

(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 1	
C07H 19/14 (2006.01)	C07H 19/14	C S P
A61K 31/7064 (2006.01)	A61K 31/7064	
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00	105
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	
A61P 35/02 (2006.01)	A61P 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

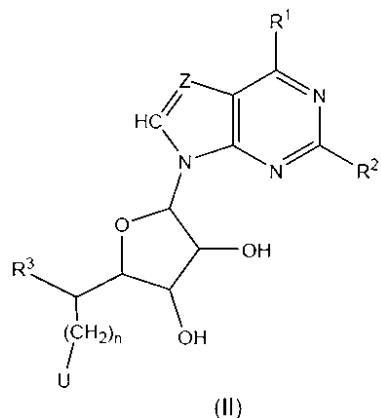
(54) 【発明の名称】抗がん剤として有用な置換ヌクレオシド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物:

【化1】



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、N(R⁴)₂または(C₃~C₁₀)シクロアルキルからなる群から選択され、各R⁴は独立に、水素、(C₁~C₈)アルキル、(C₅~C₁₂)アリールまたは5~12員ヘテロアリールであり、

10

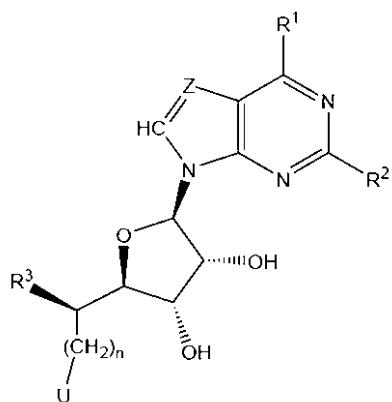
20

R² は、水素、メチルまたはNH₂であり、
R³ は、ヒドロキシまたはNH₂であり、
U は、(C₅ ~ C₁₂)アリールまたは5~12員ヘテロアリールであり、Uは、(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₁ ~ C₈)アルキル-N(R⁶)₂、O(C₂ ~ C₈)アルキル-N(R⁶)₂、(C₁ ~ C₈)ハロアルキル、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₈)アルコキシ、ハロゲン、(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、OR⁶、N(R⁶)₂およびSO₂R⁶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R⁶は独立に、水素、(C₁ ~ C₈)アルキル、(C₁ ~ C₈)アルキル-N(R⁷)₂であり、各R⁷は、水素または(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R⁶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 Z は、CR^{1~2}であり、各R^{1~2}は、水素、(C₁ ~ C₈)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(I)が、下式：

【化2】



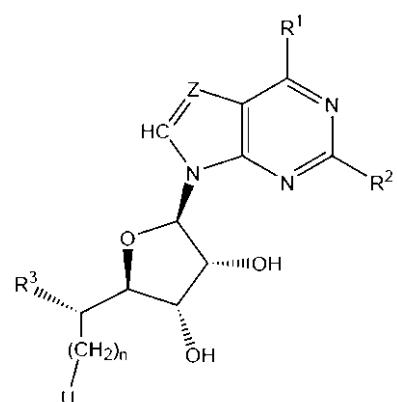
20

である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

式(I)が、下式：

【化3】



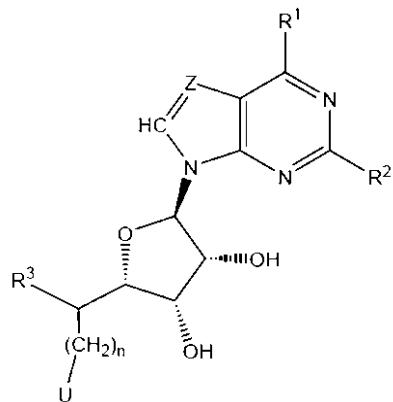
40

である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

式(I)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許容できる塩。

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。

30

【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。

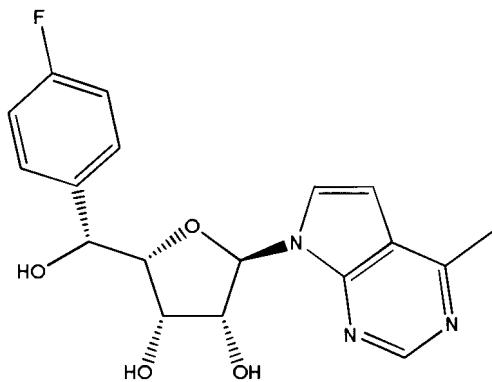
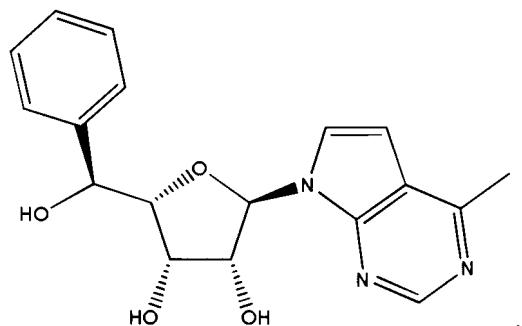
【請求項10】

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。

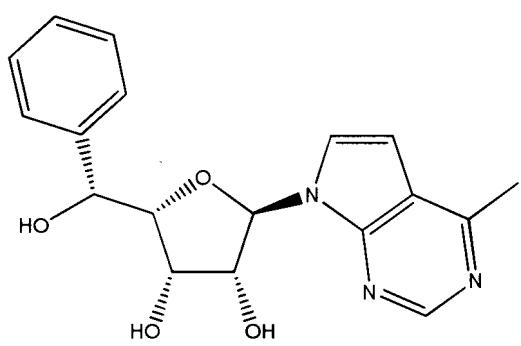
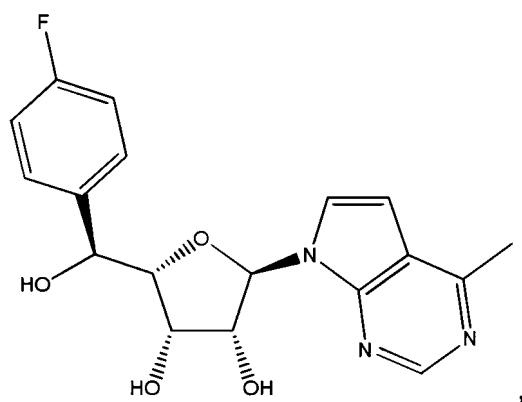
【請求項11】

下式から選択される化合物：

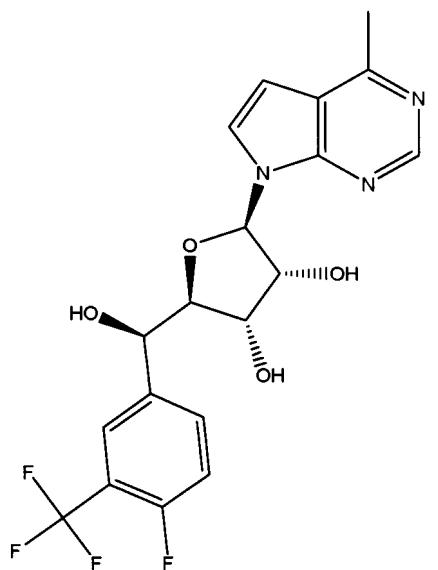
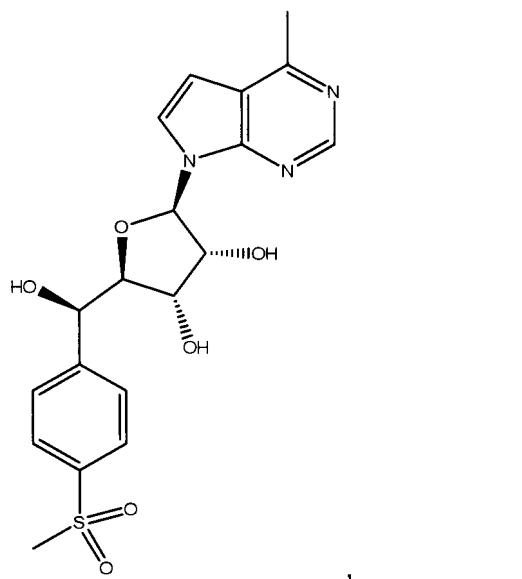
【化 5 - 1】



10



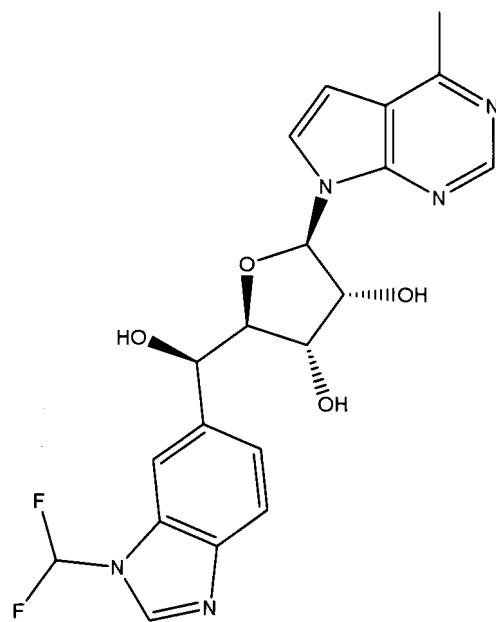
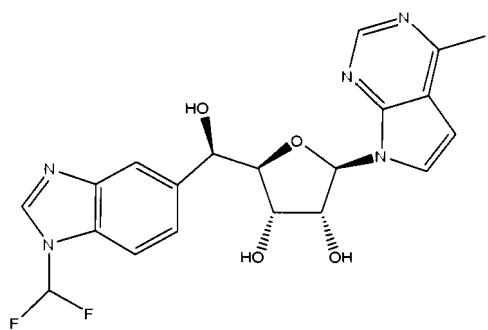
20



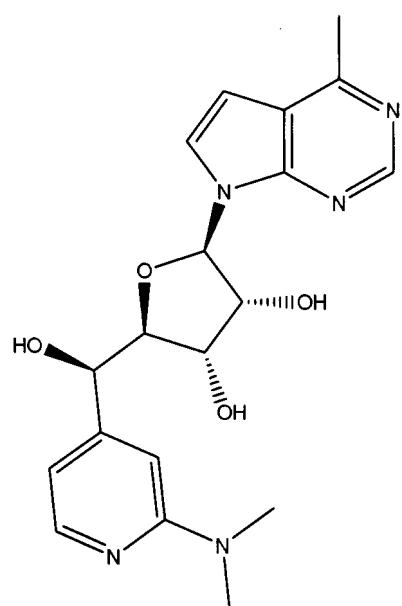
30

40

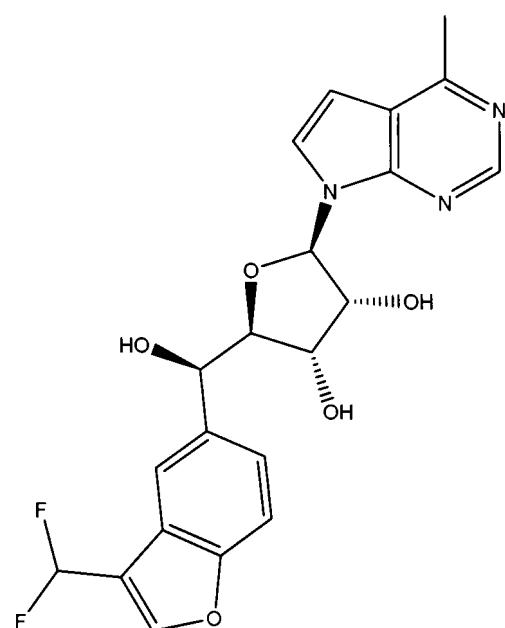
【化 5 - 2】



10

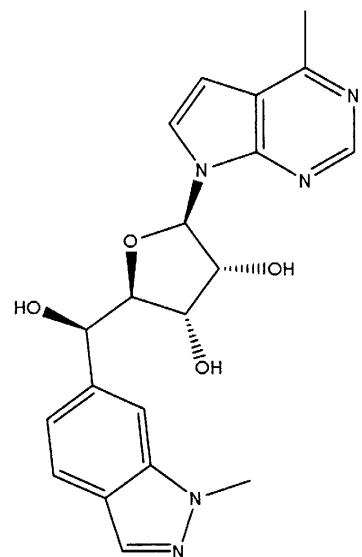
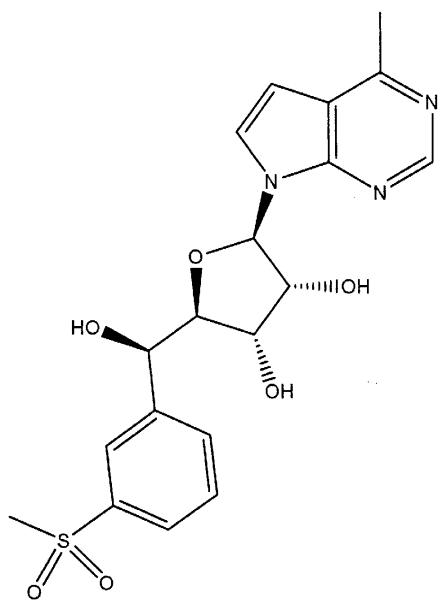


20

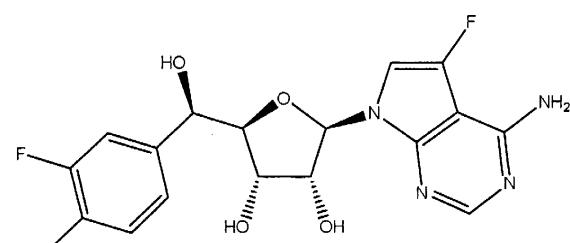
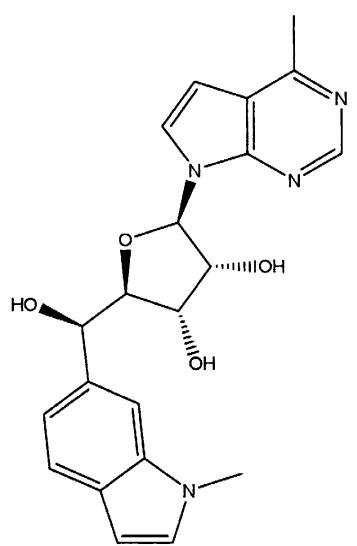


30

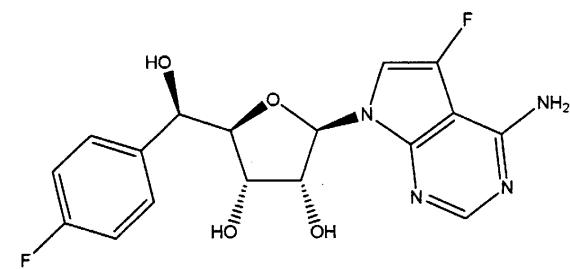
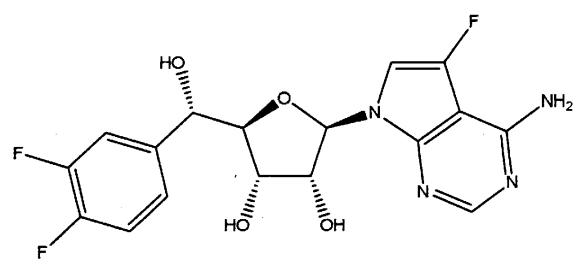
【化 5 - 3】



10



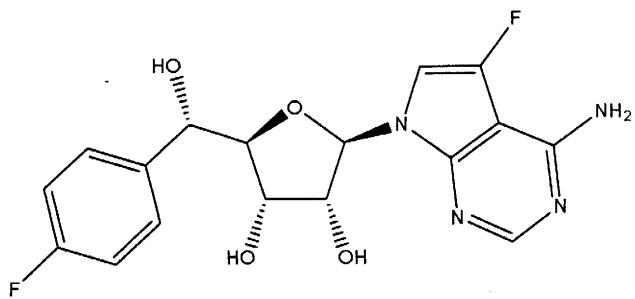
20



30

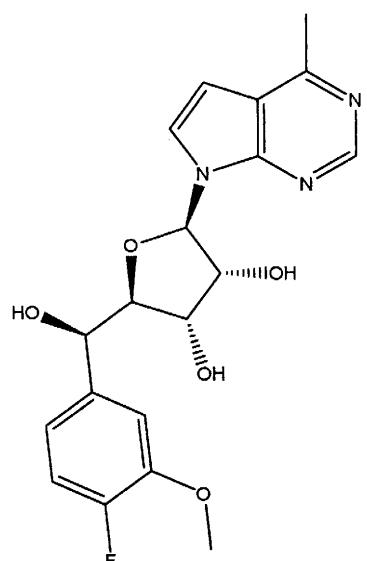
40

【化 5 - 4】

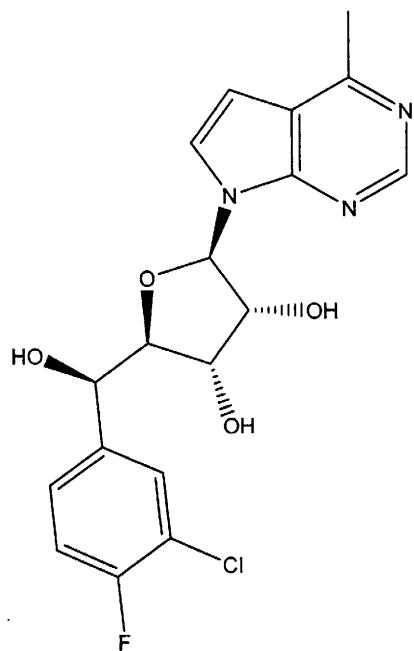


,

10



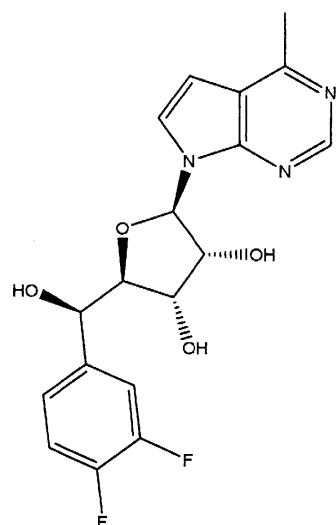
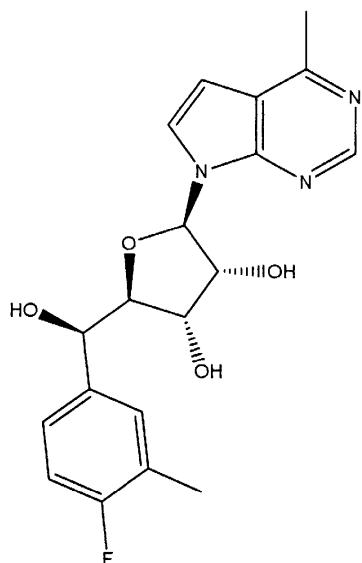
,



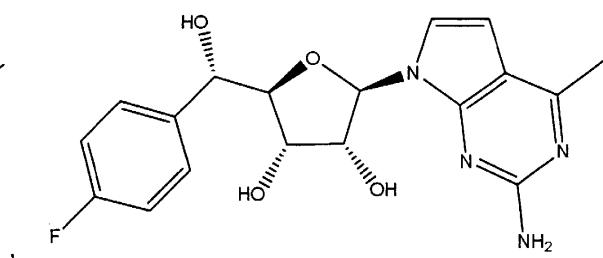
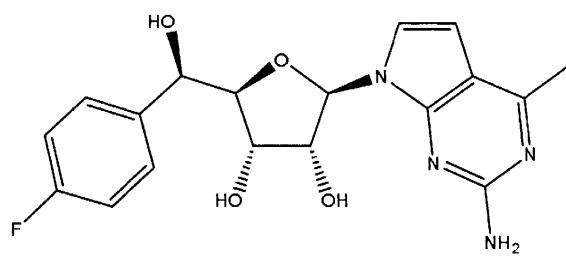
20

30

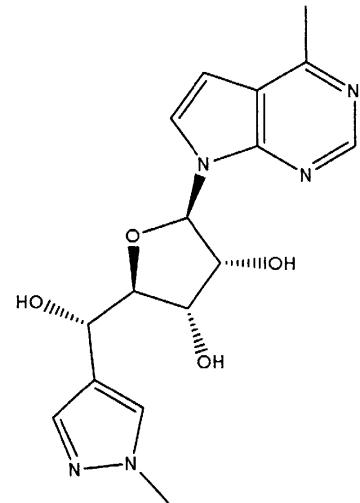
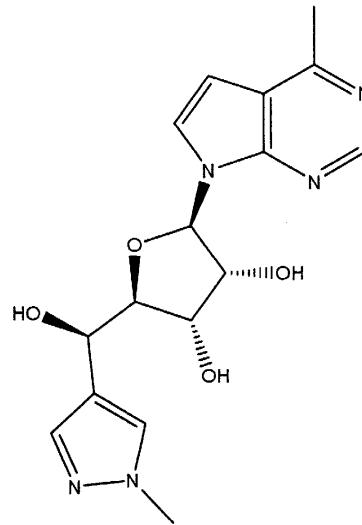
【化 5 - 5】



10



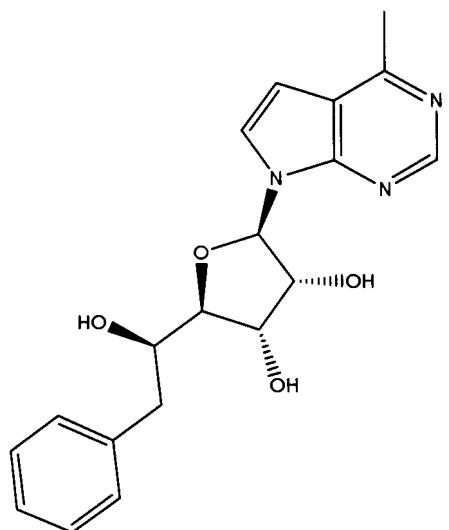
20



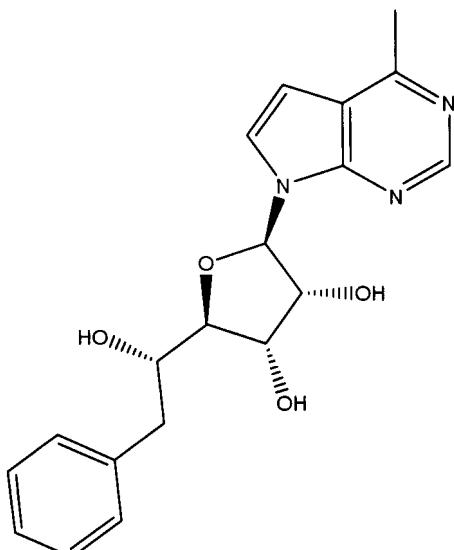
30

40

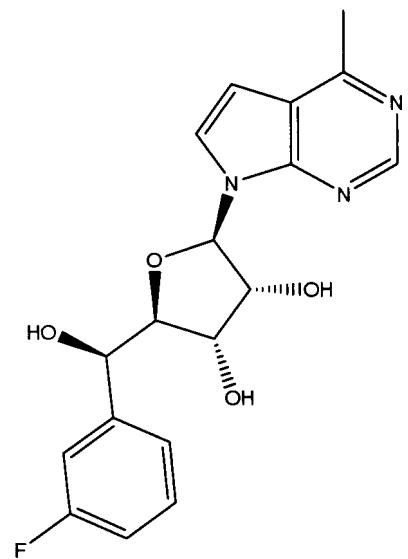
【化 5 - 6】



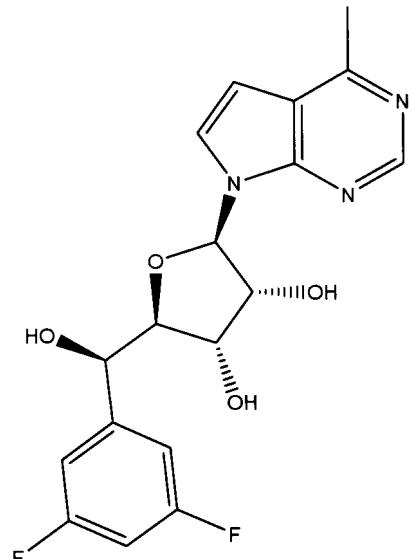
，



10



，

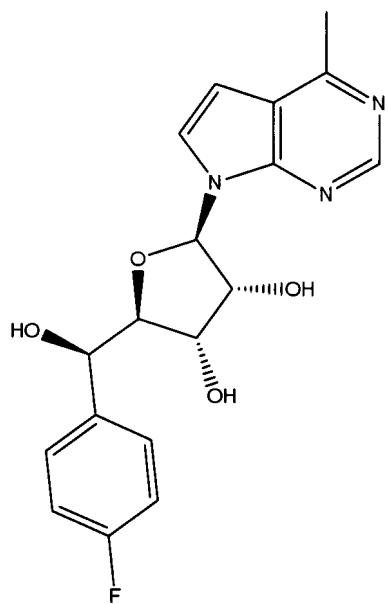
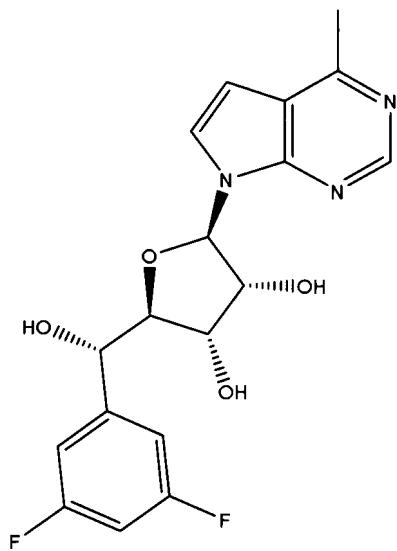


20

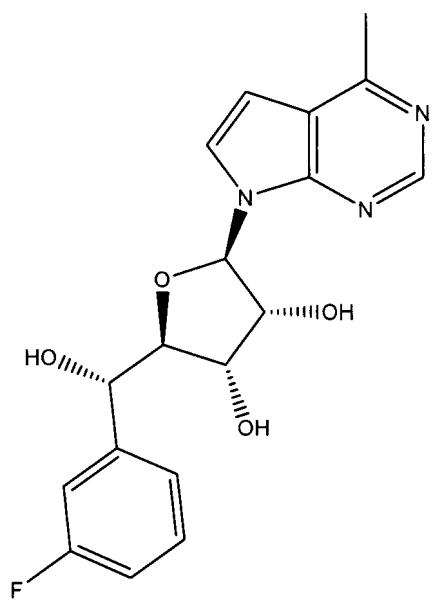
30

，

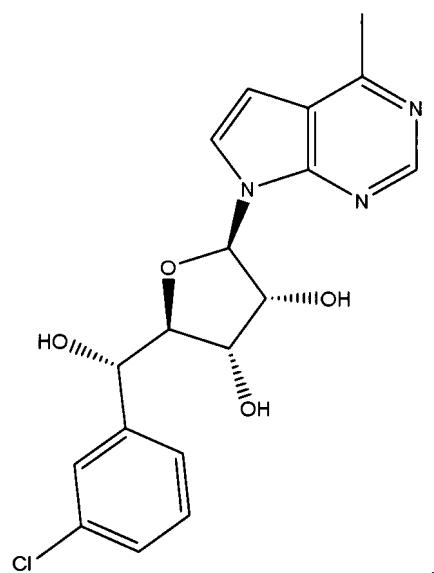
【化 5 - 7】



10

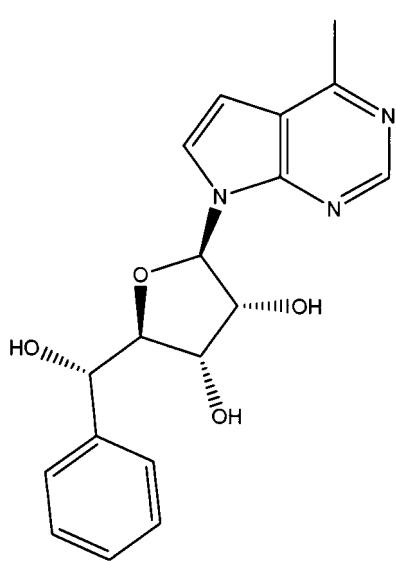
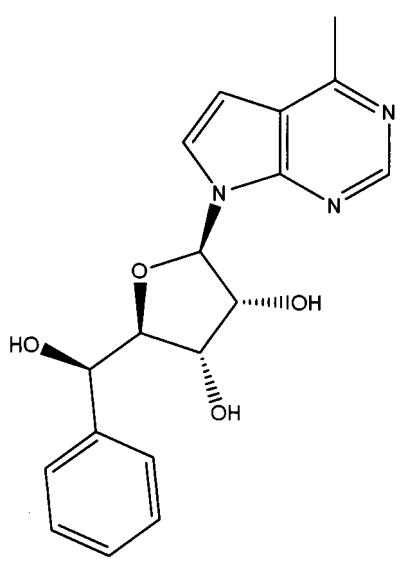
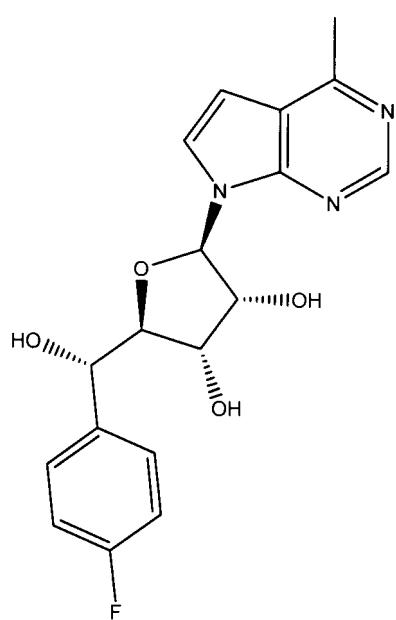
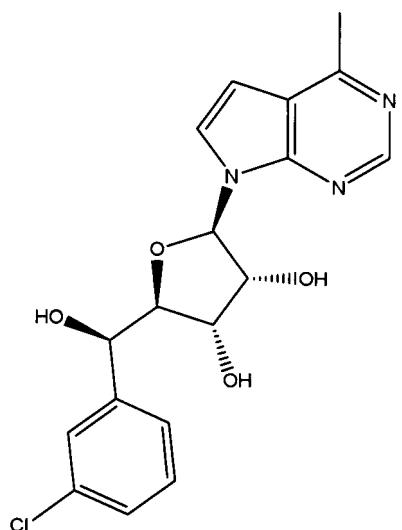


20

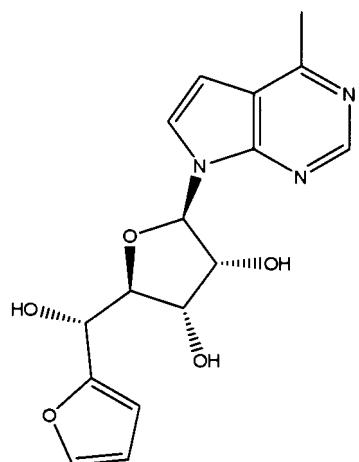
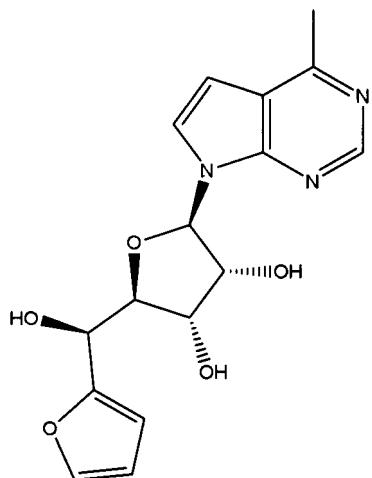


30

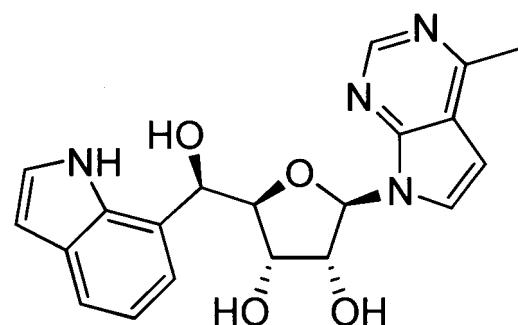
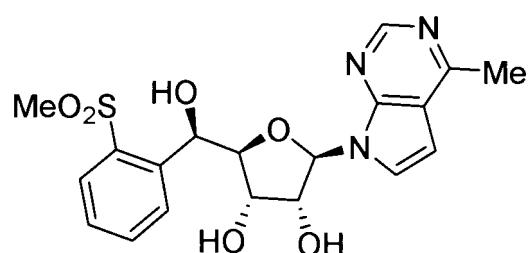
【化 5 - 8】



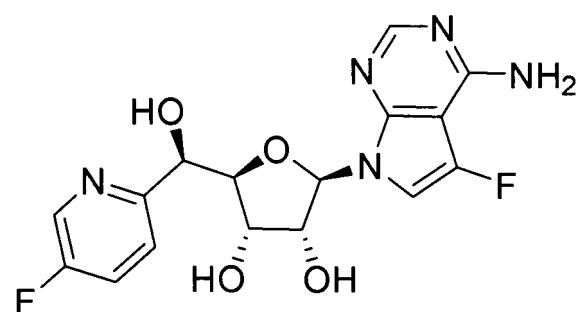
【化 5 - 9】



10

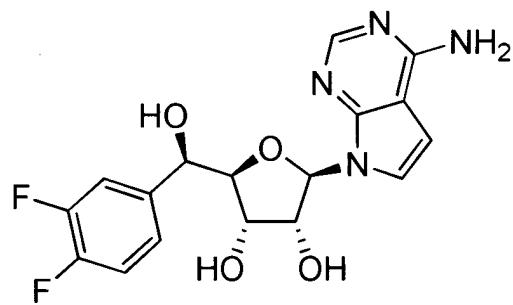


20

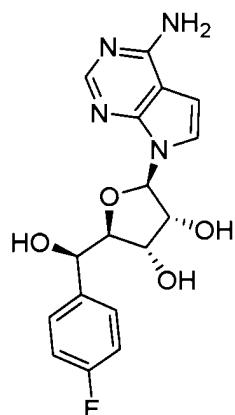


30

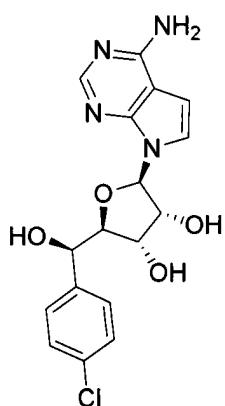
【化 5 - 1 0】



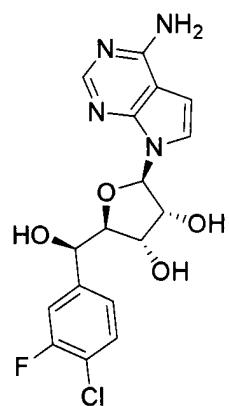
5



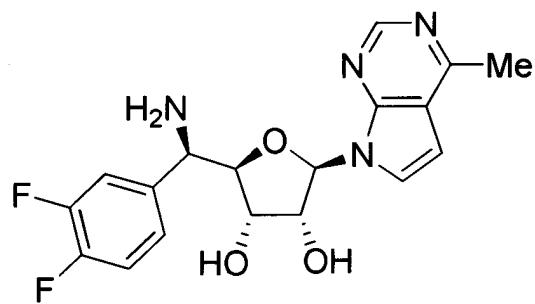
10



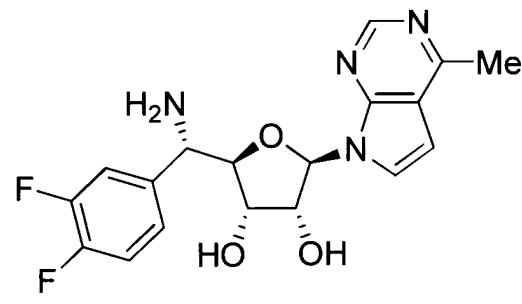
,



20

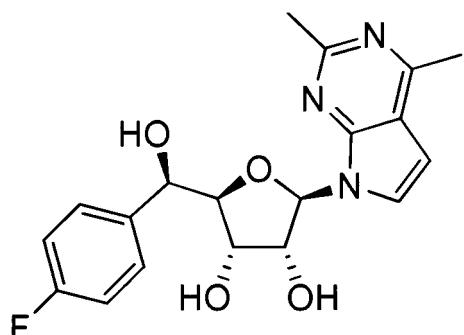
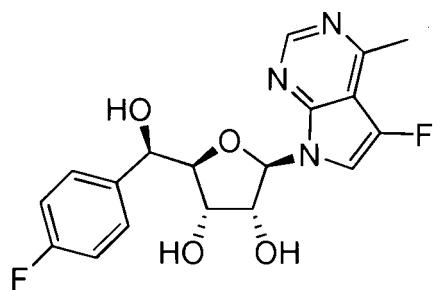


2



30

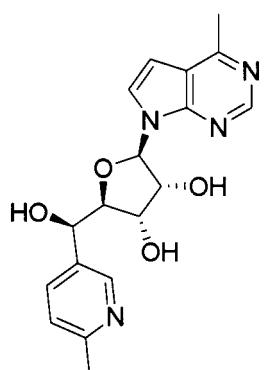
【化 5 - 11】



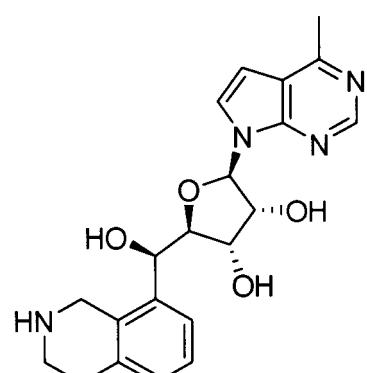
10

,

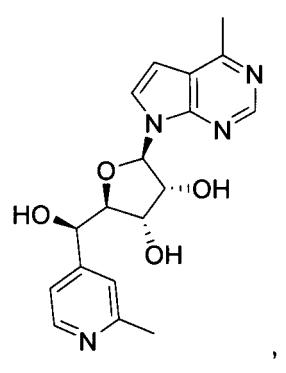
20



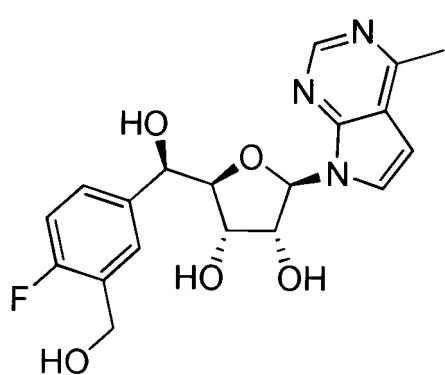
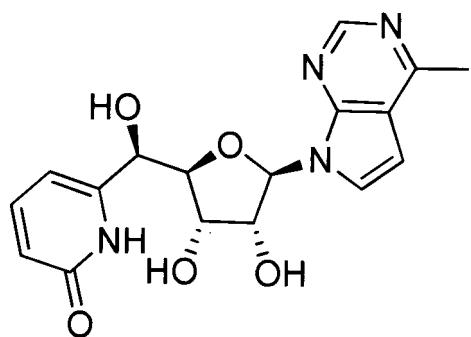
30



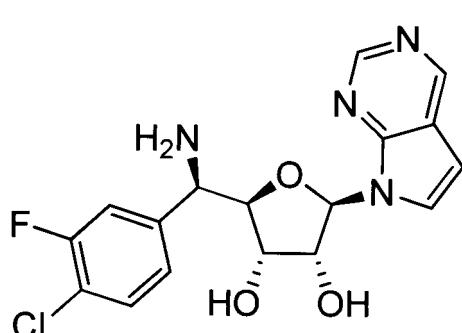
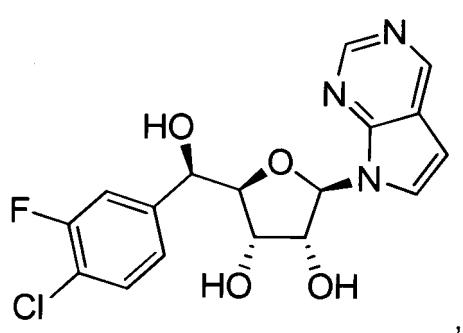
40



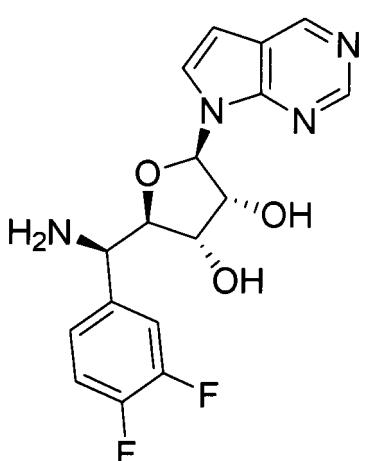
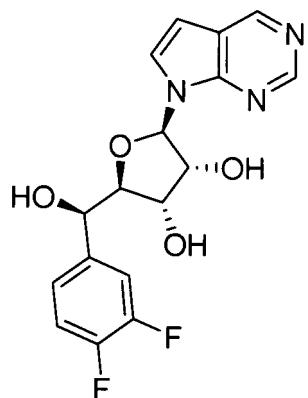
【化 5 - 1 2】



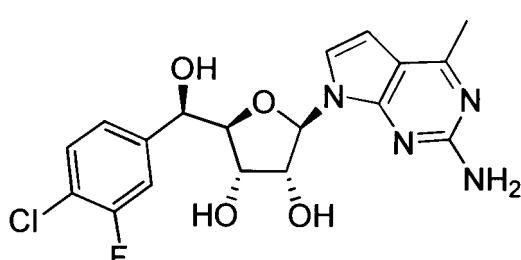
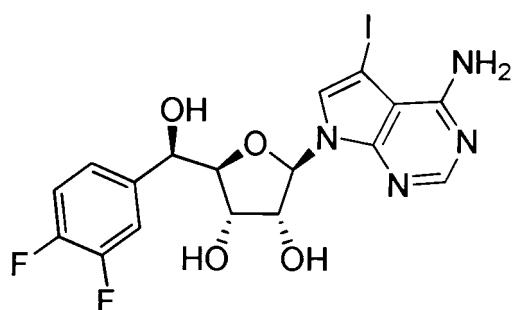
10



20

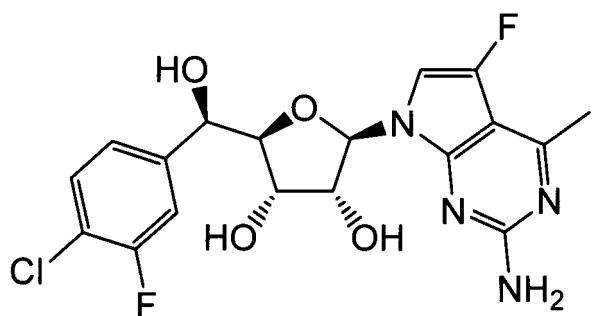
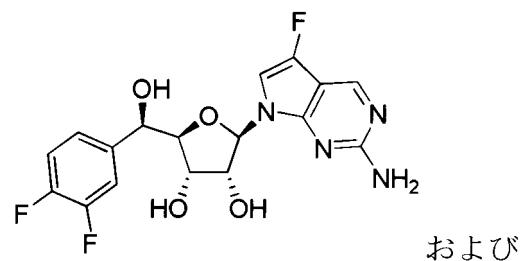


30



40

【化 5 - 1 3】



10

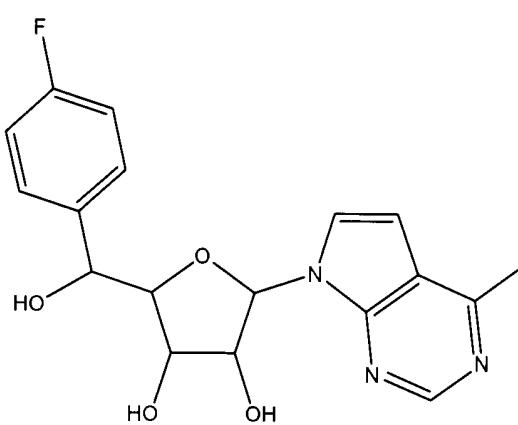
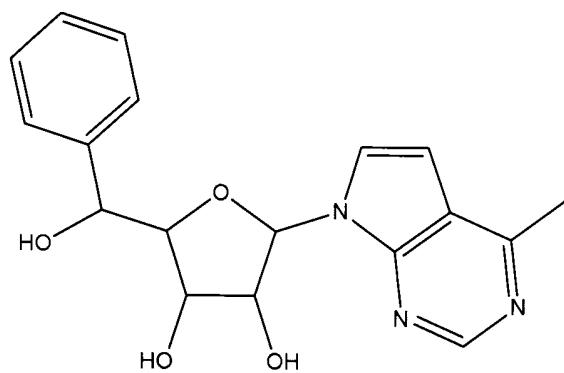
20

またはその薬学的に許容できる塩。

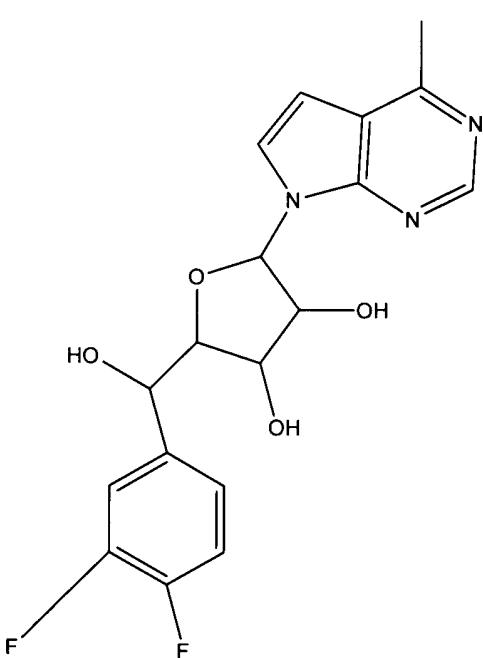
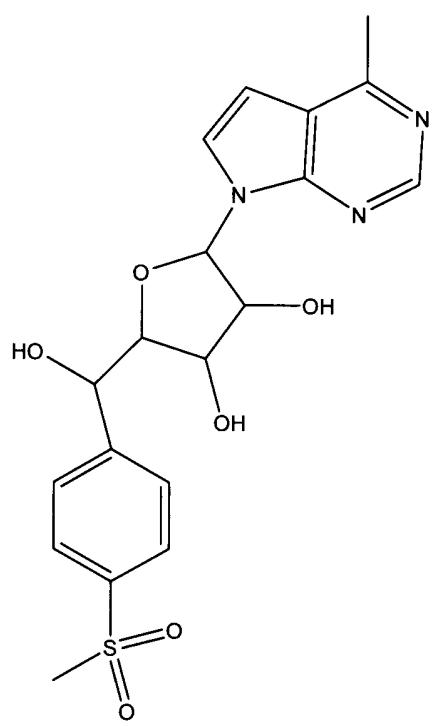
【請求項 1 2】

下式から選択される化合物：

【化 6 - 1】



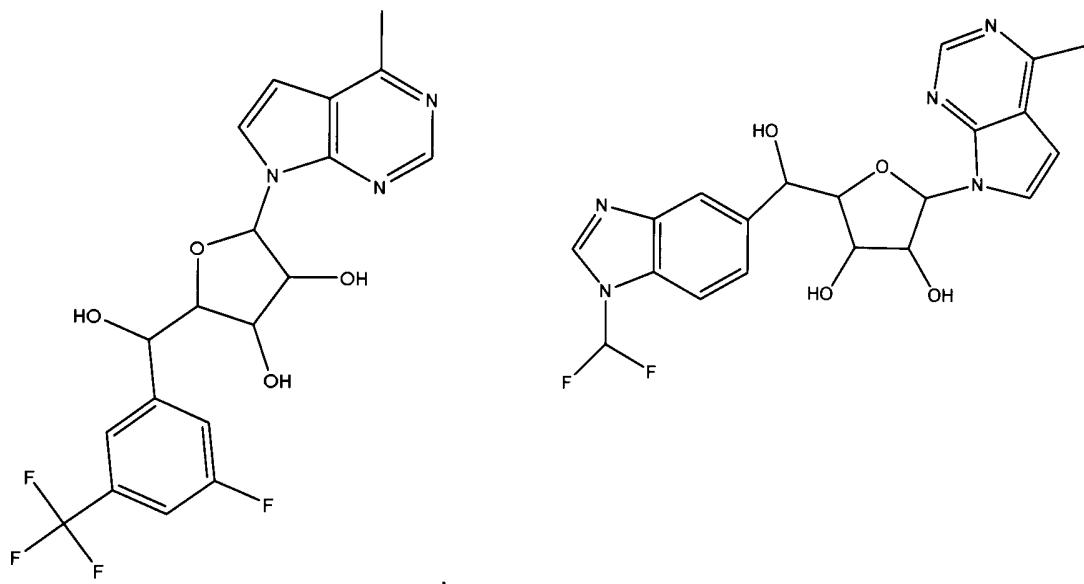
10



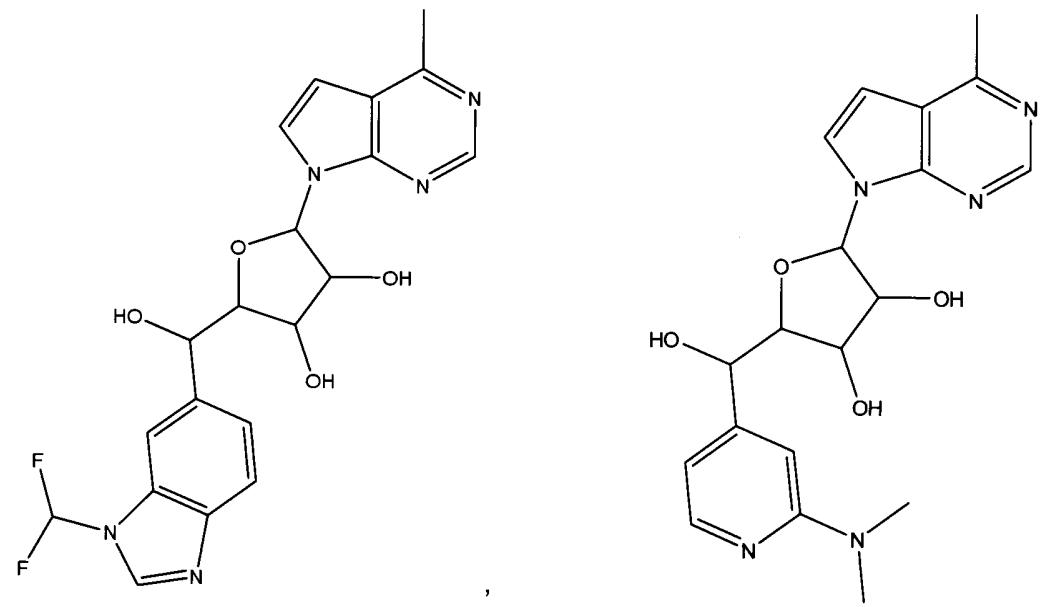
20

30

【化 6 - 2】



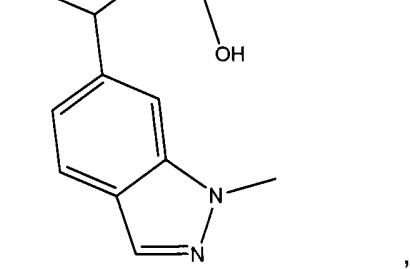
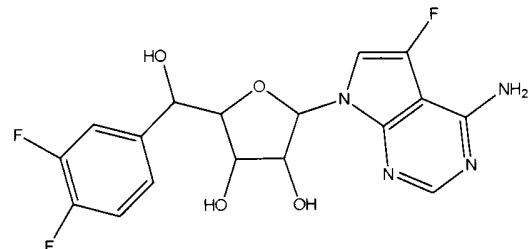
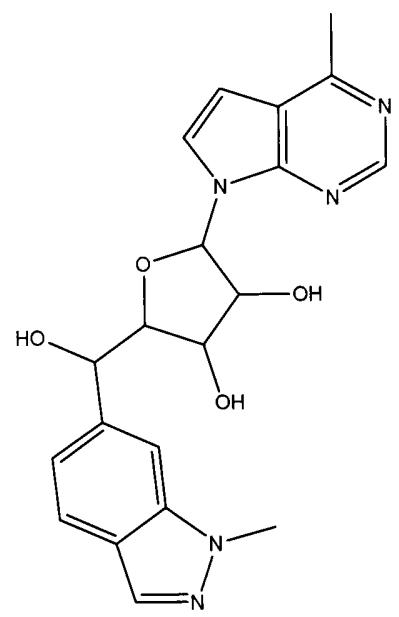
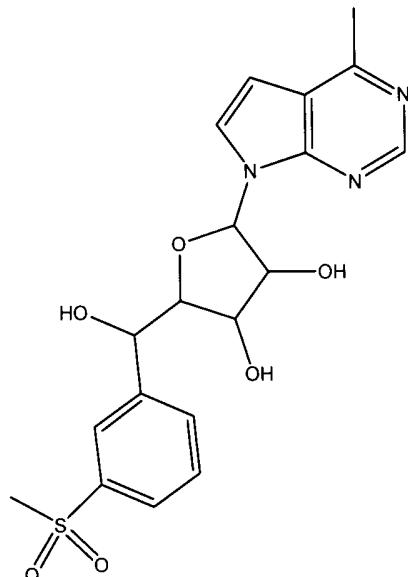
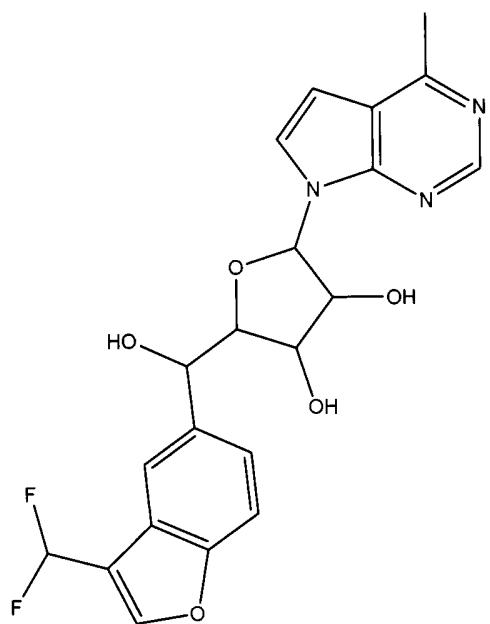
10



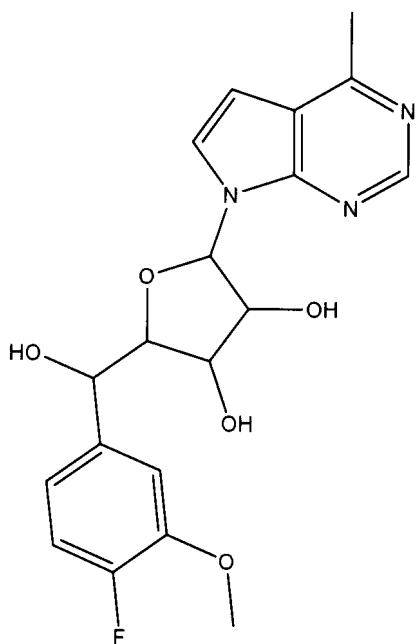
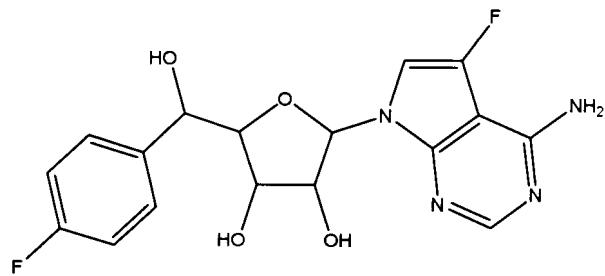
20

30

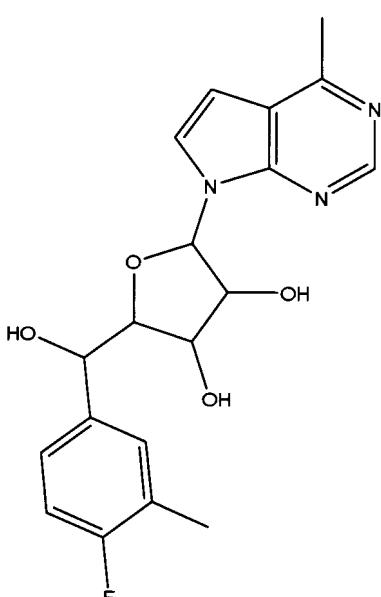
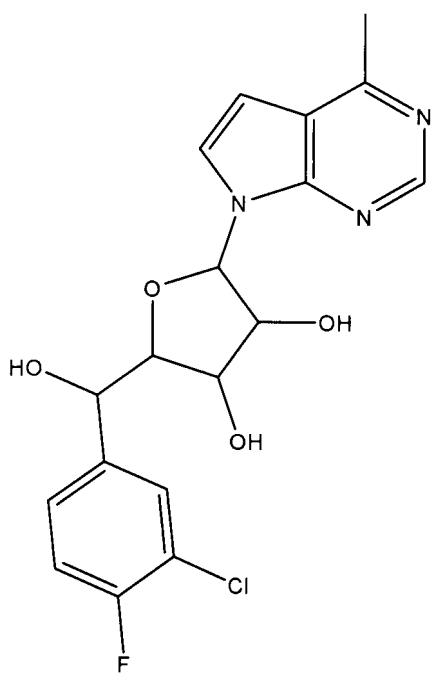
【化 6 - 3】



【化 6 - 4】



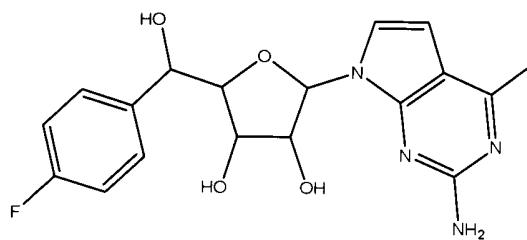
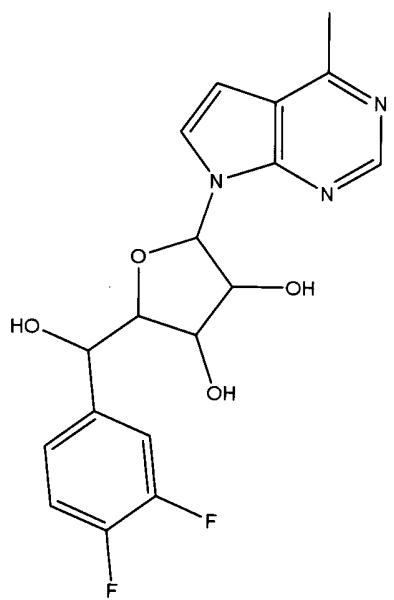
10



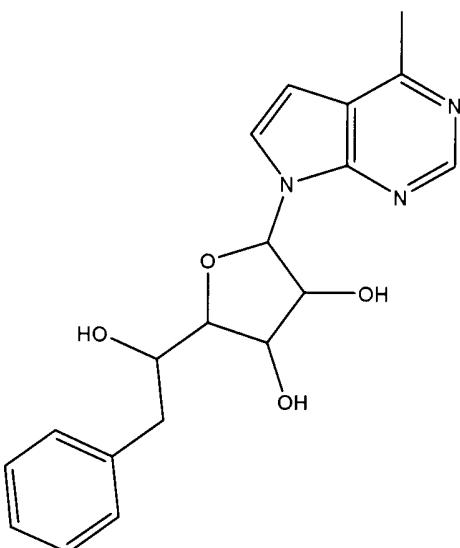
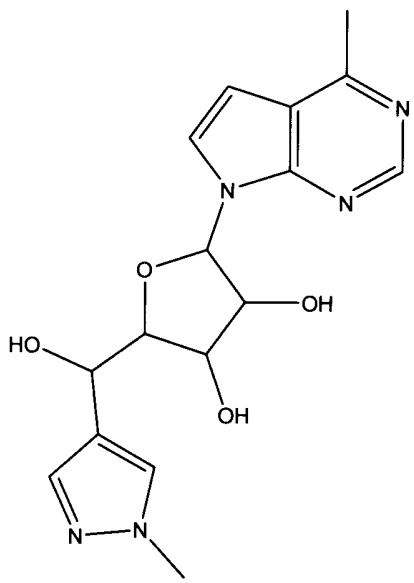
20

30

【化 6 - 5】



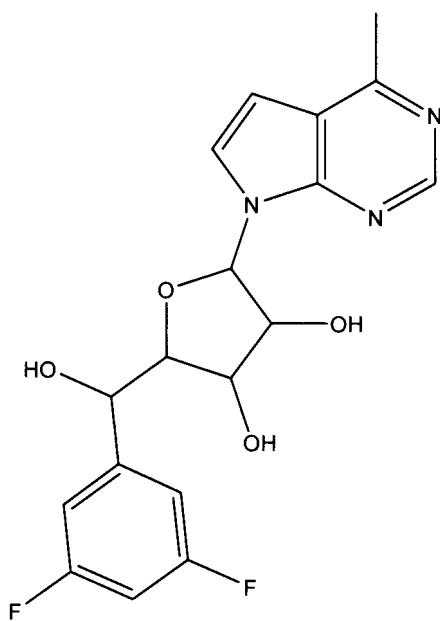
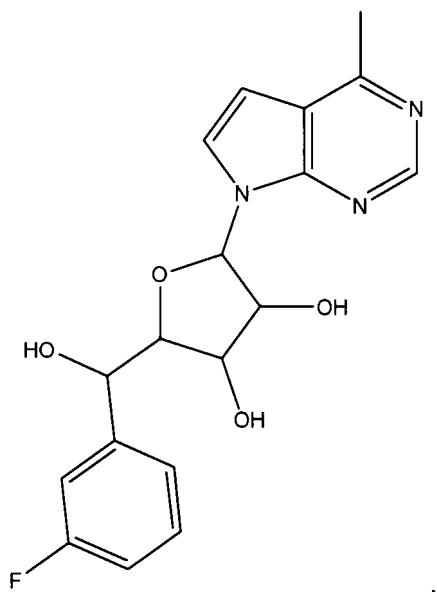
10



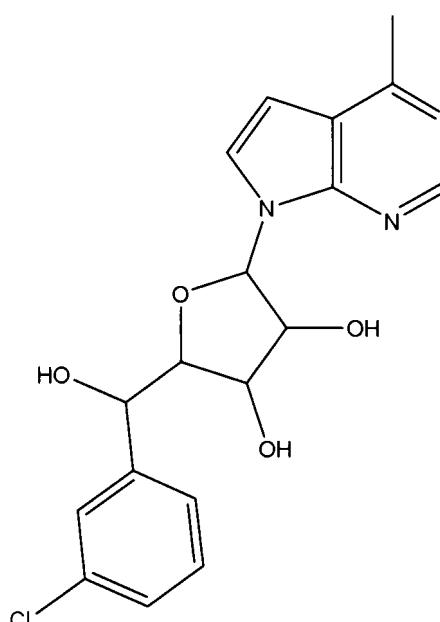
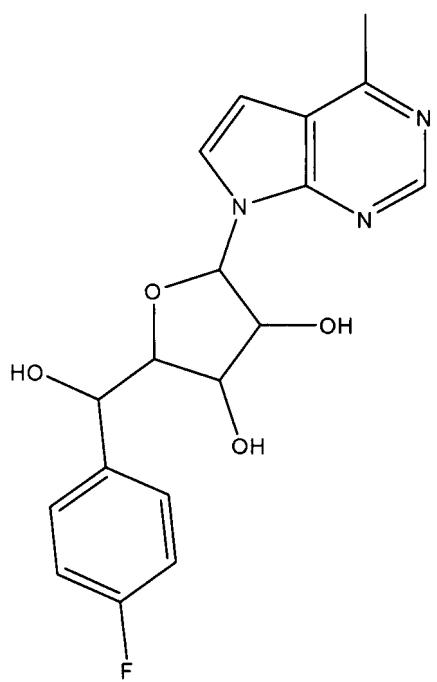
20

30

【化 6 - 6】



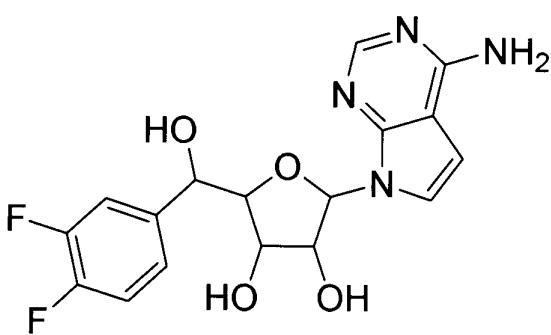
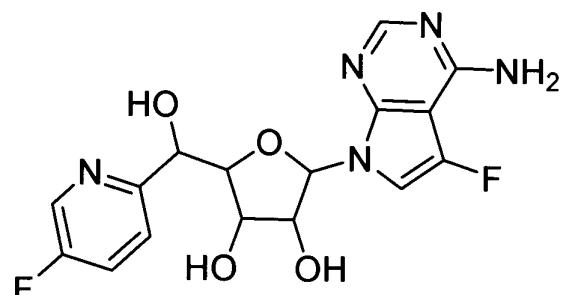
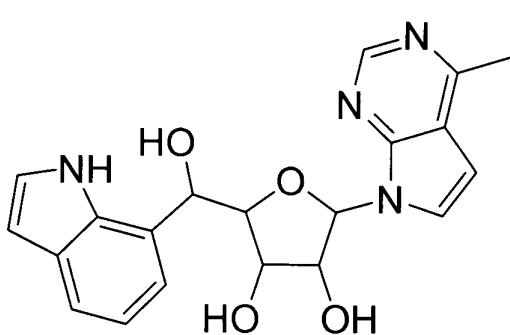
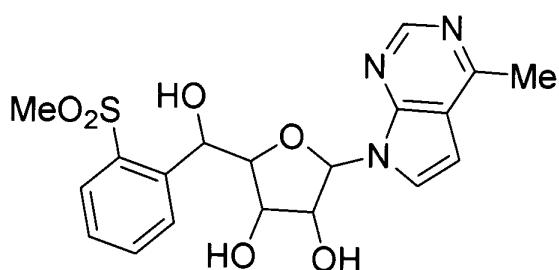
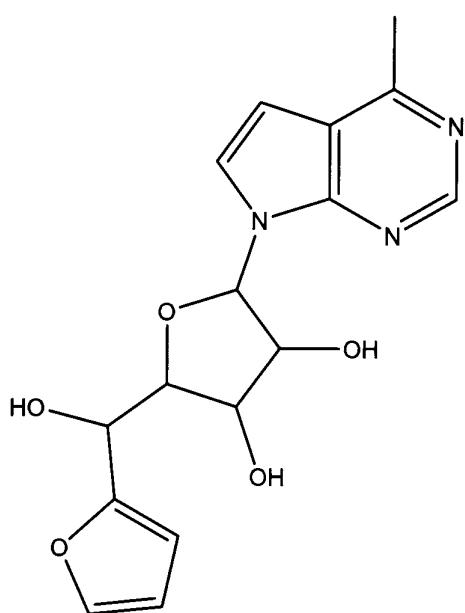
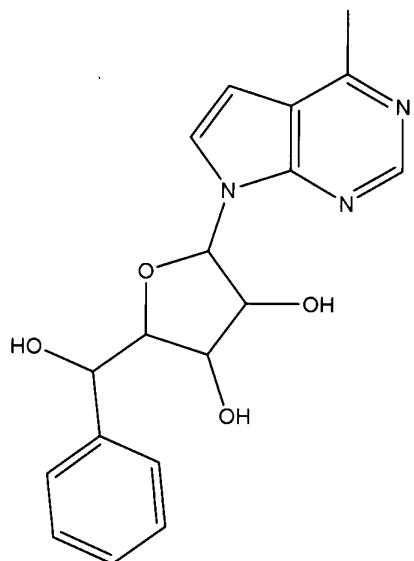
10



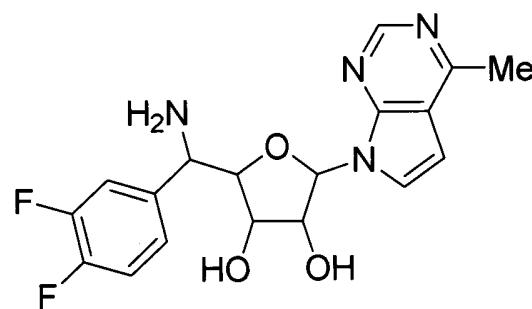
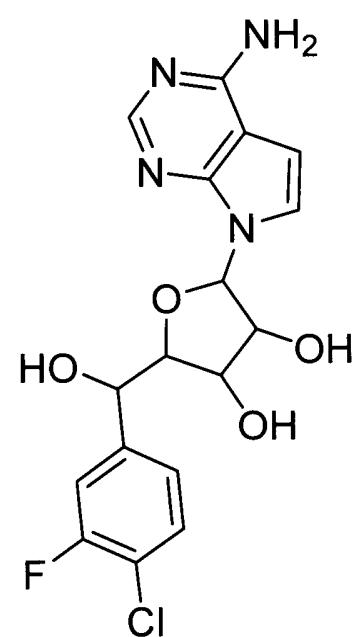
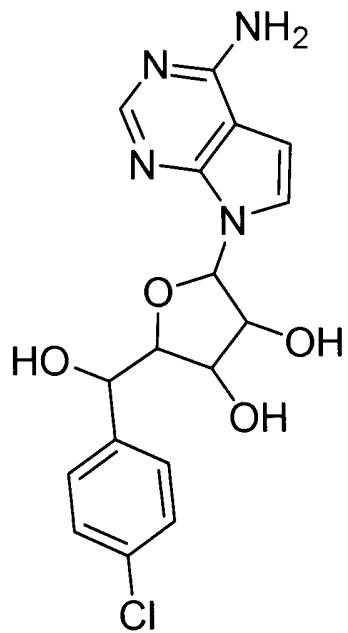
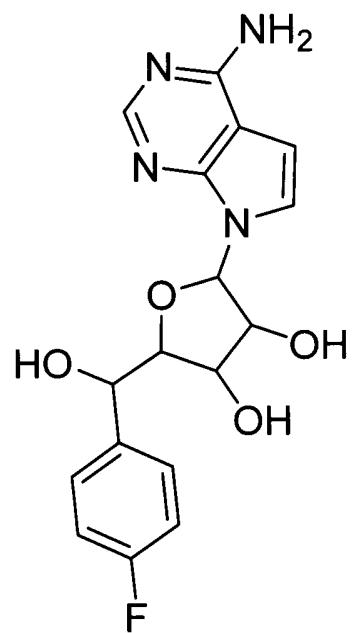
20

30

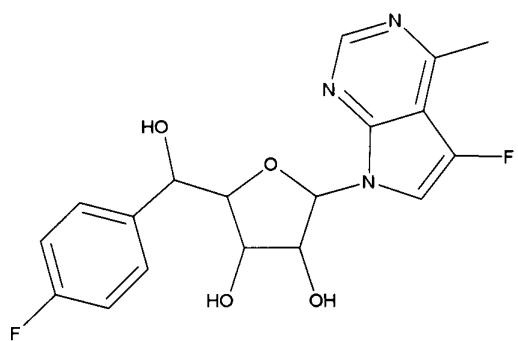
【化 6 - 7】



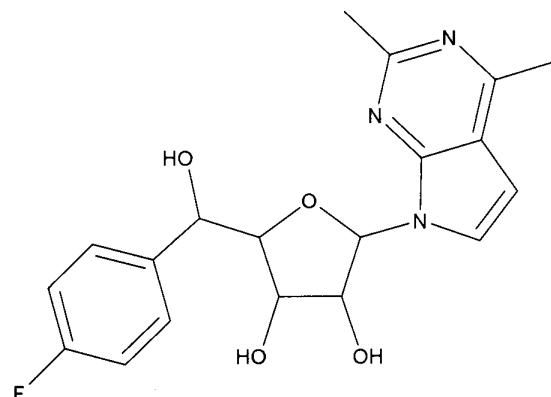
【化 6 - 8】



【化 6 - 9】



,

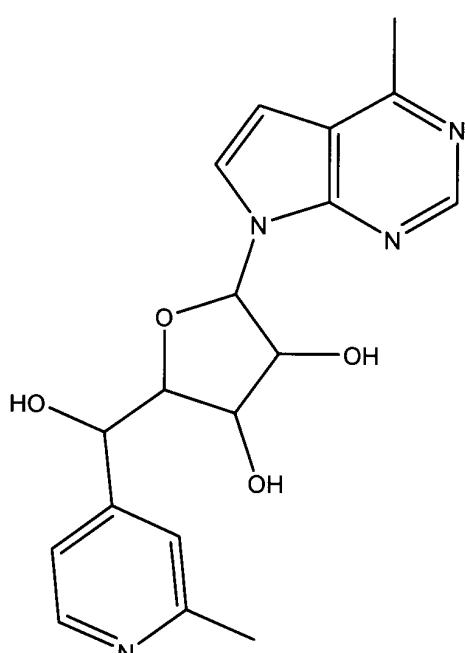
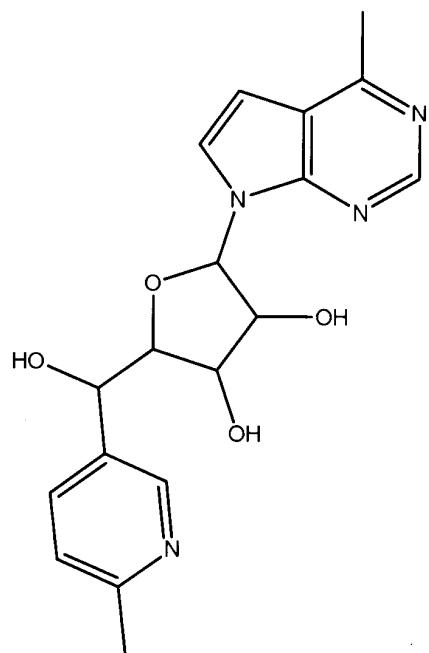


10

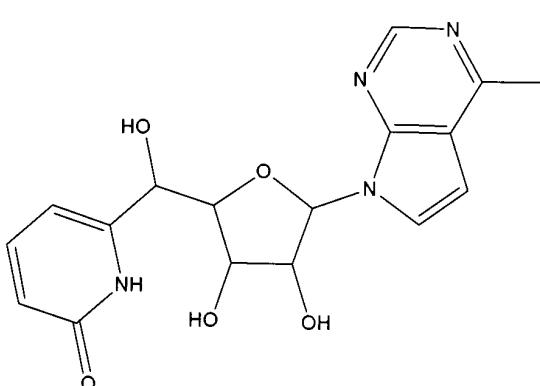
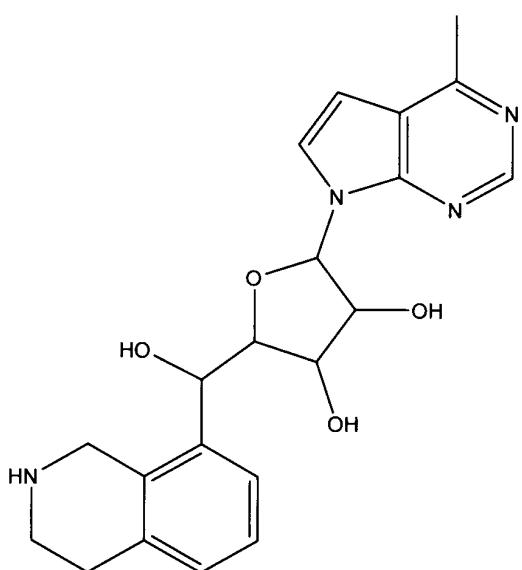
,

20

【化 6 - 1 0】



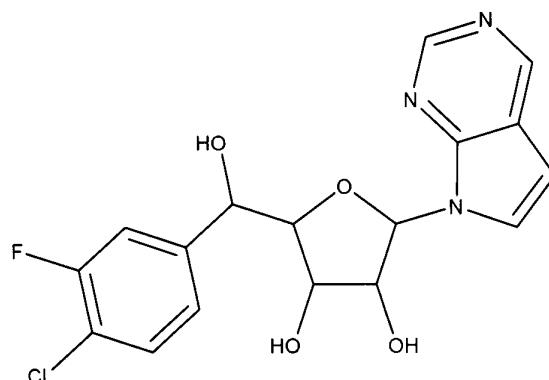
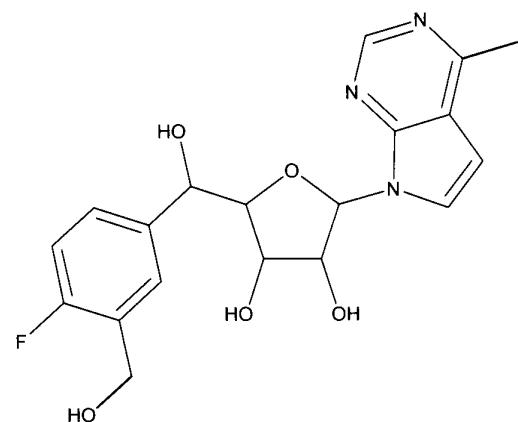
10



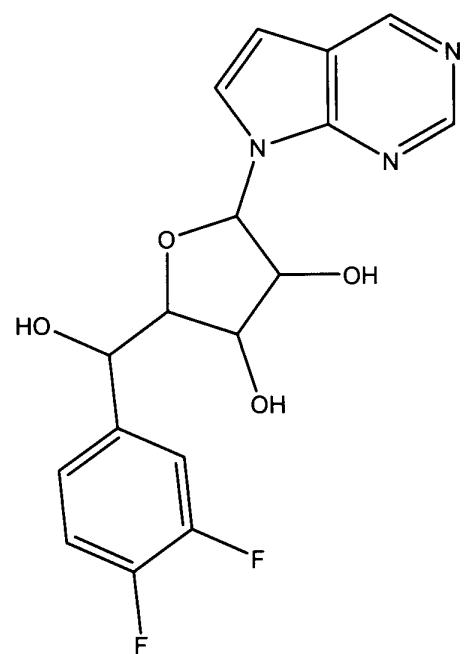
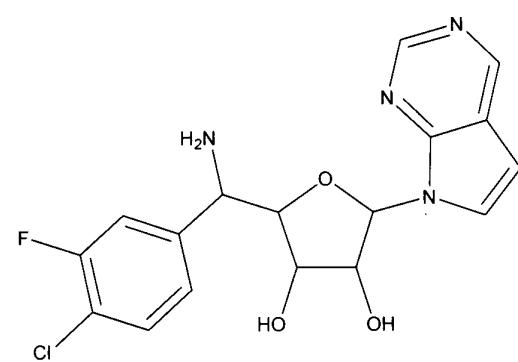
20

