

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6584521号
(P6584521)

(45) 発行日 令和1年10月2日 (2019. 10. 2)

(24) 登録日 令和1年9月13日 (2019. 9. 13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 H 19/14 (2006. 01)

C O 7 H 19/14 C S P

A 6 1 K 31/7064 (2006. 01)

A 6 1 K 31/7064

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

A 6 1 P 43/00 1 O 5

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02 (2006. 01)

A 6 1 P 35/02

請求項の数 16 (全 259 頁)

(21) 出願番号 特願2017-544584 (P2017-544584)
 (86) (22) 出願日 平成28年2月15日 (2016. 2. 15)
 (65) 公表番号 特表2018-510850 (P2018-510850A)
 (43) 公表日 平成30年4月19日 (2018. 4. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2016/050803
 (87) 国際公開番号 W02016/135582
 (87) 国際公開日 平成28年9月1日 (2016. 9. 1)
 審査請求日 平成30年8月20日 (2018. 8. 20)
 (31) 優先権主張番号 62/119, 932
 (32) 優先日 平成27年2月24日 (2015. 2. 24)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/213, 801
 (32) 優先日 平成27年9月3日 (2015. 9. 3)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 593141953
 ファイザー・インク
 アメリカ合衆国10017ニューヨーク州
 ニューヨーク市イースト・フォーティーセ
 カンド・ストリート235
 (74) 代理人 100133927
 弁理士 四本 能尚
 (74) 代理人 100137040
 弁理士 宮澤 純子
 (74) 代理人 100147186
 弁理士 佐藤 真紀
 (74) 代理人 100174447
 弁理士 龍田 美幸

最終頁に続く

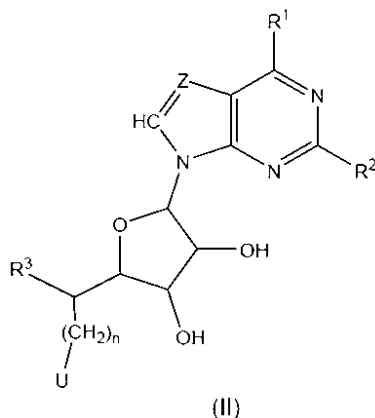
(54) 【発明の名称】 抗がん剤として有用な置換ヌクレオシド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I I) の化合物:

【化1】



またはその薬学的に許容できる塩

【式中、

R^1 は、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $N(R^4)_2$ または $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルからなる群から選択され、各 R^4 は独立に、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリールまたは5～12員ヘテロアリールであり、

R^2 は、水素、メチルまたは NH_2 であり、

R^3 は、ヒドロキシまたは NH_2 であり、

U は、($C_5 \sim C_{12}$) アリールまたは 5 ~ 12 員ヘテロアリールであり、U は、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_1 \sim C_8$) アルキル - $N(R^6)_2$ 、 $O(C_2 \sim C_8)$ アルキル - $N(R^6)_2$ 、($C_1 \sim C_8$) ハロアルキル、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_8$) アルコキシ、ハロゲン、($C_5 \sim C_{12}$) アリール、5 ~ 12 員ヘテロアリール、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクリル、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ および SO_2R^6 からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、各 R^6 は独立に、水素、($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_1 \sim C_8$) アルキル - $N(R^7)_2$ であり、各 R^7 は、水素または ($C_1 \sim C_8$) アルキル、($C_5 \sim C_{12}$) アリール、5 ~ 12 員ヘテロアリール、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキルまたは 3 ~ 12 員ヘテロシクリルであるか、または 2 個の R^6 は一緒に、N、O および S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 6 員複素環式環を形成しており、

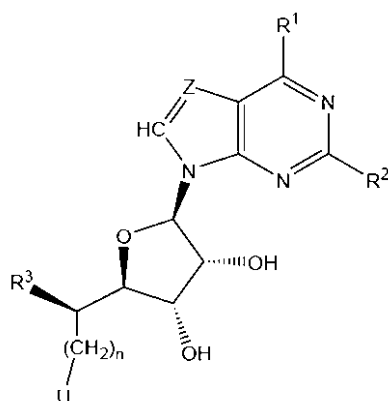
Z は、 $CR^{1,2}$ であり、各 $R^{1,2}$ は、水素、($C_1 \sim C_8$) アルキルまたはハロゲンであり、

n は、0 ~ 1 である]。

【請求項 2】

式 (II) が、下式：

【化 2】

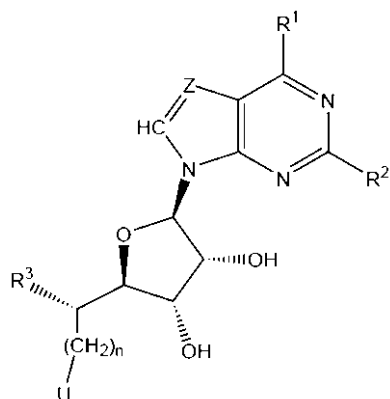


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式 (II) が、下式：

【化 3】

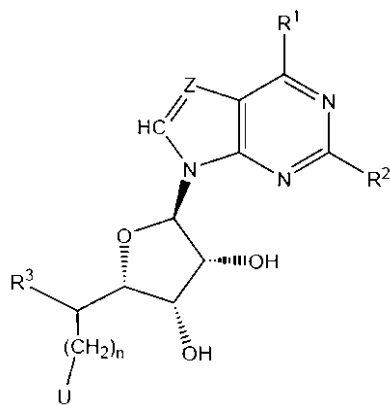


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 (II) が、下式：

【化 4】



10

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 が、 NH_2 であり、 Z が、 CF であり、 R^2 が、水素であり、 R^3 が、ヒドロキシであり、 n が、0 である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できる塩。

【請求項 6】

R^1 が、 NH_2 であり、 Z が、 CH であり、 R^2 が、水素であり、 R^3 が、ヒドロキシであり、 n が、0 である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に

20

【請求項 7】

R^1 が、 CH_3 であり、 Z が、 CH であり、 R^2 が、水素であり、 R^3 が、ヒドロキシであり、 n が、0 である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できる塩。

【請求項 8】

R^1 が、 CH_3 であり、 Z が、 CF であり、 R^2 が、水素であり、 R^3 が、ヒドロキシであり、 n が、0 である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できる塩。

【請求項 9】

R^1 が、 CH_3 であり、 Z が、 CH であり、 R^2 が、 NH_2 であり、 R^3 が、ヒドロキシであり、 n が、0 である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できる塩。

30

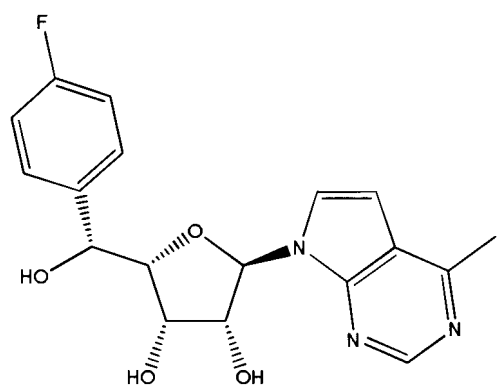
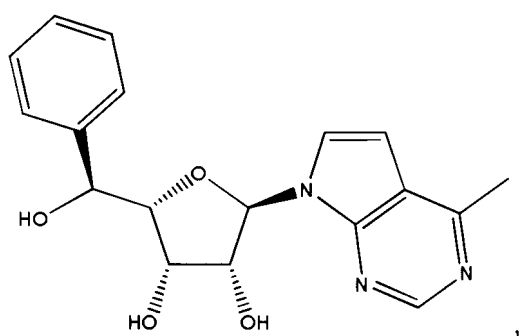
【請求項 10】

R^1 が、 CH_3 であり、 Z が、 CH であり、 R^2 が、 CH_3 であり、 R^3 が、ヒドロキシであり、 n が、0 である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できる塩。

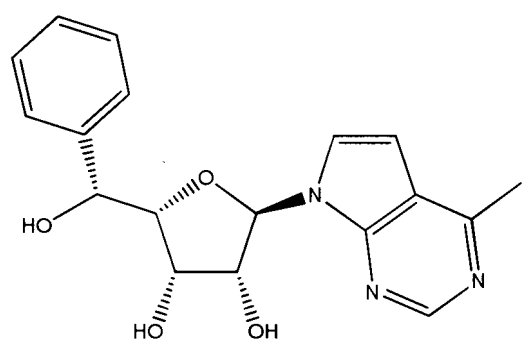
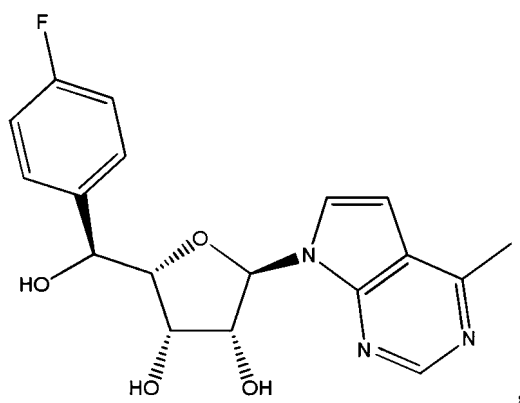
【請求項 11】

下式から選択される化合物：

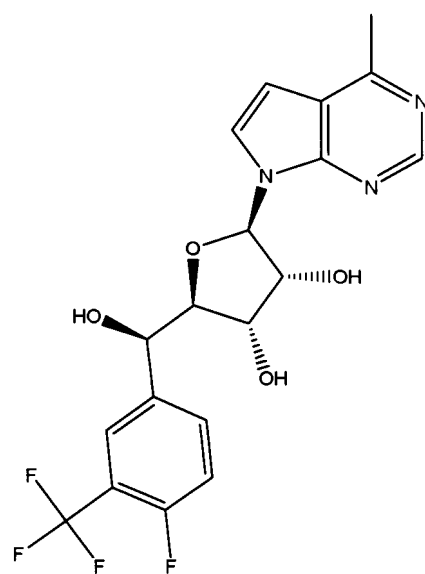
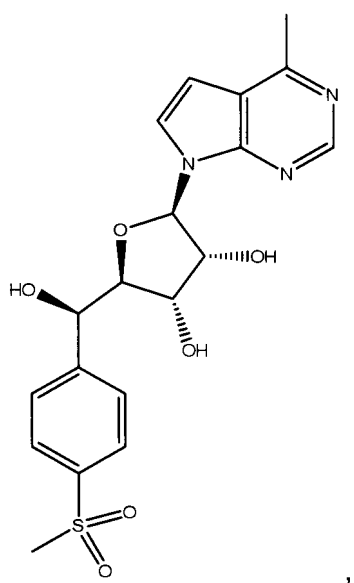
【化 5 - 1】



10



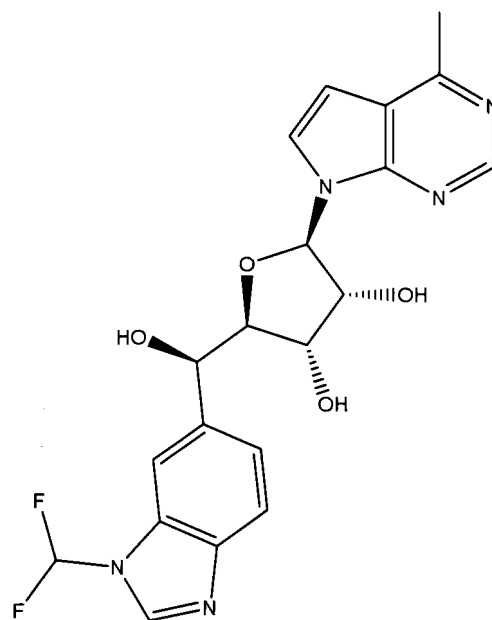
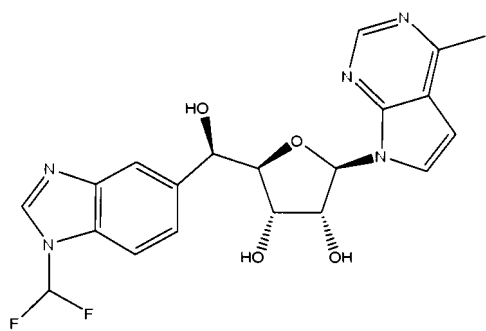
20



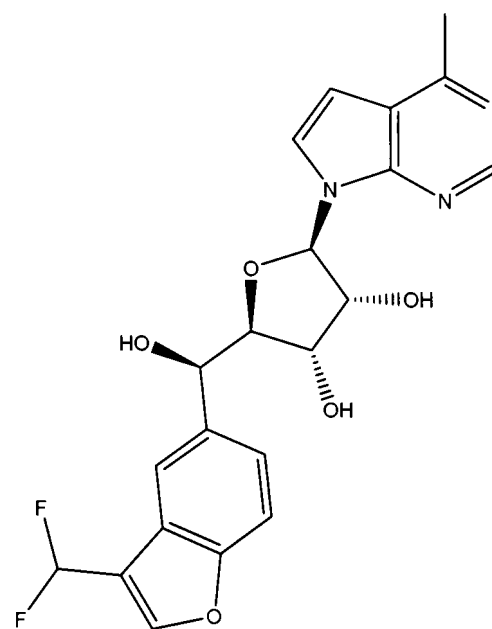
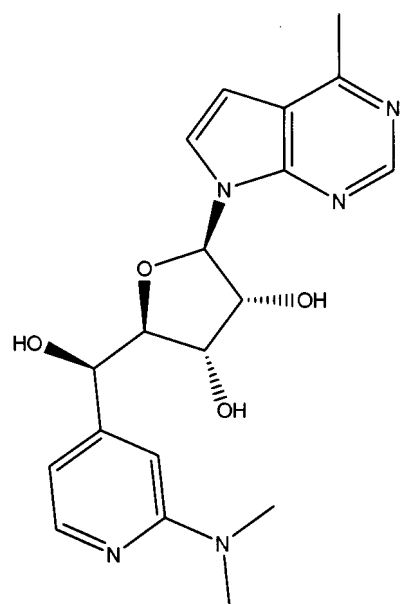
30

40

【化 5 - 2】



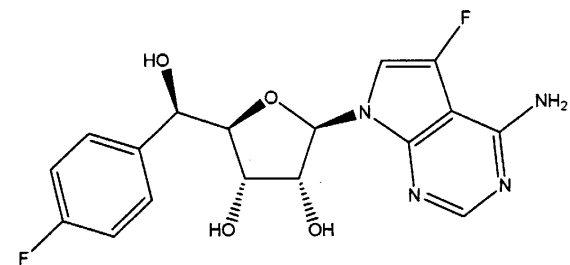
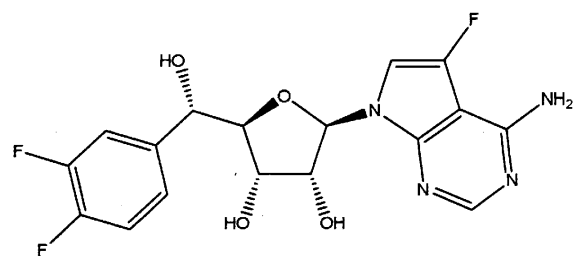
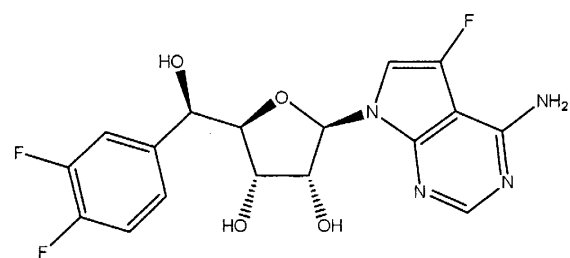
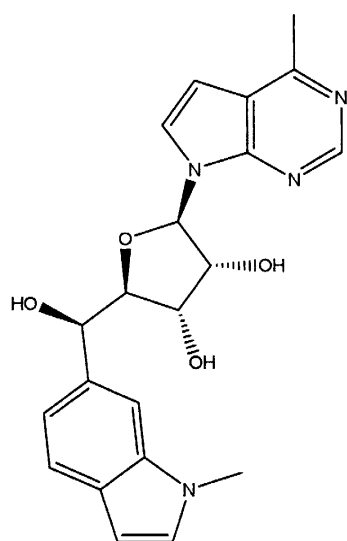
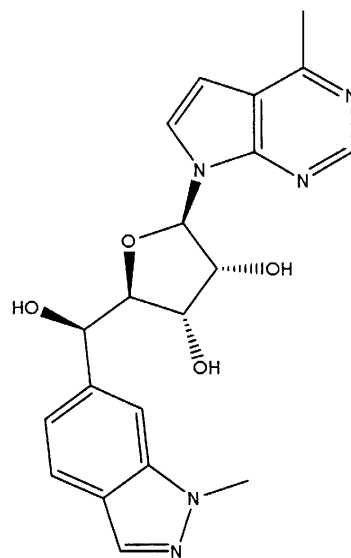
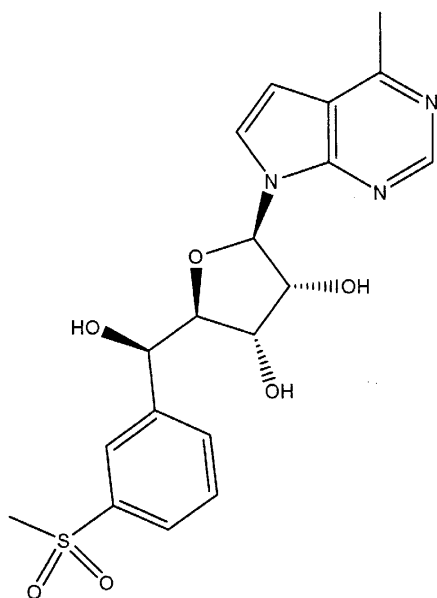
10



20

30

【化 5 - 3】



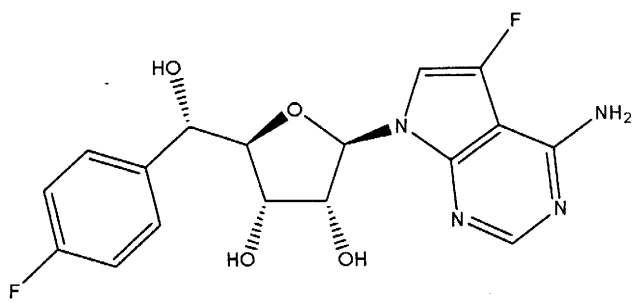
10

20

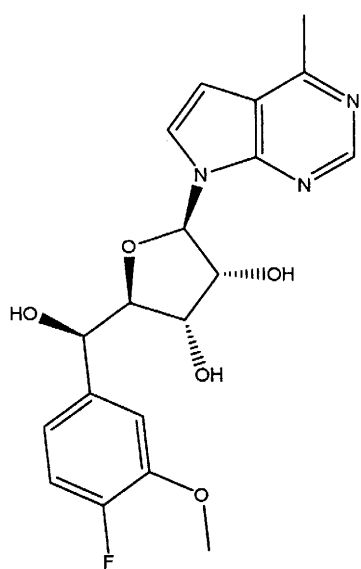
30

40

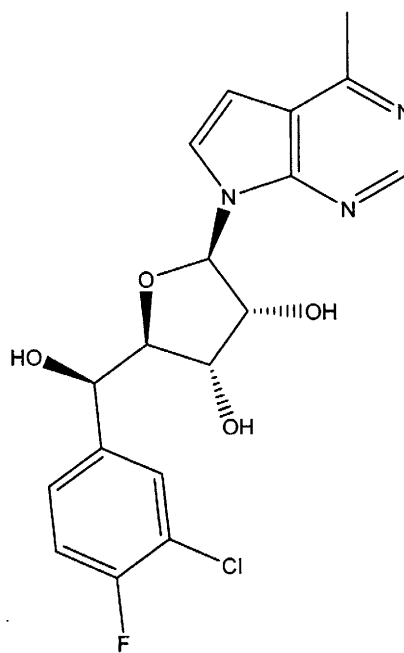
【化 5 - 4】



10

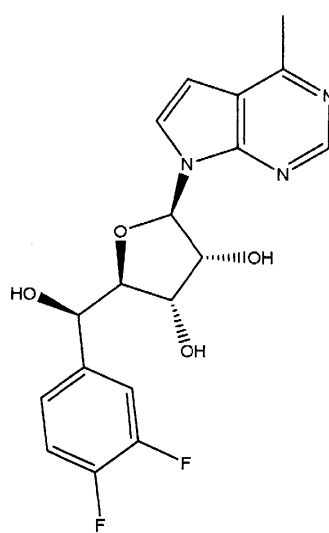
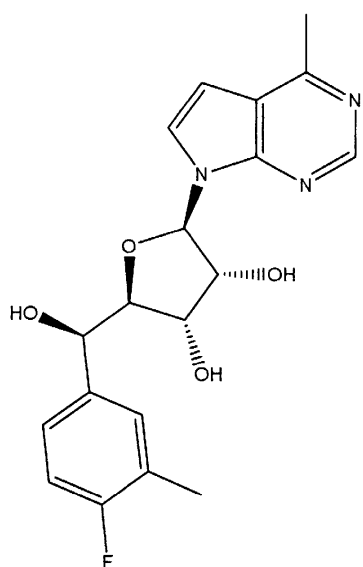


20

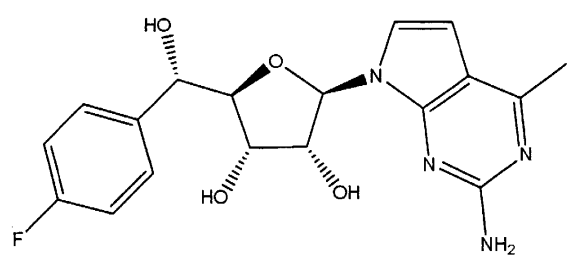
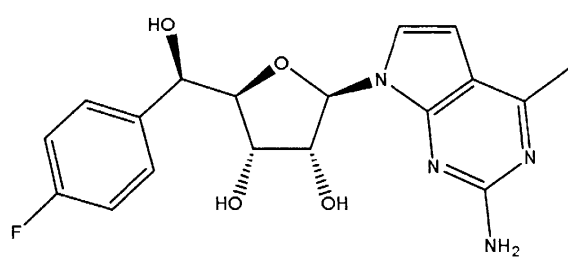


30

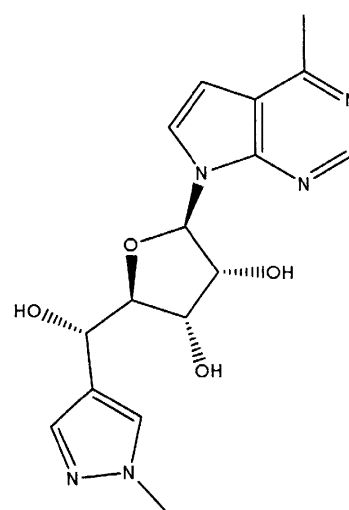
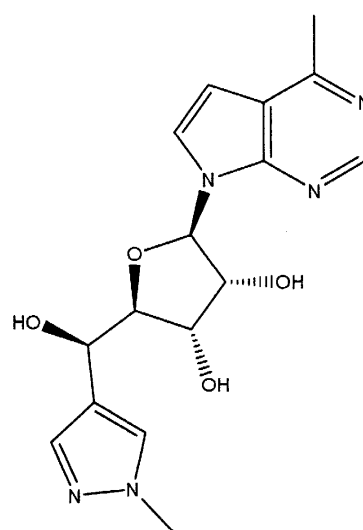
【化 5 - 5】



10



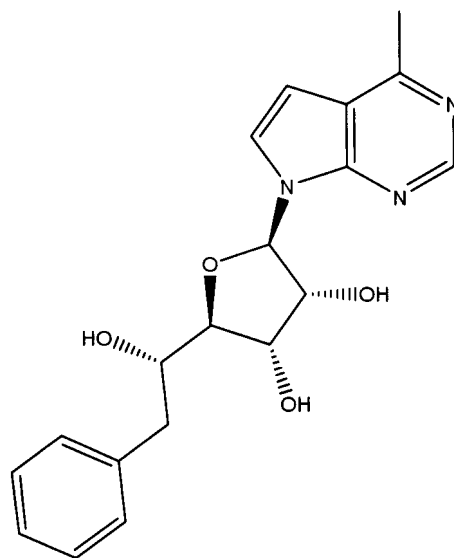
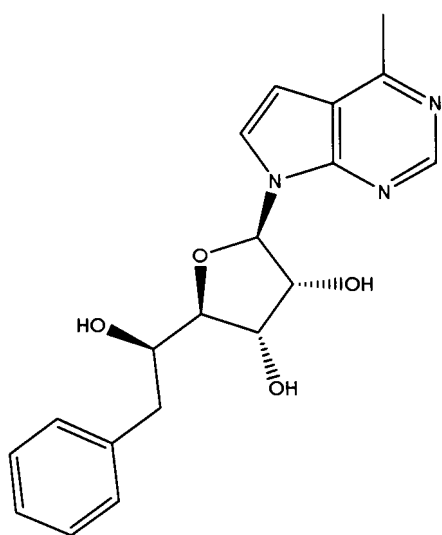
20



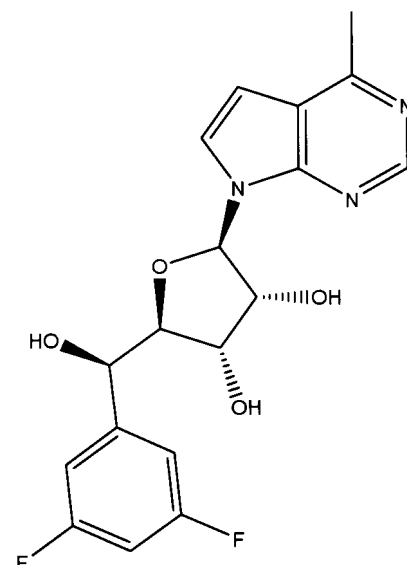
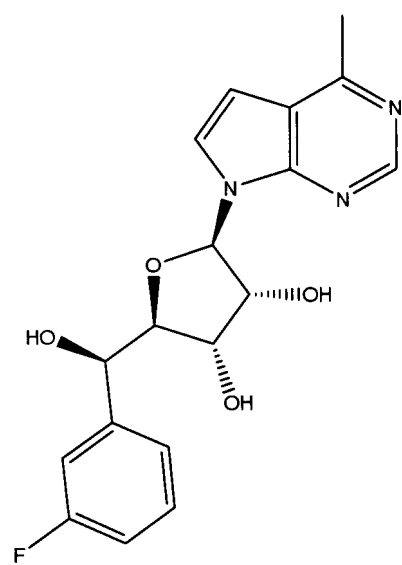
30

40

【化 5 - 6】



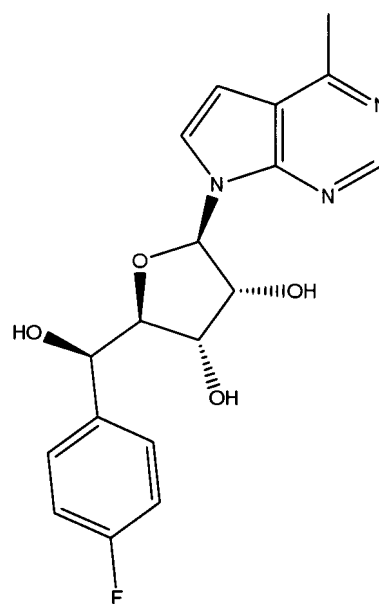
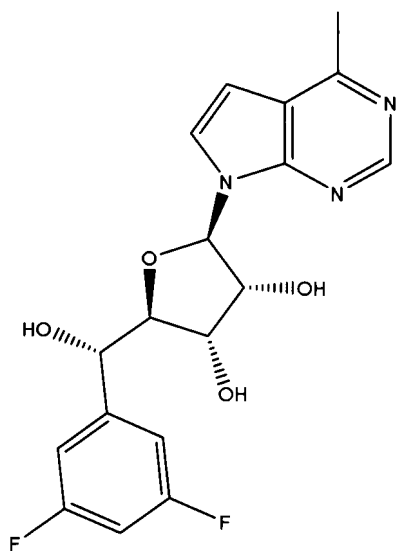
10



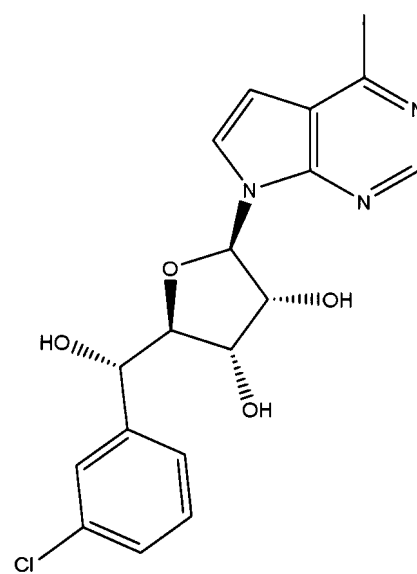
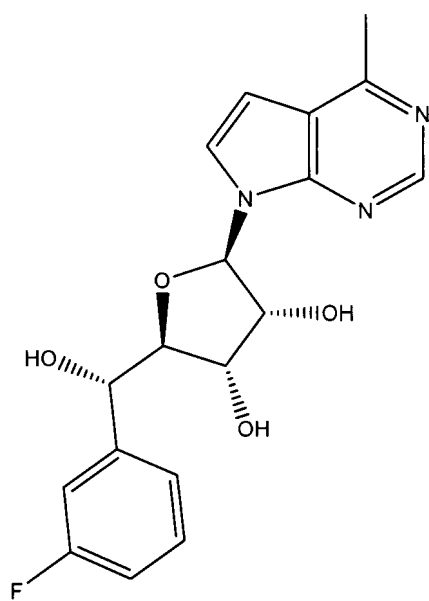
20

30

【化 5 - 7】



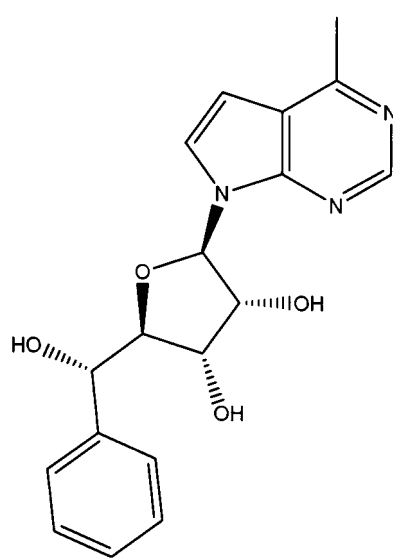
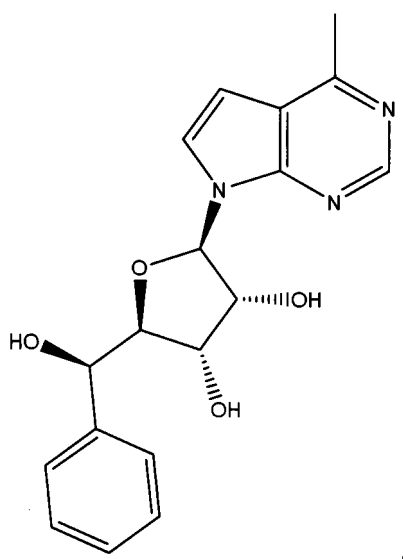
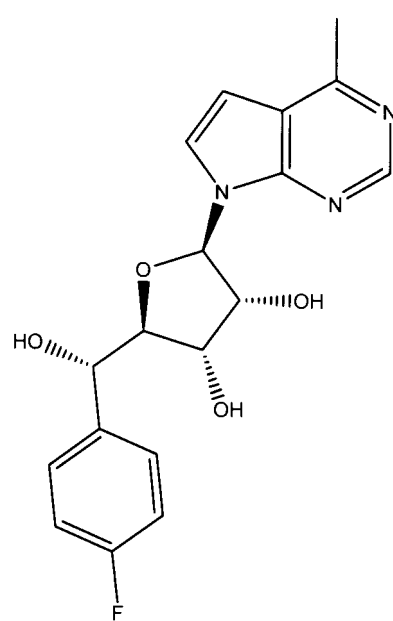
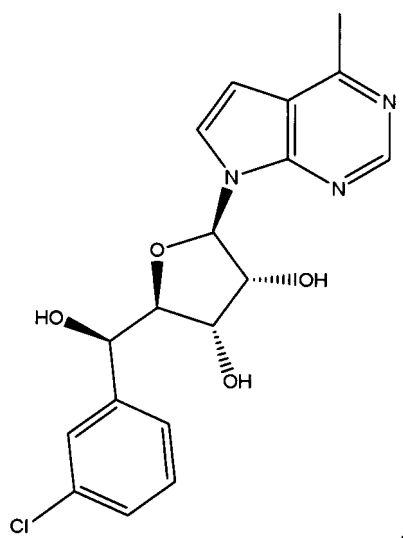
10



20

30

【化 5 - 8】

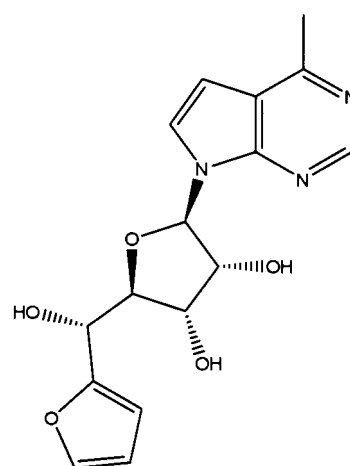
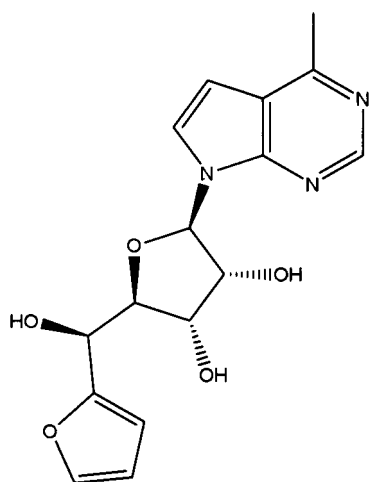


10

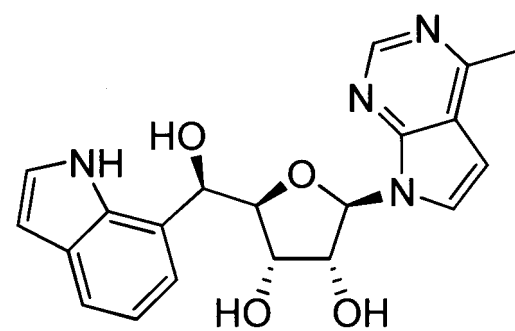
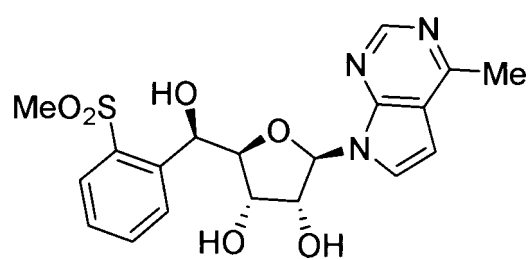
20

30

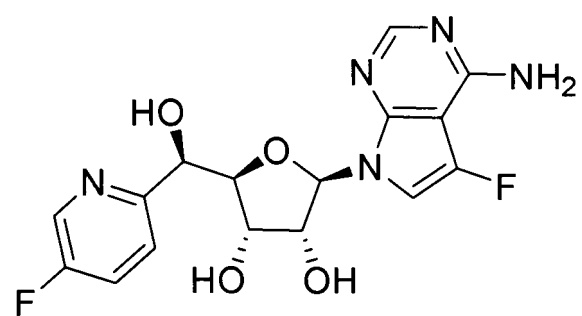
【化 5 - 9】



10

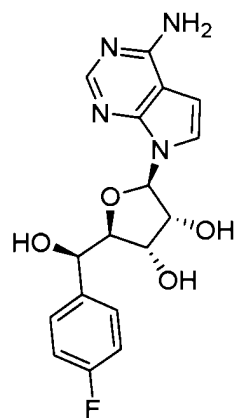
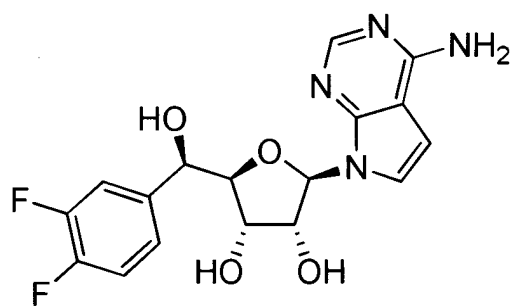


20

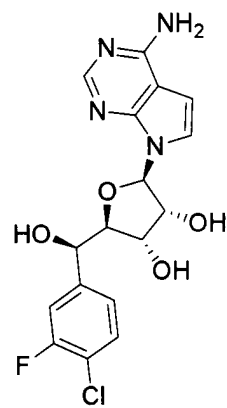
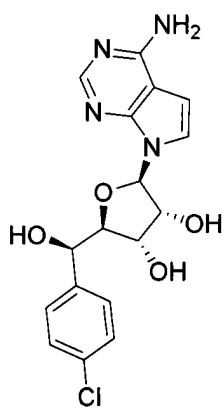


30

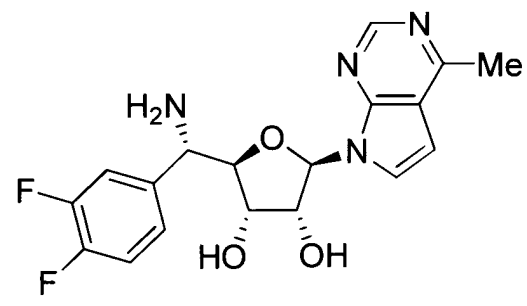
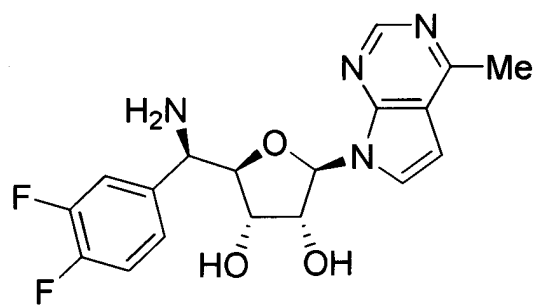
【化 5 - 1 0】



10

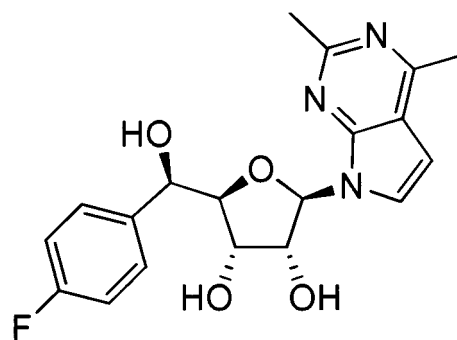
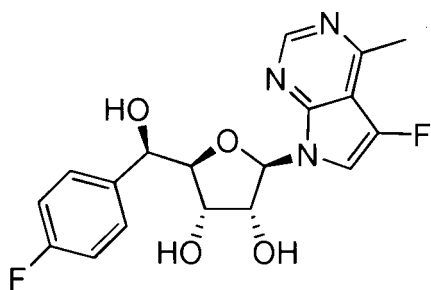


20



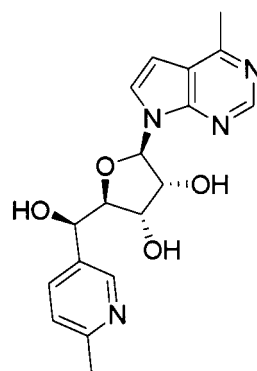
30

【化 5 - 1 1】

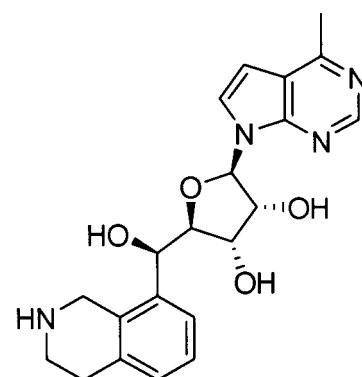
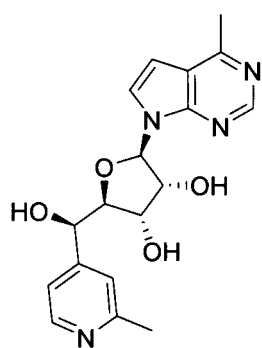


10

20

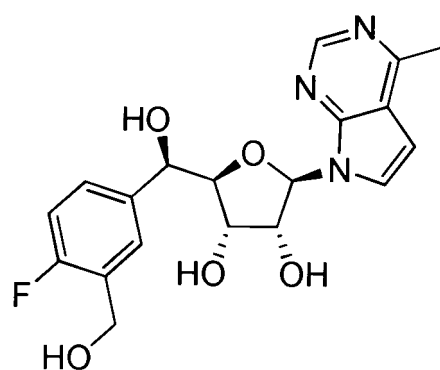
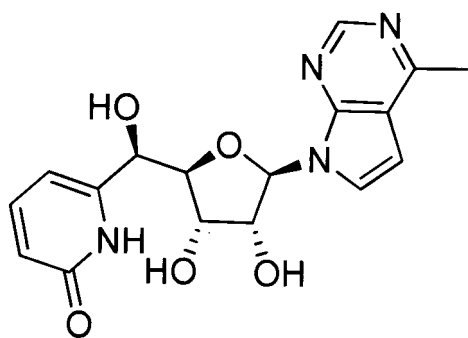


30

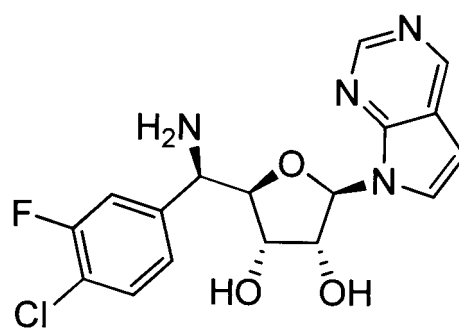
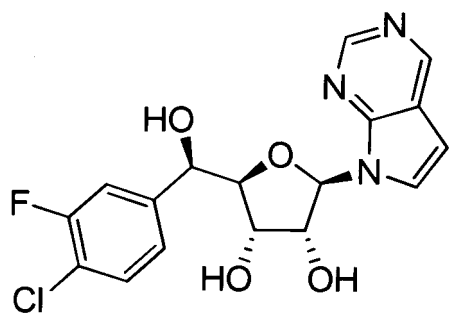


40

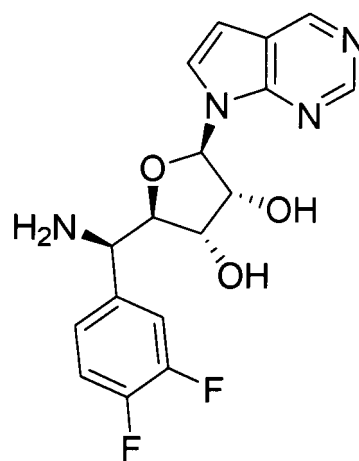
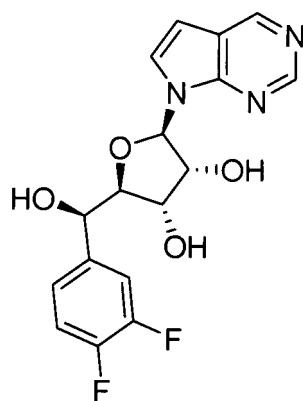
【化 5 - 1 2】



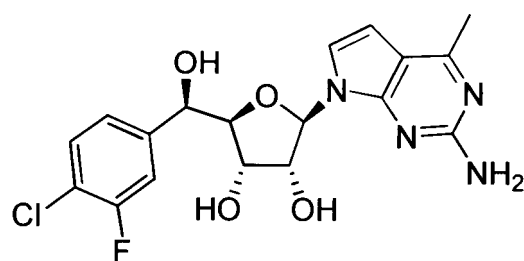
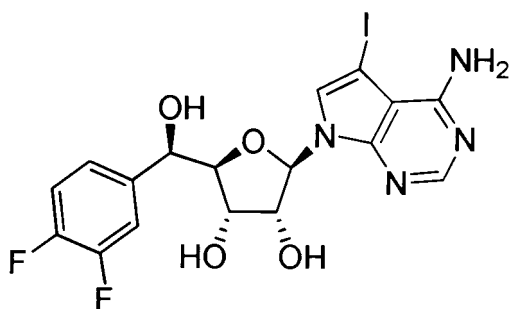
10



20

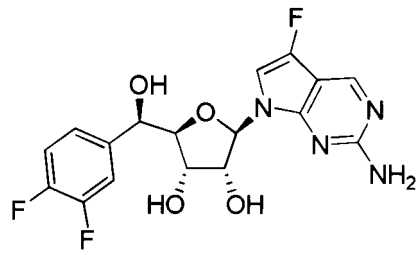


30

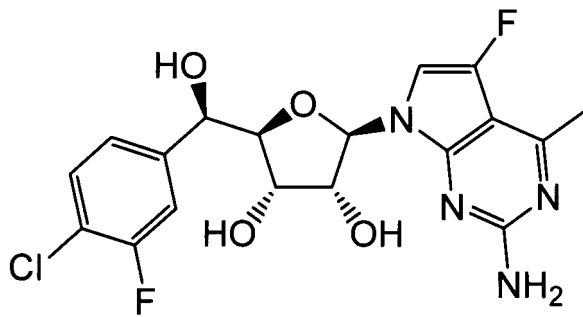


40

【化 5 - 1 3】



10



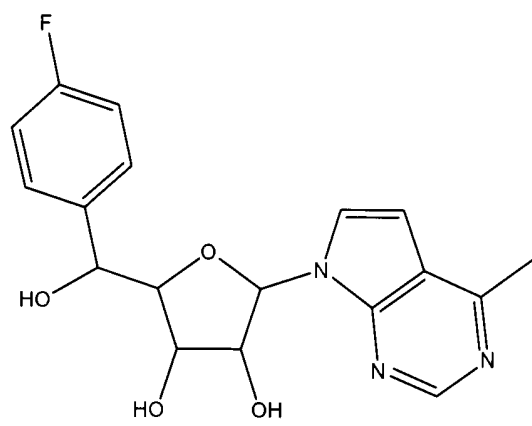
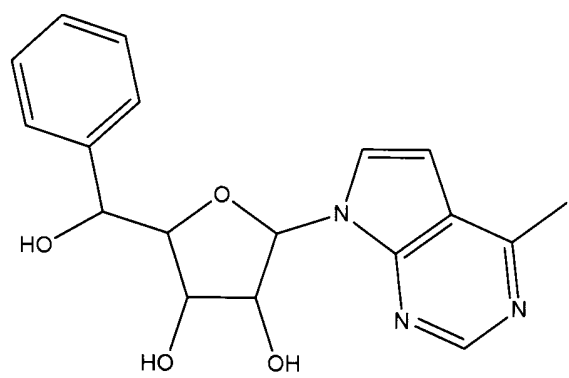
20

またはその薬学的に許容できる塩。

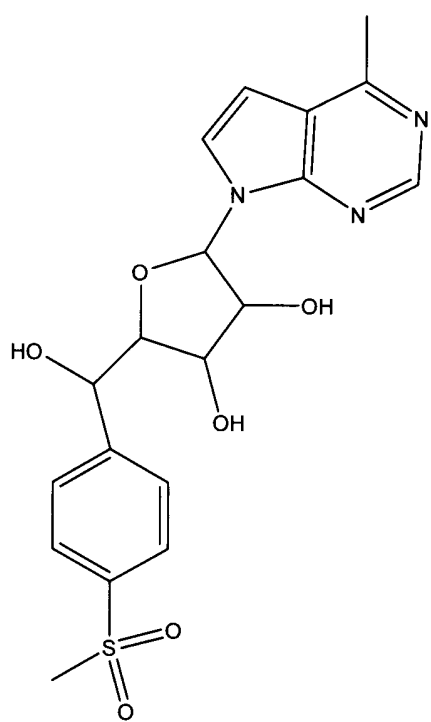
【請求項 1 2】

下式から選択される化合物：

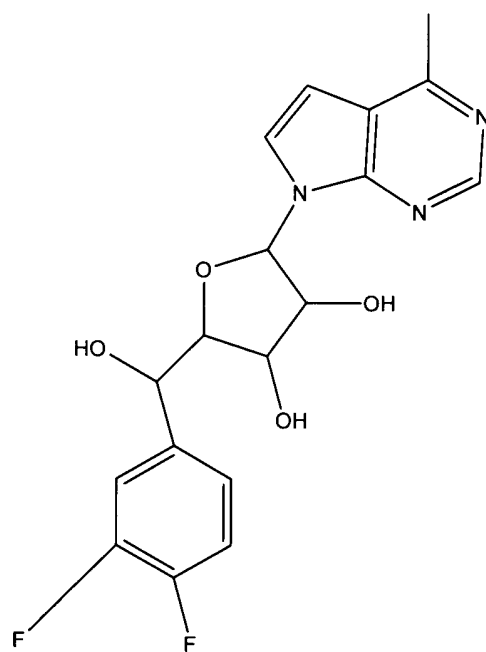
【化 6 - 1】



10

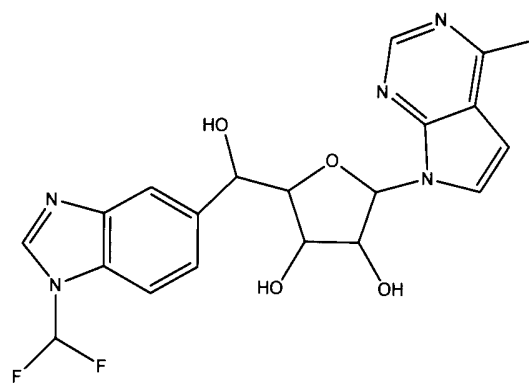
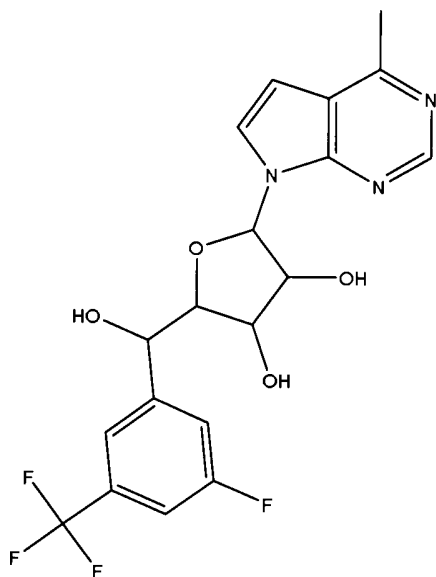


20

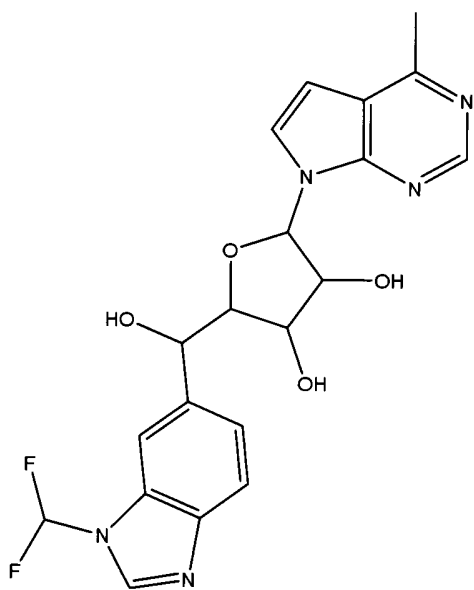


30

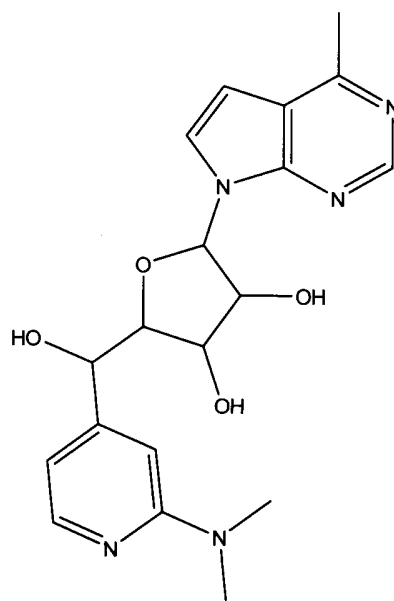
【化 6 - 2】



10

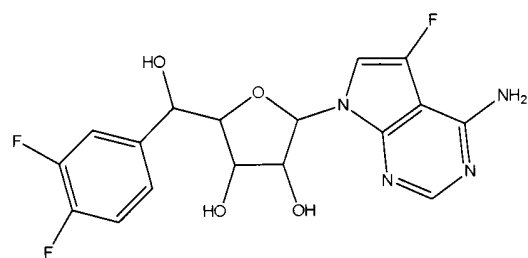
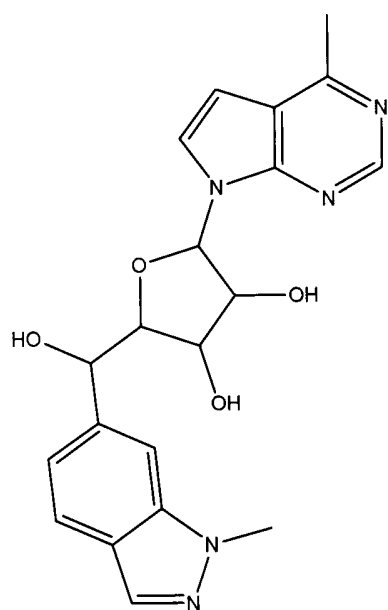
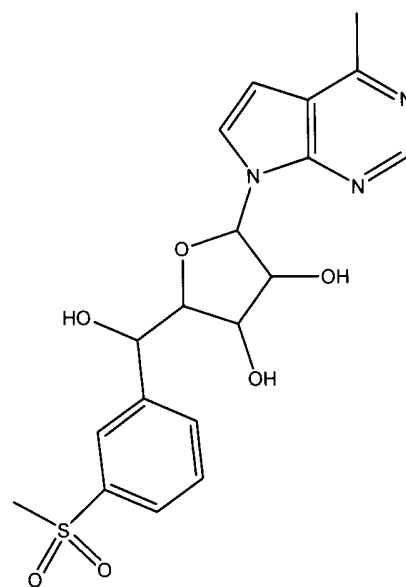
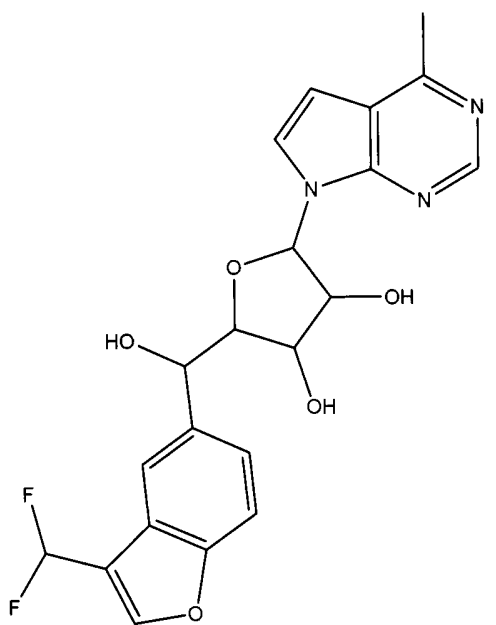


20

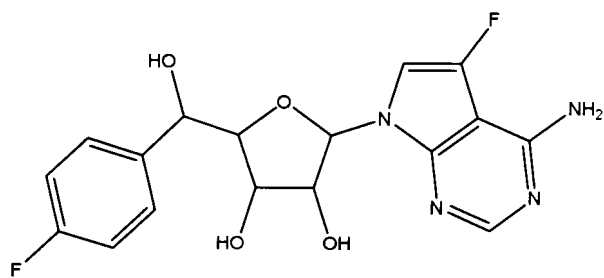


30

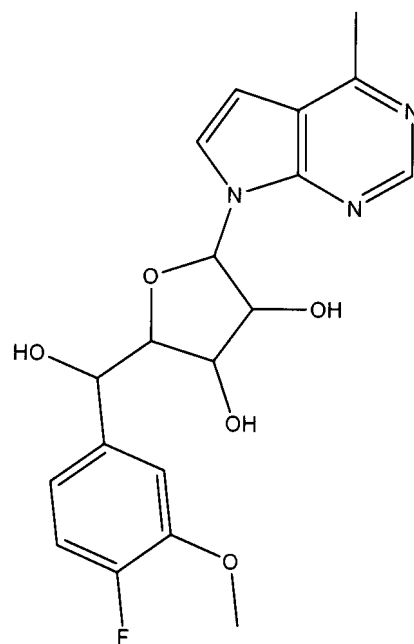
【化 6 - 3】



【化 6 - 4】

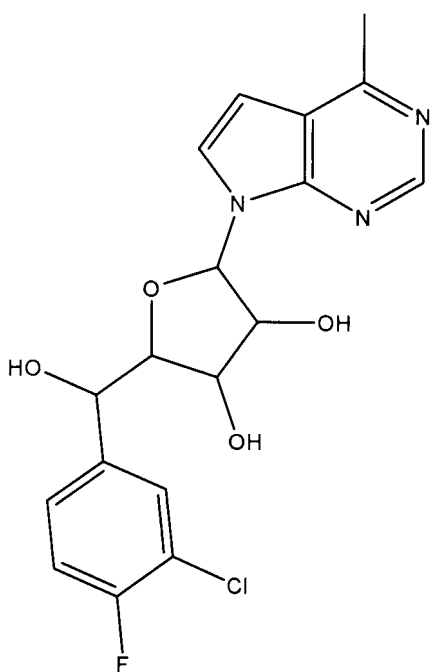


,

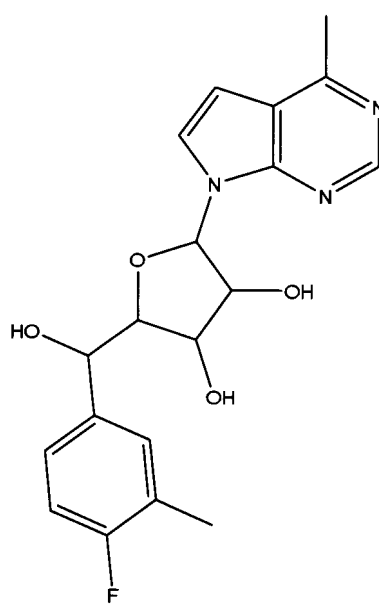


10

,



,

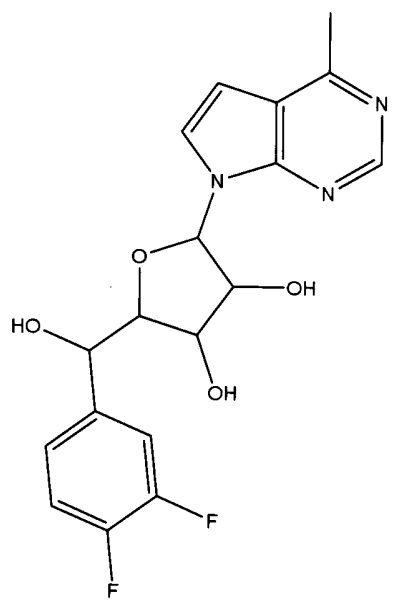


,

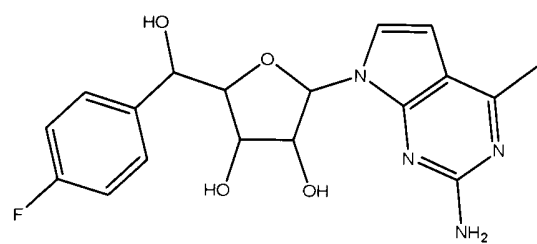
20

30

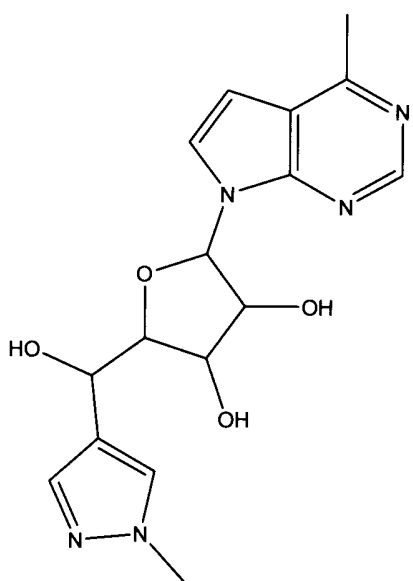
【化 6 - 5】



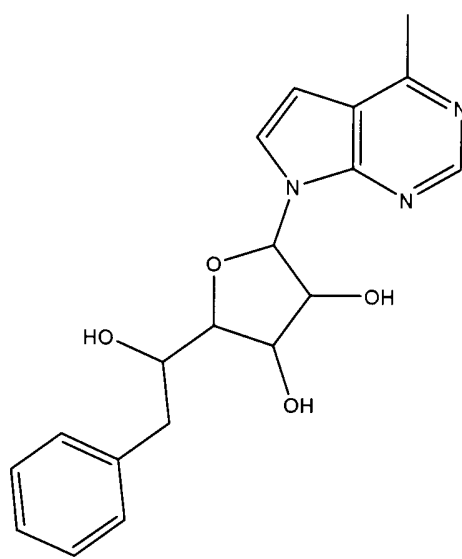
10



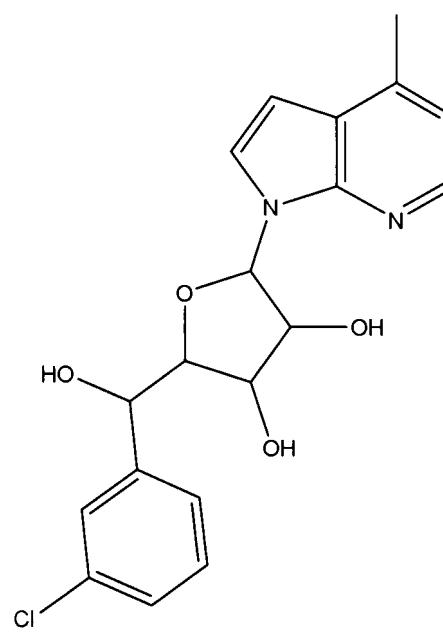
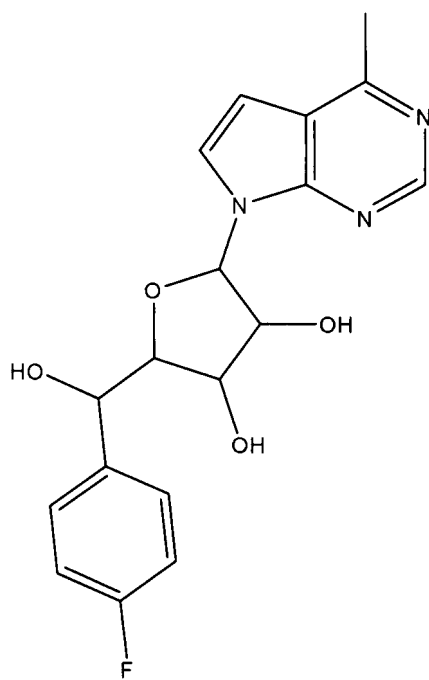
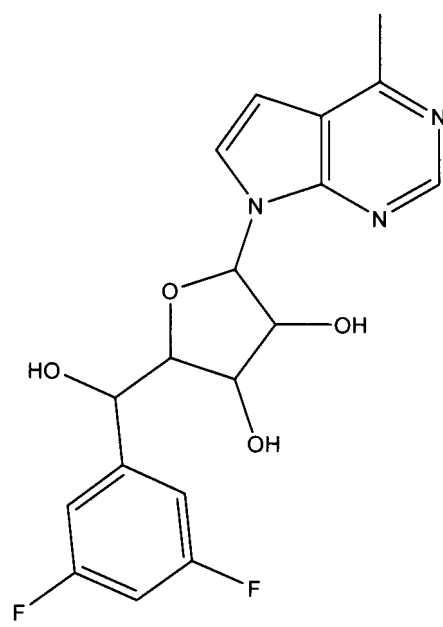
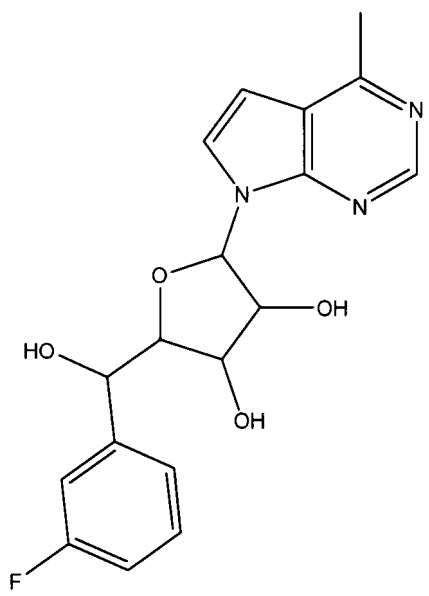
20



30



【化 6 - 6】

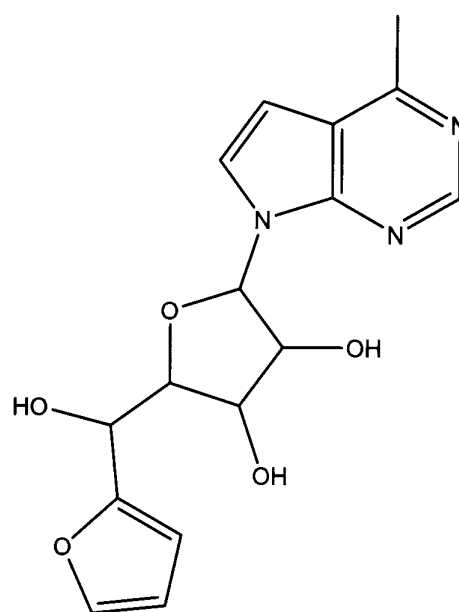
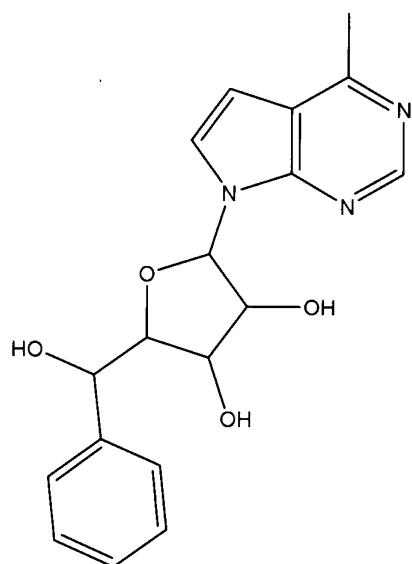


10

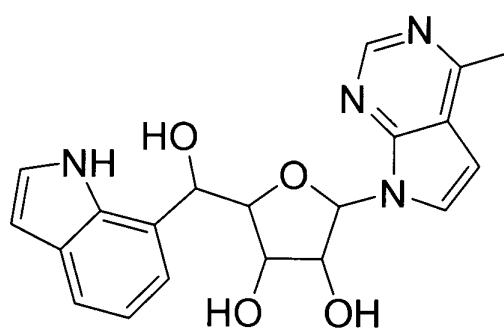
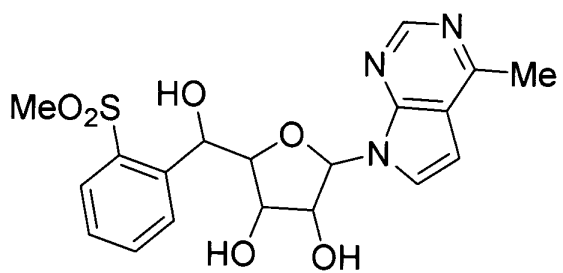
20

30

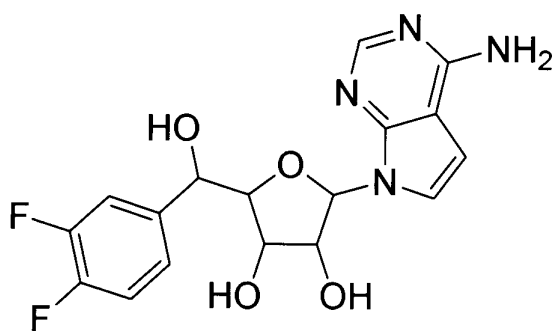
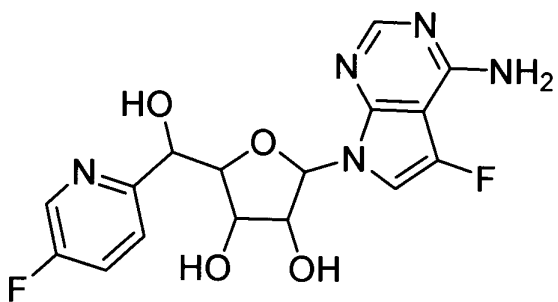
【化 6 - 7】



10

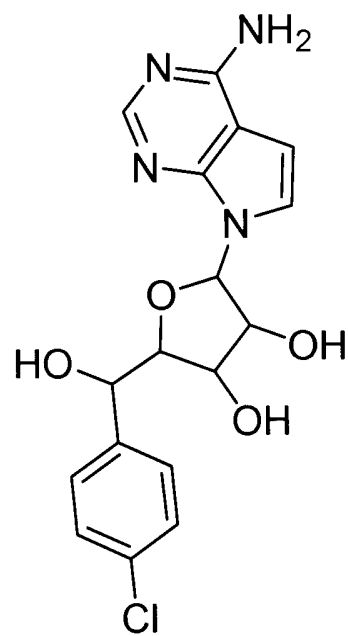
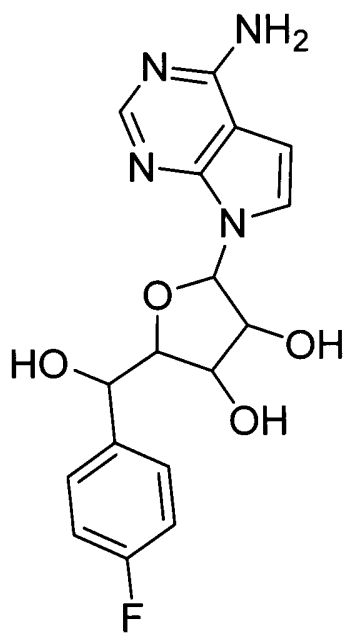


20

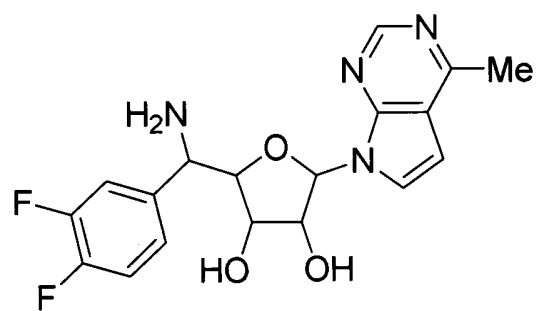
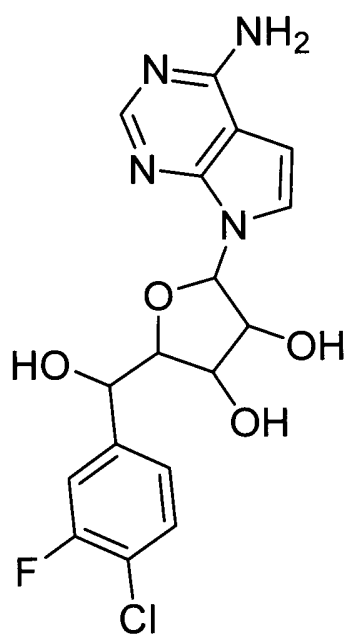


30

【化 6 - 8】



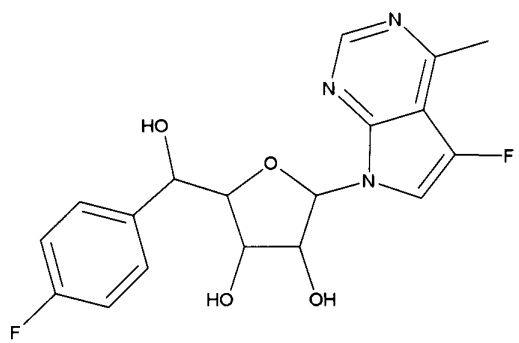
10



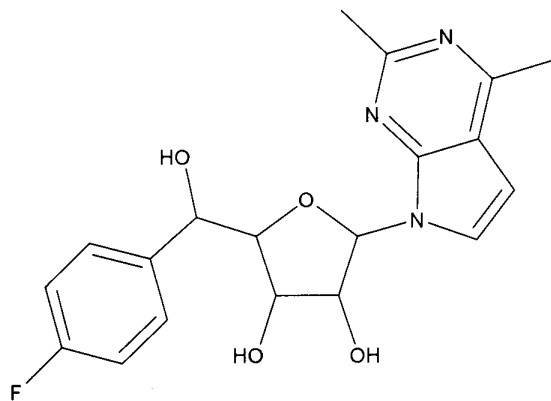
20

30

【化 6 - 9】

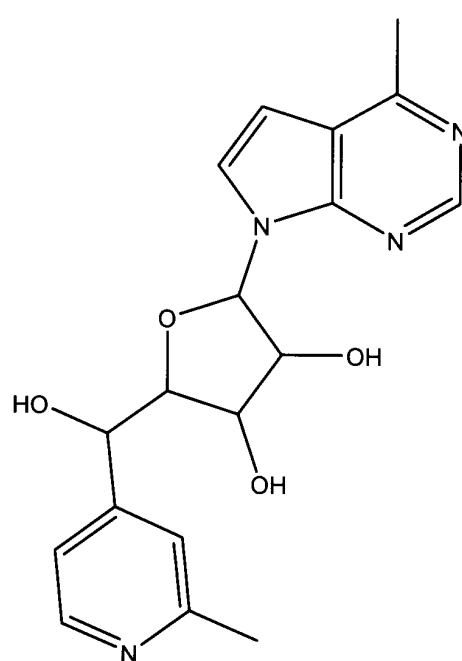
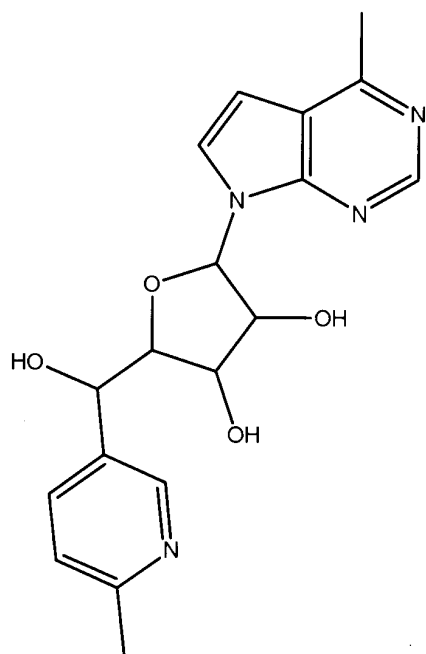


10

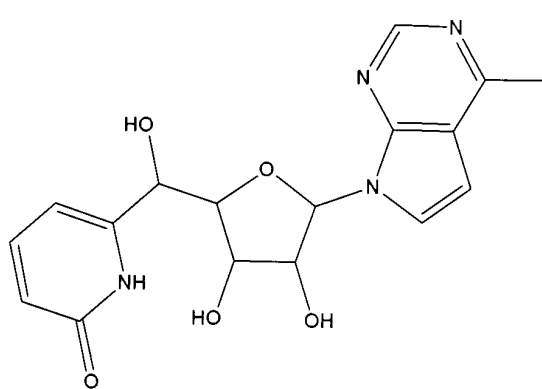
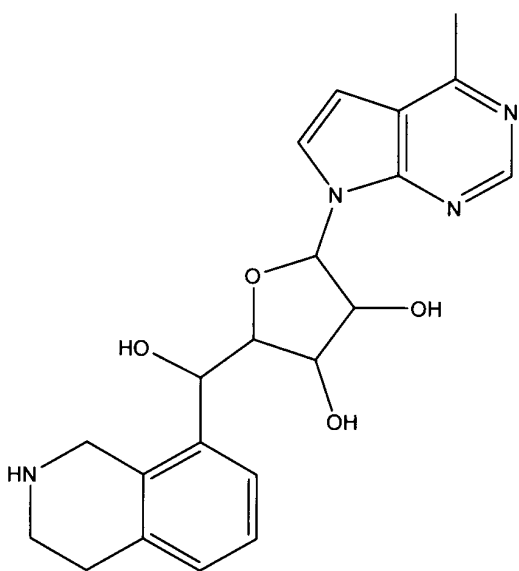


20

【化 6 - 1 0】



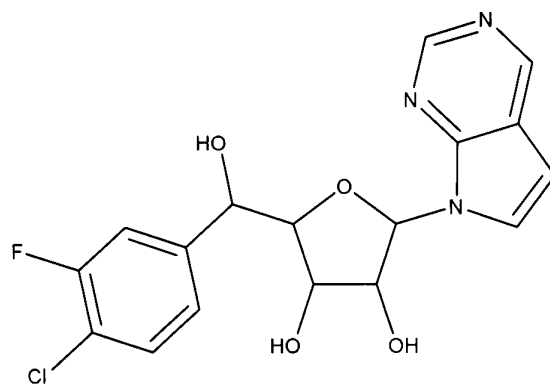
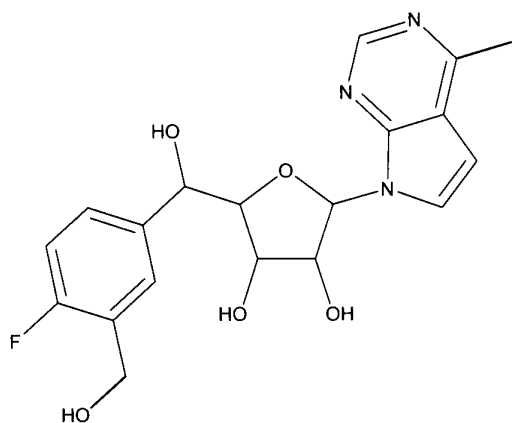
10



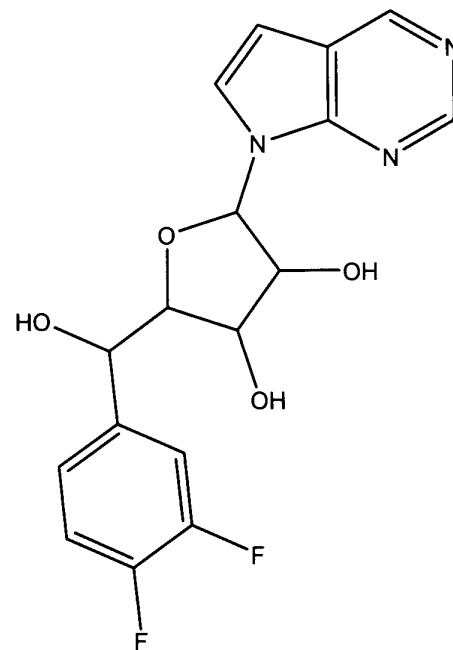
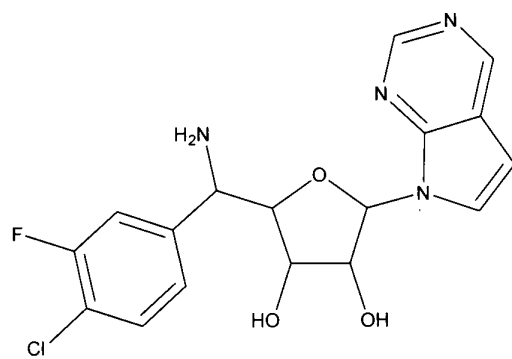
20

30

【化 6 - 1 1】

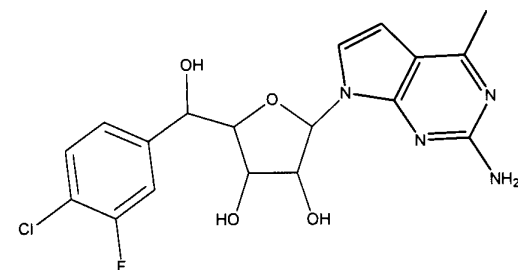
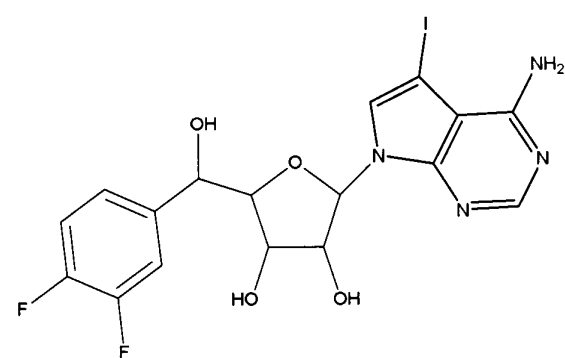


10



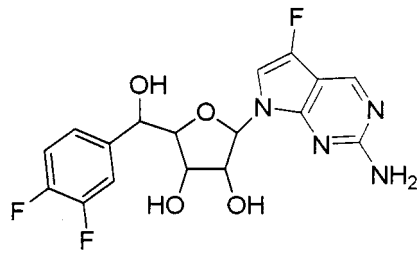
20

30

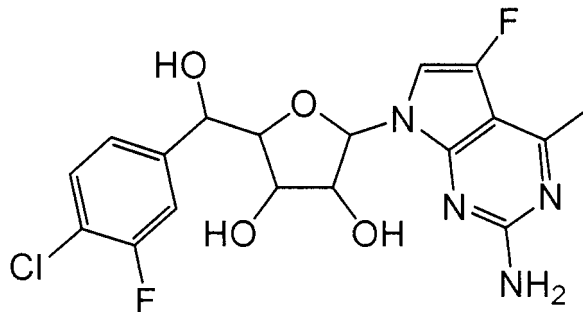


40

【化 6 - 1 2】



10



20

またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 1 3】

請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩、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 1 4】

異常な細胞増殖を処置するために用いられる、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

異常な細胞増殖が、がんである、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 1 6】

がんが、肺がん、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、皮膚もしくは眼内黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門領域のがん、胃がん、結腸がん、乳がん、ファロピウス管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、食道がん、小腸がん、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟部組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、前立腺がん、慢性もしくは急性白血病、リンパ球性リンパ腫、膀胱がん、腎臓もしくは尿管がん、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性 CNS リンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹膠腫、または下垂体腺腫である、請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本発明は、哺乳類におけるがんなどの異常な細胞増殖の処置において有用な新規のヌクレオシド誘導体に関する。本発明はまた、哺乳類、特に、ヒトにおける異常な細胞増殖の処置においてそのような化合物を使用する方法、および抗がん剤としての医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

メチル化によるアルギニン残基の翻訳後修飾は、クロマチンリモデリング、遺伝子転写、タンパク質翻訳、シグナル伝達、RNA スプライシング、および細胞増殖を含む多くの

50

重要な細胞プロセスに重要である。アルギニンメチル化は、プロテインアルギニンメチルトランスフェラーゼ (PRMT) 酵素によって触媒される。全部で9つのPRMTメンバーが存在し、8つが、標的基質に対する酵素活性を報告している。

【0003】

酵素のプロテインアルギニンメチルトランスフェラーゼ (PRMT) ファミリーは、標的タンパク質上でメチル基をアルギニン残基に移動させるために、S-アデノシルメチオニン (SAM) を利用する。I型PRMTは、モノメチルアルギニンおよび非対称性ジメチルアルギニンの形成を触媒するが、II型PRMTは、モノメチルアルギニンおよび対称性ジメチルアルギニンを触媒する。PRMT5は、II型酵素であり、SAMからアルギニンの2個の - グアニジノ窒素原子へとメチル基を2回移動させて、タンパク質基質の - NG、N' Gジ対称性メチル化をもたらす。

10

【0004】

PRMT5タンパク質は、核および細胞質の両方において見出されており、ヒストン、転写因子、およびスプライセオソームタンパク質などの複数のタンパク質基質を有する。PRMT5は、結合パートナー、Mep50 (メチロソームプロテイン50) を有し、複数のタンパク質複合体において機能する。PRMT5は、クロマチンリモデリング複合体 (SWI/SNF、NuRD) と関連し、ヒストンのメチル化を介して、腫瘍抑制因子を含む発生、細胞増殖、および分化に関係する遺伝子を後成的に制御する (Karkhanis, V. ら、Versatility of PRMT5 Induced Methylation in Growth Control and Development, Trends Biochem Sci 36 (12) 633~641 (2011))。PRMT5はまた、PRMT5を動員するタンパク質複合体と会合して、数種の転写因子、p53 (Jansson, M. ら、Arginine Methylation Regulates the p53 Response, Nat. Cell Biol. 10, 1431~1439 (2008)) ; E2F1 (Zheng, S. ら、Arginine Methylation-Dependent Reader-Writer Interplay Governs Growth Control by E2F-1, Mol Cell 52 (1), 37~51 (2013)) ; HOXA9 (Bandyopadhyay, S. ら、HOXA9 Methylation by PRMT5 is Essential for Endothelial Cell Expression of Leukocyte Adhesion Molecules, Mol. Cell. Biol. 32 (7) : 1202~1213 (2012)) ; および NF- κ B (Wei, H. ら、PRMT5 dimethylates R30 of the p65 Subunit to Activate NF- κ B, PNAS 110 (33), 13516~13521 (2013)) をメチル化することによって、遺伝子発現を制御する。細胞質では、PRMT5は、RNAスプライシング (Smタンパク質)、ゴルジアセンブリ (gm130)、リボソーム生合成 (RPS10)、piRNA媒介性遺伝子サイレンシング (Piwiタンパク質)、およびEGFRシグナル伝達を含む他の細胞機能に関係する基質の多様なセットを有する (Karkhanis, 2011)。

20

30

40

【0005】

PRMT5に関する追加の書類には、下記が含まれる：Aggarwal, P. ら (2010) Nuclear Cyclin D1/CDK4 Kinase Regulates CUL4B Expression and Triggers Neoplastic Growth via Activation of the PRMT5 Methyltransferase, Cancer Cell 18: 329~340 ; Bao, X. ら、Overexpression of PRMT5 Promotes Tumor Cell Growth and is Associated with Poor Disease Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer, J Histochem Cytochem 61:

50

206~217(2013); Cho E.ら、Arginine Methylation Controls Growth Regulation by E2F1、EMBO J. 31(7) 1785~1797(2012); Gu, Z.ら、Protein Arginine Methyltransferase 5 Functions in Opposite Ways in the Cytoplasm and Nucleus of Prostate Cancer Cells、PLOS One 7(8) e44033 (2012); Gu, Z.ら、Protein Arginine Methyltransferase 5 is Essential for Growth of Lung Cancer Cells、Biochem J. 446:235~241(2012); Kim, J.ら、Identification of Gastric Cancer Related Genes Using a cDNA Microarray Containing Novel Expressed Sequence Tags Expressed in Gastric Cancer Cells、Clin Cancer Res. 11(2) 473~482(2005); Nicholas, C.ら、PRMT5 is Upregulated in Malignant and Metastatic Melanoma and Regulates Expression of MITF and p27(Kip1)、PLOS One 8(9) e74710(2012); Powers, M.ら、Protein Arginine Methyltransferase 5 Accelerates Tumor Growth by Arginine Methylation of the Tumor Suppressor Programmed Cell Death 4、Cancer Res. 71(16) 5579~5587(2011); Wang, L.ら、Protein Arginine Methyltransferase 5 Suppresses the Transcription of the RB Family of Tumor Suppressors in Leukemia and Lymphoma Cells、Mol. Cell Biol. 28(20)、6262~6277(2008)。

【0006】

PRMT5は、多くのがんにおいて過剰発現され、B細胞リンパ腫および白血病(Wang、2008)ならびに次の充実性腫瘍：胃(Kim 2005)食道(Aggarwal、2010)、乳房(Powers、2011)、肺(Gu、2012)、前立腺(Gu、2012)、黒色腫(Nicholas 2012)、結腸(Cho、2012)、および卵巣(Bao、2013)を含む患者サンプルおよび細胞系において観察されている。これらのがんの多くにおいて、PRMT5の過剰発現は、不良な予後と関連した。PRMT5基質の異常なアルギニンメチル化は、がんに加えて、代謝障害、炎症性および自己免疫疾患、ならびに異常ヘモグロビン症などの他の適応症に関連づけられている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

様々な生物学的プロセスの調節におけるその役割を考えると、PRMT5は、低分子阻害薬でモジュレートするための魅力的な標的である。今日までに、有効なPRMT5阻害薬はほとんど開発されておらず、臨床に入っているPRMT5阻害薬はない。

【課題を解決するための手段】

【0008】

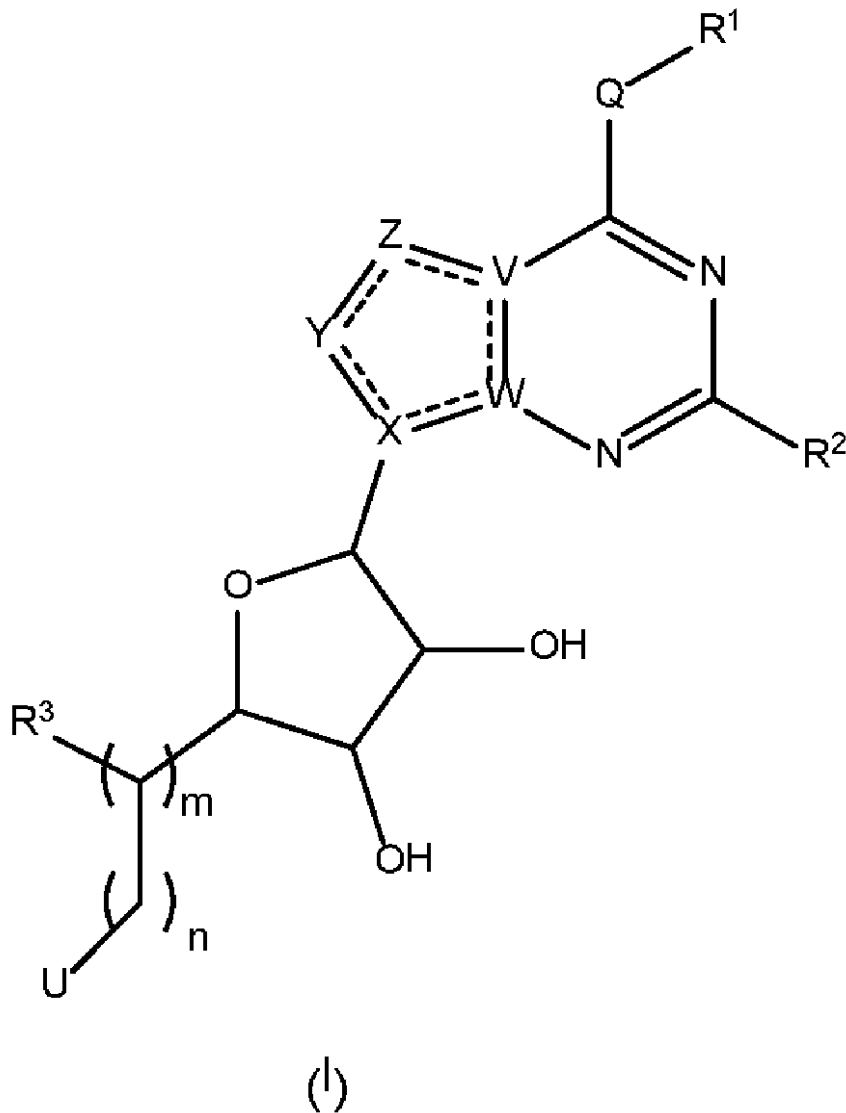
下記の本発明の化合物の実施形態のそれぞれを、それと組み合わせられる実施形態と矛盾することなく、本明細書に記載の本発明の化合物の任意の他の実施形態と組み合わせることができる。さらに、本発明を記載する以下の実施形態のそれぞれは、その範囲内に、本発明の化合物の薬学的に許容できる塩を企図している。したがって、「またはその薬学的に許容できる塩」という語句は、本明細書に記載の化合物すべての記載において暗示されている。

【 0 0 0 9 】

本発明は、式 (I) の化合物：

【 0 0 1 0 】

【 化 1 】



(I)

またはその薬学的に許容できる塩

[式中、

R¹ は、(C₁ ~ C₈) アルキル、(C₁ ~ C₈) ハロアルキル、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₈) アルコキシ、(C₅ ~ C₁₂) アリール、5 ~ 12 員ヘテロアリール、(C₃ ~ C₁₀) シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクリル、OR⁴、SR⁴ および N(R⁴)₂ からなる群から選択され、各 R⁴ は独立に、A - R¹⁻⁴ であり、A は、存在しないか、(C₁ ~ C₃) アルキル、-C(O)- または -SO₂- であり、R¹⁻⁴ は、水素、(C₁ ~ C₈) アルキル、(C₅ ~ C₁₂) アリール、5 ~ 12 員ヘテロアリール、(C₃ ~ C₁₀) シクロアルキルまたは 3 ~ 12 員ヘテロシクリルであるか、または 2 個の R⁴ は一緒に、N、O および S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 6 員複素環式環を形成しており、

R² は、水素、ハロゲン、(C₁ ~ C₈) アルキル、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₈) アルコキシまたは N(R⁵)₂ であり、各 R⁵ は独立に、水素または (C₁ ~ C₈) アルキルであるか、または 2 個の R⁵ は一緒に、N、O および S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 6 員複素環式環を形成しており、

R^3 は、水素、ヒドロキシまたは NH_2 であるか、または m が 0 であれば、 R^3 は存在せず、

Q は、存在しないか、または O 、 S 、 NH および $(C_1 \sim C_8)$ アルキレンから選択される二価部分であり、

U は、 OR^6 、 SR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル - $N(R^6)_2$ 、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリール、5 ~ 12 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクリル、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ ヘテロアルキルおよび $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキルからなる群から選択され、 $m + n = 0$ であれば、 U は、 CH_2 - ヒドロキシではなく、 $m + n = 1$ であり、 R^3 が水素であれば、 U は、ヒドロキシではなく、 U は、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル - $N(R^6)_2$ 、 $O(C_2 \sim C_8)$ アルキル - $N(R^6)_2$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシ、ハロゲン、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリール、5 ~ 12 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクリル、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ および SO_2R^6 からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、各 R^6 は独立に、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル - $N(R^7)_2$ であり、各 R^7 は、水素または $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリール、5 ~ 12 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルまたは 3 ~ 12 員ヘテロシクリルであるか、または 2 個の R^6 は一緒に、 N 、 O および S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 6 員複素環式環を形成しており、

V は、 N または C であり、 V が二重結合を形成していれば、 V は、炭素であり、

W は、 N または C であり、 W が二重結合を形成していれば、 W は、炭素であり、

X は、 N または C であり、 X が二重結合を形成していれば、 X は、炭素であり、

Y は、 CR^{10} 、 N 、 NR^{10} 、 O または S であり、 Y が CR^{10} であれば、各 R^{10} は、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシ、ハロゲン、 SH 、 $S - (C_1 \sim C_8)$ アルキルおよび $N(R^{11})_2$ から独立に選択され、 Y が、 CR^{10} または N である場合、 Y は、隣接する環員と共に二重を形成しており、各 R^{11} は独立に、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリールまたは 5 ~ 12 員ヘテロアリールであるか、または 2 個の R^{11} は一緒に、 N 、 O および S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 6 員複素環式環を形成しているか、または Y は、 $C(R^{10})_2$ であり、2 個の R^{10} およびそれらが会合している炭素は、カルボニルまたはチオカルボニルを形成しており、

Z は、 CR^{12} 、 N 、 NR^{12} 、 O または S であり、各 R^{12} は独立に、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、 SH 、 $S - (C_1 \sim C_8)$ アルキルおよび $N(R^{13})_2$ から選択され、 Z は、それが、 CR^{12} または N であれば、隣接する環員と共に二重結合を形成しており、各 R^{13} は独立に、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリールまたは 5 ~ 12 員ヘテロアリールであるか、または 2 個の R^{13} は一緒に、 N 、 O および S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 6 員複素環式環を形成しており、 X が N であり、 V が C であり、 W が C であり、 Y が CR^{10} であれば、 Z は、 NR^{12} ではないか、または Z は、 $C(R^{12})_2$ であり、2 個の R^{12} およびそれらが会合している炭素は、カルボニルまたはチオカルボニルを形成しており、

各 - - - は、任意選択の結合であり、2 つ以下の非隣接の - - - が存在してもよく、

m は、0 ~ 1 であり、

n は、0 ~ 1 である]

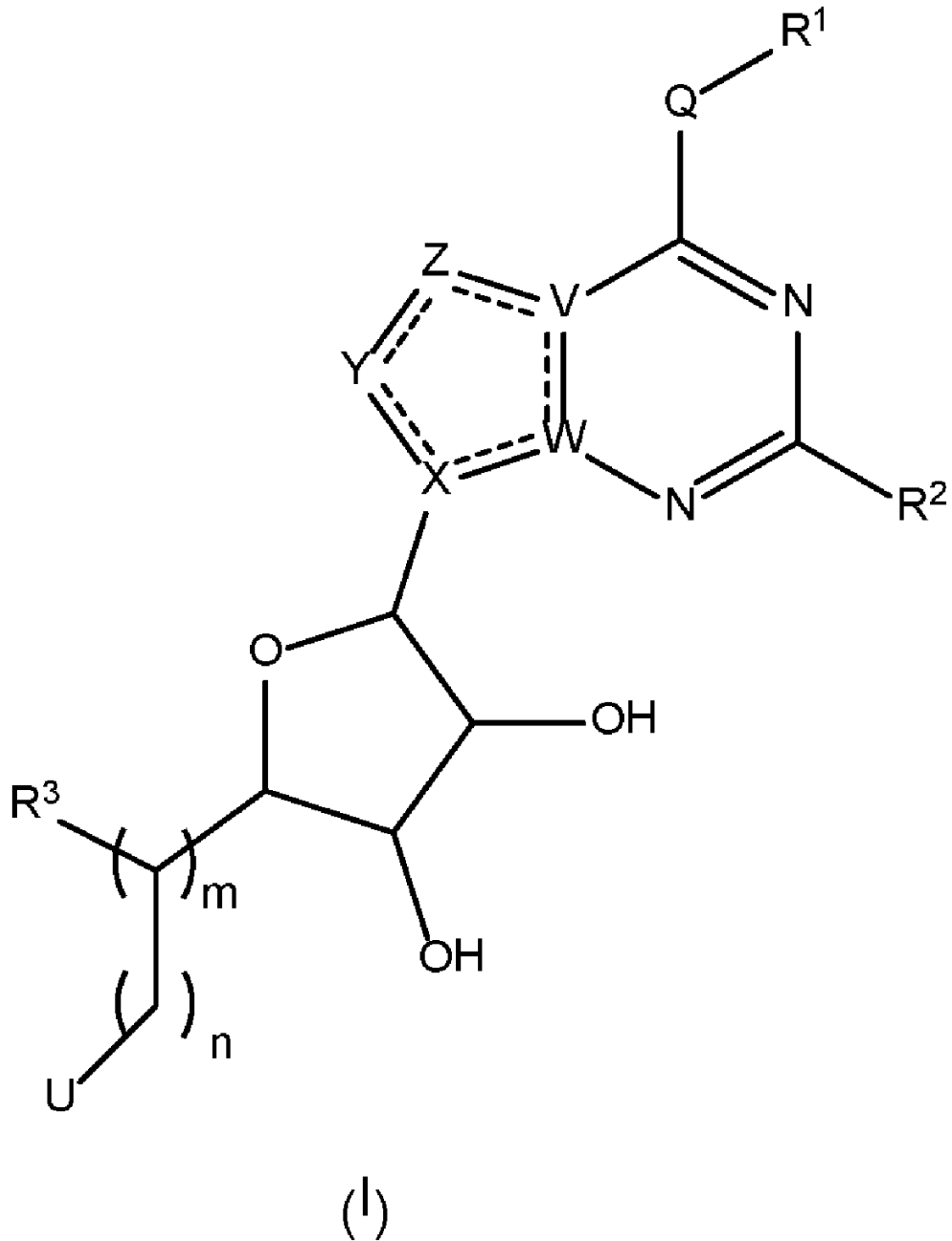
を提供する実施形態を含む。

【0011】

本発明はまた、式 (I) の化合物：

【0012】

【化 2】



またはその薬学的に許容できる塩

[式中、

R^1 は、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシ、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリール、5～12員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、 OR^4 、 SR^4 および $N(R^4)_2$ からなる群から選択され、各 R^4 は独立に、 $A - R^{1-4}$ であり、 A は、存在しないか、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $-C(O)-$ または $-SO_2-$ であり、 R^{1-4} は、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリール、5～12員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルまたは3～12員ヘテロシクリルであるか、または2個の R^4 は

一緒に、N、OおよびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する4～6員複素環式環を形成しており、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシまたは $N(R^5)_2$ であり、各 R^5 は独立に、水素または $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであるか、または2個の R^5 は一緒に、N、OおよびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する4～6員複素環式環を形成しており、

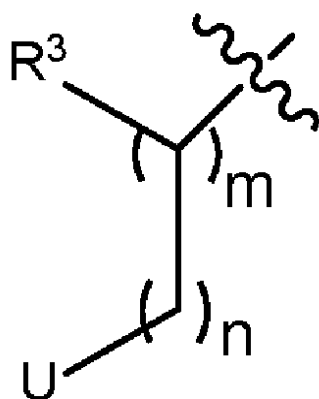
R^3 は、水素、ヒドロキシまたは NH_2 であるか、またはmが0であれば、 R^3 は存在せず、

Qは、存在しないか、またはO、S、NHおよび $(C_1 \sim C_8)$ アルキレンから選択される二価部分であり、

Uは、 OR^6 、 SR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル- $N(R^6)_2$ 、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリール、5～12員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ ヘテロアルキルおよび $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキルからなる群から選択され、 $m+n=0$ であれば、Uは、 CH_2 -ヒドロキシではなく、 $m+n=1$ であり、 R^3 が水素であれば、Uは、ヒドロキシではなく、Uは、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル- $N(R^6)_2$ 、 $O(C_2 \sim C_8)$ アルキル- $N(R^6)_2$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシ、ハロゲン、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリール、5～12員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ および SO_2R^6 からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、各 R^6 は独立に、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル- $N(R^7)_2$ であり、各 R^7 は、水素または $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリール、5～12員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルまたは3～12員ヘテロシクリルであるか、または2個の R^6 は一緒に、N、OおよびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する4～6員複素環式環を形成しており、 $-Q-R^1$ が NH_2 またはHであれば、

【0013】

【化3】



は、 $-CH_2-SH$ 、 $-CH_2-S-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2-NH_2$ 、 $-CH_2(H)(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ または $-CH_2-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})_2$ ではなく、

Vは、NまたはCであり、Vが二重結合を形成していれば、Vは、炭素であり、

Wは、NまたはCであり、Wが二重結合を形成していれば、Wは、炭素であり、

Xは、NまたはCであり、Xが二重結合を形成していれば、Xは、炭素であり、

Yは、 CR^{10} 、N、 NR^{10} 、OまたはSであり、Yが CR^{10} であれば、各 R^{10} は、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシ、ハロゲン、 SH 、 $S-(C_1 \sim C_8)$ アルキルおよび $N(R^{11})_2$ から独立に選択され、Yが、 CR^{10} またはNである場合、Yは、隣接する環員と共に二重を形成しており、各 R^{11} は独立に、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリールまたは5～12員

ヘテロアリールであるか、または2個の R^{11} と一緒に、N、OおよびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する4～6員複素環式環を形成しているか、またはYは、 $C(R^{10})_2$ であり、2個の R^{10} およびそれらが会合している炭素は、カルボニルまたはチオカルボニルを形成しており、

Zは、 CR^{12} 、N、 NR^{12} 、OまたはSであり、各 R^{12} は独立に、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、SH、 $S-(C_1 \sim C_8)$ アルキルおよび $N(R^{13})_2$ から選択され、Zは、それが、 CR^{12} またはNであれば、隣接する環員と共に二重結合を形成しており、各 R^{13} は独立に、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリールまたは5～12員ヘテロアリールであるか、または2個の R^{13} と一緒に、N、OおよびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する4～6員複素環式環を形成しており、XがNであり、VがCであり、WがCであり、Yが CR^{10} であれば、Zは、 NR^{12} ではないか、またはZは、 $C(R^{12})_2$ であり、2個の R^{12} およびそれらが会合している炭素は、カルボニルまたはチオカルボニルを形成しており、

10

各 - - - は、任意選択の結合であり、2つ以下の非隣接の - - - が存在してもよく、

mは、0～1であり、

nは、0～1である]

を提供する。

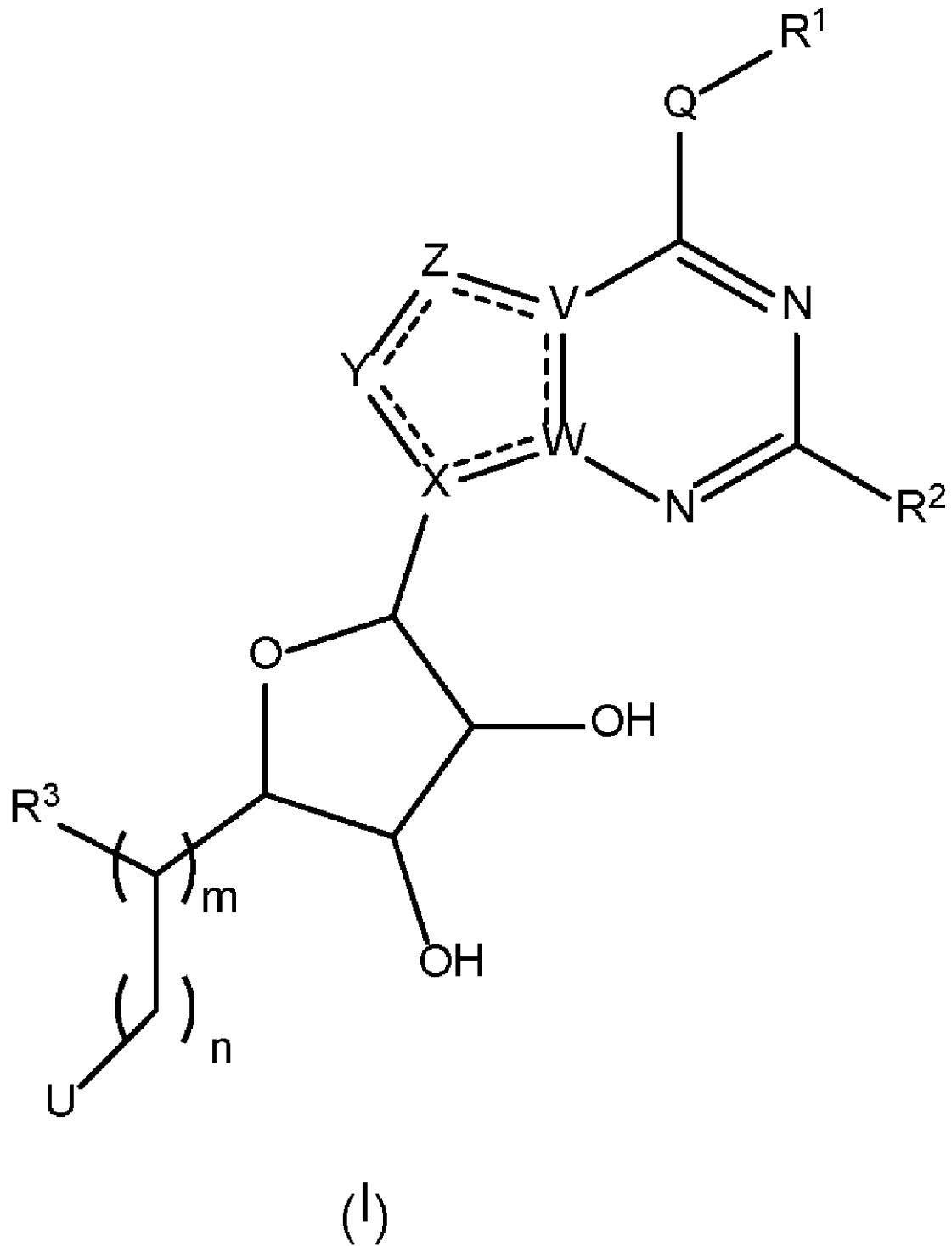
【0014】

20

本発明はさらに、式(I)の化合物：

【0015】

【化 4】



またはその薬学的に許容できる塩

[式中、

R^1 は、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシ、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリール、5 ~ 12 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクリル、 OR^4 、 SR^4 および $N(R^4)_2$ からなる群から選択され、各 R^4 は独立に、 $A - R^{1,4}$ であり、 A は、存在しないか、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $-C(O)-$ または $-SO_2-$ であり、 $R^{1,4}$ は、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリール、5 ~ 12 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルまたは 3 ~ 12 員ヘテロシクリルであるか、または 2 個の R^4 は

10

20

30

40

50

一緒に、N、OおよびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する4～6員複素環式環を形成しており、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシまたは $N(R^5)_2$ であり、各 R^5 は独立に、水素または $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであるか、または2個の R^5 は一緒に、N、OおよびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する4～6員複素環式環を形成しており、

