(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-526604
(P2022-526604A)
(43)公表日　令和4年5月25日(2022.5.25)

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
A61K	*31/519*	*(2006.01)*	A61K	31/519	4C086
A61P	*37/06*	*(2006.01)*	A61P	37/06	
A61P	*25/00*	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P	*21/04*	*(2006.01)*	A61P	21/04	
A61P	*37/08*	*(2006.01)*	A61P	37/08	

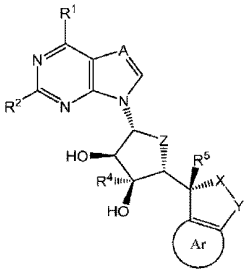
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全175頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-559255(P2021-559255)
(86)(22)出願日　令和2年4月3日(2020.4.3)
(85)翻訳文提出日　令和3年12月2日(2021.12.2)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/026639
(87)国際公開番号　WO2020/206299
(87)国際公開日　令和2年10月8日(2020.10.8)
(31)優先権主張番号　62/829,923
(32)優先日　平成31年4月5日(2019.4.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

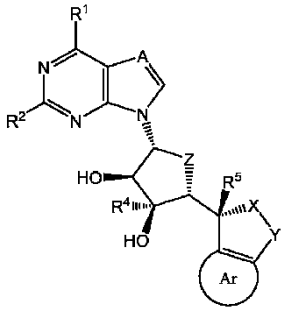
(71)出願人　521358132
プレリュード・セラピューティクス・インコーポレイテッド
ＰＲＥＬＵＤＥ　ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ，　ＩＮＣ．
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、パウダー・ミル・ロード２００番、エクスペリメンタル・ステーション　、イー４００／３２１３
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(72)発明者　リン，ホン
アメリカ合衆国１９３４１ペンシルベニ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ５の選択的阻害剤

(57)【要約】
本開示は、式Ｉの化合物を用いた治療方法に関する。
【化１】

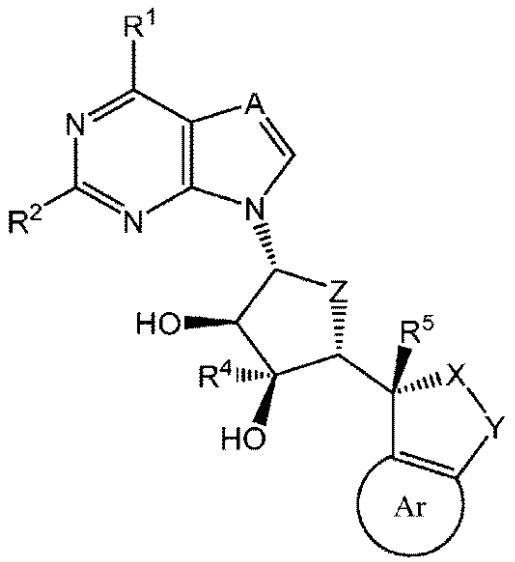


(I)



(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
治療を必要とする患者において、移植された器官又は組織の拒絶、移植によってもたらされる移植片対宿主疾患、多発性硬化症、重症筋無力症、花粉アレルギー、Ｉ型糖尿病、乾癬の予防、クローン病、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、成人呼吸窮迫症候群、インフルエンザ、ＣＯＶＩＤ－１９（コロナウイルス疾患）、又は、リウマチ熱及び感染後糸球体腎炎を含む感染後自己免疫疾患である疾患及び障害を治療する方法であって、前記患者に、有効量の式Ｉの化合物
【化１】



Ｉ

（式中、
Ａは、Ｎ又はＣ－Ｒ３であり、
Ｒ１は、Ｈ、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、－Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル、－Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル、－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ１－Ｃ６アルキル、ＣＲ６Ｒ６’Ｎ、－ＮＲ６Ｒ６’、－ＮＨＣＲ６Ｒ６’Ｎ、－ＮＨＣＯＮＲ６Ｒ６’、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＲ７、ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル、ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、－ＮＨ－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＲ６Ｒ６’、－ＮＨ－Ｏ－Ｒ６、又は－ＮＨ－ＮＲ６Ｒ６’であり、
Ｒ２は、Ｈ、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＮＨ２であり、
Ｒ３は、Ｈ、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、－Ｃ２－Ｃ６アルケニル、又は－Ｃ２－Ｃ６アルキニルであり、
Ｒ４は、Ｈ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、－Ｃ２－Ｃ６アルケニル、又は－Ｃ２－Ｃ６アルキニルであり、
Ｒ５は、Ｈ又は－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ６及びＲ６’は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又は－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－ＯＣ１－Ｃ６アルキルであり、
又はＲ６及びＲ６’は、それらが結合している原子と共に、Ｃ２－Ｃ６ヘテロシクロアルキル環又はＣ３－Ｃ６シクロアルキル環を形成し、
Ｒ７は、－Ｃ１－Ｃ６アルキル又は－Ｃ０－Ｃ６ａｌｋ－Ｃ３－Ｃ６シクロアルキルであり、
ＸはＯ、Ｓ、ＮＨ若しくはＮ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、Ｙは、－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－、－ＣＲ９＝ＣＲ９’－、Ｃ（＝Ｏ）、－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－、－ＣＲ９Ｒ９’－Ｏ－、－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎＯ－（

ＣＲ９Ｒ９’）ｍ－、－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－ＮＲ１０、Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１０、若しくはＣＨ－Ｃ１－Ｃ４ａｌｋ－ＮＨ２である、又は
Ｘは－ＳＯ２－であり、Ｙは、－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－、－ＣＲ９＝ＣＲ９’－、－ＣＲ９Ｒ９’－Ｏ－、－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－Ｏ－（ＣＲ９Ｒ９’）ｍ－、－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－ＮＲ１０、又はＣＨ－Ｃ１－Ｃ４ａｌｋ－ＮＨ２であり、
式中、ｎ＝１、２、又は３であり、ｍ＝１又は２であり、
Ｒ９又はＲ９’の各場合は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、又はヒドロキシであり、
Ｒ１０は、Ｈ又はＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｚは、Ｏ、ＣＨ２、又はＣＦ２であり、
Ａｒは、場合により置換されていてもよい６員アリール環、場合により置換されていてもよい６員ヘテロアリール環、又は場合により置換されていてもよい５員ヘテロアリール環である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む、方法。
【請求項２】
Ｒ１が、ハロ、－ＮＲ６Ｒ６’、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、又は－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキルである、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
Ｒ１が、ハロ、好ましくは－Ｆ、又は－Ｃｌである、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
Ｒ１が、－ＮＲ６Ｒ６’である、好ましくは－ＮＨ２である、請求項２に記載の方法。
【請求項５】
Ｒ１が、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、好ましくは－ＣＨ３である、請求項２に記載の方法。
【請求項６】
Ｒ１が、－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル、好ましくは－ＣＨ２－Ｏ－ＣＨ２ＣＨ３である、請求項２に記載の方法。
【請求項７】
Ｒ２が、Ｈである、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
Ｒ４が、Ｈ又は－Ｃ１－Ｃ６アルキルである、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
Ｒ４が、Ｈである、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
Ｒ４が、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、好ましくはメチルである、請求項８に記載の方法。
【請求項１１】
Ｒ５が、Ｈである、請求項１～１０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
Ｒ５が、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、好ましくは－ＣＨ３である、請求項１～１０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
Ａｒが、場合により置換されていてもよい６員アリール環である、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
前記６員アリール環が、１個以上のハロゲン原子、好ましくは－Ｆ、又は－Ｃｌで置換されている、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記６員アリール環が、１つ以上の－ＣＨ３、ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３基で置換されている、請求項１３又は１４に記載の方法。
【請求項１６】
Ａｒが、場合により置換されていてもよい６員ヘテロアリール環である、請求項１～１２

のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
前記６員ヘテロアリール環が、１個以上のハロゲン原子、好ましくは－Ｆ、又は－Ｃｌで置換されている、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
前記６員ヘテロアリール環が、１つ以上の－ＣＨ３、ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３基で置換されている、請求項１６又は１７に記載の方法。
【請求項１９】
Ａｒが、場合により置換されていてもよい５員ヘテロアリール環である、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
前記５員ヘテロアリール環が、１個以上のハロゲン原子、好ましくは－Ｆ、又は－Ｃｌで置換されている、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記５員ヘテロアリール環が、１つ以上の－ＣＨ３、ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３基で置換されている、請求項１９又は２０に記載の方法。
【請求項２２】
Ｘが、Ｏである、請求項１～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
Ｘが、Ｓである、請求項１～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
Ｘが、SO_2である、請求項１～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
Ｘが、ＮＨである、請求項１～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
Ｘが、Ｎ（C_1－C_6アルキル）、好ましくはＮ（ＣＨ３）である、請求項１～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
Ｙが、－（ＣＲ９Ｒ９’）$_n$である、請求項１～２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】
－（ＣＲ９Ｒ９’）$_n$が、－CH_2－、－CH_2CH_2－、－$CH_2CH_2CH_2$－、－Ｃ（ＣＨ３）２－、又は－CF_2－である、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
Ｙが、－ＣＲ９＝ＣＲ９’－である、請求項１～２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０】
Ｙが、－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ９Ｒ９’）$_n$－である、請求項１～２３、及び２５～２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１】
Ｙが、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ９Ｒ９’）$_n$－である、請求項１～２３、及び２５～２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３２】
Ｙが、－ＣＲ９Ｒ９’－Ｏ－である、請求項１～２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３３】
Ｙが、－（ＣＲ９Ｒ９’）$_n$－Ｏ－（ＣＲ９Ｒ９’）$_m$－である、請求項１～２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３４】
Ｙが、Ｃ（＝Ｏ）である、請求項１～２３、及び２５～２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３５】
Ｙが、ＣＨ－C_1－C_4ａｌｋ－NH_2である、請求項１～２６のいずれか一項に記載の

方法。
【請求項３６】
Ｙが、－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－ＮＲ１０である、請求項１～２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３７】
Ｙが、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１０である、請求項１～２３、及び２５～２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３８】
各Ｒ９及び各Ｒ９’が、独立して、Ｈ、Ｄ、－ＣＨ３、ＯＨ、－ＯＣＨ３、Ｆ、又はＣＦ３である、請求項２７、２９～３３、又は３６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３９】
ｎ＝１である、請求項２７、３０、３１、３３、３６、又は３８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４０】
ｎ＝２である、請求項２７、３０、３１、３３、３６、又は３８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４１】
ｎ＝３である、請求項２７、３０、３１、３３、３６、又は３８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４２】
ｍ＝１である、請求項３３に記載の方法。
【請求項４３】
ｍ＝２である、請求項３３に記載の方法。
【請求項４４】
Ｚが、Ｏである、請求項１～４３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４５】
Ｚが、ＣＨ２である、請求項１～４３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４６】
Ｚが、ＣＦ２である、請求項１～４３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４７】
Ａが、Ｎである、請求項１～４６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４８】
Ａが、Ｃ－Ｒ３である、請求項１～４６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４９】
Ｒ３が、Ｈである、請求項４８に記載の方法。
【請求項５０】
Ｒ３が、ハロ、好ましくは－Ｆである、請求項４８に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願の相互参照）
本出願は，その全体が参照により本明細書に組み込まれる，米国仮特許出願第６２／８２９，９２３号（２０１９年４月５日出願）に対する優先権を主張するものである。
【０００２】
（発明の分野）
本開示は、ＰＲＭＴ５阻害剤及びその使用方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
タンパク質アルギニンのメチル化は、遺伝子転写、ｍＲＮＡスプライシング、ＤＮＡ修復、タンパク質細胞局在化、細胞運命決定、及びシグナル伝達を含む、多数の細胞プロセス

を調節する、共通の翻訳後修飾である。３種類のメチル－アルギニン種である、ωＮＧモノメチルアルギニン（ＭＭＡ）、ωＮＧ、ＮＧ非対称ジメチルアルギニン（ＡＤＭＡ）及びωＮＧ、Ｎ’Ｇ対称ジメチルアルギニン（ＳＤＭＡ）が存在する。メチル化アルギニンの形成は、メチルトランスフェラーゼのタンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（ＰＲＭＴ）ファミリーによって触媒される。現在、ヒトゲノムにアノテーションされた９つのＰＲＭＴが存在する。これらの酵素の大部分は、メチル供与体としてＳ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）を有するアルギニンのモノジメチル化及び非対称ジメチル化が可能なＩ型酵素（ＰＲＭＴ１、－２、－３、－４、－６、－８）である。ＰＲＭＴ－５、－７及び－９は、アルギニンの対称ジメチル化を触媒するＩＩ型酵素であると考えられる。各ＰＲＭＴ種は、７つのβ鎖メチルトランスフェラーゼ（Ｋａｔｚら、２００３年）の特徴的モチーフ、並びにＰＲＭＴサブファミリーに特定の追加の「ダブルＥ」及び「ＴＨＷ」配列モチーフを意味する。

【０００４】

ＰＲＭＴ５は、ＢＲＧ１及びｈＢＲＭ、Ｂｌｉｍｐ１、並びにＳｎａｉｌを含む、多数の転写因子及びリプレッサ複合体を機能する一般転写リプレッサとしてのものである。この酵素は、一旦プロモータに動員されると、対称的にジメチルエートＨ３Ｒ８及びＨ４Ｒ３になる。重要なことに、Ｈ４Ｒ３部位は、ＰＲＭＴ１メチル化（ＡＤＭＡ）の主要な標的であり、一般に転写活性化マークとみなされる。したがって、Ｈ４Ｒ３ｍｅ２ｓ（抑制性；ｍｅ２ｓはＳＤＭＡ修飾を示す）及びＨ４Ｒ３ｍｅ２ａ（活性；ｍｅ２ａはＡＤＭＡ修飾を示す）の両方がインビボで生成される。Ｈ３Ｒ８及びＨ４Ｒ３に対するＰＲＭＴ５の特異性は、ＣＯＰＲ５との相互作用によって変更し得るが、これは恐らくＰＲＭＴ５補抑制体状態を決定する際に重要な役割を果たし得る。

【０００５】

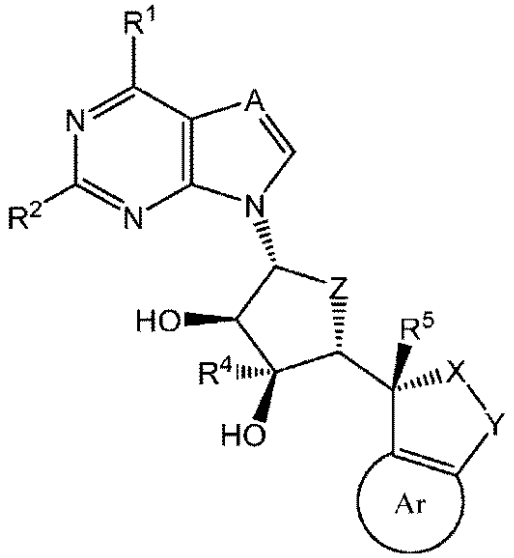
ＰＲＭＴは、多数の疾患及び障害に関与している。ＰＲＭＴ５を含むＰＲＭＴを阻害する化合物が必要である。

【発明の概要】

【０００６】

本開示は、患者に有効量の式Ｉの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することにより、患者における、移植された器官又は組織の拒絶、移植によってもたらされる移植片対宿主疾患、多発性硬化症、重症筋無力症、花粉アレルギー、Ｉ型糖尿病、乾癬の予防、クローン病、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、成人呼吸窮迫症候群、インフルエンザ、ＣＯＶＩＤ－１９（コロナウイルス疾患）、又は、リウマチ熱及び感染後糸球体腎炎を含む感染後自己免疫疾患を含む疾患又は障害を治療する方法に関する。