30

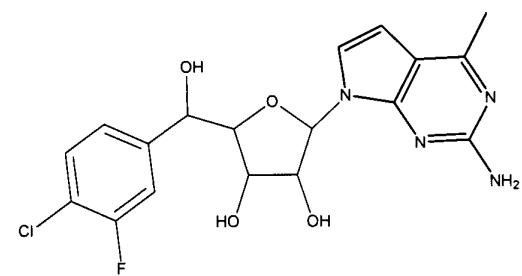
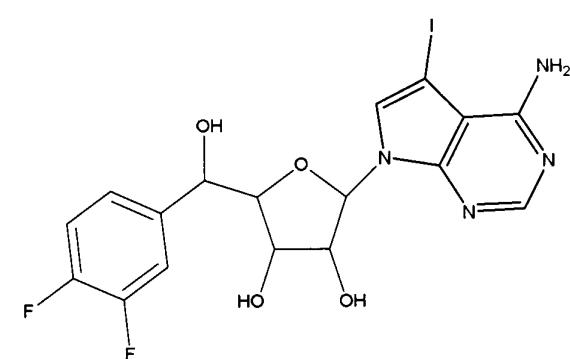
【化 6 - 11】



10



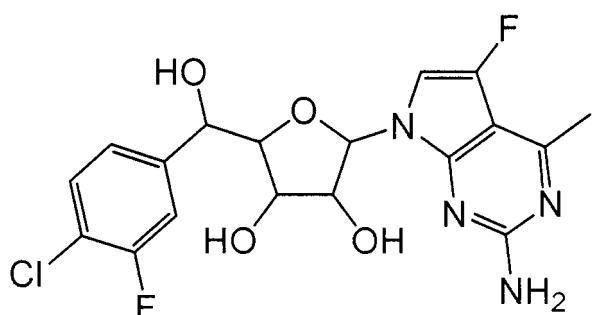
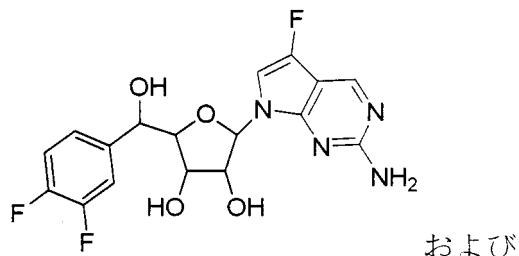
20



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、膀胱、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-NH₂基へとメチル基を2回移動させて、タンパク質基質の-NH₂-G、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-B(Wei, H.ら、*PRMT5 dimethylates R30 of the p65 Subunit to Activate NF-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(Piwit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(Aggarwala、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、不良な予後と相關した。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。

10

20

5

30

40

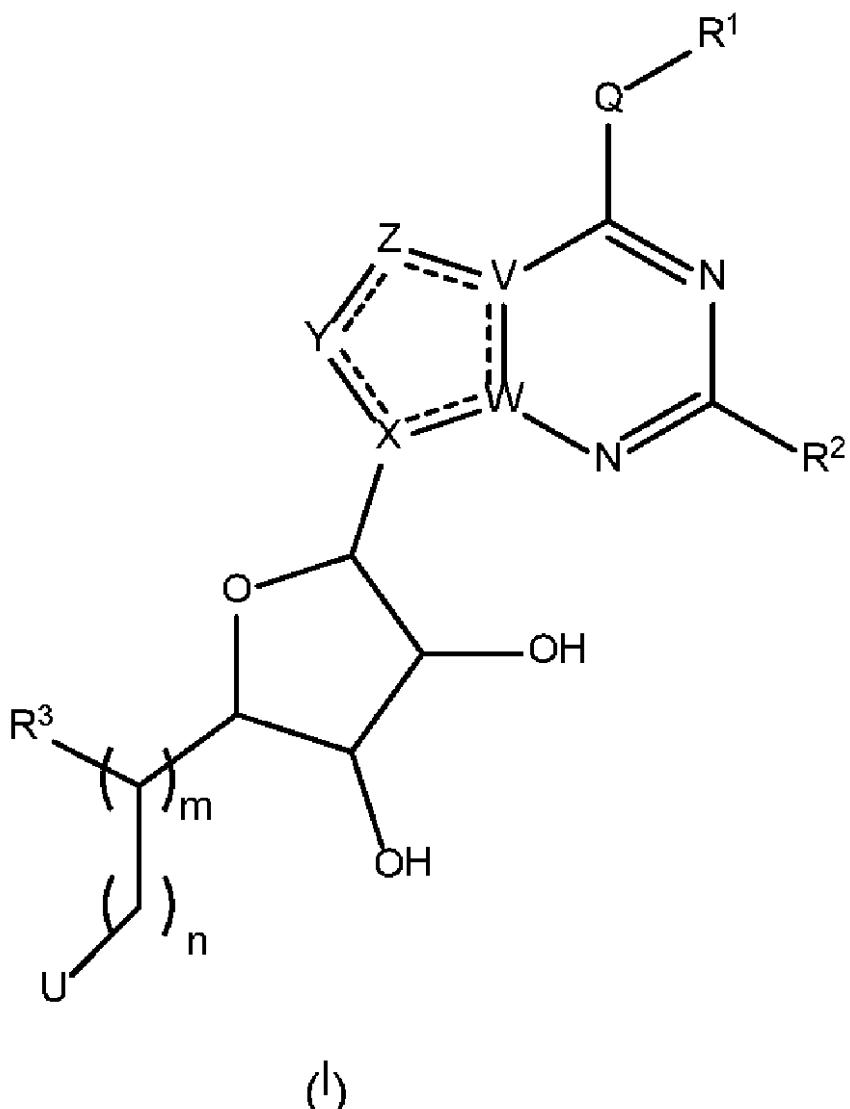
50

【0009】

本発明は、式(I)の化合物：

【0010】

【化1】



またはその薬学的に許容できる塩

[式中、

R^1 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-R^{1~4}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、R^{1~4}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、

R^2 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、

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、 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】

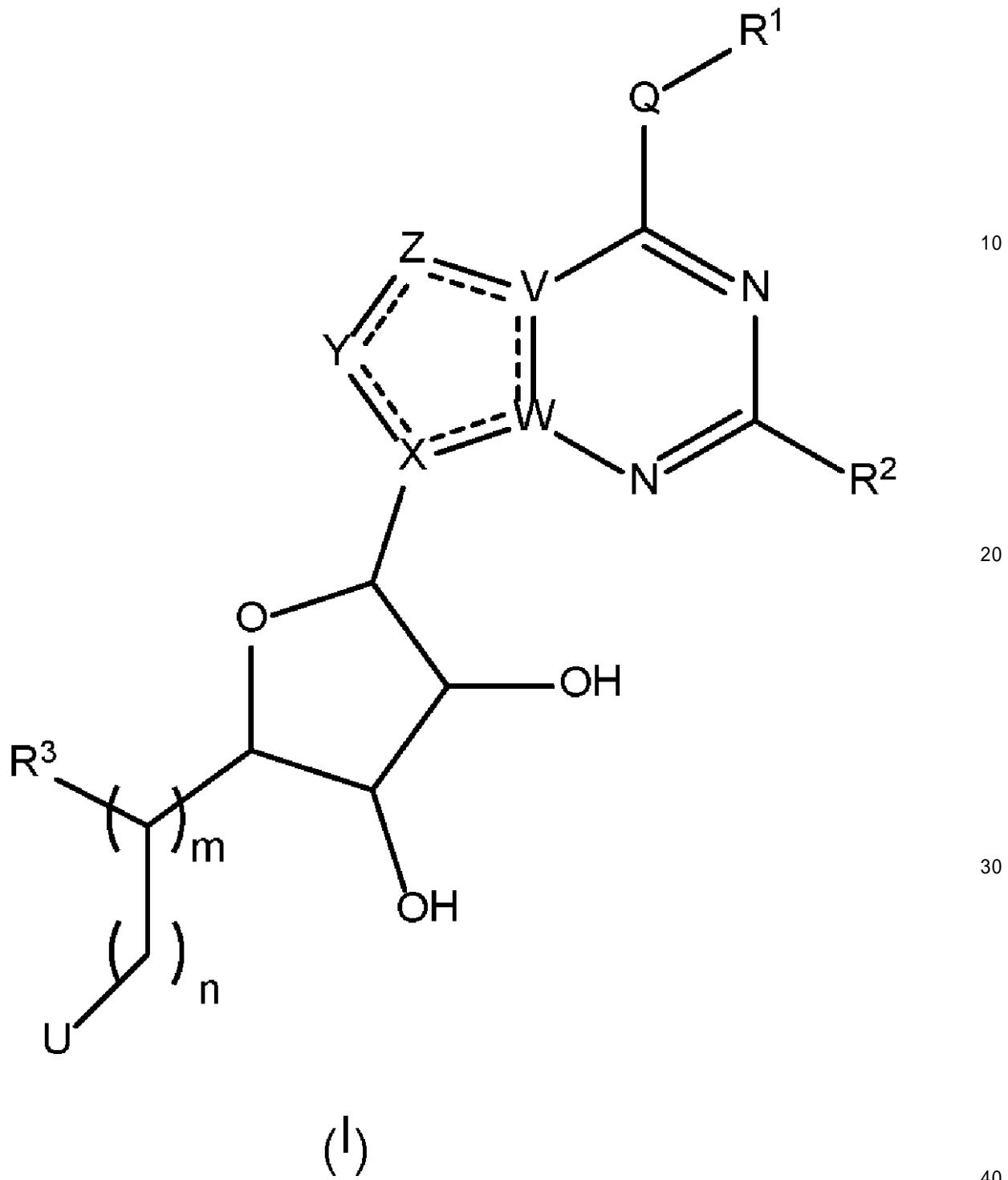
を提供する実施形態を含む。

【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、

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-R^{1~4}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、R^{1~4}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、

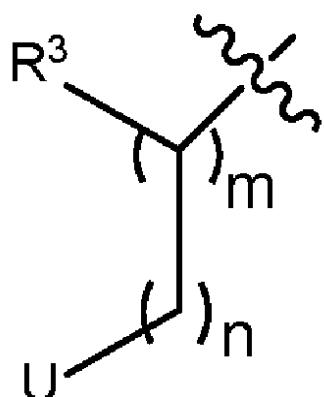
R³は、水素、ヒドロキシまたはNH₂であるか、またはmが0であれば、R³は存在せず、

Qは、存在しないか、またはO、S、NHおよび(C₁～C₈)アルキレンから選択される二価部分であり、

Uは、OR⁶、SR⁶、N(R⁶)₂、(C₁～C₈)アルキル-N(R⁶)₂、(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、(C₁～C₈)アルキル、(C₁～C₈)ヘテロアルキルおよび(C₁～C₈)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、CH₂-ヒドロキシではなく、m+n=1であり、R³が水素であれば、Uは、ヒドロキシではなく、Uは、(C₁～C₈)アルキル、(C₁～C₈)アルキル-N(R⁶)₂、O(C₂～C₈)アルキル-N(R⁶)₂、(C₁～C₈)ハロアルキル、ヒドロキシ、(C₁～C₈)アルコキシ、ハロゲン、(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、OR⁶、N(R⁶)₂およびSO₂R⁶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R⁶は独立に、水素、(C₁～C₈)アルキル、(C₁～C₈)アルキル-N(R⁷)₂であり、各R⁷は、水素または(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R⁶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-R¹がNH₂またはHであれば、

【0013】

【化3】



は、-CH₂-SH、-CH₂-S-(C₁～C₈アルキル)、-CH₂-NH₂、-CH₂(H)(C₁～C₈アルキルまたは-CH₂-(C₁～C₈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、CR¹⁰、N、NR¹⁰、OまたはSであり、YがCR¹⁰であれば、各R¹⁰は、水素、(C₁～C₈)アルキル、ヒドロキシ、(C₁～C₈)アルコキシ、ハロゲン、SH、S-(C₁～C₈)アルキルおよびN(R¹¹)₂から独立に選択され、Yが、CR¹⁰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R¹¹は独立に、水素、(C₁～C₈)アルキル、(C₅～C₁₂)アリールまたは5～12員

10

20

30

40

50

ヘテロアリールであるか、または2個のR^{1~1}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^{1~0})₂であり、2個のR^{1~0}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^{1~2}、N、NR^{1~2}、OまたはSであり、各R^{1~2}は独立に、水素、(C_{1~8})アルキル、ヒドロキシ、(C_{1~8})アルコキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、SH、S-(C_{1~8})アルキルおよびN(R^{1~3})₂から選択され、Zは、それが、CR^{1~2}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^{1~3}は独立に、水素、(C_{1~8})アルキル、(C_{5~12})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^{1~3}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^{1~0}であれば、Zは、NR^{1~2}ではないか、またはZは、C(R^{1~2})₂であり、2個のR^{1~2}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】

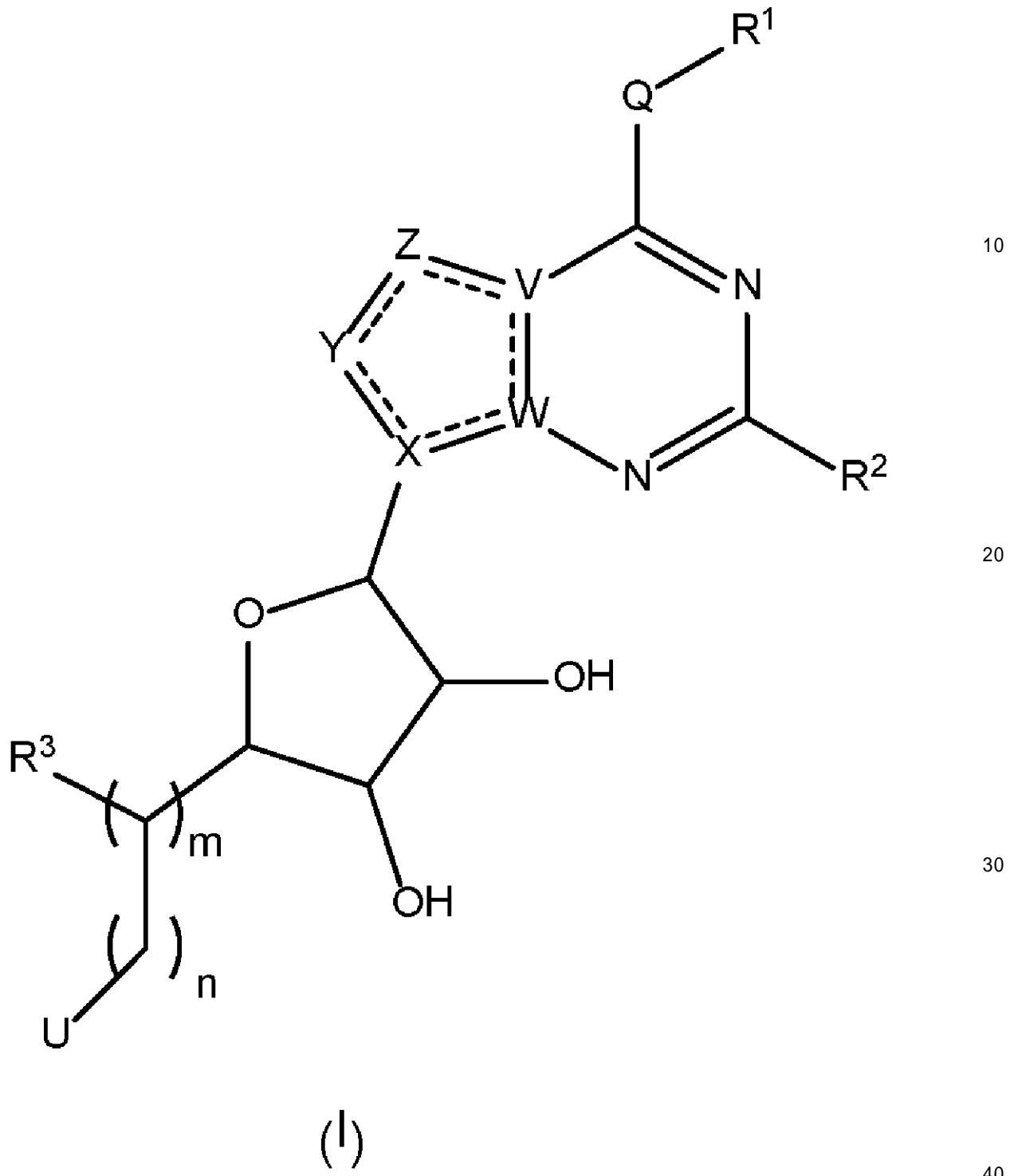
を提供する。

【0014】

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、

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-R^{1~4}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、R^{1~4}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、

R³は、水素、ヒドロキシまたはNH₂であるか、またはmが0であれば、R³は存在せず、

Qは、存在しないか、またはO、S、NHおよび(C₁～C₈)アルキレンから選択される二価部分であり、

Uは、OR⁶、(C₁～C₈)アルキル-N(R⁶)₂、(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、(C₁～C₈)アルキル、(C₁～C₈)ヘテロアルキルおよび(C₁～C₈)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、CH₂-ヒドロキシではなく、m+n=1であり、R³が水素であれば、Uは、ヒドロキシではなく、Uは、(C₁～C₈)アルキル、(C₁～C₈)アルキル-N(R⁶)₂、O(C₂～C₈)アルキル-N(R⁶)₂、(C₁～C₈)ハロアルキル、ヒドロキシ、(C₁～C₈)アルコキシ、ハロゲン、(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、OR⁶、N(R⁶)₂およびSO₂R⁶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R⁶は独立に、水素、(C₁～C₈)アルキル、(C₁～C₈)アルキル-N(R⁷)₂であり、各R⁷は、水素または(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R⁶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、

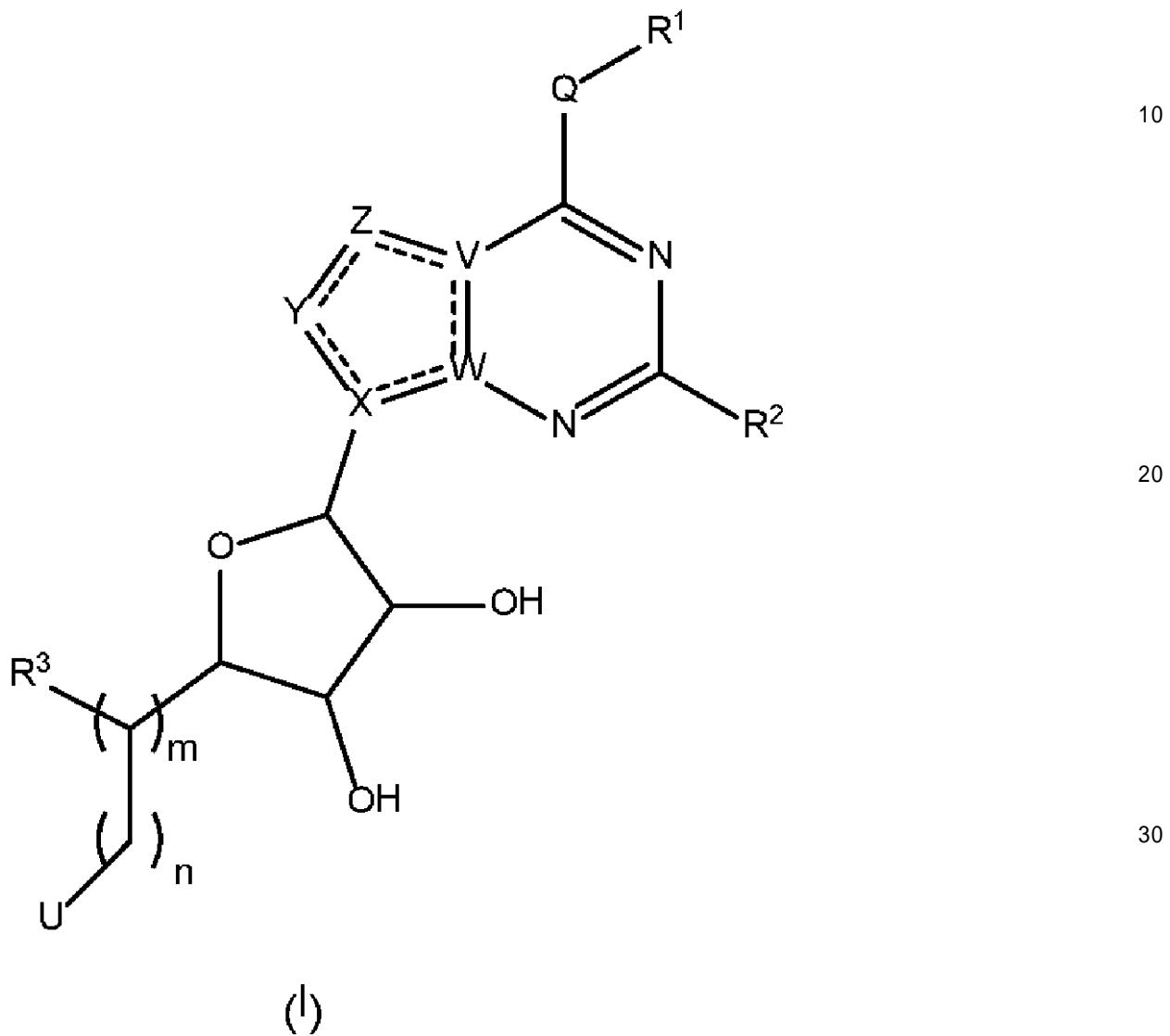
Yは、CR¹⁰、N、NR¹⁰、OまたはSであり、YがCR¹⁰であれば、各R¹⁰は、水素、(C₁～C₈)アルキル、ヒドロキシ、(C₁～C₈)アルコキシ、ハロゲン、SH、S-(C₁～C₈)アルキルおよびN(R¹¹)₂から独立に選択され、Yが、CR¹⁰またはNである場合、Yは、隣接する環員と共に二重を形成しており、各R¹¹は独立に、水素、(C₁～C₈)アルキル、(C₅～C₁₂)アリールまたは5～12員ヘテロアリールであるか、または2個のR¹¹は一緒に、N、OおよびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する4～6員複素環式環を形成しているか、またはYは、C(R¹⁰)₂であり、2個のR¹⁰およびそれ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、CR¹²、N、NR¹²、OまたはSであり、各R¹²は独立に、水素、(C₁～C₈)アルキル、ヒドロキシ、(C₁～C₈)アルコキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、SH、S-(C₁～C₈)アルキルおよびN(R¹³)₂から選択され、Zは、それが、CR¹²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R¹³は独立に、水素、(C₁～C₈)アルキル、(C₅～C₁₂)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R¹³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CR¹⁰であれば、Zは、NR¹²ではないか、またはZは、C(R¹²)₂であり、2個のR¹²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。
【0016】
加えて、本発明は、式(I)の化合物：
【0017】
【化5】



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、(C₁～C₈)アルキルまたは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、

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 10 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 ~ 1 2 員ヘテロアリール、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキルまたは 3 ~ 1 2 員ヘテロシクリル 20 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、 20

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。

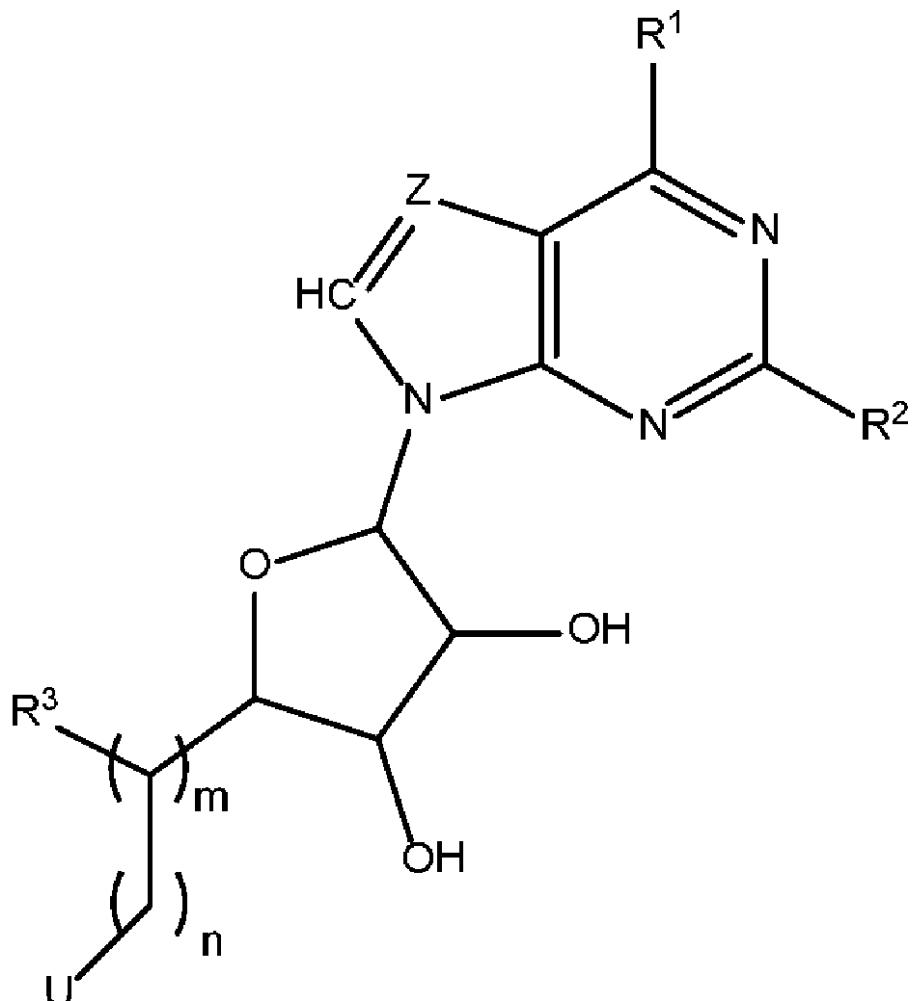
30

【0018】

本発明はまた、式 (II) の化合物：

【0019】

【化6】



(II)

30

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、N(R⁴)₂または(C₃～C₁₀)シクロアルキルからなる群から選択され、各R⁴は独立に、水素、(C₁～C₈)アルキル、(C₅～C₁₂)アリールまたは5～12員ヘテロアリールであり、

R²は、水素 メチルまたはNH₂であり、

R³は、ヒドロキシまたはNH₂であり、

Uは、(C₅～C₁₂)アリールまたは5～12員ヘテロアリールであり、Uは、(C₁～C₈)アルキル、(C₁～C₈)アルキル-N(R⁶)₂、O(C₂～C₈)アルキル-N(R⁶)₂、(C₁～C₈)ハロアルキル、ヒドロキシ、(C₁～C₈)アルコキシ、ハロゲン、(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、OR⁶、N(R⁶)₂およびSO₂R⁶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R⁶は独立に、水素、(C₁～C₈)アルキル、(C₁～C₈)アルキル-N(R⁷)₂であり、各R⁷は、水素または(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R⁶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、

40

50

Z は、 $C_R^{1~2}$ 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、

m は、0 ~ 1 であり、

n は、0 ~ 1 である]

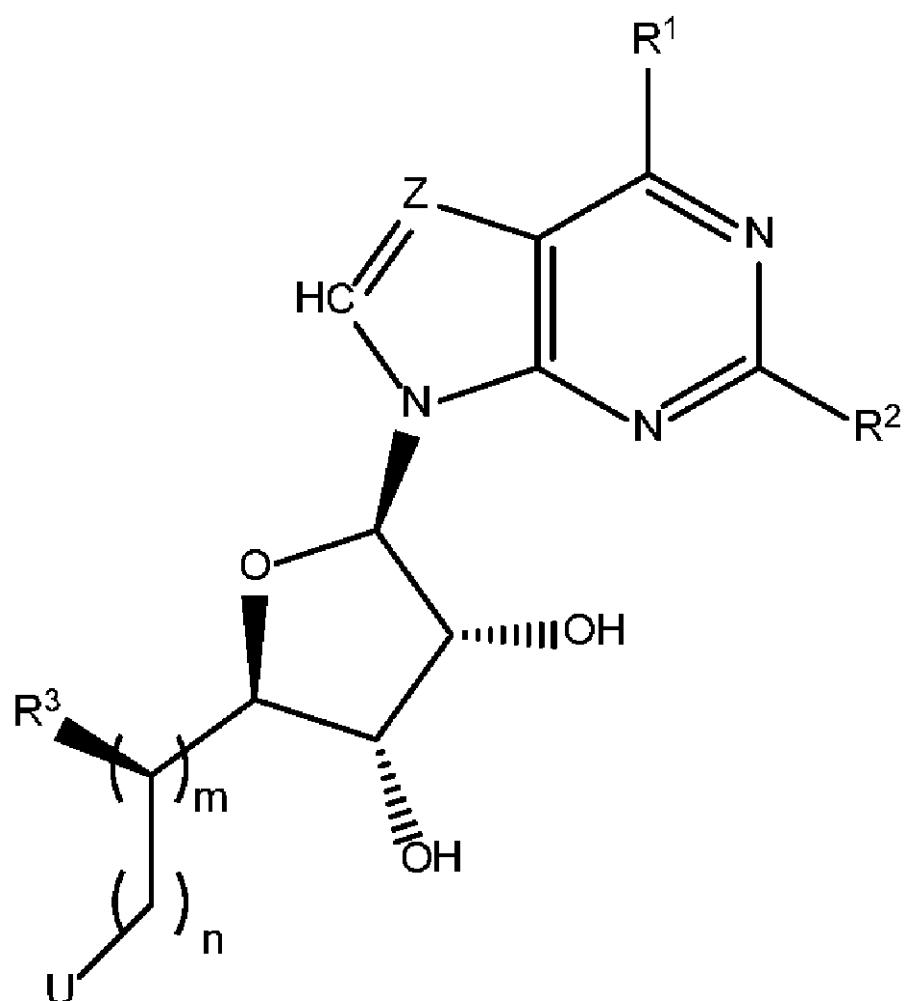
を提供する。

【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】

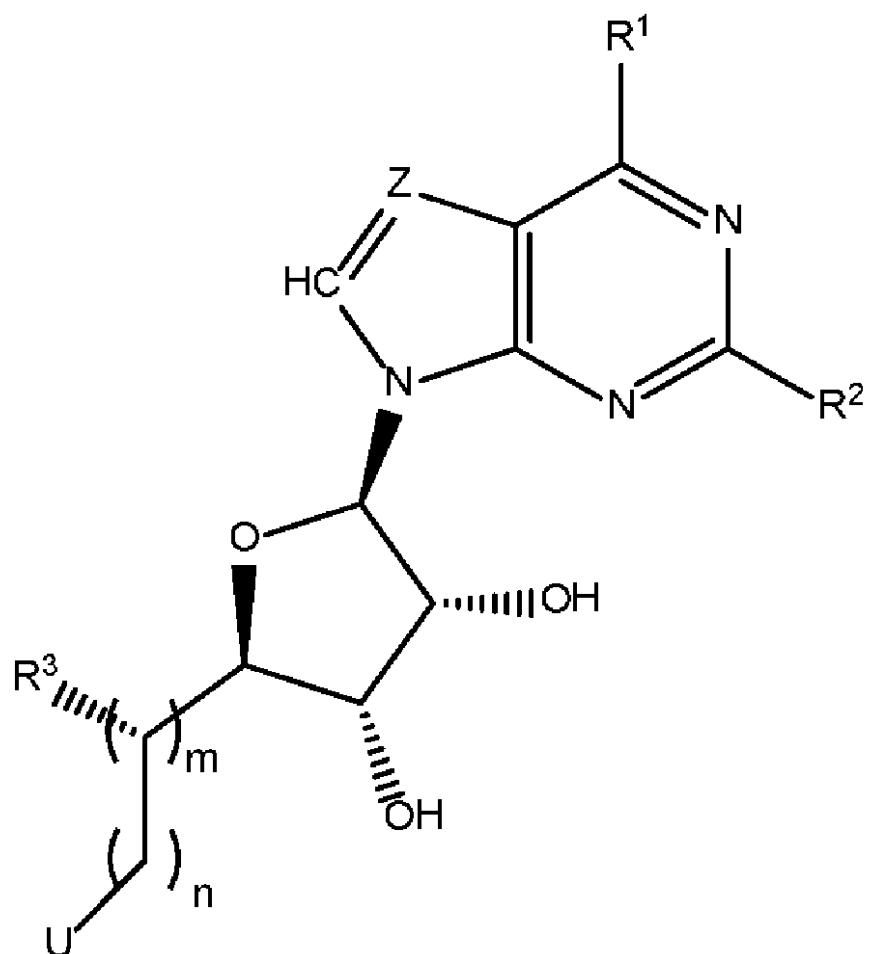
10

20

30

40

【化 8】



である。

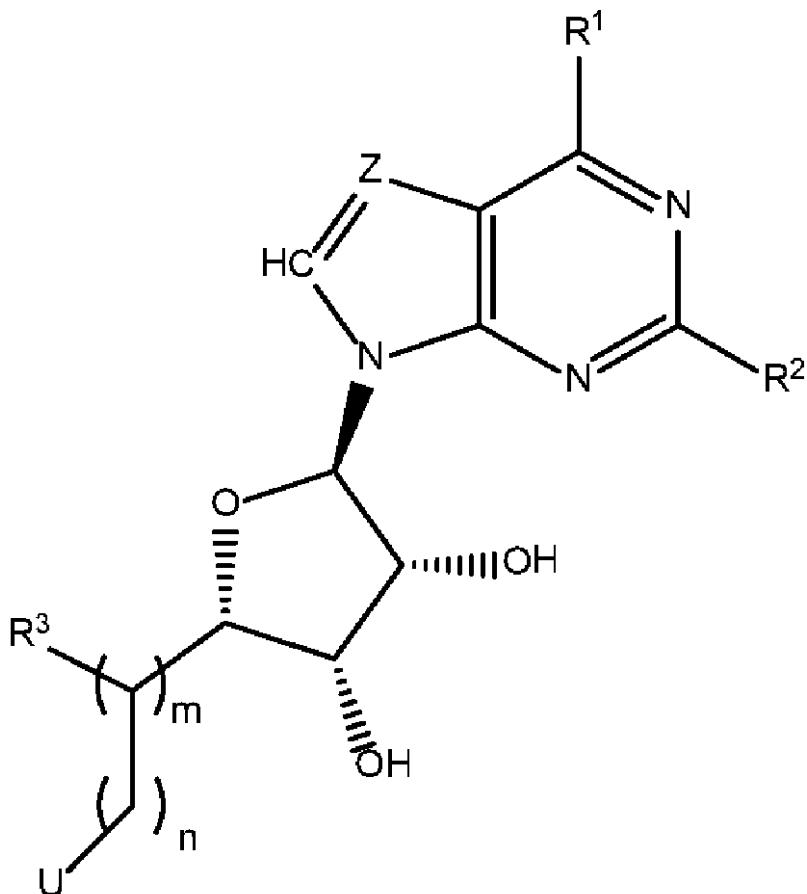
【0024】

ある特定の実施形態では、式（II）は：

【0025】

30

【化9】



である。

【0026】

本発明のある特定の実施形態では、R¹が、NH₂であり、Zが、CFであり、R²が水素であり、R³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。

【0027】

本発明のある特定の実施形態では、R¹が、NH₂であり、Zが、CHであり、R²が水素であり、R³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、R¹が、CH₃であり、Zが、CHであり、R²が水素であり、R³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、R¹が、CH₃であり、Zが、CFであり、R²が水素であり、R³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。

【0030】

本発明のある特定の実施形態では、R¹が、CH₃であり、Zが、CHであり、R²が、NH₂であり、R³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、R¹が、CH₃であり、Zが、CHであり、R²が、CH₃であり、R³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

10

20

30

40

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、 C_F 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II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II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IIの化合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

10

【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、 C_F 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II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IIの化合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

20

【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II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、 C_F 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IIIの化合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

【0039】

30

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III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III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、 C_F 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IIIの化合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

40

【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III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IIIの化合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

【0044】

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】

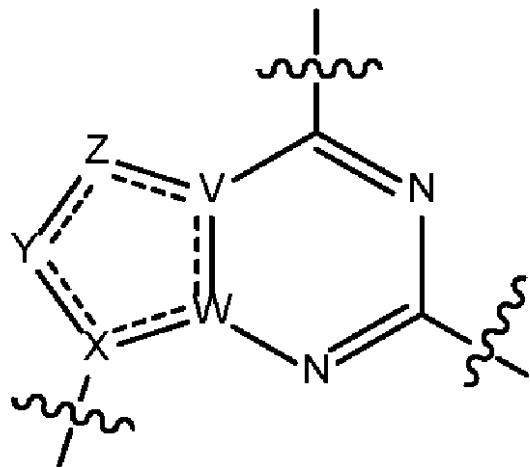
本発明のある特定の実施形態では、Uが、置換されていてもよい(C₅ ~ C₁₂)アリールまたは5~12員ヘテロアリールである、式IIの化合物または薬学的に許容できる塩を提供する。

【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】

【化10】



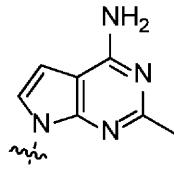
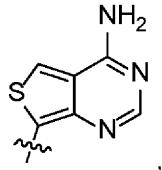
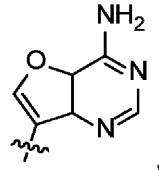
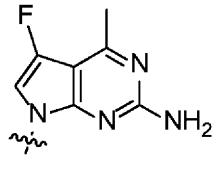
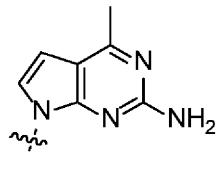
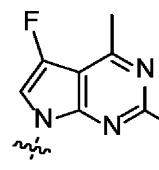
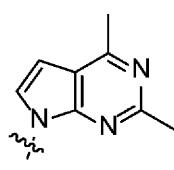
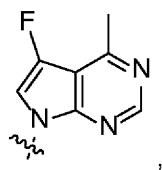
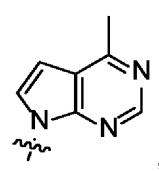
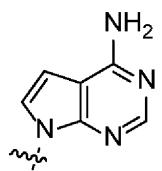
10

20

が、

【0048】

【化 1 1】



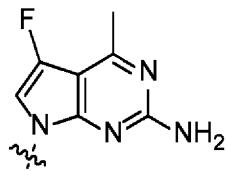
から選択される実施形態を提供する。

30

【0049】

本発明の追加の実施形態は、1つもしくは複数の化合物：

【0050】

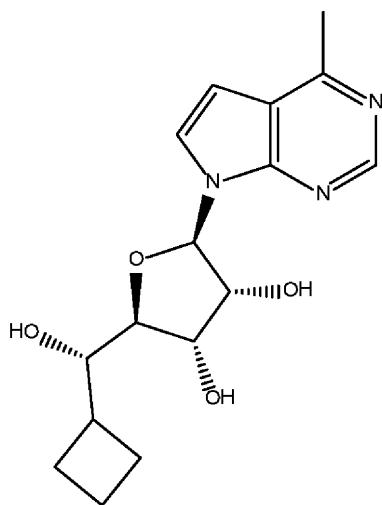
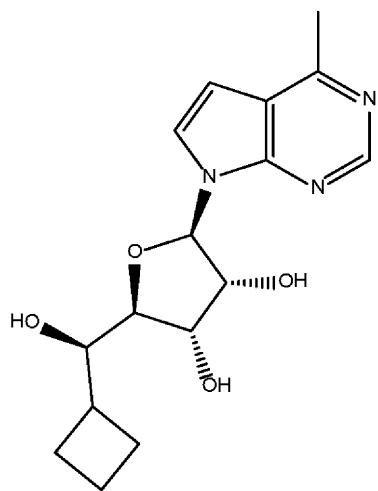


10

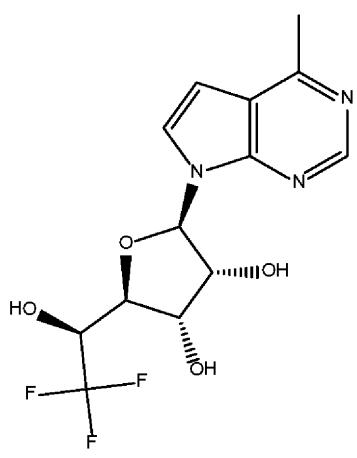
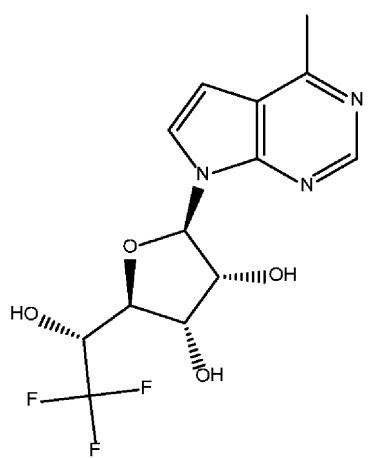
および

20

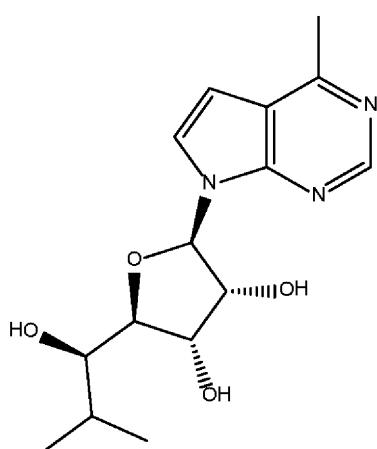
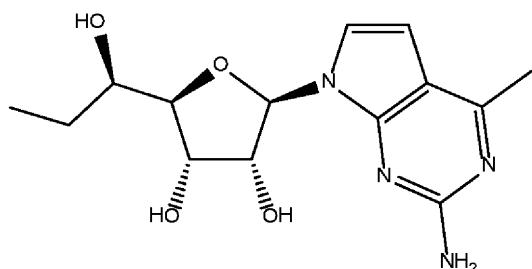
【化 1 2 - 1】



10



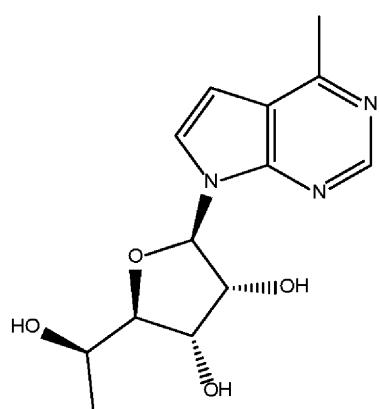
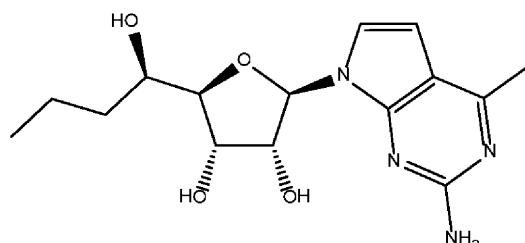
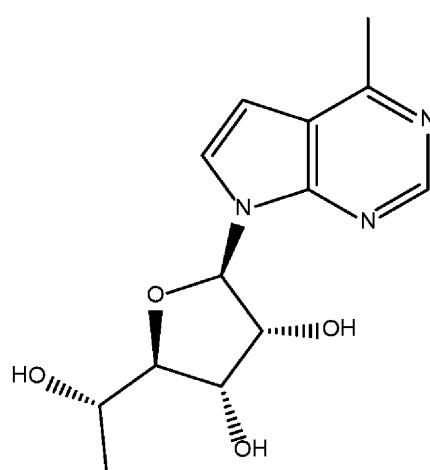
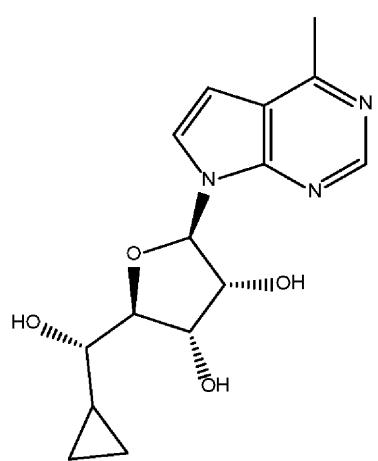
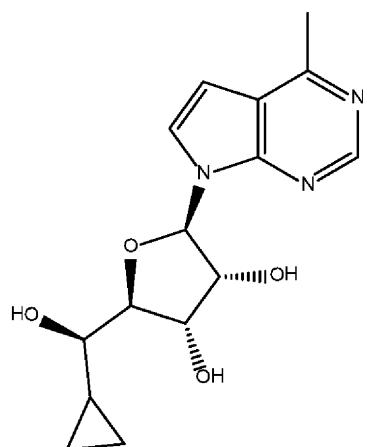
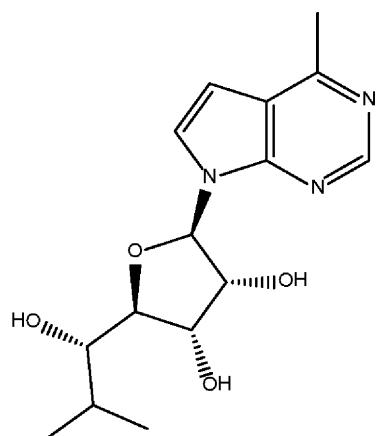
20



30

【 0 0 5 1 】

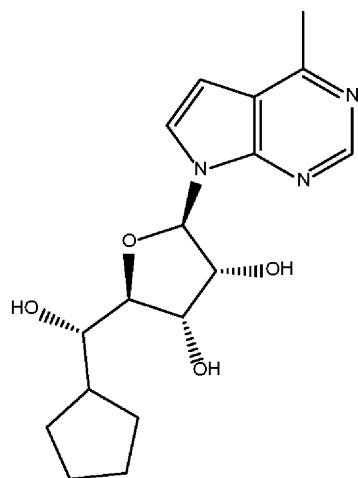
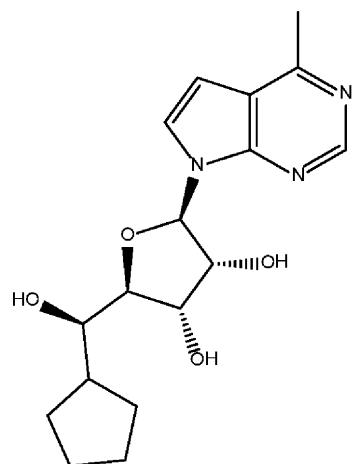
【化 1 2 - 2】



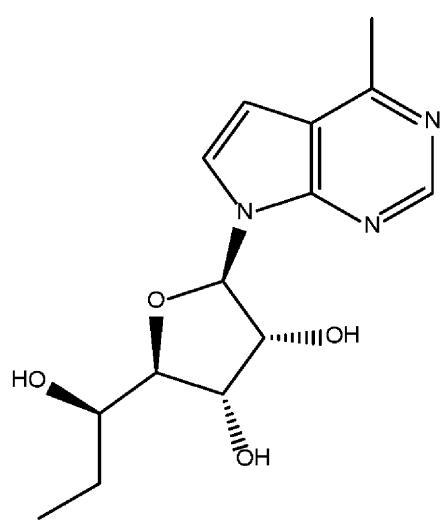
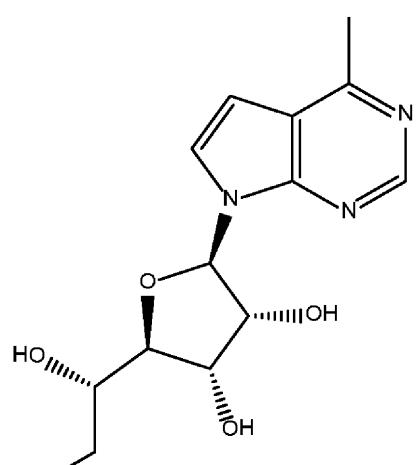
【 0 0 5 2 】

40

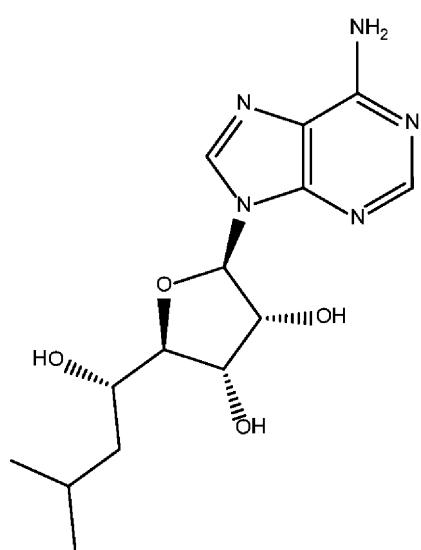
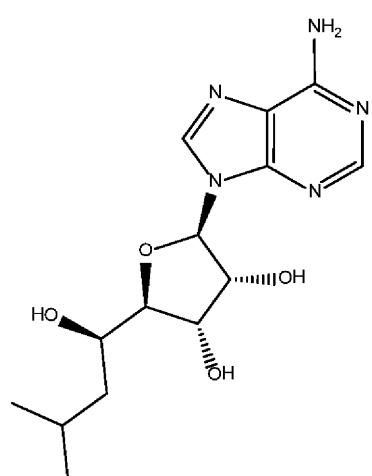
【化 1 2 - 3】



10



20

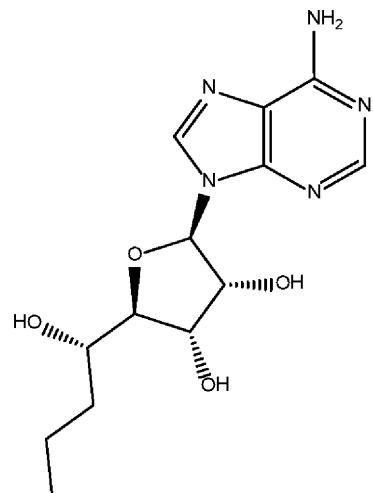
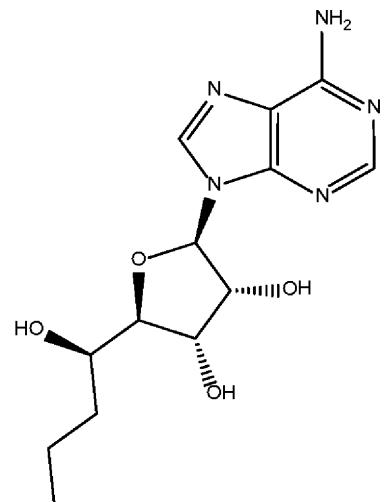


30

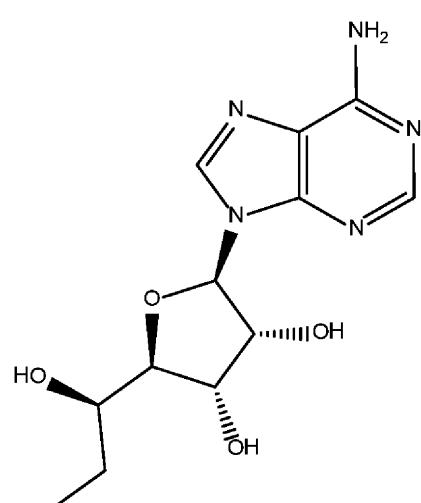
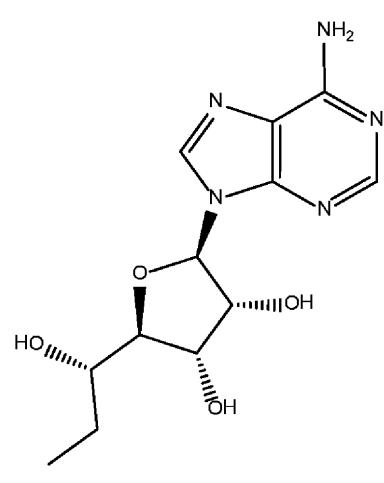
40

【 0 0 5 3 】

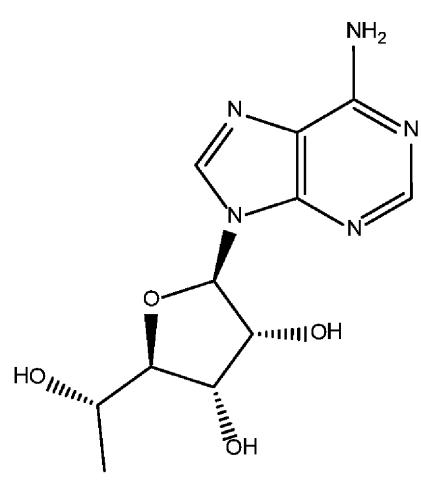
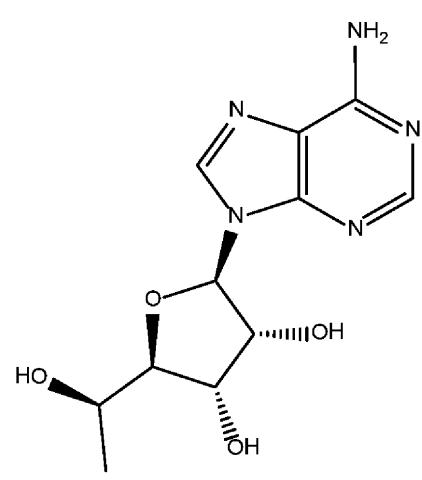
【化 1 2 - 4】



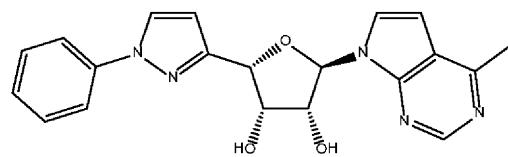
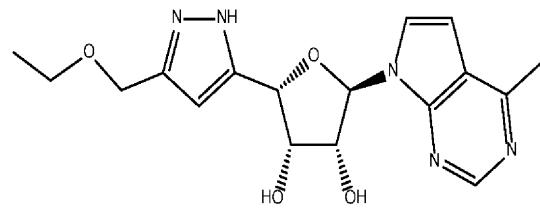
10



20



30

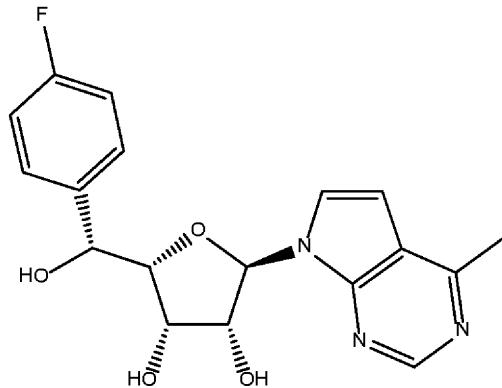
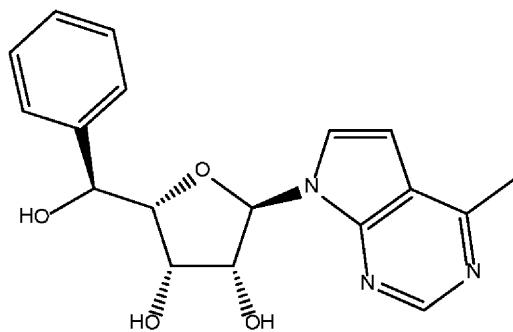


40

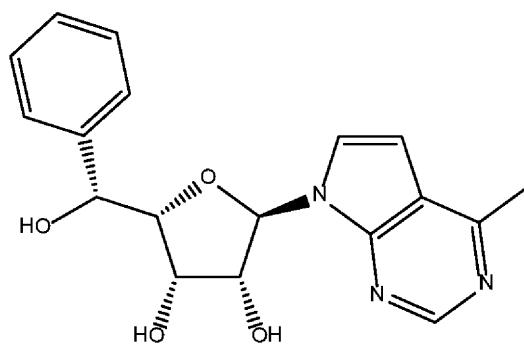
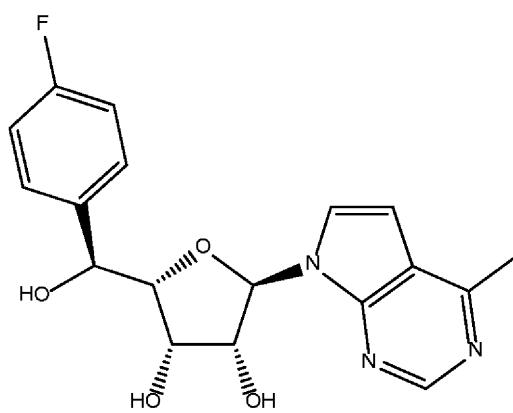
【 0 0 5 4 】

50

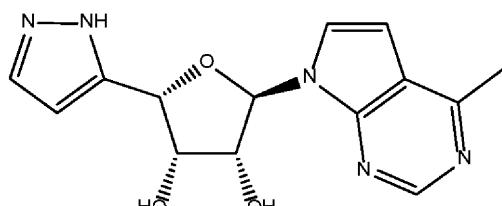
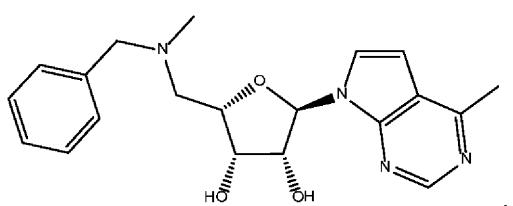
【化 1 2 - 5】



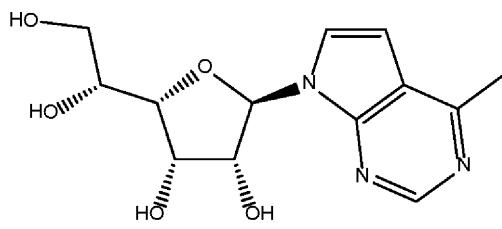
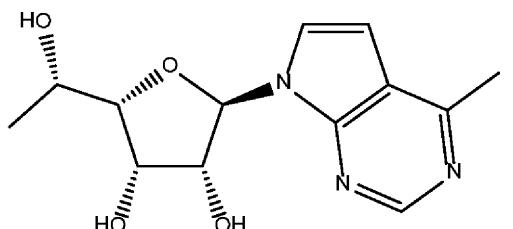
10



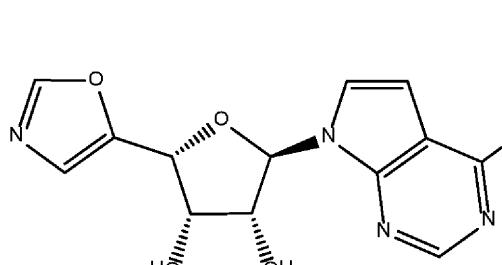
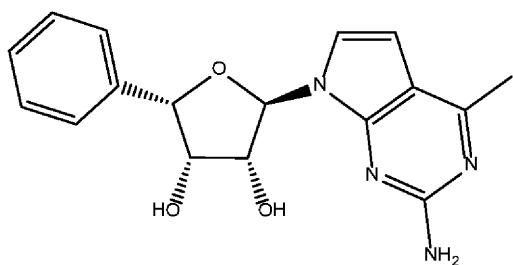
20



30

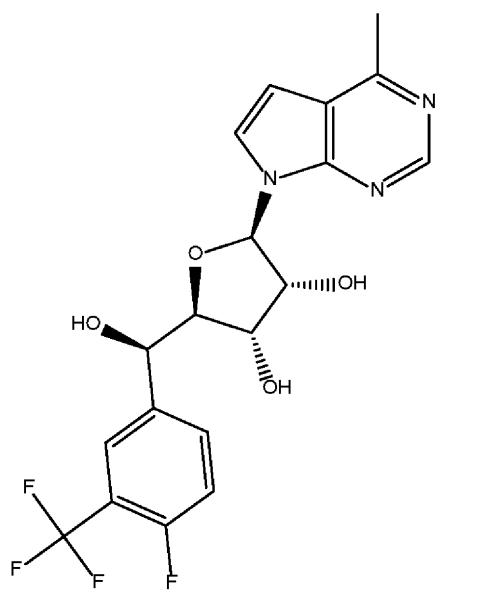
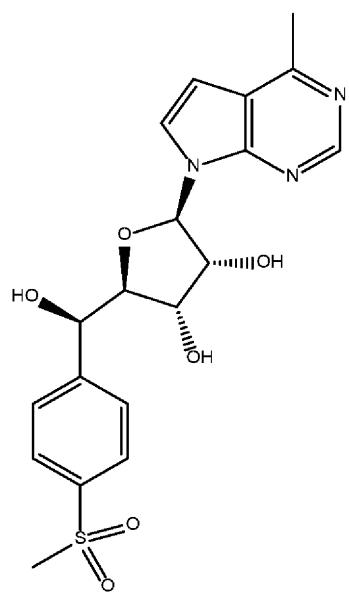
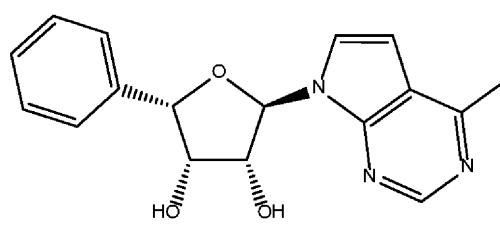
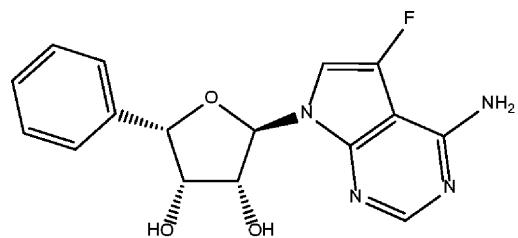


40

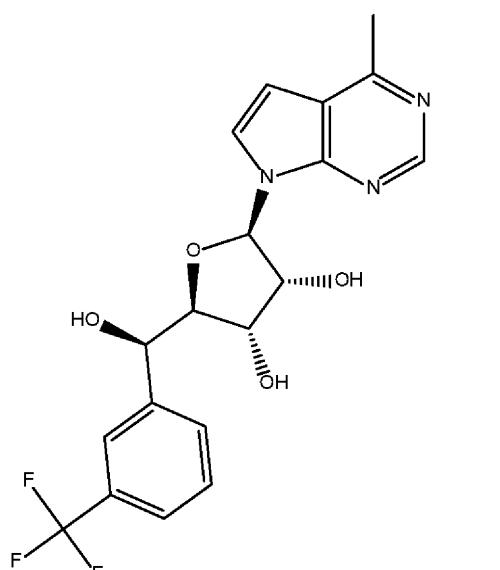
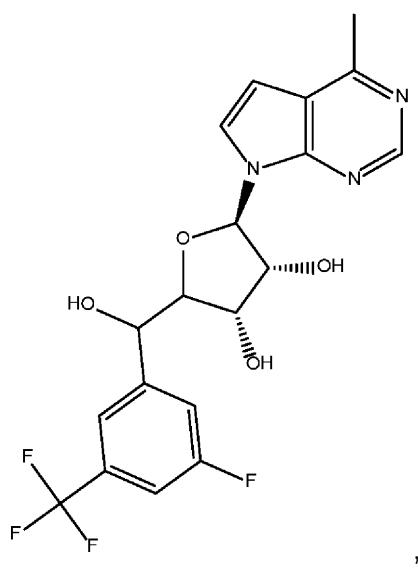


【 0 0 5 5 】

【化 1 2 - 6】



10



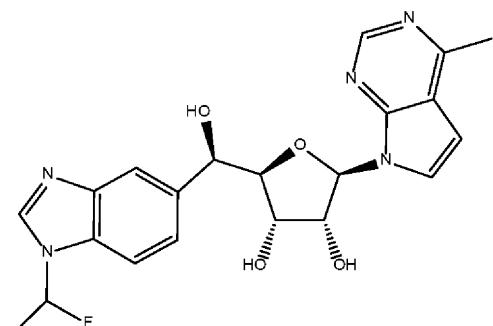
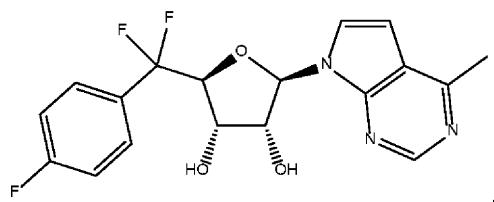
20

30

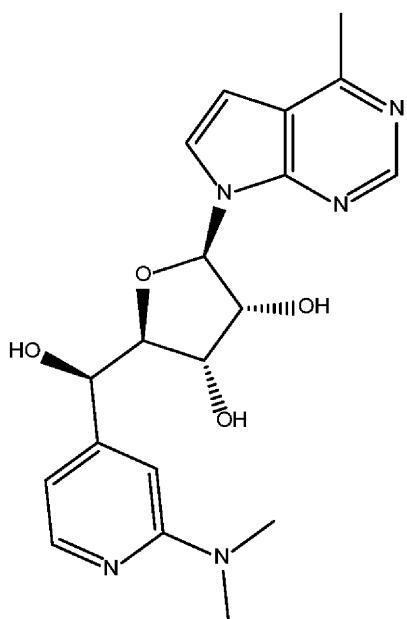
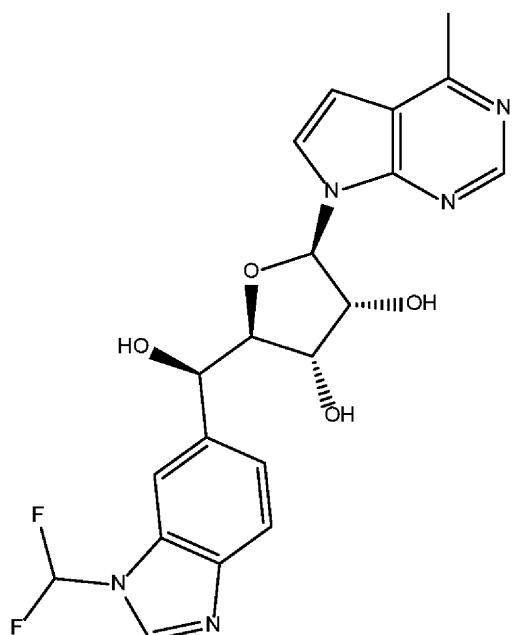
40

【 0 0 5 6 】

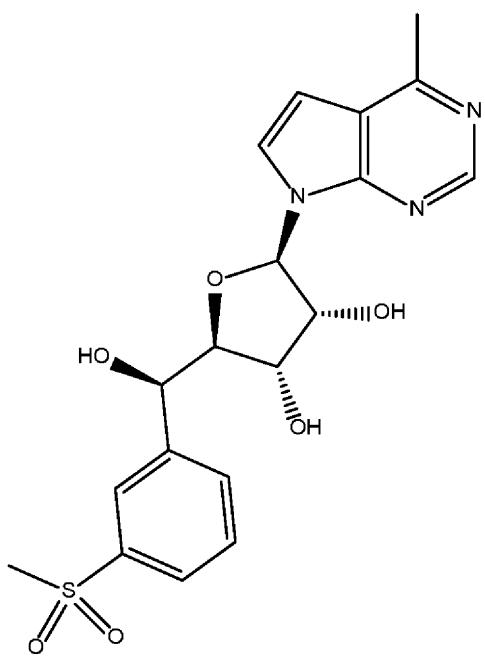
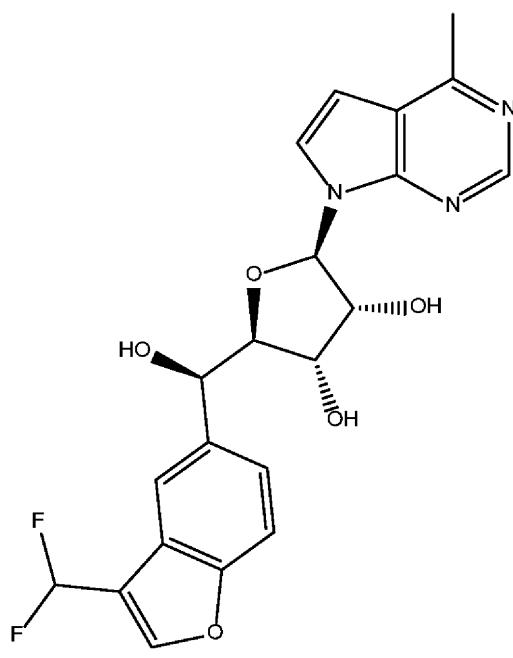
【化 1 2 - 7】



10



20

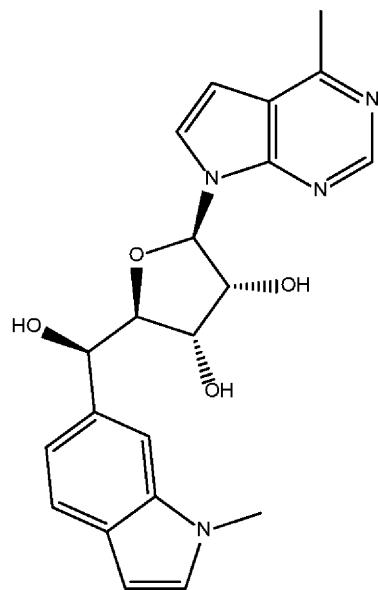
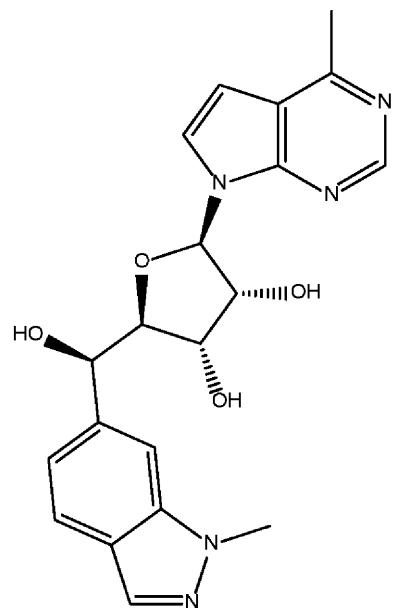


30

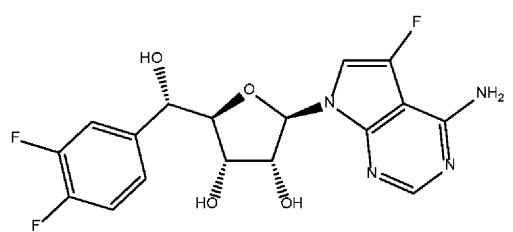
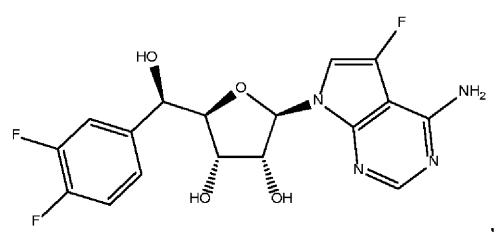
40

【 0 0 5 7 】

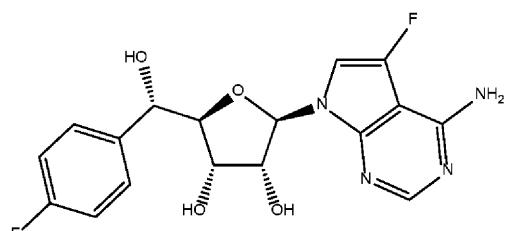
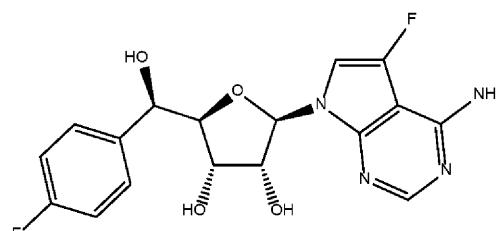
【化 1 2 - 8】



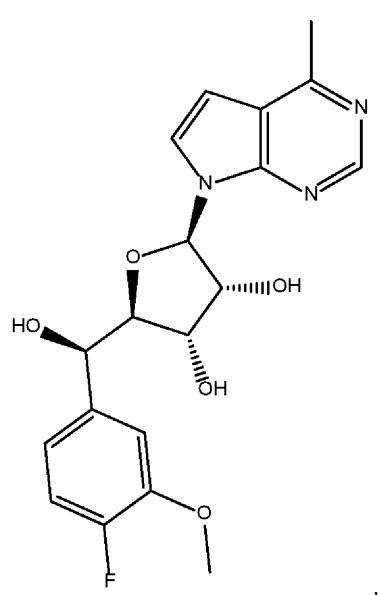
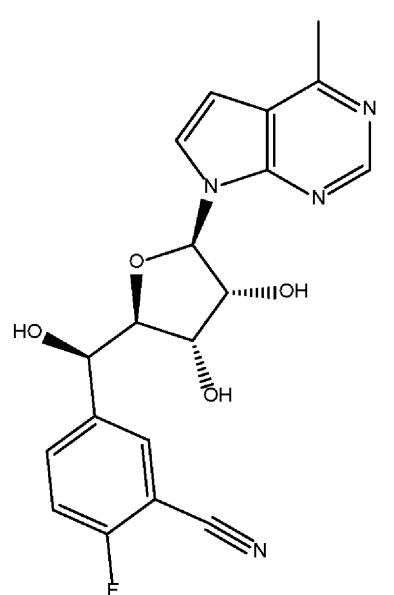
10



20



30

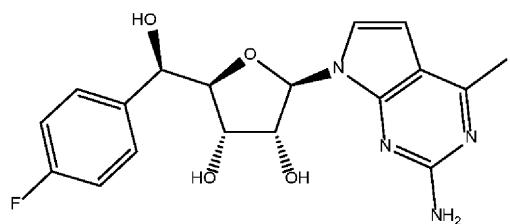
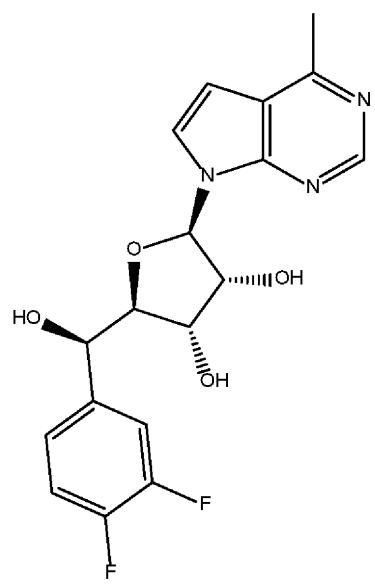
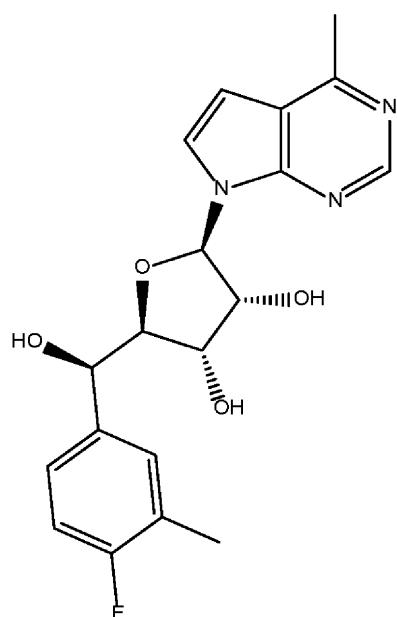
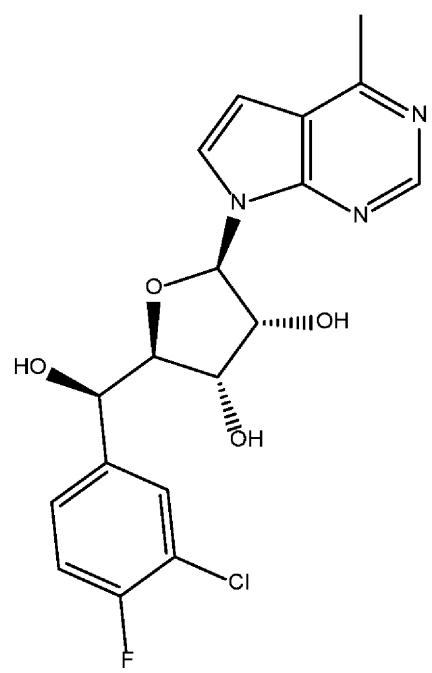


40

【 0 0 5 8 】

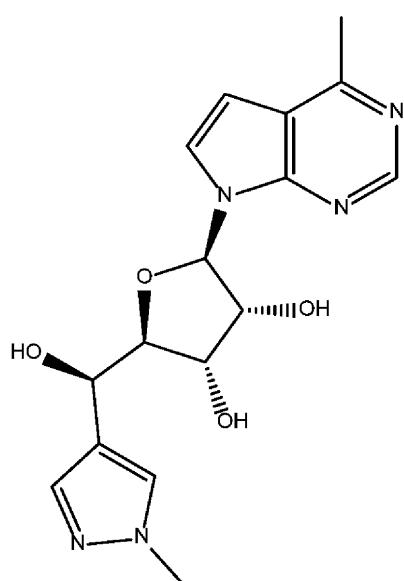
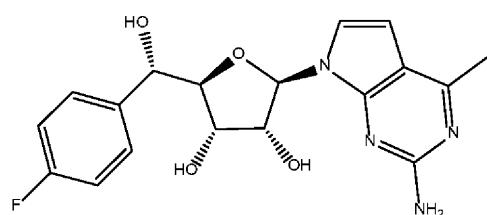
50

【化 12 - 9】

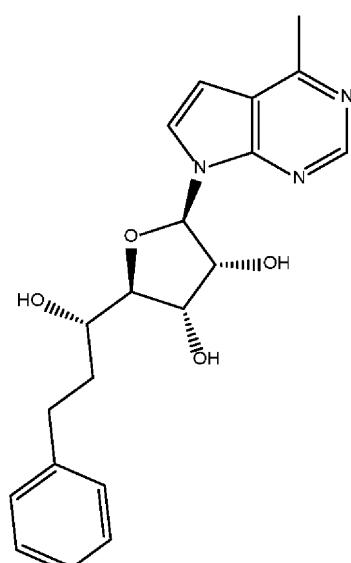
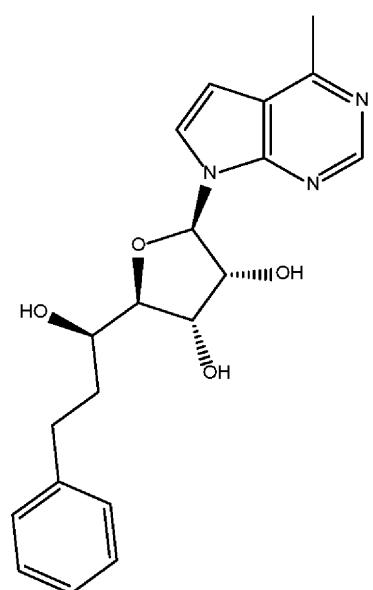


【 0 0 5 9 】

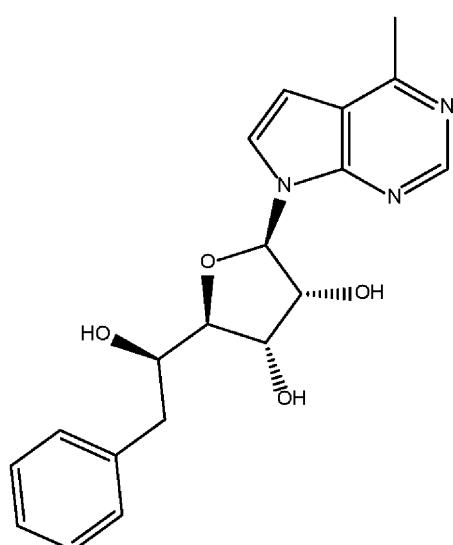
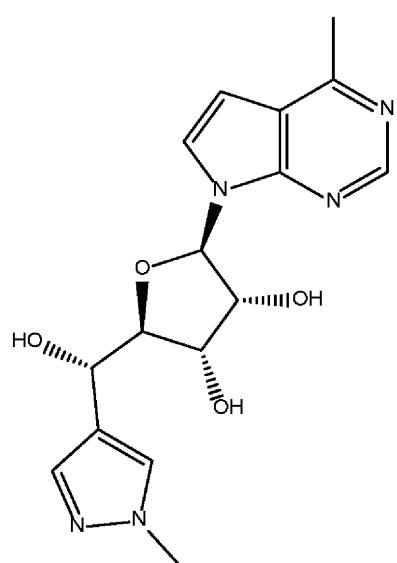
【化 1 2 - 1 0】