R^3 は、水素、ヒドロキシまたは NH_2 であるか、またはmが0であれば、 R^3 は存在せず、

Qは、存在しないか、またはO、S、NHおよび $(C_1 \sim C_8)$ アルキレンから選択される二価部分であり、

Uは、 OR^6 、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル- $N(R^6)_2$ 、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリール、5～12員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ ヘテロアルキルおよび $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキルからなる群から選択され、 $m+n=0$ であれば、Uは、 CH_2 -ヒドロキシではなく、 $m+n=1$ であり、 R^3 が水素であれば、Uは、ヒドロキシではなく、Uは、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル- $N(R^6)_2$ 、 $O(C_2 \sim C_8)$ アルキル- $N(R^6)_2$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシ、ハロゲン、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリール、5～12員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、3～12員ヘテロシクリル、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ および SO_2R^6 からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、各 R^6 は独立に、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル- $N(R^7)_2$ であり、各 R^7 は、水素または $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリール、5～12員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルまたは3～12員ヘテロシクリルであるか、または2個の R^6 は一緒に、N、OおよびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する4～6員複素環式環を形成しており、

Vは、NまたはCであり、Vが二重結合を形成していれば、Vは、炭素であり、

Wは、NまたはCであり、Wが二重結合を形成していれば、Wは、炭素であり、

Xは、NまたはCであり、Xが二重結合を形成していれば、Xは、炭素であり、

Yは、 CR^{10} 、N、 NR^{10} 、OまたはSであり、Yが CR^{10} であれば、各 R^{10} は、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシ、ハロゲン、SH、S- $(C_1 \sim C_8)$ アルキルおよび $N(R^{11})_2$ から独立に選択され、Yが、 CR^{10} またはNである場合、Yは、隣接する環員と共に二重を形成しており、各 R^{11} は独立に、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリールまたは5～12員ヘテロアリールであるか、または2個の R^{11} は一緒に、N、OおよびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する4～6員複素環式環を形成しているか、またはYは、 $C(R^{10})_2$ であり、2個の R^{10} およびそれらが会合している炭素は、カルボニルまたはチオカルボニルを形成しており、

Zは、 CR^{12} 、N、 NR^{12} 、OまたはSであり、各 R^{12} は独立に、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、SH、S- $(C_1 \sim C_8)$ アルキルおよび $N(R^{13})_2$ から選択され、Zは、それが、 CR^{12} またはNであれば、隣接する環員と共に二重結合を形成しており、各 R^{13} は独立に、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリールまたは5～12員ヘテロアリールであるか、または2個の R^{13} は一緒に、N、OおよびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する4～6員複素環式環を形成しており、XがNであり、VがCであり、WがCであり、Yが CR^{10} であれば、Zは、 NR^{12} ではないか、またはZは、 $C(R^{12})_2$ であり、2個の R^{12} およびそれらが会合している炭素は、カルボニルまたはチオカルボニルを形成しており、

各- - - - は、任意選択の結合であり、2つ以下の非隣接の- - - - が存在してもよく、

mは、0～1であり、

10

20

30

40

50

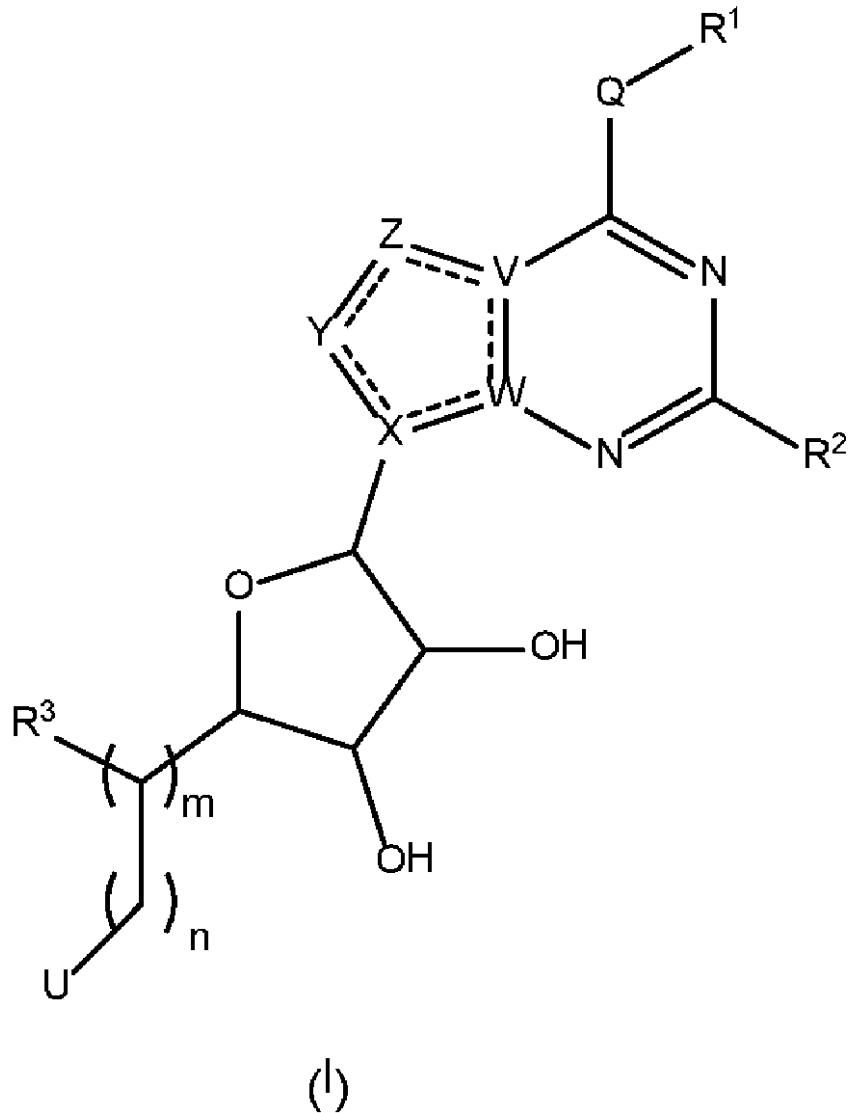
n は、0 ~ 1 である]
を提供する。

【 0 0 1 6 】

加えて、本発明は、式 (I) の化合物 :

【 0 0 1 7 】

【 化 5 】



またはその薬学的に許容できる塩

[式中、

R^1 は、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシ、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリール、5 ~ 12 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクリル、 OR^4 、 SR^4 および $N(R^4)_2$ からなる群から選択され、各 R^4 は独立に、 $A - R^{14}$ であり、 A は、存在しないか、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $-C(O)-$ または $-SO_2-$ であり、 R^{14} は、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリール、5 ~ 12 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルまたは 3 ~ 12 員ヘテロシクリルであるか、または 2 個の R^4 は一緒に、N、O および S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 6 員複素環式環を形成しており、

R^2 は、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキルまたは $N(R^5)_2$ であり、各 R^5 は独立に、水素または $(C_1 \sim C_8)$ アルキルであるか、または 2 個の R^5 は一緒に、N、O および S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 6 員複素環式環を形成しており、

10

20

30

40

50

R^3 は、水素、ヒドロキシまたは NH_2 であるか、または m が 0 であれば、 R^3 は、存在せず、

Q は、存在しないか、または O 、 S 、 NH および $(C_1 \sim C_8)$ アルキレンから選択される二価部分であり、

U は、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリールまたは 5 ~ 12 員ヘテロアリールであり、 U は、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル - $N(R^6)_2$ 、 $O(C_2 \sim C_8)$ アルキル - $N(R^6)_2$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシ、ハロゲン、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリール、5 ~ 12 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクリル、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ および SO_2R^6 からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、各 R^6 は独立に、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル - $N(R^7)_2$ であり、各 R^7 は、水素または $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリール、5 ~ 12 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルまたは 3 ~ 12 員ヘテロシクリルであるか、または 2 個の R^6 は一緒に、 N 、 O および S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 6 員複素環式環を形成しており、

V は、 N または C であり、 V が二重結合を形成していれば、 V は、炭素であり、

W は、 N または C であり、 W が二重結合を形成していれば、 W は、炭素であり、

X は、 N または C であり、 X が二重結合を形成していれば、 X は、炭素であり、

Y は、 CH 、 $C(O)$ 、 $C(S)$ 、 N または NR^{10} であり、 R^{10} は、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシ、ハロゲン、 SH 、 $S - (C_1 \sim C_8)$ アルキルであり、 Y が CH または N である場合、隣接環員と二重を形成しており、

Z は、 CR^{12} 、 N 、 NR^{12} または O であり、各 R^{12} は、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキルまたはハロゲンであり、 Z は、それが、 CR^{12} または N であれば、隣接環員と二重結合を形成しており、

各 - - - - は、任意選択の結合であり、2 つ以下の非隣接の - - - - が存在してもよく、

m は、0 ~ 1 であり、

n は、0 ~ 1 である]

を提供する。

【0018】

本発明はまた、式 (II) の化合物：

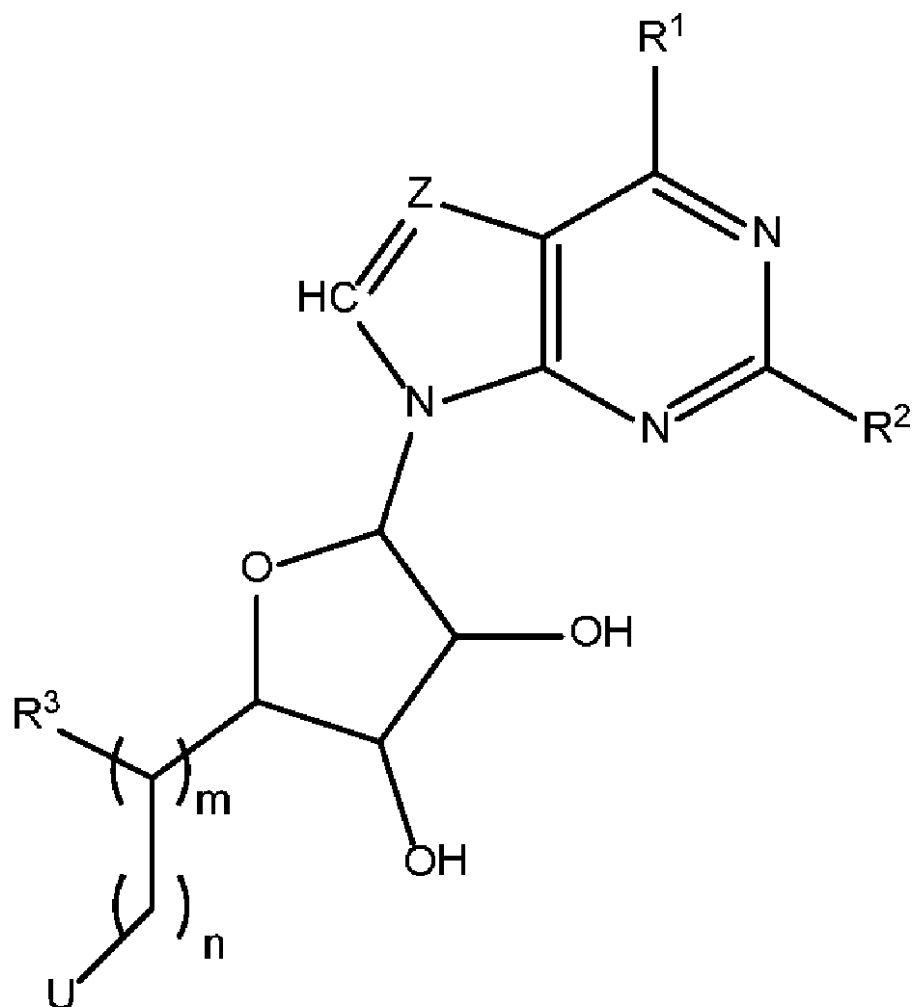
【0019】

10

20

30

【化 6】



(II)

またはその薬学的に許容できる塩

[式中、

R^1 は、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $N(R^4)_2$ または $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルからなる群から選択され、各 R^4 は独立に、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリールまたは 5 ～ 12 員ヘテロアリールであり、

R^2 は、水素 メチルまたは NH_2 であり、

R^3 は、ヒドロキシまたは NH_2 であり、

U は、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリールまたは 5 ～ 12 員ヘテロアリールであり、 U は、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル - $N(R^6)_2$ 、 $O(C_2 \sim C_8)$ アルキル - $N(R^6)_2$ 、 $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシ、ハロゲン、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリール、5 ～ 12 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル、3 ～ 12 員ヘテロシクリル、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ および SO_2R^6 からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、各 R^6 は独立に、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル - $N(R^7)_2$ であり、各 R^7 は、水素または $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_5 \sim C_{12})$ アリール、5 ～ 12 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキルまたは 3 ～ 12 員ヘテロシクリルであるか、または 2 個の R^6 は一緒に、 N 、 O および S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ～ 6 員複素環式環を形成しており、

Zは、 CR^{12} であり、各 R^{12} は、水素、($C_1 \sim C_8$)アルキルまたはハロゲンであり、

mは、0 ~ 1であり、

nは、0 ~ 1である]

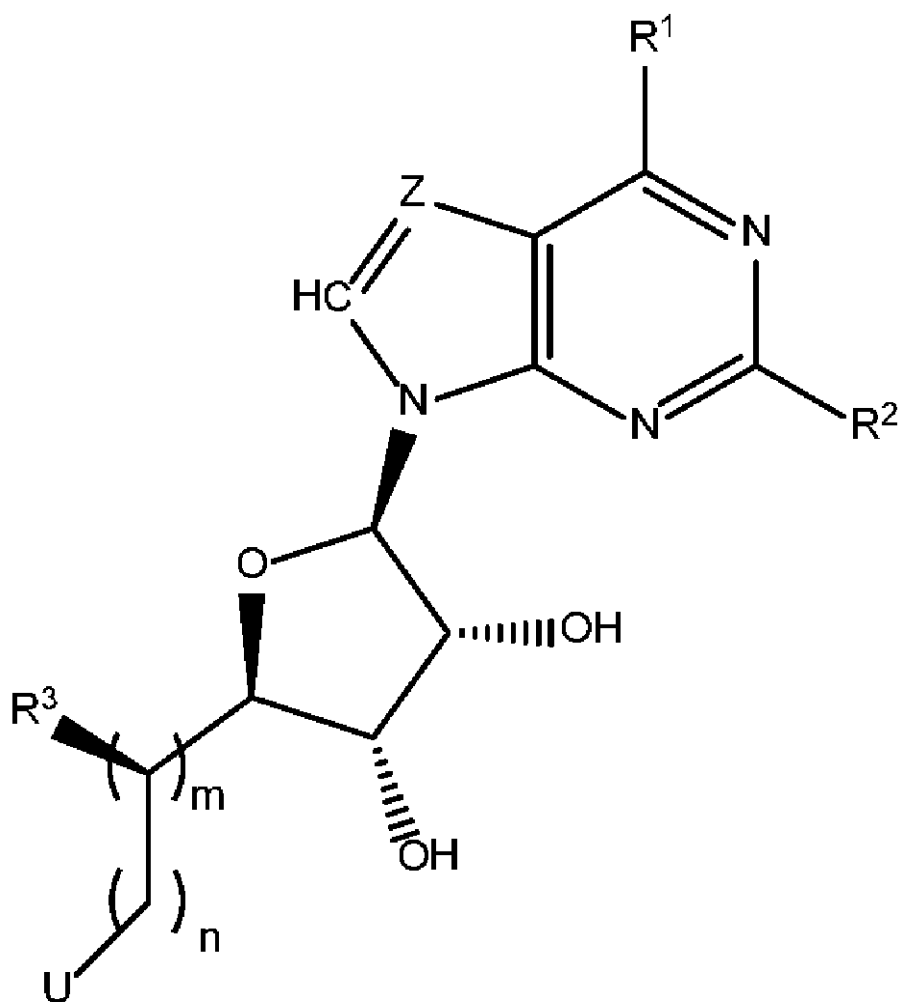
を提供する。

【0020】

ある特定の実施形態では、式(II)は：

【0021】

【化7】



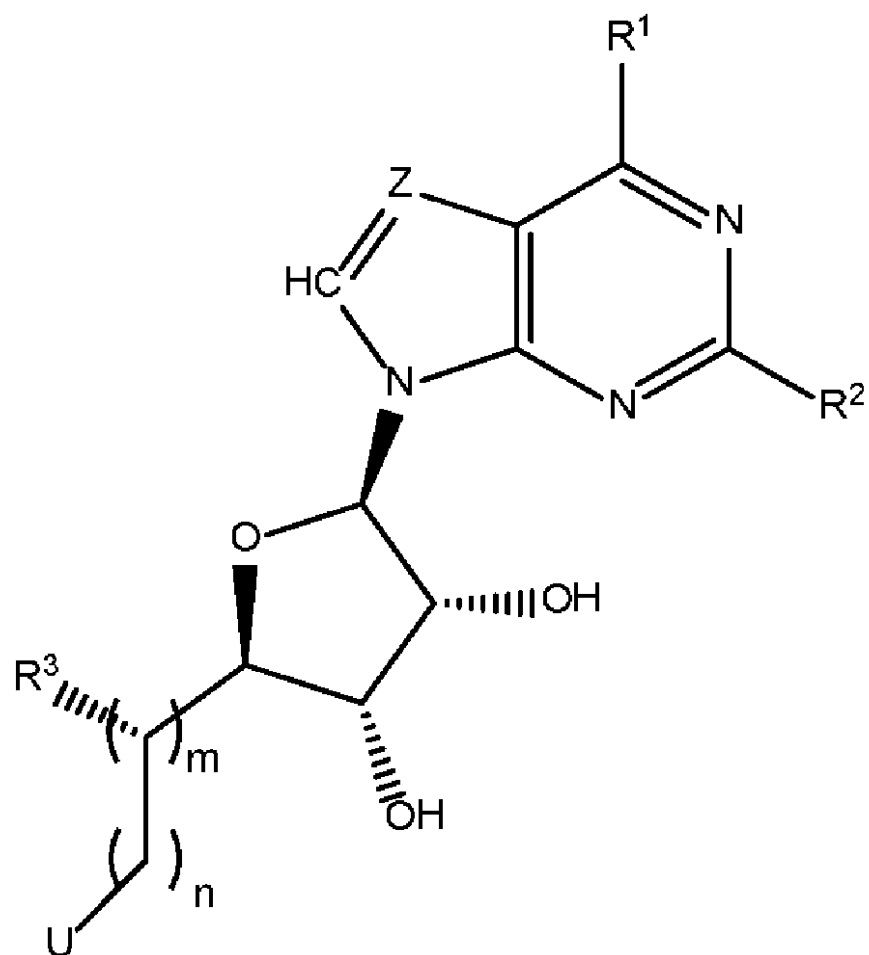
である。

【0022】

ある特定の実施形態では、式(II)は：

【0023】

【化 8】



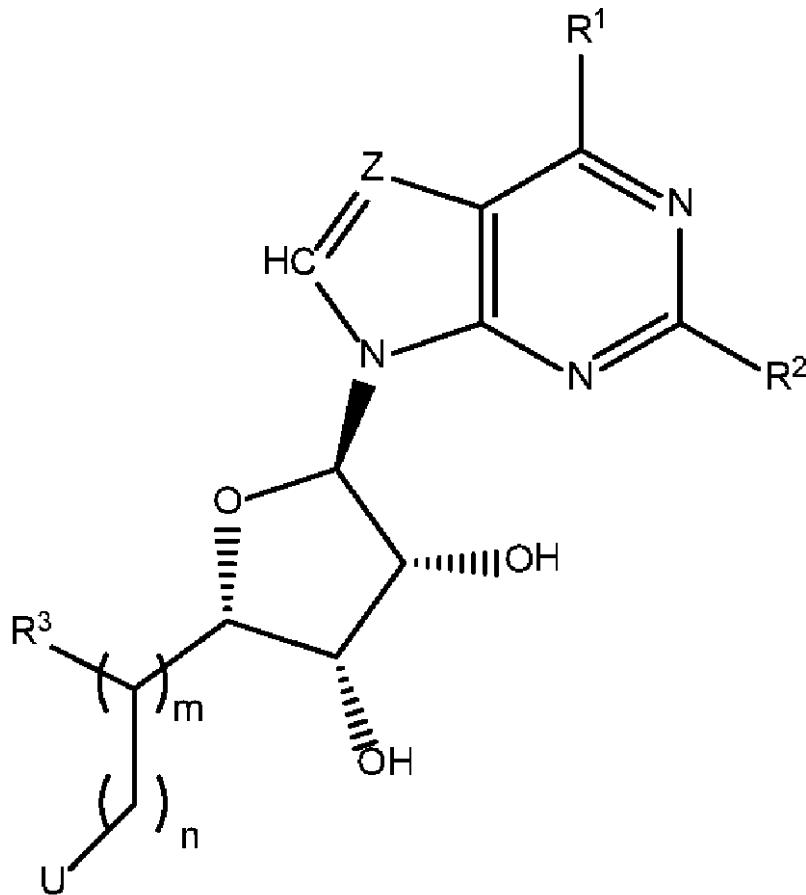
である。

【 0 0 2 4 】

ある特定の実施形態では、式 (I I) は :

【 0 0 2 5 】

【化 9】



10

20

である。

【0026】

本発明のある特定の実施形態では、 R^1 が、 NH_2 であり、 Z が、 CF であり、 R^2 が、水素であり、 R^3 が、ヒドロキシであり、 m が、1 であり、 n が、0 である式 I の化合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

30

【0027】

本発明のある特定の実施形態では、 R^1 が、 NH_2 であり、 Z が、 CH であり、 R^2 が、水素であり、 R^3 が、ヒドロキシであり、 m が、1 であり、 n が、0 である式 I の化合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

【0028】

本発明のある特定の実施形態では、 R^1 が、 CH_3 であり、 Z が、 CH であり、 R^2 が、水素であり、 R^3 が、ヒドロキシであり、 m が、1 であり、 n が、0 である式 I の化合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

【0029】

本発明のある特定の実施形態では、 R^1 が、 CH_3 であり、 Z が、 CF であり、 R^2 が、水素であり、 R^3 が、ヒドロキシであり、 m が、1 であり、 n が、0 である式 I の化合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

40

【0030】

本発明のある特定の実施形態では、 R^1 が、 CH_3 であり、 Z が、 CH であり、 R^2 が、 NH_2 であり、 R^3 が、ヒドロキシであり、 m が、1 であり、 n が、0 である式 I の化合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

【0031】

本発明のある特定の実施形態では、 R^1 が、 CH_3 であり、 Z が、 CH であり、 R^2 が、 CH_3 であり、 R^3 が、ヒドロキシであり、 m が、1 であり、 n が、0 である式 I の化

50

合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

【0032】

本発明のある特定の実施形態では、 R^1 が、 NH_2 であり、 Z が、 CF であり、 R^2 が、水素であり、 R^3 が、ヒドロキシであり、 m が、1 であり、 n が、0 である式 I I の化合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

【0033】

本発明のある特定の実施形態では、 R^1 が、 NH_2 であり、 Z が、 CH であり、 R^2 が、水素であり、 R^3 が、ヒドロキシであり、 m が、1 であり、 n が、0 である式 I I の化合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

【0034】

本発明のある特定の実施形態では、 R^1 が、 CH_3 であり、 Z が、 CH であり、 R^2 が、水素であり、 R^3 が、ヒドロキシであり、 m が、1 であり、 n が、0 である式 I I の化合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

【0035】

本発明のある特定の実施形態では、 R^1 が、 CH_3 であり、 Z が、 CF であり、 R^2 が、水素であり、 R^3 が、ヒドロキシであり、 m が、1 であり、 n が、0 である式 I I の化合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

【0036】

本発明のある特定の実施形態では、 R^1 が、 CH_3 であり、 Z が、 CH であり、 R^2 が、 NH_2 であり、 R^3 が、ヒドロキシであり、 m が、1 であり、 n が、0 である式 I I の化合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

【0037】

本発明のある特定の実施形態では、 R^1 が、 CH_3 であり、 Z が、 CH であり、 R^2 が、 CH_3 であり、 R^3 が、ヒドロキシであり、 m が、1 であり、 n が、0 である式 I I の化合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

【0038】

本発明のある特定の実施形態では、 R^1 が、 NH_2 であり、 Z が、 CF であり、 R^2 が、水素であり、 R^3 が、ヒドロキシであり、 m が、1 であり、 n が、0 である式 I I I の化合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

【0039】

本発明のある特定の実施形態では、 R^1 が、 NH_2 であり、 Z が、 CH であり、 R^2 が、水素であり、 R^3 が、ヒドロキシであり、 m が、1 であり、 n が、0 である式 I I I の化合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

【0040】

本発明のある特定の実施形態では、 R^1 が、 CH_3 であり、 Z が、 CH であり、 R^2 が、水素であり、 R^3 が、ヒドロキシであり、 m が、1 であり、 n が、0 である式 I I I の化合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

【0041】

本発明のある特定の実施形態では、 R^1 が、 CH_3 であり、 Z が、 CF であり、 R^2 が、水素であり、 R^3 が、ヒドロキシであり、 m が、1 であり、 n が、0 である式 I I I の化合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

【0042】

本発明のある特定の実施形態では、 R^1 が、 CH_3 であり、 Z が、 CH であり、 R^2 が、 NH_2 であり、 R^3 が、ヒドロキシであり、 m が、1 であり、 n が、0 である式 I I I の化合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

【0043】

本発明のある特定の実施形態では、 R^1 が、 CH_3 であり、 Z が、 CH であり、 R^2 が、 CH_3 であり、 R^3 が、ヒドロキシであり、 m が、1 であり、 n が、0 である式 I I I の化合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

【0044】

10

20

30

40

50

本発明のある特定の実施形態では、Uが、置換されていてもよい(C₅ ~ C₁₂)アリールまたは5 ~ 12員ヘテロアリールである、式Iの化合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

【0045】

本発明のある特定の実施形態では、Uが、置換されていてもよい(C₅ ~ C₁₂)アリールまたは5 ~ 12員ヘテロアリールである、式IIの化合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

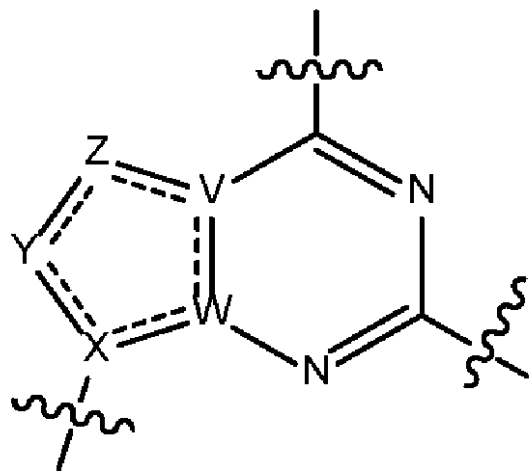
【0046】

本発明はさらに、式Iまたは式IIにおいて見出されるとおりの：

【0047】

10

【化10】

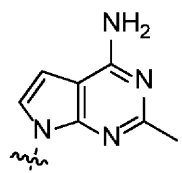
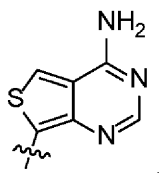
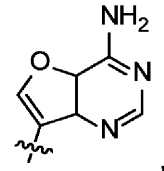
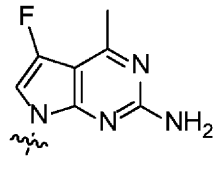
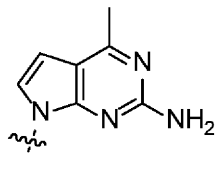
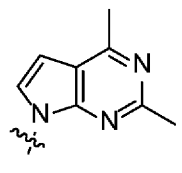
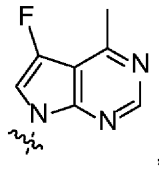
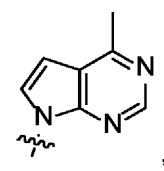
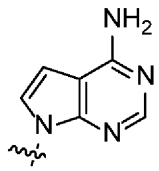


20

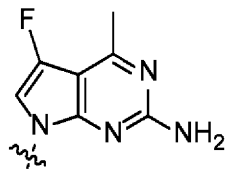
が、

【0048】

【化 1 1】



および



から選択される実施形態を提供する。

【 0 0 4 9 】

本発明の追加の実施形態は、1つもしくは複数の化合物：

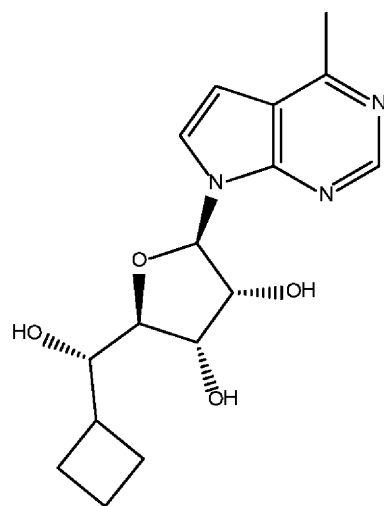
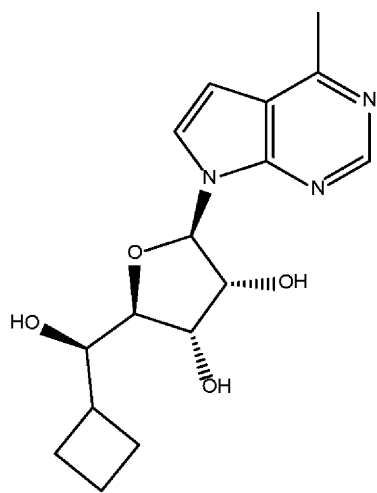
【 0 0 5 0 】

10

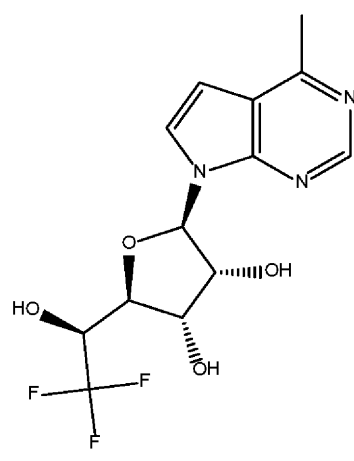
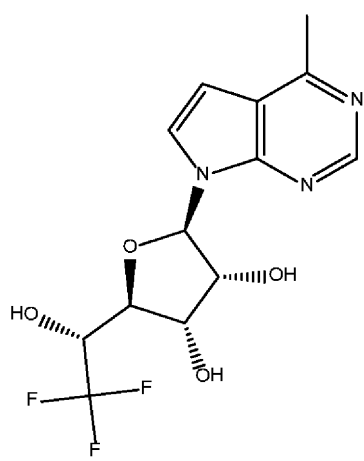
20

30

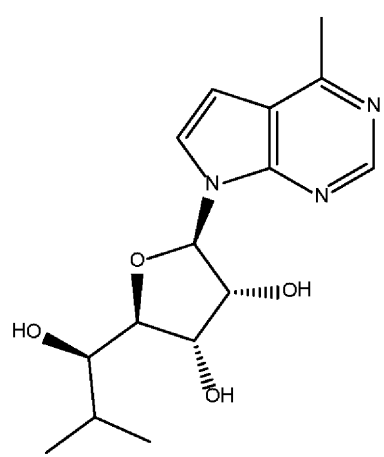
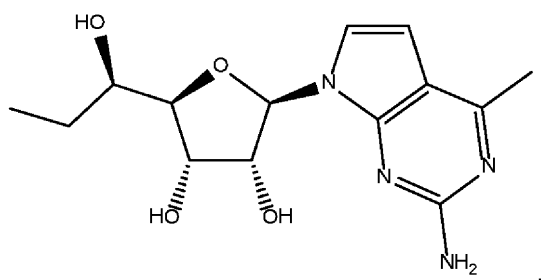
【化 1 2 - 1】



10



20

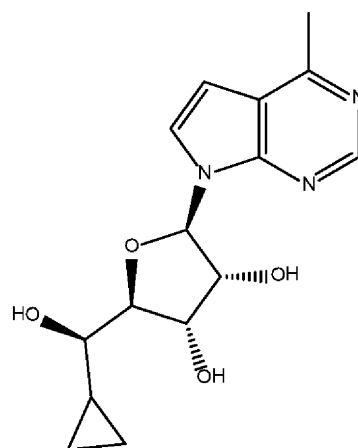
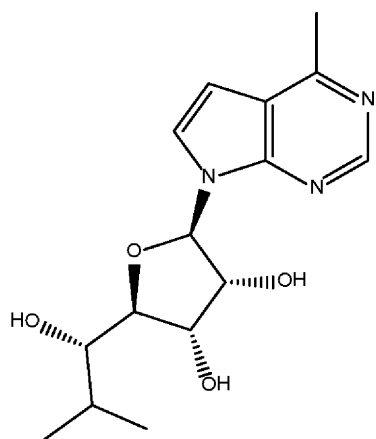


30

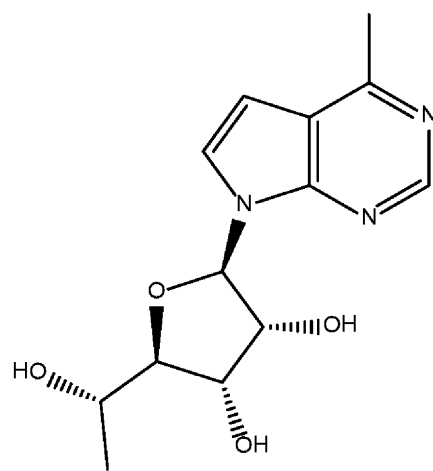
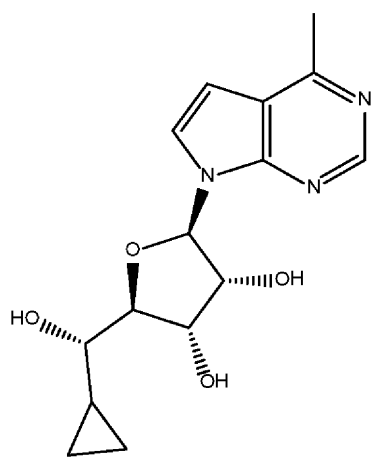
40

【 0 0 5 1】

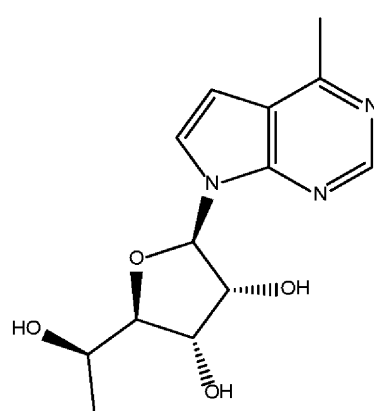
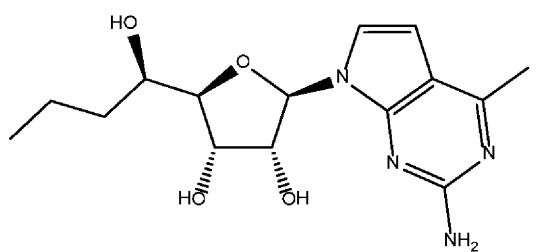
【化 1 2 - 2】



10



20

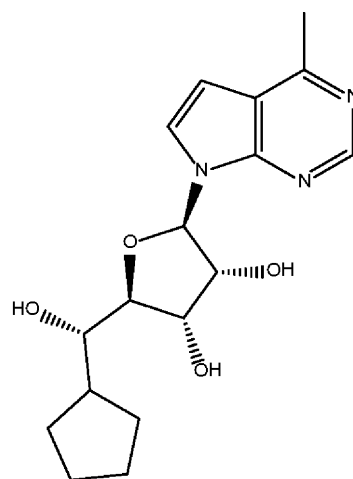
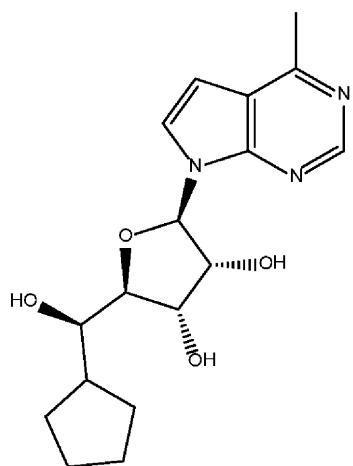


30

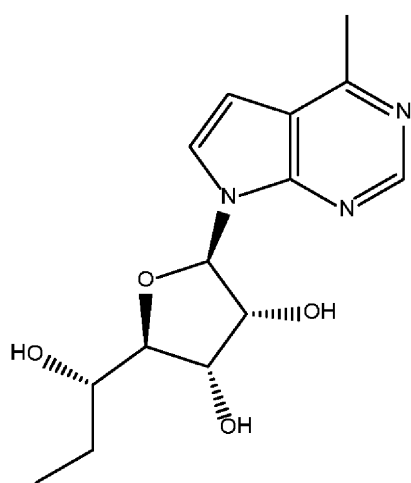
【 0 0 5 2】

40

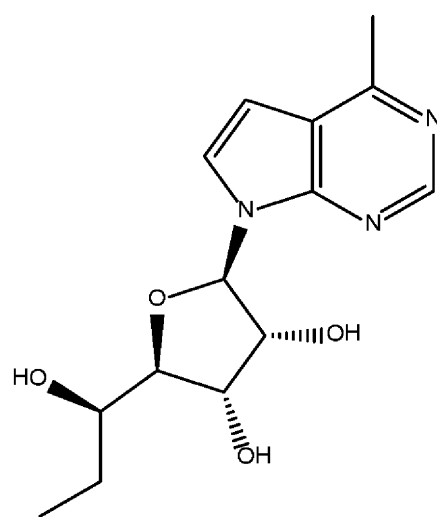
【化 1 2 - 3】



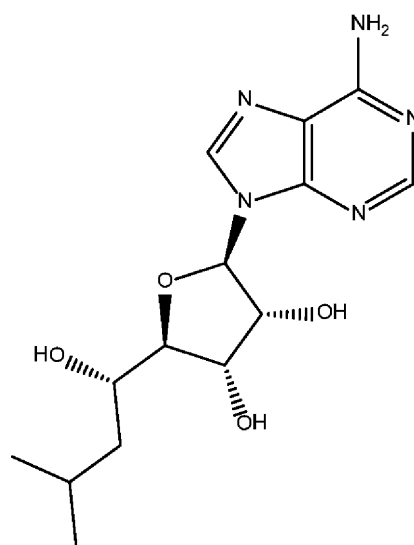
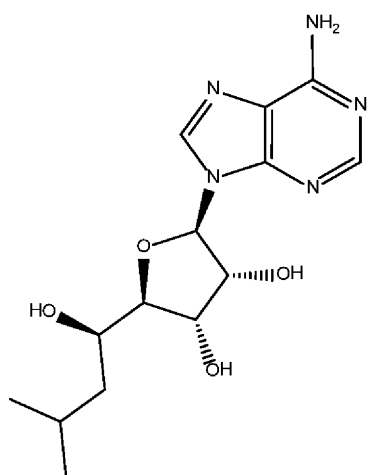
10



20



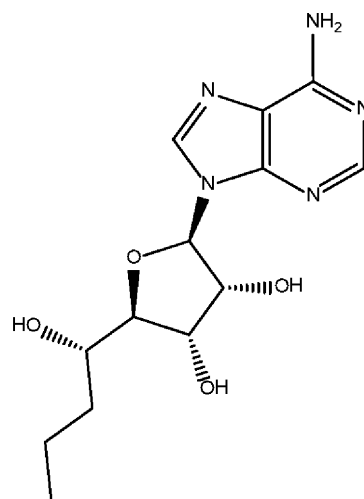
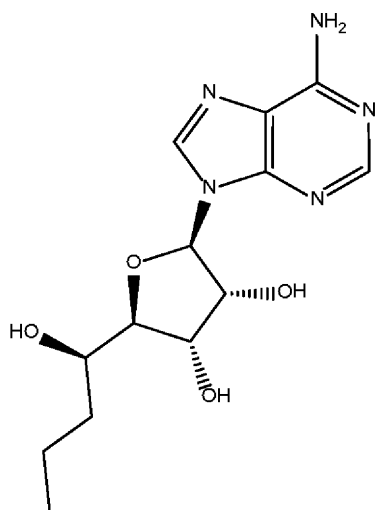
30



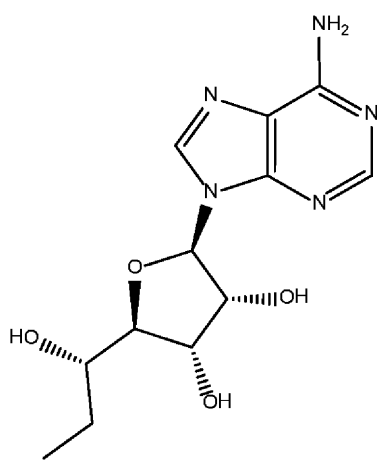
40

【 0 0 5 3 】

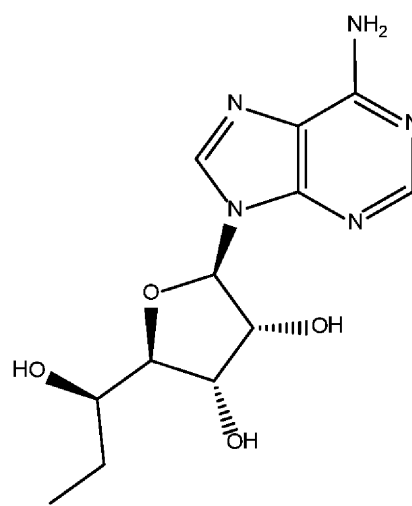
【化 1 2 - 4】



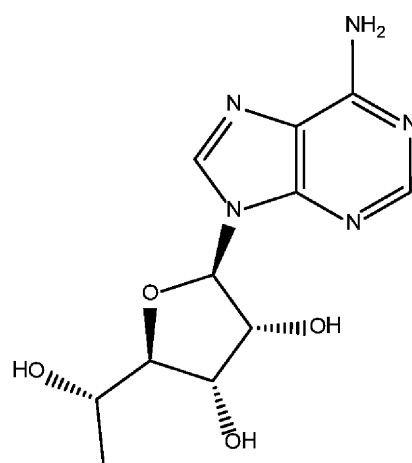
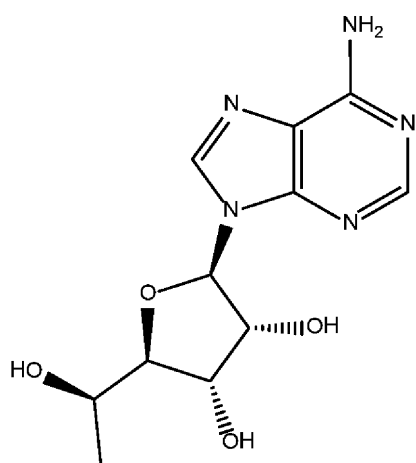
10



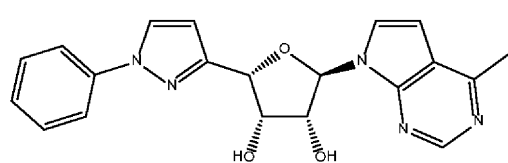
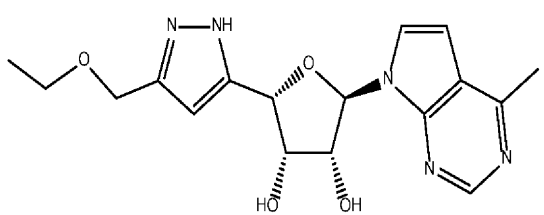
20



30



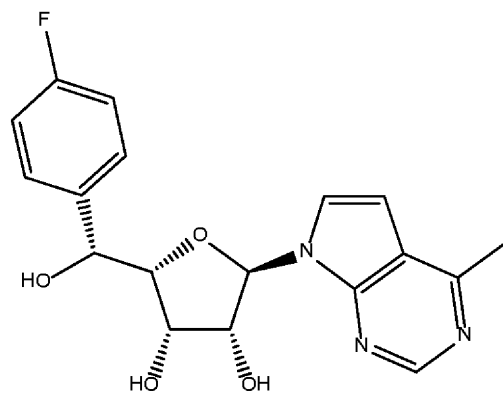
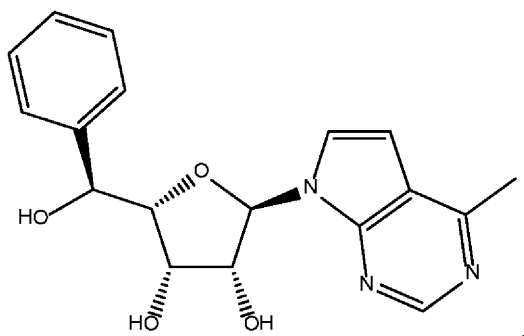
40



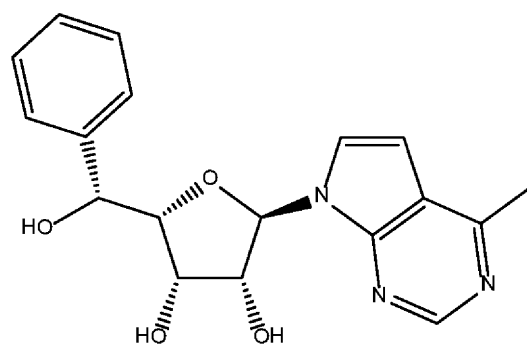
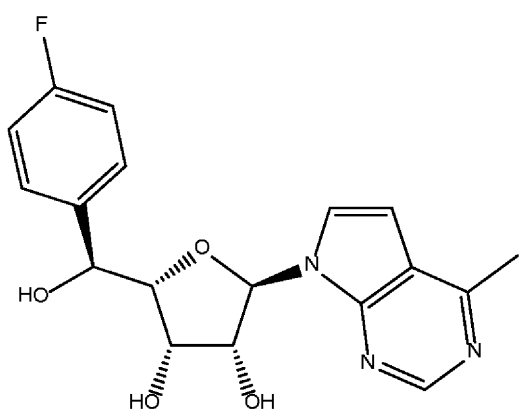
【 0 0 5 4】

50

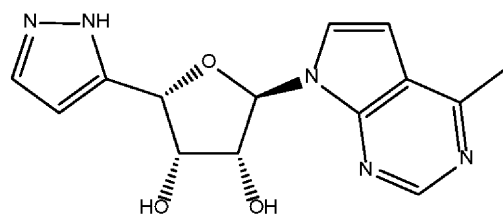
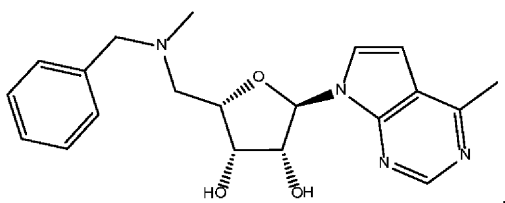
【化 1 2 - 5】



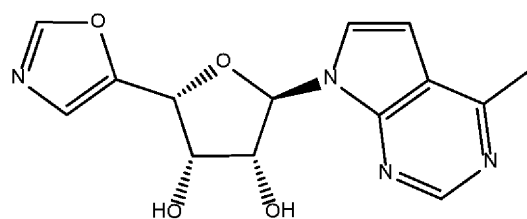
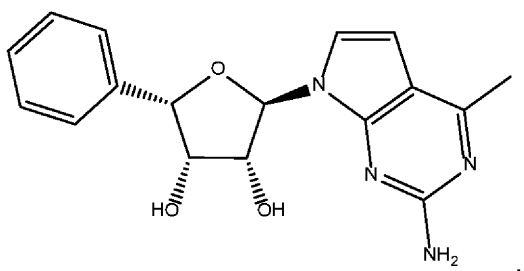
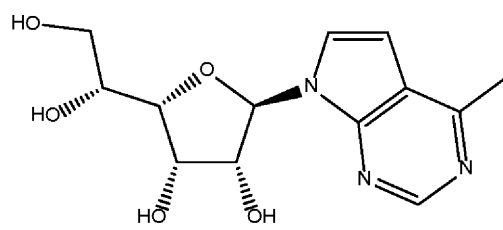
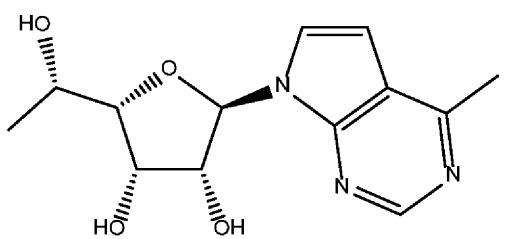
10



20



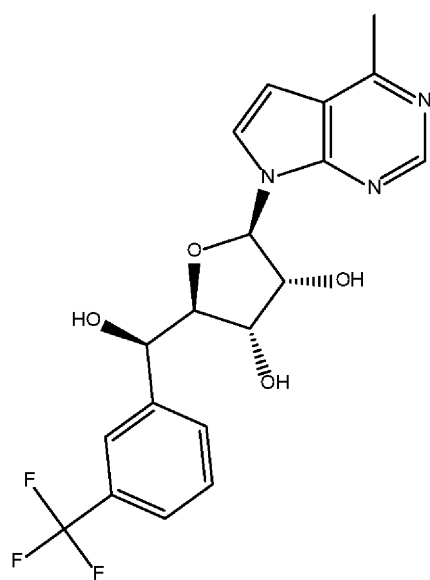
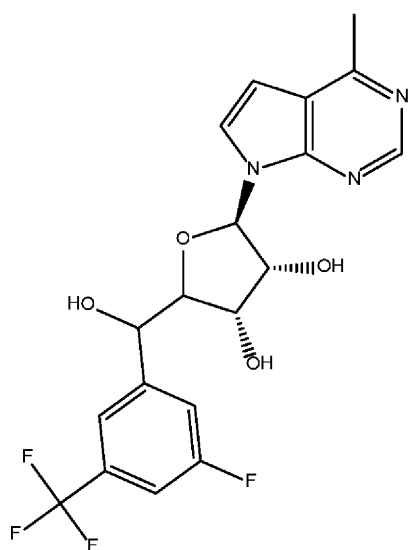
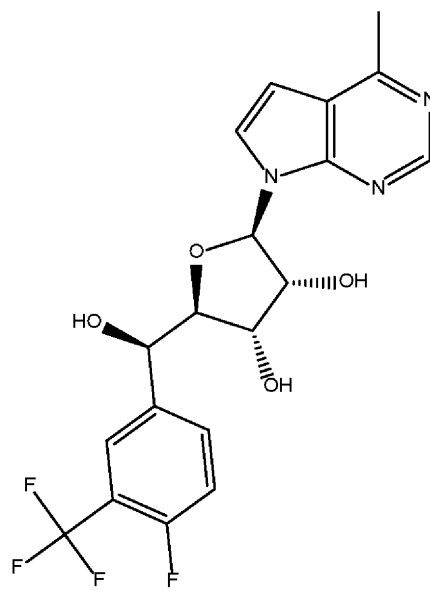
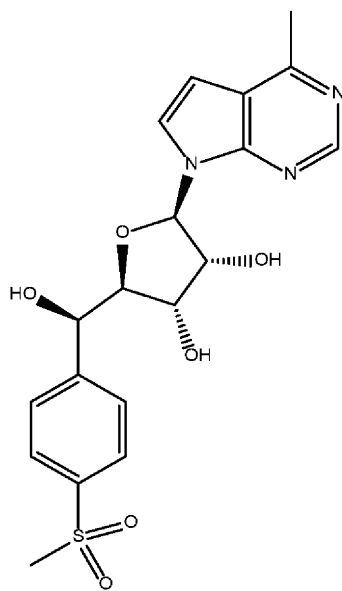
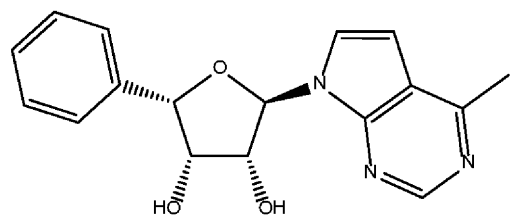
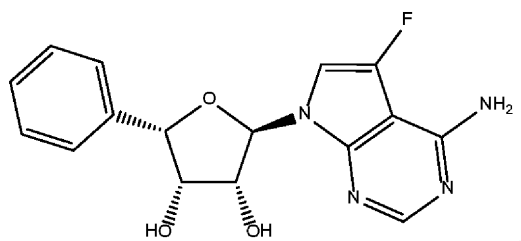
30



40

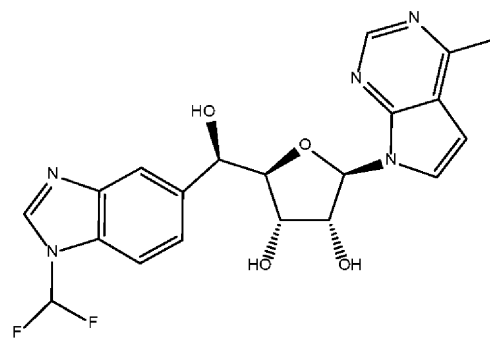
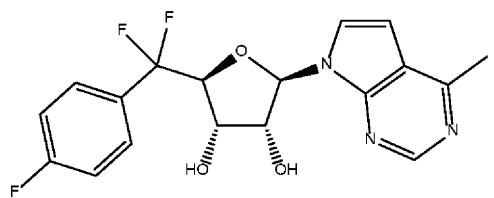
【 0 0 5 5 】

【化 1 2 - 6】

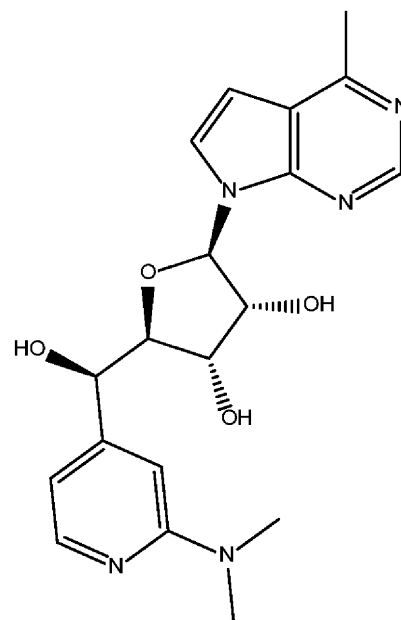
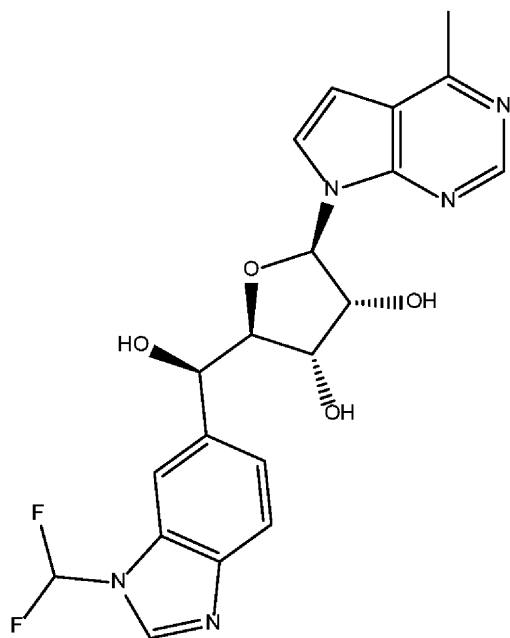


【 0 0 5 6】

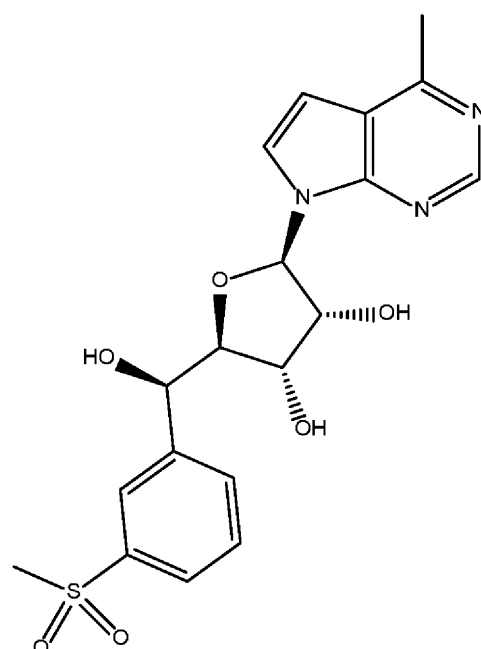
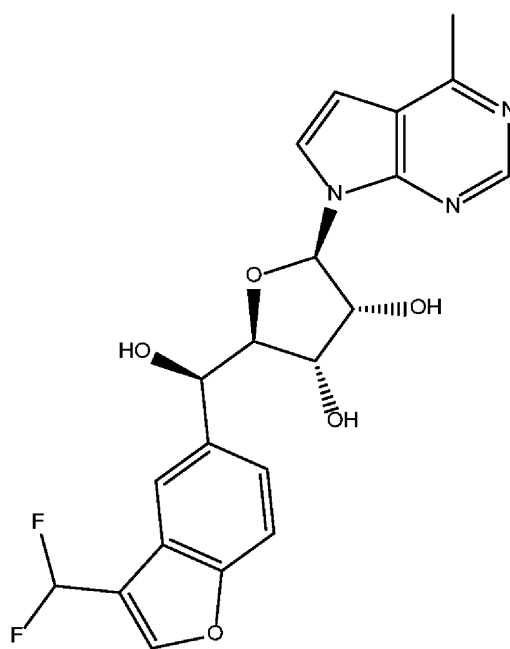
【化 1 2 - 7】



10



20

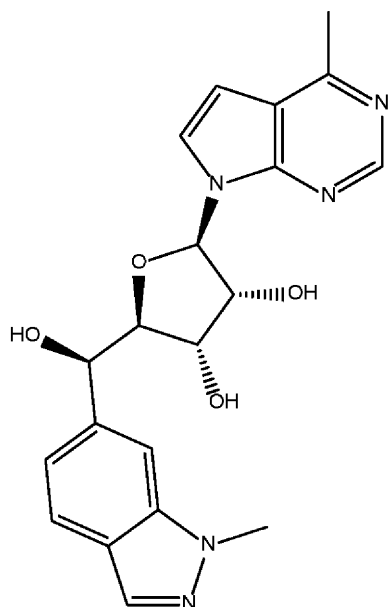


30

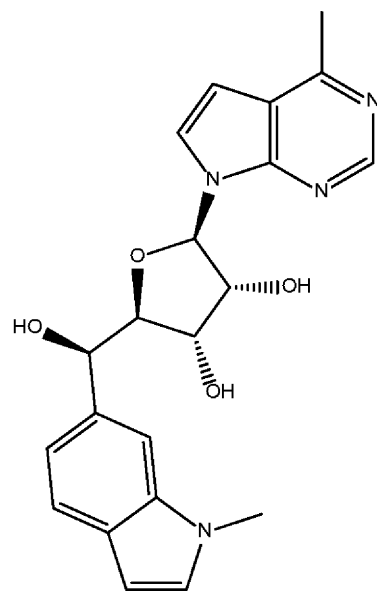
40

【 0 0 5 7 】

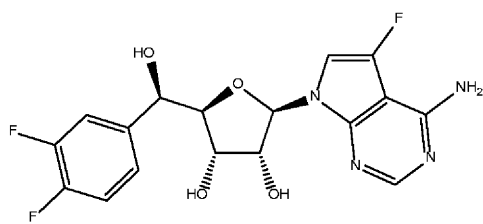
【化 1 2 - 8】



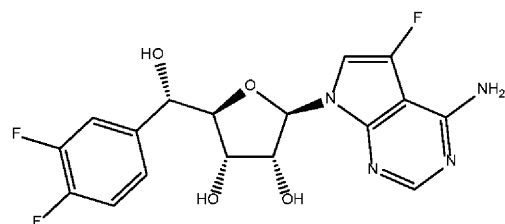
10



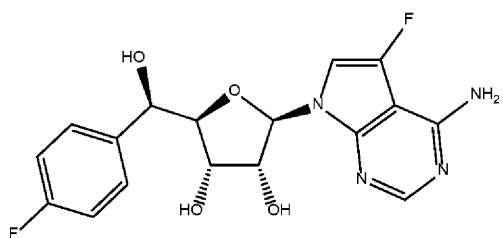
20



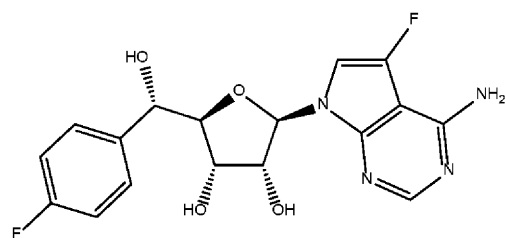
,



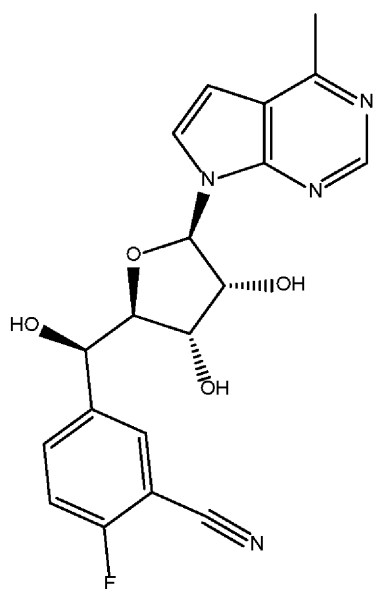
,



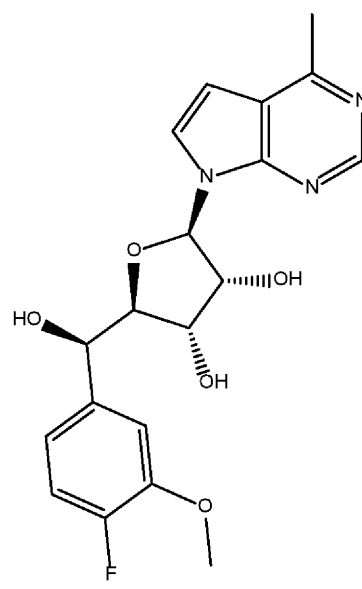
,



,



,

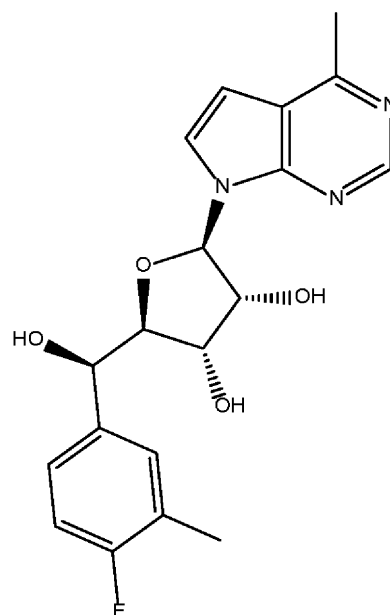
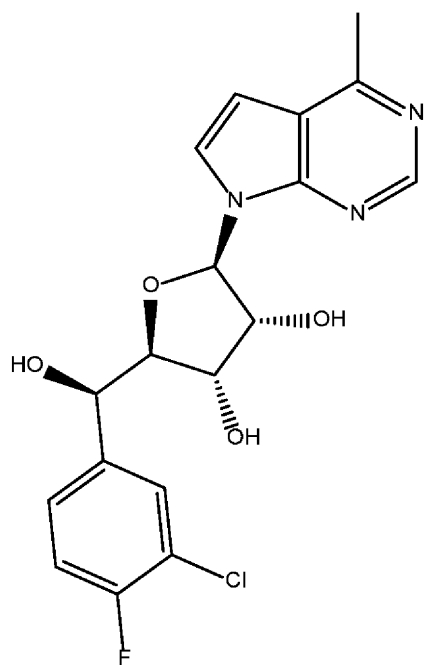


,

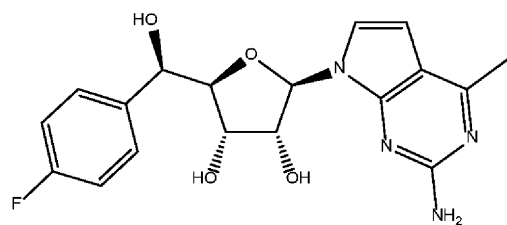
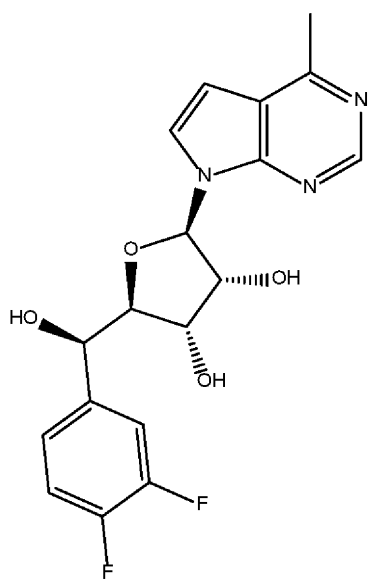
【 0 0 5 8】

40

【化 1 2 - 9】



10

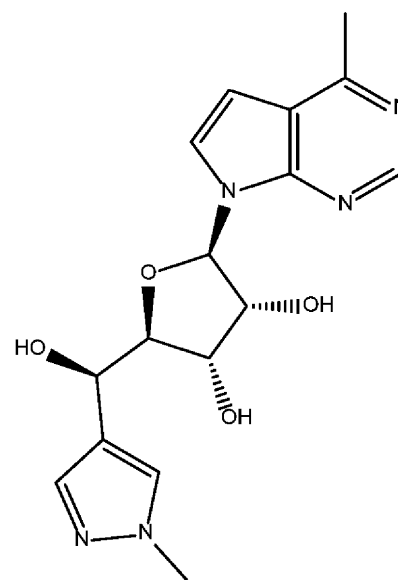
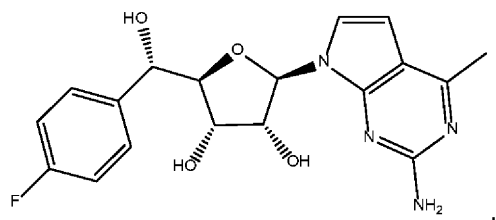


20

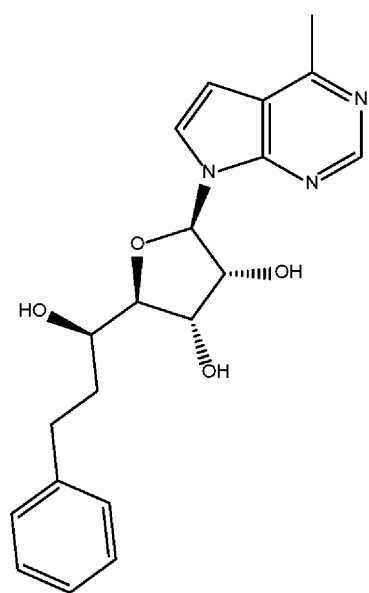
30

【 0 0 5 9】

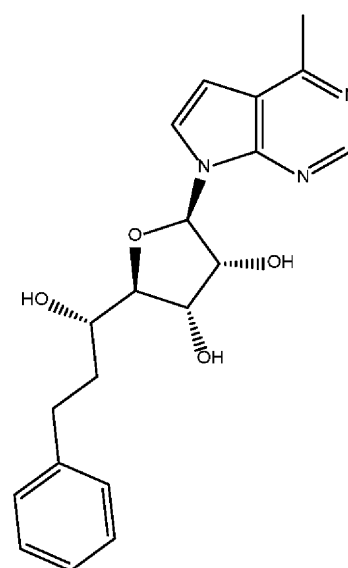
【化 1 2 - 1 0】



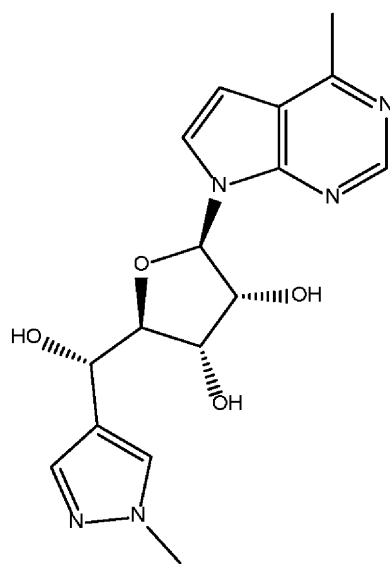
10



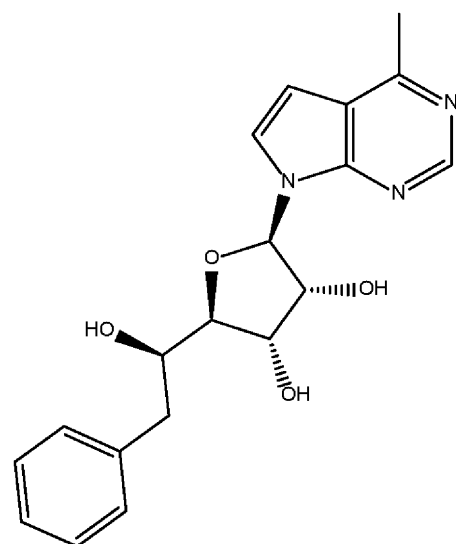
20



30



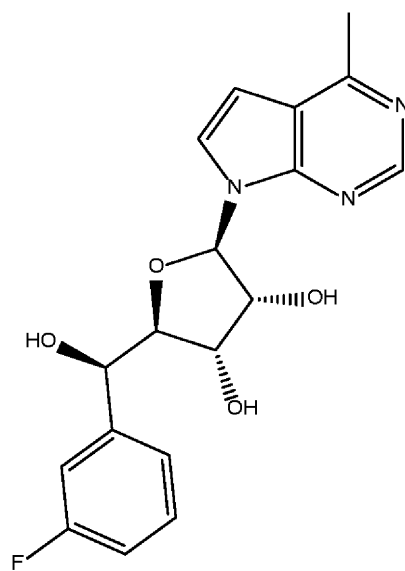
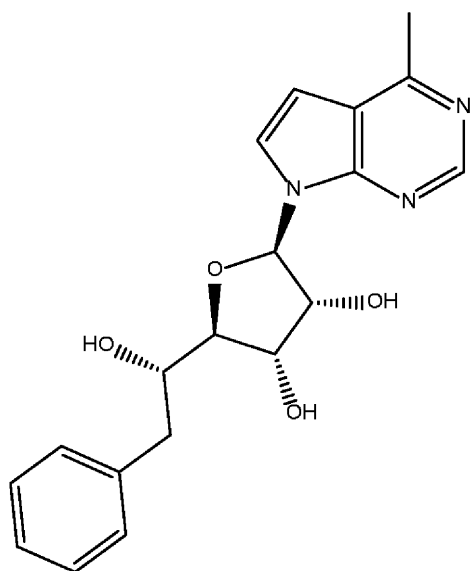
40



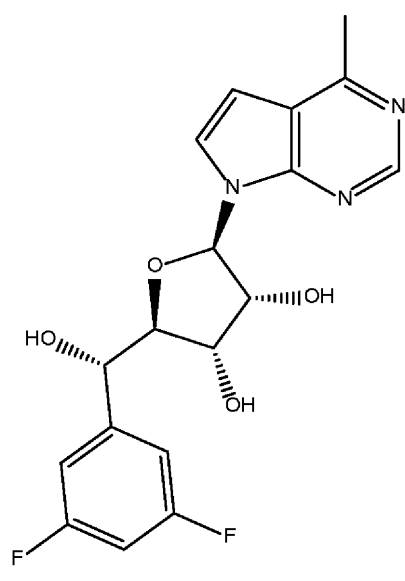
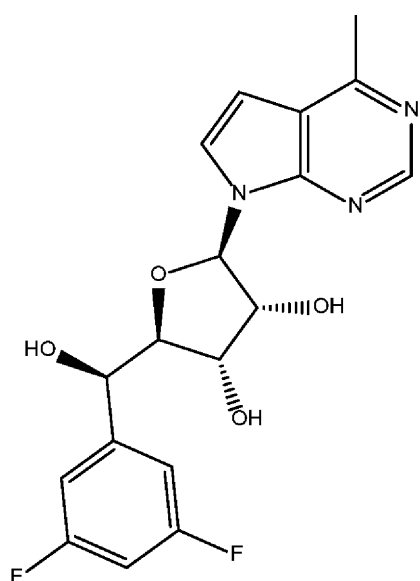
【 0 0 6 0】

50

【化 1 2 - 1 1】



10

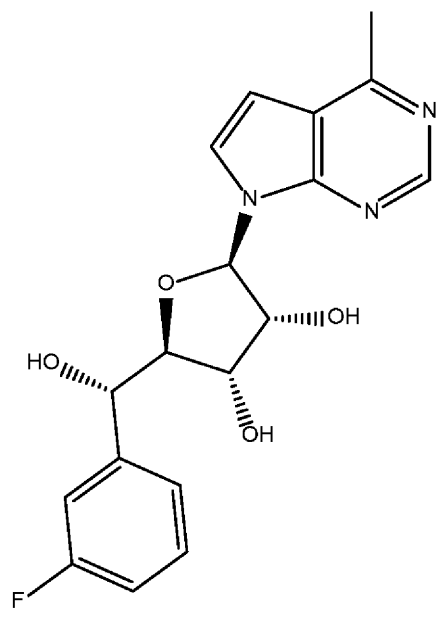
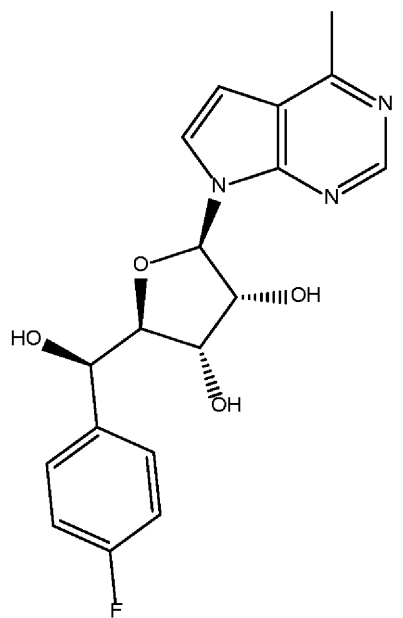


20

30

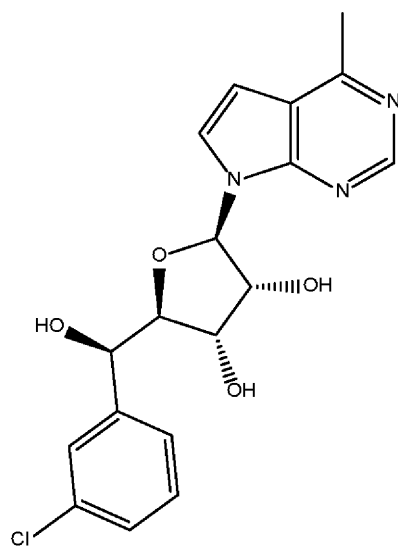
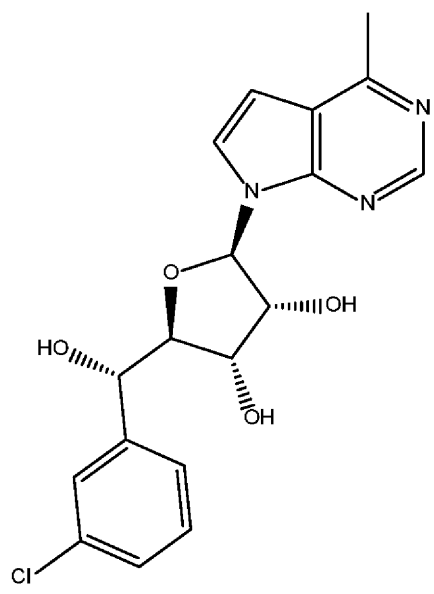
【 0 0 6 1】

【化 1 2 - 1 2】



10

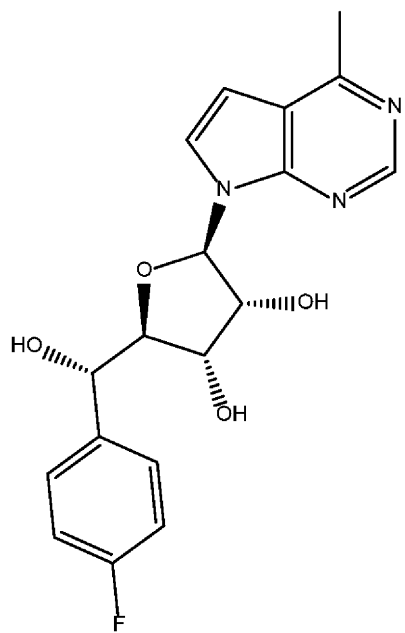
20



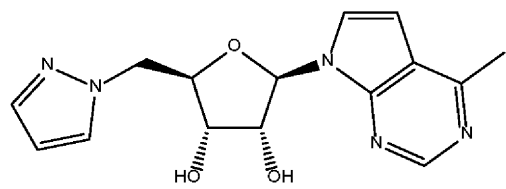
30

【 0 0 6 2】

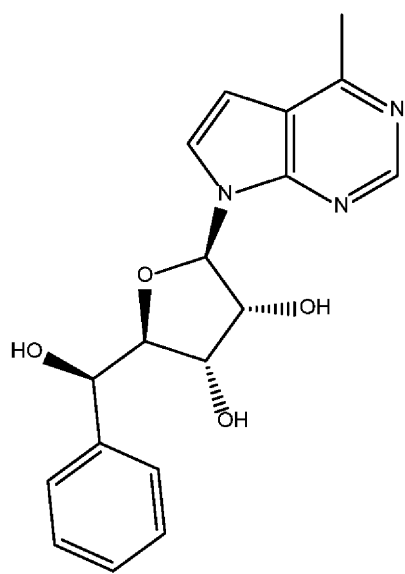
【化 1 2 - 1 3】



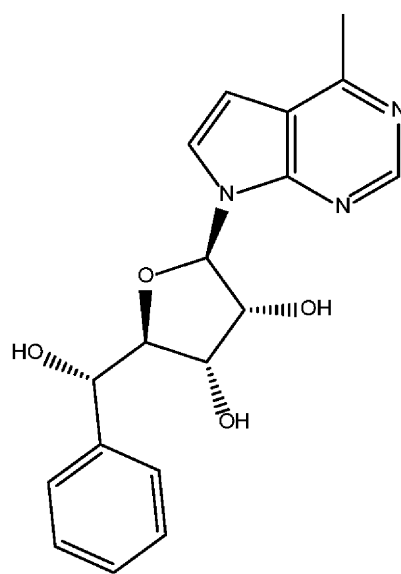
10



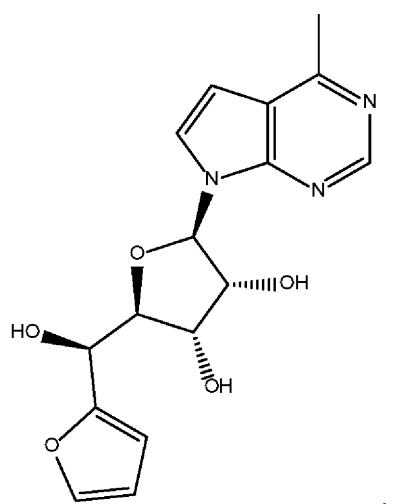
20



30



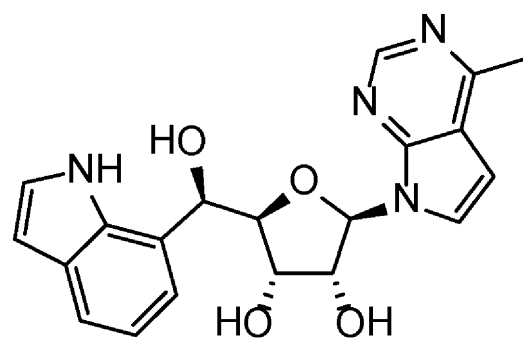
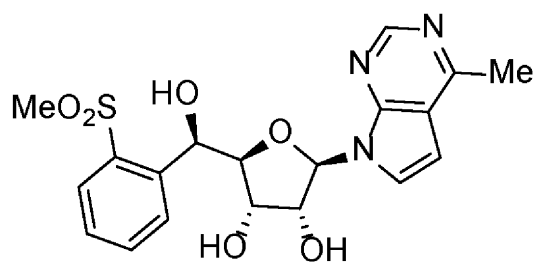
40



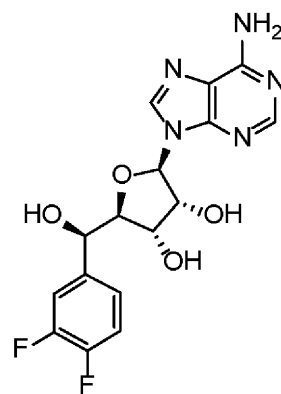
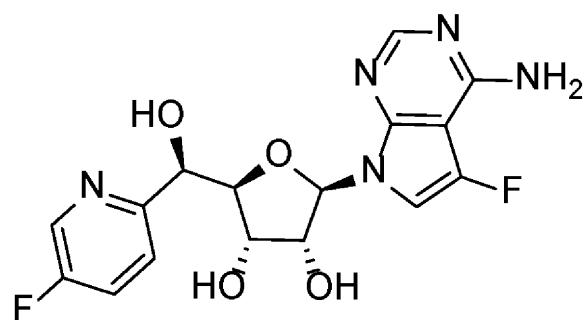
【 0 0 6 3】

50

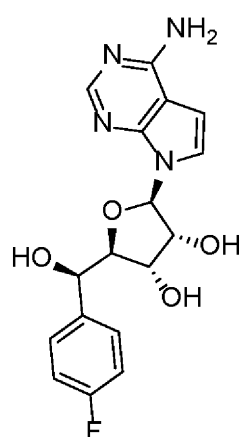
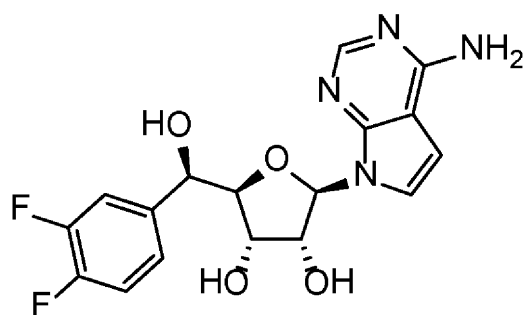
【化 1 2 - 1 4】



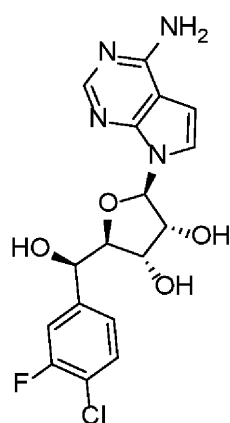
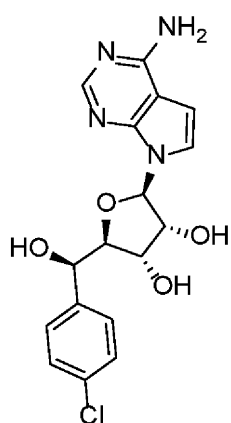
10



20



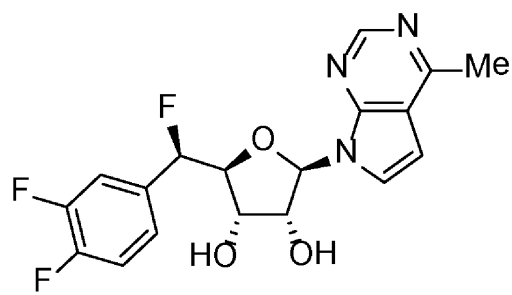
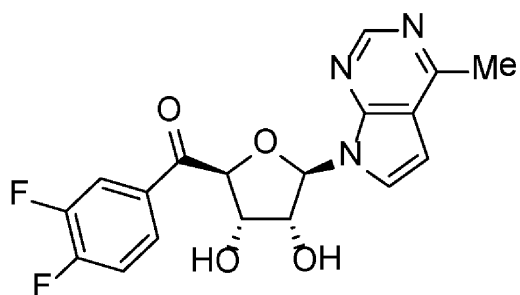
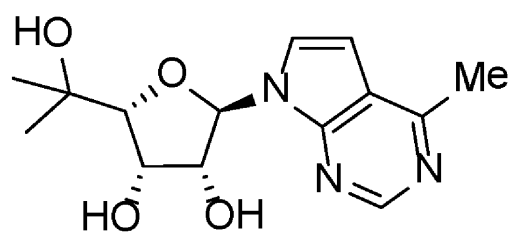
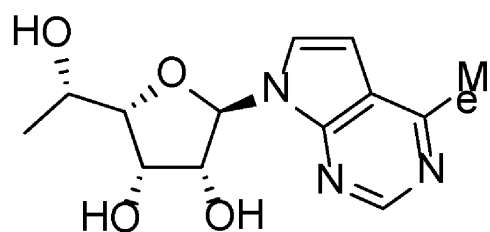
30



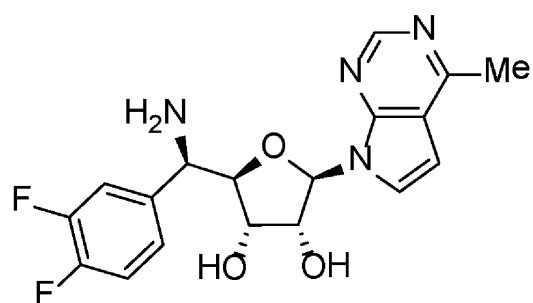
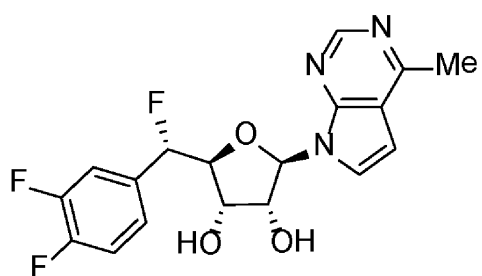
40

【 0 0 6 4】

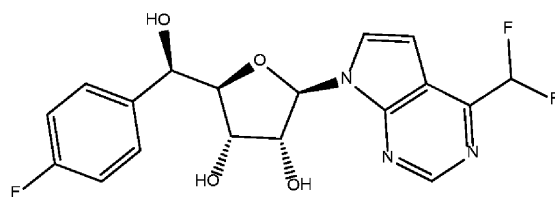
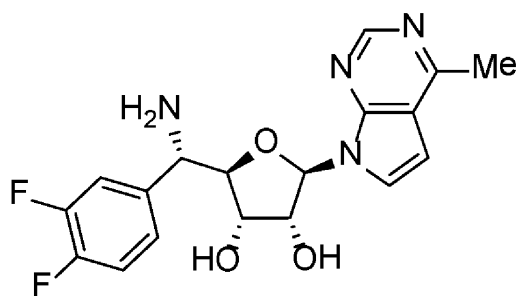
【化 1 2 - 1 5】



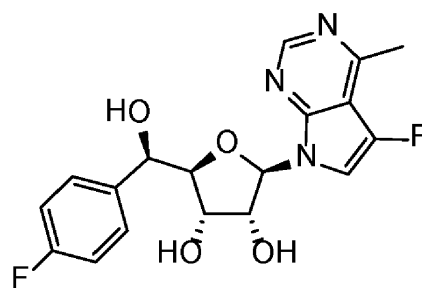
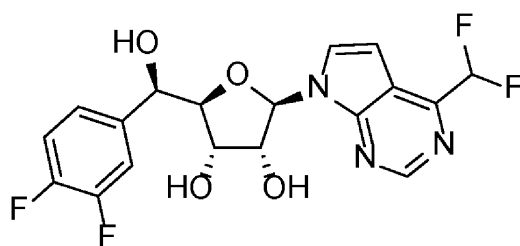
10



20



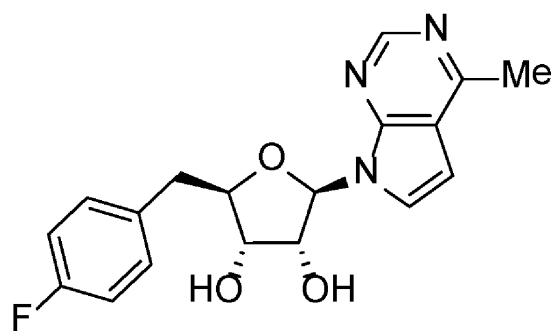
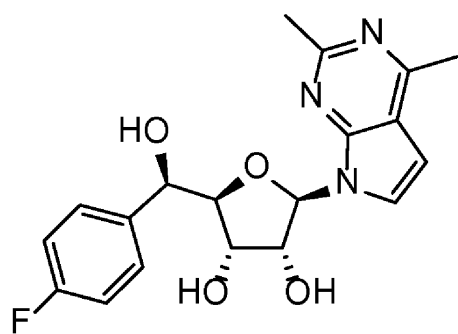
30



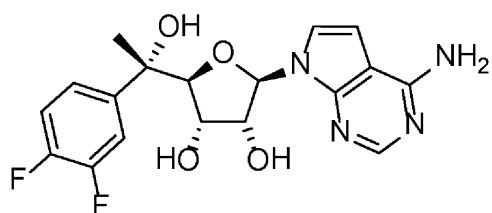
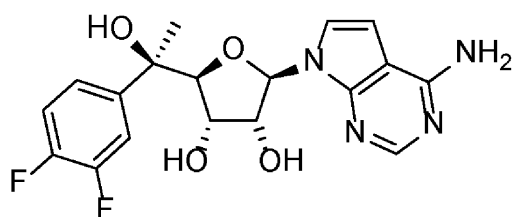
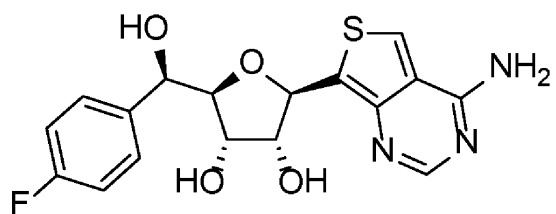
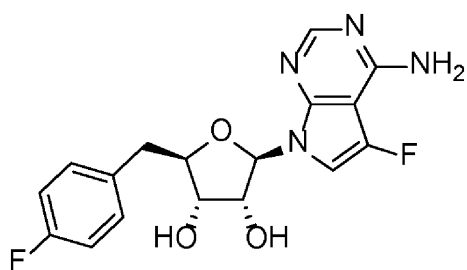
40

【 0 0 6 5】

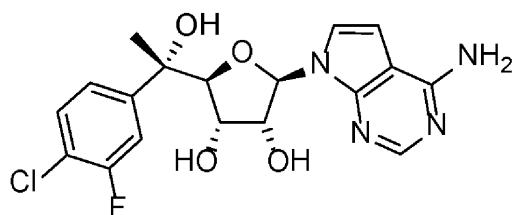
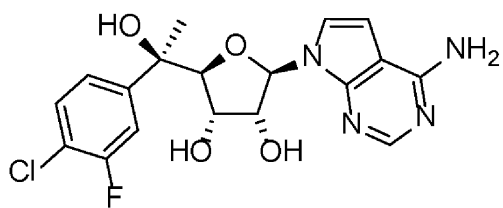
【化 1 2 - 1 6】



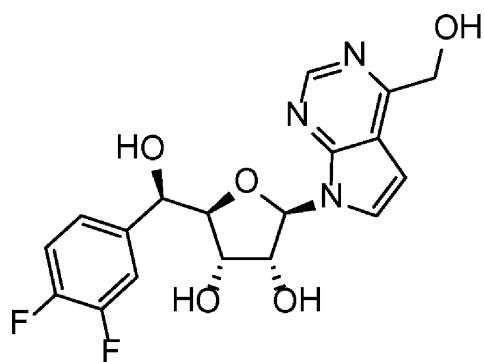
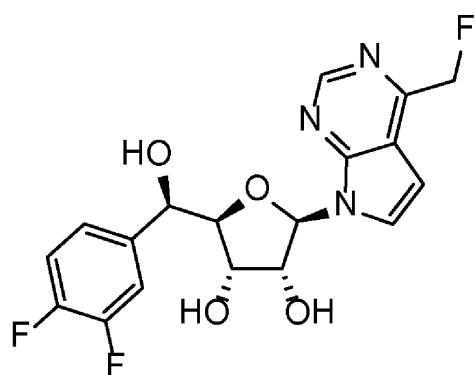
10



20



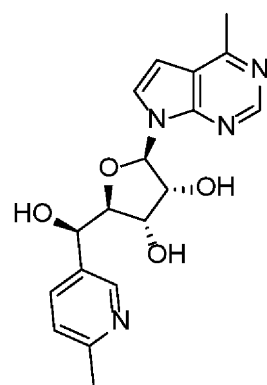
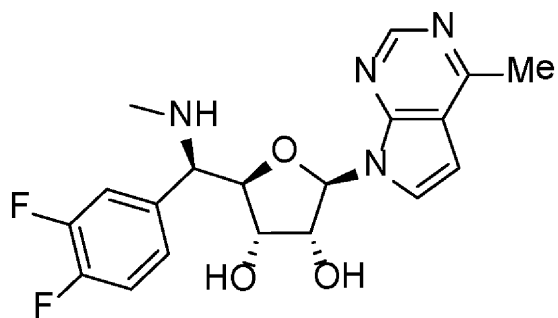
30



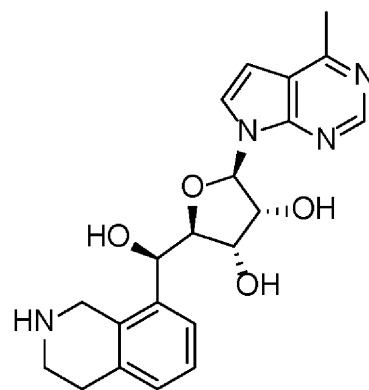
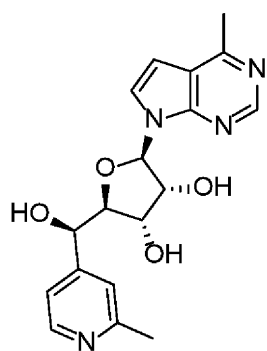
40

【 0 0 6 6】

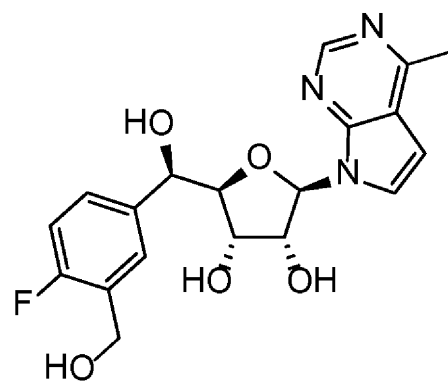
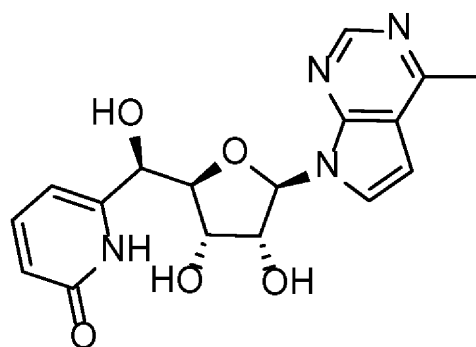
【化 1 2 - 1 7】



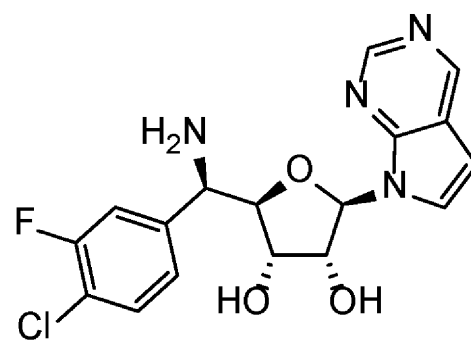
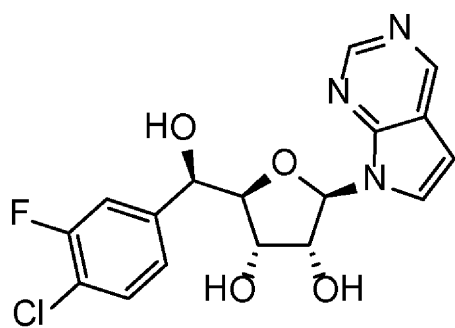
10



20



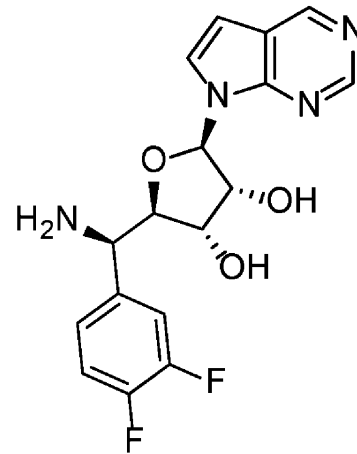
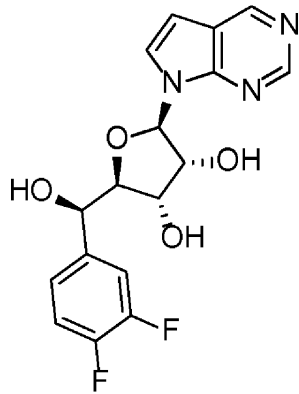
30



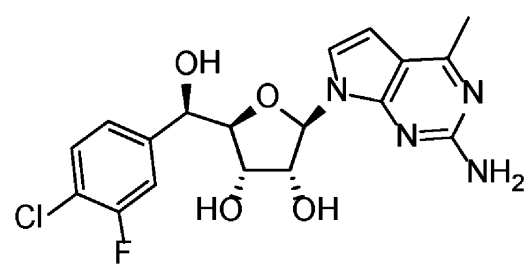
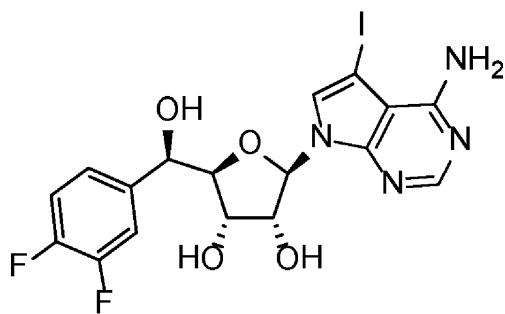
40

【 0 0 6 7】

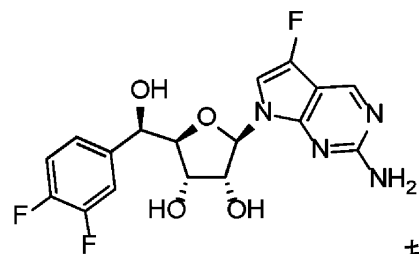
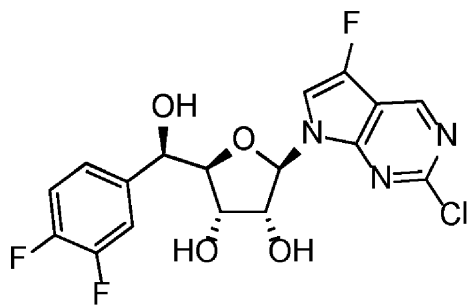
【化 1 2 - 1 8】



10

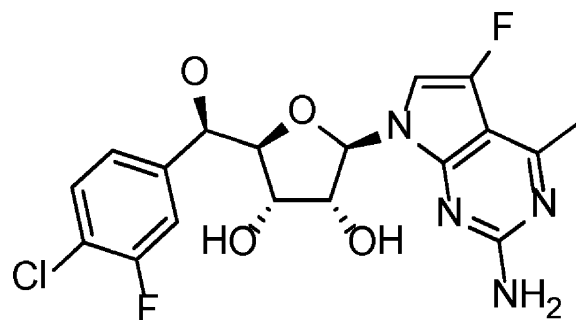


20



および

30



40

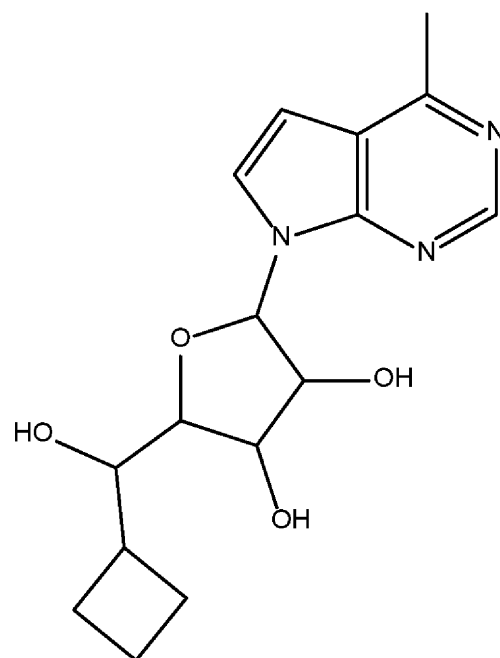
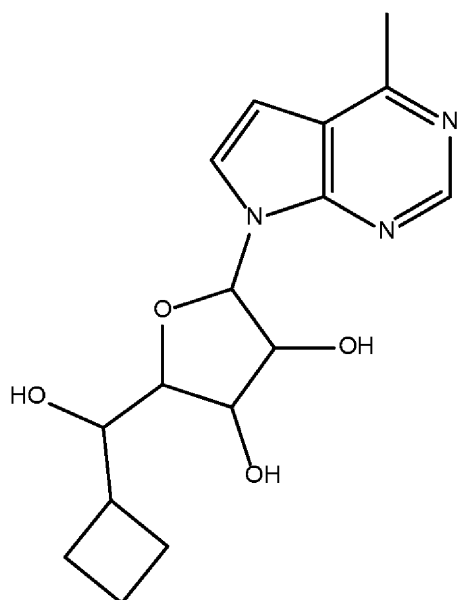
またはその薬学的に許容できる塩（単数または複数）を含む。

【 0 0 6 8 】

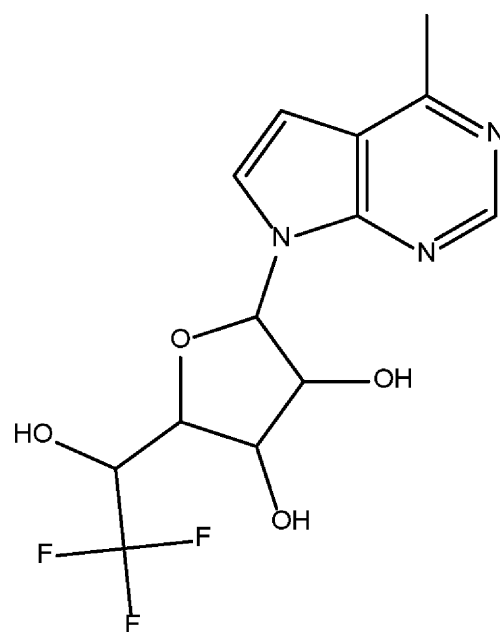
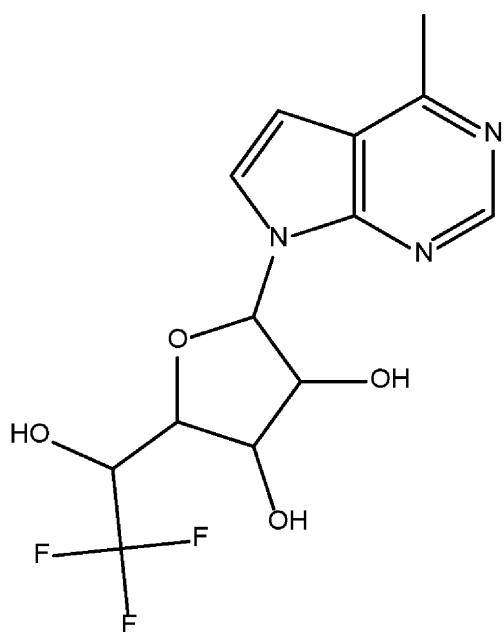
本発明の追加の実施形態は、1つもしくは複数の化合物：

【 0 0 6 9 】

【化 1 3 - 1】



10

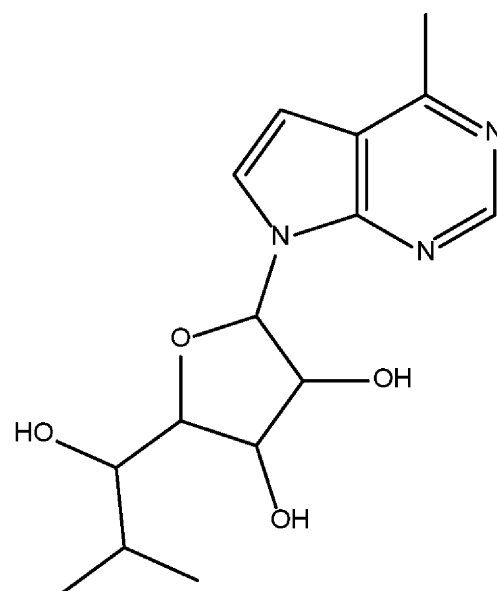
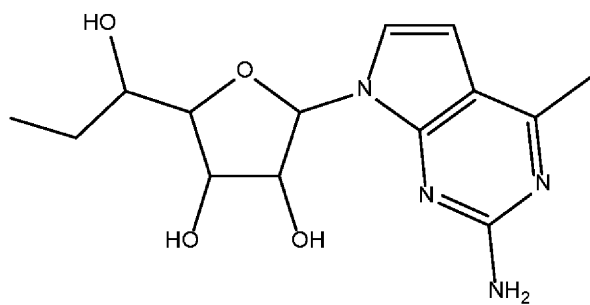


20

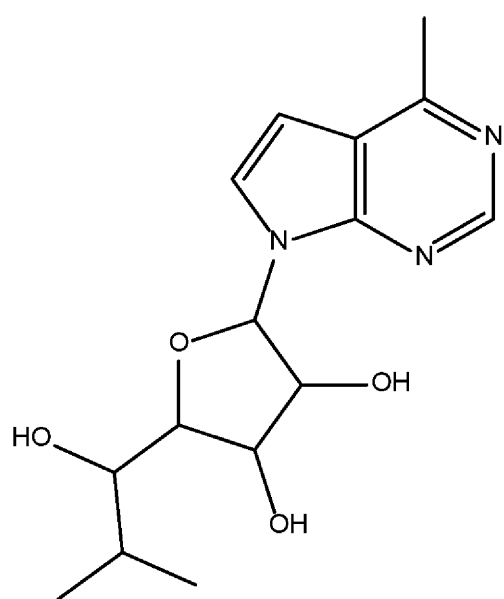
30

【 0 0 7 0】

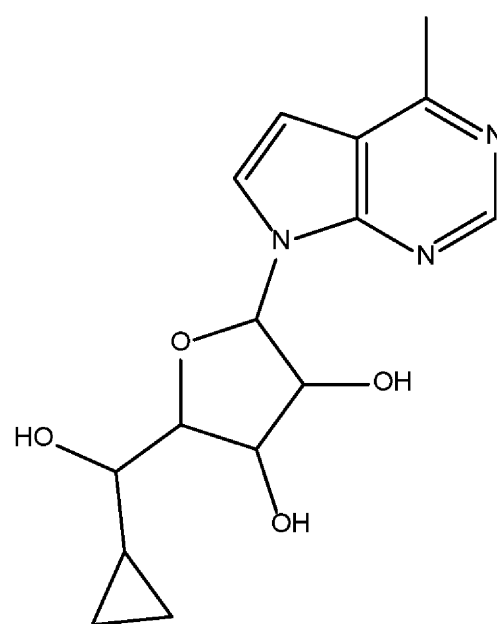
【化 1 3 - 2】



10



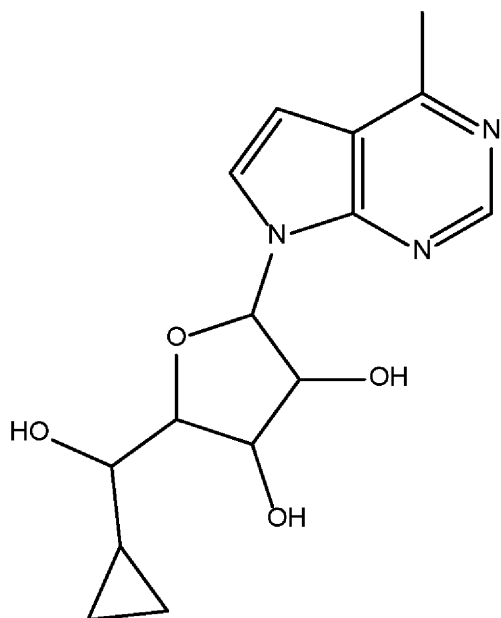
20



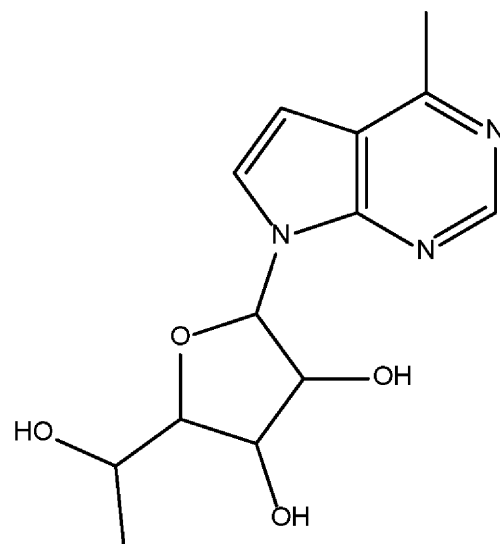
30

【 0 0 7 1】

【化 1 3 - 3】

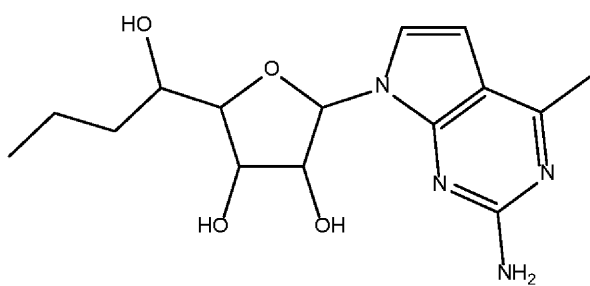


,

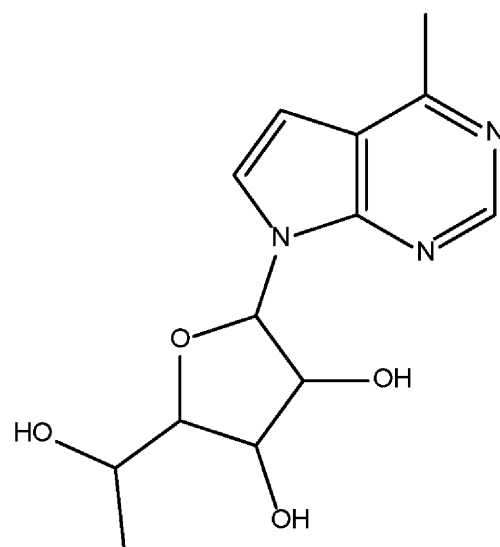


10

,



,



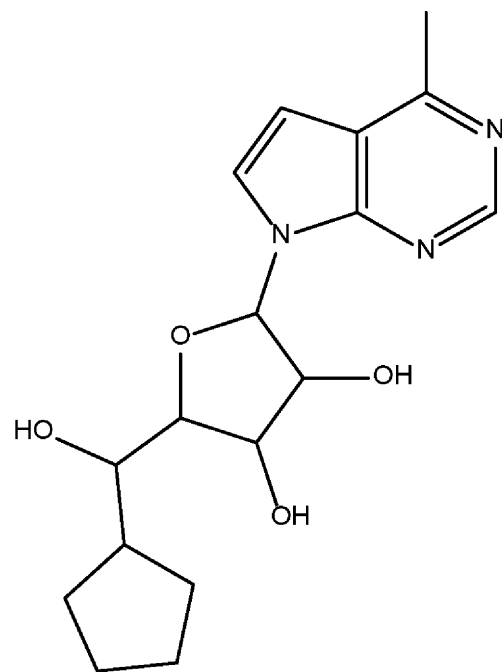
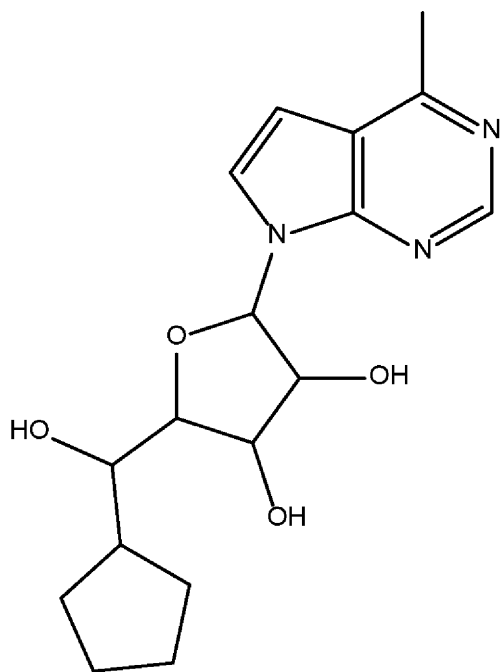
20