【化１】



Ｉ

式中、
Ａは、Ｎ又はＣ－Ｒ３であり、
Ｒ１は、Ｈ、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、－Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル、－Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル、－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ１－Ｃ６アルキル、ＣＲ６Ｒ６’Ｎ、－ＮＲ６Ｒ６’、－ＮＨＣＲ６Ｒ６’Ｎ、－ＮＨＣＯＮＲ６Ｒ６’、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＲ７、ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル、ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、－ＮＨ－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＲ６Ｒ６’、－ＮＨ－Ｏ－Ｒ６、又は－ＮＨ－ＮＲ６Ｒ６’であり、
Ｒ２は、Ｈ、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＮＨ２であり、
Ｒ３は、Ｈ、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、－Ｃ２－Ｃ６アルケニル、又は－Ｃ２－Ｃ６アルキニルであり、
Ｒ４は、Ｈ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、－Ｃ２－Ｃ６アルケニル、又は－Ｃ２－Ｃ６アルキニルであり、
Ｒ５は、Ｈ又は－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ６及びＲ６’は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、又は－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－ＯＣ１－Ｃ６アルキルであり、
又はＲ６及びＲ６’は、それらが結合している原子と共に、Ｃ２－Ｃ６ヘテロシクロアルキル環又はＣ３－Ｃ６シクロアルキル環を形成し、
Ｒ７は、－Ｃ１－Ｃ６アルキル又は－Ｃ０－Ｃ６ａｌｋ－Ｃ３－Ｃ６シクロアルキルであり、
ＸはＯ、Ｓ、ＮＨ若しくはＮ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、Ｙは、－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－、－ＣＲ９＝ＣＲ９’－、Ｃ（＝Ｏ）、－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－、－ＣＲ９Ｒ９’－Ｏ－、－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎＯ－（ＣＲ９Ｒ９’）ｍ－、－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－ＮＲ１０、Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１０、若しくはＣＨ－Ｃ１－Ｃ４ａｌｋ－ＮＨ２である、又は
Ｘは－ＳＯ２－であり、Ｙは、－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－、－ＣＲ９＝ＣＲ９’－、－ＣＲ９Ｒ９’－Ｏ－、－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－Ｏ－（ＣＲ９Ｒ９’）ｍ－、－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－ＮＲ１０、又はＣＨ－Ｃ１－Ｃ４ａｌｋ－ＮＨ２であり、
式中、ｎ＝１、２、又は３であり、ｍ＝１又は２であり、
Ｒ９又はＲ９’の各場合は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、又はヒドロキシであり、
Ｒ１０は、Ｈ又はＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｚは、Ｏ、ＣＨ２、又はＣＦ２であり、
Ａｒは、場合により置換されていてもよい６員アリール環、場合により置換されていてもよい６員ヘテロアリール環、又は場合により置換されていてもよい５員ヘテロアリール環である。

【０００７】

式Ｉの化合物の立体異性体、並びにその薬学的塩及び溶媒和物もまた、本明細書で企図され、記載され、包含される。式Ｉの化合物を使用する方法、並びに式Ｉの化合物を含む医薬組成物が記載される。

【発明を実施するための形態】

【０００８】

本開示は、以下の定義及び実施例を含む、以下の説明を参照することによって、より完全に理解されてもよい。別個の態様の文脈において本明細書に記載される開示された組成物及び方法の特定の特徴はまた、単一の態様で組み合わせて提供されてもよい。あるいは、簡略のために、単一の態様の文脈で説明される開示された組成物及び方法の種々の特徴は、別々に又は任意の部分的組み合わせで提供されてもよい。

【０００９】

用語「アルキル」とは、単独で又は置換基の一部として使用される場合、基中で、１～１２個の炭素原子（「Ｃ１～Ｃ１２」）、好ましくは１～６個の炭素原子（「Ｃ１～Ｃ６」）を有する直鎖又は分岐鎖炭化水素基を意味する。アルキル基の例としては、メチル（Ｍｅ、Ｃ１アルキル）、エチル（Ｅｔ、Ｃ２アルキル）、ｎ－プロピル（Ｃ３アルキル）、イソプロピル（Ｃ３アルキル）、ブチル（Ｃ４アルキル）、イソブチル（Ｃ４アルキル）、ｓｅｃ－ブチル（Ｃ４アルキル）、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｃ４アルキル）、ペンチル（Ｃ５アルキル）、イソペンチル（Ｃ５アルキル）、ｔｅｒｔ－ペンチル（Ｃ５アルキル）、ヘキシル（Ｃ６アルキル）、イソヘキシル（Ｃ６アルキル）等が挙げられる。

【００１０】

用語「アルコキシ」とは、単独で又は置換基の一部として使用される場合、アルキル基（すなわち、－Ｏ－アルキル）に結合している酸素ラジカルを意味する。アルコキシ基の例としては、メトキシ（－ＯＭｅ、Ｃ１アルコキシ）、エトキシ（－ＯＥｔ、Ｃ２アルコキシ）、ｎ－プロポキシ（Ｃ３アルコキシ）、イソプロポキシ（Ｃ３アルコキシ）等が挙げられる。

【００１１】

用語「ハロ」とは、単独で又は置換基の一部として使用される場合、クロロ、フルオロ、ブロモ、又はヨードを意味する。

【００１２】

用語「ハロアルキル」とは、単独で又は置換基の一部として使用される場合、１個以上の水素原子が１個以上のハロゲン原子で置換されているアルキル基を意味する。ハロゲン原子としては、塩素、フッ素、臭素、及びヨウ素が挙げられる。本開示のハロアルキル基の例としては、例えば、トリフルオロメチル（－ＣＦ３）、クロロメチル（－ＣＨ２Ｃｌ）等が挙げられる。

【００１３】

用語「ハロアルコキシ」とは、単独で又は置換基の一部として使用される場合、ハロアルキル基（すなわち、－Ｏ－ハロアルキル）が結合している酸素ラジカルを意味する。ハロアルコキシ基の例としては、トリフルオロメトキシ（－ＯＣＦ３、Ｃ１ハロアルコキシ）、ジフルオロメトキシ（－ＯＣＨＦ２、Ｃ１ハロアルコキシ）、フルオロメトキシ（－ＯＣＨ２Ｆ、Ｃ１ハロアルコキシ）、トリフルオロエトキシ（－ＯＣＨ２ＣＦ３、Ｃ２ハロアルコキシ）等が挙げられる。

【００１４】

用語「シクロアルキル」とは、単独で又は置換基の一部として使用される場合、３～１０個の炭素原子（「Ｃ３～Ｃ１０」）、好ましくは３～６個の炭素原子（「Ｃ３～Ｃ６」）を有する環式含有非芳香族炭化水素基を意味する。シクロアルキル基の例としては、例えば、シクロプロピル（Ｃ３）、シクロブチル（Ｃ４）、シクロプロピルメチル（Ｃ４）、シクロペンチル（Ｃ５）、シクロヘキシル（Ｃ６）、１－メチルシクロプロピル（Ｃ４）、２－メチルシクロペンチル（Ｃ４）、アダマンタニル（Ｃ１０）等が挙げられる。

【００１５】

用語「ハロシクロアルキル」とは、単独で又は置換基の一部として使用される場合、３～１０個の炭素原子（「Ｃ３～Ｃ１０」）、好ましくは３～６個の炭素原子（「Ｃ３～Ｃ６」）を有する環式含有非芳香族炭化水素基を意味し、１個以上の水素原子は、１個以上のハロゲン原子で置換されている。ハロゲン原子としては、塩素、フッ素、臭素、及びヨウ素が挙げられる。ハロシクロアルキル基の例としては、例えば、ハロシクロプロピル（Ｃ３）、ハロシクロブチル（Ｃ４）、ハロシクロプロピルメチル（Ｃ４）、ハロシクロペンチル（Ｃ５）、ハロシクロヘキシル（Ｃ６）等が挙げられる。

【００１６】

用語「ヘテロシクロアルキル」とは、単独で又は置換基の一部として使用される場合、Ｏ、Ｎ及びＳからなる群から選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する任意の３～１０員の単環式又は二環式飽和環状構造を意味する。ヘテロシクロアルキル基は、その結果が安定した構造であるように、環の任意のヘテロ原子又は炭素原子に結合してもよい。

好適なヘテロシクロアルキル基の例としては、アゼパニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ジオキソラニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ジオキサニル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニル、オキサゼパニル、オキラニル、オキセタニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【００１７】

用語「アルケニル」とは、単独で又は置換基の一部として使用される場合、基中で、２～１２個の炭素原子（「Ｃ２～Ｃ１２」）、好ましくは２～４個の炭素原子（「Ｃ２～Ｃ４」）を有する直鎖基又は分岐鎖基を指し、基は少なくとも１個の炭素－炭素二重結合を含む。アルケニル基の例としては、ビニル（－ＣＨ＝ＣＨ２、Ｃ２アルケニル）アリル（－ＣＨ２－ＣＨ＝ＣＨ２、Ｃ３アルケニル）、プロペニル（－ＣＨ＝ＣＨＣＨ３、Ｃ３アルケニル）、イソプロペニル（－Ｃ（ＣＨ３）＝ＣＨ２、Ｃ３アルケニル）、ブテニル（－ＣＨ＝ＣＨＣＨ２ＣＨ３、Ｃ４アルケニル）、ｓｅｃ－ブテニル（－Ｃ（ＣＨ３）＝ＣＨＣＨ３、Ｃ４アルケニル）、イソブテニル（－ＣＨ＝Ｃ（ＣＨ３）２、Ｃ４アルケニル）、２－ブテニル（－ＣＨ２ＣＨ＝ＣＨＣＨ３、Ｃ４アルキル）、ペンテニル（ＣＨ＝ＣＨＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３、Ｃ５アルケニル）等が挙げられる。

【００１８】

用語「アルキニル」とは、単独で又は置換基の一部として使用される場合、基中で、１～１２個の炭素原子（「Ｃ１～Ｃ１２」）、好ましくは１～４個の炭素原子（「Ｃ２～Ｃ４」）を有する直鎖基又は分岐鎖基を指し、基は少なくとも１個の炭素－炭素三重結合を含む。アルキニル基の例としては、エチニル（－Ｃ≡ＣＨ、Ｃ２アルキニル）、プロパルギル（－ＣＨ２－Ｃ≡ＣＨ、Ｃ３アルキニル）、プロピニル（－Ｃ≡ＣＣＨ３、Ｃ３アルキニル）、ブチニル（－Ｃ≡ＣＣＨ２ＣＨ３、Ｃ４アルキニル）、ペンチニル（Ｃ≡ＣＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３、Ｃ５アルキニル）等が挙げられる。

【００１９】

用語「アリール」とは、単独で又は置換基の一部として使用される場合、環中で、６個又は１０個の炭素原子を有する単環式又は二環式芳香族炭化水素環状構造を意味し、環中の１個以上の炭素原子は場合により置換されていてもよい。例示的な置換基としては、ハロゲン原子、－Ｃ１－Ｃ３アルキル基、及びＣ１－Ｃ３ハロアルキル基が挙げられる。ハロゲン原子としては、塩素、フッ素、臭素、及びヨウ素が挙げられる。Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル基としては、例えば、－ＣＦ３、－ＣＨ２ＣＦ３等が挙げられる。

【００２０】

用語「ヘテロアリール」とは、単独で又は置換基の一部として使用される場合、炭素原子、並びに窒素、酸素、及び硫黄から選択される４個以下のヘテロ原子を含む単環式又は二環式芳香環状構造を意味する。ヘテロアリール環は、合計で５、６、９個、又は１０個の環状原子を含み得る。ヘテロアリール部分は、場合により置換されていてもよい。例示的な置換基としては、ハロゲン原子、－Ｃ１－Ｃ３アルキル基、及びＣ１－Ｃ３ハロアルキル基が挙げられる。ハロゲン原子としては、塩素、フッ素、臭素、及びヨウ素が挙げられる。

【００２１】

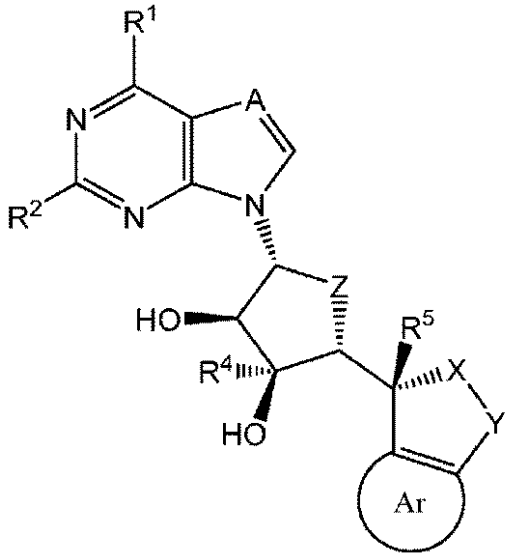
炭素原子の範囲が本明細書で使用される場合、例えば、Ｃ１～Ｃ６、全ての範囲、並びに個々の数の炭素原子が包含される。例えば、「Ｃ１～Ｃ３」は、Ｃ１～Ｃ３、Ｃ１～Ｃ２、Ｃ２～Ｃ３、Ｃ１、Ｃ２、及びＣ３を含む。

【００２２】

用語「Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ」とは、単独で又は置換基の一部として使用される場合、１、２、３、４、５、又は６個の炭素原子を有する脂肪族リンカーを意味し、例えば、－ＣＨ２－、－ＣＨ（ＣＨ３）－、－ＣＨ（ＣＨ３）－ＣＨ２－、及び－Ｃ（ＣＨ３）２－を含む。用語「－Ｃ０ａｌｋ－」は、結合を意味する。いくつかの態様では、Ｃ１－Ｃ６ａｌｋは、１つ以上の－ＯＨ、－ＮＨ２、又はハロ（例えば、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｆが好ましい）置換基で置換され得る。

【００２３】
「薬学的に許容される」は、連邦政府若しくは州政府の規制機関、又は米国以外の国における対応する機関によって承認若しくは承認可能である、あるいは、動物における使用関して米国薬局方又はその他の一般に認識されている薬局方に列挙されていることを意味する。
【００２４】
「薬学的に許容される塩」とは、薬学的に許容され、親化合物の所望の薬理活性を有する、本開示の化合物の塩を意味する。特に、このような塩は非毒性であり、無機酸又は有機酸の付加塩及び塩基付加塩であってもよい。具体的には、このような塩は、（１）塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸で形成される酸付加塩、又は酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、３－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、１，２－エタン－ジスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、４－クロロベンゼンスルホン酸、２－ナフタレンスルホン酸、４－トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、４－メチルビシクロ［２２．２］－オクト－２－エン－１－カルボン酸、グルコヘプトン酸、３－フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸等の有機酸で形成される酸付加塩、あるいは（２）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、若しくはアルミニウムイオンで置換された場合に形成される塩、又は、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、Ｎ－メチルグルカミン等の有機塩基と配位結合する場合に形成される塩である。塩としては、単なる例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなどが更に挙げられ、化合物が塩基性官能基を含有する場合、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などの非毒性有機酸又は無機酸の塩が更に挙げられる。
【００２５】
「薬学的に許容される賦形剤」とは、医薬組成物へに添加される、あるいは別の方法で、溶剤、キャリア、若しくは希釈剤として使用されて薬剤の投与を促進し、それらと相溶性のある不活性物質などの、被検者に対する投与に関して非毒性であり、生物学的許容範囲内であり、また別の方法では生物学的に好適な物質を意味する。賦形剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖及びデンプン型、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油、及びポリエチレングリコールが挙げられる。
【００２６】
「溶媒和物」とは、式Ｉの化合物と１つ以上の溶媒分子との物理的結合を意味する。
【００２７】
「被検者」はヒトを含む。用語「ヒト」、「患者」、及び「被検者」は、本明細書において互換的に使用される。
【００２８】
任意の疾患又は障害の「治療する」又は「治療」は、一実施形態では、疾患又は障害を改善すること（すなわち、疾患又はその臨床症状のうちの少なくとも１つを制止する又は低減すること）を意味する。別の実施形態では、「治療する」又は「治療」とは、少なくとも１つの物理的パラメータを改善することを意味し、これは被検者によって認識可能でなくてもよい。更に別の実施形態では、「治療する」又は「治療」は、物理的に、（例えば、識別可能な症状の安定化）、生理学的に、（例えば、物理的パラメータの安定化）、又は両方のいずれかで、疾患又は障害を調節することを意味する。更に別の実施形態では、「治療する」又は「治療」は、疾患又は障害の発症を遅延させることを意味する。いくつかの実施形態では、「治療する」又は「治療」は、予防的治療、すなわち、疾患又は障害の発症を予防することを意味する。