10



20



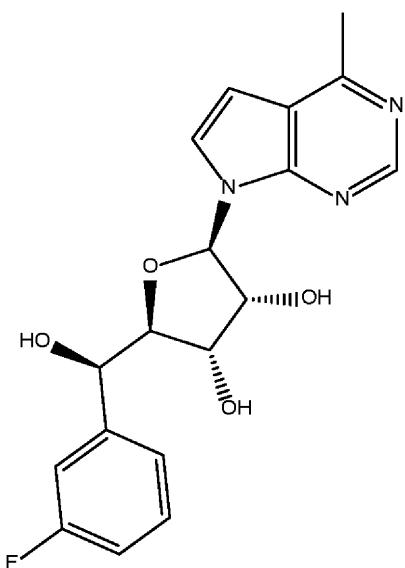
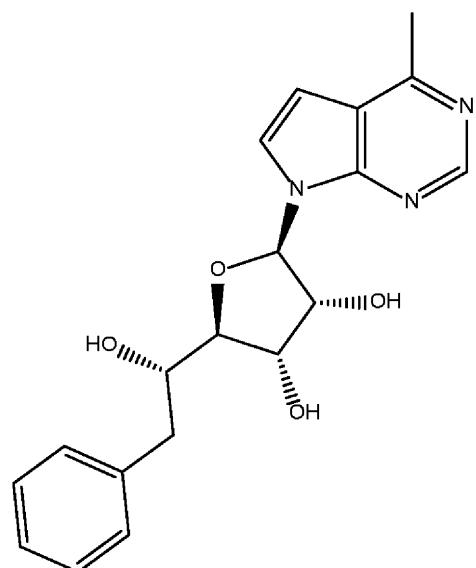
30

40

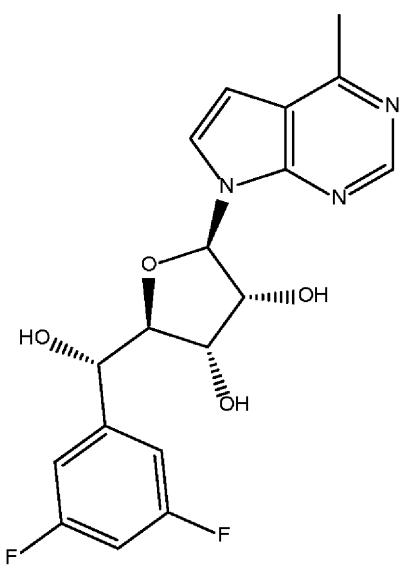
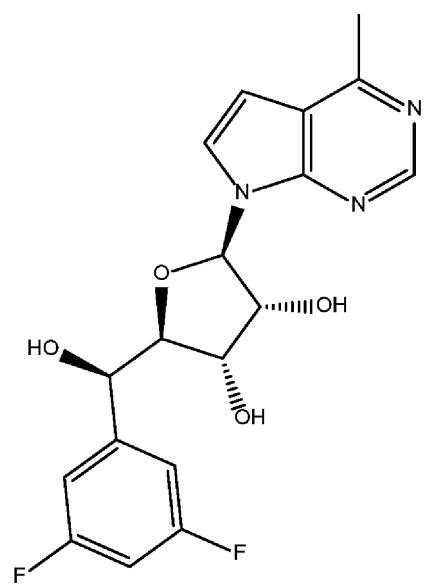
【 0 0 6 0 】

50

【化 12 - 11】



10

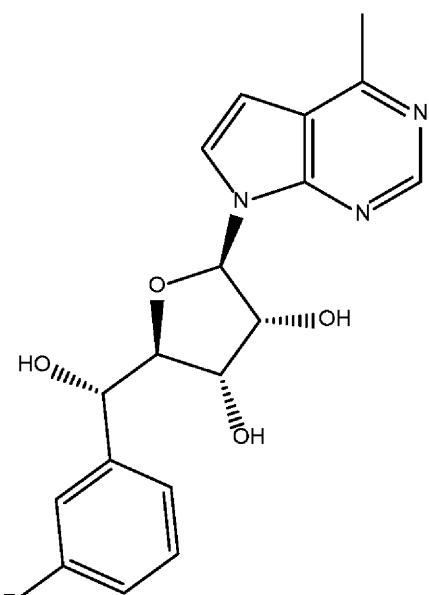
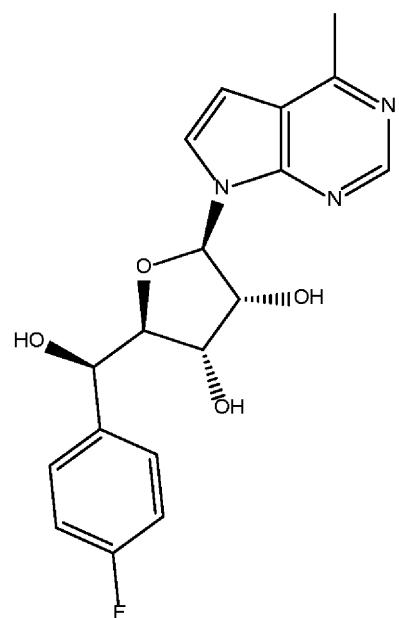


20

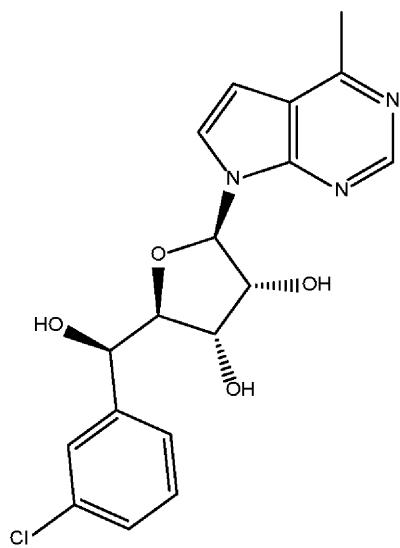
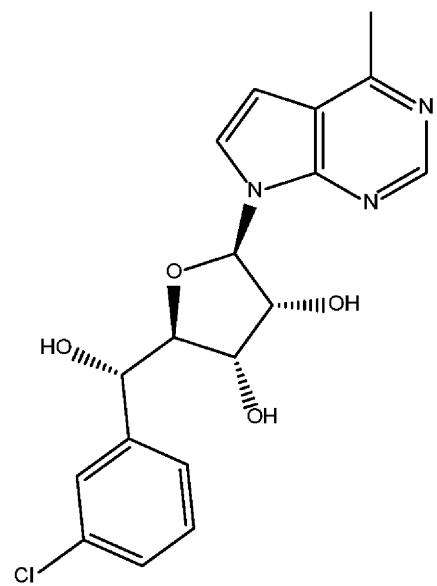
30

【 0 0 6 1 】

【化 1 2 - 1 2】



10

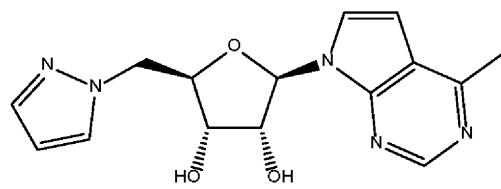
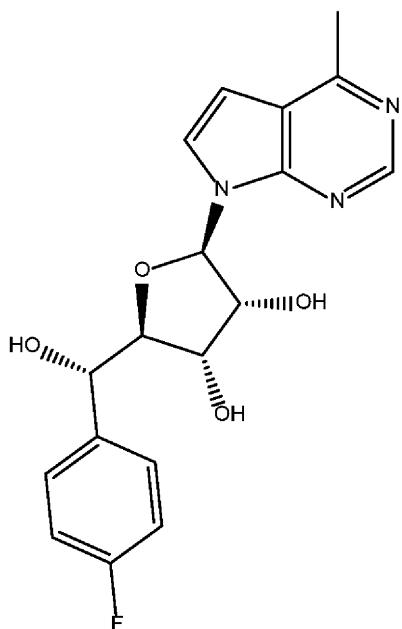


20

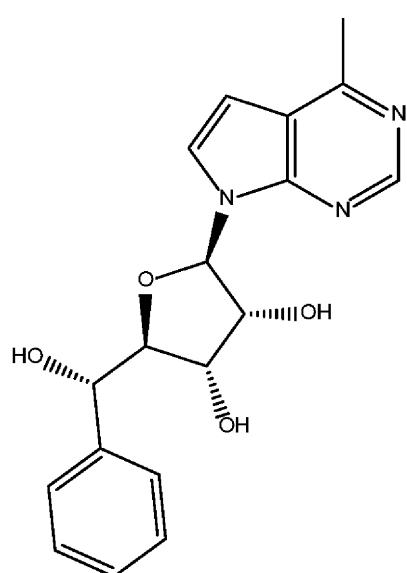
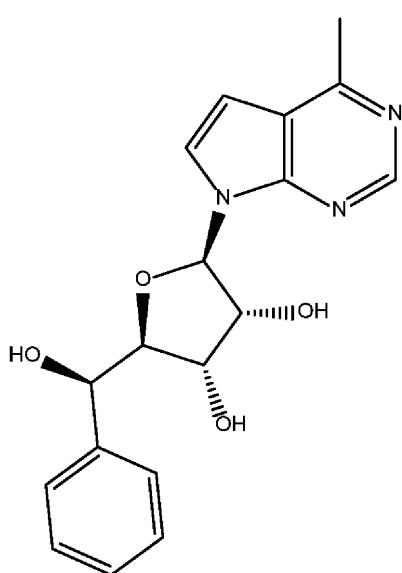
30

【 0 0 6 2 】

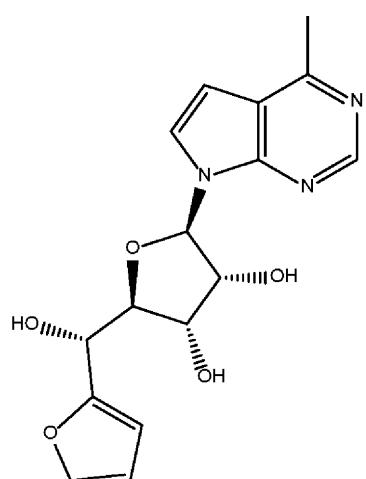
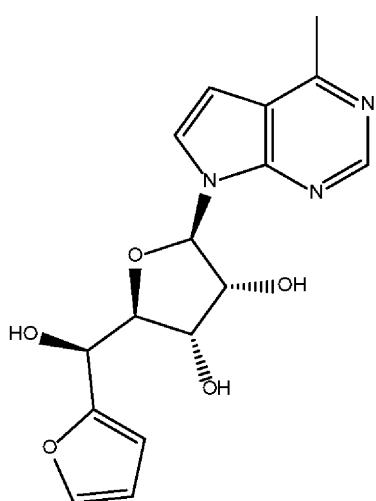
【化 1 2 - 1 3】



10



20



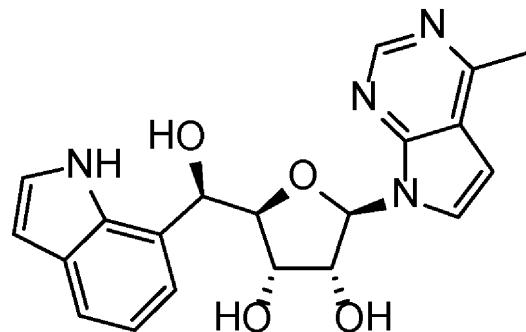
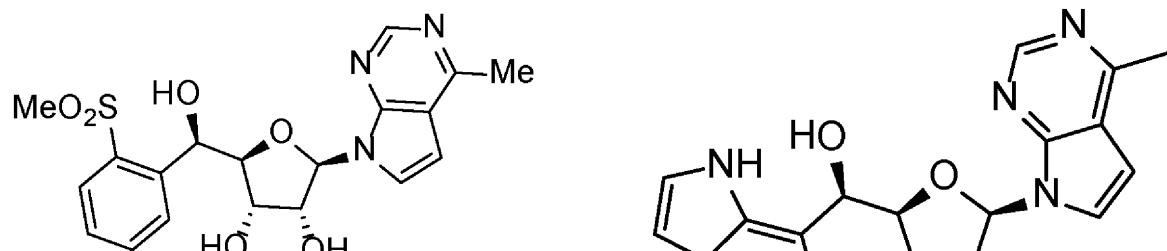
30

40

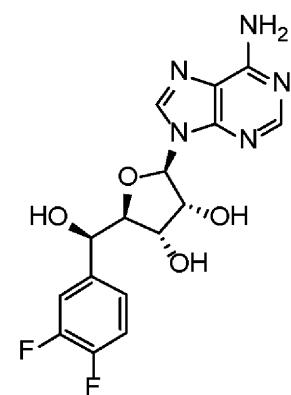
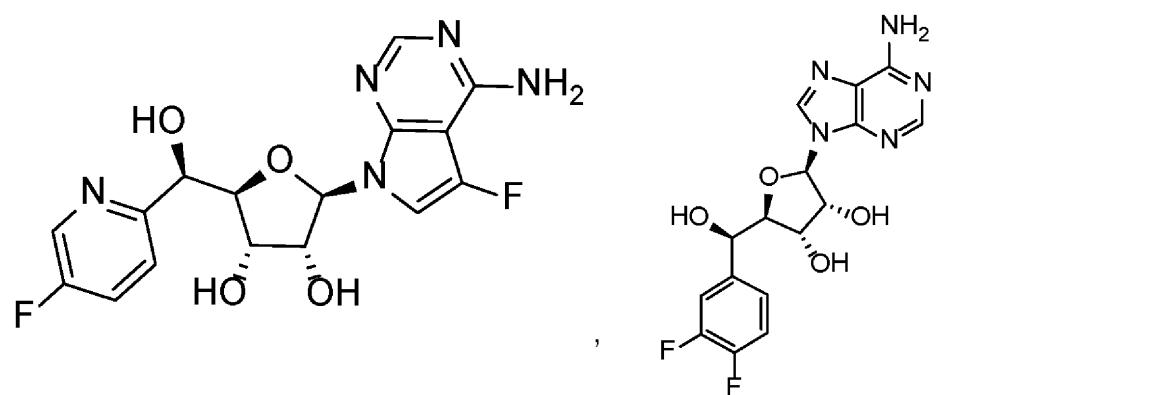
【 0 0 6 3 】

50

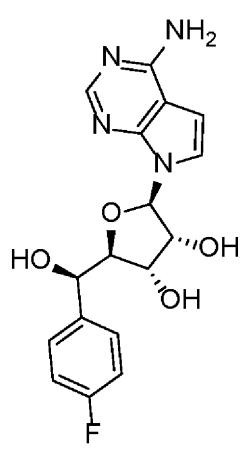
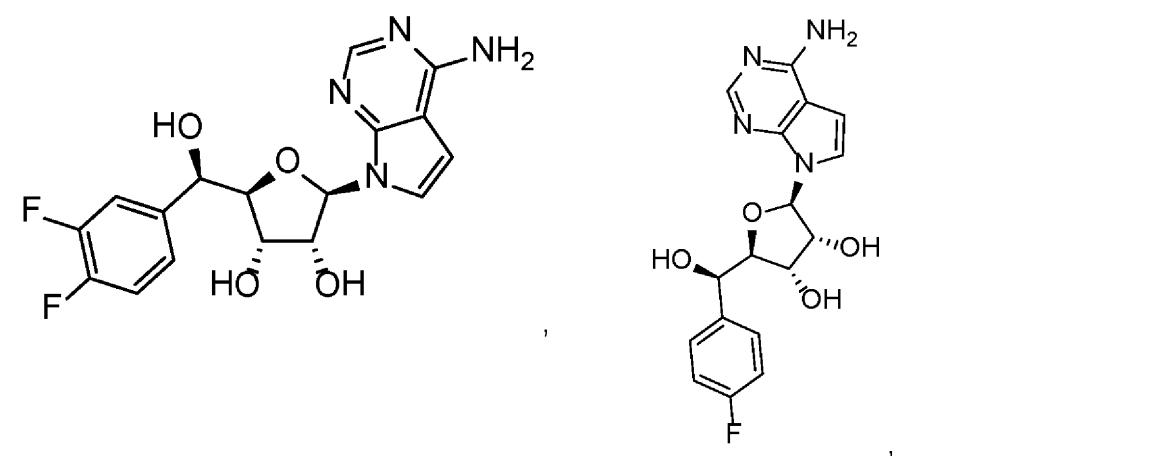
【化 1 2 - 1 4】



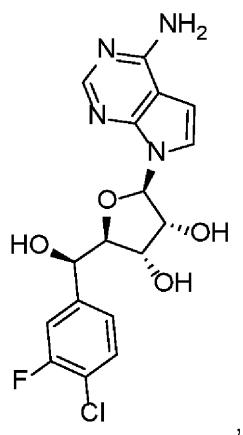
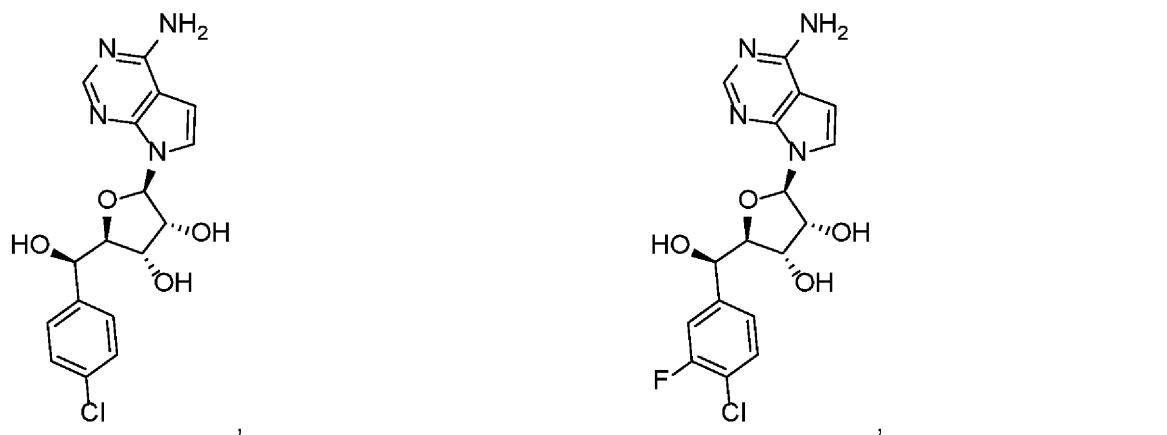
10



20



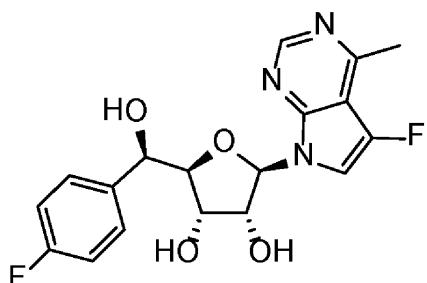
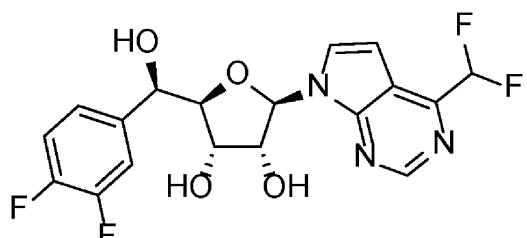
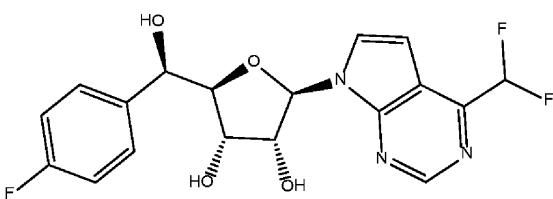
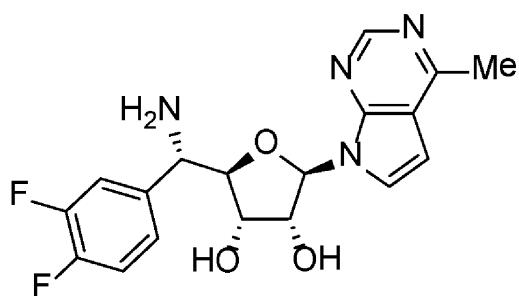
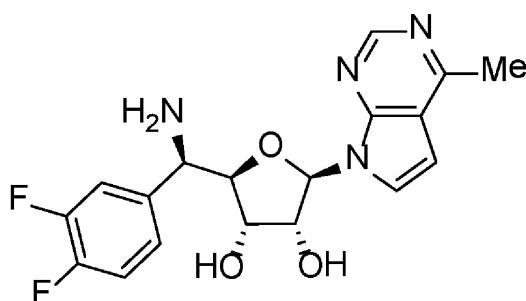
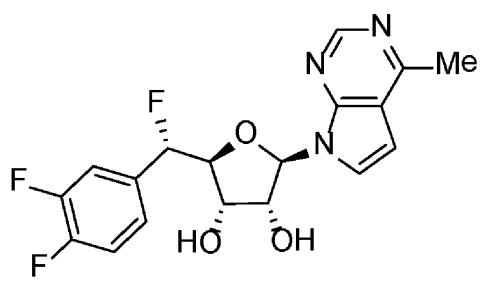
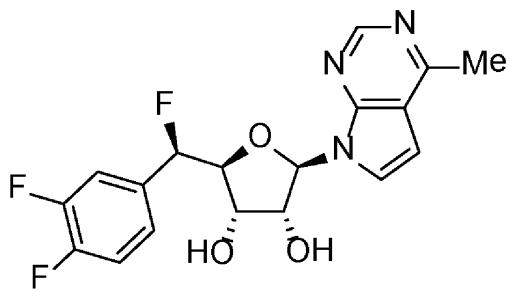
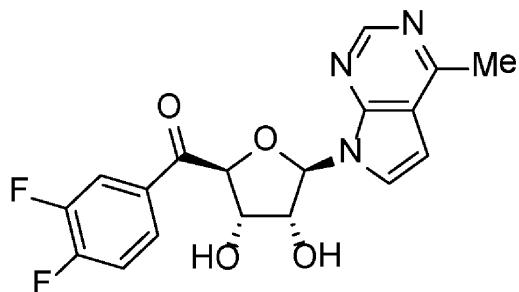
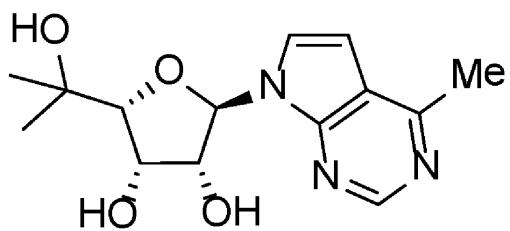
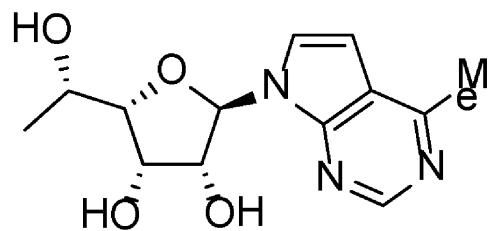
30



40

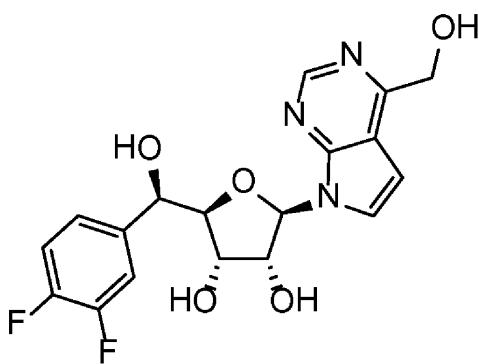
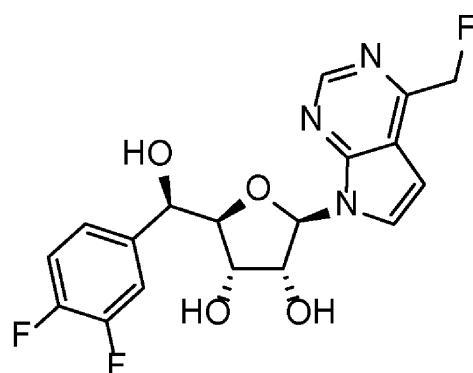
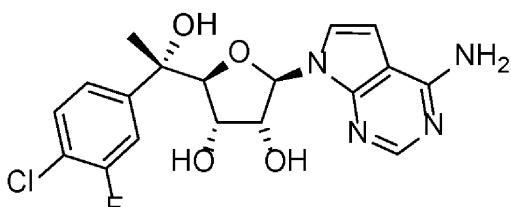
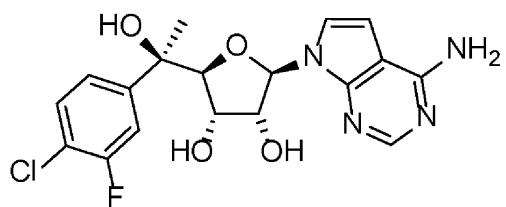
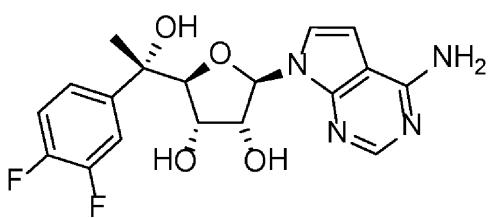
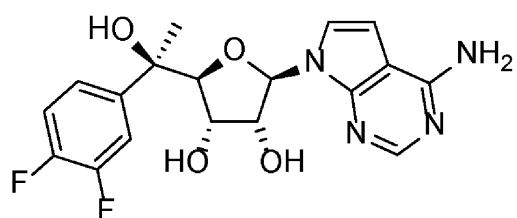
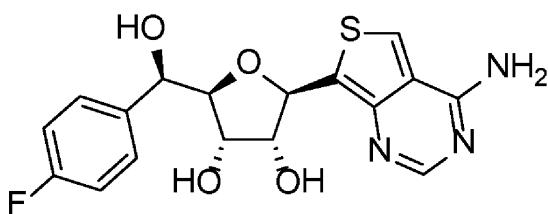
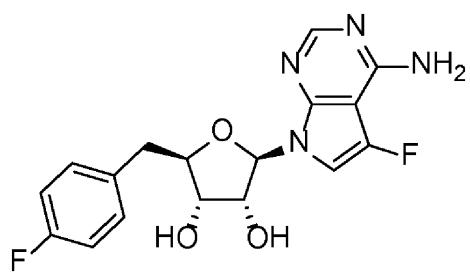
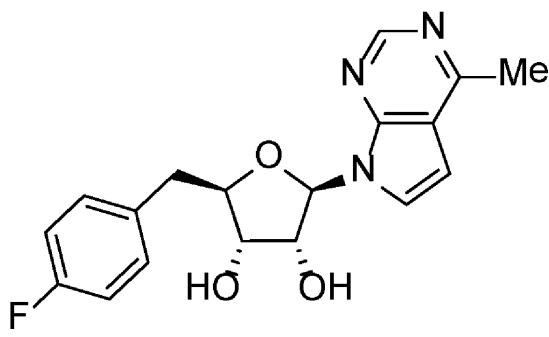
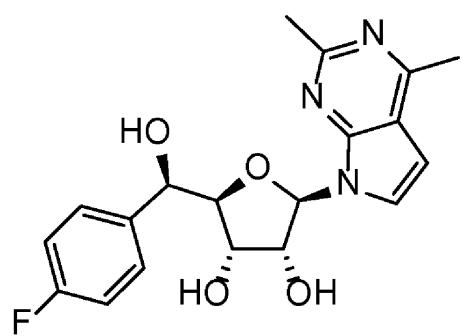
【 0 0 6 4 】

【化 12 - 15】



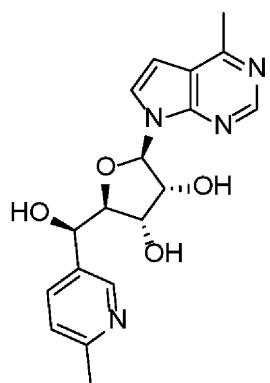
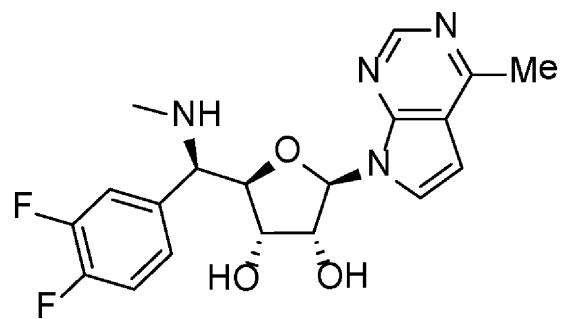
【 0 0 6 5 】

【化 12 - 16】

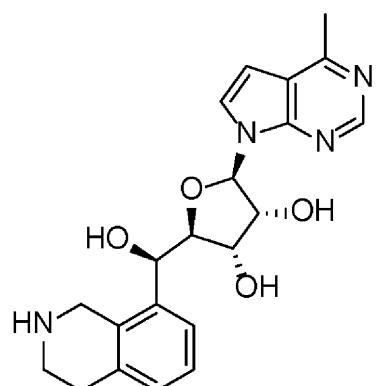
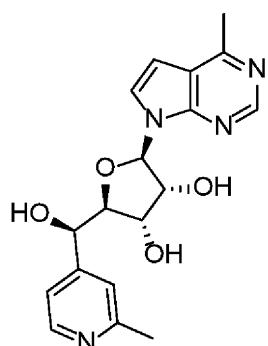


【 0 0 6 6 】

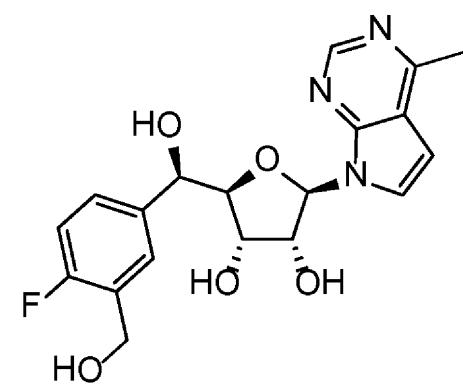
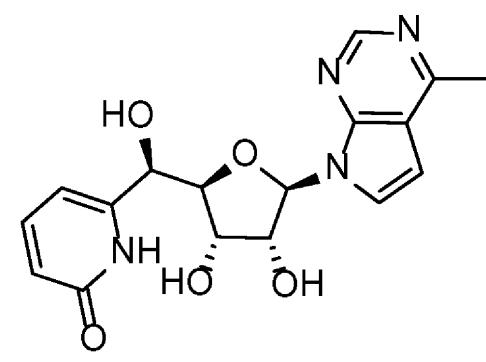
【化 12 - 17】



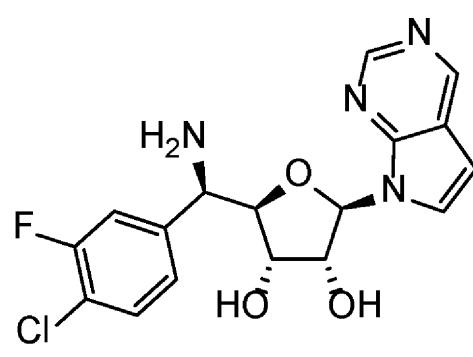
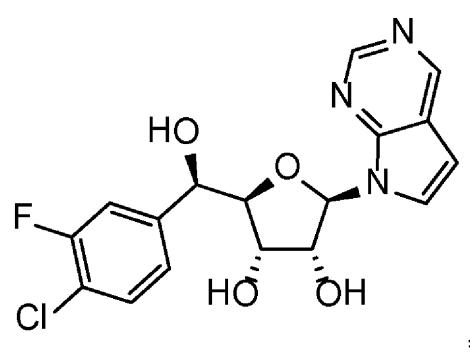
10



20



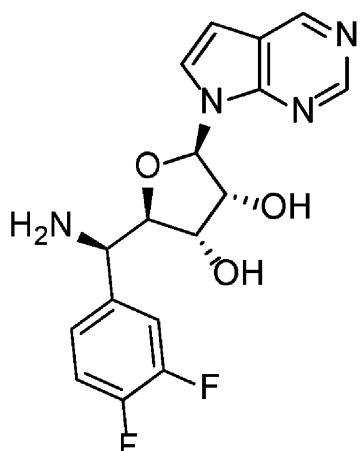
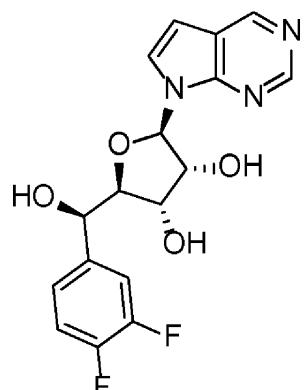
30



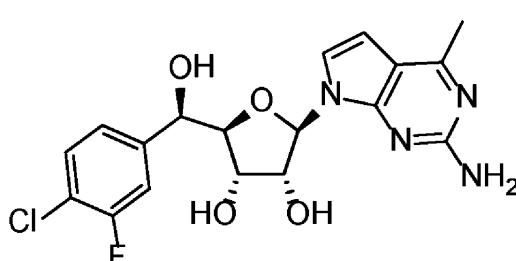
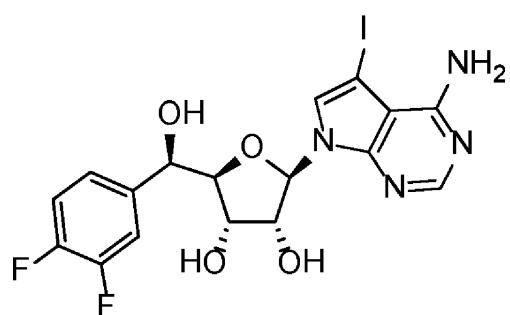
40

【 0067 】

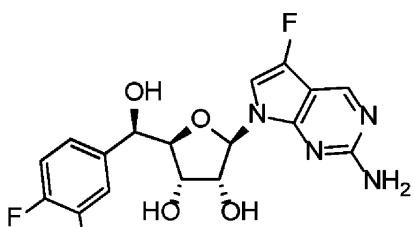
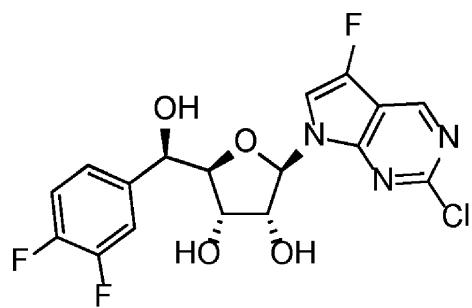
【化 1 2 - 1 8】



10

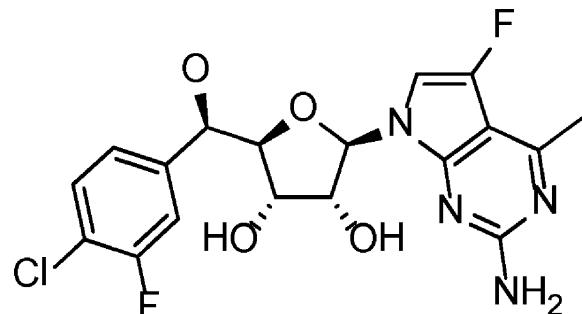


20



および

30



40

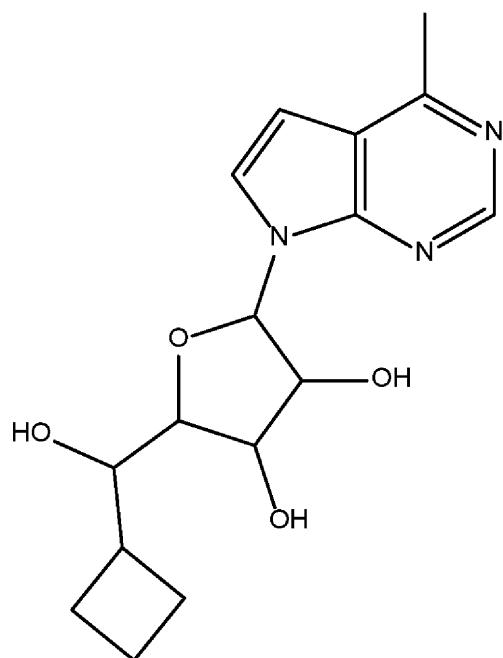
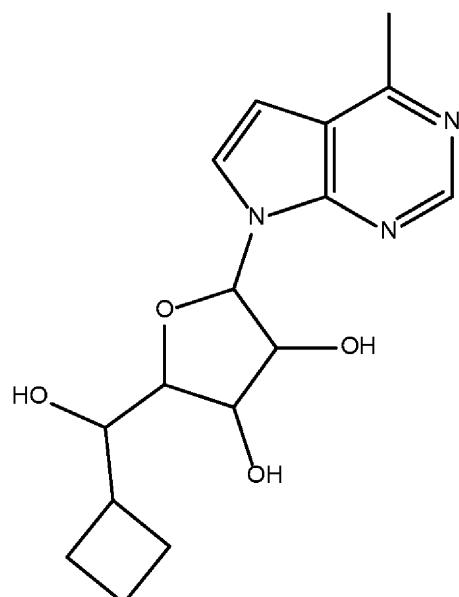
またはその薬学的に許容できる塩（単数または複数）を含む。

【0068】

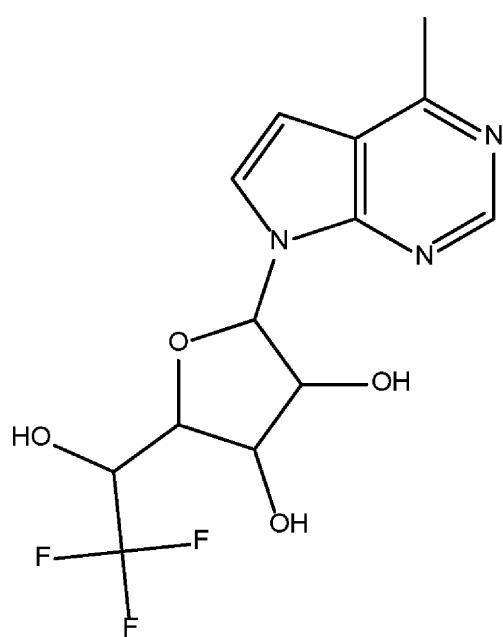
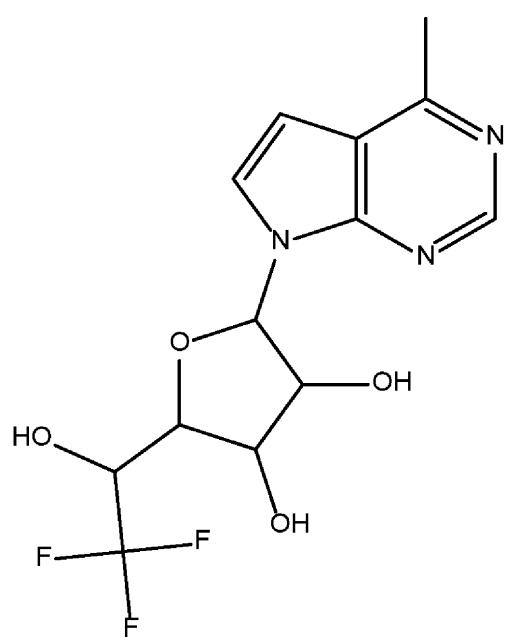
本発明の追加の実施形態は、1つもしくは複数の化合物：

【0069】

【化 13 - 1】



10

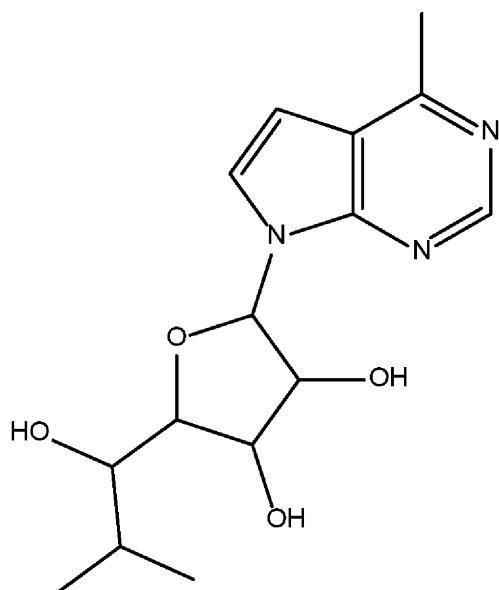
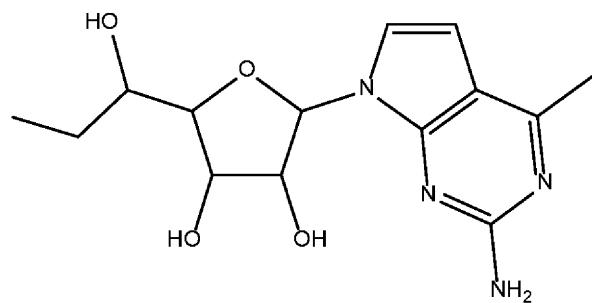


20

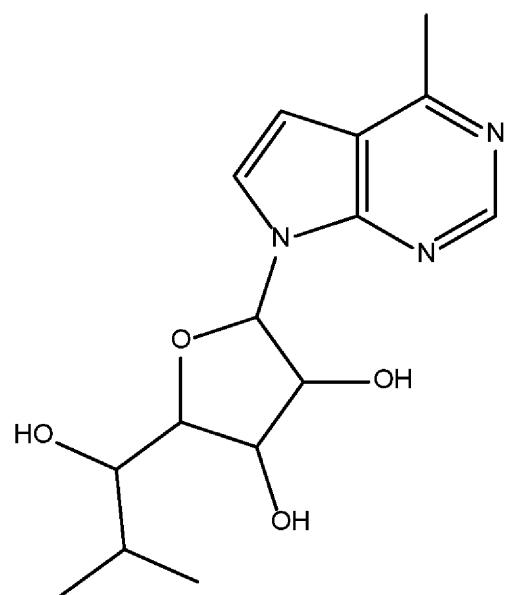
30

【0070】

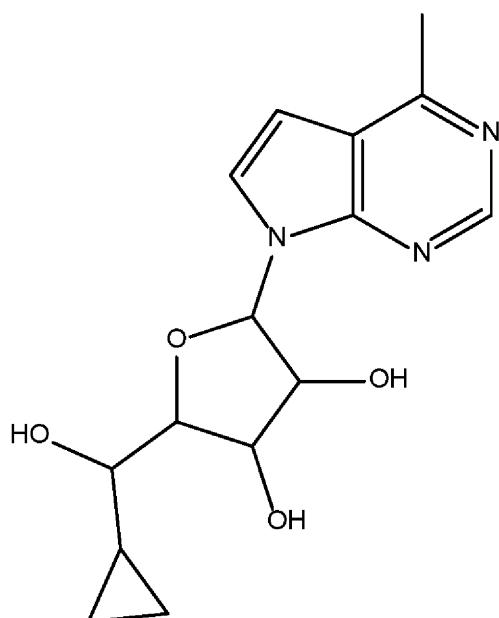
【化 1 3 - 2】



10



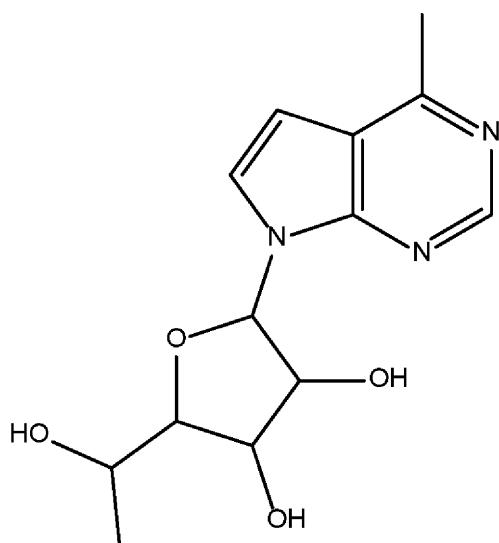
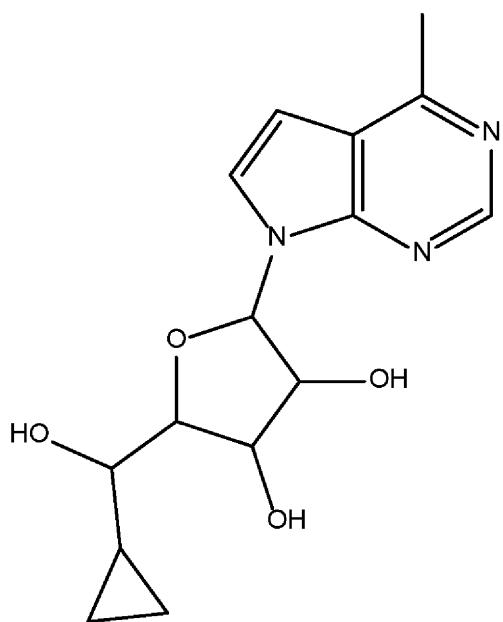
20



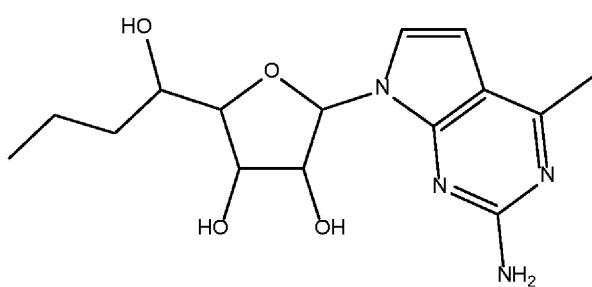
30

【0071】

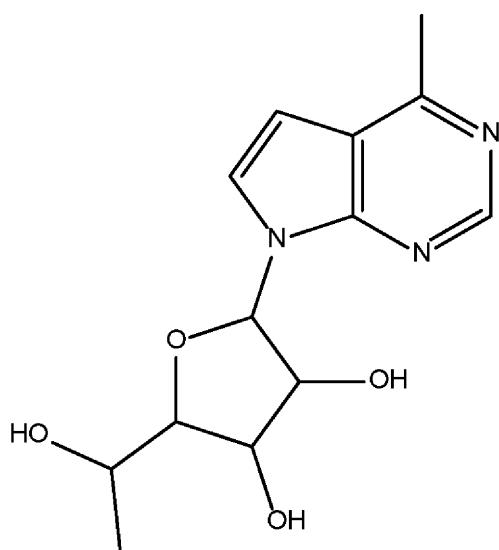
【化 1 3 - 3】



10



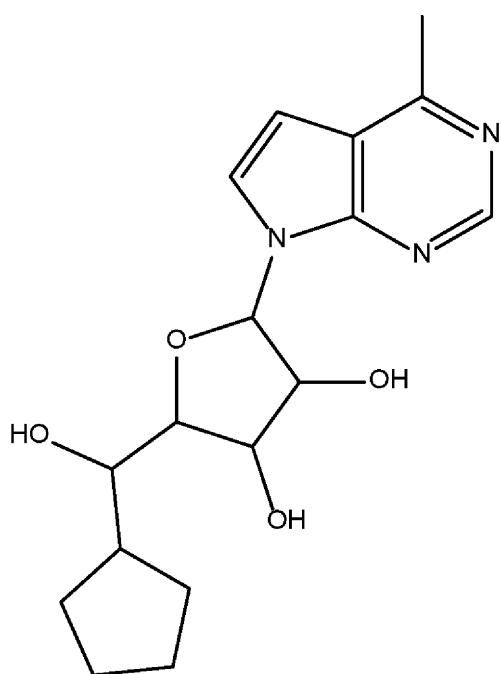
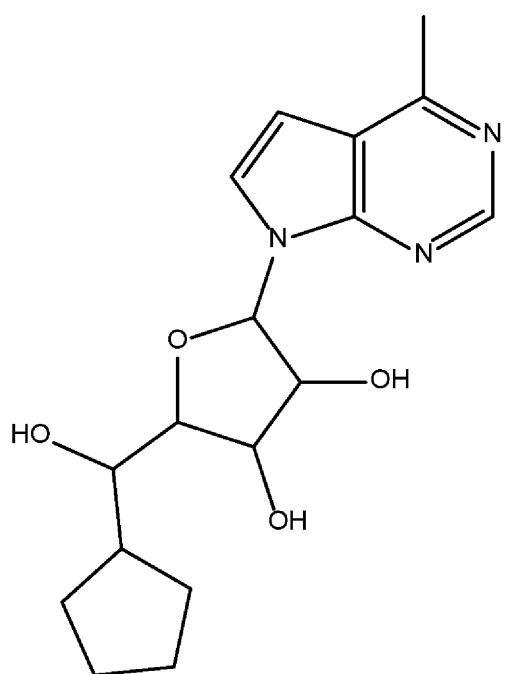
20



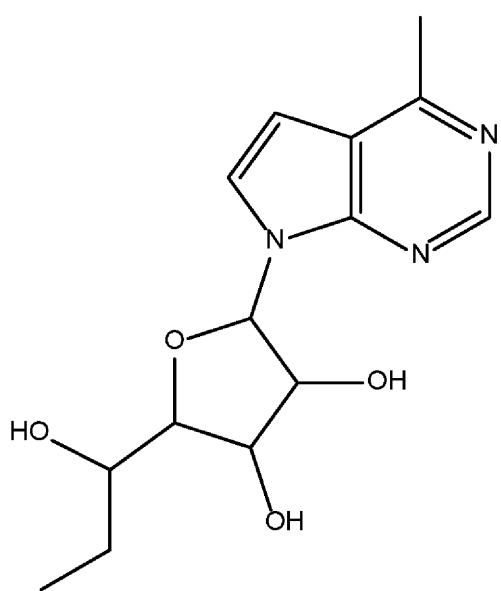
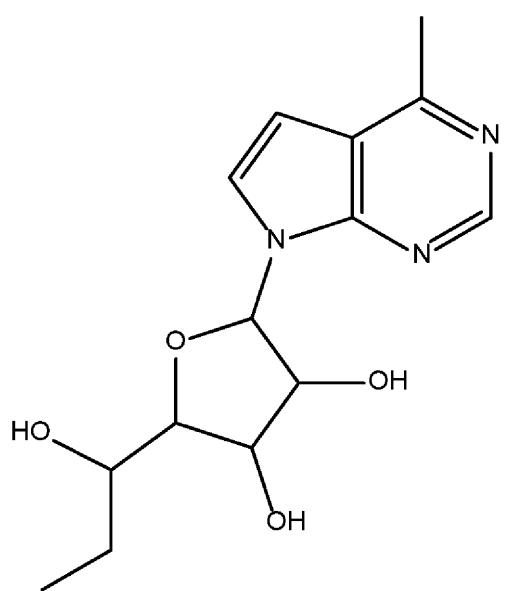
30

【 0 0 7 2 】

【化 1 3 - 4】



10

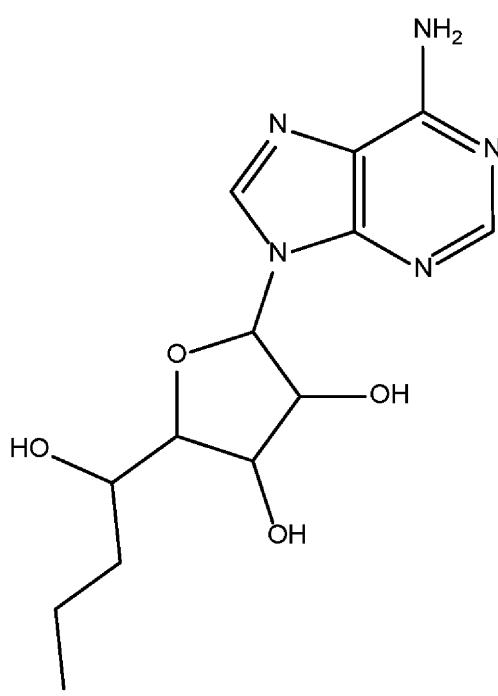
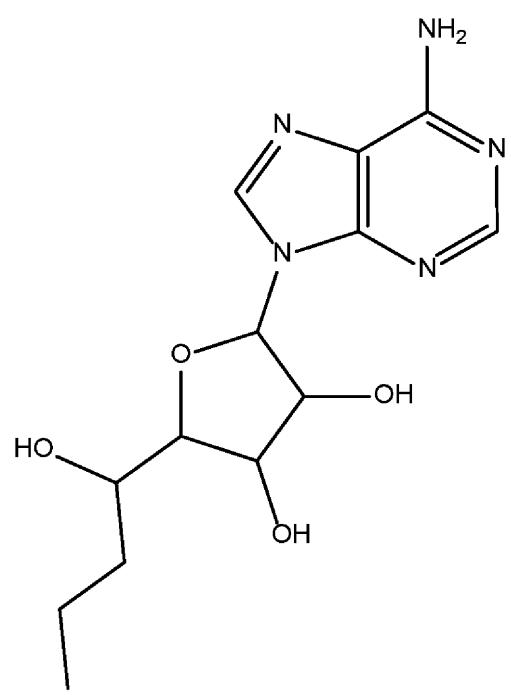
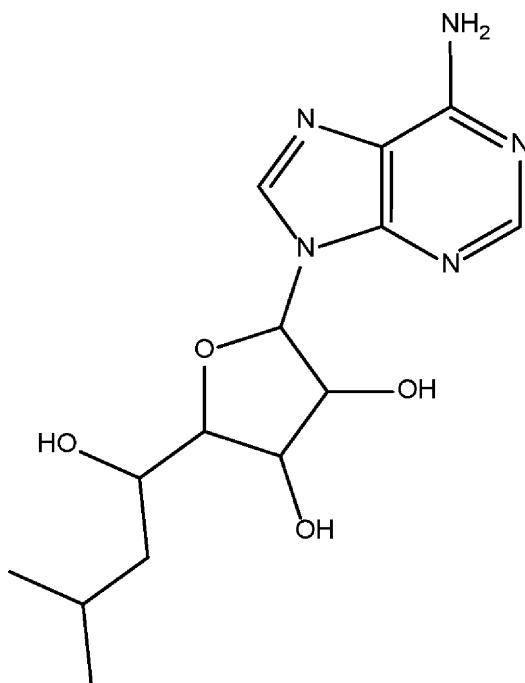
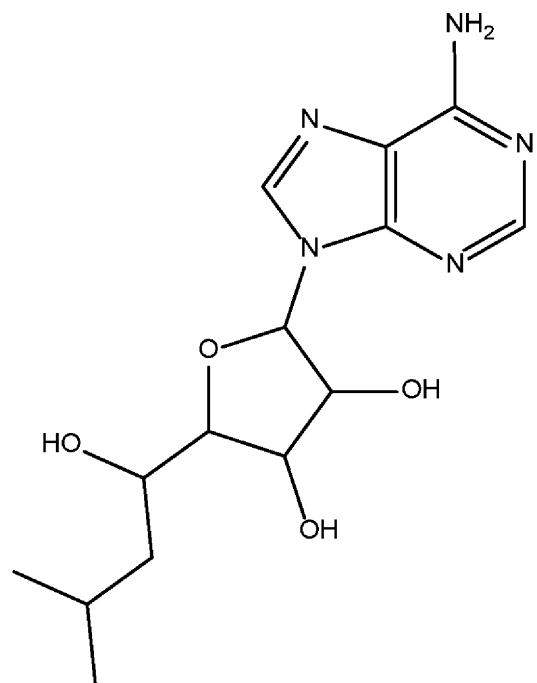


20

30

【0073】

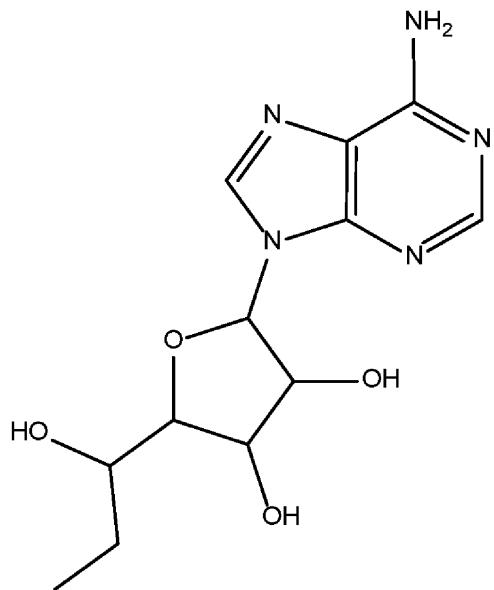
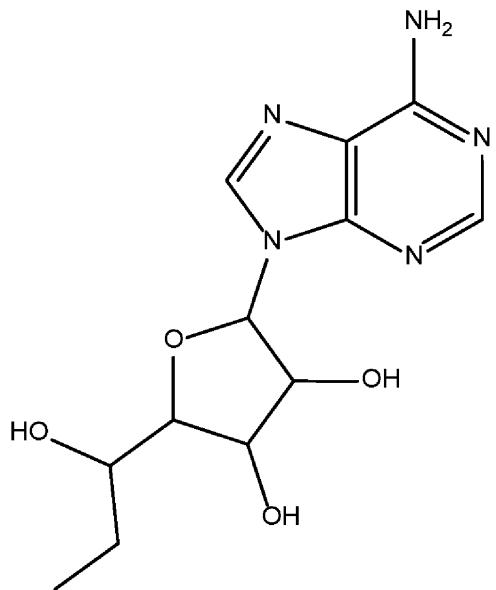
【化 1 3 - 5 】



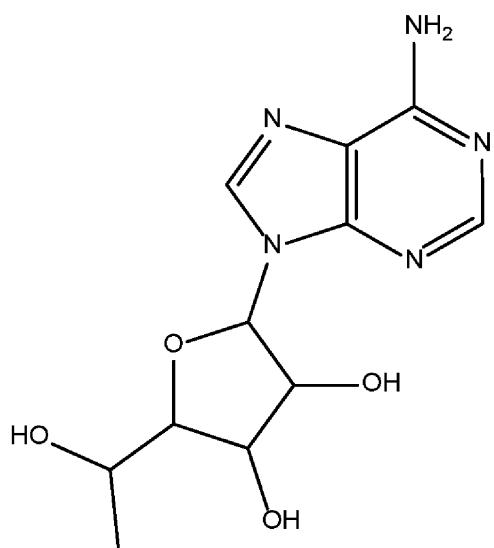
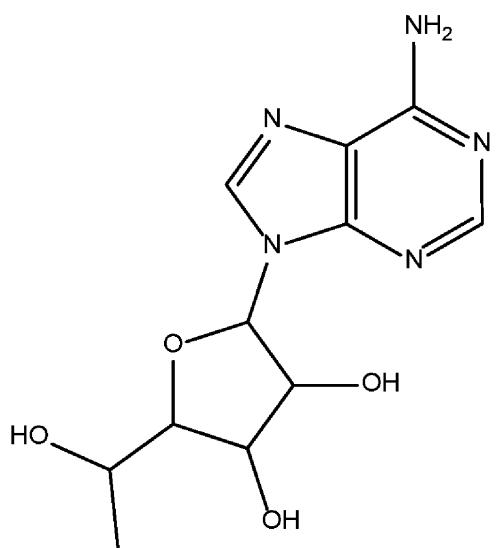
【 0 0 7 4 】

40

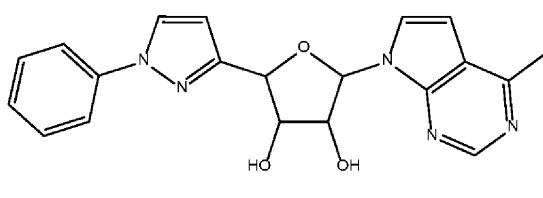
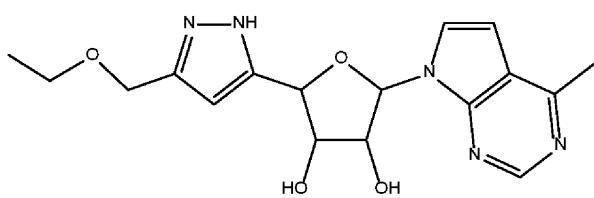
【化 1 3 - 6】



10



20

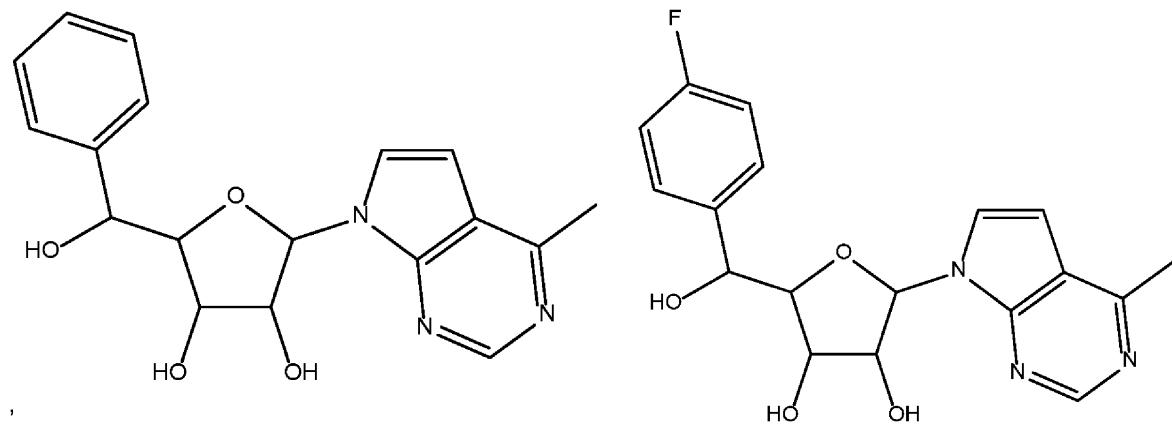


30

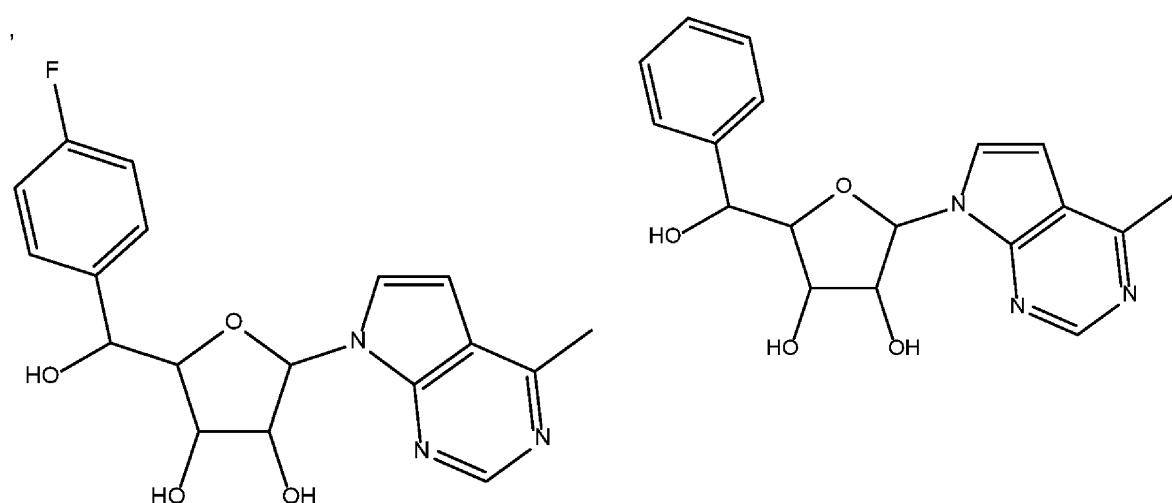
【 0 0 7 5 】

40

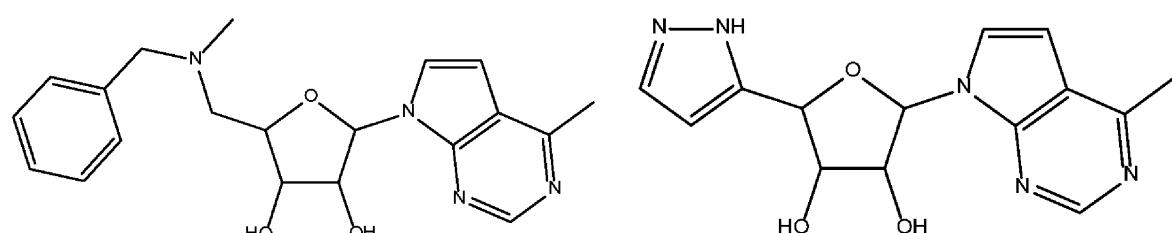
【化 1 3 - 7】



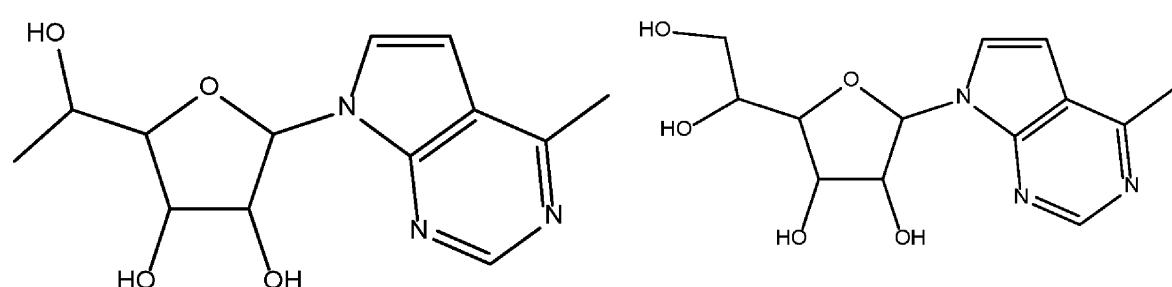
10



20



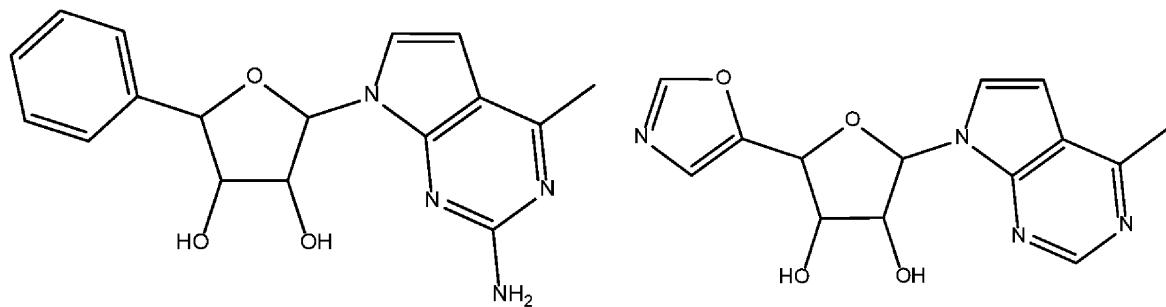
30



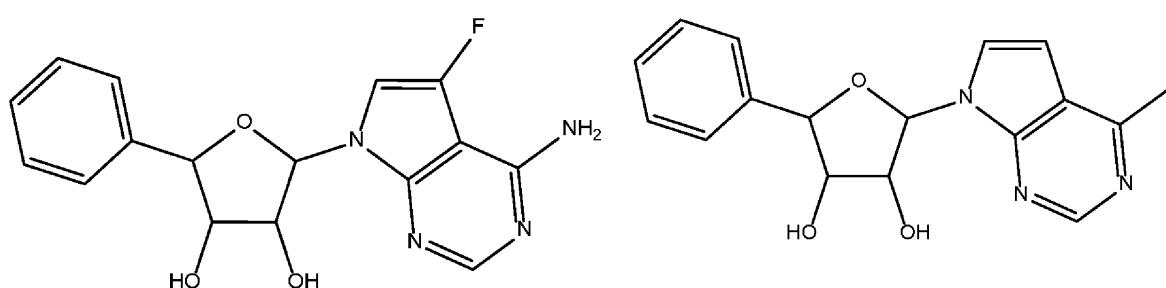
40

【 0 0 7 6 】

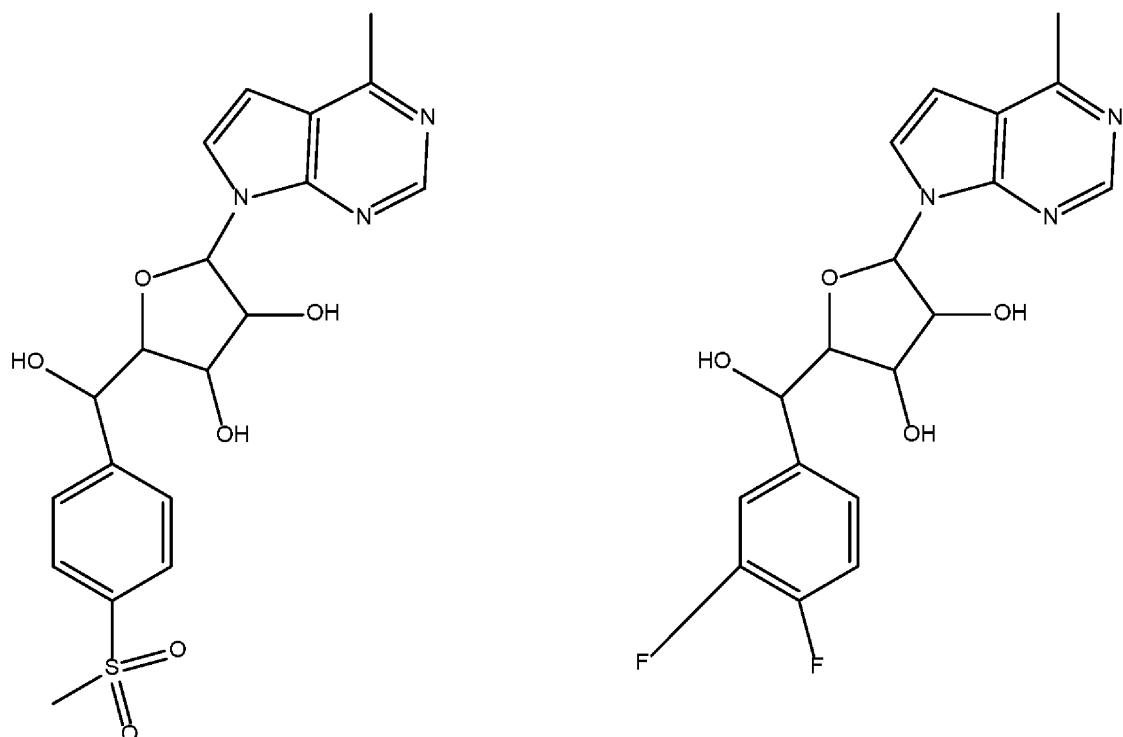
【化 1 3 - 8】



10



20

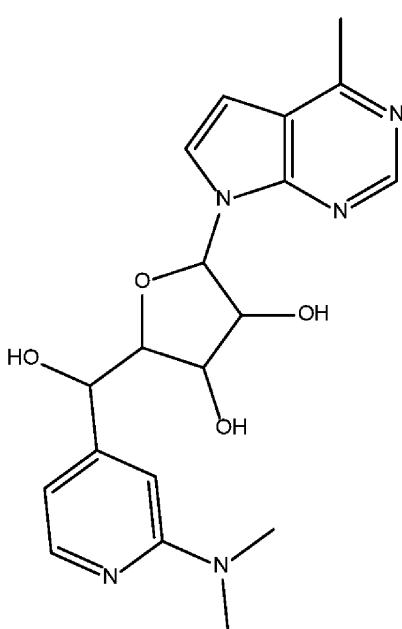
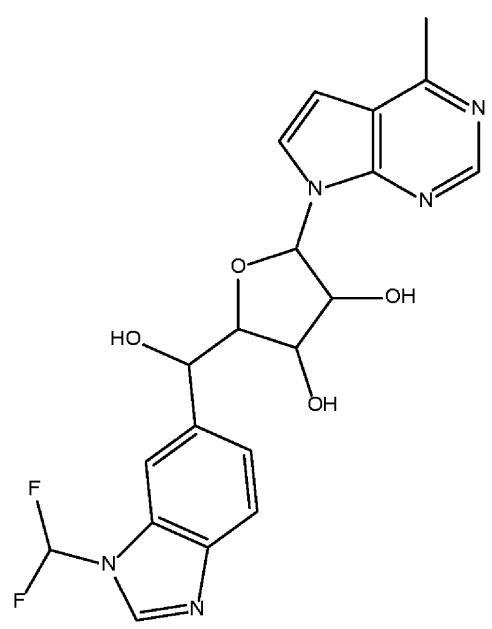
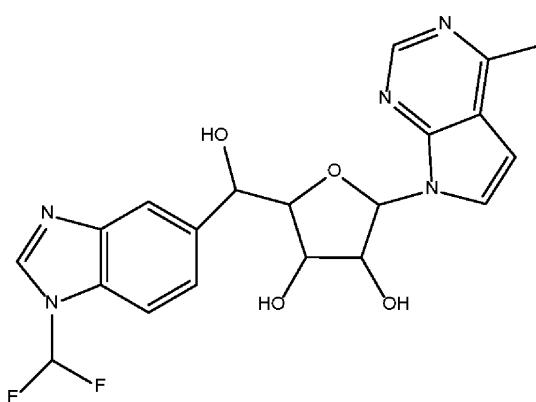
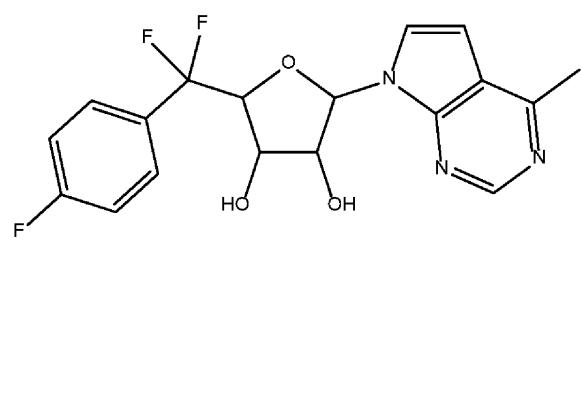
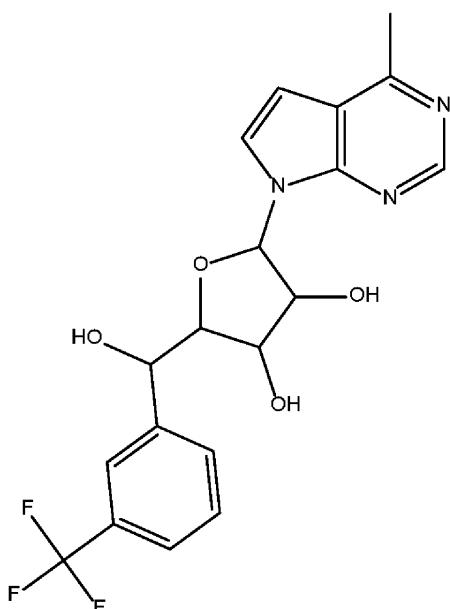
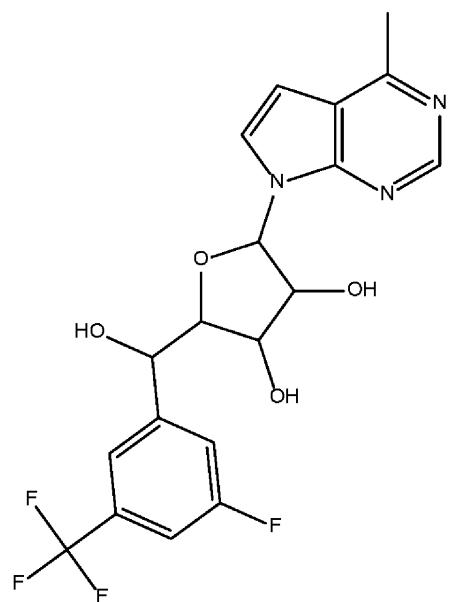