30

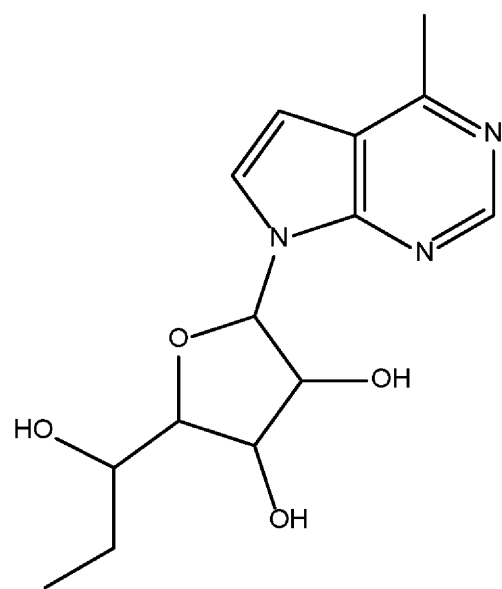
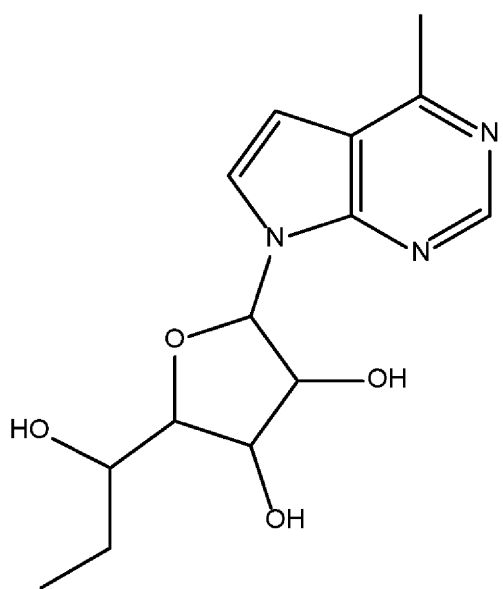
,

【 0 0 7 2】

【化 1 3 - 4】



10

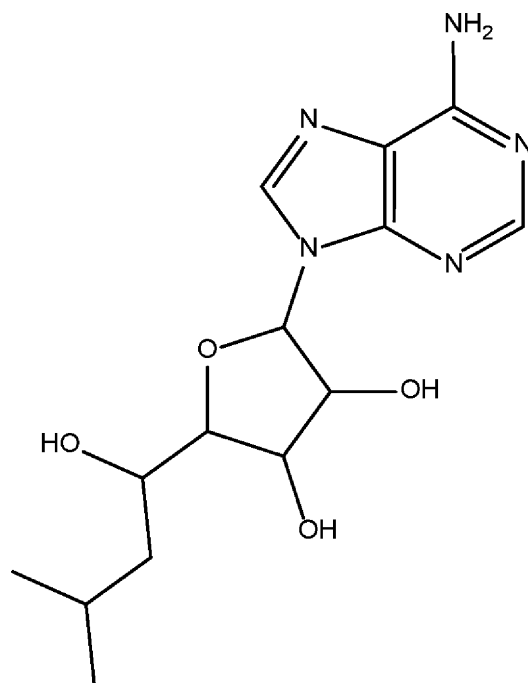
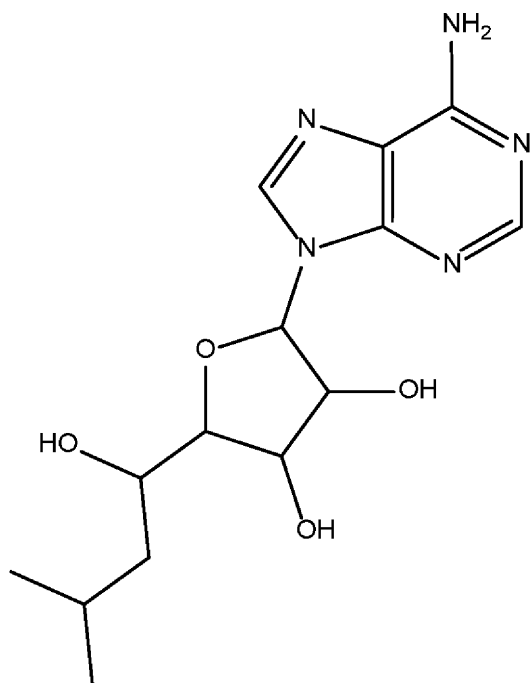


20

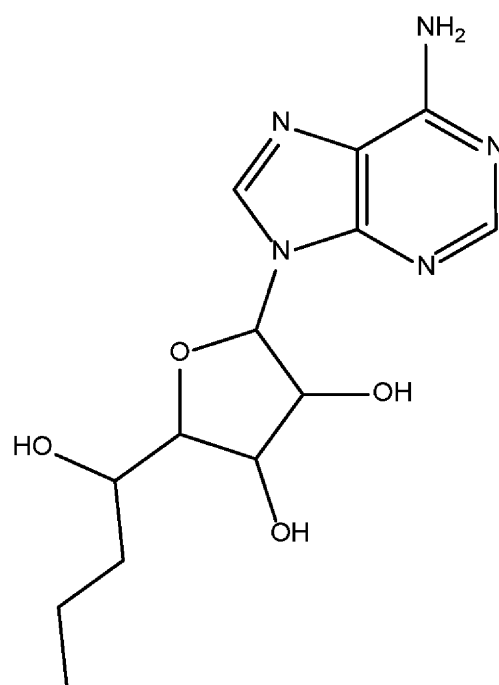
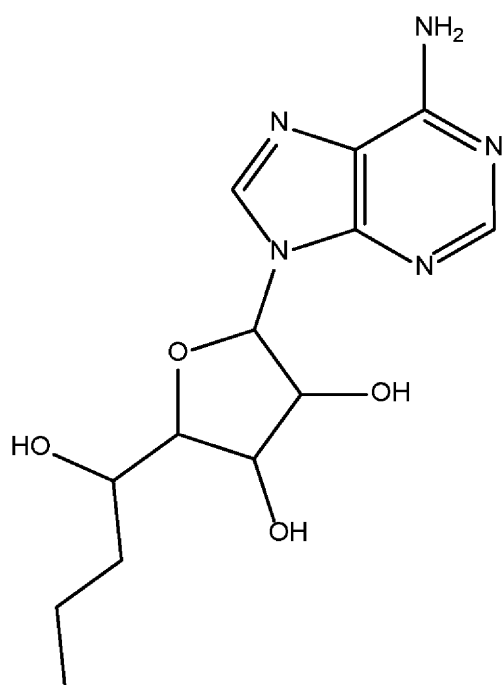
30

【 0 0 7 3】

【化 1 3 - 5】



10



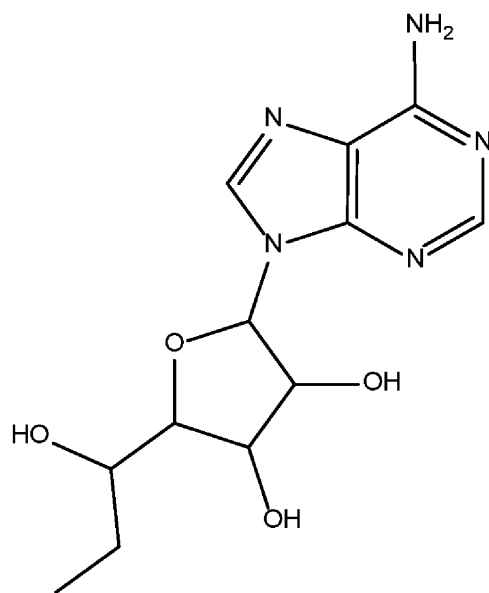
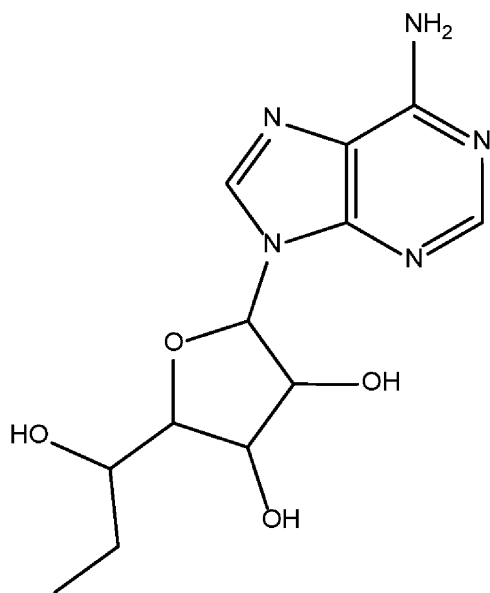
20

30

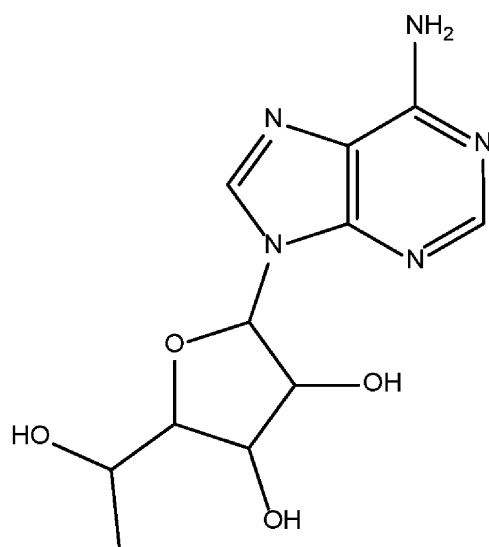
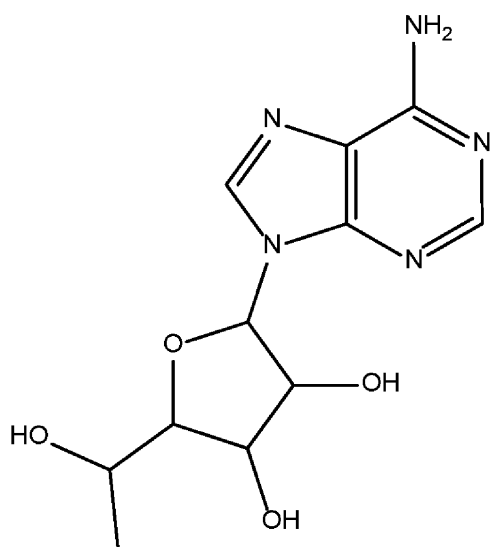
【 0 0 7 4】

40

【化 1 3 - 6】

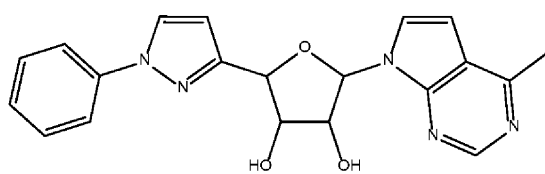
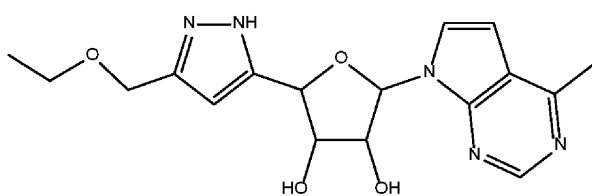


10



20

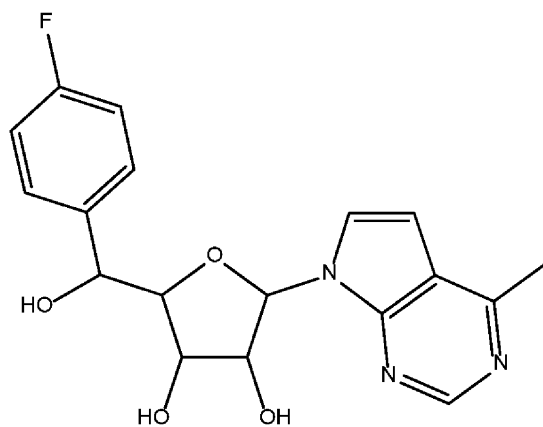
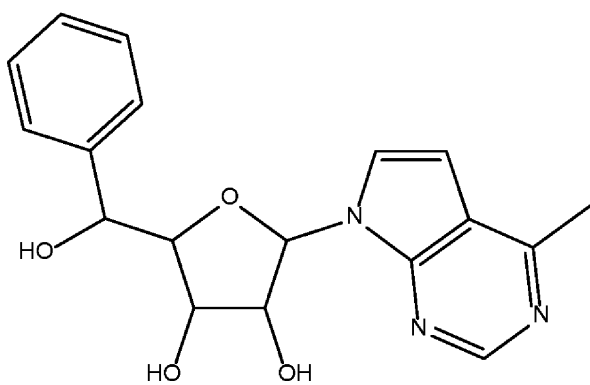
30



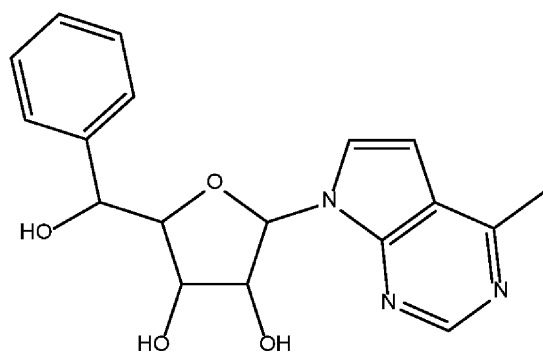
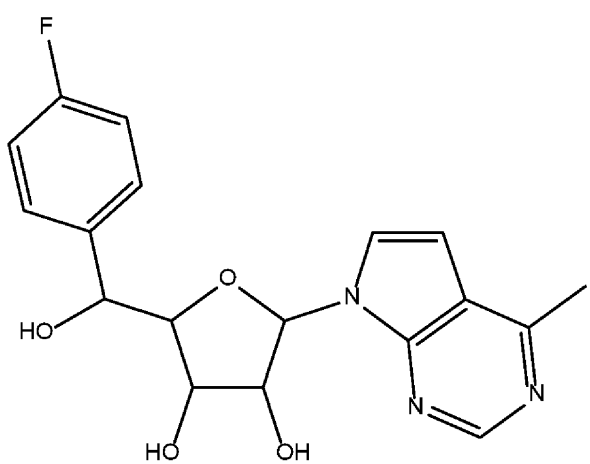
【 0 0 7 5】

40

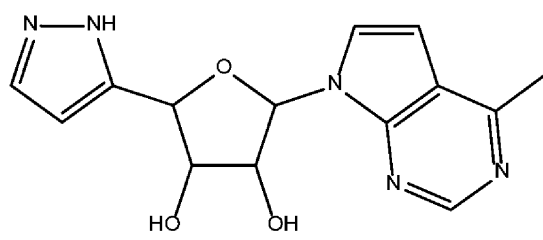
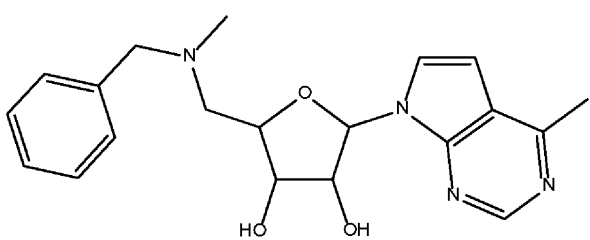
【化 1 3 - 7】



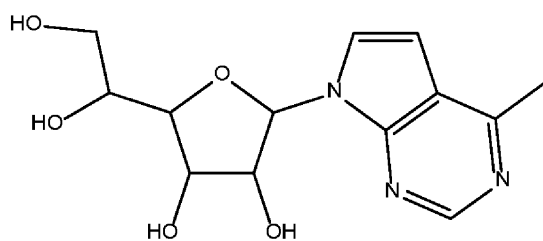
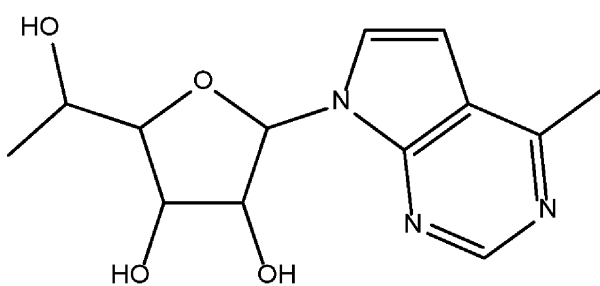
10



20



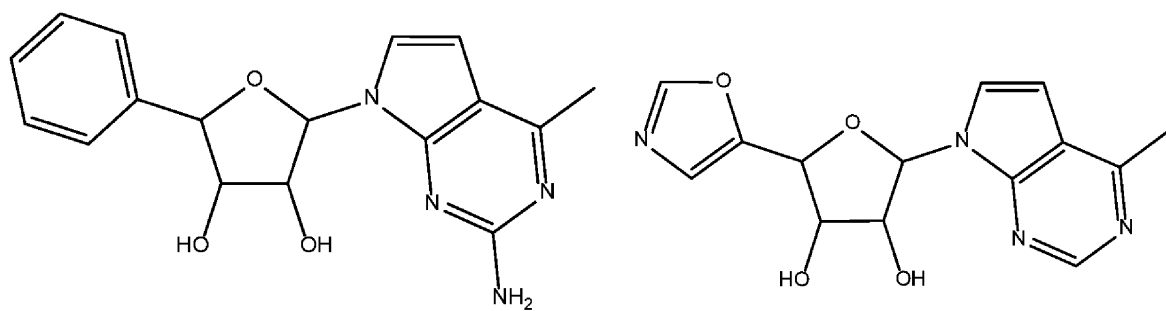
30



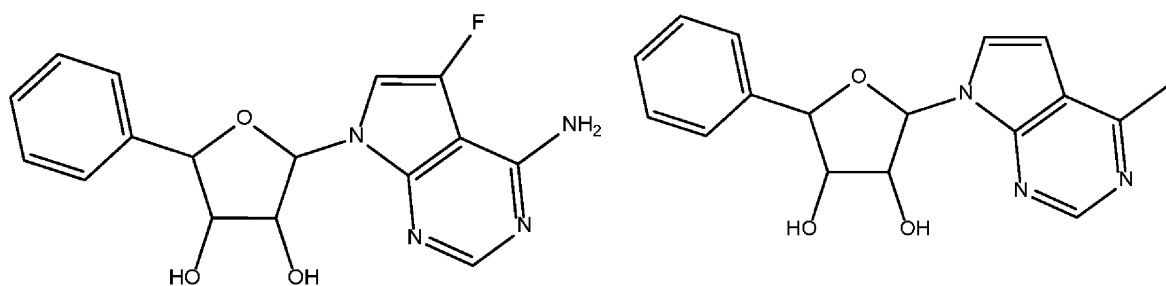
40

【 0 0 7 6 】

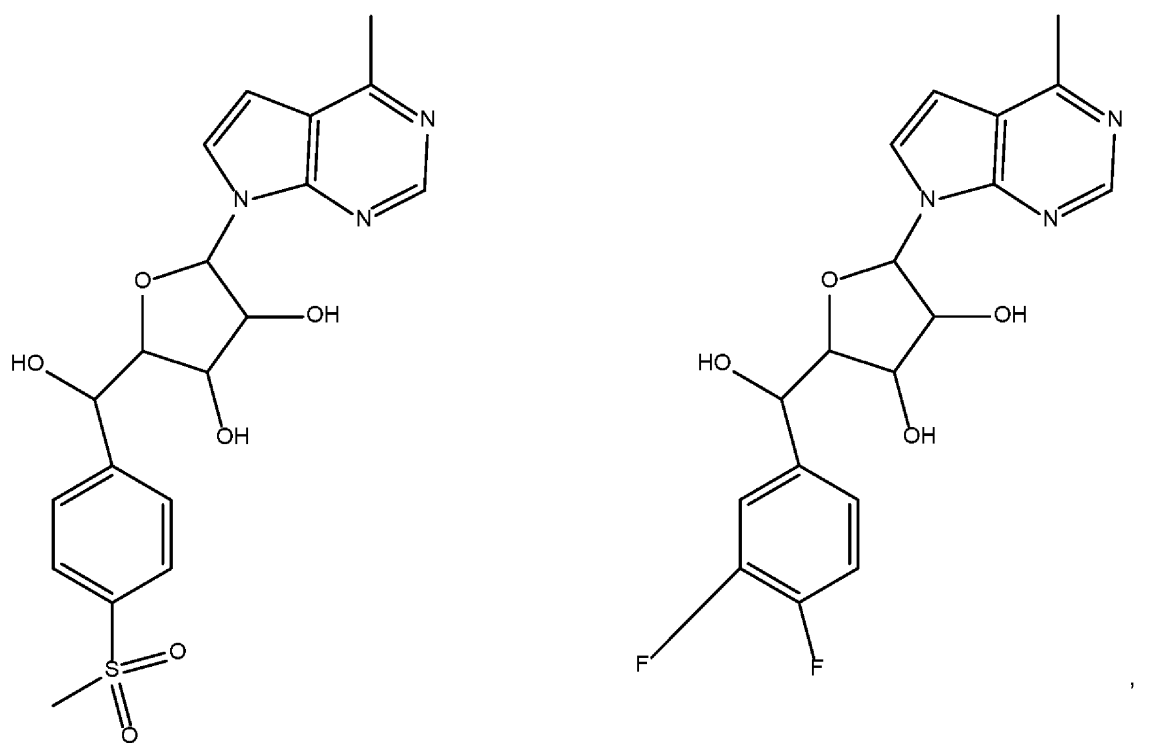
【化 1 3 - 8】



10



20

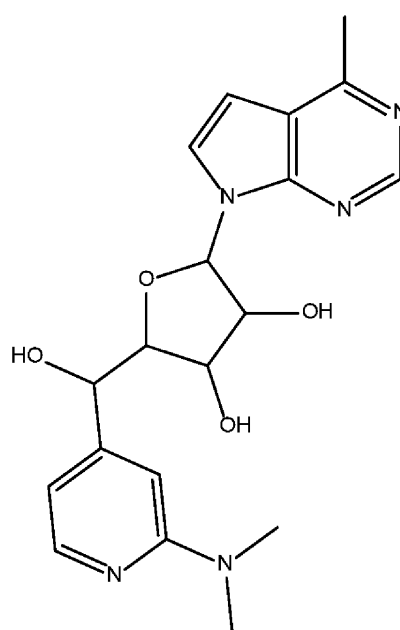
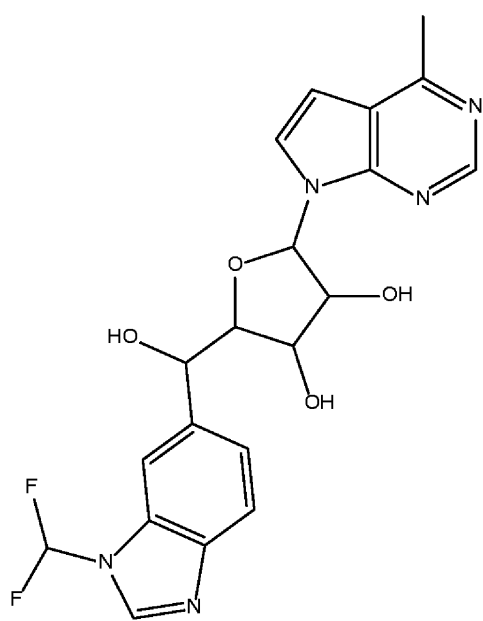
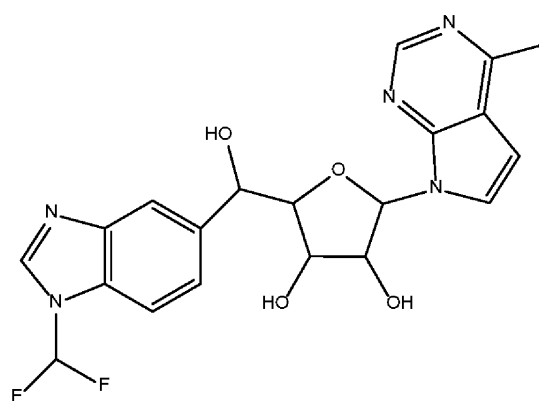
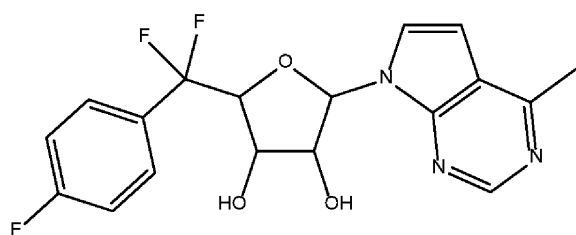
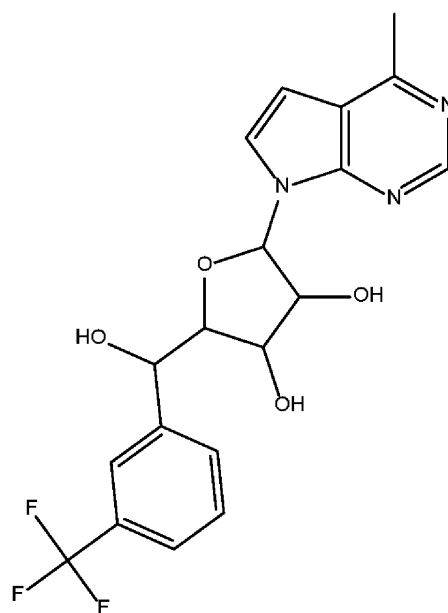
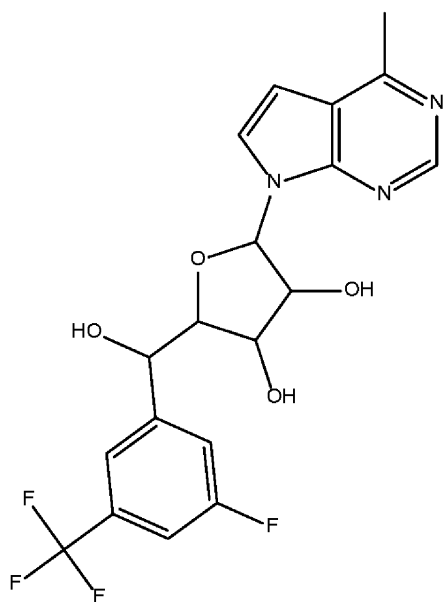


30

40

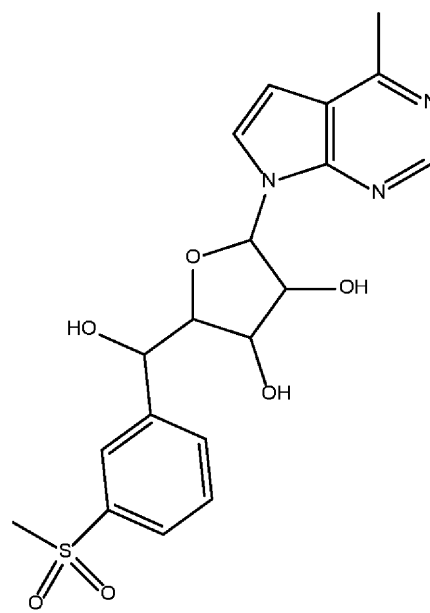
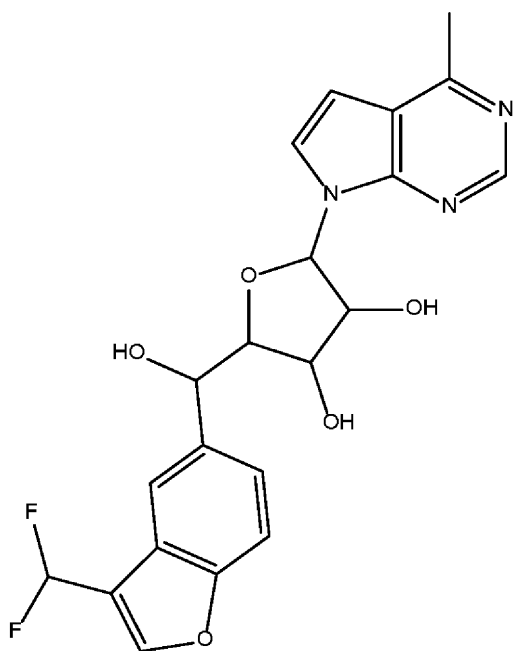
【 0 0 7 7 】

【化 1 3 - 9】

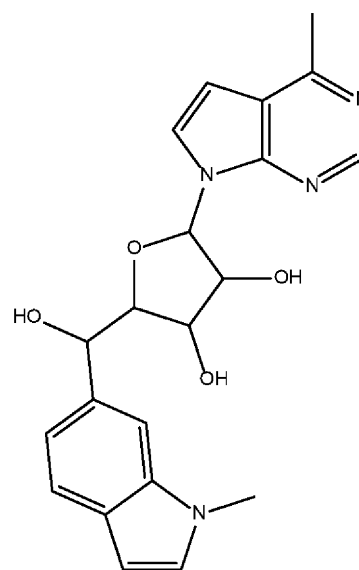
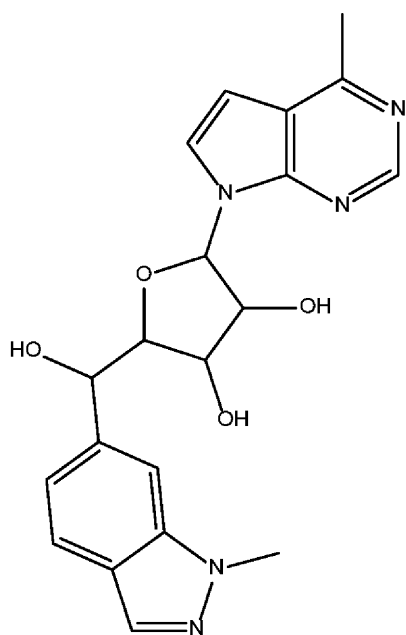


【 0 0 7 8 】

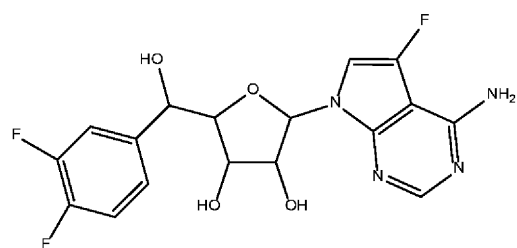
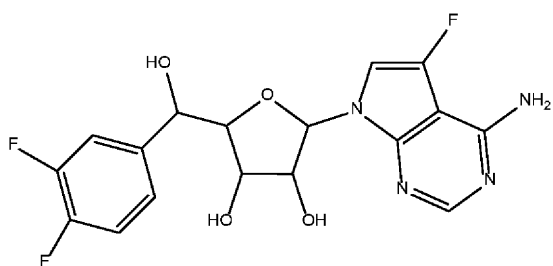
【化 1 3 - 1 0】



10



20

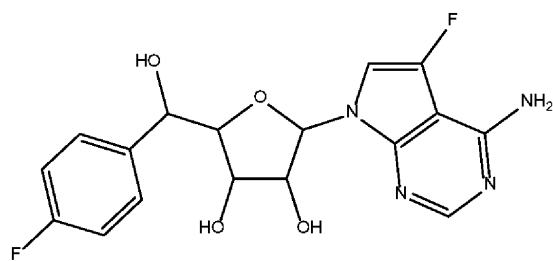
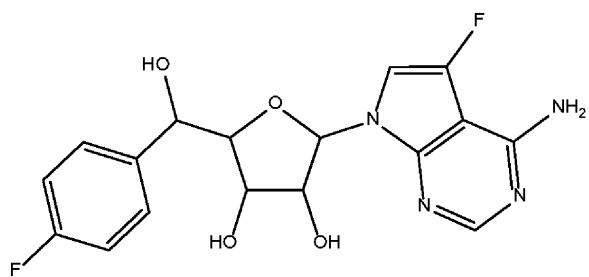


30

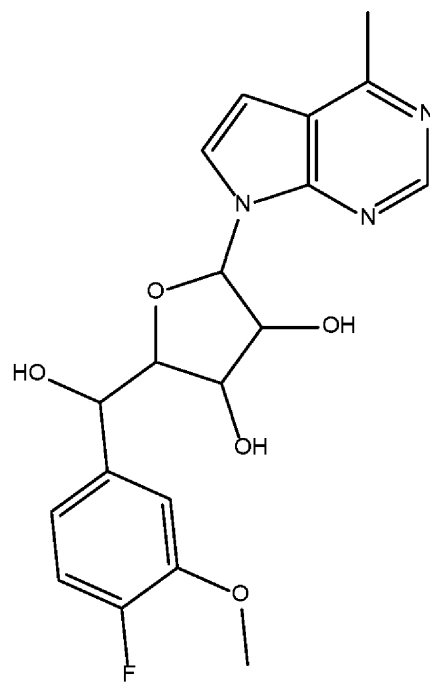
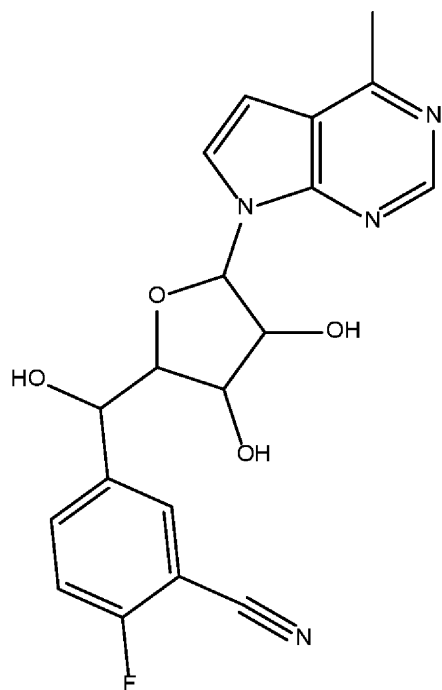
40

【 0 0 7 9】

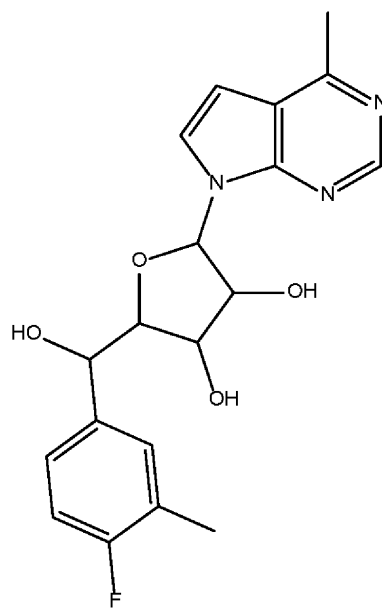
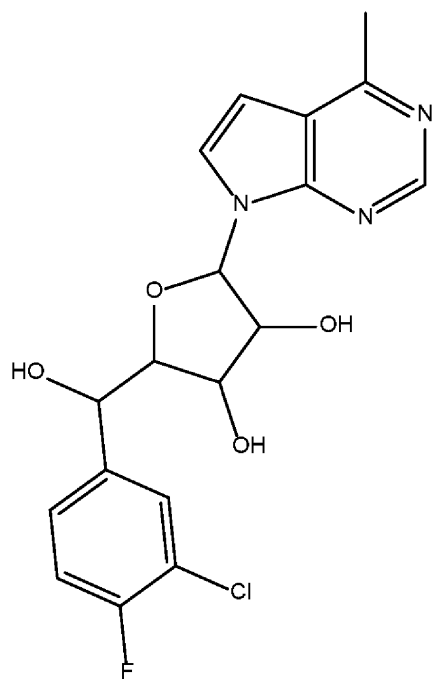
【化 1 3 - 1 1】



10



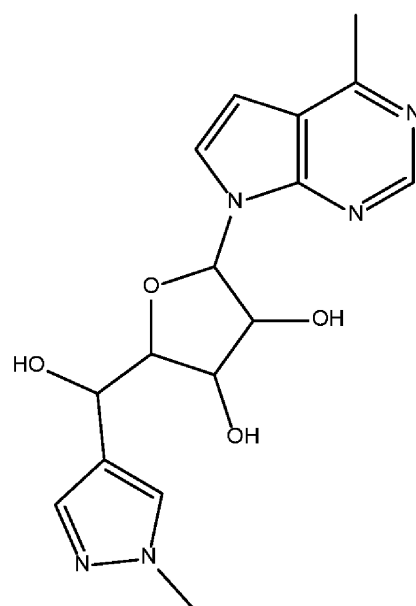
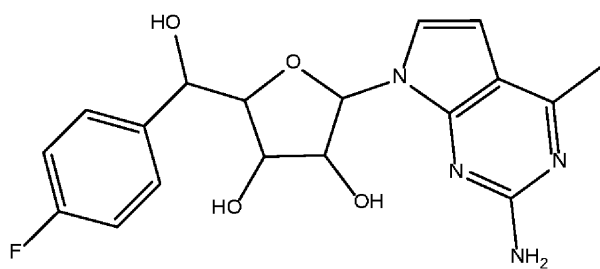
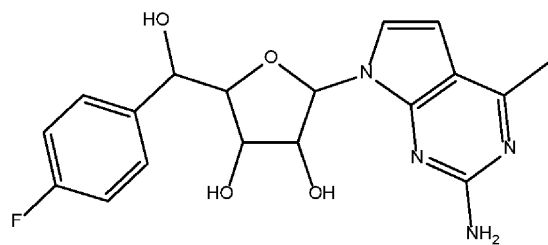
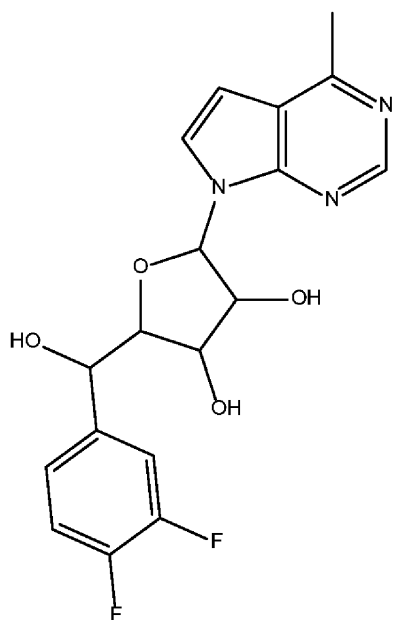
20



30

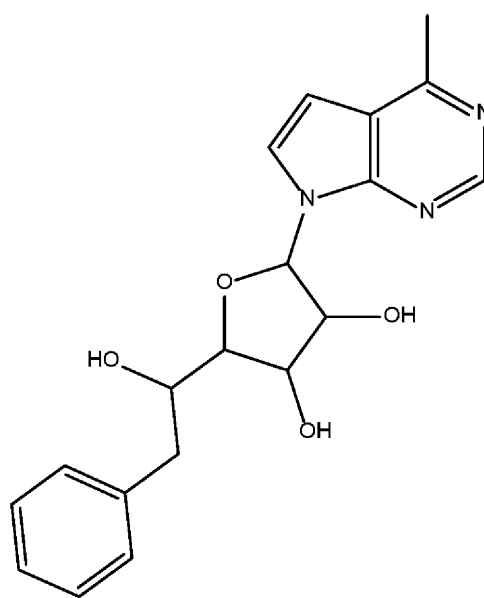
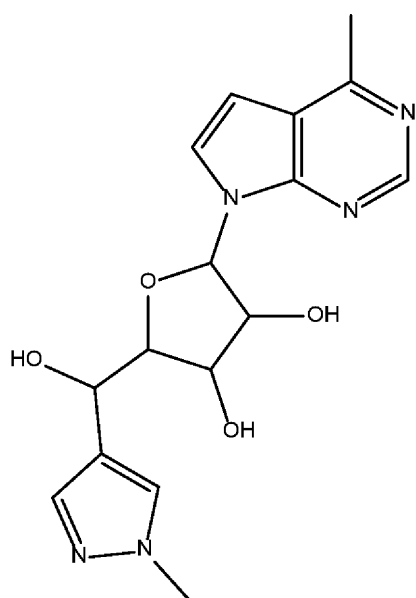
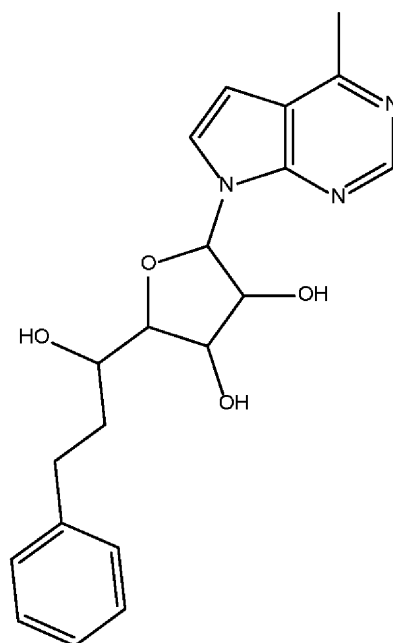
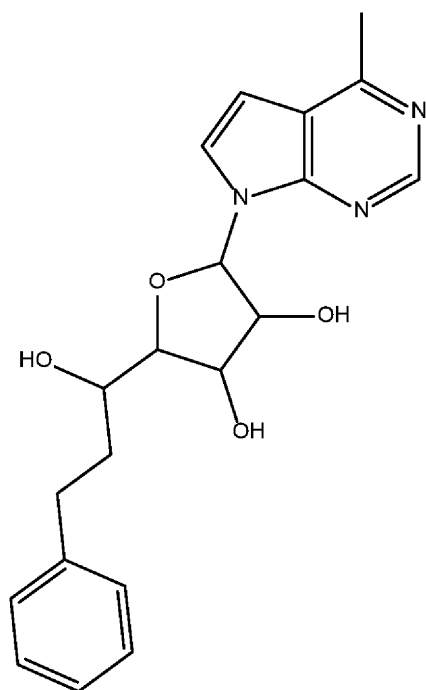
40

【化 1 3 - 1 2】



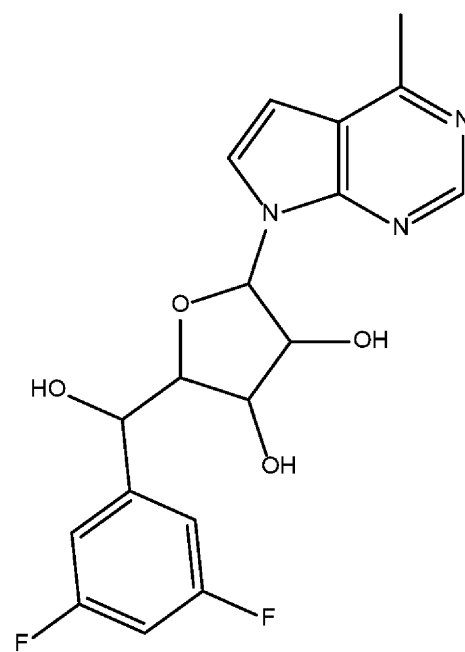
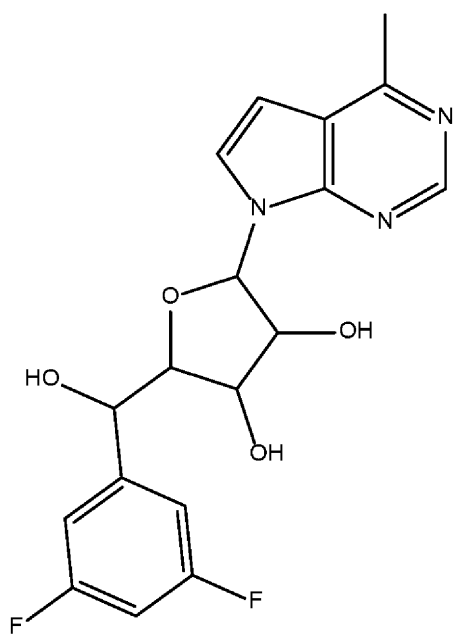
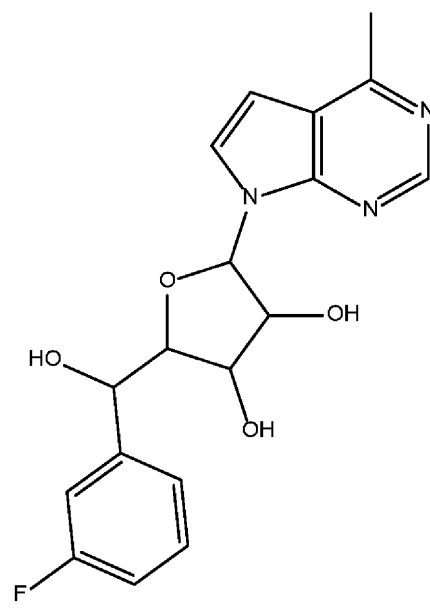
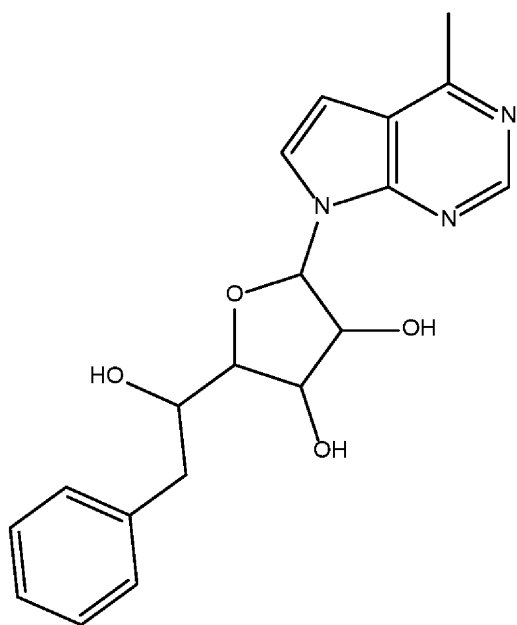
【 0 0 8 1】

【化 1 3 - 1 3】



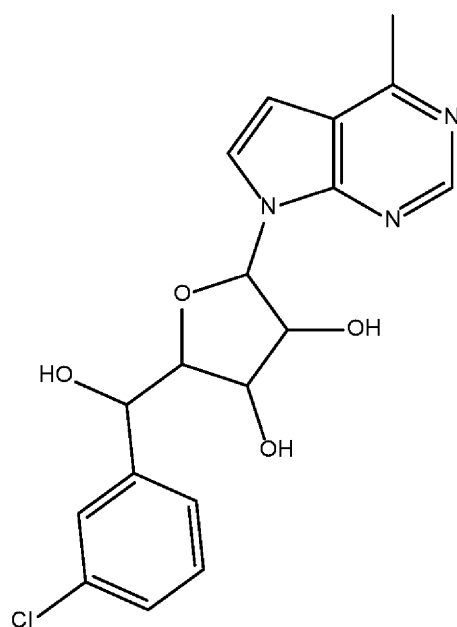
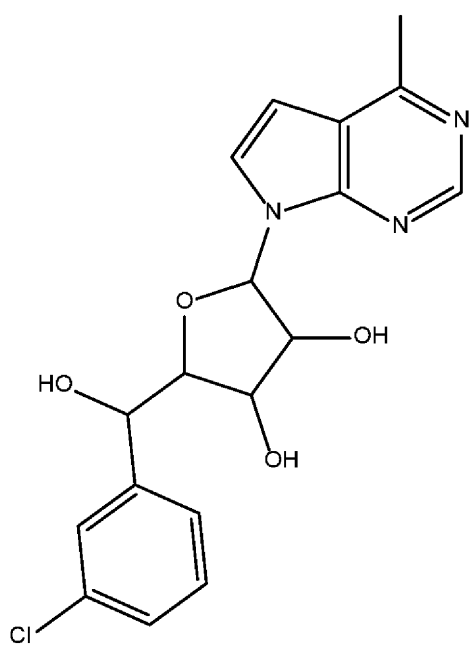
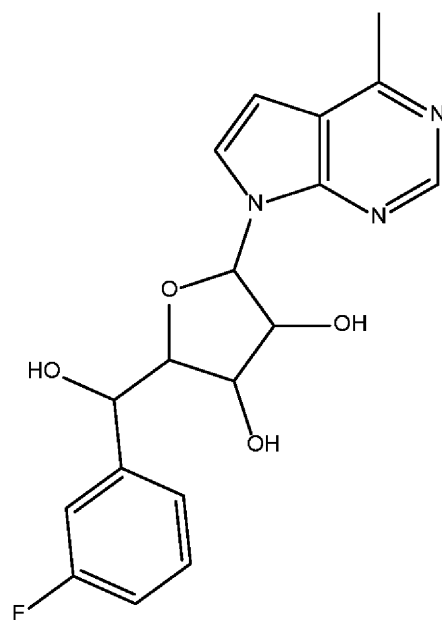
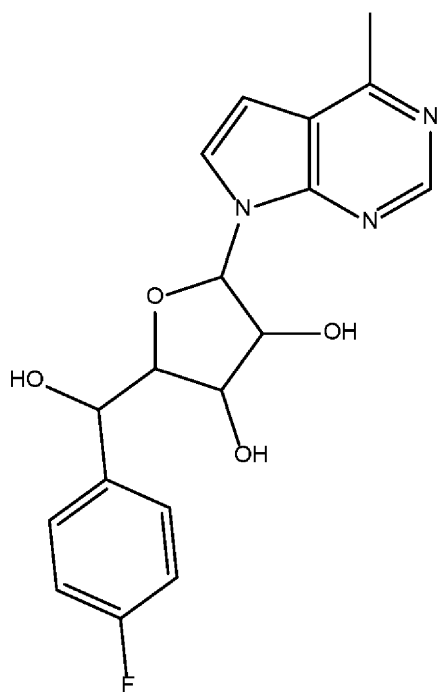
【 0 0 8 2】

【化 1 3 - 1 4】



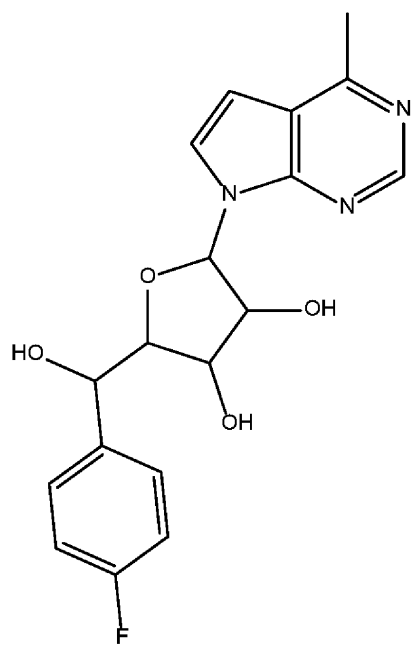
【 0 0 8 3】

【化 1 3 - 1 5】

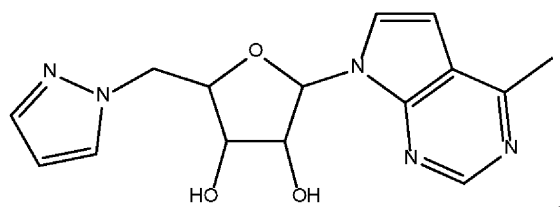


【 0 0 8 4】

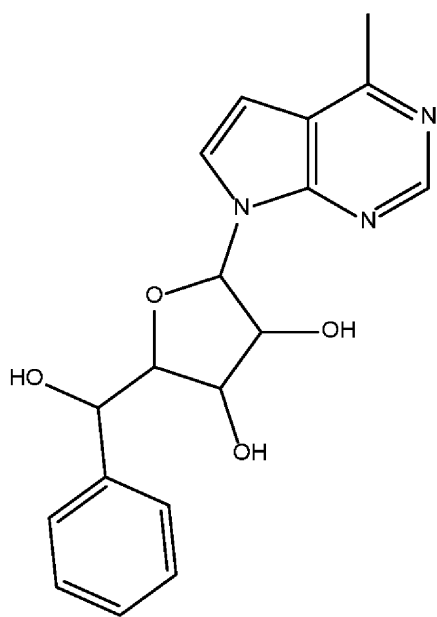
【化 1 3 - 1 6】



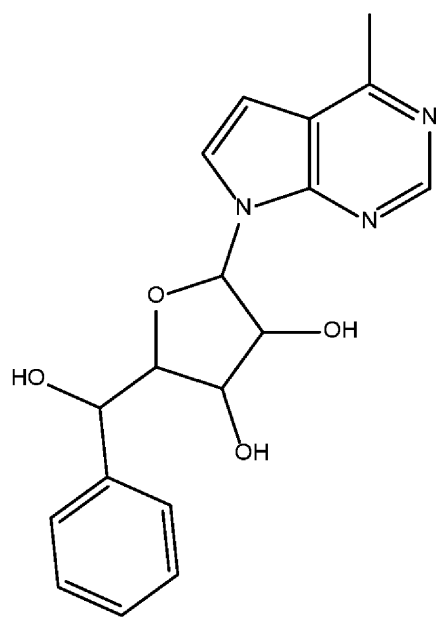
10



20

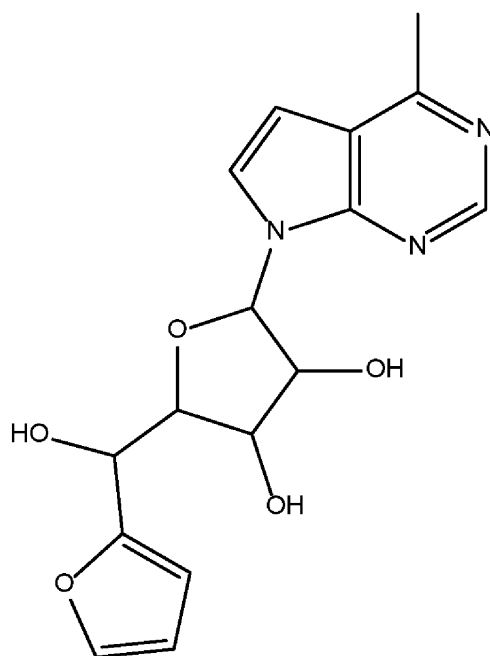
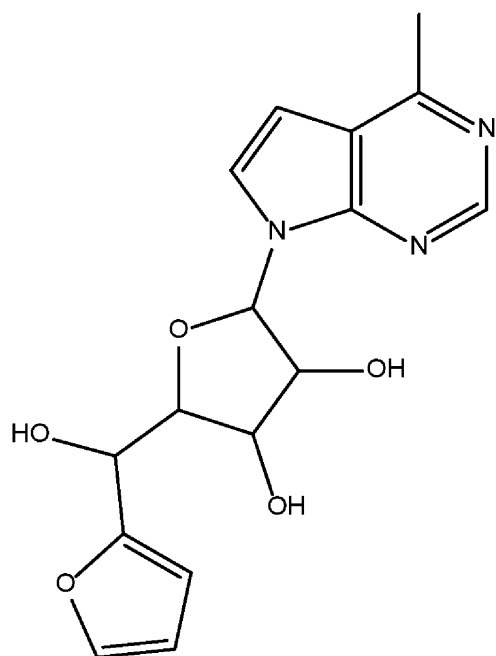


30

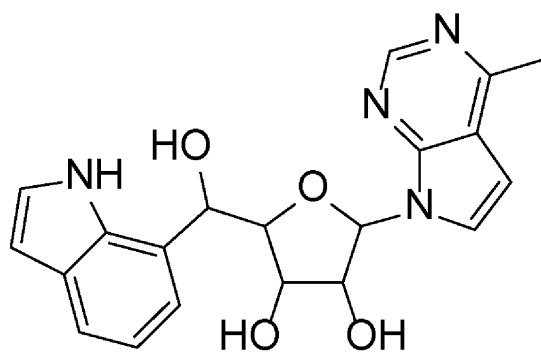
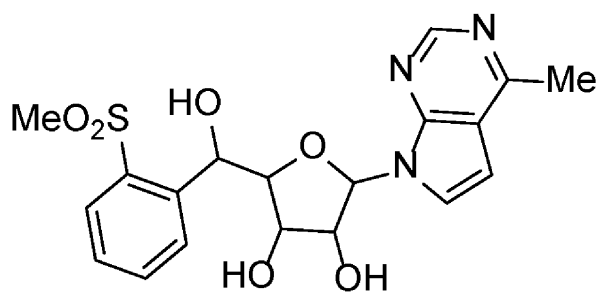


【 0 0 8 5】

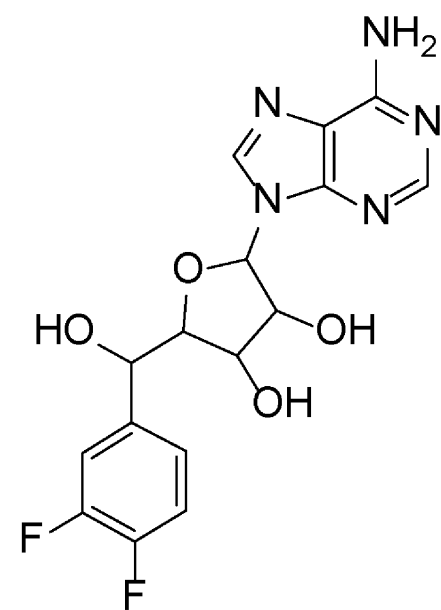
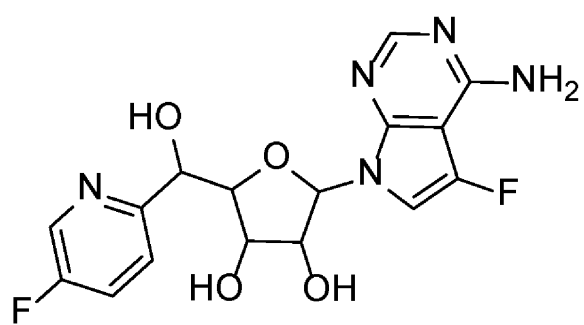
【化 1 3 - 1 7】



10



20

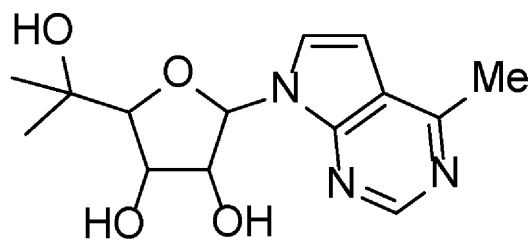
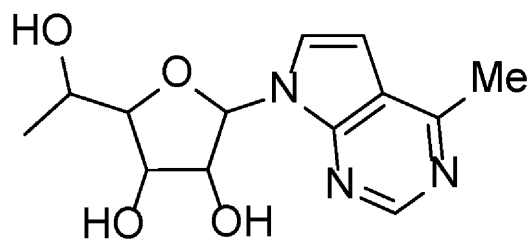
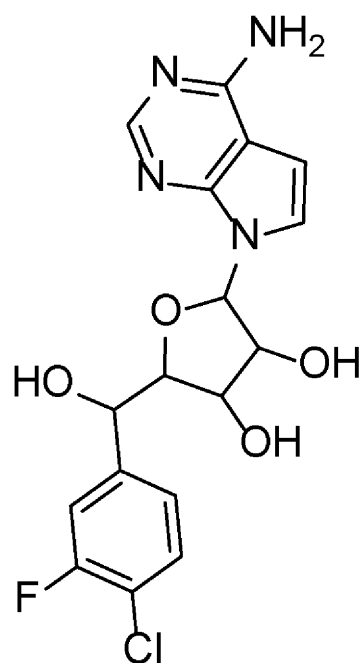
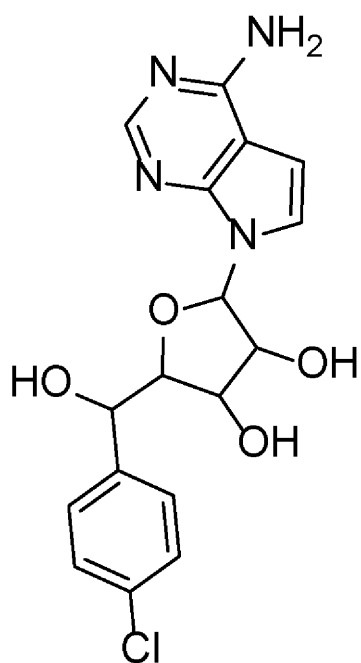
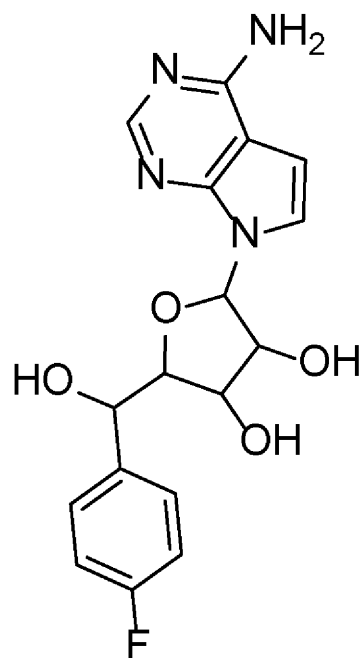
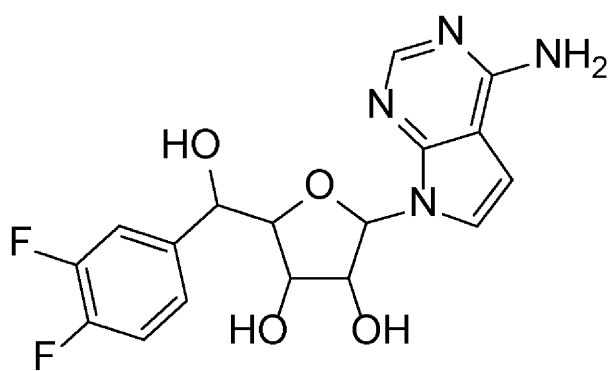


30

40

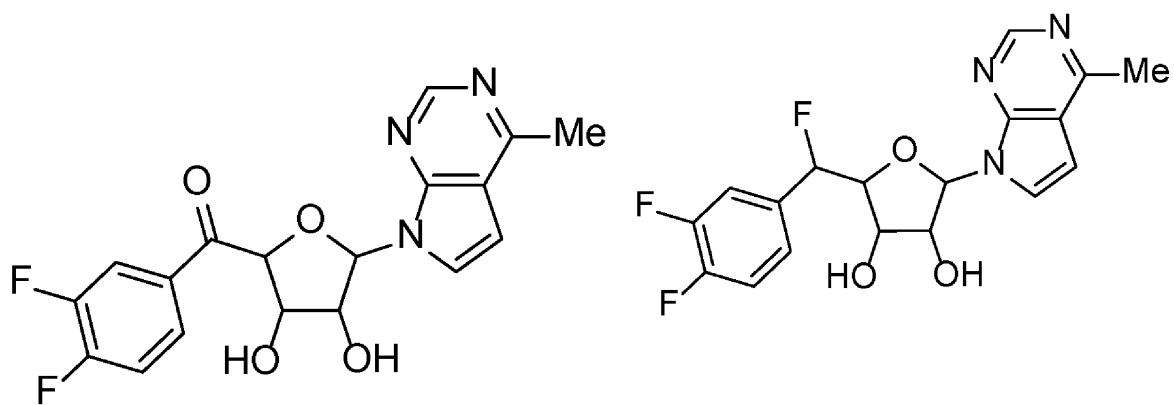
【 0 0 8 6】

【化 1 3 - 1 8】

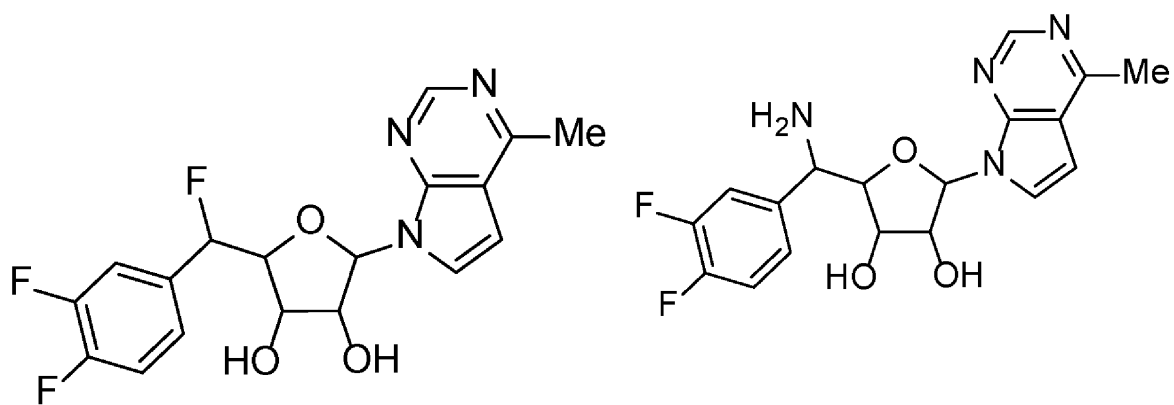


【 0 0 8 7】

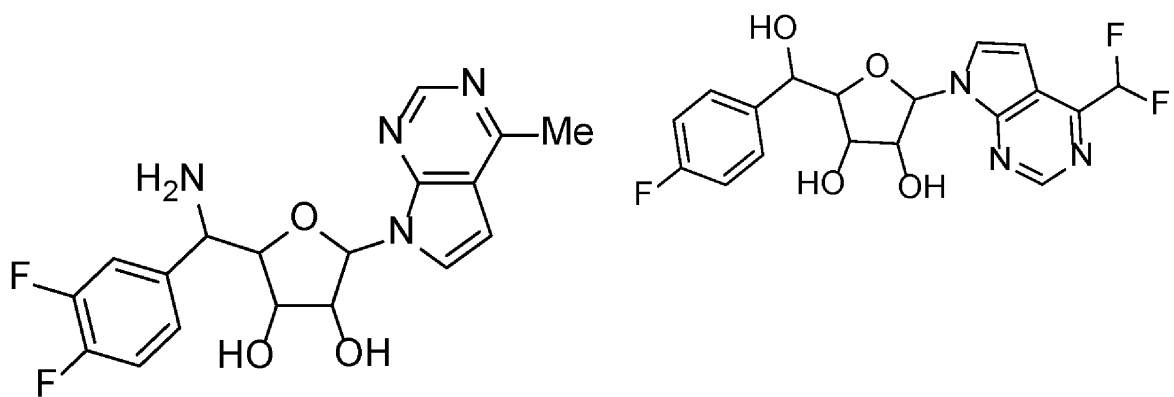
【化 1 3 - 1 9】



10



20

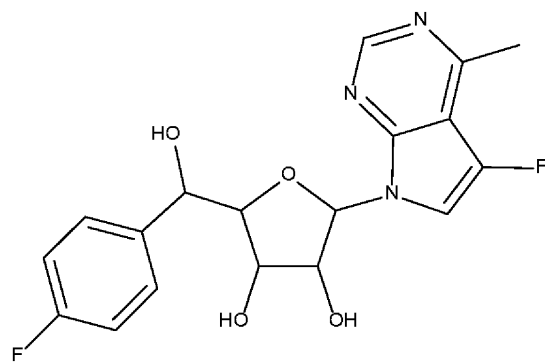
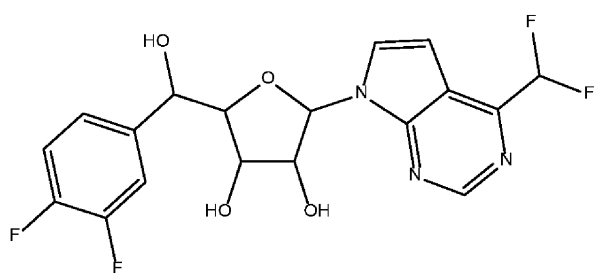


30

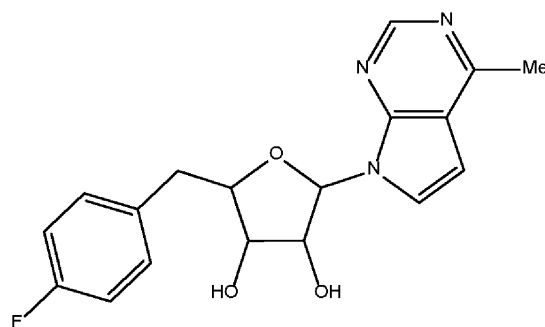
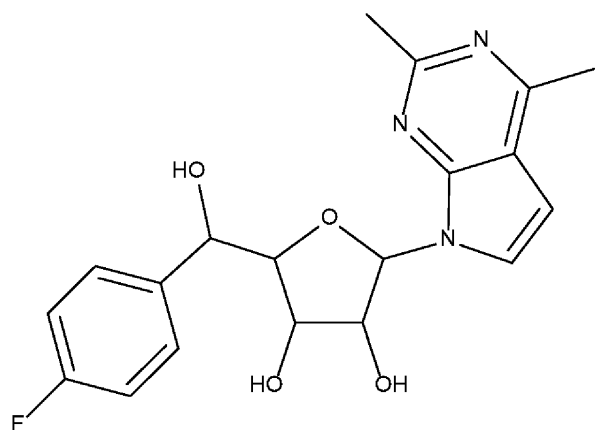
【 0 0 8 8】

40

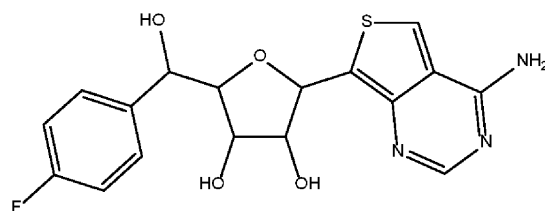
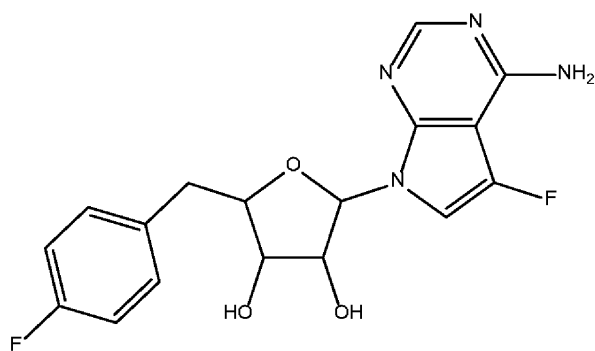
【化 1 3 - 2 0】



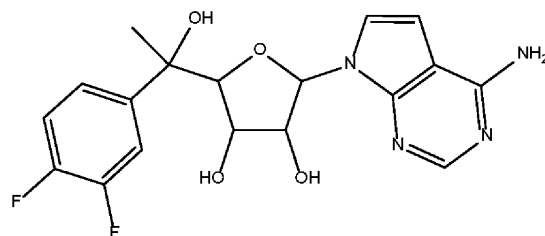
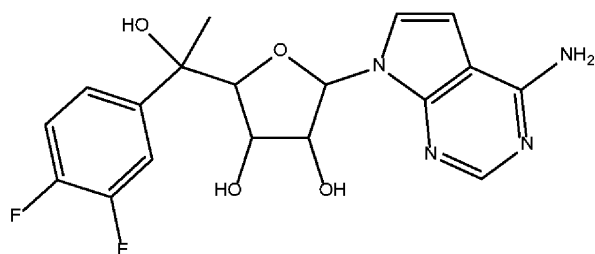
10



20



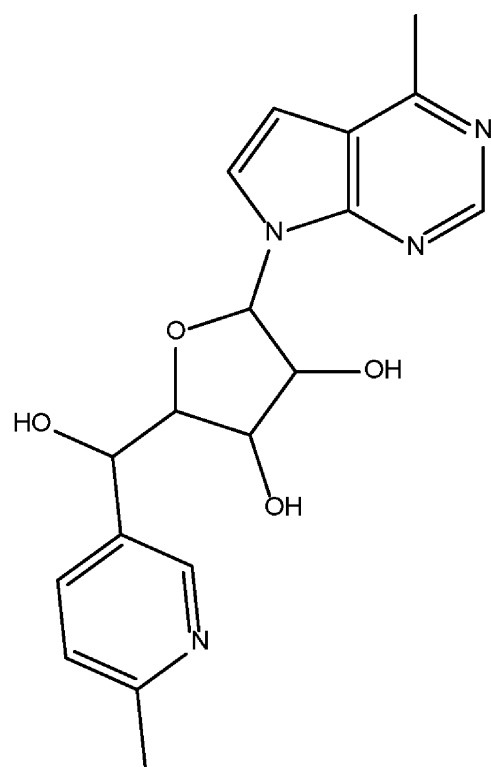
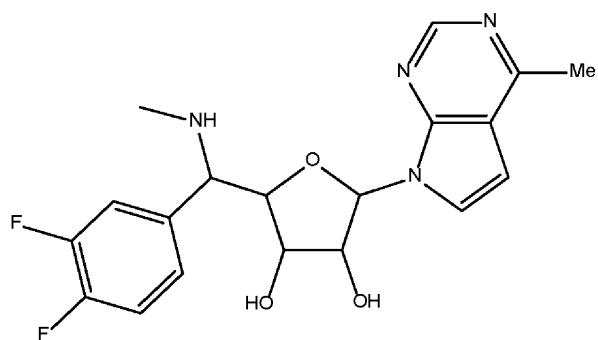
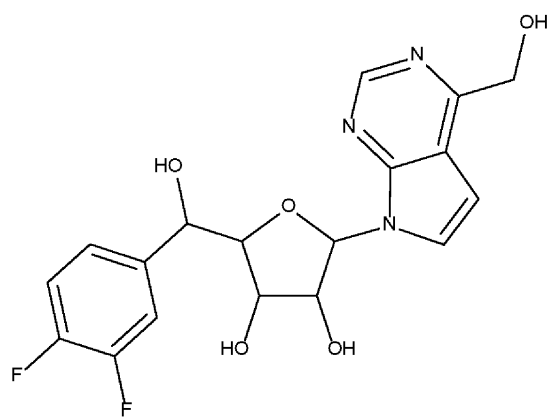
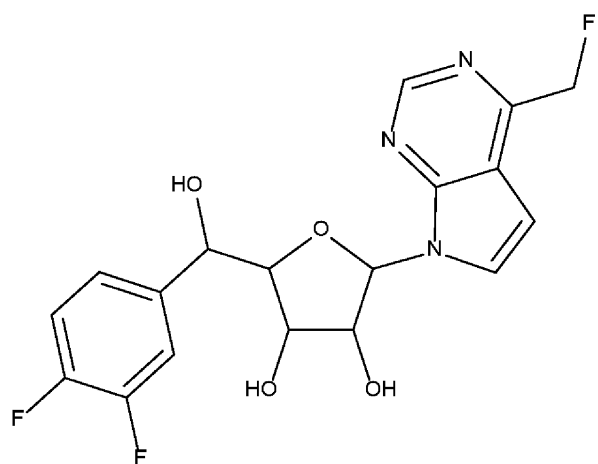
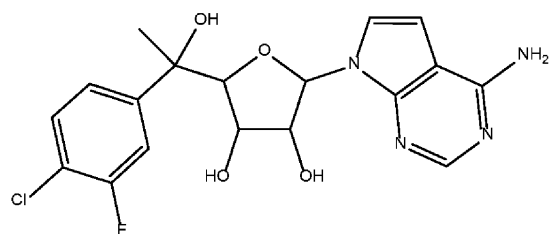
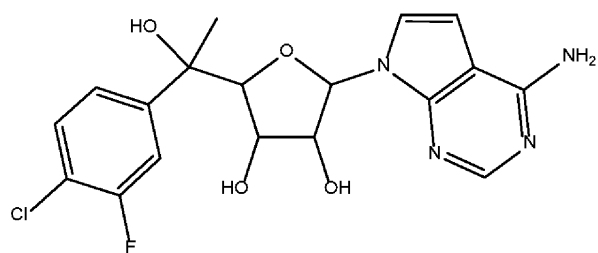
30



40

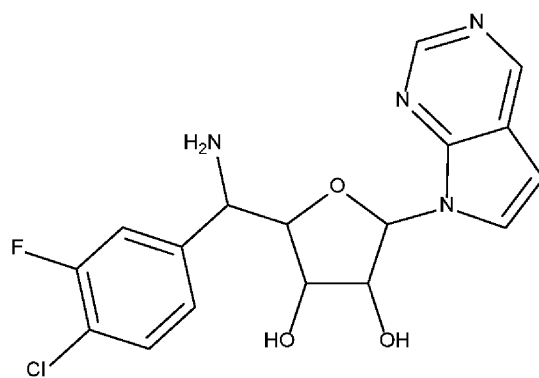
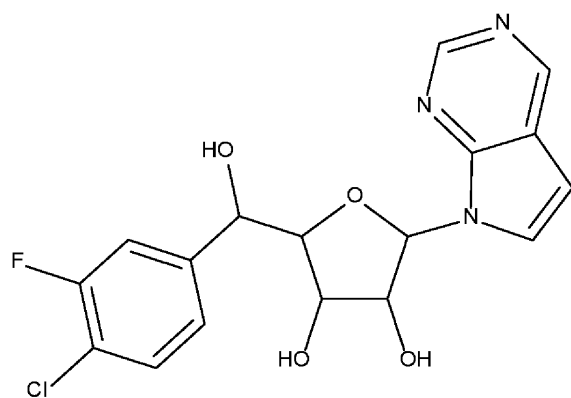
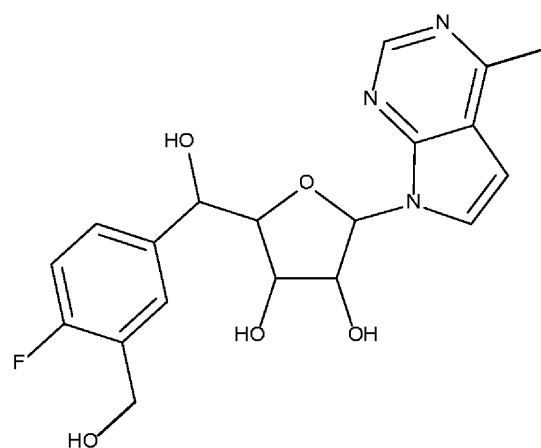
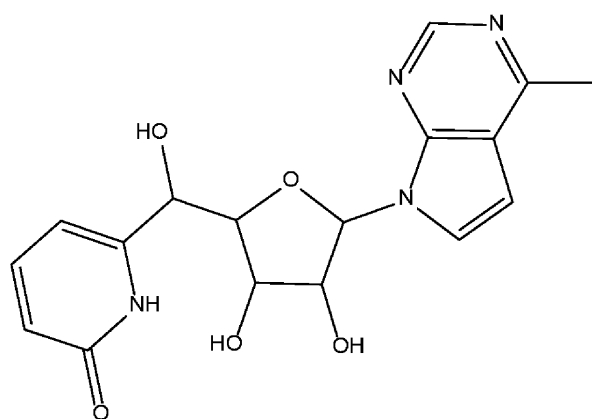
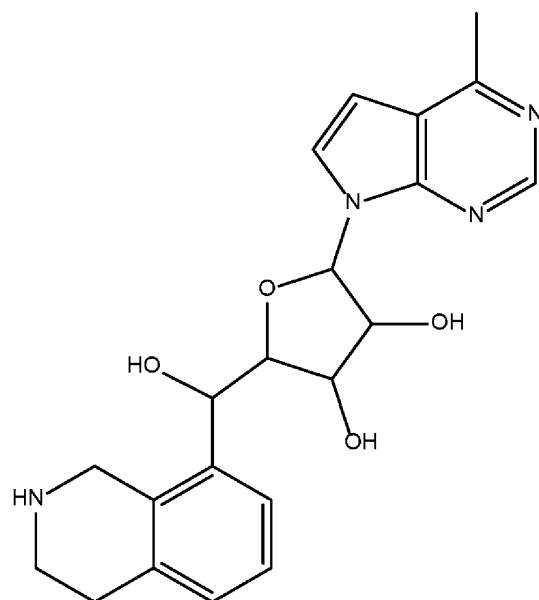
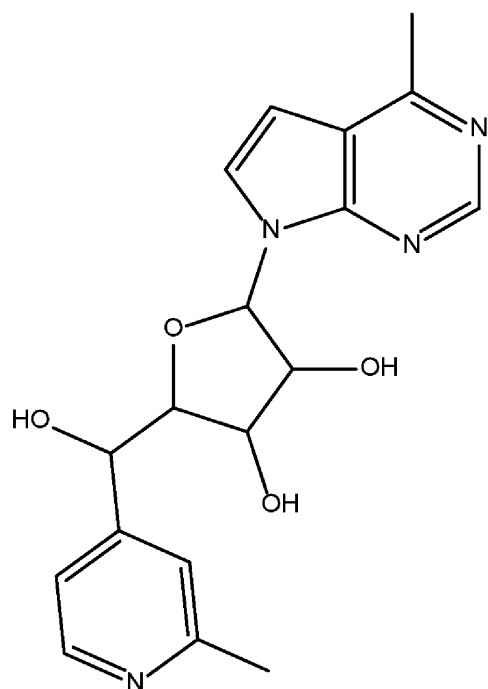
【 0 0 8 9】

【化 1 3 - 2 1】



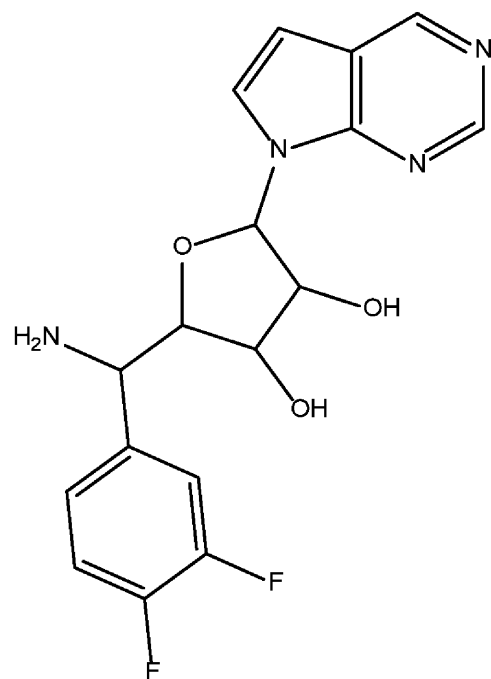
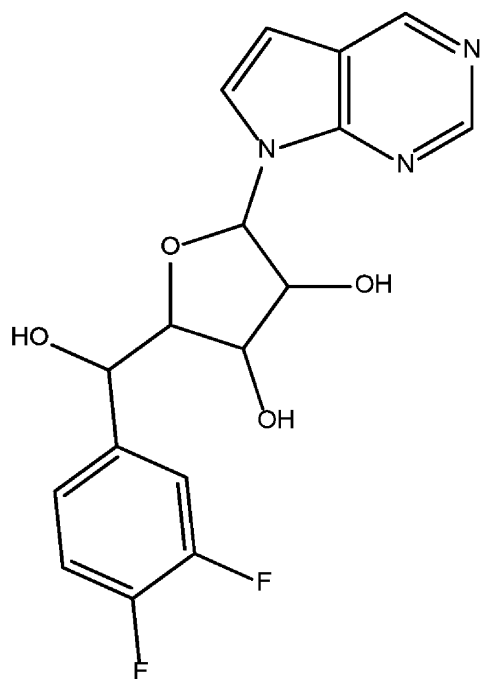
【 0 0 9 0 】

【化 1 3 - 2 2】

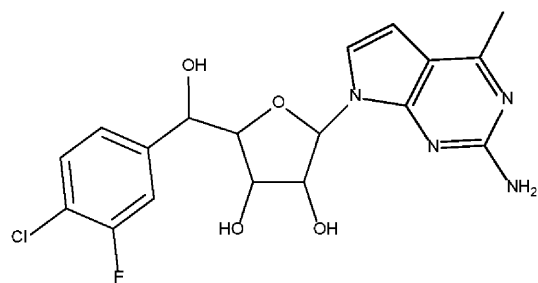
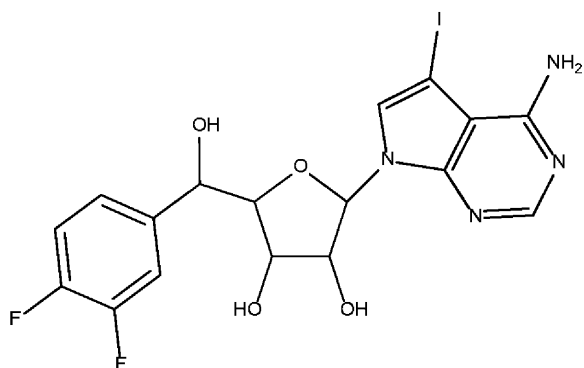


【 0 0 9 1】

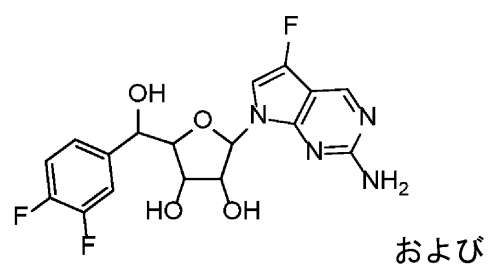
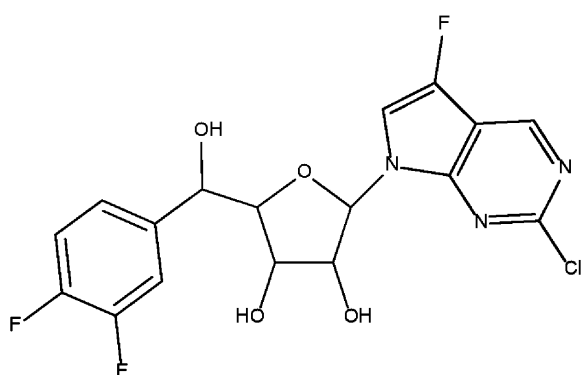
【化 1 3 - 2 3】



10



20



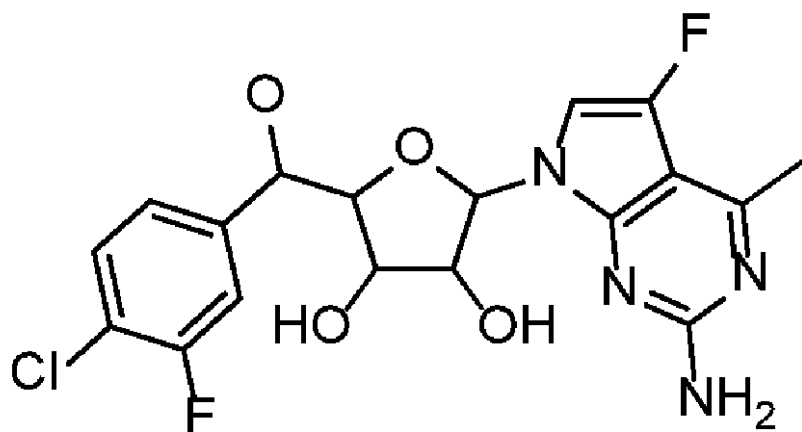
および

30

40

【 0 0 9 2】

【化 1 3 - 2 4】



10

またはその薬学的に許容できる塩（単数または複数）を含む。

【0093】

本発明の追加の実施形態は、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩、および薬学的に許容できる担体から構成される医薬組成物を含む。

【0094】

本発明の追加の実施形態は、哺乳類において異常な細胞増殖を処置する方法であって、哺乳類に、治療有効量の本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩、および薬学的に許容できる担体を投与することを含む、方法を含む。

20

【0095】

本発明の追加の実施形態は、異常な細胞増殖ががんである本明細書に記載のとおり処置方法を含む。特に、がんが、肺がん、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、皮膚もしくは眼内黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門領域のがん、胃がん、結腸がん、乳がん、子宮がん、ファロピウス管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、食道がん、小腸がん、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟部組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、前立腺がん、慢性もしくは急性白血病、リンパ球性リンパ腫、膀胱がん、腎臓もしくは尿管がん、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹膠腫、または下垂体腺腫であるそのような方法。

30

【0096】

また、哺乳類における異常な細胞増殖の処置において有用な医薬を調製するための本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の使用であり、詳細には、異常な細胞増殖が、がんである、より詳細には、がんが、肺がん、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、皮膚もしくは眼内黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門領域のがん、胃がん、結腸がん、乳がん、子宮がん、ファロピウス管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、食道がん、小腸がん、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺癌がん、副腎がん、軟部組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、前立腺がん、慢性もしくは急性白血病、リンパ球性リンパ腫、膀胱がん、腎臓もしくは尿管がん、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹膠腫、または下垂体腺腫である、本発明の実施形態を提供する。

40

【0097】

別の実施形態では、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容できる塩、および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物を提供する。

【0098】

別の実施形態では、本発明は、ヒトを含む哺乳類において異常な細胞増殖を処置する方法であって、哺乳類に、治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。別の実施形態では、異常な細胞増殖は、がんである

50

。別の実施形態では、がんは、肺がん、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、皮膚もしくは眼内黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門領域のがん、胃がん、結腸がん、乳がん、子宮がん、ファロピウス管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、食道がん、小腸がん、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟部組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、前立腺がん、慢性もしくは急性白血病、リンパ球性リンパ腫、膀胱がん、腎臓もしくは尿管がん、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹膠腫、または下垂体腺腫である。

【発明を実施するための形態】

【0099】

定義

10

別段に述べない限り、本明細書および特許請求の範囲において使用される次の用語は、下記で論述する意味を有する。R、X、nなどのこのセクションにおいて定義される変項は、このセクションの範囲内でのみ参照するためのものであって、この定義セクション外で使用され得る意味と同じ意味を有することを意図したものではない。さらに、本明細書において定義される基の多くは、置換されているもよい。典型的な置換基のこの定義セクションにおける列挙は、例示であって、本明細書および特許請求の範囲における他の箇所で定義される置換基を限定することを意図したものではない。

【0100】

「アルケニル」は、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1個の炭素-炭素二重結合からなる、本明細書において定義するとおりのアルキル基を指す。代表的な例には、これらだけに限定されないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-、2-、または3-ブテニルなどが含まれる。「アルケニレン」は、アルケニルの二価形態を指す。

20

【0101】

「アルコキシ」は、アルキルが好ましくは $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_7$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_5$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、 $C_1 \sim C_3$ 、 $C_1 \sim C_2$ または C_1 アルキルである、-O-アルキルを指す。

【0102】

「アルキル」は、1~20個の炭素原子（「 $(C_1 \sim C_{20})$ アルキル」）、好ましくは1~12個の炭素原子（「 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル」）、より好ましくは1~8個の炭素原子（「 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル」）、または1~6個の炭素原子（「 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル」）、または1~4個の炭素原子（「 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル」）の直鎖および分枝鎖基を含む飽和脂肪族炭化水素ラジカルを指す。アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチルなどが含まれる。アルキルは、置換または非置換であってよい。典型的な置換基には、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、N-アミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、ニトロ、シリル、アミノおよび $-NR^xR^y$ が含まれ、 R^x および R^y は、例えば、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、カルボニル、アセチル、スルホニル、トリフルオロメタンスルホニルであり、組み合わせさせた、5員または6員ヘテロ脂環式環である。「ハロアルキル」、例えば $(C_1 \sim C_8)$ ハロアルキルは、1個または複数のハロゲン置換基を有するアルキルを指す。「アルキレン」は、アルキルの二価形態を指す。

30

40

【0103】

「アルキニル」は、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1個の炭素-炭素三重結合からなる本明細書において定義するとおりのアルキル基を指す。代表的な例には、これらだけに限定されないが、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-、2-、または3-ブチニルなどが含まれる。「アルキニレン」は、アルキニルの二価形態を指す。

50

【0104】

「アミノ」は、 $-NR^xR^y$ 基を指し、 R^x および R^y は両方とも水素である。

【0105】

「 $(C_6 \sim C_{12})$ アリール」は、完全に共役したパイ電子系を有する6～12個の炭素原子のすべて炭素の単環式または縮合環多環式基を指す。アリール基の例は、限定ではないが、フェニル、ナフタレニルおよびアントラセニルである。アリール基は、置換または非置換であってよい。典型的な置換基には、ハロ、トリハロメチル、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ニトロ、カルボニル、チオカルボニル、 C -カルボキシ、 O -カルボキシ、 O -カルバミル、 N -カルバミル、 O -チオカルバミル、 N -チオカルバミル、 C -アミド、 N -アミド、スルフィニル、スルホニル、アミノおよび $-NR^xR^y$ が含まれ、 R^x および R^y は、上記で定義したとおりである。

10

【0106】

「シアノ」は、 $-CN$ 基を指す。シアノは、 CN として表され得る。

【0107】

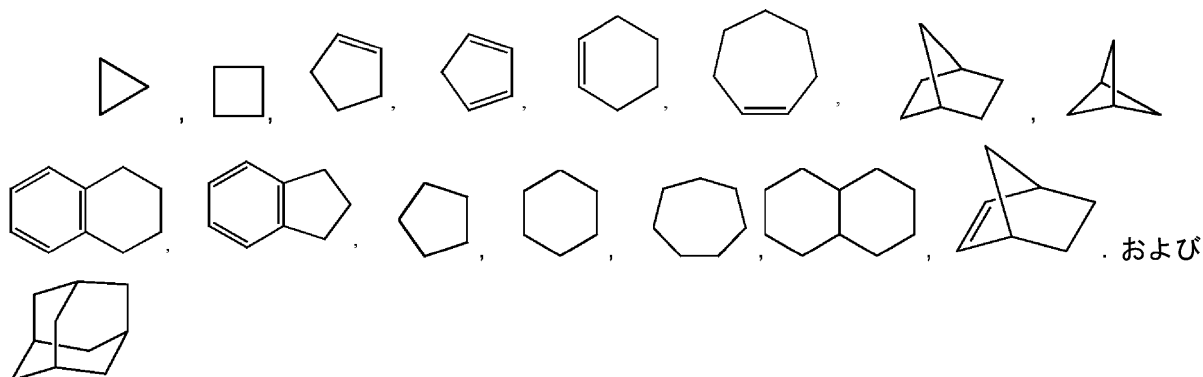
「 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル」は、3～10員のすべて炭素の単環式環、3～10員のすべて炭素の二環式環、すべて炭素の5員/6員または6員/6員縮合二環式環、多環式縮合環（「縮合」環系は、系内のそれぞれの環が系内のそれぞれ他の環と共に炭素原子の隣接対を共有していることを意味する）基を指し、環の1つまたは複数は、1つまたは複数の二重結合を含有してよいが、環のいずれも、完全に共役したパイ電子系、および架橋したすべて炭素の環系を有さない。シクロアルキル基の例は、限定ではないが、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキサジエン、アダマンタン、シクロヘプタン、シクロヘプタトリエンなどである。シクロアルキル基は、置換または非置換であってよい。典型的な置換基には、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロ、カルボニル、チオカルボニル、 C -カルボキシ、 O -カルボキシ、 O -カルバミル、 N -カルバミル、 C -アミド、 N -アミド、ニトロ、アミノおよび $-NR^xR^y$ が含まれ、 R^x および R^y は、上記で定義したとおりである。シクロアルキルの実例は、これらだけに限定されないが、次に由来する：

20

30

【0108】

【化14】



40

【0109】

「ハロゲン」または接頭辞「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブromoおよびヨードを指す。好ましくは、ハロゲンは、フルオロまたはクロロを指す。

【0110】

「ヘテロアルキル」は、1～20個の炭素原子、好ましくは1～12個の炭素原子、より好ましくは1～8個の炭素原子、または1～6個の炭素原子、または1～4個の炭素原子からなり、その炭素原子の1、2または3個が NR^x 、 O 、および $S(O)_n$ （ここで

50

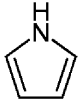
、 n は、0、1または2である）から選択されるヘテロ原子によって置き換えられている直鎖または分枝鎖アルキル基を指す。例示的なヘテロアルキルには、アルキルエーテル、第二級および第三級アルキルアミン、アミド、アルキルスルフィドなどが含まれる。その基は、末端基または架橋基であってよい。本明細書において使用される場合、架橋基の文脈において使用される場合の直鎖との言及は、架橋基の2つの末端位を連結する原子のまっすぐな鎖を指す。「アルキル」の場合と同様に、「ヘテロアルキル」上の典型的な置換基には、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、O - カルバミル、N - カルバミル、O - チオカルバミル、N - チオカルバミル、C - アミド、N - アミド、C - カルボキシ、O - カルボキシ、ニトロ、シリル、アミノおよび NR^xR^y が含まれ、 R^x および R^y は、例えば、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、カルボニル、アセチル、スルホニル、トリフルオロメタンスルホニルおよび、組み合わせさせた、5員または6員ヘテロ脂環式環である。「ヘテロアルケニル」は、1つまたは複数の炭素 - 炭素二重結合を有するヘテロアルキルを指す。「ヘテロアルキレン」は、ヘテロアルキルの二価形態を指す。「ヘテロアルケニレン」は、ヘテロアルケニルの二価形態を指す。

【0111】

「ヘテロアリール」は、 NR^x 、O、および $\text{S}(\text{O})_n$ （ここで、 n は、0、1または2である）から選択される1、2、3または4個の環ヘテロ原子を含有し、加えて、完全に共役されたパイ電子系を有する、5～12個の炭素環原子の単環式または縮合環基を指す。好ましいヘテロアリール基には、上記の定義による ($\text{C}_2 \sim \text{C}_7$) ヘテロアリールが含まれる。非置換ヘテロアリール基の例は、限定ではないが、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、プリン、テトラゾール、トリアジン、およびカルバゾールである。ヘテロアリール基は、置換または非置換であってよい。典型的な置換基には、アルキル、シクロアルキル、ハロ、トリハロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ニトロ、カルボニル、チオカルボニル、スルホンアミド、C - カルボキシ、O - カルボキシ、スルフィニル、スルホニル、O - カルバミル、N - カルバミル、O - チオカルバミル、N - チオカルバミル、C - アミド、N - アミド、アミノおよび NR^xR^y が含まれ、 R^x および R^y は、上記で定義したとおりである。薬学的に許容できるヘテロアリールは、本発明の化合物に結合させ、医薬組成物に製剤化し、かつ後で、それを必要とする患者に投与するために十分に安定なものである。典型的な単環式ヘテロアリール基の例には、これらだけに限定されないが：

【0112】

【化 1 5】



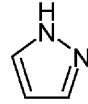
ピロール
(ピロリル)



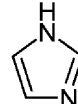
フラン
(フラニル)



チオフェン
(チオフェニル)



ピラゾール
(ピラゾリル)



イミダゾール
(イミダゾリル)



イソオキサゾール
(イソオキサゾリル)



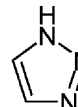
オキサゾール
(オキサゾリル)



イソチアゾール
(イソチアゾリル)

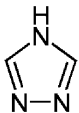


チアゾリル
(チアゾリル)



1,2,3-トリアゾール
(1,2,3-トリアゾリル)

10



1,3,4-トリアゾール
(1,3,4-トリアゾリル)



1-オキサ-2,3-ジアゾール
(1-オキサ-2,3-ジアゾリル)



1-オキサ-2,4-ジアゾール
(1-オキサ-2,4-ジアゾリル)



1-オキサ-2,5-ジアゾール
(1-オキサ-2,5-ジアゾリル)

20



1-オキサ-3,4-ジアゾール
(1-オキサ-3,4-ジアゾリル)



1-チア-2,3-ジアゾール
(1-チア-2,3-ジアゾリル)



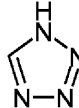
1-チア-2,4-ジアゾール
(1-チア-2,4-ジアゾリル)



1-チア-2,5-ジアゾール
(1-チア-2,5-ジアゾリル)



1-チア-3,4-ジアゾール
(1-チア-3,4-ジアゾリル)



テトラゾール
(テトラゾリル)



ピリジン
(ピリジニル)

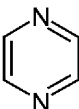


ピリダジン
(ピリダジニル)



ピリミジン
(ピリミジニル)

30



ピラジン
(ピラジニル)

が含まれる。

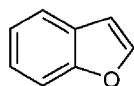
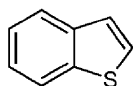
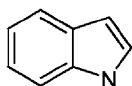
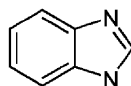
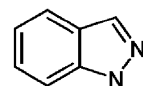
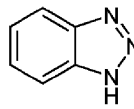
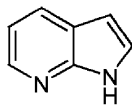
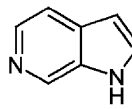
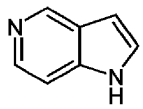
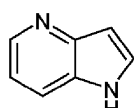
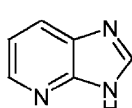
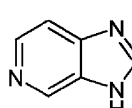
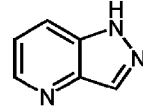
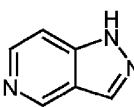
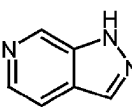
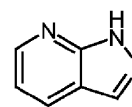
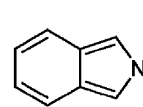
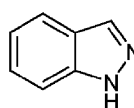
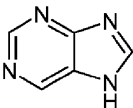
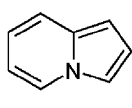
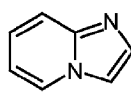
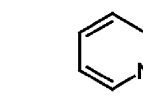
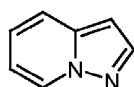
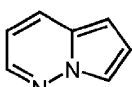
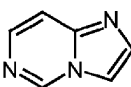
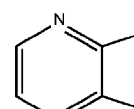
【 0 1 1 3 】

適切な縮合環ヘテロアリアル基の例には、これらだけに限定されないが：

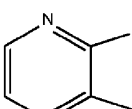
40

【 0 1 1 4 】

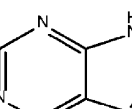
【化 1 6 - 1】

ベンゾフラン
(ベンゾフラニル)ベンゾチオフェン
(ベンゾチオフェニル)インドール
(インドリル)ベンゾイミダゾール
(ベンゾイミダゾリル)インダゾール
(インダゾリル)ベンゾトリアゾール
(ベンゾトリアゾリル)ピロロ[2,3-b]ピリジン
(ピロロ[2,3-b]ピリジニル)ピロロ[2,3-c]ピリジン
(ピロロ[2,3-c]ピリジニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン
(ピロロ[3,2-c]ピリジニル)ピロロ[3,2-b]ピリジン
(ピロロ[3,2-b]ピリジニル)イミダゾ[4,5-b]ピリジン
(イミダゾ[4,5-b]ピリジニル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン
(イミダゾ[4,5-c]ピリジニル)ピラゾロ[4,3-d]ピリジン
(ピラゾロ[4,3-d]ピリジニル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン
(ピラゾロ[4,3-c]ピリジニル)ピラゾロ[3,4-c]ピリジン
(ピラゾロ[3,4-c]ピリジニル)ピラゾロ[3,4-b]ピリジン
(ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル)イソインドール
(イソインドリル)インダゾール
(インダゾリル)プリン
(プリニル)インドリジン
(インドリニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン
(イミダゾ[1,2-a]ピリジニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン
(イミダゾ[1,5-a]ピリジニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン
(ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル)ピロロ[1,2-b]ピリダジン
(ピロロ[1,2-b]ピリダジニル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン
(イミダゾ[1,2-c]ピリミジニル)

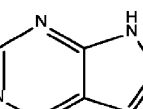
5H-ピロロ[3,2-b]ピラジン



1H-ピラゾロ[4,3-b]ピラジン



1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン



7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

【 0 1 1 5 】

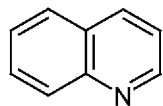
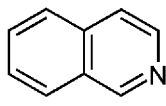
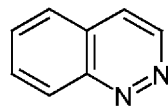
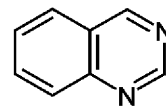
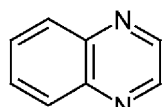
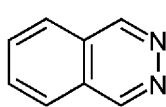
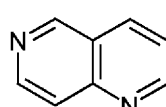
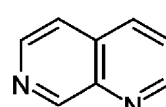
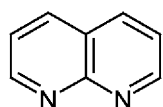
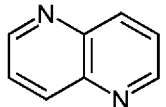
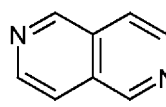
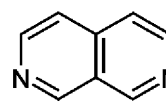
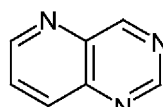
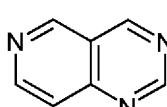
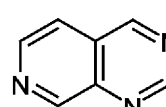
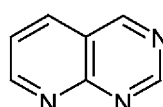
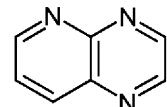
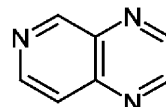
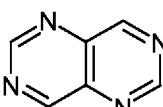
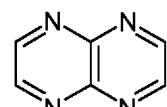
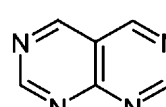
10

20

30

40

【化 1 6 - 2】

キノリン
(キノリニル)イソキノリン
(イソキノリニル)シンノリン
(シンノリニル)キナゾリン
(アザキナゾリン)キノキサリン
(キノキサリニル)フタラジン
(フタラジニル)1,6-ナフチリジン
(1,6-ナフチリジニル)1,7-ナフチリジン
(1,7-ナフチリジニル)1,8-ナフチリジン
(1,8-ナフチリジニル)1,5-ナフチリジン
(1,5-ナフチリジニル)2,6-ナフチリジン
(2,6-ナフチリジニル)2,7-ナフチリジン
(2,7-ナフチリジニル)ピリド[3,2-d]ピリミジン
(ピリド[3,2-d]ピリミジニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン
(ピリド[4,3-d]ピリミジニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン
(ピリド[3,4-d]ピリミジニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン
(ピリド[2,3-d]ピリミジニル)ピリド[2,3-b]ピラジン
(ピリド[2,3-b]ピラジニル)ピリド[3,4-b]ピラジン
(ピリド[3,4-b]ピラジニル)ピリミド[5,4-d]ピリミジン
(ピリミド[5,4-d]ピリミジニル)ピラジノ[2,3-b]ピラジン
(ピラジノ[2,3-b]ピラジニル)ピリミド[4,5-d]ピリミジン
(ピリミド[4,5-d]ピリミジニル)

が含まれる。

【0 1 1 6】

「ヘテロシクリル」は、N、O、およびS(O)_n（ここで、nは、0、1または2である）から選択される1、2、3または4個の環ヘテロ原子、および1～9個の炭素原子を含有する3～12個の環原子を有する単環式または縮合環系を指す。環は、1つまたは複数の二重結合を有してもよい。しかしながら、この環は、完全に共役したパイ電子系を有さない。好ましい複素環には、上記の定義による(C₂～C₆)複素環が含まれる。適切な飽和ヘテロ脂環式基の例には、これらだけに限定されないが：

【0 1 1 7】

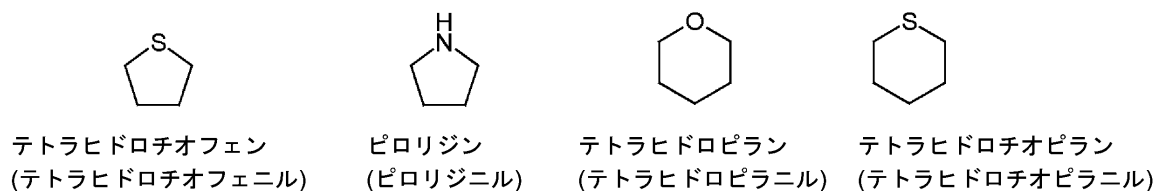
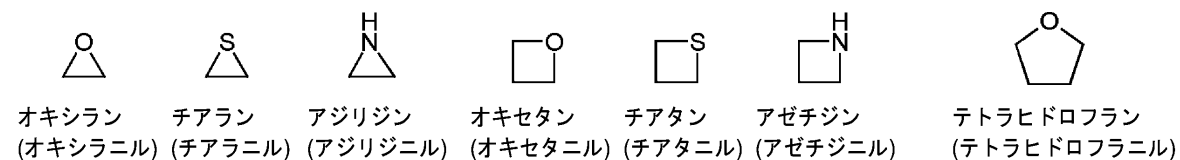
10