【００２９】
「本開示の化合物」及び相当する表現は、本明細書に記載される式Ｉの化合物、並びにそれらの亜属を包含することを意味し、これらの式は、文脈が許容する場合、式Ｉの化合物の立体異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオ異性体）及び構成異性体（例えば、互変異性体）、並びにその薬学的に許容される塩を含む。
【００３０】
本明細書で使用する場合、用語「同位体変異体」とは、天然の存在量よりも大きいこのような化合物を構成する原子のうちの１個以上に同位体の割合を含有する化合物を意味する。例えば、化合物の「同位体変異体」は、放射性標識することができ、すなわち、１つ以上の放射性同位体を含有することができる、又は、例えば、重水素（２Ｈ又はＤ）、炭素－１３（１３Ｃ）、窒素－１５（１５Ｎ）等の非放射性同位体で標識化することができる。このような同位体置換が行われる化合物では、存在する場合、以下の原子が異なってもよく、例えば、任意の水素が２Ｈ／Ｄであってもよく、任意の炭素が１３Ｃであってもよく、又は任意の窒素が１５Ｎであってもよく、このような原子の存在及び配置が当業者に決定されてもよいことが理解されよう。
【００３１】
また、同じ分子式を有するが、それらの原子の結合の性質若しくは配列が異なる化合物、又はそれらの原始の空間を介した配置が異なる化合物は、「異性体」と称されることも理解されたい。空間内のそれらの原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」、例えば、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、及びアトロプ異性体と称される。本開示の化合物は、１つ以上の非対称中心を有してもよく、したがって、このような化合物は、各非対称中心において個々の（Ｒ）－若しくは（Ｓ）－立体異性体として、又はこれらの混合物として生成され得る。別途記載のない限り、本明細書及び特許請求の範囲における特定の化合物の説明又は名称は、その全ての立体異性体及び混合物、ラセミ体、又はその他のものを含むことが意図される。１つのキラル中心が構造中に存在するが、その中心に特異的な立体化学は示されておらず、鏡像異性体の両方が個々に、又は鏡像異性体の混合物として、この構造に包含される。２つ以上のキラル中心が構造中に存在するが、中心に特異的な立体化学は示されておらず、全ての鏡像異性体及びジアステレオ異性体が、個々に又は混合物として、その構造に包含される。立体化学の決定及び立体異性体の分離に関する方法は、当該技術分野において周知である。
【００３２】
いくつかの態様では、本開示は、式Ｉの化合物を目的とする。
【化２】



I

【００３３】

本開示によれば、式Ｉ中のＲ１は、Ｈ、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、－Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル、－Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、－Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル、－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ１－Ｃ６アルキル、ＣＲ６Ｒ６’ＣＮ、－ＮＲ６Ｒ６’、－ＮＨＣＲ６Ｒ６’ＣＮ、－ＮＨＣＯＮＲ６Ｒ６’、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＲ７、ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル、ＮＨＣ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、－ＮＨ－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＲ６Ｒ６’、－ＮＨ－Ｏ－Ｒ６、又は－ＮＨ－ＮＲ６Ｒ６’であり、

【００３４】

いくつかの実施形態では、式Ｉ中のＲ１は、Ｈである。

【００３５】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、ハロ（例えば、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－Ｉ）、好ましくは－Ｆである。

【００３６】

その他の実施形態では、Ｒ１は、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、例えば、－Ｃ１アルキル、－Ｃ２アルキル、－Ｃ３アルキル、－Ｃ４アルキル、－Ｃ５アルキル、－Ｃ６アルキル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル等である。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、メチルである。

【００３７】

いくつかの実施形態では、Ｒ１が－Ｃ１アルキルである場合、Ｒ１は－ＣＤ３である。

【００３８】

更にその他の実施形態では、Ｒ１は、－Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、例えば、－Ｃ１アルコキシ、－Ｃ２アルコキシ、－Ｃ３アルコキシ、－Ｃ４アルコキシ、－Ｃ５アルコキシ、－Ｃ６アルコキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ｓ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ペントキシ等である。

【００３９】

その他の実施形態では、Ｒ１は、－Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル、例えば、－ＣＦ３又は－ＣＨＦ２、－ＣＨ２ＣＨ２Ｃｌ、－ＣＨ２ＣＨ２Ｆ、又は－ＣＨ２ＣＨＦ２である。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、－ＣＨ２ＣＨ２Ｃｌである。その他の実施形態では、Ｒ１は、－ＣＨ２ＣＨ２Ｆである。更にその他の実施形態では、Ｒ１は、－ＣＨ２ＣＨＦ２である。

【００４０】

その他の実施形態では、Ｒ１は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシル等の、－Ｃ３－Ｃ６シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ１は、シクロプロピルである。

【００４１】

その他の実施形態では、Ｒ１は、－Ｃ３－Ｃ６ハロシクロアルキル、例えば、クロロシクロプロピル、フルオロシクロブチル、ブロモシクロペンチル、ヨードシクロヘキシル等である。

【００４２】

その他の実施形態では、Ｒ１は、－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル、例えば、－Ｃ１ａｌｋ－Ｏ－Ｃ１アルキル、－Ｃ２ａｌｋ－Ｏ－Ｃ１アルキル、－Ｃ３ａｌｋ－Ｏ－Ｃ１アルキル、－Ｃ４ａｌｋ－Ｏ－Ｃ１アルキル、－Ｃ５ａｌｋ－Ｏ－Ｃ１アルキル、－Ｃ６ａｌｋ－Ｏ－Ｃ１アルキル、－Ｃ１ａｌｋ－Ｏ－Ｃ２アルキル、－Ｃ２ａｌｋ－Ｏ－Ｃ２アルキル、－Ｃ３ａｌｋ－Ｏ－Ｃ２アルキル、－Ｃ４ａｌｋ－Ｏ－Ｃ２アルキル、－Ｃ５ａｌｋ－Ｏ－Ｃ２アルキル、－Ｃ６ａｌｋ－Ｏ－Ｃ２アルキル、－Ｃ１ａｌｋ－Ｏ－Ｃ３アルキル、－Ｃ２ａｌｋ－Ｏ－Ｃ３アルキル、－Ｃ３ａｌｋ－Ｏ－Ｃ３アルキル、－Ｃ４ａｌｋ－Ｏ－Ｃ３アルキル、－Ｃ５ａｌｋ－Ｏ－Ｃ３アルキル、－Ｃ６ａｌｋ－Ｏ－Ｃ３アルキル、－Ｃ１ａｌｋ－Ｏ－Ｃ４アルキル、－Ｃ２ａｌｋ－Ｏ－Ｃ４アルキル、－Ｃ３ａｌｋ－Ｏ－Ｃ４アルキル、－Ｃ４ａｌｋ－Ｏ－Ｃ４アルキル、－Ｃ５ａｌｋ－

Ｏ－Ｃ４アルキル、－Ｃ６ａｌｋ－Ｏ－Ｃ４アルキル、－Ｃ１ａｌｋ－Ｏ－Ｃ５アルキル、－Ｃ２ａｌｋ－Ｏ－Ｃ５アルキル、－Ｃ３ａｌｋ－Ｏ－Ｃ５アルキル、－Ｃ４ａｌｋ－Ｏ－Ｃ５アルキル、－Ｃ５ａｌｋ－Ｏ－Ｃ５アルキル、－Ｃ６ａｌｋ－Ｏ－Ｃ５アルキル、－Ｃ１ａｌｋ－Ｏ－Ｃ６アルキル、－Ｃ２ａｌｋ－Ｏ－Ｃ６アルキル、－Ｃ３ａｌｋ－Ｏ－Ｃ６アルキル、－Ｃ４ａｌｋ－Ｏ－Ｃ６アルキル、－Ｃ５ａｌｋ－Ｏ－Ｃ６アルキル、－Ｃ６ａｌｋ－Ｏ－Ｃ６アルキル、－ＣＨ２ＣＨ２ＯＭｅ、－ＣＨ２ＯＭｅ、－ＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ２ＯＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ３等である。

【００４３】

その他の実施形態では、Ｒ１は、－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル、例えば、－Ｃ１ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ１アルキル、－Ｃ２ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ１アルキル、－Ｃ３ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ１アルキル、－Ｃ４ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ１アルキル、－Ｃ５ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ１アルキル、－Ｃ６ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ１アルキル、－Ｃ１ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ２アルキル、－Ｃ２ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ２アルキル、－Ｃ３ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ２アルキル、－Ｃ４ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ２アルキル、－Ｃ５ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ２アルキル、－Ｃ６ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ２アルキル、－Ｃ１ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ３アルキル、－Ｃ２ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ３アルキル、－Ｃ３ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ３アルキル、－Ｃ４ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ３アルキル、－Ｃ５ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ３アルキル、－Ｃ６ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ３アルキル、－Ｃ１ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ４アルキル、－Ｃ２ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ４アルキル、－Ｃ３ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ４アルキル、－Ｃ４ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ４アルキル、－Ｃ５ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ４アルキル、－Ｃ６ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ４アルキル、－Ｃ１ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ５アルキル、－Ｃ２ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ５アルキル、－Ｃ３ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ５アルキル、－Ｃ４ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ５アルキル、－Ｃ５ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ５アルキル、－Ｃ６ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ５アルキル、－Ｃ１ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ６アルキル、－Ｃ２ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ６アルキル、－Ｃ３ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ６アルキル、－Ｃ４ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ６アルキル、－Ｃ５ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ６アルキル、－Ｃ６ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）－Ｃ６アルキル、－ＣＨ２ＣＨ２Ｓ（Ｏ）Ｍｅ等である。

【００４４】

その他の実施形態では、Ｒ１は、－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ１－Ｃ６アルキル、例えば、－Ｃ１ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ１アルキル、－Ｃ２ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ１アルキル、－Ｃ３ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ１アルキル、－Ｃ４ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ１アルキル、－Ｃ５ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ１アルキル、－Ｃ６ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ１アルキル、－Ｃ１ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ２アルキル、－Ｃ２ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ２アルキル、－Ｃ３ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ２アルキル、－Ｃ４ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ２アルキル、－Ｃ５ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ２アルキル、－Ｃ６ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ２アルキル、－Ｃ１ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ３アルキル、－Ｃ２ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ３アルキル、－Ｃ３ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ３アルキル、－Ｃ４ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ３アルキル、－Ｃ５ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ３アルキル、－Ｃ６ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ３アルキル、－Ｃ１ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ４アルキル、－Ｃ２ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ４アルキル、－Ｃ３ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ４アルキル、－Ｃ４ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ４アルキル、－Ｃ５ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ４アルキル、－Ｃ６ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ４アルキル、－Ｃ１ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ５アルキル、－Ｃ２ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ５アルキル、－Ｃ３ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ５アルキル、－Ｃ４ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ５アルキル、－Ｃ５ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ５アルキル、－Ｃ６ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ５アルキル、－Ｃ１ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ６アルキル、－Ｃ２ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ６アルキル、－Ｃ３ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ６アルキル、－Ｃ４ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ６アルキル、－Ｃ５ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ６アルキル、－Ｃ６ａｌｋ－Ｓ（Ｏ）２－Ｃ６アルキル、－ＣＨ２ＣＨ２ＳＯ２Ｍｅ等である。

【００４５】

いくつかの実施形態では、R^1は、－$CR^6R^{6'}CN$である。したがって、R^6及び$R^{6'}$が両方ともHであるいくつかの実施形態では、R^1は、シアノメチル（すなわち、－CH_2CN）である。

【００４６】

いくつかの実施形態では、R^1は、－$NR^6R^{6'}$である。したがって、R^6及び$R^{6'}$が両方ともHであるいくつかの実施形態では、R^1は、－NH_2である。R^6及び$R^{6'}$が両方ともメチルであるいくつかの実施形態では、R^1は、－$N(CH_3)_2$である。R^6がH、$R^{6'}$がメチルである実施形態では、R^1は、－$NH(CH_3)$である。

【００４７】

いくつかの実施形態では、R^1は、－$NHCR^6R^{6'}CN$である。したがって、R^6及び$R^{6'}$が両方ともHであるいくつかの実施形態では、R^1は、－$NHCH_2CN$である。

【００４８】

いくつかの実施形態では、R^1は、－$NHCONR^6R^{6'}$である。したがって、R^6及び$R^{6'}$が両方ともHであるいくつかの実施形態では、R^1は、－$NHCONH_2$である。R^6及び$R^{6'}$が両方ともメチルである実施形態では、R^1は、－$NHCON(CH_3)_2$である。R^6がH、$R^{6'}$がメチルである実施形態では、R^1は、－$NHCONHCH_3$である。

【００４９】

いくつかの実施形態では、R^1は、又は－$NHC(O)OR^7$である。したがって、R^7がメチルであるいくつかの実施形態では、R^1は、又は－$NHC(O)OCH_3$である。

【００５０】

いくつかの態様では、R^1は、－$NHC(O)-C_1-C_6$アルキル、例えば、－$NHC(O)-C_1$アルキル、$NHC(O)-C_2$アルキル、$NHC(O)-C_3$アルキル、$NHC(O)-C_4$アルキル、$NHC(O)-C_5$アルキル、$NHC(O)-C_6$アルキル、$NHC(O)$－メチル、$NHC(O)$－エチル等である。

【００５１】

その他の態様では、R^1は、$NHC(O)-C_1-C_6$ハロアルキル、例えば、－$NHC(O)-C_1$ハロアルキル、$NHC(O)-C_2$ハロアルキル、$NHC(O)-C_3$ハロアルキル、$NHC(O)-C_4$ハロアルキル、$NHC(O)-C_5$ハロアルキル、－$NHC(O)-C_6$ハロアルキル、－$NHC(O)$－クロロメチル、－$NHC(O)$－クロロエチル、－$NHC(O)$－フルオロメチル、－$NHC(O)$－フルオロエチル等である。

【００５２】

その他の態様では、R^1は、－$NH-C_1-C_6alk-C(O)-C_1-C_6$アルキル、例えば、－$NH-C_1alk-C(O)-C_1-C_6$アルキル、－$NH-C_2alk-C(O)-C_1-C_6$アルキル、－$NH-C_3alk-C(O)-C_1-C_6$アルキル、－$NH-C_4alk-C(O)-C_1-C_6$アルキル、－$NH-C_5alk-C(O)-C_1-C_6$アルキル、－$NH-C_6alk-C(O)-C_1-C_6$アルキル、－$NH-C_1-C_6alk-C(O)-C_1$アルキル、－$NH-C_1-C_6alk-C(O)-C_2$アルキル、－$NH-C_1-C_6alk-C(O)-C_3$アルキル、－$NH-C_1-C_6alk-C(O)-C_4$アルキル、－$NH-C_1-C_6alk-C(O)-C_5$アルキル、－$NH-C_1-C_6alk-C(O)-C_6$アルキル等である。いくつかの態様では、$R^1$は、－$NH-CH_2-C(O)-CH_3$である。

【００５３】

いくつかの態様では、R^1は、$NHC(S)NR^6R^{6'}$である。したがって、R^6及び$R^{6'}$が両方ともHであるいくつかの実施形態では、R^1は、－$NHC(S)NH_2$である。R^6及び$R^{6'}$が両方ともメチルである実施形態では、R^1は、－$NHC(S)N(CH_3)_2$である。R^6がH、$R^{6'}$がメチルである実施形態では、R^1は、－$NHC(S)NHCH_3$である。

【００５４】

いくつかの態様では、R^1は、－$NH-O-R^6$である。R^6がC_1-C_6アルキル、例

えば、メチルであるいくつかの実施形態では、R^1は、－ＮＨ－ＯＣＨ$_3$である。R^6がＨであるいくつかの実施形態では、R^1は、－ＮＨ－ＯＨである。

【００５５】

いくつかの態様では、R^1は、－ＮＨ－ＮＲ^{6}Ｒ$^{6'}$である。R^6及び$R^{6'}$が両方ともＨであるいくつかの実施形態では、R^1は、－ＮＨ－ＮＨ$_2$である。R^6及び$R^{6'}$が両方ともC_1－C_6アルキルである実施形態では、例えば、R^1は、－ＮＨ－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である。R^6がＨ、及び$R^{6'}$がC_1－C_6アルキル、例えば、メチルである実施形態では、R^1は、－ＮＨ－ＮＨＣＨ$_3$である。