30

40

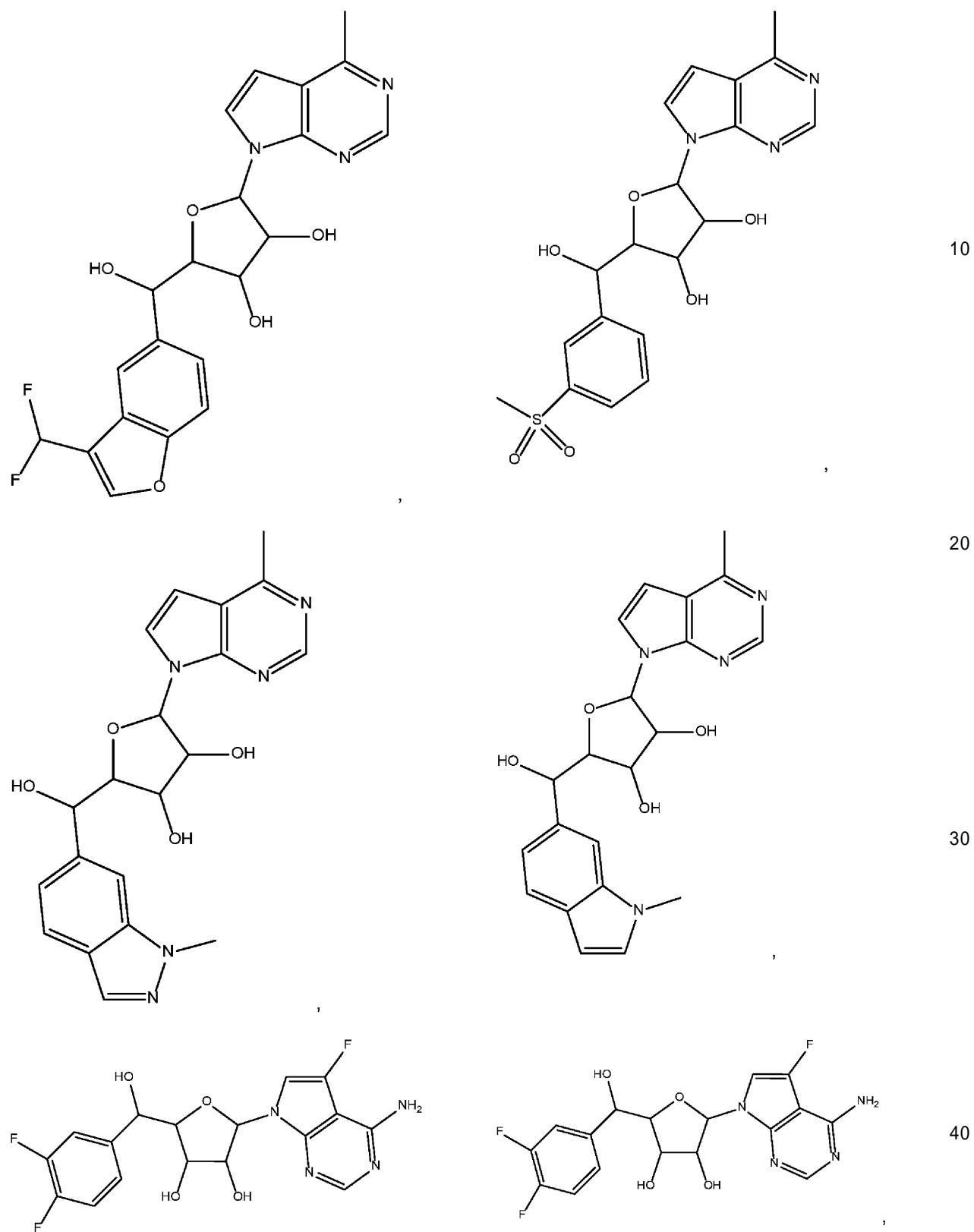
【 0 0 7 7 】

【化 13 - 9】



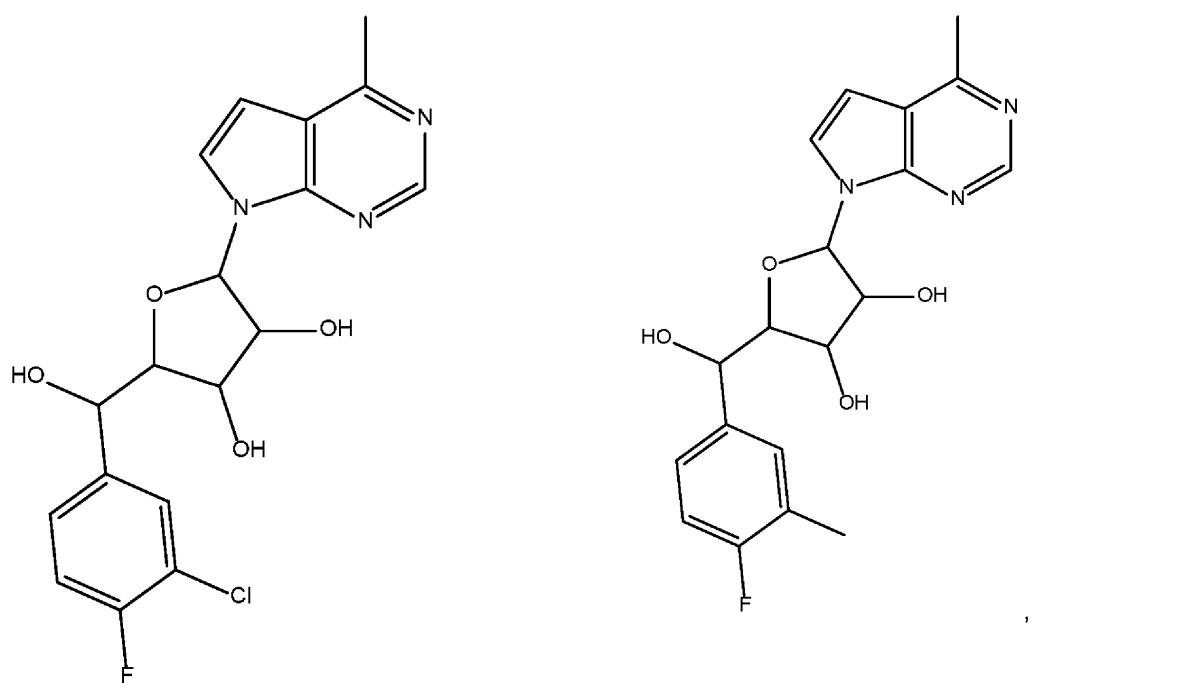
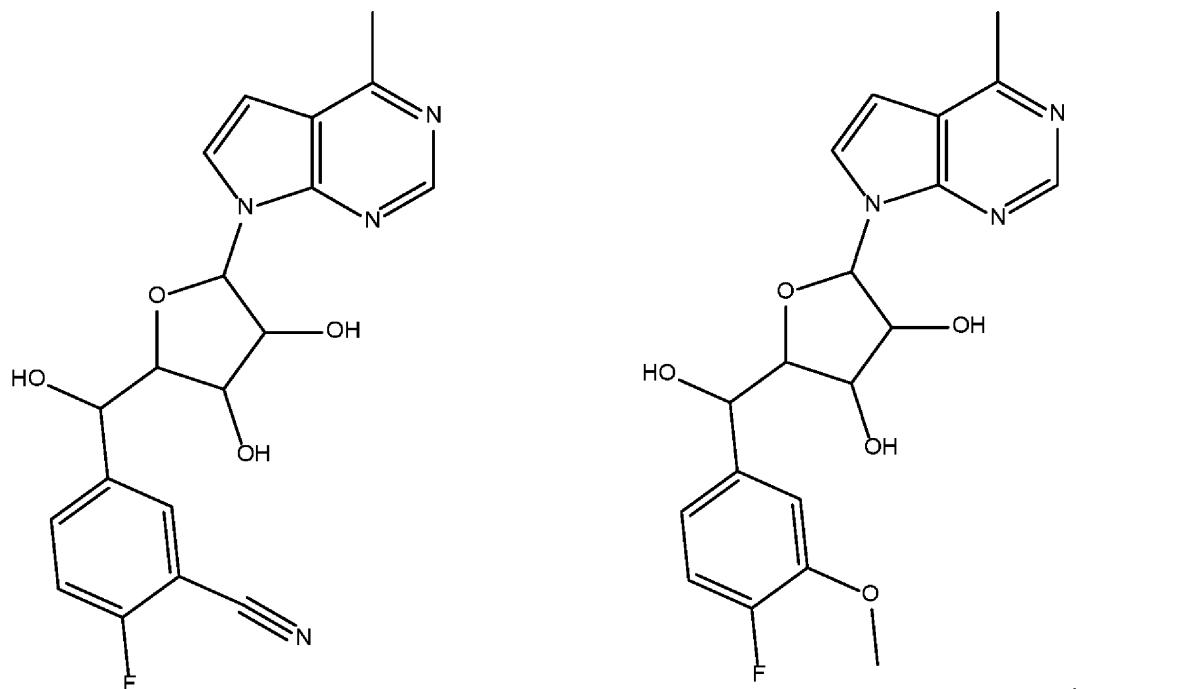
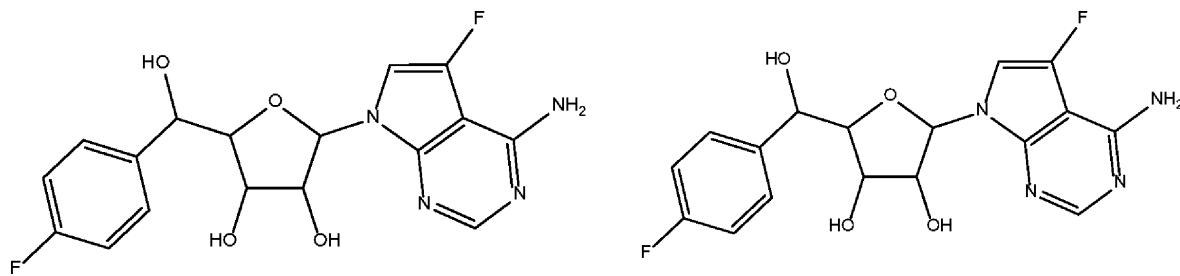
【 0 0 7 8 】

【化 13 - 10】



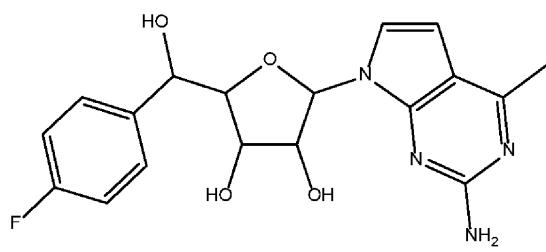
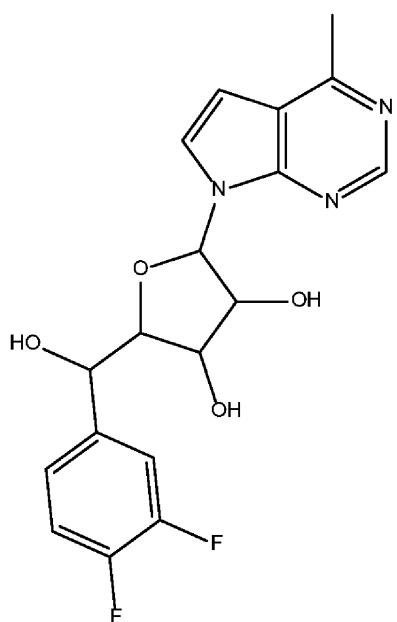
【0079】

【化 13 - 11】

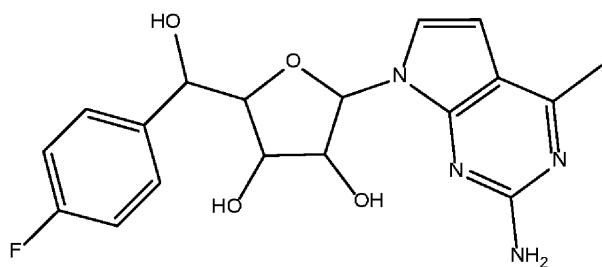


【0080】

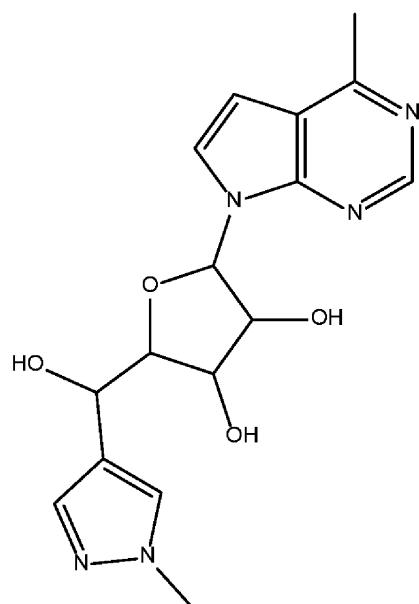
【化 1 3 - 1 2】



10



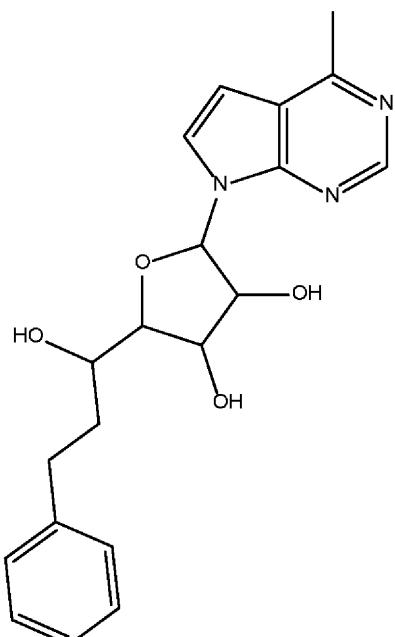
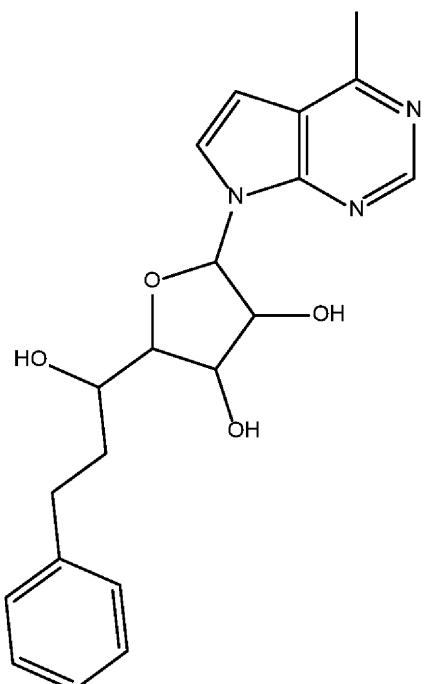
20



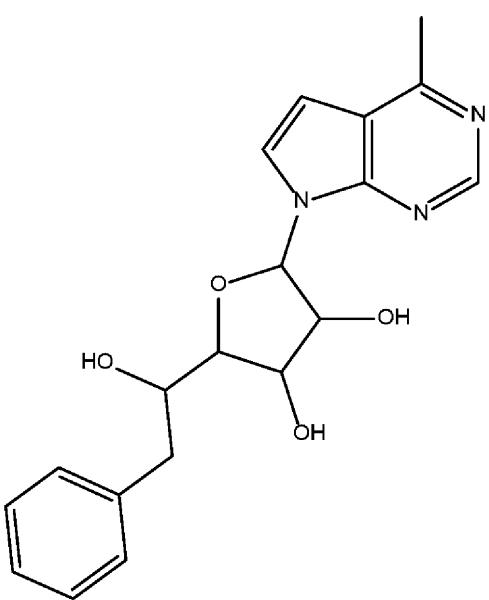
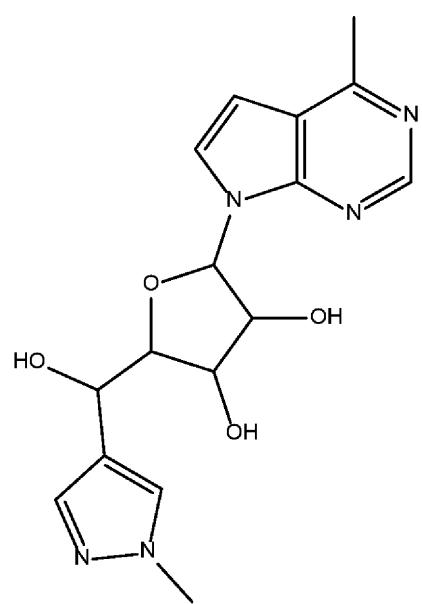
30

【0 0 8 1】

【化 13 - 13】



10

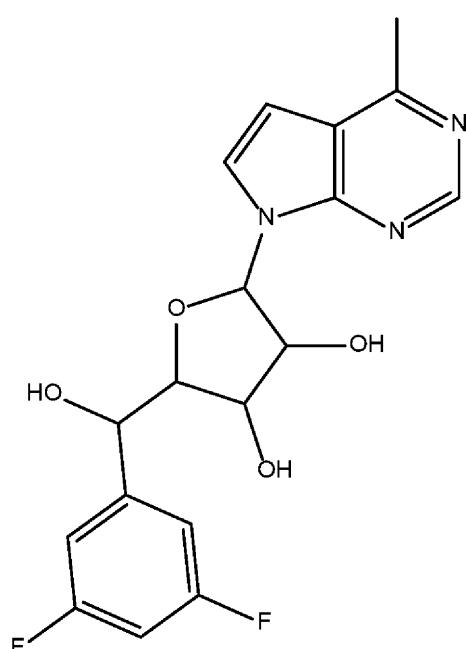
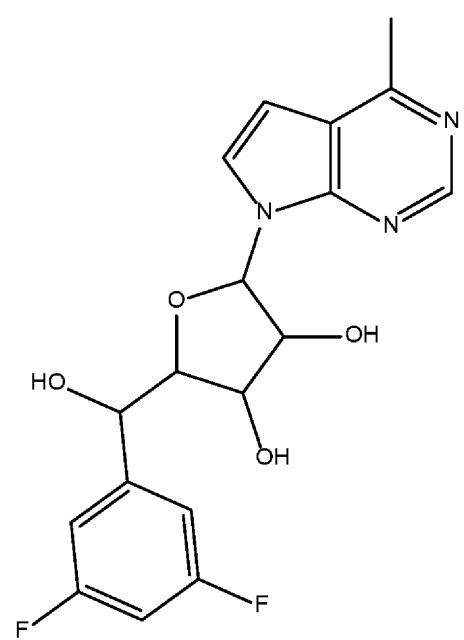
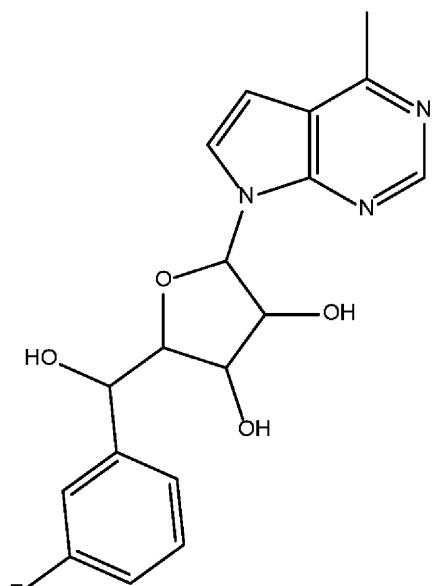
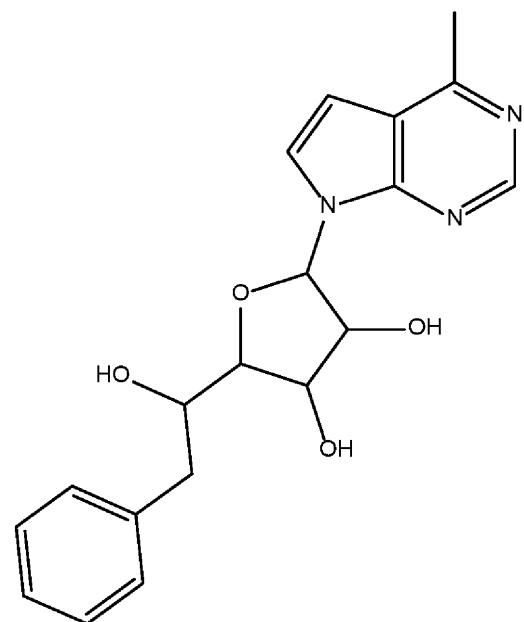


20

30

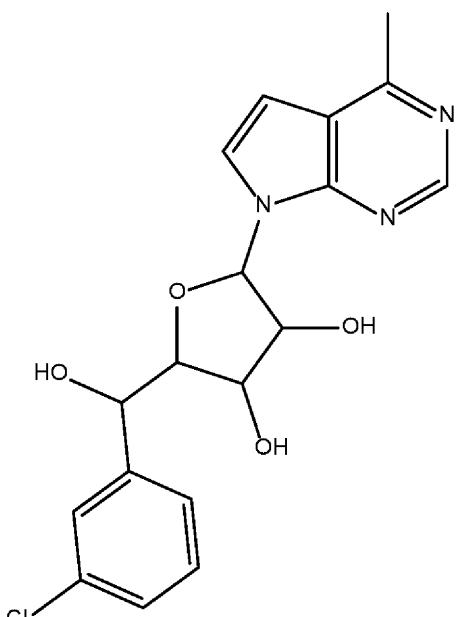
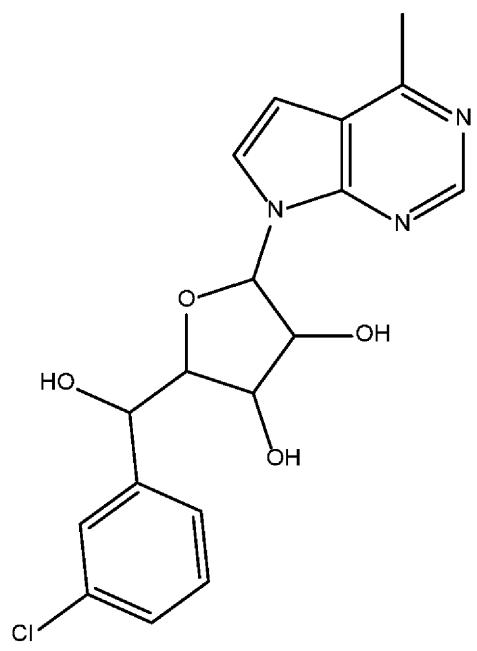
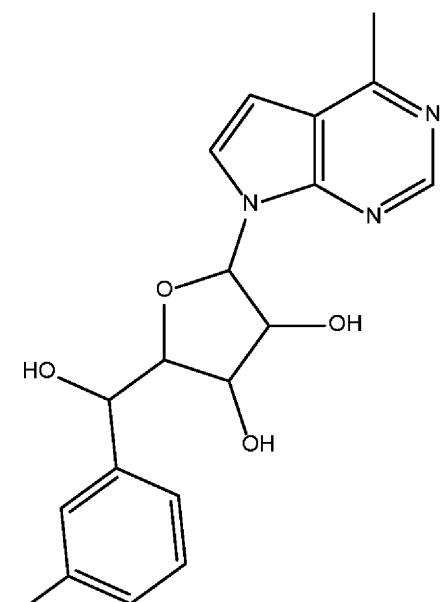
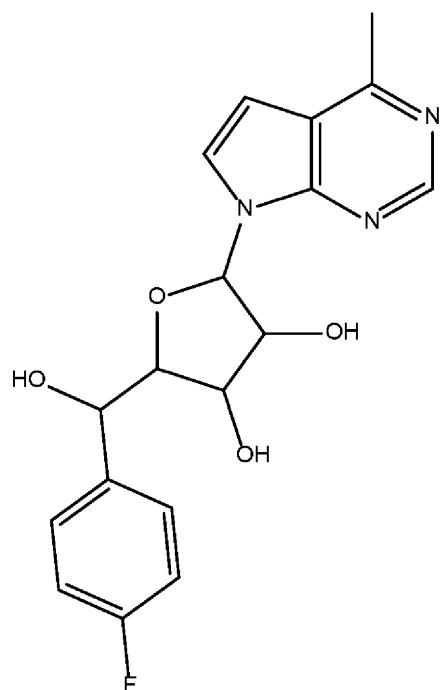
【0082】

【化 13 - 14】



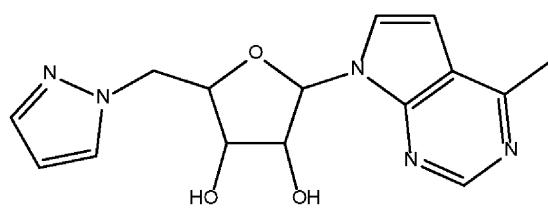
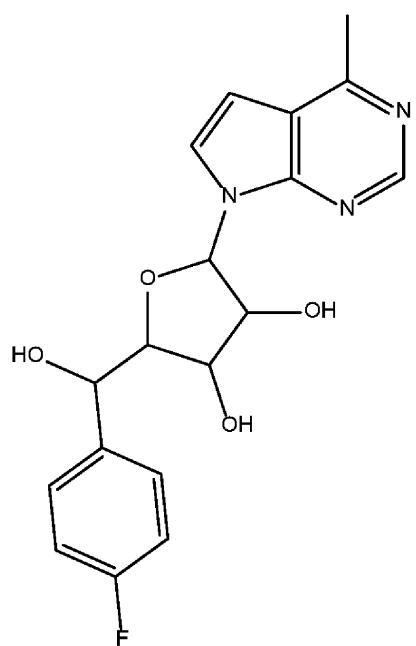
【0083】

【化 13 - 15】

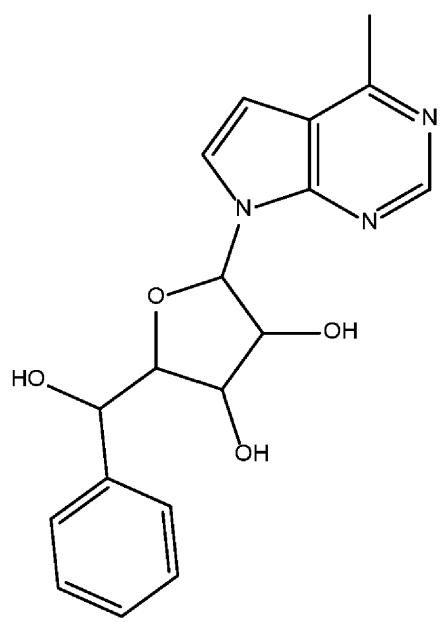
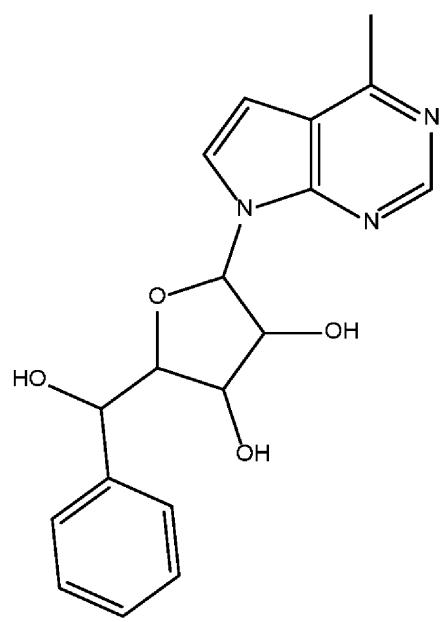


【0084】

【化 13 - 16】



10

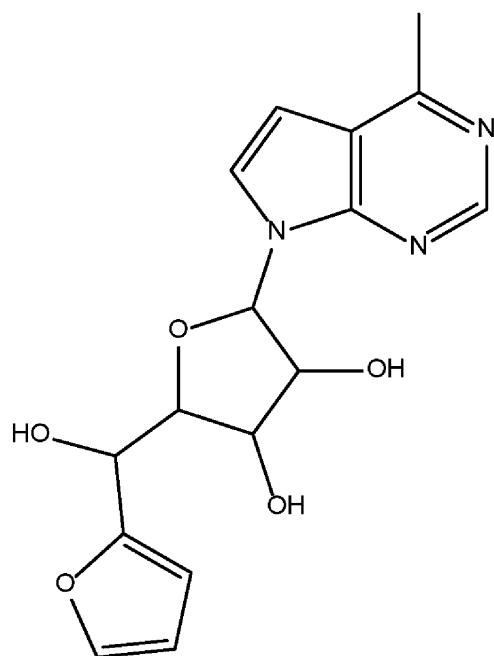
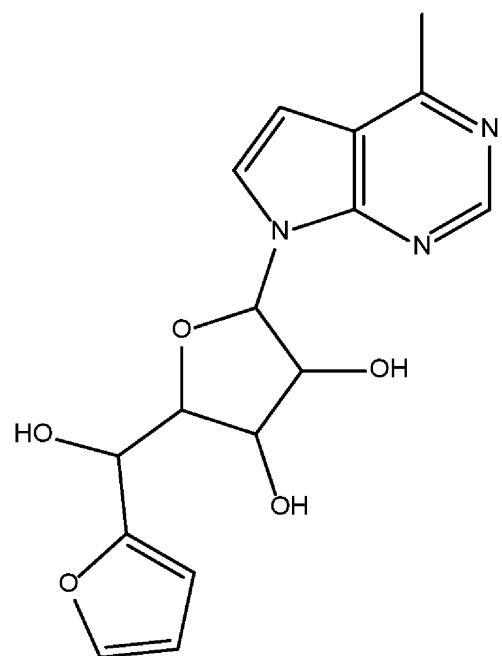


20

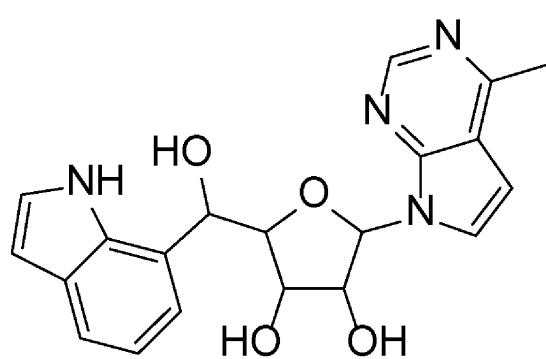
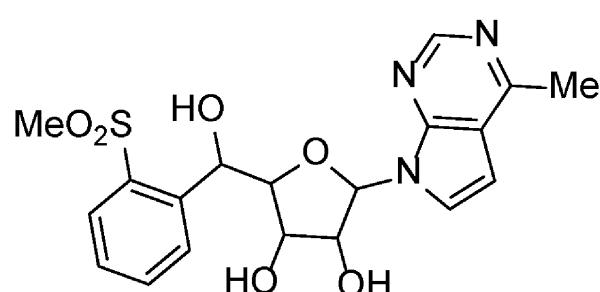
30

【0085】

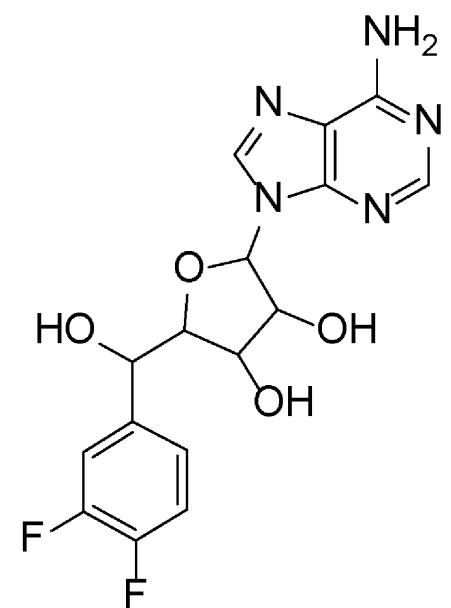
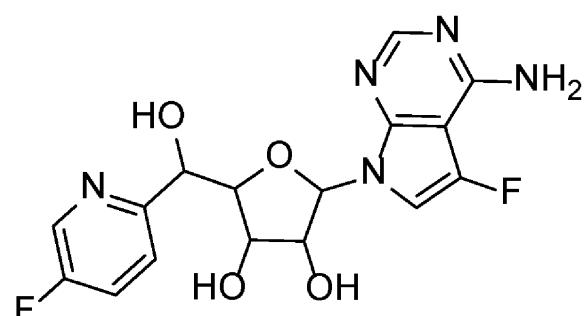
【化 13 - 17】



10



20

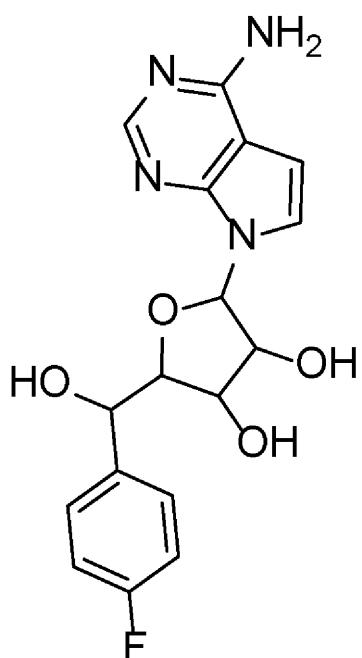
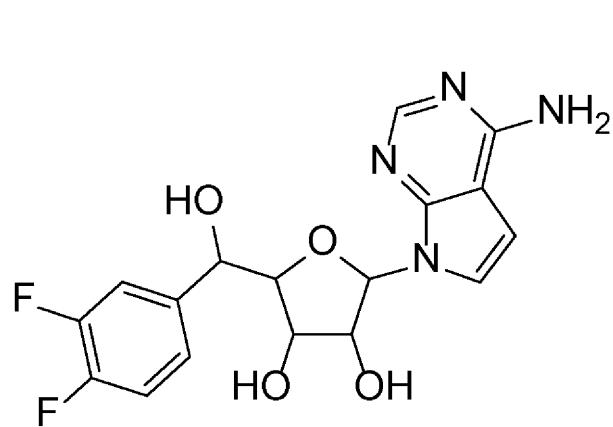


30

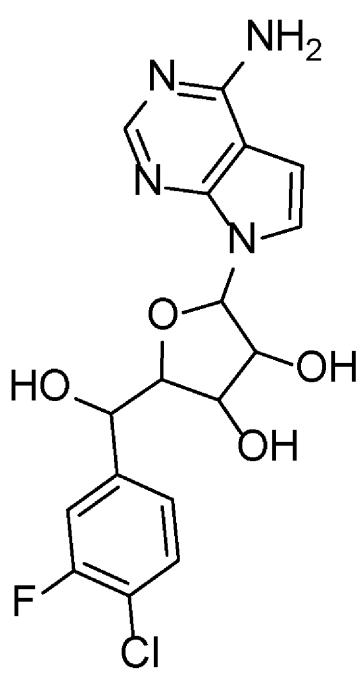
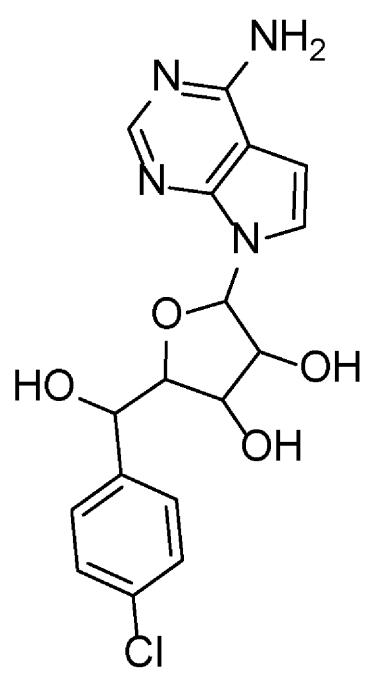
40

【0086】

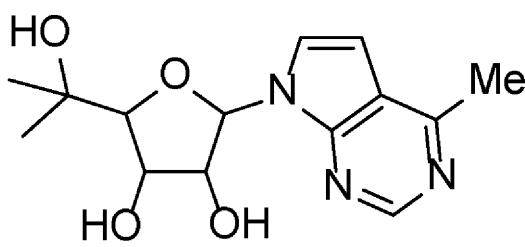
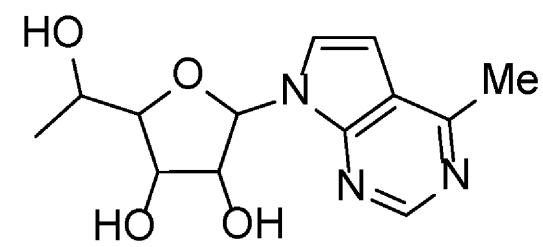
【化 13 - 18】



10



20

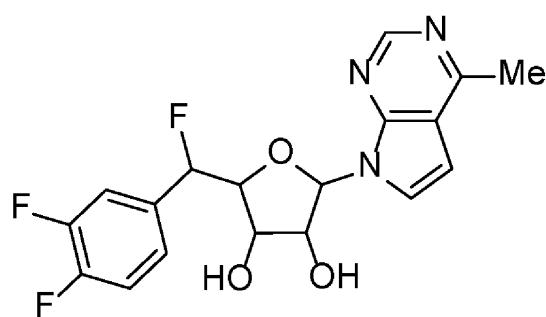
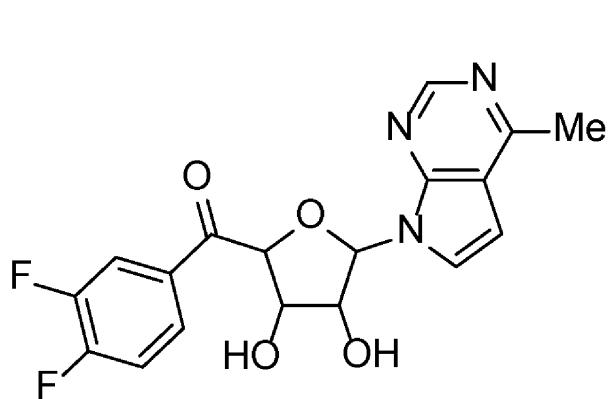


30

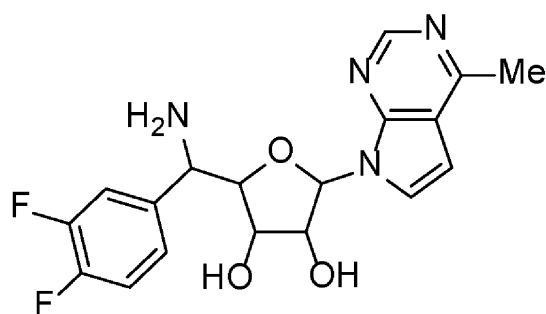
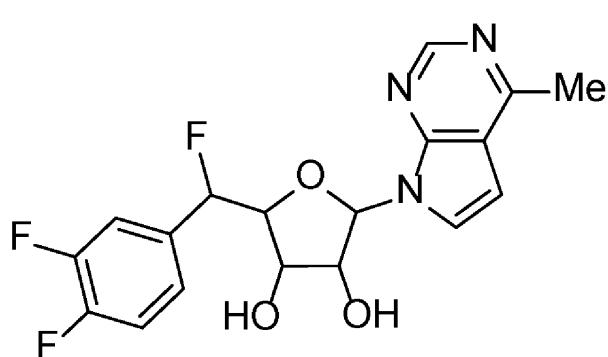
40

【0087】

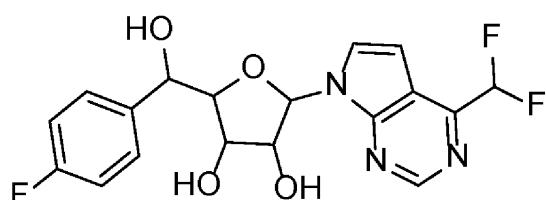
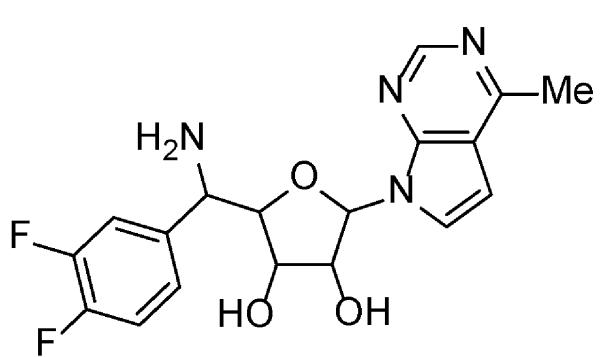
【化 13 - 19】



10



20

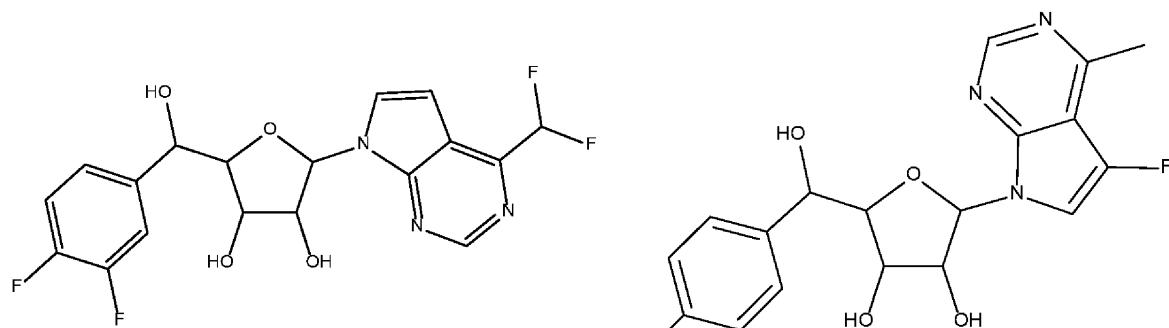


30

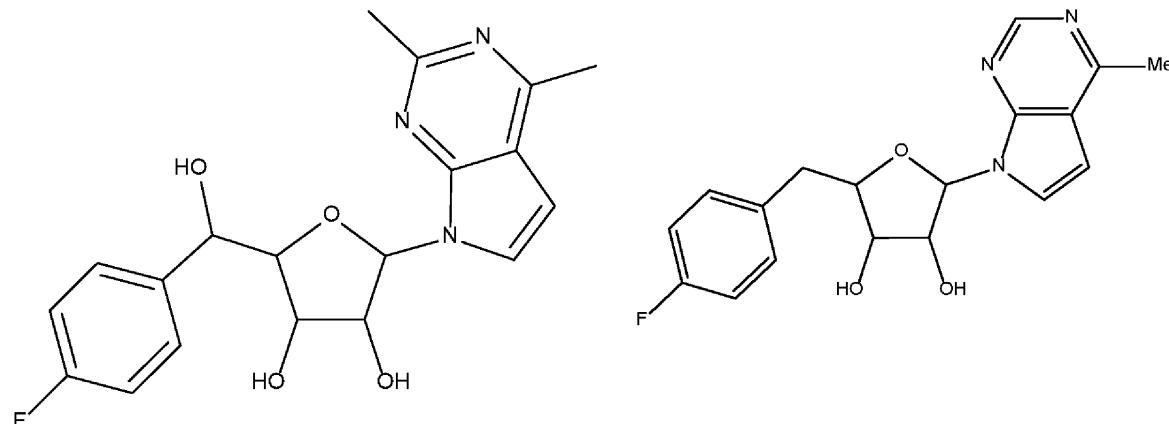
【0088】

40

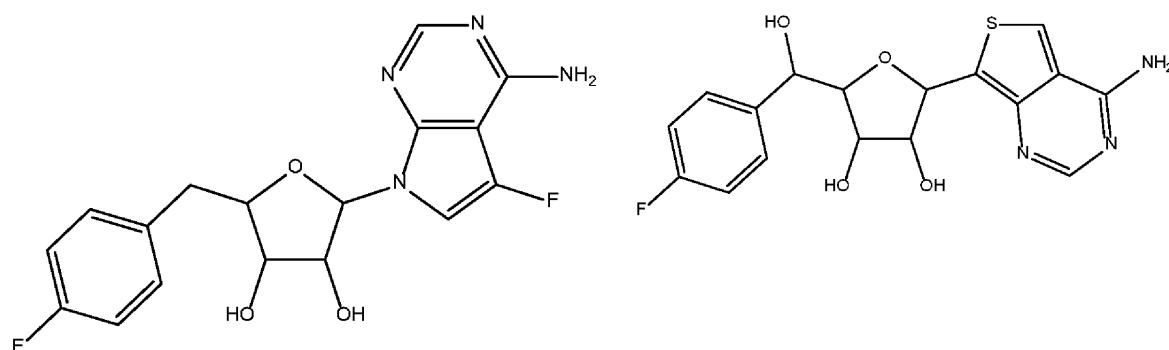
【化 1 3 - 2 0】



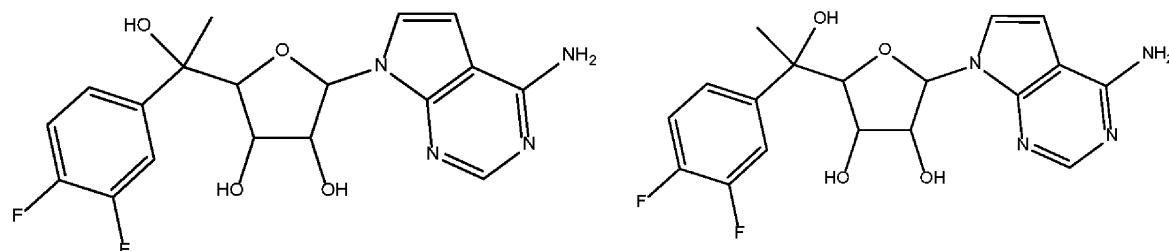
,



,



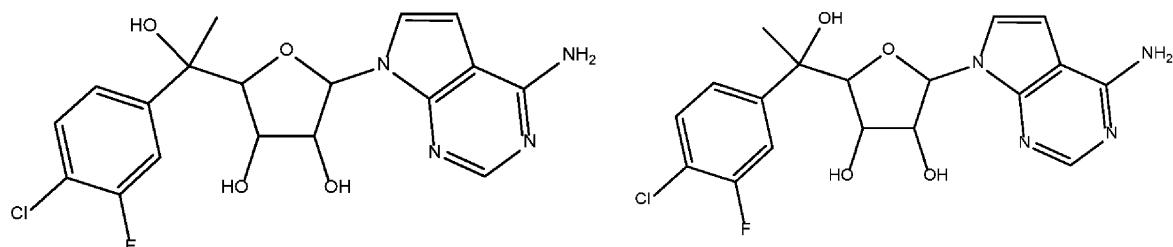
,



,

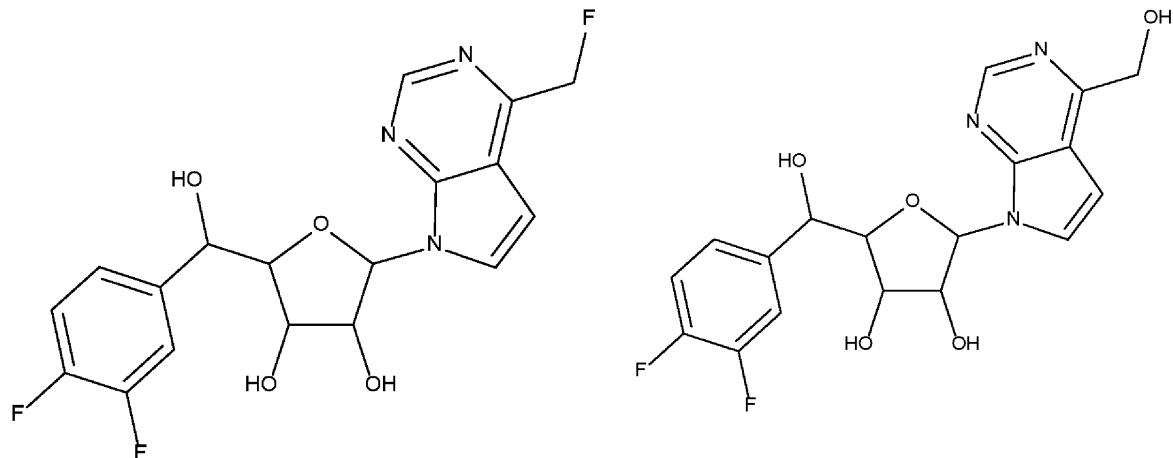
【 0 0 8 9 】

【化 1 3 - 2 1】



,

10



,

20

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

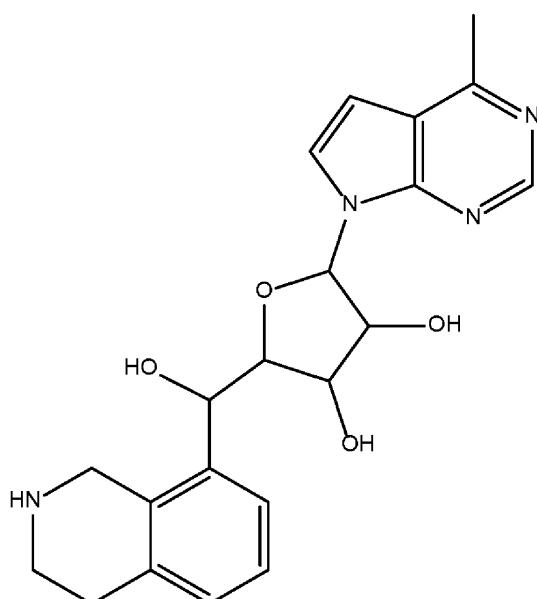
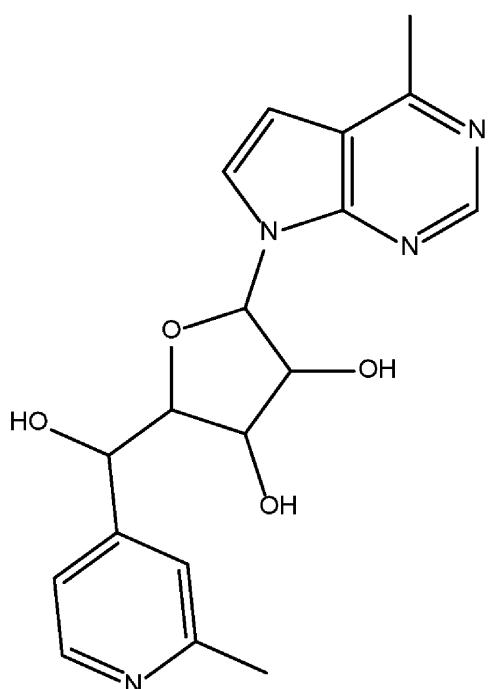
,

,

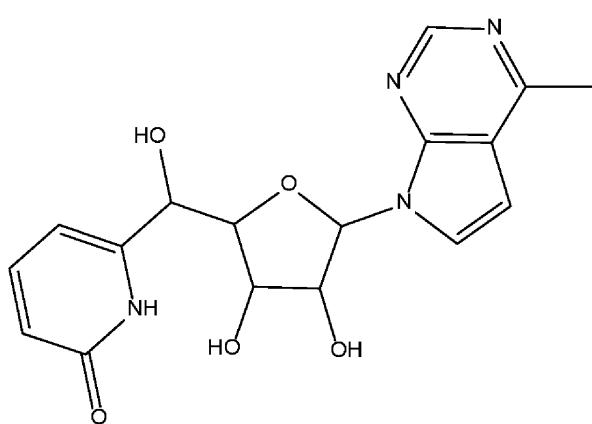
,

,

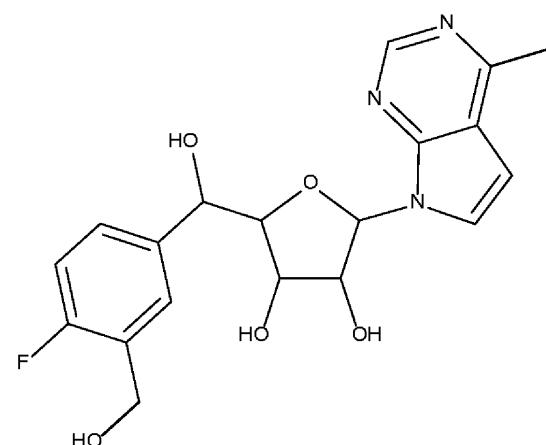
【化 1 3 - 2 2】



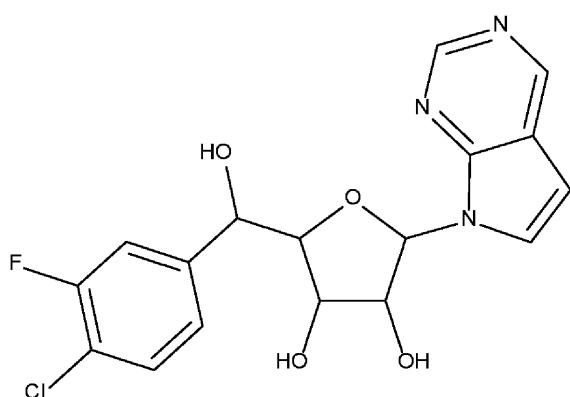
10



20



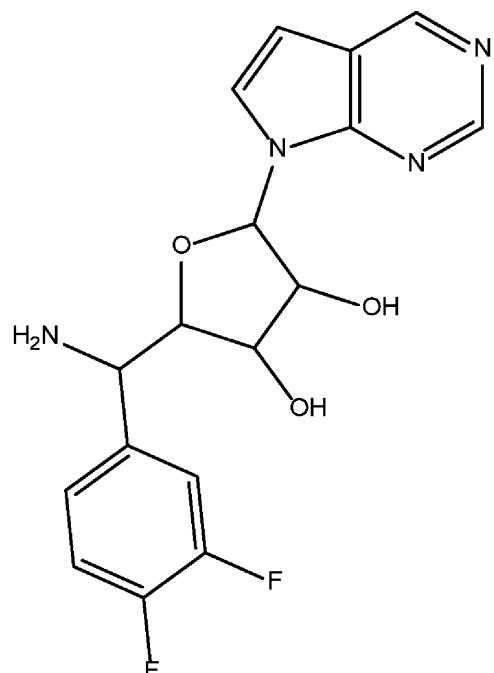
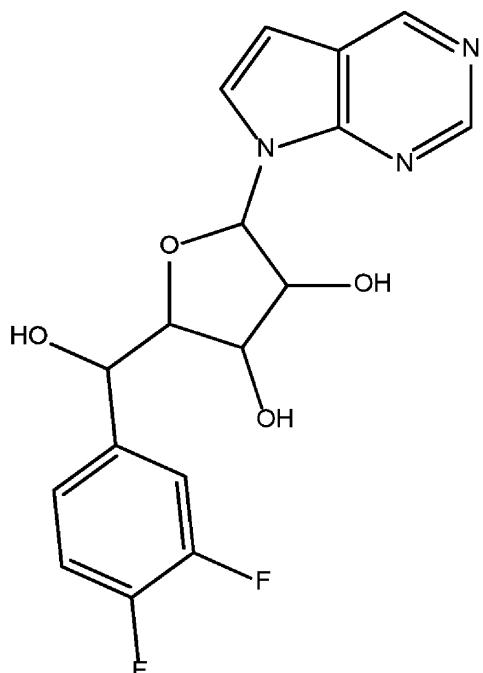
30



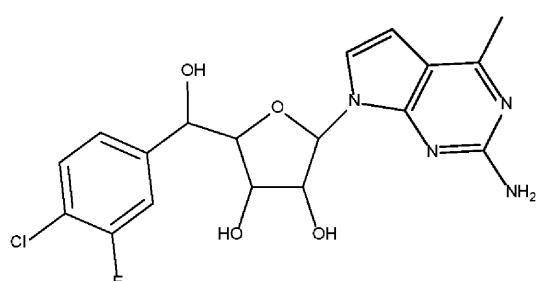
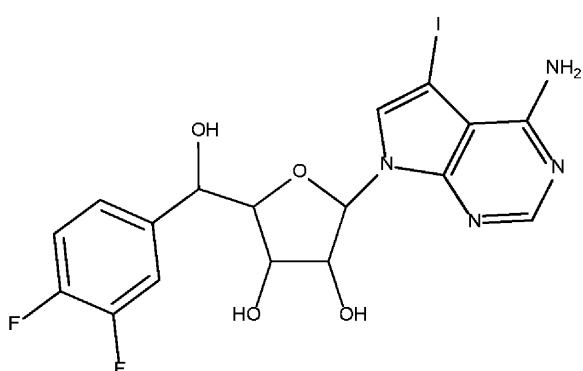
40

【0091】

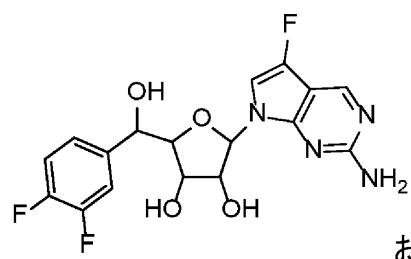
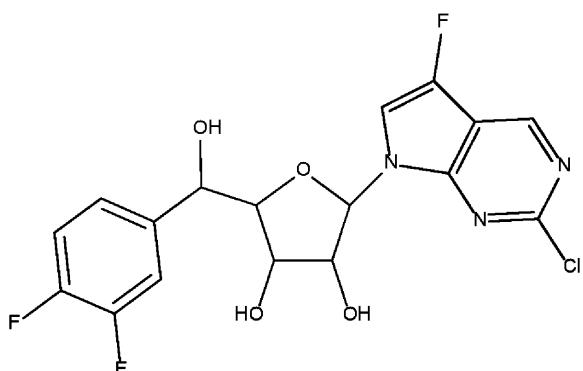
【化 1 3 - 2 3】



10



20



および

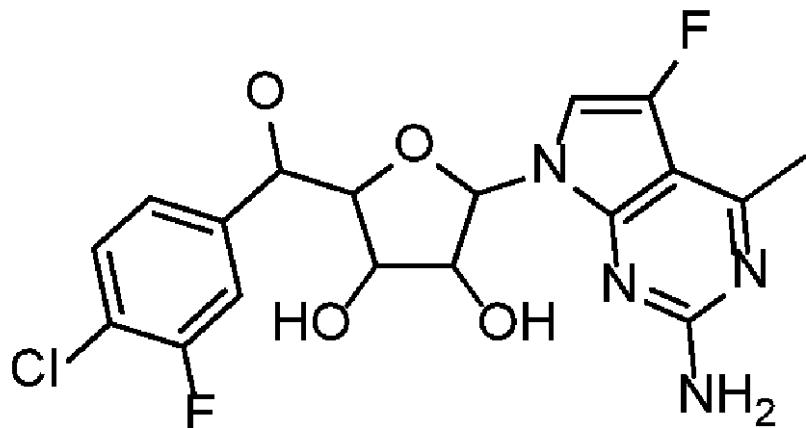
30

,

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の処置方法を含む。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、腫瘍、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

30

ンパ腫、膀胱がん、腎臓もしくは尿管がん、腎細胞癌、腎孟癌、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。

【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、腫瘍、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

40

ンパ腫、膀胱がん、腎臓もしくは尿管がん、腎細胞癌、腎孟癌、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。

【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、脾臓がん、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、膀胱癌、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、置換されていてもよい。典型的な置換基のこの定義セクションにおける例挙は、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C₁～C₈、C₁～C₇、C₁～C₆、C₁～C₅、C₁～C₄、C₁～C₃、C₁～C₂またはC₁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（「(C₁～C₂₀)アルキル」）、好ましくは1～12個の炭素原子（「(C₁～C₁₂)アルキル」）、より好ましくは1～8個の炭素原子（「(C₁～C₈)アルキル」）、または1～6個の炭素原子（「(C₁～C₆)アルキル」）、または1～4個の炭素原子（「(C₁～C₄)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、メルカブト、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、組み合わさった、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(C₁～C₈)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

【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。

40

。

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】

「(C₆ ~ C₁₂)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、メルカブト、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】

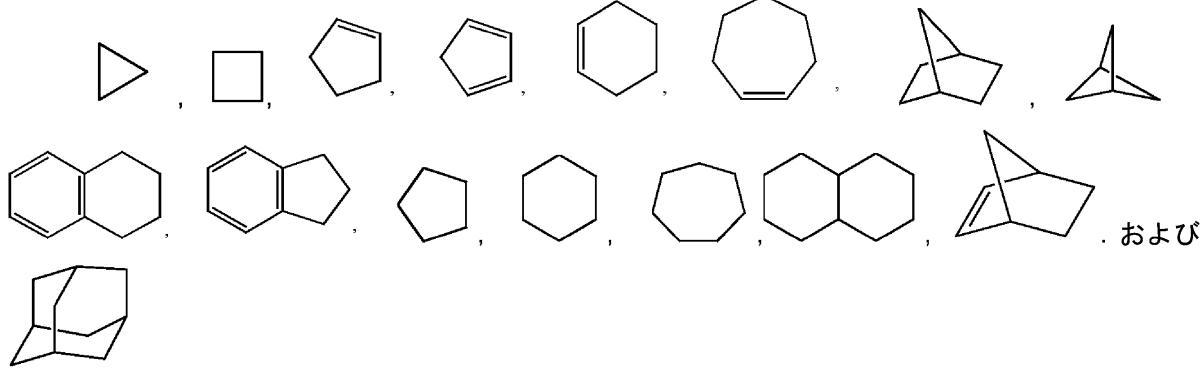
「シアノ」は、-C≡N 基を指す。シアノは、CNとして表され得る。

【0107】

「(C₃ ~ C₁₀)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 pentan、シクロ penten、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pta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、メルカブト、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

【0108】

【化14】



30

【0109】

「ハロゲン」または接頭辞「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ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40

40

50

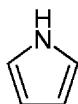
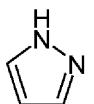
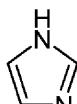
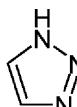
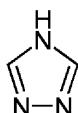
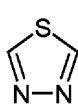
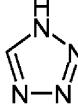
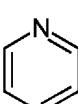
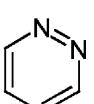
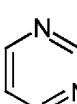
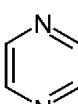
、nは、0、1または2である)から選択されるヘテロ原子によって置き換えられている直鎖または分枝鎖アルキル基を指す。例示的なヘテロアルキルには、アルキルエーテル、第二級および第三級アルキルアミン、アミド、アルキルスルフィドなどが含まれる。その基は、末端基または架橋基であってよい。本明細書において使用される場合、架橋基の文脈において使用される場合の直鎖との言及は、架橋基の2つの末端位を連結する原子のまっすぐな鎖を指す。「アルキル」の場合と同様に、「ヘテロアルキル」上の典型的な置換基には、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、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、組み合わさった、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。好みのヘテロアリール基には、上記の定義による(C₂~C₇)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、スルホニアミド、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15】

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)チアゾール
(チアゾリル)1,2,3-トリアゾール
(1,2,3-トリアゾリル)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)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)ピラジン
(ピラジニル)

が含まれる。

【0113】

適切な縮合環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：

【0114】

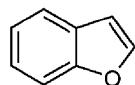
10

20

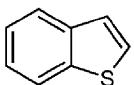
30

40

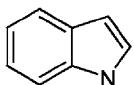
【化16-1】



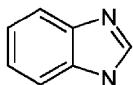
ベンゾフラン
(ベンゾフラニル)



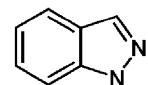
ベンゾチオフェン
(ベンゾチオフェニル)



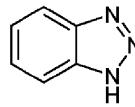
インドール
(インドリル)



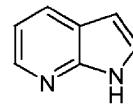
ベンゾイミダゾール
(ベンゾイミダゾリル)



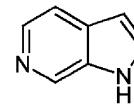
インダゾール
(インダゾリル)



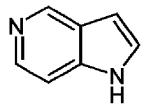
ベンゾトリアゾール
(ベンゾトリアゾリル)



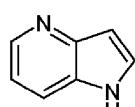
ピロ口[2,3-b]ピリジン
(ピロ口[2,3-b]ピリジニル)



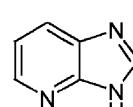
ピロ口[2,3-c]ピリジン
(ピロ口[2,3-c]ピリジニル)



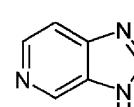
ピロ口[3,2-c]ピリジン
(ピロ口[3,2-c]ピリジニル)



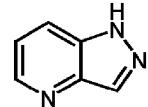
ピロ口[3,2-b]ピリジン
(ピロ口[3,2-b]ピリジニル)



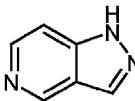
イミダゾ[4,5-b]ピリジン
(イミダゾ[4,5-b]ピリジニル)



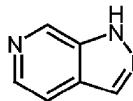
イミダゾ[4,5-c]ピリジン
(イミダゾ[4,5-c]ピリジニル)



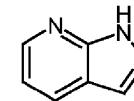
ピラゾロ[4,3-d]ピリジン
(ピラゾロ[4,3-d]ピリジニル)



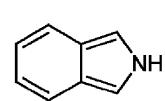
ピラゾロ[4,3-c]ピリジン
(ピラゾロ[4,3-c]ピリジニル)



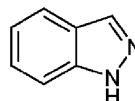
ピラゾロ[3,4-c]ピリジン
(ピラゾロ[3,4-c]ピリジニル)



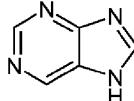
ピラゾロ[3,4-b]ピリジン
(ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル)



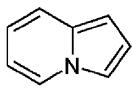
イソインドール
(イソインドリル)



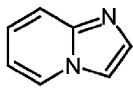
インダゾール
(インダゾリル)



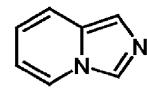
プリン
(ブリニル)



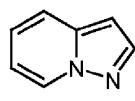
インドリジン
(インドリニル)



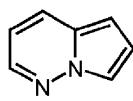
イミダゾ[1,2-a]ピリジン
(イミダゾ[1,2-a]ピリジニル)



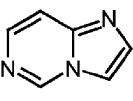
イミダゾ[1,5-a]ピリジン
(イミダゾ[1,5-a]ピリジニル)



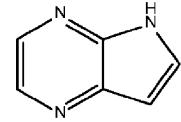
ピラゾロ[1,5-a]ピリジン
(ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル)



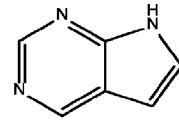
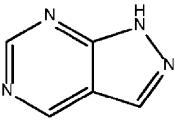
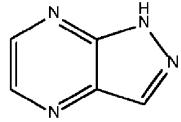
ピロ口[1,2-b]ピリダジン
(ピロ口[1,2-b]ピリダジニル)



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)

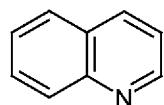


5H-ピロ口[3,2-b]ピラジン 1H-ピラゾロ[4,3-b]ピラジン 1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン 7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン

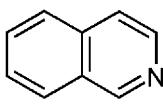


【0115】

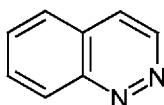
【化16-2】



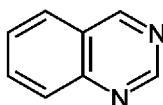
キノリン
(キノリニル)



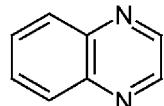
イソキノリン
(イソキノリニル)



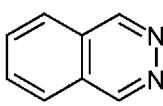
シンノリン
(シンノリニル)



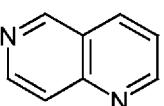
キナゾリン
(アザキナゾリン)



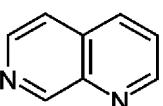
キノキサリン
(キノキサリニル)



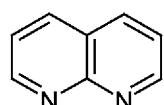
フタラジン
(フタラジニル)



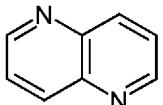
1,6-ナフチリジン
(1,6-ナフチリジニル)



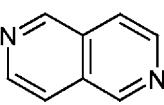
1,7-ナフチリジン
(1,7-ナフチリジニル)



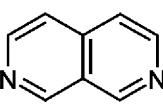
1,8-ナフチリジン
(1,8-ナフチリジニル)



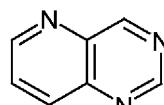
1,5-ナフチリジン
(1,5-ナフチリジニル)



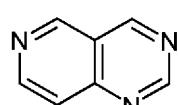
2,6-ナフチリジン
(2,6-ナフチリジニル)



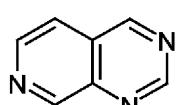
2,7-ナフチリジン
(2,7-ナフチリジニル)



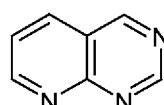
ピリド[3,2-d]ピリミジン
(ピリド[3,2-d]ピリミジニル)



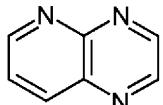
ピリド[4,3-d]ピリミジン
(ピリド[4,3-d]ピリミジニル)



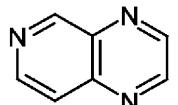
ピリド[3,4-d]ピリミジン
(ピリド[3,4-d]ピリミジニル)



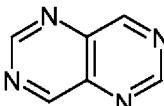
ピリド[2,3-d]ピリミジン
(ピリド[2,3-d]ピリミジニル)



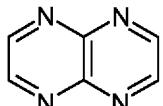
ピリド[2,3-b]ピラジン
(ピリド[2,3-b]ピラジニル)



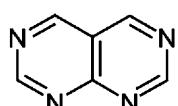
ピリド[3,4-b]ピラジン
(ピリド[3,4-b]ピラジニル)



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。

【0116】

「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個の環へテロ原子、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。適切な飽和へテロ脂環式基の例には、これらだけに限定されないが：

【0117】

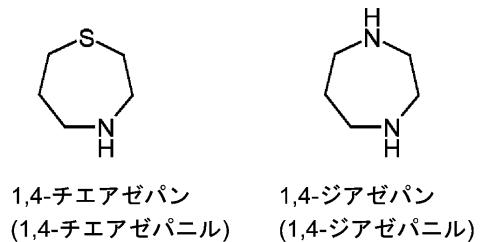
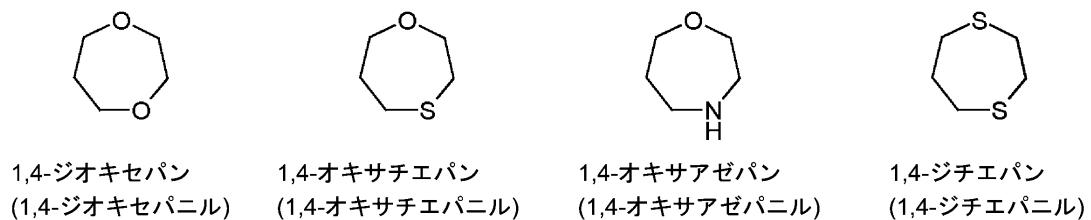
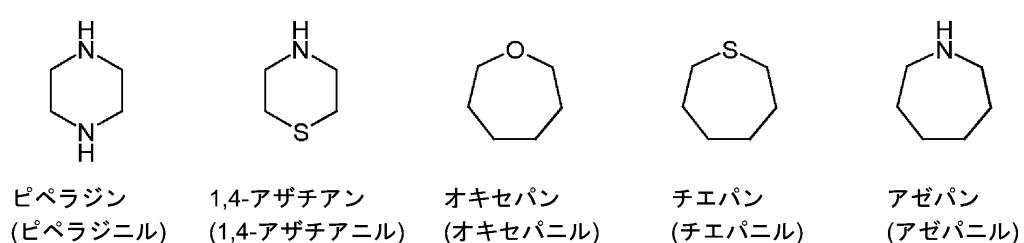
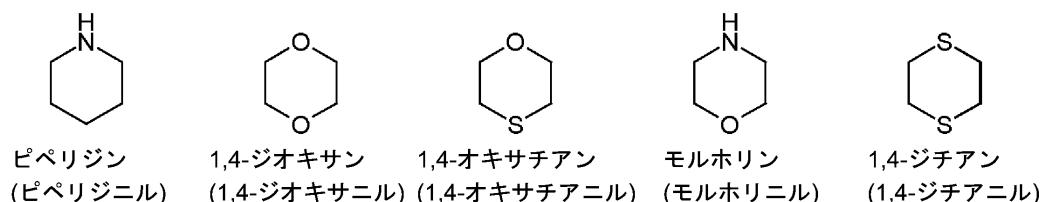
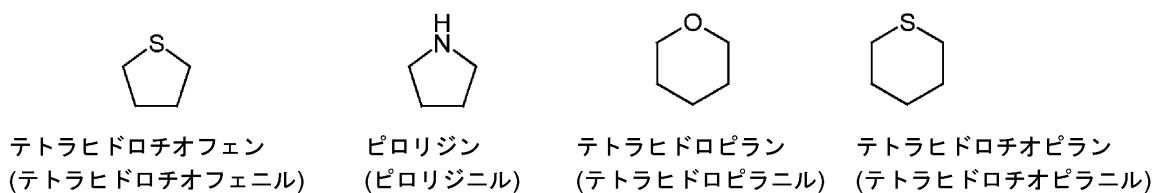
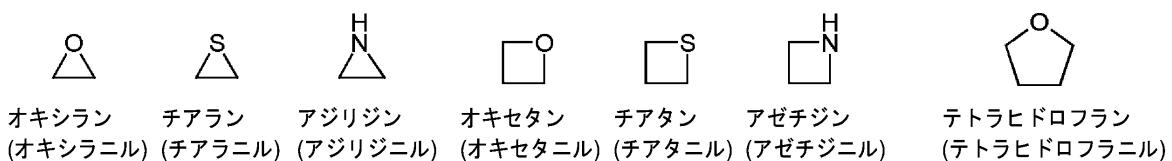
10

20

30

40

【化17】



が含まれる。

【0118】

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：

【0119】

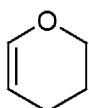
10

20

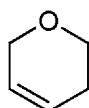
30

40

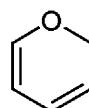
【化18】



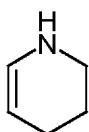
3,4-ジヒドロ-2H-ピラン
(3,4-ジヒドロ-2H-ピラニル)



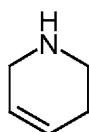
5,6-ジヒドロ-2H-ピラン
(5,6-ジヒドロ-2H-ピラニル)



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。

【0120】

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N R^x、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0～1個のヘテロ原子を含有する。

20

【0121】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシリ」は、-OH基を指す。

【0122】

「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。

【0123】

「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

【0124】

「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。

【0125】

「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、单一の真核細胞、または複雑には、ヒトを含む哺乳類であってよい。

40

【0126】

「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。

【0127】

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さず、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) 腫瘍転移の阻害（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阻害（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、がんに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つもしくは複数が減少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、エシリ酸塩、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、メシリ酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2-ナプシル酸塩、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、トシリ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, Halebian (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「ブロ部分」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、(C₁ ~ C₈) 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、

(C₁ ~ C₆) 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 (-NH₂ または -NHR、ここで R H) を含有する場合、そのアミド、例えば、(C₁ ~ C₁₀) 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。

【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 (tautomerism)」) が起こり得る。単一化合物が、1種超の異性を示し得る。

【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。

【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。

【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

10

20

30

40

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 E . L . E l i e l による「S t e r e o c h e m i s t r y o f O r g a n i c C o m p o u n d s」(W i l e y , N e w Y o r k , 1 9 9 4) を参照されたい。

【 0 1 5 2 】

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、¹¹C、¹³C および¹⁴C などの炭素、³⁶C l などの塩素、¹⁸F などのフッ素、¹²³I および¹²⁵I などのヨウ素、¹³N および¹⁵N などの窒素、¹⁵O、¹⁷O および¹⁸O などの酸素、³²P などのリン、ならびに³⁵S 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 、¹⁴C 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。¹¹C、¹⁸F、¹⁵O、および¹³N 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 (P E T) 研究において有用であり得る。

【 0 1 5 3 】

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。

【 0 1 5 4 】

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-D M S O が含まれる。

【 0 1 5 5 】

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。

【 0 1 5 6 】

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。

【 0 1 5 7 】

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「R e m i n g t o n ' s P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s」、第19版 (M a c k P u b l i s h i n g C o m p a n y , 1 9 9 5) において見出すことができる。

【 0 1 5 8 】

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、血流に入る類側もしくは舌下投与を用いてもよい。

【 0 1 5 9 】

10

20

30

40

50

経口投与に適した製剤には、錠剤などの固体製剤、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、リポソーム、フィルム剤（粘膜粘着剤を含む）、膠坐剤（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Lang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%を構成していくよい。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、クロスポビドン、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、ステアリルフルマル酸ナトリウム、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】

10

20

30

40

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、もしくは溶融造粒するか、溶融凝固させるか、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も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もよい。

【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 Online, 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リンガムを使用することは、WO 00/35298 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ー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ション剤が含まれる。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、鉱

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、Finning 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、それらの全体で参考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 - ヘプタフルオロブ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碎、流動床ジェット粉碎、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碎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HPCM 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 μg ~ 20 mgを含有してよく、その動作体積は、1 μl ~ 100 μl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(PG-LA))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WO91/111172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、適正を超えることがある一方で、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ケットなどの手段を含む。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プリスター・パックである。

【0192】

本発明のキットは、異なる剤形を例えれ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も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いてよい。

【実施例】

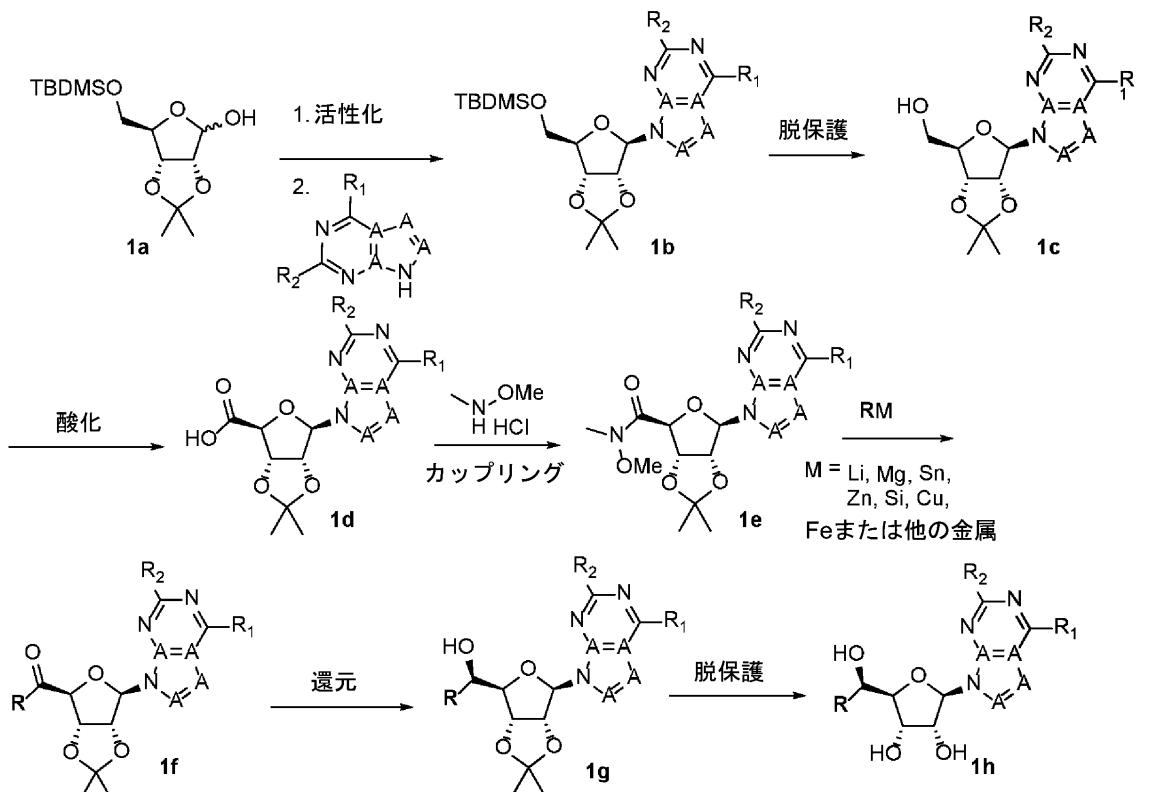
【0193】

リポース化合物のための一般合成スキーム

【0194】

【化19】

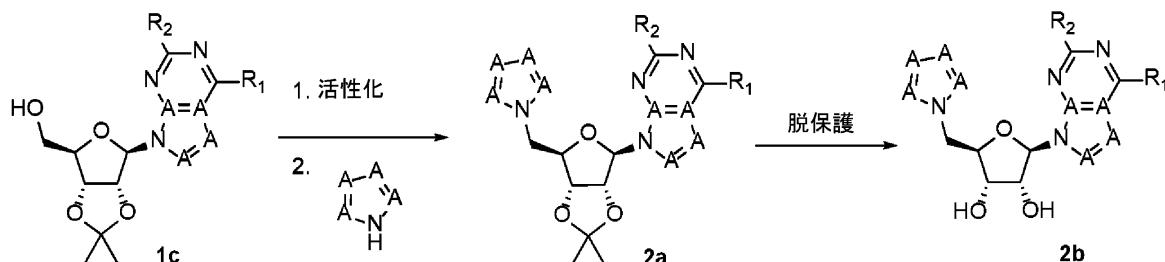
スキーム1:



スキーム 1において例示されるとおり、1aなどの適切に保護されたリボースは、
購入また合成することができる（J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 71
28 ~ 7135）。典型的には、(3aR, 6R, 6aR)-6-(((tert-ブチ
ルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d
][1,3]ジオキソール-4-オール(1a)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(DA
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；CCl₄およびHM
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、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、1b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、1b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。1bの第一級アルコールの脱保護を典型的には、T
BAFなどのフルオリド供給源で行って、1c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1dなどの化合物への酸化を典型的には、TEMP OおよびNaClO
₂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HC1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DIP E A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1dと同様の化合物を、ワインレブアミド1e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。1e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
ヤー (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、1f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。1fなどのアルキルおよ
びアリールケトンを、NaBH₄、LiBH₄、LiAlH₄、DIBALなどの還元試
薬を使用して、1g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。1fなどのアルキルおよびアリールケトンを、RuCl(p-シ
メン)[(R,R)-Ts-DPE N]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、1g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溶媒中で行い、室温で実行する。最後に、TFAまたは
希HC1などの酸で処理することによって、1gなどの化合物を脱保護して、1h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、1gまたは1h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、单一のジアステレオマーを得てよい。
【0195】

【化20】

スキーム2:



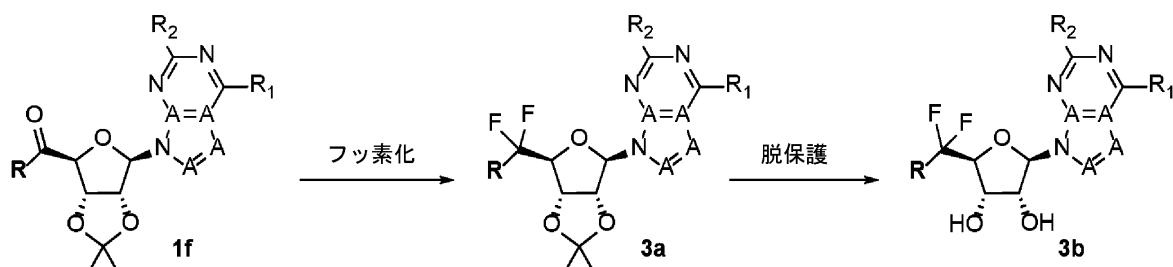
【0196】

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プ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などの標準的な技術によって精製してよい。

【0197】

【化21】

スキーム3:



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ールケトンを、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などの標準的な技術によって精製してよい。

【0198】

リキソース化合物のため的一般合成スキーム

【0199】

10

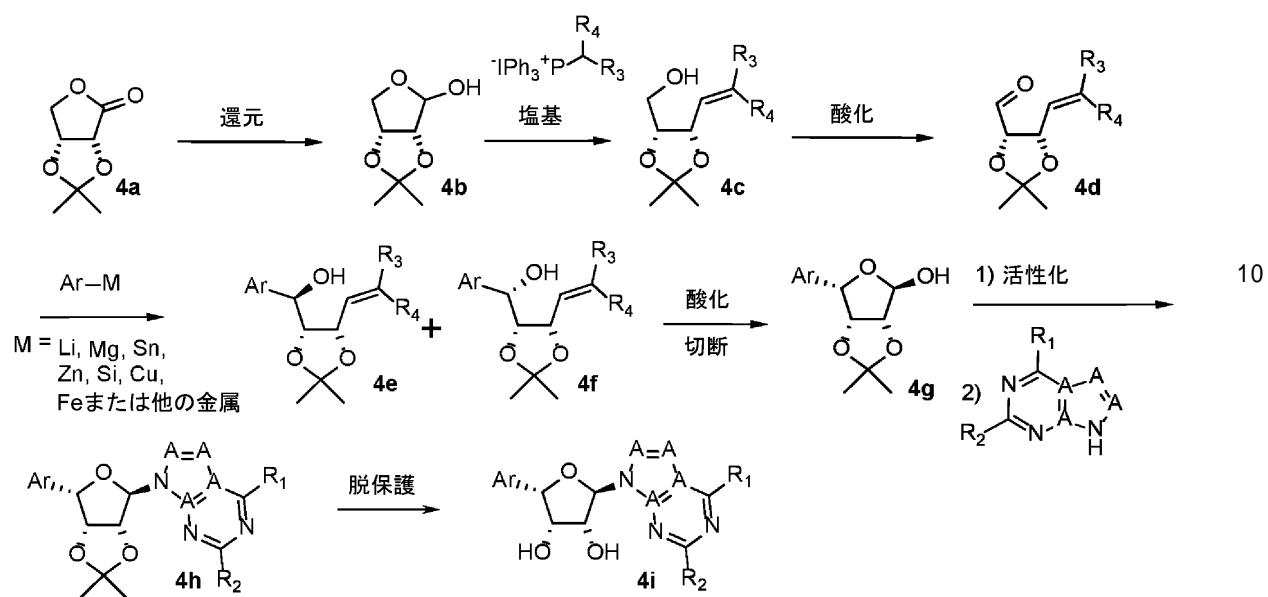
20

30

40

【化22】

スキーム4:



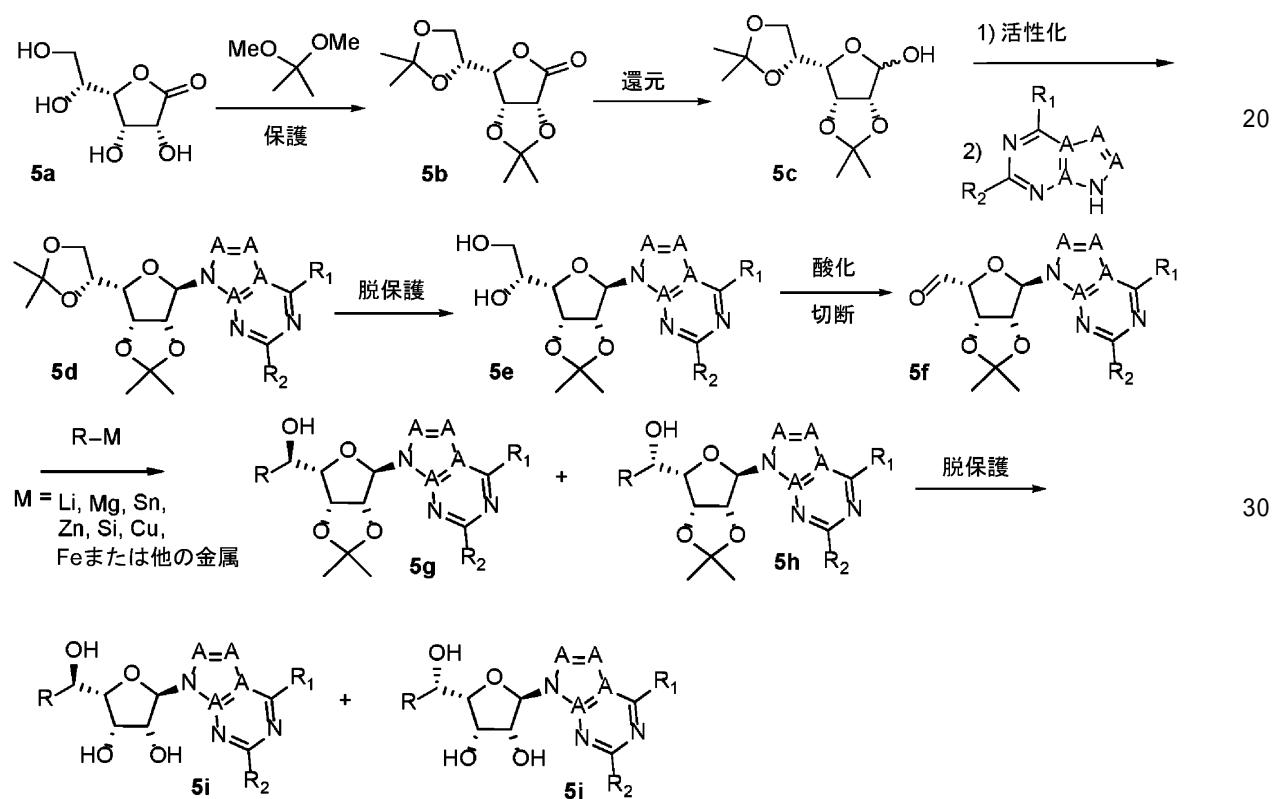
スキーム4において例示されているとおり、LiAlH₄、NaBH₄、LiBH₄、DIBALまたは同様の試薬などの還元試薬を使用して、4aなどのラクトン化合物を4bなどのラクトール化合物に変換することができる。典型的には、これらの反応を、DCM、THF、MeOH、EtOHなどの様々な溶媒中で、様々な温度で実行することができる (J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 3661~3672)。4bなどのラクトール化合物を、イソプロピルトリフェニルホスホニウムヨージドなどのアルキルホスホニウム塩およびブチルリチウム、水素化ナトリウム、リチウムヘキサメチルジシリルアミドまたは同様の塩基な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、0~80℃の範囲の温度で実行する。アリールグリニヤール (M = Mg)、アリールリチウム試薬、アリール銅塩、アリール亜鉛酸塩などのアリール金属試薬、さらには、他のオルガノ金属試薬を使用して、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、-78~60℃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または同様の溶媒などの溶媒中で、-78~0℃の範囲の温度で実行する。典型的には、化合物4gなどのラクトールを、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 (DATS) 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HMPt、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。ヌクレオシドまたは窒素含有複素環でのC1活性化ラクトールの置き換えを、

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5cなどのラクトールは購入するか、D-グロン酸ラクトン(5a)または(3R,4S,5S)-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(3H)-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HClなどの酸で処理することによって、5b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(Synthesis 2008, 22, 3682 ~ 3686)。LiAlH₄、NaBH₄、LiBH₄、DIBALまたは同様の試薬などの還元試薬を使用して、5bなどの保護ラクトン化合物を、5c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. Org. Chem. 1984, 49, 3994 ~ 4003)。5cなどのラクトールの活性化は、C

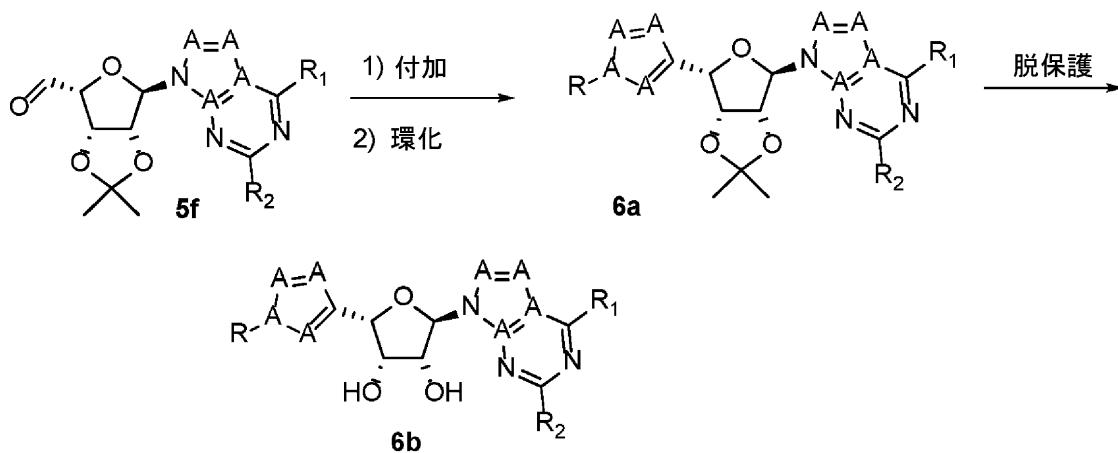
40

50

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(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HMPt、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-78~-20の範囲の低温で、トルエンなどの溶媒中で実行する。スクレオシドまたは窒素含有複素環でのC1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TDA-1などの塩基で行って、5d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、ス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、5d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。緩酢酸で処理することによって、5dなどの化合物を選択的に脱保護して、5e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穩やかな酸化剤で処理することによって、5eなどのジオール化合物を5f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、THF、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ヤール(M=Mg)、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、5fなどのアルデヒド化合物を、5gおよび5h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、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。TFAまたは希HClなどの酸で処理することによって、5gおよび5hなどの化合物を脱保護して、5iおよび5j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、5gおよび5hまたは5iおよび5j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。

【0201】
【化24】

スキーム6:



スキーム6において例示されているとおり、5fなどのアルデヒド化合物を、TOSMIC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

10

20

30

40

50

などの試薬で促進して、6 a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、5 fなどのアルデヒド化合物を、エチニルマグネシウムプロミドまたは同様の試薬などのアセチル系金属(acetyl inic 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、6 a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、6 aなどの化合物を脱保護して、6 b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、6 b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。

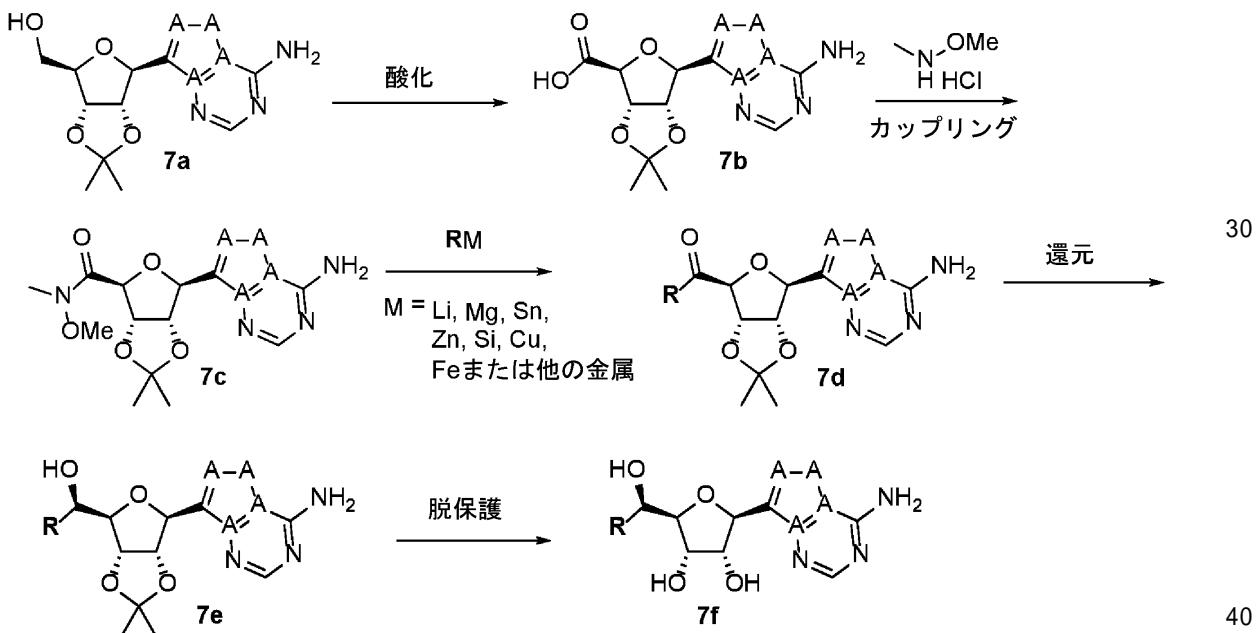
【0202】

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; US2012/77814A1, 2012)によって合成することができる7 a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、7 b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リルアミン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DIPPE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7 bと同様の化合物をワインレブアミド7 cなどの化合物に変換する。典型的には、こ

10

20

30

40

50

これらの反応を D M F または T H F などの溶媒中で行い、0 ~ 60 の範囲の温度で実行する。7 c 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ヤール (M = M g)、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、7 d 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 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、-78 ~ 60 の範囲の温度で実行する。 N a B H 4 、 L i B H 4 、 L i A l H 4 、 D I B A L などの還元試薬を使用して、7 d などのアルキルおよびアリールケトンを 7 e 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、 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。 R u C l (p - シメン) [(R , R) - T s - D P E N] およびギ酸ナトリウムなどのキラル還元条件 (J . O r g . C h e m 、 2 0 1 4 、 7 9 、 3 2 3 8 ~ 3 2 4 3) を使用して、7 d などのアルキルおよびアリールケトンを、7 e 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 E t O A c 溶媒中で行い、室温で実行する。最後に、 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、7 e などの化合物を脱保護して、7 f 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、7 e または 7 f 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 4 】

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、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 . G r e e n e (P r o t e c t i v e G r o u p s i n O r g a n i c S y n t h e s i s 、 A . W i l l e y - I n t e r s c i e n c e P u b l i c a t i o n 、 1 9 8 1) または P . J . K o c i e n s k i (P r o t e c t i n g g r o u p s 、 G e o r g T h i e m e V e r l a g 、 1 9 9 4) 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。

【 0 2 0 5 】

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。

【 0 2 0 6 】

次の略語を本明細書において使用することがある：

A c (アセチル) ; A c C l (塩化アセチル) ; A c O H または H O A c (酢酸) ; A c 2 O (無水酢酸) ; a q . (水性) ; B o c または b o c (t e r t - ブトキシカルボニル) ; c a . (約またはおよそ) ; C D C l 3 (重水素化クロロホルム) ; C H 2 C l 2 および / または D C M (ジクロロメタン) ; D A S T (ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド) ; D C E (ジクロロエタン) ; D E A (ジエチルアミン) ; D I B A L または D I B A L - H (ジイソブチルアルミニウムヒドリド) ; D I C (ジイソプロピルカルボジイミド) ; D I P E A またはヒューニッヒ塩基 (N , N - ジイソプロピルエチルアミン) ; D M A (ジメチルアセトアミド) ; D M F (ジメチルホルムアミド) ; D M E (エチレングリコール) ; D M P (デス - マーチンペルヨージナン) ; D M A P (4 - ジメチルアミノピリジン) ; D M S O (ジメチルスルホキシド) ; D M S O - d 6 (重水素化ジメチルスルホキシド) ; E D C または E D C I (1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド) ; E t (エチル) ; E t 3 N または T E A (トリエチルアミン)

; E t O H (エタノール) ; E t O A c (酢酸エチル) ; E t ₂ O (ジエチルエーテル) ; g または g m (グラム) ; H A T U (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 B T U (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fosファート) ; H M P T (トリス (ジメチルアミノ) ホスフィン) ; H P L C (高速液体クロマトグラフィー) ; H O B T (1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール) ; h または h r (適宜、時間) ; i B u (イソブチル) ; I P A (イソ - プロピルアルコール) ; i P r (イソプロピル) ; i P r O A c (酢酸イソプロピル) ; K H M D S (カリウムビス (トリメチルシリル) アミド) ; K O A c (酢酸カリウム) ; L C M S (液体クロマトグラフィー - 質量分析法) ; L i H M D S (リチウムビス (トリメチルシリル) アミド) ; M e (メチル) ; M e O H (メタノール) ; M e O D (重水素化メタノール) ; M e C N (アセトニトリル) ; m または m i n (適宜、分) ; m g (ミリグラム) ; M s (メチルスルホニル) ; M s C l (塩化メタンスルホニル) ; N (規定) ; N B S (N - ブロモスクシンイミド) ; N F S I (N - フルオロジベンゼンスルホンイミド) ; N M R (核磁気共鳴) ; n B u (n - ブチル) ; n B u L i (n - ブチルリチウム) ; n P r (n - プロピル) ; P d / C (炭素上のパラジウム) ; P d ₂ (d b a) ₃ (トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)) ; P d (d p p f) C l ₂ ([1 , 1 '] - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I)) ; P h (フェニル) ; P T S A または p T S A (p - トルエンスルホン酸) ; R t (保持時間) ; r t (室温) ; R u C l (p - シメン) [(R , R) - T s - D P E N] ([N - [(1 R , 2 R) - 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ニアミダト - 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 s e c (適宜、秒) ; S e l e c t f l u o r (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)) ; S E M (2 - トリメチルシリルエトキシメトキシ) ; S F C (超臨界流体クロマトグラフィー) ; S i - チオール (シリカ 1 - プロパンチオール) ; T 3 P (プロピルホスホン酸無水物) ; T B A F (テトラブチルアンモニウムフルオリド) ; T B D M S C l (t - ブチル - ジメチルシリルクロリド) ; T B M E または M T B E (t e r t - ブチルメチルエーテル) ; t - B u O H (2 - メチル - 2 - プロパノール、t e r t - ブタノールまたは t e r t - ブチルアルコール) ; T D A - 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) ; T E A 、 N E t ₃ または E t ₃ N (トリエチルアミン) ; T F A (トリフルオロ酢酸) ; T H F (テトラヒドロフラン) ; T H P (テトラヒドロピラン) ; T L C (薄層クロマトグラフィー) ; T M S (トリメチルシリル) ; T M S C l (トリメチルシリルクロリド) ; T M S C F ₃ (トリメチル (トリフルオロメチル) シラン) ; T o s または T o s (4 - トルエンスルホニル) ; T O S M I C (p - トルエンスルホニルメチルイソシアニド) ; U V (紫外線) 。 10

【 0 2 0 7 】

(実施例 1) (スキーーム A)

(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 (A - 8) 20

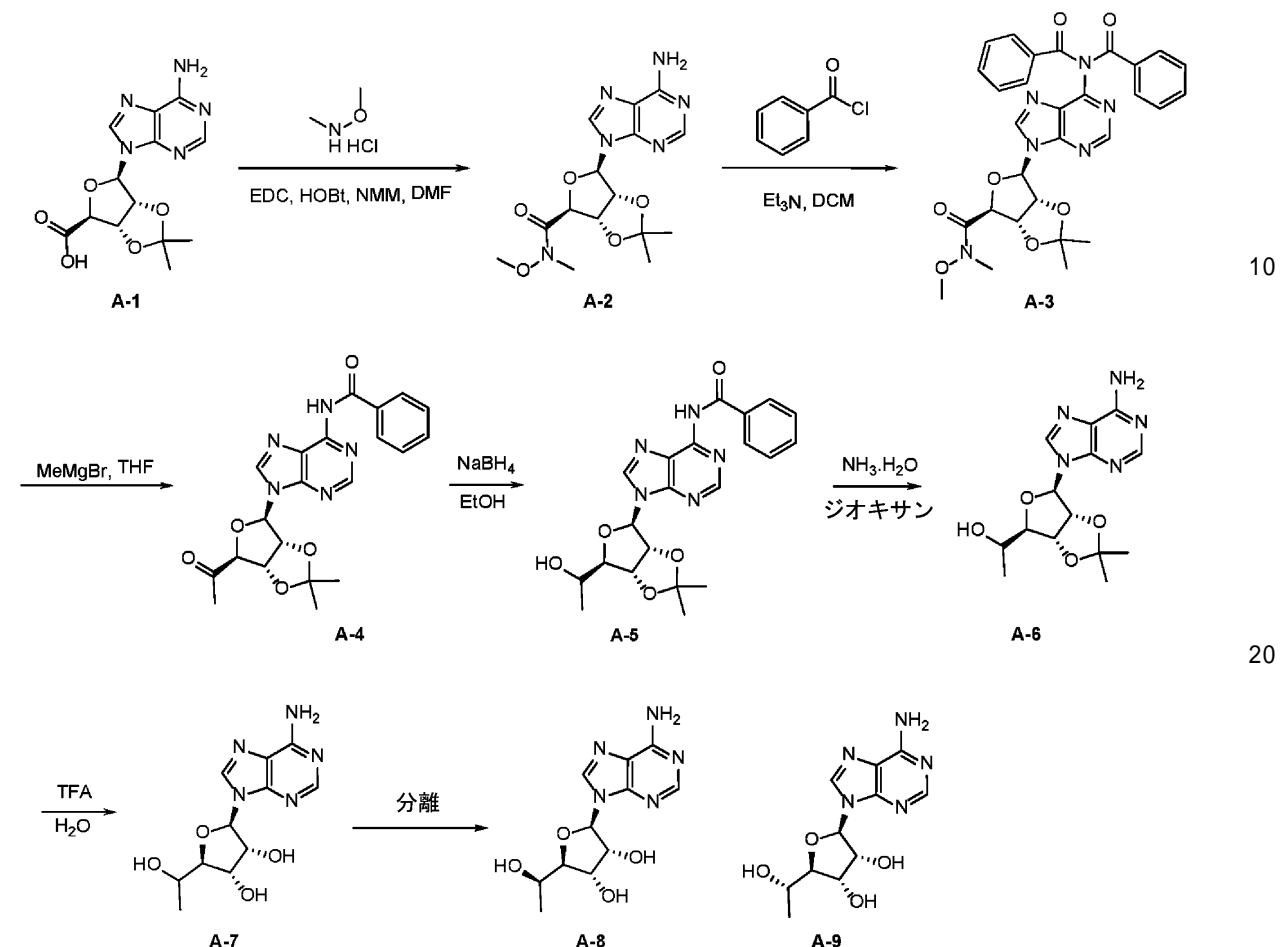
(実施例 2) (スキーーム A)

(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 (A - 9) 30

【 0 2 0 8 】

【化26】

スキームA



ステップ1：(3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-(6-アミノ-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(20mL)中のA-1(JACS、2007、13812-13813)(1000mg、3.1mmol)およびN,O-ジメチルヒドロキシリルアミンHC1(334mg、3.4mmol)の混合物に、N-メチルモルホリン(944mg、9.3mmol)を、続いて、EDC(776mg、4.0mmol)、HOBT(547mg、4.0mmol)を0で添加した。混合物を室温で終夜攪拌した。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(1.1g、97.0%)を白色の固体として得た。

【0209】

ステップ2：粗製の(3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-(6-(N-ベンゾイルベンズアミド)-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(50mL)中のA-2(1.2g、3.3mmol)の混合物に、塩化ベンゾイル(1.02g、7.2mmol)を0で滴下添加した。添加の後に、混合物を室温で3時間攪拌した。TLC(DCM/MeOH=10:1)は、B-2の30%が残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(500mg、3.6mmol)を添加した。混合物を室温で終夜攪拌した。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(1.5g、79.5%)を白色

40

50

の固体として得た。

【0210】

ステップ3：N - ((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 - ブリン - 6 - イル) ベンズアミド (A - 4) の合成

T H F (1 5 m L) 中の A - 3 (4 0 0 m g 、 0 . 7 0 m m o l) の攪拌溶液に、 M e M g B r (1 . 2 m L 、 T H F 中 3 M) を - 7 8 ° C で添加した。添加の後に、混合物を - 3 0 ° C で 3 0 分間攪拌し、 T L C (D C M / M e O H = 2 0 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を H 2 O (5 m L) によってクエンチし、 E t O A c (1 5 m L × 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 D C M : E t O A c = 1 % ~ 6 0 % によって精製して、 A - 4 (1 8 0 m g 、 6 0 . 9 %) を白色の固体として得た。LCMS:424.0(M+H)+

【0211】

ステップ4：N - ((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 - ブリン - 6 - イル) ベンズアミド (A - 5) の合成

E t O H 中の A - 4 (1 8 0 m g 、 0 . 4 2 m m o l) の溶液に、 N a B H 4 (3 2 . 2 m g 、 0 . 8 5 m m o l) を 0 ° C で添加した。混合物を 0 ° C で 1 時間攪拌した。T L C (D C M / M e O H = 2 0 : 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、 D C M / M e O H = 0 % ~ 4 % でフラッシュカラムによって精製して、 A - 5 (1 4 0 m g 、 7 7 . 4 %) を白色の固体として得た。

【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 - ブリン - 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 / N H 3 . H 2 O (1 m L / 1 m L) 中の A - 5 (1 4 0 m g 、 0 . 3 3 m m o l) の混合物を 9 0 ° C で、オートクレーブ内で 4 時間攪拌した。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。混合物を濃縮して、生成物を得、これを、 D C M / M e O H = 0 ~ 5 % でフラッシュカラムによって精製して、 A - 6 (9 4 m g 、 8 9 %) を白色の固体として得た。LCMS:343.8(M+Na)+

【0213】

ステップ6：(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (6 - アミノ - 9 H - ブリン - 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

T F A / H 2 O (1 m L / 1 m L) 中の A - 6 (9 0 m g 、 0 . 2 8 m m o l) の溶液を室温で 2 時間攪拌した。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。混合物を濃縮して、粗製の油状物を得、これを H 2 O 中に溶解させ、 E t O A c (1 m L × 2) で洗浄した。水相を凍結乾燥して、そのまま A - 7 (4 5 m g 、 5 7 %) を白色の固体として得た。LCMS:282.12(M+H)+

¹H NMR

(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：S F C C h i r a l p a k A D - 3 4 . 6 × 1 0 0 m m 3 u カラムを使用し、4 0 % M e O H 、1 2 0 バール、4 m L / 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 - ブリン - 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,

10

20

30

40

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 : (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

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)

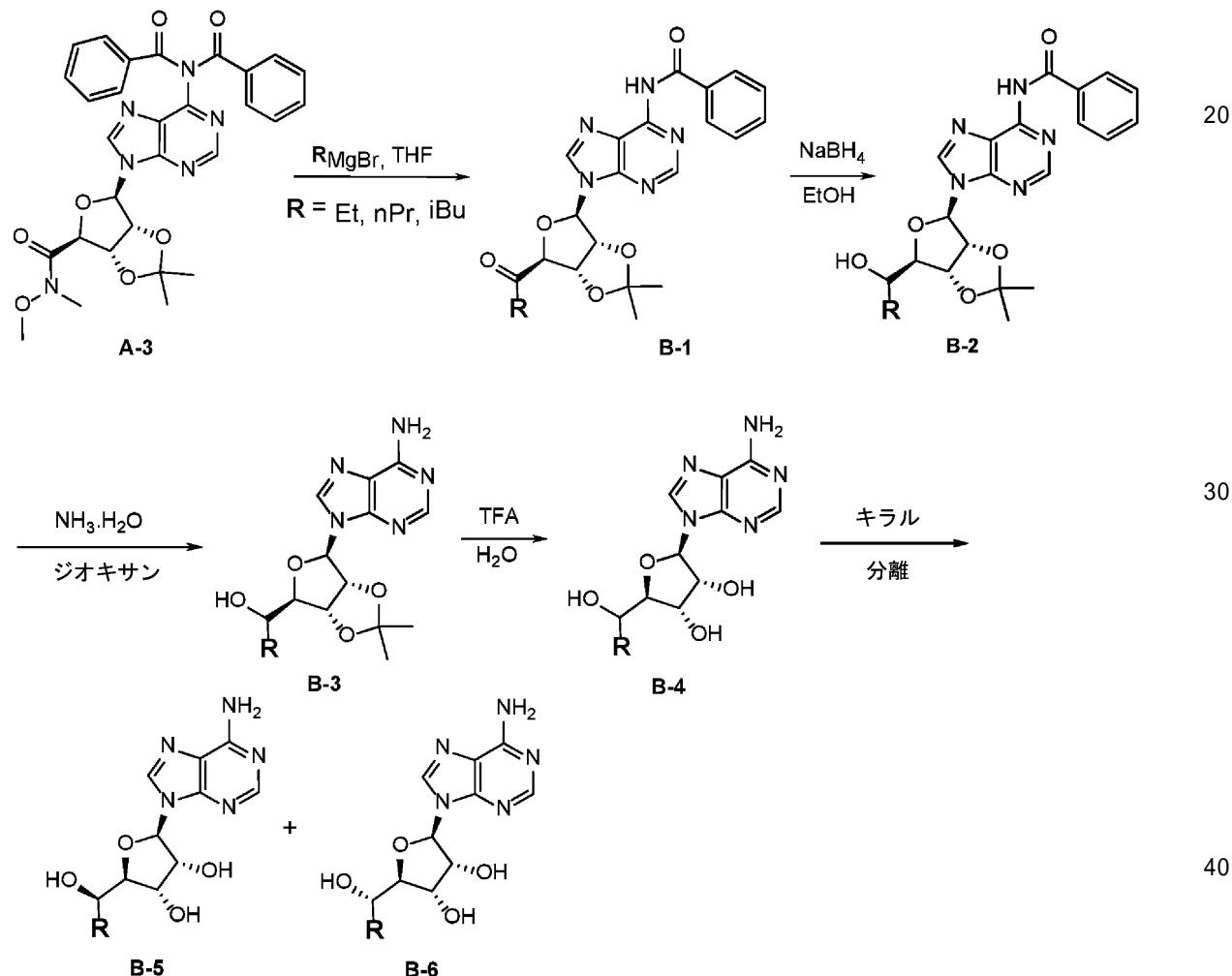
LCMS: 282.12 (M+H)+.

【0215】

(実施例3～8)(スキームB)

【0216】

【化27】



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ヤール試薬を用いて、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。

【0217】

【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	10
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	20
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	30
			¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d4) 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)	40
			¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d4) 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)	
			¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d4) 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)	

【0 2 1 8】

【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-d4) 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)	10
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-d4) 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)	20
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-d4) 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)	30 40

【0219】

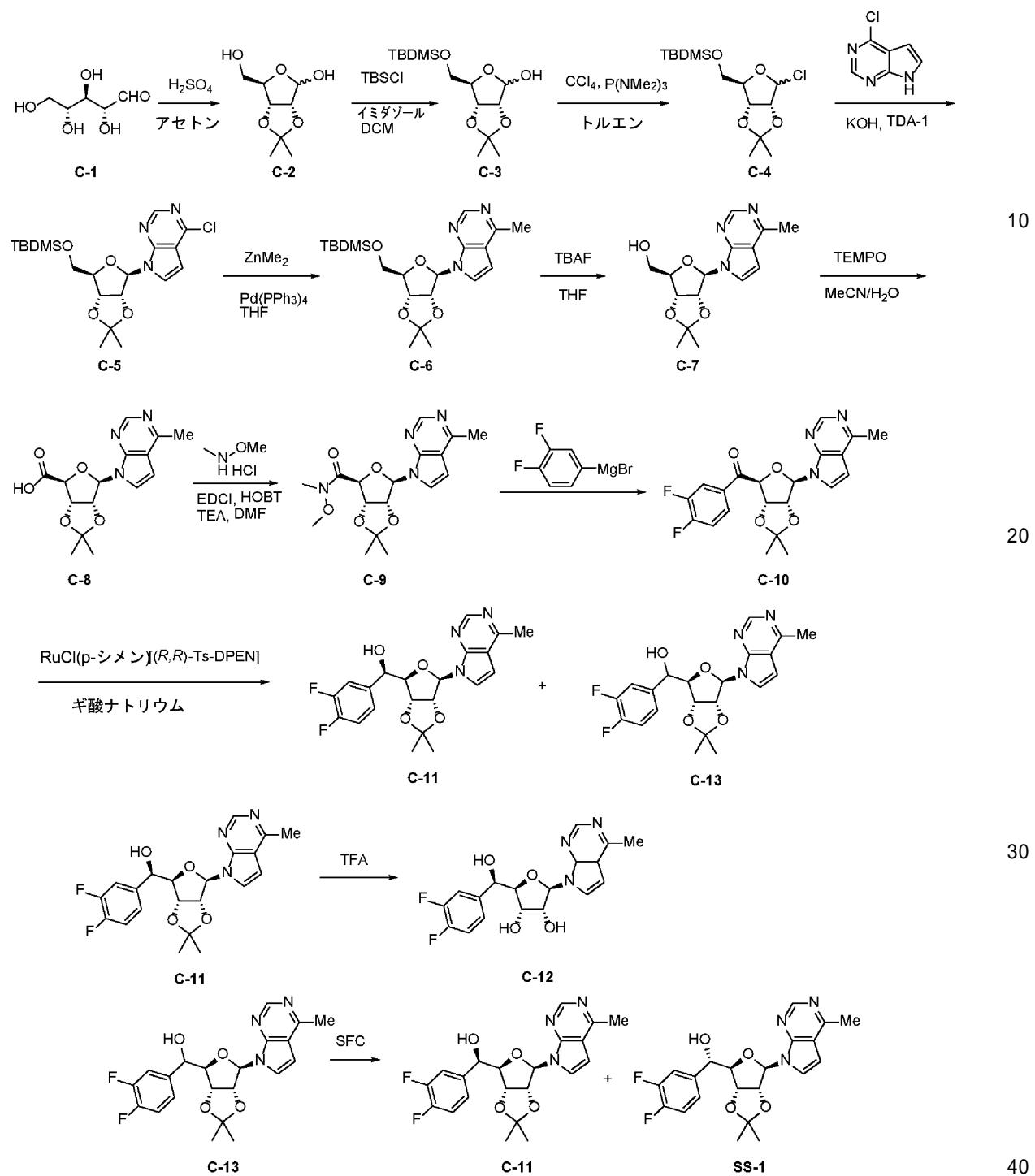
(実施例9) (スキームC)

(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[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】

【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(1500mL)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(150g, 999mmol)および濃 H_2SO_4 (9.8g, 5.33mL, 99.9mmol)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。 $NaHCO_3$ 120g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(210g, >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。

【0221】

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

CH_2Cl_2 (1500mL)中の粗製のC-2(210g、約990mmol)およびイミダゾール(94.7g、1.39mol)の溶液に、 CH_2Cl_2 (300mL)中のTBDMSCl(157g、1.04mol)の溶液を0~10で30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。TLC(石油エーテル/EtOAc=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(20時間)攪拌した。混合物を水(1500mL)に注ぎ入れ、分離した。水層を CH_2Cl_2 (1000mL)で抽出した。合わせた有機物をブライン(500mL)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/EtOAc=50:1~20:1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(98g、32%)をやや黄色の油状物として得た。

【0222】

ステップ3：tert-ブチル(((3aR, 4R, 6aR)-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

$\text{P}(\text{NMe}_2)_3$ (61.3g、376mmol)を、無水トルエン(500mL)中の化合物C-3(88g、289mmol)および CCl_4 (66.7g、434mmol)の溶液に-30で滴下添加した。内部温度が-20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。TLC(石油エーテル/EtOAc=8:1)は、出発物質の約50%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(300mL)でクエンチし、分離した。黄色の有機層(約500mL)をブライン(200mL)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。

【0223】

ステップ4：7-(((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]ジオキソール-4-イル)-4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(C-5)の合成

無水トルエン(400mL)中の4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(44.4g、289mmol)および粉末化KOH(19.5g、347mmol)の懸濁液に、トリス[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]アミン(TDA-1)(46.7g、144mmol)を添加すると(懸濁液はほぼ透明になった)、内部温度は35に上昇した。トルエン(500mL)中の粗製のA-4(93.3g、288.9mmol)の溶液を、冷却せずに滴下添加した(内部温度35)。得られた溶液を室温(25)で20時間攪拌した。TLC(石油エーテル/EtOAc=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(300mL)によってクエンチした。過剰の4-クロロ-7H-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(200mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮乾固して、粗製のC-5(156g)を得た。残渣を石油エーテル/EtOAc=40:1~20:1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(49g、38.5%)を無色の油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 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)

【0224】

ステップ5：7-(((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-((tert-ブチルジメ

10

20

30

40

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-7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン(C-6)の合成

Pd(PPh₃)₄(5.15g、4.45mmol)を、無水THF(500mL)中のC-5(49g、111.36mmol)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1M溶液(557mL、557mmol)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度で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(1000mL)に慎重に注ぎ入れた。混合物をEtOAc(800mL×3)で抽出した。抽出物をブライン(500mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮して、粗製物(60g)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(37g、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)

【0225】

ステップ6：((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-ジメチル-6-(4-メチル-7H-ピロ口[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(370mL)中のC-6(37g、88.2mmol)の溶液に、THF中のTBAFの1M溶液(8.82mL、8.82mmol)を室温で添加した。混合物を室温(25度)で週末にわたって攪拌した。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。混合物を真空中で濃縮して、粗製物(40g)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(24.1g、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).

【0226】

ステップ7：(3aS,4S,6R,6aR)-2,2-ジメチル-6-(4-メチル-7H-ピロ口[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(66mL)中のC-7(24.1g、78.931mmol)の溶液に、H₂O(66mL)、TEMPO(9.64g、61.7mmol)およびPhI(OAc)₂(56.8g、150mmol)を少しづつ、冷却せずに室温(25度)で添加した。反応は発熱性であった。室温(25度)で5分間攪拌した後に、反応混合物の温度は65度に上昇した。混合物を、冷却せずにさらに10分間攪拌した。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度)で終夜放置した。液体を注ぎ出した。残渣をTBME(400mL)とすり混ぜた。固体を濾過し、真空中で乾燥し、化合物C-8(12g、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(100mL)で希釈し、TBME(50mL×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%、3.6g、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(300mL)中のC-8(11.4g, 35.702mmol)およびN, O-ジメチルヒドロキシリアルアミンHCl(5.22g, 53.6mmol)の懸濁液に、DIPSEA(13.8g, 107mmol)、HOBT(5.31g, 39.3mmol)およびEDC(7.53g, 39.3mmol)を10で添加した。DIPSEA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時間攪拌した。LCMSは、反応が完了し、清浄であることを示した。混合物を水(300mL)に注ぎ入れ、分離した。水層をCH₂Cl₂(100mL×3)で抽出した。抽出物をブライン(300mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮して、粗製物(13g)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(11g, 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(800mL)中のC-9(20.0g, 55.2mmol)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0.5M, 375mL, 188mmol)を5で添加した。得られた黄色の溶液を5で0.5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、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(500mL)に注ぎ入れ、EtOAc(1000mL)で抽出した。抽出物をブライン(500mL×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(27g, >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(1800mL)中の粗製のC-10(172g, 約377.5mmol)のやや黄色の溶液に、2.5Mギ酸ナトリウム水溶液(6040mL, 1.51mol)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](2.5g, 3.93mmol)を添加し、N₂を5分間吹き込んだ。

10

20

30

40

50

得られた黄色の混合物を 20 ℃ で週末にわたって攪拌した。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 時間攪拌した。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 分間攪拌した。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 × 2) で抽出した。抽出物をブライン (200 mL × 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)テトラヒドロフロ[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)

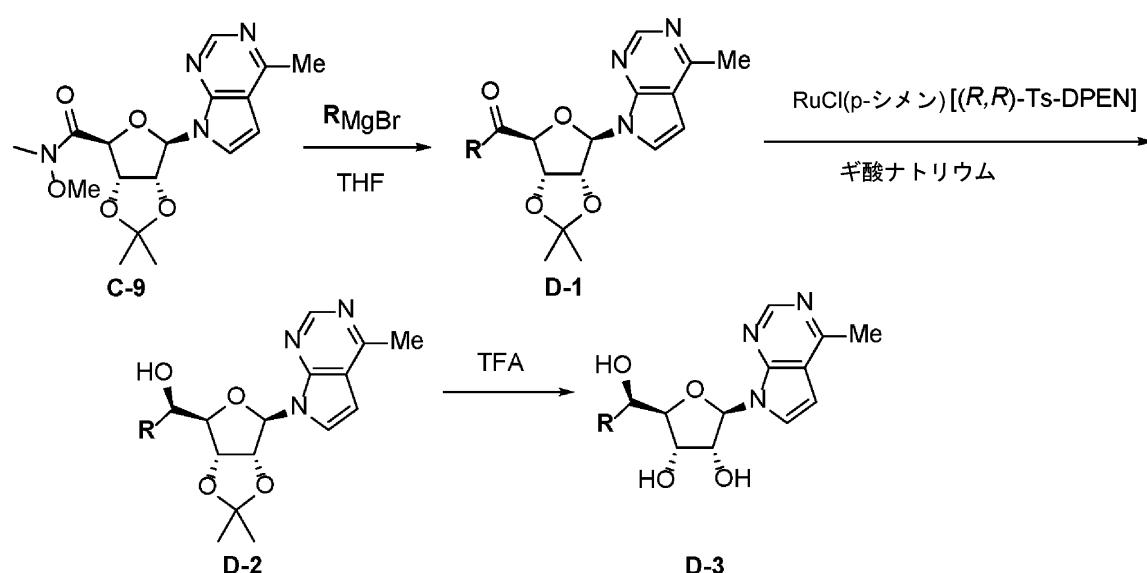
【0232】

(実施例 10 ~ 24)

【0233】

【化29】

スキームD



スキームDにおける実施例10～24の合成は、適切なグリニヤール試薬を用いて、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。

実施例10～11では、市販のグリニヤール試薬を使用した。

【0234】

【表 2 - 1】

実施例	構造	MW	IUPAC
10		374 [M+1]	(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 ¹ H 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)
11		394 [M+1]	(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 ¹ H 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)
12		390 [M+1]	(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 ¹ H 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)

【表 2 - 2】

13		385 [M+1]	<p>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</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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)</p>	10
14		386 [M+1]	<p>(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</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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)</p>	20
15		396 [M+1]	<p>(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</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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)</p>	30

【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, 1H), 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)

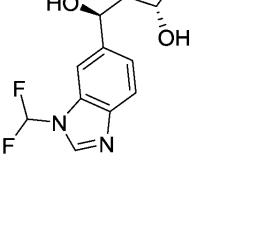
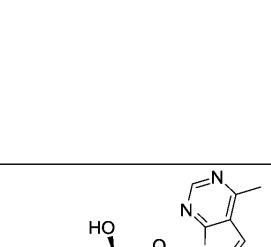
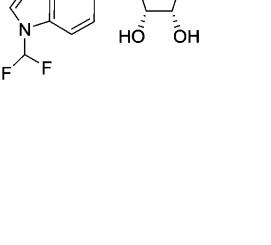
【 0 2 3 7 】

【表 2 - 4】

19		442 [M+23]	(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	10
			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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)	
20		420 [M+1]	(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	20
			¹ H 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)	
21		432 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(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	30
			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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)	40

【0238】

【表 2 - 5】

22		432 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-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 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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)
23		432 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-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 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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)
24		442 [M+23]	(2S,3S,4R,5R)-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-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 ^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)

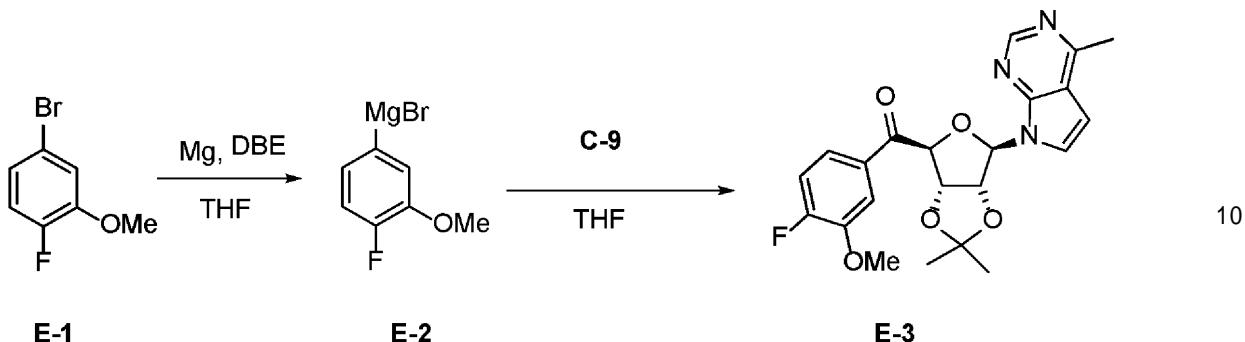
(0 2 3 9)

実施例 1-2 では、グリニヤ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。

【0240】

【化30】

スキーム E



((3aS, 4S, 6R, 6aR)-2,2-ジメチル-6-(4-メチル-7H-ピロ口[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)マグネシウムプロミド(E-2)の合成

精製Mg旋削物(593mg、24.4mmol)を無水THF(10mL)中に懸濁させた。5-ブロモ-2-フルオロアニソール(1g、4.877mmol)および1,2-ジブロモエタン(500mg、2.66mmol)を無水THF(10mL)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0.244M)の混合物をそのまま次のステップにおいて使用した。

【0241】

ステップ2：((3aS, 4S, 6R, 6aR)-2,2-ジメチル-6-(4-メチル-7H-ピロ口[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

無水THF(5mL)中の化合物C-9(200mg、0.552mmol)の溶液に、グリニャール試薬化合物E-2(THF中約0.244M、20mL、4.88mmol)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、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(40mL)に注ぎ入れ、EtOAc(20mL×2)で抽出した。抽出物をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮して、(600mg)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(113mg、47.9%)を無色のゴム状物として得た。

【0242】

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に、C-9との次の反応においてそのまま使用した。

【0243】

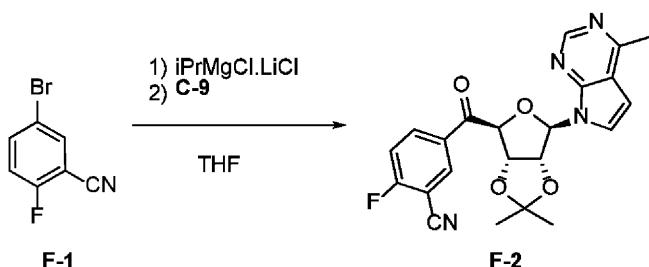
20

30

40

【化31】

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 - ピロ口 [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 - プロモ - 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 - PrMgCl . LiCl (1.69 mL, 2.2 mmol) を -60 度で添加した。得られた赤色の溶液を -60 度で 5 分間、次いで 0 度、 15 分間攪拌した。無水 THF (1.5 mL) 中の C - 9 (150 mg, 0.414 mmol) の溶液を 0 度で添加した。混合物を 0 度で 1 時間攪拌した。 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

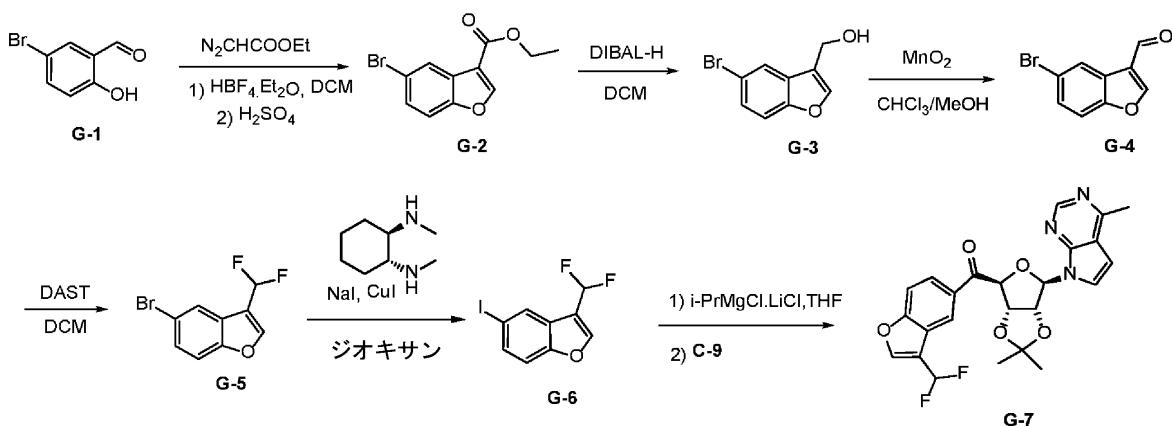
【0244】

実施例 21 では、アリールヨウ化物を調製し、対応するグリニヤ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に、 C - 9 と反応させた。

【0245】

【化32】

スキーム G



30

(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 - ピロ口 [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 - プロモベンゾフラン - 3 - カルボキシラート (G - 2) の合成

CH₂Cl₂ (20 mL) 中の 5 - プ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

40

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見た。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) を少しづつ添加した。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見た。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)

【0246】

ステップ2：(5-プロモベンゾフラン-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 1 M 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見た。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。

【0247】

ステップ3：5-プロモベンゾフラン-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見た。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。

【0248】

ステップ4：5-プロモ-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見た。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)

【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)

の混合物を Ar でバージした。得られた黄色の懸濁液を 110 °C で、密閉管内で、24 時間攪拌した。混合物を水 / NH₃ · H₂O (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 / NH₃ · H₂O (20 mL / 5 mL) で2回洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮して、粗製物 (1.4 g) を得た。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、G-6 (1200 mg, 101%) 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, CDCl₃) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.86 (t, 1H)

【0250】

10

ステップ6：(3-(ジフルオロメチル)ベンゾフラン-5-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 THF (2 mL) 中の G-6 (230 mg, 0.782 mmol) の溶液に、1.3 M i-PrMgCl · LiCl (0.722 mL, 0.939 mmol) を -60 °C で添加した。混合物を -30 °C で1時間攪拌した。混合物は、やや黄色に変化した。THF (1 mL) 中の化合物 C-9 (90 mg, 0.25 mmol) の溶液を反応混合物に添加した。混合物を -30 °C で30分間、次いで、0 °C で30分間攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc = 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 NH₄Cl 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、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 G-7 (100 mg, 86%) 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。

20

【0251】

実施例 14 ~ 20 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ヤールに変換し、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た。

30

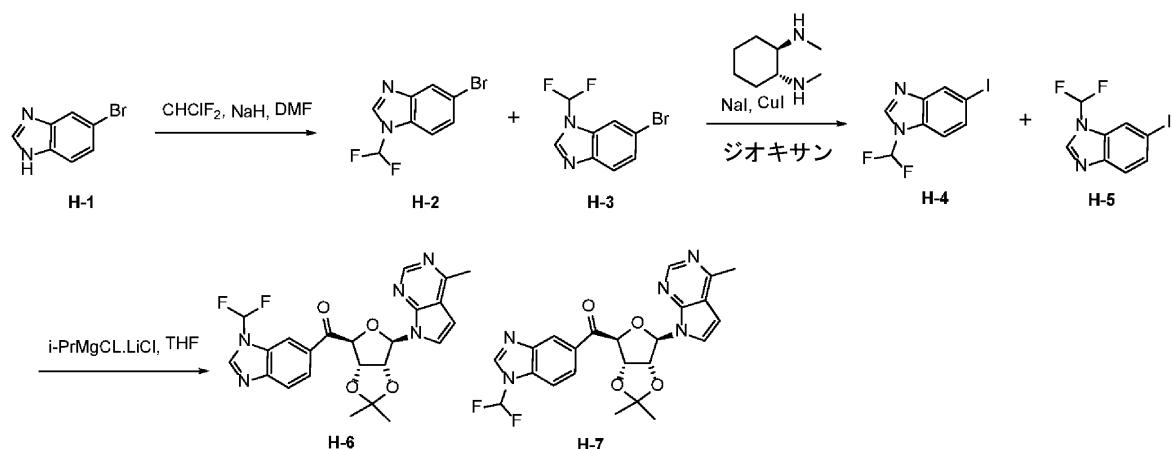
【0252】

実施例 22 および 23 では、スキーム Hにおいて示されているとおりに、アリールヨウ化物を調製し、対応するグリニヤール試薬を作製するために使用し、C-9 と反応させた。

【0253】

【化33】

スキーム H



40

50

ステップ1：5 - プロモ - 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 - プロモ - 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 D M F (8 0 m L) 中の 5 - プロモ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (5 0 0 0 m g, 2 5 . 3 8 m m o l) および K₂ C O₃ (1 4 g, 1 0 2 m m o l) の赤色の懸濁液に、C H C l F₂ を 9 0 °で 2 0 分間吹き込んだ。T L C (石油エーテル / E t O A c = 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、C H C l F₂ を 9 0 °でさらに 1 時間吹き込んだ。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、良好なスポットが形成したことを示した。混合物を水 (1 5 0 m L) に注ぎ入れ、T B M E (5 0 m L × 3) で抽出した。抽出物を N a₂ S O₄ 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 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 (B i o t a g e, 1 2 0 g カラム) によって精製して、化合物 H - 2 および H - 3 (5 g, 7 9 . 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。

【 0 2 5 4 】

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 (1 0 m L) 中の化合物 H - 2 および H - 3 (1 0 0 0 m g, 4 . 0 4 8 m m o l) 、N a I (1 . 8 2 g, 1 2 . 1 m m o l) 、C u I (7 7 . 1 m g, 0 . 4 0 5 m m o l) および t r a n s - N , N ' - デメチルシクロヘキサン (1 1 5 m g, 0 . 8 1 m m o l) 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 0 時間攪拌した。L C M S は、反応が完了し、清浄であることを示した。混合物を水 / N H₃ · H₂ O (5 0 m L / 1 0 m L) に注ぎ入れ、E t O A c (2 0 m L × 3) で抽出した。抽出物をブライン / N H₃ · H₂ O (2 0 m L / 5 m L) で 2 回洗浄し、N a₂ S O₄ 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、化合物 H - 4 および H - 5 (1 0 0 0 m g, 8 4 %) 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。

【 0 2 5 5 】

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 - ピロ口 [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 - ピロ口 [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 T H F (2 m L) 中の化合物 H - 4 および H - 5 (2 3 0 m g, 0 . 7 8 2 m m o l) の赤色の溶液に、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。赤色の混合物を - 3 0 °で 1 時間攪拌した。T H F (1 m L) 中に C - 9 (1 0 0 m g, 0 . 2 7 6 m m o l) を含有する溶液を添加した。混合物を - 3 0 °で 3 0 分間、次いで、0 °で 3 0 分間攪拌した。混合物を N H₄ C l 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 × 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、P E 中の E A 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 H - 6 および H - 7 (1 0 0 m g, 7 7 . 2 %) を無色のゴム状物として得た。この混合物を S F C によって精製して、化合物 G - 6 (1 3 m g) および化合物 G - 7 (5 3 m g) を得た。L C M S [M+1] 470

化合物 H - 6 : ¹H NMR (400 MHz, C D C l₃) ppm 8.54 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.50 (s, 1H), 1.35 (s, 1H), 1.20 (s, 1H), 1.05 (s, 1H), 0.90 (s, 1H), 0.75 (s, 1H), 0.60 (s, 1H), 0.45 (s, 1H), 0.30 (s, 1H), 0.15 (s, 1H), 0.00 (s, 1H), - 0.15 (s, 1H), - 0.30 (s, 1H), - 0.45 (s, 1H), - 0.60 (s, 1H), - 0.75 (s, 1H), - 0.90 (s, 1H), - 1.05 (s, 1H), - 1.20 (s, 1H), - 1.35 (s, 1H), - 1.50 (s, 1H), - 1.65 (s, 1H), - 1.80 (s, 1H), - 1.95 (s, 1H), - 2.10 (s, 1H), - 2.25 (s, 1H), - 2.40 (s, 1H), - 2.55 (s, 1H), - 2.70 (s, 1H), - 2.85 (s, 1H), - 3.00 (s, 1H), - 3.15 (s, 1H), - 3.30 (s, 1H), - 3.45 (s, 1H), - 3.60 (s, 1H), - 3.75 (s, 1H), - 3.90 (s, 1H), - 4.05 (s, 1H), - 4.20 (s, 1H), - 4.35 (s, 1H), - 4.50 (s, 1H), - 4.65 (s, 1H), - 4.80 (s, 1H), - 4.95 (s, 1H), - 5.10 (s, 1H), - 5.25 (s, 1H), - 5.40 (s, 1H), - 5.55 (s, 1H), - 5.70 (s, 1H), - 5.85 (s, 1H), - 6.00 (s, 1H), - 6.15 (s, 1H), - 6.30 (s, 1H), - 6.45 (s, 1H), - 6.60 (s, 1H), - 6.75 (s, 1H), - 6.90 (s, 1H), - 7.05 (s, 1H), - 7.20 (s, 1H), - 7.35 (s, 1H), - 7.50 (s, 1H), - 7.65 (s, 1H), - 7.82 (s, 1H), - 8.05 (s, 1H), - 8.23 (s, 1H), - 8.54 (s, 1H), - 9.00 (s, 1H), - 9.50 (s, 1H), - 10.00 (s, 1H), - 10.50 (s, 1H), - 11.00 (s, 1H), - 11.50 (s, 1H), - 12.00 (s, 1H), - 12.50 (s, 1H), - 13.00 (s, 1H), - 13.50 (s, 1H), - 14.00 (s, 1H), - 14.50 (s, 1H), - 15.00 (s, 1H), - 15.50 (s, 1H), - 16.00 (s, 1H), - 16.50 (s, 1H), - 17.00 (s, 1H), - 17.50 (s, 1H), - 18.00 (s, 1H), - 18.50 (s, 1H), - 19.00 (s, 1H), - 19.50 (s, 1H), - 20.00 (s, 1H), - 20.50 (s, 1H), - 21.00 (s, 1H), - 21.50 (s, 1H), - 22.00 (s, 1H), - 22.50 (s, 1H), - 23.00 (s, 1H), - 23.50 (s, 1H), - 24.00 (s, 1H), - 24.50 (s, 1H), - 25.00 (s, 1H), - 25.50 (s, 1H), - 26.00 (s, 1H), - 26.50 (s, 1H), - 27.00 (s, 1H), - 27.50 (s, 1H), - 28.00 (s, 1H), - 28.50 (s, 1H), - 29.00 (s, 1H), - 29.50 (s, 1H), - 30.00 (s, 1H), - 30.50 (s, 1H), - 31.00 (s, 1H), - 31.50 (s, 1H), - 32.00 (s, 1H), - 32.50 (s, 1H), - 33.00 (s, 1H), - 33.50 (s, 1H), - 34.00 (s, 1H), - 34.50 (s, 1H), - 35.00 (s, 1H), - 35.50 (s, 1H), - 36.00 (s, 1H), - 36.50 (s, 1H), - 37.00 (s, 1H), - 37.50 (s, 1H), - 38.00 (s, 1H), - 38.50 (s, 1H), - 39.00 (s, 1H), - 39.50 (s, 1H), - 40.00 (s, 1H), - 40.50 (s, 1H), - 41.00 (s, 1H), - 41.50 (s, 1H), - 42.00 (s, 1H), - 42.50 (s, 1H), - 43.00 (s, 1H), - 43.50 (s, 1H), - 44.00 (s, 1H), - 44.50 (s, 1H), - 45.00 (s, 1H), - 45.50 (s, 1H), - 46.00 (s, 1H), - 46.50 (s, 1H), - 47.00 (s, 1H), - 47.50 (s, 1H), - 48.00 (s, 1H), - 48.50 (s, 1H), - 49.00 (s, 1H), - 49.50 (s, 1H), - 50.00 (s, 1H), - 50.50 (s, 1H), - 51.00 (s, 1H), - 51.50 (s, 1H), - 52.00 (s, 1H), - 52.50 (s, 1H), - 53.00 (s, 1H), - 53.50 (s, 1H), - 54.00 (s, 1H), - 54.50 (s, 1H), - 55.00 (s, 1H), - 55.50 (s, 1H), - 56.00 (s, 1H), - 56.50 (s, 1H), - 57.00 (s, 1H), - 57.50 (s, 1H), - 58.00 (s, 1H), - 58.50 (s, 1H), - 59.00 (s, 1H), - 59.50 (s, 1H), - 60.00 (s, 1H), - 60.50 (s, 1H), - 61.00 (s, 1H), - 61.50 (s, 1H), - 62.00 (s, 1H), - 62.50 (s, 1H), - 63.00 (s, 1H), - 63.50 (s, 1H), - 64.00 (s, 1H), - 64.50 (s, 1H), - 65.00 (s, 1H), - 65.50 (s, 1H), - 66.00 (s, 1H), - 66.50 (s, 1H), - 67.00 (s, 1H), - 67.50 (s, 1H), - 68.00 (s, 1H), - 68.50 (s, 1H), - 69.00 (s, 1H), - 69.50 (s, 1H), - 70.00 (s, 1H), - 70.50 (s, 1H), - 71.00 (s, 1H), - 71.50 (s, 1H), - 72.00 (s, 1H), - 72.50 (s, 1H), - 73.00 (s, 1H), - 73.50 (s, 1H), - 74.00 (s, 1H), - 74.50 (s, 1H), - 75.00 (s, 1H), - 75.50 (s, 1H), - 76.00 (s, 1H), - 76.50 (s, 1H), - 77.00 (s, 1H), - 77.50 (s, 1H), - 78.00 (s, 1H), - 78.50 (s, 1H), - 79.00 (s, 1H), - 79.50 (s, 1H), - 80.00 (s, 1H), - 80.50 (s, 1H), - 81.00 (s, 1H), - 81.50 (s, 1H), - 82.00 (s, 1H), - 82.50 (s, 1H), - 83.00 (s, 1H), - 83.50 (s, 1H), - 84.00 (s, 1H), - 84.50 (s, 1H), - 85.00 (s, 1H), - 85.50 (s, 1H), - 86.00 (s, 1H), - 86.50 (s, 1H), - 87.00 (s, 1H), - 87.50 (s, 1H), - 88.00 (s, 1H), - 88.50 (s, 1H), - 89.00 (s, 1H), - 89.50 (s, 1H), - 90.00 (s, 1H), - 90.50 (s, 1H), - 91.00 (s, 1H), - 91.50 (s, 1H), - 92.00 (s, 1H), - 92.50 (s, 1H), - 93.00 (s, 1H), - 93.50 (s, 1H), - 94.00 (s, 1H), - 94.50 (s, 1H), - 95.00 (s, 1H), - 95.50 (s, 1H), - 96.00 (s, 1H), - 96.50 (s, 1H), - 97.00 (s, 1H), - 97.50 (s, 1H), - 98.00 (s, 1H), - 98.50 (s, 1H), - 99.00 (s, 1H), - 99.50 (s, 1H), - 100.00 (s, 1H), - 100.50 (s, 1H), - 101.00 (s, 1H), - 101.50 (s, 1H), - 102.00 (s, 1H), - 102.50 (s, 1H), - 103.00 (s, 1H), - 103.50 (s, 1H), - 104.00 (s, 1H), - 104.50 (s, 1H), - 105.00 (s, 1H), - 105.50 (s, 1H), - 106.00 (s, 1H), - 106.50 (s, 1H), - 107.00 (s, 1H), - 107.50 (s, 1H), - 108.00 (s, 1H), - 108.50 (s, 1H), - 109.00 (s, 1H), - 109.50 (s, 1H), - 110.00 (s, 1H), - 110.50 (s, 1H), - 111.00 (s, 1H), - 111.50 (s, 1H), - 112.00 (s, 1H), - 112.50 (s, 1H), - 113.00 (s, 1H), - 113.50 (s, 1H), - 114.00 (s, 1H), - 114.50 (s, 1H), - 115.00 (s, 1H), - 115.50 (s, 1H), - 116.00 (s, 1H), - 116.50 (s, 1H), - 117.00 (s, 1H), - 117.50 (s, 1H), - 118.00 (s, 1H), - 118.50 (s, 1H), - 119.00 (s, 1H), - 119.50 (s, 1H), - 120.00 (s, 1H), - 120.50 (s, 1H), - 121.00 (s, 1H), - 121.50 (s, 1H), - 122.00 (s, 1H), - 122.50 (s, 1H), - 123.00 (s, 1H), - 123.50 (s, 1H), - 124.00 (s, 1H), - 124.50 (s, 1H), - 125.00 (s, 1H), - 125.50 (s, 1H), - 126.00 (s, 1H), - 126.50 (s, 1H), - 127.00 (s, 1H), - 127.50 (s, 1H), - 128.00 (s, 1H), - 128.50 (s, 1H), - 129.00 (s, 1H), - 129.50 (s, 1H), - 130.00 (s, 1H), - 130.50 (s, 1H), - 131.00 (s, 1H), - 131.50 (s, 1H), - 132.00 (s, 1H), - 132.50 (s, 1H), - 133.00 (s, 1H), - 133.50 (s, 1H), - 134.00 (s, 1H), - 134.50 (s, 1H), - 135.00 (s, 1H), - 135.50 (s, 1H), - 136.00 (s, 1H), - 136.50 (s, 1H), - 137.00 (s, 1H), - 137.50 (s, 1H), - 138.00 (s, 1H), - 138.50 (s, 1H), - 139.00 (s, 1H), - 139.50 (s, 1H), - 140.00 (s, 1H), - 140.50 (s, 1H), - 141.00 (s, 1H), - 141.50 (s, 1H), - 142.00 (s, 1H), - 142.50 (s, 1H), - 143.00 (s, 1H), - 143.50 (s, 1H), - 144.00 (s, 1H), - 144.50 (s, 1H), - 145.00 (s, 1H), - 145.50 (s, 1H), - 146.00 (s, 1H), - 146.50 (s, 1H), - 147.00 (s, 1H), - 147.50 (s, 1H), - 148.00 (s, 1H), - 148.50 (s, 1H), - 149.00 (s, 1H), - 149.50 (s, 1H), - 150.00 (s, 1H), - 150.50 (s, 1H), - 151.00 (s, 1H), - 151.50 (s, 1H), - 152.00 (s, 1H), - 152.50 (s, 1H), - 153.00 (s, 1H), - 153.50 (s, 1H), - 154.00 (s, 1H), - 154.50 (s, 1H), - 155.00 (s, 1H), - 155.50 (s, 1H), - 156.00 (s, 1H), - 156.50 (s, 1H), - 157.00 (s, 1H), - 157.50 (s, 1H), - 158.00 (s, 1H), - 158.50 (s, 1H), - 159.00 (s, 1H), - 159.50 (s, 1H), - 160.00 (s, 1H), - 160.50 (s, 1H), - 161.00 (s, 1H), - 161.50 (s, 1H), - 162.00 (s, 1H), - 162.50 (s, 1H), - 163.00 (s, 1H), - 163.50 (s, 1H), - 164.00 (s, 1H), - 164.50 (s, 1H), - 165.00 (s, 1H), - 165.50 (s, 1H), - 166.00 (s, 1H), - 166.50 (s, 1H), - 167.00 (s, 1H), - 167.50 (s, 1H), - 168.00 (s, 1H), - 168.50 (s, 1H), - 169.00 (s, 1H), - 169.50 (s, 1H), - 170.00 (s, 1H), - 170.50 (s, 1H), - 171.00 (s, 1H), - 171.50 (s, 1H), - 172.00 (s, 1H), - 172.50 (s, 1H), - 173.00 (s, 1H), - 173.50 (s, 1H), - 174.00 (s, 1H), - 174.50 (s, 1H), - 175.00 (s, 1H), - 175.50 (s, 1H), - 176.00 (s, 1H), - 176.50 (s, 1H), - 177.00 (s, 1H), - 177.50 (s, 1H), - 178.00 (s, 1H), - 178.50 (s, 1H), - 179.00 (s, 1H), - 179.50 (s, 1H), - 180.00 (s, 1H), - 180.50 (s, 1H), - 181.00 (s, 1H), - 181.50 (s, 1H), - 182.00 (s, 1H), - 182.50 (s, 1H), - 183.00 (s, 1H), - 183.50 (s, 1H), - 184.00 (s, 1H), - 184.50 (s, 1H), - 185.00 (s, 1H), - 185.50 (s, 1H), - 186.00 (s, 1H), - 186.50 (s, 1H), - 187.00 (s, 1H), - 187.50 (s, 1H), - 188.00 (s, 1H), - 188.50 (s, 1H), - 189.00 (s, 1H), - 189.50 (s, 1H), - 190.00 (s, 1H), - 190.50 (s, 1H), - 191.00 (s, 1H), - 191.50 (s, 1H), - 192.00 (s, 1H), - 192.50 (s, 1H), - 193.00 (s, 1H), - 193.50 (s, 1H), - 194.00 (s, 1H), - 194.50 (s, 1H), - 195.00 (s, 1H), - 195.50 (s, 1H), - 196.00 (s, 1H), - 196.50 (s, 1H), - 197.00 (s, 1H), - 197.50 (s, 1H), - 198.00 (s, 1H), - 198.50 (s, 1H), - 199.00 (s, 1H), - 199.50 (s, 1H), - 200.00 (s, 1H), - 200.50 (s, 1H), - 201.00 (s, 1H), - 201.50 (s, 1H), - 202.00 (s, 1H), - 202.50 (s, 1H), - 203.00 (s, 1H), - 203.50 (s, 1H), - 204.00 (s, 1H), - 204.50 (s, 1H), - 205.00 (s, 1H), - 205.50 (s, 1H), - 206.00 (s, 1H), - 206.50 (s, 1H), - 207.00 (s, 1H), - 207.50 (s, 1H), - 208.00 (s, 1H), - 208.50 (s, 1H), - 209.00 (s, 1H), - 209.50 (s, 1H), - 210.00 (s, 1H), - 210.50 (s, 1H), - 211.00 (s, 1H), - 211.50 (s, 1H), - 212.00 (s, 1H), - 212.50 (s, 1H), - 213.00 (s, 1H), - 213.50 (s, 1H), - 214.00 (s, 1H), - 214.50 (s, 1H), - 215.00 (s, 1H), - 215.50 (s, 1H), - 216.00 (s, 1H), - 216.50 (s, 1H), - 217.00 (s, 1H), - 217.50 (s, 1H), - 218.00 (s, 1H), - 218.50 (s, 1H), - 219.00 (s, 1H), - 219.50 (s, 1H), - 220.00 (s, 1H), - 220.50 (s, 1H), - 221.00 (s, 1H), - 221.50 (s, 1H), - 222.00 (s, 1H), - 222.50 (s, 1H), - 223.00 (s, 1H), - 223.50 (s, 1H), - 224.00 (s, 1H), - 224.50 (s, 1H), - 225.00 (s, 1H), - 225.50 (s, 1H), - 226.00 (s, 1H), - 226.50 (s, 1H), - 227.00 (s, 1H), - 227.50 (s, 1H), - 228.00 (s, 1H), - 228.50 (s, 1H), - 229.00 (s, 1H), - 229.50 (s, 1H), - 230.00 (s, 1H), - 230.50 (s, 1H), - 231.00 (s, 1H), - 231.50 (s, 1H), - 232.00 (s, 1H), - 232.50 (s, 1H), - 233.00 (s, 1H), - 233.50 (s, 1H), - 234.00 (s, 1H), - 234.50 (s, 1H), - 235.00 (s, 1H), - 235.50 (s, 1H), - 236.00 (s, 1H), - 236.50 (s, 1H), - 237.00 (s, 1H), - 237.50 (s, 1H), - 238.00 (s, 1H), - 238.50 (s, 1H), - 239.00 (s, 1H), - 239.50 (s, 1H), - 240.00 (s, 1H), - 240.50 (s, 1H), - 241.00 (s, 1H), - 241.50 (s, 1H), - 242.00 (s, 1H), - 242.50 (s, 1H), - 243.00 (s, 1H), - 243.50 (s, 1H), - 244.00 (s, 1H), - 244.50 (s, 1H), - 245.00 (s, 1H), - 245.50 (s, 1H), - 246.00 (s, 1H), - 246.50 (s, 1H), - 247.00 (s, 1H), - 247.50 (s, 1H), - 248.00 (s, 1H), - 248.50 (s, 1H), - 249.00 (s, 1H), - 249.50 (s, 1H), - 250.00 (s, 1H), - 250.50 (s, 1H), - 251.00 (s, 1H), - 251.50 (s, 1H), - 252.00 (s, 1H), - 252.50 (s, 1H), - 253.00 (s, 1H), - 253.50 (s, 1H), - 254.00 (s, 1H), - 254.50 (s, 1H), - 255.00 (s, 1H), - 255.50 (s, 1H), - 256.00 (s, 1H), - 256.50 (s, 1H), - 257.00 (s, 1H), - 257.50 (s, 1H), - 258.00 (s, 1H), - 258.50 (s, 1H), - 259.00 (s, 1H), - 259.50 (s, 1H), - 260.00 (s, 1H), - 260.50 (s, 1H), - 261.00 (s, 1H), - 261.50 (s, 1H), - 262.00 (s, 1H), - 262.50 (s, 1H), - 263.