20

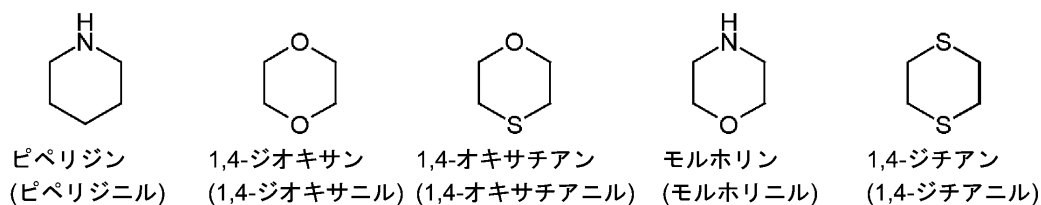
30

40

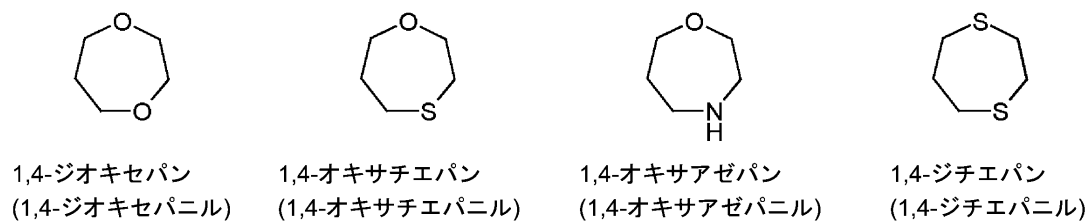
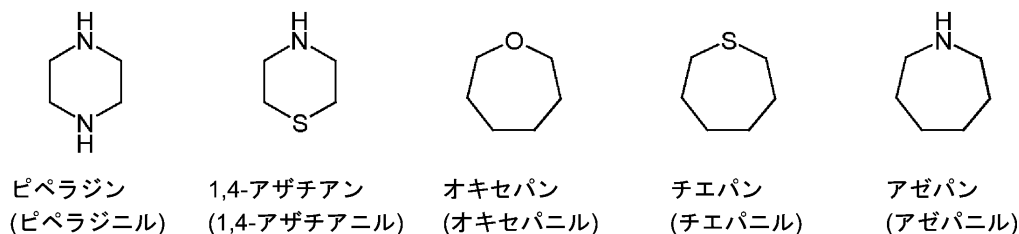
【化 17】



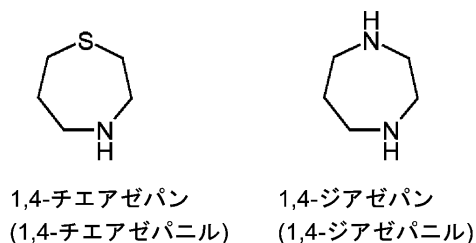
10



20



30



40

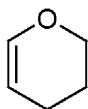
が含まれる。

【 0 1 1 8 】

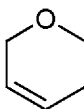
適切な部分的に不飽和なヘテロ脂環式基の例には、これらだけに限定されないが：

【 0 1 1 9 】

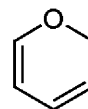
【化 1 8】



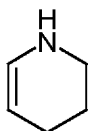
3,4-ジヒドロ-2H-ピラン
(3,4-ジヒドロ-2H-ピラニル)



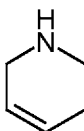
5,6-ジヒドロ-2H-ピラン
(5,6-ジヒドロ-2H-ピラニル)



2H-ピラン
(2H-ピラニル)



1,2,3,4-テトラヒドロピリジン
(1,2,3,4-テトラヒドロピリジニル)



1,2,5,6-テトラヒドロピリジン
(1,2,5,6-テトラヒドロピリジニル)

10

が含まれる。

【0 1 2 0】

ヘテロシクリル基は、ハロ、低級アルキル、カルボキシで置換されている低級アルキル、エステルヒドロキシ、またはモノもしくはジアルキルアミノから独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい。さらに、複素環は、複素環上の非隣接炭素間の架橋を含む架橋を含有してよく、その橋は、1～2個の炭素、ならびに NR^x 、O、および $\text{S}(\text{O})_n$ （ここで、 n は、0、1または2である）から選択される0～1個のヘテロ原子を含有する。

20

【0 1 2 1】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、 $-\text{OH}$ 基を指す。

【0 1 2 2】

「*in vitro*」は、例えば、限定ではないが、試験管または培養培地中などの人工環境中で行われる手順を指す。

【0 1 2 3】

「*in vivo*」は、限定ではないが、マウス、ラットまたはウサギなどの生物体内で行われる手順を指す。

30

【0 1 2 4】

「任意選択の」または「～していてもよい」は、後で記載する事象または状況が生じる場合があるが必須ではなく、その説明に、事象または状況が生じている場合およびそれらが生じていない場合が含まれることを意味する。例えば、「アルキル基で置換されていてもよい複素環基」は、そのアルキルが存在する場合があるが必須ではなく、その説明に、複素環基がアルキル基で置換されている状況、および複素環基がアルキル基で置換されていない状況が含まれることを意味する。

【0 1 2 5】

「生物」は、少なくとも1個の細胞から構成される任意の生物体を指す。生物は、単純には、例えば、単一の真核細胞、または複雑には、ヒトを含む哺乳類であってよい。

40

【0 1 2 6】

「薬学的に許容できる添加剤」は、化合物の投与をさらに促進するために医薬組成物に添加される不活性な物質を指す。添加剤の例には、限定ではないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖および複数種のデンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油およびポリエチレングリコールが含まれる。

【0 1 2 7】

本明細書において使用される場合、用語「薬学的に許容できる塩」は、親化合物の生物学的有効性および特性を保持している塩を指す。そのような塩には：

(i) 親化合物の遊離塩基と、塩酸、臭化水素酸、硝酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸

50

などの無機酸、または酢酸、シュウ酸、(D)もしくは(L)リンゴ酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸またはマロン酸などの有機酸との反応によって得ることができる酸付加塩；または

(i i) 親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオンによって置き換えられるか；またはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどの有機塩基と配位する場合に形成される塩が含まれる。

【0128】

「医薬組成物」は、本明細書に記載の化合物、またはその生理学的／薬学的に許容できる塩、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグの1種または複数と、生理学的／薬学的に許容できる担体および添加剤などの他の化学的成分との混合物を指す。医薬組成物の目的は、生物への化合物の投与を促進することである。

10

【0129】

本明細書において使用される場合、「生理学的／薬学的に許容できる担体」は、生物に著しい刺激をもたらず、かつ投与された化合物の生物学的活性および特性を排除しない担体または希釈剤を指す。

【0130】

「治療有効量」は、処置を受ける障害の1つまたは複数の症状をある程度軽減するであろう投与される化合物の量を指す。がんの処置に関しては、治療有効量は、次の効果の少なくとも1つを有する量を指す：

20

(1) 腫瘍サイズの縮小；

(2) 腫瘍転移の障害（すなわち、ある程度の遅延、好ましくは停止）；

(3) 腫瘍増殖のある程度の障害（すなわち、ある程度の遅延、好ましくは停止）、および

(4) がんと関連する1つまたは複数の症状のある程度の軽減（または、好ましくは除去）。

【0131】

「処置する」、「処置すること」および「処置」は、メチルトランスフェラーゼ媒介性細胞障害および／またはその付随症状を緩和または排除する方法を指す。特にがんに関しては、これらの用語は単純に、がん罹患している個体の平均余命が増大するであろうこと、または疾患の症状の1つもしくは複数が増加するであろうことを意味する。

30

【0132】

詳細な説明

本発明の化合物を合成するための一般スキームは、本明細書の実施例セクションにおいて見出すことができる。

【0133】

別段に示さない限り、本発明の化合物に対する本明細書における言及はすべて、その多形、立体異性体、および同位体標識されたバージョンを含むその塩、溶媒和物、水和物および複合体、ならびにその塩の溶媒和物、水和物および複合体に対する言及を含む。

40

【0134】

薬学的に許容できる塩には、酸付加塩および塩基塩（二塩を含む）が含まれる。

【0135】

適切な酸付加塩は、非毒性塩を形成する酸から形成される。例には、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素塩／炭酸塩、硫酸水素塩／硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2-ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチ

50

ン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、サッカリン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびトリフルオロ酢酸塩が含まれる。

【0136】

適切な塩基塩は、非毒性塩を形成する塩基から形成される。例には、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオラミン、グリシン、リシン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミンおよび亜鉛塩が含まれる。適切な塩についての総説については、その開示がその全体で参照によって本明細書に組み込まれる「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」、StahlおよびWermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)を参照されたい。

10

【0137】

本発明の化合物の薬学的に許容できる塩は、必要に応じて化合物、および所望の酸または塩基の溶液と一緒に混合することによって容易に調製することができる。塩を溶液から沈殿させ、濾取してもよく、溶媒の蒸発によって回収してもよい。塩におけるイオン化の程度は、完全なイオン化からほぼ非イオン化まで様々であってよい。

【0138】

本発明の化合物は、非溶媒和形態および溶媒和形態の両方で存在し得る。用語「溶媒和物」を本明細書では、本発明の化合物と、1種または複数の薬学的に許容できる溶媒分子、例えば、エタノールとを含む分子複合体を記載するために使用している。用語「水和物」は、溶媒が水である場合に用いられる。本発明による薬学的に許容できる溶媒和物には、結晶化の溶媒が同位体置換されていてもよい（例えば、D₂O、d₆-アセトン、d₆-DMSOである）水和物および溶媒和物が含まれる。

20

【0139】

上述の溶媒和物とは対照的に、薬物およびホストが化学量論的または非化学量論的量で存在するクラスレート、薬物-ホスト包接錯体などの複合体も、本発明の範囲内に含まれる。化学量論的または非化学量論的量で存在してよい2種以上の有機および／または無機成分を含有する薬物の複合体も含まれる。得られる複合体は、イオン化、部分イオン化、または非イオン化していてもよい。そのような複合体の総説については、その開示がその全体で参照によって本明細書に組み込まれる「J Pharm Sci, 64(8), 1269~1288、Haleblan (1975年8月)を参照されたい。

30

【0140】

本発明の化合物の多形、プロドラッグ、および異性体（光学、幾何および互変異性体を含む）も、本発明の範囲内である。

【0141】

それ自体は薬理活性をほとんど有さないか、または有さなくてもよい本発明の化合物の誘導体は、患者に投与されると、例えば加水分解による切断によって変換されて、本発明の化合物になり得る。そのような誘導体は、「プロドラッグ」と称される。プロドラッグの使用に関するさらなる情報は、その開示がその全体で参照によって本明細書に組み込まれる「Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T HiguchiおよびW Stella)および「Bioreversible Carriers in Drug Design」、Pergamon Press, 1987 (E.B. Roche編、American Pharmaceutical Association)において見出され得る。

40

【0142】

例えば、本発明の化合物中に存在する適切な官能基を、例えば、その開示がその全体で参照によって本明細書に組み込まれるH Bundgaardによる「Design of Prodrugs」(Elsevier, 1985)に記載されているとおりの「プロ部分」として当業者に公知のある特定の部分に置き換えることによって、本発明による

50

プロドラッグを製造することができる。

【0143】

本発明によるプロドラッグのいくつかの例は：

(i) 化合物がカルボン酸官能基 (-COOH) を含有する場合、そのエステル、例えば、($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) アルキルでの水素の置き換え；

(ii) 化合物がアルコール官能基 (-OH) を含有する場合、そのエーテル、例えば、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルカノイルオキシメチルでの水素の置き換え；および

(iii) 化合物が第一級または第二級アミノ官能基 (-NH_2 または -NHR 、ここで、 $\text{R} = \text{H}$) を含有する場合、そのアミド、例えば、($\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$) アルカノイルでの一方または両方の水素の置き換えを含む。

10

【0144】

上述の例および他のプロドラッグ種の例による、置き換え基のさらなる例は、上述の参考文献において見出すことができる。

【0145】

最後に、ある特定の本発明の化合物は、それ自体が、本発明の化合物の他のもののプロドラッグとして作用することがある。

【0146】

1個または複数の不斉炭素原子を含有する本発明の化合物は、2つ以上の立体異性体として存在し得る。本発明による化合物が少なくとも1つのキラル中心を有する場合、したがってそれらは、鏡像異性体として存在し得る。化合物が2つ以上のキラル中心を有する場合、それらは、追加的に、ジアステレオマーとして存在し得る。同様に、本発明の化合物が、キラリティーが存在するシクロプロピル基または他の環式基、およびアルケニルまたはアルケニレン基を含有する場合、幾何 *cis/trans* (または *Z/E*) 異性体が可能である。化合物が、例えば、ケトもしくはオキシム基または芳香族部分を含有する場合、互変異性 (*tautomeric isomerism*) (「互変異性 (*tautomeric isomerism*)」) が起こり得る。単一化合物が、1種超の異性を示し得る。

20

【0147】

1種超の異性を示す化合物およびその1種または複数の混合物を含む、本発明の化合物のすべての立体異性体、幾何異性体、および互変異性型が、本発明の範囲内に含まれる。また、対イオンが光学的に活性である酸付加塩または塩基塩、例えば、D-乳酸塩もしくはL-リシンまたはラセミ体、例えばDL-酒石酸塩もしくはDL-アルギニンが含まれる。

30

【0148】

cis/trans 異性体を、当業者に周知の従来の技術、例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶化によって分離してよい。

【0149】

個々の鏡像異性体を調製/単離するための従来の技術には、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー (HPLC) もしくは超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) を使用してのラセミ体 (または塩もしくは誘導体のラセミ体) の分割が含まれる。

40

【0150】

別法では、ラセミ体 (またはラセミ前駆体) を適切な光学的に活性な化合物、例えば、アルコールと、または化合物が酸性もしくは塩基性部分を含有する場合には、酒石酸もしくは1-フェニルエチルアミンなどの酸もしくは塩基と反応させることができる。得られたジアステレオマー混合物を、クロマトグラフィーおよび/または分別結晶化によって分離し、そのジアステレオ異性体の一方または両方を、当業者に周知の手段により、対応する純粋な鏡像異性体 (複数可) に変換することもできる。

【0151】

立体異性体の集合体は、当業者に公知の従来の技術によって分離することができる；例

50

えば、その開示がその全体で参照によって本明細書に組み込まれる「Stere ochemi str y of Organi c Compounds」(Wiley、New York、1994)を参照されたい。

【0152】

本発明はまた、1個または複数の原子が、同じ原子番号を有するが、天然に通常存在する原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられている同位体標識された本発明の化合物を含む。本発明の化合物中に含まれるために適した同位体の例には、 ^2H および ^3H などの水素、 ^{11}C 、 ^{13}C および ^{14}C などの炭素、 ^{36}Cl などの塩素、 ^{18}F などのフッ素、 ^{123}I および ^{125}I などのヨウ素、 ^{13}N および ^{15}N などの窒素、 ^{15}O 、 ^{17}O および ^{18}O などの酸素、 ^{32}P などのリン、ならびに ^{35}S などの硫黄の同位体が含まれる。ある特定の同位体標識された本発明の化合物、例えば、放射性同位体を取り入れているものは、薬物および/または基質の組織分布研究において有用である。放射性同位体のトリチウム、すなわち ^3H および炭素-14、 ^{14}C は、取り入れの容易さおよび検出の迅速な手段である点において、この目的のために特に有用である。ジュウテリウム、 ^2H などのより重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性、例えば、in vivo半減期の増大または投薬量要求の低減から生じるある特定の治療的利点をもたらし得るので、場合によっては好ましいことがある。 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、および ^{13}N などの陽電子放出同位体での置換は、基質受容体占有率を調べるための陽電子放出断層撮影法(PET)研究において有用であり得る。

10

【0153】

当業者に公知の従来の技術によって、または別に用いられた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識された試薬を使用する本明細書に記載のプロセスと同様のプロセスによって、同位体標識された本発明の化合物を一般に調製することができる。

20

【0154】

本発明による薬学的に許容できる溶媒和物には、結晶化の溶媒が同位体置換されていてよい、例えば、 D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSOが含まれる。

【0155】

医薬的使用を意図されている本発明の化合物は、結晶質もしくは非晶質生成物、またはその混合物として投与することができる。これらは、沈殿、結晶化、凍結乾燥、噴霧乾燥、または蒸発乾燥などの方法によって、例えば、固体プラグ、粉末、またはフィルムとして得ることができる。マイクロ波または高周波乾燥を、この目的のために使用することができる。

30

【0156】

化合物を、単独で、または1種もしくは複数の他の本発明の化合物と組み合わせて投与することができる。一般に、これらは、1種または複数の薬学的に許容できる添加剤と共に製剤として投与される。用語「添加剤」は本明細書では、本発明の化合物(複数可)以外の任意の成分を記載するために使用される。添加剤の選択は、特定の投与方式、溶解性および安定性に対する添加剤の効果、ならびに剤形の性質などの要因に大きく左右される。

【0157】

本発明の化合物を送達するために適した医薬組成物およびその調製方法は、当業者には容易に分かるであろう。そのような組成物およびそれらの調製方法は、例えば、その開示がその全体で参照によって本明細書に組み込まれる「Remington's Pharmaceutical Sciences」、第19版(Mack Publishing Company、1995)において見出すことができる。

40

【0158】

経口投与：本発明の化合物は、経口投与することができる。経口投与は、化合物が胃腸管に入るような嚥下を伴ってもよく、化合物が口から直接、血流に入る頬側もしくは舌下投与を用いてもよい。

【0159】

50

経口投与に適した製剤には、錠剤などの固体制剤、粒子、液体、または粉末を含有するカプセル剤、ロゼンジ剤（液体充填を含む）、チューイング剤、マルチ微粒子およびナノ微粒子、ゲル剤、固溶体、リボソーム、フィルム剤（粘膜粘着剤を含む）、膣坐剤（ovule）、噴霧剤ならびに液体製剤が含まれる。

【0160】

液体製剤には、懸濁剤、液剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。そのような製剤は、軟カプセル剤または硬カプセル剤中の充填剤として使用することもでき、典型的には、担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、または適切なオイル、ならびに1種または複数の乳化剤および/または懸濁化剤を含む。液体製剤はまた、固体の再構成によって、例えばサシェから調製することもできる。

10

【0161】

本発明の化合物はまた、その開示がその全体で参照によって本明細書に組み込まれるLiangおよびChenによるExpert Opinion in Therapeutic Patents、11(6)、981~986(2001)に記載されているものなどの急速溶解、急速分解剤形で使用することができる。

【0162】

錠剤剤形では、用量に応じて、薬物は、剤形の1重量%~80重量%、より典型的には剤形の5重量%~60重量%を構成してよい。薬物に加えて、錠剤は一般に、崩壊剤を含有する。崩壊剤の例には、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスボドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶性セルロース、低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、化デンプンおよびアルギン酸ナトリウムが含まれる。一般に、崩壊剤は、剤形の1重量%~25重量%、好ましくは5重量%~20重量%を構成している。

20

【0163】

結合剤を一般に使用して、錠剤製剤に粘着性を付与する。適切な結合剤には、微結晶性セルロース、ゼラチン、糖、ポリエチレングリコール、天然および合成ゴム、ポリビニルピロリドン、化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ならびにヒドロキシプロピルメチルセルロースが含まれる。錠剤はまた、ラクトース（一水和物、噴霧乾燥一水和物、無水物など）、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、微結晶性セルロース、デンプン、および二塩基性リン酸カルシウム二水和物などの希釈剤を含有してよい。

30

【0164】

錠剤はまた、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルベート80などの界面活性剤、ならびに二酸化ケイ素およびタルクなどの流動促進剤を任意選択で含んでいてよい。存在する場合には、界面活性剤は、典型的には、錠剤の0.2重量%~5重量%の量であり、流動促進剤は、典型的には、錠剤の0.2重量%~1重量%の量である。

【0165】

錠剤はまた、一般に、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸ナトリウム、およびステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物などの滑沢剤を含有する。滑沢剤は一般に、錠剤の0.25重量%~10重量%、好ましくは0.5重量%~3重量%の量で存在する。

40

【0166】

他の従来の成分には、抗酸化剤、着色剤、香料、防腐剤、および矯味剤が含まれる。

【0167】

例示的な錠剤は、薬物約80%まで、結合剤約10重量%~約90重量%、希釈剤約0重量%~約85重量%、崩壊剤約2重量%~約10重量%、および滑沢剤約0.25重量%~約10重量%を含有する。

【0168】

50

錠剤ブレンドを、直接か、ローラーによって圧縮して、錠剤を形成してよい。別法では、錠剤ブレンドまたはブレンドの一部を湿式、乾式、もしくは熔融造粒するか、熔融凝固させるか、または押し出し、その後に錠剤化してよい。最終製剤は、1つまたは複数の層を含んでいてよく、コーティングされていてコーティングされていなくても、またはカプセル封入されていてよい。

【0169】

錠剤の製剤化は、その開示がその全体で参照によって本明細書に組み込まれるH. LiebermanおよびL. Lachmanによる「Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1」Marcel Dekker, N. Y., N. Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X)において詳細に論じられている。経口投与するための固体製剤を、即時および/または調節放出であるように製剤化してよい。調節放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。

10

【0170】

適切な調節放出製剤は、米国特許第6,106,864号に記載されている。高エネルギー分散液および浸透性コーティングされた粒子などの他の適切な放出技術の詳細は、Vermaら、Pharmaceutical Technology On-line、25(2)、1~14(2001)において見出すことができる。制御放出を達成するためにチューインガムを使用することは、WO00/35298に記載されている。これらの参考文献の開示は、それらの全体で参照によって本明細書に組み込まれる。

20

【0171】

非経口投与

本発明の化合物はまた、血流、筋肉、または内臓に直接投与してよい。非経口投与に適した手段には、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、および皮下が含まれる。非経口投与のための適切なデバイスには、針（微細針を含む）注射器、無針注射器、および点滴技術が含まれる。

【0172】

非経口製剤は典型的には、塩、炭水化物、および緩衝剤（好ましくは3~9のpHに）などの添加剤を含有してよい水溶液であるが、いくつかの用途では、これらをより適切に、滅菌非水溶液として、または発熱物質不含の滅菌水などの適切なビヒクルと共に使用される乾燥形態として製剤化してよい。

30

【0173】

例えば、凍結乾燥による滅菌条件下での非経口製剤の調製は、当業者に周知の標準的な製薬技術を使用して容易に達成することができる。

【0174】

非経口溶液の調製において使用される本発明の化合物の溶解性は、溶解性増強剤を取り込むなどの適切な製剤技術を使用することによって増大させることができる。非経口投与のための製剤は、即時および/または調節放出であるように製剤化してよい。調節放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。したがって本発明の化合物を、活性化合物の調節放出をもたらす移植デポ剤として投与するための固体、半固体、またはチキソトロピー液として製剤化してよい。そのような製剤の例には、薬物コーティングされたステントおよびPGLA微小球が含まれる。

40

【0175】

局所投与

本発明の化合物は、皮膚または粘膜に局所で、すなわち、皮膚に、または経皮的に投与してもよい。この目的のための典型的な製剤には、ゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、液剤、クリーム剤、軟膏剤、散布剤、包帯剤、フォーム剤、フィルム剤、皮膚貼付剤、ウェハ剤、インプラント剤、スポンジ、繊維、絆創膏、およびマイクロエマルジョン剤が含まれる。リポソームも使用することができる。典型的な担体には、アルコール、水、鋺

50

油、流動ワセリン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコール、およびプロピレングリコールが含まれる。透過促進剤を取り入れることもできる。例えば、Finnin および Morgan による J. Pharm. Sci.、88 (10)、955 ~ 958 (1999 年 10 月) を参照されたい。局所投与の他の手段には、電気穿孔法、イオン泳動法、音波泳動法、ソノフォレーシス、および微細針または無針 (例えば、Powderject (商標)、Bioject (商標) など) 注射による送達が含まれる。これらの参考文献の開示は、それらの全体で参照によって本明細書に組み込まれる。

【0176】

局所投与のための製剤は、即時および/または調節放出であるように製剤化してよい。調節放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。

10

【0177】

吸入/鼻腔内投与

本発明の化合物はまた、鼻腔内で、または吸入により、典型的には乾燥粉末の形態 (単独で、混合物として、例えば、ラクトースとの乾燥ブレンドで、または混合成分粒子として、例えば、ホスファチジルコリンなどのリン脂質と混合して) で、乾燥粉末吸入器から、またはエアロゾル噴霧剤として、加圧容器、ポンプ、スプレー、噴霧器 (好ましくは、電気流体力学を用いて微細な霧を生成する噴霧器)、またはネブライザーから、1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタンもしくは 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパンなどの適切な噴射剤を使用して、もしくは使用せずに投与することができる。鼻腔内での使用では、散剤は、生体用粘着剤、例えば、キトサンまたはシクロデキストリンを含んでいてよい。

20

【0178】

加圧容器、ポンプ、スプレー、噴霧器、またはネブライザーは、例えば、エタノール、エタノール水溶液、または活性物質の分散、可溶化、もしくはその放出の延長に適した代替薬剤、溶媒としての噴射剤、およびトリオレイン酸ソルビタン、オレイン酸、もしくはオリゴ乳酸などの任意選択の界面活性剤を含む本発明の化合物 (複数可) の溶液または懸濁液を含有する。

【0179】

乾燥粉末または懸濁液製剤で使用する前に、薬物製品を、吸入によって送達するために適したサイズ (典型的には 5 ミクロン未満) まで微細粉化する。これは、スパイラルジェット粉砕、流動床ジェット粉砕、ナノ粒子を形成するための臨界流体加工、高圧均質化、または噴霧乾燥などの任意の適切な粉砕方法によって達成することができる。

30

【0180】

吸入器または注入器で使用するためのカプセル剤 (例えば、ゼラチン製または HPMC 製)、プリスター、およびカートリッジを、本発明の化合物、ラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤、および 1 - ロイシン、マンニトール、またはステアリン酸マグネシウムなどの性能調節剤の粉末ミックスを含有するように製剤化してよい。ラクトースは、無水であっても一水和物の形態であってもよいが、後者が好ましい。他の適切な添加剤には、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロースおよびトレハロースが含まれる。

40

【0181】

電気流体力学を用いて微細な霧を生成する噴霧器で使用するために適した溶液製剤は、動作 1 回あたり本発明の化合物 1 μ g ~ 20 mg を含有してよく、その動作体積は、1 μ l ~ 100 μ l 変動してよい。典型的な製剤は、本発明の化合物、プロピレングリコール、滅菌水、エタノール、および塩化ナトリウムを含む。プロピレングリコールの代わりに使用することができる代替溶媒には、グリセロールおよびポリエチレングリコールが含まれる。

【0182】

メントールおよびレボメントールなどの適切なフレーバーまたはサッカリンもしくはサ

50

ツカリンナトリウムなどの甘味料を、吸入／鼻腔内投与を意図されている本発明の製剤に加えてよい。

【0183】

吸入／鼻腔内投与のための製剤は、例えば、ポリ(DL-乳酸-コグリコール酸(PGLA))を使用して、即時および／または調節放出であるように製剤化してよい。調節放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。

【0184】

乾燥粉末吸入器およびエアロゾルの場合、投薬単位は、計測量を送達するバルブによって決定される。本発明による単位は典型的には、所望の量の本発明の化合物を含有する計測用量または「パフ」を投与するように設計される。全一日用量を単回用量で、またはより通常は、一日を通して分割用量として投与することができる。

10

【0185】

直腸／腔内投与：本発明の化合物を、例えば、坐剤、腔坐剤、または浣腸剤の形態で直腸または腔投与してよい。カカオバターは、慣用的な坐剤基剤であるが、様々な代替物を適宜使用することができる。直腸／腔投与のための製剤は、即時および／または調節放出であるように製剤化してよい。調節放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出が含まれる。

【0186】

眼投与：本発明の化合物はまた、典型的には等張性pH調節滅菌生理食塩水中の微細粉化された懸濁液または溶液の液滴の形態で、眼または耳に直接投与してよい。眼および耳投与に適した他の製剤には、軟膏剤、生分解性(例えば、吸収性ゲルスポンジ、コラーゲン)および非生分解性(例えば、シリコーン)インプラント、ウェハ、レンズ、ならびに微粒子またはニオソームもしくはリポソームなどの小胞系が含まれる。架橋ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ヒアルロン酸、セルロース系ポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、もしくはメチルセルロース、またはヘテロ多糖ポリマー、例えば、ゲランゴムなどのポリマーを、塩化ベンザルコニウムなどの防腐剤と一緒に取り入れることができる。そのような製剤はまた、イオン泳動法によって送達することができる。

20

【0187】

眼／耳投与のための製剤は、即時および／または調節放出であるように製剤化してよい。調節放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、またはプログラム放出が含まれる。

30

【0188】

他の技術

上述の投与方式のいずれかの使用について、それらの溶解性、溶解速度、矯味、生物学的利用能および／または安定性を向上させるために、本発明の化合物を、シクロデキストリンおよびその適切な誘導体などの溶解性高分子実体またはポリエチレングリコール含有ポリマーと組み合わせることができる。

【0189】

薬物-シクロデキストリン複合体は例えば、ほとんどの剤形および投与経路に一般に有用であることが分かっている。包接複合体および非包接複合体の両方を使用することができる。薬物との直接的な複合体形成の代わりに、シクロデキストリンを補助的添加物、すなわち、担体、希釈剤、または溶解剤として使用してよい。これらの目的のために最も一般に使用されるのは、アルファ-、ベータ-、およびガンマ-シクロデキストリンであり、この例は、それらの開示がそれらの全体で参照によって本明細書に組み込まれるPCT公報第WO91/11172号、同第WO94/02518号、および同第WO98/55148号において見出すことができる。

40

【0190】

投薬量：投与される活性化合物の量は、処置を受ける対象、障害または状態の重症度、

50

投与速度、化合物の素質、および処方する医師の裁量に依存する。しかしながら、有効な投薬量は、典型的には、単回用量または分割用量で1日あたり体重1kgあたり約0.001~約100mg、好ましくは、約0.01~約35mg/kg/日の範囲である。70kgのヒトでは、これは、約0.07~約7000mg/日、好ましくは、約0.7~約2500mg/日の量となるであろう。一部の場合には、前記の範囲の下限未満の投薬量レベルが、適正を超えてしまうこともある一方で、他の場合には、さらに多い用量を、いずれの有害な副作用も惹起することなく、使用することができるが、そのような多い用量は、典型的には、一日を通じて投与するために、複数の小さな用量に分割される。

【0191】

パーツキット：例えば、特定の疾患または状態を処置する目的で、活性化合物の組合せを投与することが望まれ得る限りは、そのうちの少なくとも1種が本発明による化合物を含有する2種以上の医薬組成物を、組成物の同時投与に適したキットの形態で好都合に組み合わせることができることは本発明の範囲内である。したがって、本発明のキットは、そのうちの少なくとも1種が本発明の化合物を含有する2種以上の別個の医薬組成物、および前記組成物を別々に保持するための容器、分割ボトル、または分割ホイルパッケージなどの手段を含む。このようなキットの例は、錠剤、カプセル剤などの包装のために使用される熟知されているブリスターパックである。

【0192】

本発明のキットは、異なる剤形を例えば経口および非経口で投与するために、異なる投薬間隔で別個の組成物を投与するために、または互いに対して別個の組成物を用量決定するために特に適している。服薬遵守を助けるために、キットは典型的には、投与指示書を含み、メモリーエイドを装備してよい。

【実施例】

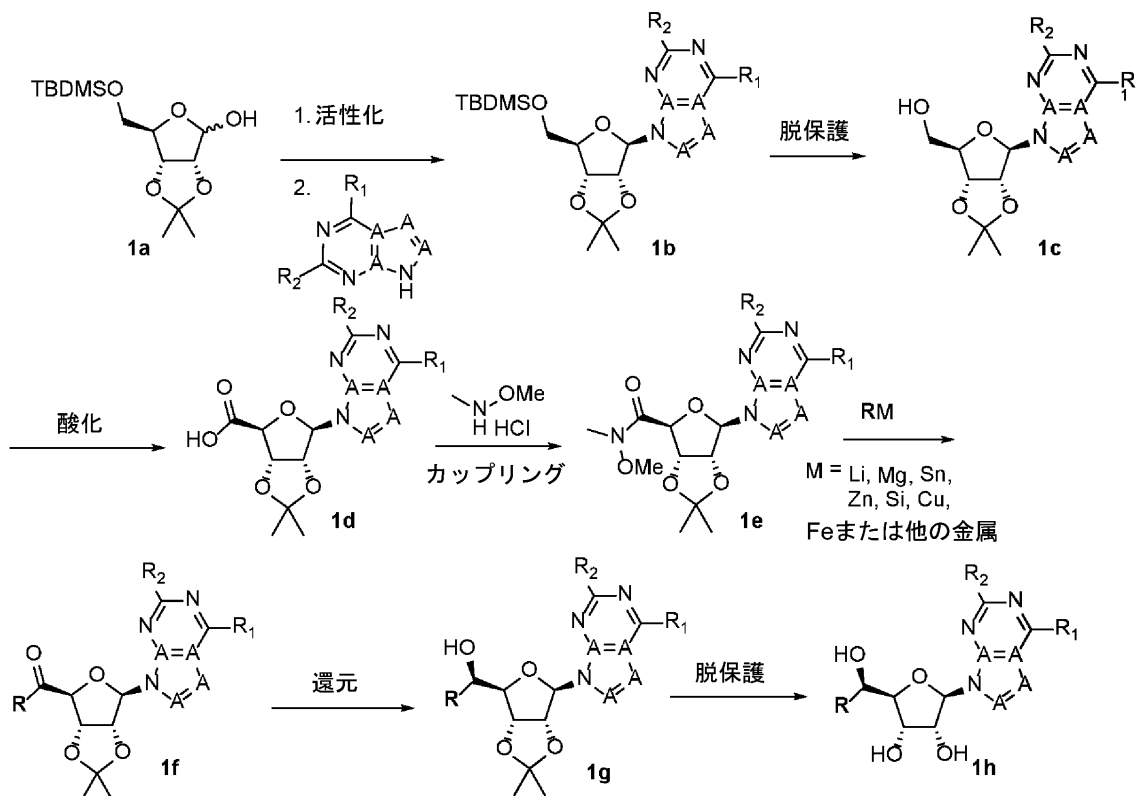
【0193】

リボース化合物のための一般合成スキーム

【0194】

【化19】

スキーム 1:



10

20

30

40

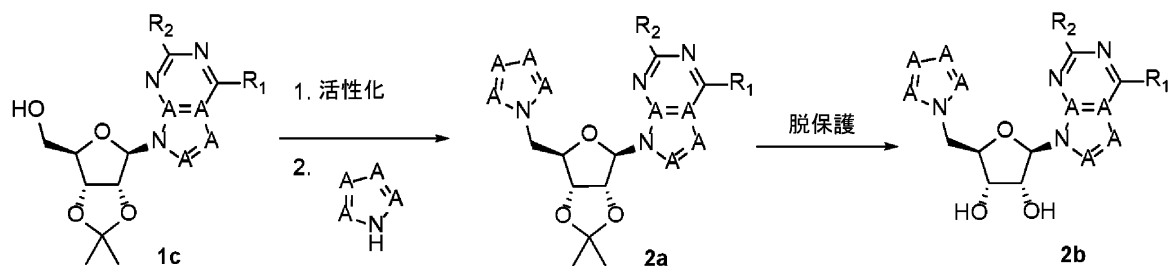
50

スキーム 1 において例示されているとおり、1 a などの適切に保護されたりボースは、購入また合成することができる (J. Am. Chem. Soc. 1988、110、7128 ~ 7135)。典型的には、(3 a R, 6 R, 6 a R) - 6 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキサール - 4 - オール(1 a)を、C1位で、N, N - ジエチル - , - ジフルオロ - (m - メチルベンジル)アミン、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(DAST)もしくはピリジン水素フルオリドを使用して、フルオリド; CCl₄およびHMPPT、ジメチルトリクロロメチルアミン、もしくはメタンスルホニルクロリドを使用して、クロリド; 臭化トリメチルシリル、臭化水素もしくは四臭化炭素を使用して、プロミド; または無水酢酸およびピリジンを使用して、アセタートなどの脱離基に活性化する。典型的には、これらの反応を、- 78 ~ - 20 の範囲の低温で、トルエンなどの溶媒中で実行する。C1活性化糖をヌクレオシドまたは窒素含有複素環で置き換えることを、水素化ナトリウム、水酸化カリウムまたはTDA - 1などの塩基を用いて行って、1 bなどの化合物を得る。これらの反応を典型的には、室温で、活性化と同じ溶媒中で実行する。別法では、C1活性化糖の置き換えを、ヌクレオシドまたは窒素含有複素環およびトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナートまたはジエチルアルミニウムジクロリドなどのルイス酸を用いて行って、1 bなどの化合物を得ることができる。これらの反応を典型的には、トルエン、アセトニトリル、THFまたは同様の溶媒などの溶媒中で、- 78 ~ 60 の範囲の温度で実行する。1 bの第一級アルコールの脱保護を典型的には、TBAFなどのフルオリド供給源で行って、1 cなどの化合物を得る。典型的には、これらの反応を、THF溶媒中で、0 から室温の範囲の温度で実行する。第一級アルコール1 cからカルボン酸1 dなどの化合物への酸化を典型的には、TEMPOおよびNaClO₂またはPhI(OAc)₂で行う。典型的には、これらの反応をアセトニトリルおよび水混合物中で、- 20 ~ 60 の範囲の温度で実行する。N, O - ジメチルヒドロキシルアミンHClならびにHOBtおよびEDCIなどの標準的なアミドカップリング試薬、T3PまたはHATUをDIEAまたはTEAなどの塩基と共に用いる処理によって、カルボン酸1 dと同様の化合物を、ワインレブアミド1 eなどの化合物に変換する。典型的には、これらの反応を、DMFまたはTHFなどの溶媒中で行い、0 ~ 60 の範囲の温度で実行する。1 eなどのワインレブアミドを、アルキルおよびアリールグリニャール(M = Mg)、アルキルおよびアリールリチウム試薬、アルキルおよびアリール銅塩、アルキルおよびアリール亜鉛酸塩などのアルキルおよびアリール金属試薬、さらには、他のオルガノ金属試薬を使用して、1 fなどのアルキルおよびアリールケトンに変換する。典型的には、これらの反応をTHF、MeTHF、ジオキサンまたは同様の溶媒などのエーテル溶媒中で、- 78 ~ 60 の範囲の温度で実行する。1 fなどのアルキルおよびアリールケトン、NaBH₄、LiBH₄、LiAlH₄、DIBALなどの還元試薬を使用して、1 gなどの第二級アルコールに変換することができる。典型的には、これらの反応を、DCM、THF、MeOH、EtOHなどの様々な溶媒中で、様々な温度で実行することができる。1 fなどのアルキルおよびアリールケトン、RuCl(p - シメン)[(R, R) - Ts - DPEN]およびギ酸ナトリウムなどのキラル還元条件を使用して、1 gなどのジアステレオマー富化された第二級アルコールに優先的に変換することができる (J. Org. Chem. 2014、79、3238 ~ 3243)。典型的には、これらの反応を、EtOAc溶媒中に行い、室温で実行する。最後に、TFAまたは希HClなどの酸で処理することによって、1 gなどの化合物を脱保護して、1 hなどのトリオール化合物を露出させることができる。典型的には、これらの反応を水の存在下で、0 または室温で行う。いずれのステップでも、化合物をカラムクロマトグラフィー、結晶化、逆相HPLCまたはSFCなどの標準的な技術によって精製してよい。必要な場合には、1 gまたは1 hのジアステレオマーの分離を、キラルSFCまたはHPLCなどの当技術分野で公知の標準的な方法で実施して、単一のジアステレオマーを得てよい。

【0195】

【化 20】

スキーム 2:



10

【0196】

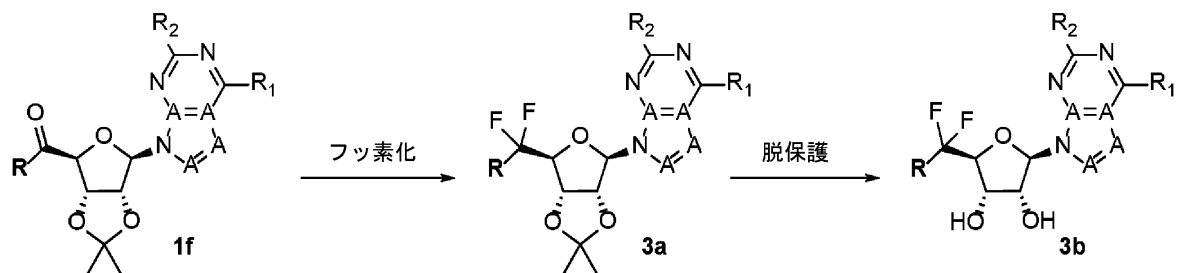
スキーム 2 において例示されているとおり、1c などの化合物を、第一級アルコールにおいて、シアノメチレントリブチルホスホランなどの試薬で活性化させることができる。ピロール、ピラゾール、イミダゾール、または同様の複素環などの窒素含有芳香族複素環を、2a などの化合物を生成するための反応において使用することができる。典型的には、これらの反応をトルエン、THF、アセトニトリルまたは同様の溶媒中で、室温から 100 の範囲の温度で行う。TFA または希 HCl などの酸で処理することによって、2a などの化合物を脱保護して、2b などのジオール化合物を露出させることができる。典型的には、これらの反応を水の存在下で、0 または室温で行う。各ステップで、化合物をカラムクロマトグラフィー、結晶化、逆相 HPLC またはキラル SFC などの標準的な

20

【0197】

【化 21】

スキーム 3:



30

スキーム 3 において例示されているとおり、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド、DAST、BAST、NFSI または同様の試薬などのフッ素化試薬を使用して、化合物 1f などのアルキルおよびアリアルケトン、3a などの対応する初期ジフルオロ化合物に変換することができる。これらの反応を典型的には、DCM または DCE などのハロゲン化溶媒中で実行する。TFA または希 HCl などの酸で処理することによって、3a などの化合物を脱保護して、3b などのジオール化合物を露出させることができる。典型的には、これらの反応を水の存在下で、0 または室温で行う。各ステップで、化合物をカラム

40

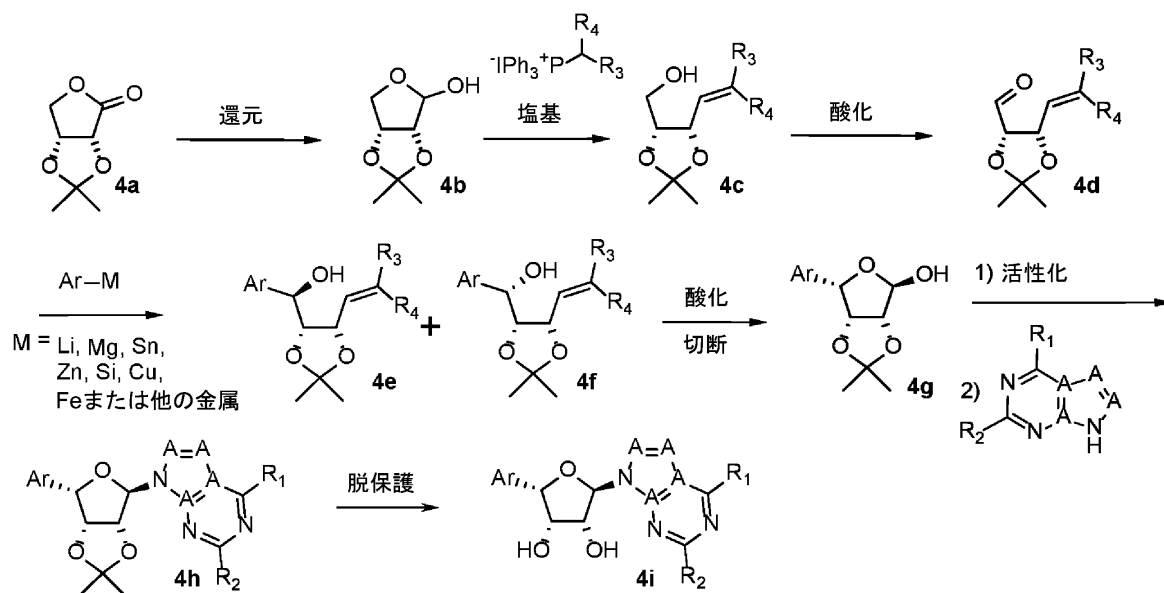
【0198】

リキソース化合物のための一般合成スキーム

【0199】

【化 2 2】

スキーム 4:



10

スキーム 4 において例示されているとおり、 LiAlH_4 、 NaBH_4 、 LiBH_4 、 DIBAL または同様の試薬などの還元試薬を使用して、4a などのラクトン化合物を 4b などのラクトル化合物に変換することができる。典型的には、これらの反応を、 DCM 、 THF 、 MeOH 、 EtOH などの様々な溶媒中で、様々な温度で実行することができる (J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 3661 ~ 3672)。4b などのラクトル化合物を、イソプロピルトリフェニルホスホニウムヨードなどのアルキルホスホニウム塩およびブチルリチウム、水素化ナトリウム、リチウムヘキサメチルジシリルアミドまたは同様の塩基などの塩基と反応させることによって、4c などのアルケン化合物に変換することができる。典型的には、これらの反応をトルエン、 THF または同様の溶媒などの溶媒中で、 -78 から室温の範囲の温度で実行する (J. Org. Chem. 1993, 58, 3277 ~ 3284)。デス-マーチンペルヨージナンなどの超原子価ヨウ化物試薬、塩化オキサリルもしくは塩化チオニルでの DMSO の活性化を使用して、または他の酸化試薬によって、4c などの第一級アルコール化合物を化合物 4d などのアルデヒドに酸化させる。これらの反応を典型的には、 DCM 、 THF 、アセトニトリルまたは DCE などの様々な溶媒中で、 $0 \sim 80$ の範囲の温度で実行する。アリアルグリニャール ($\text{M} = \text{Mg}$)、アリアルリチウム試薬、アリアル銅塩、アリアル亜鉛酸塩などのアリアル金属試薬、さらには、他のオルガノ金属試薬を使用して、4d などのアルデヒドを 4e および 4f などのアリールアルコールに変換する。典型的には、これらの反応を、 THF 、 MeTHF 、ジオキサンまたは同様の溶媒などのエーテル溶媒中で、 $-78 \sim 60$ の範囲の温度で実行する。オゾンおよび硫化ジメチルまたはトリフェニルホスフィンなどの還元試薬で処理することによって、4f などのアリールアルコールを 4g などのラクトルに変換することができる。典型的には、これらの反応を、 DCM 、 THF 、 MeOH または同様の溶媒などの溶媒中で、 $-78 \sim 0$ の範囲の温度で実行する。典型的には、化合物 4g などのラクトルを、C1 位で、N, N-ジエチル- , -ジフルオロ- (m-メチルベンジル) アミン、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (DAST) もしくはピリジン水素フルオリドを使用して、フルオリド; CCl_4 および HMP 、ジメチルトリクロロメチルアミン、もしくはメタンスルホニルクロリドを使用して、クロリド; 臭化トリメチルシリル、臭化水素もしくは四臭化炭素を使用して、プロミド; または無水酢酸およびピリジンを使用して、アセタートなどの脱離基に活性化する。典型的には、これらの反応を、 $-78 \sim -20$ の範囲の低温で、トルエンなどの溶媒中で実行する。ヌクレオシドまたは窒素含有複素環での C1 活性化ラクトルの置き換えを、

20

30

40

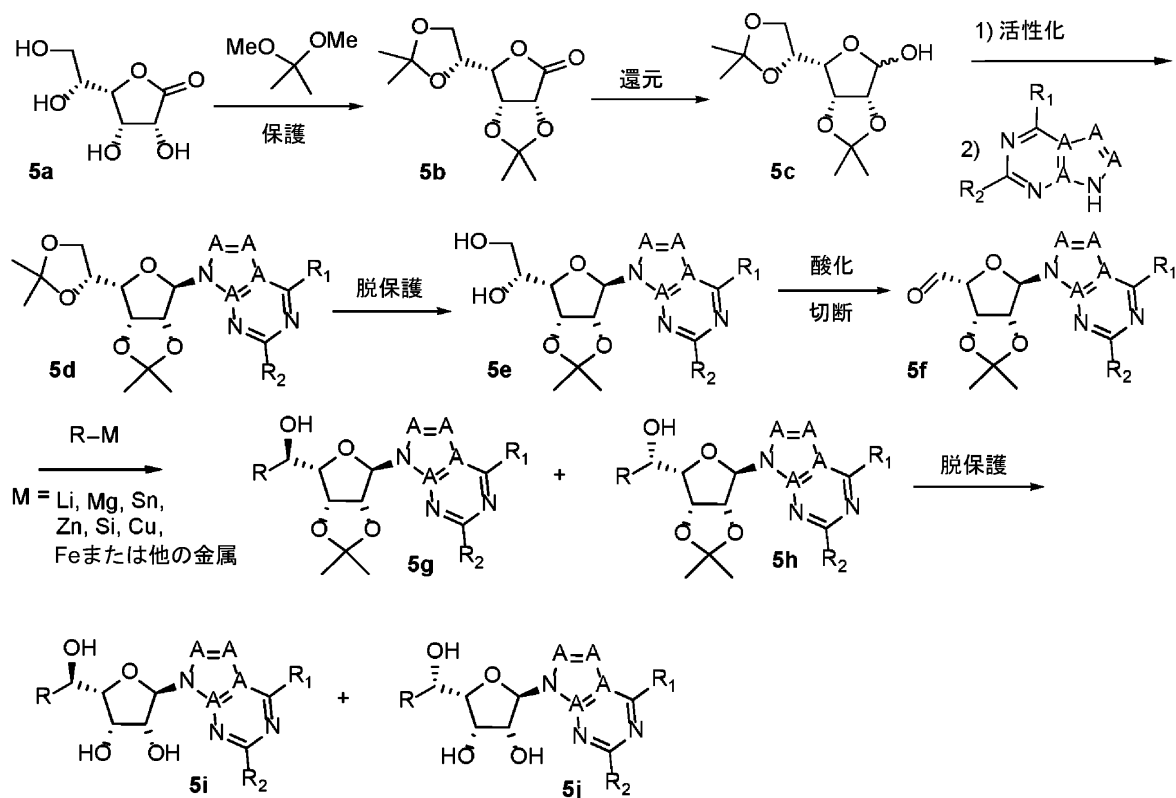
50

水素化ナトリウム、水酸化カリウムまたはTDA-1などの塩基で行って、4 hなどの化合物を得る。これらの反応を典型的には、室温で、活性化と同じ溶媒中で実行する。別法では、C1活性化ラクトールの置き換えを、ヌクレオシドまたは窒素含有複素環およびトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナートまたはジエチルアルミニウムジクロリドなどのルイス酸で行って、4 hなどの化合物を得ることができる。これらの反応を典型的には、トルエン、アセトニトリル、THFまたは同様の溶媒などの溶媒中で、-78 ~ 60 の範囲の温度で実行する。TFAまたは希HClなどの酸で処理することによって、4 hなどの化合物を脱保護して、4 iなどのジオール化合物を露出させることができる。典型的には、これらの反応を、水の存在下で、0 または室温で行う。いずれのステップでも、化合物をカラムクロマトグラフィー、結晶化、逆相HPLCまたはSFCなどの標準的な技術によって精製してよい。必要な場合には、4 eおよび4 fのジアステレオマーの分離を、キラルSFCまたはHPLCなどの当技術分野で公知の標準的な方法で実施して、単一のジアステレオマーを得てよい。

【0200】

【化23】

スキーム 5:



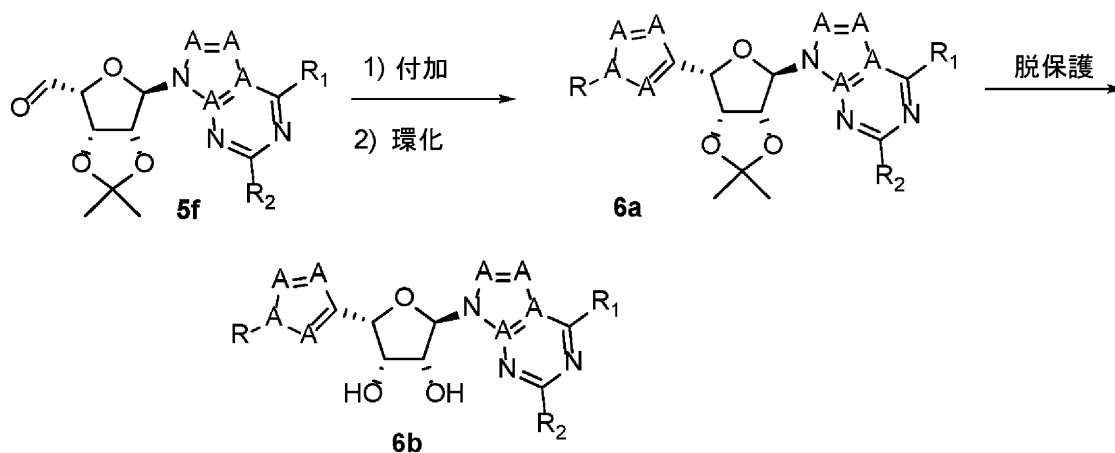
スキーム 5 において例示されているとおり、化合物 5 c などのラクトールは購入するか、D - グロン酸ラクトン（5 a）または（3 R , 4 S , 5 S） - 5 - （（ R ） - 1 , 2 - ジヒドロキシエチル） - 3 , 4 - ジヒドロキシジヒドロフラン - 2 （3 H） - オンを保護し、かつそれを保護して、アセトンまたは 2 , 2 - ジメトキシプロパンおよび p - トルエンスルホン酸または希 H C l などの酸で処理することによって、5 b などの化合物を形成することによって合成することができる。典型的には、これらの反応を、トルエンまたはアセトンなどの溶媒中で、室温で実行する（S y n t h e s i s 2 0 0 8、2 2、3 6 8 2 ~ 3 6 8 6）。L i A l H₄、N a B H₄、L i B H₄、D I B A L または同様の試薬などの還元試薬を使用して、5 b などの保護ラクトン化合物を、5 c などのラクトール化合物に変換することができる。典型的には、これらの反応を D C M、T H F、M e O H、E t O H などの様々な溶媒中で、様々な温度で実行することができる（J . O r g . C h e m . 1 9 8 4、4 9、3 9 9 4 ~ 4 0 0 3）。5 c などのラクトールの活性化は、C

1 位で、N, N - ジエチル - , - ジフルオロ - (m - メチルベンジル) アミン、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (D A S T) もしくはピリジン水素フルオリドを使用して、フルオリド ; C C l ₄ および H M P T、ジメチルトリクロロメチルアミン、もしくはメタンスルホニルクロリドを使用して、クロリド ; 臭化トリメチルシリル、臭化水素もしくは四臭化炭素を使用して、ブロミド ; または無水酢酸およびピリジンを使用して、アセタートなどの脱離基にすることで達成することができる。典型的には、これらの反応を - 7 8 ~ - 2 0 の範囲の低温で、トルエンなどの溶媒中で実行する。ヌクレオシドまたは室素含有複素環での C 1 活性化糖の置き換えを、水素化ナトリウム、水酸化カリウムまたは T D A - 1 などの塩基で行って、5 d などの化合物を得る。これらの反応を典型的には、室温で、活性化と同じ溶媒中で実行する。別法では、C 1 活性化糖の置き換えを、ヌクレオシドまたは室素含有複素環およびトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナートまたはジエチルアルミニウムジクロリドなどのルイス酸で行って、5 d などの化合物を得ることができる。これらの反応を典型的には、トルエン、アセトニトリル、T H F または同様の溶媒などの溶媒中で、- 7 8 ~ 6 0 の範囲の温度で実行する。緩酢酸で処理することによって、5 d などの化合物を選択的に脱保護して、5 e などのジオールを得ることができる。典型的には、これらの反応を、酢酸水溶液中で、室温で実行する。過ヨウ素酸ナトリウムまたは同様の試薬などの穏やかな酸化剤で処理することによって、5 e などのジオール化合物を 5 f などのアルデヒド化合物に変換することができる。典型的には、これらの反応を、T H F、アセトニトリルまたは水などの溶媒中で、室温で実行する。アルキルおよびアリールグリニャール (M = M g)、アリールリチウム試薬、アルキルおよびアリール銅塩、アルキルおよびアリール亜鉛酸塩などのアルキルおよびアリール金属試薬、さらには、他のオルガノ金属試薬を使用して、5 f などのアルデヒド化合物を、5 g および 5 h などのアルキルおよびアリールアルコールに変換する。典型的には、これらの反応を、T H F、M e T H F、ジオキサンまたは同様の溶媒などのエーテル溶媒中で、- 7 8 ~ 6 0 の範囲の温度で実行する。T F A または希 H C l などの酸で処理することによって、5 g および 5 h などの化合物を脱保護して、5 i および 5 j などのトリオール化合物を露出させることができる。典型的には、これらの反応を水の存在下で、0 または室温で行う。いずれのステップでも、化合物をカラムクロマトグラフィー、結晶化、逆相 H P L C または S F C などの標準的な技術によって精製してよい。必要な場合には、5 g および 5 h または 5 i および 5 j のジアステレオマーの分離を、キラル S F C または H P L C などの当技術分野で公知の標準的な方法で実施して、単一のジアステレオマーを得てよい。

【 0 2 0 1 】

【 化 2 4 】

スキーム 6:



スキーム 6 において例示されているとおり、5 f などのアルデヒド化合物を、T O S M I C などの試薬で処理することができ、次いで、環化を、炭酸カリウムまたはアンモニア

などの試薬で促進して、6aなどの5員環複素環式化合物を形成することができる。典型的には、これらの反応をMeOH、EtOH、THFまたは同様の溶媒などの溶媒中で、25 ~ 80 の範囲の温度で実行する。別の選択肢では、5fなどのアルデヒド化合物を、エチルマグネシウムブロミドまたは同様の試薬などのアセチル系金属(acetylating metal)化合物で処理して、プロパルギルアルコールを形成することができる。これらの反応を典型的には、THF、MeTHF、ジオキサンまたは同様の溶媒などのエーテル溶媒中で、-78 ~ 0 の範囲の温度で行う。次いで、デスマーチンペルヨージナンまたは同様の試薬などの酸化剤を使用して、プロパルギルアルコールをプロパルギルケトンに酸化させ、次いで、ヒドラジンで環化して、6aなどの5員環複素環式化合物を得る。典型的には、酸化反応を、DCM、DCEまたは同様の溶媒などの溶媒中で、室温で実行する。次いで、粗製の物質を抽出し、MeOH、EtOHまたは同様の溶媒などの溶媒中に、所望のヒドラジンと共に、25 ~ 80 の範囲の温度で再溶解させる。TFAまたは希HClなどの酸で処理することによって、6aなどの化合物を脱保護して、6bなどのジオール化合物を露出させることができる。典型的には、これらの反応を水の存在下で、0 または室温で行う。いずれのステップでも、化合物をカラムクロマトグラフィー、結晶化、逆相HPLCまたはSFCなどの標準的な技術によって精製してよい。必要な場合には、6bの分離を、キラルSFCまたはHPLCなどの当技術分野で公知の標準的な方法で実施して、単一の鏡像異性体を得てよい。

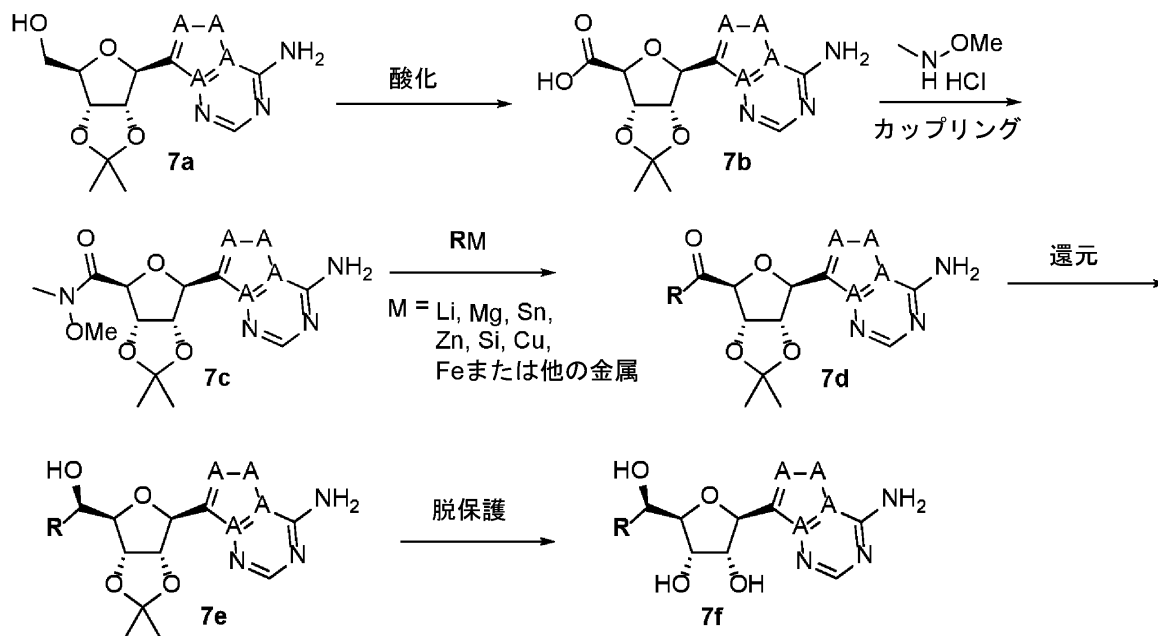
【0202】

C-グリコシド化合物のための一般合成スキーム

【0203】

【化25】

スキーム7:



スキーム7において例示されているとおり、様々な方法(J. Med. Chem. 1974, 17, 1286 ~ 1289; US 2012/77814 A1, 2012)によって合成することができる7aなどの化合物を、TEMPOおよびNaClO₂またはPhI(OAc)₂または同様の酸化試薬で処理することによって、7bなどのカルボン酸に酸化させることができる。典型的には、これらの反応をアセトニトリルおよび水混合物中で、-20 ~ 60 の範囲の温度で実行する。N, O-ジメチルヒドロキシシルアミンHClならびにHOBtおよびEDCIなどの標準的なアミドカップリング試薬、T3PまたはHATUをDIPEAまたはTEAなどの塩基と共に処理することによって、カルボン酸7bと同様の化合物をワインレプアミド7cなどの化合物に変換する。典型的には、こ

これらの反応をDMFまたはTHFなどの溶媒中に行い、0 ~ 60 の範囲の温度で実行する。7cなどのワインレブアミドを、アルキルおよびアリールグリニャール(M = Mg)、アルキルおよびアリールリチウム試薬、アルキルおよびアリール銅塩、アルキルおよびアリール亜鉛酸塩などのアルキルおよびアリール金属試薬、さらには、他のオルガノ金属試薬を使用して、7dなどのアルキルおよびアリールケトンに変換する。典型的には、これらの反応をTHF、MeTHF、ジオキサンまたは同様の溶媒などのエーテル溶媒中で、-78 ~ 60 の範囲の温度で実行する。NaBH₄、LiBH₄、LiAlH₄、DIBALなどの還元試薬を使用して、7dなどのアルキルおよびアリールケトンを7eなどの第二級アルコールに変換することができる。典型的には、これらの反応を、DCM、THF、MeOH、EtOHなどの様々な溶媒中で、様々な温度で実行することができる。RuCl(p-シメン)[(R,R)-Ts-DPEN]およびギ酸ナトリウムなどのキラル還元条件(J. Org. Chem, 2014, 79, 3238 ~ 3243)を使用して、7dなどのアルキルおよびアリールケトンを、7eなどのジアステレオトピック的に富化された第二級アルコールに優先的に変換することができる。典型的には、これらの反応をEtOAc溶媒中に行い、室温で実行する。最後に、TFAまたは希HClなどの酸で処理することによって、7eなどの化合物を脱保護して、7fなどのトリオール化合物を露出させることができる。典型的には、これらの反応を水の存在下で、0 または室温で行う。いずれのステップでも、化合物をカラムクロマトグラフィー、結晶化、逆相HPLCまたはSFCなどの標準的な技術によって精製してよい。必要な場合には、7eまたは7fのジアステレオマーの分離を、キラルSFCまたはHPLCなどの当技術分野で公知標準的な方法で実施して、単一のジアステレオマーを得てよい。

【0204】

実施例

本発明の化合物を調製する本明細書において上記したプロセスのステップのいくつかについては、反応することが望ましくない潜在的な反応性官能基を保護し、後で、前記保護基を切断する必要があることがある。そのような場合、任意の適合性の保護ラジカルを使用してよい。特に、T. W. Greene (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) またはP. J. Kocienski (Protecting groups, Georg Thieme Verlag, 1994) によって記載されている方法などの保護および脱保護の方法を使用してよい。

【0205】

先行する方法において使用される新規の出発物質の上記の反応および調製はすべて、従来のものであり、それらを実行または調製するための適切な試薬および反応条件、さらには、所望の生成物を単離するための手順は、文献の先例および本明細書に記載の実施例および調製例を参照すれば、当業者には周知であろう。

【0206】

次の略語を本明細書において使用することがある：

Ac (アセチル) ; AcCl (塩化アセチル) ; AcOHまたはHOAc (酢酸) ; Ac₂O (無水酢酸) ; aq. (水性) ; Bocまたはboc (tert-ブトキシカルボニル) ; ca. (約またはおよそ) ; CDCl₃ (重水素化クロロホルム) ; CH₂Cl₂ および/またはDCM (ジクロロメタン) ; DAST (ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド) ; DCE (ジクロロエタン) ; DEA (ジエチルアミン) ; DIBALまたはDIBAL-H (ジイソブチルアルミニウムヒドリド) ; DIC (ジイソプロピルカルボジイミド) ; DIPEAまたはヒューニツヒ塩基 (N, N-ジイソプロピルエチルアミン) ; DMA (ジメチルアセトアミド) ; DMF (ジメチルホルムアミド) ; DME (エチレングリコール) ; DMP (デス-マーチンペルヨージナン) ; DMAP (4-ジメチルアミノピリジン) ; DMSO (ジメチルスルホキシド) ; DMSO-d₆ (重水素化ジメチルスルホキシド) ; EDCまたはEDCI (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド) ; Et (エチル) ; Et₃NまたはTEA (トリエチルアミン)

; EtOH (エタノール); EtOAc (酢酸エチル); Et₂O (ジエチルエーテル);
 ; g または gm (グラム); HATU (2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1
 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート); H
 BTU (o - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニ
 ウムヘキサフルオロホスファート); HMPT (トリス (ジメチルアミノ) ホスフィン
); HPLC (高速液体クロマトグラフィー); HOBt (1 - ヒドロキシベンゾトリア
 ザール); h または hr (適宜、時間); iBu (イソブチル); IPA (イソ - プロピ
 ルアルコール); iPr (イソプロピル); iPrOAc (酢酸イソプロピル); KHM
 DS (カリウムビス (トリメチルシリル) アミド); KOAc (酢酸カリウム); LCM
 S (液体クロマトグラフィー - 質量分析法); LiHMDS (リチウムビス (トリメチル
 シリル) アミド); Me (メチル); MeOH (メタノール); MeOD (重水素化メタ
 ノール); MeCN (アセトニトリル); m または min (適宜、分); mg (ミリグラ
 ム); Ms (メチルスルホニル); MsCl (塩化メタンスルホニル); N (規定); N
 BS (N - ブロモスクシンイミド); NFSI (N - フルオロジベンゼンスルホンイミド
); NMR (核磁気共鳴); nBu (n - ブチル); nBuLi (n - ブチルリチウム)
 ; nPr (n - プロピル); Pd/C (炭素上のパラジウム); Pd₂ (dba)₃ (ト
 リス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)); Pd(dppf)Cl₂ ([1
 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)); P
 h (フェニル); PTSA または pTSA (p - トルエンスルホン酸); Rt (保持時間
); rt (室温); RuCl (p - シメン) [(R, R) - Ts - DPEN] ([N - [20
 (1R, 2R) - 2 - (アミノ - N) - 1, 2 - ジフェニルエチル] - 4 - メチルベン
 ゼンスルホンアミダト - N] クロロ [(1, 2, 3, 4, 5, 6 -) - 1 - メチル -
 4 - (1 - メチルエチル) ベンゼン] - ルテニウム); s または sec (適宜、秒); S
 electfluor (N - クロロメチル - N' - フルオロトリエチレンジアンモニウム
 ビス (テトラフルオロボラート)); SEM (2 - トリメチルシリルエトキシメトキシ)
 ; SFC (超臨界流体クロマトグラフィー); Si - チオール (シリカ 1 - プロパンチオ
 ール); T3P (プロピルホスホン酸無水物); TBAF (テトラブチルアンモニウムフ
 ルオリド); TBDMSCl (t - ブチル - ジメチルシリルクロリド); TBME または
 MTBE (tert - ブチルメチルエーテル); t - BuOH (2 - メチル - 2 - プロパ
 ノール、tert - ブタノールまたは tert - ブチルアルコール); TDA - 1 (トリ
 ス [2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル] アミンまたはトリス (3, 6 - ジオキサヘプ
 チル) アミン); TEA、NEt₃ または Et₃N (トリエチルアミン); TFA (トリ
 フルオロ酢酸); THF (テトラヒドロフラン); THP (テトラヒドロピラン); TL
 C (薄層クロマトグラフィー); TMS (トリメチルシリル); TMSCl (トリメチル
 シリルクロリド); TMSCF₃ (トリメチル (トリフルオロメチル) シラン); Tos
 または トシル (4 - トルエンスルホニル); TOSMIC (p - トルエンスルホニルメチ
 ルイソシアニド); UV (紫外線)。

【0207】

(実施例 1) (スキーム A)

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 5 - ((
 R) - 1 - ヒドロキシエチル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (A - 8)

(実施例 2) (スキーム A)

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 5 - ((
 S) - 1 - ヒドロキシエチル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (A - 9)

【0208】

10

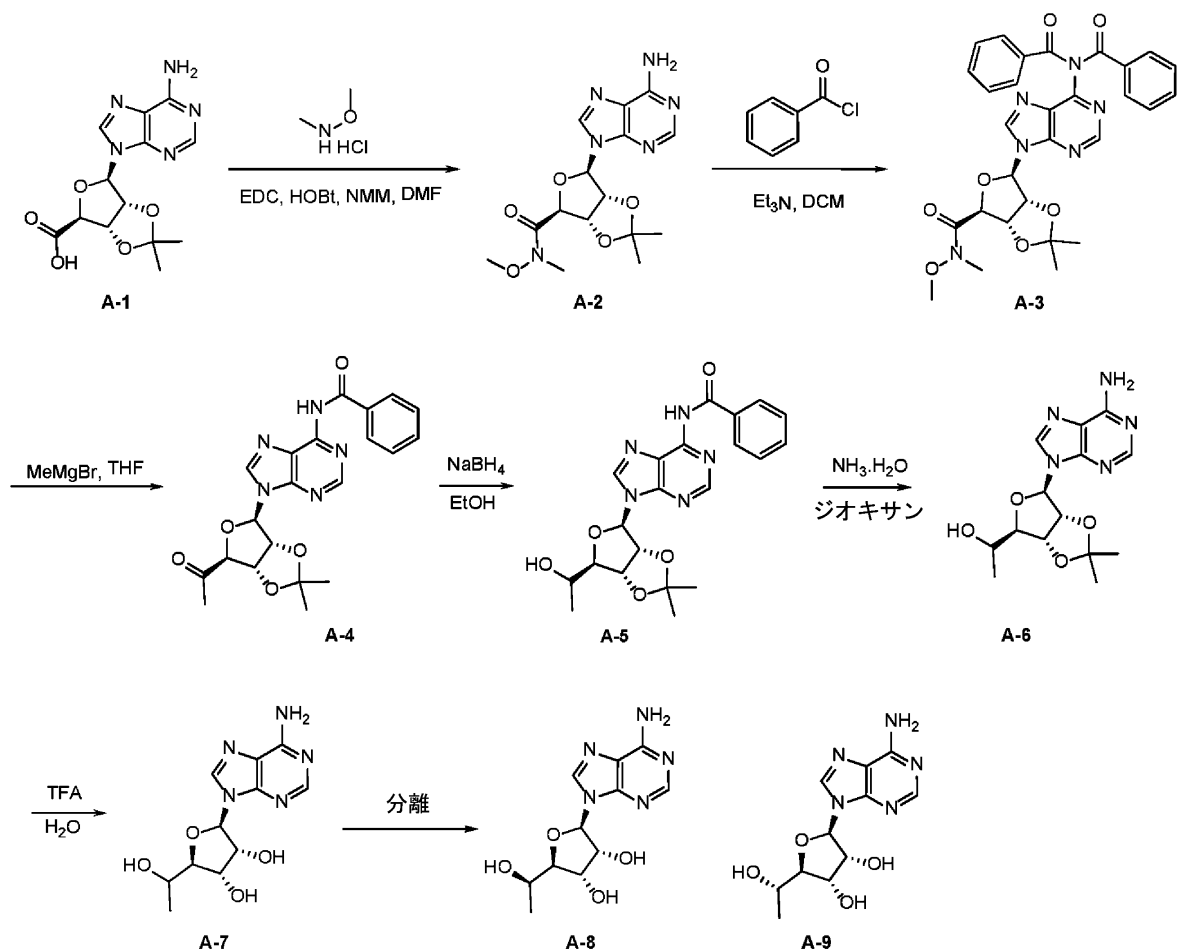
20

30

40

【化 26】

スキーム A



ステップ 1 : (3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 6 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - N - メトキシ - N , 2 , 2 - トリメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - カルボキサミド (A - 2) の合成

DMF (20 mL) 中の A - 1 (JACS、2007、13812 - 13813) (1000 mg、3.1 mmol) および N , O - ジメチルヒドロキシシルアミン HCl (334 mg、3.4 mmol) の混合物に、N - メチルモルホリン (944 mg、9.3 mmol) を、続いて、EDC (776 mg、4.0 mmol)、HOBT (547 mg、4.0 mmol) を 0 で添加した。混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を濃縮して、粗製の油状物を得、これを、DCM : MeOH = 1 % ~ 4 % でフラッシュカラムによって精製して、A - 2 (1.1 g、97.0 %) を白色の固体として得た。

【 0209 】

ステップ 2 : 粗製の (3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 6 - (6 - (N - ベンゾイルベンズアミド) - 9 H - プリン - 9 - イル) - N - メトキシ - N , 2 , 2 - トリメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - カルボキサミド (A - 3) の合成

DCM (50 mL) 中の A - 2 (1.2 g、3.3 mmol) の混合物に、塩化ベンゾイル (1.02 g、7.2 mmol) を 0 で滴下添加した。添加の後に、混合物を室温で 3 時間撹拌した。TLC (DCM / MeOH = 10 : 1) は、B - 2 の 30 % が残留していることを示した。混合物を 0 に再冷却し、塩化ベンゾイル (500 mg、3.6 mmol) を添加した。混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、濃縮して、粗製の油状物を得た。油状物を、石油エーテル / EtOAc = 1 % ~ 40 % でフラッシュカラムによって精製して、粗製の A - 3 (1.5 g、79.5 %) を白色

30

40

50

の固体として得た。

【0210】

ステップ3: N - (9 - ((3 a R , 4 R , 6 S , 6 a S) - 6 - アセチル - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 9 H - プリン - 6 - イル) ベンズアミド (A - 4) の合成

THF (15 mL) 中の A - 3 (400 mg、0.70 mmol) の攪拌溶液に、MeMgBr (1.2 mL、THF 中 3 M) を - 78 で添加した。添加の後に、混合物を - 30 で 30 分間攪拌し、TLC (DCM / MeOH = 20 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を H₂O (5 mL) によってクエンチし、EtOAc (15 mL x 2) で抽出した。有機層を濃縮して、粗製の油状物を得た。油状物を DCM : EtOAc = 1 % ~ 60 % によって精製して、A - 4 (180 mg、60.9 %) を白色の固体として得た。LCMS: 424.0 (M+H)+

10

【0211】

ステップ4: N - (9 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 9 H - プリン - 6 - イル) ベンズアミド (A - 5) の合成

EtOH 中の A - 4 (180 mg、0.42 mmol) の溶液に、NaBH₄ (32.2 mg、0.85 mmol) を 0 で添加した。混合物を 0 で 1 時間攪拌した。TLC (DCM / MeOH = 20 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮して、粗製の油状物を得、これを、DCM / MeOH = 0 % ~ 4 % でフラッシュカラムによって精製して、A - 5 (140 mg、77.4 %) を白色の固体として得た。

20

【0212】

ステップ5: (S) - 1 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) エタン - 1 - オール (A - 6) の合成

ジオキサン / NH₃ · H₂O (1 mL / 1 mL) 中の A - 5 (140 mg、0.33 mmol) の混合物を 90 で、オートクレーブ内で 4 時間攪拌した。TLC (DCM / MeOH = 10 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮して、生成物を得、これを、DCM / MeOH = 0 ~ 5 % でフラッシュカラムによって精製して、A - 6 (94 mg、89 %) を白色の固体として得た。LCMS: 343.8 (M+Na)+

30

【0213】

ステップ6: (2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (A - 7) の合成

TFA / H₂O (1 mL / 1 mL) 中の A - 6 (90 mg、0.28 mmol) の溶液を室温で 2 時間攪拌した。TLC (DCM / MeOH = 10 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮して、粗製の油状物を得、これを H₂O 中に溶解させ、EtOAc (1 mL x 2) で洗浄した。水相を凍結乾燥して、そのまま A - 7 (45 mg、57 %) を白色の固体として得た。LCMS: 282.12 (M+H)+

¹H NMR

40

(400 MHz, MeOD) ppm 8.64-8.53

(m, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 6.10-6.02 (m, 1H), 4.66-4.63 (m, 1H), 4.33-4.31 (m, 1H), 4.01-4.00 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 3H).

【0214】

ステップ7: SFC Chiralpak AD - 3 4.6 x 100 mm 3 μ カラムを使用し、40 % MeOH、120 バール、4 mL / 分でのジアステレオマーの分離

A - 8: (2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 5 - ((R) - 1 - ヒドロキシエチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール

¹H NMR

(400 MHz, MeOD) ppm 8.26 (s,

50

1H), 8.17 (s, 1H), 5.90 (d, J=7.34 Hz, 1H), 4.77 (dd, J=5.38, 7.34 Hz, 1H), 4.33 (d, J=5.26 Hz, 1H), 4.03-4.11 (m, 1H), 4.02 (d, J=1.47 Hz, 1H), 1.25 (d, J=6.72 Hz, 3H)

LCMS: 282.12 (M+H)+

A - 9 : (2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 5 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール

¹H NMR

(400 MHz, MeOD) ppm 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 5.96 (d, J=6.60 Hz, 1H), 4.70-4.77 (m, 1H), 4.28 (dd, J=2.32, 5.14 Hz, 1H), 4.01 (t, J=2.26 Hz, 1H), 3.94 (dd, J=2.32, 6.60 Hz, 1H), 1.26 (d, J=6.60 Hz, 3H)

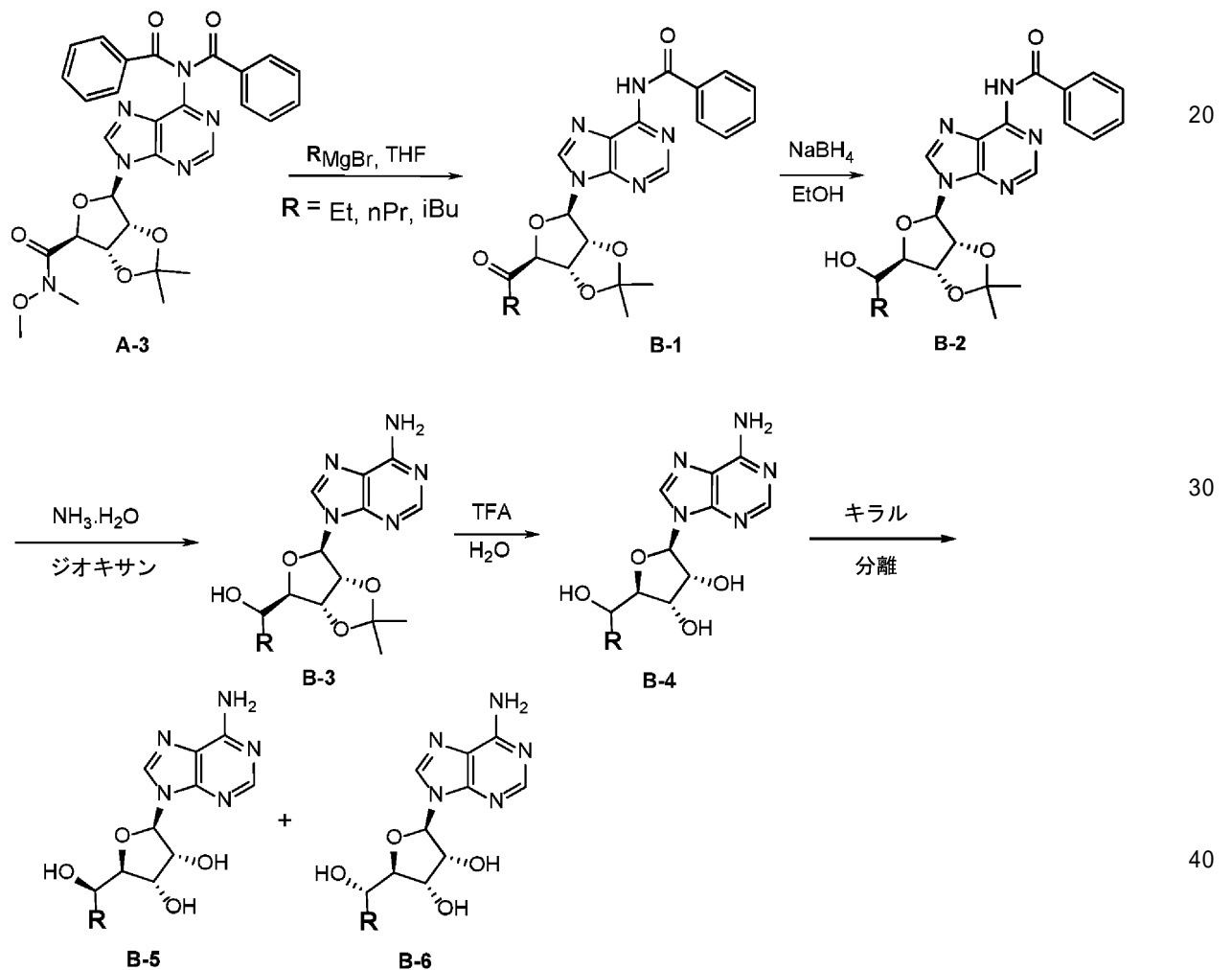
LCMS: 282.12 (M+H)+.

【 0 2 1 5 】

(実施例 3 ~ 8) (スキーム B)

【 0 2 1 6 】

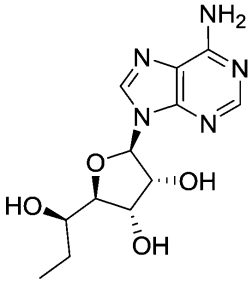
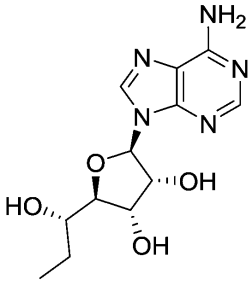
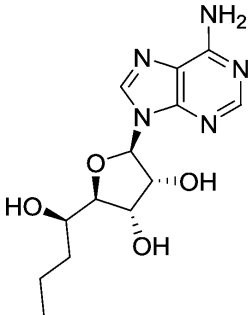
【 化 2 7 】



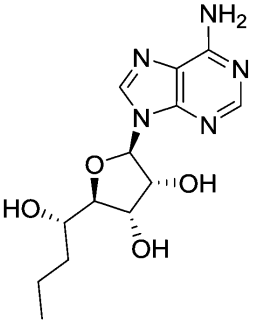
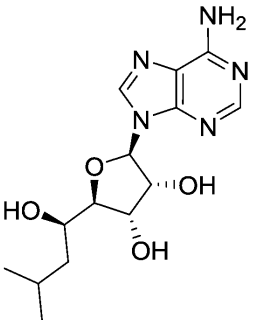
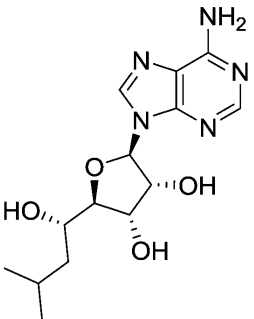
スキーム B における実施例 3 ~ 8 の合成は、適切なアルキルグリニャール試薬を用いて、実施例 1 および 2 (スキーム A) のステップ 3 ~ 7 と同様の手順に従った。

【 0 2 1 7 】

【表 1 - 1】

実施例	構造	MW [M+1]	IUPAC
3 R = Et (B-5)		296	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((R)-1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm 8.28 (s, 1H), 8.13-8.22 (m, 1H), 5.91 (d, J=7.21 Hz, 1H), 4.73-4.78 (m, 1H), 4.31 (d, J=4.52 Hz, 1H), 4.07 (br. s., 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 1.50-1.64 (m, 2H), 1.06 (t, J=7.27 Hz, 3H)
4 R = Et (B-6)		296	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((S)-1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm 8.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 5.95 (d, J=6.72 Hz, 1H), 4.72-4.76 (m, 1H), 4.30 (dd, J=2.14, 5.07 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.62 (t, J=6.05 Hz, 1H), 1.61 (dt, J=4.58, 7.18 Hz, 2H), 1.00 (t, J=7.46 Hz, 3H)
5 R = nPr (B-5)		310	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((R)-1-ヒドロキシブチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.79 (d, J=7.46 Hz, 1H), 4.67 (dd, J=5.38, 7.34 Hz, 1H), 4.21 (d, J=5.38 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.71-3.81 (m, 1H), 1.32-1.55 (m, 4H), 0.88 (t, J=7.15 Hz, 3H)

【表 1 - 2】

6 R = nPr (B-6)		310	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((S)-1-ヒドロキシブチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm 8.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 5.95 (d, J=6.72 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=5.26, 6.60 Hz, 1H), 4.30 (dd, J=2.08, 5.14 Hz, 1H), 4.11 (t, J=1.96 Hz, 1H), 3.68-3.76 (m, 1H), 1.36-1.65 (m, 4H), 0.95 (t, J=7.09 Hz, 3H)
7 R = iBu (B-5)		324	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((R)-1-ヒドロキシ-3-メチルブチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 5.94 (d, J=7.21 Hz, 1H), 4.90-4.94 (m, 1H), 4.35 (d, J=6.36 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.93-4.05 (m, 1H), 1.84-2.00 (m, J=7.20 Hz, 1H), 1.53 (dd, J=5.32, 9.48 Hz, 1H), 1.33-1.42 (m, 1H), 1.02 (dd, J=6.60, 11.86 Hz, 6H)
8 R = iBu (B-6)		324	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((S)-1-ヒドロキシ-3-メチルブチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ ppm 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 5.99 (d, J=6.85 Hz, 1H), 4.75-4.81 (m, J=6.60 Hz, 1H), 4.35 (dd, J=2.14, 5.07 Hz, 1H), 4.12 (t, J=2.02 Hz, 1H), 3.83-3.92 (m, 1H), 1.82-1.93 (m, 1H), 1.55-1.69 (m, 1H), 1.28-1.39 (m, 1H), 0.99 (dd, J=2.08, 6.60 Hz, 6H)

【0219】

(実施例9)(スキームC)

(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール(C-12)

【0220】

10

20

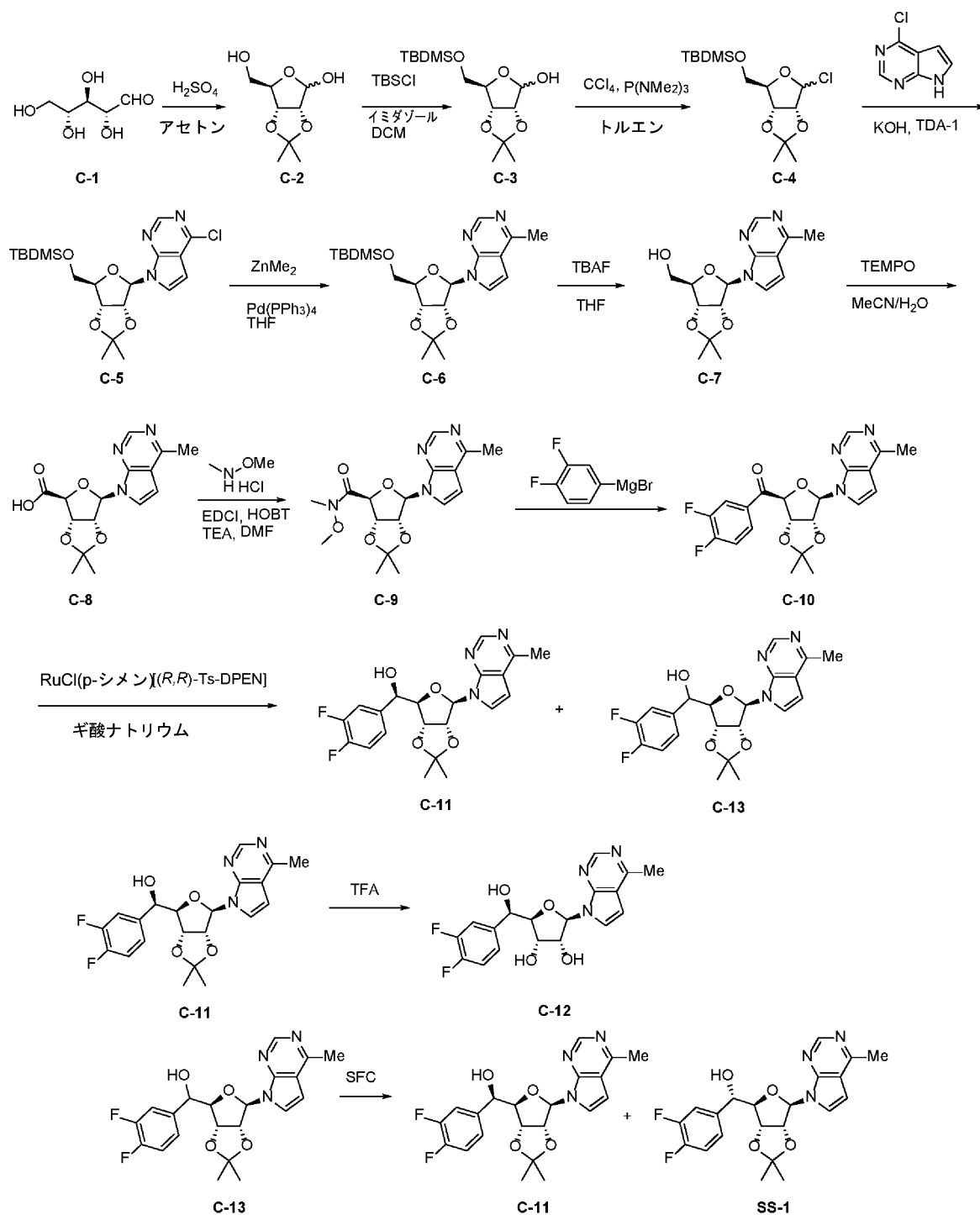
30

40

50

【化 28】

スキーム C



ステップ 1 : (3aR, 6R, 6aR) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2, 2 - ジメチル
 テトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オール (C-2) の合成
 アセトン (1500 mL) 中の (2R, 3R, 4R) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ
 キシペンタナール C-1 (150 g、999 mmol) および濃 H_2SO_4 (9.8 g、
 5.33 mL、99.9 mmol) の白色の懸濁液を室温 (25) で 3 時間攪拌した。
 懸濁液はほぼ透明な溶液になった。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) は、メ
 ジャーなスポットを示した。NaHCO₃ 120 g を添加し、1 時間攪拌し、次いで、
 濾過した。濾液を濃縮乾固して、粗製の C-2 (210 g、>100%) を無色の油状物
 として得、これを精製せずにそのまま次のステップにおいて使用した。

【 0 2 2 1 】

ステップ 2 : (3 a R , 6 R , 6 a R) - 6 - (((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - オール (C - 3) の合成

CH_2Cl_2 (1 5 0 0 m L) 中の粗製の C - 2 (2 1 0 g、約 9 9 0 m m o l) およびイミダゾール (9 4 . 7 g、1 . 3 9 m o l) の溶液に、 CH_2Cl_2 (3 0 0 m L) 中の T B D M S C l (1 5 7 g、1 . 0 4 m o l) の溶液を 0 ~ 1 0 で 3 0 分かけて添加した。注意 : 反応は発熱性である。添加の後に、多くの沈澱物が形成した。T L C (石油エーテル / E t O A c = 1 : 1、8 : 1) は、出発物質の大部分が消費され、良好な新たなスポットが形成したことを示した。懸濁液を室温で終夜 (2 0 時間) 攪拌した。混合物を水 (1 5 0 0 m L) に注ぎ入れ、分離した。水層を CH_2Cl_2 (1 0 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機物をブライン (5 0 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、真空中で濃縮した。残渣を石油エーテル / E t O A c = 5 0 : 1 ~ 2 0 : 1 で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、C - 3 (9 8 g、3 2 %) をやや黄色の油状物として得た。

10

【 0 2 2 2 】

ステップ 3 : t e r t - ブチル (((3 a R , 4 R , 6 a R) - 6 - クロロ - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) ジメチルシラン (C - 4) の合成

$\text{P}(\text{NMe}_2)_3$ (6 1 . 3 g、3 7 6 m m o l) を、無水トルエン (5 0 0 m L) 中の化合物 C - 3 (8 8 g、2 8 9 m m o l) および CCl_4 (6 6 . 7 g、4 3 4 m m o l) の溶液に - 3 0 で滴下添加した。内部温度が - 2 0 に上昇し、反応溶液の色が、無色から赤色に変化した。添加の後に、混合物を 0 でさらに 2 時間攪拌した。T L C (石油エーテル / E t O A c = 8 : 1) は、出発物質の約 5 0 % が残留していて、良好なスポットが形成したことを示した。反応物を冷却したブライン (3 0 0 m L) でクエンチし、分離した。黄色の有機層 (約 5 0 0 m L) をブライン (2 0 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で脱水して、C - 4 を得、そのまま次のステップにおいて使用した。

20

【 0 2 2 3 】

ステップ 4 : 7 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (C - 5) の合成

30

無水トルエン (4 0 0 m L) 中の 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (4 4 . 4 g、2 8 9 m m o l) および粉末化 KOH (1 9 . 5 g、3 4 7 m m o l) の懸濁液に、トリス [2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル] アミン (T D A - 1) (4 6 . 7 g、1 4 4 m m o l) を添加すると (懸濁液はほぼ透明になった)、内部温度は 3 5

に上昇した。トルエン (5 0 0 m L) 中の粗製の A - 4 (9 3 . 3 g、2 8 8 . 9 m m o l) の溶液を、冷却せずに滴下添加した (内部温度 3 5)。得られた溶液を室温 (2 5) で 2 0 時間攪拌した。T L C (石油エーテル / E t O A c = 8 : 1) は、UV 吸収の新たなスポットが形成したことを示した。赤色の透明な溶液を NH_4Cl 水溶液 (3 0 0 m L) によってクエンチした。過剰の 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジンが沈澱した。混合物を濾過した。有機層を分離し、ブライン (2 0 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮乾固して、粗製の C - 5 (1 5 6 g) を得た。残渣を石油エーテル / E t O A c = 4 0 : 1 ~ 2 0 : 1 で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、A - 5 (4 9 g、3 8 . 5 %) を無色の油状物として得た。 ^1H NMR (4 0 0 MHz, CDCl_3) ppm 8.66 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.41 (br, 1H), 5.07-5.05 (m, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.36-4.35 (m, 1H), 3.90-3.79 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)

40

【 0 2 2 4 】

ステップ 5 : 7 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (((t e r t - ブチルジメ

50

チルシリル) オキシ) メチル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (C - 6) の合成

Pd (PPh₃)₄ (5.15 g、4.45 mmol) を、無水 THF (500 mL) 中の C - 5 (4.9 g、11.136 mmol) の溶液に添加した。懸濁液を Ar で 4 回脱気した。トルエン中のジメチル亜鉛の 1 M 溶液 (5.57 mL、5.57 mmol) を混合物に添加した。混合物を Ar で再び 4 回脱気した。黄色の溶液を 70 ° で 4 時間加熱し、次いで、室温で終夜放置した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 8 : 1、3 : 1) は、出発物質の大部分が消費され、生成物が清浄であることを示した。混合物を、冷却された NH₄Cl 水溶液 (1000 mL) に慎重に注ぎ入れた。混合物を EtOAc (800 mL × 3) で抽出した。抽出物をブライン (500 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮して、粗製物 (60 g) を得た。粗製物を、石油エーテル / EtOAc = 10 : 1 ~ 4 : 1 で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、C - 6 (3.7 g、79.2 %) を黄色の油状物として得た。LCMS [M+1]⁺ 420; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.77 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 4.99-4.96 (m, 1H), 4.32-4.31 (m, 1H), 3.88-3.77 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (d, 6H)

【 0 2 2 5 】

ステップ 6 : ((3 a R, 4 R, 6 R, 6 a R) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノール (C - 7) の合成

THF (370 mL) 中の C - 6 (3.7 g、8.82 mmol) の溶液に、THF 中の TB AF の 1 M 溶液 (8.82 mL、8.82 mmol) を室温で添加した。混合物を室温 (25 °) で週末にわたって撹拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) は、出発物質の大部分が消費されたことを示した。混合物を真空中で濃縮して、粗製物 (40 g) を得た。残渣を、石油エーテル / EtOAc = 3 : 1 ~ 1 : 3 で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、C - 7 (2.41 g、89.2 %) を黄色のゴム状物として得た。LCMS [M+1]⁺ 306; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.72 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.11 (br, 1H), 5.84 (d, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.00-3.79 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

【 0 2 2 6 】

ステップ 7 : (3 a S, 4 S, 6 R, 6 a R) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - カルボン酸 (C - 8) の合成

MeCN (66 mL) 中の C - 7 (2.41 g、7.8931 mmol) の溶液に、H₂O (66 mL)、TEMPO (9.64 g、61.7 mmol) および PhI (OAc)₂ (56.8 g、150 mmol) を少しずつ、冷却せずに室温 (25 °) で添加した。反応は発熱性であった。室温 (25 °) で 5 分間撹拌した後に、反応混合物の温度は 65 ° に上昇した。混合物を、冷却せずにさらに 10 分間撹拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 2、CH₂Cl₂ / MeOH / HOAc = 100 : 10 : 1) は、出発物質の大部分が消費され、新たなスポットが形成したことを示した。混合物を室温 (25 °) で終夜放置した。液体を注ぎ出した。残渣を TBME (400 mL) とすり混ぜた。固体を濾過し、真空中で乾燥し、化合物 C - 8 (1.2 g、47.6 %) を白色の固体として得た。液体を真空中で濃縮して、MeCN を除去した。残渣を水 (100 mL) で希釈し、TBME (50 mL × 3) で洗浄した。水層を EtOAc / THF (1 : 1、100 mL × 4) で抽出した。抽出物を Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮して、化合物 C - 8 (TLC によって決定された純度約 80 %、3.6 g、14.3 %) を黄色の固体として得た。LCMS [M+1]⁺ 320; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.79 (br, 1H), 8.61

(s, 1H), 7.67 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.53 (d, 1H), 5.42 (d, 1H), 4.66 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)

【0227】

ステップ8: (3aS, 4S, 6R, 6aR) - N - メトキシ - N, 2, 2 - トリメチル - 6 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - カルボキサミド (C - 9) の合成

CH₂Cl₂ (300 mL) 中の C - 8 (11.4 g、35.702 mmol) および N, O - ジメチルヒドロキシルアミン HCl (5.22 g、53.6 mmol) の懸濁液に、DIPEA (13.8 g、107 mmol)、HOBt (5.31 g、39.3 mmol) および EDC (7.53 g、39.3 mmol) を 10 で添加した。DIPEA の添加の後に、固体を溶解させた。得られた無色の溶液を室温 (25) で 24 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了し、清浄であることを示した。混合物を水 (300 mL) に注ぎ入れ、分離した。水層を CH₂Cl₂ (100 mL × 3) で抽出した。抽出物をブライン (300 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮して、粗製物 (13 g) を無色のゴム状物として得た。粗製物を、石油エーテル / EtOAc = 1 : 1 ~ 1 : 3 で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、C - 9 (11 g、85%) を黄色のゴム状物として得た。LCMS [M+1] 363; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.74 (s, 1H), 7.55 (br, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.29 (br, 1H), 5.22-5.17 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

【0228】

ステップ9: (3, 4 - ジフルオロフェニル) ((3aS, 4S, 6R, 6aR) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メタノン (C - 10) の合成

無水 THF (800 mL) 中の C - 9 (20.0 g、55.2 mmol) の溶液に、3, 4 - ジフルオロフェニルマグネシウムプロミド (2 - Me - THF 中 0.5 M、375 mL、188 mmol) を 5 で添加した。得られた黄色の溶液を 5 で 0.5 時間撹拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) は、出発物質の大部分が消費され、新たなスポットが形成したことを示した。混合物を NH₄Cl 水溶液 (500 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (1000 mL) で抽出した。抽出物をブライン (500 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮して、粗製の化合物 C - 10 (27 g、> 100%) を黄色のゴム状物として得たが、これは、放置すると固化し、そのまま次のステップにおいて使用した。LCMS [M+1] 416; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.49 (s, 1H), 7.54-7.35 (m, 4H), 6.60 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.66-5.64 (m, 1H), 5.54 (d, 1H), 5.48 (d, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

【0229】

ステップ10: (R) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メタノール (C - 11) および (3, 4 - ジフルオロフェニル) ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メタノール (C - 12) の合成

EtOAc (1800 mL) 中の粗製の C - 10 (172 g、約 377.5 mmol) のやや黄色の溶液に、2.5 M ギ酸ナトリウム水溶液 (6040 mL、1.51 mol) を 20 で添加した。混合物に N₂ を 1 時間吹き込んだ。Ru(p - シメン)[(R, R) TsDPEN] (2.5 g、3.93 mmol) を添加し、N₂ を 5 分間吹き込んだ。

得られた黄色の混合物を20で週末にわたって撹拌した。TLC（石油エーテル/EtOAc = 1 : 1）は、SMの大部分が消費され、良好なスポットが形成したことを示した。混合物を分離し、有機層をNa₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮して、粗製物（180 g）を得た。粗製物を、石油エーテル/EtOAc = 10 : 1 ~ 2 : 1で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。溶離液を約200 mLに真空中で濃縮して、次いで、濾過した。固体を真空中で乾燥し、C-11（95 g、60%）を薄黄色の固体として、およびC-13（27 g、17%）を薄黄色の固体として得た。

C-11 : LCMS [M+H]

418; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.79 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.27 - 7.13

(m, 3H), 6.59 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.82 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.27 (t, J=5.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.92 (dd, J=1.3, 6.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 3H), 1.60 - 1.52 (m, 3H), 1.33 - 1.24 (m, 3H)

C-13 : LCMS [M+H] 418

【0230】

ステップ11 : (2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - ((R) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 5 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (C-12) の合成

H₂O (100 mL) 中のC-11 (14 g、33.5 mmol) の懸濁液に、TFA (100 mL) を0で添加した。得られた赤色の溶液を室温 (25) で1時間撹拌した。LCMSは、出発物質の5%が消費され、生成物の93%が検出されたことを示した。混合物を室温 (25) でさらに20分間撹拌した。混合物を20% K₂CO₃ 水溶液 (800 mL) に0で添加した。混合物をEtOAc (250 mL x 2) で抽出した。抽出物をブライン (200 mL x 2) で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮して、C-12 (12.2 g、96.4%) を白色の固体として得た。LCMS [M+H] 378; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.65 (s, 1H), 7.64 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 2H), 6.77 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.15 (d, J=7.1 Hz, 1H), 4.98 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 2.76 (s, 3H)

【0231】

(S) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノール (SS-1) の単離

C-12 (1 g、2.4 mmol) をSFCキラルクロマトグラフィーによって分離して、C-11 (386 mg、39%) およびSS-1 (494 mg、49%) を得た。

SS-1 : LCMS [M+1]

418; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.84 (s, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 3H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 6.56

(d, J=3.7 Hz, 1H), 5.79 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.30 - 5.20 (m, 2H), 4.99 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

【0232】

(実施例10 ~ 24)

【0233】

10

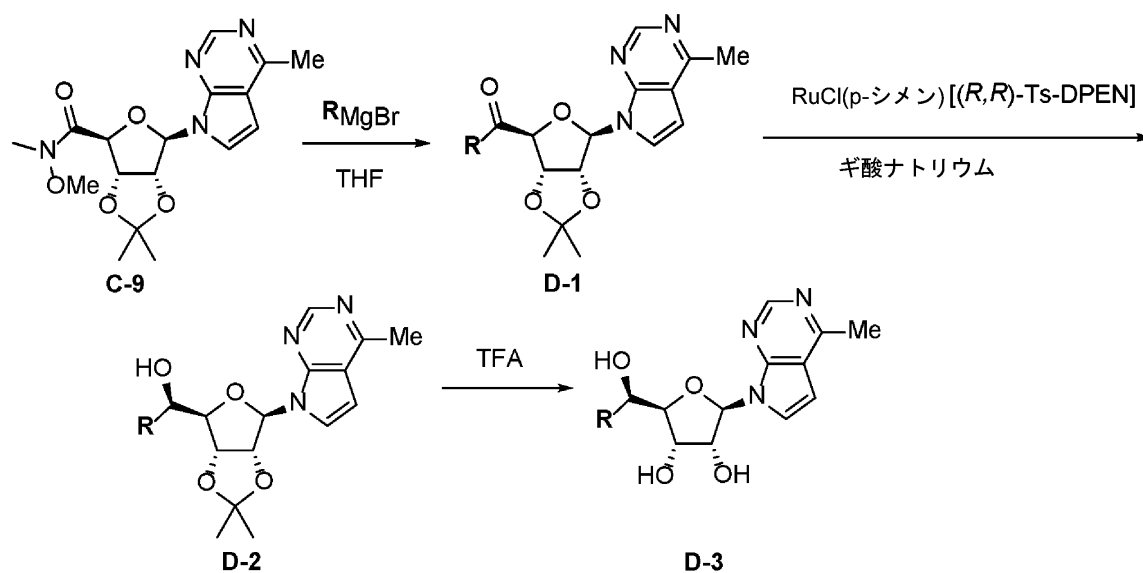
20

30

40

【化 29】

スキーム D



10

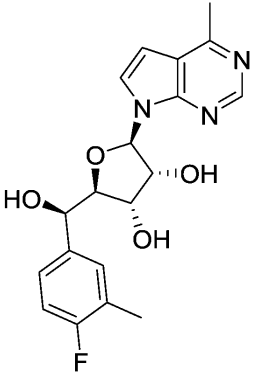
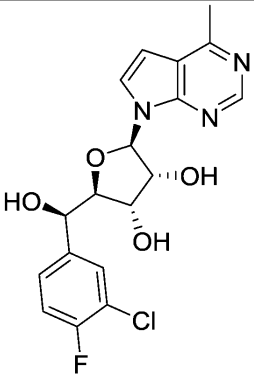
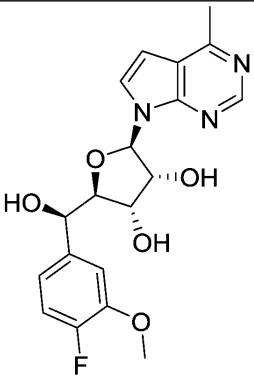
スキーム D における実施例 10 ~ 24 の合成は、適切なグリニャール試薬を用いて、実施例 9 (スキーム C) のステップ 9 ~ 11 と同様の手順に従った。

20

実施例 10 ~ 11 では、市販のグリニャール試薬を使用した。

【 0 2 3 4 】

【表 2 - 1】

実施例	構造	MW	IUPAC
10		374 [M+1]	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.79-4.77 (m, 1H), 4.28-4.27 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)</p>
11		394 [M+1]	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 2H), 2.75 (s, 3H)</p>
12		390 [M+1]	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 4.31-4.28 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.75 (s, 3H)</p>

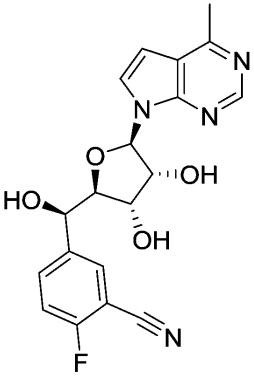
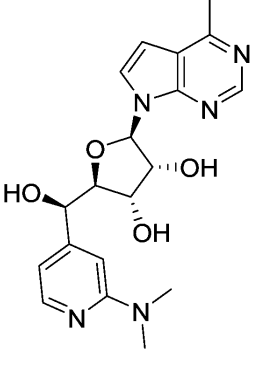
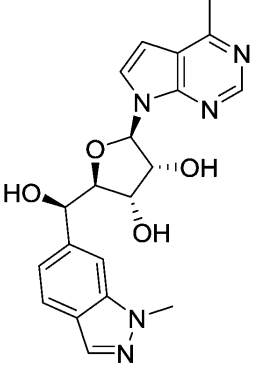
10