【００５６】

R^1が－ＮＨ－Ｏ－R^6又は－ＮＨ－ＮＲ^{6}Ｒ$^{6'}$である場合、式Ｉの化合物は、環外炭素－窒素二重結合において、（Ｅ）－又は（Ｚ）－幾何学的配置を有する互変異性体として存在してもよいことが明らかであろう。本明細書に記載及び特許請求される式Ｉの化合物は、全てのこのような互変異性体及び幾何異性体を包含することを意味する。特定の互変異性体又は幾何異性体の記載は、限定することを意図するものではない。

【００５７】

本開示の実施形態では、式Ｉ中のR^6及び$R^{6'}$は、それぞれ独立して、Ｈ、C_1－C_6アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル等）、又は－C_0－C_6ａｌｋ－ＯC_1－C_6アルキル（例えば、－C_0ａｌｋ－ＯC_1－C_6アルキル、－C_1－C_6ａｌｋ－ＯC_1－C_6アルキル、－C_1－C_5ａｌｋ－ＯC_1－C_6アルキル、－C_1－C_4ａｌｋ－ＯC_1－C_6アルキル、－C_1－C_3ａｌｋ－ＯC_1－C_6アルキル、－C_1－C_2ａｌｋ－ＯC_1－C_6アルキル、－C_1ａｌｋ－ＯC_1－C_6アルキル、－C_0－C_6ａｌｋ－ＯC_1－C_5アルキル、－C_0－C_6ａｌｋ－ＯC_1－C_4アルキル、－C_0－C_6ａｌｋ－ＯC_1－C_3アルキル、－C_0－C_6ａｌｋ－ＯC_1－C_2アルキル、若しくは－C_0－C_6ａｌｋ－ＯC_1アルキル）である。

【００５８】

いくつかの実施形態では、R^6は、Ｈ又はC_1－C_6アルキルである。いくつかの実施形態では、$R^{6'}$は、Ｈ又はC_1－C_6アルキルである。

【００５９】

いくつかの実施形態では、R^6及び$R^{6'}$はそれぞれＨである。

【００６０】

その他の実施形態では、R^6及び$R^{6'}$は、それぞれ独立して、C_1－C_6アルキルである。したがって、いくつかの実施形態では、R^6はメチルであり、$R^{6'}$はメチルである。

【００６１】

いくつかの態様では、R^6はC_1－C_6アルキルであり、$R^{6'}$はＨである。したがって、いくつかの実施形態では、R^6はメチルであり、$R^{6'}$はＨである。

【００６２】

その他の態様では、R^6及び$R^{6'}$は、それぞれ独立して、－C_0－C_6ａｌｋ－ＯC_1－C_6アルキルである。

【００６３】

その他の態様では、R^6は、－C_0－C_6ａｌｋ－ＯC_1－C_6アルキルであり、$R^{6'}$はＨである。

【００６４】

本開示の実施形態では、R^6及び$R^{6'}$は、それらが結合している原子と共に、C_3－C_6シクロアルキル環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルを形成してもよい。本開示のその他の実施形態では、R^6及び$R^{6'}$は、それらが結合している原子と共に、C_2－C_6ヘテロシクロアルキル、例えば、アゼパニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキサゼパニル、ピペラジニル等を形成する。

【００６５】
本開示の実施形態では、Ｒ７は、－Ｃ１－Ｃ６アルキル又は－Ｃ０－Ｃ６ａｌｋ－Ｃ３－Ｃ６シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ７は、Ｃ１－Ｃ６アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル等である。したがって、いくつかの実施形態では、Ｒ７はメチルである。
【００６６】
その他の態様では、Ｒ７は、－Ｃ０－Ｃ６ａｌｋ－Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、例えば、－Ｃ０ａｌｋ－Ｃ３シクロアルキル、－Ｃ１ａｌｋ－Ｃ３シクロアルキル、－Ｃ２ａｌｋ－Ｃ３シクロアルキル、－Ｃ３ａｌｋ－Ｃ３シクロアルキル、－Ｃ４ａｌｋ－Ｃ３シクロアルキル、－Ｃ５ａｌｋ－Ｃ３シクロアルキル、－Ｃ６ａｌｋ－Ｃ３シクロアルキル、－Ｃ０ａｌｋ－Ｃ４シクロアルキル、－Ｃ１ａｌｋ－Ｃ４シクロアルキル、－Ｃ２ａｌｋ－Ｃ４シクロアルキル、－Ｃ３ａｌｋ－Ｃ４シクロアルキル、－Ｃ４ａｌｋ－Ｃ４シクロアルキル、－Ｃ５ａｌｋ－Ｃ４シクロアルキル、－Ｃ６ａｌｋ－Ｃ４シクロアルキル、－Ｃ０ａｌｋ－Ｃ５シクロアルキル、－Ｃ１ａｌｋ－Ｃ５シクロアルキル、－Ｃ２ａｌｋ－Ｃ５シクロアルキル、－Ｃ３ａｌｋ－Ｃ５シクロアルキル、－Ｃ４ａｌｋ－Ｃ５シクロアルキル、－Ｃ５ａｌｋ－Ｃ５シクロアルキル、－Ｃ６ａｌｋ－Ｃ５シクロアルキル、－Ｃ０ａｌｋ－Ｃ６シクロアルキル、－Ｃ１ａｌｋ－Ｃ６シクロアルキル、－Ｃ２ａｌｋ－Ｃ６シクロアルキル、－Ｃ３ａｌｋ－Ｃ６シクロアルキル、－Ｃ４ａｌｋ－Ｃ６シクロアルキル、－Ｃ５ａｌｋ－Ｃ６シクロアルキル、－Ｃ６ａｌｋ－Ｃ６シクロアルキルである。
【００６７】
本開示によれば、式Ｉ中のＲ２は、Ｈ、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＮＨ２である。したがって、いくつかの実施形態では、Ｒ２はＨである。その他の実施形態では、Ｒ２は、ハロ、例えばＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、又はＩである。その他の実施形態では、Ｒ２は、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル等である。したがって、いくつかの実施形態では、Ｒ２はメチル（Ｍｅ）である。更にその他の実施形態では、Ｒ２はＮＨ２である。最も好ましい実施形態では、Ｒ２はＨである。
【００６８】
本開示によれば、式（Ｉ）中のＲ４は、Ｈ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、－Ｃ２－Ｃ６アルケニル、又は－Ｃ２－Ｃ６アルキニルである。したがって、いくつかの実施形態では、Ｒ４はＨである。
【００６９】
その他の実施形態では、Ｒ４は、Ｃ１－Ｃ６アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル等である。したがって、いくつかの実施形態では、Ｒ４はメチル（Ｍｅ）である。
【００７０】
その他の態様では、Ｒ４は、－Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、例えば、－ＣＦ３又は－ＣＨＦ２である。いくつかの実施形態では、Ｒ４は、－ＣＦ３である。
【００７１】
いくつかの態様では、Ｒ４は、－Ｃ２－Ｃ６アルケニル、好ましくは－Ｃ２－Ｃ４アルケニル、例えば、ビニル、アリル等である。
【００７２】
その他の態様では、Ｒ４は、－Ｃ２－Ｃ６アルキニル、好ましくは－Ｃ２－Ｃ４アルキニル、例えば、エチニル、プロパルギル等である。
【００７３】
本開示によれば、式Ｉ中のＲ５は、Ｈ又は－Ｃ１－Ｃ６アルキルである。したがって、いくつかの実施形態では、Ｒ５はＨである。その他の実施形態では、Ｒ５は、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル等である。したがって、いくつかの実施形態では、Ｒ５

はメチル（Ｍｅ）である。
【００７４】
本開示のいくつかの態様では、式Ｉ中のＸは、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、又はＮ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、式Ｉ中のＹは、－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－、－ＣＲ９＝ＣＲ９’－、Ｃ（＝Ｏ）、－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－、－ＣＲ９Ｒ９’－Ｏ－、－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－Ｏ－（ＣＲ９Ｒ９’）ｍ－、－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－ＮＲ１０、Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１０、又はＣＨ－Ｃ１－Ｃ４ａｌｋ－ＮＨ２であり、式中、ｎ＝１又は２であり、ｍ＝１又は２であり、Ｒ９又はＲ９’の各例は、独立して、Ｈ、Ｄ（すなわち、重水素）、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、又はヒドロキシであり、Ｒ１０は、Ｈ又はＣ１－Ｃ６アルキルである。
【００７５】
本開示のその他の態様では、式Ｉ中のＸは－ＳＯ２－であり、式Ｉ中のＹは、－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－、－ＣＲ９＝ＣＲ９’－、－ＣＲ９Ｒ９’－Ｏ－、－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－Ｏ－（ＣＲ９Ｒ９’）ｍ－、－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－ＮＲ１０、又はＣＨ－Ｃ１－Ｃ４ａｌｋ－ＮＨ２であり、式中、ｎ＝１又は２であり、ｍ＝１又は２であり、Ｒ９又はＲ９’の各例は、独立して、Ｈ、Ｄ（すなわち、重水素）、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、又はヒドロキシであり、Ｒ１０は、Ｈ又はＣ１－Ｃ６アルキルである。
【００７６】
いくつかの実施形態では、ＸはＯである。その他の実施形態では、ＸはＳである。その他の実施形態では、ＸはＳＯ２である。更にその他の実施形態では、ＸはＮＨである。いくつかの実施形態では、Ｘは、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、例えば、Ｎ（Ｃ１アルキル）、Ｎ（Ｃ２アルキル）、Ｎ（Ｃ３アルキル）、Ｎ（Ｃ４アルキル）、Ｎ（Ｃ５アルキル）、Ｎ（Ｃ６アルキル）、Ｎ（ＣＨ３）、Ｎ（ＣＨ２ＣＨ３）等である。
【００７７】
いくつかの態様では、Ｙは－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－である。いくつかの実施形態では、ｎ＝１であり、Ｙは－ＣＲ９Ｒ９’－である。いくつかの実施形態では、ｎ＝１であり、Ｒ９及びＲ９’はそれぞれＨであり、Ｙは－ＣＨ２－である。
【００７８】
その他の実施形態では、Ｙは－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－であり、ｎ＝１であり、Ｒ９及びＲ９’はそれぞれＦであり、Ｙは－ＣＦ２－である。
【００７９】
いくつかの実施形態では、Ｙは－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－であり、ｎ＝１であり、Ｒ９及びＲ９’はそれぞれＣ１－Ｃ６アルキルであり、Ｙは－Ｃ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２－である。いくつかの実施形態では、Ｃ１－Ｃ６アルキルは－ＣＨ３であり、Ｙは－Ｃ（ＣＨ３）２－である。
【００８０】
いくつかの実施形態では、Ｙは－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－であり、ｎ＝２であり、Ｙは－ＣＲ９Ｒ９’－ＣＲ９Ｒ９’－である。いくつかの実施形態では、Ｙは－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－であり、ｎ＝２であり、各Ｒ９及び各Ｒ９’はＨであり、Ｙは－ＣＨ２ＣＨ２－である。
【００８１】
いくつかの実施形態では、Ｙは－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－であり、ｎ＝２であり、１つのＲ９は－Ｃ１－Ｃ６アルコキシであり、その他のＲ９はＨであり、各Ｒ９’はＨであり、Ｙは－ＣＨ２ＣＨ（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）－である。いくつかの実施形態では、Ｃ１－Ｃ６アルコキシは－ＯＣＨ３であり、Ｙは－ＣＨ２ＣＨ（ＯＣＨ３）－である。
【００８２】
いくつかの実施形態では、Ｙは－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－であり、ｎ＝２であり、１つのＲ９はヒドロキシであり、その他のＲ９はＨであり、各Ｒ９’はＨであり、Ｙは－ＣＨ２ＣＨ（ＯＨ）－である。

【００８３】
いくつかの実施形態では、Ｙは－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－であり、ｎ＝２であり、１つのＲ９は－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、その他のＲ９はＨであり、各Ｒ９’はＨであり、Ｙは－ＣＨ２ＣＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）－である。いくつかの実施形態では、Ｃ１－Ｃ６アルキルは－ＣＨ３であり、Ｙは－ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）－である。
【００８４】
いくつかの実施形態では、Ｙは－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－であり、ｎ＝２であり、１つのＲ９は－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、１つのＲ９はＨであり、１つのＲ９’は－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、１つのＲ９’はＨであり、Ｙは－ＣＨ２Ｃ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２－である。いくつかの実施形態では、Ｃ１－Ｃ６アルキルは－ＣＨ３であり、Ｙは－ＣＨ２Ｃ（ＣＨ３）２－である。
【００８５】
いくつかの実施形態では、Ｙは－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－であり、ｎ＝２であり、１つのＲ９は－Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルであり、その他のＲ９はＨであり、各Ｒ９’はＨであり、Ｙは－ＣＨ２ＣＨ（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）－である。いくつかの実施形態では、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルは－ＣＨ３であり、Ｙは－ＣＨ２ＣＨ（ＣＦ３）－である。
【００８６】
いくつかの実施形態では、Ｙは－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－であり、ｎ＝２であり、１つのＲ９は－Ｆであり、その他のＲ９はＨであり、各Ｒ９’はＨであり、Ｙは－ＣＨ２ＣＨＦ－である。
【００８７】
いくつかの実施形態では、Ｙは－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－であり、ｎ＝２であり、１つのＲ９はＦであり、その他のＲ９はＨであり、１つのＲ９’はＦであり、その他のＲ９’はＨであり、Ｙは－ＣＨ２ＣＦ２－である。
【００８８】
いくつかの実施形態では、Ｙは－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－であり、ｎ＝２であり、１つのＲ９はＤであり、その他のＲ９はＨであり、１つのＲ９’はＤであり、その他のＲ９’はＨであり、Ｙは－ＣＨ２ＣＤ２－である。
【００８９】
いくつかの実施形態では、Ｙは－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－であり、ｎ＝１であり、Ｒ９及びＲ９’はそれぞれＣ１－Ｃ６アルキルであり、Ｙは－Ｃ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２－である。いくつかの実施形態では、Ｃ１－Ｃ６アルキルは－ＣＨ３であり、Ｙは－Ｃ（ＣＨ３）２－である。
【００９０】
いくつかの実施形態では、Ｙは－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－であり、ｎ＝３である。いくつかの実施形態では、ｎ＝３であり、Ｒ９及びＲ９’はそれぞれＨであり、Ｙは－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－である。
【００９１】
いくつかの態様では、Ｙは－ＣＲ９＝ＣＲ９’－である。いくつかの実施形態では、Ｙが－ＣＲ９＝ＣＲ９’－であり、Ｒ９及びＲ９’がそれぞれＨであり、Ｙが－ＣＨ＝ＣＨ－である。
【００９２】
その他の態様では、ＹはＣ（＝Ｏ）である。
【００９３】
いくつかの態様では、Ｙは－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－である。いくつかの実施形態では、ｎ＝１であり、Ｒ９及びＲ９’は両方ともＨであり、Ｙは－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－である。
【００９４】
いくつかの態様では、Ｙは－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－である。いくつかの実施形態では、ｎ＝１であり、Ｒ９及びＲ９’は両方ともＨであり、Ｙは－Ｃ（＝Ｏ）－

Ｏ－ＣＨ$_2$－である。その他の実施形態では、ｎ＝２であり、Ｒ^{9}及びＲ$^{9'}$は両方ともＨであり、Ｙは－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である。

【００９５】

いくつかの態様では、Ｙは－ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$－Ｏ－である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{9}及びＲ$^{9'}$は両方ともＨであり、Ｙは－ＣＨ$_2$－Ｏ－である。その他の実施形態では、Ｒ^{9}及びＲ$^{9'}$は両方ともＦであり、Ｙは－ＣＦ$_2$－Ｏ－である。