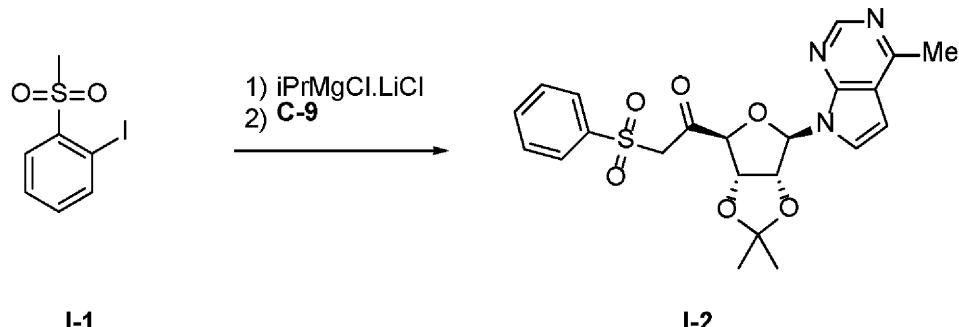
, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.47-7.18 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.42-6.39 (m, 2H), 5.79 (d, 1H), 5.52-5.49 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).
 化合物 H - 7 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 8.53 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.31-7.16 (m, 1H), 7.20 (d, 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。

【 0 2 5 6 】

【化 3 4】

スキーム I



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-PrMgCl·LiCl (1.48 mL、1.9 mmol) を -60 度添加した。混合物を -30 度で 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 度で 30 分間、次いで、0 度で 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 NH₄Cl 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 (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

【 0 2 5 7 】

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、(2S, 3S, 4R, 5R)-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-7H-ピロ[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。

[0 2 5 8]

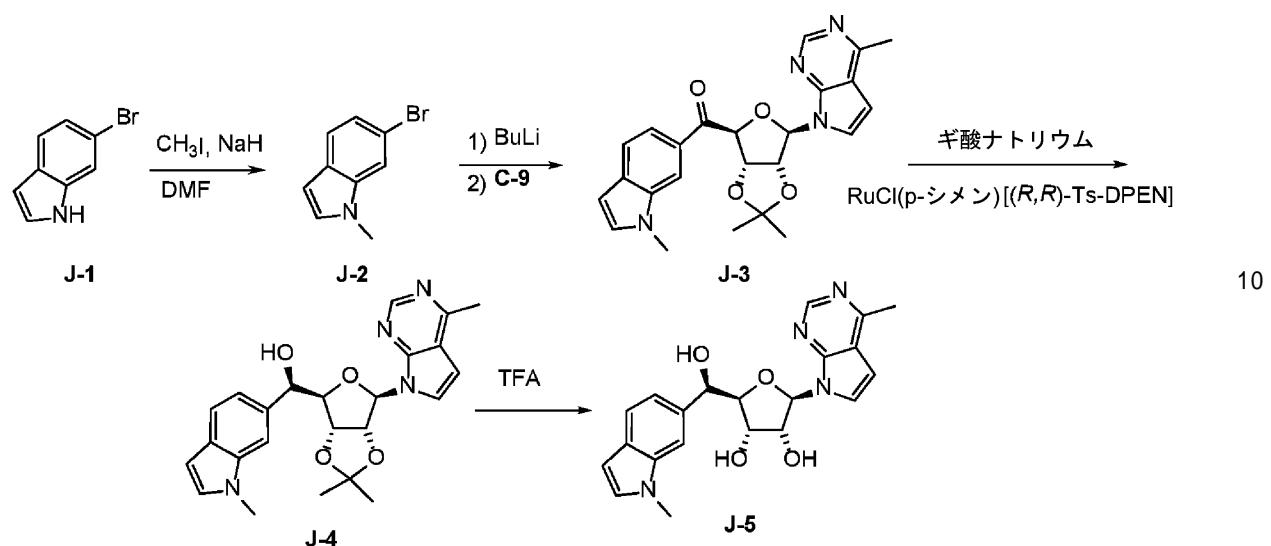
(実施例25) (スキム)

(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)

[0 2 5 9]

【化35】

スキームJ



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 (150 mL) 中の 60% NaH (3.61 g, 90.3 mmol) の懸濁液に、6 - ブロモインドール (11.8 g, 60.191 mmol) を 0 度で少しづつ添加した。注意：ガスが発生した。内部温度が 7 度に上昇した。混合物を 0 度に再冷却した。得られた赤色の懸濁液を、0 度で 3 時間攪拌した。CH₃I (3.26 g, 23 mmol) を 0 ~ 5 度で滴下添加した。反応懸濁液を室温 (25) で 2 時間攪拌した。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 (200 mL) に注ぎ入れ、石油エーテル (100 mL × 3) で抽出した。抽出物をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮乾固して、粗製物 (15 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、J - 2 (1.0 g, 79.1%) 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

【0260】

ステップ2：((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-ジメチル-6-(4-メチル-7H-ビロロ[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-1H-インドール-6-イル)メタノンの合成

無水THF (10 mL) 中の J - 2 (700 mg, 3.33 mmol) の無色の溶液に、2.5 M n-BuLi (1.5 mL, 3.8 mmol) を -60 ~ -55 度で 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 -65 度で 1 時間攪拌した。無水THF (2 mL) 中の化合物 C - 9 (220 mg, 0.607 mmol) の溶液を -65 度で 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、-65 度で 1 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。反応物を、NH₄Cl 水溶液 (10 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、粗製物 (1 g) 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 (10 g カラム) によって精製して、J - 3 (200 mg, 76.2%) を黄色のゴム状物として得た。LCMS [M+H] 433

30

【0261】

化合物 J - 3 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

40

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-d₆)

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)

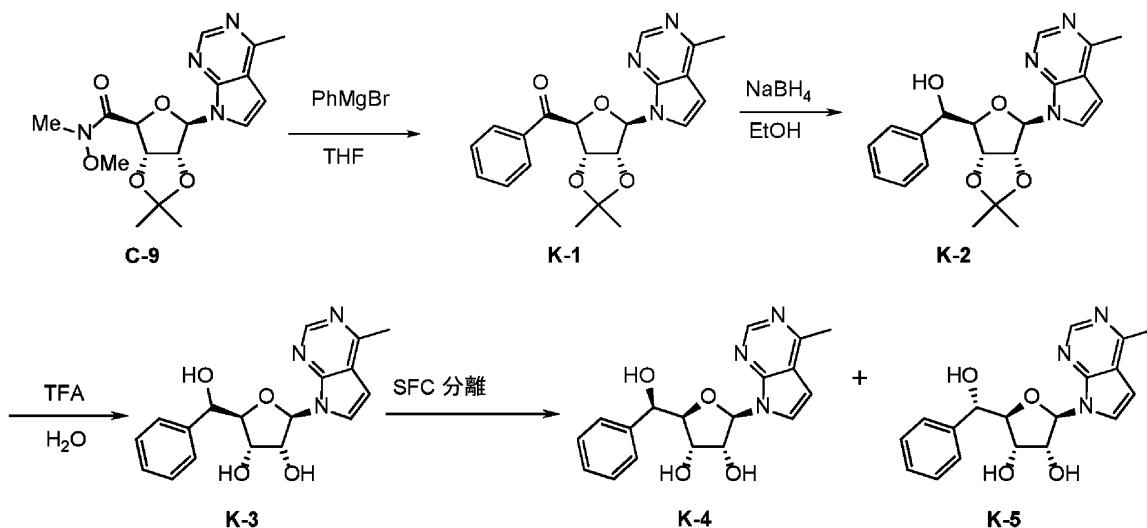
(実施例27)(スキームK)

(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】

【化36】

スキームK



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)(フェニル)メタノン(K-1)の合成

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時間攪拌した。TLC(石油エーテル/Et₂OAc=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、Et₂OAc(50mL×2)で抽出した。抽出物をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄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Et₂OAc 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。

40

50

【0264】

ステップ2：(S)-((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)(フェニル)メタノール(K-2)の合成
EtOH(5mL)中のK-1(90mg、0.25mmol)の溶液に、NaBH₄(40mg)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(100mg、>100%)を得、これをそのまま次のステップにおいて使用した。

【0265】

ステップ3および4：(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)および(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)の合成

H₂O(2mL)中のK-2(100mg、0.262mmol)の懸濁液に、TFA(2mL)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(40mL)に0で添加した。混合物をEtOAc(20mL×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(100mg)を得た。粗製のK-3をSFCによって精製して、K-4(10mg、12%)およびK-5(58mg、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)

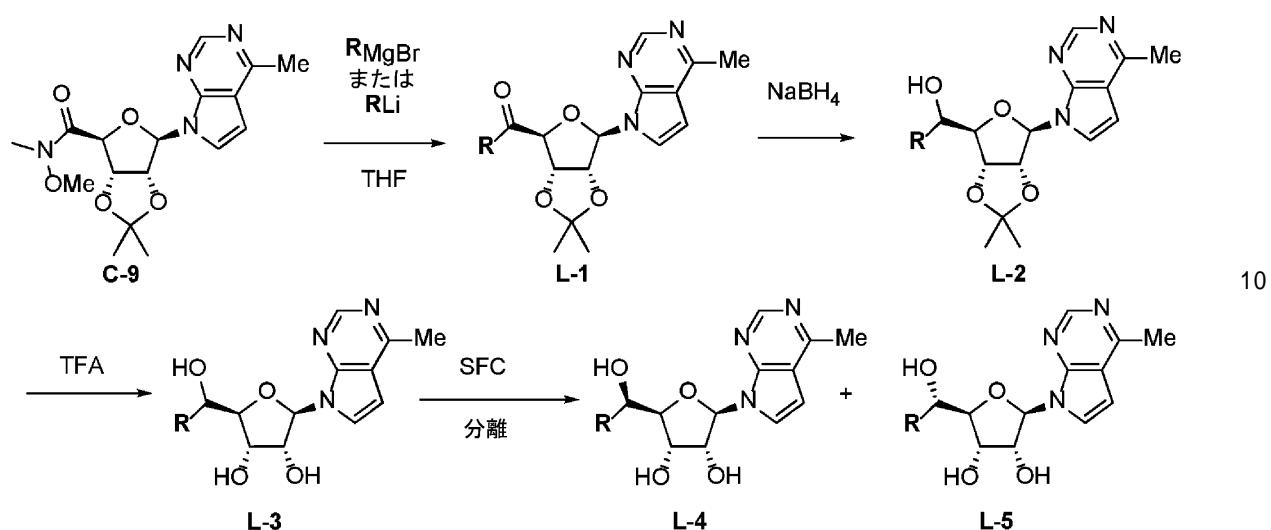
【0266】

(実施例28～43)

【0267】

【化37】

スキーム L



スキーム L における実施例 28～55 の合成は、適切なグリニヤール試薬を用いて、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、市販のグリニヤール試薬を使用した。

【0268】

20

【表3-1】

28 R = Bn (L-4)		356 [M+1]	(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 ¹ H 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)
29 R = Bn (L-5)		356 [M+1]	(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 ¹ H 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)
30 R = PhCH₂CH₂ (L-4)		392 [M+23]	(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 ¹ H 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)

【0269】

【表3-2】

31 R = PhCH₂CH₂ (L-4)		392 [M+23]	(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 ¹ H 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)	10
32 R = 3-Cl- Ph (L-4)		376 [M+1]	(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 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 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)	20
33 R = 3-Cl- Ph (L-5)		376 [M+1]	(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 ¹ H 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)	30 40

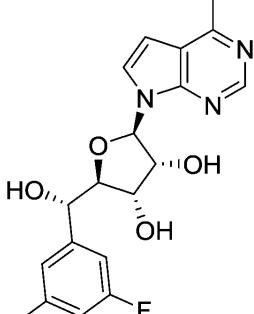
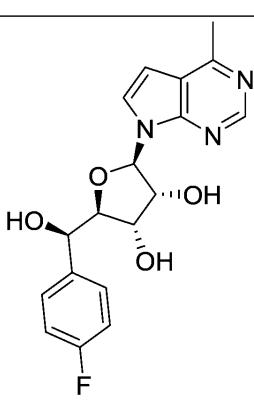
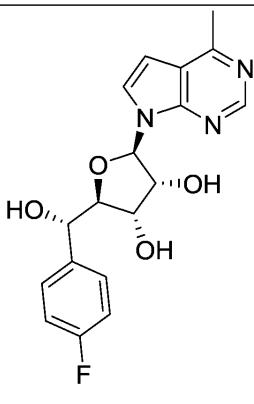
【0270】

【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)	10
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)	20
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)	30

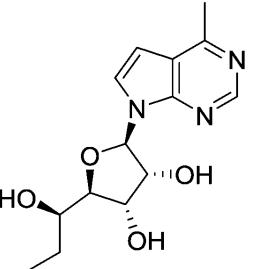
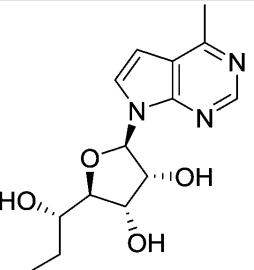
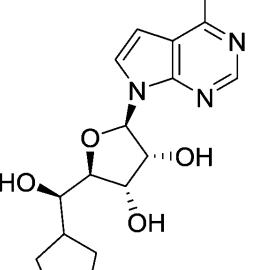
【0271】

【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-ピロ口[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, 1H), 4.29 (br, 1H), 2.75 (s, 3H)	10
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-ピロ口[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)	20
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-ピロ口[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, 1H), 4.65-4.64 (m, 1H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.27-4.26 (m, 1H), 2.75 (s, 3H)	30

【0272】

【表 3 - 5】

40 R = Et (L-4)		294 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-ヒドロキシプロピル)-5-(4-メチル-7H-ピラゾロ[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), 7.67 (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)	10
41 R = Et (L-5)		294 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-5-(4-メチル-7H-ピラゾロ[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), 7.78 (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).	20
42 R = シクロ ペンチル (L-4)		334 [M+1]	(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-ピラゾロ[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 8.73 (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, 3 H), 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)	30

【 0 2 7 3 】

【表 3 - 6】

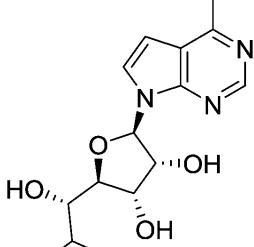
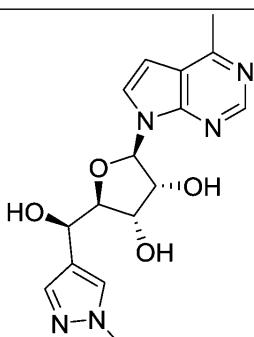
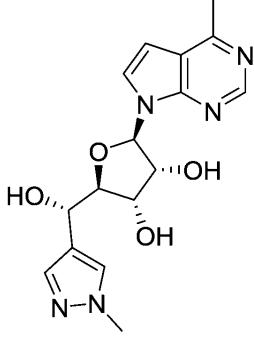
43 R = シクロ ペンチル (L-5)		334 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-シクロペンチル(ヒドロキシ)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール ¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 4.31-4.30 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.11-2.09 (m, 1H), 1.92-1.91 (m, 1H), 1.74-1.44 (m, 6H), 1.30-1.26 (m, 1H)
44 R = Me (L-4)		280 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-ヒドロキシエチル)-5-(4-メチル-7H-ピロ口[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), 7.77-7.76 (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)
45 R = Me (L-5)		280 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5-(4-メチル-7H-ピロ口[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 8.55 (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)

【表3-7】

46 R = シクロ プロピル (L-4)		306 [M+1]	(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 ¹ H 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)	10
47 R = シクロ プロピル (L-5)		306 [M+1]	(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 ¹ H 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).	20
48 R = イソブ ロピル (L-4)		308 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-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 8.66 (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)	30

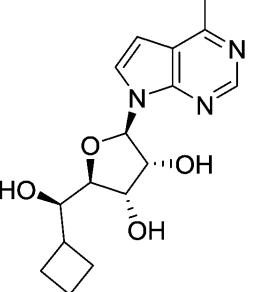
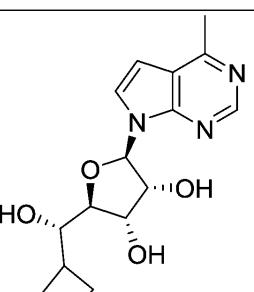
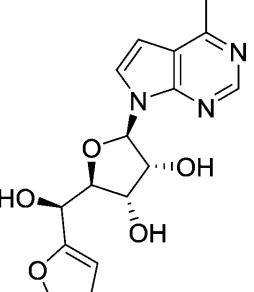
【0275】

【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[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, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.07 (d, 3H), 0.96 (d, 3H)	10
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[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, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)	20
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[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, 1H), 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)	30 40

【0276】

【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-ピロ口[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)	10
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-ピロ口[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, 1 H), 2.75 (s, 3H), 2.54-2.52 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 6H)	20
54 R = 2-フラ 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-ピロ口[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, 1 H), 4.97 (d, 1H), 4.78-4.75 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 2.76 (s, 3H)	30

【0277】

【表 3 - 10】

55 R = 2-フラ ン (L-5)		354 [M+23]	<p>(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-ピロ口[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), 7.68 (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)</p>	10
------------------------------	--	---------------	--	----

【0278】

実施例 50 ~ 53 では、スキーム E のステップ 1 (実施例 12) 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 NaBH₄ での還元、TFA での脱保護、および最後の SFC によるキラル分離を、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 50、51、52 および 53 を得た。

【0279】

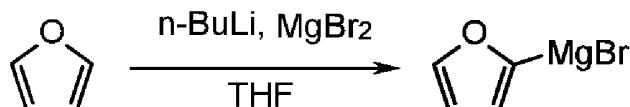
(実施例 54 および 55)

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。

【0280】

【化 38】

スキーム M



ステップ 1 : フラン - 2 - イルマグネシウムプロミドの合成

無水 THF (5 mL) 中のフラン (0.4 mL、5.52 mmol) の溶液に、2.5 M n - BuLi (2.21 mL、5.52 mmol) を 0° で添加した。混合物を 0° で 30 分間攪拌した。MgBr₂ (1.3 g、7.06 mmol) を一度に添加した。温度が 15° に上昇した。混合物を 0° で 20 分間攪拌すると、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。

【0281】

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 NaBH₄ での還元、TFA での脱保護および最後の SFC によるキラル分離を行って、最終化合物実施例 54 および 55 を得た。

【0282】

(実施例 56) (スキーム N)

(2R, 3R, 4S, 5S) - 2 - (4 - メチル - 7H - ピロ口 [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 57) (スキーム N)

10

20

30

40

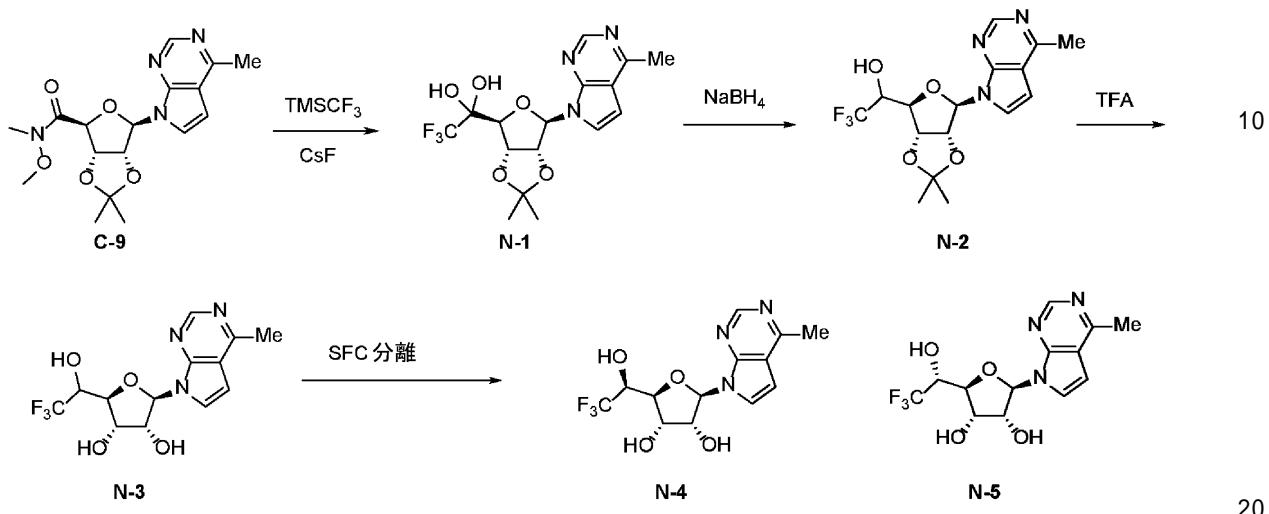
50

(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(21.8mg、0.143mmol)を、N₂でバージされた乾燥反応容器に添加した。トルエン(1.43mL)中のC-9(260mg、0.717mmol)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(408mg、2.87mmol)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時間搅拌した。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(2mL)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時間搅拌した。混合物をKHSO₄水溶液(100mg/10mL)に添加した。混合物をEtOAc(15mL×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(150mg、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(150mg、0.385mmol)をエタノール(5mL)に溶解させた。NaBH₄(79.2mg、1.93mmol)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時間搅拌した。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(10mL×2)および水(10mL)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(120mg、83.4%)を得た。

【0285】

30

40

50

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(10mL)中のN-2(120mg, 0.321mmol)の懸濁液に、TFA(5mL)を0で添加した。得られた薄黄色の溶液を25で1時間攪拌した。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(5mL)に0で添加した(反応物のpHは7~9になった)。混合物をEtOAc(20mL×3)で抽出した。抽出物をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮して、粗製の生成物(120mg)を得、これを、DCM/MeOH 0%~10%で溶離するBiotopeによって精製して、N-3(60mg, 56%)を得た。

【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(6.9mg, 12.8%)を白色の固体として、かつN-5(8.9mg, 16.6%)を白色の固体として得た。SFC条件：カラム、AD(250×30mm 5μm)；移動相：20%EtOH+NH₃H₂O、60mL/分、220nm、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

(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】

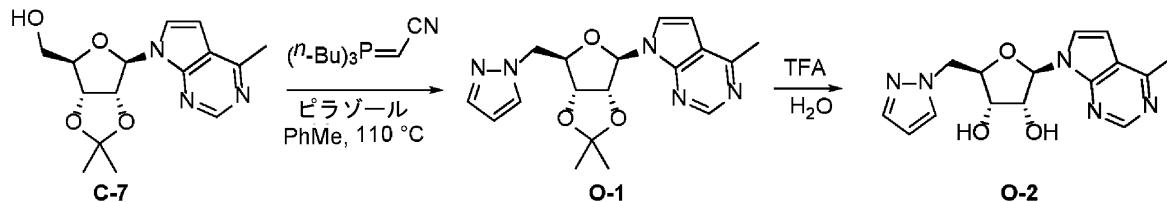
(実施例58)(スキームO)

(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



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(O-1)の合成

アルゴン流下で冷却し、かつ磁気攪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(49.1mg, 0.721mmol)を添加した。バイアルをテフロ

10

30

40

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 (17.4 mg, 0.721 mmol) を添加した。バイアルを加熱ブロックに入れ、90 °C で16時間攪拌した。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、Biottage、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). 10

[0 2 8 9]

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-ピロ口[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

磁気攪拌棒を備え、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分間攪拌した。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YmorrSpher 4-ピリジン150×21.2 mmカラム、3%/分、100バール、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).

[0 2 9 0]

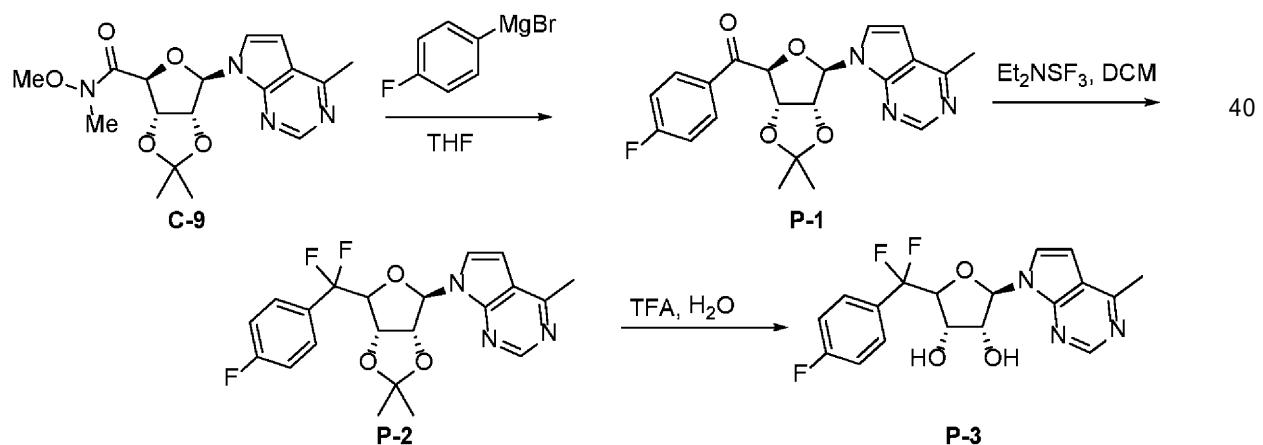
(実施例 5.9) (スキム P)

(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)

[0 2 9 1]

【化 4 1】

スキーム P



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

- 7 H - ピロ口 [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) マグネシウムプロミド (2 4 . 3 m L , 2 4 . 3 m m o l) を 0 度で添加した。得られた黄色の懸濁液を、 0 度で 0 . 5 時間攪拌した。 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 1 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 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

【 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 - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン (P - 2) の合成

磁気攪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 時間攪拌した。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 (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 .

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

【 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 - ピロ口 [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

磁気攪拌棒を備え、 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 時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮した。残渣をメタノール (5 m L) 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 (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 1 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 バール、 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 , D M S O - d 6) ppm 2.65 (s , 3 H) 4.36 (b r . s . , 1 H) 4.39

- 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 , D M S O - d 6) 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 】

10

20

30

40

50

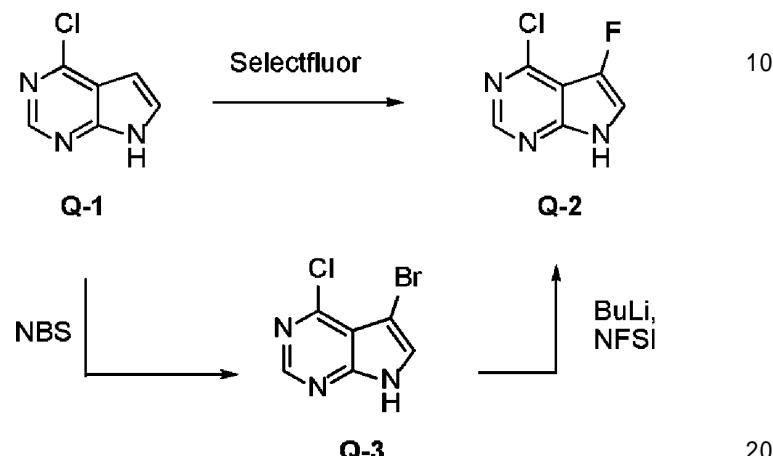
(実施例 60) (スキーム R)

(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)-(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-7H-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-7H-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 度で 16 時間攪拌した。(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。TLIC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH} = 20 : 1$) 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 × 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。合わせて 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, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) 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-7H-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 時間攪拌した。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ൻ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-7H-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, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) ppm 12.96 (br. s., 1H), 8.62 (s, 1H), 7.94 (s, 1H)

【0297】

30

40

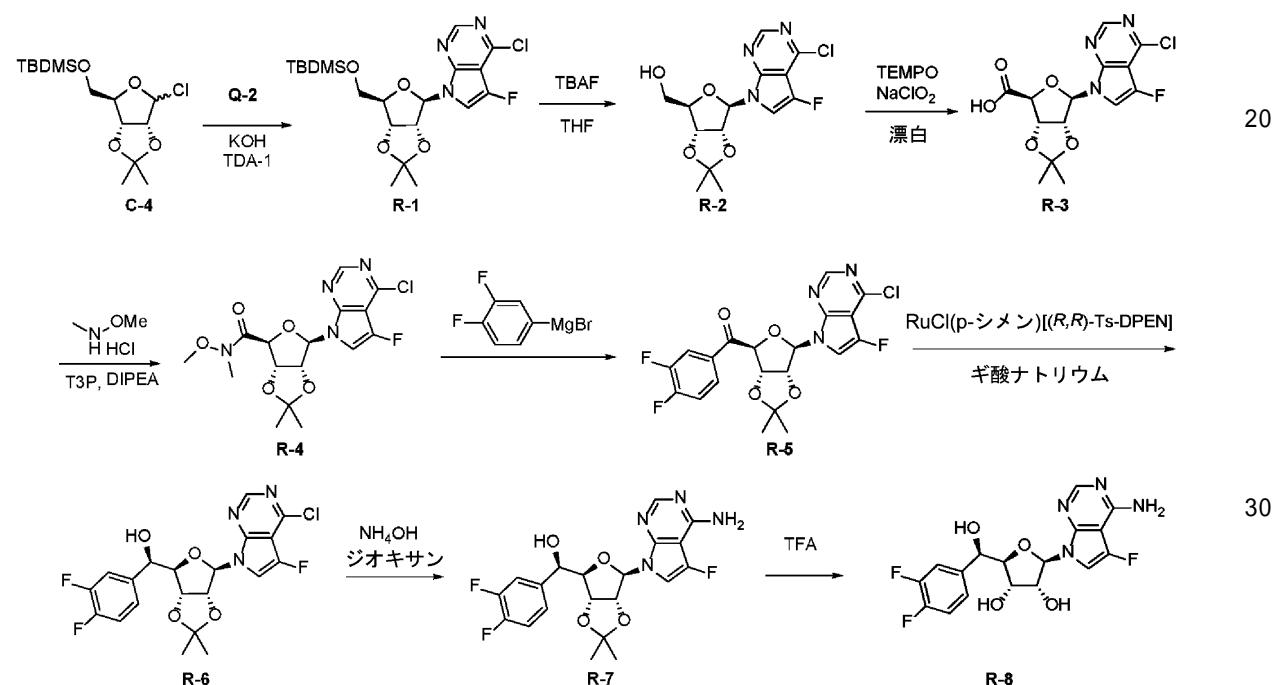
50

ステップ2：ドライアイスアセトン浴内で冷却したT H F (1 0 m L、0 . 2 M) 中の5 - ブロモ - 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (Q - 3) (4 6 5 m g、2 m m o l) の溶液に、B u L i (2 . 6 2 m L、4 . 2 0 m m o l 、1 . 6 M) を滴下添加した。混合物を添加して、- 7 8 で2 0 分間攪拌した。反応混合物は粘稠性の懸濁液になった。T H F (2 m L、0 . 2 M) 中のA c c u f l u o r (N F S I) (7 5 7 m g、2 . 4 m m o l) 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1 6 時間ゆっくり加温した。L C M S 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。E t O A c をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、油状物に濃縮した。物質を、カラムクロマトグラフィーによって、0 ~ 1 0 0 % E t O A c / ヘプタンで溶離するI S C O カラム上で精製して、純度7 5 % 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)

【0 2 9 8】

【化43】

スキームR



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 - クロロ - 5 - フルオロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (R - 1) の合成

トルエン (1 2 5 m L) 中のQ - 2 (7 . 6 g、4 4 . 3 m m o l) 、粉末化K O H (5 . 5 9 g、9 9 . 7 m m o l) およびトリス [2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル] アミン (T D A - 1) (7 . 1 6 g、2 2 . 1 m m o l) の搅拌懸濁液に、C - 4 (約3 1 g、9 6 m m o l 、トルエン (1 2 0 m L) 中) を滴下添加した。添加の後に、反応混合物を室温で1 6 時間攪拌した。T L C (石油エーテル / E t O A c = 1 0 : 1 、R _f 約0 . 2 5) は、新たなスポットを検出した。混合物を飽和N H ₄ C l 溶液 (1 0 0 m L) でクエンチし、C H ₂ C l ₂ (2 0 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 0 0 m L × 2) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、濃縮して、残渣を得、これを、S i O ₂ カラムクロマトグラフィー (石油エーテル / E t O A c = 1 0 0 : 1 ~ 2 0 : 1) によって精製して、R - 1 (1 0 g、4 9 . 3 %) を無色の油状物として、純度約8 0 % (2 0 % 加水分解A - 3) として得た。

10

20

30

40

50

【0299】

ステップ2：((3aR, 4R, 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]ジオキソール-4-イル)メタノール(R-2)の合成

THF(100mL)中のR-1(20g, 43.668mmol、純度約80%)の搅拌溶液に、TBAF(20mL, 20mmol、THF中1M)を0で添加した。添加の後に、反応混合物と同じ温度で1時間搅拌した。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(20mL)でクエンチし、EtOAc(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL×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)によつて精製して、R-2(9g、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)

【0300】

ステップ3：(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]ジオキソール-4-カルボン酸(R-3)の合成

MecCN(15mL)中のR-2(5g、14.5mmol)の溶液に、H₂O(15mL)、TEMPO(1.78g、11.4mmol)およびPhI(OAc)₂(10.5g、27.6mmol)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時間搅拌した。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(200mL)で希釈し、液体を注ぎ出した。残渣を水(20mL×3)で洗浄した。残渣をTBME(20mL)と10分間すり混ぜ、次いで、石油エーテル(200mL)を添加した。固体を濾取し、真空中で乾燥して、R-3(2.6g、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)

【0301】

ステップ4：(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)-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(50mL)中のR-3(2.6g、7.268mmol)およびN,O-ジメトキシヒドロキシリアミンHC1(1.06g、10.9mmol)の懸濁液に、DIPA(2.82g、21.8mmol)および50%T3P(6.94、6.36mL、10.9mmol)を室温(15)で添加した。得られた無色の溶液を室温で(15)20時間搅拌した。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(100mL)で希釈し、NH₄C1水溶液(100mL)、NaHCO₃水溶液(50mL)、ブライン(50mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮して、R-4(2.6g、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)

【0302】

ステップ5：((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

10

20

30

40

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

T H F (3.0 mL、0.178 M) 中の R-4 (214 mg、0.534 mmol) 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プロミド (2.14 mL、1.07 mmol、0.50 M) を添加した。反応物を氷浴内で 30 分間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。N H₄ C l (飽和) を添加し、反応物を室温に加温し、次いで、E t O A c (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 (M g S O₄)、濾過し、濃縮した。粗製の残渣を、0~50% E t O A c / ヘプタンを用いる I S C O 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、R-5 (206 mg、85%)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)

【0303】

ステップ 6：(R)-((3aR, 4R, 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

E t O A c / H₂O (30 mL / 120 mL) 中の粗製の R-5 (3.7 g、約 6.8 mmol) の懸濁液に、R u C l (p-シメン) [(R, R)-T s - D P E N] (65 mg、0.102 mmol) および ゴ酸ナトリウム (18.4 g、271 mmol) を室温 (15) で添加した。得られた黄色の混合物を室温 (15) で週末にかけて攪拌した。LCMS は、出発物質の約 24% が残留していて、所望の化合物 47% が検出されたことを示した。追加の R u C l (p-シメン) [(R, R)-T s - D P E N] (130 mg、0.204 mmol) を添加した。混合物を室温 (15) で 4 時間攪拌した。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。T L C (石油エーテル / E t O A c = 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 E t O A c (30 mL × 2) で抽出した。抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、N a₂S O₄ 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 E t O A c 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、R-6 (1.9 g、62%) 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 (640 mg、21%) を白色の固体として得た。LCMS[M+1]456

【0304】

ステップ 7：(R)-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(4-アミノ-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 / N H₃ · H₂O (5 mL / 5 mL) 中の R-6 (950 mg、2.08 mmol) の溶液をマイクロ波下で 120 で、または 20 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 (1200 mg、>100%) 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。

【0305】

ステップ 8：(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)-(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 (20 mL) 中の粗製の R-7 (2.4 g、約 4.1 mmol) の懸濁液に、T F A (20 mL) を 0 で添加した。混合物を室温 (15) で 1 時間攪拌した。LCM

10

20

30

30

40

50

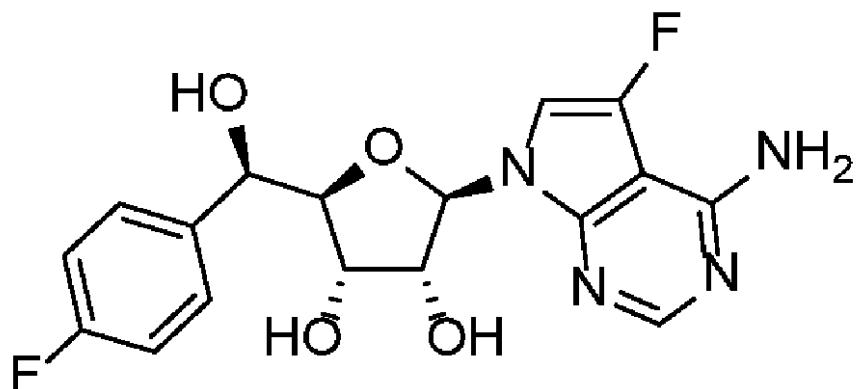
Sは、出発物質の大部分が消費され、所望の生成物が清浄であることを示した。混合物を20%K₂CO₃水溶液(100mL)に注ぎ入れ、EtOAc(50mL×2)で抽出した。抽出物をブライン(50mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮し、次いで、真空中で終夜乾燥して、R-8(1500mg、93%)を白色の固体として得た。LCMS [M+H] 397; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 8.06 (s, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 3H),

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】

10

【化44】



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プロミドの代わりに、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-d₆) 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).

【0308】

30

(実施例62)(スキームS)

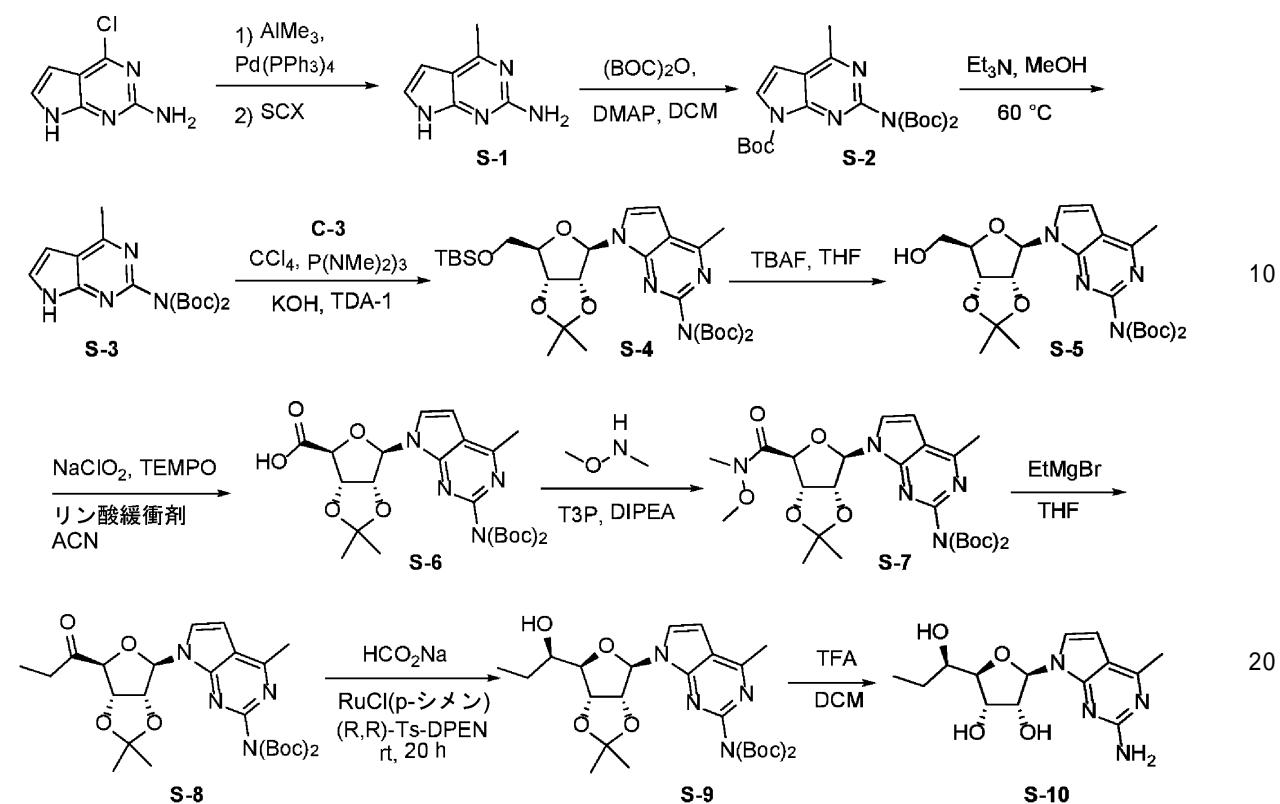
(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(2-アミノ-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((R)-1-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロフラン-3, 4-ジオール(S-10)

40

【0309】

【化45】

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

T H F (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、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6 7 9 m g 、 0 . 5 9 m m o l) を添加し、 続いて、 AlMe_3 (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 に加熱した。L C M S 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 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6 7 9 m g) を添加し、 加熱を 7 5 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、 R o c h e l l e 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 E t O A c (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 M e O H 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 M e O H (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 / M e O H (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] 1 4 9 . 1 ; ¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) ppm 1 0 . 9 9 (b r . s . , 1 H) , 6 . 9 2 (d d , J = 2 . 3 8 , 3 . 2 4 H z , 1 H) , 6 . 3 0 (d d , J = 1 . 7 1 , 3 . 4 2 H z , 1 H) , 5 . 9 0 (s , 2 H) , 2 . 4 1 (s , 3 H) .

【 0 3 1 0 】

ステップ2： t e r t - プチル 2 - [ビス (t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキシラート (S - 2) の合成

A C N / D C M (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 - t e r t - プチル (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、

次いで、濃縮し、次いで、0～60% EtOAc/ヘプタンでISCOおよび40g 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 1791mg (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 (7.0mL)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) (1791mg, 3.993mmol)の溶液に、トリエチルアミン(4360mg, 43.0mmol, 6.00mL)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40g 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 1761mg (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-4)の合成

トルエン(15mL)中の(3aR,6R,6aR)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-オール(C-3) (1170mg, 3.83mmol)の溶液に、四塩化炭素(883mg, 5.74mmol, 0.555mL)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фин(955mg, 4.98mmol, 1.06mL)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(3mL)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(10mL)中の化合物S-3 (1000mg, 2.870mmol)の予備攪拌混合物、KOH (322mg, 5.74mmol)およびトリス-(3,6-ジオキサヘプチル)-アミン(521mg, 1.53mmol, 0.516mL)に添加した。反応混合物を室温で40時間攪拌し、次いで、NH₄Cl(飽和、25mL)でクエンチし、DCM(2×30mL)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/HepでISCOおよび24g

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 751mg (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)の合成

10

20

30

40

50

T H F (6 m L) 中の S - 4 (7 5 1 m g、 1 . 1 8 m m o l) の溶液に、 テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド (4 6 4 m g、 1 . 7 7 m m o l、 1 . 8 m L、 T H F 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 ~ 9 0 % E t O A c / ヘプタンで I S C O および 2 4 g S i 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 5 9 6 m g (9 6 . 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

【 0 3 1 4 】

ステップ 6 : (3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 6 - (2 - [ビス (t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - 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 - t e r t - ブチル (7 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) - 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 - 5) (3 6 3 m g、 0 . 8 6 3 m m o l) 、 T E M P O (1 1 . 0 m g、 0 . 0 6 9 7 m m o l) 、 A C N (3 . 5 m L) および 0 . 6 7 M リン酸緩衝剤 (3 0 0 0 m g、 1 6 . 2 m m o l 、 3 m L) の混合物を 3 5 に加熱した。亜塩素酸ナトリウム水溶液 (1 5 8 m g、 1 . 3 9 m m o l 、 1 . 3 9 M) および希漂白剤 (0 . 6 m L 、 水 1 9 m L で希釈された市販の漂白剤 1 m L から作製された溶液) を同時に添加した。反応物を 1 8 時間、 3 5 で攪拌し、 次いで、 室温に冷却した。p H を 1 M N a O H で 8 ~ 9 に調節し、 M T B E (1 0 m L) で抽出した。有機相を除去し、 水相を 1 N H C l で p H 4 に調節し、 次いで、 M T B E (2 × 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (1 0 m L) で洗浄し、 次いで、 乾燥し (M g S O ₄) 、 濾過し、 濃縮して、 化合物 S - 6 2 3 7 m g (6 4 %) 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). 30

【 0 3 1 5 】

ステップ 7 : 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) の合成

T H F (2 m L) 中の化合物 S - 6 (2 3 7 . 0 m g、 0 . 4 4 3 m m o l) の溶液に、 N , O - ジメチルヒドロキシリルアミンヒドロクロリド (6 4 . 9 m g、 0 . 6 6 5 m m o l) を、 続いて、 デイソプロピルエチルアミン (1 7 2 m g、 1 . 3 3 m m o l 、 0 . 2 3 2 m L) および D M F 中の 5 0 % プロピルホスホン酸無水物 (3 3 9 m g、 0 . 5 3 2 m m o l 、 0 . 3 1 1 m L) を添加した。反応物を室温で 1 8 時間攪拌し、 次いで、 水 (5 m L) で希釈し、 E t O A c (2 × 1 0 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、 次いで、 2 0 ~ 1 0 0 % E t O A c / H e p で I S C O および 1 2 g S i 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 1 1 2 . 0 m g (4 3 . 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

【0316】

ステップ8：ジ-tert-ブチル(7-((3aR,4R,6S,6aS)-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-7H-ピロ口[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

THF(1.0mL)中のジ-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-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-イミドジカルボナート(S-7)(113.0mg、0.196mmol)の溶液を氷浴内で冷却し、次いで、エチルマグネシウムプロミド(52.1mg、0.391mmol、0.196mL、2.00M)を添加した。反応物を氷浴内で10分間攪拌し、次いで、飽和NH₄Cl(5mL)でクエンチした。反応物を室温に加温し、EtOAc(2×10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、化合物S-8 52mg(49%)を黄褐色の固体として得た。LCMS[M+H-Boc]447.3。

【0317】

ステップ9：ジ-tert-ブチル(7-((3aR,4R,6R,6aR)-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-7H-ピロ口[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

ジ-tert-ブチル(7-((3aR,4R,6S,6aS)-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-7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-イミドジカルボナート(S-8)(52mg、0.095mmol)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(II)(5.0mg、0.0075mmol)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(262mg、3.81mmol、1.52mL、水中2.5M)を、続いて、EtOAc(0.5mL)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EtOAc(5mL)および水(5mL)で希釈した。層を分離し、有機相をブライン(5mL)で洗浄し、次いで、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、S-9 52mg(100%)を得た。LCMS[M+H-Boc]448.9。

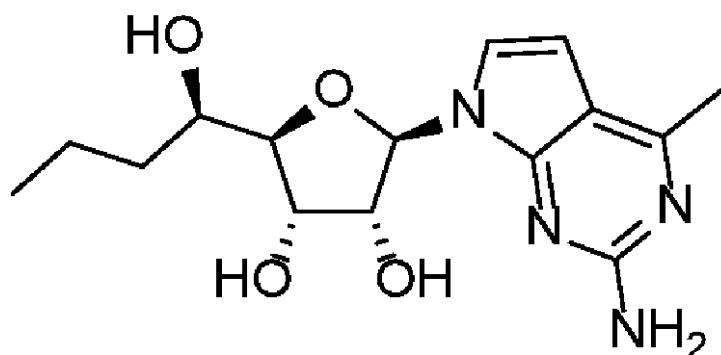
【0318】

ステップ10：(2R,3R,4S,5R)-2-(2-アミノ-4-メチル-7H-ピロ口[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(0.2mL)中のジ-tert-ブチル(7-((3aR,4R,6R,6aR)-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-7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-イミドジカルボナート(S-9)(52mg、0.095mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(740mg、6.5mmol、0.5mL)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%MeOHでChiralpak AS-3 4.6×100mm 3uカラムを用いるSFCによって、120バールおよび4mL/分で精製して、S-10(12.29mg、42%、99%de)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).

【0319】

【化46】



10

【0320】

(実施例63)

(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

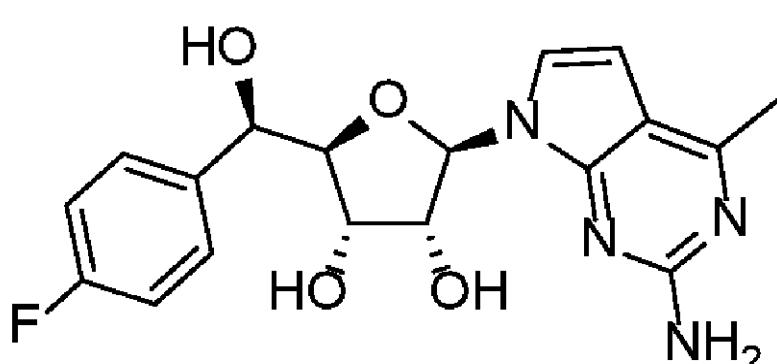
表題化合物(実施例63)を、実施例62(スキームS)と同様に調製したが、その際、エチルマグネシウムプロミドの代わりに、プロピルマグネシウムクロリドを代用した。

Chiralpak AD-3 4.6 × 100 mm 3 uカラム / 30% MeOH / D E A、120バール、4mL/分。18.51mg (44%) 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

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

【0321】

【化47】



30

【0322】

(実施例64)(スキームT)

(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-((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

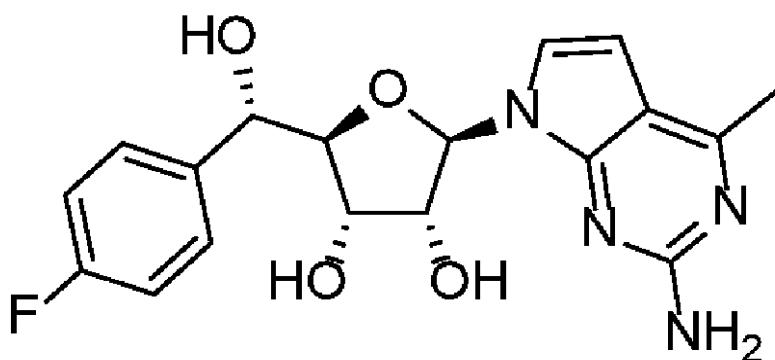
(d, J=3.79 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=5.75, 8.56 Hz, 2H), 7.11 (t, J=8.86 Hz, 2H), 6.58 (d, J=3.79 Hz, 1H), 6.52 (br. s., 1H), 5.96 (d, J=6.72 Hz, 1H), 5.93 (d, J=5.99 Hz, 1H), 5.24 (d, J=4.77 Hz, 1H), 5.09 (br. s., 1H), 4.80 (br. s., 1H), 4.23-4.33 (m, J=5.26 Hz, 1H), 4.13 (br. s., 1H), 4.00 (t, J=2.57 Hz,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

40

50

【0323】

【化48】



10

【0324】

(実施例65) (スキームT)

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(2-アミノ-4-メチル-7H-ピロ口[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

20

(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).

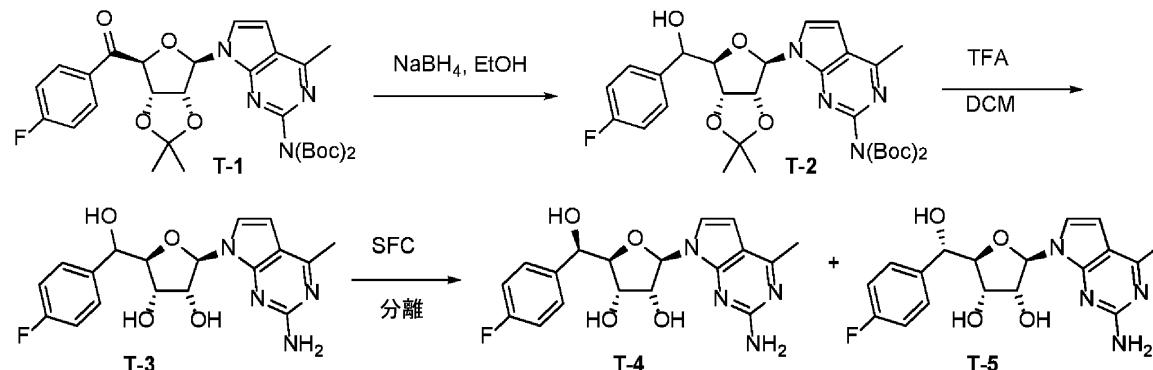
化合物実施例64および65を、実施例62(スキームS)と同様に調製したが、その際、エチルマグネシウムプロミドの代わりに、4-フルオロフェニルマグネシウムプロミドを代用し、(R, R)-N-(p-トレネンスルホニル)-1, 2-ジフェニルエタジアミン(クロロ)(p-シメン)ルテニウム(II)およびギ酸ナトリウムの代わりに、NaBH₄を使用した。

30

【0325】

【化49】

スキームT



40

EtOH (10 mL)中のジ-tert-ブチル(7-((3aR, 4R, 6S, 6aS)-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-7H-ピロ口[2, 3-d]ピリミジン-2-イル)-イミドジカルボナート(T-1)(249 mg, 0.406 mmol)の溶液に、NaBH₄(76.9 mg, 2.03 mmol)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】

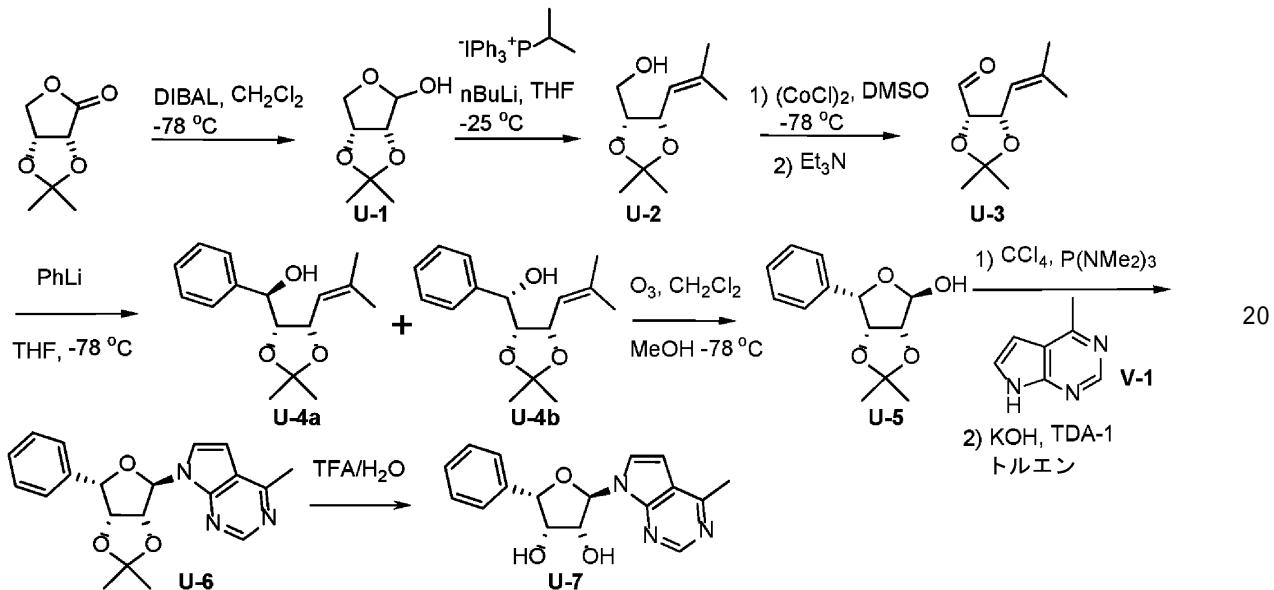
(実施例66) (スキームU)

(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ツロフラスコ内に、(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時間攪拌した。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、終夜攪拌し、濾過し、濃縮し、合わせた粗製物を、0~10% MeOH/CH₂Cl₂でのISCO 80g Si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ツロフラスコに、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) をシリング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時間攪拌した。反応物を、H₂O 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 N M R (4 0 0 M H z, 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

C H₂ C l₂ (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、D M S O 1 . 1 6 m L を添加し、混合物を5分間攪拌し、C H₂ C l₂ (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30分間攪拌し、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10分間攪拌し、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H₂O (3 0 m L) によってクエンチし、層を分離し、水層をC H₂ C l₂ で3回抽出した。有機層を1N H C l で3回、飽和N a H C O₃ 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

T H F (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 - プチルエーテル中の1 . 8 M フェニルリチウム (4 . 5 2 m L, 8 . 1 4 m m o l) をN₂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、終夜攪拌した。反応混合物に、H₂O (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 : C H₂ C l₂) / 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 N M R (4 0 0 M H z, クロロホルム-d) ppm 7.27 -

30

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)

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C H₂ C l₂ / M e O H (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、O₃ を5分間吹き込んだ。溶液が薄青色になった。ガスをO₃ からN₂ に代え、1分間吹き込み、D M S O . 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 % C H₂ C l₂ / E t O A c での I S C O 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)

【 0 3 3 2 】

ステップ 6 : 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) の合成

トルエン (15 mL) 中の (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) (250 mg, 1.06 mmol) の溶液に、C C l₄ 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 Mg S O₄ 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 N H₄ C l 溶液 (25 mL) でクエンチし、D C M (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (Mg S O₄) 、濾過し、濃縮した。粗製の残渣を、0 ~ 50 % E t O A c / H e p での I S C O 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)

【 0 3 3 3 】

ステップ 7 : (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 -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 - ((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) (124 mg, 0.353 mmol) を T F A 10 mL 中に溶解させ、H₂ O 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 % M e O H で Chiral pak AS - 3 4.6 × 100 mm 3 u カラムを用いる S F C 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-d6) 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)

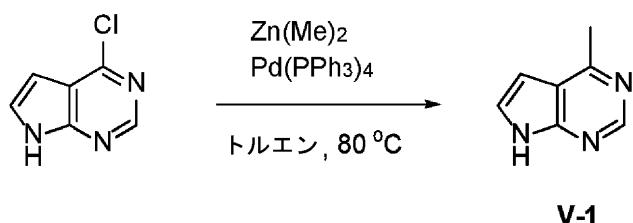
【 0 3 3 4 】

中間体 V - 1 の合成

【 0 3 3 5 】

【化51】

スキームV



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

10

THF (10 . 0 mL、1 M) 中の 4 - クロ口 - 7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン (1 . 54 g、10 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (116 mg、0 . 100 mmol) の懸濁液を、N₂ で真空バージした。次いで、ジメチル亜鉛の溶液 (3 . 82 g、40 . 0 mmol、20 . 0 mL、トルエン中 2 M) を添加し、混合物を N₂ で真空フラッシュし、次いで、16 時間、60° に加熱した。LCMS - APCI (+) 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 NaHCO₃ (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、MgSO₄ 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 mg、42%) を得た。LCMS [M+1] 134 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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

【0336】

(実施例 67) (スキーム W)

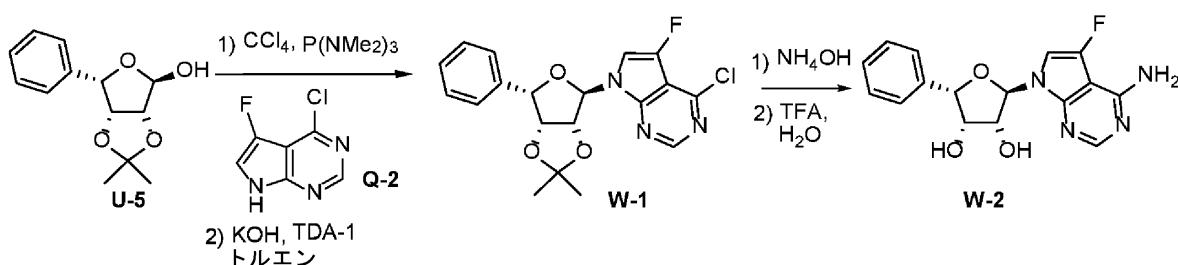
(2R , 3R , 4S , 5S) - 2 - (4 - アミノ - 5 - フルオロ - 7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - フェニルテトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (W - 2)

【0337】

【化52】

30

スキームW



ステップ 1 : 4 - クロ口 - 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) - 5 - フルオロ - 7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン (W - 1) の合成

40

W - 1 を、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 - ピロ口 [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 - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン (V - 1) を、4 - クロ口 - 5 - フルオロ - 7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン (Q - 2) に置き換えた。

【0338】

ステップ 2 : (2R , 3R , 4S , 5S) - 2 - (4 - アミノ - 5 - フルオロ - 7 H - ピロ口 [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 - ((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) - 5 - フルオロ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (W - 1) (131 mg, 0.336 mmol) をジオキサン 2 mL 中に溶解させ、NH₄OH 2 mL を添加し、密閉し、終夜、95 °C で加熱した。混合物を濃縮し、TFA 10 mL 中に溶解させ、H₂O 2 mL を添加し、室温で 1 時間攪拌した。反応物を濃縮し、次いで、10% MeOH で Chiralpak AS - 3 4.6 × 100 mm 3 u カラムを用いる SFC によって、120 パークおよび 4 mL / 分で精製して、化合物 W - 2 68.82 mg 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)

【0339】

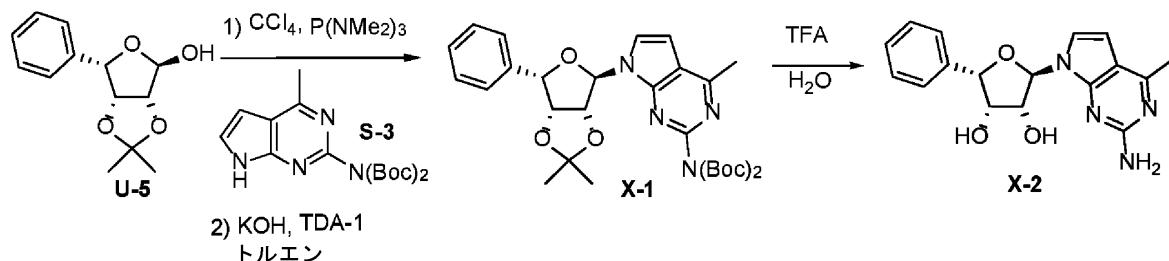
(実施例 68) (スキーム X)

(2R, 3R, 4S, 5S) - 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 - フェニルテトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (X - 2)

【0340】

【化53】

スキーム X



ステップ 1 : t e r t - ブチル (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 - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) (t e r t - ブトキシメチル) カルバマート (X - 1) の合成

X - 1 を、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 - 7H - 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 - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (V - 1) を、t e r t - ブチル (4 - メチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) (t e r t - ブトキシメチル) カルバマート (S - 3) に置き換えた。

【0341】

ステップ 2 : (2R, 3R, 4S, 5S) - 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 - 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 66 (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)

10

20

40

50

【0342】

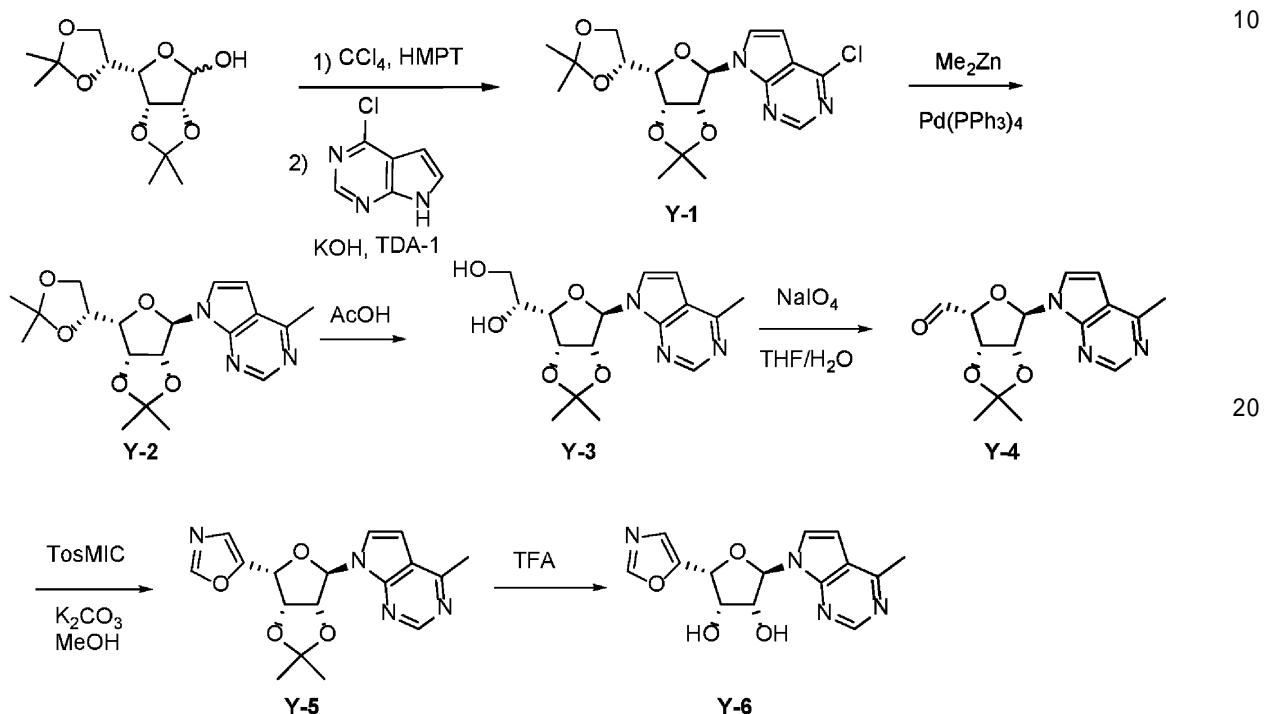
(実施例69) (スキームY)

(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)

【0343】

【化54】

スキームY



ステップ1：4-クロロ-7-((3aR,4R,6S,6aR)-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)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(Y-1)の合成

T H F (20.4mL、0.5M)中の(3aR,6S,6aR)-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(2.65g、10.2mmol)の溶液に、C C l₄(1.28mL、13.2mmol)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、H M P T(2.78mL、15.3m mol)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、M T B E(30mL)で抽出した。次いで、M T B E層をN a₂S O₄で脱水し、濾過し、次いで、200mL R B フラスコに入れた。4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(908mg、6.82mmol)およびK OH(857mg、15.3mmol)の混合物をT H F(30.0mL、0.20M)中に懸濁させた。約10分後に、懸濁液に、T D A - 1(1.30mL、4.07mmol)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M T B E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N H₄C 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。E t O A c層をブラインで洗浄し、N a₂S 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=100/0~1/1)によって

精製して、Y-1 (1.14 g、収率39%) 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)

【0344】

ステップ2: 7 - ((3aR, 4R, 6S, 6aR) - 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 - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (Y-2) の合成 10

THF (7.72 ml) 中の 4 - クロロ - 7 - ((3aR, 4R, 6S, 6aR) - 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) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (Y-1) (611.0 mg, 1.54 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (71.3 mg, 0.0617 mmol) の溶液を N₂ で真空フラッシュした。次に、トルエン中の Me₂Zn 2 M 溶液 (4.63 ml, 9.26 mmol) を添加し、混合物を N₂ で真空フラッシュし、4時間、70℃ に加熱した。反応混合物を氷浴内で冷却し、飽和 NaHCO₃ (水溶液) (1 ml) 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 EtOAc 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。EtOAc 層をブライ恩で洗浄し、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 = 9 / 1 ~ 3 / 7) によって精製して、Y-2 (565 mg、収率98%) を明コハク色の油状物として得た。LCMS-APCI (+): 376 [M+1]⁺ 20

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) 30

【0345】

ステップ3: (R) - 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

70% v/v 酢酸水溶液 (3.01 mL, c = 0.5 M) 中の 7 - ((3aR, 4R, 6S, 6aR) - 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 - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (Y-2) (565 mg, 1.50 mmol) の溶液を 50℃ で 4 日間攪拌した。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 EtOAc 中に再溶解させ、次いで、飽和 NaHCO₃ (水溶液) で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、ゲル様固体にした。固体を MTBE 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 (392 mg、収率78%) を白色の固体として得た。LCMS-ESI(+): 336 [M+1]⁺ 40

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, 50

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).

【0346】

ステップ4：(3aS, 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 - カルボアルデヒド(Y - 4)の合成

THF (5 mL) および水 (2 mL) の 2 : 1 混合物中の (R) - 1 - ((3aR, 4
S, 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) エタン - 1, 2 -ジオール(Y - 3) (392 mg, 1.1 mmol) の溶液に
室温で、NaIO₄ を添加した。2時間後に、反応混合物を EtOAc および水で希釈し
、次いで、EtOAc 層をブライൻで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、次いで、油
状物に濃縮して、粗製の Y - 4 (300 mg、収率 91%) 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).

【0347】

ステップ5：(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 - 5) の合成

MeOH (1.10 mL) 中の (3aS, 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
ロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - カルボアルデヒド(Y - 4) (100 m
g, 0.330 mmol)、TOSMIC (64.4 mg, 0.330 mmol) および
K₂CO₃ (137 mg, 0.989 mmol) の混合物を 2 時間、80°N に加熱し、次
いで、油状物に濃縮した。粗製の油状物を Prep - HPLC によって精製して、5 -
(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) オキサゾール(Y - 5) (41 mg、収率 36%) を明コハク色の
油状物として得た。LCMS-ESI(+): 343 [M+1]⁺.

【0348】

ステップ6：(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) の合成

5 - ((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) オキサゾール(Y - 5) (41 mg, 0.12 mmol)
を TFA (250 uL) および水 (30 uL) で処理し、次いで、室温で 24 時間攪拌し
、油状物に濃縮した。粗製の油状物を SFC によって精製して、Y - 6 (19.6 mg、
収率 20%) 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)

10

20

30

40

50

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

【0349】

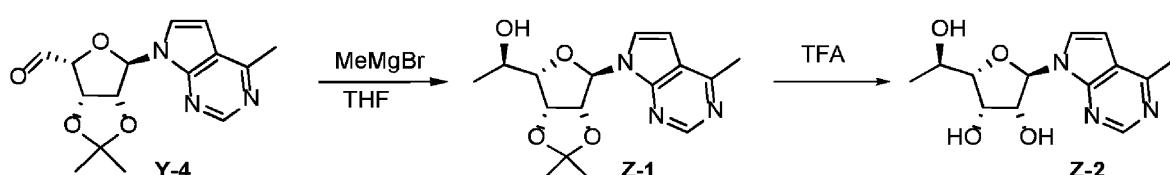
実施例70(スキームZ)

(2S, 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(Z-2)

【0350】

【化55】

スキームZ



(2S, 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(Z-2)の合成

ドライアイスアセトン浴内で冷却したTHF(0.67 mL、0.3 M)中の(3aS, 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-カルボアルデヒド(Y-4)(60.7 mg、0.2 mmol)の溶液に、3.0 Mメチルマグネシウムプロミド(400 uL、1.20 mmol)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プロミド(400 uL、1.20 mmol)を添加し、反応混合物を室温に加温した。さらに19時間後に、反応混合物を飽和NH₄C₁(水溶液)でクエンチし、次いで、水で希釈し、EtOAcで抽出した。EtOAcをブライインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、次いで、油状物に濃縮した。油状物をSiO₂カラムクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc = 60/40から0/100、次いで、EtOAc/MeOH = 100/0から70/30)によって精製して、Z-1(23 mg、収率36%)を無色の油状物として得た。油状物Z-1(23 mg、0.072 mmol)を、TFA(250 uL)および水(30 uL)の混合物中に溶解させ、次いで、室温で2時間攪拌した。反応混合物をトルエン(1 mL)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、SFCクロマトグラフィーによって精製して、Z-2(5.46 mg、収率10%)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).

【0351】

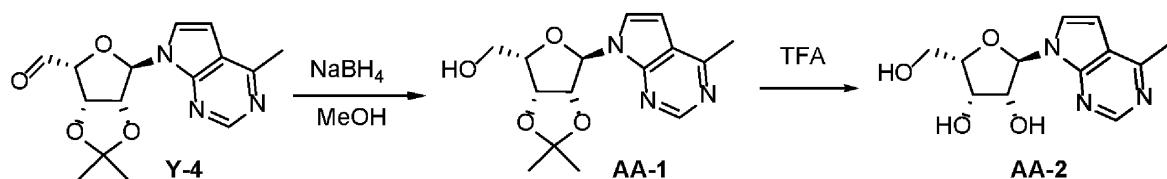
(実施例71)(スキームAA)

(2S, 3S, 4R, 5R)-2-((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(AA-2)

【0352】

【化56】

スキームAA



ステップ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)テトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル)メタノール(AA-1)の合成

MeOH (2.42m1)中の(3aS, 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-カルボアルデヒド(Y-4)(220mg、0.725mmol)の溶液に室温で、 NaBH_4 (31.1mg、0.798mmol)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、 MgSO_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、 SiO_2 クロマトグラフィー(7分間で50~100% 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(192mg、収率87%)を無色の油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (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)

【0353】

ステップ2：(2S, 3S, 4R, 5R)-2-(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(AA-2)の合成

アルコールAA-1(24mg、0.079mmol)、TFA(2.73mmol、209uL)および H_2O (1.36mmol、24.6uL)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SFCクロマトグラフィーによって精製して、AA-2(9.33mg、収率30%)を白色の固体として得た。LCMS-APCI(+): 266 [M+1]⁺. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール-d4) ppm 7.39(s, 1H) 6.27-6.29(m, 1H) 5.47(d, $J=3.42$ Hz, 1H) 4.95(d, $J=6.60$ Hz, 1H) 3.54(t, $J=5.38$ Hz, 1H) 3.25-3.28(m, 1H) 3.14(t, $J=3.79$ Hz, 1H) 2.50-2.65(m, 2H) 1.47(s, 3H)

【0354】

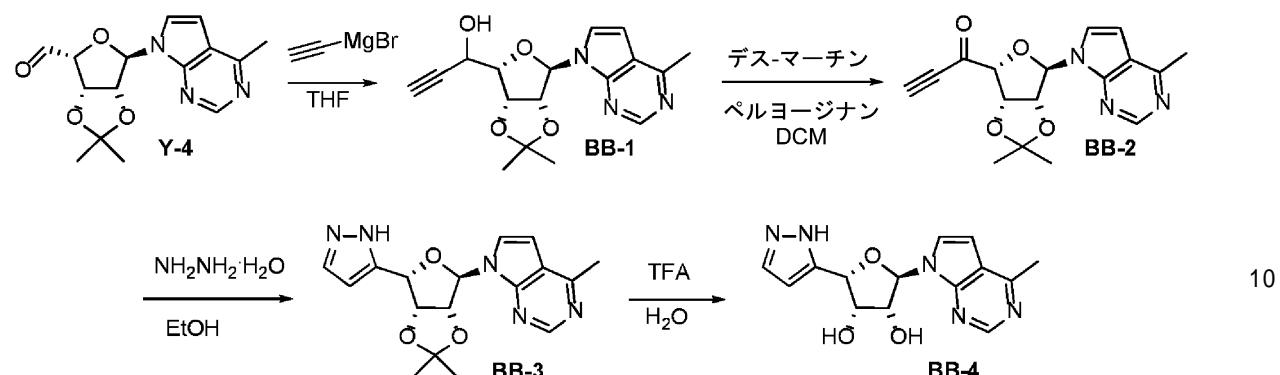
(実施例72)(スキームBB)

(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-(1H-ピラゾール-5-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール(BB-4)

【0355】

【化57】

スキームBB



ステップ1：1 - ((3aR, 4S, 6R, 6aR) - 2, 2 - デミチル - 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) プロパ - 2 - イン - 1 - オール (BB - 1) の合成

ドライアイスアセトン浴内で冷却した THF (0.667 mL, 0.3 M) 中の (3aS, 4R, 6R, 6aR) - 2, 2 - デミチル - 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 - カルボアルデヒド (Y - 4) (141 mg, 0.465 mmol) の溶液に、エチニルマグネシウムプロミド (5.58 mL, 2.79 mmol, 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プロミド (5.58 mL, 2.79 mmol, 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 NH₄Cl (水溶液) でクエンチし、水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc 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 / EtOAc 60 / 40 ~ 0 / 100) で9分間、次いで、MeOH / EtOAc 0 ~ 3% MeOH で5分間精製して、BB - 1 (70 mg、収率46%) を無色の油状物として得た。LCMS-ESI(+): 330 [MH]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.61 -

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 (dd, J=7.09, 3.67 Hz, 1 H) 2.65 - 2.82 (m, 3 H) 1.53 - 1.70 (m, 3 H) 1.33 - 1.49 (m, 3 H)

【0356】

ステップ2：1 - ((3aS, 4R, 6R, 6aR) - 2, 2 - デミチル - 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) プロパ - 2 - イン - 1 - オン (BB - 2) の合成

DCM (0.708 mL, c = 0.3 M) 中の 1 - ((3aR, 4S, 6R, 6aR) - 2, 2 - デミチル - 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) プロパ - 2 - イン - 1 - オン (BB - 1) (70 mg, 0.21 mmol) およびデス - マーチンペルヨージナン (108 mg, 0.255 mmol) の混合物を室温で攪拌した。40分後に、LCMS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、SiO₂ クロマトグラフィー (ヘプタン / EtOAc 60 / 40 ~ 0 / 100) によって精製して、BB - 2 (37 mg、収率53%) を赤色の固体として得た。LCMS-ESI(+): 328 [M+1]⁺. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) ppm 8.77 (s, 1H), 7.24 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.59 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 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)

【0357】

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-(1H-ピラゾール-5-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール(BB-2)の合成

EtoOH (0.377ml) 中の 1 - ((3aS, 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) プロパ-2-イン-1-オン(BB-2) (37mg、0.11mmol) の溶液に室温で、ヒドラジン-水和物 (6.58u1、0.136mmol) を添加した。7分後に、LCMS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、SiO₂クロマトグラフィー(8分間でヘプタン/EtOAc 6/4~0/10、次いで、MeOH/EtOAc 0/100~3/97)によって精製して、7-(3aR, 4R, 6S, 6aR)-2, 2-ジメチル-6-(1H-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-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(BB-3) (23mg) を赤色がかった茶色の油状物として得た。LCMS-ESI(+):342[M+1]⁺。

7-(3aR, 4R, 6S, 6aR)-2, 2-ジメチル-6-(1H-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-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(BB-3) (23mg) を、TFA (200u1) および水 (20u1) の混合物で処理し、次いで、室温で攪拌した。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、SFCクロマトグラフィーによって精製して、BB-4 (7.51mg、収率22%) 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., 1H) 7.70 (br. s., 1H) 7.59 (br. s., 1H) 6.77 (br. s., 1H) 6.28 - 6.58 (m, 2H) 5.76 (br. s., 1H) 5.18 (br. s., 1H) 4.42 (br. s., 1H) 2.73 (br. s., 3H).