20

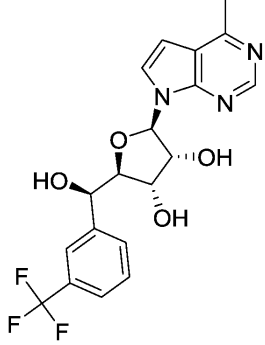
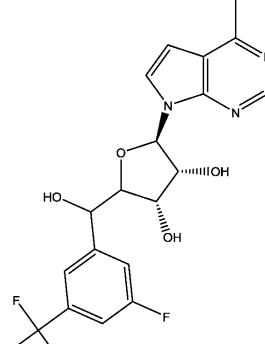
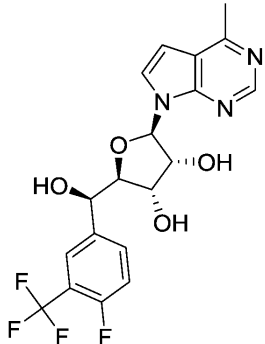
30

40

【表 2 - 2】

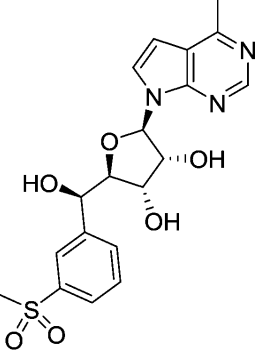
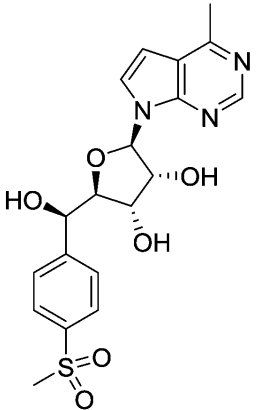
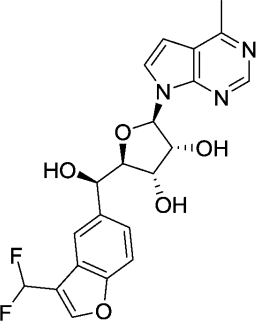
13		385 [M+1]	5-((R)-((2R,3S,4R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-2-イル)(ヒドロキシ)メチル)-2-フルオロベンゾニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.33 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 4.87-4.85 (m, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.13-4.13 (m, 1H), 4.02 (d, 1H), 2.67 (s, 3H)	10
14		386 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-2-(ジメチルアミノ)ピリジン-4-イル)(ヒドロキシ)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.66 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.20-6.60 (m, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.72-4.62 (m, 2H), 4.11-4.09 (m, 1H), 4.03 (d, 1H), 2.96 (s, 6H), 2.67 (s, 3H)	20 30
15		396 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-ヒドロキシ(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 4.68-4.67 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)	40

【表 2 - 3】

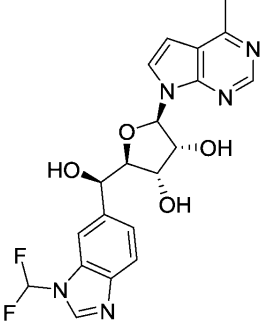
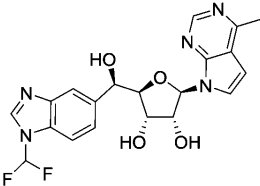
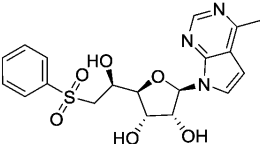
16		410 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-ヒドロキシ(3-(トリフル オロメチル)フェニル)メチル)-5-(4-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロ フラン-3,4-ジオール ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 6.16 (d, 1 H), 5.31 (d, 1H), 5.16 (d, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 4.13 (br, 1H), 4.04 (d, 1H), 2.66 (s, 3H)
17		428 [M+1]	(3S,4R,5R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメ チル)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)-5-(4-メチ ル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラ ヒドロフラン-3,4-ジオール ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.69 (d, 1H), 5.52 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.98-4.95 (m, 1H), 4.42- 4.40 (m 1H), 3.68 (br, 1H), 2.66 (s, 3H)
18		428 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-フルオロ-3-(トリフル オロメチル)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)-5- (4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル) テトラヒドロフラン-3,4-ジオール ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.92-4.89 (m, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 4.15-4.13 (m 1H), 4.00 (d, 1H), 2.66 (s, 3H)

40

【表 2 - 4】

19		442 [M+23]	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-ヒドロキシ(3-(メチルスルホニル)フェニル)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.60 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 4.95 (t, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.16 (t, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.68 (3H)</p>	10
20		420 [M+1]	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-ヒドロキシ(4-(メチルスルホニル)フェニル)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 8.75 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.79 (t, 1H), 4.33-4.28 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.83 (s, 3H)</p>	20
21		432 [M+1]	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-3-(3-(ジフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)(ヒドロキシ)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.66 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.82-7.93 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.44-7.16 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.17-6.15 (m, 2H), 5.29 (d, 1H), 5.11 (br, 1H), 4.95-4.94 (m, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.16 (br, 1H), 4.09 (d, 1H), 2.67 (s, 3H)</p>	30 40

【表 2 - 5】

22		432 [M+1]	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-(2,2-difluorophenyl)-1H-benzimidazol-6-yl)-5-(4-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.21-7.91 (m, 1H), 7.80-7.79 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 2.66 (s, 3H)</p>	10
23		432 [M+1]	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-(2,2-difluorophenyl)-1H-benzimidazol-5-yl)-5-(4-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20-7.91 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.95-4.94 (m, 1H), 4.64-4.63 (m, 1H), 4.17 (br, 1H), 4.09 (d, 1H), 2.66 (s, 3H)</p>	20
24		442 [M+23]	<p>(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-1-hydroxy-2-(phenylsulfonyl)ethyl)-5-(4-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 4.53-4.52 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 3.53 (d, 1H), 3.41-3.38 (m, 1H), 2.74 (s, 3H)</p>	40

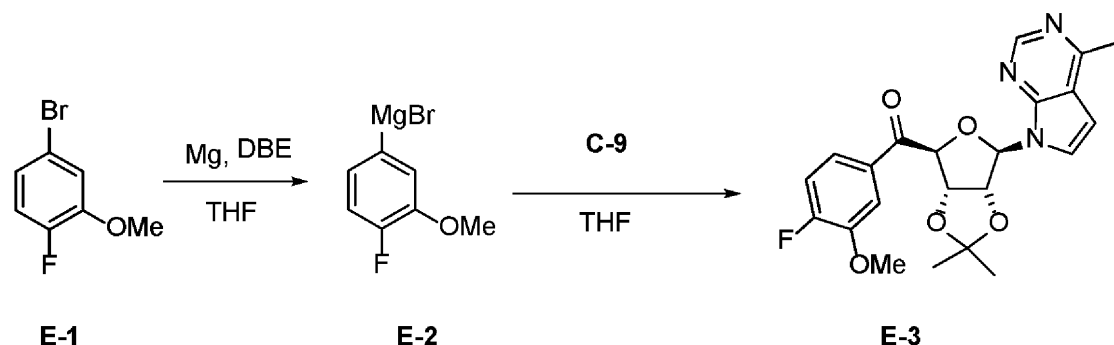
【0239】

実施例 12 では、グリニャール試薬をアリール臭化物から調製し、スキーム E において示されているとおりに、C - 9 との次の反応においてそのまま使用した。

【 0 2 4 0 】

【 化 3 0 】

スキーム E



10

((3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メタノン (E - 3) の合成

ステップ 1 : (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) マグネシウムブロミド (E - 2) の合成

20

精製 Mg 旋削物 (593 mg、24.4 mmol) を無水 THF (10 mL) 中に懸濁させた。5 - ブロモ - 2 - フルオロアニソール (1 g、4.877 mmol) および 1 , 2 - ジブプロモエタン (500 mg、2.66 mmol) を無水 THF (10 mL) 中に溶解させた。上記の溶液を、Mg 懸濁液に、冷却せずに室温 (25) で添加した。添加の後に、反応物を、ヒートガンでわずかに還流するまで加熱した。反応を開始させ、還流状態でさらに 0.5 時間維持した。アリコットをアセトンでクエンチすると、TLC (石油エーテル) は、出発物質の大部分が消費されたことを示した。化合物 E - 2 (THF 中約 0.244 M) の混合物をそのまま次のステップにおいて使用した。

【 0 2 4 1 】

ステップ 2 : ((3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メタノン (E - 3) の合成

30

無水 THF (5 mL) 中の化合物 C - 9 (200 mg、0.552 mmol) の溶液に、グリニャール試薬化合物 E - 2 (THF 中約 0.244 M、20 mL、4.88 mmol) を室温 (25) で添加した。得られた黄色の溶液を室温 (25) で 0.5 時間撹拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) は、出発物質の大部分が消費され、新たなスポットが形成したことを示した。混合物を NH₄Cl 水溶液 (40 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮して、(600 mg) を黄色の油状物として得た。粗製物を、石油エーテル / EtOAc = 3 : 1 ~ 1 : 1 で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物 E - 3 (113 mg、47.9 %) を無色のゴム状物として得た。

40

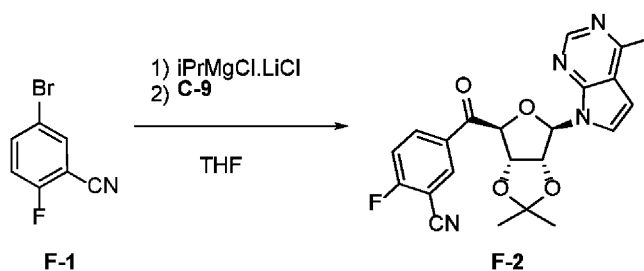
【 0 2 4 2 】

実施例 13 では、グリニャール試薬をアリール臭化物から調製し、スキーム F において示されているとおり、C - 9 との次の反応においてそのまま使用した。

【 0 2 4 3 】

【化 3 1】

スキーム F



10

5 - ((3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - カルボニル) - 2 - フルオロベンゾニトリル (F - 2) の合成

無水 THF (4 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - フルオロベンゾニトリル (400 mg、2.00 mmol) の溶液に、1.3 M i - Pr Mg Cl . Li Cl (1.69 mL、2.2 mmol) を - 60 で添加した。得られた赤色の溶液を - 60 で 5 分間、次いで、0 で、15 分間撹拌した。無水 THF (1.5 mL) 中の C - 9 (150 mg、0.414 mmol) の溶液を 0 で添加した。混合物を 0 で 1 時間撹拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) は、C - 9 の大部分が消費され、良好なスポットが形成されたことを示した。混合物を NH₄Cl 水溶液 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。抽出物を Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮して、粗製物 (500 mg) を黄色の固体として得た。粗製物を、石油エーテル / EtOAc = 5 : 1 ~ 1 : 1 で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物 F - 2 (150 mg、85.8 %) をやや黄色の固体として得た。LCMS[M+1]423

20

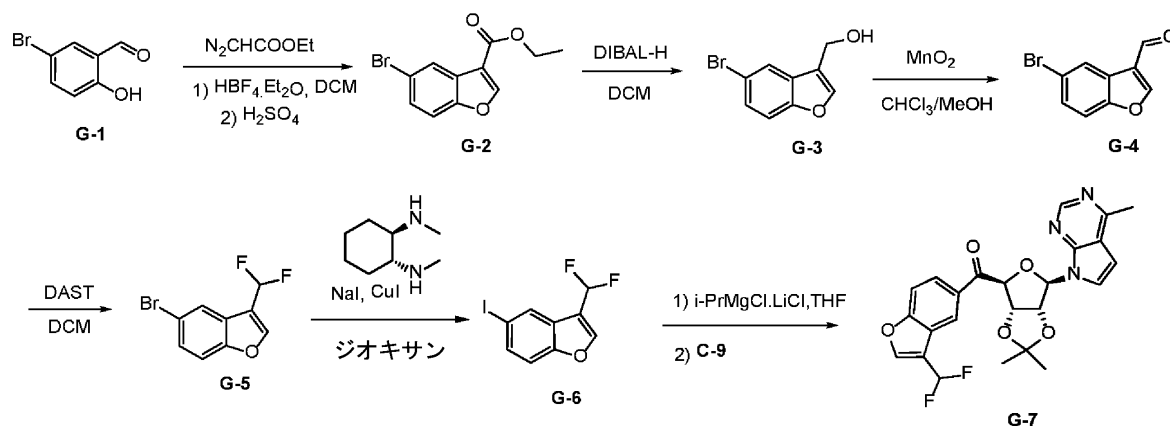
【 0 2 4 4 】

実施例 21 では、アリールヨウ化物を調製し、対応するグリニャール試薬を作製するために使用し、スキーム G において示されているとおり、C - 9 と反応させた。

【 0 2 4 5 】

【化 3 2】

スキーム G



40

(3 - (ジフルオロメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) ((3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノン (G - 7) の合成

ステップ 1 : エチル 5 - ブロモベンゾフラン - 3 - カルボキシレート (G - 2) の合成

CH₂Cl₂ (20 mL) 中の 5 - ブロモサリチルアルデヒド (10 g、49.747 mmol) の溶液に、HBF₄ . Et₂O (806 mg、4.97 mmol) を、続いて

50

、 CH_2Cl_2 (10 mL) 中の $\text{N}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$ (9.08 g、79.6 mmol) の溶液を 38 未満で慎重に滴下添加した。注意：ガスが発生した。添加の後に、混合物を室温 (25) で 10 分間攪拌した。TLC (石油エーテル/ EtOAc = 8/1、3/1) は、出発物質の大部分が消費され、良好なスポットが形成したことを示した。混合物を真空中で濃縮乾固して、黄色の濃厚な油状物を得た。得られた油状物に、濃 H_2SO_4 (5 mL) をゆっくり添加した。混合物を室温 (25) で 10 分間攪拌した。色が茶色に変化した。混合物を DCM (100 mL) で希釈した。 NaHCO_3 (20 g) を少しずつ添加した。混合物を室温 (25) で 20 時間攪拌した。TLC (石油エーテル/ EtOAc = 3/1、8/1) は、中間体の大部分が消費され、良好なスポットが形成したことを示した。混合物を、シリカゲルを通して濾過し、真空中で濃縮して、G - 2 (14 g、>99%) を黄色の油状物として得たが、これは、放置すると固化した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 8.24 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 4.43-4.38 (m, 2H), 1.44-1.40 (m, 3H)

10

【0246】

ステップ 2 : (5 - ブロモベンゾフラン - 3 - イル) メタノール (G - 3) の合成

無水 CH_2Cl_2 (220 mL) 中の G - 2 (13 g、48.311 mmol) の黄色の溶液に、トルエン中の 1M DIBAL - H (116 mL、116 mmol) を 5 ~ 10 で添加した。得られた黄色の溶液を室温 (25) で 30 分間攪拌した。TLC (石油エーテル/ EtOAc = 8/1、3/1) は、出発物質の大部分が消費され、良好なスポットが形成したことを示した。混合物を、 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) で室温 10 で慎重にクエンチした。混合物に、 Na_2SO_4 およびセライトを添加した。30 分間攪拌した後に、混合物を、セライトを通して濾過した。濾液を真空中で濃縮して、G - 3 (6 g、54.7%) を黄色の固体として得た。

20

【0247】

ステップ 3 : 5 - ブロモベンゾフラン - 3 - カルボアルデヒド (G - 4) の合成

CHCl_3 / MeOH (120 mL / 12 mL) 中の G - 3 (5.8 g、25.54 mmol) の黄色の溶液に、 MnO_2 (22.2 g、255 mmol) を室温 (25) で添加した。黒色の懸濁液を還流状態で 3 時間攪拌した。TLC (石油エーテル/ EtOAc = 3/1) は、出発物質の約 20% が残留していることを示した。混合物をさらに 3 時間還流させ、次いで、室温で終夜放置した。TLC (石油エーテル/ EtOAc = 3/1) は、出発物質の大部分が消費され、良好なスポットが形成したことを示した。混合物を、セライトを通して濾過した。濾液を真空中で濃縮して、G - 4 (5.1 g、88.7%) を黄色の固体として得、これをそのまま次のステップにおいて使用した。

30

【0248】

ステップ 4 : 5 - ブロモ - 3 - (ジフルオロメチル) ベンゾフラン (G - 5) の合成

無水 CH_2Cl_2 (110 mL) 中の G - 4 (5.1 g、22.66 mmol) の黄色の溶液に、DAST (14.6 g、90.7 mmol) を 0 で添加した。混合物を室温 (25) で週末にかけて攪拌した。TLC (石油エーテル/ EtOAc = 3/1、8/1) は、出発物質が残留していて、良好なスポットが形成したことを示した。混合物を、 NaHCO_3 水溶液 (200 mL) に注ぎ入れ、セライトを通して濾過した。有機層を真空中で濃縮して、粗製物 (6 g) を得た。粗製物を、石油エーテル中の EtOAc 0 ~ 10% で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、G - 5 (4 g、71.4%) を無色の油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 7.87 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.01-6.73 (m, 1H)

40

【0249】

ステップ 5 : 3 - (ジフルオロメチル) - 5 - ヨードベンゾフラン (G - 6) の合成

無水ジオキサン (12 mL) 中の G - 5 (1000 mg、4.048 mmol)、NaI (1.82 g、12.1 mmol)、CuI (77.1 mg、0.405 mmol) および trans - N, N - ジメチルシクロヘキサン (115 mg、0.810 mmol)

50

の混合物を A r でパージした。得られた黄色の懸濁液を 1 1 0 で、密閉管内で、2 4 時間攪拌した。混合物を水 / $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 0 m L / 1 0 m L) に注ぎ入れ、E t O A c (2 0 m L \times 3) で抽出した。抽出物をブライン / $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 0 m L / 5 m L) で 2 回洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、真空中で濃縮して、粗製物 (1 . 4 g) を得た。粗製物を、石油エーテル中の E t O A c 0 ~ 5 0 % で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、G - 6 (1 2 0 0 m g、1 0 1 %) を無色の油状物として得たが、これは、放置すると固化した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 8.06 (s, 1H), 7 . 92 (t, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.86 (t, 1H)

【 0 2 5 0 】

ステップ 6 : (3 - (ジフルオロメチル)ベンゾフラン - 5 - イル) ((3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル)メタノン (G - 7) の合成

無水 T H F (2 m L) 中の G - 6 (2 3 0 m g、0 . 7 8 2 m m o l) の溶液に、1 . 3 M i - P r M g C l . L i C l (0 . 7 2 2 m L、0 . 9 3 9 m m o l) を - 6 0 で添加した。混合物を - 3 0 で 1 時間攪拌した。混合物は、やや黄色に変化した。T H F (1 m L) 中の化合物 C - 9 (9 0 m g、0 . 2 5 m m o l) の溶液を反応混合物に添加した。混合物を - 3 0 で 3 0 分間、次いで、0 で 3 0 分間攪拌した。T L C (石油エーテル / E t O A c = 1 / 1) は、化合物 C - 9 の大部分が消費され、良好なスポットが形成したことを示した。混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 m L) でクエンチした。混合物を E t O A c (5 m L \times 3) で抽出した。抽出物を真空中で濃縮して、粗製物 (3 0 0 m g) を得た。粗製物を、石油エーテル中の E t O A c 0 ~ 1 0 0 % で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物 G - 7 (1 0 0 m g、8 6 %) を無色のゴム状物として得たが、これは、放置すると固化した。

【 0 2 5 1 】

実施例 1 4 ~ 2 0 では、スキーム G のステップ 5 および 6 と同様の様式で、適切なアリール臭化物を、アリールヨウ化物を介してアリールグリニャールに変換し、化合物 C - 9 と反応させて、対応するアリールケトンを形成した。得られたアリールケトンに、スキーム C のステップ 1 0 および 1 1 と同様の様式で還元および脱保護に供した。

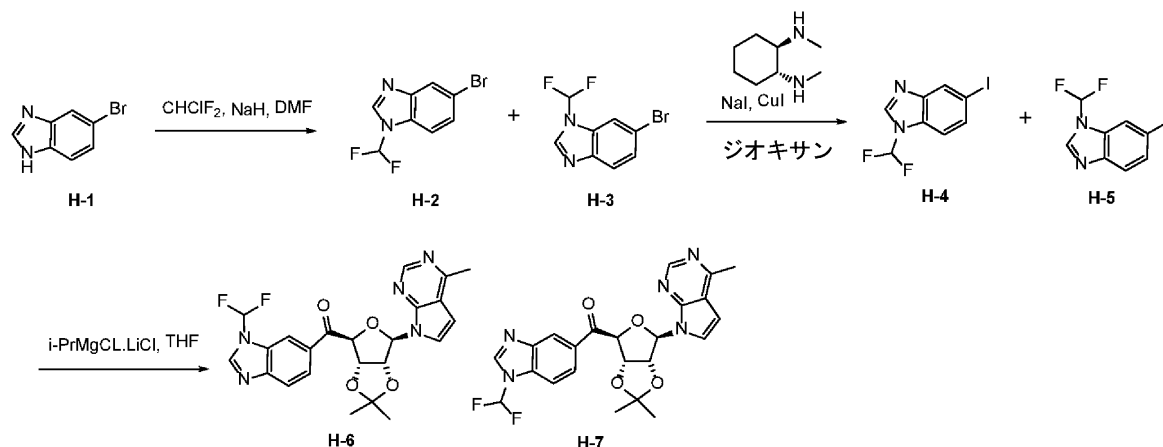
【 0 2 5 2 】

実施例 2 2 および 2 3 では、スキーム H において示されているとおり、アリールヨウ化物を調製し、対応するグリニャール試薬を作製するために使用し、C - 9 と反応させた。

【 0 2 5 3 】

【 化 3 3 】

スキーム H



ステップ1: 5 - ブロモ - 1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (H - 2) および 6 - ブロモ - 1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (H - 3) の合成

無水DMF (80 mL) 中の 5 - ブロモ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (5000 mg、25.38 mmol) および K_2CO_3 (14 g、102 mmol) の赤色の懸濁液に、 $CHClF_2$ を 90 で 20 分間吹き込んだ。TLC (石油エーテル / EtOAc = 8 : 1) は、出発物質の多くが残留していて、良好なスポットが形成したことを示した。混合物に、 $CHClF_2$ を 90 でさらに 1 時間吹き込んだ。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) は、SMの大部分が消費され、良好なスポットが形成したことを示した。混合物を水 (150 mL) に注ぎ入れ、TBME (50 mL × 3) で抽出した。抽出物を Na_2SO_4 で脱水し、真空中で濃縮して、粗製物 (5.8 g) を得た。粗製物を、石油エーテル中の EtOAc 0 ~ 50 % で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー (Biota ge、120 g カラム) によって精製して、化合物 H - 2 および H - 3 (5 g、79.8 %) の混合物を黄色のゴム状物として得たが、これは、放置する固化した。

【 0254 】

ステップ2: 1 - (ジフルオロメチル) - 5 - ヨード - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (H - 4) および 1 - (ジフルオロメチル) - 6 - ヨード - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (H - 5) の合成

無水ジオキサン (10 mL) 中の化合物 H - 2 および H - 3 (1000 mg、4.048 mmol)、NaI (1.82 g、12.1 mmol)、CuI (77.1 mg、0.405 mmol) および trans - N, N' - デメチルシクロヘキサン (115 mg、0.81 mmol) の混合物を Ar でパージした。得られた黄色の懸濁液を 110 で、密閉管内で、20 時間撹拌した。LCMSは、反応が完了し、清浄であることを示した。混合物を水 / $NH_3 \cdot H_2O$ (50 mL / 10 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。抽出物をブライン / $NH_3 \cdot H_2O$ (20 mL / 5 mL) で 2 回洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、真空中で濃縮して、粗製物 (1.4 g) を得た。粗製物を、石油エーテル中の EtOAc 0 ~ 50 % で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物 H - 4 および H - 5 (1000 mg、84 %) を分離不可能な混合物として得たが、これは、放置すると固化した。

【 0255 】

ステップ3: (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) ((3 a S, 4 S, 6 R, 6 a R) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノン (H - 6) および (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) ((3 a S, 4 S, 6 R, 6 a R) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノン (H - 7) の合成

無水THF (2 mL) 中の化合物 H - 4 および H - 5 (230 mg、0.782 mmol) の赤色の溶液に、1.3 M i - PrMgCl . LiCl (0.722 mL、0.939 mmol) を - 60 で添加した。赤色の混合物を - 30 で 1 時間撹拌した。THF (1 mL) 中に C - 9 (100 mg、0.276 mmol) を含有する溶液を添加した。混合物を - 30 で 30 分間、次いで、0 で 30 分間撹拌した。混合物を NH_4Cl 水溶液 (5 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (5 mL × 3) で抽出した。抽出物を真空中で濃縮して、粗製物 (300 mg) を得た。粗製物を、PE中のEA 0 ~ 100 % で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物 H - 6 および H - 7 (100 mg、77.2 %) を無色のゴム状物として得た。この混合物をSFCによって精製して、化合物 G - 6 (13 mg) および化合物 G - 7 (53 mg) を得た。LCMS[M+1]470

化合物 H - 6 : 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 8.54 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (s

10

20

30

40

50

, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.47-7.18 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.42-6.39 (m, 2H), 5.79 (d, 1H), 5.52-5.49 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

化合物 H - 7 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 8.53 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.54

(d, 1H), 7.31-7.16 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.44 (s, 2H), 5.77-5.76 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.47 (d, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.45 (s, 3H).

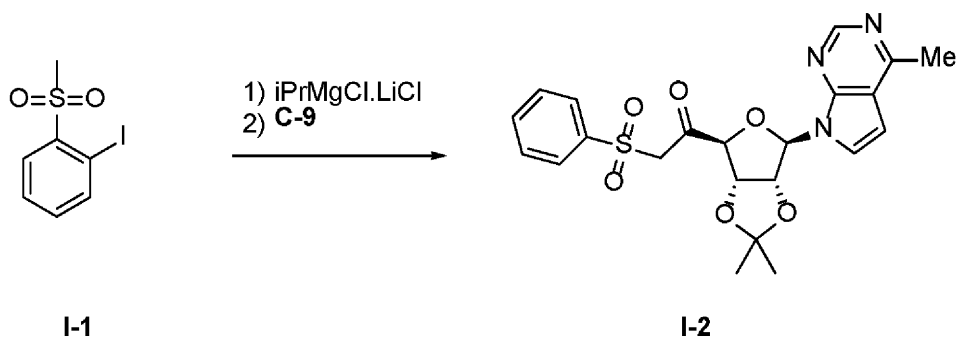
実施例 24 では、スキーム I において示されているとおりに、アリールヨウ化物を使用し、C - 9 と反応させた。

【0256】

【化34】

10

スキーム I



20

1 - ((3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 2 - (フェニルスルホニル) エタン - 1 - オン (I - 2) の合成

無水 THF (4 mL) 中の 1 - ヨード - 2 - (メチルスルホニル) ベンゼン (400 mg、1.42 mmol) の溶液に、1.3 M $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1.48 mL、1.9 mmol) を - 60 で添加した。混合物を - 30 で 1 時間攪拌した。混合物は黄色に変化した。THF (2 mL) 中の化合物 C - 9 (200 mg、0.552 mmol) の溶液を添加した。混合物を - 30 で 30 分間、次いで、0 で 30 分間攪拌した。LCMS は、反応が完了し、メインのピークが所望の化合物であることを示した。混合物を NH_4Cl 水溶液 (5 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (5 mL \times 3) で抽出した。抽出物を真空中で濃縮して、粗製物 (370 mg) を得た。粗製の物質を、石油エーテル中の EtOAc 0 ~ 100 % で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物 I - 2 (100 mg、39.6 %) を黄色の固体として得た。LCMS[M+1]458

30

【0257】

化合物 I - 2 を、スキーム C のステップ 10 および 11 と同様の様式で還元および脱保護に供して、(2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (フェニルスルホニル) エチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (実施例 24) を得た。

40

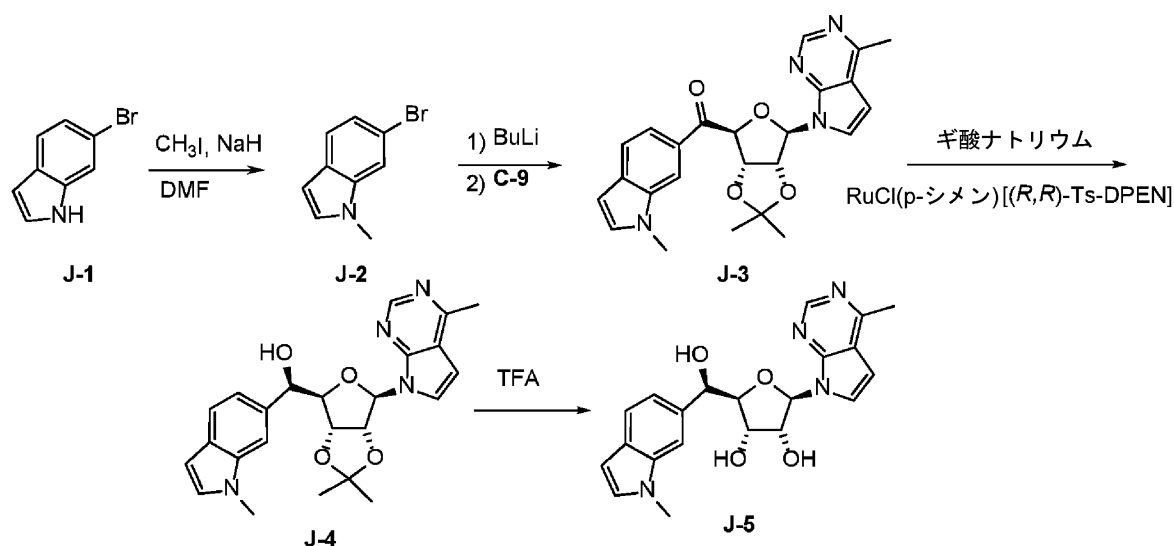
【0258】

(実施例 25) (スキーム J)

(2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((R) - ヒドロキシ (1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) メチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (J - 5)

【0259】

【化 3 5】
スキーム J



10

ステップ 1：6 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インドール (J - 2) の合成

無水 DMF (1 5 0 m L) 中の 6 0 % NaH (3 . 6 1 g , 9 0 . 3 m m o l) の懸濁液に、6 - ブロモインドール (1 1 . 8 g , 6 0 . 1 9 1 m m o l) を 0 で少しずつ添加した。注意：ガスが発生した。内部温度が 7 に上昇した。混合物を 0 に再冷却した。得られた赤色の懸濁液を、0 で 3 時間撹拌した。CH₃I (3 . 2 6 g , 2 3 m m o l) を 0 ~ 5 で滴下添加した。反応懸濁液を室温 (2 5) で 2 時間撹拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 8 / 1) は、出発物質の大部分が消費され、良好なスポットが形成したことを示した。混合物を氷水 (2 0 0 m L) に注ぎ入れ、石油エーテル (1 0 0 m L × 3) で抽出した。抽出物をブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮乾固して、粗製物 (1 5 g) を得た。粗製物を、石油エーテル中の EtOAc 0 ~ 1 0 % で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、J - 2 (1 0 g , 7 9 . 1 %) をやや黄色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.49-7.47 (m , 2H) , 7.22 (d , 1H) , 7.03 (d , 1H) , 6.46 (d , 1H) , 3.76 (s , 3H) .

20

30

【 0 2 6 0 】

ステップ 2：((3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) (1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) メタノンの合成

無水 THF (1 0 m L) 中の J - 2 (7 0 0 m g , 3 . 3 3 m m o l) の無色の溶液に、2 . 5 M n - BuLi (1 . 5 m L , 3 . 8 m m o l) を - 6 0 ~ - 5 5 で 5 分かけて添加した。添加の終了時に、多くの固体が形成し、色が黄色に変化した。得られた黄色の懸濁液を - 6 5 で 1 時間撹拌した。無水 THF (2 m L) 中の化合物 C - 9 (2 2 0 m g , 0 . 6 0 7 m m o l) の溶液を - 6 5 で 5 分かけて添加した。得られた懸濁液は黄色の溶液に変化し、- 6 5 で 1 時間撹拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 / 1) は、出発物質の大部分が消費され、良好なスポットが形成したことを示した。反応物を、NH₄Cl 水溶液 (1 0 m L) に注ぎ入れ、EtOAc (1 0 m L × 3) で抽出した。抽出物をブライン (1 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮して、粗製物 (1 g) を得た。粗製物を、石油エーテル中の EtOAc 0 ~ 1 0 0 % で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー (1 0 g カラム) によって精製して、J - 3 (2 0 0 m g , 7 6 . 2 %) を黄色のゴム状物として得た。LCMS[M+H]⁺433

40

【 0 2 6 1 】

化合物 J - 3 を、スキーム C のステップ 1 0 および 1 1 と同様の様式で還元および脱保

50

護に供して、(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - ((R) - ヒドロキシ(1 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル)メチル) - 5 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール(実施例25)を得た。

^1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6)

ppm 8.67 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 4.68-4.67 (m 1H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)

10

【0262】

(実施例26)(スキームK)

(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - ((R) - ヒドロキシ(フェニル)メチル) - 5 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール(K-4)

(実施例27)(スキームK)

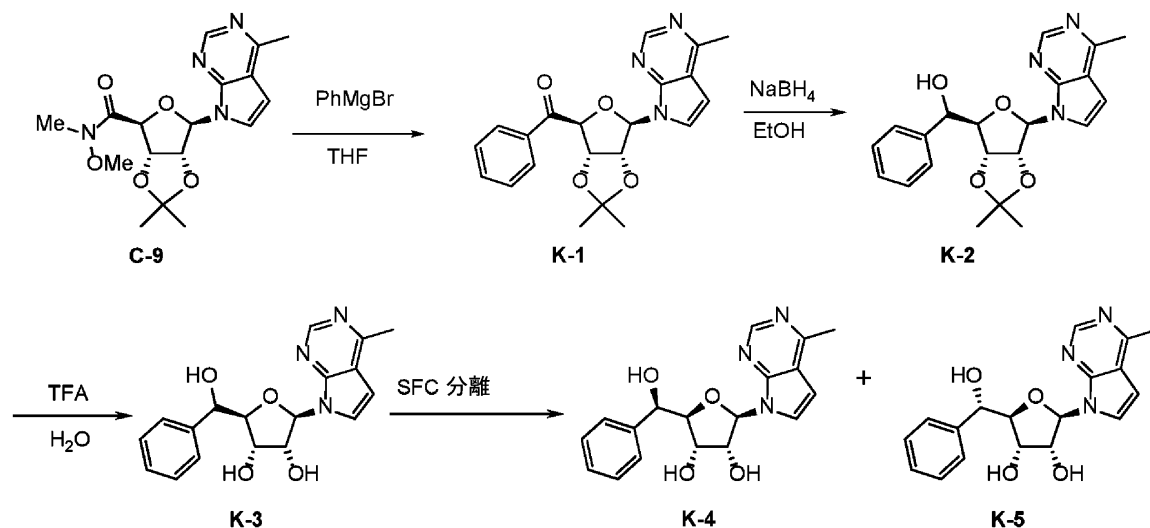
(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - ((S) - ヒドロキシ(フェニル)メチル) - 5 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール(K-5)

【0263】

20

【化36】

スキーム K



30

ステップ1: ((3aS, 4S, 6R, 6aR) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフラン[3,4-d][1,3]ジオキソール - 4 - イル)(フェニル)メタノン(K-1)の合成

40

無水THF(30mL)中のC-9(740mg、2.04mmol)の溶液に、PhMgBr(Et₂O中3M、6.81mL、20.4mmol)を-5~0℃で添加した。得られた黄色の懸濁液を-5℃で0.5時間撹拌した。TLC(石油エーテル/EtOAc=1:1)は、出発物質の大部分が消費され、新たなスポットが形成したことを示した。混合物をNH₄Cl水溶液(60mL)に注ぎ入れ、EtOAc(50mL×2)で抽出した。抽出物をブライン(50mL)で洗浄し、NaSO₄で脱水し、真空中で濃縮して、粗製の生成物(1.5g)を黄色の油状物として得た。粗製の生成物を石油エーテル中のEtOAc 0~100%で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー(40gカラム)によって精製して、K-1(750mg、96.8%)を黄色のゴム状物として得た。

50

【 0 2 6 4 】

ステップ 2 : (S) - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) (フェニル) メタノール (K - 2) の合成
EtOH (5 mL) 中の K - 1 (90 mg、0.25 mmol) の溶液に、NaBH₄ (40 mg) を室温で添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 2) は、反応が完了し、清浄であることを示した。混合物を真空中で濃縮乾固して、K - 2 (100 mg、> 100 %) を得、これをそのまま次のステップにおいて使用した。

【 0 2 6 5 】

ステップ 3 および 4 : (2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((R) - ヒドロキシ (フェニル) メチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (K - 4) および (2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((S) - ヒドロキシ (フェニル) メチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (K - 5) の合成

H₂O (2 mL) 中の K - 2 (100 mg、0.262 mmol) の懸濁液に、TFA (2 mL) を室温で添加した。得られたやや黄色の溶液を室温で 4.5 時間攪拌した。LCMS は、出発物質の大部分が消費され、生成物の 95 % が検出されたことを示した。混合物を 10 % K₂CO₃ 水溶液 (40 mL) に 0 で添加した。混合物を EtOAc (20 mL × 4) で抽出した。抽出物を Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮して、粗製の K - 3 (100 mg) を得た。粗製の K - 3 を SFC によって精製して、K - 4 (10 mg、12 %) および K - 5 (58 mg、66 %) を得た。

実施例 26 (K - 4) : LCMS

[M+23] 364; 1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.64 (s, 1H), 7.61 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.36 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.29 - 7.22 (m, J=7.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.14 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.00 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.78 - 4.73 (m, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 2H), 2.74 (s, 3H)

実施例 27 (K - 5) : LCMS

[M+23] 364; 1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.68 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 4.40-4.39 (m, 1H), 4.30 (br, 1H), 2.76 (s, 3H)

【 0 2 6 6 】

(実施例 28 ~ 43)

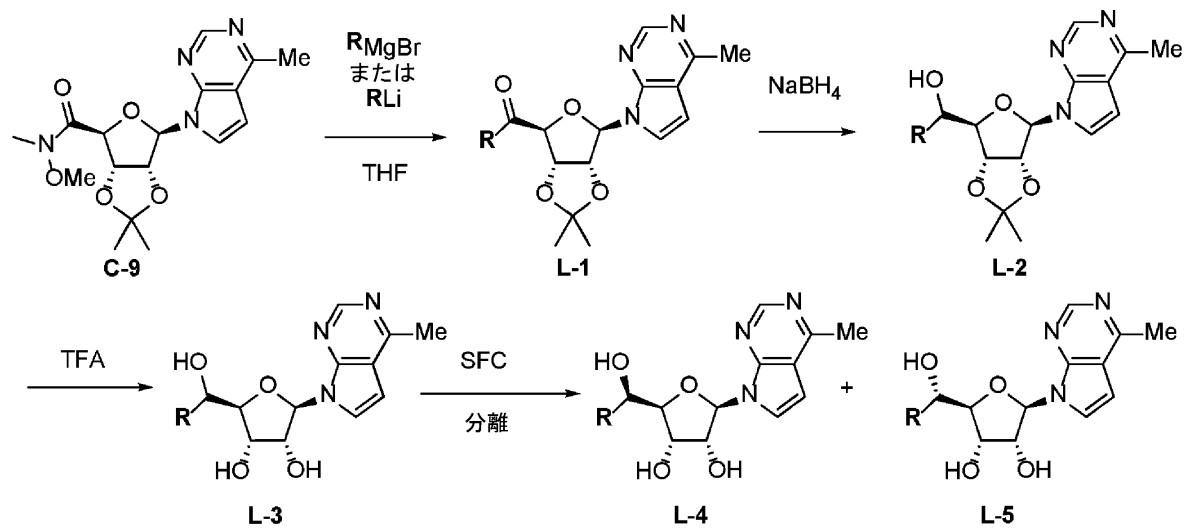
【 0 2 6 7 】

10

20

30

【化 3 7】
スキーム L



10

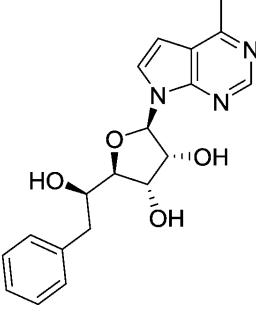
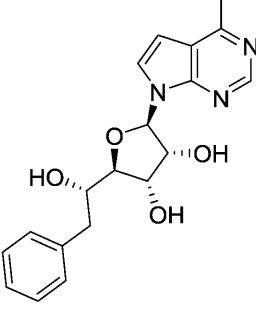
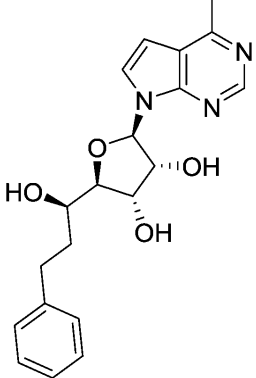
スキーム L における実施例 28 ~ 55 の合成は、適切なグリニャール試薬を用いて、実施例 26 および 27 (スキーム K) のステップ 1 ~ 4 と同様の手順に従った。

実施例 28 ~ 49 では、市販のグリニャール試薬を使用した。

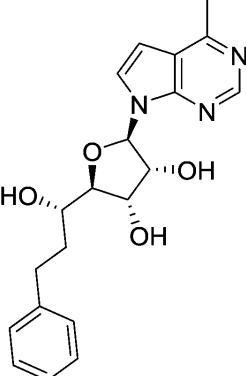
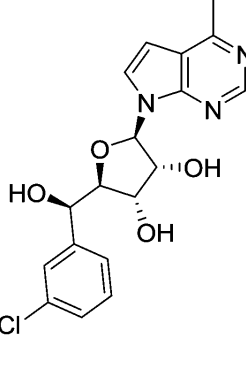
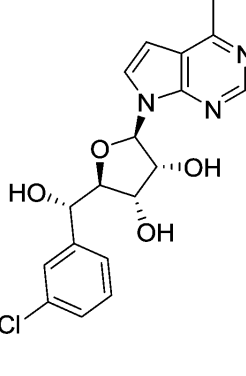
20

【 0 2 6 8 】

【表 3 - 1】

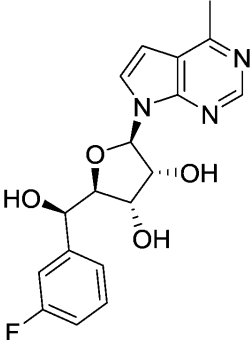
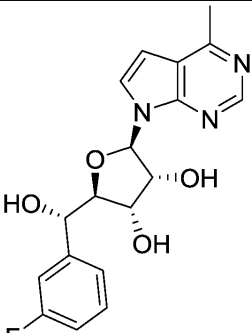
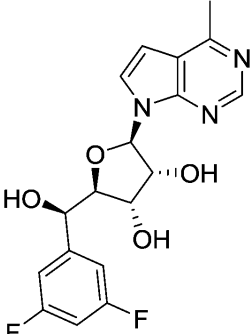
<p>28</p> <p>R = Bn</p> <p>(L-4)</p>		<p>356</p> <p>[M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.31-7.30 (m, 4H), 7.23-7.20 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.47-4.46 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.75 (s, 3H)</p>	10
<p>29</p> <p>R = Bn</p> <p>(L-5)</p>		<p>356</p> <p>[M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.31-7.20 (m, 5H), 6.80 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 2H), 2.90 (d, 2H), 2.77 (s, 3H)</p>	20
<p>30</p> <p>R = PhCH₂CH₂</p> <p>(L-4)</p>		<p>392</p> <p>[M+23]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.29-7.23 (m, 4H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.38-4.36 (m, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.76-2.72 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 2H)</p>	30

【表 3 - 2】

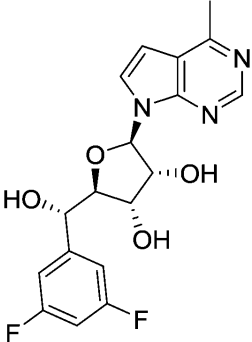
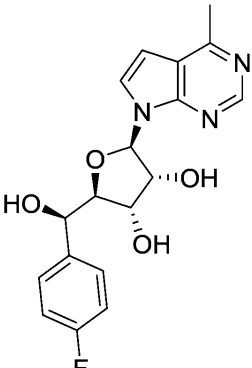
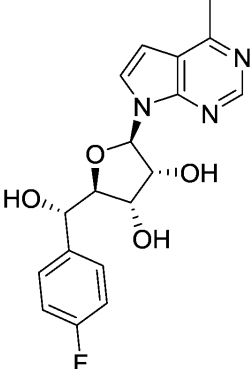
<p>31</p> <p>R = PhCH₂CH₂ (L-4)</p>		<p>392 [M+23]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-ヒドロキシ-3-フェニル プロピル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジ ン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.27-20 (m, 4H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.31-4.29 (m, 1H), 4.08-4.07 (m, 1H), 3.76-3.75 (m, 1H), 2.83-2.81 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.75- 2.72 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 2H)</p>
<p>32</p> <p>R = 3-Cl- Ph (L-4)</p>		<p>376 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3-クロロフェニル)(ヒドロ キシ)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリ ミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.29-7.28 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.17 (d, 2H), 5.32 (br, 1H), 5.18 (br, 1H), 4.81 (br, 1H), 4.59 (br, 1H), 4.11 (br, 1H), 4.02 (d, 1H), 2.66 (s, 3H)</p>
<p>33</p> <p>R = 3-Cl- Ph (L-5)</p>		<p>376 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-(3-クロロフェニル)(ヒドロ キシ)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリ ミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.18 (br, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.61-4.59 (m, 1H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.27-4.26 (m, 1H), 2.74 (s, 3H)</p>

40

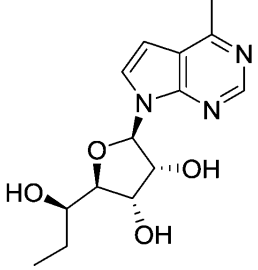
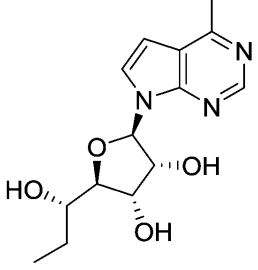
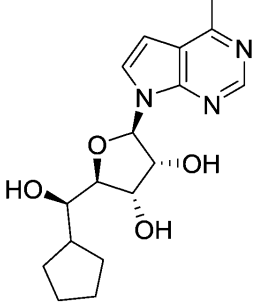
【表 3 - 3】

34 R = 3-F-Ph (L-4)		360 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.17-6.15 (m, 2H), 5.30 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.82 (br, 1H), 4.60-4.59 (m, 1H), 4.11 (br, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 2.67 (s, 3H)
35 R = 3-F-Ph (L-5)		360 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-(3-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール ¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.65-4.64 (m, 1H), 4.42-4.40 (m, 1H), 4.29-4.28 (m, 1H), 2.76 (s, 3H)
36 R = 3,5-ジF-Ph (L-4)		378 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,5-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール ¹ H NMR (400Hz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.11-7.05 (m, 3H), 6.80 (d, 1H), 6.27 (br, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.34 (br, 1H), 5.20 (br, 1H), 4.83 (br, 1H), 4.58 (br, 1H), 4.11 (br, 1H), 4.02 (d, 1H), 2.67 (s, 3H)

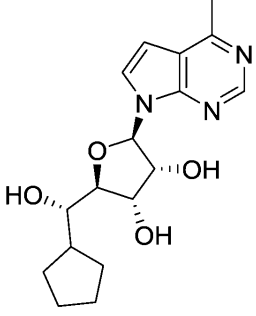
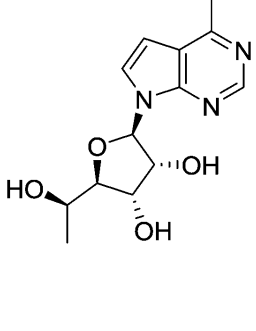
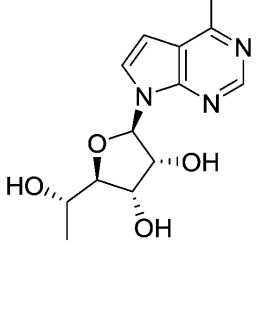
【表 3 - 4】

37 R = 3,5-ジ F-Ph (L-5)		378 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-(3,5-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール ¹ H NMR (400Hz, MeOD) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.80-6.76 (m, 2H), 6.21 (d, 1H), 4.96 (br, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.44-4.42 (m, 1 H), 4.29 (br, 1H), 2.75 (s, 3H)
38 R = 4-F-Ph (L-4)		360 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.77 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=5.7, 8.6 Hz, 2H), 7.12 (t, J=8.9 Hz, 2H), 6.77 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.15 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.03 (d, J=4.2 Hz, 1H), 5.25 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.80 (t, J=4.6 Hz, 1H), 4.64 - 4.56 (m, 1H), 4.13 (t, J=4.7 Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, J=5.0 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)
39 R = 4-F-Ph (L-5)		360 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-(4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.94 (s, 1 H), 4.65-4.64 (m, 1H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.27-4.26 (m, 1H), 2.75 (s, 3H)

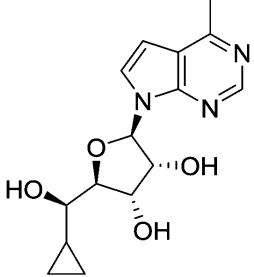
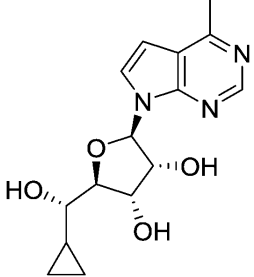
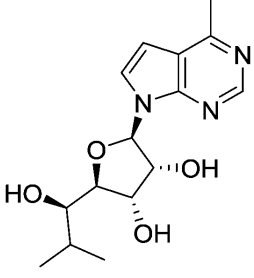
【表 3 - 5】

<p>40</p> <p>R = Et</p> <p>(L-4)</p>		<p>294</p> <p>[M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-ヒドロキシプロピル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.70-4.73 (m, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.08-1.05 (m, 3H)</p>
<p>41</p> <p>R = Et</p> <p>(L-5)</p>		<p>294</p> <p>[M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.03-0.99 (m, 3H).</p>
<p>42</p> <p>R = シクロペンチル</p> <p>(L-4)</p>		<p>334</p> <p>[M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-シクロペンチル(ヒドロキシ)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.73 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.62 (d, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 4H), 1.61-1.45 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 1H)</p>

【表 3 - 6】

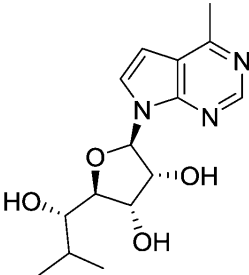
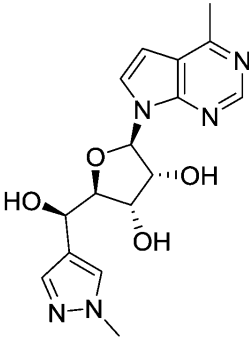
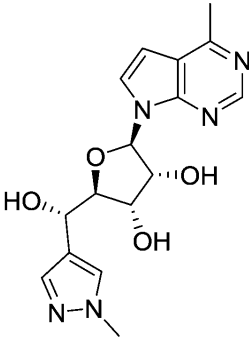
<p>43</p> <p>R = シクロ ペンチル (L-5)</p>		<p>334</p> <p>[M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-シクロペンチル(ヒドロキシ)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 4.31-4.30 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.11-2.09 (m, 1H), 1.92-1.91 (m, 1H), 1.74-1.44 (m, 6H), 1.30-1.26 (m, 1H)</p>
<p>44</p> <p>R = Me (L-4)</p>		<p>280</p> <p>[M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-ヒドロキシエチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.77-7.76 (d, 1H), 6.77-6.76 (d, 1H), 6.14-6.12 (d, 1H), 5.28-5.18 (m, 3H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.17-4.16 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.10-1.08 (d, 3H)</p>
<p>45</p> <p>R = Me (L-5)</p>		<p>280</p> <p>[M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.55 (s, 1H), 7.85-7.84 (d, 1H), 6.77-6.76 (d, 1H), 6.19-6.17 (d, 1H), 5.32-5.30 (m, 1H), 5.11-5.06 (m, 2H), 4.41-4.38 (m, 1H), 4.11-4.09 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.12-1.11 (d, 3H)</p>

【表 3 - 7】

<p>46</p> <p>R = シクロ プロピル (L-4)</p>		<p>306</p> <p>[M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.75-4.72 (m, 1H), 4.47-4.46 (m, 1H), 4.21-4.20 (m, 1H), 3.16-3.14 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.03-1.00 (m, 1H), 0.63-0.58 (m, 2H), 0.45-0.44 (m, 1), 0.35-0.34 (m, 1H)</p>	10
<p>47</p> <p>R = シクロ プロピル (L-5)</p>		<p>306</p> <p>[M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.68 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.31-4.30 (m, 1H), 4.18-4.17 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.20-1.10 (m, 1H), 0.57-0.52 (m, 2H), 0.41-0.40 (m, 1H), 0.30-0.28 (m, 1H).</p>	20
<p>48</p> <p>R = イソプ ロピル (L-4)</p>		<p>308</p> <p>[M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.22-4.21 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.07 (d, 3H), 1.03 (d, 3H)</p>	30

40

【表 3 - 8】

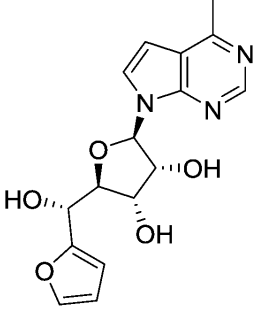
49 R = イソブ ロピル (L-5)		308 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-ヒドロキシ-2-メチルブ ロピル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン -7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール ¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.72-4.69 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 3.34-3.33 (m, 1 H), 2.76 (s, 3H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.07 (d, 3H), 0.96 (d, 3H)
50 R = N-Me- 4-ピラゾー ル (L-4)		345 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-ヒドロキシ(1-メチル-1H- ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロ ロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン- 3,4-ジオール ¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.78-4.75 (m, 1 H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)
51 R = N-Me- 4-ピラゾー ル (L-5)		345 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-ヒドロキシ(1-メチル-1H- ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロ ロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン- 3,4-ジオール ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 5.37 (br, 1 H), 5.24 (br, 1H), 4.74 (br, 1H), 4.39-4.83 (br, 1H), 4.13 (br, 1H), 4.04-4.03 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)

【表 3 - 9】

52 R = シクロ ブチル (L-4)		320 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-シクロブチル(ヒドロキシ)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール ¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.06-4.05 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.60-2.55 (m, 1H), 1.99-1.83 (m, 6H)
53 R = シクロ ブチル (L-5)		320 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-シクロブチル(ヒドロキシ)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール ¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.09 (d, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.29-4.28 (m, 1H), 3.99-3.98 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.54-2.52 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 6H)
54 R = 2-フラン ン (L-4)		354 [M+23]	(2S,3S,4R,5R)-2-((S)-フラン-2-イル(ヒドロキシ)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール ¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.42 (s, 2H), 6.22 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.78-4.75 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 2.76 (s, 3H)

【 0 2 7 7 】

【表 3 - 1 0】

55 R = 2-フラン (L-5)		354 [M+23] (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-フラン-2-イル(ヒドロキシ)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール ¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.38 (s, 2H), 6.23 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.67-4.61 (m, 1H), 4.42-4.41 (m, 1H), 4.39-4.38 (m, 1H), 2.74 (s, 3H)
---	---	---

10

【 0 2 7 8】

実施例 5 0 ~ 5 3 では、スキーム E のステップ 1 (実施例 1 2) と同様の様式で、グリニャール試薬を適切なアリールまたはアルキル臭化物から調製した。この物質を、スキーム K のステップ 1 と同様の様式で、化合物 C - 9 と共にそのまま使用して、ケトンを生

成した。その後の N a B H ₄ での還元、T F A での脱保護、および最後の S F C によるキラ

ラル分離を、スキーム K におけるステップ 2 ~ 4 と同様の様式で行って、最終化合物実施例

20

【 0 2 7 9】

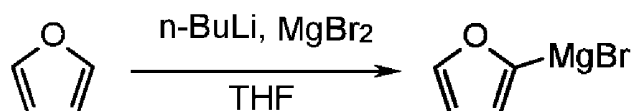
(実施例 5 4 および 5 5)

グリニャール試薬の調製を、スキーム M において記載する。

【 0 2 8 0】

【化 3 8】

スキーム M



30

ステップ 1 : フラン - 2 - イルマグネシウムブロミドの合成

無水 T H F (5 m L) 中のフラン (0 . 4 m L 、 5 . 5 2 m m o l) の溶液に、 2 . 5 M n - B u L i (2 . 2 1 m L 、 5 . 5 2 m m o l) を 0 で添加した。混合物を 0 で 3 0 分間撹拌した。M g B r ₂ (1 . 3 g 、 7 . 0 6 m m o l) を一度に添加した。温度が 1 5 に上昇した。混合物を 0 で 2 0 分間撹拌すると、多くの固体が形成した。混合物をそのまま次のステップにおいて使用した。

【 0 2 8 1】

スキーム K のステップ 1 と同様の様式で、グリニャール試薬をそのまま、化合物 C - 9 と共に使用して、アリールケトンを生

成した。スキーム K におけるステップ 2 ~ 4 と同様の様式で、その後の N a B H ₄ での還元、T F A での脱保護および最後の S F C によるキララル分離を行って、最終化合物実施例 5 4 および 5 5 を得た。

40

【 0 2 8 2】

(実施例 5 6) (スキーム N)

(2 R , 3 R , 4 S , 5 S) - 2 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (N - 4)

(実施例 5 7) (スキーム N)

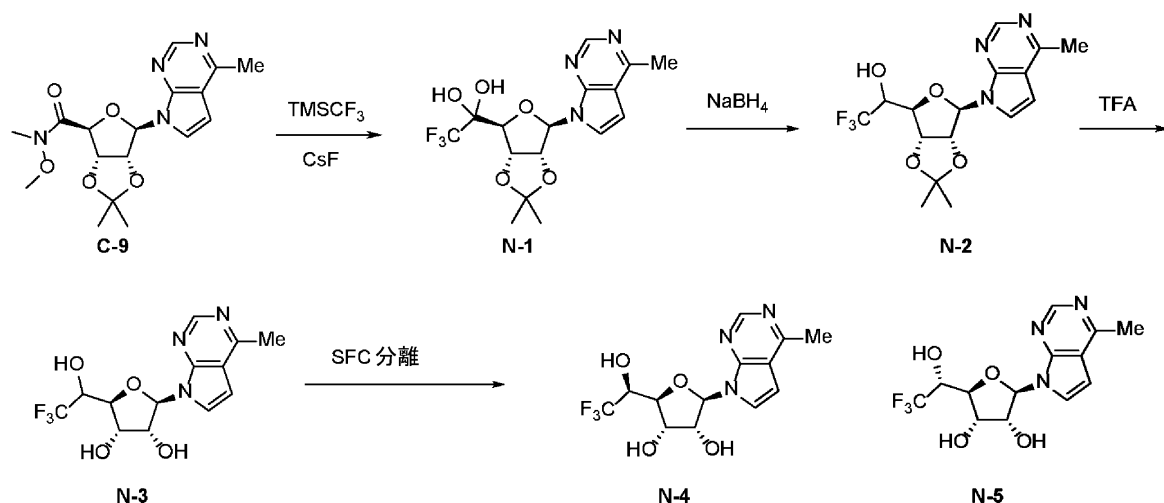
50

(2R, 3R, 4S, 5S) - 2 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (N - 5)

【0283】

【化39】

スキーム N



ステップ1: 1 - ((3aS, 4S, 6R, 6aR) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1, 1 - ジオール (N - 1) の合成

CsF (21.8 mg、0.143 mmol) を、N₂ でパージされた乾燥反応容器に添加した。トルエン (1.43 mL) 中の C - 9 (260 mg、0.717 mmol) の溶液を容器に添加した。混合物を氷浴内で 0 に冷却した。TMSCF₃ (408 mg、2.87 mmol) を反応混合物に 5 分かけて滴下添加した。反応混合物を 25 に加温し、この温度で 20 時間撹拌した。TLC (CH₂Cl₂ / MeOH = 20 : 1、UV 活性) は、反応の完了と、新たなスポットが形成したことを示した。MeOH (2 mL) を反応混合物に添加し、混合物は透明になった。そして、混合物を室温で 2 時間撹拌した。混合物を KHSO₄ 水溶液 (100 mg / 10 mL) に添加した。混合物を EtOAc (15 mL x 2) で抽出した。有機層を分離し、乾燥し、蒸発させて、粗製の N - 1 (150 mg、53.7%) を黄色の油状物として得た。(Ref. Leadbeater, N.ら、Chem. Commun.、2012、48、9610 ~ 9612)。

【0284】

ステップ2: 1 - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - オール (N - 2) の合成

N - 1 (150 mg、0.385 mmol) をエタノール (5 mL) に溶解させた。NaBH₄ (79.2 mg、1.93 mmol) を上記混合物に 2 つのポーションで、氷浴上で添加したが、その際、ガスが発生した。透明な黄色の溶液を 25 で 2 時間撹拌した。TLC (CH₂Cl₂ / MeOH = 20 : 1、UV 活性) は、反応の完了を示し、TLC (石油エーテル / EtOAc = 2 : 1、UV 活性) は、2 つのメインスポットが形成したことを示した。混合物を濾過して、溶媒を除去した。残渣を EtOAc (10 mL x 2) および水 (10 mL) で抽出した。有機層を分離し、乾燥し、蒸発させて、粗製の生成物 N - 2 (120 mg、83.4%) を得た。

【0285】

ステップ3: (2R, 3R, 4S, 5S) - 2 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (N - 3) の合成

H₂O (10 mL) 中の N - 2 (120 mg、0.321 mmol) の懸濁液に、TFA (5 mL) を 0 で添加した。得られた薄黄色の溶液を 25 で 1 時間撹拌した。LCMS は、出発物質の大部分が消費され、メインのピークが形成したことを示した。混合物を 10% K₂CO₃ 水溶液 (5 mL) に 0 で添加した (反応物の pH は 7 ~ 9 になった)。混合物を EtOAc (20 mL x 3) で抽出した。抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮して、粗製の生成物 (120 mg) を得、これを、DCM / MeOH 0% ~ 10% で溶離する Biota ge によって精製して、N - 3 (60 mg、56%) を得た。

10

【0286】

ステップ4: SFC を使用してのジアステレオマーの分離

N - 3 を SFC によって分離した。所望の部分の 2 つを蒸発させ、別々に凍結乾燥して、N - 4 (6.9 mg、12.8%) を白色の固体として、かつ N - 5 (8.9 mg、16.6%) を白色の固体として得た。SFC 条件: カラム、AD (250 x 30 mm 5 μm); 移動相: 20% EtOH + NH₃ H₂O、60 mL / 分、220 nm、水。

(2R, 3R, 4S, 5S) - 2 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (N - 4): LCMS [M+1] 334; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.66 (s, 1H), 7.76-7.75 (d, 1H), 6.91

20

(br, 1H), 6.80-6.79 (d, 1H), 6.24-6.22 (d, 1H), 5.43-5.37 (m, 2H), 4.59-4.57 (m, 1H), 4.26-4.24 (m, 2H), 4.03-4.03 (d, 1H), 2.66 (s, 3H)

(2R, 3R, 4S, 5S) - 2 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (N - 5): LCMS [M+1] 334; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.65 (s, 1H), 7.80-7.79 (d, 1H),

7.02-7.00 (d, 1H), 6.77-6.76 (d, 1H), 6.21-6.20 (d, 1H), 5.50-5.36 (m, 2H), 4.41-4.17 (m, 4H), 2.66 (s, 3H)

【0287】

30

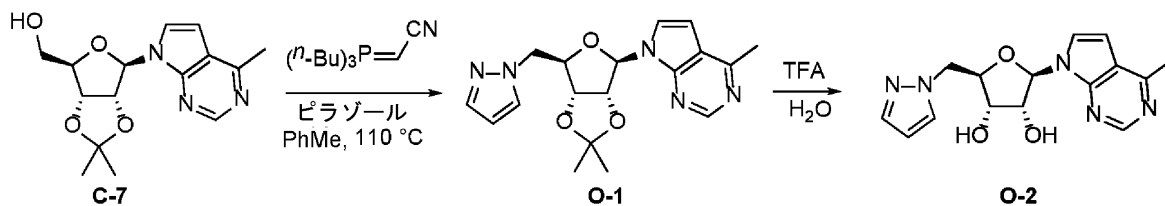
(実施例 58) (スキーム O)

(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - ((1H - ピラゾール - 1 - イル)メチル) - 5 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (O - 2)

【0288】

【化 40】

スキーム O



40

ステップ1: 7 - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - ((1H - ピラゾール - 1 - イル)メチル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフラン [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン (O - 1) の合成

アルゴン流下で冷却し、かつ磁気撹拌棒を備えたオープン乾燥済みのマイクロ波バイアルに、ピラゾール (49.1 mg、0.721 mmol) を添加した。バイアルをテフロ

50

ンキャップで密閉し、C-7 (200 mg、0.655 mmol) をトルエン中の溶液 (7 mL、0.09 M) として添加し、続いて、シアノメチレントリブチルホスホラン (174 mg、0.721 mmol) を添加した。バイアルを加熱ブロックに入れ、90 で16時間撹拌した。バイアルを加熱ブロックから取り出し、室温に冷却した。溶液を丸底フラスコに移し、真空下で濃縮した。暗褐色の残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10 g SiO₂、Biotage、100% Hept. から100% EtOAcへ) によって精製して、化合物O-1 (116 mg、50%) を暗褐色のゴム状物として得た。TLC (100% EtOAc) : R_f = 0.35 ; LCMS [M+H]⁺ 356; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.84 (s, 1H), 7.58 (d, J=1.59 Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.02 (d, J=3.67 Hz, 1H), 6.67 (br. s., 1H), 6.31 (br. s., 1H), 6.25 (br. s., 1H), 5.21 (dd, J=3.67, 6.36 Hz, 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.59 (dd, J=4.50, 8.70 Hz, 1H), 4.48 (d, J=4.65 Hz, 2H), 2.89 (br. s., 3H), 1.63 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

【0289】

ステップ2 : (2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - ((1H-ピラゾール-1-イル)メチル) - 5 - (4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール (O-2) の合成

磁気撹拌棒を備え、O-1 (116 mg、0.326 mmol) を含有する丸底フラスコに、水 (1 mL) およびトリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加した。反応物を室温で30分間撹拌した。反応物を真空下で濃縮した。茶色の残渣をメタノール (5 mL) に溶解させ、真空下で再濃縮した。このプロセスをさらに3回繰り返した。残渣を超臨界流体クロマトグラフィー (15~23% MeOHを用いる Zymor Spher 4-ピリジン 150 x 21.2 mm カラム、3% / 分、100 パール、58 mL / 分) によって精製して、化合物O-2 (62.2 mg、60%) を白色の固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 316; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 8.63 (s, 1H), 7.54 (d, J=2.20 Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.71 Hz, 1H), 7.27 (d, J=3.79 Hz, 1H), 6.72 (d, J=3.79 Hz, 1H), 6.26 (t, J=2.08 Hz, 1H), 6.23 (d, J=4.65 Hz, 1H), 4.82 (br. s., 2H), 4.47-4.59 (m, 2H), 4.27-4.38 (m, 3H), 2.71 (s, 3H).

【0290】

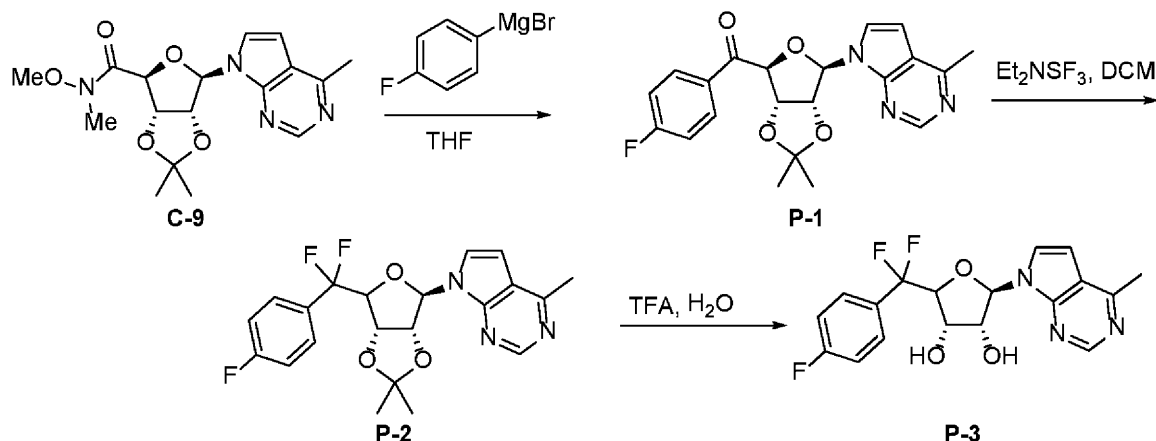
(実施例59) (スキームP)

(3S, 4R, 5R) - 2 - (ジフルオロ(4-フルオロフェニル)メチル) - 5 - (4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール (P-3)

【0291】

【化41】

スキームP



ステップ1 : ((3aS, 4S, 6R, 6aR) - 2,2-ジメチル-6 - (4-メチル

- 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) (4 - フルオロフェニル) メタノン (P - 1) の合成

無水 T H F (3 0 m L) 中の化合物 C - 9 (8 0 0 m g 、 2 . 2 1 m m o l) の溶液に、(4 - フルオロフェニル) マグネシウムブロミド (2 4 . 3 m L 、 2 4 . 3 m m o l) を 0 で添加した。得られた黄色の懸濁液を、0 で 0 . 5 時間撹拌した。T L C (石油エーテル / E t O A c = 1 : 2) は、反応が完了し、良好なスポットが形成したことを示した。混合物を N H ₄ C l 水溶液 (1 0 0 m L) に滴下添加した。混合物を E t O A c (5 0 m L × 2) で抽出した。抽出物をブライン (5 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、真空中で濃縮して、粗製の生成物 (1 . 2 g) を得た。粗製の生成物を石油エーテル中の E t O A c 0 ~ 1 0 0 % で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー (4 0 g カラム) によって精製して、化合物 P - 1 (8 2 0 m g 、 9 3 . 5 %) をやや黄色の油状物として得たが、これは、放置すると固化した。LCMS [M+1] 398

10

【 0 2 9 2 】

ステップ 2 : 7 - ((3 a R , 4 R , 6 a S) - 6 - (ジフルオロ (4 - フルオロフェニル) メチル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (P - 2) の合成

磁気撹拌棒を備えたテフロンバイアルに、P - 1 (1 4 3 m g 、 0 . 3 6 0 m m o l) および D C M を添加し、続いて、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (1 5 0 μ L 、 1 . 1 4 m m o l) を滴下添加した。反応物を室温で 4 8 時間撹拌した。反応物を水でクエンチし、D C M で分液漏斗に移し、さらなる水で希釈した。相を分離し、水相を 3 ポーションの D C M で抽出した。合わせた有機抽出物を真空中で濃縮し、残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (1 2 g S i O ₂ 、 I s c o 、 1 0 0 % H e p t . から 1 0 0 % E t O A c へ、9 m L 画分) によって精製して、化合物 P - 2 (2 4 . 9 m g 、 1 6 %) を暗褐色のゴム状物として得た。LCMS [M+H] 420; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.75 (br.

20

s., 1H), 7.41 (dd, J=5.26, 8.44 Hz, 2H), 7.25 (d, J=3.67 Hz, 1H), 6.96-7.06 (m, 2H), 6.65 (d, J=3.67 Hz, 1H), 6.53 (d, J=2.81 Hz, 1H), 5.21 (ddd, J=3.30, 6.36, 18.10 Hz, 2H), 4.57 (ddd, J=3.18, 5.62, 17.61 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

30

【 0 2 9 3 】

ステップ 3 : (3 S , 4 R , 5 R) - 2 - (ジフルオロ (4 - フルオロフェニル) メチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (P - 3) の合成

磁気撹拌棒を備え、P - 2 (4 7 . 2 m g 、 0 . 1 1 3 m m o l) を含有するシンチレーションバイアルに、水 (2 m L) およびトリフルオロ酢酸 (2 m L) を添加した。反応物を室温で 1 時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣をメタノール (5 m L) に溶解させ、真空中で再濃縮した。このプロセスをさらに 3 回繰り返した。残渣を超臨界流体クロマトグラフィー (1 0 ~ 1 8 % M e O H を用いる N a c a l a i C o s m o s i l 3 - ヒドロキシフェニル結合 2 0 × 1 5 0 m m カラム、3 % / 分、1 0 0 パール、5 8 m L / 分) によって精製して、化合物 P - 3 (2 1 . 2 m g 、 5 0 %) を白色の固体として得た。LCMS [M+H] 380; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.65 (s, 3 H) 4.36 (br. s., 1 H) 4.39

40

- 4.53 (m, 2 H) 5.59 (d, J=6.48 Hz, 1 H) 5.64 (d, J=5.01 Hz, 1 H) 6.28 (d, J=6.72 Hz, 1 H) 6.80 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 7.27 (t, J=8.62 Hz, 2 H) 7.49 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 7.57 (dd, J=7.95, 5.62 Hz, 2 H) 8.64 (s, 1 H). ¹⁹F

NMR (376 MHz, DMSO-d₆) ppm

-110.54 (br. s., 1 F) -106.97 (d, J=258.64 Hz, 1 F) -100.57 (d, J=254.06 Hz, 1 F).

【 0 2 9 4 】

50

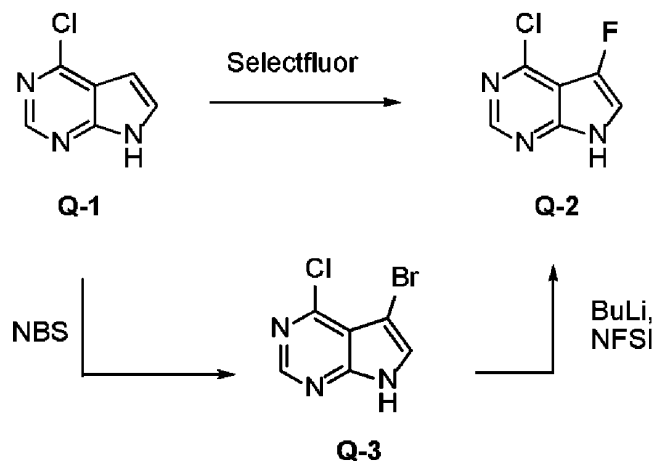
(実施例60)(スキームR)

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (4 - アミノ - 5 - フルオロ - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (3, 4 - ジフルオロフェニル))(ヒドロキシ)メチル)テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール(R - 8)

【0295】

【化42】

スキーム Q



4 - クロロ - 5 - フルオロ - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン(Q - 2)の合成
 CH_3CN (500 mL) および AcOH (100 mL) 中の 4 - クロロ - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン Q - 1 (10 g、65.1 mmol) および Selectfluor (27.7 g、78.1 mmol) の溶液を 70 °C で 16 時間撹拌した。(反応を 4 回、各容器内に 10 g の Q - 1 で行った)。反応溶液は無色から黒色になった。TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH} = 20 : 1$) は、出発物質の 20 % が残留していることを示し、次いで、反応溶液を濃縮して、粗製の固体を得た。固体を EtOAc (1 L) に溶解させ、 H_2O (300 mL \times 2) で洗浄した。有機層を濃縮して、Q - 2 (7 g) を茶色の固体として得た。合わせた 4 つのバッチを、分取 HPLC (0.225 % ギ酸 / アセトニトリル) によって精製して、Q - 2 (11.6 g、26 %) を白色の固体として得た。LCMS [$M+1$] 172; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 12.47 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.72 (d, 1H)

【0296】

Q - 2 への代替手順

ステップ 1: DMF (14.2 mL、0.4 M) 中の 4 - クロロ - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン Q - 1 (870 mg、5.67 mmol) の溶液に、 NBS (1.1 g、6.23 mmol) を室温で添加した。反応物を終夜、16 時間撹拌した。LCMS は、出発物質が消費され、生成物が形成したことを示した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチし、次いで、 EtOAc で抽出した。 EtOAc をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、暗褐色の固体を得た。固体を CH_2Cl_2 中に懸濁させ、次いで、12 g ISCO 固体ロードカートリッジ上にロードし、0 ~ 50 % EtOAc / ヘプタンで精製して、204 mg を明黄褐色の固体として得た。不溶性薄茶色の固体も生成物であり、これを乾燥して、839 mg を薄茶色の固体として得た。合わせた物質から、5 - ブロモ - 4 - クロロ - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン(Q - 3) (1.043 g、79 %) を得た。LCMS [$M+1$] 232/234; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 12.96 (br. s., 1H), 8.62 (s, 1H), 7.94 (s, 1H)

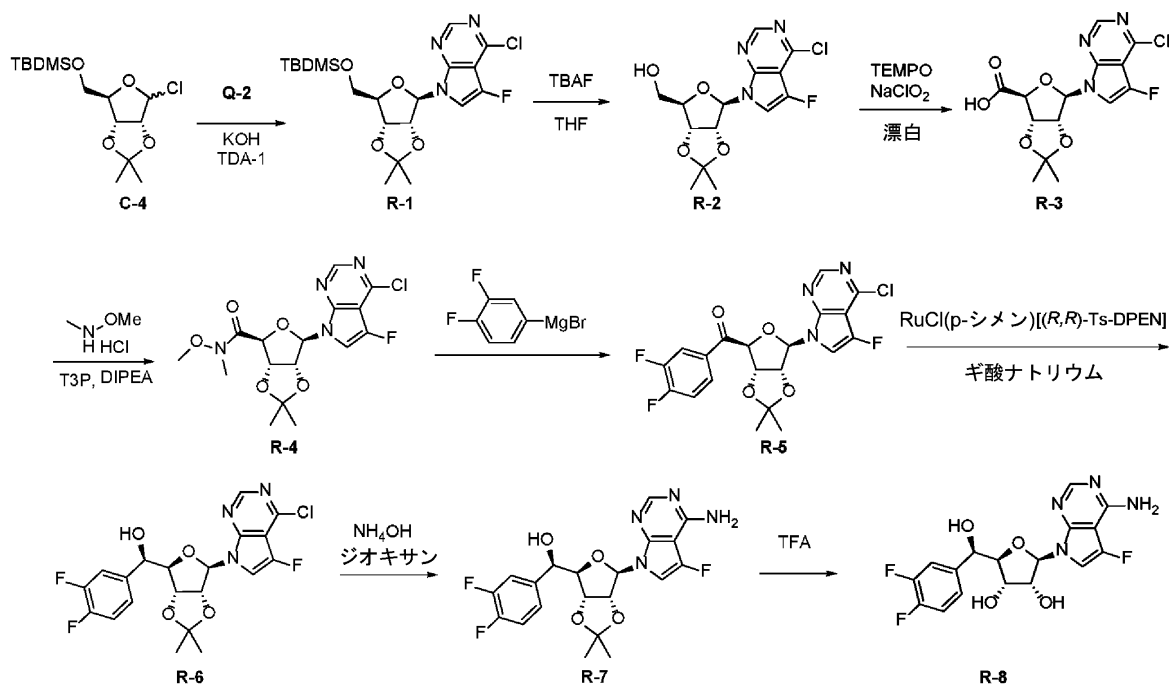
【0297】

ステップ2：ドライアイスアセトン浴内で冷却したTHF（10 mL、0.2 M）中の5-ブromo-4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（Q-3）（465 mg、2 mmol）の溶液に、BuLi（2.62 mL、4.20 mmol、1.6 M）を滴下添加した。混合物を添加して、-78℃で20分間撹拌した。反応混合物は粘稠性の懸濁液になった。THF（2 mL、0.2 M）中のAccufluor（NFSI）（757 mg、2.4 mmol）の溶液を滴下添加した。完全に添加したら、反応混合物は均一になった。反応混合物を室温に終夜16時間ゆっくり加温した。LCMSは、生成物と出発物質との約1：1混合物を示す。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、次いで、水およびEtOAcで希釈した。EtOAcをブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、油状物に濃縮した。物質を、カラムクロマトグラフィーによって、0～100% EtOAc / ヘプタンで溶離するISCOカラム上で精製して、純度75%のQ-2を得た。LCMS [M+1] 172/174; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.62 (s, 1H), 7.71 (d, J=2.2Hz, 1H)

【0298】

【化43】

スキームR



ステップ1：7-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキサール-4-イル)-4-クロロ-5-フルオロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（R-1）の合成

トルエン（125 mL）中のQ-2（7.6 g、44.3 mmol）、粉末化KOH（5.59 g、99.7 mmol）およびトリス[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]アミン（TDA-1）（7.16 g、22.1 mmol）の撹拌懸濁液に、C-4（約31 g、96 mmol、トルエン（120 mL）中）を滴下添加した。添加の後に、反応混合物を室温で16時間撹拌した。TLC（石油エーテル/EtOAc = 10：1、Rf約0.25）は、新たなスポットを検出した。混合物を飽和NH₄Cl溶液（100 mL）でクエンチし、CH₂Cl₂（200 mL × 2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL × 2）で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮して、残渣を得、これを、SiO₂カラムクロマトグラフィー（石油エーテル/EtOAc = 100：1～20：1）によって精製して、R-1（10 g、49.3%）を無色の油状物として、純度約80%（20%加水分解A-3）として得た。

【0299】

ステップ2: ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 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フロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノール (R - 2) の合成

THF (100 mL) 中の R - 1 (20 g、43.668 mmol、純度約 80%) の攪拌溶液に、TB AF (20 mL、20 mmol、THF 中 1 M) を 0 で添加した。添加の後に、反応混合物を同じ温度で 1 時間攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 5 : 1、Rf 約 0.1) は、反応が完了したことを示した。混合物を H₂O (20 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して、残渣を得、これを、SiO₂ カラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 10 : 1 から 5 : 1) によって精製して、R - 2 (9 g、60%) を白色の固体として得た。LCMS [M+1] 344; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.63 (s, 1H), 7.17 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.16 (t, J=5.2 Hz, 1H), 5.08-5.06 (m, 1H), 4.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.37 (s, 3H)

10

【0300】

ステップ3: ((3aS, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 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フロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - カルボン酸 (R - 3) の合成

MeCN (15 mL) 中の R - 2 (5 g、14.5 mmol) の溶液に、H₂O (15 mL)、TEMPO (1.78 g、11.4 mmol) および PhI (OAc) 2 (10.5 g、27.6 mmol) を冷却せずに室温 (25) で、少しずつ添加した。反応は発熱性であった。混合物を室温 (25) で 20 時間攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) は、出発物質の大部分が消費されたことを示した。混合物を水 (200 mL) で希釈し、液体を注ぎ出した。残渣を水 (20 mL × 3) で洗浄した。残渣を TBME (20 mL) と 10 分間すり混ぜ、次いで、石油エーテル (200 mL) を添加した。固体を濾取し、真空中で乾燥して、R - 3 (2.6 g、50%) をやや黄色の固体として得た。LCMS [M+1] 358; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.67 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.51-5.48 (m, 2H), 4.71 (d, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)

20

30

【0301】

ステップ4: ((3aS, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - N - メトキシ - N, 2, 2 - トリメチルテトラヒドロフロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - カルボキサミド (R - 4) の合成

THF (50 mL) 中の R - 3 (2.6 g、7.268 mmol) および N, O - ジメトキシヒドロキシルアミン HCl (1.06 g、10.9 mmol) の懸濁液に、DIEA (2.82 g、21.8 mmol) および 50% T3P (6.94、6.36 mL、10.9 mmol) を室温 (15) で添加した。得られた無色の溶液を室温で (15) 20 時間攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) は、出発物質の大部分が消費され、良好なスポットが形成したことを示した。混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、NH₄Cl 水溶液 (100 mL)、NaHCO₃ 水溶液 (50 mL)、ブライン (50 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮して、R - 4 (2.6 g、89.3%) を黄色のゴム状物として得た。LCMS [M+1] 401; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.62 (s, 1H), 7.59 (br, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.30-5.12 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.39 (s, 3H)

40

【0302】

ステップ5: ((3aS, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 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フロ

50

[3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) (3 , 4 - ジフルオロフェニル) メタノン (R - 5) の合成

THF (3 . 0 m L 、 0 . 1 7 8 M) 中の R - 4 (2 1 4 m g 、 0 . 5 3 4 m m o l) の冷却 (氷浴) 溶液に、 3 , 4 - ジフルオロフェニルマグネシウムブロミド (2 . 1 4 m L 、 1 . 0 7 m m o l 、 0 . 5 0 M) を添加した。反応物を氷浴内で 3 0 分間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。NH₄Cl (飽和) を添加し、反応物を室温に加温し、次いで、EtOAc (2 ×) で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、次いで、乾燥し (MgSO₄) 、濾過し、濃縮した。粗製の残渣を、0 ~ 5 0 % EtOAc / ヘプタンを用いる ISCO および 1 2 g Si カラムを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、R - 5 (2 0 6 m g 、 8 5 %) を得た。LCMS [M+1] 454; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.49 (s, 1H), 7.69 (ddd, J=2.08, 7.83, 10.39 Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.15-7.24 (m, 1H), 7.12 (d, J=2.57 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.61 (dd, J=2.26, 6.05 Hz, 1H), 5.38-5.43 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)

10

【 0 3 0 3 】

ステップ 6 : (R) - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ - 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フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) (3 , 4 - ジフルオロフェニル) メタノール (R - 6) の合成

EtOAc / H₂O (3 0 m L / 1 2 0 m L) 中の粗製の R - 5 (3 . 7 g 、 約 6 . 8 m m o l) の懸濁液に、RuCl (p - シメン) [(R , R) - Ts - DPEN] (6 5 m g 、 0 . 1 0 2 m m o l) およびギ酸ナトリウム (1 8 . 4 g 、 2 7 1 m m o l) を室温 (1 5) で添加した。得られた黄色の混合物を室温 (1 5) で週末にかけて撹拌した。LCMS は、出発物質の約 2 4 % が残留していて、所望の化合物 4 7 % が検出されたことを示した。追加の RuCl (p - シメン) [(R , R) - Ts - DPEN] (1 3 0 m g 、 0 . 2 0 4 m m o l) を添加した。混合物を室温 (1 5) で 4 時間撹拌した。LCMS は、出発物質の大部分が消費され、メインのピークが所望の化合物であり、異性体は観察されなかったことを示した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 3 : 1) は、2 つのメインのスポットが形成したことを示した。混合物を EtOAc (3 0 m L × 2) で抽出した。抽出物をブライン (5 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮して、粗製の R - 6 (5 g) を得た。粗製の物質を、石油エーテル中の EtOAc 0 ~ 5 0 % で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、R - 6 (1 . 9 g 、 6 2 %) を白色の固体として、かつ望ましくないジアステレオマー (6 4 0 m g 、 2 1 %) を白色の固体として得た。LCMS [M+1] 456

20

30

【 0 3 0 4 】

ステップ 7 : (R) - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (4 - 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 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) (3 , 4 - ジフルオロフェニル) メタノール (R - 7) の合成

ジオキサン / NH₃ · H₂O (5 m L / 5 m L) 中の R - 6 (9 5 0 m g 、 2 . 0 8 m m o l) の溶液をマイクロ波下で 1 2 0 で、または 2 0 分間加熱した。LCMS は、出発物質の大部分が消費され、生成物は清浄であることを示した。混合物を真空中で濃縮して、粗製の R - 7 (1 2 0 0 m g 、 > 1 0 0 %) をやや黄色の固体として得、これをそのまま次のステップにおいて使用した。

40

【 0 3 0 5 】

ステップ 8 : (2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (4 - アミノ - 5 - フルオロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (R - 8) の合成

H₂O (2 0 m L) 中の粗製の R - 7 (2 . 4 g 、 約 4 . 1 m m o l) の懸濁液に、TFA (2 0 m L) を 0 で添加した。混合物を室温 (1 5) で 1 時間撹拌した。LCM

50

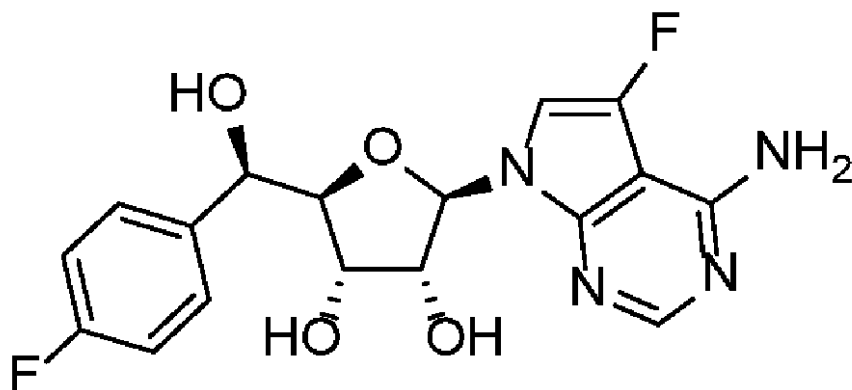
S は、出発物質の大部分が消費され、所望の生成物が清浄であることを示した。混合物を 20% K_2CO_3 水溶液 (100 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。抽出物をブライン (50 mL × 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、真空中で濃縮し、次いで、真空中で終夜乾燥して、R-8 (1500 mg, 93%) を白色の固体として得た。LCMS [M+H] 397; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) ppm 8.06 (s, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 3H),

7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.02 (br. s., 2H), 6.25 (d, J=4.3 Hz, 1H), 6.02 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.23 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.04 (d, J=4.2 Hz, 1H), 4.80 - 4.72 (m, 1H), 4.49 - 4.41 (m, J=5.1 Hz, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 3.96 (d, J=4.9 Hz, 1H)

【0306】

【化44】

10



20

【0307】

(実施例61)

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (4 - アミノ - 5 - フルオロ - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (4 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール

表題化合物 (実施例61) を実施例60 (スキームR) と同様に調製したが、その際、3, 4 - ジフルオロフェニルマグネシウムブロミドの代わりに、4 - フルオロフェニルマグネシウムクロリドを代用した。LCMS [M + H] 378.8; 1H NMR (700MHz, DMSO- d_6) ppm 8.05 (s, 1H), 7.41 (dd, J=5.7, 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J=8.9 Hz, 2H), 7.00 (br. s., 2H), 5.99 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.45 (br. s., 1H), 4.04 (d, J=3.9 Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H).

30

【0308】

(実施例62) (スキームS)

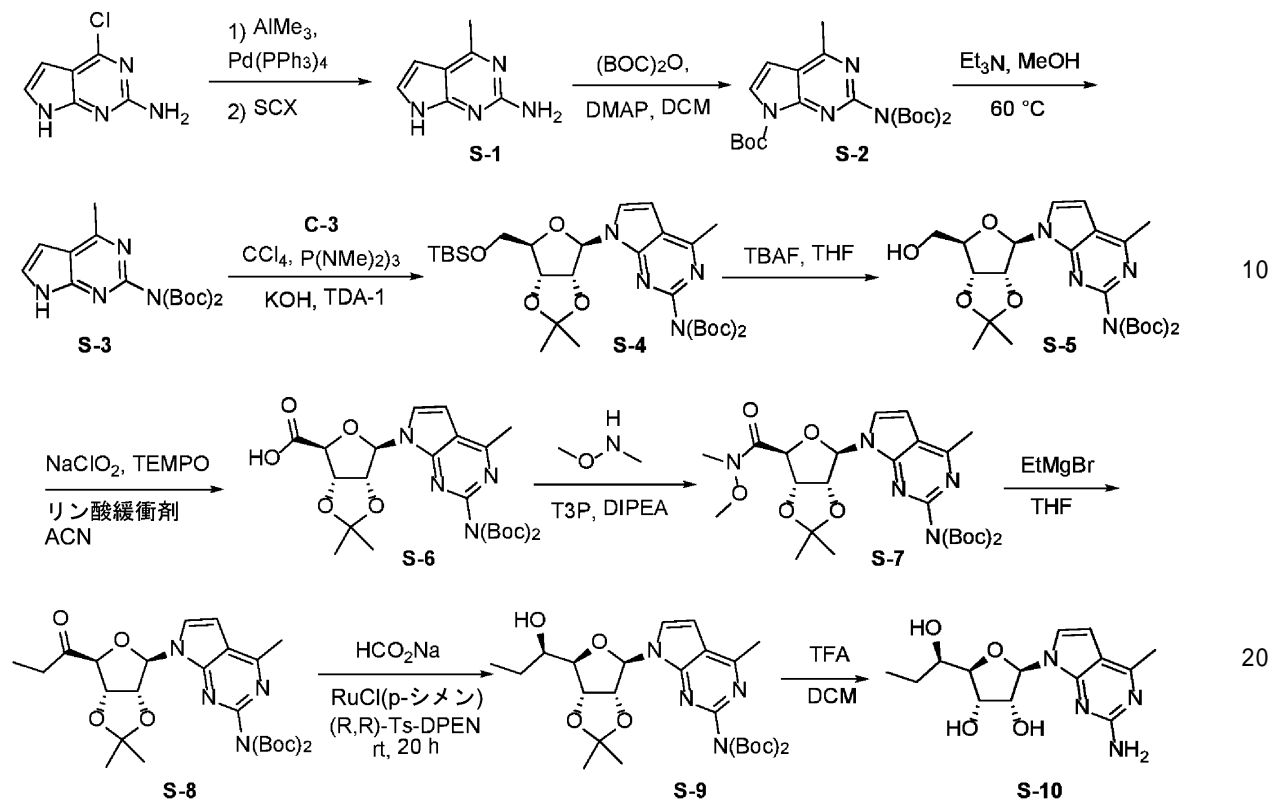
(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (2 - アミノ - 4 - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - 1 - ヒドロキシプロピル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (S-10)

40

【0309】

【化 4 5】

スキーム S



ステップ 1 : 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - アミン (S - 1) の合成

THF (4 5 m L) 中の 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - アミン (2 2 0 0 m g 、 1 1 . 7 4 m m o l) の溶液に、Pd (P P h ₃) ₄ (6 7 9 m g 、 0 . 5 9 m m o l) を添加し、続いて、AlMe₃ (1 7 5 0 m g 、 2 3 . 5 m m o l 、 1 1 . 7 m L 、ヘキサン中の 2 M) を滴下添加した。反応物を密閉管内で 1 6 時間、7 5 °C に加熱した。LCMS 分析は、出発物質およそ 4 0 % が残留していることを示した。追加の Pd (P P h ₃) ₄ (6 7 9 m g) を添加し、加熱を 7 5 °C で 1 8 時間継続した。粗製の反応物を氷浴内で冷却し、次いで、Rochelell 塩 (K N a 酒石酸塩、飽和、1 0 m L) で慎重にクエンチした。水 (7 5 m L) を添加し、混合物を EtOAc (3 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (7 5 m L) で洗浄し、次いで、乾燥し (M g S O ₄) 、濾過し、濃縮した。粗製の残渣を MeOH に溶解させ、2 × 1 0 g S C X カラムに注ぎ込んだ。非塩基性不純物を MeOH (各 1 0 0 m L) で溶離し、続いて、所望の生成物を 7 N N H ₃ / MeOH (各 5 0 m L) で放出させた。塩基性のすすぎ液を濃縮し、高真空で乾燥して、化合物 S - 1 1 7 4 0 m g (1 0 0 %) を固体として得た。LCMS [M + H] 149.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.99 (br. s., 1H), 6.92 (dd, J=2.38, 3.24 Hz, 1H), 6.30 (dd, J=1.71, 3.42 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 2.41 (s, 3H).

【 0 3 1 0 】

ステップ 2 : tert - ブチル 2 - [ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキシレート (S - 2) の合成

ACN / DCM (2 5 m L : 2 5 m L) 中の 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - アミン (S - 1) (1 3 2 0 m g 、 8 . 9 1 m m o l) の溶液に、二炭酸ジ - tert - ブチル (6 . 8 1 g 、 3 1 . 2 m m o l) および 4 - ジメチルアミノピリジン (2 1 8 m g 、 1 . 7 8 m m o l) を添加した。反応物を室温で 1 8 時間攪拌し、

10

20

30

40

50

次いで、濃縮し、次いで、0～60% EtOAc / ヘプタンでISCOおよび40 g Siカラムを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、S-2 1791 mg (44.8%) を白色の固体として得た。LCMS [M + H] 448.9 ; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 7.83 (d, J=4.16 Hz, 1H), 6.85 (d, J=4.03 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.68 (s, 9H), 1.41 (s, 18H).

【0311】

ステップ3: ジ-tert-ブチル(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-イミドジカルボナート(S-3)の合成

MeOH (7.0 mL) 中のtert-ブチル2-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート(S-2) (1791 mg, 3.993 mmol) の溶液に、トリエチルアミン(4360 mg, 43.0 mmol, 6.00 mL) を室温で添加した。反応物を18時間、60℃に加熱し、次いで、濃縮し、0～90% EtOAc / ヘプタンでISCOおよび40 g Siカラムを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、S-3 1761 mg (78%) を白色の固体として得た。LCMS [M + H] 348.9 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.10 (br. s., 1H), 7.52 (d, J=3.42 Hz, 1H), 6.67 (d, J=3.55 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.39 (s, 18H).

【0312】

ステップ4: ジ-tert-ブチル(7-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキサール-4-イル)-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-イミドジカルボナート(S-4)の合成

トルエン(15 mL) 中の(3aR, 6R, 6aR)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキサール-4-オール(C-3) (1170 mg, 3.83 mmol) の溶液に、四塩化炭素(883 mg, 5.74 mmol, 0.555 mL) を添加した。反応物をドライアイス/MeCN浴(約-50℃)内で冷却し、次いで、トリス-(ジメチルアミノ)ホスフィン(955 mg, 4.98 mmol, 1.06 mL) を滴下添加した。添加の間に、内部温度が-35℃に上昇し、透明な溶液が淡黄色に変化した。反応物を冷浴から取り出し、温度を-15℃～0℃に1時間維持した。反応物を氷冷ブライン(3 mL)でクエンチし、層を分離した。有機相を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、次いで、トルエン(10 mL) 中の化合物S-3 (1000 mg, 2.870 mmol) の予備搅拌混合物、KOH (322 mg, 5.74 mmol) およびトリス-(3,6-ジオキサヘプチル)-アミン(521 mg, 1.53 mmol, 0.516 mL) に添加した。反応混合物を室温で40時間搅拌し、次いで、NH₄Cl (飽和、25 mL) でクエンチし、DCM (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗製の残渣を、0～100% EtOAc / HeptでISCOおよび24 g

Siカラムを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、S-4 751 mg (41.2%) を淡黄色の固体として得た。LCMS [M + H] 634.8; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.75 (d, J=3.67 Hz, 1H), 6.81 (d, J=3.67 Hz, 1H), 6.24 (d, J=2.81 Hz, 1H), 5.21 (dd, J=2.75, 6.30 Hz, 1H), 4.91 (dd, J=3.18, 6.24 Hz, 1H), 4.09-4.26 (m, 1H), 3.61-3.81 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.40 (s, 18H), 1.31 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), -0.02 (d, J=1.47 Hz, 6H).

【0313】

ステップ5: ジ-tert-ブチル(7-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキサール-4-イル)-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-イミドジカルボナート(S-5)の合成

THF (6 mL) 中の S-4 (751 mg、1.18 mmol) の溶液に、テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド (464 mg、1.77 mmol、1.8 mL、THF 中 1.0 M) を添加した。反応物を室温で 1.5 時間攪拌し、次いで、濃縮し、0 ~ 90 % EtOAc / ヘプタンで ISCO および 24 g Si カラムを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 S-5 596 mg (96.8 %) をゴム状の固体として得た。LCMS [M + H] 520.8; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 7.83 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.24 (d, J=3.4 Hz, 1H), 5.17 (dd, J=3.4, 6.4 Hz, 1H), 5.05 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.92 (dd, J=2.9, 6.3 Hz, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 3.54 (t, J=5.1 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.39 (s, 18H), 1.31 (s, 3H).

10

【0314】

ステップ 6: (3aS, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (2 - [ビス(tert - ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - メチル - 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フロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - カルボン酸 (S-6) の合成

ジ - tert - ブチル (7 - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - イル) - イミドジカルボナート (S-5) (363 mg、0.863 mmol)、TEMPO (11.0 mg、0.0697 mmol)、ACN (3.5 mL) および 0.67 M リン酸緩衝剤 (3000 mg、16.2 mmol、3 mL) の混合物を 35 に加熱した。亜塩素酸ナトリウム水溶液 (158 mg、1.39 mmol、1.39 M) および希漂白剤 (0.6 mL、水 19 mL で希釈された市販の漂白剤 1 mL から作製された溶液) を同時に添加した。反応物を 18 時間、35 で攪拌し、次いで、室温に冷却した。pH を 1 M NaOH で 8 ~ 9 に調節し、MTBE (10 mL) で抽出した。有機相を除去し、水相を 1 N HCl で pH 4 に調節し、次いで、MTBE (2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、次いで、乾燥 (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、化合物 S-6 237 mg (64 %) を白色の固体として得た。LCMS [M + H] 535.2; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 7.69 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.37 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.34 (dd, J=2.6, 6.1 Hz, 1H), 5.27 (dd, J=1.7, 6.1 Hz, 1H), 4.65 (d, J=2.4 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.41 (s, 18H), 1.34 (s, 3H).

20

30

【0315】

ステップ 7: ジ - tert - ブチル (7 - ((3aR, 4R, 6S, 6aS) - 6 - (メトキシ(メチル)カルバモイル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - イル) - イミドジカルボナート (S-7) の合成

THF (2 mL) 中の化合物 S-6 (237.0 mg、0.443 mmol) の溶液に、N, O - ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド (64.9 mg、0.665 mmol) を、続いて、ジイソプロピルエチルアミン (172 mg、1.33 mmol、0.232 mL) および DMF 中の 50 % プロピルホスホン酸無水物 (339 mg、0.532 mmol、0.311 mL) を添加した。反応物を室温で 18 時間攪拌し、次いで、水 (5 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、次いで、20 ~ 100 % EtOAc / Hep で ISCO および 12 g Si カラムを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物 S-7 112.0 mg (43.7 %) を黄褐色のゴム状の固体として得た。LCMS [M + H] 578.2; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.57 (br. s., 1H), 6.63 (s, 1H), 6.59 (d, J=3.79 Hz, 1H), 5.29 (br. s., 1H), 5.16 (d, J=3.67 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.45 (s, 18H), 1.39 (s, 3H).

40

50

【0316】

ステップ8: ジ - t e r t - ブチル (7 - ((3 a R , 4 R , 6 S , 6 a S) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - プロピオニルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - イミドジカルボナート (S - 8) の合成

T H F (1 . 0 m L) 中のジ - t e r t - ブチル (7 - ((3 a R , 4 R , 6 S , 6 a S) - 6 - (メトキシ (メチル) カルバモイル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - イミドジカルボナート (S - 7) (113 . 0 m g 、 0 . 196 m m o l) の溶液を氷浴内で冷却し、次いで、エチルマグネシウムブロミド (5 2 . 1 m g 、 0 . 391 m m o l 、 0 . 196 m L 、 2 . 00 M) を添加した。反応物を氷浴内で10分間攪拌し、次いで、飽和 N H ₄ C l (5 m L) でクエンチした。反応物を室温に加温し、E t O A c (2 x 10 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (M g S O ₄) 、濾過し、濃縮して、化合物 S - 8 52 m g (49 %) を黄褐色の固体として得た。LCMS[M+H-Boc]447.3。

10

【0317】

ステップ9: ジ - t e r t - ブチル (7 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - ((R) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - イミドジカルボナート (S - 9) の合成

20

ジ - t e r t - ブチル (7 - ((3 a R , 4 R , 6 S , 6 a S) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - プロピオニルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - イミドジカルボナート (S - 8) (52 m g 、 0 . 095 m m o l) および (R , R) - N - (p - トレネンスルホニル) - 1 , 2 - ジフェニルエタンジアミン (クロロ) (p - シメン) ルテニウム (I I) (5 . 0 m g 、 0 . 0075 m m o l) を丸底フラスコ内で合わせ、窒素でバージした。ギ酸ナトリウム水溶液 (262 m g 、 3 . 81 m m o l 、 1 . 52 m L 、 水中 2 . 5 M) を、続いて、E t O A c (0 . 5 m L) を添加した。2相性混合物を室温で、窒素下で、20時間攪拌した。反応物をE t O A c (5 m L) および水 (5 m L) で希釈した。層を分離し、有機相をブライン (5 m L) で洗浄し、次いで、乾燥し (M g S O ₄) 、濾過し、濃縮して、S - 9 52 m g (100 %) を得た。LCMS[M+H-Boc]448.9。

30

【0318】

ステップ10: (2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (2 - アミノ - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - 1 - ヒドロキシプロピル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (S - 10) の合成

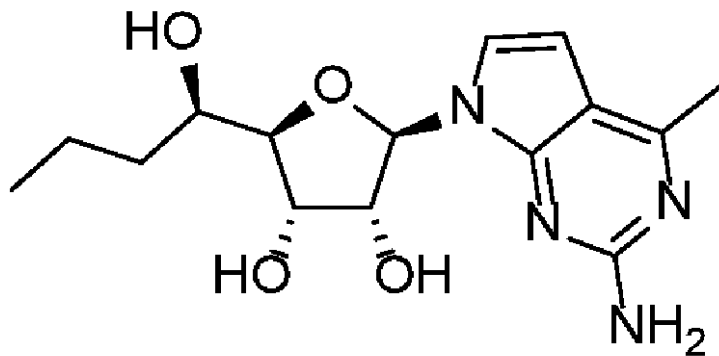
ジクロロメタン (0 . 2 m L) 中のジ - t e r t - ブチル (7 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - ((R) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - イミドジカルボナート (S - 9) (52 m g 、 0 . 095 m m o l) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (740 m g 、 6 . 5 m m o l 、 0 . 5 m L) を添加した。反応物を室温で6時間攪拌した。粗製の反応物を濃縮し、次いで、10% M e O H で C h i r a l p a k A S - 3 4 . 6 x 100 m m 3 u カラムを用いる S F C によって、120 バールおよび 4 m L / 分で精製して、S - 10 (12 . 29 m g 、 42 % 、 99 % d e) を白色の固体として得た。LCMS [M + H] 308.9; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.20 (d, J=3.79 Hz, 1H), 6.42 (d, J=3.67 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.94 (d, J=7.46 Hz, 1H), 5.11 (d, J=6.36 Hz, 1H), 5.02 (d, J=5.01 Hz, 1H), 4.97 (d, J=2.81 Hz, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.12 (br. s., 1H), 3.68 (d, J=3.67 Hz, 1H), 3.47 (dd, J=4.34, 8.25 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.42-1.56 (m, 1H), 1.39 (s, 1H), 1.32 (td, J=7.35, 14.27 Hz, 1H), 0.90 (t, J=7.34 Hz, 2H) .

40

50

【 0 3 1 9 】

【 化 4 6 】



10

【 0 3 2 0 】

(実施例 6 3)

(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (2 - アミノ - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - 1 - ヒドロキシブチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール

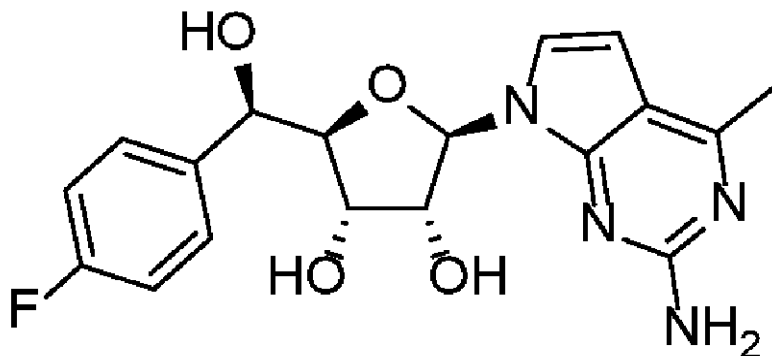
表題化合物 (実施例 6 3) を、実施例 6 2 (スキーム S) と同様に調製したが、その際、エチルマグネシウムブロミドの代わりに、プロピルマグネシウムクロリドを代用した。Chiralpak AD-3 4.6 × 100 mm 3 μ カラム / 30 % MeOH / DEAE、120 バール、4 mL / 分。18.51 mg (4.4 %) 99 % de ; LCMS [M + H] 322.9; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.20 (d, J=3.67 Hz, 1H), 6.42 (d, J=3.67 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.94 (d, J=7.46 Hz, 1H), 5.12 (d, J=6.72 Hz, 1H), 5.02 (d, J=5.26 Hz, 1H), 4.97 (d, J=3.79 Hz, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.11 (br. s., 1H), 3.66 (d, J=3.42 Hz, 1H), 3.55 (d, J=3.67 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.20-1.54

20

(m, 4H), 0.86 (t, J=6.54 Hz, 3H).