【００９６】

いくつかの態様では、Ｙは－（ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$）$_n$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$）$_m$－である。いくつかの実施形態では、ｎ＝ｍ＝１であり、各Ｒ^{9}及び各Ｒ$^{9'}$はＨであり、Ｙは－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－である。その他の実施形態では、ｎ＝ｍ＝１であり、１つのＲ^{9}はＨであり、１つのＲ^{9}はＦであり、１つのＲ$^{9'}$はＨであり、１つのＲ$^{9'}$はＦであり、Ｙは－ＣＦ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－である。その他の実施形態では、ｎ＝１、ｍ＝２であり、各Ｒ^{9}及び各Ｒ$^{9'}$はＨであり、Ｙは－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である。その他の実施形態では、ｎ＝１、ｍ＝２であり、１つのＲ^{9}はＦであり、その他のＲ^{9}はＨであり、１つのＲ$^{9'}$はＦであり、その他のＲ$^{9'}$はＨであり、Ｙは－ＣＦ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である。

【００９７】

いくつかの態様では、Ｙは－（ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$）$_n$－ＮＲ^{10}－である。いくつかの実施形態では、ｎ＝１、Ｒ^9、Ｒ$^{9'}$、及びＲ^{10}はＨであり、Ｙは－ＣＨ$_2$－ＮＨ－である。その他の実施形態では、ｎ＝１、Ｒ^{9}はＲ$^{9'}$であり両方ともＨであり、Ｒ^{10}はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、Ｙは－ＣＨ$_2$－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）－である。

【００９８】

いくつかの態様では、Ｙは－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{10}である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{10}はＨであり、Ｙは－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨである。その他の実施形態では、Ｒ^{10}はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、Ｙは－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）－である。

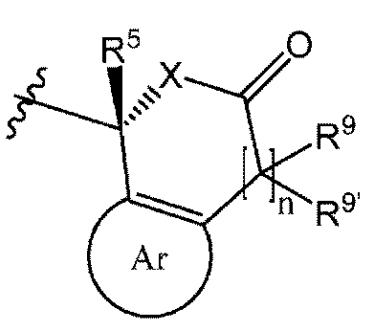
【００９９】

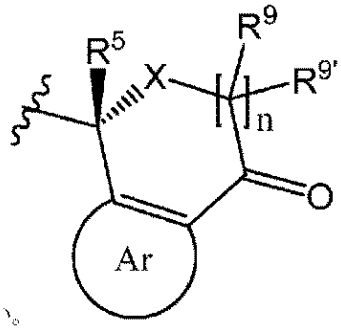
要素Ｙのいくつかの実施形態では、１個の原子を介して式Ｉの要素Ｘに結合し、異なる原子を介して式ＩのＡｒ基に結合する（すなわち、Ｙは－（ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$）$_n$であり、ｎ＝２であり、－ＣＲ^9＝ＣＲ$^{9'}$－、－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$）$_n$－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$）$_n$－、－ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$－Ｏ－、－（ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$）$_n$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$）$_m$－、－（ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$）$_n$－ＮＲ^{10}、及び－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{10}である）ことが、当業者に明らかであろう。Ｙのこのような実施形態が、非カルボニル炭素原子のみを介してＸ及びＡｒに結合する場合（すなわち、Ｙはａ－（ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$）$_n$－であり、ｎ＝２、－ＣＲ^9＝ＣＲ$^{9'}$－、又は－ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$）$_n$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$）$_m$－である場合）、次に、Ｙは、いずれかの炭素原子を介してＸ又はＡｒに結合してもよい。例えば、Ｙが－ＣＲ^9＝ＣＲ$^{9'}$－である場合、Ｙは、Ａｒ－ＣＲ^9＝ＣＲ$^{9'}$－Ｘ、又はＸ－ＣＲ^9＝ＣＲ$^{9'}$－Ａｒのいずれかとして結合してもよい。同様に、Ｙが－（ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$）$_n$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$）$_m$－である場合、Ｙは、Ａｒ－（ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$）$_n$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$）$_m$－Ｘ、又はＸ－（ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$）$_n$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$）$_m$－Ａｒのいずれかとして結合してもよい。

【０１００】

Ｙのこのような実施形態が、非カルボニル炭素原子及びカルボニル炭素原子を介して結合する場合（すなわち、Ｙが－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$）$_n$－又は－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$）$_n$－である場合）、次に、Ｙのカルボニル炭素原子がＸに結合し、Ｙの非カルボニル炭素原子がＡｒに結合する。以下の実施例は、この点を例示する。Ｙが－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ$^{9'}$）$_n$－である場合、次に、Ｙは以下のように結合するが、

【化３】

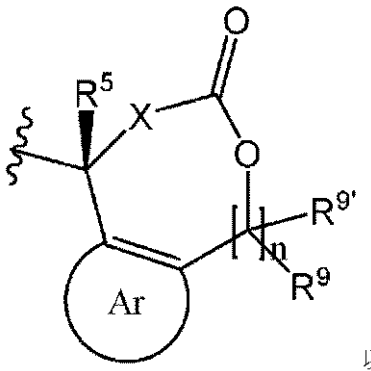


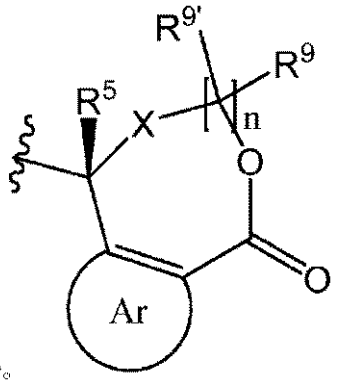


以下のようには結合しない。 。

【０１０１】
同様に、Ｙが－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－である場合、次に、Ｙは以下のように結合するが、

【化４】

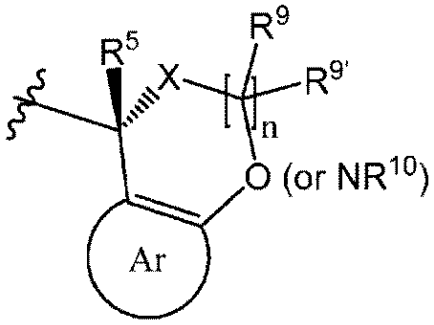


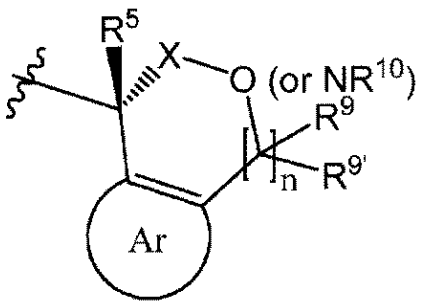


以下のようには結合しない。

【０１０２】
Ｙの実施形態が、Ｙの炭素原子及びＹの酸素原子又は窒素原子を介してＸ及びＡｒに結合する場合（すなわち、Ｙが－ＣＲ９Ｒ９’－Ｏ－、－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－ＮＲ１０－、又は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１０－である場合）、次に、Ｙは酸素原子又は窒素原子のみを介してＡｒに結合し、Ｙは炭素原子のみを介してＸに結合する。すなわち、Ｙは、Ｘ－ＣＲ９Ｒ９’－Ｏ－Ａｒ、Ｘ－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－ＮＲ１０－Ａｒ、又はＸ－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１０－Ａｒとして結合する。以下の実施例は、この点を例示する。Ｙが－ＣＲ９Ｒ９’－Ｏ－、又は－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－ＮＲ１０－である場合、次に、Ｙは以下のように結合するが、

【化５】

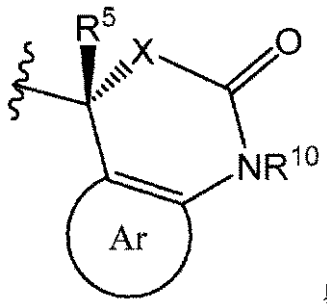




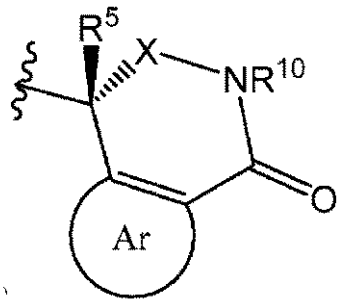
以下のようには結合しない。 。

【０１０３】
Ｙが－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１０－である場合、次に、Ｙは以下のように結合するが、

【化６】



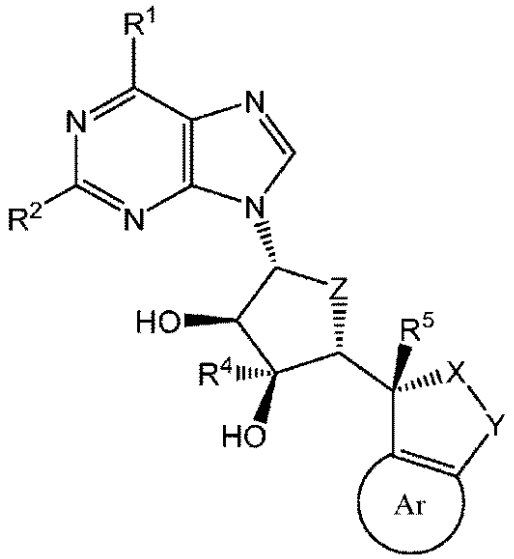
以下のようには結合しない



。

【０１０４】
その他の実施形態では、Ｙは、ＣＨ－Ｃ１－Ｃ４ａｌｋ－ＮＨ２、例えば、ＣＨ－Ｃ１ａｌｋ－ＮＨ２、ＣＨ－Ｃ２ａｌｋ－ＮＨ２、ＣＨ－Ｃ３ａｌｋ－ＮＨ２、ＣＨ－Ｃ４ａｌｋ－ＮＨ２、ＣＨ－ＣＨ２－ＮＨ２、ＣＨ－ＣＨ２ＣＨ２－ＮＨ２等である。
【０１０５】
本開示によれば、式Ｉ中のＡｒは、場合により置換されていてもよい６員アリール環、場合により置換されていてもよい６員ヘテロアリール環、又は場合により置換されていてもよい５員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Ａｒは、場合により置換されていてもよい６員アリール環である。いくつかの実施形態では、６員アリール環は非置換である。その他の実施形態では、６員アリール環は、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、及びＣ１－Ｃ６ハロアルコキシから独立して選択される１つ以上の置換基で置換されている。いくつかの好ましい実施形態では、６員アリール環は、１つ以上の－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＨ３、－ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３置換基で置換されている。
【０１０６】
いくつかの実施形態では、Ａｒは、場合により置換されていてもよい６員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、６員ヘテロアリール環は非置換である。その他の実施形態では、６員ヘテロアリール環は、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、及びＣ１－Ｃ６ハロアルコキシから独立して選択される１つ以上の置換基で置換されている。いくつかの好ましい実施形態では、６員ヘテロアリール環は、１つ以上の－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＨ３、－ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３置換基で置換されている。
【０１０７】
いくつかの実施形態では、Ａｒは、場合により置換されていてもよい５員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、５員ヘテロアリール環は非置換である。その他の実施形態では、５員ヘテロアリール環は、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、及びＣ１－Ｃ６ハロアルコキシから独立して選択される１つ以上の置換基で置換されている。いくつかの好ましい実施形態では、５員ヘテロアリール環は、１つ以上の－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＨ３、－ＣＦ３、又は－ＯＣＦ　３置換基で置換されている。
【０１０８】
本開示によれば、式Ｉ中のＡは、Ｎ又はＣ－Ｒ３である。いくつかの実施形態では、ＡはＮであり、式Ｉの化合物は、式Ｉ－Ｂである。

【化７】

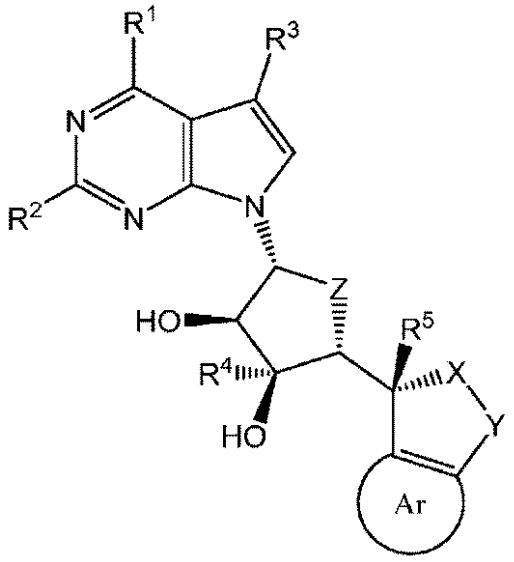


I-B

【０１０９】

その他の実施形態では、ＡはＣ－Ｒ３であり、式Ｉの化合物は、式Ｉ－Ｃである。

【化８】



I-C

【０１１０】

式Ｉ－Ｃの化合物である本開示の実施形態では、Ｒ３は、Ｈ、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、－Ｃ２－Ｃ６アルケニル、又は－Ｃ２－Ｃ６アルキニルである。

【０１１１】

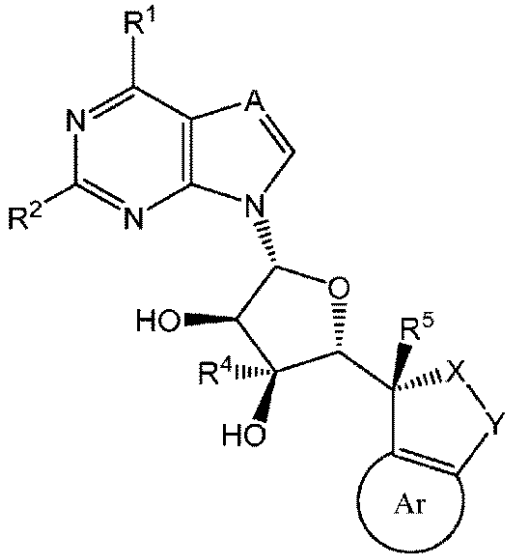
式Ｉ－Ｃの化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ３はＨである。式Ｉ－Ｃの化合物のその他の実施形態では、Ｒ３はハロ（すなわち、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ又は－Ｉ）であり、好ましくは、Ｆである。式Ｉ－Ｃの化合物のその他の実施形態では、Ｒ３は、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、例えば、－Ｃ１アルキル、－Ｃ２アルキル、－Ｃ３アルキル、－Ｃ４アルキル、－Ｃ５アルキル－Ｃ６アルキル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル等である。式Ｉ－Ｃの化合物の更にその他の実施形態では、Ｒ３は、－Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、例えば、－Ｃ１アルコキシ、－Ｃ２アルコキシ、－Ｃ３アルコキシ、－Ｃ４アルコキシ、－Ｃ５アルコキシ、－Ｃ６アルコキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ｓ

－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ペントキシ等である。いくつかのその他の実施形態では、Ｒ３は、－Ｃ２－Ｃ６アルケニル、好ましくは－Ｃ２－Ｃ４アルケニル、例えば、ビニル、アリル等である。更にその他の態様では、Ｒ３は、－Ｃ２－Ｃ６アルキニル、好ましくは－Ｃ２－Ｃ４アルキニル、例えば、エチニル、プロパルギル等である。