【0358】

実施例73(スキームCC)

(2S, 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(CC-3)

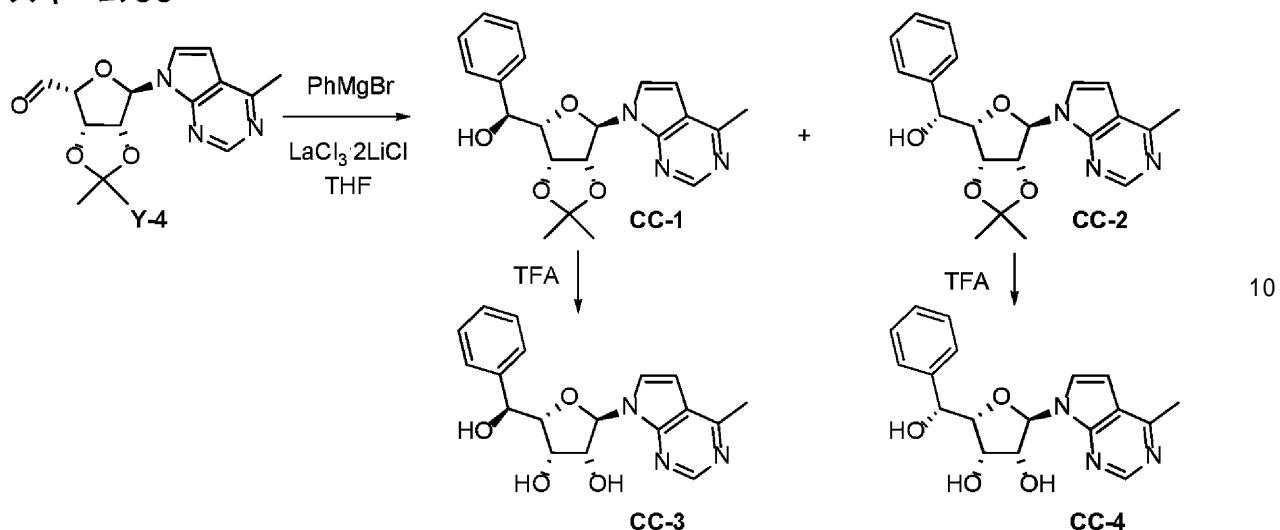
実施例74(スキームCC)

(2S, 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(CC-4)

【0359】

【化58】

スキームCC



ステップ1：(S)-((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)テトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル)(フェニル)メタノール(CC-1)および(R)-((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)テトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル)(フェニル)メタノール(CC-2)の合成

氷水浴内で冷却したTHF中の0.6M LaCl₃·2LiCl(4.01mL、2.41mmol)の溶液に、3Mフェニルマグネシウムプロミド(0.73mL、2.19mmol)を添加した。混合物を0で1時間攪拌し、次いで、THF(2.19mL)中の(3aS, 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-カルボアルデヒド(Y-4)(332mg、1.09mmol)の溶液を添加した。17時間後に、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。水相は、過剰の塩によってエマルジョンのままであった。EtOAc層を分離し、水層をEtOAcでもう一度抽出した。貯留したEtOAc層をブラインドで洗浄し、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0~100% EtOAc)によって精製して、ジアステレオマーの1:1混合物(130mg、収率31%)を白色の泡状物として得た。

ジアステレオマーをSFC(Wheel-O1(S,S)4.6×100mm 5μカラム、20%MeOH、120バール、4mL/分)によって分離して、以下を得た：白色の固体としてCC-1(56mg、収率13%)LCMS-ESI(+): 382 [M+1]⁺, >99% de, ¹H NMR

(400MHz, クロロホルム-d) ppm 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.12 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.65 (d, J=5.9 Hz, 1H), 5.38 (dd, J=3.8, 5.7 Hz, 1H), 5.02 (t, J=6.4 Hz, 1H), 4.59 (dd, J=3.7, 7.1 Hz, 1H), 3.30 (d, J=5.9 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CC-2(41mg、収率10%)LCMS-ESI(+): 382 [M+1]⁺, 約98% de, ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) ppm 7.40 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.31 - 7.20 (m, 3H), 7.12 (br. s., 1H), 6.48 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.54 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.07 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.88 (dd, J=3.4, 5.6 Hz, 1H), 4.43 (dd, J=3.3, 7.0 Hz, 1H), 2.75 (d, J=1.2 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)

20

30

40

50

【0360】

ステップ2：(2S, 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(CC-3)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CC-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、8分間で0~5% MeOH-EtOAc)によって精製して、CC-3(17mg、収率34%)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), 10
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)

【0361】

ステップ3：(2S, 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(CC-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CC-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(8分間で60~100% EtOAc-ヘプタン、次いで、8分間で0~5% MeOH-EtOAc)によって精製して、CC-4(8mg、収率20%)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)

【0362】

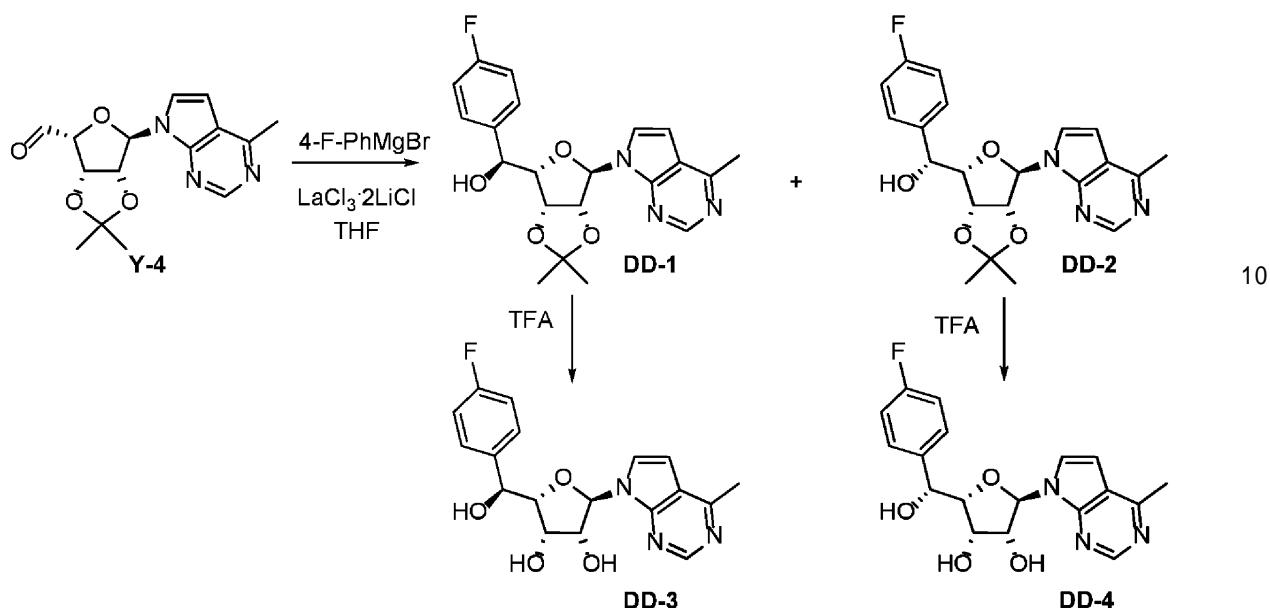
(実施例75)(スキームDD)
(2S, 3S, 4R, 5R)-2-((S)-(4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3, 4-ジオール(DD-3)

(実施例76)(スキームDD)
(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)

【0363】

【化 5 9】

スキーム DD



ステップ1：(S)-((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(DD-1)および(R)-((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(DD-2)の合成。

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 × 100 mm 3 uカラム、20% MeOH、120バール、4 mL/分)によって分離して、以下を得た：白色の固体としてDD-1(63mg、収率18%)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(55mg、収率15%)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)

【0364】

ステップ2：(2S, 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(DD-3)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-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60~100% EtOAc-ヘプタン、次いで、5分間で0~5% MeOH-EtOAc)によって精製

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】

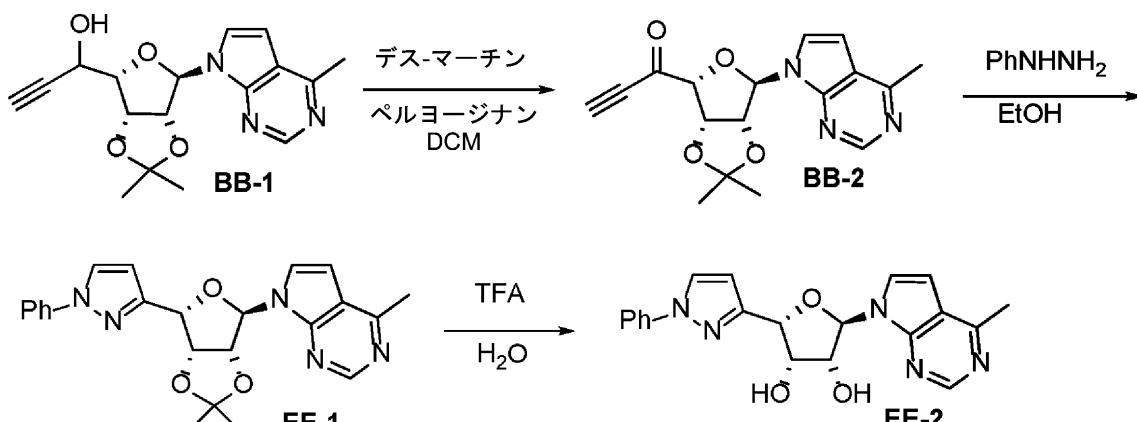
(実施例77)(スキームFF)

(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(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(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

10

20

30

40

50

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、 $MgSO_4$ 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 SiO_2 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（33u1、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 SiO_2 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 SiO_2 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】

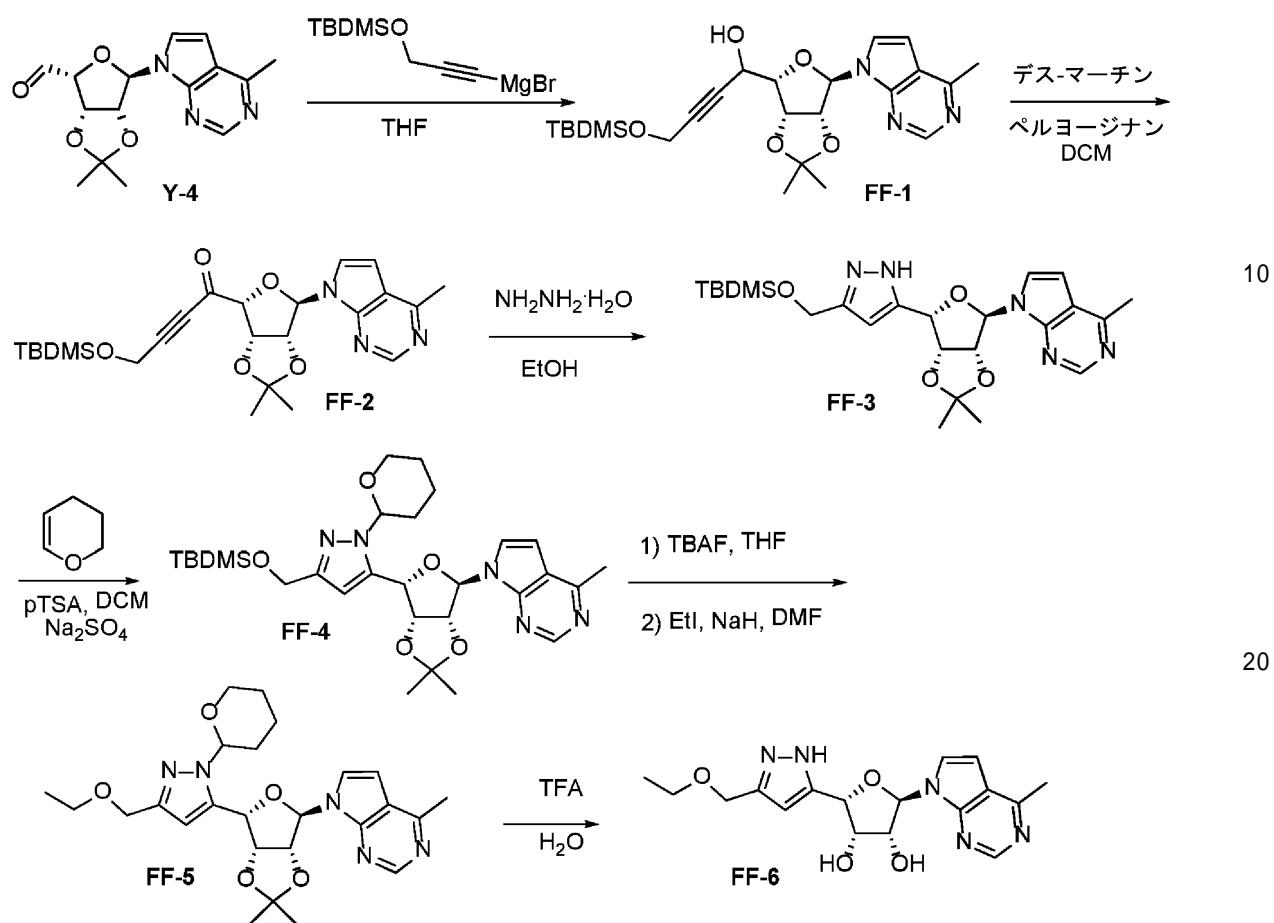
（実施例78）（スキームGG）

(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61】

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 - ((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プロミドの代わりに、((3 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパ - 1 - イン - 1 - イル)マグネシウムプロミドを使用して、化合物FF-1を調製した。(289mg、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)

【0371】

ステップ2：4 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 1 - ((3aS, 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)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(195mg、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)

【0372】

ステップ3：7 - ((3aR, 4R, 6S, 6aR) - 6 - (3 - (((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル) - 1H - 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 - 7H - ピロ口 [2, 3 - d] ピリミジン (FF - 3) の合成

E t O H (1.38 m l) 中の 4 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ) - 1 - ((3aS, 4R, 6R, 6aR) - 2, 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7H - ピロ口 [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) (195 mg、0.413 mmol) の溶液に、ヒドラジン - 水和物 (22 u l、0.455 mmol) 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 SiO₂ クロマトグラフィー (ヘプタン中の0~50% E t O A c) によって精製して、FF - 3 (124 mg、収率62%) 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)

【0373】

ステップ4：7 - ((3aR, 4R, 6S, 6aR) - 6 - (3 - (((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - 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 - 7H - ピロ口 [2, 3 - d] ピリミジン (FF - 4) の合成

D C M (0.85 m l) 中の 7 - ((3aR, 4R, 6S, 6aR) - 6 - (3 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル) - 1H - 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 - 7H - ピロ口 [2, 3 - d] ピリミジン (FF - 3) (124 mg、0.255 mmol)、ジヒドロピラン (116 u l、1.28 mmol)、Na₂SO₄ (300 mg、2.11 mmol) および P T S A (4 mg、0.0255 mmol) の混合物を室温で31時間攪拌し、次いで、飽和NaHCO₃ (水溶液) でクエンチした。D C M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 (0~70% E t O A c / ヘプタン) によって精製して、FF - 4 (105 mg、収率72%) 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).

【0374】

ステップ5：7 - ((3aR, 4R, 6S, 6aR) - 6 - (3 - (エトキシメチル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - 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 - 7H - ピロ口 [2, 3 - d] ピリミジン (FF - 5) の合成

T H F (614 u l) 中の 7 - ((3aR, 4R, 6S, 6aR) - 6 - (3 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - 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 - 7H - ピロ口 [2, 3]

10

20

30

40

50

- d] ピリミジン (FF-4) (105 mg、0.184 mmol) の溶液に室温で、T
HF 中の 1M TBAF (276 u1、0.276 mmol) 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、EtOAc 中で再溶解させた。EtOAc を水、
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 DMF (614 u1) 中に溶解させ、次いで、氷水浴内で冷却した。ヨウ化エチル
(57 mg、0.369 mmol) を、続いて、NaH (9 mg、0.221 mmol)
を添加した。4 時間後に、反応混合物を飽和 NH₄Cl (水溶液) でクエンチした。混
合物を EtOAc で抽出し、次いで、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し
、油状物に濃縮した。粗製の油状物を SiO₂ クロマトグラフィー (20~80% EtOAc
- ヘプタン) によって精製して、FF-5 (50 mg、収率 56%) 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,
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). 10

【0375】

ステップ 6: (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) の合成 20

実施例 71 (ステップ 2、スキーム AA) と同様の様式で、化合物 FF-5 を TFA で
処理した。得られた粗製の物質を SFC クロマトグラフィー によって精製して、FF-6
(5 mg、収率 12%) を白色の固体として得た。LCMS-ESI(+): 360 [M+1]⁺. ¹H NMR (4
00MHz,

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

【0376】

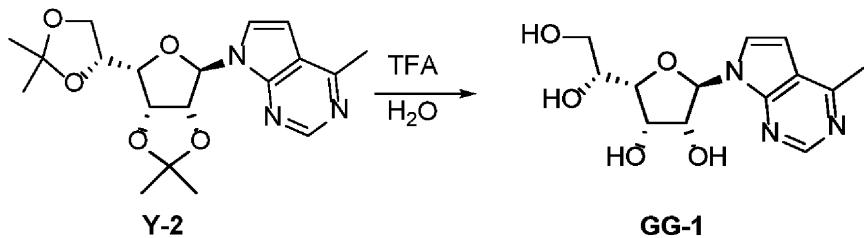
(実施例 79) (スキーム HH)

(2S, 3S, 4R, 5R)-2-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-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 (GG-1)

【0377】

【化 62】

スキーム GG



(2S, 3S, 4R, 5R)-2-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-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 (GG-1) の合成

7-(3aR, 4R, 6S, 6aR)-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) (5.9 mg, 0.16 mmol)、TFA (250 uL) および水 (50 uL) 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 Sph er Diol Monol 150 × 2 1 . 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、(2S , 3S , 4R , 5R) - 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) (1.8 mg 、収率 39%) を固体として得た。LCMS-APCI(+) : 296 [M+1]⁺. ¹H NMR (400

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)

(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)

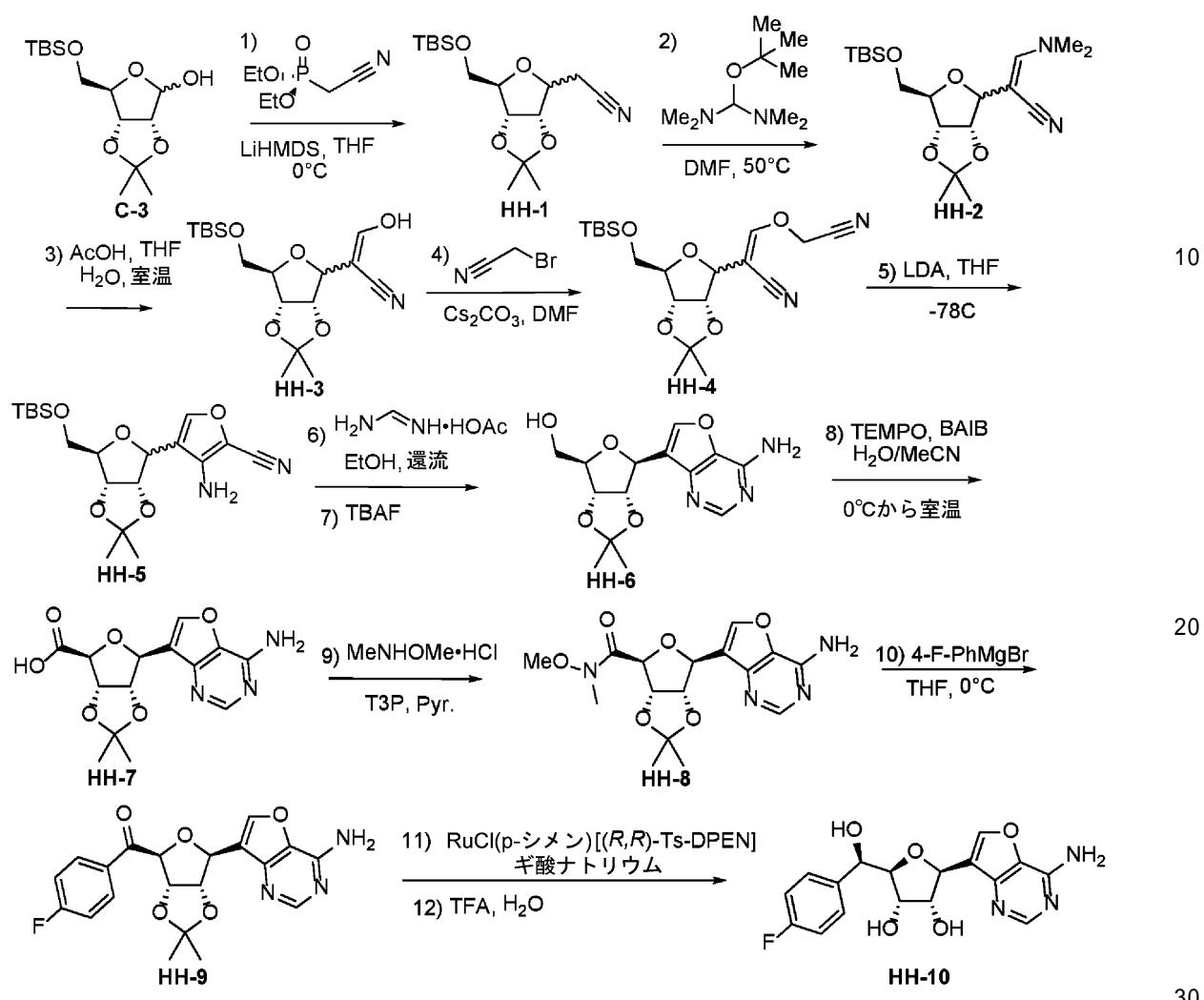
【 0379 】

10

20

【化 6 3】

スキーム HH



2 - ((3aS, 6R, 6aR) - 6 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) アセトニトリル (HH - 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 mL, 1 1 . 8 mmol) および THF (1 0 5 mL) を添加した。溶液を 0 に冷却し、LiHMDS (1 1 . 8 mL, 1 1 . 8 mmol、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 THF 中の溶液 (1 0 mL) として滴下添加した。可視化のために KMnO₄ 染色液を用いる TLC 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 mL) に添加することによって逆クエンチし、溶液を EtOAc で分液漏斗に移した。相を分離し、生成物を EtOAc の 3 ポーション (約 5 0 mL) で抽出した。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 (5 0 g SiO₂、Biotaq、1 0 0 % Hept. から 1 5 % EtOAc / Hept. へ、2 7 mL 画分) によって精製して、化合物 HH - 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 (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 4.68-4.75 (m, 1H), 4.39-4.49 (m, 1H), 4.11-4.24 (m, 2H), 3.74 (dd, J=2.32, 7.83 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 2.70 (dd, J=4.03, 6.11 Hz, 1H), 2.66 (d, J=6.72 Hz, 1H), 1.55 (br. s., 3H), 1.36 (s, 3H),

40

50

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 - ((3aS, 6R, 6aR) - 6 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ - [3, 4 - d] [1, 3]ジオキソール - 4 - イル) フラン - 2 - カルボニトリル (HH - 5) の合成

ステップ2：磁気攪拌棒を備え、HH - 1 (1.28 g, 3.91 mmol) を含有する丸底フラスコに、DMF (20 mL) および t - ブトキシ - ビス(ジメチルアミノ) - メタン (6 mL, 29.1 mmol) を添加した。フラスコを砂浴に入れ、70時間、50度で加熱した。フラスコを砂浴から取り出し、室温に冷却した。反応物を M T B E 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 (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮して、粗製の生成物 HH - 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 HH - 2 (1.50 g) を含有する丸底フラスコに、水 (30 mL) および酢酸 (0.9 mL) 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 mL) 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 mL) 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 (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮して、粗製の生成物 HH - 3 (1.21 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 HH - 3 (1.21 g) を含有する丸底フラスコに、DMF (40 mL)、炭酸セシウム (1.33 g, 4.08 mmol)、およびブロモアセトニトリル (0.28 mL, 4.08 mmol) 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 (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。粗製の残渣をフラッショナルクロマトグラフィー (50 g SiO₂、Biologe、100% Hept. から 40% EtOAc / Hept. へ、21 mL画分) によって精製して、所望の生成物 HH - 4 (0.71 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、HH - 4 (0.71 g, 1.80 mmol) を含有する丸底フラスコに、THF (45 mL) を添加した。溶液を -78 に冷却し、続いて、LDA (4.5 mL, 9.00 mmol, 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 -78 で3時間攪拌した。反応物を -78 で、半飽和NH₄Cl水溶液 (100 mL) 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 (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。粗製の残渣をフラッショナルクロマトグラフィー (10 g SiO₂、Biologe、100% Hept. から 30% EtOAc / Hept. へ、9 mL画分) によって精製して、化合物 HH - 5 (322 mg、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

【0384】

((3aR, 4R, 6S, 6aS) - 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 (HH - 6) の合成

ステップ6：磁気攪拌棒を備え、HH - 5 (322 mg, 0.816 mmol) 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 (2.55 g, 24.5 mmol) およびエタノール (10 mL) 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、90 °C 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、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1ポーションのブライൻで洗浄した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮して、所望の生成物 (250 mg) 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

【0385】

ステップ7：粗製の混合物をTHF (4.0 mL) 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 (1.22 mL, 1.22 mmol, THF中の1M溶液) を滴下添加した。反応物を室温で21時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮し、残渣をフラッシュユカラムクロマトグラフィー (25 g SiO₂、Biotech、100% Hept. から 100% EtOAc、10% MeOH/EtOAcへ、15 mL画分) によって精製して、メジャーなアノマー (HH - 6) (97 mg, 2ステップで39%) 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 (40.9 mg, 2ステップで16%) 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. 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) 30

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

【0386】

(3aS, 4S, 6S, 6aS) - 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 (HH - 7) の合成

ステップ8：攪拌棒を備え、HH - 6 (97.0 mg, 0.316 mmol) を含有する円錐底フラスコに、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 °C に冷却し、ジアセトキシヨードベンゼン (224 mg, 0.694 mmol) を添加し、続いて、TEMPO (9.86 mg, 0.063 mmol) を添加した。溶液を0 °C で30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、Biotope、100%Hep t.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]ジオキソール-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リ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ポーションのEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を1ポーションの半飽和NaHCO₃水溶液、1ポーション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ポーションの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、Biotope、100%Hep t.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、Biotope、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プロミド(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プロミド(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ポーションの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ションの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

20

30

40

50

(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(32mg、0.080mmol)を含有する円錐底フラスコに、ギ酸ナトリウム(218mg、3.20mmol)およびRuCl(p-シメン)[(R,R)-Ts-DPEN](5.1mg、0.008mmol)を添加した。フラスコをアルゴンでバージし、続いて、脱気されたEtOAc(0.33mL)および水(1.34mL)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(1.0mL)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。

【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(2.0mL)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(5mL)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 4.6×100mm 3uカラム、25%MeOH、120バール、4mL/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、17.02mg)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 20cc 5g、100%MeOHから100%7N NH₃/MeOHへ)によって再精製して、化合物HH-10(7.5mg、3ステップで26%、99%de)を白色の固体として得た。LCMS [M+H] 362; []_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).

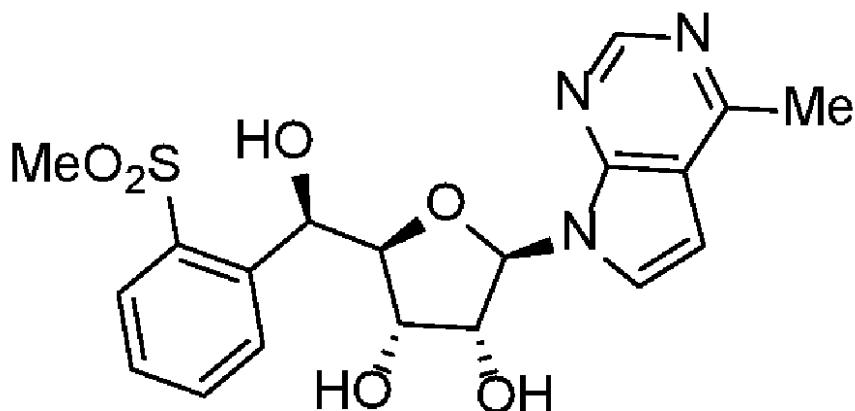
【0391】

(実施例81)

((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-ジメチル-6-(4-メチル-7H-ピロ[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

【0392】

【化64】



実施例81の合成は、適切なグリニヤール試薬を用いて、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

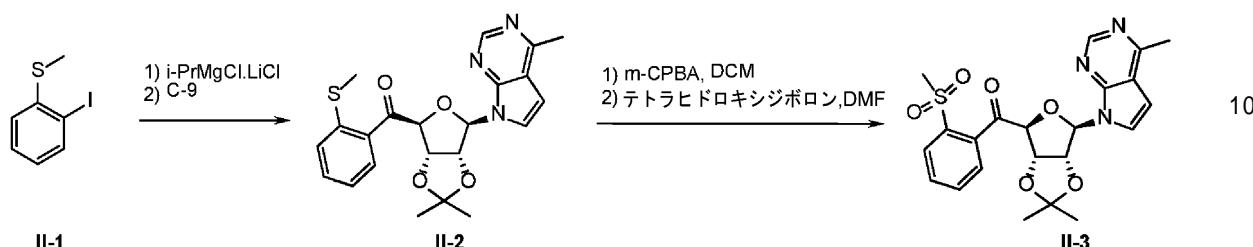
50

(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



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(8mL)中の2-ヨードチオアニソール(500mg、2mmol)の溶液に、*i*PrMgCl.LiCl(1.54mL、2mmol、1.3M)を-60で添加した。混合物を-60で20分間攪拌した。混合物は、薄黄色に変化した。THF(2mL)中のC-9(200mg、0.552mmol)を添加した。混合物を-60で30分間攪拌した。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(5mL)でクエンチした。混合物をEtOAc(5mL×2)で抽出した。抽出物を真空中で濃縮して、粗製物(400mg)を得た。粗製の物質を、石油エーテル中のEtOAc0~100%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(130mg、55.4%)を黄色のゴム状物として得た。LCMS[M+23]448

【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(10mL)中のII-2(130mg、0.306mmol)の溶液に、m-CPBA(248mg、1.22mmol)を室温(15)で添加した。混合物を室温(15)で20時間攪拌した。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(10mL)中に、続いて、テトラヒドロキシジボロン(164mg、1.83mmol)中に溶解させた。混合物を室温(15)で20分間攪拌した。LCMSは、所望の化合物が形成したことを示した。混合物を水(20mL)に注ぎ入れ、EtOAc(10mL×2)で抽出した。抽出物をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮して、粗製物(500mg)を得た。粗製物を石油エーテル中のEtOAc0~100%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(130mg、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

【0395】

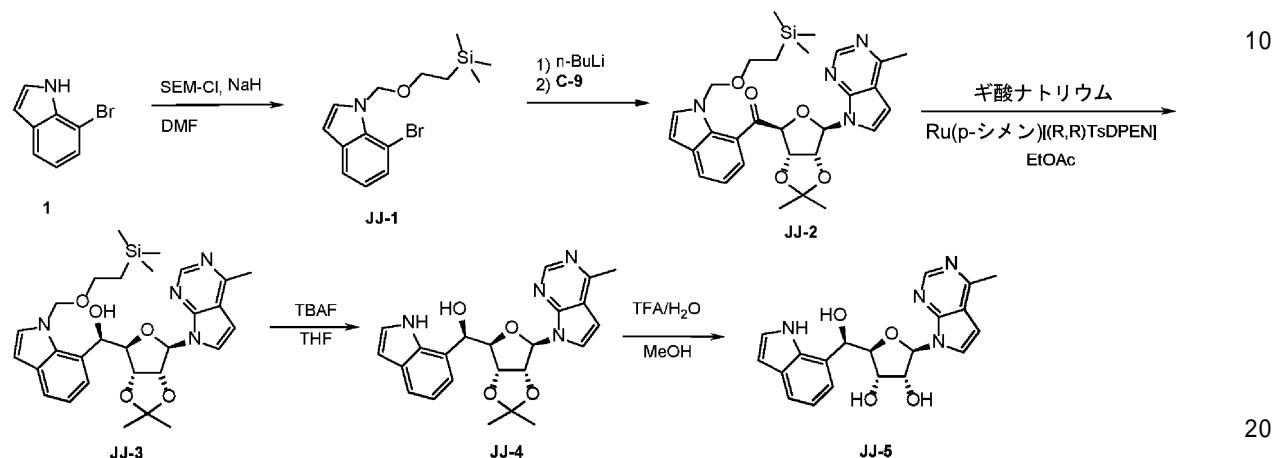
(実施例82)

(2R, 3S, 4R, 5R)-2-(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)

【0396】

【化66】

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) - 1H - インドール (JJ-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 度で添加した。混合物を 0 度で 30 分間攪拌した。SEM-Cl (1.78 g, 10.7 mmol) を 0 度で添加した。混合物を室温 (15) で 20 時間攪拌した。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。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)

【0397】

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) (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)メタノン (JJ-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 度で 10 分かけて添加した。得られたやや黄色の溶液を -85 ~ -90 度で 1 時間攪拌し、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 度で添加した。混合物を -85 度で 2 時間攪拌し、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。粗製物を石油エーテ

10

20

30

40

50

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、 J J - 2 (8 0 m g 、 2 6 . 4 %) を黄色の固体として得た。 LCMS [M+23] 571

【 0 3 9 8 】

ステップ 3 : (R) - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロ口 [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) メタノール (J J - 3) の合成

スキーム C のステップ 1 0 と同様の様式で、 化合物 J J - 2 を還元に供して、 J J - 3 を得た。 LCMS [M+23] 573

【 0 3 9 9 】

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 - ピロ口 [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 H - インドール - 7 - イル) メタノール (J J - 4)

T H F (2 m L) 中の J J - 3 (6 0 m g 、 0 . 1 0 9 m m o l) の溶液に、 T B A F (2 g) を添加し、 混合物を 6 0 °C で週末にわたって攪拌した。 L C M S は、 S M 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 E t O A c (3 0 m L) で希釈し、 水 (2 0 m L × 3) 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 J J - 4 (2 4 m g 、 5 2 . 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

【 0 4 0 0 】

ステップ 5 : (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 - ピロ口 [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) の合成

同様の様式 (ステップ 1 0 、 スキーム C) で、 化合物 J J - 4 を脱保護条件に供して、 J J - 5 を得た。 LCMS [M+1] 381; 1 H 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)

【 0 4 0 1 】

(実施例 8 3)

(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (4 - アミノ - 5 - フルオロ - 7 H - ピロ口 [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

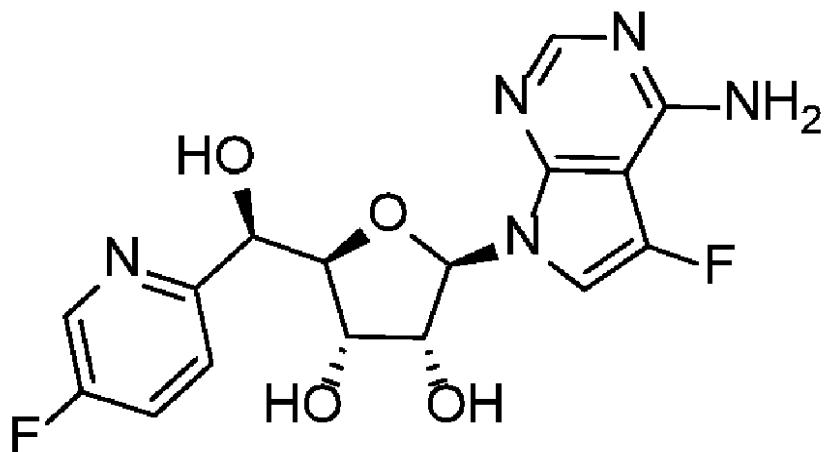
【 0 4 0 2 】

10

20

30

【化 6 7】



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プロミドの代わりに、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)

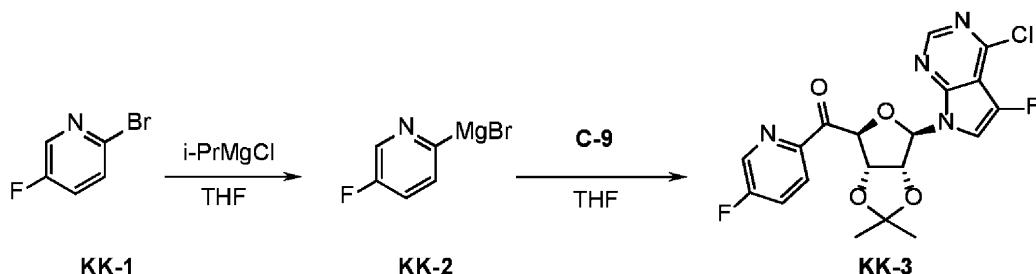
ppm 8.54 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H),
7.74 (dt, J=2.9, 8.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=4.8, 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J=1.8 Hz,
1H), 7.05 (br. s., 2H), 6.46 (d, J=4.3 Hz, 1H), 6.02 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.24
(d, J=6.8 Hz, 1H), 4.97 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.82 (t, J=3.9 Hz, 1H), 4.48 - 4.41
(m, 1H), 4.27 (d, J=2.5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

20

【0403】

【化 6 8】

スキーム KK



ステップ 1：(5-フルオロピリジン-2-イル)マグネシウムプロミド (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 度で添加した。混合物を室温 (20 度) で 2 時間攪拌した。反応物は明色から暗色に変化した。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 / 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

【0404】

ステップ 2：((3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-(4-クロロ-5-フルオロ-7H-ピロ[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)(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 度で添加した。混合物を室温 (20 度) で 2 時間攪拌した。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】

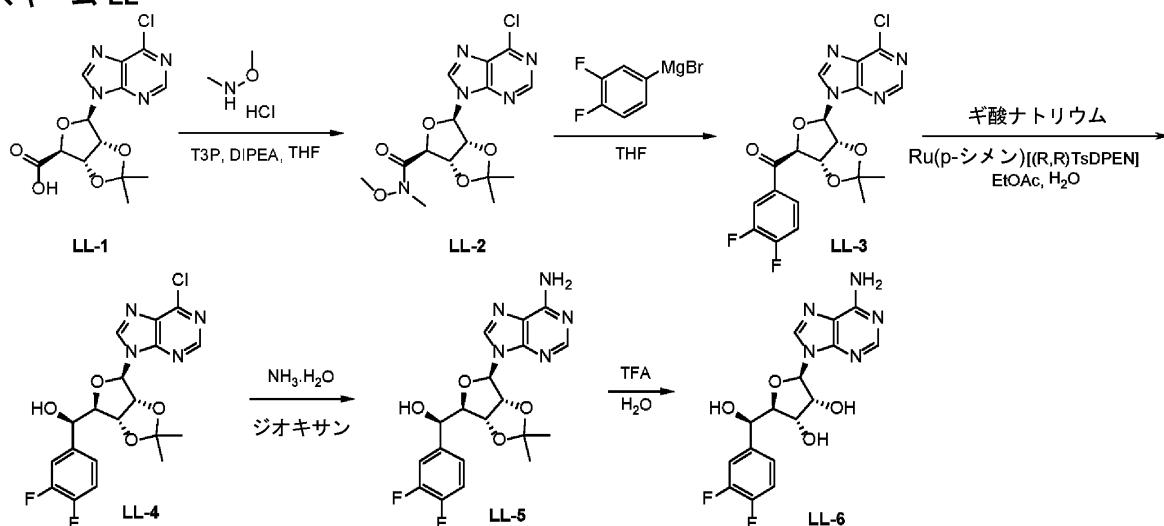
(実施例 84)

(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ロ [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リルアミン 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 (LL-3)

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

50

色の溶液に、3, 4 -ジフルオロフェニルマグネシウムプロミド（T H F 中 0 . 5 M、4 . 9 5 m L、2 . 4 8 mm o l）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。T L C（石油エーテル / E t O A c = 1 : 1、U V）は、S M の大部分が消費され、良好な U V スポットが形成したことを示した。混合物を氷浴内で N H 4 C 1 水溶液（4 0 m L）でクエンチし、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 L L - 3（8 0 0 m g、1 4 1 %、純度：7 0 %）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

【0 4 0 8】

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

E t O A c / H 2 O（2 m L / 8 m L）中の粗製の L L - 3（8 0 0 m g、約 1 . 3 m m o l）の懸濁液（アルゴンまたは窒素で 3 0 分間バージ）に、R u (p - シメン) [(R, R) T s D P E N]（2 0 m g、0 . 0 3 1 mm o l、1 0 m g / m L E t O A c）およびギ酸ナトリウム（1 . 3 0 g、1 9 . 1 mm o l、約 2 . 5 m o l / L H 2 O）を室温（1 4 ）で添加した。得られた黄色の混合物を、室温（1 4 ）で 2 0 時間攪拌した。L C M S は、S M が消費され、所望の化合物が検出されたことを示した。T L C（石油エーテル / E t O A c = 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 E t O A c（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、N a 2 S O 4 で脱水し、真空中で濃縮して、粗製物（6 3 0 m g）を茶色の油状物として得た。粗製物を、石油エーテル中の E t O A c 0 ~ 7 8 % 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、L L - 4（2 8 0 m g、5 0 %）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).

【0 4 0 9】

ステップ4：(R) - ((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) (3, 4 - ジフルオロフェニル) メタノール (L L - 5) の合成

ジオキサン / N H 3 . H 2 O（2 m L / 2 m L）中の L L - 4（7 0 m g、0 . 1 6 m m o l）の溶液をマイクロ波下で、2 0 分間、1 2 0 で加熱した。T L C（D C M : M e O H = 1 0 : 1）およびL C M S 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（9 0 m g）を黄色の固体として得た。粗製物を分取T L C（D C M : M e O H = 1 5 : 1）によって精製して、L L - 5（3 8 m g、5 7 %）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)

【0 4 1 0】

ステップ5：(2 R, 3 R, 4 S, 5 R) - 2 - (6 - アミノ - 9 H - 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 (L L - 6) の合成

H 2 O（5 m L）中の L L - 5（1 1 0 m g、0 . 2 5 mm o l）の懸濁液に、T F A（5 m L）を（0 ）で添加した。混合物を室温（1 2 ）で 2 時間攪拌した。L C M S は、S M 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 2 0 % K 2 C O

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】

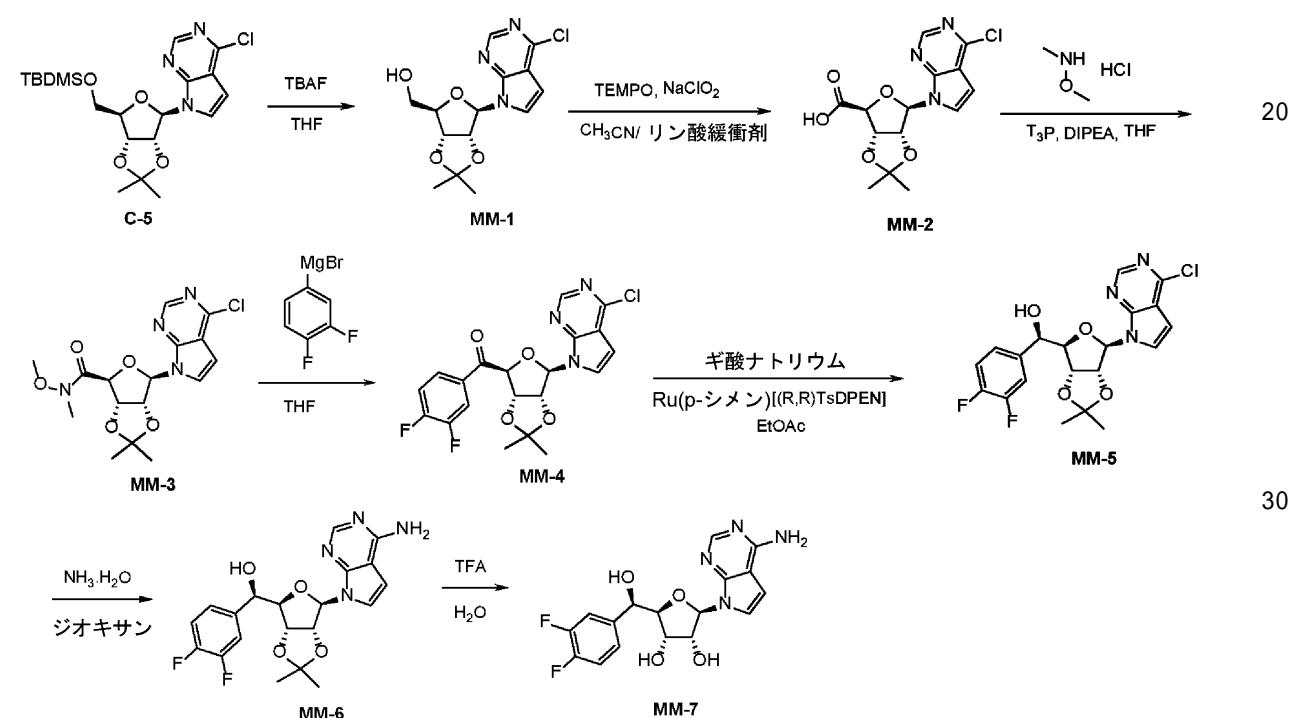
(実施例 85)

(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) 10

【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ロ[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) で添加した。黄色の溶液を室温 (15) 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) 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。H NMR 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= 40

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 mol) 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 時間攪拌した。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

(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)

【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リアルアミン HC1 (5.17 g, 53.0 mmol) の懸濁液に、DIPA (30 mL, 17.2 mmol) および 50% T3P (33.7 g, 30.9 mL, 53 mmol) を室温 (15) で添加した。DIPA 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 時間攪拌し、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

【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

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プロミド (THF 中 0.5 M, 6.6 mL, 3.33 mmol) を 5 で添加した。添加の後に、混合物を 5 で 1 時間攪拌した。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)

10

20

30

40

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。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 (400MHz, 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)

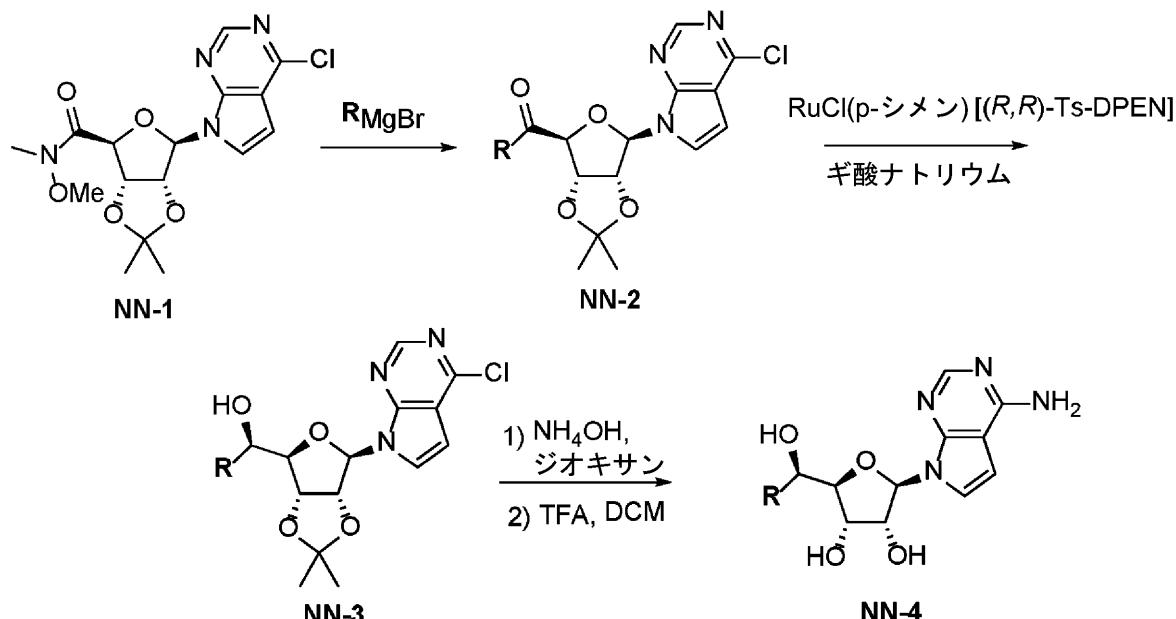
【0419】

(実施例 86 ~ 88)

【0420】

【化71】

スキーム NN



スキーム NN における実施例 86 - 88 の合成は、適切なグリニヤール試薬を用いて、
実施例 85 (スキーム MM) のステップ 4 ~ 7 と同様の手順に従った。

【0421】

【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

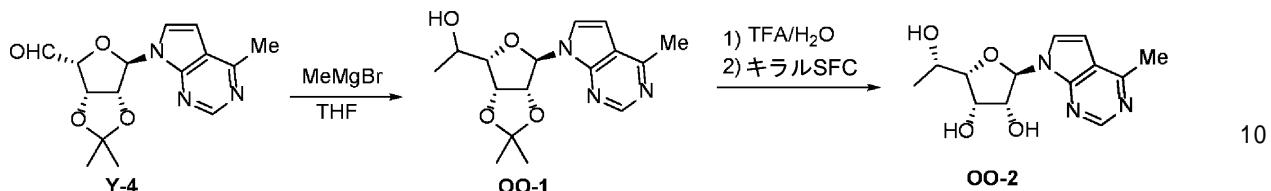
50

- 7 H - ピロ口 [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 (OO - 2)

【 0423 】

【 化 72 】

スキーム OO



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 - ピロ口 [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

CeC1₃を25mLフラスコに入れ、真空中で1時間、150℃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。THF(8mL)およびMeMgBr(1.8mL、3M)を添加し、混合物を0℃で30分間攪拌した。THF中のY-4(400mg、1.0mmol)の溶液を滴下添加した。LCMSは、SMの約30%が残留していることを示した。混合物をNH₄Clによってクエンチした。混合物をH₂OおよびEtOAcで希釈した。有機層を濃縮して、粗製のOO-1(420mg、97%)を油状物として得た。LCMS[M+1]320

【 0424 】

ステップ2～3：(2S,3S,4R,5R)-2-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5-(4-メチル-7H-ピロ口 [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 (OO - 2) の合成

TFA / H₂O(2mL / 2mL)中のOO-1(50mg、0.16mmol)の溶液を、20℃で24時間攪拌した。TLC DCM:MeOH = 10:1は、反応が完了したことを見た。溶液を濃縮して、44mg、100%を油状物として得た。LCMS[M+1]280。所望の化合物OO-2をキラルSFC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).

【 0425 】

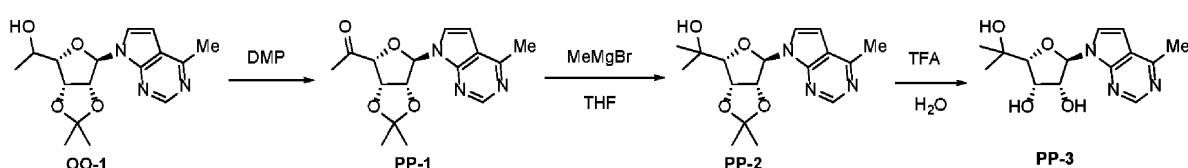
(実施例90)

2 - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - 7 H - ピロ口 [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 (PP - 3)

【 0426 】

【 化 73 】

スキーム PP



ステップ1：1 - ((3aS, 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) エタン - 1 - オン (PP - 1)

DCM (5 mL) 中のOO - 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

【0427】

ステップ2：2 - ((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) プロパン - 2 - オール (PP - 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 / アセトンバッヂで冷却した。添加の後に、混合物を0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

【0428】

ステップ3：(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - 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 (PP - 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

【0429】

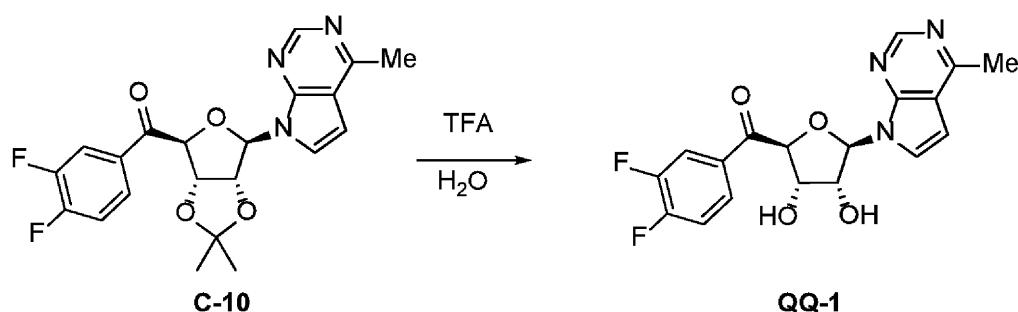
(実施例91)

(3, 4 - ジフルオロフェニル) ((2S, 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) メタノン (QQ - 1)

【0430】

【化74】

スキーム QQ



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 (Zymor SPHER pyr / 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 QQ-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, 1H), 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).

【0431】

(実施例92)

(2S, 3S, 4R, 5R)-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-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 (RR-2)

(実施例93)

(2S, 3S, 4R, 5R)-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-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 (RR-3)

【0432】

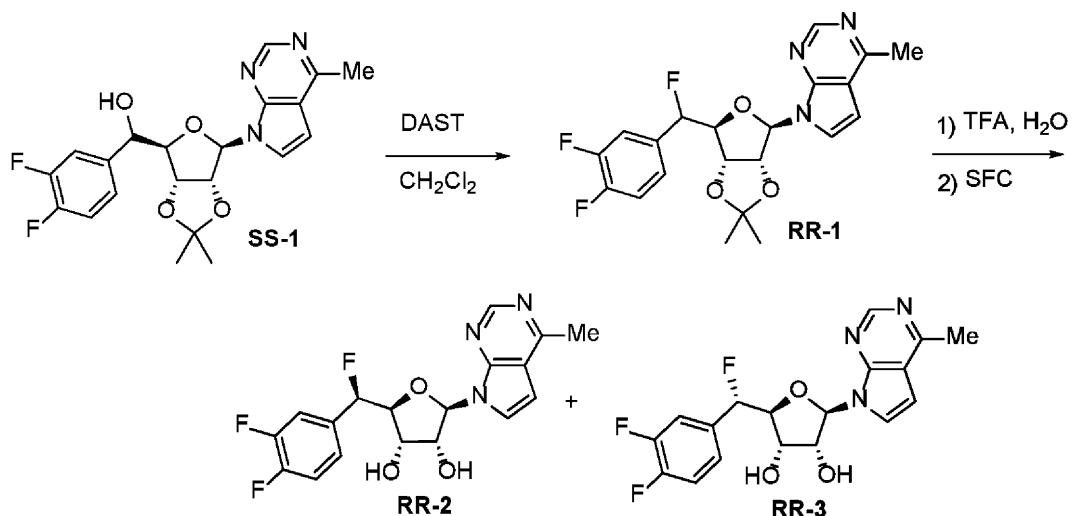
10

20

30

【化75】

スキーム RR



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ロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ディオキソール - 4 - イル) - 4 - メチル - 7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン (R R - 1) の合成

CH_2Cl_2 5 mL 中の S S - 1 (スキーム S S) (5 0 0 m g 、 1 . 2 0 m m o l) の溶液に、 D A S T (9 6 5 m g 、 5 . 9 9 m m o l) を添加し、 室温で 3 0 分間攪拌した。反応物を水でクエンチし、 分液漏斗に移し、 水 1 0 m L で希釈した。相を分離し、 水相を 3 ポーションの CH_2Cl_2 5 mL で抽出した。有機相を合わせ、 ブライン 1 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、 5 0 % E t O A c / 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 R R - 1 (1 9 0 m g 、 3 7 . 8 %) を得た。

【0433】
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 - ピロ口 [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) 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 - ピロ口 [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) の合成

R R - 1 (1 9 0 m g 、 0 . 4 5 3 m m o l) を、 T F A 2 mL に溶解させ、 H_2O 2 mL を添加し、 室温で 3 0 分間攪拌した。反応物を濃縮し、 次いで、 1 2 0 バールおよび 4 mL / 分で 2 0 % M e O H / D E A で C h i r a l p a k I C - 3 4 . 6 × 1 0 0 m m 3 u カラムを用いる S F C によって精製して、 1 9 . 9 6 m g (R R - 2) および 5 9 . 0 5 m g (R R - 3) を白色の固体として得た。

R R - 2 - LCMS [M+1]

380; ^1H NMR (700 MHz, D M S O - d ₆) 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 , 1 H) 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)

R R - 3 - LCMS [M+1]

380; ^1H NMR (700 MHz, D M S O - d ₆) ppm 2.65 (s , 3 H) 4.21 - 4.30 (m , 2 H) 4.54 - 4.60 (m , 1 H) 5.48

20

30

40

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)

【0434】

(実施例94)

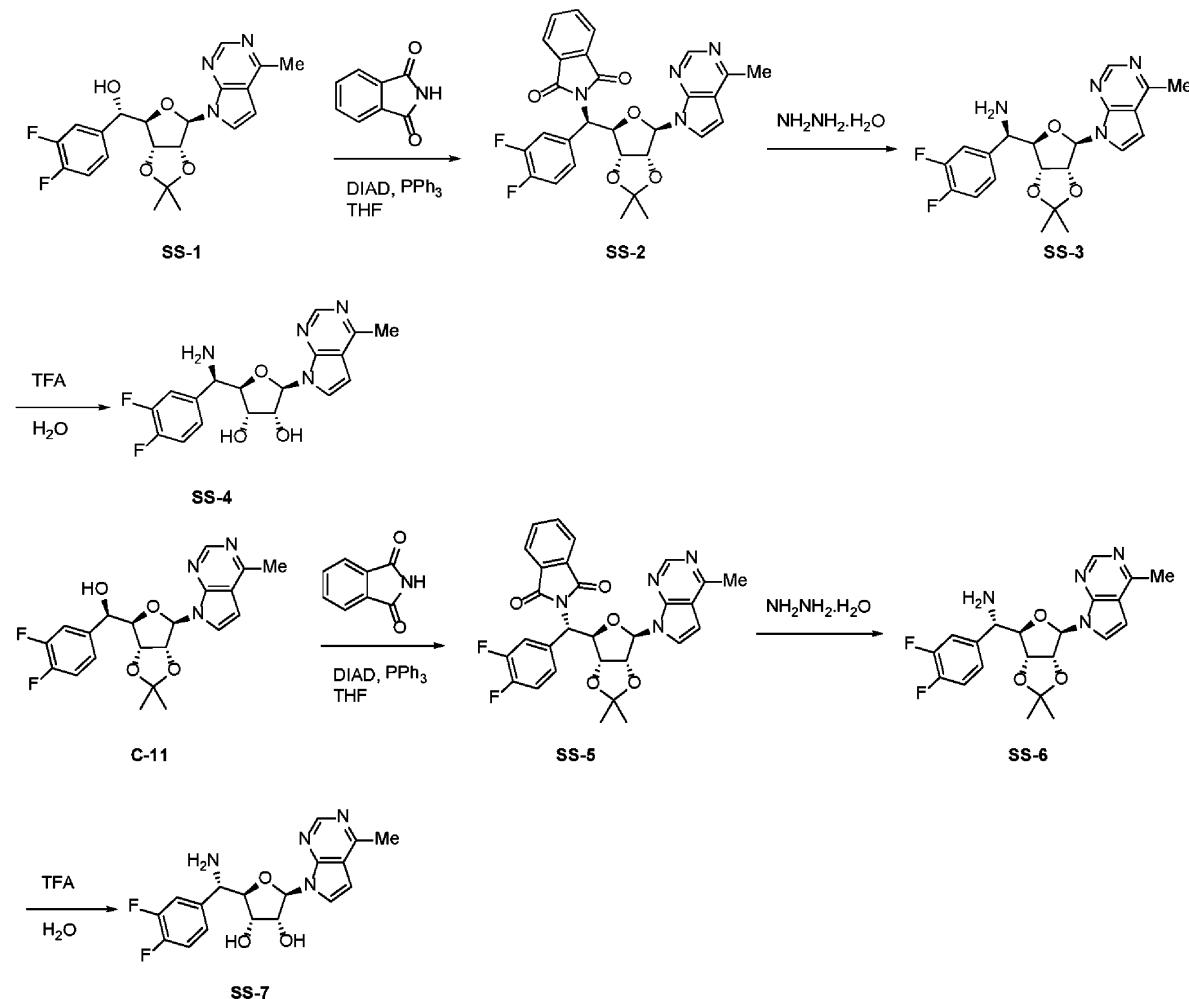
(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-アミノ(3,4-ジフルオロフェニル)メチル)-5-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール(SS-4)

【0435】

【化76】

10

スキームSS



ステップ1：2-((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)メチル)イソインドリン-1,3-ジオン(SS-2)の合成

丸底フラスコ内に、SS-1(スキームSS)(100mg、0.240mmol)、フタルイミド(53mg、0.359mmol)、トリフェニルホスフィン(94.3mg、0.359mmol)、THF(1.20mL、0.2M)を添加した。混合物を氷浴内で0℃に冷却した。DIAD(0.074mL、0.359mmol)を滴下添加し、室温で16時間攪拌した。反応物をEtOAcおよび水(各30mL)で希釈した。水層をEtOAc(3×20mL)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、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、油状物に濃縮した。粗製の物質を、ISCO 12gカラムゴールド、0~100% EtOAc/ヘプタンによって精製して、SS-2(850mg、0.170mmol)を得た。

40

50

4 mg、6.4%を得た。LCMS [M+1] 547; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 8.91 (s, 1H), 7.87 (dd, $J=3.0, 5.4$ Hz,

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

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 時間攪拌した。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, CDCl_3) 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

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 時間攪拌した。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% $\text{NH}_3 / \text{MeOH}$ でフラッシュする 1 g 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)

【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

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)、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。混合物を冰浴内で 0 に冷却した。DIAAD (0.074 mL, 0.359 mmol) を滴下添加し、室温で 16 時間攪拌した。反応物を EtOAc および水 (各 30 mL) で希釀した。水層を EtOAc (3×20 mL) で抽出する。合せた有機物を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 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 (3.2 mg, 24%)を得た。LCMS [M+1] 547; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 8.85 (s, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 4H),

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)

【0439】

ステップ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)メタンアミン(SS - 6)の合成

丸底フラスコ内に、SS - 5 (32mg、0.059mmol)、EtOH (1.17 mL、0.05 M)、およびヒドラジン水和物 (0.570mL、11.7mmol) を添加した。反応物を室温で16時間攪拌した。LCMS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、SS - 6 (24mg、98%)を得た。LCMS[M+1]417

【0440】

ステップ3：(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)の合成

SS - 6 (24mg、0.059mmol)を含有する丸底フラスコ内に、TFA (1 mL) および水 (1 mL) を添加した。反応物を室温で16時間攪拌した。LCMSは、完全な脱保護を示した。次いで、反応物を濃縮し、初めは、MeOHで、続いて、10% 7N NH₃ / MeOH溶液で溶離するSCXカラムによって精製して、生成物を得た。SFCによって精製して、白色の固体(SS - 7) (3mg、10%)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)

【0441】

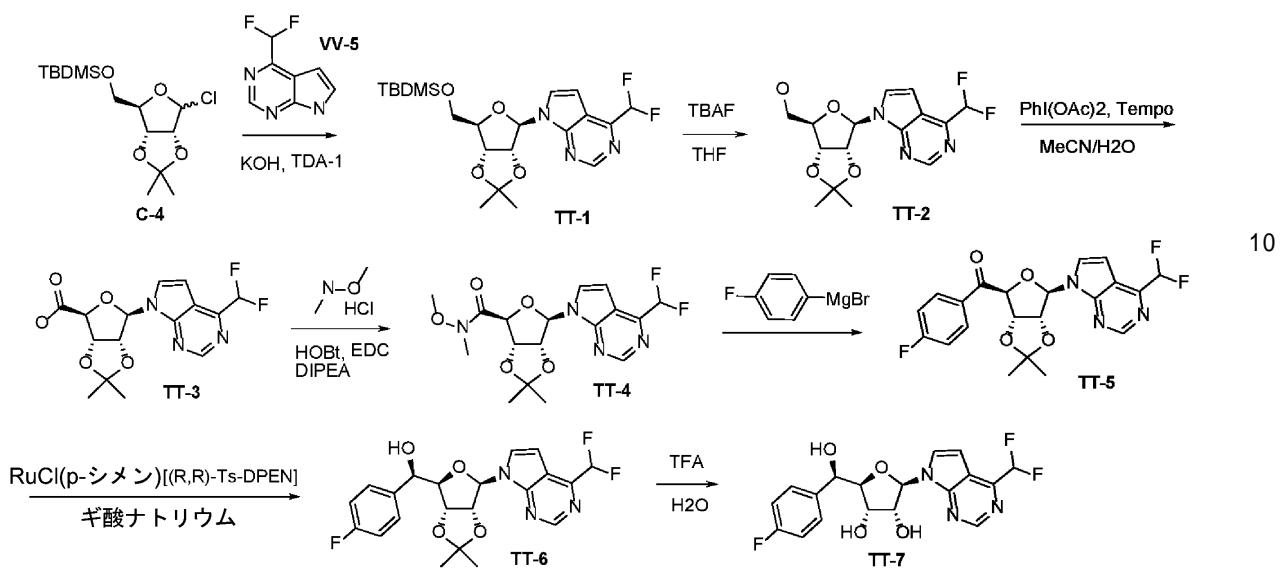
(実施例96)

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 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(TT - 7)

【0442】

【化77】

スキーム TT



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]ジオキソール - 4 - イル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (TT - 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) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (VV - 5) を使用して、TT - 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)

【0443】

ステップ2：((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (4 - (ジフルオロメチル) - 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 (TT - 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、TT - 1を使用して、TT - 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)

【0444】

ステップ3：(3aS, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (4 - (ジフルオロメチル) - 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 (TT - 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、TT - 2を使用して、TT - 3を生成した。LCMS[M+1]356。

【0445】

ステップ4：(3aS, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (4 - (ジフルオロメチル) - 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 (TT - 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、 TT - 3 を使用して、 TT - 4 を生成した。 LCMS [M+1] 399; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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 - ピロ口 [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 (TT - 5) 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、 (4 - フルオロフェニル) マグネシウムプロミドおよび TT - 4 を用いて、 TT - 5 を生成した。 LCMS [M+1] 434; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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 - ピロ口 [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 (TT - 6) 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、 TT - 5 を使用して、 TT - 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 - ピロ口 [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 (TT - 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、 TT - 6 を使用して、 TT - 7 を生成した。 LCMS [M+1] 396; ¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.86 (s, 1 H) 8.00 (br. s., 1 H) 7.36

(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 】

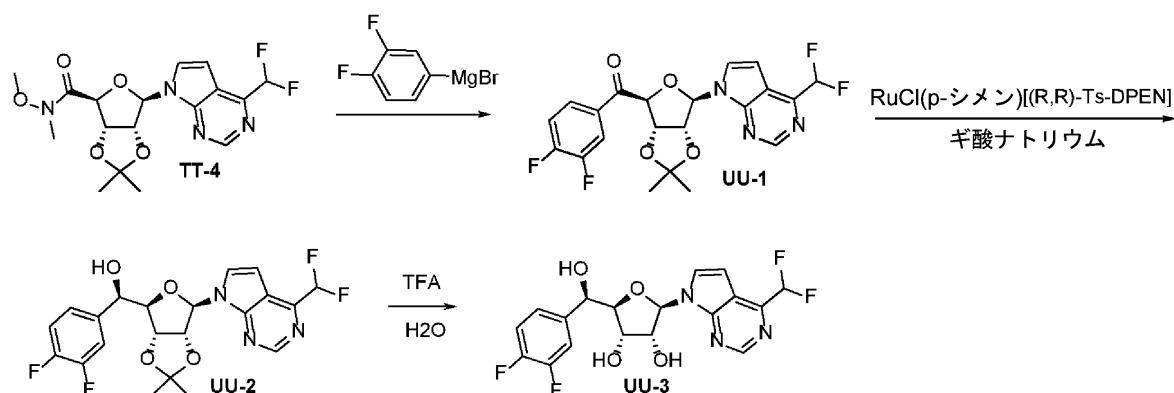
(実施例 9 7)

(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (4 - (ジフルオロメチル) - 7 H - ピロ口 [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)

【 0 4 5 0 】

【化78】

スキームUU



ステップ1：((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-(ジフルオロメチル)-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)(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)マグネシウムプロミドを使用して、UU-1を生成した。LCMS [M+1] 452; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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)

【0451】

ステップ2：(R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-(ジフルオロメチル)-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)(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。

【0452】

ステップ3：(2R,3R,4S,5R)-2-(4-(ジフルオロメチル)-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(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, DMSO-d₆) 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)

【0453】

10

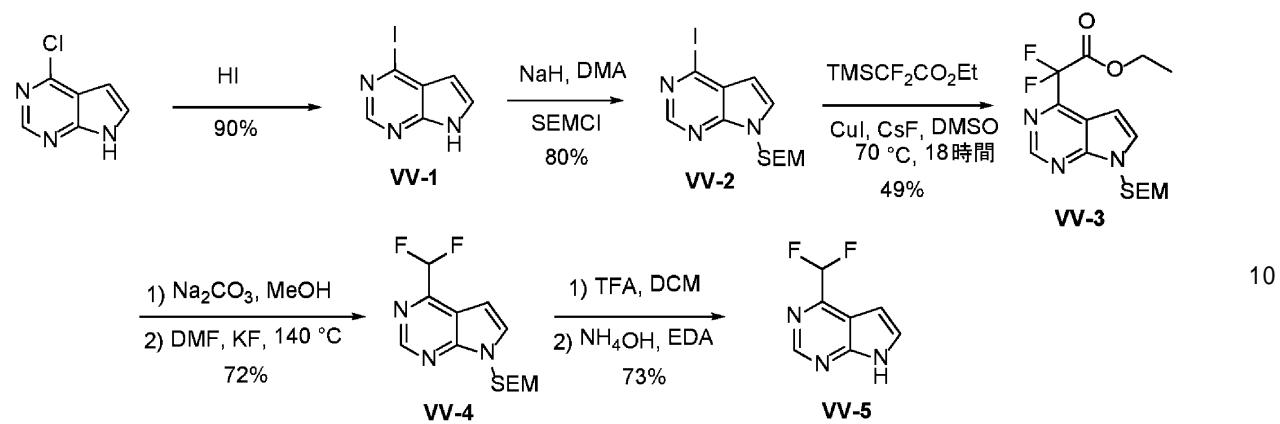
20

30

40

【化79】

スキームVV



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

ヨウ化水素酸 (10 mL) を氷浴内で冷却し、次いで、4 - クロ口 - 7 H - ピロ口 [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時間搅拌した。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 - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン (VV - 1) 1230 mg (90 %) を H I 塩として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d6)

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.

【0454】

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 - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン (VV - 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 - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン (VV - 1) (1.79 g, 7.31 mmol) を DMA (10 mL) 中の溶液として滴下添加し、搅拌を氷浴内で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時間搅拌した。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 / Hep 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 - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン (VV - 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.

【0455】

ステップ3：エチル 2 , 2 - ジフルオロ - 2 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アセタート (VV - 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 - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン (VV - 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、窒素でバージし、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

20

30

40

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($MgSO_4$)、濾過し、濃縮した。粗製の残渣を、0~70% EtOAc/HepでISCOおよび24g 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)975mg(49%)を得た。 1H NMR(400MHz, DMSO-d6) ppm 8.96(s, 1H), 8.01(d, J=3.7Hz, 1H),

6.93~6.72(m, 1H), 5.70(s, 2H), 4.36(q, J=7.1Hz, 2H), 3.54(t, J=7.9Hz, 2H), 1.22(t, J=7.1Hz, 3H), 0.82(t, J=8.0Hz, 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)

$MeOH$ (1mL)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)(96.0mg, 0.26mmol)の溶液に、炭酸ナトリウム(100mg, 1mmol, 0.5mL, 2.0M)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(15mL)に溶解させ、次いで、pHを1N HClで4に調節し、EtOAc(2×15)で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し($MgSO_4$)、濾過し、濃縮した。得られた固体をDMF(2.0mL, c=0.086M)中に溶解させ、フッ化カリウム(93.8mg, 1.61mmol)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(2×20mL)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($MgSO_4$)、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)56mg(72%)を得た。 1H NMR(400MHz, DMSO-d6) ppm 8.95(s, 1H), 7.93(d, J=3.7Hz, 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=7.9Hz, 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(1mL)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)(56mg, 0.19mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(740mg, 6.5mmol, 0.50mL)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 $MeOH$ (1mL)中に溶解させ、次いで、水酸化アンモニウム(328mg, 2.62mmol, 0.364mL)およびエチレンジアミン(5.63mg, 0.0935mmol)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1N HClで7に調節し、次いで、DCM(3×15mL)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($MgSO_4$)、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)23.0mg(73%)を得た。 1H NMR(400MHz, DMSO-d6) ppm 12.51(br. s., 1H), 8.86(s, 1H), 7.76

40

(br. s., 1H), 7.18(t, J=54.2Hz, 1H), 6.72(d, J=1.7Hz, 1H); LCMS [M+1] 170.

【0458】

(実施例98)

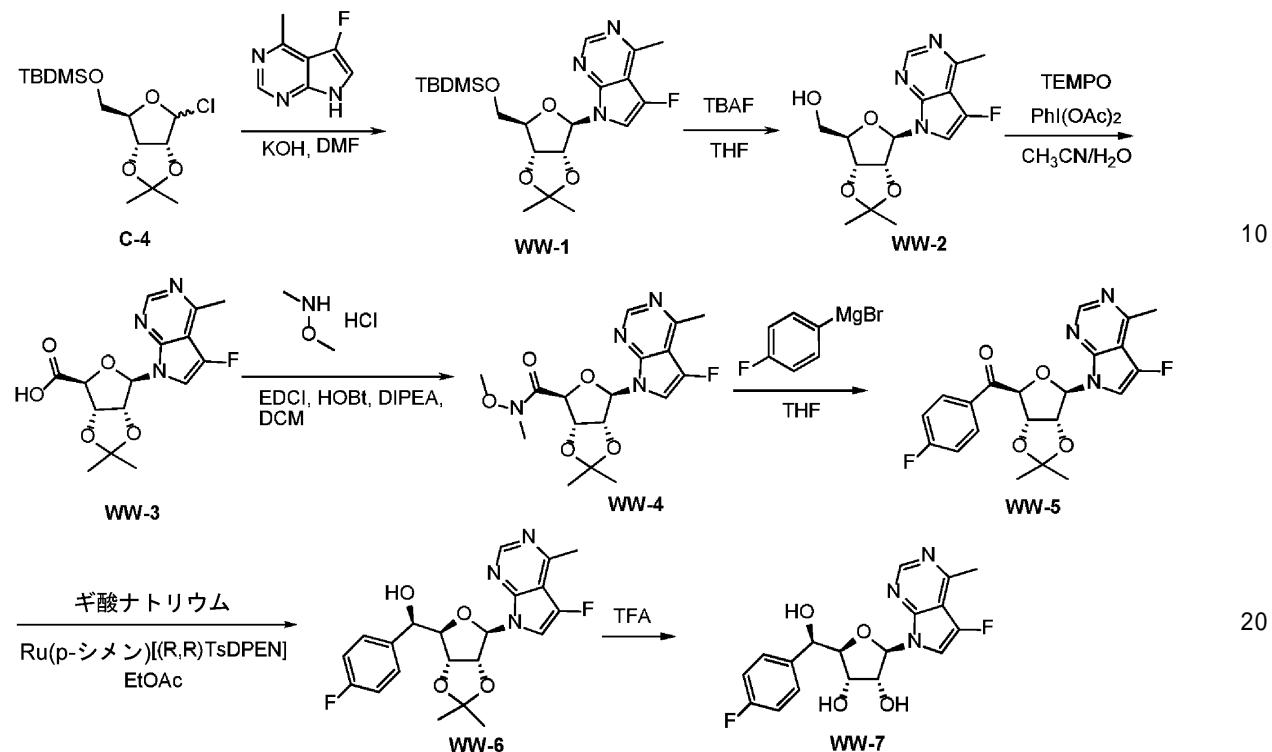
(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(5-フルオロ-4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(R)-4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール(WW-7)

50

【0459】

【化80】

スキームWW



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] ジオキソール - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - メチル - 7H - 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 - 7H - 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)

【0460】

ステップ2：((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (5 - フルオロ - 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 - 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つて、WW - 2を生成した。LCMS[M+1]324

【0461】

ステップ3：(3aS, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (5 - フルオロ - 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 (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つて、WW - 3を生成した。

【0462】

ステップ4：(3aS, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (5 - フルオロ - 4 - メチル - 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 (WW

- 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 - ピロ口 [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) マグネシウムプロミドを使用して、スキームCにおけるステップ9と同様のグリニヤ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 - ピロ口 [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 - ピロ口 [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 】

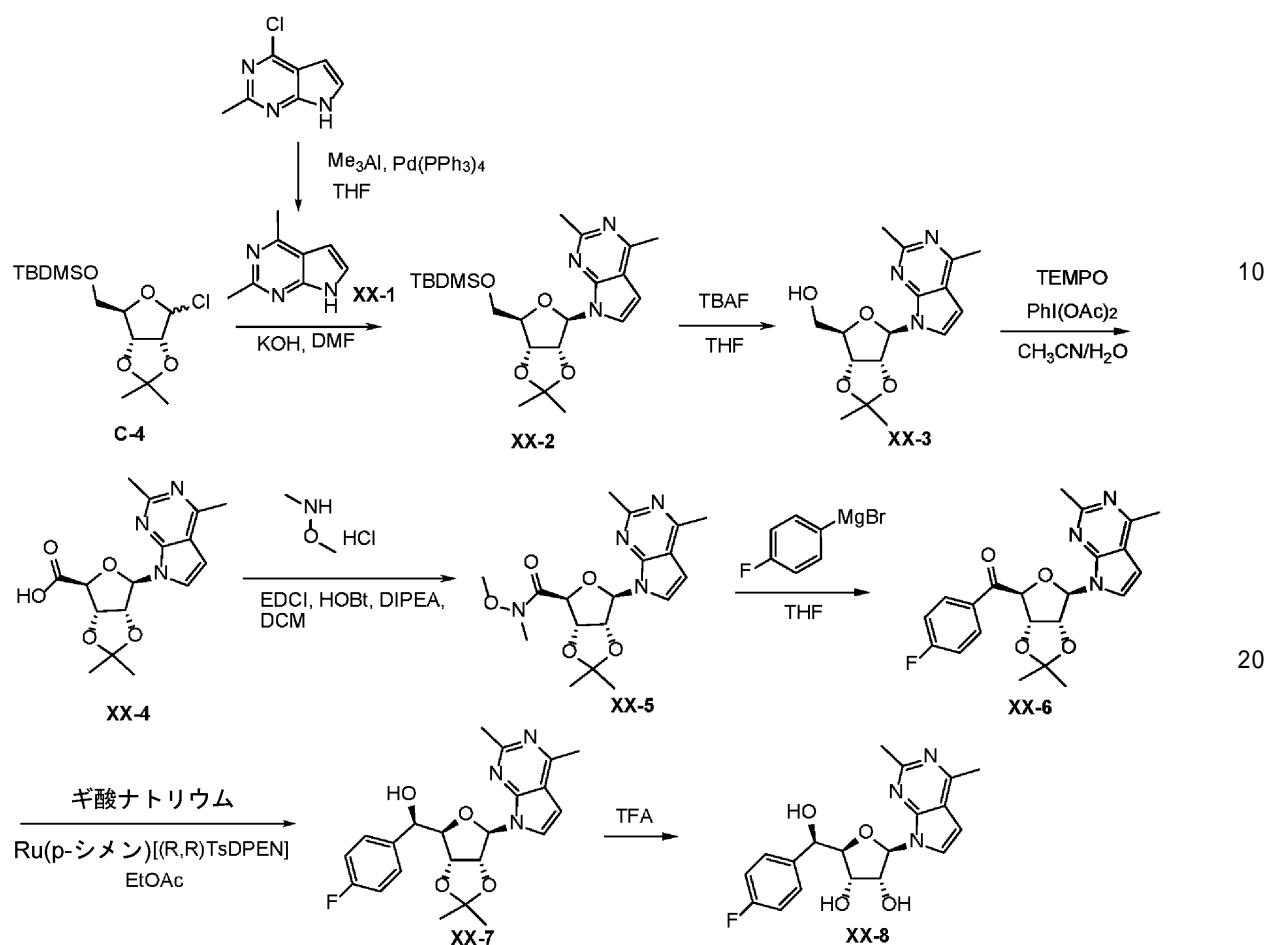
(実施例 9 9)

(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (2 , 4 - ジメチル - 7 H - ピロ口 [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) 30

【 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 - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン (XX - 1) の
合成

Pd (P P h ₃) ₄ (517 m g 、 0 . 448 m m o l) に、無水 T H F (15 m L) 中の 4 - クロ口 - 2 - メチル - 7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン (Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 57, 1097 ~ 1110) (1 . 5 g 、 8 . 95 m m o l) の溶液を添加した。懸濁液を、 N ₂ で 4 回脱気した。トリメチルアルミニウムの 2 M 溶液 (8 . 95 m L 、 17 . 9 m m o l) を、冰水で、上述の混合物に添加し、添加の後に、黄色の溶液を 16 時間、 80 °C で加熱した。TLC (D C M / M e O H = 20 : 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見た。混合物を、冰水中の冷却 R o c h e l l e 塩水溶液 (15 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 (50 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によって精製して、 XX - 1 (0 . 9 g 、 68 . 3 %) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 M H z, DMSO-d₆) ppm 11.74 (br. s ., 1H), 7.35 (br. s ., 1H), 6.54 (br. s ., 1H), 2.59 (s , 3H), 2.57 (s , 3H)

【 0468 】

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 - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン (XX - 2) の合成

10

20

30

40

50

2, 4 -ジメチル - 7 H - ピロ口 [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 - ピロ口 [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 - ピロ口 [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 - ピロ口 [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 - ピロ口 [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) マグネシウムプロミドを使用して、スキーム C におけるステップ 9 と同様のグリニヤ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 - ピロ口 [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 - ピロ口 [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 (s , 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 1 0 0)

(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

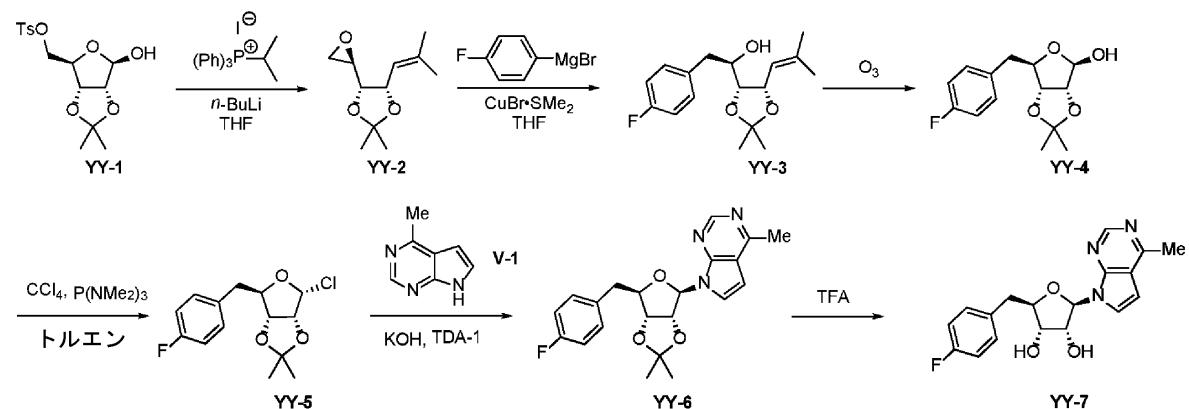
30

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)
 【 0 4 7 6 】
 【化 8 2 】

スキーム YY



ステップ 1 : (4 S , 5 S) - 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ジド (13 . 2 g, 30 . 6 mmol) および THF (23 mL) を添加した。溶液を 0 °C に冷却し、続いて、n - ブチルリチウム (12 mL, 30 mmol, ヘキサン中 2 . 5 M) を滴下添加した。反応物を 0 °C 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 . 58 g) を THF (15 mL) 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温した。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 100 mL) 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 ですすぎた。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、真空中で濃縮した。粗製の残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (40 g SiO2, ISCO, 100% Hept. から 40% MTBE / Hept. へ、20 mL 画分) によって精製して、表題化合物 YY - 2 (0 . 56 g, 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).