【 0 3 2 1 】

【 化 4 7 】



30

【 0 3 2 2 】

(実施例 6 4) (スキーム T)

(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (2 - アミノ - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (4 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (T - 4)

LCMS [M + H] 374.9; ¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.41

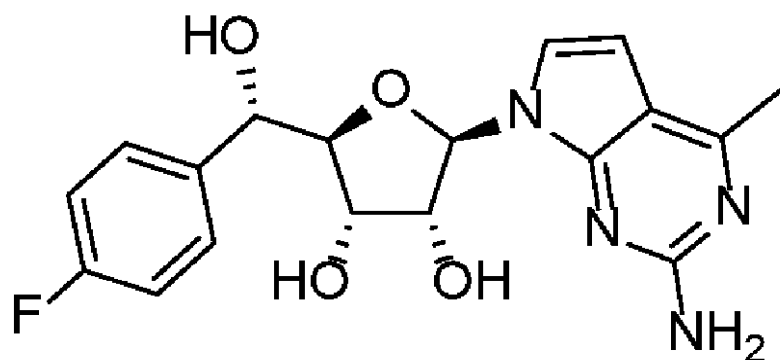
(d, J=3.79 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=5.75, 8.56 Hz, 2H), 7.11 (t, J=8.86 Hz, 2H), 6.58 (d, J=3.79 Hz, 1H), 6.52 (br. s., 1H), 5.96 (d, J=6.72 Hz, 1H), 5.93 (d, J=5.99 Hz, 1H), 5.24 (d, J=4.77 Hz, 1H), 5.09 (br. s., 1H), 4.80 (br. s., 1H), 4.23-4.33 (m, J=5.26 Hz, 1H), 4.13 (br. s., 1H), 4.00 (t, J=2.57 Hz, 1H).

40

50

【 0 3 2 3 】

【 化 4 8 】



10

【 0 3 2 4 】

(実施例 6 5) (スキーム T)

(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (2 - アミノ - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((S) - (4 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (T - 5)

LCMS [M + H] 374.8; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.42

(dd, J=5.75, 8.44 Hz, 2H), 7.25 (d, J=3.67 Hz, 1H), 7.13 (t, J=8.86 Hz, 2H), 6.46 (d, J=3.67 Hz, 1H), 6.16 (br. s., 2H), 5.98 (d, J=7.95 Hz, 1H), 5.95 (d, J=4.28 Hz, 1H), 5.17 (d, J=6.72 Hz, 1H), 4.97 (d, J=3.55 Hz, 1H), 4.75 (t, J=4.59 Hz, 1H), 4.43-4.54 (m, 1H), 4.09 (br. s., 1H), 3.93 (d, J=5.14 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

20

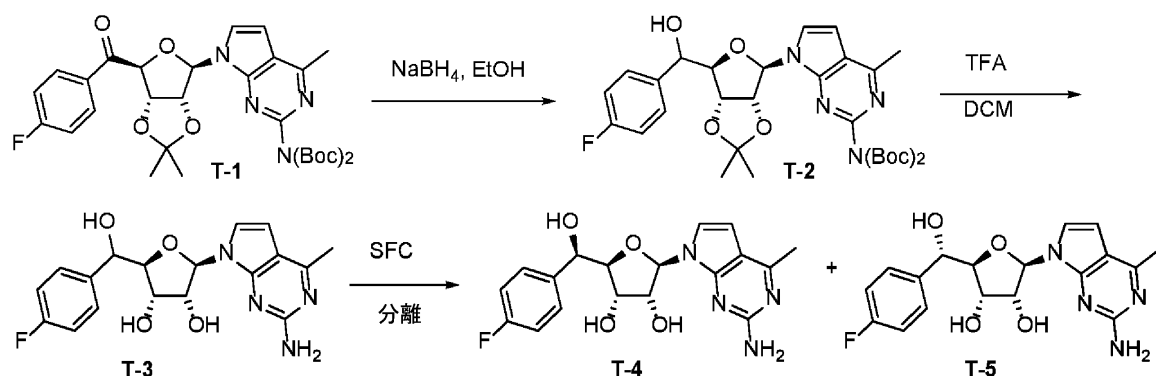
化合物実施例 6 4 および 6 5 を、実施例 6 2 (スキーム S) と同様に調製したが、その際、エチルマグネシウムブロミドの代わりに、4 - フルオロフェニルマグネシウムブロミドを代用し、(R , R) - N - (p - トレネンスルホニル) - 1 , 2 - ジフェニルエタンジアミン (クロロ) (p - シメン) ルテニウム (I I) およびギ酸ナトリウムの代わりに、NaBH₄を使用した。

30

【 0 3 2 5 】

【 化 4 9 】

スキーム T



40

EtOH (1 0 m L) 中のジ - t e r t - ブチル (7 - ((3 a R , 4 R , 6 S , 6 a S) - 6 - (4 - フルオロベンゾイル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) - イミドジカルボナート (T - 1) (2 4 9 m g 、 0 . 4 0 6 m m o l) の溶液に、NaBH₄ (7 6 . 9 m g 、 2 . 0 3 m m o l) を添加した。LCMS

50

は、反応が5分で行われたことを示した。反応物を濃縮して、250mgをジアステレオマー(T-2)の粗製の混合物として得、これをそのまま次のステップに供した。スキームSにおけるステップ10と同様の手順に従って、脱保護およびキラル分離を行って、化合物T-4およびT-5を得た。

【0326】

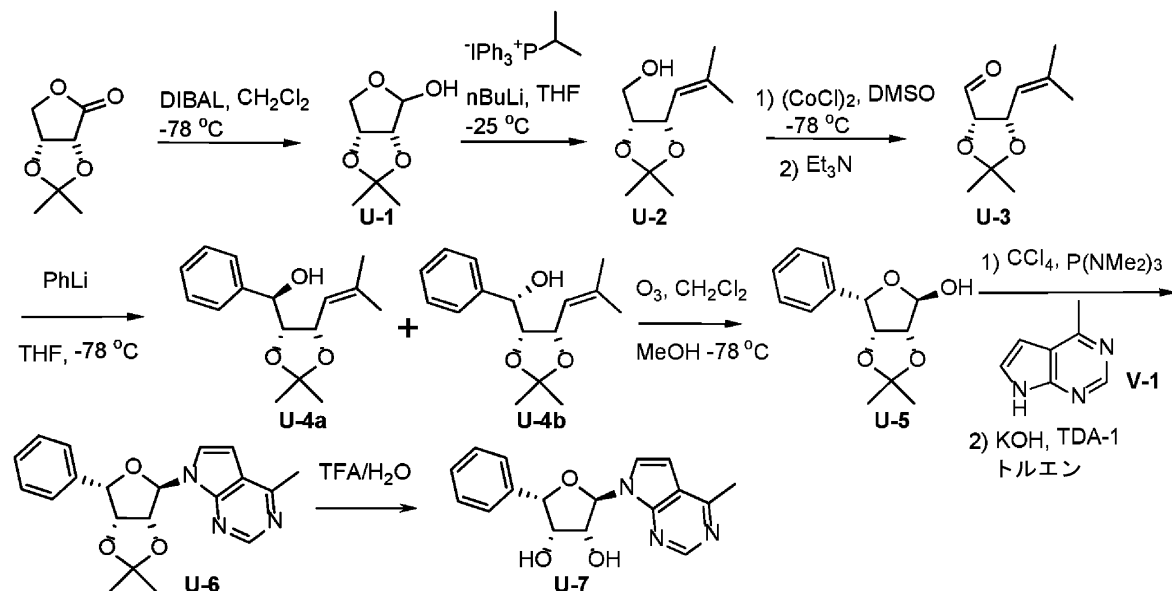
(実施例66)(スキームU)

(2R, 3R, 4S, 5S)-2-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-フェニルテトラヒドロフラン-3,4-ジオール(U-7)

【0327】

【化50】

スキームU



ステップ1: (3aR, 6aR)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-オール(U-1)の合成

温度計およびN₂を備えた2ツ口フラスコ内に、(3aR, 6aR)-2,2-ジメチルジヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4(3aH)-オン(10g、63mmol)およびCH₂Cl₂ 250mLを添加し、-78に冷却し、CH₂Cl₂中の1.0M DIBAL(126mL、1.26mmol)を滴下添加したが、その際、温度を約-70で維持し、反応物を-78で1.5時間撹拌した。反応物を、MeOH 14mLを-78でゆっくり添加することによってクエンチし、室温に加温し、さらなるMeOHを添加し、セライトを通して濾過し、10%MeOH/CH₂Cl₂ですすぎ、濃縮して、黄色の油状物U-1 8gを得た。セライトケーキをエルレンマイヤーに入れ、10%MeOH/CH₂Cl₂を添加し、終夜撹拌し、濾過し、濃縮し、合わせた粗製物を、0~10%MeOH/CH₂Cl₂でのISCO 80g シカラムによって精製して、U-1 8.01gを薄黄色の油状物として得た。

【0328】

ステップ2: ((4R, 5S)-2,2-ジメチル-5-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(U-2)の合成

温度計およびN₂を備えた2ツ口フラスコに、イソプロピルトリフェニルホスホニウムヨージド(64.9g、150mmol)およびTHF 300mLを添加し、-25に冷却し、ヘキサン中の1.6M nBuLi(93.8mL、150mmol)を懸濁液に滴下添加したが、その際、温度を約-25に維持した。添加の後に、ドライアイス浴を取り外し、反応物を室温に加温した。ドライアイス浴を交換し、-25に冷却し、THF 60mL中の(3aR, 6aR)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4

- d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - オール (U - 1) (8 . 0 1 g 、 5 0 m m o l) をシリンジを介して添加したが、その際、温度を約 - 2 5 に維持した。添加の後に、ドライアイス浴を取り外し、反応物を室温に加温し、2 時間撹拌した。反応物を、 H_2O 3 0 m L をゆっくり添加することでクエンチし、固体を濾過し、濾液を E t O A c で抽出し、濃縮し、2 0 ~ 3 0 % E t O A c / ヘプタンでの I S C O 2 2 0 g S i カラムによって精製して、薄黄色の油状物 U - 2 8 . 0 2 g を得た。 1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 5.26 (dt, J=8.93, 1.34 Hz, 1 H) 4.95 (dd, J=8.86, 6.66 Hz, 1 H) 4.21 (td, J=6.60, 5.01 Hz, 1 H) 3.53 - 3.62 (m, 2 H) 1.77 - 1.80 (m, 3 H) 1.73 (d, J=1.10 Hz, 3 H) 1.51 (s, 3 H) 1.41 (s, 3 H)

10

【 0 3 2 9 】

ステップ 3 : (4 S , 5 S) - 2 , 2 - ジメチル - 5 - (2 - メチルプロパ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボアルデヒド (U - 3) の合成

CH_2Cl_2 (2 0 m L) 中の塩化オキサリル (1 . 0 2 g 、 8 . 0 5 m m o l) の溶液に - 7 8 で、DMSO 1 . 1 6 m L を添加し、混合物を 5 分間撹拌し、 CH_2Cl_2 (1 0 m L) 中の ((4 R , 5 S) - 2 , 2 - ジメチル - 5 - (2 - メチルプロパ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (U - 2) (1 g 、 5 . 3 7 m m o l) の溶液を 5 分かけて添加し、混合物を 3 0 分間撹拌し、トリエチルアミン (2 . 7 2 g 、 2 6 . 8 m m o l) を 5 分かけて滴下添加した。混合物をさらに 1 0 分間撹拌し、ドライアイス浴を取り外し、反応物を室温に加温した。反応混合物を H_2O (3 0 m L) によってクエンチし、層を分離し、水層を CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。有機層を 1 N HCl で 3 回、飽和 NaHCO₃ で 1 回、およびブライン (2 0 m L) で洗浄した。有機物を乾燥し、乾燥試薬を濾過し、有機物を蒸発させて、粗製の U - 3 (1 g) を薄黄色の油状物として得た。

20

【 0 3 3 0 】

ステップ 4 : (R) - ((4 R , 5 S) - 2 , 2 - ジメチル - 5 - (2 - メチルプロパ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) (フェニル) メタノール (U - 4 b) の合成

THF (2 0 m L) 中の (4 S , 5 S) - 2 , 2 - ジメチル - 5 - (2 - メチルプロパ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - カルボアルデヒド (U - 3) (1 g 、 5 . 4 3 m m o l) の溶液に - 7 8 で、ジ - n - ブチルエーテル中の 1 . 8 M フェニルリチウム (4 . 5 2 m L 、 8 . 1 4 m m o l) を N_2 下で添加した。添加の後に、ドライアイス浴を取り外し、反応物を室温に加温し、終夜撹拌した。反応混合物に、 H_2O (3 0 m L) および E t O A c を添加し、層を分離し、水層を E t O A c で 3 回抽出した。有機層を蒸発させ、粗製物を、初めは 0 ~ 4 0 % エーテル / ヘプタンで、次いで、2 . 5 ~ 1 0 % (1 : 1 のヘプタン : CH_2Cl_2) / E t O A c に変える I S C O 4 0 g S i カラムによって精製して、第 1 のジアステレオ異性体 (U - 4 a) 1 5 0 m g を薄黄色の油状物として、次いで、第 2 のジアステレオ異性体 (U - 4 b) 8 6 0 m g を薄黄色の油状物として溶離した。 1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.27 - 7.44 (m, 5 H) 5.37 (dt, J=9.29, 1.28 Hz, 1 H) 4.78 (dd, J=9.23, 6.42 Hz, 1 H) 4.65 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 4.39 (t, J=6.48 Hz, 1 H) 1.68 (d, J=1.10 Hz, 3 H) 1.59 (s, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 1.32 (d, J=1.10 Hz, 3 H)

30

40

【 0 3 3 1 】

ステップ 5 : (3 a R , 4 R , 6 S , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - フェニルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - オール (U - 5) の合成

1 : 1 の CH_2Cl_2 / MeOH (3 0 m L) 中の (R) - ((4 R , 5 S) - 2 , 2 - ジメチル - 5 - (2 - メチルプロパ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) (フェニル) メタノール (U - 4 b) (7 5 0 m g 、 2 . 8 6 m m o l) の溶液に - 7 8 で、 O_3 を 5 分間吹き込んだ。溶液が薄青色になった。ガスを O_3 から N_2 に代え、1 分間吹き込み、DMS 0 . 5 m L を添加し、ドライアイス浴を取り外し、反

50

応物を 0.5 時間、室温に加温した。混合物を濃縮し、3% CH_2Cl_2 / EtOAc での ISCO 24 g Si カラムによって精製して、U-5 636 mg を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.31 -

7.44 (m, 5 H) 5.56 (s, 1 H) 5.28 (d, $J=3.67$ Hz, 1 H) 4.87 (dd, $J=5.75$, 3.67 Hz, 1 H) 4.74 (d, $J=5.75$ Hz, 1 H) 1.45 (s, 3 H) 1.29 (s, 3 H)

【0332】

ステップ6: 7 - ((3aR, 4R, 6S, 6aR) - 2, 2 - ジメチル - 6 - フェニルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン (U-6) の合成

トルエン (15 mL) 中の ((3aR, 4R, 6S, 6aR) - 2, 2 - ジメチル - 6 - フェニルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール - 4 - オール (U-5) (250 mg, 1.06 mmol) の溶液に、 CCl_4 154 μL を添加した。反応物をドライアイス / アセトン浴 (約 -50) 内で冷却し、次いで、トルエン 2 mL 中の トリス - (ジメチルアミノ) ホスフィン (264 mg, 1.38 mmol) を 10 分かけて滴下添加した。添加の間に、内部反応温度が約 35 に上昇し、透明な溶液が薄黄色に変化した。反応物を冷浴から取り出し、温度を -15 ~ 0 に 1 時間維持した。反応物を氷冷ブライン (3 mL) でクエンチし、層を分離した。有機相を MgSO_4 で脱水し、濾過し、次いで、トルエン (15 mL) 中の 4 - メチル - 7 H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン (V-1) (141 mg, 1.06 mmol)、固体 KOH (89 mg, 1.59 mmol)、トリス - (3, 6 - ジオキサヘプチル) - アミン (144 mg, 0.423 mmol) の予備攪拌混合物に添加した。反応混合物を室温で 40 時間攪拌し、次いで、飽和 NH_4Cl 溶液 (25 mL) でクエンチし、 DCM (2 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。粗製の残渣を、0 ~ 50% EtOAc / Hep での ISCO 40 g Si カラムによって精製して、白色の固体 U-6 124 mg を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.88 (s, 1 H) 7.29 - 7.45 (m, 6 H) 6.70 (d, $J=2.93$ Hz, 1 H) 6.23 (s, 1 H) 5.79 (d, $J=5.62$ Hz, 1 H) 5.44 (d, $J=3.55$ Hz, 1 H) 5.28 - 5.34 (m, 1 H) 2.82 - 2.93 (m, 3 H) 1.57 (s, 3 H) 1.38 (s, 3 H)

【0333】

ステップ7: (2R, 3R, 4S, 5S) - 2 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - フェニルテトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (U-7) の合成

7 - ((3aR, 4R, 6S, 6aR) - 2, 2 - ジメチル - 6 - フェニルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン (U-6) (124 mg, 0.353 mmol) を TFA 10 mL 中に溶解させ、 H_2O 2 mL を添加し、室温で 5 時間攪拌した。反応物を濃縮し、次いで、10% MeOH で Chiralpak AS-3 4.6 x 100 mm 3 μm カラムを用いる SFC によって、120 バールおよび 4 mL / 分で精製して、U-7 85.24 mg を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 8.70 (s, 1 H) 7.90 (d, $J=3.67$ Hz, 1 H)

7.29 - 7.42 (m, 4 H) 7.22 - 7.29 (m, 1 H) 6.80 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 6.40 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H) 5.60 (d, $J=2.32$ Hz, 1 H) 5.45 (d, $J=6.97$ Hz, 1 H) 5.07 (dt, $J=7.21$, 3.61 Hz, 1 H) 5.04 (d, $J=4.65$ Hz, 1 H) 4.24 - 4.30 (m, 1 H) 2.68 (s, 3 H)

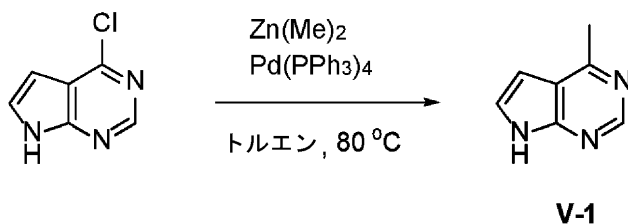
【0334】

中間体 V-1 の合成

【0335】

【化 5 1】

スキーム V



4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (V - 1) の合成

10

THF (10 . 0 m L 、 1 M) 中の 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (1 . 54 g 、 10 m m o l) および $Pd(PPh_3)_4$ (116 m g 、 0 . 100 m m o l) の懸濁液を、 N_2 で真空パージした。次いで、ジメチル亜鉛の溶液 (3 . 82 g 、 40 . 0 m m o l 、 20 . 0 m L 、 トルエン中 2 M) を添加し、混合物を N_2 で真空フラッシュし、次いで、16 時間、60 に加熱した。LCMS - APC I (+) は、出発物質と生成物との約 1 : 1 混合物を示した。反応物をさらに 24 時間、80 に加熱し、その際、LCMS は、生成物と出発物質との約 2 : 1 混合物を示した。反応混合物を氷水浴内で冷却し、次いで、飽和 $NaHCO_3$ (水溶液) でクエンチし、EtOAc で抽出した。EtOAc をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、油状物に濃縮した。粗製の物質を、0 ~ 100 % EtOAc - ヘプタンで溶離する 24 g カラムでの ISCO - Rf によって精製して、化合物 V - 1 (561 m g 、 42 %) を得た。LCMS [M+1] 134 ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 8.94 (s, 1H), 7.42 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=3.4 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H)

20

【 0 3 3 6 】

(実施例 67) (スキーム W)

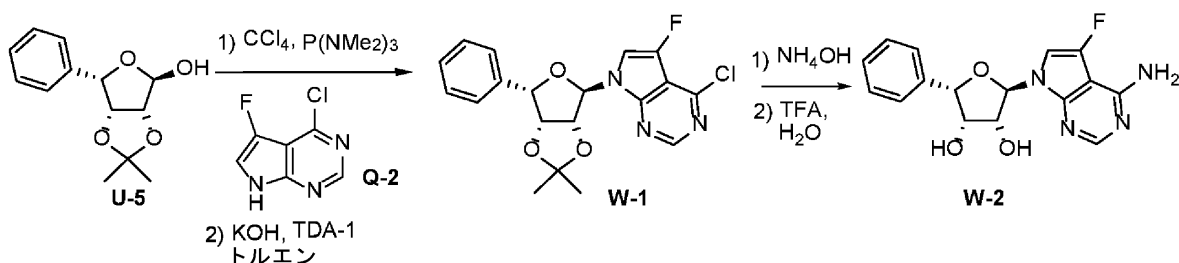
(2 R , 3 R , 4 S , 5 S) - 2 - (4 - アミノ - 5 - フルオロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - フェニルテトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (W - 2)

【 0 3 3 7 】

【化 5 2】

30

スキーム W



ステップ 1 : 4 - クロロ - 7 - ((3 a R , 4 R , 6 S , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - フェニルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (W - 1) の合成

40

W - 1 を、7 - ((3 a R , 4 R , 6 S , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - フェニルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (U - 6 、スキーム U) と同様に調製したが、その際、4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (V - 1) を、4 - クロロ - 5 - フルオロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (Q - 2) に置き換えた。

【 0 3 3 8 】

ステップ 2 : (2 R , 3 R , 4 S , 5 S) - 2 - (4 - アミノ - 5 - フルオロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - フェニルテトラヒドロフラン - 3 , 4

50

- ジオール (W - 2) の合成

4 - クロロ - 7 - ((3 a R , 4 R , 6 S , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - フェニルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (W - 1) (1 3 1 m g 、 0 . 3 3 6 m m o l) をジオキサン 2 m L 中に溶解させ、NH₄OH 2 m L を添加し、密閉し、終夜、9 5 で加熱した。混合物を濃縮し、TFA 1 0 m L 中に溶解させ、H₂O 2 m L を添加し、室温で 1 時間撹拌した。反応物を濃縮し、次いで、1 0 % MeOH で Chiralpak AS - 3 4 . 6 × 1 0 0 m m 3 μ カラムを用いる SFC によって、1 2 0 パールおよび 4 m L / 分で精製して、化合物 W - 2 6 8 . 8 2 m g を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.12 (s, 1 H) 7.52 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 7.29 - 7.39 (m, 4 H) 7.22 - 7.29 (m, 1 H) 6.97 (br. s., 2 H) 6.32 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 5.49 (d, J=2.45 Hz, 1 H) 5.40 (d, J=7.21 Hz, 1 H) 4.96 (d, J=4.65 Hz, 1 H) 4.90 (td, J=7.34, 4.16 Hz, 1 H) 4.17 - 4.24 (m, 1 H)

10

【 0 3 3 9 】

(実施例 6 8) (スキーム X)

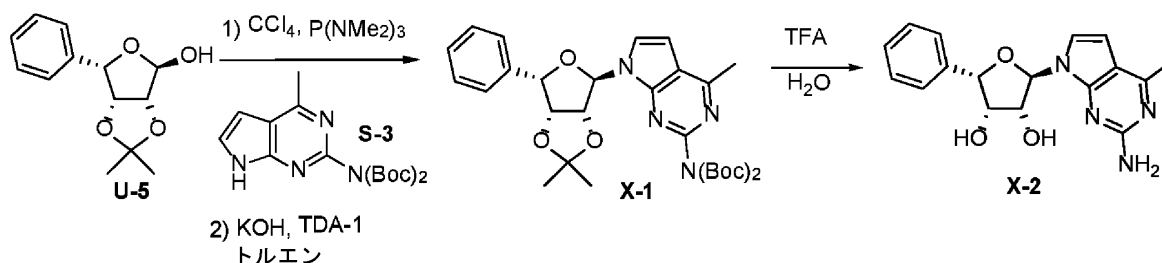
(2 R , 3 R , 4 S , 5 S) - 2 - (2 - アミノ - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - フェニルテトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (X - 2)

【 0 3 4 0 】

【 化 5 3 】

20

スキーム X



ステップ 1 : tert - ブチル (7 - ((3 a R , 4 R , 6 S , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - フェニルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) (tert - ブトキシメチル) カルバマート (X - 1) の合成

30

X - 1 を、7 - ((3 a R , 4 R , 6 S , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - フェニルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (U - 6 、スキーム U) と同様に調製したが、その際、4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (V - 1) を、tert - ブチル (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) (tert - ブトキシメチル) カルバマート (S - 3) に置き換えた。

【 0 3 4 1 】

40

ステップ 2 : (2 R , 3 R , 4 S , 5 S) - 2 - (2 - アミノ - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - フェニルテトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (X - 2) の合成

X - 2 を、実施例 6 6 (ステップ 6 、スキーム U) と同様の様式で調製した。

¹H NMR

(700 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.38 (d, J=3.74 Hz, 1 H) 7.29 - 7.36 (m, 3 H) 7.21 - 7.27 (m, 1 H) 6.50 (d, J=3.74 Hz, 1 H) 6.28 (br. s., 2 H) 6.20 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 5.49 - 5.53 (m, 1 H) 5.40 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 4.95 (d, J=3.96 Hz, 1 H) 4.89 - 4.93 (m, 1 H) 4.17 - 4.23 (m, 1 H) 2.45 (s, 3 H)

50

【 0 3 4 2 】

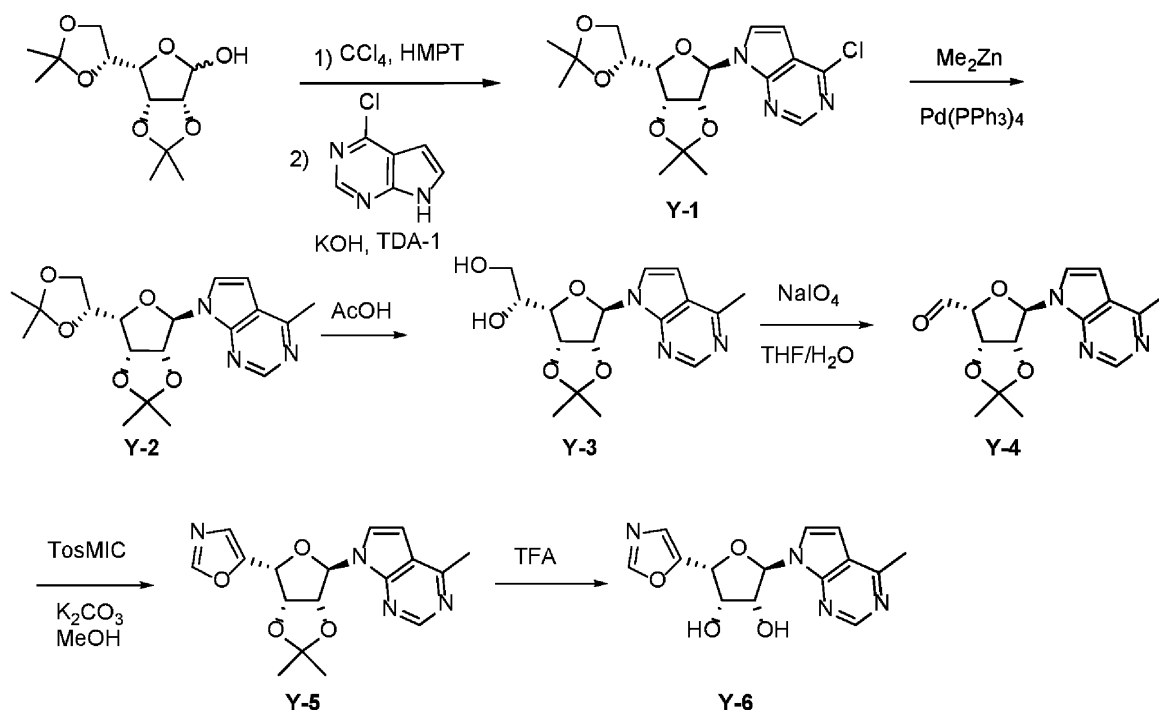
(実施例 69) (スキーム Y)

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - (オキサゾール - 5 - イル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (Y - 6)

【 0 3 4 3 】

【 化 5 4 】

スキーム Y



ステップ 1 : 4 - クロロ - 7 - ((3 a R , 4 R , 6 S , 6 a R) - 6 - ((R) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (Y - 1) の合成

THF (20 . 4 mL、0 . 5 M) 中の (3 a R , 6 S , 6 a R) - 6 - ((R) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - オール (2 . 65 g、10 . 2 mmol) の溶液に、CCl₄ (1 . 28 mL、13 . 2 mmol) を添加した。得られた混合物をドライアイス / アセトン浴中で冷却し、次いで、HMPT (2 . 78 mL、15 . 3 mmol) を添加した。ドライアイス浴を氷水浴に交換し、溶液を約 0 に加温した。45 分後に、反応混合物を、冷ブラインを含有する分液漏斗に注ぎ入れ、次いで、MTBE (30 mL) で抽出した。次いで、MTBE 層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、次いで、200 mL RB フラスコに入れた。4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (908 mg、6 . 82 mmol) および KOH (857 mg、15 . 3 mmol) の混合物を THF (30 . 0 mL、0 . 20 M) 中に懸濁させた。約 10 分後に、懸濁液に、TDA - 1 (1 . 30 mL、4 . 07 mmol) を添加すると、混合物は均一になった。次いで、予め作製しておいた MTBE 溶液を、カニューレを介して反応混合物に添加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl (水溶液) でクエンチし、次いで、水および EtOAc で希釈した。EtOAc 層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、次いで、油状物に濃縮した。粗製の油状物を、SiO₂ カラムクロマトグラフィー (ヘプタン / EtOAc = 100 / 0 ~ 1 / 1) によって

精製して、Y - 1 (1 . 1 4 g、収率 3 9 %) を無色の油状物として得た。LCMS-ESI(+): 396 [M+1]⁺

¹H NMR

(400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.62 (s, 1 H) 7.29 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 6.62 (d, J=3.67 Hz, 1 H)

6.05 (s, 1 H) 5.57 (d, J=5.87 Hz, 1H) 5.23 (dd, J=5.75, 3.55 Hz, 1 H) 4.38 - 4.53 (m, 2 H) 4.22 - 4.33 (m, 1 H) 3.69 - 3.85 (m, 1 H) 1.57 (s, 3 H) 1.32 - 1.45 (m, 9 H)

【 0 3 4 4 】

ステップ 2 : 7 - ((3 a R , 4 R , 6 S , 6 a R) - 6 - ((R) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (Y - 2) の合成

T H F (7 . 7 2 m l) 中の 4 - クロロ - 7 - ((3 a R , 4 R , 6 S , 6 a R) - 6 - ((R) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (Y - 1) (6 1 1 . 0 m g、1 . 5 4 m m o l) および P d (P P h ₃) ₄ (7 1 . 3 m g、0 . 0 6 1 7 m m o l) の溶液を N₂ で真空フラッシュした。次に、トルエン中の M e₂ Z n 2 M 溶液 (4 . 6 3 m l、9 . 2 6 m m o l) を添加し、混合物を N₂ で真空フラッシュし、4 時間、7 0 ° に加熱した。反応混合物を氷浴内で冷却し、飽和 N a H C O₃ (水溶液) (1 m l) の滴下添加によってクエンチした。多少の発泡が生じ、次いで、添加が完了すると静まった。粗製の混合物を E t O A c および水で希釈した。水層は、溶解しない白色の固体を含有した。E t O A c 層をブラインで洗浄し、N a₂ S O₄ で脱水し、濾過し、次いで、油状物に濃縮した。粗製の油状物を S i O₂ カラムクロマトグラフィー (ヘプタン / E t O A c = 9 / 1 ~ 3 / 7) によって精製して、Y - 2 (5 6 5 m g、収率 9 8 %) を明コハク色の油状物として得た。LCMS-APC I(+): 376 [M+1]⁺

¹H NMR

(400MHz, クロロホルム-d) ppm 8.78 (s, 1H), 7.30 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.64 (d, J=3.4 Hz, 1H),

6.07 (s, 1H), 5.58 (d, J=5.9 Hz, 1H), 5.23 (dd, J=3.4, 5.9 Hz, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 2H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 3.85 - 3.71 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.47 - 1.33 (m, 11H)

【 0 3 4 5 】

ステップ 3 : (R) - 1 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) エタン - 1 , 2 - ジオール (Y - 3) の合成

7 0 % v / v 酢酸水溶液 (3 . 0 1 m l、c = 0 . 5 M) 中の 7 - ((3 a R , 4 R , 6 S , 6 a R) - 6 - ((R) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (Y - 2) (5 6 5 m g、1 . 5 0 m m o l) の溶液を 5 0 ° で 4 日間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、真空中でコハク色の油状物に濃縮した。油状物を E t O A c 中に再溶解させ、次いで、飽和 N a H C O₃ (水溶液) で洗浄し、M g S O₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、ゲル様固体にした。固体を M T B E 中に懸濁させ、次いで、音波処理し、濾過した。次いで、固体を空気乾燥し、屋内真空下でさらに乾燥して、Y - 3 (3 9 2 m g、収率 7 8 %) を白色の固体として得た。LCMS-ESI(+): 336 [M+1]⁺

¹H NMR

(400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.79 (s, 1 H) 7.33 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 6.67 (d,

J=3.42 Hz, 1 H)

6.11 (s, 1 H) 5.63 (d, J=5.62 Hz, 1H) 5.25 - 5.34 (m, 1 H) 4.40 - 4.48 (m, 1 H)
4.17 (q, J=5.30 Hz, 1 H) 3.67 - 3.86 (m, 2 H) 3.22 (s, 1 H) 2.85 (s, 3 H) 1.42
(s, 3 H) 1.32 - 1.40 (m, 1H) 1.20 (s, 4 H).

【 0 3 4 6 】

ステップ 4 : (3 a S , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル -
7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - カルボアルデヒド (Y - 4) の合成

T H F (5 m L) および水 (2 m L) の 2 : 1 混合物中の (R) - 1 - ((3 a R , 4
S , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d
] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4
- イル) エタン - 1 , 2 - ジオール (Y - 3) (3 9 2 m g 、 1 . 1 m m o l) の溶液に
室温で、N a I O ₄ を添加した。2 時間後に、反応混合物を E t O A c および水で希釈し
、次いで、E t O A c 層をブラインで洗浄し、M g S O ₄ で脱水し、濾過し、次いで、油
状物に濃縮して、粗製の Y - 4 (3 0 0 m g 、収率 9 1 %) を明コハク色の油状物として
得た。LCMS-ESI(+)= 304 [M+1]⁺.

¹H NMR

(400MHz, CD₃OD)

ppm 8.64 (s, 1H), 7.51 (t, J=3.2 Hz, 1H), 6.78 - 6.62 (m, 1H), 6.18 (s, 1H),
5.55 (dd, J=3.4, 5.6 Hz, 1H), 5.34 - 5.16 (m, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 1H), 4.32 -
4.12 (m, 1H), 3.35 (s, 4H), 2.70 (d, J=2.4 Hz, 4H), 1.56 (d, J=2.4 Hz, 4H),
1.40 (s, 3H).

【 0 3 4 7 】

ステップ 5 : (2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 -
d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - (オキサゾール - 5 - イル) テトラヒドロフラン - 3
、4 - ジオール (Y - 5) の合成

M e O H (1 . 1 0 m L) 中の (3 a S , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル -
6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフ
ロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - カルボアルデヒド (Y - 4) (1 0 0 m
g 、 0 . 3 3 0 m m o l) 、 T O S M I C (6 4 . 4 m g 、 0 . 3 3 0 m m o l) および
K ₂ C O ₃ (1 3 7 m g 、 0 . 9 8 9 m m o l) の混合物を 2 時間、8 0 に加熱し、次
いで、油状物に濃縮した。粗製の油状物を P r e p - H P L C によって精製して、5 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) オキサゾール (Y - 5) (4 1 m g 、収率 3 6 %) を明コハク色の油状物として得た。LCMS-ESI(+):343[M+1]⁺.

【 0 3 4 8 】

ステップ 6 : (2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 -
d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - (オキサゾール - 5 - イル) テトラヒドロフラン - 3
、4 - ジオール (Y - 6) の合成

5 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H
- ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 ,
3] ジオキソール - 4 - イル) オキサゾール (Y - 5) (4 1 m g 、 0 . 1 2 m m o l)
を T F A (2 5 0 u l) および水 (3 0 u l) で処理し、次いで、室温で 2 4 時間撪拌し
、油状物に濃縮した。粗製の油状物を S F C によって精製して、Y - 6 (1 9 . 6 m g 、
収率 2 0 %) を固体として得た。LCMS-ESI(+): 303 [M+1]⁺.

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.67

(s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 7.87 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 6.79 (d, J=3.67
Hz, 1 H) 6.31 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 5.66 (d, J=2.69 Hz, 1 H) 5.46 - 5.58 (m, 2 H)

4.94 - 5.06 (m, 1 H) 4.33 (q, J=3.91 Hz, 1 H) 2.66 (s, 3 H).

【 0 3 4 9 】

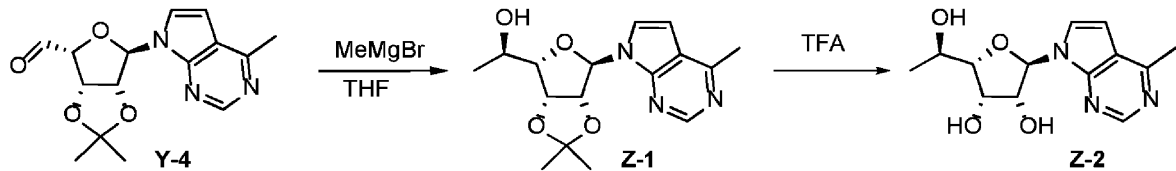
実施例 7 0 (スキーム Z)

(2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (Z - 2)

【 0 3 5 0 】

【 化 5 5 】

スキーム Z



10

(2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (Z - 2) の合成

ドライアイスアセトン浴内で冷却した T H F (0 . 6 7 m L 、 0 . 3 M) 中の (3 a S , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - カルボアルデヒド (Y - 4) (6 0 . 7 m g 、 0 . 2 m m o l) の溶液に、3 . 0 M メチルマグネシウムブロミド (4 0 0 u l 、 1 . 2 0 m m o l) を添加した。2 時間後に、さらなる 3 . 0 M メチルマグネシウムブロミド (4 0 0 u l 、 1 . 2 0 m m o l) を添加し、反応混合物を室温に加温した。さらに 1 9 時間後に、反応混合物を飽和 N H ₄ C l (水溶液) でクエンチし、次いで、水で希釈し、E t O A c で抽出した。E t O A c をブラインで洗浄し、M g S O ₄ で脱水し、濾過し、次いで、油状物に濃縮した。油状物を S i O ₂ カラムクロマトグラフィー (ヘプタン / E t O A c = 6 0 / 4 0 から 0 / 1 0 0 、次いで、E t O A c / M e O H = 1 0 0 / 0 から 7 0 / 3 0) によって精製して、Z - 1 (2 3 m g 、収率 3 6 %) を無色の油状物として得た。油状物 Z - 1 (2 3 m g 、0 . 0 7 2 m m o l) を、T F A (2 5 0 u l) および水 (3 0 u l) の混合物中に溶解させ、次いで、室温で 2 時間撹拌した。反応混合物をトルエン (1 m l) で希釈し、次いで、真空中で濃縮して、赤色の油状物を得た。油状物を、S F C クロマトグラフィーによって精製して、Z - 2 (5 . 4 6 m g 、収率 1 0 %) を得た ; LCMS-APCI (+) : 280 [M + 1] ⁺. ¹H NMR (400 MHz , メタノール-d₄) ppm 8.63 (s , 1 H) 7.63 (d , J = 3.67 Hz , 1 H) 6.76 (d , J = 3.67 Hz , 1 H) 6.25 (d , J = 7.34 Hz , 1 H) 4.95 (dd , J = 7.34 , 4.40 Hz , 1 H) 4.42 (t , J = 3.30 Hz , 1 H) 4.21 (dd , J = 7.70 , 2.57 Hz , 1 H) 4.01 - 4.15 (m , 1 H) 2.72 (s , 3 H) 1.23 (d , J = 6.36 Hz , 3 H) .

20

30

【 0 3 5 1 】

(実施例 7 1) (スキーム A A)

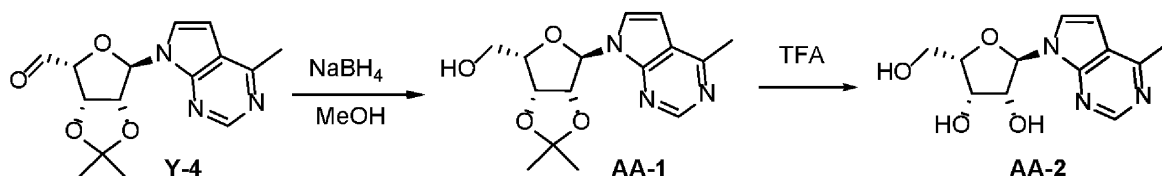
(2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (A - 2)

【 0 3 5 2 】

40

【化 5 6】

スキーム AA



ステップ 1 : ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノール (A A - 1) の合成

MeOH (2 . 4 2 m l) 中の (3 a S , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - カルボアルデヒド (Y - 4) (2 2 0 m g 、 0 . 7 2 5 m m o l) の溶液に室温で、NaBH₄ (3 1 . 1 m g 、 0 . 7 9 8 m m o l) を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで、水でクエンチし、濃縮して、MeOH を除去した。残渣を EtOAc 中に再溶解させ、次いで、EtOAc を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、次いで、油状物に濃縮した。粗製の油状物を、SiO₂ クロマトグラフィー (7 分間で 5 0 ~ 1 0 0 % EtOAc - ヘプタン、次いで、7 分間で 0 ~ 3 % MeOH - EtOAc) によって精製して、AA - 1 (1 9 2 m g 、収率 8 7 %) を無色の油状物として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) ppm 8 . 81 (s ,

1H), 7.35 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.62 (d, J=5.9 Hz, 1H), 5.31 (dd, J=3.9, 5.9 Hz, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 1H), 4.05 - 3.88 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)

【 0 3 5 3 】

ステップ 2 : (2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (A A - 2) の合成

アルコール AA - 1 (2 4 m g 、 0 . 0 7 9 m m o l) 、 T F A (2 . 7 3 m m o l 、 2 0 9 u L) および H₂O (1 . 3 6 m m o l 、 2 4 . 6 u L) の混合物を室温で攪拌した。1 時間後に、反応混合物を油状物に濃縮した。粗製の油状物を S F C クロマトグラフィーによって精製して、AA - 2 (9 . 3 3 m g 、収率 3 0 %) を白色の固体として得た。LCMS-APCI(+) : 266 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 7.39 (s, 1 H) 6.27 - 6.29 (m, 1 H) 5.47 (d, J=3.42 Hz, 1 H) 4.95 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 3.54 (t, J=5.38 Hz, 1 H) 3.25 - 3.28 (m, 1 H) 3.14 (t, J=3.79 Hz, 1 H) 2.50 - 2.65 (m, 2 H) 1.47 (s, 3 H)

【 0 3 5 4 】

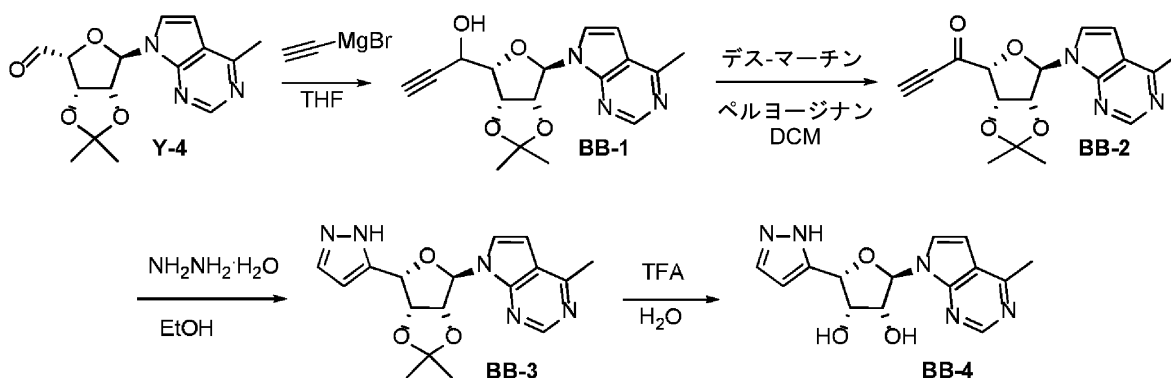
(実施例 7 2) (スキーム B B)

(2 R , 3 R , 4 S , 5 S) - 2 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (B B - 4)

【 0 3 5 5 】

【化 57】

スキーム BB



10

ステップ 1 : 1 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) プロパ - 2 - イン - 1 - オール (B B - 1) の合成

ドライアイスアセトン浴内で冷却した T H F (0 . 6 6 7 m L 、 0 . 3 M) 中の (3 a S , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - カルボアルデヒド (Y - 4) (1 4 1 m g 、 0 . 4 6 5 m m o l) の溶液に、エチニルマグネシウムブロミド (5 . 5 8 m L 、 2 . 7 9 m m o l 、 0 . 5 M) を添加した。反応混合物を室温にゆっくり加温した。45 時間後に、反応混合物をドライアイスアセトン浴内で再び冷却し、次いで、さらなるエチニルマグネシウムブロミド (5 . 5 8 m L 、 2 . 7 9 m m o l 、 0 . 5 M) を添加した。ドライアイスアセトン浴を氷水浴に換えた。さらに 6 時間後に、反応混合物を飽和 N H ₄ C l (水溶液) でクエンチし、水で希釈し、E t O A c で抽出した。合わせた E t O A c をブラインで洗浄し、M g S O ₄ で脱水し、濾過し、次いで、油状物に濃縮した。粗製の油状物を、S i O ₂ クロマトグラフィー (ヘプタン / E t O A c 6 0 / 4 0 ~ 0 / 1 0 0) で 9 分間、次いで、M e O H / E t O A c 0 ~ 3 % M e O H で 5 分間精製して、B B - 1 (7 0 m g 、 収率 4 6 %) を無色の油状物として得た。LCMS-ESI (+) : 330 [M H] ⁺ . ¹ H N M R (400 M H z , クロロホルム - d) p p m 8.61 -

20

30

8.85 (m , 1 H) 7.20 - 7.26 (m , 1 H) 6.48 - 6.69 (m , 1 H) 6.04 (s , 1 H) 5.45 - 5.75 (m , 2 H) 4.67 - 4.84 (m , 1 H) 4.57 (d d , J = 7.09 , 3.67 H z , 1 H) 2.65 - 2.82 (m , 3 H) 1.53 - 1.70 (m , 3 H) 1.33 - 1.49 (m , 3 H)

【 0 3 5 6 】

ステップ 2 : 1 - ((3 a S , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) プロパ - 2 - イン - 1 - オン (B B - 2) の合成

40

D C M (0 . 7 0 8 m L 、 c = 0 . 3 M) 中の 1 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) プロパ - 2 - イン - 1 - オール (B B - 1) (7 0 m g 、 0 . 2 1 m m o l) およびデス - マーチンペルヨージナン (1 0 8 m g 、 0 . 2 5 5 m m o l) の混合物を室温で攪拌した。40 分後に、L C M S は、出発物質が消費されたことを示した。粗製の反応混合物を、S i O ₂ クロマトグラフィー (ヘプタン / E t O A c 6 0 / 4 0 ~ 0 / 1 0 0) によって精製して、B B - 2 (3 7 m g 、 収率 5 3 %) を赤色の固体として得た。LCMS-ESI (+) : 328 [M + 1] ⁺ . ¹ H N M R (400 M H z , クロロホルム - d) p p m 8.77 (s , 1 H) , 7.24 (d , J = 3.7 H z , 1 H) , 6.59 (d , J = 3.7 H z , 1 H) , 6.15 (s , 1 H) , 5.81 - 5.73

50

(m, 1H), 5.62 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.19 (d, J=4.4 Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.41 (s, 3H)

【 0 3 5 7 】

ステップ 3 : (2 R , 3 R , 4 S , 5 S) - 2 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (B B - 2) の合成

E t O H (0 . 3 7 7 m l) 中の 1 - ((3 a S , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) プロパ - 2 - イン - 1 - オン (B B - 2) (3 7 m g , 0 . 1 1 m m o l) の溶液に室温で、ヒドラジーン水和物 (6 . 5 8 u l , 0 . 1 3 6 m m o l) を添加した。7 分後に、L C M S は、出発ケトンが消費されたことを示した。反応混合物を油状物に濃縮し、次いで、S i O ₂ クロマトグラフィー (8 分間でヘプタン / E t O A c 6 / 4 ~ 0 / 1 0 、次いで、M e O H / E t O A c 0 / 1 0 0 ~ 3 / 9 7) によって精製して、7 - ((3 a R , 4 R , 6 S , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (B B - 3) (2 3 m g) を赤色がかった茶色の油状物として得た。LCMS-ESI(+):342[M+1]⁺。

7 - ((3 a R , 4 R , 6 S , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (B B - 3) (2 3 m g) を、T F A (2 0 0 u l) および水 (2 0 u l) の混合物で処理し、次いで、室温で撹拌した。4 時間後に、反応混合物を油状物に濃縮した。粗製の油状物を、S F C クロマトグラフィーによって精製して、B B - 4 (7 . 5 1 m g , 収率 2 2 %) を固体として得た。LCMS-APCI(+):302 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.66 (br. s., 1 H) 7.70 (br. s., 1 H) 7.59 (br. s., 1 H) 6.77 (br. s., 1 H) 6.28 - 6.58 (m, 2 H) 5.76 (br. s., 1 H) 5.18 (br. s., 1 H) 4.42 (br. s., 1 H) 2.73 (br. s., 3 H).

【 0 3 5 8 】

実施例 7 3 (スキーム C C)

(2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((S) - ヒドロキシ (フェニル) メチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (C C - 3)

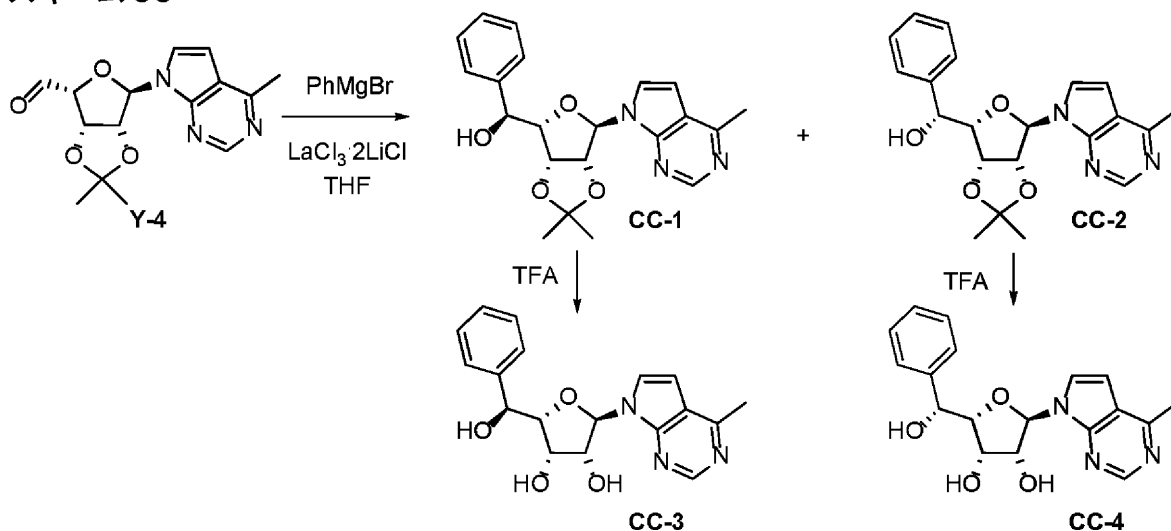
実施例 7 4 (スキーム C C)

(2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((R) - ヒドロキシ (フェニル) メチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (C C - 4)

【 0 3 5 9 】

【化 5 8】

スキーム CC



ステップ 1 : (S) - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) (フェニル) メタノール (C C - 1) およ 20
び (R) - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) (フェニル) メタノール (C C - 2) の合成

氷水浴内で冷却した T H F 中の 0 . 6 M L a C l ₃ · 2 L i C l (4 . 0 1 m l 、 2 . 4 1 m m o l) の溶液に、3 M フェニルマグネシウムブロミド (0 . 7 3 m l 、 2 . 1 9 m m o l) を添加した。混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで、T H F (2 . 1 9 m l) 中の (3 a S , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - カルボアルデヒド (Y - 4) (3 3 2 m g 、 1 . 0 9 m m o l) の 30
溶液を添加した。17 時間後に、反応混合物を飽和 N H ₄ C l (水溶液) でクエンチし、次いで、水および E t O A c で希釈した。水相は、過剰の塩によってエマルジョンのままであった。E t O A c 層を分離し、水層を E t O A c でもう一度抽出した。貯留した E t O A c 層をブラインで洗浄し、M g S O ₄ で脱水し、濾過し、次いで、油状物に濃縮した。粗製の油状物を S i O ₂ クロマトグラフィー (ヘプタン中の 0 ~ 1 0 0 % E t O A c) によって精製して、ジアステレオマーの 1 : 1 混合物 (1 3 0 m g 、収率 3 1 %) を白色の泡状物として得た。

ジアステレオマーを S F C (W h e l k - O 1 (S , S) 4 . 6 × 1 0 0 m m 5 u カラム、2 0 % M e O H 、 1 2 0 バール、4 m L / 分) によって分離して、以下を得た : 白色の固体として C C - 1 (5 6 m g 、収率 1 3 %) LCMS-ESI (+) : 382 [M + 1] ⁺ , >99% de, 40
¹ H NMR

(400 MHz , クロロホルム - d) ppm 7.46 - 7.39 (m , 2 H) , 7.37 - 7.28 (m , 3 H) , 7.12 (d , J = 3.4 Hz ,

1 H) , 6.52 (d , J = 3.7 Hz , 1 H) , 6.05 (s , 1 H) , 5.65 (d , J = 5.9 Hz , 1 H) , 5.38 (dd , J = 3.8 , 5.7 Hz , 1 H) , 5.02 (t , J = 6.4 Hz , 1 H) , 4.59 (dd , J = 3.7 , 7.1 Hz , 1 H) , 3.30 (d , J = 5.9 Hz , 1 H) , 2.71 (s , 3 H) , 1.69 (s , 3 H) , 1.46 (s , 3 H) および白色の固体として C C - 2 (4 1 m g 、収率 1 0 %) LCMS-ESI (+) : 382 [M + 1] ⁺ , 約 98% de ,

¹ H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) ppm 7.40 (d , J = 6.8 Hz , 2 H) , 7.31 - 7.20

(m , 3 H) , 7.12 (br. s. , 1 H) , 6.48 (d , J = 3.4 Hz , 1 H) , 6.01 (s , 1 H) , 5.54 (d , J = 5.6 Hz , 1 H) , 5.07 (d , J = 6.8 Hz , 1 H) , 4.88 (dd , J = 3.4 , 5.6 Hz , 1 H) , 4.43 (dd , J = 3.3 , 7.0 Hz , 1 H) , 2.75 (d , J = 1.2 Hz , 1 H) , 1.59 (s , 3 H) , 1.29 (s , 3 H) 50

【 0 3 6 0 】

ステップ 2 : (2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((S) - ヒドロキシ (フェニル) メチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (C C - 3) の合成

実施例 7 1 (ステップ 2 、 スキーム A A) と同様の様式で、物質 C C - 1 を T F A で処理した。得られた粗製の物質を、S i O₂ クロマトグラフィー (8 分間で 6 0 ~ 1 0 0 % E t O A c - ヘプタン、次いで、8 分間で 0 ~ 5 % M e O H - E t O A c) によって精製して、C C - 3 (1 7 m g 、収率 3 4 %) を白色の固体として得た。LCMS-ESI (+): 342 [M+1]⁺. ¹H NMR (400MHz,

DMSO-d₆) ppm 8.62 (s, 1H),

7.73 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.23 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 6.68 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.18 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.43 - 5.27 (m, 3H), 4.85 (d, J=3.4 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=4.4, 8.8 Hz, 1H), 4.44 (dd, J=2.1, 8.9 Hz, 1H), 4.30 (br. s., 1H), 2.60 (s, 3H)

【 0 3 6 1 】

ステップ 3 : (2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((R) - ヒドロキシ (フェニル) メチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (C C - 4) の合成

実施例 7 1 (ステップ 2 、 スキーム A A) と同様の様式で、物質 C C - 2 を T F A で処理した。得られた粗製の物質を S i O₂ クロマトグラフィー (8 分間で 6 0 ~ 1 0 0 % E t O A c - ヘプタン、次いで、8 分間で 0 ~ 5 % M e O H - E t O A c) によって精製して、C C - 4 (8 m g 、収率 2 0 %) を白色の固体として得た。LCMS-ESI (+): 342 [M+1]⁺. ¹H NMR (400MHz,

DMSO-d₆) ppm 8.67 (s, 1H),

7.83 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 6.77 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.30 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.52 (br. s., 1H), 5.29 - 5.16 (m, 2H), 4.86 (dd, J=3.5, 7.9 Hz, 1H), 4.79 (br. s., 1H), 4.40 (dd, J=2.2, 8.1 Hz, 1H), 3.65 (br. s., 1H), 2.66 (s, 3H)

【 0 3 6 2 】

(実施例 7 5) (スキーム D D)

(2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((S) - (4 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (D D - 3)

(実施例 7 6) (スキーム D D)

(2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((R) - (4 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (D D - 4)

【 0 3 6 3 】

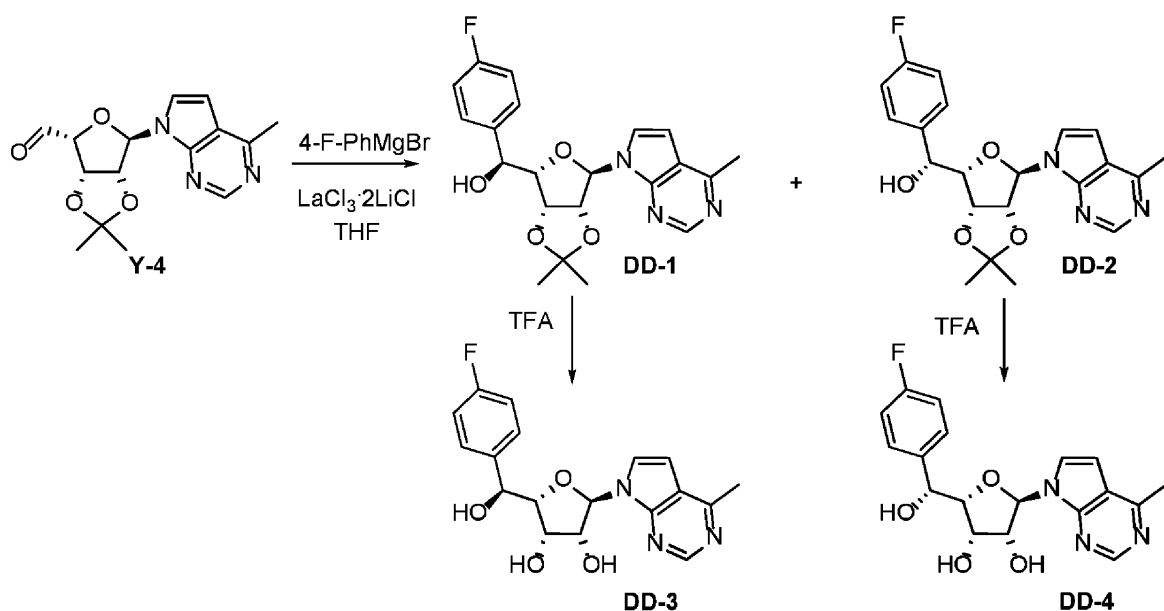
10

20

30

【化 5 9】

スキーム DD



10

ステップ 1 : (S) - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) (4 - フルオロフェニル) メタノール (D D - 1) および (R) - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) (4 - フルオロフェニル) メタノール (D D - 2) の合成。

20

化合物を、CC - 1 および CC - 2 (スキーム CC) と同様の方法で、フェニルマグネシウムブロミドの代わりに 4 - F - フェニルマグネシウムブロミドを使用して調製した。ジアステレオマーを、SFC (Chiralpak IC - 3 4 . 6 × 1 0 0 mm 3 u カラム、2 0 % MeOH、1 2 0 バール、4 mL / 分) によって分離して、以下を得た :

30

白色の固体として DD - 1 (6 3 mg、収率 1 8 %) LCMS-ESI(+) : 400 [M+1]⁺, >99% de, ¹H NMR

(400MHz, クロロホルム-d) ppm 8.71 (s, 1H), 7.38 (dd, J=5.5, 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.01 (t, J=8.7 Hz, 2H), 6.52 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.64 (d, J=5.9 Hz, 1H), 5.40 (dd, J=3.9, 5.6 Hz, 1H), 5.05 - 4.82 (m, 1H), 4.53 (dd, J=3.8, 7.5 Hz, 1H), 3.25 (d, J=5.6 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.46 (s, 3H) および白色の固体として DD - 2 (5 5 mg、収率 1 5 %) LCMS-ESI(+) : 400 [M+1]⁺, >99% de, ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) ppm 8.69 (br. s., 1H), 7.47 (dd, J=5.5, 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.03 (t, J=8.7 Hz, 2H), 6.57 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.64 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.13 (d, J=7.1 Hz, 1H), 4.97 (dd, J=3.7, 5.6 Hz, 1H), 4.47 (dd, J=3.4, 7.1 Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.67 (s, 4H), 1.38 (s, 3H)

40

【 0 3 6 4 】

ステップ 2 : (2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((S) - (4 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (DD - 3) の合成

実施例 7 1 (ステップ 2、スキーム AA) と同様の様式で、物質 DD - 1 を TFA で処理した。得られた粗製の物質を、SiO₂ クロマトグラフィー (9 分間で 6 0 ~ 1 0 0 % EtOAc - ヘプタン、次いで、5 分間で 0 ~ 5 % MeOH - EtOAc) によって精製

50

して、DD-3 (37 mg、収率66%)を白色の固体として得た。LCMS-ESI(+): 360 [M+1]⁺. ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) ppm 8.61 (br. s., 1H), 7.53 (br. s., 1H), 7.43 (br. s., 2H), 6.99 (t, J=7.9 Hz, 2H), 6.68 (br. s., 1H), 6.27 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.96 (br. s., 2H), 4.57 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.47 (br. s., 1H), 2.68 (br. s., 3H).

【0365】

ステップ3: (2S, 3S, 4R, 5R) - 2 - ((R) - (4 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ)メチル) - 5 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (DD-4) の合成。

実施例71 (ステップ2、スキームAA)と同様の様式で、物質DD-2をTFAで処理した。得られた粗製の物質を、SiO₂クロマトグラフィー (9分間で60~100% EtOAc - ヘプタン、次いで、4分間で0~3% MeOH - EtOAc) によって精製して、DD-4 (26 mg、収率50%)を白色の固体として得た。LCMS-ESI(+): 360 [M+1]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 8.67 (s, 1H), 7.83 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=6.0, 8.2 Hz, 2H), 7.15 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.30 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.46 (br. s., 1H), 5.29 (d, J=4.2 Hz, 1H), 5.19 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.92 - 4.69 (m, 2H), 4.37 (dd, J=2.1, 8.2 Hz, 1H), 3.63 (br. s., 1H), 2.66 (s, 3H), 1.99 (s, 1H)

【0366】

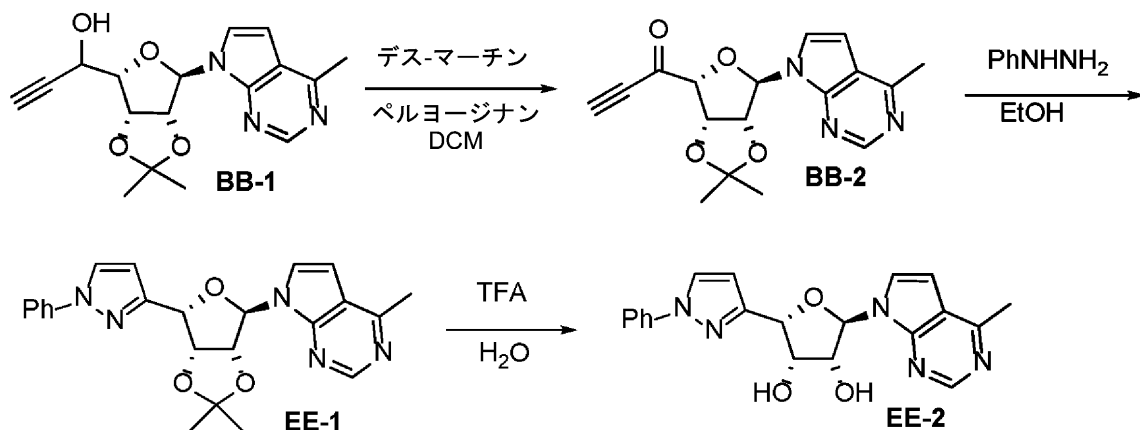
(実施例77) (スキームFF)

(2S, 3S, 4R, 5R) - 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (EE-2)

【0367】

【化60】

スキームEE



ステップ1: 7 - ((3aR, 4R, 6S, 6aR) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)テトラヒドロフラン [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン (EE-1) の合成

DCM (3.0 ml) 中の 1 - ((3aR, 4S, 6R, 6aR) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフラン [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル)プロパ - 2 - イン - 1 - オール (BB-1) (99 mg、0.30 mmol) およびデス - マーチンペルヨージナン (153 mg、0.361 mmol) の溶液を室温で3時間攪拌し、次いで、10% チオ硫酸

ナトリウム（水溶液）でクエンチした。水層をDCMで抽出し、次いで、合わせたDCM層をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、次いで、油状物に濃縮した。粗製の油状物をSiO₂クロマトグラフィー（ヘプタン中の40～100% EtOAc）によって精製して、BB-2を得た。

EtOH（3ml）中のBB-2およびフェニルヒドラジン（33ul、0.331mmol）の混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、油状物に濃縮した。粗製の油状物をSiO₂クロマトグラフィー（ヘプタン中の0～50% EtOAc）によって精製して、EE-1（55mg、収率44%）を黄色の泡状物として得た。LCMS-ESI(+): 418 [M+1]⁺. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) ppm 8.80 (s, 1H), 7.90 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.42 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.28 (br. s., 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 6.71 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.87 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.66 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.42 (dd, J=3.8, 5.5 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)

【0368】

ステップ2: (2S, 3S, 4R, 5R) - 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (EE-2) の合成

実施例71（ステップ2、スキームAA）と同様の様式で、物質EE-1をTFAで処理した。得られた粗製の物質をSiO₂クロマトグラフィー（8分間で60～100% EtOAc - ヘプタン、次いで、6分間で0～3% MeOH - EtOAc）によって精製して、EE-2（34mg、収率73%）を白色の固体として得た。LCMS-ESI(+): 378 [M+1]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 8.69 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.48 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 6.79 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.37 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.68 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.51 (d, J=6.6 Hz, 1H), 5.30 (d, J=4.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J=4.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J=2.7 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)

【0369】

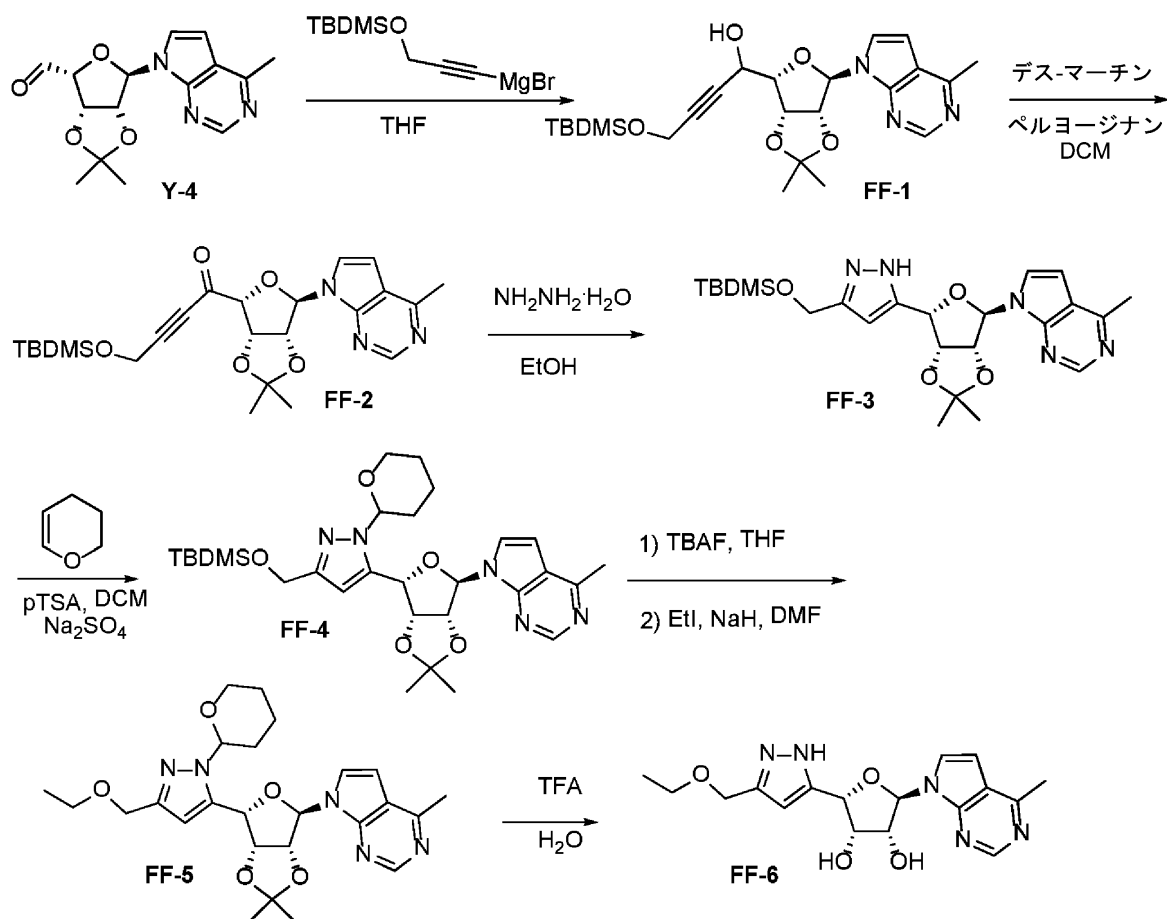
（実施例78）（スキームGG）

(2S, 3S, 4R, 5R) - 2 - (3 - (エトキシメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (FF-6)

【0370】

【化 6 1】

スキーム FF



ステップ 1 : 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) ブタ - 2 - イン - 1 - オール (FF - 1) の合成

BB - 1 (スキーム BB) と同様の様式で、エチニルマグネシウムブロミドの代わりに、(3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロパ - 1 - イン - 1 - イル) マグネシウムブロミドを使用して、化合物 FF - 1 を調製した。(289 mg、収率 62 %)、コハク色のガラス状物として。LCMS-ESI(+): 474 [M+1]⁺. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) ppm 8.74 (s, 1H), 7.20 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.57 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.11 - 5.96 (m, 1H), 5.76 - 5.62 (m, 1H), 5.51 (dd, J=3.8, 5.7 Hz, 1H), 4.87 - 4.68 (m, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.68 - 1.58 (m, 3H), 1.50 - 1.37 (m, 3H), 0.97 - 0.76 (m, 9H), 0.19 - 0.00 (m, 6H)

【 0 3 7 1 】

ステップ 2 : 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - ((3 a S , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) ブタ - 2 - イン - 1 - オン (FF - 2) の合成

BB - 2 (スキーム BB) と同様の様式で、デス - マーチンペルヨージナンを使用して、化合物 FF - 2 を調製して、物質 (195 mg、収率 68 %) をコハク色のガラス状物として得た。LCMS-ESI(+): 472 [M+1]⁺. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) ppm 8.74 (s,

1H), 7.21 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.57 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.79 - 5.71

(m, 1H), 5.63 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.19 (d, J=4.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.18 (s, 6H)

【 0 3 7 2 】

ステップ 3 : 7 - ((3 a R , 4 R , 6 S , 6 a R) - 6 - (3 - (((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (F F - 3) の合成

E t O H (1 . 3 8 m l) 中の 4 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - ((3 a S , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) ブタ - 2 - イン - 1 - オン (F F - 2) (1 9 5 m g 、 0 . 4 1 3 m m o l) の溶液に、ヒドラジン-水和物 (2 2 u l 、 0 . 4 5 5 m m o l) を添加した。反応混合物を 4 時間攪拌し、次いで、油状物に濃縮した。粗製の油状物を S i O₂ クロマトグラフィー (ヘプタン中の 0 ~ 5 0 % E t O A c) によって精製して、F F - 3 (1 2 4 m g 、 収率 6 2 %) を明コハク色の油状物として得た。LCMS-ESI(+): 486 [M+1]⁺. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) ppm 8.77 (s, 1H), 7.23 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.58 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.83 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J=3.2 Hz, 1H), 5.37 (dd, J=3.5, 5.5 Hz, 1H), 4.88 - 4.67 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (d, J=2.2 Hz, 6H)

【 0 3 7 3 】

ステップ 4 : 7 - ((3 a R , 4 R , 6 S , 6 a R) - 6 - (3 - (((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (F F - 4) の合成

D C M (0 . 8 5 m l) 中の 7 - ((3 a R , 4 R , 6 S , 6 a R) - 6 - (3 - (((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (F F - 3) (1 2 4 m g 、 0 . 2 5 5 m m o l) 、 ジヒドロピラン (1 1 6 u l 、 1 . 2 8 m m o l) 、 N a₂ S O₄ (3 0 0 m g 、 2 . 1 1 m m o l) および P T S A (4 m g 、 0 . 0 2 5 5 m m o l) の混合物を室温で 3 1 時間攪拌し、次いで、飽和 N a H C O₃ (水溶液) でクエンチした。D C M 層をブラインで洗浄し、M g S O₄ で脱水し、濾過し、次いで、油状物に濃縮した。粗製の油状物を S i O₂ クロマトグラフィー (0 ~ 7 0 % E t O A c / ヘプタン) によって精製して、F F - 4 (1 0 5 m g 、 収率 7 2 %) を白色の泡状物として得た。LCMS-ESI(+): 570 [M+1]⁺. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) ppm 8.76 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.61 - 6.51 (m, 1H), 6.42 (d, J=3.9 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.90 - 5.75 (m, 1H), 5.57 - 5.36 (m, 2H), 5.33 - 5.22 (m, 1H), 4.86 - 4.62 (m, 2H), 4.16 - 3.92 (m, 1H), 2.82 - 2.60 (m, 3H), 1.42 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.4 Hz, 9H), 0.15 - 0.00 (m, 6H).

【 0 3 7 4 】

ステップ 5 : 7 - ((3 a R , 4 R , 6 S , 6 a R) - 6 - (3 - (エトキシメチル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (F F - 5) の合成

T H F (6 1 4 u l) 中の 7 - ((3 a R , 4 R , 6 S , 6 a R) - 6 - (3 - (((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3

- d] ピリミジン (F F - 4) (1 0 5 m g 、 0 . 1 8 4 m m o l) の溶液に室温で、T H F 中の 1 M T B A F (2 7 6 u l 、 0 . 2 7 6 m m o l) を添加した。10 分後に、反応混合物を油状物に濃縮し、次いで、E t O A c 中で再溶解させた。E t O A c を水、ブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、次いで、油状物に濃縮した。粗製の油状物を D M F (6 1 4 u l) 中に溶解させ、次いで、氷水浴内で冷却した。ヨウ化エチル (5 7 m g 、 0 . 3 6 9 m m o l) を、続いて、N a H (9 m g 、 0 . 2 2 1 m m o l) を添加した。4 時間後に、反応混合物を飽和 N H ₄ C l (水溶液) でクエンチした。混合物を E t O A c で抽出し、次いで、ブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、油状物に濃縮した。粗製の油状物を S i O ₂ クロマトグラフィー (2 0 ~ 8 0 % E t O A c - ヘプタン) によって精製して、F F - 5 (5 0 m g 、 収率 5 6 %) を無色の油状物として得た。LCMS-ESI(+): 484 [M+1]⁺. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) ppm 8.76 (d,

10

J=5.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.57 - 6.52 (m, 1H), 6.48 (d, J=10.0 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.91 - 5.77 (m, 1H), 5.56 - 5.45 (m, 1H), 5.42 (ddd, J=2.4, 4.9, 10.0 Hz, 1H), 5.29 (dd, J=3.7, 5.4 Hz, 1H), 4.72 - 4.42 (m, 2H), 4.11 - 3.94 (m, 1H), 3.71 - 3.56 (m, 1H), 3.48 (qd, J=7.0, 10.6 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.45 - 2.21 (m, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 1H), 1.64 (d, J=2.4 Hz, 5H), 1.41 (d, J=5.4 Hz, 3H), 1.19 (q, J=7.1 Hz, 3H).

【 0 3 7 5 】

ステップ 6 : (2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - (3 - (エトキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (F F - 6) の合成

20

実施例 7 1 (ステップ 2、スキーム A A) と同様の様式で、化合物 F F - 5 を T F A で処理した。得られた粗製の物質を S F C クロマトグラフィーによって精製して、F F - 6 (5 m g 、 収率 1 2 %) を白色の固体として得た。LCMS-ESI(+): 360 [M+1]⁺. ¹H NMR (400MHz,

DMSO-d₆) ppm 8.67 (s, 1H),

7.87 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.31 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.56 (br. s., 1H), 5.01 (br. s., 1H), 4.39 (s, 2H), 4.20 (br. s., 1H), 3.44 (q, J=6.8 Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.11 (t, J=7.0 Hz, 3H).

30

【 0 3 7 6 】

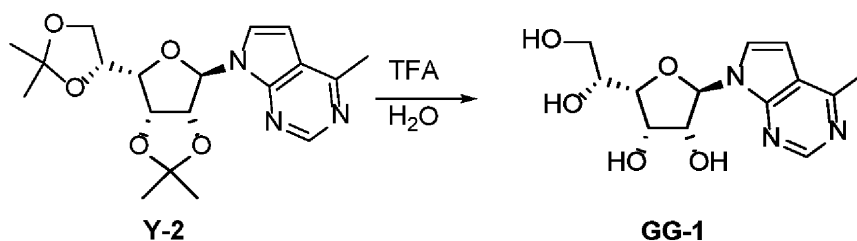
(実施例 7 9) (スキーム H H)

(2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - (1 , 2 - ジヒドロキシエチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (G G - 1)

【 0 3 7 7 】

【 化 6 2 】

スキーム G G



40

(2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - (1 , 2 - ジヒドロキシエチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (G G - 1) の合成

7 - ((3 a R , 4 R , 6 S , 6 a R) - 6 - ((R) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 -

50

ジオキソラン - 4 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (Y - 2) (59 mg , 0 . 16 mmol) 、 TFA (250 μ l) および水 (50 μ l) の混合物を室温で 23 時間攪拌し、次いで、トルエン (1 ml) で希釈し、油状物に濃縮した。粗製の油状物を SFC (Zymor Spher Diol Monol 150 \times 21 . 2 mm カラム、10 ~ 25 % MeOH を用いて、6 % / 分、100 バール、58 mL / 分) によって精製して、(2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - (1 , 2 - ジヒドロキシエチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (GG - 1) (18 mg 、収率 39 %) を固体として得た。LCMS-APCI(+): 296 [M+1]⁺. ¹H NMR (400

10

MHz, メタノール-d₄) ppm 8.69 (s, 1 H) 7.71 (d, J=3.91 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=3.67 Hz, 1 H)

6.33 (d, J=6.85 Hz, 1 H) 4.90 (dd, J=6.85, 4.40 Hz, 1 H) 4.52 (dd, J=6.36, 3.42 Hz, 1 H) 4.40 (t, J=3.79 Hz, 1 H) 4.03 (d, J=5.38 Hz, 1 H) 3.61 - 3.77 (m, 2 H) 2.76 (s, 3 H)

【 0378 】

(実施例 80) (スキーム HH)

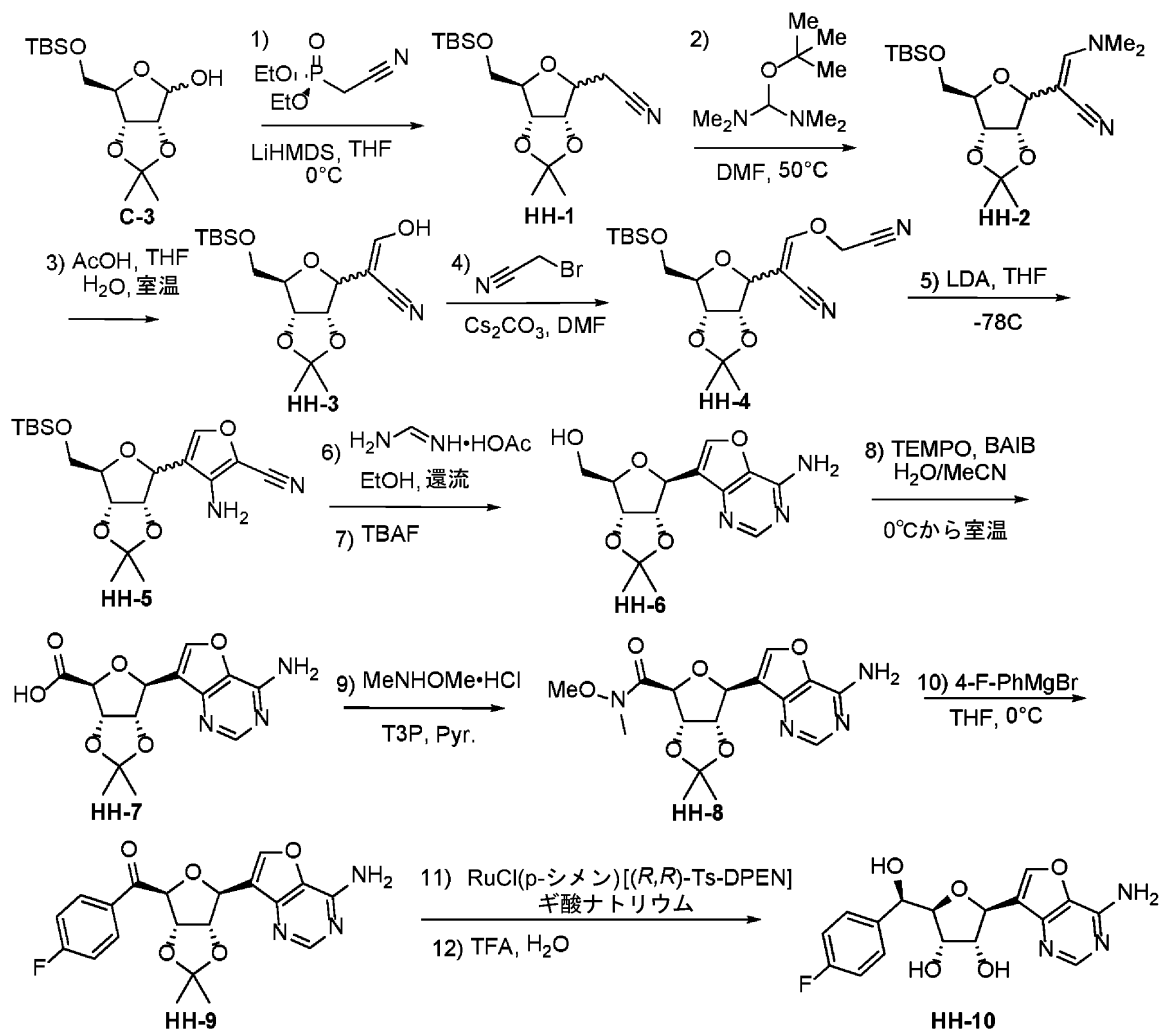
(2 S , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (4 - アミノフロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (4 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (HH - 10)

20

【 0379 】

【化 6 3】

スキーム HH



2 - ((3 a S , 6 R , 6 a R) - 6 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) アセトニトリル (H H - 1) の合成

ステップ 1 : 磁気攪拌棒を備え、アルゴン流下で冷却したオープン乾燥済みの丸底フラスコに、(ジエチルホスホノ)アセトニトリル (1 . 9 1 m L , 1 1 . 8 m m o l) および T H F (1 0 5 m L) を添加した。溶液を 0 に冷却し、L H M D S (1 1 . 8 m L , 1 1 . 8 m m o l 、ヘキサン中 1 M 溶液) を滴下添加した。溶液を 1 時間、0 で攪拌し、続いて、C - 3 (スキーム C) を T H F 中の溶液 (1 0 m L) として滴下添加した。可視化のために K M n O ₄ 染色液を用いる T L C によって、反応をモニターした。1 . 5 時間後に、反応は完了したと考えられた。反応物を、水 / 氷混合物 (約 2 5 0 m L) に添加することによって逆クエンチし、溶液を E t O A c で分液漏斗に移した。相を分離し、生成物を E t O A c の 3 ポーション (約 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (M g S O ₄) 、濾過し、真空下で濃縮した。粗製の残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (5 0 g S i O ₂ 、 B i o t a g e 、 1 0 0 % H e p t . から 1 5 % E t O A c / H e p t . へ、2 7 m L 画分) によって精製して、化合物 H H - 1 (3 . 1 4 g 、 9 7 %) を無色の油状物として、約 2 . 5 : 1 の環化 : 非環化生成物の比で得た。混合物をさらに精製せずに次のステップにおいて使用した。¹H NMR, 環化生成物の積分値 (4 0 0 M H z , クロロホルム-d) ppm 4.68-4.75 (m , 1 H) , 4.39-4.49 (m , 1 H) , 4.11-4.24 (m , 2 H) , 3.74 (d d , J = 2.32 , 7.83 H z , 1 H) , 3.67 (s , 1 H) , 2.70 (d d , J = 4.03 , 6.11 H z , 1 H) , 2.66 (d , J = 6.72 H z , 1 H) , 1.55 (b r . s . , 3 H) , 1.36 (s , 3 H) ,

0.86-0.92 (m, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H). ¹H NMR, 非環化生成物の積分値 (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.03 (dd, J=3.85, 16.20 Hz, 1H), 5.75 (dd, J=2.02, 16.20 Hz, 1H), 4.86 (d, J=5.99 Hz, 1H), 4.81-4.84 (m, 1H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.78 (d, J=3.06 Hz, 1H), 3.75 (d, J=1.47 Hz, 1H), 3.43-3.51 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.10 (s, 3H).

【0380】

3 - アミノ - 4 - ((3 a S , 6 R , 6 a R) - 6 - (((t e r t - ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ - [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル)フラン - 2 - カルボニトリル (H H - 5) の合成

ステップ2: 磁気攪拌棒を備え、H H - 1 (1 . 2 8 g , 3 . 9 1 m m o l) を含有する丸底フラスコに、DMF (2 0 m L) および t - ブトキシ - ビス (ジメチルアミノ) - メタン (6 m L , 2 9 . 1 m m o l) を添加した。フラスコを砂浴に入れ、70時間、50 で加熱した。フラスコを砂浴から取り出し、室温に冷却した。反応物をMTBEで分液漏斗に移し、溶液を3ポーションの水、1ポーションのブラインで洗浄し、乾燥し (M g S O ₄) 、濾過し、真空下で濃縮して、粗製の生成物H H - 2 (1 . 5 g) をオレンジ色の粘稠性油状物として得た。粗製の物質をさらに精製せずに次のステップにおいて使用した。

【0381】

ステップ3: 磁気攪拌棒を備え、粗製のH H - 2 (1 . 5 0 g) を含有する丸底フラスコに、水 (3 0 m L) および酢酸 (0 . 9 m L) を添加した。反応物を室温で4時間攪拌し、追加のアリコットの酢酸 (0 . 9 m L) を添加した。反応物をさらに24時間攪拌し、別のアリコットの酢酸 (1 . 8 m L) を添加した。さらに22時間攪拌した後に、反応物を、EtOAcで分液漏斗に移した。溶液を、1ポーションの水、2ポーションの半飽和NaHCO₃水溶液、1ポーションのブラインで洗浄し、乾燥し (M g S O ₄) 、濾過し、真空下で濃縮して、粗製の生成物H H - 3 (1 . 2 1 g) を黄色の油状物として得た。粗製の物質をさらに精製せずに次のステップにおいて使用した。

【0382】

ステップ4: 磁気攪拌棒を備え、粗製のH H - 3 (1 . 2 1 g) を含有する丸底フラスコに、DMF (4 0 m L) 、炭酸セシウム (1 . 3 3 g , 4 . 0 8 m m o l) 、およびプロモアセトニトリル (0 . 2 8 m L , 4 . 0 8 m m o l) を添加した。反応物を室温で攪拌し、可視化のためにKMnO₄染色液を用いるTLCによってモニターした。2時間後に、反応は、完了したと考えられた。反応物を、水でクエンチし、EtOAcで分液漏斗に移した。相を分離し、有機相を2ポーションの水および1ポーションのブラインで洗浄した。水相をEtOAcで逆抽出し、合わせた有機相を乾燥し (M g S O ₄) 、濾過し、真空下で濃縮した。粗製の残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (5 0 g S i O ₂ 、Biotage、100%Hept. から40%EtOAc/Hept. へ、21mL画分) によって精製して、所望の生成物H H - 4 (0 . 7 1 g) を淡黄色の油状物として得た。所望の生成物を異性体の混合物として得、これを、さらに精製せずに次のステップにおいて使用した。

【0383】

ステップ5: 磁気攪拌棒を備え、H H - 4 (0 . 7 1 g , 1 . 8 0 m m o l) を含有する丸底フラスコに、THF (4 5 m L) を添加した。溶液を - 7 8 に冷却し、続いて、LDA (4 . 5 m L , 9 . 0 0 m m o l 、THF/n - ヘプタン/エチルベンゼン中の2M溶液) を滴下添加した。溶液を - 7 8 で3時間攪拌した。反応物を - 7 8 で、半飽和NH₄Cl水溶液 (1 0 0 m L) でクエンチし、EtOAcで分液漏斗に移した。相を分離し、水相を3ポーションのEtOAcで抽出した。合わせた有機相を乾燥し (M g S O ₄) 、濾過し、真空下で濃縮した。粗製の残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 0 g S i O ₂ 、Biotage、100%Hept. から30%EtOAc/Hept. へ、9mL画分) によって精製して、化合物H H - 5 (3 2 2 m g , 4ステップで21%) をオレンジ色の粘稠性油状物として得た。生成物を、ベータ異性体が優勢なアノ

10

20

30

40

50

マーの約 3 : 1 混合物として単離した。LCMS [M+H] 395; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.09 (s, 3 H) 0.12 (s, 3 H) 0.91 (s, 9 H) 1.37 (s, 3 H) 1.51 (s, 3 H, 副ジアステレオマー) 1.59 (s, 3 H) 3.83 (dd, J=11.37, 2.45 Hz, 2 H) 3.91 (dd, J=11.37, 2.45 Hz, 1 H) 4.15 (q, J=2.57, Hz, 1 H) 4.20 - 4.23 (m, 1 H, 副ジアステレオマー) 4.62 (t, J=6.24 Hz, 1 H) 4.75 (d, J=5.75 Hz, 1 H) 4.81 (dd, J=6.72, 3.42 Hz, 2 H) 4.83 (d, J=4.03 Hz, 1 H, 副ジアステレオマー) 4.92 (d, J=5.99 Hz, 1 H, 副ジアステレオマー) 5.14 (d, J=4.03 Hz, 1 H, 副ジアステレオマー) 7.22 (s, 1 H) 7.25 (s, 1 H, 副ジアステレオマー).

10

【 0 3 8 4 】

((3 a R , 4 R , 6 S , 6 a S) - 6 - (4 - アミノフロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノール (H H - 6) の合成

ステップ 6 : 磁気攪拌棒を備え、H H - 5 (3 2 2 m g , 0 . 8 1 6 m m o l) を含有するマイクロ波バイアルに、ホルムアミジン酢酸塩 (2 . 5 5 g , 2 4 . 5 m m o l) およびエタノール (1 0 m L) を添加した。バイアルをテフロンキャップで密閉し、加熱ブロック内に入れ、3 日間、9 0 で加熱した。フラスコを加熱ブロックから取り外し、室温に冷却した。反応物を水でクエンチし、E t O A c で分液漏斗に移した。相を分離し、水相を 3 ポーションの E t O A c で抽出した。合わせた有機相を 1 ポーションのブラインで洗浄した。合わせた有機相を乾燥し (M g S O ₄)、濾過し、真空下で濃縮して、所望の生成物 (2 5 0 m g) を、多少の脱シリル化副生成物を含有する茶色の油状物として得た。

20

【 0 3 8 5 】

ステップ 7 : 粗製の混合物を T H F (4 . 0 m L) に溶解させ、続いて、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1 . 2 2 m L , 1 . 2 2 m m o l , T H F 中の 1 M 溶液) を滴下添加した。反応物を室温で 2 1 時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (2 5 g S i O ₂ , B i o t a g e , 1 0 0 % H e p t . から 1 0 0 % E t O A c , 1 0 % M e O H / E t O A c へ , 1 5 m L 画分) によって精製して、メジャーなアノマー (H H - 6) (9 7 m g , 2 ステップで 3 9 %) をオレンジ色のゴム状物として得た。マイナーなアノマー (4 0 . 9 m g , 2 ステップで 1 6 %) もオレンジ色のゴム状物として単離した。LCMS [M+H] 308; ¹H NMR (アノマー) (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.43 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.89 (br.

30

s., 2H), 5.05 (dd, J=0.92, 5.81 Hz, 1H), 5.00 (d, J=6.24 Hz, 1H), 4.89 (t, J=5.99 Hz, 1H), 4.45-4.49 (m, 1H), 3.97 (dd, J=1.59, 12.59 Hz, 1H), 3.77 (dd, J=1.53, 12.53 Hz, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.37 (s, 3H). ¹H NMR (アノマー) (400 MHz, クロロホルム-d)

ppm 8.40 (br. s., 1H), 8.01

(s, 1H), 5.86 (br. s., 2H), 5.39 (d, J=3.06 Hz, 1H), 5.01 (dd, J=3.79, 5.50 Hz, 1H), 4.87 (d, J=5.87 Hz, 1H), 4.27 (t, J=4.40 Hz, 1H), 3.72-3.87 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

40

【 0 3 8 6 】

(3 a S , 4 S , 6 S , 6 a S) - 6 - (4 - アミノフロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - カルボン酸 (H H - 7) の合成

ステップ 8 : 攪拌棒を備え、H H - 6 (9 7 . 0 m g , 0 . 3 1 6 m m o l) を含有する円錐底フラスコに、アセトニトリル (2 . 8 m L) および水 (0 . 7 m L) を添加した。溶液を 0 に冷却し、ジアセトキシードソベンゼン (2 2 4 m g , 0 . 6 9 4 m m o l) を添加し、続いて、T E M P O (9 . 8 6 m g , 0 . 0 6 3 m m o l) を添加した。溶液を 0 で 3 0 分間攪拌し、次いで、氷浴を取り外した。溶液を室温に徐々に加温した

50

。反応物を室温で20時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮し、粗製の残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(10g SiO₂、Biotage、100%Hept.から10%MeOH/EtOAcへ、9mL画分)によって精製して、化合物HH-7(75.9mg、75%)を淡黄色の固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 322; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.41 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 5.27 (d, J=4.52 Hz, 1H), 5.03 (dd, J=2.45, 5.87 Hz, 1H), 4.59 (d, J=2.32 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

【0387】

(3aS, 4S, 6S, 6aS) - 6 - (4 - アミノフロ[3, 2-d]ピリミジン - 7 - イル) - N - メトキシ - N, 2, 2 - トリメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキサール - 4 - カルボキサミド(HH-8)の合成

ステップ9: 磁気攪拌棒を備え、HH-7(75.9mg、0.236mmol)を含有する4ドラムバイアルに、ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド(26.5mg、0.272mmol)、EtOAc(0.33mL)およびピリジン(0.11mL)を添加した。溶液を0℃に冷却し、続いて、1 - プロパンホスホン酸無水物(0.3mL、0.500mmol、EtOAc中の50重量%溶液)を添加した。反応物を0℃で4時間攪拌した。反応物を20%クエン酸水溶液0.42mLでクエンチし、バイアルの内容物を3ポートのEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を1ポートの半飽和NaHCO₃水溶液、1ポートの半飽和ブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。水相を合わせ、3ポートの3:1のCHCl₃/i-PrOHで逆抽出した。第2のラウンドの有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、第1のラウンドの抽出物と合わせ、真空下で濃縮した。粗製の残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(10g SiO₂、Biotage、100%Hept.から100%EtOAc、10%MeOH/EtOAcへ、9mL画分)によって精製して、少量の不純物で汚染された所望の生成物を得た。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(10g SiO₂、Biotage、100%ヘプタンから10%MeOH/EtOAcへ、9mL画分)に再び掛けて、化合物HH-8(29.2mg、34%)を無色のガラス状物として得た。LCMS [M+H]⁺ 365; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.48 (s,

1H), 7.96 (s, 1H), 5.71 (br. s., 2H), 5.46 (s, 1H), 4.98-5.20 (m, 3H), 3.77 (br. s., 3H), 3.22 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

【0388】

(2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - (4 - アミノフロ[3, 2-d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (4 - フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール(HH-10)の合成

ステップ10: 磁気攪拌棒を備え、HH-8(29.2mg、0.080mmol)を含有するオープン乾燥済みの反応バイアルに、THF(0.4mL)を添加した。溶液を0℃に冷却し、続いて、4 - フルオロフェニルマグネシウムブロミド(0.16mL、0.160mmol、THF中の1M溶液)を滴下添加した。溶液を0℃で2時間攪拌し、追加のアリコットの4 - フルオロフェニルマグネシウムブロミド(0.16mL、0.160mmol、THF中の1M溶液)を添加した。溶液を0℃でさらに1時間攪拌した。反応物を0℃で、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、水でさらに希釈した。溶液に、EtOAcを添加し、相をピペットによって分離した。水相を2ポートのEtOAcで抽出した。有機抽出物を合わせ、MgSO₄の床上で濾過し、塩を複数の少量ポートのEtOAcで洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、HH-9(32mg)を、少量の不純物で汚染された淡黄色固体として得た。粗製の物質をさらに精製せずに、次のステップにおいて使用した。LCMS [M+H]⁺ 400; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.12 (br.

s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (dd, J=5.44, 8.86 Hz, 2H), 7.36 (dd, J=5.56, 8.50 Hz, 2H), 5.52 (dd, J=2.02, 6.05 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.30 (br. s, 1H), 5.23

(d, J=5.99 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.43 (s, 3H).

【0389】

ステップ11：磁気攪拌棒を備え、粗製のHH-9 (32 mg, 0.080 mmol) を含有する円錐底フラスコに、ギ酸ナトリウム (218 mg, 3.20 mmol) および RuCl (p-シメン) [(R,R)-Ts-DPEN] (5.1 mg, 0.008 mmol) を添加した。フラスコをアルゴンでパージし、続いて、脱気されたEtOAc (0.33 mL) および水 (1.34 mL) を添加した。反応物を室温で30分間攪拌し、追加のポーションのEtOAc (1.0 mL) を、溶解性を改善するために添加した。反応物を室温で13時間攪拌し続けた。反応物を真空下で濃縮し、粗製の生成物の水溶液をさらに精製せずに、次のステップにおいて使用した。LCMS分析は、d.r. が約2:1であることを示す。

10

【0390】

ステップ12：粗製の生成物の水溶液を含有する円錐底フラスコに、トリフルオロ酢酸 (2.0 mL) を添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、続いて、真空下で濃縮した。残渣をメタノール (5 mL) に溶解させ、真空下で再濃縮した。このプロセスを、さらに3回繰り返した。残渣を分取HPLC (Lux Cellulose-1 4.6 x 100 mm 3 uカラム、25% MeOH、120 パール、4 mL/分) によって精製して、ジアステレオマーを分離して、表題化合物JJ-10 (メジャーなジアステレオマー、17.02 mg) を、少量の不純物を含有する白色の固体として得た。物質をイオン交換クロマトグラフィー (Varian SCX 20 cc 5 g, 100% MeOH から 100% 7N NH₃ / MeOH へ) によって再精製して、化合物HH-10 (7.5 mg, 3ステップで26%、99% de) を白色の固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 362; [¹³C]_D²² = -27.3 (c = 0.1, MeOH); ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.28 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (dd, J=5.56, 8.38 Hz, 2H), 7.10 (t, J=8.86 Hz, 2H), 5.01 (d, J=1.96 Hz, 1H), 4.92 (d, J=8.80 Hz, 1H), 4.51 (dd, J=5.14, 8.68 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=0.98, 2.32 Hz, 1H), 4.15 (d, J=5.14 Hz, 1H).