【０１１２】

本開示によれば、式Ｉ中のＺは、Ｏ、ＣＨ２、又はＣＦ２である。いくつかの実施形態では、ＺはＯであり、式Ｉの化合物は、式Ｉ－Ｄである。

【化９】

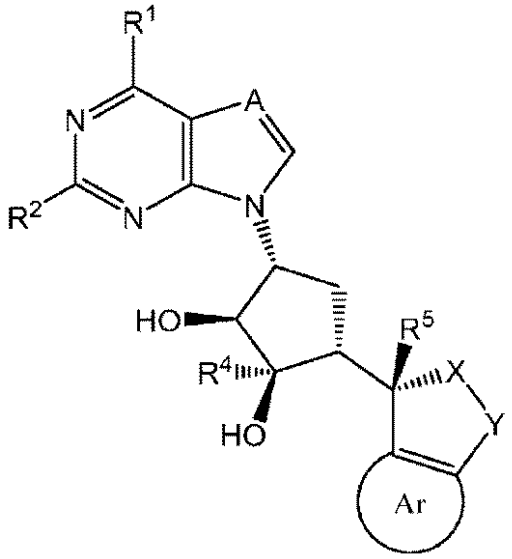


I-D

【０１１３】

その他の実施形態では、ＺはＣＨ２であり、式Ｉの化合物は、式Ｉ－Ｅである。

【化１０】

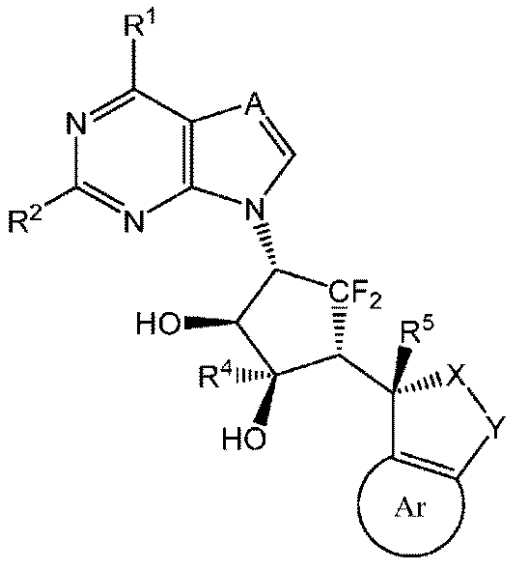


I-E

【０１１４】

更にその他の実施形態では、ＺはＣＦ２であり、式Ｉの化合物は、式Ｉ－Ｆである。

【化１１】

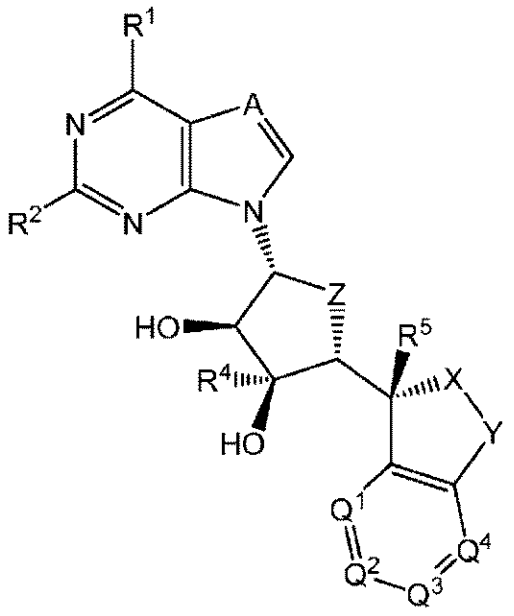


I-F

【０１１５】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物中のＡｒは、場合により置換されていてもよい６員アリール環、又は場合により置換されていてもよい６員ヘテロアリール環であり、式Ｉの化合物は、式Ｉ－Ｇである。

【化１２】



I-G

式中、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３及びＱ４は、それぞれ独立して、ＣＨ、Ｃ－Ｒ８、又はＮから選択され、Ｒ８は、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、又はＣ１－Ｃ６ハロアルコキシである。

【０１１６】

したがって、式Ｉ－Ｇの化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ８は、ハロ（例えば、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ）、好ましくは－Ｆ又は－Ｃｌである。式Ｉ－Ｇの化合物のその他の実施形態では、Ｒ８は、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、例えば、－Ｃ１アルキル、－Ｃ２アルキル、－Ｃ３アルキル、－Ｃ４アルキル、－Ｃ５アルキル、－Ｃ６アルキル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル等である。

【０１１７】

式Ｉ－Ｇの化合物のその他の実施形態では、Ｒ８は、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、例えば、－Ｃ１ハロアルキル、－Ｃ２ハロアルキル、－Ｃ３ハロアルキル、－Ｃ４ハロアルキル、－Ｃ５ハロアルキル、－Ｃ６ハロアルキル、フルオロメチル、フルオロエチル、フルオロプロピル、フルオロブチル、フルオロペンチル、クロロメチル、クロロエチル、クロロプロピル、クロロブチル、クロロペンチル、ブロモメチル、ブロモエチル、ブロモプロピル、ブロモブチル、ブロモペンチル、ヨードメチル、ヨードエチル、ヨードプロピル、ヨードブチル、ヨードペンチル等である。

【０１１８】

式Ｉ－Ｇの化合物のその他の実施形態では、Ｒ８は、－Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、例えば、－Ｃ１アルコキシ、－Ｃ２アルコキシ、－Ｃ３アルコキシ、－Ｃ４アルコキシ、－Ｃ５アルコキシ、－Ｃ６アルコキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ｓ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ペントキシ等である。

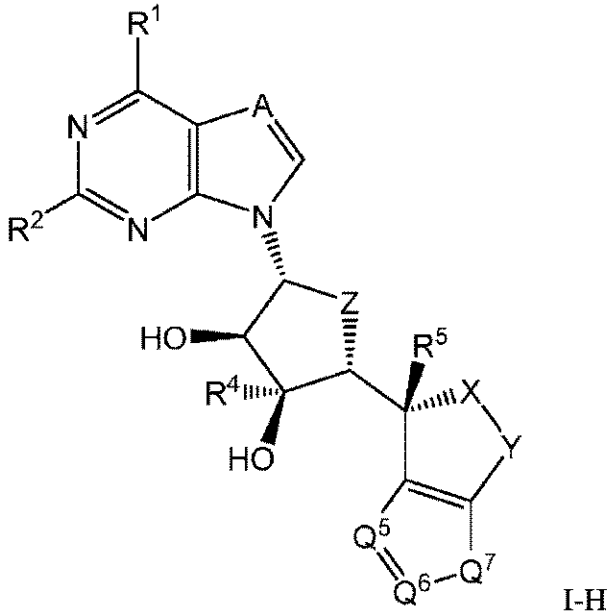
【０１１９】

式Ｉ－Ｇの化合物のその他の実施形態では、Ｒ８は、－Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、例えば、－Ｃ１ハロアルコキシ、－Ｃ２ハロアルコキシ、－Ｃ３ハロアルコキシ、－Ｃ４ハロアルコキシ、－Ｃ５ハロアルコキシ、－Ｃ６ハロアルコキシ、ハロメトキシ、ハロエトキシ、ハロプロポキシ、ハロイソプロポキシ、ハロブトキシ、ハロイソブトキシ、ハロ－ｓ－ブトキシ、ハロ－ｔ－ブトキシ、ハロペントキシ等である。

【０１２０】

その他の実施形態では、Ａｒは５員ヘテロアリール基であり、式Ｉの化合物は、式Ｉ－Ｈのものである。

【化１３】



I-H

式中、Ｑ５及びＱ６は、ＣＨ、Ｃ－Ｒ８、又はＮであり、Ｑ７はＮＨ、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｓ、Ｏであるか、又はＱ５及びＱ６のうちの少なくとも１つがＮである場合、Ｑ７は、ＣＨ２又はＣＨ－Ｒ８であってもよい、並びに、Ｒ８は、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、又はＣ１－Ｃ６ハロアルコキシである。

【０１２１】

Ｑ７がＮＨ、ＣＨ２、又はＣＨ－Ｒ８である場合、次に、式Ｉ－Ｈの化合物中の５員ヘテロアリール基は、互変異性体形態で存在してもよいことが明らかであろう。このような互変異性体の形態は全て、本開示に包含される。

【０１２２】

したがって、式Ｉ－Ｈの化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ８は、ハロ（例えば、－Ｆ

、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ）、好ましくは－Ｆ又は－Ｃｌである。式Ｉ－Ｈの化合物のその他の実施形態では、Ｒ８は、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、例えば、－Ｃ１アルキル、－Ｃ２アルキル、－Ｃ３アルキル、－Ｃ４アルキル、－Ｃ５アルキル、－Ｃ６アルキル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル等である。

【０１２３】

式Ｉ－Ｈの化合物のその他の実施形態では、Ｒ８は、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、例えば、－Ｃ１ハロアルキル、－Ｃ２ハロアルキル、－Ｃ３ハロアルキル、－Ｃ４ハロアルキル、－Ｃ５ハロアルキル、－Ｃ６ハロアルキル、フルオロメチル、フルオロエチル、フルオロプロピル、フルオロブチル、フルオロペンチル、クロロメチル、クロロエチル、クロロプロピル、クロロブチル、クロロペンチル、ブロモメチル、ブロモエチル、ブロモプロピル、ブロモブチル、ブロモペンチル、ヨードメチル、ヨードエチル、ヨードプロピル、ヨードブチル、ヨードペンチル等である。

【０１２４】

式Ｉ－Ｈの化合物のその他の実施形態では、Ｒ８は、－Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、例えば、－Ｃ１アルコキシ、－Ｃ２アルコキシ、－Ｃ３アルコキシ、－Ｃ４アルコキシ、－Ｃ５アルコキシ、－Ｃ６アルコキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ｓ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ペントキシ等である。

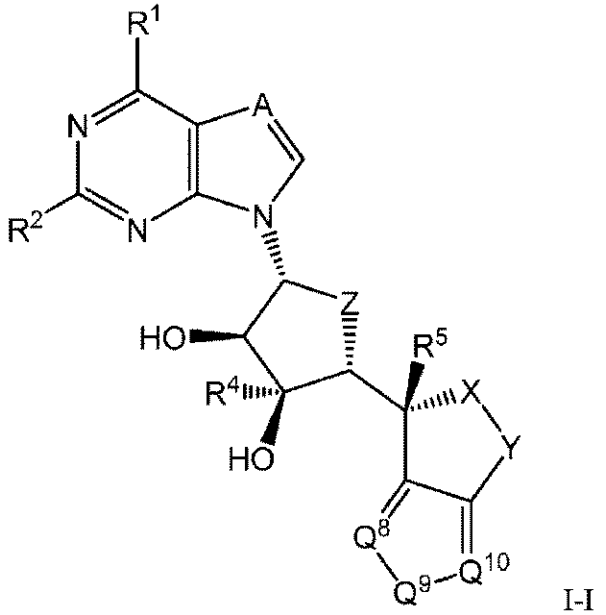
【０１２５】

式Ｉ－Ｈの化合物のその他の実施形態では、Ｒ８は、－Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、例えば、－Ｃ１ハロアルコキシ、－Ｃ２ハロアルコキシ、－Ｃ３ハロアルコキシ、－Ｃ４ハロアルコキシ、－Ｃ５ハロアルコキシ、－Ｃ６ハロアルコキシ、ハロメトキシ、ハロエトキシ、ハロプロポキシ、ハロイソプロポキシ、ハロブトキシ、ハロイソブトキシ、ハロ－ｓ－ブトキシ、ハロ－ｔ－ブトキシ、ハロペントキシ等である。

【０１２６】

その他の実施形態では、Ａｒは５員ヘテロアリール基であり、式Ｉの化合物は、式Ｉ－Ｉのものである。

【化１４】

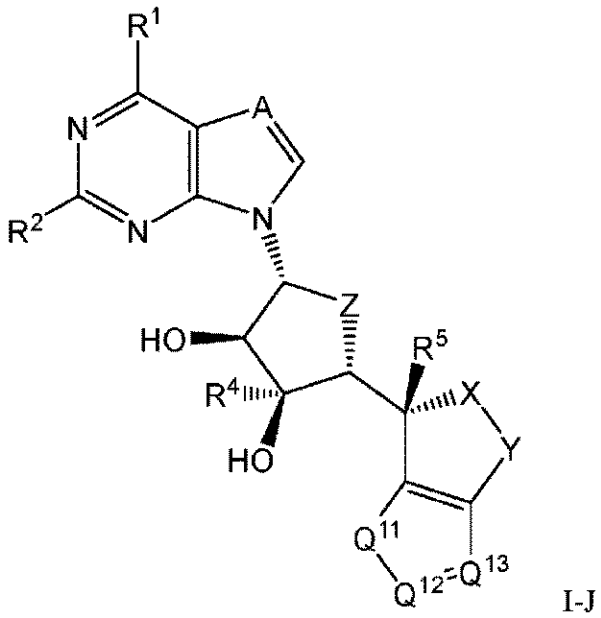


I-I

式中、Ｑ８及びＱ１０は、ＣＨ、Ｃ－Ｒ８、又はＮであり、Ｑ９はＮＨ、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｓ、Ｏであるか、又はＱ８及びＱ１０のうちの少なくとも１つがＮである場合、Ｑ９は、ＣＨ２又はＣＨ－Ｒ８であってもよい、並びに、Ｒ８は、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、又はＣ１－Ｃ６ハロアルコキシである。

【０１２７】
Ｑ９がＮＨ、ＣＨ２、又はＣＨ－Ｒ８である場合、次に、式Ｉ－Ｉの化合物中の５員ヘテロアリール基は、互変異性体形態で存在してもよいことが明らかであろう。このような互変異性体の形態は全て、本開示に包含される。
【０１２８】
したがって、式Ｉ－Ｉの化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ８は、ハロ（例えば、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ）、好ましくは－Ｆ又は－Ｃｌである。式Ｉ－Ｉの化合物のその他の実施形態では、Ｒ８は、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、例えば、－Ｃ１アルキル、－Ｃ２アルキル、－Ｃ３アルキル、－Ｃ４アルキル、－Ｃ５アルキル、－Ｃ６アルキル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル等である。
【０１２９】
式Ｉ－Ｉの化合物のその他の実施形態では、Ｒ８は、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、例えば、－Ｃ１ハロアルキル、－Ｃ２ハロアルキル、－Ｃ３ハロアルキル、－Ｃ４ハロアルキル、－Ｃ５ハロアルキル、－Ｃ６ハロアルキル、フルオロメチル、フルオロエチル、フルオロプロピル、フルオロブチル、フルオロペンチル、クロロメチル、クロロエチル、クロロプロピル、クロロブチル、クロロペンチル、ブロモメチル、ブロモエチル、ブロモプロピル、ブロモブチル、ブロモペンチル、ヨードメチル、ヨードエチル、ヨードプロピル、ヨードブチル、ヨードペンチル等である。
【０１３０】
式Ｉ－Ｉの化合物のその他の実施形態では、Ｒ８は、－Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、例えば、－Ｃ１アルコキシ、－Ｃ２アルコキシ、－Ｃ３アルコキシ、－Ｃ４アルコキシ、－Ｃ５アルコキシ、－Ｃ６アルコキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ｓ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ペントキシ等である。
【０１３１】
式Ｉ－Ｉの化合物のその他の実施形態では、Ｒ８は、－Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、例えば、－Ｃ１ハロアルコキシ、－Ｃ２ハロアルコキシ、－Ｃ３ハロアルコキシ、－Ｃ４ハロアルコキシ、－Ｃ５ハロアルコキシ、－Ｃ６ハロアルコキシ、ハロメトキシ、ハロエトキシ、ハロプロポキシ、ハロイソプロポキシ、ハロブトキシ、ハロイソブトキシ、ハロ－ｓ－ブトキシ、ハロ－ｔ－ブトキシ、ハロペントキシ等である。
【０１３２】
更にその他の実施形態では、Ａｒは５員ヘテロアリール基であり、式Ｉの化合物は、式Ｉ－Ｊのものである。

【化１５】



I-J

式中、Ｑ１２及びＱ１３は、ＣＨ、Ｃ－Ｒ８、又はＮであり、Ｑ１１はＮＨ、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｓ、Ｏであるか、又はＱ１２及びＱ１３のうちの少なくとも１つがＮである場合、Ｑ１１は、ＣＨ２又はＣＨ－Ｒ８であってもよい、並びに、Ｒ８は、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、又はＣ１－Ｃ６ハロアルコキシである。

【０１３３】

Ｑ１１がＮＨ、ＣＨ２、又はＣＨ－Ｒ８である場合、次に、式Ｉ－Ｊの化合物中の５員ヘテロアリール基は、互変異性体形態で存在してもよいことが明らかであろう。このような互変異性体の形態は全て、本開示に包含される。

【０１３４】

したがって、式Ｉ－Ｊの化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ８は、ハロ（例えば、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ）、好ましくは－Ｆ又は－Ｃｌである。式Ｉ－Ｊの化合物のその他の実施形態では、Ｒ８は、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、例えば、－Ｃ１アルキル、－Ｃ２アルキル、－Ｃ３アルキル、－Ｃ４アルキル、－Ｃ５アルキル、－Ｃ６アルキル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル等である。