【 0 4 7 7 】

ステップ 2 : (R) - 1 - ((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) - 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 (697 mg, 3 . 39 mmol) を添加した。バイアルを、アルゴン流で約 5 分間バージし、THF (8 mL) を添加した。溶液を 0 °C に冷却し、4 - フルオロフェニルマグネシウムプロミド (7 . 0 mL, 7 . 0 mmol, THF 中の 1

. 0 M) を添加した。溶液を 0 °C 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 °C 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.) : Rf = 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：(3aR, 4R, 6R, 6aR) - 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 °C 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, 1.9 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：(3aR, 4R, 6R, 6aR) - 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 °C 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 °C 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 - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 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 - 7H - 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 g)

m g、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(12g SiO₂、Isco、100% Hept.から100% EtOAcへ、9mL画分)によって精製して、表題化合物YY-6(120mg、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(120mg、0.313mmol)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(Zymor Sph er 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,

20

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

30

(s, 1F).

【0482】

(実施例101)

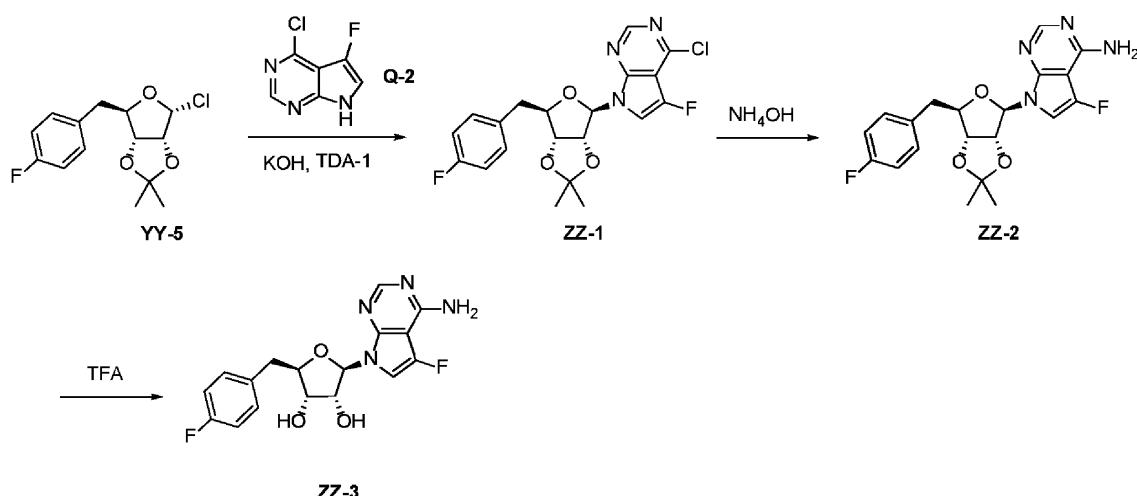
(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-アミノ-5-フルオロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(4-フルオロベンジル)テトラヒドロフラン-3, 4-ジオール(ZZ-3)

(ZZ-3)

【0483】

【化 8 3】

スキーム ZZ



ステップ1：4 - クロロ - 5 - フルオロ - 7 - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 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) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (ZZ-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 (64 mg, 0.37 mmol)、水酸化カリウム (46.9 mg, 0.835 mmol)、トルエン (1.59 mL)、アセトニトリル (0.26 mL) および TDA - 1 (71 μL, 0.223 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 の粗製の溶液を添加した。反応物を室温で 15 時間攪拌した。反応物を半飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチし、EtOAc で分液漏斗に移した。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 (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 ZZ - 1 (60.5 mg, 2 ステップで 38%) 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) δ ppm 8.66 (s, 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).

30

【0484】

ステップ2：5 - フルオロ - 7 - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 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) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (ZZ-2) の合成

40

磁気攪拌棒を備え、ZZ - 1 (60.5 mg, 0.143 mmol) を含有するマイクロ波バイアルに、ジオキサン (0.36 mL) および水酸化アンモニウム (0.36 mL) 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 22 時間、120 °C に加熱した。反応物を凍結乾燥し、粗製の生成物 ZZ - 2 (65.7 mg) 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

【0485】

ステップ3：(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) の合成

50

磁気攪拌棒を備え、粗製の ZZ - 2 (65.7 mg) を含有する反応バイアルに、水 (0.7 mL) を添加し、続いて、トリフルオロ酢酸 (0.7 mL) 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 ポーションの飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、合わせた水性洗浄液を 1 ポーションの EtOAc で逆抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄) 、濾過し、真空中で濃縮した。粗製の残渣を超臨界流体クロマトグラフィー (Zymor Sphere HADP 150 × 21.2 mm カラム、20 ~ 30% MeOH、60 mL / 分) によって精製して、表題化合物 ZZ - 3 (19.6 mg) 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).

【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)

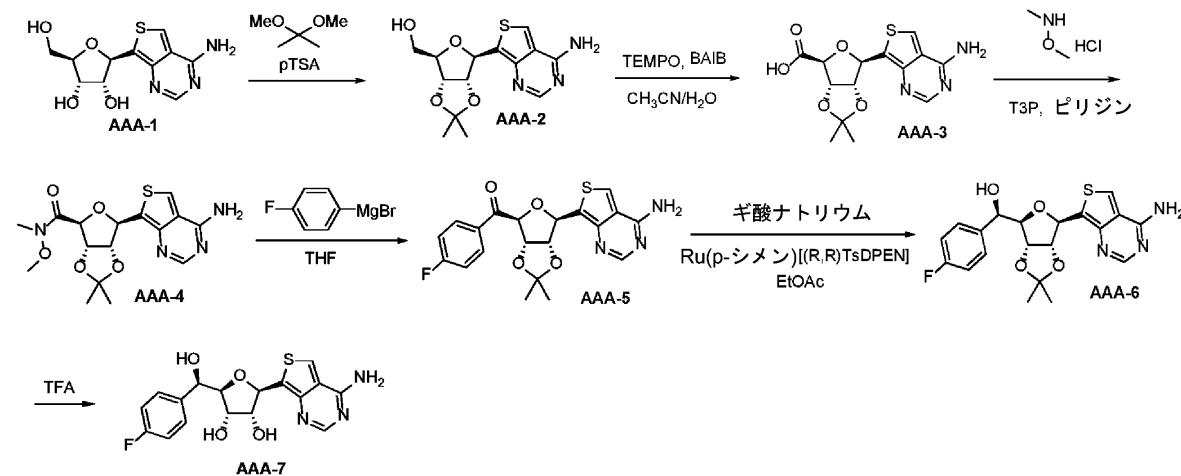
【0487】

【化 84】

10

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ロ [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 (8.58 mL, 1 M) 中の AAA - 1 (Journal of American Chemistry Society, 2011, 133, 14912) (24.3 mg, 0.858 mmol) の懸濁液に、ジメチオキシプロパン (0.737 mL, 6.00 mmol) および PTSA (163 mg, 0.858 mmol) 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 12 g - ICSO カラムで精製して、透明なゴム状物 AAA - 2 (8.0 mg, 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)

【0488】

ステップ 2 : (3aS, 4S, 6R, 6aR) - 6 - (4 - アミノチエノ [3, 4 - d])

40

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 (A A A - 3) の合成

丸底フラスコ内に、 A A A - 2 (8 6 m g 、 0 . 2 7 m m o l) 、 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 (氷浴) に冷却し、ジアセトキシードベンゼン (B A I B 、 1 8 8 m g 、 0 . 5 8 5 m m o l) を、 続いて、 T E M P O (8 . 3 1 m g 、 0 . 0 5 m m o l) を添加し、 0 で攪拌した (透明な黄色の溶液) 。 2 . 5 時間後に、 L C M S 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 (A A A - 3) として使用した (ワインレブアミドの形成) ; LCMS[M+1] 338。

【 0 4 8 9 】

ステップ 3 : (3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 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 (A A A - 4) の合成

丸底フラスコ内に、 A A A - 3 (8 0 m g 、 0 . 2 4 m m o l) 、 N , O - ジメチルヒドロキシリアルミン H C 1 (1 1 5 m g 、 1 . 1 8 m m o l) 、 T H F (2 m L) 、 およびピリジン (0 . 0 9 5 m L 、 1 . 1 8 m m o l) を添加した。反応物を 0 に冷却し、 T 3 P (E t O A c 中 5 0 % 、 0 . 3 m L 、 0 . 5 m m o l) 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 . 0 9 5 m L 、 1 . 1 8 m m o l) 。氷浴を取り外し、室温で終夜攪拌した。 L C M S 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 A A A - 4 (9 6 m g) として、次の反応へと使用する。LCMS[M+1] 381。

【 0 4 9 0 】

ステップ 4 : ((3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - 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 (A A A - 5) の合成

A A A - 4 (9 6 m g 、 0 . 2 5 m m o l) および T H F (2 m L) 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プロミド (0 . 7 5 m L 、 0 . 7 5 6 m m o l 、 T H F 中の 1 M) を 0 で滴下添加した。反応物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応物を E t O A c で希釈し、飽和 N H 4 C 1 でクエンチした。水層を E t O A c (3 × 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機物を N a 2 S O 4 で脱水し、濾過し、油状物に濃縮した。粗製の物質を I S C O 1 2 g カラム、 0 ~ 1 0 0 % E t O A c / ヘプタンで、次いで、 1 0 % M e O H / E t O A c で精製して、 A A A - 5 を油状物 (6 m g 、 6 %) として得た。LCMS[M+1] 416

【 0 4 9 1 】

ステップ 5 ~ 6 : (R) - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 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 (A A A - 6) および (2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 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 (A A A - 7) の合成

磁気攪拌棒を備え、 A A A - 5 (6 m g 、 0 . 0 1 m m o l) 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 (4 0 m g 、 0 . 5 7 8 m m o l) および R u (p - シメン) [(R , R) T s D P E N] (0 . 1 m g 、 0 . 0 0 1 m m o l) を添加した。アルゴンでバージした。水 (0 . 2 4 0 m L 、アルゴンで 3 0 分間バージ) および E t O A c (0 . 0 6 m L 、アルゴンで 3 0 分間バージ) を添加し、室温で 2 4 時間攪拌した。 L C M S は、生成物 A A A - 6 を示す。反応物を濃縮乾固して、茶色の油状物を得る。 T F A 2 m L および水 1 m L を添加し、室温で 1 時間攪拌した。 L C M S は、生成物 A A A - 7 を示す。濃縮し、 S C X カラム (M e O H 、次いで、 1 0 % N H 3 / M e O H で溶離) で塩基を遊離させた。次いで、粗製の生成物を S F C によって精製して、 A A A - 7 を得た。LCMS[M+1] 378。

10

20

30

40

50

【0492】

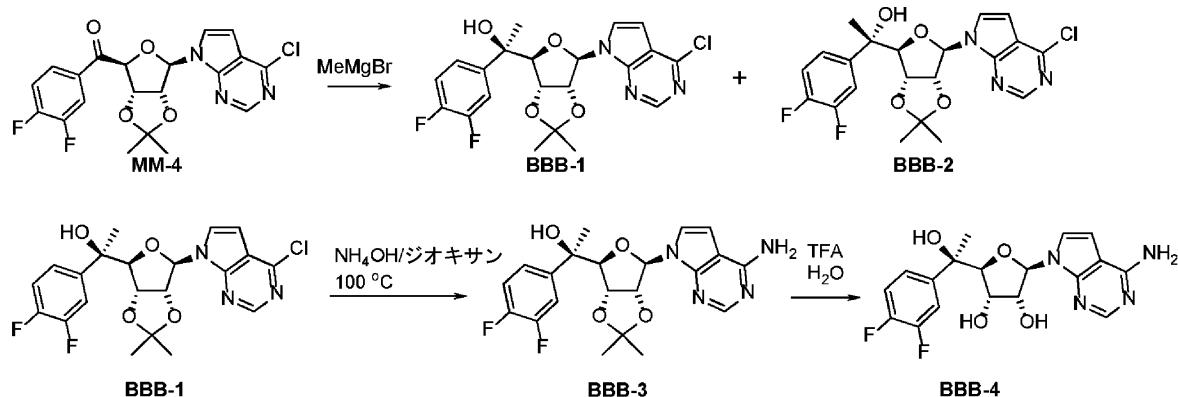
(実施例103)

(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-(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)

【0493】

【化85】

スキーム BBB



10

20

ステップ1：(R)-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-1)および(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)の合成

無水THF(4.5mL, c=0.10M)中の((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)(200mg, 0.456mmol)の溶液に室温で、メチルマグネシウムプロミド(0.765mL, 2.29mmol, 3.0M)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、NH₄Cl水溶液(40mL)をゆっくり添加し、混合物をEtOAc(25mL×3)で抽出した。抽出物を合わせ、ブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮し、30% 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、(R)-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-1) 170mg(収率82%)を白色の固体として得た。LCMS [M+1] 452; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ppm 1.22(s, 3H) 1.51(s, 3H) 1.58(s, 4H) 4.67(d, J=6.11Hz, 1H) 5.12-5.17(m, 1H) 5.86(d, J=5.26Hz, 1H) 6.68(d, J=3.67Hz, 1H) 7.18-7.22(m, 1H) 7.22-7.26(m, 1H) 7.32-7.36(m, 1H) 7.44-7.52(m, 1H) 8.72(s, 1H). 40% EtOAc/ヘプタンで溶離して、(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(収率13%)を油状物として得た。

LCMS [M+1] 452; ¹H NMR (400MHz,

30

40

50

CDCl_3) 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-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-3)の合成

(R)-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(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 H_2O 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、真空中で固化した。

LCMS [M+1] 433; ^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3) 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-7H-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】

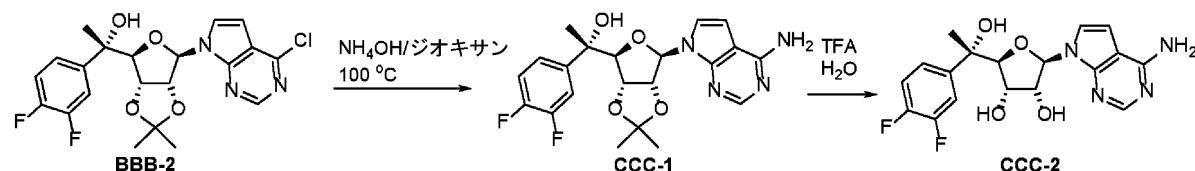
(実施例104)

(2R,3R,4S,5S)-2-(4-アミノ-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)

【0497】

【化86】

スキーム CCC



ステップ1：(S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-アミノ-7H-

10

20

30

40

50

- ピロ口 [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 (C C C - 2) の合成

(S) - 1 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a R) - 6 - (4 - クロ口 - 7 H - ピロ口 [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) (26 mg, 0.058 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 °C 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ൻで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して、C C C - 1 25 mg (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, 3 H) 1.58 (s, 3 H) 1.65 (s, 3 H) 4.62 (d, J=2.32 Hz, 1 H) 5.14 (dd, J=6.60, 4.52 Hz, 1 H) 5.28 (dd, J=6.60, 2.32 Hz, 1 H) 5.61 (br. s., 2 H) 5.69 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 6.31 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=3.55 Hz, 1 H) 6.97 - 7.07 (m, 1 H) 7.10 - 7.16 (m, 1 H) 7.26 (ddd, J=11.92, 7.64, 2.20 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H)

【 0 4 9 8 】

ステップ 2 : (2 R , 3 R , 4 S , 5 S) - 2 - (4 - アミノ - 7 H - ピロ口 [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 (C C C - 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]

393;

¹H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.48 (s, 3 H) 4.17 (s, 1 H) 4.21 - 4.28 (m, 2 H) 5.93 (d, J=6.16 Hz, 1 H) 6.89 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 7.20 - 7.33 (m, 2 H) 7.39 - 7.47 (m, 1 H) 7.56 (d, J=3.30 Hz, 1 H) 8.33 (br. s., 1 H)

【 0 4 9 9 】

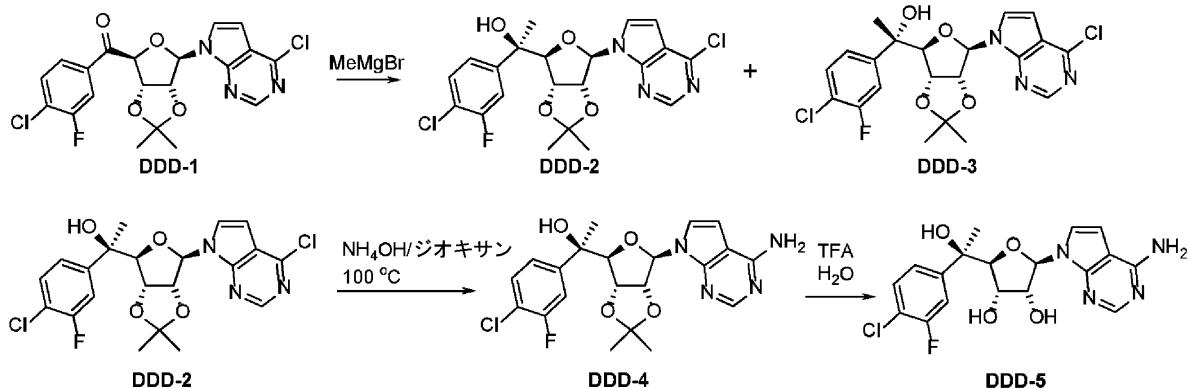
(実施例 1 0 5)

(2 R , 3 R , 4 S , 5 S) - 2 - (4 - アミノ - 7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - 1 - (4 - クロ口 - 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)

【 0 5 0 0 】

【 化 8 7 】

スキーム DDD



ステップ 1 : (R) - 1 - (4 - クロ口 - 3 - フルオロフェニル) - 1 - ((3 a R , 4 S , 6 R , 6 a R) - 6 - (4 - クロ口 - 7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - 10

10

20

30

40

50

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 (D D D - 2) および (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 (D D D - 3) の合成
無水 T H F (5 . 0 m L , c = 0 . 1 0 M) 中の (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) ((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) メタノン (D D D - 1 、スキーム D D D 、 M M - 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プロミドを使用して調製) (2 3 10 0 m g 、 0 . 5 0 9 m m o l) の溶液に室温で、メチルマグネシウムプロミド (0 . 8 4 8 m L 、 2 . 5 4 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 1 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、 2 5 % 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、 (R) - 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 (D D D - 2) 1 7 5 m g (収率 7 3 . 5 %) を白色の固体として得た。
20

LCMS [M+1] 468; ¹H NMR (400 MHz,

C D C I ₃) 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).

3 0 % E t O A c / 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 - ((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 (D D D - 3) 2 6 m g (収率 1 1 %) を油状物として得た。
30

LCMS [M+1] 468; ¹H NMR (400 MHz,

C D C I ₃) 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)

【 0 5 0 1 】

ステップ 2 : (R) - 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 (D D D - 4) の合成
40

(R) - 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 (1 7 5 m g 、 0 . 3 7 4 m m o l) をジオキサン 5 m L 中に溶解させ、水酸化アンモニウム 5 m L を添加し、反応容器を密閉し、 1 0 0 ° で終夜加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣に、 H 2 O を添加し、 E t O A c で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 N a 2 S O 4 で脱水し、濃縮して、 D D D - 4 1 6 8 m g (収率 1 0 0 %) 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)

【0502】

ステップ3：(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)の合成

10

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]

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)

【0503】

(実施例106)

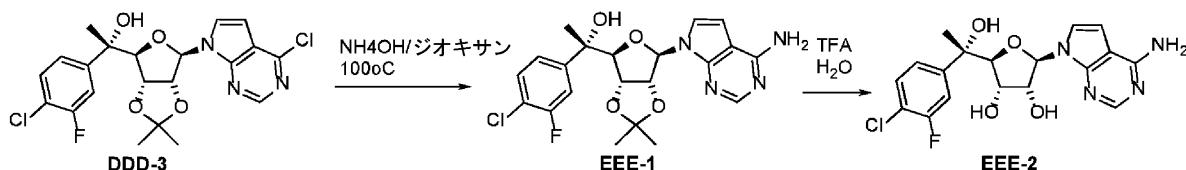
(2R, 3R, 4S, 5S)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシエチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール(EEE-2)

20

【0504】

【化88】

スキームEEE



30

ステップ1：(S)-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(EEE-1)の合成

(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(26mg、0.056mmol)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、有機層を合わせ、ブランで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮して、EEE-1 25mg(収率100%)を得た。

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)

【0505】

ステップ2：(2R, 3R, 4S, 5S)-2-(4-アミノ-7H-ピロ口[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(EEE-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]
409;

1H NMR (700 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.48 (s, 3H) 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, 1H) 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, 1H)

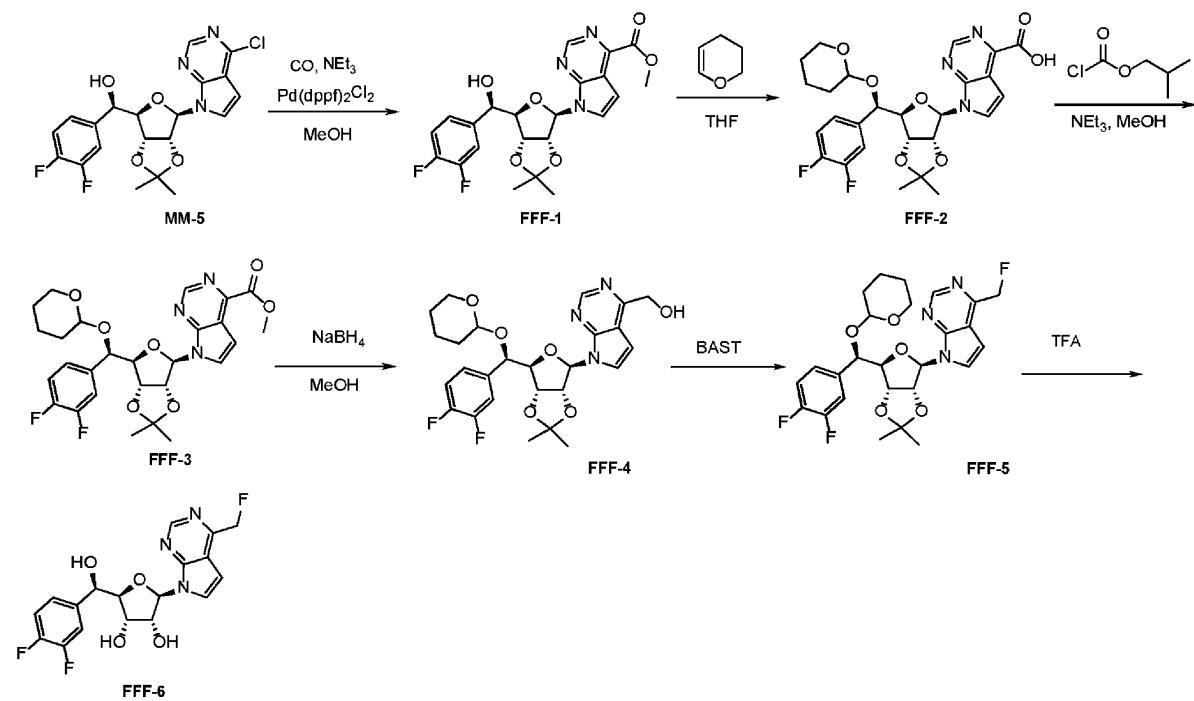
【0506】

(実施例107)
(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-ピロ口[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)

【0507】

【化89】

スキームFFF



ステップ1 - メチル7-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-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ロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル)-7H-ピロ口[2, 3-d]ピリミジン-4-カルボキシラート(FFF-1)の合成

MeOH (50 mL) 中のMM-5(スキームFFF) (500 mg, 1.14 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (167 mg, 0.228 mmol) およびEt₃N (462 mg, 4.57 mmol) の混合物をCOで4回脱気した。混合物を100 °Cで、CO (2 MPa) 下で、オートクレーブ内で、20時間攪拌した。TLC(石油エーテル/

10

20

30

40

50

$\text{EtOAc} = 1 : 1$) 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 $\text{EtOAc} 0 \sim 100\%$ 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、FFF-1 (500 mg, 94.9%) 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)

【0508】

10

ステップ2 - 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) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン-4 -カルボン酸 (FFF-2) の合成

THF (3 mL) 中のFFF-1 (300 mg, 0.60 mmol) およびPPTS (32.7 mg, 0.13 mmol) の溶液に、3, 4 -ジヒドロ-2H-ピラン (109 mg, 1.3 mmol) を室温 (25) で添加した。混合物を室温 (25) で1時間攪拌した。混合物を室温で、 N_2 下で、12時間攪拌した。TLC (石油エーテル / $\text{EtOAc} = 1 : 1$) は、SM : 生成物の比が約5 : 1 であることを示した。CuSO₄ (1当量) および3, 4 -ジヒドロ-2H-ピラン (1.09 g, 13 mmol) を添加した。混合物を室温で24時間攪拌した。TLC (石油エーテル / $\text{EtOAc} = 1 : 1$) は、SMの大部分が消費されたことを示した。混合物を、石油エーテル中の $\text{EtOAc} 0 \sim 100$ 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、FFF-2 (120 mg, 34.7%) を固体として得た。LCMS[M+1]532

【0509】

20

ステップ3 - メチル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) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン-4 -カルボキシラート (FFF-3) の合成

30

無水THF (2 mL) 中のFFF-2 (110 mg, 0.207 mmol) およびEt₃N (83.8 mg, 0.828 mmol) の溶液に、クロロギ酸イソブチル (56.5 mg, 0.414 mmol) を0で添加した。混合物を室温 (25) で1時間攪拌した。混合物に、MeOH (2 mL) を添加した。混合物を室温 (25) で1時間攪拌した。TLC (石油エーテル / $\text{EtOAc} = 1 : 1$) は、新たなスポットが形成したことを見た。混合物をブライン (10 mL) に注ぎ入れ、 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、FFF-3 (100 mg, 88%) 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

【0510】

40

ステップ4 - (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) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン-4 -イル) メタノール (FFF-4) の合成

MeOH (15 mL) 中のFFF-3 (150 mg, 3.96 mmol) の溶液に、NaBH₄ (150 mg, 3.96 mmol) を室温 (25) で添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。TLC (石油エーテル / $\text{EtOAc} = 1 : 1$) は、SMの大部分が消費され、新たなスポットが形成したことを見た。混合物を真空中で濃縮乾固した。残渣を分取TLC (石油エーテル / $\text{EtOAc} = 1 : 1$) によって精製して、FFF-4 (90 mg, 63.2%) を白色の固体として得た。LCMS[M+1]518

50

【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 - デミ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 (5mL) 中のFFF - 4 (50mg、0.0966mmol) 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 (150mg、0.678mmol) を - 70°C で添加した。得られた黄色の溶液を室温に加温し、室温 (25°C) で 2 時間攪拌した。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 (25mg、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 - デ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 - デジオール (FFF - 6) の合成

化合物FFF - 5 (25mg、0.0481mmol) に、TFA / H₂O (1mL / 1mL) を室温 (25°C) で添加した。混合物を室温で 2 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 水溶液 (10mL) に注ぎ入れ、EtOAc (10mL × 2) で抽出した。抽出物をブライ恩 (10mL × 2) で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、真空中で濃縮して、粗製物 (18mg) を得た。粗製物を分取TLC (DCM / MeOH = 10 : 11) によって精製して、FFF - 6 (13mg、68.3%) を白色の固体として得た。LCMS [M+1] 396; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 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

【0513】

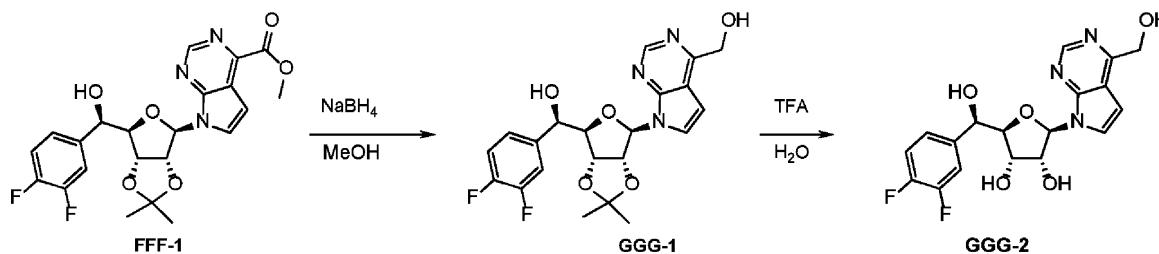
(実施例 108)

(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - ((R) - (3, 4 - デ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 - デジオール (GGG - 2)

【0514】

【化90】

スキーム GGG



30

ステップ1 - (R) - (3, 4 - デ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 - デミ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) 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 : 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)

【 0 5 1 5 】

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 [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 時間攪拌した。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)

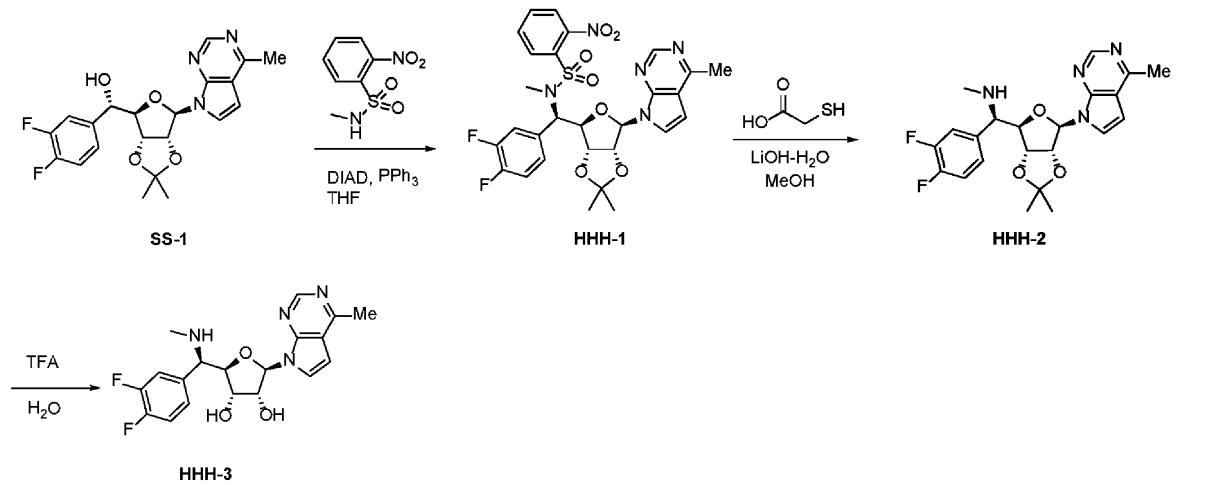
(0 5 1 6)

(実施例 109)
 $(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - ((R) - (3, 4\text{-ジフルオロフェニル}) (\text{メチルアミノ}) \text{メチル}) - 5 - (4\text{-メチル}-7H\text{-ピロ口}[2, 3\text{-d}] \text{ピリミジン}-7\text{-イル}) \text{テトラヒドロフラン}-3, 4\text{-ジオール} (HHH-3)$

(0 5 1 7)

【化 9 1】

スキーム HHH



ステップ1：N - ((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) メチル) - N - メチル - 2 - ニトロベンゼンスルホンアミド (HHH - 1) の合成

丸底フラスコ内に、SS - 1 (スキームHHH) (100.0 mg, 0.240 mmol)、N - メチル - 2 - ニトロベンゼンスルホンアミド (62.2 mg, 0.287 mmol)、トリフェニルホスフィン (94.3 mg, 0.359 mmol)、およびTHF (17.3 mg, 0.240 mmol, 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。D I A D (77.3 mg, 0.359 mmol, 0.0740 mL) を滴下添加し、室温で16時間攪拌した。LCMSは、生成物への完全な変換を示す。反応物をEtOAcおよび水(各30mL)で希釈した。水層をEtOAc (3×20mL) で抽出する。分取HPLCによって精製して、HHH - 1を固体(57mg, 39%)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)

【0518】

ステップ2：(R) - 1 - (3, 4 -ジフルオロフェニル) - 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) - N - メチルメタンアミン (HHH - 2) の合成

MeOH中のHHH - 1 (57.0 mg, 0.093 mmol) の懸濁液を、メルカブト酢酸 (0.020 mL, 0.277 mmol) および水酸化リチウム水和物 (23.3 mg, 0.556 mmol) で処理した。反応物を55℃で24時間攪拌した。反応物をそのまま、初めはMeOHで、続いて10%7NH₃/MeOHでフラッシュするSCXカラムに通過させて、生成物(HHH - 2)を透明な油状物として得た。LCMS [M+1] 431

【0519】

ステップ3：(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)

粗製の透明な油状物HHH - 2をTFAおよび水(各1mL)中に溶解させ、室温で16時間攪拌した。反応物をそのまま、初めはMeOHで、続いて10%7NH₃/MeOHでフラッシュするSCXカラムに通過させて、生成物を透明な油状物として得た。SFCによって精製して、HHH - 3を白色の固体として得る(17.4 mg, 48%) LCMS [M+1] 391; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

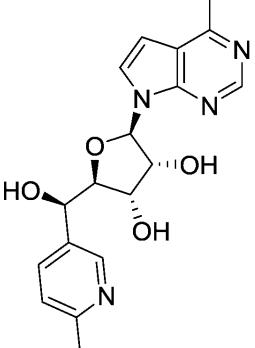
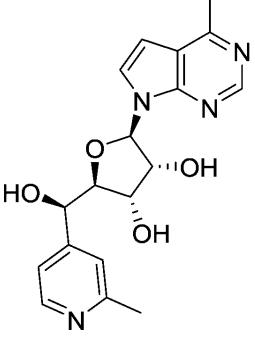
ppm 8.62 (s, 1H), 7.55 (br. s., 1H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 7.18 (br. s., 1H), 6.73 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.05 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.33 (d, J=6.1 Hz, 1H), 5.20 - 5.09 (m, 1H), 4.48 (q, J=6.2 Hz, 1H), 4.19 - 4.12 (m, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)

【0520】

実施例110～112の合成は、グリニヤ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9～11と同様の手順に従った。実施例112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。

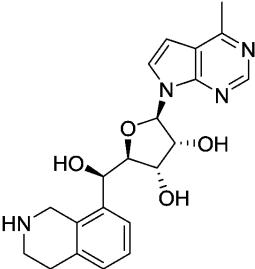
【0521】

【表 5 - 1】

実施例 110		357 [M+1]	(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
			¹ H 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)
実施例 111		357 [M+1]	(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
			¹ H 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)

【0522】

【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)

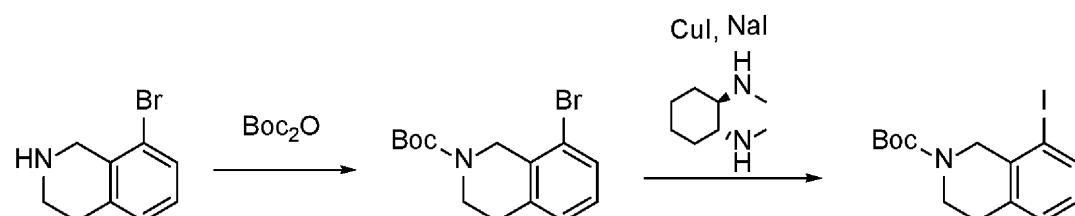
【0523】

20

t e r t - 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 112 において使用) の合成

【0524】

【化92】



30

ステップ 1 : t e r t - 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

D C M (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 H C l (1 g 、 4 . 7 2 m m o l) の溶液に、 B o c₂O (1 0 3 0 m g 、 4 . 7 2 m m o l) および N E t₃ (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 E t O A c 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 (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.42 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.14 - 6.97 (m, 2H), 4.61 - 4.48 (m, 2H), 3.64 (t, J=5.4 Hz, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)

40

【0525】

ステップ 2 : t e r t - 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 t e r t - 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) 、 N a I (7 2 0 m g 、 4 . 8 0 m m o l) 、 C u I (4 5 . 8 m g 、 0 . 2 4 0 m m o l) および t r a n s - N , N - ジメチルシクロヘキサンジアミン (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。 L C M S は、 5 0 % の変換率を示し、したがって、追加の N a I (7 2 0 m g) を加えて、 2 0 時間攪拌した。

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ンジアミン(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 °Cで、密閉管内で、20時間攪拌した。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】

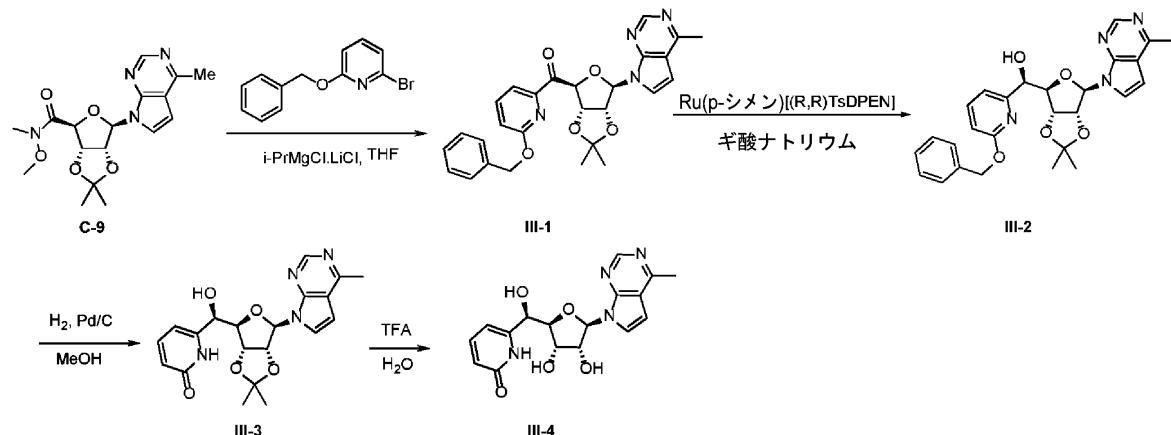
(実施例113)

6-(*(R*)-((2*R*,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)(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

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)テトラヒドロフロ[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 °Cで添加した。黄色のスラリーを-65 °Cで1時間攪拌した。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ൻ(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)テトラヒドロフロ[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 時間攪拌した。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) 10

【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) 20

で、H₂ バルーン下で、16 時間攪拌した。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) 30

【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 時間攪拌した。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、EtOcA / 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) 40

【0531】

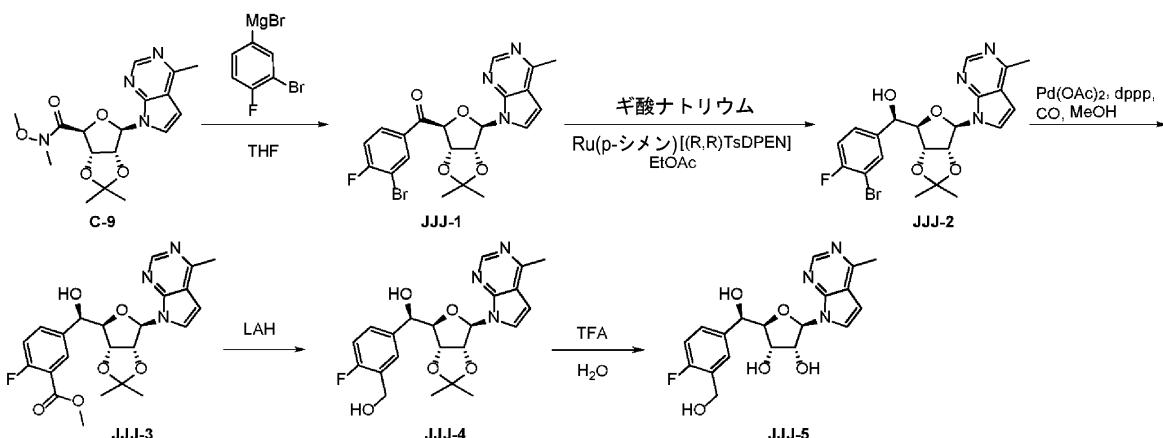
(実施例 114)

(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) 50

【0532】

【化94】

スキームJJJ



ステップ1：(3-ブロモ-4-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(JJJ-1)の合成

無水THF(10mL)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(1g、3.3mmol)の無色の溶液に、1.3M*i*-PrMgCl.LiCl(3.4mL、4.4mmol)を-60で添加した。混合物を-20~40で1時間攪拌すると、その際、反応物は黄色になった。THF(6mL)中のC-9(400mg、1.1mmol)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。TLC(DCM/MeOH=20:1、UV)は、反応が完了したことを示した。混合物をNH₄Cl水溶液(50mL)でクエンチし、EtOAc(40mL×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(445mg、85%)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

【0533】

30

ステップ2：(R)-(3-ブロモ-4-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(JJJ-2)の合成

EtOAc/H₂O(3.2mL/12mL)中の粗製のJJJ-1(445mg、0.93mmol)およびギ酸ナトリウム(2540mg、37.4mmol)の溶液をN₂で30分間バージし、次いで、Ru(p-SiMe3)[(R,R)TsDPEN](30mg、0.047mmol)を添加した。得られた黄色の混合物を室温(25)で24時間攪拌した。TLC(DCM/MeOH=20:1、UV)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EtOAc(40mL×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/EtOAc=10~60%)によって精製して、JJJ-2(300mg、67%)を茶色の固体として得た。LCMS [M+1] 478; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.80 (s, 1H), 7.77 (td, J=0.9, 7.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.25 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.17 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.83 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.32 - 5.24 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.93 (dd, J=1.3, 6.3 Hz, 1H), 4.59 - 4.56 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.29 (br. s., 3H)

【0534】

40

50

ステップ3：メチル5 - ((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) - 2 - フルオロベンゾアート(JJJ - 3)の合成

密閉管内に、MeOH(10mL)中のJJJ - 2(150mg, 0.31mmol)の溶液およびDMF(5mL)を装入した。Pd(OAc)₂(49mg, 0.22mmol)、DPPP(91mg, 0.22mmol)、続いて、Et₃N(95mg, 0.94mmol)を添加した。反応物を脱気し、COで3回バージした。反応混合物を3M Pa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、JJJ - 3(26mg, 27%)および出発物質(50mg)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)

【0535】

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) (4 - フルオロ - 3 - (ヒドロキシメチル)フェニル)メタノール(JJJ - 4)の合成

無水THF(1mL)中のJJJ - 3(26mg, 0.06mmol)の溶液に、LAH(7mg, 0.17mmol)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時間攪拌した。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分間攪拌した。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、JJJ - 4(15mg, 61%)を白色の固体として得た。LCMS[M+1]430

【0536】

ステップ5：(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)の合成

水(0.2mL)中のJJJ - 4(15mg, 0.04mmol)の溶液に、TFA(0.1mL)を添加し、次いで、反応物を5℃で3時間攪拌した。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(1mL)中に溶解させ、K₂CO₃(6mg)を添加し、室温(8℃)で30分間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をEtOAcで希釈し、水(5mL × 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、JJJ - 5(3mg, 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)

【0537】

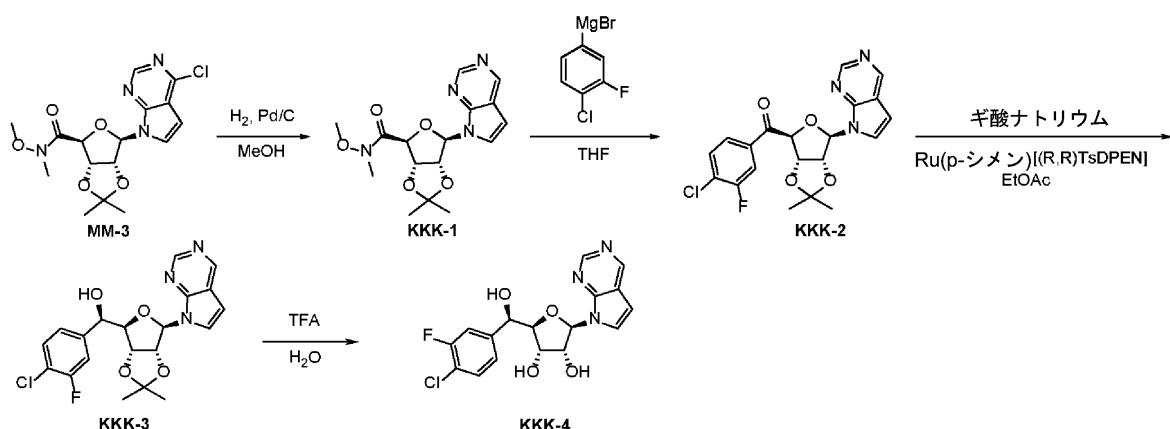
(実施例115)

(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)

【0538】

【化95】

スキーム KKK



10

ステップ1：(3aS, 4S, 6R, 6aR)-N-メトキシ-N, 2, 2-トリメチル-6-(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(KKK-1)の合成

MeOH(30mL)中のMM-3(1g、2.6mmol)およびPd/C(200mg)の混合物を、H₂で4回脱気した。混合物を室温(25)で、H₂バルーン下で2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。混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を石油エーテル中のEtOAc 0~100%、次いで、DCM中の10%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KKK-1(530mg、58%)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

【0539】

30

ステップ2：(4-クロロ-3-フルオロフェニル)((3aS, 4S, 6R, 6aR)-2, 2-ジメチル-6-(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(KKK-2)の合成

無水THF(5mL)中のKKK-1(265mg、0.76mmol)の溶液に、(4-クロロ-3-フルオロフェニル)マグネシウムプロミド(2.0mL、1.0mmol)を0で添加した。混合物を0で1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NH₄Cl水溶液(5mL)でクエンチし、EtOAc(5mL×3)で希釈した。有機層をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮して、粗製の物質KKK-2(380mg、>99%)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

【0540】

ステップ3：(R)-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)((3aR, 4R, 6R, 6aR)-2, 2-ジメチル-6-(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(K

50

K K - 3) の合成

E t O A c (0 . 5 m L) 中の粗製の K K K - 2 (7 5 m g, 0 . 1 6 m m o l) および 2 . 5 M ギ酸ナトリウム水溶液 (4 m L, 1 0 m m o l) の薄黄色の混合物を N₂ で 1 時間パージした。混合物に、R u (p - シメン) [(R , R) T s D P E N] (1 0 m g, 0 . 0 2 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 (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 = 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 E t O A c (1 m L × 2) で抽出した。抽出物を分取 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 K K K - 3 (2 5 m g, 3 8 %) を白色の固体として得た。LCMS [M+1] 420; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9.07 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.47 - 10 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)

【 0 5 4 1 】

ステップ4：(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) の合成

K K K - 3 (2 5 m g, 0 . 0 6 m m o l) を 0 に冷却し、T F A / H₂O を添加した (各 1 m L) 。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たことを示した。混合物を 2 0 % K₂CO₃ (1 0 m L) に注ぎ入れ、E t O A c (1 0 m L × 2) で抽出した。抽出物をブライン (1 0 m L × 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 (2 0 m g, 8 8 %) 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)

【 0 5 4 2 】

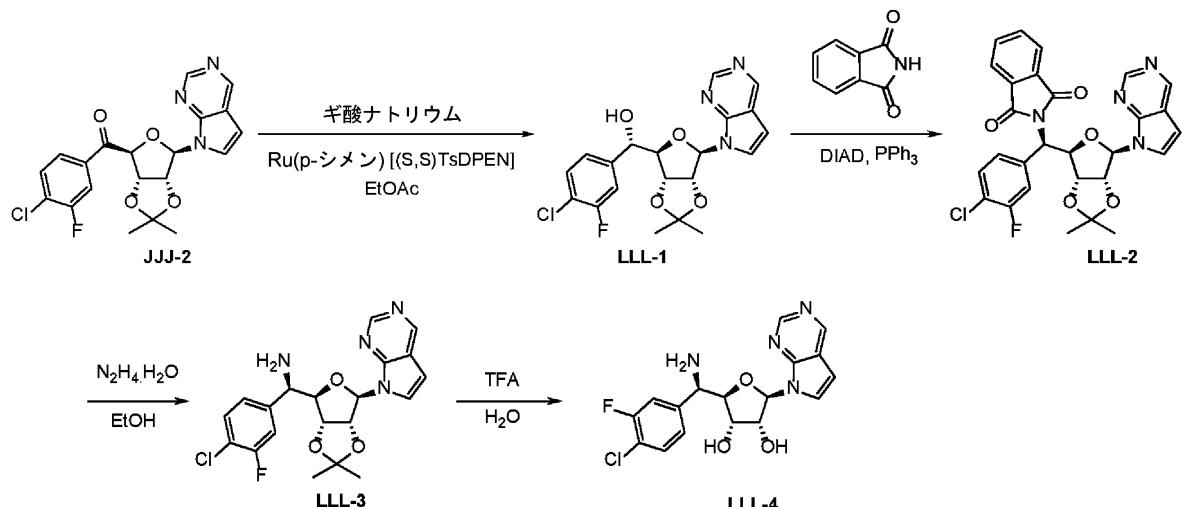
(実施例 1 1 6)

(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)

【 0 5 4 3 】

【 化 9 6 】

スキーム L L L



10

20

30

40

50

ステップ1：(S)-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-ジメチル-6-(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(LL-1)の合成

E t O A c (2 mL)中の化合物J J J - 2 (295 mg、0.61 mmol)および2.5 M ギ酸ナトリウム水溶液(16 mL、40 mmol)をN₂で1時間バージした。混合物に、R u (p-シメン)[(S,S)T s D P E N](40 mg、0.06 mmol)を室温(25)で添加した。得られた黄色の混合物を、N₂下で、室温で、20時間攪拌した。TLC(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 mL × 2)で抽出した。抽出物をブライン(5 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮して、粗製の物質を得た(H NMR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 0~60%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、生成物LL-1(110 mg、43%)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).

【0544】

ステップ2：2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-ジメチル-6-(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(LL-2)の合成

無水T H F (2 mL)中のLL-1(110 mg、0.26 mmol)、フタルイミド(58 mg、0.39 mmol)およびP Ph₃(103 mg、0.39 mmol)の溶液に、D I A D(80 mg、0.393 mmol)を0で添加した。混合物を室温(25)で、N₂下で、20時間攪拌した。TLC(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TLC(石油エーテル/E t O A c = 1:1)によって精製して、生成物LL-2(95 mg、66%)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)

【0545】

ステップ3：(R)-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-ジメチル-6-(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(LL-3)の合成

E t O H (2 mL)中のLL-2(90 mg、0.16 mmol)の薄黄色の懸濁液に、85%N₂H₄·H₂O(0.5 mL)を添加した。得られた黄色の溶液を室温(25)で16時間攪拌した。TLC(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LL-3(50 mg、72.8%)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),

10

20

30

40

50

1.34 (s, 3H)

【0546】

ステップ4：(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)の合成

LLL-3 (50mg、0.12mmol) に、TFA/H₂O (各1mL、予め0に冷却) を添加した。混合物を室温(25)で2時間攪拌した。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20%K₂CO₃(10mL)に注ぎ入れ、ブライン(10mL)で希釈し、EtOAc(10mL×3)で抽出した。抽出物をブライン(10mL×2)で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。生成物、LLL-4を白色の固体(30mg、66%)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).

【0547】

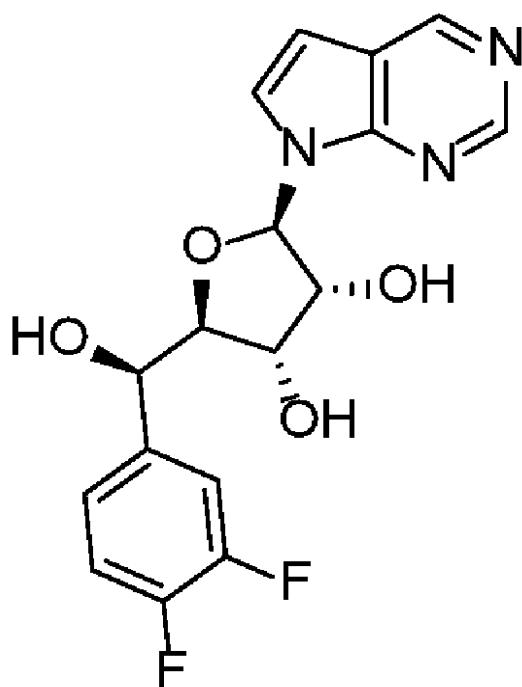
(実施例117)

(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-(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

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115(スキームKKK)と同様の手順で、実施例117を調製した。

【0548】

【化97】



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,

10

20

30

40

50

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)

【0549】

(実施例118)

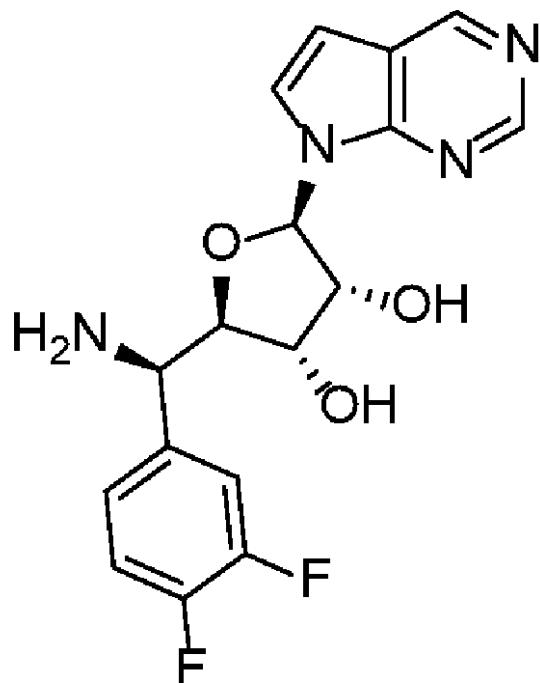
(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-アミノ(3,4-ジフルオロフェニル)メチル)-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール

実施例117(スキームKKK)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116(スキームLLL)と同様の手順で、実施例118を調製した。

10

【0550】

【化98】



20

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)

【0551】

(実施例119)

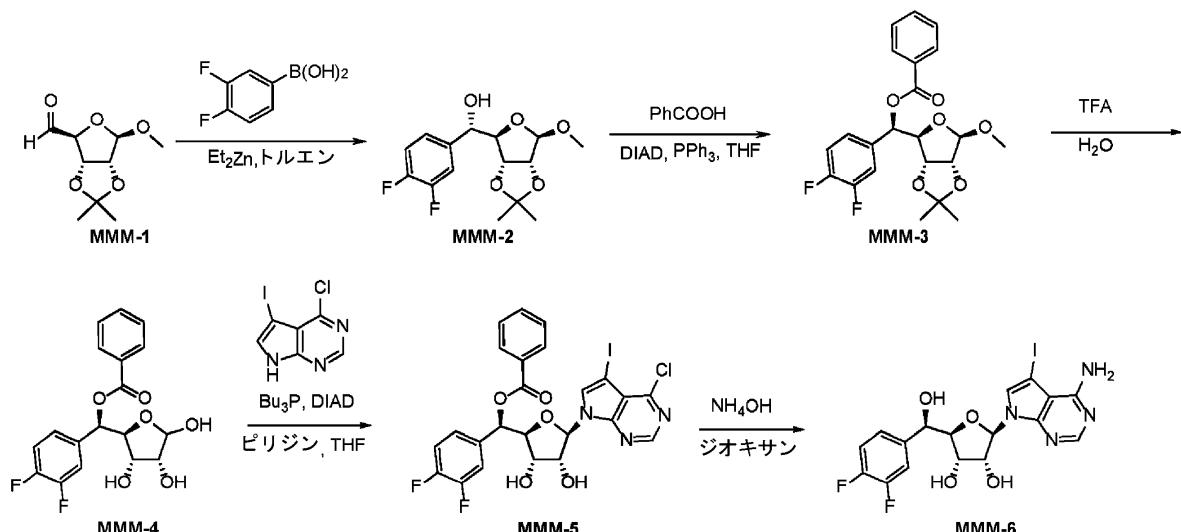
(2R,3R,4S,5R)-2-((4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((R)-
(3,4-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール(MMM-6)

40

【0552】

【化99】

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(79mL)中の(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(3.2g、20.26mmol)の白色の懸濁液に、Et₂Znの溶液(70.9mL、トルエン中1M、70.9mmol)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(5mL)中のMMM-1(4.1g、20.3mmol)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(40mL)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(50mL)で希釈した。濾液を分離し、水層をEtOAc(50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、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ISC O(シリカゲル、石油エーテル:EtOAc=4:1)によって精製して、MMM-2 4g(収率63%)を黄色の油状物として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) ppm 7.26~7.01(m, 3H), 4.98(s, 1H), 4.89(d, J=6.0Hz, 1H), 4.70~4.65(m, 2H), 4.63(d, J=4.0Hz, 1H), 4.03(d, J=9.0Hz, 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(90mL)中のMMM-2(4g、12.65mmol)、PhCOOH(2.32g、19mmol)、PPh₃(4.98g、19mmol)の混合物に、DIAD(3840mg、19mmol)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(50mL)で希釈し、飽和Na₂CO₃(50mL×2)、ブライン(50mL)で洗浄し、Na

10

20

30

30

40

40

50

SO_4^2- 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、ISCO (シリカゲル、EtOAc / 石油エーテル = 12%) によって精製して、MMM-3 4.3 g (収率 81%) を無色のゴム状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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 C₂₂H₂₂F₂O₆ [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 (MMM-4) の合成

トリフルオロ酢酸 10 mL および蒸留水 5 mL 中の MMM-3 (1060 mg, 2.521 mmol) の溶液を室温で、終夜攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ によって中和し、EtOAc で 3 回抽出し、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮し、100% EtOAc でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、MMM-4 0.9 g (収率 97%) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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)

【0555】

20

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 (MMM-5) の合成

THF 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фин (114 mg, 0.546 mmol) を室温で添加し、MMM-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 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAc および H₂O を添加し、EtOAc で 3 回抽出し、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮し、逆相分取 HPLC によって精製して、MMM-5 6.0 mg (収率 35%) を白色の固体として得た。LCMS [M+1] 627.9; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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

【0556】

40

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 (MMM-6) の合成

MMM-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 HPLC によって精製して、MMM-6 1.5 . 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)

【0557】

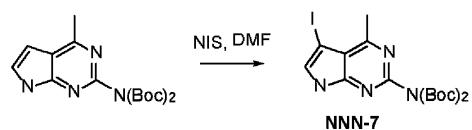
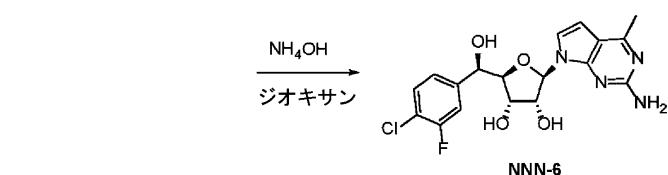
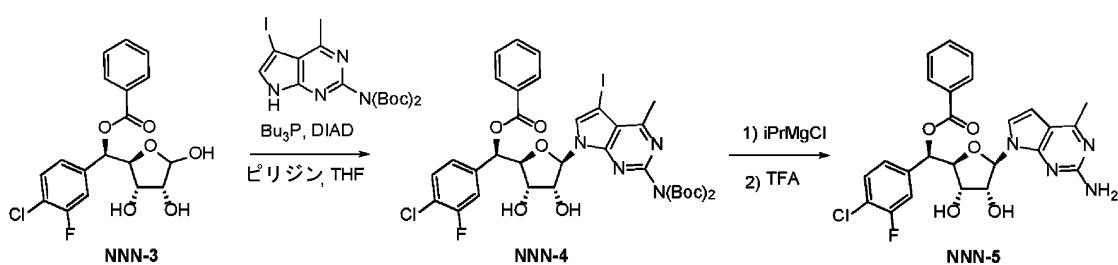
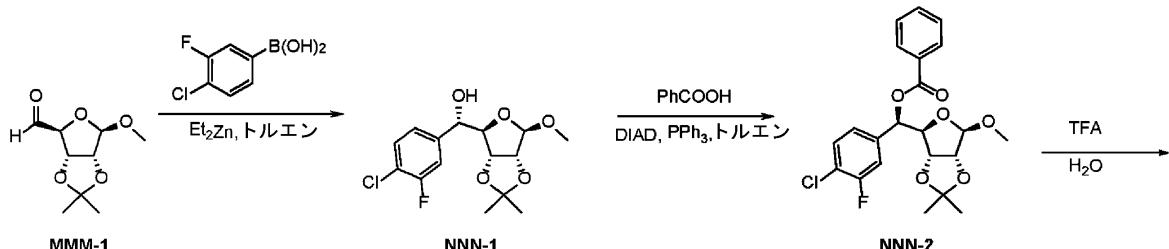
(実施例 120)

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(2-アミノ-4-メチル-7H-ピロ口[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) 10

【0558】

【化100】

スキーム NNN



ステップ1：(S)-(4-クロロ-3-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ロ口[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 (92 mL) 中の (4-クロロ-3-フルオロフェニル) ボロン酸 (3550 mg、20.36 mmol) の白色の懸濁液に、Et₂Zn の溶液 (71.3 mL、トルエン中 1 M、71.3 mmol) を 20 度で、N₂ 下で、ゆっくり添加した。混合物を 1 時間、60 度で加熱した。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 (10 mL) 中の Mmm-1 (4.11 g、20.33 mmol) の溶液を 60 度でゆっくり添加した。混合物を 60 度で、さらに 1.5 時間攪拌した。混合物は黄色になった。TLC (石油エーテル : EtOAc = 2 : 1、PMA 染色液、Rf 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 (40 mL) によって 10 度ゆっくりクエンチし、黄色の固体を形成した。混合物を EtO 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 mmol) 、 P h C O O H (1 . 6 g, 1 3 . 1 mmol) 、 P P h ₃ (3 4 4 0 mg, 1 3 . 1 mmol) の混合物に、 D I A D (2 . 6 5 g, 1 3 . 1 mmol) を 0 度、 N_2 下で添加した。黄色の溶液を 2 0 度、 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 × 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), 7.63 -

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 C₂₂H₂₂FCIO₆ [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 mg, 1 . 0 0 mmol) の溶液に、 N - ヨードスクシンイミド (2 7 1 mg, 1 . 2 1 mmol) 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 mg (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-d₆) 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 - ((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]

10

20

30

40

50

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 119 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 - ピロ口 [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

N N N - 4 (150 mg 、 0.179 mmol) を THF 2.0 mL 中に溶解させ、イソプロピルマグネシウムクロリド (64.9 mg 、 0.447 mmol 、 0.344 mL 、 1.3 M) を室温で添加し、室温で 1 時間攪拌した。反応物を H₂O によってクエンチし、飽和 NH₄Cl および EtOAc を添加し、EtOAc で 3 回抽出し、有機層を合わせ、ブライൻで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。
10

DCM 1 mL およびトリフルオロ酢酸 1 mL 中の上記粗製の物質の溶液を室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAc を添加し、水で洗浄し、有機層を合わせ、濃縮し、逆相分取 HPLC によって精製して、N N N - 5 44 mg (2 ステップで 48 %) 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 - ピロ口 [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
20

実施例 119 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)
30

【 0 5 6 5 】

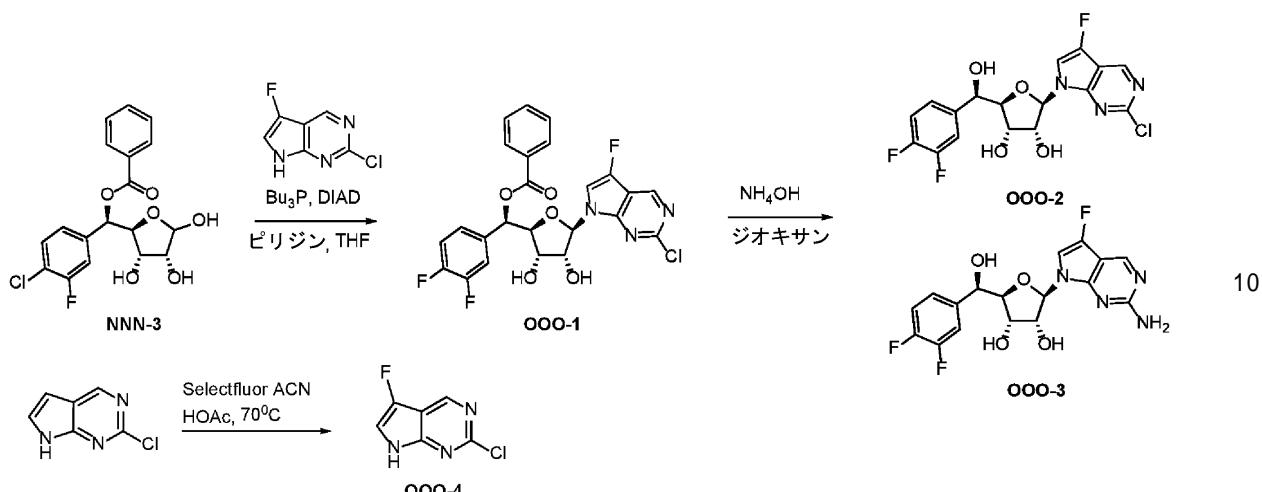
(実施例 121)
(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 7 H - ピロ口 [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 5 - ((R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) テトラヒドロフラン - 3 , 4 - ジオール (O O O - 2)

(実施例 122)

(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (2 - アミノ - 5 - フルオロ - 7 H - ピロ口 [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101】
スキームOOO



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 (OOO - 4) の合成

M e C N (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、15 . 6 3 m m o l) の懸濁液に、s e l e c t f l u o r (8 . 3 g、23 . 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、70 °C で加熱した。揮発性物質を除去し、残渣を水で溶解させ、N a H C O 3 で中和し、E t O A c で 3 回抽出した。有機物を合わせ、濃縮し、残渣を、4 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、 OOO - 4 4 6 0 m g (収率 1 7 %) を白色の固体として得た。LCMS [M+1] 1 7 2 . 0 ; ¹H NMR (4 0 0 M H z, MeOD) ppm 7 . 3 0 (d, J=2 . 5 7 H z, 1 H) 8 . 8 9 (s, 1 H)

【0567】

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 (OOO - 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] 5 3 6 . 0 ; ¹H NMR (4 0 0 M H z, D M S O - d ₆) ppm 4 . 2 5 - 4 . 3 4 (m, 1 H) 4 . 3 7 (dd, J=6 . 2 4 , 3 . 5 5 H z, 1 H) 4 . 5 2 (q,

J=6 . 1 5 H z, 1 H) 5 . 5 3 (d, J=5 . 5 0 H z, 1 H) 5 . 5 8 (d, J=6 . 2 4 H z, 1 H) 6 . 1 3 (d, J=6 . 1 1 H z, 1 H) 6 . 1 9 (d, J=6 . 3 6 H z, 1 H) 7 . 3 6 (d, J=8 . 5 6 H z, 1 H) 7 . 4 9 - 7 . 5 6 (m, 2 H) 7 . 5 9 (t, J=7 . 7 0 H z, 2 H) 7 . 6 7 (d, J=1 . 7 1 H z, 1 H) 7 . 7 0 - 7 . 7 6 (m, 1 H) 8 . 0 7 (s, 1 H) 8 . 0 9 (s, 1 H) 9 . 0 6 (s, 1 H)

【0568】

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 (OOO - 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 (OOO - 3) の合成

実施例 119 のステップ5と同様の手順に従った。

OOO - 2 LCMS [M+1]

432 . 0 . ¹H NMR (7 0 0 M H z, D M S O - d ₆) ppm 3 . 9 3 (br. s ., 1 H) 4 . 0 5 (br. s ., 1 H) 4 . 3 9 (br. s ., 1 H) 4 . 7 2

(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)

O O O - 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

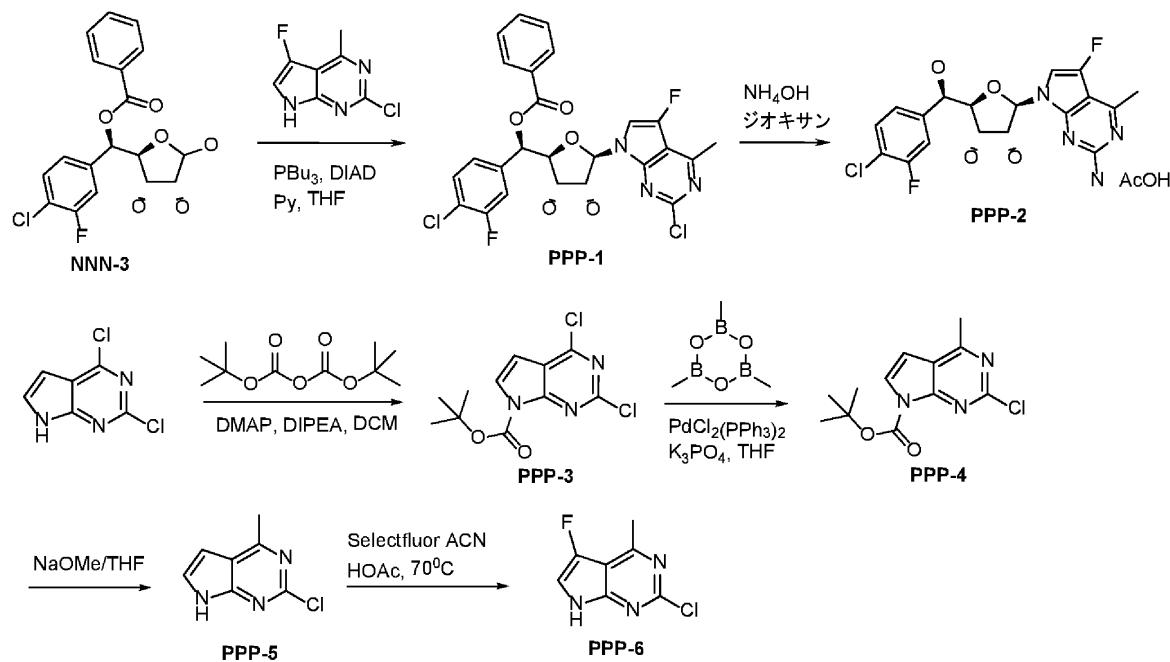
(実施例 1 2 3)

(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 : t e r t - ブチル 2 , 4 - ジクロロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボキシラート (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】

40

50

ステップ2 : t e r t - ブチル2 - クロロ - 4 - メチル - 7 H - 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 (4 6 0 0 m g , 1 5 . 9 6 m m o l) 、トリメチルボロキシン (5 0 1 0 m g , 3 9 . 9 m m o l) 、第三リン酸カリウム (6 7 8 0 m g , 3 1 . 9 m m o l) および P d C l 2 (P P h 3) 2 (1 1 2 0 m g , 1 . 6 0 m m o l) に、テトラヒドロフラン (5 0 m l) を添加し、混合物を脱ガスし、密閉し、1 . 5 時間、1 0 0 °C 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 H 2 O 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、1 0 % E t O A c / D C M 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 5 8 . 5 %) をオフホワイト色の固体として得た。
10 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)

【 0 5 7 2 】

ステップ3 : 2 - クロロ - 4 - メチル - 7 H - 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 (6 0 m L , c = 0 . 1 2 M) 中の P P P - 4 (1 9 4 0 m g , 7 . 2 4 6 m m o l) の冷却 (氷浴) 溶液に、メタノール中 2 5 重量 % のナトリウムメトキシド (2 3 5 0 m g , 1 0 . 9 m m o l , 2 . 4 9 m L) を滴下添加した。反応物を氷浴内で 1 0 分間攪拌し、その後、水を添加した。混合物を E t O A c (3 × 2 5 m L) で抽出した。合わせた有機物をブライൻで洗浄し、次いで、M g S O 4 で脱水し、濾過し、濃縮した。固体を D C M とすり混ぜ、濾過し、D C M ですすいで、P P P - 5 1 . 1 3 g (収率 9 3 %) 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)

【 0 5 7 3 】

ステップ4 : 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (P P P - 6) の合成

実施例 1 2 1 および実施例 1 2 2 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)

【 0 5 7 4 】

ステップ5 : (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 - 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) メチルベンゾアート (P P P - 1) 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] 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)

【 0 5 7 5 】

ステップ6 : (2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 - (2 - アミノ - 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 - 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 - ジオーラセタート (P P P - 2) 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] 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)

10

20

30

40

50

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)

【 0 5 7 6 】

生物学的実施例

生化学アッセイ法

化合物を D M S O 中に可溶化して、3 倍希釈を使用して、1 0 0 % D M S O 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 u 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。P R M T 5 / M E P 5 0 タンパク質複合体を、H 4 (1 - 2 1) ペプチド (S G R G K G G K G L G K G G A K R H R K V) と、P R M T 5 アッセイ緩衝液 (5 0 mM トリス pH 8 . 5 、 5 0 mM N a C l 、 5 mM M g C l ₂ 、 1 mM E D T A 、 1 mM T C E P) 中で合わせ、4 4 u 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 S A M 濃度が 1 0 u M であり、特異的活性が 0 . 2 u C i / u l であるように、P R M T 5 アッセイ緩衝液中で ³ H 標識 S A M を非標識 S A M と合わせることによって、S - アデノシル - L - メチオニン (S A M) を調製した。S A M ストック 5 u 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、1 0 n M P R M T 5 / M E P 5 0 複合体、2 0 0 n M ペプチドおよび 1 u M S A M であった。室温での 2 5 分間のインキュベーションの後に、反応を、2 0 % T C A 1 0 0 u L の添加で停止させた。96 ウェルフィルタープレート (M S I P N 4 B 、 M i l l i p o r e) を使用して、³ H - ペプチド生成物を捕捉し、P B S 緩衝液で 5 回洗浄した。シンチレーション液 (1 0 0 u 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。P f i z e r 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、I C _{5 0} 値を決定した。

【 0 5 7 7 】

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、I C _{5 0} 値 (μ M) として示されている。

【 0 5 7 8 】

【表 6 - 1】

表 1

PRMT5 酵素阻害

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

【0579】

【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

【0580】

A549増殖アッセイ

A549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、5%CO₂で培養した。指数増殖A549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/m¹の密度で、培養培地100μlの体積で播種し、終夜、37、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10mM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、11μlを細胞に添加した(最終最高アッセイ濃度は10μMであり、DMSOは0.2%であった)。細胞を化合物と共に37、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100μl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

【0581】

40

実施例のA549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。

【0582】

【表7】

表2

A549 細胞増殖 IC50

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 P R M T 5 オープンリーディングフレーム (O R F) をコードする遺伝子を A l a 2 で、 F l a g タグをコードする M D Y K D D D D K G R A T 配列に直接融合させ（配列番号 1 ）、全長非タグ M E P 5 0 （配列番号 2 ）を、 哺乳類発現のためにコドン最適化し、 G e n S c r i p t 、 P i s c a t a w a y 、 N J 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 p F A S T B a c D u a l (L i f e T e c h n o l o g i e s) にクローニングした。最終コンストラクト P R M T 5 において、 O R F は、 ポリヘドリンプロモーター (p o l H) の制御下にあったが、 M E P 5 0 O R F は、 p 1 0 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、 M E P 5 0 （配列番号 2 ）を、 p F A S T B a c 1 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 B a c - t o - B a c ウィルス生成プロトコル (L i f e T e c h n o l o g i e s) を使用して、 ウィルスを生成し、 高力価継代 2 (P 2) ストックに増幅させた。タンパク質過剰発現を、 1 : 1 比の P R M T 5 - M e p 5 0 デュアルコンストラクトウイルスおよび M e p 5 0 コンストラクトウイルスの M O I = 1 で、 P 2 ウィルスストックで、 2 × 1 0 6 で感染させた指数増殖性 S f 2 1 細胞で行った。同時発現プロトコルを使用して、 F l a g P R M T 5 - M e p 5 0 ヘテロ二量体形成のために追加の M e p 5 0 を補充した。細胞を感染から 7 2 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 - 8 0 で貯蔵した。

【0585】

10

20

30

40

50

タンパク質精製

Fлагアフィニティ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アルカチル(Rochelle)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度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度でバッヂを結合させた後に、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度で貯蔵した。

【0586】

20

配列

配列番号1

M D Y K D D D D K G R A T A A M A V G G A G G S R V S S G R D L N C V P E I A
 D T L G A V A K Q G F D F L C M P V F H P
 R F K R E F I Q E P A K N R P G P Q T R S D L L L S G R D W N T L I V G K L S P
 W I R P D S K V E K I R R N S E A A M L
 Q E L N F G A Y L G L P A F L L P L N Q E D N T N L A R V L T N H I H T G H H S
 S M F W M R V P L V A P E D L R D D I I
 E N A P T T H T E E Y S G E E K T W M W W H N F R T L C D Y S K R I A V A L E I
 G A D L P S N H V I D R W L G E P I K A
 A I L P T S I F L T N K K G F P V L S K M H Q R L I F R L L K L E V Q F I I T G
 T N H H S E K E F C S Y L Q Y L E Y L S
 Q N R P P P N A Y E L F A K G Y E D Y L Q S P L Q P L M D N L E S Q T Y E V F E
 K D P I K Y S Q Y Q Q A I Y K C L L D R
 V P E E E K D T N V Q V L M V L G A G R G P L V N A S L R A A K Q A D R R I K L
 Y A V E K N P N A V V T L E N W Q F E E
 W G S Q V T V V S S D M R E W V A P E K A D I I V S E L L G S F A D N E L S P E
 C L D G A Q H F L K D D G V S I P G E Y
 T S F L A P I S S S K L Y N E V R A C R E K D R D P E A Q F E M P Y V V R L H N
 F H Q L S A P Q P C F T F S H P N R D P
 M I D N N R Y C T L E F P V E V N T V L H G F A G Y F E T V L Y Q D I T L S I R
 P E T H S P G M F S W F P I L F P I K Q
 P I T V R E G Q T I C V R F W R C S N S K K V W Y E W A V T A P V C S A I H N P
 T G R S Y T I G L *

30

配列番号2

M R K E T P P P L V P P A A R E W N L P P N A P A C M E R Q L E A A R Y R S D
 G A L L G A S S L S G R C W A G S L W L
 F K D P C A A P N E G F C S A G V Q T E A G V A D L T W V G E R G I L V A S D S
 G A V E L W E L D E N E T L I V S K F C
 K Y E H D D I V S T V S V L S S G T Q A V S G S K D I C I K V W D L A Q Q V V L

40

50

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

10

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 92127 カリフォルニア州 サン・ディエゴ市 カミーノ・サン・トマス
10220

(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 92122 カリフォルニア州 サン・ディエゴ市 カラブリア・コート 71
90 ユニット シー

(72)発明者 ミッセル ピック トラン - デュベ

アメリカ合衆国 92101 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
525 ユニット 1510

(72)発明者 ユージン ユアンジン ルイ

アメリカ合衆国 92128 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
11254

(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 92075 カリフォルニア州 ソラナ・ビーチ市 ノース・グラナドス・アヴ
エニュー 756

(72)発明者 ロバート アーノルド カンプ

アメリカ合衆国 92009 カリフォルニア州 カールズバッド市 アヴェニダ・アナカバ 3
280

(72)発明者 ミシェル アン マクティグ

アメリカ合衆国 92024 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
15

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)

C07H 19/14

A61K 31/7064

A61P 35/00

A61P 35/02

A61P 43/00

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)