20

【0391】

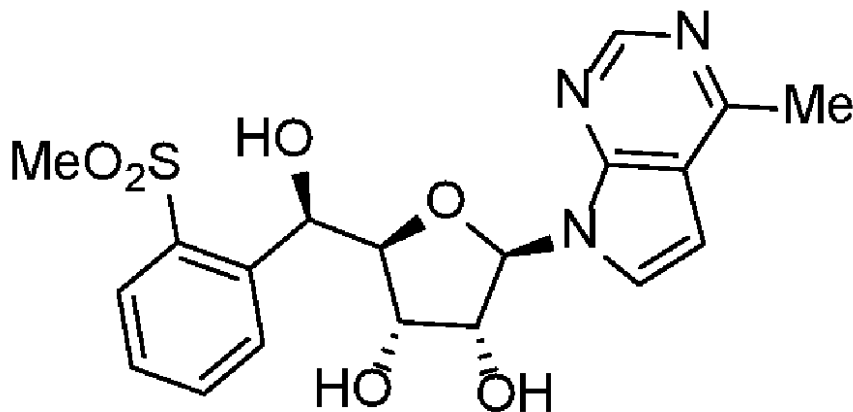
(実施例81)

((3aS, 4S, 6R, 6aR)-2,2-ジメチル-6-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル)(2-(メチルスルホニル)フェニル)メタノン

30

【0392】

【化64】



40

実施例81の合成は、適切なグリニャール試薬を用いて、実施例9 (スキームC) のステップ9~11と同様の手順およびスキームIIにおいて示されている追加の酸化ステップに従った。LCMS [M+1]⁺ 442; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.67 - 8.64 (m, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.83 - 7.80 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 6.82 - 6.77

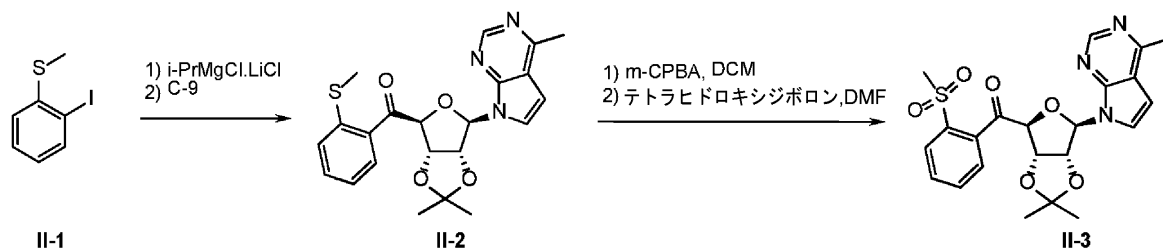
50

(m, 1H), 6.25 - 6.22 (m, 1H), 6.22 - 6.18 (m, 1H), 5.62 - 5.58 (m, 1H), 5.35 - 5.31 (m, 1H), 5.16 - 5.12 (m, 1H), 4.57 - 4.50 (m, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 4.24 - 4.20 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

【0393】

【化65】

スキームII



10

ステップ1: ((3aS, 4S, 6R, 6aR) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) (2 - (メチルチオ)フェニル)メタノン (II - 2) の合成

無水THF (8 mL) 中の 2 - ヨードチオアニソール (500 mg、2 mmol) の溶液に、iPrMgCl.LiCl (1.54 mL、2 mmol、1.3 M) を -60 で添加した。混合物を -60 で20分間撹拌した。混合物は、薄黄色に変化した。THF (2 mL) 中の C-9 (200 mg、0.552 mmol) を添加した。混合物を -60 で30分間撹拌した。混合物をゆっくり室温 (15) に加温し、次いで、30分間、室温 (15) にした。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) は、SMの大部分が消費され、良好なスポットが形成したことを示した。混合物をNH₄Cl水溶液 (5 mL) でクエンチした。混合物をEtOAc (5 mL × 2) で抽出した。抽出物を真空中で濃縮して、粗製物 (400 mg) を得た。粗製の物質を、石油エーテル中のEtOAc 0 ~ 100 % で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、II - 2 (130 mg、55.4 %) を黄色のゴム状物として得た。LCMS[M+23]448

20

【0394】

ステップ2: ((3aS, 4S, 6R, 6aR) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) (2 - (メチルスルホニル)フェニル)メタノン (II - 3) の合成

DCM (10 mL) 中の II - 2 (130 mg、0.306 mmol) の溶液に、m-CPBA (248 mg、1.22 mmol) を室温 (15) で添加した。混合物を室温 (15) で20時間撹拌した。LCMSは、メインのピークが474 (M+16+1) であり、N - オキシドが形成したことを示した。混合物を真空中で濃縮乾固した。残渣をDMF (10 mL) 中に、続いて、テトラヒドロキシジボロン (164 mg、1.83 mmol) 中に溶解させた。混合物を室温 (15) で20分間撹拌した。LCMSは、所望の化合物が形成したことを示した。混合物を水 (20 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮して、粗製物 (500 mg) を得た。粗製物を石油エーテル中のEtOAc 0 ~ 100 % で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、II - 3 (130 mg、93 %) を白色の固体として得た。LCMS [M+1] 458; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.76 (s, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.57 (td, J=2.1, 4.8 Hz, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.34 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.47 (dd, J=2.8, 6.3 Hz, 1H), 5.25 (d, J=3.0 Hz, 1H), 5.16 (dd, J=3.0, 6.3 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.68 (br. s., 3H), 1.67 (s, 3H), 1.39 (s, 3H)

30

40

50

【 0 3 9 5 】

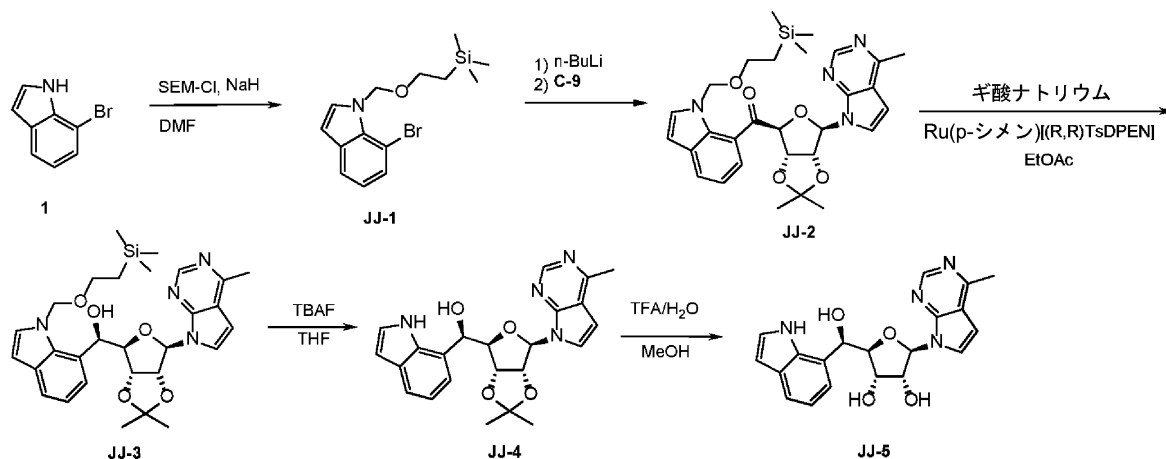
(実施例 8 2)

(2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((R) - ヒドロキシ (1 H - インドール - 7 - イル) メチル) - 5 - ((4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (J J - 5)

【 0 3 9 6 】

【 化 6 6 】

スキーム JJ



ステップ 1 : 7 - ブロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドール (J J - 1) の合成

無水 DMF (20 mL) 中の 7 - ブロモインドール (1.9 g、9.692 mmol) の溶液に、60 % NaH (581 mg、14.5 mmol) を 0 で添加した。混合物を 0 で 30 分間撹拌した。SEM-Cl (1.78 g、10.7 mmol) を 0 で添加した。混合物を室温 (15) で 20 時間撹拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 8 : 1) は、SM の大部分が消費され、良好なスポットが形成したことを示した。混合物を水 (40 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮して、粗製物 (3 g) を得た。粗製物を、石油エーテル中の EtOAc 0 ~ 10 % で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、JJ-1 (2.3 g、72.7 %) を無色の油状物として得た。HNMR は、SM の約 10 % が残留していることを示した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.56 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.53 (d, J=3.3 Hz, 1H), 5.88 - 5.83 (m, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 0.94 - 0.87 (m, 2H), -0.04 - -0.10 (m, 9H)

【 0 3 9 7 】

ステップ 2 : ((3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - インドール - 7 - イル) メタノン (J J - 2) の合成

無水 THF (6 mL) 中の JJ-1 (661 mg、2.03 mmol) の無色の溶液に、2.5 M n-BuLi (0.891 mL、2.23 mmol) を - 85 ~ - 90 で 10 分かけて添加した。得られたやや黄色の溶液を - 85 ~ - 90 で 1 時間撹拌し、その際、多少の固体が形成した。白色の懸濁液に、無水 THF (2 mL) 中の C-9 (200 mg、0.552 mmol) の溶液を - 85 で添加した。混合物を - 85 で 2 時間撹拌し、次いで、NH₄Cl 水溶液でクエンチした。LCMS は、C-9 の大部分が消費され、所望の化合物が観察されたことを示した。混合物を EtOAc (5 mL × 2) で抽出した。抽出物を真空中で濃縮して、粗製物 (400 mg) を得た。粗製物を石油エー

ル中のEtOAc 0 ~ 100%で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、JJ-2 (80 mg、26.4%)を黄色の固体として得た。LCMS[M+23]571

【0398】

ステップ3: (R) - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) (1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - インドール - 7 - イル)メタノール(JJ-3)の合成

スキームCのステップ10と同様の様式で、化合物JJ-2を還元に供して、JJ-3を得た。LCMS[M+23]573

【0399】

ステップ4: (R) - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) (1H - インドール - 7 - イル)メタノール(JJ-4)

THF (2 mL)中のJJ-3 (60 mg、0.109 mmol)の溶液に、TBAF (2 g)を添加し、混合物を60 で週末にわたって撹拌した。LCMSは、SMの大部分が消費され、メインのピークが所望の化合物であることを示した。混合物をEtOAc (30 mL)で希釈し、水(20 mL x 3)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮して、粗製のJJ-4 (24 mg、52.4%)を黄色の固体として得、そのまま次のステップにおいて使用した。LCMS[M+1]421

【0400】

ステップ5: (2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - ((R) - ヒドロキシ(1H - インドール - 7 - イル)メチル) - 5 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール(JJ-5)の合成

同様の様式(ステップ10、スキームC)で、化合物JJ-4を脱保護条件に供して、JJ-5を得た。LCMS [M+1] 381; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.71 (br. s., 1H), 7.53 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 6.74 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.38 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.73 (dd, J=5.3, 7.3 Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.38 (dd, J=1.6, 5.1 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H)

【0401】

(実施例83)

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (4 - アミノ - 5 - フルオロ - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル)(ヒドロキシ)メチル)テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール

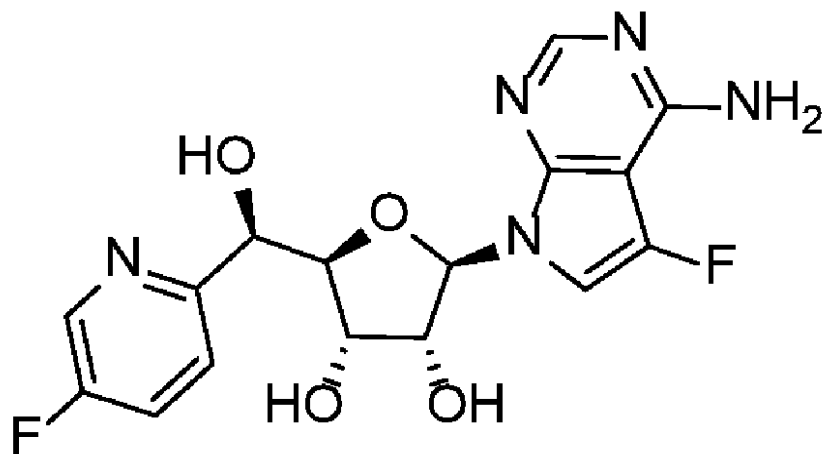
【0402】

10

20

30

【化 6 7】



10

表題化合物（実施例 8 3）を、実施例 6 0（スキーム R）と同様に調製したが、その際、3, 4 - ジフルオロフェニルマグネシウムブロミドの代わりに、3 - フルオロ - 2 - ピリジルマグネシウムクロリドを代用した。LCMS [M+23] 402; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

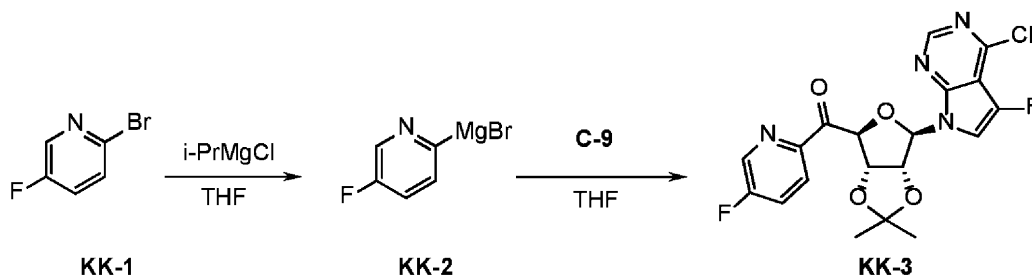
ppm 8.54 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74 (dt, J=2.9, 8.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=4.8, 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.05 (br. s., 2H), 6.46 (d, J=4.3 Hz, 1H), 6.02 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.24 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.97 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.82 (t, J=3.9 Hz, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 4.27 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.01 (t, J=3.9 Hz, 1H)

20

【 0 4 0 3】

【化 6 8】

スキーム KK



30

ステップ 1：（5 - フルオロピリジン - 2 - イル）マグネシウムブロミド（KK - 2）の合成

無水 THF（10 mL）中の 2 - ブロモ - フルオロピリジン（1 g、5.68 mmol）の薄黄色の溶液に、i-PrMgCl・LiCl（THF 中 1.3 M、4.37 mL、5.68 mmol）を 0℃ で添加した。混合物を室温（20℃）で 2 時間撹拌した。反応物は明色から暗色に変化した。アリコートをアセトンでクエンチすると、TLC（石油エーテル/EtOAc = 3 : 1）は、SM の大部分が消費され、高い極性を有する良好なスポットが形成したことを示した。混合物をそのまま次のステップにおいて使用した。

40

【 0 4 0 4】

ステップ 2：（（3aS, 4S, 6R, 6aR）- 6 - （4 - クロロ - 5 - フルオロ - 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フロ[3, 4-d][1, 3]ジオキサール - 4 - イル）（5 - フルオロピリジン - 2 - イル）メタノン（KK - 3）

無水 THF（2 mL）中の C - 9（100 mg、0.250 mmol）の溶液に、2（THF 中約 0.386 M、新たに調製、1.29 mL、0.499 mmol）を 0℃ で添加した。混合物を室温（20℃）で 2 時間撹拌した。LCMS は、SM の大部分が消費さ

50

れ、メインのピークが所望の化合物であることを示した。混合物を NH_4Cl 水溶液 (5 mL) でクエンチし、 EtOAc (3 mL \times 3) で抽出した。抽出物を Na_2SO_4 で脱水し、真空中で濃縮して、粗製物 (128 mg) を得、そのまま次のステップにおいて使用した。LCMS [M+1] 437

【0405】

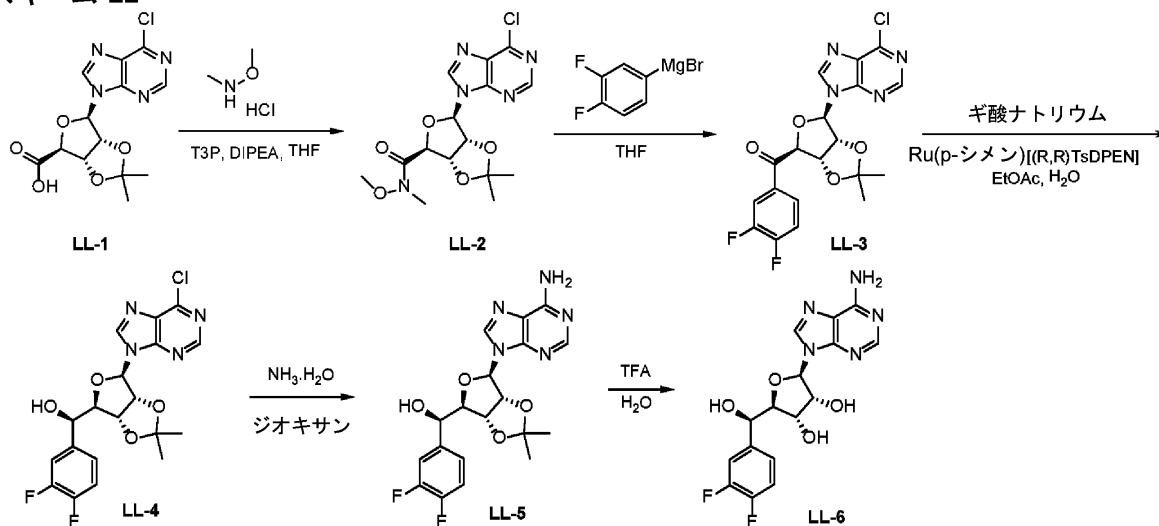
(実施例 84)

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 5 - ((R) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (LL - 6)

【0406】

【化 69】

スキーム LL



ステップ 1 : (3aS, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (6 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - N - メトキシ - N, 2, 2 - トリメチルテトラヒドロフラン [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - カルボキサミド (LL - 2)

THF (20 mL) 中の LL - 1 (Biorganic and Medicinal Chemistry、2006、14、1618 ~ 1629) (1.00 g、2.93 mmol) および N, O - ジメチルヒドロキシルアミン HCl (429 mg、4.40 mmol) の懸濁液に、DIPEA (1.14 g、8.80 mmol) および 50% T3P (2.80 g、2.57 mL、4.40 mmol) を室温 (12) で添加した。得られた無色の溶液を室温 (12) で 20 時間攪拌した。TLC (DCM : MeOH = 10 : 1、UV) は、SM の大部分が消費され、良好なスポットが形成したことを示した。混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、 NH_4Cl 水溶液 (50 mL)、 NaHCO_3 水溶液 (50 mL)、ブライン (50 mL \times 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、真空中で濃縮して、残渣 (1.35 g) を黄色の油状物として得た。残渣を、(MeOH : DCM、0 ~ 10%) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、LL - 2 (1.10 g、97.7%) を黄色の油状物として得た。LCMS [M+23] 406; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 8.75 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.46 (m, 1H), 5.43 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.30 - 5.27 (m, 1H), 5.23 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)

【0407】

ステップ 2 : ((3aS, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (6 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフラン [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) (3, 4 - ジフルオロフェニル) メタノン (LL - 3)

無水 THF (19.5 mL) 中の LL - 2 (500 mg、1.30 mmol) のやや黄

10

20

30

40

50

色の溶液に、3, 4 - ジフルオロフェニルマグネシウムブロミド (THF 中 0.5 M、4.95 mL、2.48 mmol) を 5 で添加した。添加の後に、混合物を 5 で 10 分間攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1、UV) は、SM の大部分が消費され、良好な UV スポットが形成したことを示した。混合物を氷浴内で NH₄Cl 水溶液 (40 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮して、粗製の LL-3 (800 mg、141%、純度：70%) を黄色のゴム状物として得、そのまま次のステップにおいて使用した。LCMS[M+1] 437

【0408】

ステップ 3 : (R) - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (6 - クロロ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) (3, 4 - ジフルオロフェニル) メタノール (LL-4)

EtOAc / H₂O (2 mL / 8 mL) 中の粗製の LL-3 (800 mg、約 1.3 mmol) の懸濁液 (アルゴンまたは窒素で 30 分間パージ) に、Ru(p - シメン) [(R, R) TsDPEN] (20 mg、0.031 mmol、10 mg/mL EtOAc) およびギ酸ナトリウム (1.30 g、19.1 mmol、約 2.5 mol/L H₂O) を室温 (14) で添加した。得られた黄色の混合物を、室温 (14) で 20 時間攪拌した。LCMS は、SM が消費され、所望の化合物が検出されたことを示した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) は、2 つのメインのスポットが形成したことを示した。混合物を EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮して、粗製物 (630 mg) を茶色の油状物として得た。粗製物を、石油エーテル中の EtOAc 0 ~ 78% で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、LL-4 (280 mg、50%) を茶色の固体として得た。LCMS [M+1] 439; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

ppm 8.90 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.39 - 7.24 (m, 2H), 7.07 (br. s., 1H), 6.29 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.08 (d, J=4.8 Hz, 1H), 5.47 (dd, J=2.5, 6.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, J=2.4, 6.1 Hz, 1H), 4.75 (t, J=5.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, J=2.5, 5.0 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).

【0409】

ステップ 4 : (R) - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) (3, 4 - ジフルオロフェニル) メタノール (LL-5) の合成

ジオキサン / NH₃ · H₂O (2 mL / 2 mL) 中の LL-4 (70 mg、0.16 mmol) の溶液をマイクロ波下で、20 分間、120 で加熱した。TLC (DCM : MeOH = 10 : 1) および LCMS は、物質が消費され、新たなスポットが現れたことを示した。混合物を真空中で濃縮して、粗製物 (90 mg) を黄色の固体として得た。粗製物を分取 TLC (DCM : MeOH = 15 : 1) によって精製して、LL-5 (38 mg、57%) を白色の固体として得た。LCMS [M+1] 420; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

ppm 8.35 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 7.02 (br. s., 1H), 6.39 (d, J=4.3 Hz, 1H), 6.13 (d, J=3.3 Hz, 1H), 5.39 (dd, J=3.1, 6.1 Hz, 1H), 5.08 (dd, J=2.0, 6.3 Hz, 1H), 4.75 (t, J=5.0 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=2.0, 5.8 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)

【0410】

ステップ 5 : (2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 5 - ((R) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (LL-6) の合成

H₂O (5 mL) 中の LL-5 (110 mg、0.25 mmol) の懸濁液に、TFA (5 mL) を (0) で添加した。混合物を室温 (12) で 2 時間攪拌した。LCMS は、SM が消費され、所望の生成物が清浄であることを示した。混合物を 20% K₂CO

3 水溶液 (50 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。抽出物をブライン (50 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮して、LL-6 (40 mg、42%) を白色の固体として得た。LCMS [M+1] 380; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.33 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.26 (br. s., 1H), 6.75 (d, J=3.3 Hz, 1H), 5.87 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.42 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.14 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.82 - 4.68 (m, 1H), 4.07 (d, J=4.3 Hz, 2H)

【0411】

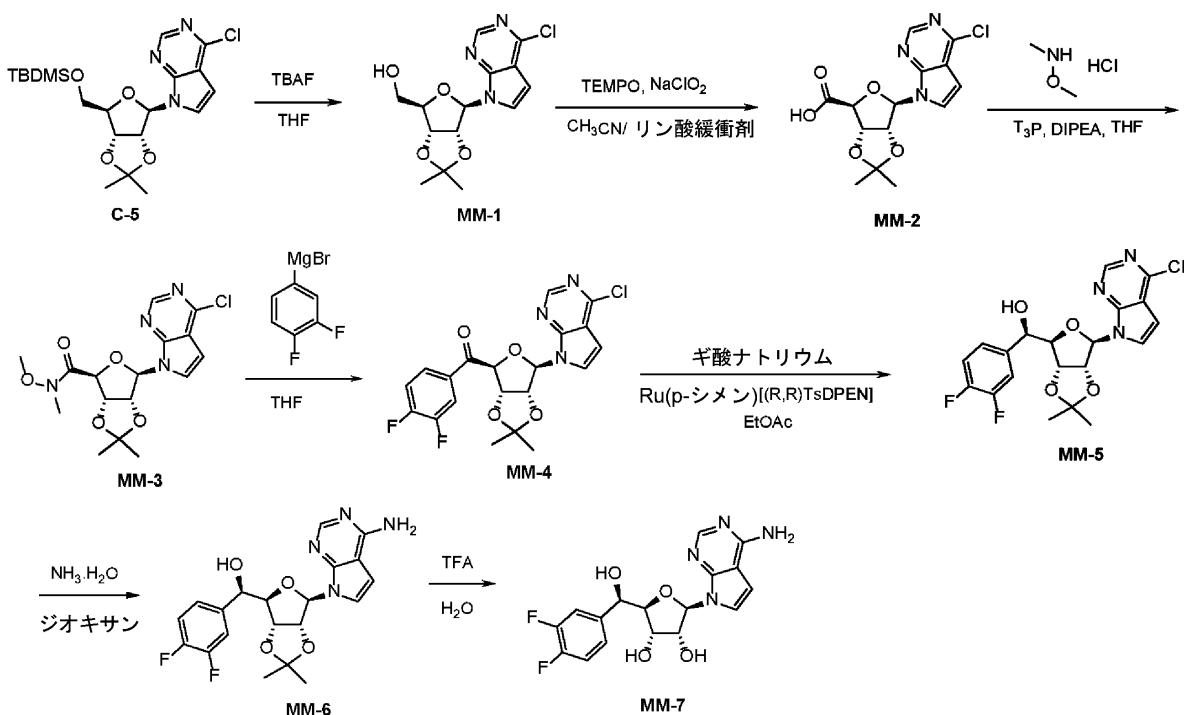
(実施例 85)

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (4 - アミノ - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (3,4 - ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3,4 - ジオール (MM-7)

【0412】

【化70】

スキーム MM



ステップ 1: ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (4 - クロロ - 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フラン[3,4-d][1,3]ジオキソール - 4 - イル) メタノール (MM-1) の合成

THF (325 mL) 中の粗製の C-5 (32.5 g、66 mmol) の溶液に、THF 中の TBAF の 1 M 溶液 (6.65 mL、6.65 mmol) を室温 (15 °C) で添加した。黄色の溶液を室温 (15 °C) で週末にわたって攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 8 : 1) は、多くの SM が残留していることを示した。1 M TBAF (6.65 mL、6.65 mmol) を添加した。混合物を室温 (15 °C) で 24 時間攪拌した。TLC は、SM の大部分が消費され、所望のスポットが清浄であることを示した。混合物を真空中で 100 mL に濃縮した。残渣を EtOAc (500 mL) で希釈し、水 (200 mL × 2)、ブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮して、粗製の MM-1 (22.5 g、100%) をやや黄色の油状物として得、そのまま次のステップにおいて使用した。HNMR は、生成物の純度が約 80% であることを示した。LCMS [M+1] 326; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.64 (s, 1H), 7.33 (d, J=

10

20

30

40

50

3.5 Hz, 1H),

6.64 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.87 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.35 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.24 (t, J=5.4 Hz, 1H), 5.12 (dd, J=1.5, 6.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.39 - 1.34 (m, 3H)

【0413】

ステップ2: (3aS, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (4 - クロロ - 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フロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - カルボン酸 (MM - 2) の合成

CH₃CN (200 mL) およびリン酸緩衝剤 (146 mL、0.67 M、pH = 6.7) 中の MM - 1 (20 g、49 mmol) および TEMPO (3.07 g、19.6 mmol) の2相混合物に、水 (54 mL) 中の NaClO₂ (12.3 g、123 mmol) の溶液を35 で添加した。混合物を35 でさらに16時間撹拌した。混合物は、暗色に変化した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) は、SMの大部分が消費されたことを示した。混合物を真空中で濃縮して、その中に沈澱物が形成したCH₃CNを除去した。混合物を1N HClでpH = 2に調節した。固体を濾取した。固体をEtOAc (50 mL) 中に溶解させ、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮乾固して、MM - 2 (12 g、72%) を白色の固体として得た。LCMS [M+1] 340; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.82 (br. s., 1H), 8.61 (s, 1H), 7.89

10

(d, J=3.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.64 - 5.26 (m, 2H), 4.70 (d, J=1.5 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)

20

【0414】

ステップ3: (3aS, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (4 - クロロ - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - N - メトキシ - N, 2, 2 - トリメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - カルボキサミド (MM - 3) の合成

THF (200 mL) 中の MM - 2 (12 g、35.32 mmol) および N, O - ジメチルヒドロキシルアミンHCl (5.17 g、53.0 mmol) の懸濁液に、DIEA (30 mL、172 mmol) および50% T3P (33.7 g、30.9 mL、53 mmol) を室温 (15) で添加した。DIEAの添加の後に、混合物は赤色に変化した。得られた赤色の溶液を室温 (15) で20時間撹拌し、その際、多少の固体が形成した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) は、SMの大部分が消費され、良好なスポットが形成したことを示した。混合物を真空中で濃縮して、THFの大部分を除去した。残渣を水 (200 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (200 mL × 2) で抽出した。抽出物をNaHCO₃水溶液 (100 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮して、MM - 3 (12 g、88.7%) を黄色のゴム状物として得た。LCMS[M+1]383

30

【0415】

ステップ4: ((3aS, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (4 - クロロ - 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フロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) (3, 4 - ジフルオロフェニル) メタノン (MM - 4) の合成

40

無水THF (10 mL) 中の MM - 3 (1.00 g、2.61 mmol) の薄黄色の溶液に、3, 4 - ジフルオロフェニルマグネシウムブロミド (THF中0.5 M、6.66 mL、3.33 mmol) を5 で添加した。添加の後に、混合物を5 で1時間撹拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) は、SMの大部分が消費され、良好なUVスポットおよび弱いUVスポットが形成したことを示した。混合物を氷浴内でNH₄Cl水溶液 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮して、粗製のMM - 4 (1.34 g、> 100%) を黄色のゴム状物として得、そのまま次のステップにおいて使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.46 (s, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H)

50

,
7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.29 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J=7.7, 8.6, 9.6 Hz, 1H),
6.57 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.39 (d, J=0.8 Hz, 1H), 5.71 (dd, J=2.1, 6.1 Hz, 1H),
5.47 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.37 (d, J=2.3 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)

【0416】

ステップ5: (R) - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (4 - クロロ - 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フロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)(3, 4 - ジフルオロフェニル)メタノール(MM - 5)の合成

EtOAc (8 mL) 中の粗製の MM - 4 (1.34 g、約 2.61 mmol) の薄黄色の溶液に、2.5 M ギ酸ナトリウム水溶液 (41.8 mL、104 mmol) を室温 (20) で添加した。混合物に、N₂ を 1 時間吹き込んだ。Ru(p - シメン)[(R, R)TsDPEN] (30 mg、0.047 mmol) を添加した。N₂ を 5 分間吹き込んだ後に、得られた黄色の混合物を室温 (20) で 20 時間攪拌した。LCMS は、SM の大部分が消費され、メインのピークが所望の化合物であることを示した。混合物を EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮して、粗製物 (1.4 g) を得た。HNMR は、2 種の異性体の比が約 4 : 1 であることを示した。粗製物を、EtOAc / 石油エーテル 0 ~ 60 % で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、MM - 5 (750 mg、65.6 %) を白色の固体として得た。LCMS [M+1] 438; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.71 (s, 1H), 7.39 (dd, J=7.7, 11.7

Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 6.71 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J=4.0 Hz, 1H), 5.85 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.24 (t, J=5.7 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.93 (dd, J=1.3, 6.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)

【0417】

ステップ6: (R) - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (4 - 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フロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)(3, 4 - ジフルオロフェニル)メタノール(MM - 6)の合成

ジオキサン / NH₃ · H₂O (5 mL / 5 mL) 中の MM - 5 (500 mg、1.14 mmol) の溶液を、マイクロ波で、20 分間、120 で加熱した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 3 : 1) は、SM が残留していることを示した。混合物をマイクロ波で、さらに 40 分間、120 で加熱した。TLC は、SM の大部分が消費され、良好なスポットが形成したことを示した。反応混合物を、EtOAc (5 mL × 3) で抽出した。抽出物をブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮乾固して、MM - 6 (500 mg、> 100 %) を白色の固体として得た。LCMS は、生成物の純度が約 94 % であることを示した。LCMS [M+1] 419

【0418】

ステップ7: (2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (4 - アミノ - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (3, 4 - ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール(MM - 7)の合成

化合物 MM - 6 (500 mg、約 1.2 mmol) に、TFA / H₂O (7 mL / 7 mL、0 に冷却) を添加した。得られた懸濁液を、室温で 1 時間攪拌した。LCMS は、SM の大部分が消費され、メインのピークが所望の化合物であることを示した。混合物を 20 % K₂CO₃ (30 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。抽出物をブライン (20 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮して、粗製物 (450 mg) を得た。粗製物を EtOAc (20 mL) およびペンタン (20 mL) から再結晶化させて、生成物 MM - 7 (380 mg、84 %) を白色の固体として得た。LCMS [M+23] 401; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.06 (s, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 2H),

10

20

30

40

50

7.34 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.13 (br. s., 2H), 6.74 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.92 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.23 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.04 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.82 (t, J=3.9 Hz, 1H), 4.66 - 4.58 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 2H)

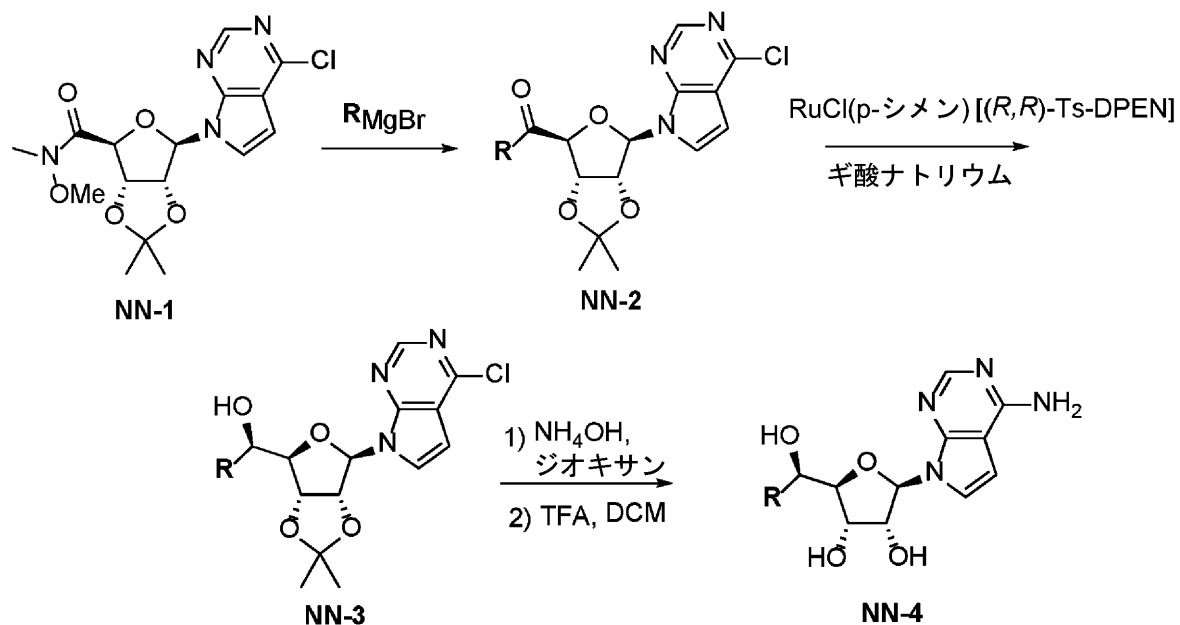
【 0 4 1 9 】

(実施例 8 6 ~ 8 8)

【 0 4 2 0 】

【 化 7 1 】

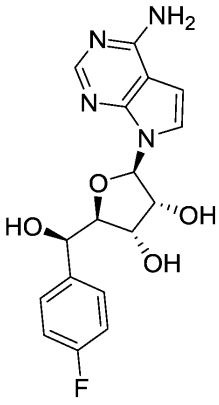
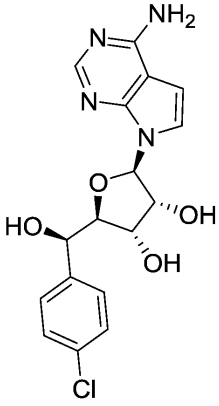
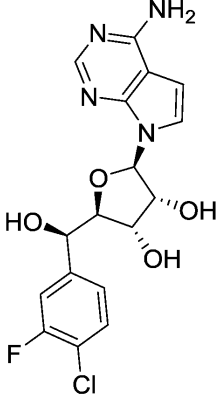
スキーム NN



スキーム NN における実施例 8 6 - 8 8 の合成は、適切なグリニャール試薬を用いて、実施例 8 5 (スキーム MM) のステップ 4 ~ 7 と同様の手順に従った。

【 0 4 2 1 】

【表 4】

実施例	構造	MW	IUPAC
86		383 [M+23]	(2R,3R,4S,5R)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((R)-(4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.45 (dd, J=5.6, 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 4H), 6.64 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.92 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.22 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.00 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.82 (t, J=3.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.59 (m, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 2H)
87		377 [M+1]	(2R,3R,4S,5R)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((R)-(4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.33 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.13 (br. s., 2H), 6.71 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.91 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.22 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.02 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.82 (t, J=3.8 Hz, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 1H), 4.02 (d, J=4.3 Hz, 2H)
88		395 [M+1]	(2R,3R,4S,5R)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((R)-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.54 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J=10.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.13 (br. s., 2H), 6.81 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.92 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.24 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.06 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.84 (t, J=3.6 Hz, 1H), 4.68 - 4.59 (m, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 2H)

【0422】

(実施例 89)

(S) - 1 - ((3aR, 4S, 6R, 6aR) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル

10

20

30

40

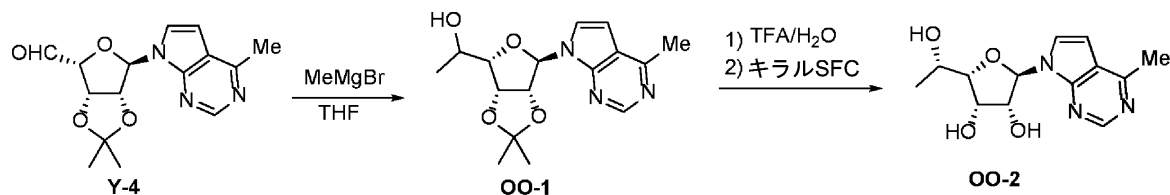
50

- 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d]
[1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) エタン - 1 - オール (O O - 2)

【 0 4 2 3 】

【 化 7 2 】

スキーム OO



10

ステップ 1 : 1 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) エタン - 1 - オール (Y - 7) の合成

C e C l ₃ を 2 5 m L フラスコに入れ、真空下で 1 時間、1 5 0 に加熱した。次いで、フラスコを室温に冷却し、0 に冷却した。T H F (8 m L) および M e M g B r (1 . 8 m L 、 3 M) を添加し、混合物を 0 で 3 0 分間撹拌した。T H F 中の Y - 4 (4 0 0 m g 、 1 . 0 m m o l) の溶液を滴下添加した。L C M S は、S M の約 3 0 % が残留していることを示した。混合物を N H ₄ C l によってクエンチした。混合物を H ₂ O および E t O A c で希釈した。有機層を濃縮して、粗製の O O - 1 (4 2 0 m g 、 9 7 %) を油状物として得た。LCMS[M+1]320

20

【 0 4 2 4 】

ステップ 2 ~ 3 : (2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (O O - 2) の合成

T F A / H ₂ O (2 m L / 2 m L) 中の O O - 1 (5 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l) の溶液を、2 0 で 2 4 時間撹拌した。T L C D C M : M e O H = 1 0 : 1 は、反応が完了したことを示した。溶液を濃縮して、4 4 m g 、 1 0 0 % を油状物として得た。LCMS[M+1]280。所望の化合物 O O - 2 をキラル S F C によって分離した。LCMS [M+1] 280; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.67 (s, 1H), 7.72 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.32 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.90 (dd, J=4.4, 7.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 4.29 (dd, J=3.0, 7.5 Hz, 1H), 4.18 - 4.03 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.25 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

30

【 0 4 2 5 】

(実施例 9 0)

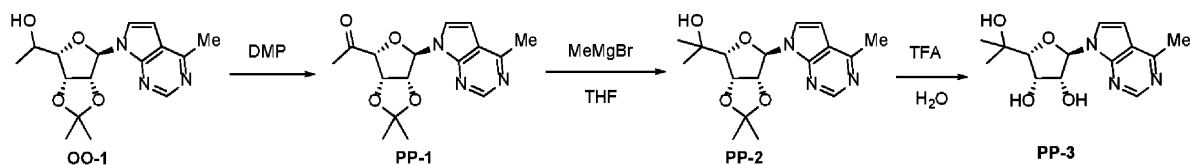
2 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) プロパン - 2 - オール (P P - 3)

40

【 0 4 2 6 】

【 化 7 3 】

スキーム PP



50

ステップ1: 1 - ((3 a S , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) エタン - 1 - オン (P P - 1)

DCM (5 mL) 中の O O - 1 (420 mg、1.32 mmol) の溶液に、DMP (669 mg、1.2 mmol) を添加した。溶液を 25 °C で 1 時間攪拌すると、多くの固体が形成した。反応物の色が赤色になった。TLC DCM / EtOAc = 1 : 1 は、反応が完了したことを示した。混合物を NaHCO₃ 4 mL 中の Na₂S₂O₃ 1.0 g によってクエンチした。混合物を 25 °C で 2 分間攪拌した。有機層を濃縮して、粗製の固体を得、これを、EtOAc / DCM 0 ~ 50 % でフラッシュカラムによって精製して、PP - 1 (270 mg、64.7 %) を白色の固体として得た。LCMS[M+1]318

10

【 0 4 2 7 】

ステップ2: 2 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) プロパン - 2 - オール (P P - 2)

THF (2 mL) 中の PP - 1 (100 mg、0.315 mmol) の溶液に、MeMgBr (0.42 mL、1.26 mmol、Et₂O 中 3 M) を添加し、ドライアイス / アセトンバッチで冷却した。添加の後に、混合物を 0 °C で 10 分間攪拌した。多くの固体が形成し、次いで、透明になった。TLC DCM : EtOAc = 1 : 1 は、反応が完了したことを示した。混合物を NH₄Cl 0.3 mL によってクエンチした。混合物を EtOAc で抽出した。EtOAc 層を濃縮し、PP - 2 (100 mg、95 %) を無色の油状物として得た。LCMS[M+1]334

20

【 0 4 2 8 】

ステップ3: (2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (P P - 3)

H₂O (1 mL) 中の PP - 2 (100 mg、0.3 mmol) の混合物に、TFA (1 mL) を添加した。溶液を、25 °C で 24 時間攪拌した。TLC (DCM : MeOH = 10 : 1) は、反応が完了したことを示した。溶液を濃縮して、粗製の油状物を得、これを、分取 HPLC によって精製して、PP - 3 を得た。LCMS [M+1] 294; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) ppm 8.49 (s, 1H), 7.55 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.84 (dd, J=4.1, 8.2 Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.27 (d, J=3.0 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.15 (s, 3H)

30

【 0 4 2 9 】

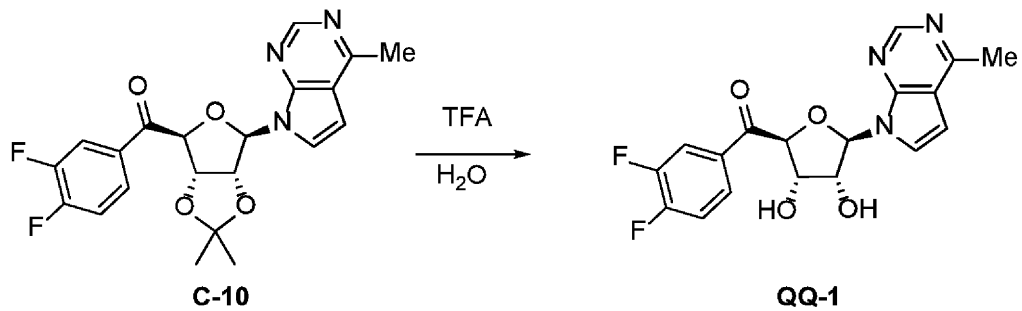
(実施例 9 1)

(3 , 4 - ジフルオロフェニル) ((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) メタノン (Q Q - 1)

【 0 4 3 0 】

【化 7 4】

スキーム QQ



10

磁気攪拌棒を備えた反応バイアルに、C - 10 (48 . 6 mg、117 mmol) およ
び水 (0 . 5 mL) を装入し、続いて、トリフルオロ酢酸 (0 . 5 mL) を滴下添加した
。溶液を室温で2時間攪拌した。反応物をEtOAcで分液漏斗に移した。有機相を2ポ
ーションの飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、真空下で
濃縮した。粗製の残渣を、超臨界流体クロマトグラフィー (Z y m o r S P H E R p y
r / ジオール 150 × 4 . 6 mmカラム、5 ~ 50 % MeOH、4 . 5 mL / 分) によ
って精製して、表題化合物 Q Q - 1 (15 . 3 mg、35 %) を白色の固体として得た
。LCMS [M+H]⁺ 376; ¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.65 (s, 1H), 8.00-8.06 (m, 1

20

H), 7.91 (d, J=6.49 Hz, 1H), 7.85 (d, J=3.76 Hz, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H), 6.81 (d, J=3.59 Hz, 1H), 6.41 (d, J=6.83 Hz, 1H), 5.48 (d, J=2.39 Hz, 1H), 4.37-4.42 (m, 1H), 4.34-4.37 (m, 1H), 2.65 (s, 3H) .

【 0 4 3 1 】

(実施例 9 2)

(2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロ
メチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テト
ラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (R R - 2)

(実施例 9 3)

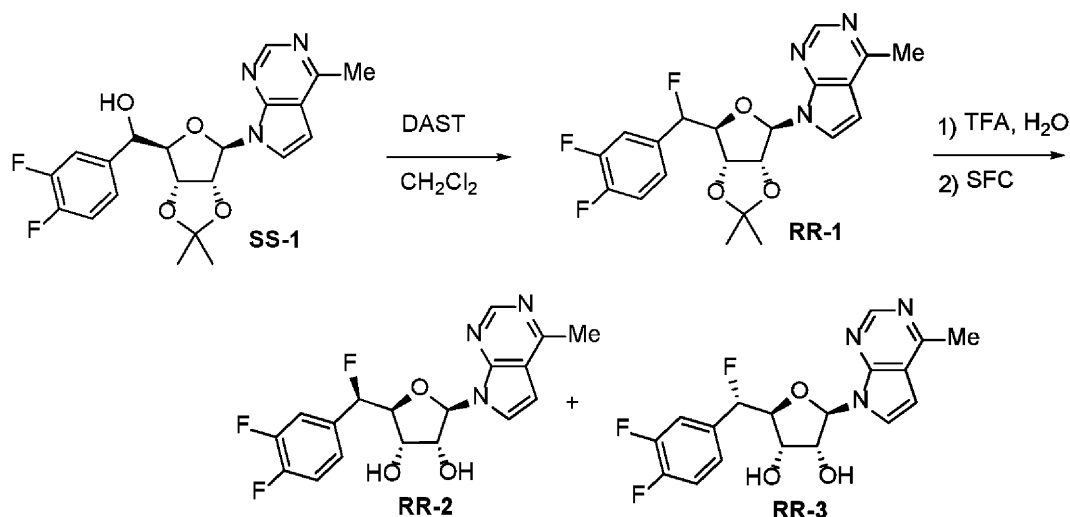
(2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((S) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロ
メチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テト
ラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (R R - 3)

【 0 4 3 2 】

30

【化 7 5】

スキーム RR



10

ステップ 1 : 7 - ((3 a R , 4 R , 6 S , 6 a S) - 6 - ((3 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフラン [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (R R - 1) の合成

20

CH₂Cl₂ 5 mL 中の SS - 1 (スキーム SS) (500 mg 、 1 . 20 mmol) の溶液に、DAST (965 mg 、 5 . 99 mmol) を添加し、室温で 30 分間撹拌した。反応物を水でクエンチし、分液漏斗に移し、水 10 mL で希釈した。相を分離し、水相を 3 ポーションの CH₂Cl₂ 5 mL で抽出した。有機相を合わせ、ブライン 10 mL で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮した。残渣を、50 % EtOAc / ヘプタンでのシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色の油状物 RR - 1 (190 mg 、 37 . 8 %) を得た。

【 0 4 3 3 】

30

ステップ 3 : (2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (RR - 2) および (2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((S) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (RR - 3) の合成

RR - 1 (190 mg 、 0 . 453 mmol) を、TFA 2 mL に溶解させ、H₂O 2 mL を添加し、室温で 30 分間撹拌した。反応物を濃縮し、次いで、120 パールおよび 4 mL / 分で 20 % MeOH / DEA で Chiralpak IC - 3 4 . 6 × 100 mm 3 μ カラムを用いる SFC によって精製して、19 . 96 mg (RR - 2) および 59 . 05 mg (RR - 3) を白色の固体として得た。

40

RR - 2 - LCMS [M+1]

380; ¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.67 (s, 3 H) 4.13 - 4.20 (m, 1 H) 4.20 - 4.29 (m, 1 H) 4.47

(q, J=5.50 Hz, 1 H) 5.38 (d, J=5.06 Hz, 1 H) 5.54 (d, J=6.38 Hz, 1 H) 5.80 - 5.90 (m, 1H) 6.26 (d, J=6.16 Hz, 1 H) 6.84 (d, J=3.74 Hz, 1 H) 7.24 - 7.32 (m, 1 H) 7.40 - 7.54 (m, 2 H) 7.71 (d, J=3.74 Hz, 1 H) 8.67 (s, 1 H)

RR - 3 - LCMS [M+1]

380; ¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.65 (s, 3 H) 4.21 - 4.30 (m, 2 H) 4.54 - 4.60 (m, 1 H) 5.48

50

(d, $J=4.40$ Hz, 1 H) 5.51 (d, $J=6.60$ Hz, 1 H) 5.74 - 5.84 (m, 1 H) 6.21 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H) 6.77 (d, $J=3.74$ Hz, 1 H) 7.21 - 7.29 (m, 1 H) 7.36 - 7.43 (m, 1 H) 7.43 - 7.49 (m, 1 H) 7.62 (d, $J=3.74$ Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H)

【 0 4 3 4 】

(実施例 9 4)

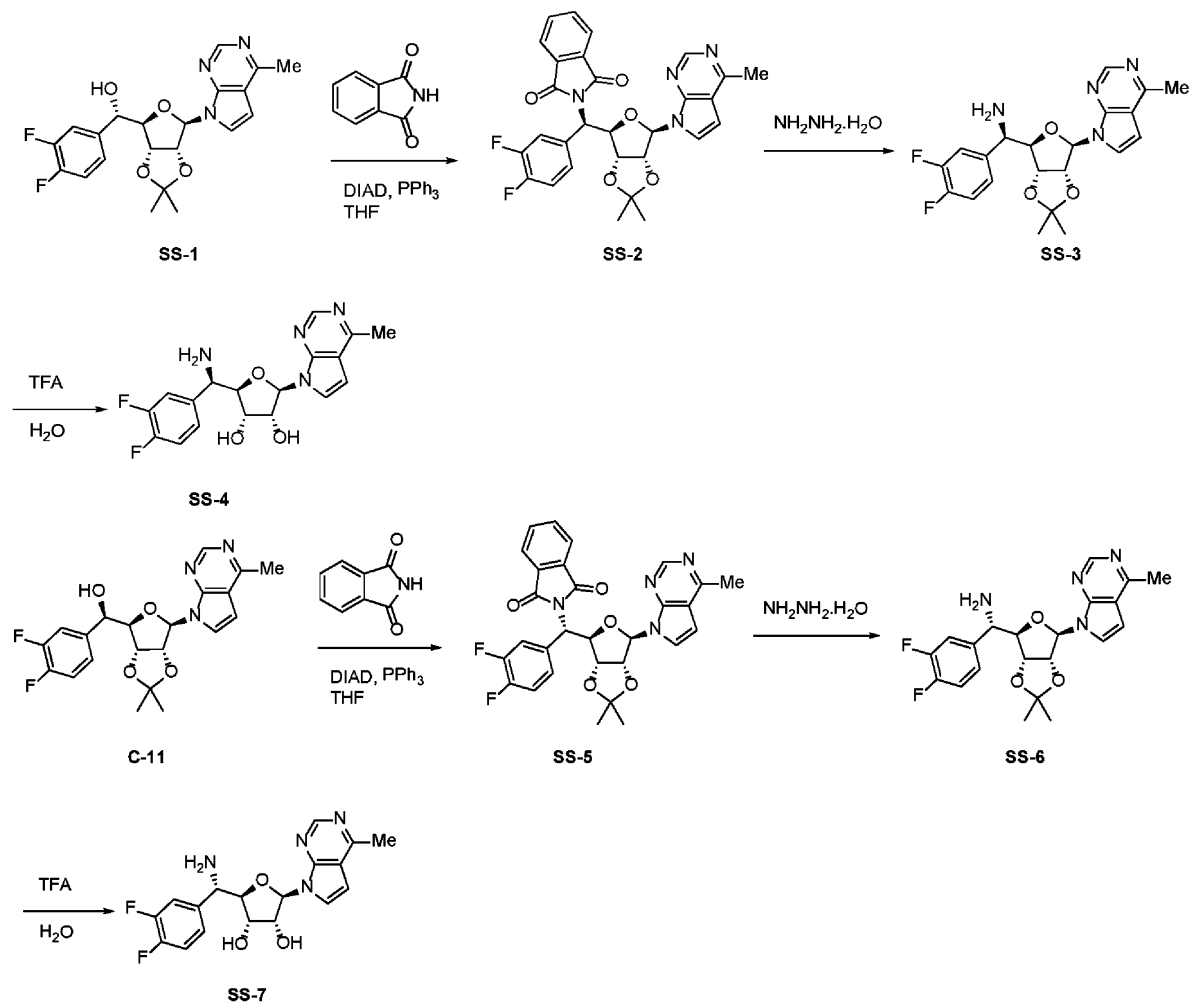
(2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((R) - アミノ (3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (S S - 4)

【 0 4 3 5 】

【 化 7 6 】

10

スキーム SS



20

30

ステップ 1 : 2 - ((R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メチル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (S S - 2) の合成

40

丸底フラスコ内に、SS-1 (スキーム SS) (100 mg、0.240 mmol)、フタルイミド (53 mg、0.359 mmol)、トリフェニルホスフィン (94.3 mg、0.359 mmol)、THF (1.20 mL、0.2 M) を添加した。混合物を氷浴内で 0 に冷却した。DIAD (0.074 mL、0.359 mmol) を滴下添加し、室温で 16 時間撹拌した。反応物を EtOAc および水 (各 30 mL) で希釈した。水層を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出する。合わせた有機物を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、油状物に濃縮した。粗製の物質を、ISCO 12 g カラムゴールド、0 ~ 100 % EtOAc / ヘプタンによって精製して、SS-2 (8

50

4 mg、64%)を得た。LCMS [M+1] 547; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.91 (s, 1H), 7.87 (dd, J=3.0, 5.4 Hz, 2H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.14 (d, J=3.7 Hz, 2H), 7.03 - 6.82 (m, 2H), 6.54 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.16 (d, J=1.6 Hz, 1H), 5.80 - 5.67 (m, 1H), 5.54 - 5.38 (m, 2H), 5.16 (dd, J=3.9, 6.3 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)

【0436】

ステップ2: (R) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メタンアミン(SS - 3)の合成

10

丸底フラスコ内に、EtOH (2 mL)中のSS - 2 (84 mg、0.15 mmol)およびヒドラジン水和物 (1.50 mL、30.7 mmol)を添加した。反応物を室温で16時間撹拌した。LCMSは、所望の生成物を示した。反応物を濃縮し、分取HPLCによって精製して、白色の固体SS - 3 (50 mg、78%)を得た。LCMS [M+1] 417; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.74 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 3H), 6.63 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.96 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.42 - 5.35 (m, 1H), 5.31 (dd, J=3.8, 6.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.47 (t, J=3.7 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)

【0437】

ステップ3: (2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - ((R) - アミノ(3, 4 - ジフルオロフェニル)メチル) - 5 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール(SS - 4)の合成

20

バイアル内に、SS - 3、TFA (1 mL)および水 (1 mL)を添加し、室温で16時間撹拌した。LCMSは、完全な脱保護を示す。濃縮し、塩基を、初めに、MeOHで、続いて、10% 7N NH₃ / MeOHでフラッシュする1g SCXカラムで遊離させて、生成物を得る。白色の固体を凍結乾燥して、SS - 4 (6 mg、80%)を得た。LCMS 377 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.56 (s, 1H), 7.32 (d, J=3.7 Hz, 1H),

7.28 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 2H), 6.70 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.08 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.60 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.29 (t, J=4.9 Hz, 1H), 4.18 (d, J=2.4 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H)

30

【0438】

(実施例95)

(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - ((S) - アミノ(3, 4 - ジフルオロフェニル)メチル) - 5 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール(SS - 7)

ステップ1: 2 - ((S) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メチル)イソインドリン - 1, 3 - ジオン(SS - 5)の合成

40

丸底フラスコ内に、THF (1.20 mL、0.2 M)中のC - 11 (スキームSS) (100 mg、0.240 mmol)、フタルイミド (53 mg、0.359 mmol)、トリフェニルホスフィン (94 mg、0.359 mmol)を添加した。混合物を氷浴内で0 に冷却した。DIAD (0.074 mL、0.359 mmol)を滴下添加し、室温で16時間撹拌した。反応物をEtOAcおよび水 (各30 mL)で希釈した。水層をEtOAc (3 x 20 mL)で抽出する。合わせた有機物を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、油状物に濃縮し、これを次いで、ISCO 12 g カラムゴールド、0 ~ 100% EtOAc / ヘプタンによって精製して、SS - 5 (32 mg、24%)を得た。LCMS [M+1] 547; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.85 (s, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 4H),

50

7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 7.11 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.53 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.15 (d, J=1.3 Hz, 1H), 5.63 - 5.56 (m, 2H), 5.52 - 5.44 (m, 1H), 5.10 - 4.99 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)

【 0 4 3 9 】

ステップ 2 : (S) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メタンアミン (S S - 6) の合成

丸底フラスコ内に、 S S - 5 (3 2 m g 、 0 . 0 5 9 m m o l) 、 E t O H (1 . 1 7 m L 、 0 . 0 5 M) 、 およびヒドラジン水和物 (0 . 5 7 0 m L 、 1 1 . 7 m m o l) を添加した。反応物を室温で 1 6 時間撹拌した。 L C M S は、所望の生成物の形成を示す。反応物を油状物に濃縮して、 S S - 6 (2 4 m g 、 9 8 %) を得た。LCMS[M+1]417

10

【 0 4 4 0 】

ステップ 3 : (2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((S) - アミノ (3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (S S - 7) の合成

S S - 6 (2 4 m g 、 0 . 0 5 9 m m o l) を含有する丸底フラスコ内に、 T F A (1 m L) および水 (1 m L) を添加した。反応物を室温で 1 6 時間撹拌した。 L C M S は、完全な脱保護を示した。次いで、反応物を濃縮し、初めは、 M e O H で、続いて、 1 0 % 7 N N H ₃ / M e O H 溶液で溶離する S C X カラムによって精製して、生成物を得た。 S F C によって精製して、白色の固体 (S S - 7) (3 m g 、 1 0 %) を得る。LCMS [M+1] 377; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.56 (s, 1H), 7.47 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 7.10 (d, J=4.3 Hz, 2H), 6.67 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.05 (d, J=6.2 Hz, 1H), 4.61 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.13 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 1H)

20

【 0 4 4 1 】

(実施例 9 6)

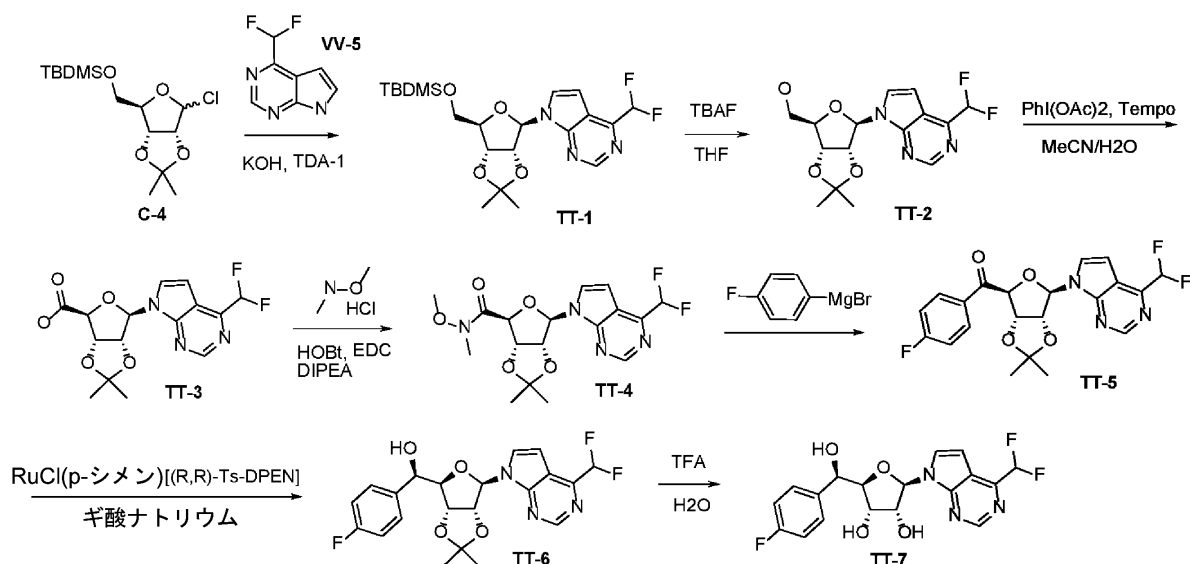
(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (4 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (T T - 7)

30

【 0 4 4 2 】

【化 77】

スキーム TT



ステップ 1 : 7 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (T T - 1) の合成

実施例 9 (スキーム C) のステップ 4 と同様の手順に従って、4 - (ジフルオロメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (V V - 5) を使用して、T T - 1 を生成した。LCMS [M+1] 456; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.95 (s, 1 H) 7.67 (d, J=3.79 Hz, 1 H)

6.63 - 6.96 (m, 2 H) 6.49 (d, J=3.06 Hz, 1 H) 5.08 (dd, J=6.24, 3.06 Hz, 1 H)

4.97 (dd, J=6.24, 2.93 Hz, 1 H) 4.37 (q, J=3.26 Hz, 1 H) 3.90 (dd, J=11.25,

3.42 Hz, 1 H) 3.82 (dd, J=11.25, 3.55 Hz, 1 H) 1.67 (s, 3 H) 1.40 (s, 3 H) 0.89

- 0.92 (m, 9 H) 0.08 (d, J=1.71 Hz, 6 H)

【 0 4 4 3 】

ステップ 2 : ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (4 - (ジフルオロメチル) - 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フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノール (T T - 2) の合成

実施例 9 (スキーム C) のステップ 6 と同様の手順に従って、T T - 1 を使用して、T T - 2 を生成した。LCMS [M+1] 342; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.92 (s, 1 H) 7.44 (d, J=3.67 Hz, 1 H)

6.64 - 6.96 (m, 2 H) 5.96 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 5.28 (t, J=5.38 Hz, 1 H) 5.14

(dd, J=6.11, 1.83 Hz, 1 H) 4.51 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 3.99 (dd, J=12.47, 1.83 Hz,

1 H) 3.84 (dd, J=12.47, 2.20 Hz, 1 H) 1.66 (s, 3 H) 1.39 (s, 3 H)

【 0 4 4 4 】

ステップ 3 : (3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 6 - (4 - (ジフルオロメチル) - 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フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - カルボン酸 (T T - 3) の合成

実施例 9 (スキーム C) のステップ 7 と同様の手順に従って、T T - 2 を使用して、T T - 3 を生成した。LCMS[M+1]356。

【 0 4 4 5 】

ステップ 4 : (3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 6 - (4 - (ジフルオロメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - N - メトキシ - N , 2 , 2 - トリメチ

10

20

30

40

50

ルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - カルボキサミド (T T - 4) の合成

実施例 9 (スキーム C) のステップ 8 と同様の手順に従って、T T - 3 を使用して、T T - 4 を生成した。LCMS [M+1] 399; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 8.93 (s, 1 H) 7.81 (br. s., 1 H) 6.64

- 6.97 (m, 3 H) 5.19 - 5.31 (m, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.20 (s, 3 H) 1.69 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H)

【 0 4 4 6 】

ステップ 5 : ((3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 6 - (4 - (ジフルオロメチル) - 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フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) (4 - フルオロフェニル) メタノン (T T - 5) の合成

10

実施例 9 (スキーム C) のステップ 9 と同様の手順に従って、(4 - フルオロフェニル) マグネシウムプロミドおよび T T - 4 を用いて、T T - 5 を生成した。LCMS [M+1] 434 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 8.76 (s, 1 H) 7.78 - 7.86 (m, 2 H) 7.39 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.01 (t, J=8.68 Hz, 2 H) 6.57 - 6.88 (m, 2 H) 6.48 (s, 1 H) 5.71 (dd, J=6.11, 2.08 Hz, 1 H) 5.48 (d, J=5.62 Hz, 1 H) 5.43 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 1.71 (s, 3 H) 1.46 (s, 3 H)

【 0 4 4 7 】

ステップ 6 : (R) - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (4 - (ジフルオロメチル) - 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フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) (4 - フルオロフェニル) メタノール (T T - 6) の合成

20

実施例 9 (スキーム C) のステップ 10 と同様の手順に従って、T T - 5 を使用して、T T - 6 を生成した。LCMS[M+1]436。

【 0 4 4 8 】

ステップ 7 : (2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (4 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (T T - 7) の合成

実施例 9 (スキーム C) のステップ 11 と同様の手順に従って、T T - 6 を使用して、T T - 7 を生成した。LCMS [M+1] 396; ^1H NMR (700 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 8.86 (s, 1 H) 8.00 (br. s., 1 H) 7.36

30

(t, J=6.60 Hz, 2 H) 7.00 - 7.27 (m, 3 H) 6.80 (br. s., 1 H) 6.20 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 5.88 (br. s., 1 H) 5.28 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 5.09 (br. s., 1 H) 4.70 - 4.77 (m, 1 H) 4.48 - 4.55 (m, 1 H) 4.09 (br. s., 1 H) 3.96 (d, J=5.06 Hz, 1 H)

【 0 4 4 9 】

(実施例 9 7)

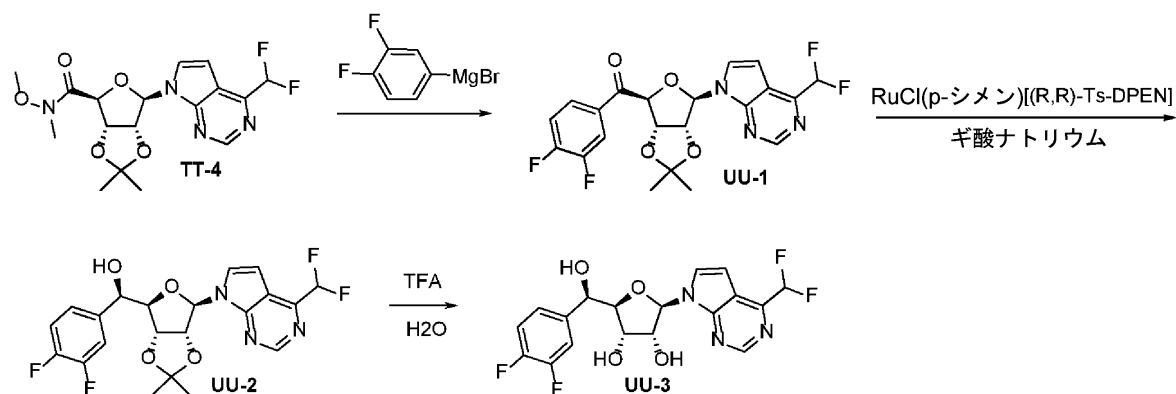
(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (U U - 3)

40

【 0 4 5 0 】

【化 7 8】

スキーム UU



10

ステップ 1 : ((3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 6 - (4 - (ジフルオロメチル) - 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フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) (3 , 4 - ジフルオロフェニル) メタノン (UU - 1) の合成

実施例 9 (スキーム C) のステップ 9 と同様の手順に従って、TT - 4 および (3 , 4 - ジフルオロフェニル) マグネシウムブロミドを使用して、UU - 1 を生成した。LCMS [M+1] 452; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 8.76 (s , 1 H) 7.54 - 7.66 (m , 2 H) 7.36 (d , J=3.67 Hz , 1 H) 7.05 - 7.14 (m , 1 H) 6.53 - 6.88 (m , 2 H) 6.46 (s , 1 H) 5.74 (dd , J=6.05 , 2.14 Hz , 1 H) 5.50 (d , J=6.11 Hz , 1 H) 5.36 (d , J=2.20 Hz , 1 H) 1.71 (s , 3 H) 1.47 (s , 3 H)

20

【 0 4 5 1 】

ステップ 2 : (R) - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (4 - (ジフルオロメチル) - 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フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) (3 , 4 - ジフルオロフェニル) メタノール (UU - 2) の合成

実施例 9 (スキーム C) のステップ 10 と同様の手順に従って、UU - 1 を使用して、UU - 2 を生成した。LCMS [M+1] 454。

30

【 0 4 5 2 】

ステップ 3 : (2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (UU - 3) の合成

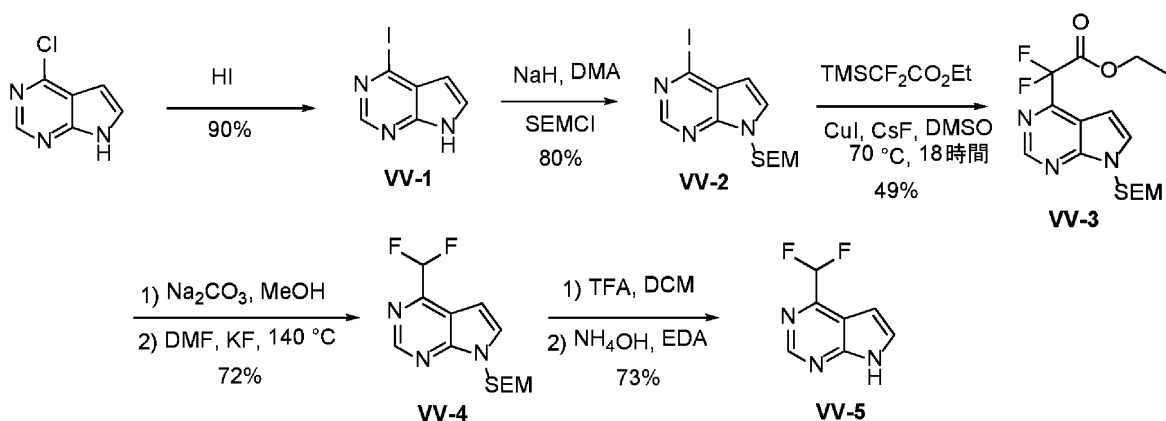
実施例 9 (スキーム C) のステップ 11 と同様の手順に従って、UU - 2 を使用して、UU - 3 を生成した。LCMS [M+1] 414; ^1H NMR (700 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 8.94 (s , 1 H) 8.09 (d , J=3.30 Hz , 1 H) 7.39 - 7.45 (m , 1 H) 7.33 - 7.39 (m , 1 H) 7.13 - 7.33 (m , 2 H) 6.88 (br. s. , 1 H) 6.28 (d , J=7.70 Hz , 1 H) 6.08 (d , J=4.62 Hz , 1 H) 5.37 (d , J=6.82 Hz , 1 H) 5.19 (d , J=4.18 Hz , 1 H) 4.82 (t , J=4.51 Hz , 1 H) 4.54 - 4.64 (m , 1 H) 4.16 (br. s. , 1 H) 4.03 (d , J=5.06 Hz , 1 H)

40

【 0 4 5 3 】

【化 79】

スキームVV



10

ステップ 1 : 4 - ヨード - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (V V - 1)

ヨウ化水素酸 (10 mL) を氷浴内で冷却し、次いで、4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 D] ピリミジン (565 mg、3.68 mmol) を 5 ポーションで添加した。黄色のスラリーを室温にゆっくり加温し、18 時間撹拌した。混合物を濾過し、固体を水ですすぎ、次いで、高真空で乾燥して、4 - ヨード - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (V V - 1) 1230 mg (90%) を H I 塩として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)

20

ppm 12.69 (br. s., 1H), 8.53 (s, 1H), 7.73

(dd, J=2.4, 3.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, J=1.8, 3.5 Hz, 1H); LCMS [M+1] 246.

【 0 4 5 4 】

ステップ 2 : 4 - ヨード - 7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (V V - 2)

水素化ナトリウム分散液 (351 mg、8.77 mmol、60%) を DMA (10 mL) 中に懸濁させ、次いで、氷浴内で冷却した。4 - ヨード - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (V V - 1) (1.79 g、7.31 mmol) を DMA (10 mL) 中の溶液として滴下添加し、撹拌を氷浴内で 20 分間継続した。SEMCL (1350 mg、7.31 mmol、1.44 mL) を DMA (5 mL) の溶液で滴下添加し、反応物を室温にゆっくり加温し、合計 2.5 時間撹拌した。反応物を水で慎重にクエンチし、次いで、EtOAc (2 × 20) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (25 mL) で洗浄し、次いで、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗製の残渣を、0 ~ 40% EtOAc / He p で ISCO および 40 g Si カラムを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、4 - ヨード - 7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (V V - 2) 2.2 g (80%) を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 8.52 (s, 1H), 7.83 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.51 (t, J=7.9 Hz, 2H), 0.82 (t, J=7.9 Hz, 2H), -0.11 (s, 9H); LCMS [M+1] 376.

30

【 0 4 5 5 】

ステップ 3 : エチル 2 , 2 - ジフルオロ - 2 - (7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アセタート (V V - 3)

バイアルに、4 - ヨード - 7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (V V - 2) (2000 mg、5.329 mmol)、ヨウ化銅 (I) (1220 mg、6.40 mmol) およびフッ化カリウム (433 mg、7.46 mmol) を添加した。バイアルにキャップをし、窒素でパージし、次いで、DMSO (10.7 mL、c = 0.5 M) およびエチルジフルオロ (トリメチルシリル) アセタート (2160 mg、10.7 mmol、1.74 mL) を添加した。反応物を 18 時間、70 に加熱し、次いで、水 (10 mL) および EtOAc (30 mL) で

50

希釈した。混合物を、セライトの床を通して濾過し、次いで、層を分離し、有機相を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗製の残渣を、0 ~ 70 % EtOAc / Hep で ISCO および 24 g Si カラムを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アセタート (VV - 3) 975 mg (49 %) を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 8.96 (s, 1H), 8.01 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.93 - 6.72 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.36 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.54 (t, J=7.9 Hz, 2H), 1.22 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.82 (t, J=8.0 Hz, 2H), -0.11 (s, 9H); LCMS [M+1] 372.

10

【0456】

ステップ 4 : 4 - (ジフルオロメチル) - 7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (VV - 4)

MeOH (1 mL) 中のエチル 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アセタート (VV - 3) (96.0 mg, 0.26 mmol) の溶液に、炭酸ナトリウム (100 mg, 1 mmol, 0.5 mL, 2.0 M) を室温で添加した。塩基を添加すると、沈澱物が形成した。反応物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣を水 (15 mL) に溶解させ、次いで、pH を 1 N HCl で 4 に調節し、EtOAc (2 x 15) で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。得られた固体を DMF (2.0 mL, c = 0.086 M) 中に溶解させ、フッ化カリウム (93.8 mg, 1.61 mmol) を添加した。反応物を 40 分間、140 ° に加熱した。混合物を水で希釈し、EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、次いで、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、4 - (ジフルオロメチル) - 7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (VV - 4) 56 mg (72 %) を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 8.95 (s, 1H), 7.93 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.04 (m, 1H), 6.91 - 6.73 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.64 - 3.43 (m, 2H), 0.82 (t, J=7.9 Hz, 2H), -0.10 (s, 9H); LCMS [M+1] 300.

20

【0457】

ステップ 5 : 4 - (ジフルオロメチル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (VV - 5)

DCM (1 mL) 中の 4 - (ジフルオロメチル) - 7 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (VV - 4) (56 mg, 0.19 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (740 mg, 6.5 mmol, 0.5 mL) を添加した。反応物を室温で 4 時間攪拌し、次いで、濃縮し、高真空で乾燥した。黄色の固体を MeOH (1 mL) 中に溶解させ、次いで、水酸化アンモニウム (328 mg, 2.62 mmol, 0.364 mL) およびエチレンジアミン (5.63 mg, 0.0935 mmol) を添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣を水で希釈し、pH を 1 N HCl で 7 に調節し、次いで、DCM (3 x 15 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、次いで、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、4 - (ジフルオロメチル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (VV - 5) 23.0 mg (73 %) を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 12.51 (br. s., 1H), 8.86 (s, 1H), 7.76 (br. s., 1H), 7.18 (t, J=54.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J=1.7 Hz, 1H); LCMS [M+1] 170.

30

40

【0458】

(実施例 98)

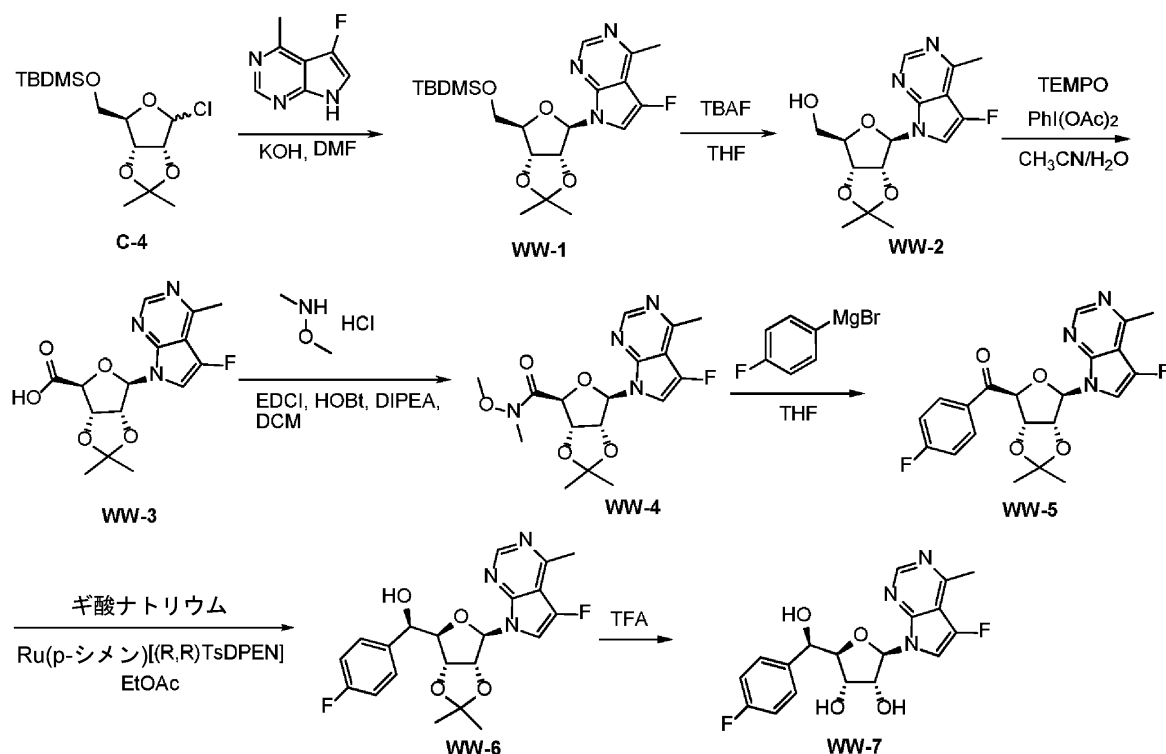
(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (5 - フルオロ - 4 - メチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (4 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ)メチル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (WW - 7)

50

【 0 4 5 9 】

【 化 8 0 】

スキーム WW



10

20

ステップ 1 : 7 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (WW - 1) の合成

5 - フルオロ - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (Bioorg . Med . Chem . Lett . 22 (2012) 7742 ~ 7747) を、スキーム C におけるステップ 4 と同様の手順で使用して、WW - 1 を生成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.76 (s, 1H), 7.26 (br. s., 1H), 6.46 (br. s., 1H), 5.02 - 4.89 (m, 2H), 4.33 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.76 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.13 - 0.04 (m, 6H)

【 0 4 6 0 】

ステップ 2 : ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (5 - フルオロ - 4 - メチル - 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フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノール (WW - 2)

合成は、WW - 1 を使用して、スキーム C におけるステップ 6 と同様の脱保護手順に従って、WW - 2 を生成した。LCMS[M+1]324

【 0 4 6 1 】

ステップ 3 : (3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 6 - (5 - フルオロ - 4 - メチル - 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フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - カルボン酸 (WW - 3)

合成は、WW - 2 を使用して、スキーム C におけるステップ 7 と同様の酸化手順に従って、WW - 3 を生成した。

【 0 4 6 2 】

ステップ 4 : (3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 6 - (5 - フルオロ - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - N - メトキシ - N , 2 , 2 - トリメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - カルボキサミド (WW

30

40

50

- 4)

合成は、WW - 3 を使用して、スキーム C におけるステップ 8 と同様のアミド形成手順に従って、WW - 4 を生成した。

【 0 4 6 3 】

ステップ 5 : ((3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 6 - (5 - フルオロ - 4 - メチル - 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フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) (4 - フルオロフェニル) メタノン (WW - 5)

合成は、WW - 4 および (4 - フルオロフェニル) マグネシウムブロミドを使用して、スキーム C におけるステップ 9 と同様のグリニャール付加手順に従って、WW - 5 を生成した。

10

【 0 4 6 4 】

ステップ 6 : (R) - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (5 - フルオロ - 4 - メチル - 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フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) (4 - フルオロフェニル) メタノール (WW - 6)

合成は、WW - 5 を使用して、スキーム C におけるステップ 10 と同様の還元手順に従って、WW - 6 を生成した。LCMS[M+1]418

【 0 4 6 5 】

ステップ 7 : (2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (5 - フルオロ - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (4 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (WW - 7)

20

合成は、WW - 6 を使用して、スキーム C におけるステップ 11 と同様の脱保護手順に従って、WW - 7 を生成した。LCMS [M+1] 378; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.71 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.43 (dd, J=5.9, 8.4 Hz, 2H), 7.14 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.24 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.96 (d, J=4.3 Hz, 1H), 5.34 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.16 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.78 (t, J=5.0 Hz, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 1H), 4.13 (t, J=4.4 Hz, 1H), 3.99 (d, J=5.3 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H)

【 0 4 6 6 】

30

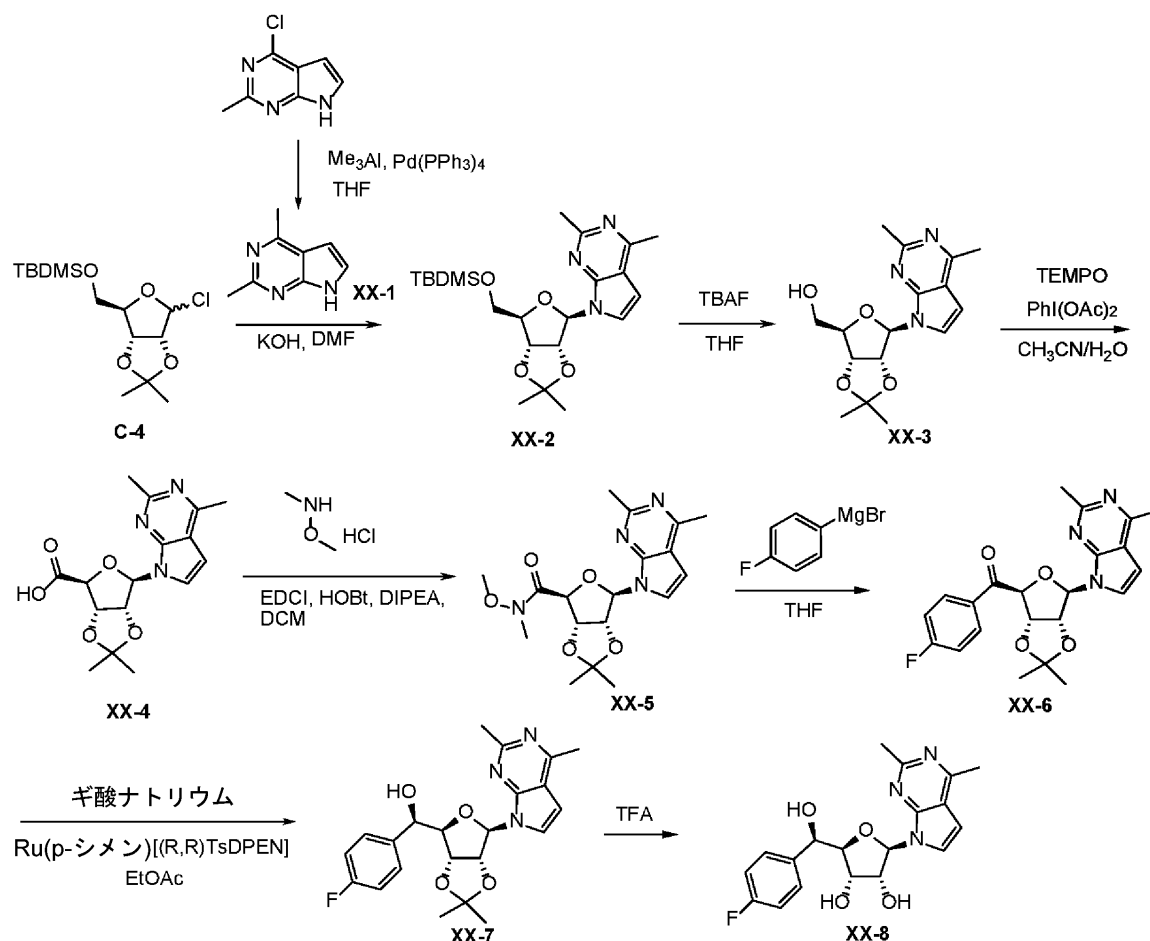
(実施例 99)

(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (4 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (XX - 8)

【 0 4 6 7 】

【化 8 1】

スキーム XX



ステップ 1 : 2 , 4 - ジメチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (X X - 1) の合成

Pd (P P h ₃) ₄ (5 1 7 m g 、 0 . 4 4 8 m m o l) に、無水 T H F (1 5 m L) 中の 4 - クロロ - 2 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (J o u r n a l o f M e d i c i n a l C h e m i s t r y 、 2 0 1 4 、 5 7 、 1 0 9 7 ~ 1 1 1 0) (1 . 5 g 、 8 . 9 5 m m o l) の溶液を添加した。懸濁液を、N₂ で 4 回脱気した。トリメチルアルミニウムの 2 M 溶液 (8 . 9 5 m L 、 1 7 . 9 m m o l) を、氷水で、上述の混合物に添加し、添加の後に、黄色の溶液を 1 6 時間、8 0 ° で加熱した。TLC (D C M / M e O H = 2 0 : 1) は、S M が完全に消費され、メインのスポットが形成したことを示した。混合物を、氷水中の冷却 R o c h e l l e 塩水溶液 (1 5 m L) で非常に慎重にクエンチすると、多くのガスが発生し、次いで、水および E t O A c で希釈し、溶液をセライトで濾過した。水相を E t O A c (6 m L × 3) で再抽出した。抽出物をブライン (5 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、真空中で濃縮して、粗製の生成物を得、これを、D C M / M e O H = 1 ~ 5 % で溶離するフラッシュバイオタージュによって精製して、X X - 1 (0 . 9 g 、 6 8 . 3 %) を黄色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ppm 11.74 (br. s. , 1H) , 7.35 (br. s. , 1H) , 6.54 (br. s. , 1H) , 2.59 (s , 3H) , 2.57 (s , 3H)

【 0 4 6 8 】

ステップ 2 : 7 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 2 , 4 - ジメチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (X X - 2) の合成

2, 4 - ジメチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (X X - 1) を、スキーム C におけるステップ 4 と同様の手順で使用して、X X - 2 を生成した。

【 0 4 6 9 】

ステップ 3 : ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (2 , 4 - ジメチル - 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フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノール (X X - 3) の合成

合成は、X X - 2 を使用して、スキーム C におけるステップ 6 と同様の脱保護手順に従って、X X - 3 を生成した。LCMS[M+1]320。

【 0 4 7 0 】

ステップ 4 : ((3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 6 - (2 , 4 - ジメチル - 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フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - カルボン酸 (X X - 4) の合成

合成は、X X - 3 を使用して、スキーム C におけるステップ 7 と同様の酸化手順に従って、X X - 4 を生成した。LCMS[M+1]334。

【 0 4 7 1 】

ステップ 5 : ((3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 6 - (2 , 4 - ジメチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - N - メトキシ - N , 2 , 2 - トリメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - カルボキサミド (X X - 5) の合成

合成は、X X - 4 を使用して、スキーム C におけるステップ 8 と同様のアミド形成手順に従って、X X - 5 を生成した。

【 0 4 7 2 】

ステップ 6 : ((3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 6 - (2 , 4 - ジメチル - 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フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) (4 - フルオロフェニル) メタノン (X X - 6) の合成

合成は、X X - 5 および (4 - フルオロフェニル) マグネシウムブロミドを使用して、スキーム C におけるステップ 9 と同様のグリニャール付加手順に従って、X X - 6 を生成した。

【 0 4 7 3 】

ステップ 7 : (R) - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (2 , 4 - ジメチル - 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フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) (4 - フルオロフェニル) メタノール (X X - 7) の合成

合成は、X X - 6 を使用して、スキーム C におけるステップ 10 と同様の還元手順に従って、X X - 7 を生成した。LCMS[M+1]414。

【 0 4 7 4 】

ステップ 8 : (2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (4 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (X X - 8) の合成

合成は、X X - 7 を使用して、スキーム C におけるステップ 11 と同様の手順に従って、X X - 8 を生成した。LCMS [M+1] 374; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.68 7.67 (m, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 6.71 - 6.70 (m, 1H), 6.20 - 6.19 (m, 1H), 6.11 - 6.09 (m, 1H), 5.27 - 5.26 (m, 1H), 5.11 - 5.10 (m, 1H), 4.83 - 4.80 (m, 1H), 4.66 - 4.61 (m, 1H), 4.11 - 4.10 (m, 1H), 4.01 - 4.00 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)

【 0 4 7 5 】

(実施例 100)

(2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - (4 - メチル - 7 H

10

20

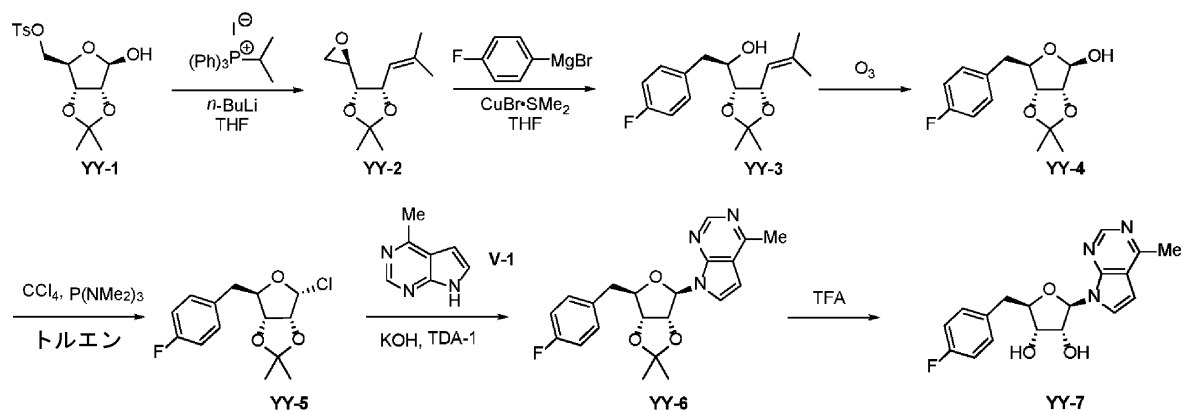
30

40

50

- ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール
(YY-7)
【0476】
【化82】

スキームYY



ステップ1: (4S, 5S)-2,2-ジメチル-4-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)-5-((R)-オキシラン-2-イル)-1,3-ジオキソラン(YY-2)の合成

磁気攪拌棒を備え、乾燥器内で冷却されたオープン乾燥済みの丸底フラスコに、トリフェニルイソプロピルホスホニウムヨード(13.2g、30.6mmol)およびTHF(23mL)を添加した。溶液を0℃に冷却し、続いて、n-ブチルリチウム(12mL、30mmol、ヘキサン中2.5M)を滴下添加した。反応物を0℃で15分間攪拌し、その時点で、イリドの暗赤色の溶液が得られた。イリド溶液に、粗製のYY-1(Tetrahedron Letters、1992、33、3567)(4.58g)をTHF(15mL)中の溶液として添加した。氷浴を取り外し、反応物を徐々に室温に加熱した。5時間後に、TLC分析は、出発物質が残留していないことを示した。反応物を、水(約100mL)をゆっくり添加し、トリフェニルホスフィンオキシドの沈殿を開始させることによってクエンチした。固体を、セライトのパッドを通して濾過し、複数ポーションのMTBEですすいだ。濾液を分液漏斗に移し、相を分離した。水相を、3ポーションのMTBEで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。粗製の残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(40g SiO₂、ISCO、100%Hept.から40%MTBE/Hept.へ、20mL画分)によって精製して、表題化合物YY-2(0.56g、d-リボースから3ステップで21%)を淡黄色の油状物として得た。TLC(30%EtOAc/Hept.):Rf=0.34(生成物をKMnO₄染色液で可視化);¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) ppm 5.36-5.48

(m, 1H), 5.01 (dd, J=6.24, 8.80 Hz, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.00 (ddd, J=2.69, 4.07, 7.06 Hz, 1H), 2.83 (dd, J=3.97, 5.07 Hz, 1H), 2.67 (dd, J=2.57, 5.01 Hz, 1H), 1.83 (d, J=0.86 Hz, 3H), 1.77 (d, J=1.22 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

【0477】

ステップ2: (R)-1-((4R, 5S)-2,2-ジメチル-5-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)-1,3-ジオキソラン-4-イル)-2-(4-フルオロフェニル)エタン-1-オール(YY-3)の合成

磁気攪拌棒を備え、アルゴン流下で冷却されたオープン乾燥済みの反応バイアルに、臭化銅-硫化ジメチル複合体(697mg、3.39mmol)を添加した。バイアルを、アルゴン流で約5分間パージし、THF(8mL)を添加した。溶液を0℃に冷却し、4-フルオロフェニルマグネシウムブロミド(7.0mL、7.0mmol、THF中の1

10

20

30

40

50

． 0 M) を添加した。溶液を 0 で 30 分間攪拌し、続いて、YY - 2 (0 . 56 g、2 . 8 mmol) を THF (6 mL) 中の溶液として添加した。反応物を 0 でさらに 30 分間攪拌し、その時点で、TLC 分析は、残留している出発物質を示さなかった。反応物を、飽和 NH₄Cl 水溶液の滴下添加によってクエンチし、水で分液漏斗に移した。水溶液を 4 ポーションの EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄) 、濾過し、真空下で濃縮した。粗製の残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (24 g SiO₂、ISCO、100% Hept . から 40% MTBE / Hept . へ、9 mL 画分) によって精製して、表題化合物 YY - 3 (0 . 57 g、69%) を無色の油状物として得た。TLC (20% EtOAc / Hept .) : R_f = 0 . 34 ; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.24 (dd, J=5.62, 8.31 Hz, 2H), 6.95-7.06 (m, 3H), 5.40 (d, J=9.29 Hz, 1H), 4.96 (dd, J=6.30, 9.23 Hz, 1H), 3.94 (dd, J=6.30, 8.62 Hz, 1H), 3.83 (dt, J=2.81, 8.56 Hz, 1H), 3.07 (dd, J=2.57, 14.06 Hz, 1H), 2.68 (dd, J=8.56, 13.94 Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

【 0478 】

ステップ 3 : (3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - オール (YY - 4) の合成

磁気攪拌棒を備え、YY - 3 (0 . 57 g、1 . 9 mmol) を含有する丸底フラスコに、DCM (10 mL) および MeOH (10 mL) を添加した。溶液を - 78 に冷却し、オゾン流でスパージングした。1 時間の連続的なスパージングの後に、TLC 分析は、残留している出発物質を示さなかった。反応物に、窒素で約 15 分間スパージングし、続いて、硫化ジメチル (1 . 4 mL、19 mmol) を添加した。氷浴を取り外し、溶液を終夜、室温に徐々に加温した。溶液を真空下で濃縮し、粗製の残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (12 g SiO₂、ISCO、100% Hept . から 40% EtOAc / Hept . へ、9 mL 画分) によって精製して、表題化合物 YY - 4 (0 . 42 g、81%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.16 - 7.24

(m, 2H), 6.96-7.05 (m, 2H), 5.48 (d, J=2.57 Hz, 1H), 4.71 (d, J=5.87 Hz, 1H), 4.67 (d, J=5.75 Hz, 1H), 4.45 (t, J=7.89 Hz, 1H), 3.01 (dd, J=8.44, 14.43 Hz, 1H), 2.91 (dd, J=7.58, 13.82 Hz, 1H), 2.65 (d, J=2.81 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

【 0479 】

ステップ 4 : (3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 4 - クロロ - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール (YY - 5) の合成

磁気攪拌棒を備え、アルゴン流下で冷却されたオープン乾燥済みの反応バイアルに、YY - 4 (226 mg、0 . 841 mmol)、トルエン (1 . 9 mL) および四塩化炭素 (0 . 11 mL、1 . 09 mmol) を添加した。溶液を - 50 に冷却し、ヘキサメチルトリアミノホスフィン (0 . 23 mL、1 . 26 mmol) を滴下添加した。添加が完了したら、バイアルを氷浴に移し、反応物を 0 で 1 時間攪拌した。反応物を氷冷ブライン (0 . 5 mL) でクエンチし、有機相をピペットによって分離した。有機相を乾燥し (MgSO₄)、塩化物 YY - 5 の粗製の溶液をさらに精製せずに、次のステップにおいて直ちに使用した。

【 0480 】

ステップ 5 : 7 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (YY - 6) の合成

磁気攪拌棒を備え、アルゴン流下で冷却されたオープン乾燥済みの反応バイアルに、ピロロピリミジン V - 1 (75 . 0 mg、0 . 56 mmol)、水酸化カリウム (70 . 7

10

20

30

40

50

mg、1.26 mmol)、トルエン(2.3 mL)、アセトニトリル(0.38 mL)およびTDA-1(0.11 mL、0.34 mmol)を添加した。溶液を室温で30分間攪拌し、その時点で、塩化物YY-5の粗製の溶液をバイアルに添加した。反応物を室温で24時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、分液漏斗にEtOAcで移した。生成物を3ポーションのEtOAcで抽出し、合わせた有機相を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。粗製の残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(12 g SiO₂、ISCO、100% Hept. から100% EtOAcへ、9 mL画分)によって精製して、表題化合物 YY-6(120 mg、2ステップで55%)を黄色のゴム状物として得た。LCMS [M+H]⁺ 384; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.87 (s,

10

1H), 7.04 - 7.18 (m, 2H), 6.88 - 7.03 (m, 2H), 6.72 (br. s, 1H), 6.25 (d, J=2.57 Hz, 1H), 5.15-5.29 (m, 1H), 4.86 (dd, J=6.30, 4.46 Hz, 1H), 4.34 - 4.47 (m, 1H), 2.83-3.12 (m, 5H), 1.62 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

【0481】

ステップ6: (2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール(YY-7)の合成

磁気攪拌棒を備え、YY-6(120 mg、0.313 mmol)を含有する反応バイアルに、水(2.0 mL)およびトリフルオロ酢酸(1.0 mL)を添加した。反応物を室温で30分間攪拌した。反応物を分液漏斗にEtOAcで移した。有機相を3ポーションの飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。粗製の残渣を超臨界流体クロマトグラフィー(ZymorSpher HADPカラム、4.6 × 150 mmカラム、10% ~ 50% MeOH、3.0 mL/分)によって精製して、表題化合物YY-7(35.2 mg、33%)を白色の固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 344; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.61 (s, 1H), 7.36 (d, J=3.79 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=5.50, 8.44 Hz, 2H), 6.95 (t, J=8.80 Hz, 2H), 6.73 (d, J=3.67 Hz, 1H), 6.21 (d, J=4.65 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.47 (t, J=4.89 Hz, 1H), 4.12-4.26 (m, 2H), 3.09 (dd, J=4.65, 14.18 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=6.36, 13.94 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H); ¹⁹F PCD NMR (376 MHz, メタノール-d₄) ppm -119.11

20

30

(s, 1F).

【0482】

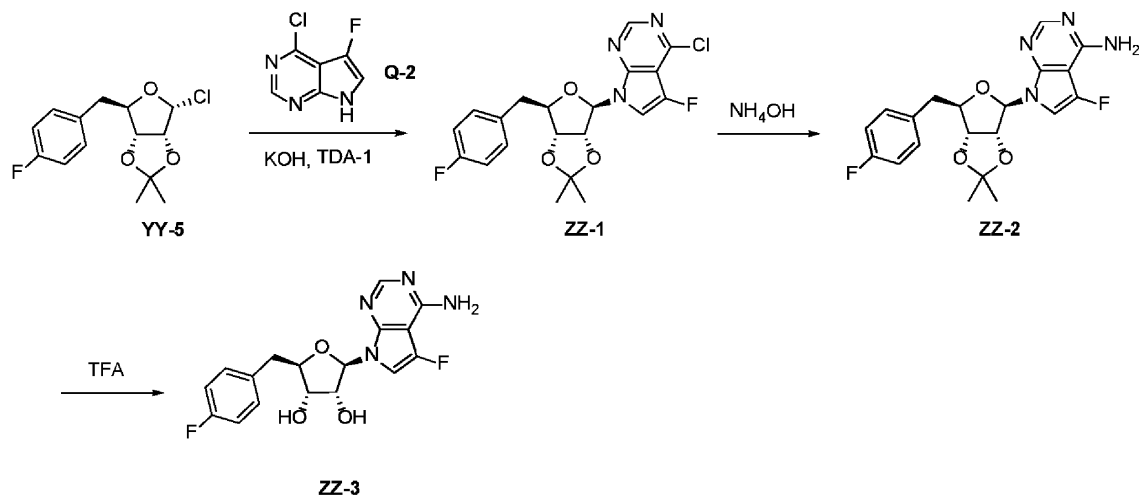
(実施例101)

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (4 - アミノ - 5 - フルオロ - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - (4 - フルオロベンジル)テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール(ZZ-3)

【0483】

【化 8 3】

スキーム ZZ



10

ステップ 1：4 - クロロ - 5 - フルオロ - 7 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (Z Z - 1) の合成

20

磁気攪拌棒を備え、アルゴン流下で冷却されたオープン乾燥済みの反応バイアルに、ピロロピリミジン Q - 2 (6 4 m g 、 0 . 3 7 m m o l)、水酸化カリウム (4 6 . 9 m g 、 0 . 8 3 5 m m o l)、トルエン (1 . 5 9 m L)、アセトニトリル (0 . 2 6 m L) および T D A - 1 (7 1 μ L 、 0 . 2 2 3 m m o l) を添加した。溶液を室温で 3 0 分間攪拌し、その時点で、塩化物 Y Y - 5 の粗製の溶液を添加した。反応物を室温で 1 5 時間攪拌した。反応物を半飽和 N H ₄ C l 水溶液でクエンチし、E t O A c で分液漏斗に移した。生成物を 3 ポーションの E t O A c で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し (M g S O ₄)、濾過し、真空下で濃縮した。粗製の残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 2 g S i O ₂、I s c o、1 0 0 % H e p t . から 1 0 0 % E t O A c へ、9 m L 画分) によって精製して、表題化合物 Z Z - 1 (6 0 . 5 m g 、 2 ステップで 3 8 %) を無色のゴム状物として得た。LCMS [M+H] 422; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) p p m 8.66 (s,

30

1H), 7.12 (dd, J=5.44, 8.50 Hz, 2H), 6.97-7.01 (m, 2H), 6.95 (d, J=2.81 Hz, 1H), 6.21 (d, J=2.57 Hz, 1H), 5.13 (dd, J=2.81, 6.60 Hz, 1H), 4.80 (dd, J=4.34, 6.54 Hz, 1H), 4.35-4.42 (m, 1H), 2.98 (dq, J=6.30, 14.28 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

【 0 4 8 4 】

ステップ 2：5 - フルオロ - 7 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (4 - フルオロベンジル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (Z Z - 2) の合成

40

磁気攪拌棒を備え、Z Z - 1 (6 0 . 5 m g 、 0 . 1 4 3 m m o l) を含有するマイクロ波バイアルに、ジオキサン (0 . 3 6 m L) および水酸化アンモニウム (0 . 3 6 m L) を装入した。バイアルをテフロンキャップで密閉し、加熱ブロック内に置いた。反応物を 2 2 時間、1 2 0 に加熱した。反応物を凍結乾燥し、粗製の生成物 Z Z - 2 (6 5 . 7 m g) をさらに精製せずに次のステップにおいて使用した。LCMS[M+H]403

【 0 4 8 5 】

ステップ 3：(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (4 - アミノ - 5 - フルオロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - (4 - フルオロベンジル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (Z Z - 3) の合成

50

磁気攪拌棒を備え、粗製のZZ-2(65.7mg)を含有する反応バイアルに、水(0.7mL)を添加し、続いて、トリフルオロ酢酸(0.7mL)を滴下添加した。反応物を室温で3時間攪拌した。反応物をEtOAcで分液漏斗に移し、相を分離した。有機相を3ポートの飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、合わせた水性洗浄液を1ポートのEtOAcで逆抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。粗製の残渣を超臨界流体クロマトグラフィー(ZymorSpherHADP 150×21.2mmカラム、20~30%MeOH、60mL/分)によって精製して、表題化合物ZZ-3(19.6mg)を白色の固体として得た。LCMS [M+H]⁺ 363; ¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.05 (s, 1H), 7.23 (dd, J=5.72, 8.46 Hz, 2H), 7.20 (d, J=1.37 Hz, 1H), 7.07 (t, J=8.88 Hz, 2H), 6.97 (br. s., 2H), 6.06 (d, J=5.12 Hz, 1H), 4.31 (t, J=5.47 Hz, 1H), 3.97-4.02 (m, 1H), 3.93 (t, J=4.53 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.04, 14.09 Hz, 1H), 2.87 (dd, J=8.20, 14.18 Hz, 1H).

10

【0486】

(実施例102)

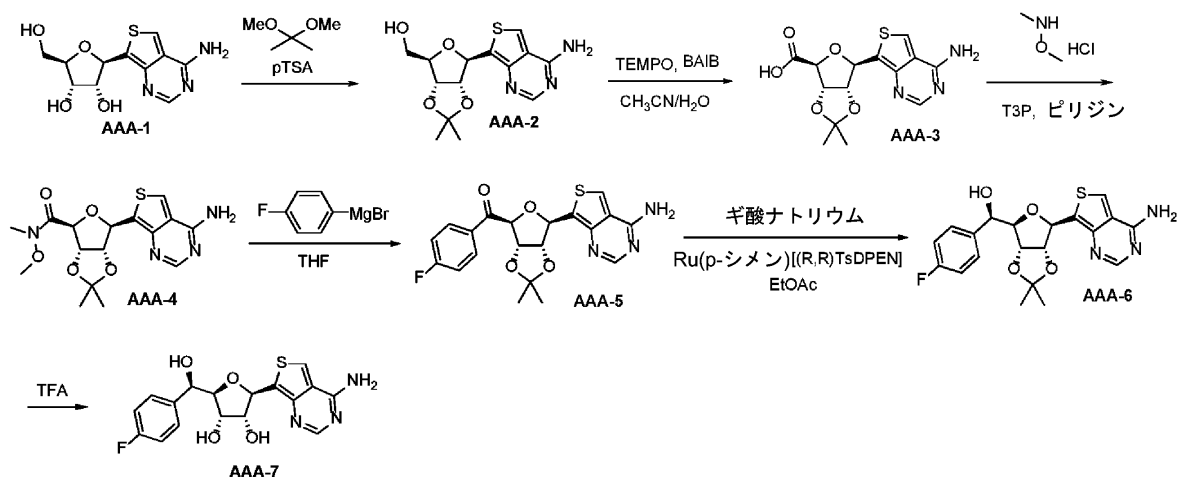
(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (4 - アミノチエノ[3, 4-d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (4 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ)メチル)テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール(AAA-7)

【0487】

【化84】

20

スキーム AAA



30

ステップ1: ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (4 - アミノチエノ[3, 4-d]ピリミジン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフラン[3, 4-d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メタノール(AAA-2)の合成

アセトン(8.58mL、1M)中のAAA-1(Journal of American Chemistry Society, 2011, 133, 14912)(243mg、0.858mmol)の懸濁液に、ジメチオキシプロパン(0.737mL、6.00mmol)およびPTSA(163mg、0.858mmol)を添加し、室温で16時間攪拌した。反応物を濃縮し、100%EtOAcおよび10%MeOH/EtOAcで溶離する12g-ISCOカラムで精製して、透明なゴム状物AAA-2(80mg、29%、ベータアノマー)を得た。LCMS [M+1]⁺ 324; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.33 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 5.49 (d, J=5.26 Hz, 1H), 4.89 - 4.95 (m, 1H), 4.86 (dd, J=6.30, 3.00 Hz, 1H), 4.23 (d, J=3.18 Hz, 1H), 3.69 - 3.82 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)

40

【0488】

ステップ2: (3aS, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (4 - アミノチエノ[3, 4-d]

50

ピリミジン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3] ジオキソール - 4 - カルボン酸(AAA - 3)の合成

丸底フラスコ内に、AAA - 2(86 mg、0.27 mmol)、アセトニトリル(2.8 mL)、および水(0.7 mL)を添加した。溶液を0(氷浴)に冷却し、ジアセトキシードベンゼン(BAIB、188 mg、0.585 mmol)を、続いて、TEMPO(8.31 mg、0.05 mmol)を添加し、0で撹拌した(透明な黄色の溶液)。2.5時間後に、LCMSは、酸への完全な変換を示す。反応物を濃縮し、次の反応のための粗製物(AAA - 3)として使用した(ワインレブアミドの形成); LCMS[M+1]338。

【0489】

ステップ3: (3aS, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (4 - アミノチエノ[3, 4 - d]ピリミジン - 7 - イル) - N - メトキシ - N, 2, 2 - トリメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - カルボキサミド(AAA - 4)の合成

丸底フラスコ内に、AAA - 3(80 mg、0.24 mmol)、N, O - ジメチルヒドロキシルアミンHCl(115 mg、1.18 mmol)、THF(2 mL)、およびピリジン(0.095 mL、1.18 mmol)を添加した。反応物を0に冷却し、T3P(EtOAc中50%、0.3 mL、0.5 mmol)を滴下添加した。4回目の滴下(粘稠性)で、ゴム状物が現れた。さらに5当量のピリジンを添加した(0.095 mL、1.18 mmol)。氷浴を取り外し、室温で終夜撹拌した。LCMSは、非常に極性領域にある生成物質量を示す。濃縮し、粗製のAAA - 4(96 mg)として、次の反応へと使用する。LCMS[M+1]381。

【0490】

ステップ4: ((3aS, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (4 - アミノチエノ[3, 4 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)(4 - フルオロフェニル)メタノン(AAA - 5)の合成

AAA - 4(96 mg、0.25 mmol)およびTHF(2 mL)を含有し、氷浴で0に冷却された乾燥バイアル内に、4 - フルオロフェニルマグネシウムブロミド(0.75 mL、0.756 mmol、THF中の1M)を0で滴下添加した。反応物を室温で16時間撹拌した。反応物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Clでクエンチした。水層をEtOAc(3 x 10 mL)で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、油状物に濃縮した。粗製の物質をISCO 12 gカラム、0 ~ 100% EtOAc / ヘプタンで、次いで、10% MeOH / EtOAcで精製して、AAA - 5を油状物(6 mg、6%)として得た。LCMS[M+1]416

【0491】

ステップ5 ~ 6: (R) - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (4 - アミノチエノ[3, 4 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)(4 - フルオロフェニル)メタノール(AAA - 6)および(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (4 - アミノチエノ[3, 4 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (4 - フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール(AAA - 7)の合成

磁気撹拌棒を備え、AAA - 5(6 mg、0.01 mmol)を含有する円錐底マイクロ波バイアルに、ギ酸ナトリウム(40 mg、0.578 mmol)およびRu(p - シメン)[(R, R)TsDPEN](0.1 mg、0.001 mmol)を添加した。アルゴンでパージした。水(0.240 mL、アルゴンで30分間パージ)およびEtOAc(0.06 mL、アルゴンで30分間パージ)を添加し、室温で24時間撹拌した。LCMSは、生成物AAA - 6を示す。反応物を濃縮乾固して、茶色の油状物を得る。TFA 2 mLおよび水1 mLを添加し、室温で1時間撹拌した。LCMSは、生成物AAA - 7を示す。濃縮し、SCXカラム(MeOH、次いで、10% NH₃ / MeOHで溶離)で塩基を遊離させた。次いで、粗製の生成物をSFCによって精製して、AAA - 7を得た。LCMS[M+1]378。

【 0 4 9 2 】

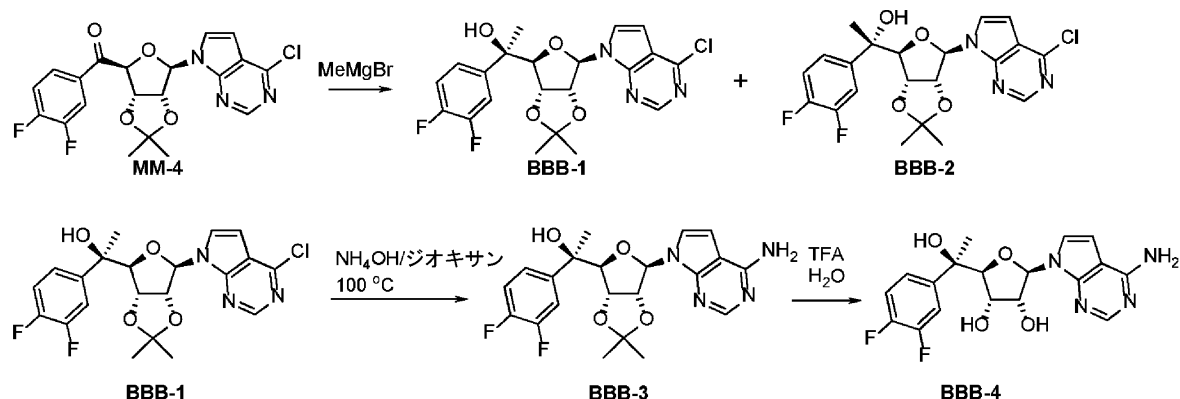
(実 施 例 1 0 3)

(2 R , 3 R , 4 S , 5 S) - 2 - (4 - アミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - 1 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (B B B - 4)

【 0 4 9 3 】

【 化 8 5 】

スキーム BBB



ステップ 1 : (R) - 1 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a R) - 6 - (4 - クロロ - 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フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 1 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) エタン - 1 - オール (B B B - 1) および (S) - 1 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a R) - 6 - (4 - クロロ - 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フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 1 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) エタン - 1 - オール (B B B - 2) の合成

無水 T H F (4 . 5 m L 、 c = 0 . 1 0 M) 中の ((3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 6 - (4 - クロロ - 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フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) (3 , 4 - ジフルオロフェニル) メタノン (M M - 4) (2 0 0 m g 、 0 . 4 5 6 m m o l) の溶液に室温で、メチルマグネシウムブロミド (0 . 7 6 5 m L 、 2 . 2 9 m m o l 、 3 . 0 M) を添加し、得られた溶液を室温で 0 . 5 時間攪拌した。混合物に、N H ₄ C l 水溶液 (4 0 m L) をゆっくり添加し、混合物を E t O A c (2 5 m L × 3) で抽出した。抽出物を合わせ、ブライン (2 5 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、真空中で濃縮し、3 0 % E t O A c / ヘプタンでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、(R) - 1 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a R) - 6 - (4 - クロロ - 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フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 1 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) エタン - 1 - オール (B B B - 1) 1 7 0 m g (収率 8 2 %) を白色の固体として得た。LCMS [M+1] 452; ¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) ppm 1.22 (s , 3 H) 1.51 (s , 3 H) 1.58 (s , 4

H) 4.67 (d , J=6.11 Hz , 1 H) 5.12 - 5.17 (m , 1 H) 5.86 (d , J=5.26 Hz , 1 H) 6.68 (d , J=3.67 Hz , 1 H) 7.18 - 7.22 (m , 1 H) 7.22 - 7.26 (m , 1 H) 7.32 - 7.36 (m , 1 H) 7.44 - 7.52 (m , 1 H) 8.72 (s , 1 H) . 4 0 % E t O A c / ヘプタンで溶離して、(S) - 1 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a R) - 6 - (4 - クロロ - 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フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 1 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) エタン - 1 - オール (B B B - 2) 2 6 m g (収率 1 3 %) を油状物として得た。

LCMS [M+1] 452; ¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) ppm 1.41

(s, 3 H) 1.59 (s, 3 H) 1.67 (s, 3 H) 4.64 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 5.14 (dd, J=6.66, 4.46 Hz, 1 H) 5.30 (dd, J=6.72, 2.57 Hz, 1 H) 5.78 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 6.58 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 6.99 - 7.08 (m, 1 H) 7.09 - 7.15 (m, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 2 H) 8.71 (s, 1 H).