【０１３５】

式Ｉ－Ｊの化合物のその他の実施形態では、Ｒ８は、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、例えば、－Ｃ１ハロアルキル、－Ｃ２ハロアルキル、－Ｃ３ハロアルキル、－Ｃ４ハロアルキル、－Ｃ５ハロアルキル、－Ｃ６ハロアルキル、フルオロメチル、フルオロエチル、フルオロプロピル、フルオロブチル、フルオロペンチル、クロロメチル、クロロエチル、クロロプロピル、クロロブチル、クロロペンチル、ブロモメチル、ブロモエチル、ブロモプロピル、ブロモブチル、ブロモペンチル、ヨードメチル、ヨードエチル、ヨードプロピル、ヨードブチル、ヨードペンチル等である。

【０１３６】

式Ｉ－Ｊの化合物のその他の実施形態では、Ｒ８は、－Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、例えば、－Ｃ１アルコキシ、－Ｃ２アルコキシ、－Ｃ３アルコキシ、－Ｃ４アルコキシ、－Ｃ５アルコキシ、－Ｃ６アルコキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ｓ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ペントキシ等である。

【０１３７】

式Ｉ－Ｊの化合物のその他の実施形態では、Ｒ８は、－Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、例えば、－Ｃ１ハロアルコキシ、－Ｃ２ハロアルコキシ、－Ｃ３ハロアルコキシ、－Ｃ４ハロ

アルコキシ、－Ｃ５ハロアルコキシ、－Ｃ６ハロアルコキシ、ハロメトキシ、ハロエトキシ、ハロプロポキシ、ハロイソプロポキシ、ハロブトキシ、ハロイソブトキシ、ハロ－ｓ－ブトキシ、ハロ－ｔ－ブトキシ、ハロペントキシ等である。

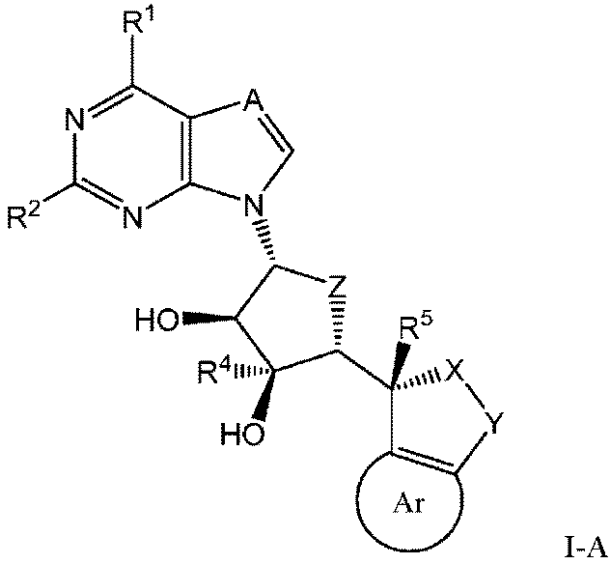
【０１３８】

いくつかの実施形態では、式Ｉ－Ｊの化合物は、ＡがＣ－Ｈであり、Ｒ２がＨであり、Ｒ３が－ＮＨ２又は－ＣＨ３であり、Ｒ４＝Ｒ５＝Ｈであり、Ｘ＝Ｚ＝Ｏであり、Ｙ＝－ＣＨ２ＣＨ２－であり、Ｑ１１がＳであり、Ｑ１３がＣＨであり、Ｑ１２がＣ－Ｒ８であり、式中、Ｒ８がハロゲンであるものである。

【０１３９】

式Ｉの化合物のいくつかの好ましい実施形態は、式Ｉ－Ａの化合物

【化１６】



I-A

又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、

式中、

Ａは、Ｎ又はＣ－Ｒ３であり、

Ｒ１は、ハロ、ＮＨ２、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、又は－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、

Ｒ２は、Ｈ、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＮＨ２であり、

Ｒ３は、Ｈ、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、又は－Ｃ１－Ｃ６アルコキシであり、

Ｒ４は、Ｈ又は－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、

Ｒ５は、Ｈ又は－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、

Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、又はＮ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、Ｙは、ＣＨ２、－ＣＨ２ＣＨ２－、Ｃ（ＣＨ３）２、ＣＦ２、Ｃ（＝Ｏ）、又はＣＨ－Ｃ１－Ｃ４ａｌｋ－ＮＨ２である、あるいは

ＸはＳＯ２であり、Ｙは、ＣＨ２、－ＣＨ２ＣＨ２－、Ｃ（ＣＨ３）２、ＣＦ２、又はＣＨ－Ｃ１－Ｃ４ａｌｋ－ＮＨ２であり、

Ｚは、Ｏ、ＣＨ２、又はＣＦ２であり、

Ａｒは、場合により置換されていてもよい６員アリール環、場合により置換されていてもよい６員ヘテロアリール環、又は場合により置換されていてもよい５員ヘテロアリール環である。

【０１４０】

式Ｉの化合物のその他の好ましい実施形態は、式Ｉ－Ａの化合物、又はその薬学的に許容される塩又は溶媒和物であり、

Ａは、Ｎ又はＣ－Ｒ３であり、

Ｒ１は、ハロ、ＮＨ２、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、又は－Ｃ１－

Ｃ６ａｌｋ－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ２は、Ｈ、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＮＨ２であり、
Ｒ３は、Ｈ、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、又は－Ｃ１－Ｃ６アルコキシであり、
Ｒ４は、Ｈ又は－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ５は、Ｈ又は－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、又はＮ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、
Ｙは－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－であり、式中、ｎ＝１又は２であり、各Ｒ９及びＲ９’はＨであり、
Ｚは、Ｏ、ＣＨ２、又はＣＦ２であり、
Ａｒは、場合により置換されていてもよい６員アリール環、場合により置換されていてもよい６員ヘテロアリール環、又は場合により置換されていてもよい５員ヘテロアリール環である。

【０１４１】

式Ｉの化合物のその他の好ましい実施形態は、式Ｉ－Ａの化合物、又はその薬学的に許容される塩又は溶媒和物であり、
Ａは、Ｎ又はＣ－Ｒ３であり、
Ｒ１は、ハロ、ＮＨ２、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、又は－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ２は、Ｈ、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＮＨ２であり、
Ｒ３は、Ｈ、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、又は－Ｃ１－Ｃ６アルコキシであり、
Ｒ４は、Ｈ又は－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ５は、Ｈ又は－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＳＯ２、ＮＨ、又はＮ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、
Ｙは－ＣＲ９＝ＣＲ９’－であり、各Ｒ９及びＲ９’はＨであり、
Ｚは、Ｏ、ＣＨ２、又はＣＦ２であり、
Ａｒは、場合により置換されていてもよい６員アリール環、場合により置換されていてもよい６員ヘテロアリール環、又は場合により置換されていてもよい５員ヘテロアリール環である。

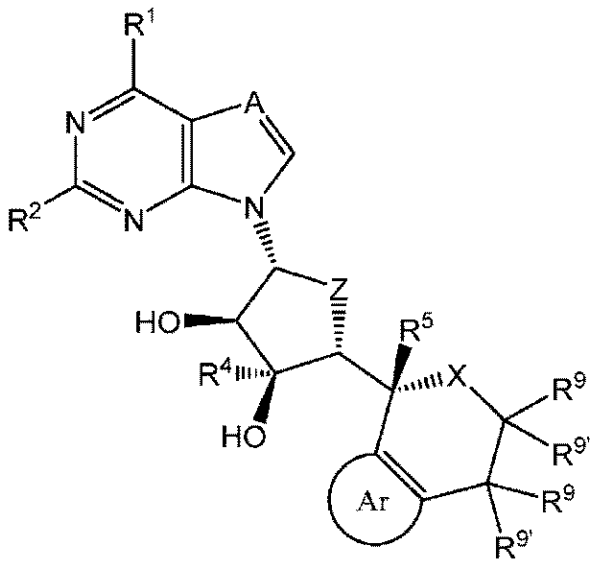
【０１４２】

式Ｉの化合物のその他の好ましい実施形態は、式Ｉ－Ａの化合物、又はその薬学的に許容される塩又は溶媒和物であり、式中、
Ａは、Ｎ又はＣ－Ｒ３であり、
Ｒ１は、ハロ、ＮＨ２、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、又は－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ２は、Ｈ、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＮＨ２であり、
Ｒ３は、Ｈ、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、又は－Ｃ１－Ｃ６アルコキシであり、
Ｒ４は、Ｈ又は－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ５は、Ｈ又は－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、又はＮ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、
Ｙは－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－であり、式中、ｎ＝１又は２であり、各Ｒ９及びＲ９’はＨであり、
Ｚは、Ｏ、ＣＨ２、又はＣＦ２であり、
Ａｒは、場合により置換されていてもよい６員アリール環、場合により置換されていてもよい６員ヘテロアリール環、又は場合により置換されていてもよい５員ヘテロアリール環である。

【０１４３】

式Ｉの化合物のその他の好ましい実施形態は、式Ｉ－Ａ－１の化合物

【化１７】



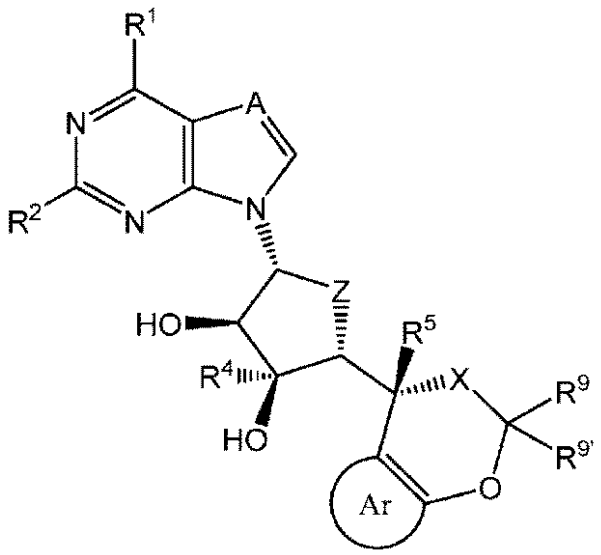
I-A-1

又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、
式中、
Ａは、Ｎ又はＣ－Ｒ３であり、
Ｒ１は、ハロ、ＮＨ２、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、又は－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ２は、Ｈ、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＮＨ２であり、
Ｒ３は、Ｈ、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、又は－Ｃ１－Ｃ６アルコキシであり、
Ｒ４は、Ｈ又は－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ５は、Ｈ又は－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＳＯ２、ＮＨ、又はＮ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、
各Ｒ９は、Ｈ、Ｄ、Ｆ、ＯＨ、ＯＣＨ３、ＣＨ３、又はＣＦ３から独立して選択され、各Ｒ９'は、Ｈ、Ｄ、Ｆ、ＯＨ、ＯＣＨ３、ＣＨ３、又はＣＦ３から独立して選択され、
Ｚは、Ｏ、ＣＨ２、又はＣＦ２であり、
Ａｒは、場合により置換されていてもよい６員アリール環、場合により置換されていてもよい６員ヘテロアリール環、又は場合により置換されていてもよい５員ヘテロアリール環である。

【０１４４】

式Ｉの化合物のその他の好ましい実施形態は、式Ｉ－Ａ－２の化合物

【化１８】



I-A-2

又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、
式中、
Ａは、Ｎ又はＣ－Ｒ３であり、
Ｒ１は、ハロ、ＮＨ２、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、又は－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ２は、Ｈ、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＮＨ２であり、
Ｒ３は、Ｈ、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、又は－Ｃ１－Ｃ６アルコキシであり、
Ｒ４は、Ｈ又は－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ５は、Ｈ又は－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＳＯ２、ＮＨ、又はＮ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、
各Ｒ９は、Ｈ、Ｄ、又はＦから独立して選択され、各Ｒ９’は、Ｈ、Ｄ、又はＦから独立して選択され、
Ｚは、Ｏ、ＣＨ２、又はＣＦ２であり、
Ａｒは、場合により置換されていてもよい６員アリール環、場合により置換されていてもよい６員ヘテロアリール環、又は場合により置換されていてもよい５員ヘテロアリール環である。

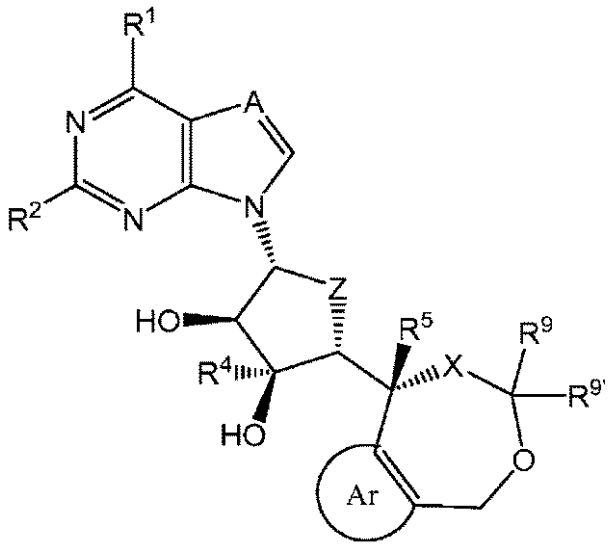
【０１４５】

いくつかの好ましい実施形態では、式Ｉ－Ａ－２の化合物は、ＡがＣ－Ｒ３であり、Ｒ１が－ＮＨ２又は－ＣＨ３であり、Ｒ２＝Ｒ３＝Ｒ４＝Ｒ５＝Ｒ９＝Ｒ９’＝Ｈであり、ＺがＯであり、ＸがＯであり、Ａｒが１－２ハロゲン原子で置換されたフェニル環であるものである。

【０１４６】

式Ｉの化合物のその他の好ましい実施形態は、式Ｉ－Ａ－３の化合物

【化１９】



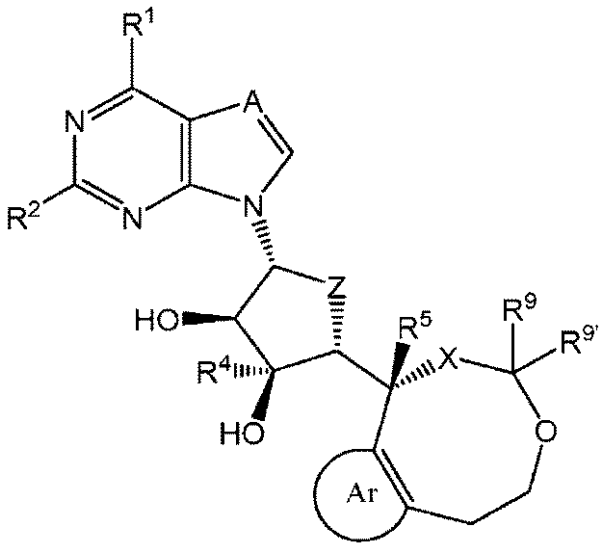
I-A-3

又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、
式中、
Ａは、Ｎ又はＣ－Ｒ３であり、
Ｒ１は、ハロ、ＮＨ２、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、又は－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ２は、Ｈ、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＮＨ２であり、
Ｒ３は、Ｈ、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、又は－Ｃ１－Ｃ６アルコキシであり、
Ｒ４は、Ｈ又は－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ５は、Ｈ又は－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＳＯ２、ＮＨ、又はＮ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、
Ｒ９はＨ、Ｄ、又はＦから選択され、Ｒ９’はＨ、Ｄ、又はＦから選択され、
Ｚは、Ｏ、ＣＨ２、又はＣＦ２であり、
Ａｒは、場合により置換されていてもよい６員アリール環、場合により置換されていてもよい６員ヘテロアリール環、又は場合により置換されていてもよい５員ヘテロアリール環である。

【０１４７】
いくつかの好ましい実施形態では、式Ｉ－Ａ－３の化合物は、ＡがＣ－Ｒ３であり、Ｒ１が－ＮＨ２又は－ＣＨ３であり、Ｒ２＝Ｒ３＝Ｒ４＝Ｒ５＝Ｒ９＝Ｒ９’＝Ｈであり、ＺがＯであり、ＸがＯであり、Ａｒが１－２ハロゲン原子で置換されたフェニル環であるものである。