【0494】

ステップ2: (R) - 1 - ((3aR, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (4 - 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フロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) - 1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) エタン - 1 - オール (BBB - 3) の合成

(R) - 1 - ((3aR, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (4 - クロロ - 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フロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) - 1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) エタン - 1 - オール (170 mg, 0.376 mmol) をジオキサン 5 mL 中に溶解させ、水酸化アンモニウム 5 mL を添加し、反応容器を密閉し、100 で終夜加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣に H₂O を添加し、EtOAc で抽出し、70 ~ 80 % EtOAc / ヘプタンでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 159 mg (収率 100 %) を無色の油状物 (BBB - 3) として得たが、これは、真空で固化した。

LCMS [M+1] 433; ¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) ppm 1.21

(s, 3 H) 1.51 (s, 3 H) 1.57 (s, 3 H) 4.49 - 4.56 (m, 1 H) 4.63 - 4.70 (m, 1 H) 5.16 (t, J=5.62 Hz, 1 H) 5.81 (d, J=5.26 Hz, 1 H) 5.90 (br. s., 2 H) 6.51 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 7.09 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 7.19 (dd, J=9.90, 8.19 Hz, 1 H) 7.23 - 7.27 (m, 1 H) 7.48 (ddd, J=11.98, 7.76, 2.14 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H)

【0495】

ステップ3: (2R, 3R, 4S, 5S) - 2 - (4 - アミノ - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - 1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (BBB - 4) の合成

実施例9 (スキームC) のステップ11と同様の手順に従った。

LCMS [M+1] 393;

¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆) d ppm 1.41 (s, 2

H) 3.68 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 4.13 (s, 1 H) 4.58 (br. s., 1 H) 4.86 (br. s., 1 H) 5.17 (br. s., 1 H) 5.86 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 7.34 - 7.42 (m, 3 H) 7.47 (br. s., 2 H) 7.54 - 7.60 (m, 1 H) 8.13 (br. s., 1 H)

【0496】

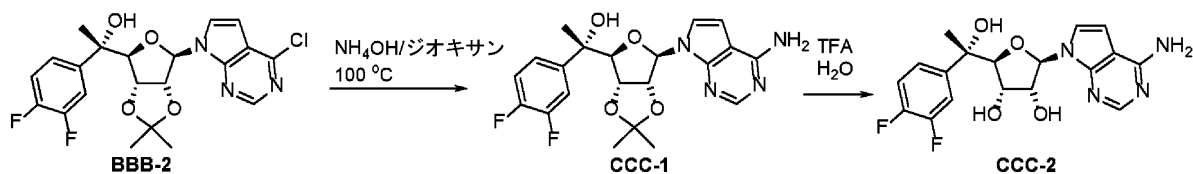
(実施例104)

(2R, 3R, 4S, 5S) - 2 - (4 - アミノ - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((S) - 1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (CCC - 2)

【0497】

【化86】

スキーム CCC



ステップ1: (S) - 1 - ((3aR, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (4 - アミノ - 7 H

10

20

30

40

50

- 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フロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)エタン-1-オール(CCC-2)の合成

(S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-クロロ-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フロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)エタン-1-オール(BBB-2)(26mg, 0.058mmol)をジオキサン1mL中に溶解させ、水酸化アンモニウム1mLを添加し、反応容器を密閉し、100℃で終夜加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣にH₂Oを添加し、EtOAcで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮して、CCC-1 25mg(収率100%)を油状物として得た。

LCMS [M+1] 433; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.40

(s, 3H) 1.58 (s, 3H) 1.65 (s, 3H) 4.62 (d, J=2.32 Hz, 1H) 5.14 (dd, J=6.60, 4.52 Hz, 1H) 5.28 (dd, J=6.60, 2.32 Hz, 1H) 5.61 (br. s., 2H) 5.69 (d, J=4.40 Hz, 1H) 6.31 (d, J=3.55 Hz, 1H) 6.91 (d, J=3.55 Hz, 1H) 6.97 - 7.07 (m, 1H) 7.10 - 7.16 (m, 1H) 7.26 (ddd, J=11.92, 7.64, 2.20 Hz, 1H) 8.33 (s, 1H)

【0498】

ステップ2: (2R,3R,4S,5S)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-ヒドロキシエチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール(CCC-2)の合成

実施例9(スキームC)のステップ11と同様の手順に従った。LCMS [M+1]

393;

¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆) d ppm 1.48 (s, 3

H) 4.17 (s, 1H) 4.21 - 4.28 (m, 2H) 5.93 (d, J=6.16 Hz, 1H) 6.89 (d, J=3.52 Hz, 1H) 7.20 - 7.33 (m, 2H) 7.39 - 7.47 (m, 1H) 7.56 (d, J=3.30 Hz, 1H)

8.33 (br. s., 1H)

【0499】

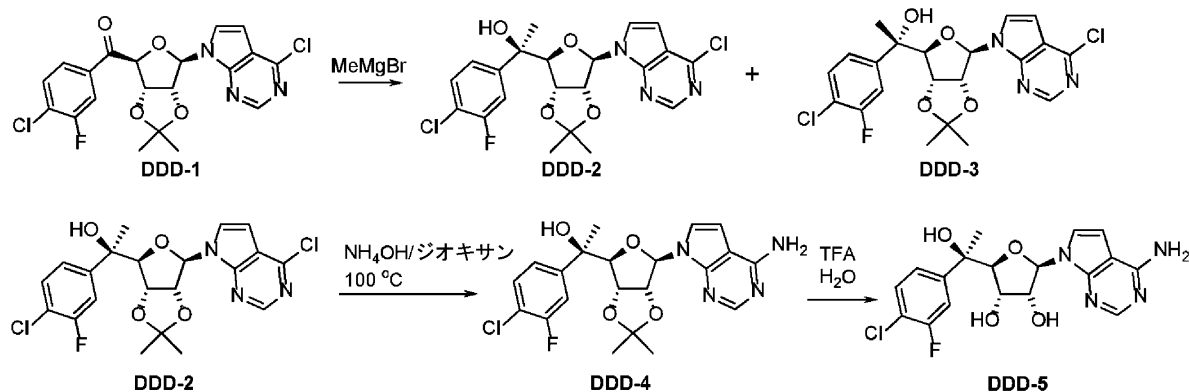
(実施例105)

(2R,3R,4S,5S)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((R)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシエチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール(DDD-5)

【0500】

【化87】

スキーム DDD



ステップ1: (R)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-クロロ-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フロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)エタン - 1 - オール(DDDD - 2)および(S) - 1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 1 - ((3aR, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (4 - クロロ - 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フロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)エタン - 1 - オール(DDDD - 3)の合成
 無水THF(5.0 mL、c = 0.10 M)中の(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル)((3aS, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (4 - クロロ - 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フロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メタノン(DDDD - 1、スキーム DDD、MM - 4と同様の様式で、4 - クロロ - 3 - フルオロフェニルマグネシウムブロミドを使用して調製)(230 mg、0.509 mmol)の溶液に室温で、メチルマグネシウムブロミド(0.848 mL、2.54 mmol、3.0 M)を添加し、得られた溶液を室温で0.5時間撹拌した。混合物に、NH₄Cl水溶液(40 mL)をゆっくり添加し、混合物をEtOAc(25 mL × 3)で抽出した。抽出物を合わせ、ブライン(25 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮し、25% EtOAc / ヘプタンを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 1 - ((3aR, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (4 - クロロ - 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フロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)エタン - 1 - オール(DDDD - 2) 175 mg (収率73.5%)を白色の固体として得た。

10

20

LCMS [M+1] 468; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.22

(s, 3 H) 1.51 (s, 3 H) 1.58 (s, 3 H) 4.56 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 4.66 (dd, J=6.11, 1.10 Hz, 1 H) 5.15 (t, J=5.75 Hz, 1 H) 5.86 (d, J=5.26 Hz, 1 H) 6.68 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.25 - 7.29 (m, 1 H) 7.34 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.40 - 7.48 (m, 2 H) 8.72 (s, 1 H).

30% EtOAc / ヘプタンで溶離して、(S) - 1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 1 - ((3aR, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (4 - クロロ - 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フロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)エタン - 1 - オール(DDDD - 3) 26 mg (収率11%)を油状物として得た。

30

LCMS [M+1] 468; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.41

(s, 3 H) 1.59 (s, 3 H) 1.67 (s, 3 H) 4.65 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 5.14 (dd, J=6.66, 4.46 Hz, 1 H) 5.30 (dd, J=6.72, 2.57 Hz, 1 H) 5.77 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 6.58 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.11 - 7.16 (m, 1 H) 7.19 - 7.24 (m, 2 H) 7.25 - 7.29 (m, 1 H) 8.71 (s, 1 H)

【0501】

ステップ2: (R) - 1 - ((3aR, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (4 - 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フロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) - 1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル)エタン - 1 - オール(DDDD - 4)の合成

40

(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 1 - ((3aR, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (4 - クロロ - 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フロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)エタン - 1 - オール(175 mg、0.374 mmol)をジオキサン5 mL中に溶解させ、水酸化アンモニウム5 mLを添加し、反応容器を密閉し、100 で終夜加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣に、H₂Oを添加し、EtOAcで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮して、DDDD - 4 168 mg (収率100%)を油状物として得た。

50

LCMS [M+1] 449; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.21

(s, 3 H) 1.52 (s, 3 H) 1.57 (s, 3 H) 4.52 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 4.62 - 4.68 (m, 1 H) 5.09 (t, J=5.62 Hz, 1 H) 5.88 (d, J=5.14 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 7.17 (br. s., 2 H) 7.20 - 7.26 (m, 2 H) 7.39 - 7.46 (m, 2 H) 8.28 (s, 1 H)

【 0 5 0 2 】

ステップ 3 : (2 R , 3 R , 4 S , 5 S) - 2 - (4 - アミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (D D D - 5) の合成

10

実施例 9 (スキーム C) のステップ 1 1 と同様の手順に従った。LCMS [M+1] 409;

¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆) d ppm 1.41 (s, 3 H) 3.67 (d, J=5.06 Hz, 1 H) 4.13 (s, 1 H) 4.58 (br. s., 1 H) 4.88 (br. s., 1 H) 5.18 (br. s., 1 H) 5.86 (d, J=8.14 Hz, 1 H) 6.66 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=3.30 Hz, 1 H) 7.40 - 7.42 (m, 1 H) 7.44 (br. s., 1 H) 7.53 - 7.58 (m, 2 H) 8.13 (br. s., 1 H)

【 0 5 0 3 】

(実施例 1 0 6)

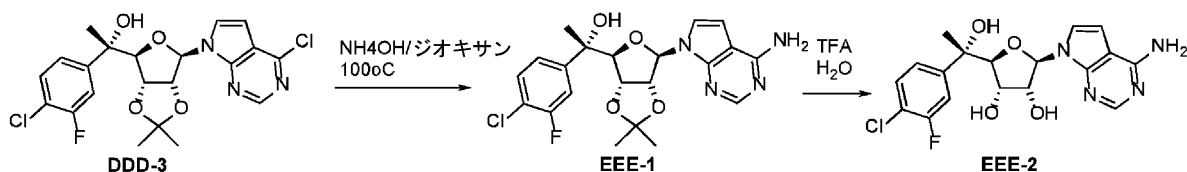
(2 R , 3 R , 4 S , 5 S) - 2 - (4 - アミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((S) - 1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (E E E - 2)

20

【 0 5 0 4 】

【 化 8 8 】

スキーム EEE



30

ステップ 1 : (S) - 1 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a R) - 6 - (4 - 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フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) エタン - 1 - オール (E E E - 1) の合成

(S) - 1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 1 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a R) - 6 - (4 - クロロ - 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フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) エタン - 1 - オール (26 mg、0.056 mmol) をジオキサン 1 mL 中に溶解させ、水酸化アンモニウム 1 mL を添加し、反応容器を密閉し、100 で終夜加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣に、H₂O を添加し、EtOAc で抽出し、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して、EEE-1 25 mg (収率 100%) を油状物として得た。

40

LCMS [M+1] 449; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.40

(s, 3 H) 1.57 (s, 3 H) 1.65 (s, 3 H) 4.62 (d, J=2.32 Hz, 1 H) 5.14 (dd, J=6.48, 4.52 Hz, 1 H) 5.28 (dd, J=6.60, 2.32 Hz, 1 H) 5.69 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 5.77 (br. s., 2 H) 6.34 (d, J=3.42 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=8.38, 1.77

50

Hz, 1 H) 7.21 - 7.24 (m, 1 H) 7.26 (s, 1 H)

8.31 (br. s., 1 H)

【 0 5 0 5 】

ステップ 2 : (2 R , 3 R , 4 S , 5 S) - 2 - (4 - アミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((S) - 1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (E E E - 2) の合成

実施例 9 (スキーム C) のステップ 1 1 と同様の手順に従った。LCMS [M+1]

409;

¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.48 (s, 3

H) 4.20 (d, J=1.54 Hz, 1 H) 4.26 (dd, J=5.39, 1.43 Hz, 1 H) 4.28 - 4.35 (m, 1

H) 5.34 (br. s., 2 H) 5.89 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 7.29 (dd

, =8.58, 1.76 Hz, 1 H) 7.37 - 7.48 (m, 2 H) 7.51 (d, J=3.30 Hz, 1 H) 8.29 (s, 1

H)

【 0 5 0 6 】

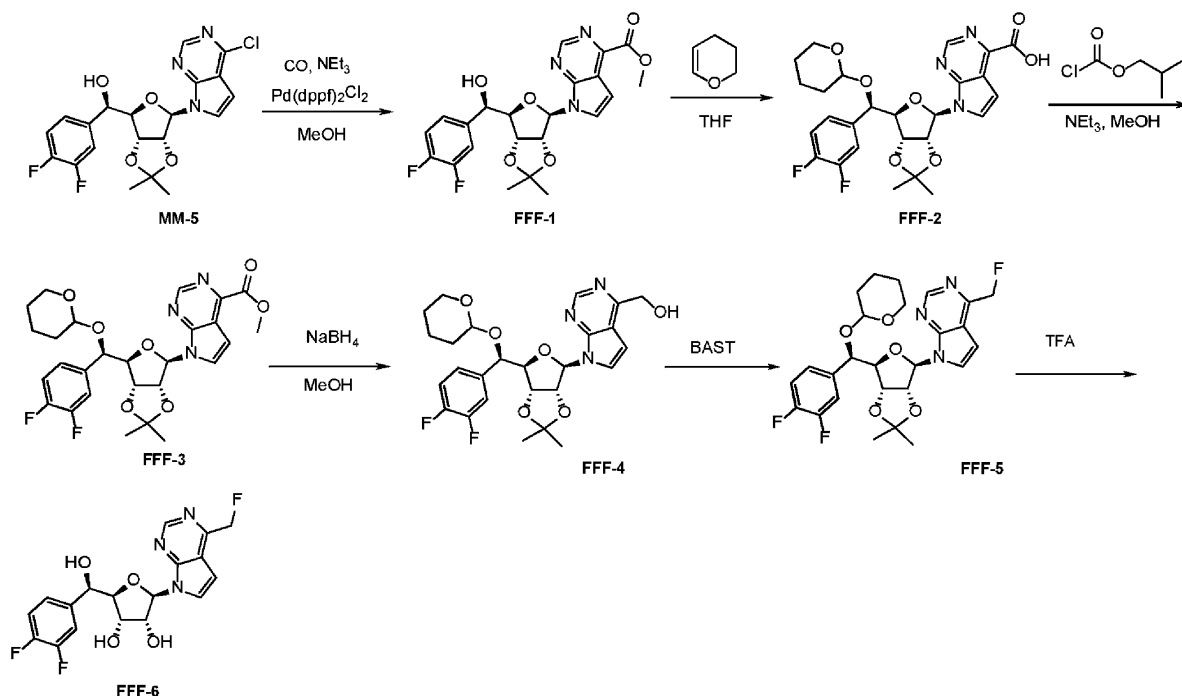
(実施例 1 0 7)

(2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 5 - (4 - (フルオロメチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (F F F - 6)

【 0 5 0 7 】

【 化 8 9 】

スキーム FFF



ステップ 1 - メチル 7 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - ((R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフラン [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - カルボキシラート (F F F - 1) の合成

MeOH (5 0 m L) 中の MM - 5 (スキーム F F F) (5 0 0 m g 、 1 . 1 4 m m o l) 、 Pd (d p p f) C l ₂ (1 6 7 m g 、 0 . 2 2 8 m m o l) および E t ₃ N (4 6 2 m g 、 4 . 5 7 m m o l) の混合物を CO で 4 回脱気した。混合物を 1 0 0 で、CO (2 M P a) 下で、オートクレーブ内で、2 0 時間攪拌した。T L C (石油エーテル /

10

20

30

40

50

E t O A c = 1 : 1) は、反応が完了し、生成物が清浄であることを示した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を、石油エーテル中の E t O A c 0 ~ 1 0 0 % で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、F F F - 1 (5 0 0 m g 、 9 4 . 9 %) を白色の固体として得た。LCMS [M+1] 462 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 9.07 (s, 1H), 7.48 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=7.8, 11.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.16 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J=1.3 Hz, 1H), 5.90 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.27 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.94 (dd, J=1.4, 6.1 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)

【 0 5 0 8 】

ステップ 2 - 7 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - ((1 R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - カルボン酸 (F F F - 2) の合成

T H F (3 m L) 中の F F F - 1 (3 0 0 m g 、 0 . 6 0 m m o l) および P P T S (3 2 . 7 m g 、 0 . 1 3 m m o l) の溶液に、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (1 0 9 m g 、 1 . 3 m m o l) を室温 (2 5) で添加した。混合物を室温 (2 5) で 1 時間撹拌した。混合物を室温で、 N_2 下で、1 2 時間撹拌した。T L C (石油エーテル / E t O A c = 1 : 1) は、S M : 生成物の比が約 5 : 1 であることを示した。C u S O $_4$ (1 当量) および 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (1 . 0 9 g 、 1 3 m m o l) を添加した。混合物を室温で 2 4 時間撹拌した。T L C (石油エーテル / E t O A c = 1 : 1) は、S M の大部分が消費されたことを示した。混合物を、石油エーテル中の E t O A c 0 ~ 1 0 0 で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、F F F - 2 (1 2 0 m g 、 3 4 . 7 %) を固体として得た。LCMS [M+1] 532

【 0 5 0 9 】

ステップ 3 - メチル 7 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - ((1 R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - カルボキシラート (F F F - 3) の合成

無水 T H F (2 m L) 中の F F F - 2 (1 1 0 m g 、 0 . 2 0 7 m m o l) および E t $_3$ N (8 3 . 8 m g 、 0 . 8 2 8 m m o l) の溶液に、クロロギ酸イソブチル (5 6 . 5 m g 、 0 . 4 1 4 m m o l) を 0 で添加した。混合物を室温 (2 5) で 1 時間撹拌した。混合物に、M e O H (2 m L) を添加した。混合物を室温 (2 5) で 1 時間撹拌した。T L C (石油エーテル / E t O A c = 1 : 1) は、新たなスポットが形成したことを示した。混合物をブライン (1 0 m L) に注ぎ入れ、E t O A c (1 0 m L \times 2) で抽出した。抽出物を N a $_2$ S O $_4$ で脱水し、真空中で濃縮して、F F F - 3 (1 0 0 m g 、 8 8 %) をゴム状物として得、そのまま次のステップにおいて使用した。LCMS [M+23] 568

【 0 5 1 0 】

ステップ 4 - (7 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - ((1 R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) メタノール (F F F - 4) の合成

M e O H (1 5 m L) 中の F F F - 3 (1 5 0 m g 、 3 . 9 6 m m o l) の溶液に、N a B H $_4$ (1 5 0 m g 、 3 . 9 6 m m o l) を室温 (2 5) で添加した。混合物を室温で 1 時間撹拌した。T L C (石油エーテル / E t O A c = 1 : 1) は、S M の大部分が消費され、新たなスポットが形成したことを示した。混合物を真空中で濃縮乾固した。残渣を分取 T L C (石油エーテル / E t O A c = 1 : 1) によって精製して、F F F - 4 (9 0 m g 、 6 3 . 2 %) を白色の固体として得た。LCMS [M+1] 518

【0511】

ステップ5 - 7 - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - ((1R) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) - 4 - (フルオロメチル) - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン (FFF - 5) の合成

無水DCM (5 mL) 中のFFF - 4 (50 mg、0.0966 mmol) の溶液に、ビス(2 - メトキシエチル) アミノ硫黄トリフルオリド (150 mg、0.678 mmol) を - 70 で添加した。得られた黄色の溶液を室温に加熱し、室温 (25) で2時間撹拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) は、SMの大部分が消費され、メインのピークが所望の質量を有することを示した。混合物を、石油エーテル中のEtOAc 0 ~ 50 %で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、FFF - 5 (25 mg、50 %) を白色の固体として得た。LCMS[M+1]520

10

【0512】

ステップ6 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - ((R) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 5 - (4 - (フルオロメチル) - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (FFF - 6) の合成

化合物FFF - 5 (25 mg、0.0481 mmol) に、TFA / H₂O (1 mL / 1 mL) を室温 (25) で添加した。混合物を室温で2時間撹拌した。LCMSは、SMの大部分が消費され、メインのピークが所望の化合物であることを示した。混合物を20 % K₂CO₃ 水溶液 (10 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (10 mL x 2) で抽出した。抽出物をブライン (10 mL x 2) で洗浄し、MgSO₄で脱水し、真空中で濃縮して、粗製物 (18 mg) を得た。粗製物を分取TLC (DCM / MeOH = 10 : 11) によって精製して、FFF - 6 (13 mg、68.3 %) を白色の固体として得た。LCMS [M+1] 396; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.80 (s, 1H), 7.94 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 6.23 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.11 (d, J=4.5 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.33 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.17 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.81 (t, J=4.9 Hz, 1H), 4.65 - 4.54 (m, 1H), 4.14 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.01 (d, J=5.5 Hz, 1H)

20

30

【0513】

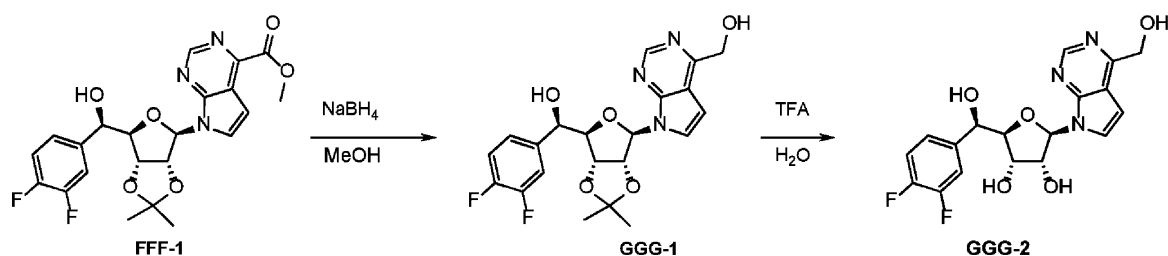
(実施例108)

((2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - ((R) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 5 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (GGG - 2) の合成

【0514】

【化90】

スキーム GGG



40

ステップ1 - ((R) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 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フロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) メタノール (GGG - 1) の合成

50

MeOH (30 mL) 中の FFF - 1 (スキーム GGG) (200 mg) の溶液に、NaBH₄ (492 mg、13 mmol) を室温 (25 °C) で添加した。混合物を室温で 30 分間撹拌した。TLC (石油エーテル/EtOAc = 1 : 1) は、SM の大部分が消費されたことを示した。混合物を真空中で濃縮して、MeOH の大部分を除去した。残渣を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮して、粗製の物質を得、これを、分取 TLC (石油エーテル/EtOAc = 2 : 3) によって精製して、GGG - 1 (80 mg、42.6%) を薄黄色の固体として得た。LCMS [M+1] 434; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.88 (s, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 7.31 (br. s., 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 7.12 (br. s., 1H), 6.61 (br. s., 1H), 5.85 (d, J=4.8 Hz, 1H), 5.27 (br. s., 1H), 5.16 - 5.02 (m, 3H), 4.94 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 3.90 (br. s., 1H), 1.58 (br. s., 3H), 1.29 (s, 3H)

【0515】

ステップ 2 - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - ((R) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 5 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (GGG - 2) の合成

TFA/H₂O (2 mL / 2 mL) の溶液に、GGG - 1 (60 mg、0.138 mmol) を 0 °C で添加した。混合物を室温 (30 °C) で 1 時間撹拌した。TLC (石油エーテル/EtOAc = 1 : 1) は、SM の大部分が消費されたことを示した。混合物を 20% K₂CO₃ (20 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。抽出物をブライン (20 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮して、GGG - 2 (45 mg、83%) を白色の固体として得た。LCMS [M+1] 394; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.70 (s, 1H), 7.81 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 2H), 7.25 (br. s., 1H), 6.91 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.20 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.15 (d, J=4.5 Hz, 1H), 5.61 (t, J=6.0 Hz, 1H), 5.29 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.14 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.88 - 4.75 (m, 3H), 4.64 - 4.52 (m, 1H), 4.13 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.00 (d, J=5.5 Hz, 1H)

【0516】

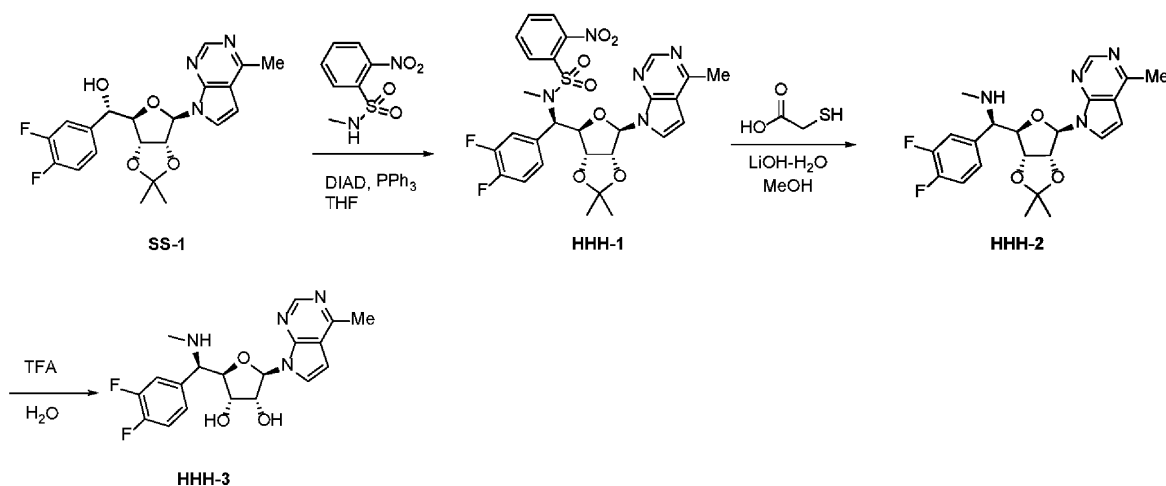
(実施例 109)

((2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - ((R) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) (メチルアミノ) メチル) - 5 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (HHH - 3) の合成

【0517】

【化91】

スキーム HHH



10

20

30

40

50

ステップ 1 : N - ((R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メチル) - N - メチル - 2 - ニトロベンゼンスルホンアミド (H H H - 1) の合成

丸底フラスコ内に、S S - 1 (スキーム H H H) (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 4 0 m m o l) 、 N - メチル - 2 - ニトロベンゼンスルホンアミド (6 2 . 2 m g 、 0 . 2 8 7 m m o l) 、 トリフェニルホスフィン (9 4 . 3 m g 、 0 . 3 5 9 m m o l) 、 および T H F (1 7 . 3 m g 、 0 . 2 4 0 m m o l 、 1 . 2 0 m L 、 0 . 2 M) を添加した。混合物を氷浴内で 0 に冷却した。D I A D (7 7 . 3 m g 、 0 . 3 5 9 m m o l 、 0 . 0 7 4 0 m L) を滴下添加し、室温で 1 6 時間撹拌した。L C M S は、生成物への完全な変換を示す。反応物を E t O A c および水 (各 3 0 m L) で希釈した。水層を E t O A c (3 × 2 0 m L) で抽出する。分取 H P L C によって精製して、H H H - 1 を固体 (5 7 m g 、 3 9 %) として得る。LCMS [M+1] 616; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.84 (s, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.15 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.97 - 6.86 (m, 3H), 6.58 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.40 (d, J=8.7 Hz, 1H), 5.29 (dd, J=2.5, 6.7 Hz, 1H), 5.18 (dd, J=4.2, 6.5 Hz, 1H), 4.64 (dd, J=4.2, 8.7 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)

【 0 5 1 8 】

ステップ 2 : (R) - 1 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - N - メチルメタンアミン (H H H - 2) の合成

M e O H 中の H H H - 1 (5 7 . 0 m g 、 0 . 0 9 3 m m o l) の懸濁液を、メルカプト酢酸 (0 . 0 2 0 m L 、 0 . 2 7 7 m m o l) および水酸化リチウム水和物 (2 3 . 3 m g 、 0 . 5 5 6 m m o l) で処理した。反応物を 5 5 で 2 4 時間撹拌した。反応物をそのまま、初めは M e O H で、続いて 1 0 % 7 N N H ₃ / M e O H でフラッシュする S C X カラムに通過させて、生成物 (H H H - 2) を透明な油状物として得た。LCMS[M+1]431

【 0 5 1 9 】

ステップ 3 : (2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (メチルアミノ) メチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (H H H - 3)

粗製の透明な油状物 H H H - 2 を T F A および水 (各 1 m L) 中に溶解させ、室温で 1 6 時間撹拌した。反応物をそのまま、初めは M e O H で、続いて 1 0 % 7 N N H ₃ / M e O H でフラッシュする S C X カラムに通過させて、生成物を透明な油状物として得た。S F C によって精製して、H H H - 3 を白色の固体として得る (1 7 . 4 m g 、 4 8 %) LCMS [M+1] 391; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

ppm 8.62 (s, 1H), 7.55 (br.

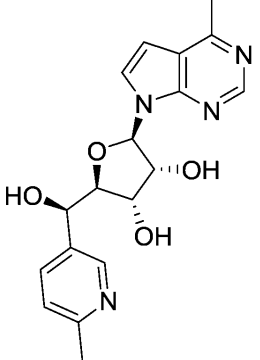
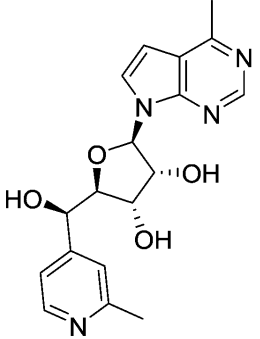
s., 1H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 7.18 (br. s., 1H), 6.73 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.05 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.33 (d, J=6.1 Hz, 1H), 5.20 - 5.09 (m, 1H), 4.48 (q, J=6.2 Hz, 1H), 4.19 - 4.12 (m, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)

【 0 5 2 0 】

実施例 1 1 0 ~ 1 1 2 の合成は、グリニャール試薬を作製するために適切なアリールハライドを使用し、実施例 9 (スキーム C) のステップ 9 ~ 1 1 と同様の手順に従った。実施例 1 1 2 で使用されるアリールハライドを作製するための手順は、下記である。

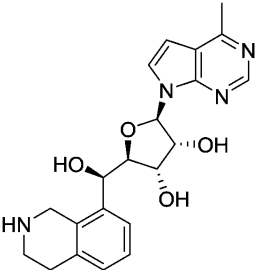
【 0 5 2 1 】

【表 5 - 1】

実施例 110		357 [M+1]	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-ヒドロキシ(6-メチルピリジン-3-イル)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.62 (s, 1H), 8.46 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=2.1, 8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.14 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.02 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.81 (dd, J=5.3, 6.8 Hz, 1H), 4.31 (dd, J=2.3, 5.3 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=2.3, 3.8 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)</p>
実施例 111		357 [M+1]	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-ヒドロキシ(2-メチルピリジン-4-イル)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1H), 8.36 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.15 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.99 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.79 (dd, J=5.3, 7.3 Hz, 1H), 4.28 (t, J=3.1 Hz, 1H), 4.20 (tt, J=1.0, 5.5 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)</p>

【 0 5 2 2 】

【表 5 - 2】

実施例 112		397 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-ヒドロキシ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-8-イル)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.66 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.79 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.02 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.05 - 5.94 (m, 1H), 4.82 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.70 - 4.64 (m, 1H), 4.24 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.11 - 3.89 (m, 3H), 3.05 - 2.95 (m, 2H), 2.82 - 2.76 (m, 2H), 2.67 (s, 3H)
---------	---	--------------	--

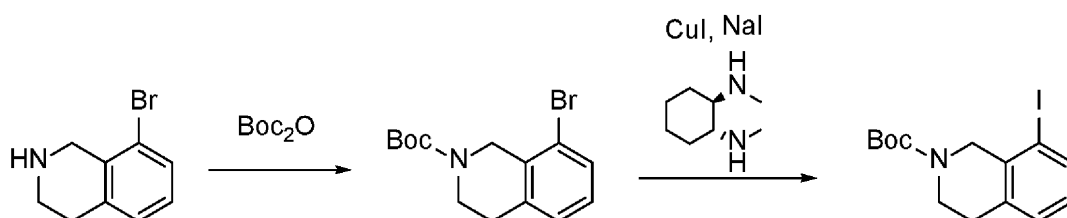
10

【0523】

tert - ブチル 8 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキシラート (実施例 1 1 2 において使用) の合成

【0524】

【化92】



30

ステップ 1 : tert - ブチル 8 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキシラートの合成

DCM (2 0 m L) 中の 8 - ブロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン HCl (1 g 、 4 . 7 2 m m o l) の溶液に、Boc₂O (1 0 3 0 m g 、 4 . 7 2 m m o l) および NEt₃ (9 6 0 m g 、 9 . 4 3 m m o l) を添加した。混合物を 2 0 で 1 . 5 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、粗製の生成物 (2 0 0 0 m g) を得た。粗製物を、石油エーテル中の EtOAc 0 ~ 3 0 % で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (1 . 3 6 m g 、 9 4 %) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ppm 7.42 (d , J = 7.5 H z , 1 H) , 7.14 - 6.97 (m , 2 H) , 4.61 - 4.48 (m , 2 H) , 3.64 (t , J = 5.4 H z , 2 H) , 2.90 - 2.75 (m , 2 H) , 1.50 (s , 9 H)

40

【0525】

ステップ 2 : tert - ブチル 8 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキシラートの合成

ジオキサン (1 0 m L) 中の tert - ブチル 8 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキシラート (5 0 0 m g 、 1 . 6 0 m m o l) 、 NaI (7 2 0 m g 、 4 . 8 0 m m o l) 、 CuI (4 5 . 8 m g 、 0 . 2 4 0 m m o l) および trans - N , N - ジメチルシクロヘキサジアミン (6 8 m g 、 0 . 4 8 m m o l) の混合物を N₂ で 1 0 分間パージした。得られた黄色の懸濁液を 1 1 0 で、密閉管内で、2 0 時間攪拌した。LCMSは、50%の変換率を示し、したがって、追加の NaI (7 2

50

0 mg、4.80 mmol)、CuI (45.8 mg、0.24 mmol) および trans-N, N-ジメチルシクロヘキサジアミン (68 mg、0.40 mmol) を添加し、続いて、10 分間、N₂ でパージした。得られた黄色の懸濁液を 110 で、密閉管内で、20 時間撹拌した。混合物を水 (20 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。抽出物を真空中で濃縮して、粗製の物質を得、これを、石油エーテル中の EtOAc 0 ~ 20 % で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、生成物 (450 mg、78 %) を薄黄色の油状物として得た。LCMS [M-tBu] 304; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.70 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.94 - 6.82 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 3.62 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.81 (br. s., 2H), 1.50 (s, 9H)

10

【0526】

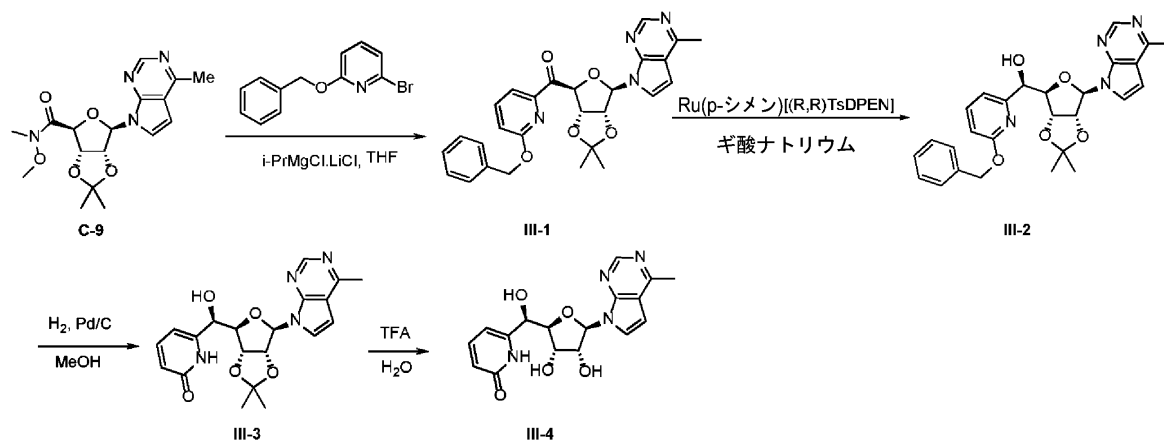
(実施例 113)

6 - ((R) - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフラン - 2 - イル) (ヒドロキシ)メチル)ピリジン - 2 (1H) - オン (III-4)

【0527】

【化93】

スキーム III



20

30

ステップ 1: (6 - (ベンジルオキシ)ピリジン - 2 - イル) ((3aS, 4S, 6R, 6aR) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフラン[3, 4-d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メタノン (III-1) の合成

無水 THF (10 mL) 中の 2 - (ベンジルオキシ) - 6 - ブロモピリジン (437 mg、1.66 mmol) の溶液に、2.5 M n-BuLi (0.662 mL、1.66 mmol) を -65 で添加した。黄色のスラリーを -65 で 1 時間撹拌した。THF (1 mL) 中の C-9 (150 mg、0.414 mmol) の溶液を添加した。混合物を室温で 1 時間撹拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) は、出発物質の大部分が消費され、良好な新たなスポットが形成したことを示した。混合物を水 (20 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮して、粗製の物質を得、そのまま次のステップにおいて使用した。LCMS[M+1]487。

40

【0528】

ステップ 2: (R) - (6 - (ベンジルオキシ)ピリジン - 2 - イル) ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフラン[3, 4-d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メタノール (III-2) の合成

EtOAc (2.5 mL) および 2.5 M ギ酸ナトリウム水溶液 (11.6 mL、29

50

mmol)中の粗製のIII-1(411mg、0.41mmol)の薄黄色の混合物をN₂で5分間パージした。混合物に、Ru(p-シメン)[(R,R)TsDPEN](30mg、0.047mmol)を室温(20℃)で添加した。得られた黄色の混合物をN₂下で、室温(20℃)で20時間撹拌した。混合物をEtOAc(10mL×3)で抽出した。抽出物をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテル中のEtOAc 0~100%で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(80mg、2ステップで40%)を茶色のゴム状物として得た。LCMS [M+1] 489; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.82 (s, 1H), 7.65 (t, J=7.8 Hz, 1H),

7.47 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.38 (t, J=7.3 Hz, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.19 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.93 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.39 (d, J=2.8 Hz, 2H), 5.34 - 5.32 (m, 1H), 5.09 - 5.03 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)

【0529】

ステップ3: 6 - ((R) - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)(ヒドロキシ)メチル)ピリジン - 2(1H) - オン(III-3)の合成

MeOH(4mL)中のIII-2(80mg、0.16mmol)およびPd/C(35mg、0.0164mmol)の混合物をH₂で4回脱気した。混合物を室温(15℃)で、H₂バルーン下で、16時間撹拌した。LCMSは、出発物質の大部分が消費され、メインのピークが所望の化合物であることを示した。混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取TLCによって精製して、生成物(60mg、92%)を茶色のゴム状物として得た。LCMS [M+1] 399; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 10.53 (br. s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.36

(br. s., 1H), 7.43 (t, J=9.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.85 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.21 (t, J=5.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.85 (d, J=6.3 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)

【0530】

ステップ4: 6 - ((R) - ((2R, 3S, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフラン - 2 - イル)(ヒドロキシ)メチル)ピリジン - 2(1H) - オン(III-4)の合成

III-3(60mg、0.151mmol)に、TFA/H₂O(1mL/1mL、予め0℃に冷却)を添加した。混合物を室温(25℃)で2時間撹拌した。LCMSは、出発物質の大部分が消費され、ピーク(0.15分)が観察されたことを示した。混合物を20%K₂CO₃(10mL)に注ぎ入れた。水溶液をNaClで飽和させ、EtOAc/THF(5mL/5mL×6)で抽出した。抽出物をNa₂SO₄で終夜脱水した。混合物を濾過し、真空中で濃縮して、粗製の物質を得、これを分取HPLCによって精製して、生成物(25mg、43%)を得た。LCMS [M+1] 359; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.43 (br. s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.83

(d, J=3.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 1H), 6.84 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.32 (br. s, 2H), 6.19 (d, J=7.8 Hz, 2H), 5.31 (br. s, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 2.68 (s, 3H)

【0531】

(実施例114)

((2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - ((R) - (4 - フルオロ - 3 - (ヒドロキシメチル)フェニル)(ヒドロキシ)メチル) - 5 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - イル)テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール(JJJ-5))

10

20

30

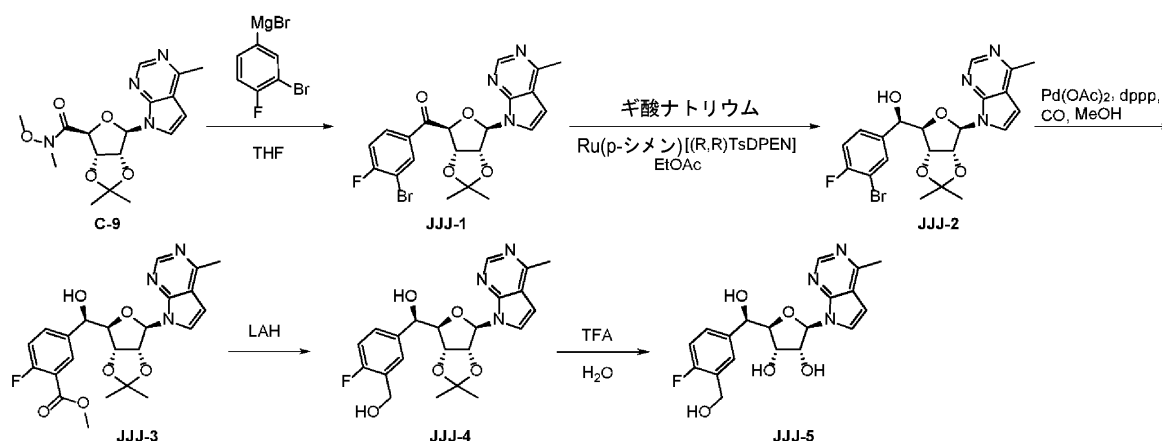
40

50

【 0 5 3 2 】

【 化 9 4 】

スキーム JJJ



10

ステップ 1 : (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) ((3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノン (J J J - 1) の合成

20

無水 T H F (1 0 m L) 中の (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) マグネシウムブロミド (1 g 、 3 . 3 m m o l) の無色の溶液に、1 . 3 M i - P r M g C l . L i C l (3 . 4 m L 、 4 . 4 m m o l) を - 6 0 で添加した。混合物を - 2 0 ~ 4 0 で 1 時間攪拌すると、その際、反応物は黄色になった。T H F (6 m L) 中の C - 9 (4 0 0 m g 、 1 . 1 m m o l) を添加すると、混合物は赤色になり、それを 0 で 1 時間攪拌した。T L C (D C M / M e O H = 2 0 : 1 、 U V) は、反応が完了したことを示した。混合物を N H ₄ C l 水溶液 (5 0 m L) でクエンチし、E t O A c (4 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮して、粗製の生成物 (4 4 5 m g 、 8 5 %) を黄色の油状物として得、これをそのまま次のステップに使用した。LCMS[M+1]476

【 0 5 3 3 】

30

ステップ 2 : (R) - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノール (J J J - 2) の合成

E t O A c / H ₂ O (3 . 2 m L / 1 2 m L) 中の粗製の J J J - 1 (4 4 5 m g 、 0 . 9 3 m m o l) およびギ酸ナトリウム (2 5 4 0 m g 、 3 7 . 4 m m o l) の溶液を N₂ で 3 0 分間パージし、次いで、R u (p - シメン) [(R , R) T s D P E N] (3 0 m g 、 0 . 0 4 7 m m o l) を添加した。得られた黄色の混合物を室温 (2 5) で 2 4 時間攪拌した。T L C (D C M / M e O H = 2 0 : 1 、 U V) は、出発物質が完全に消費され、新たなスポットが形成したこと (所望の化合物) を示した。反応物を E t O A c (4 0 m L × 3) で抽出した。抽出物を真空中で濃縮して、粗製の生成物を得、これを、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / E t O A c = 1 0 ~ 6 0 %) によって精製して、J J J - 2 (3 0 0 m g 、 6 7 %) を茶色の固体として得た。LCMS [M+1] 478; ¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) ppm 8.80 (s , 1 H) , 7.77 (t d , J = 0.9 , 7.7 Hz , 1 H) , 7.50 (s , 1 H) , 7.45 - 7.38 (m , 1 H) , 7.25 (d , J = 3.5 Hz , 1 H) , 7.17 (t , J = 8.4 Hz , 1 H) , 6.60 (d , J = 3.8 Hz , 1 H) , 5.83 (d , J = 5.0 Hz , 1 H) , 5.32 - 5.24 (m , 1 H) , 5.11

40

(s , 1 H) , 4.93 (d d , J = 1.3 , 6.3 Hz , 1 H) , 4.59 - 4.56 (m , 1 H) , 2.78 (s , 3 H) , 1.59 (s , 3 H) , 1.29 (b r . s . , 3 H)

【 0 5 3 4 】

50

ステップ3：メチル5 - ((R) - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) (ヒドロキシ) メチル) - 2 - フルオロベンゾアート (J J J - 3) の合成

密閉管内に、MeOH (10 mL) 中の J J J - 2 (150 mg、0.31 mmol) の溶液および DMF (5 mL) を装入した。Pd (OAc)₂ (49 mg、0.22 mmol)、DPPP (91 mg、0.22 mmol)、続いて、Et₃N (95 mg、0.94 mmol) を添加した。反応物を脱気し、CO で 3 回パージした。反応混合物を 3 MPa の CO 下で、16 時間、120 ° で加熱した。TLC (DCM / MeOH = 20 : 1、UV) は、約 50 % の出発物質が残留していて、メインの新たなスポットが所望の生成物であることを示した。反応を停止し、溶媒を除去した。残渣をフラッシュカラムによって精製して、J J J - 3 (26 mg、27 %) および出発物質 (50 mg) を得た。LCMS [M+1] 458; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.81 (s, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 1H), 7.71 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 6.60 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.83 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.29 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)

10

【 0 5 3 5 】

ステップ4：(R) - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) (4 - フルオロ - 3 - (ヒドロキシメチル) フェニル) メタノール (J J J - 4) の合成

20

無水 THF (1 mL) 中の J J J - 3 (26 mg、0.06 mmol) の溶液に、LAH (7 mg、0.17 mmol) を一度に、N₂ 下で、0 ° で添加した。得られた黄色の懸濁液を 10 ° で 2 時間撹拌した。TLC (DCM / MeOH = 20 : 1、UV) は、反応がほぼ完了したことを示し、次いで、EtOAc でクエンチし、30 分間撹拌した。混合物を、セライトを通して濾過し、濃縮した。残渣を、分取 TLC によって精製して、生成物、J J J - 4 (15 mg、61 %) を白色の固体として得た。LCMS [M+1] 430

【 0 5 3 6 】

ステップ5：(2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((R) - (4 - フルオロ - 3 - (ヒドロキシメチル) フェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 5 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (J J J - 5) の合成

30

水 (0.2 mL) 中の J J J - 4 (15 mg、0.04 mmol) の溶液に、TFA (0.1 mL) を添加し、次いで、反応物を 5 ° で 3 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示し、溶媒を真空中で除去した。残渣を MeOH (1 mL) 中に溶解させ、K₂CO₃ (6 mg) を添加し、室温 (8 °) で 30 分間撹拌した。溶媒を除去し、残渣を EtOAc で希釈し、水 (5 mL × 2) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で濃縮し、分取 TLC によって精製して、J J J - 5 (3 mg、20 %) を白色の固体として得た。LCMS [M+1] 390; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.65 (s, 1H), 7.64 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, J=4.5 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.77 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.15 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.00 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.79 (dd, J=5.0, 7.3 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.30 - 4.27 (m, 2H), 2.75 (s, 3H)

40

【 0 5 3 7 】

(実施例 115)

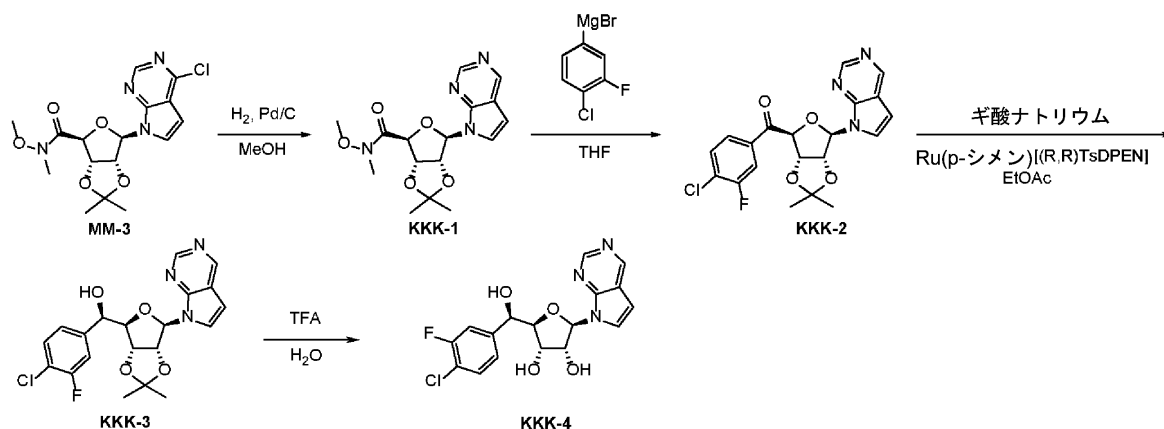
(2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((R) - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 5 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (K K K - 4)

【 0 5 3 8 】

50

【化 9 5】

スキーム KKK



10

ステップ 1 : (3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - N - メトキシ - N , 2 , 2 - トリメチル - 6 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - カルボキサミド (K K K - 1) の合成

MeOH (3 0 m L) 中の MM - 3 (1 g 、 2 . 6 m m o l) および Pd / C (2 0 0 m g) の混合物を、H₂ で 4 回脱気した。混合物を室温 (2 5) で、H₂ バルーン下で 2 時間撹拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) は、出発物質の大部分が消費され、良好なスポットが形成したことを示した。混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を石油エーテル中の EtOAc 0 ~ 1 0 0 % 、次いで、DCM 中の 1 0 % MeOH で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、生成物 K K K - 1 (5 3 0 m g 、 5 8 %) を黄色のゴム状物として得た。LCMS [M+1] 349; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.99 (br. s., 1H), 8.91 (br. s., 1H), 7.65 (br. s., 1H), 6.72 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.35 - 5.26 (m, 1H), 5.25 - 5.16 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.41 (s, 3H)

20

【 0 5 3 9 】

ステップ 2 : (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) ((3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノン (K K K - 2) の合成

無水 THF (5 m L) 中の K K K - 1 (2 6 5 m g 、 0 . 7 6 m m o l) の溶液に、(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) マグネシウムブロミド (2 . 0 m L 、 1 . 0 m m o l) を 0 で添加した。混合物を 0 で 1 時間撹拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) は、出発物質の大部分が消費され、良好なスポットが形成したことを示した。混合物を NH₄Cl 水溶液 (5 m L) でクエンチし、EtOAc (5 m L x 3) で希釈した。有機層をブライン (1 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮して、粗製の物質 K K K - 2 (3 8 0 m g 、 > 9 9 %) を黄色の油状物として得、これをそのまま次のステップにおいて使用した。LCMS [M+1] 418; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.86 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.24 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.80 - 5.72 (m, 1H), 5.51 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.35 (d, J=1.8 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)

40

【 0 5 4 0 】

ステップ 3 : (R) - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノール (K

50

KKK-3)の合成

EtOAc (0.5 mL) 中の粗製の KKK-2 (75 mg、0.16 mmol) および 2.5 M ギ酸ナトリウム水溶液 (4 mL、10 mmol) の薄黄色の混合物を N_2 で 1 時間パージした。混合物に、Ru(p-シメン)[(R,R)TsDPEN] (10 mg、0.02 mmol) を室温 (25 °C) で添加した。得られた黄色の混合物を N_2 下で、室温 (25 °C) で 20 時間撹拌した。TLC (石油エーテル/EtOAc = 1:1) は、出発物質の大部分が消費されたことを示した。混合物を EtOAc (1 mL × 2) で抽出した。抽出物を分取 TLC (石油エーテル/EtOAc = 1:1) によって精製して、生成物 KKK-3 (25 mg、38%) を白色の固体として得た。LCMS [M+1] 420; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 9.07 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.31 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 6.62 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.85 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.29 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.92 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)

【0541】

ステップ4: (2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - ((R) - (4-クロロ-3-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル) - 5 - (7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール (KKK-4) の合成

KKK-3 (25 mg、0.06 mmol) を 0 °C に冷却し、TFA/H₂O を添加した (各 1 mL)。混合物を室温 (25 °C) で 2 時間撹拌した。LCMS は、出発物質の大部分が消費されたことを示した。混合物を 20% K₂CO₃ (10 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。抽出物をブライン (10 mL × 2) で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、真空中で濃縮した。生成物を凍結乾燥し、白色の固体 (20 mg、88%) を得た。LCMS [M+1] 380; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.05 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.89 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J=12.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.21 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.17 (d, J=4.8 Hz, 1H), 5.33 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.17 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.83 (t, J=4.9 Hz, 1H), 4.64 - 4.56 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 4.02 (d, J=5.0 Hz, 1H)

【0542】

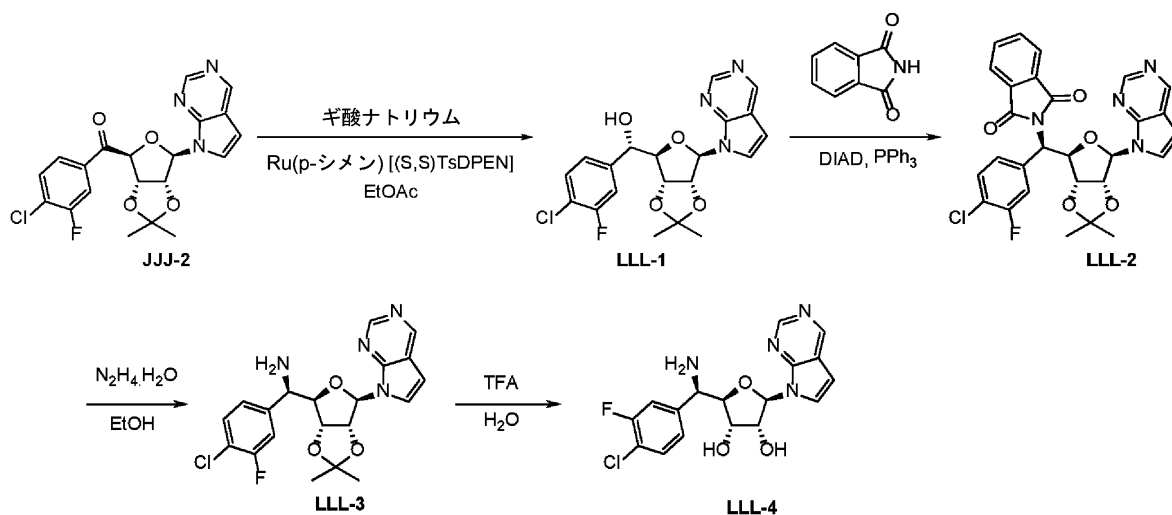
(実施例 116)

(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - ((R) - アミノ(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル) - 5 - (7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール (LLL-4)

【0543】

【化96】

スキーム LLL



10

20

30

40

50

ステップ1: (S) - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノール (L L L - 1) の合成

E t O A c (2 m L) 中の化合物 J J J - 2 (2 9 5 m g 、 0 . 6 1 m m o l) および 2 . 5 M ギ酸ナトリウム水溶液 (1 6 m L 、 4 0 m m o l) を N₂ で 1 時間パージした。混合物に、R u (p - シメン) [(S , S) T s D P E N] (4 0 m g 、 0 . 0 6 m m o l) を室温 (2 5) で添加した。得られた黄色の混合物を、N₂ 下で、室温で、2 0 時間撹拌した。T L C (石油エーテル / E t O A c = 1 : 1) は、出発物質の大部分が消費され、良好なスポットが形成したことを示した。混合物を E t O A c (5 m L × 2) で抽出した。抽出物をブライン (5 m L) で洗浄し、N a₂ S O₄ で脱水し、真空中で濃縮して、粗製の物質を得た (H N M R は、2 種の異性体の比を 2 . 3 : 1 と示した)。粗製の物質を、石油エーテル中の E t O A c 0 ~ 6 0 % で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、生成物 L L L - 1 (1 1 0 m g 、 4 3 %) を白色の固体として得た。LCMS [M+1] 420; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9.06 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.30 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J=10.8 Hz, 2H), 6.58 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.80 (d, J=4.0 Hz, 1H), 5.31 - 5.22 (m, 2H), 5.02 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

【 0 5 4 4 】

ステップ2: 2 - ((R) - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メチル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (L L L - 2) の合成

無水 T H F (2 m L) 中の L L L - 1 (1 1 0 m g 、 0 . 2 6 m m o l) 、フタルイミド (5 8 m g 、 0 . 3 9 m m o l) および P P h₃ (1 0 3 m g 、 0 . 3 9 m m o l) の溶液に、D I A D (8 0 m g 、 0 . 3 9 3 m m o l) を 0 で添加した。混合物を室温 (2 5) で、N₂ 下で、2 0 時間撹拌した。T L C (石油エーテル / E t O A c = 1 : 1) は、出発物質の大部分が消費されたことを示した。混合物を分取 T L C (石油エーテル / E t O A c = 1 : 1) によって精製して、生成物 L L L - 2 (9 5 m g 、 6 6 %) を薄黄色の固体として得た。LCMS [M+1] 549; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9.05 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.76 (dd, J=3.0, 5.5 Hz, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 6.98 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.76 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.57 - 5.39 (m, 2H), 5.18 (dd, J=3.9, 6.1 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)

【 0 5 4 5 】

ステップ3: (R) - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メタンアミン (L L L - 3) の合成

E t O H (2 m L) 中の L L L - 2 (9 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l) の薄黄色の懸濁液に、8 5 % N₂ H₄ · H₂ O (0 . 5 m L) を添加した。得られた黄色の溶液を室温 (2 5) で 1 6 時間撹拌した。T L C (石油エーテル / E t O A c = 1 : 1) は、出発物質の大部分が消費されたことを示した。混合物を p r e - T L C (石油エーテル / E t O A c = 1 : 1) によって精製して、生成物 L L L - 3 (5 0 m g 、 7 2 . 8 %) を白色の固体として得た。LCMS [M+1] 419; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9.01 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.33 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=1.9, 10.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.10 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.42 (dd, J=3.6, 6.7 Hz, 1H), 5.15 (dd, J=3.5, 6.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.13 (m, 2H), 1.58 (s, 3H),

1.34 (s, 3H)

【 0 5 4 6 】

ステップ 4 : (2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((R) - アミノ (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル) - 5 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (L L L - 4) の合成

L L L - 3 (5 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l) に、T F A / H ₂ O (各 1 m L 、 予め 0 に冷却) を添加した。混合物を室温 (2 5) で 2 時間攪拌した。L C M S は、出発物質の大部分が消費され、メインのピークが所望の化合物であることを示した。混合物を 2 0 % K ₂ C O ₃ (1 0 m L) に注ぎ入れ、ブライン (1 0 m L) で希釈し、E t O A c (1 0 m L × 3) で抽出した。抽出物をブライン (1 0 m L × 2) で洗浄し、M g S O ₄ で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。生成物、L L L - 4 を白色の固体 (3 0 m g 、 6 6 %) に凍結乾燥した。LCMS [M+1] 379; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

ppm 9.03 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.84 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.12 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.34 (d, J=6.5 Hz, 1H), 5.15 (br. s., 1H), 4.66 - 4.54 (m, 1H), 4.24 (br. s., 1H), 4.09 (d, J=6.8 Hz, 1H), 3.95 (dd, J=2.1, 6.9 Hz, 1H).

【 0 5 4 7 】

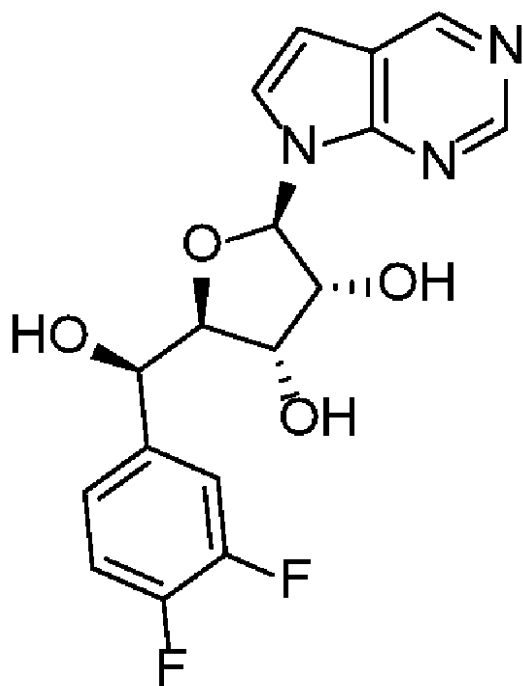
(実施例 1 1 7)

(2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 5 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール

ステップ 2 において、3 , 4 - ジフルオロフェニルマグネシウムブロミドを使用することを除いて、実施例 1 1 5 (スキーム K K K) と同様の手順で、実施例 1 1 7 を調製した。

【 0 5 4 8 】

【 化 9 7 】



LCMS [M+1] 364; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.04

(s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.88 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (br. s., 1H), 6.74 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.20 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.12 (d, J=4.3 Hz,

1H), 5.32 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.15 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.80 (t, J=4.9 Hz, 1H), 4.59 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.13 (t, J=4.9 Hz, 1H), 4.00 (d, J=4.5 Hz, 1H)

【 0 5 4 9 】

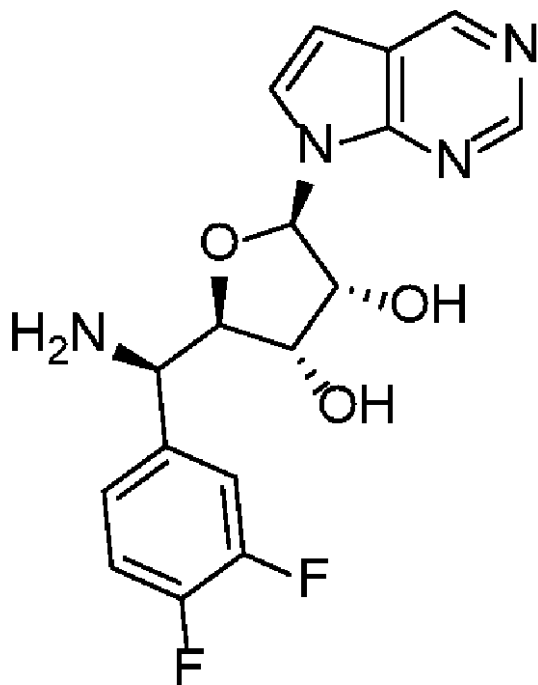
(実施例 1 1 8)

(2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((R) - アミノ (3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル) - 5 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール

実施例 1 1 7 (スキーム K K K) のステップ 2 において、3 , 4 - ジフルオロフェニルマグネシウムプロミドを使用することを除いて、実施例 1 1 6 (スキーム L L L) と同様の手順で、実施例 1 1 8 を調製した。

【 0 5 5 0 】

【 化 9 8 】



LCMS [M+1] 363; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.02

(s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.81 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.28 (dd, J=8.3, 10.8 Hz, 1H), 7.21 (br. s., 1H), 6.70 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.11 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.33 (d, J=6.5 Hz, 1H), 5.13 (br. s., 1H), 4.56 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.22 (d, J=3.3 Hz, 1H), 4.08 (d, J=6.5 Hz, 1H), 3.94 (dd, J=2.1, 6.7 Hz, 1H)

【 0 5 5 1 】

(実施例 1 1 9)

(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (M M M - 6)

【 0 5 5 2 】

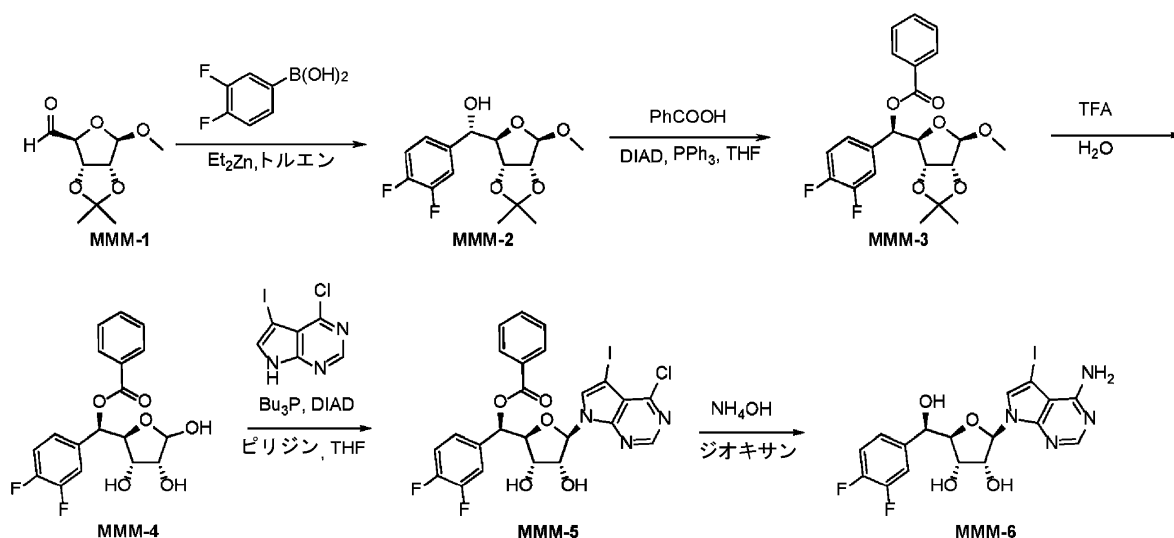
10

20

30

40

【化 9 9】
スキーム MMM



ステップ 1：(S) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - メトキシ - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフプロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) メタノール (MMM - 2) の合成

Tetrahedron、2013、10581～10592およびOrganic Letters、Vol. 4、No. 17、2002、3001からの2ステップの文献の手順を使用して、(3aR, 4S, 6R, 6aR) - 6 - メトキシ - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフプロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - カルボアルデヒドMMM - 1を調製した。無水トルエン(79 mL)中の(3, 4 - ジフルオロフェニル)ボロン酸(3.2 g、20.26 mmol)の白色の懸濁液に、Et₂Znの溶液(70.9 mL、トルエン中1 M、70.9 mmol)を20℃で、N₂下でゆっくり添加した。混合物を1時間、60℃で加熱し、白色の固体の大部分を溶解させた。次いで、トルエン(5 mL)中のMMM - 1(4.1 g、20.3 mmol)の溶液を60℃でゆっくり添加した。混合物を60℃で、さらに1.5時間攪拌した。TLC(石油エーテル：EtOAc = 1：1、PMA染色液)は、出発物質が消費され、新たなスポットが検出されたことを示した。混合物を水(40 mL)によって10℃でゆっくりクエンチし、黄色の固体を形成した。混合物をEtOAc(50 mL)で希釈した。濾液を分離し、水層をEtOAc(50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、粗製の生成物を黄色の油状物として得、これをISCO(シリカゲル、石油エーテル：EtOAc = 4：1)によって精製して、MMM - 2 4 g(収率63%)を黄色の油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) ppm 7.26 - 7.01(m, 3H), 4.98(s, 1H), 4.89(d, J=6.0 Hz, 1H), 4.70 - 4.65(m, 2H), 4.63(d, J=4.0 Hz, 1H), 4.03(d, J=9.0 Hz, 1H), 3.39(s, 3H), 1.48(s, 3H), 1.33(s, 3H)

【0553】

ステップ 2：(R) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - メトキシ - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフプロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) メチルベンゾアート (MMM - 3) の合成

トルエン(90 mL)中のMMM - 2(4 g、12.65 mmol)、PhCOOH(2.32 g、19 mmol)、PPh₃(4.98 g、19 mmol)の混合物に、DIAD(3840 mg、19 mmol)を0℃で、N₂下で添加した。黄色の溶液を20℃で3時間攪拌した。TLC(石油エーテル：EtOAc = 4：1)は、出発物質が消費され、より低い極性のスポットが検出されたことを示した。混合物をEtOAc(50 mL)で希釈し、飽和Na₂CO₃(50 mL × 2)、ブライン(50 mL)で洗浄し、Na

10

20

30

40

50

Na_2SO_4 で脱水し、濾過した。濾液を濃縮して、粗製の生成物を無色の油状物として得、これを、I S C O (シリカゲル、E t O A c / 石油エーテル = 12%) によって精製して、M M M - 3 4.3 g (収率 81%) を無色のゴム状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 8.06 (dd, $J=1.3, 8.3$ Hz, 2H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.47 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.08 (m, 2H), 5.93 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 1H), 4.74 - 4.68 (m, 1H), 4.67 - 4.61 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.33 (s, 3H); HRMS m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{O}_6$ [M+23] 443.

【0554】

10

ステップ3: (1R) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) ((2S, 3S, 4R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチルベンゾアート (M M M - 4) の合成

トリフルオロ酢酸 10 mL および蒸留水 5 mL 中の M M M - 3 (1060 mg, 2.52 mmol) の溶液を室温で、終夜撹拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 によって中和し、E t O A c で3回抽出し、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮し、100% E t O A c でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、M M M - 4 0.9 g (収率 97%) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 2.61 (d, $J=6.36$ Hz, 1H) 2.90 (d, $J=7.34$ Hz, 1H) 3.46 (d, $J=6.85$ Hz, 1H) 3.98 - 4.07 (m, 1H) 4.15 - 4.23 (m, 1H) 4.49 - 4.55 (m, 1H) 5.35 (dd, $J=6.72, 4.28$ Hz, 1H) 6.07 (d, $J=5.01$ Hz, 1H) 7.14 - 7.24 (m, 2H) 7.28 - 7.36 (m, 1H) 7.49 (t, $J=7.70$ Hz, 2H) 7.62 (t, $J=7.46$ Hz, 1H) 8.05 - 8.10 (m, 2H)

20

【0555】

ステップ4: (R) - ((2S, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4 - クロロ - 5 - ヨード - 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) (3, 4 - ジフルオロフェニル) メチルベンゾアート (M M M - 5) の合成

T H F 10 mL 中の 4 - クロロ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン (76.2 mg, 0.27 mmol) の溶液に、ピリジン (21.6 mg, 0.27 mmol, 0.02 mL) を室温で添加し、ジイソプロピルアゾジホルマート (116.0 mg, 0.57 mmol) を、続いて、トリ - N - ブチルホスフィン (114 mg, 0.546 mmol) を室温で添加し、M M M - 4 (100 mg, 0.27 mmol) をすべて一度に添加した。反応物を室温で30分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、E t O A c および H_2O を添加し、E t O A c で3回抽出し、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮し、逆相分取 H P L C によって精製して、M M M - 5 60 mg (収率 35%) を白色の固体として得た。LCMS [M+1] 627.9; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 4.56 (dd, $J=5.32, 2.75$ Hz, 1H) 4.62 - 4.73 (m, 2H) 6.06 (d, $J=5.26$ Hz, 1H) 6.38 (d, $J=4.28$ Hz, 1H) 7.15 - 7.24 (m, 2H) 7.24 - 7.32 (m, 3H) 7.38 (t, $J=7.76$ Hz, 2H) 7.55 (t, $J=7.46$ Hz, 1H) 7.90 - 7.97 (m, 2H) 8.48 (s, 1H)

30

40

【0556】

ステップ5: (2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (M M M - 6) の合成

M M M - 5 (23 mg, 0.037 mmol) を、ジオキサン 1 mL に溶解させ、水酸化アンモニウム溶液 1 mL を添加した。反応容器を密閉し、終夜、100 ° で加熱した。室温に冷却した後に、反応混合物を濃縮し、MeOH 中に再溶解させ、逆相分取 H P L C によって精製して、M M M - 6 15.8 mg (収率 86%) を白色の固体として得た。

50

LCMS [M+1] 505.0; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 4.17 (dd, $J=5.26$, 1.83 Hz, 1 H) 4.20 - 4.27 (m, 1 H) 4.69 (dd, $J=7.09$, 5.38 Hz, 1 H) 4.96 (d, $J=2.81$ Hz, 1 H) 5.96 (d, $J=7.09$ Hz, 1 H) 7.20 - 7.27 (m, 2 H) 7.34 - 7.41 (m, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H)

【 0 5 5 7 】

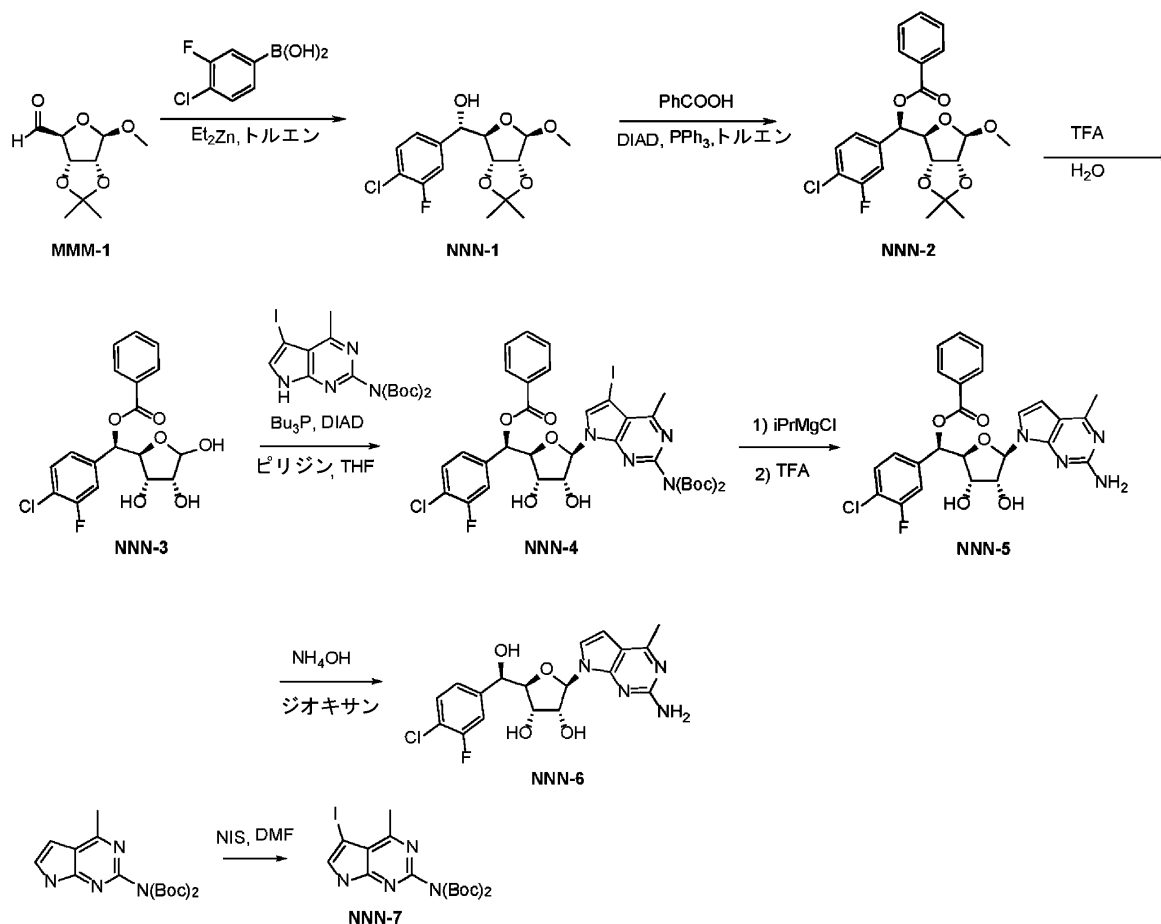
(実施例 1 2 0)

(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (2 - アミノ - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (NNN - 6)

【 0 5 5 8 】

【 化 1 0 0 】

スキーム NNN



ステップ 1 : (S) - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - メトキシ - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノール (NNN - 1) の合成

無水トルエン (9 2 m L) 中の (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) ボロン酸 (3 5 5 0 m g 、 2 0 . 3 6 m m o l) の白色の懸濁液に、 Et_2Zn の溶液 (7 1 . 3 m L 、 トルエン中 1 M 、 7 1 . 3 m m o l) を 2 0 ° で、 N_2 下で、 ゆっくり添加した。混合物を 1 時間、 6 0 ° で加熱した。白色の固体を溶解させると、混合物は透明になった。次いで、トルエン (1 0 m L) 中の MMM - 1 (4 . 1 1 g 、 2 0 . 3 3 m m o l) の溶液を 6 0 ° でゆっくり添加した。混合物を 6 0 ° で、さらに 1 . 5 時間撹拌した。混合物は黄色になった。TLC (石油エーテル : EtOAc = 2 : 1 、 PMA 染色液、 R_f 約 0 . 6) は、出発物質が消費され、新たなスポットが検出されたことを示した。混合物を水 (4 0 m L) によって 1 0 ° でゆっくりクエンチし、黄色の固体を形成した。混合物を EtO

10

20

30

40

50

A c (8 0 m L) で希釈し、濾過した。濾液を分離し、ブライン (3 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、粗製の生成物を黄色の油状物として得た。粗製の生成物を I S C O (シリカゲル、石油エーテル : E t O A c = 4 : 1) によって精製して、N N N - 1 3 . 7 5 g (収率 5 5 %) を無色のゴム状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 7.40 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=1.8, 10.0 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.91 (d, J=6.3 Hz, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 3H), 4.09 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)

【 0 5 5 9 】

ステップ 2 : (R) - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - メトキシ - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メチルベンゾアート (N N N - 2) の合成

トルエン (6 0 m L) 中の N N N - 1 (2 . 9 1 g , 8 . 7 4 5 m m o l) 、 P h C O O H (1 . 6 g , 1 3 . 1 m m o l) 、 P P h ₃ (3 4 4 0 m g , 1 3 . 1 m m o l) の混合物に、D I A D (2 . 6 5 g , 1 3 . 1 m m o l) を 0 で、 N_2 下で添加した。黄色の溶液を 2 0 で、3 時間攪拌した。T L C (石油エーテル : E t O A c = 1 0 : 1) は、出発物質が消費され、より低い極性のスポットが検出されたことを示した。混合物を E t O A c (6 0 m L) で希釈し、飽和 Na_2CO_3 (3 0 m L \times 2) 、ブライン (6 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過した。濾液を濃縮して、粗製の生成物を黄色の油状物として得た。粗製の生成物を I S C O (シリカゲル、E t O A c : 石油エーテル = 0 ~ 1 0 %) によって精製して、N N N - 2 3 . 1 g (収率 8 1 %) を無色のゴム状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 8.06 (dd, J=1.3, 8.5 Hz, 2H), 7.6 3 -

7.56 (m, 1H), 7.47 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 5.96 - 5.90 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.88 - 4.85 (m, 1H), 4.70 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.67 - 4.61 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.33 (s, 3H) HRMS m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FCIO}_6$ [M+23]⁺ 459.0567

【 0 5 6 0 】

ステップ 3 : ビス - t e r t - ブチル (5 - ヨード - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) カルバマート (N N N - 7) の合成

D M F 5 m L 中のビス - t e r t - ブチル (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) カルバマート (3 5 0 m g , 1 . 0 0 m m o l) の溶液に、N - ヨードスクシンイミド (2 7 1 m g , 1 . 2 1 m m o l) を添加し、室温で終夜攪拌した。反応混合物に、E t O A c および H_2O を添加し、 H_2O で 3 回洗浄し、濃縮し、5 0 % E t O A c / ヘプタンを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、N N N - 7 2 8 8 m g (収率 6 0 %) を薄黄色の固体として得た。LCMS [M+1] 475.0; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 1.39 (s, 17 H) 2.86 (s, 3 H) 7.79 (d, J=2.32 Hz, 1 H) 12.54 (br. s., 1 H)

【 0 5 6 1 】

ステップ 4 : (1 R) - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) ((2 S , 3 S , 4 R) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチルベンゾアート (N N N - 3) の合成

実施例 1 1 9 のステップ 3 と同様の手順に従った。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 2 . 61 (br. s., 1 H) 3.98 - 4.11 (m, 1 H) 4.19 (br. s., 1 H) 4.48 - 4.56 (m, 1 H) 5.28 - 5.39 (m, 1 H) 6.03 - 6.15 (m, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 1 H) 7.37 - 7.45 (m, 1 H) 7.45 - 7.53 (m, 2 H) 7.55 - 7.68 (m, 1 H) 8.01 - 8.16 (m, 2 H)

【 0 5 6 2 】

ステップ 5 : (R) - ((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (2 - ((ビス - t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - ヨード - 4 - メチル - 7 H - 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) (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチルベンゾアート (N N N - 4) の合成

実施例 1 1 9 のステップ 4 と同様の手順に従った。LCMS[M+1]839.0。

【 0 5 6 3 】

ステップ 6 : (R) - ((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (2 - アミノ - 4 - メチル - 7 H - 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) (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチルベンゾアート (N N N - 5) の合成

NNN - 4 (1 5 0 m g 、 0 . 1 7 9 m m o l) を T H F 2 . 0 m L 中に溶解させ、イソプロピルマグネシウムクロリド (6 4 . 9 m g 、 0 . 4 4 7 m m o l 、 0 . 3 4 4 m L 、 1 . 3 M) を室温で添加し、室温で 1 時間撹拌した。反応物を H₂O によってクエンチし、飽和 N H₄ C l および E t O A c を添加し、E t O A c で 3 回抽出し、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、N a₂ S O₄ で脱水し、濃縮した。

D C M 1 m L およびトリフルオロ酢酸 1 m L 中の上記粗製の物質の溶液を室温で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮し、E t O A c を添加し、水で洗浄し、有機層を合わせ、濃縮し、逆相分取 H P L C によって精製して、NNN - 5 4 4 m g (2 ステップで 4 8 %) を黄色の油状物として得た。LCMS[M+1]513.0。

【 0 5 6 4 】

ステップ 6 : (2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (2 - アミノ - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (N N N - 6) の合成

実施例 1 1 9 のステップ 5 と同様の手順に従った。LCMS [M+1] 408.9; ¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.42 (s, 3 H) 3.92 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 4.07 (br. s., 1 H) 4.43 - 4.52 (m, 1 H) 4.77 (br. s., 1 H) 5.00 (d, J=3.74 Hz, 1 H) 5.17 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 5.97 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 6.09 (br. s., 2 H) 6.12 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 6.44 (br. s., 1 H) 7.20 - 7.29 (m, 1 H) 7.38 (d, J=10.34 Hz, 1 H) 7.50 (t, J=7.81 Hz, 1 H)

【 0 5 6 5 】

(実施例 1 2 1)

(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (O O O - 2)

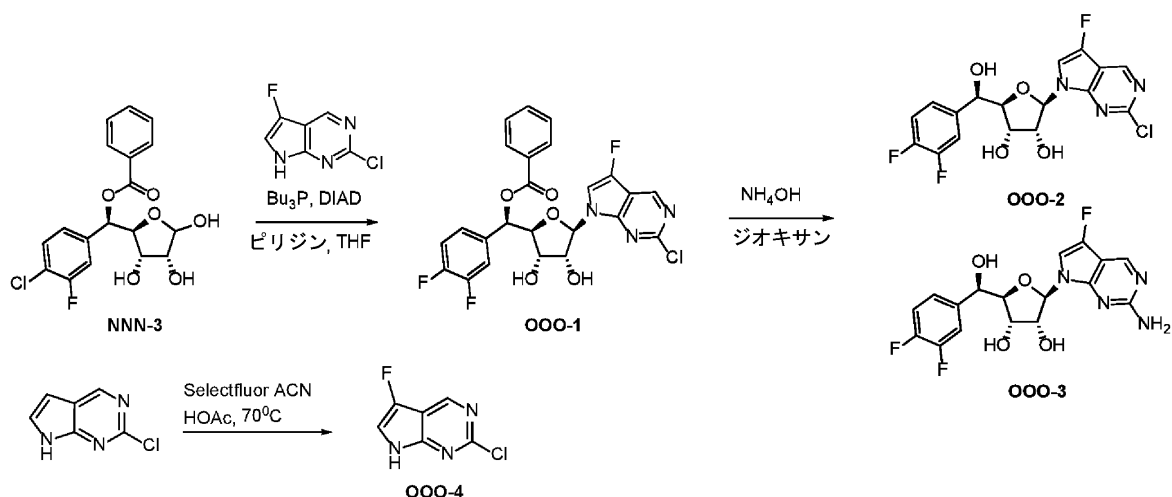
(実施例 1 2 2)

(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (O O O - 3)

【 0 5 6 6 】

【化 1 0 1】

スキーム 000



10

ステップ 1：2 - クロロ - 5 - フルオロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (0 0 0 - 4) の合成

MeCN (8 0 m L) 中の 2 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (2 . 4 g 、 1 5 . 6 3 m m o l) の懸濁液に、selectfluor (8 . 3 g 、 2 3 . 4 m m o l) を添加した。酢酸 (8 m L) を添加し、反応物を 1 7 時間、7 0 で加熱した。揮発性物質を除去し、残渣を水で溶解させ、 NaHCO_3 で中和し、EtOAc で 3 回抽出した。有機物を合わせ、濃縮し、残渣を、4 0 % EtOAc / ヘプタンを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、0 0 0 - 4 4 6 0 m g (収率 1 7 %) を白色の固体として得た。LCMS [M+1] 172.0; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.30 (d, $J=2.5$ 7 Hz, 1 H) 8.89 (s, 1 H)

20

【 0 5 6 7 】

ステップ 2：(R) - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) ((2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 7 H - 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) メチルベンゾアート (0 0 0 - 1) の合成

30

実施例 1 1 9 のステップ 4 と同様の手順に従った。LCMS [M+1] 536.0; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 4.25 - 4.34 (m, 1 H) 4.37 (dd, $J=6.24$, 3.55 Hz, 1 H) 4.52 (q, $J=6.15$ Hz, 1 H) 5.53 (d, $J=5.50$ Hz, 1 H) 5.58 (d, $J=6.24$ Hz, 1 H) 6.13 (d, $J=6.11$ Hz, 1 H) 6.19 (d, $J=6.36$ Hz, 1 H) 7.36 (d, $J=8.56$ Hz, 1 H) 7.49 - 7.56 (m, 2 H) 7.59 (t, $J=7.70$ Hz, 2 H) 7.67 (d, $J=1.71$ Hz, 1 H) 7.70 - 7.76 (m, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 9.06 (s, 1 H)

【 0 5 6 8 】

ステップ 3：(2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - ((R) - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 5 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (0 0 0 - 2) および (2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (0 0 0 - 3) の合成

40

実施例 1 1 9 のステップ 5 と同様の手順に従った。

0 0 0 - 2 LCMS [M+1]

432.0. ^1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6) ppm 3.93 (br. s., 1 H) 4.05 (br. s., 1 H) 4.39 (br. s., 1 H) 4.72

50

(br. s., 1 H) 5.10 - 5.20 (m, 1 H) 5.33 (d, J=6.38 Hz, 1 H) 5.94 - 6.03 (m, 1 H) 6.04 - 6.13 (m, 1 H) 7.19 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=10.12 Hz, 1 H) 7.44 (t, J=7.15 Hz, 1 H) 7.87 (br. s., 1 H) 9.02 (br. s., 1 H)

OOO - 3 LCMS [M+1]

413.0; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 4.14 - 4.23 (m, 2 H) 4.60 (dd, J=6.97, 5.26 Hz, 1 H) 4.93 (d,

J=3.42 Hz, 1 H) 5.96 - 6.03 (m, 1 H) 7.02 (d, J=2.08 Hz, 1 H) 7.24 (dd, J=8.19, 1.83 Hz, 1 H) 7.35 (dd, J=10.51, 1.59 Hz, 1 H) 7.43 (t, J=7.89 Hz, 1 H) 8.51 (br. s., 1 H)

【0569】

10

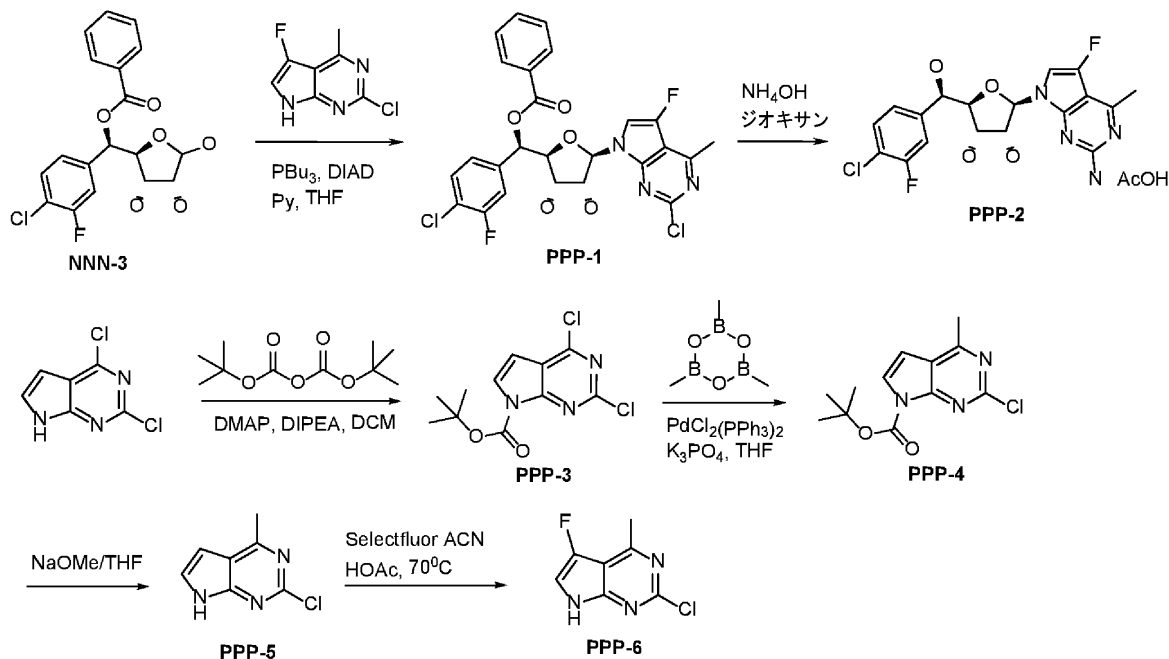
(実施例123)

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 4 - メチル - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ)メチル) テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオールアセタート (PPP-2)

【0570】

【化102】

スキーム PPP



ステップ1: tert - ブチル 2, 4 - ジクロロ - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - カルボキシレート (PPP-3) の合成

4 - ジメチルアミノピリジン (650 mg、5.32 mmol)、Boc 無水物 (8710 mg、39.9 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (4120 mg、31.9 mmol) を、ジクロロメタン (50 ml) 中の 2, 4 - ジクロロ - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン (5000 mg、26.59 mmol) の攪拌懸濁液に連続して添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗製の生成物を得、これを、ジクロロメタンでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、PPP-3 5.4 g (収率 70.5%) を黄色の固体として得た。LCMS [M+1-2Cl-Boc] 120.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

ppm 1.70 (s, 9 H) 6.66 (d, J=4.03 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=4.16 Hz, 1 H)

【0571】

50

ステップ2: *tert*-ブチル2-クロロ-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート(P P P-4)の合成

P P P-3 (4600 mg、15.96 mmol)、トリメチルボロキシシ(5010 mg、39.9 mmol)、第三リン酸カリウム(6780 mg、31.9 mmol)およびPdCl₂(PPh₃)₂(1120 mg、1.60 mmol)に、テトラヒドロフラン(50 mL)を添加し、混合物を脱ガスし、密閉し、1.5時間、100 で加熱還流した。反応物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させ、残渣にジクロロメタンおよびH₂Oを添加し、層を分離し、水層をジクロロメタンで3回、有機層を合わせ、濃縮して、粗製の生成物を得、これを、10% EtOAc / DCMでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、P P P-4 2.5 g (収率58.5%)をオフホワイト色の固体として得た。LCMS [M+1-Cl-Boc] 134.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

ppm 1.69 (s, 9 H) 2.72 (s, 3 H) 6.58 (d, J=4.03 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=4.03 Hz, 1 H)

【0572】

ステップ3: 2-クロロ-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(P P P-5)の合成

テトラヒドロフラン(60 mL、c = 0.12 M)中のP P P-4 (1940 mg、7.246 mmol)の冷却(氷浴)溶液に、メタノール中25重量%のナトリウムメトキシド(2350 mg、10.9 mmol、2.49 mL)を滴下添加した。反応物を氷浴内で10分間攪拌し、その後、水を添加した。混合物をEtOAc(3 × 25 mL)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、次いで、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。固体をDCMとすり混ぜ、濾過し、DCMですすいで、P P P-5 1.13 g (収率93%)を黄色の固体として得た。LCMS [M+1-Cl] 134.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 2.77 (s, 3 H) 6.61 (dd, J=3.67, 1.96 Hz, 1 H) 7.32 (dd, J=3.55, 2.32 Hz, 1 H) 10.36 (br. s., 1 H)

【0573】

ステップ4: 2-クロロ-5-フルオロ-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(P P P-6)の合成

実施例121および実施例122のステップ1と同様の手順に従った。LCMS [M+1] 186.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 2.70 (s, 3 H) 7.53 (t, J=2.32 Hz, 1 H) 12.14 (br. s., 1 H)

【0574】

ステップ5: (R)-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)((2S,3S,4R,5R)-5-(2-クロロ-5-フルオロ-4-メチル-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)メチルベンゾアート(P P P-1)の合成

実施例119のステップ4と同様の手順に従った。LCMS [M+1] 550.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 2.68 (s, 3 H) 4.23 - 4.31 (m, 1 H) 4.35 (dd, J=6.17, 3.48 Hz, 1 H) 4.50 (q, J=5.79 Hz, 1 H) 5.51 (d, J=5.38 Hz, 1 H) 5.56 (d, J=6.11 Hz, 1 H) 6.09 (d, J=6.11 Hz, 1 H) 6.17 (d, J=6.11 Hz, 1 H) 7.34 (dd, J=8.25, 1.65 Hz, 1 H) 7.47 - 7.54 (m, 2 H) 7.54 - 7.61 (m, 3 H) 7.68 - 7.76 (m, 1 H) 8.03 - 8.10 (m, 2 H)

【0575】

ステップ6: (2R,3R,4S,5R)-2-(2-アミノ-5-フルオロ-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((R)-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオールアセタート(P P P-2)の合成

実施例119のステップ5と同様の手順に従った。LCMS [M+1] 427.0; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 1.99 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H) 4.15 - 4.21 (m, 2 H) 4.62 (dd, J=6.97, 5.01 Hz, 1 H)

4.93 (d, J=3.18 Hz, 1 H) 5.94 (d, J=6.97 Hz, 1 H) 6.94 (d, J=2.08 Hz, 1 H) 7.23 (dd, J=8.25, 1.77 Hz, 1 H) 7.34 (dd, J=10.51, 1.59 Hz, 1 H) 7.41 (t, J=7.89 Hz, 1 H)

【0576】

生物学の実施例

生化学アッセイ法

化合物をDMSO中に可溶化して、3倍希釈を使用して、100% DMSO中に、所望のアッセイ濃度よりも50倍高い濃度に連続希釈した。希釈の後に、1 μ lを、空の96ウェルマイクロタイタープレートに添加した。PRMT5 / MEP50タンパク質複合体を、H4(1-21)ペプチド(SGRGKGKGLGKGGAKRHRKV)と、PRMT5アッセイ緩衝液(50 mM トリス pH 8.5、50 mM NaCl、5 mM MgCl₂、1 mM EDTA、1 mM TCEP)中で合わせ、44 μ lを、化合物を含有するマイクロタイタープレートに添加した。最終SAM濃度が10 μ Mであり、特異的活性が0.2 uCi / μ lであるように、PRMT5アッセイ緩衝液中で³H標識SAMを非標識SAMと合わせることによって、S-アデノシル-L-メチオニン(SAM)を調製した。SAMストック5 μ lをマイクロタイタープレートに添加することによって、反応を開始させた。最終反応条件は、10 nM PRMT5 / MEP50複合体、200 nM ペプチドおよび1 μ M SAMであった。室温での25分間のインキュベーションの後に、反応を、20% TCA 100 μ Lの添加で停止させた。96ウェルフィルタープレート(MSIPN4B、Millipore)を使用して、3H-ペプチド生成物を捕捉し、PBS緩衝液で5回洗浄した。シンチレーション液(100 μ l)を、乾燥したフィルタープレートに添加し、液体シンチレーションカウンターでカウントした。Pfiizer特許権下のソフトウェアを使用して、データを標準4-パラメーター用量応答式にフィットさせることによって、IC₅₀値を決定した。

【0577】

実施例の生化学アッセイの結果は、表1にまとめられており、IC₅₀値(μ M)として示されている。

【0578】

【表 6 - 1】

表 1
PRMT5 酵素阻害

実施例	PRMT5 IC50 (uM)	実施例	PRMT5 IC50 (uM)	実施例	PRMT5 IC50 (uM)	実施例	PRMT5 IC50 (uM)
1	0.082	33	2.638	65	0.488	97	0.030
2	3.906	34	0.006	66	1.988	98	0.018
3	0.333	35	1.738	67	1.560	99	0.021
4	44.06	36	0.006	68	5.497	100	0.090
5	0.159	37	2.641	69	1.054	101	0.030
6	21.10	38	0.005	70	0.050	102	0.304
7	1.834	39	1.552	71	0.052	103	0.002
8	17.90	40	0.114	72	2.031	104	0.147
9	0.003	41	3.849	73	23.32	105	0.002
10	0.007	42	0.663	74	3.144	106	0.079
11	0.003	43	73.99	75	21.74	107	0.007
12	0.012	44	0.052	76	1.809	108	0.050
13	0.004	45	1.743	77	24.36	109	4.836
14	0.017	46	0.367	78	51.14	110	0.024
15	0.039	47	15.37	79	5.231	111	0.012
16	0.023	48	0.517	80	0.032	112	0.001
17	2.267	49	37.47	81	91.72	113	0.087
18	0.004	50	0.050	82	0.150	114	
19	0.065	51	14.73	83	0.013	115	0.002
20	0.054	52	1.261	84	0.003	116	0.005
21	0.033	53	9.229	85	0.001	117	0.005
22	0.108	54	0.024	86	0.002	118	0.035

10

20

30

40

50

【 0 5 7 9 】

【表 6 - 2】

23	0.793	55	4.757	87	0.001	119	0.007
24	30.79	56	0.011	88	0.001	120	
25	0.010	57	6.311	89	1.734	121	
26	0.018	58	1.983	90	3.241	122	
27	5.166	59	0.491	91	0.355	123	
28	11.22	60	0.002	92	0.014		
29	200	61	0.003	93	0.299		
30	0.752	62	0.052	94	0.009		
31	61.70	63	0.038	95	0.150		
32	0.005	64	0.005	96	0.051		

10

20

【 0 5 8 0 】

A 5 4 9 増殖アッセイ

A 5 4 9 肺腺癌細胞 (American Type Culture Collection) を、10 % v / v 熱不活性化ウシ胎児血清 (Sigma) を補充された DMEM 増殖培地 (Life Technologies) 中で維持し、37 °C、5 % CO₂ で培養した。指数増殖 A 5 4 9 細胞を 96 ウェル黒色組織培養処理プレート (Corning) 内に、2500 細胞 / ml の密度で、培養培地 100 μl の体積で播種し、終夜、37 °C、5 % CO₂ で接着させた。翌日、化合物プレートを、DMSO 中で 9 ポイントの 3 . 3 倍希釈を 10 mM の最高濃度で行うことによって調製した。化合物を培養培地中でさらに希釈し、11 μl を細胞に添加した (最終最高アッセイ濃度は 10 μM であり、DMSO は 0 . 2 % であった) 。細胞を化合物と共に 37 °C、5 % CO₂ で 7 日間インキュベートしたが、培地および化合物を 4 日目に交換した。7 日目に、Cell Titer Glo (Promega) 試薬 100 μl をプレートに添加し、細胞中に存在する ATP の量を測定することによって、細胞生存率をアッセイした。Envision 2104 Multilabel Reader (Perkin Elmer) を使用して、ルミネセンスを読み取った。用量応答において DMSO 対照に対して正規化された 4 - パラメーターフィットモデルを使用して、50 % 阻害濃度 (IC₅₀) を決定した。

30

【 0 5 8 1 】

実施例の A 5 4 9 増殖アッセイの結果は、表 2 にまとめられており、IC₅₀ 値 (μM) として示されている。

40

【 0 5 8 2 】

【表 7】

表 2
A549 細胞増殖 IC50

実施例	A549 細胞 IC50 (uM)	実施例	A549 細胞 IC50 (uM)	実施例	A549 細胞 IC50 (uM)	実施例	A549 細胞 IC50 (uM)
9	0.016	36	0.044	63	3.400	98	0.250
10	0.043	37	3.000	64	0.018	99	0.364
11	0.015	38	0.042	83	0.323	110	1.730
12	0.100	39	10.50	84	0.048	111	0.148
13	0.112	40	2.700	85	0.006	112	0.350
26	0.211	44	3.400	86	0.009	115	0.046
27	8.700	50	3.200	87	0.005	116	1.640
32	0.025	60	0.010	88	0.003	117	0.092
33	4.400	61	0.014	92	0.257	119	0.322
34	0.026	62	2.300	94	1.785		

【0583】

分子生物学

全長PRMT5オープンリーディングフレーム(ORF)をコードする遺伝子をAla2で、FlagタグをコードするMDYKDDDDKGRAT配列に直接融合させ(配列番号1)、全長非タグMEP50(配列番号2)を、哺乳類発現のためにコドン最適化し、GenScript、Piscataway、NJによって合成した。標準的な制限酵素ベースのクローニング手順を使用して、合成された遺伝子を、昆虫細胞発現ベクターpFASTBac Dual(Life Technologies)にクローニングした。最終コンストラクトPRMT5において、ORFは、ポリヘドリンプロモーター(polH)の制御下にあったが、MEP50 ORFは、p10プロモーターの制御下にあった。加えて、標準的な制限酵素ベースのクローニング手順を使用して、MEP50(配列番号2)を、pFASTBac1ベクターにサブクローニングした。

【0584】

タンパク質発現

標準的なBac-to-Bacウイルス生成プロトコル(Life Technologies)を使用して、ウイルスを生成し、高力価継代2(P2)ストックに増幅させた。タンパク質過剰発現を、1:1比のPRMT5-Mep50デュアルコンストラクトウイルスおよびMep50コンストラクトウイルスのMOI=1で、P2ウイルスストックで、 2×10^6 で感染させた指数増殖性Sf21細胞で行った。同時発現プロトコルを使用して、FlagPRMT5-Mep50ヘテロ二量体形成のために追加のMep50を補充した。細胞を感染から72時間後に、遠心分離によって採取し、凍結させたペレットを-80で貯蔵した。

【0585】

タンパク質精製

Flagアフィニティークロマトグラフィーを使用して、Flag PRMT5 - Mep50複合体を細胞溶解産物から精製した。細胞を、EDTA非含有プロテアーゼ阻害薬カクテル(Roche)を補充された50mMトリス 7.5、200mM NaCl、10%グリセロール、0.25mM TCEP中で溶解させた。凍結ペレット1gあたり溶解緩衝液1.5mlを添加した。細胞溶解産物を10,000gで1時間、4℃で遠心分離することによって、清澄化溶解産物を得た。単離するために3時間、Anti-FLAG M2 Agarose(Sigma)5mlを清澄化溶解産物に添加して、Flag PRMT5 - Mep50を単離した。3時間、4℃でバッチを結合させた後に、Flag PRMT5 - Mep50に結合したFlag樹脂を、20カラム体積(CV)の50mMトリス7.5、200mM NaCl、10%グリセロール、0.25mM TCEPで洗浄し、続いて、200ug/mlのFLAGペプチド(DYKDDDDK)を補充された3CVの50mMトリス7.5、200mM NaCl、10%グリセロール、0.25mM TCEPを使用して、Flag PRMT5 - Mep50複合体を溶離した。2CVの25mMトリスpH7.5、150mM NaCl、5%グリセロール、0.5mM TCEP緩衝液で予め平衡化させておいたS300 26/600カラム(GE Healthcare)を使用して、Flag PRMT5 - Mep50をさらに精製した。Flag PRMT5 - Mep50複合体を含有するピーク画分を1.6mg/mlに濃縮し、液体窒素を使用して少量アリコットで急速冷凍し、-80℃で貯蔵した。

【0586】

配列

配列番号1

MDYKDDDDKGRATAAMAVGGAGGSRVSSGRDLNCVPEIA
DTLGAVAKQGDFDLCMPVFHP
RFKREFIQEPAKNRPGPQTRSDLLLSGRDWNTLIVGKLS
WIRPDSKVEKIRRNSEAAML
QELNFGAYLGLPAFLPLLNQEDNTNLARVLTNHIHTGHH
SMFWMRVPLVAPEDLRDDII
ENAPTTHTTEEYSGEEKTWMWWHNFRTLCDYSKRIAVALEI
GADLPSNHVIDRWLGEPIKA
AILPTSIFLTNNKKGFVLSKMHQRLIFRLLKLEVQFIITG
TNHHSEKEFCSYLQYLEYLS
QNRPPPNAYELFAKGYEDYLQSPPLQPLMDNLESQTYEVFE
KDPIKYSQYQQAIIYKCLLDR
VPEEEKDTNVQVLMVLGAGRGPLVNASLRAAKQADRRIKL
YAVEKNPNNAVVTLENWQFEE
WGSQVTVVSSDMREWVAPEKADIIVSELLGSFADNELSPE
CLDGAQHFLKDDGVSIPEGY
TSFLAPISSSKLYNEVRACREKDRDPEAQFEMPYVVRLHN
FHQLSAPQPCFTFSHPNRDP
MIDNNRYCTLEFPVEVNTVLHGFAGYFETVLYQDITLSIR
PETHSPGMFSWFPILFPIKQ
PITVREGQTCVRFWRCSNSKKVWYEWAVTAPVCSAIIHNP
TGRSYTIGL*

配列番号2

MRKETPPPLVPPAAREWNLPNAPACMERQLEAARYRSD
GALLLGASSLSGRCWAGSLWL
FKDPCAAPNEGFC SAGVQTEAGVADLTWVGGERGILVASDS
GAVELWELDENETLIVSKFC
KYEHDIDIVSTVSVLSSGTQAVSGSKDICKVWDLAQQVVL

S S Y R A H A A Q V T C V A A S P H K D
S V F L S C S E D N R I L L W D T R C P K P A S Q I G C S A P G Y L P T S L A W
H P Q Q S E V F V F G D E N G T V S L V
D T K S T S C V L S S A V H S Q C V T G L V F S P H S V P F L A S L S E D C S L
A V L D S S L S E L F R S Q A H R D F V
R D A T W S P L N H S L L T T V G W D H Q V V H H V V P T E P L P A P G P A S V
T E *

【配列表】

0006584521000001.app

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 62/279,209

(32)優先日 平成28年1月15日(2016.1.15)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(72)発明者 ジョン ハワード タートロック

アメリカ合衆国 9 2 1 2 7 カリフォルニア州 サン・ディエゴ市 カミーノ・サン・トーマス
1 0 2 2 0

(72)発明者 インドラワン ジェームズ マケルピン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州 サン・ディエゴ市 カラブリア・コート 7 1
9 0 ユニット シー

(72)発明者 ミッチェル ピック トラン - デュベ

アメリカ合衆国 9 2 1 0 1 カリフォルニア州 サン・ディエゴ市 イレブンス・アヴェニュー
5 2 5 ユニット 1 5 1 0

(72)発明者 ユージン ユアンジン ルイ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 8 カリフォルニア州 サン・ディエゴ市 カミニート・コリエンテ
1 1 2 5 4

(72)発明者 マーティン ジェイムズ ワイセス

アメリカ合衆国 9 2 0 7 5 カリフォルニア州 ソラナ・ピーチ市 ノース・グラナドス・アヴ
ェニュー 7 5 6

(72)発明者 ロバート アーノルド カンプ

アメリカ合衆国 9 2 0 0 9 カリフォルニア州 カールズバッド市 アヴェニダ・アナカパ 3
2 8 0

(72)発明者 ミシェル アン マクティグ

アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォルニア州 エンシニタス市 ハーメス・アヴェニュー 5
1 5

審査官 阿久津 江梨子

(56)参考文献 特表2012-521359(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 H 1 9 / 1 4

A 6 1 K 3 1 / 7 0 6 4

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 2

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)