【０１４８】
式Ｉの化合物のその他の好ましい実施形態は、式Ｉ－Ａ－４の化合物

【化２０】

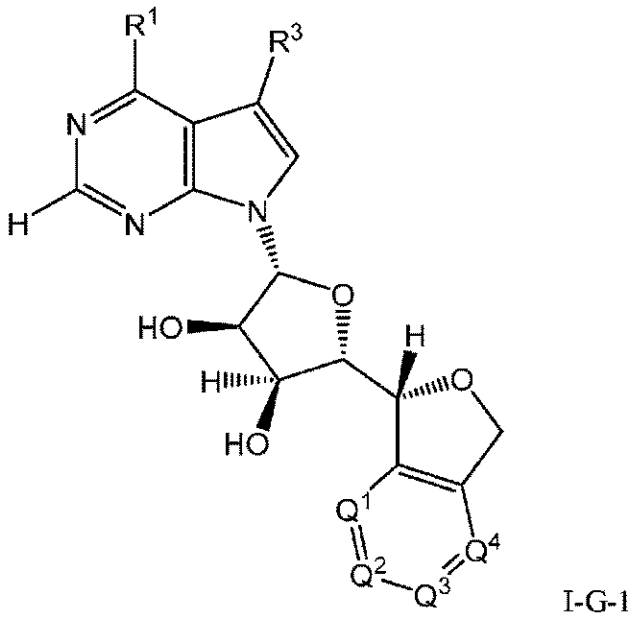


I-A-4

又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、
式中、
Ａは、Ｎ又はＣ－Ｒ３であり、
Ｒ１は、ハロ、ＮＨ２、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、又は－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ２は、Ｈ、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、又はＮＨ２であり、
Ｒ３は、Ｈ、ハロ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、又は－Ｃ１－Ｃ６アルコキシであり、
Ｒ４は、Ｈ又は－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ５は、Ｈ又は－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＳＯ２、ＮＨ、又はＮ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、
Ｒ９はＨ、Ｄ、又はＦから選択され、Ｒ９’はＨ、Ｄ、又はＦから選択され、
Ｚは、Ｏ、ＣＨ２、又はＣＦ２であり、
Ａｒは、場合により置換されていてもよい６員アリール環、場合により置換されていてもよい６員ヘテロアリール環、又は場合により置換されていてもよい５員ヘテロアリール環である。

【０１４９】
その他の好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式Ｉ－Ｇ－１の化合物である。

【化２１】



I-G-1

式中、Ｒ１は、ＮＨ２、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、又は－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、Ｒ３はＨ又はハロであり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４は、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８は、ハロ、－Ｃ１ハロアルキル、又はＣ１ハロアルコキシである。

【０１５０】

いくつかの好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－１の化合物は、Ｒ１がＮＨ２、－ＣＨ３、又は－ＣＨ２－Ｏ－ＣＨ２ＣＨ３であり、Ｒ３がＨ又はＦであり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３であるものである。

【０１５１】

その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－１の化合物は、Ｒ１がＮＨ２であり、Ｒ３がＨであり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３であるものである。いくつかの好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－１の化合物は、Ｒ１がＮＨ２であり、Ｒ３がＨであり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４のうちの少なくとも１つがＣ－Ｒ８であり、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３であるものである。

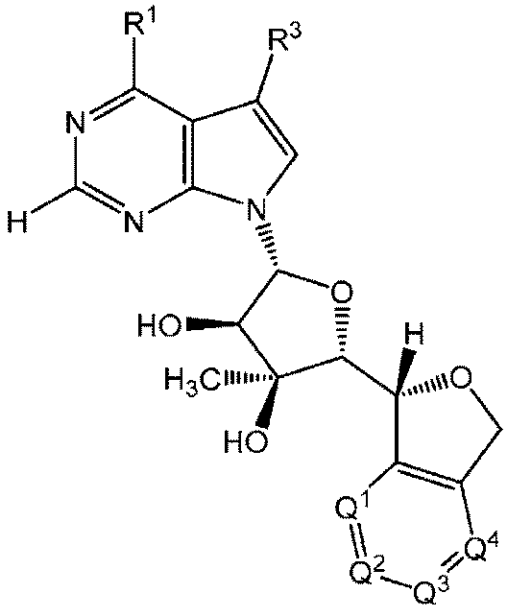
【０１５２】

その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－１の化合物は、Ｒ１がＣＨ３であり、Ｒ３がＨであり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３であるものである。いくつかの好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－１の化合物は、Ｒ１が－ＣＨ３であり、Ｒ３がＨであり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４のうちの少なくとも１つはＣ－Ｒ８であり、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３であるものである。

【０１５３】

その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－１の化合物は、Ｒ１がＮＨ２であり、Ｒ３がＨであり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３であるものである。その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－１の化合物は、Ｒ１がＣＨ３であり、Ｒ３がＨであり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３であるものである。

【０１５４】
その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－１の化合物は、Ｒ^{1}がＮＨ$_{2}$であり、Ｒ^{3}がＨであり、Ｑ^{1}、Ｑ^{2}、Ｑ^{3}、及びＱ^{4}が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ^{8}から選択され、Ｒ^{8}が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。いくつかの好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－１の化合物は、Ｒ^{1}がＮＨ$_{2}$であり、Ｒ^{3}がＨであり、Ｑ^{1}、Ｑ^{2}、Ｑ^{3}、及びＱ^{4}が、それぞれ独立してＮ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ^{8}から選択され、Ｑ^{1}、Ｑ^{2}、Ｑ^{3}、及びＱ^{4}のうちの少なくとも１つがＣ－Ｒ$_{8}$であり、Ｒ^{8}が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。
【０１５５】
その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－１の化合物は、Ｒ^{1}が－ＣＨ$_{3}$であり、Ｒ^{3}がＨであり、Ｑ^{1}、Ｑ^{2}、Ｑ^{3}、及びＱ^{4}が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ^{8}から選択され、Ｒ^{8}が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。いくつかの好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－１の化合物は、Ｒ^{1}が－ＣＨ$_{3}$であり、Ｒ^{3}がＨであり、Ｑ^{1}、Ｑ^{2}、Ｑ^{3}、及びＱ^{4}が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ^{8}から選択され、Ｑ^{1}、Ｑ^{2}、Ｑ^{3}、及びＱ^{4}のうちの少なくとも１つが、Ｃ－Ｒ^{8}であり、Ｒ^{8}が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。
【０１５６】
その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－１の化合物は、Ｒ^{1}がＮＨ$_{2}$であり、Ｒ^{3}がＨであり、Ｑ^{1}、Ｑ^{2}、Ｑ^{3}、及びＱ^{4}が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ^{8}から選択され、Ｒ^{8}が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－１の化合物は、Ｒ^{1}が－ＣＨ$_{3}$であり、Ｒ^{3}がＨであり、Ｑ^{1}、Ｑ^{2}、Ｑ^{3}、及びＱ^{4}が、それぞれ独立して、ＣＨ、又はＣ－Ｒ^{8}から選択され、Ｒ^{8}が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。
【０１５７】
その他の好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式Ｉ－Ｇ－２の化合物である。
【化２２】



I-G-2

式中、Ｒ^{1}はＮＨ$_{2}$又は－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、Ｒ^{3}はＨ又はハロであり、Ｑ^{1}、Ｑ^{2}、Ｑ^{3}、及びＱ^{4}は、それぞれ独立して、ＣＨ、又はＣ－Ｒ^{8}から選択され、Ｒ^{8}は、ハロ、－Ｃ$_{1}$ハロアルキル、又はＣ$_{1}$ハロアルコキシである。
【０１５８】
いくつかの好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－２の化合物は、Ｒ^{1}がＮＨ$_{2}$、又は－ＣＨ$_{3}$であり、Ｒ$_{3}$がＨ又はＦであり、Ｑ^{1}、Ｑ^{2}、Ｑ^{3}、及びＱ^{4}が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ^{8}から選択され、Ｒ^{8}が、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ$_{3}$、又は－ＯＣＦ

３であるものである。
【０１５９】
その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－２の化合物は、Ｒ１がＮＨ２であり、Ｒ３がＨであり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３であるものである。いくつかの好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－２の化合物は、Ｒ１がＮＨ２であり、Ｒ３がＨであり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４のうちの少なくとも１つがＣ－Ｒ８であり、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３であるものである。
【０１６０】
その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－２の化合物は、Ｒ１がＣＨ３であり、Ｒ３がＨであり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３であるものである。いくつかの好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－２の化合物は、Ｒ１が－ＣＨ３であり、Ｒ３がＨであり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４がそれぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４のうちの少なくとも１つがＣ－Ｒ８であり、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３であるものである。
【０１６１】
その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－２の化合物は、Ｒ１がＮＨ２であり、Ｒ３がＨであり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４がそれぞれ独立して、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－２の化合物は、Ｒ１が－ＣＨ３であり、Ｒ３がＨであり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４がそれぞれ独立して、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。
【０１６２】
その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－２の化合物は、Ｒ１がＮＨ２であり、Ｒ３がＨであり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４がそれぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。いくつかの好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－２の化合物は、Ｒ１がＮＨ２であり、Ｒ３がＨであり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４がそれぞれ独立してＮ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４のうちの少なくとも１つがＣ－Ｒ８であり、Ｒ８が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。
【０１６３】
その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－２の化合物は、Ｒ１が－ＣＨ３であり、Ｒ３がＨであり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４がそれぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。いくつかの好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－２の化合物は、Ｒ１が－ＣＨ３であり、Ｒ３がＨであり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４がそれぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４のうちの少なくとも１つが、Ｃ－Ｒ８であり、Ｒ８が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。
【０１６４】
その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－２の化合物は、Ｒ１がＮＨ２であり、Ｒ３がＨであり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４がそれぞれ独立して、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－２の化合物は、Ｒ１が－ＣＨ３であり、Ｒ３がＨであり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４がそれぞれ独立して、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。
【０１６５】
その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－２の化合物は、Ｒ１がＮＨ２、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、又は－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｒ３がＨ又はハロ、Ｙが

－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－、－ＣＲ９＝ＣＲ９’－、Ｃ（＝Ｏ）、－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－、－ＣＲ９Ｒ９’－Ｏ、－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－Ｏ－（ＣＲ９Ｒ９’）ｍ－、－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－ＮＲ１０－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ１０－、ｎ＝１又は２、ｍ＝１又は２、Ｒ９及びＲ９’が、それぞれ独立して、Ｈ、Ｄ、ＣＨ３、ＣＦ３、ＯＨ、ＯＣＨ３、又はＦであり、Ｒ１０がＨ又はＣ１－Ｃ６アルキルであり、各Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、ハロ、－Ｃ１ハロアルキル、又はＣ１ハロアルコキシであるものである。

【０１６６】

いくつかの好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－２の化合物は、Ｒ１がＮＨ２又は－ＣＨ３であり、Ｒ３がＨ又はＦであり、Ｙが－ＣＨ２ＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）－、－ＣＨ２ＣＨ（ＯＣＨ３）－、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ２－、－ＣＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＣＨ２－、－ＣＨ（ＣＨ３）ＣＨ２－、－ＣＨ２Ｃ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２－、－ＣＨ２Ｃ（ＣＨ３）２－、－ＣＨ（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）ＣＨ２－、－ＣＨ２　ＣＨ（ＣＦ３）－、－ＣＨ２ＣＨＦ－、－ＣＨ２ＣＦ２－、－ＣＨ２ＣＤ２、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－ＣＨ２－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－ＣＨ２ＣＨ２－、－ＣＨ２－Ｏ－、－ＣＦ２－Ｏ－、－ＣＨ２－Ｏ－ＣＨ２－、－ＣＦ２－Ｏ－ＣＨ２－、－ＣＨ２－Ｏ－ＣＨ２ＣＨ２－、－ＣＦ２－Ｏ－ＣＨ２ＣＨ２－、及びＱ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３であるものである。

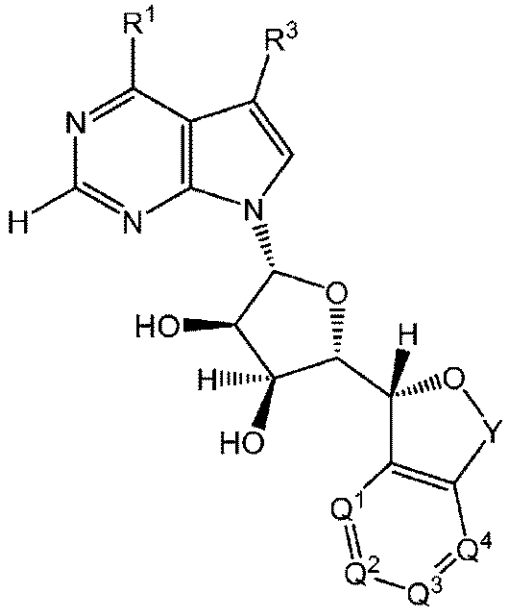
【０１６７】

その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－２の化合物は、Ｒ１がＮＨ２又は－ＣＨ３であり、Ｒ３がＨであり、Ｙが－ＣＨ２ＣＨ２－、－ＣＨ（ＯＣＨ３）ＣＨ２－、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）－、－ＣＨ２Ｃ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２－、－ＣＨ２Ｃ（ＣＨ３）２－、－ＣＨ２ＣＨ（ＣＦ３）－、－ＣＨ２ＣＨＦ－、－ＣＨ２ＣＦ２－、－ＣＨ２ＣＤ２－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ２－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－ＣＨ２－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－ＣＨ２ＣＨ２－、－ＣＨ２－Ｏ－、－ＣＦ２－Ｏ－、－ＣＨ２－Ｏ－ＣＨ２－、－ＣＦ２－Ｏ－ＣＨ２－、－ＣＨ２－Ｏ－ＣＨ２ＣＨ２－、－ＣＦ２－Ｏ－ＣＨ２ＣＨ２－、及びＱ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。

【０１６８】

いくつかの好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式Ｉ－Ｇ－３の化合物である。

【化２３】



I-G-3

式中、R^1は、NH_2、$-C_1-C_6$アルキル、又は$-C_1-C_6alk-O-C_1-C_6$アルキルであり、R^3はH又はハロであり、Yは、$-CH_2CH_2-$、$C(CH_3)_2$、CF_2、又はC（＝O）であり、Q^1、Q^2、Q^3、及びQ^4は、それぞれ独立して、N、CH、又は$C-R^8$から選択され、R^8は、ハロ、$-C_1$ハロアルキル、又はC_1ハロアルコキシである。

【０１６９】

いくつかの好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－３の化合物は、R^1がNH_2、$-CH_3$、又は$-CH_2-O-CH_2CH_3$であり、R^3がH又はFであり、Yが、$-CH_2CH_2-$、$C(CH_3)_2$、CF_2、又はC（＝O）であり、Q^1、Q^2、Q^3、及びQ^4が、それぞれ独立して、N、CH又は$C-R^8$から選択され、R^8が、－Ｆ、－Ｃｌ、$-CF_3$、又は$-OCF_3$であるものである。

【０１７０】

その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－３の化合物は、R^1がNH_2であり、R^3がHであり、Yが$-CH_2CH_2-$、$C(CH_3)_2$、CF_2、又はC（＝O）であり、Q^1、Q^2、Q^3、及びQ^4が、それぞれ独立して、N、CH、又は$C-R^8$から選択され、R^8が、－Ｆ、－Ｃｌ、$-CF_3$、又は$-OCF_3$であるものである。その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－３の化合物は、式中、R^1が$-CH_3$であり、R^3がHであり、Yが、$-CH_2CH_2-$、$C(CH_3)_2$、CF_2、又はC（＝O）であり、Q^1、Q^2、Q^3、及びQ^4が、それぞれ独立して、N、CH、又は$C-R^8$から選択され、R^8が、－Ｆ、－Ｃｌ、$-CF_3$、又は$-OCF_3$であるものである。

【０１７１】

その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－３の化合物は、R^1がNH_2であり、R^3がHであり、Yが、$-CH_2CH_2-$、$C(CH_3)_2$、CF_2、又はC（＝O）であり、Q^1、Q^2、Q^3、及びQ^4が、それぞれ独立して、CH、又は$C-R^8$から選択され、R^8が、－Ｆ、－Ｃｌ、$-CF_3$、又は$-OCF_3$であるものである。その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－３の化合物は、R^1が$-CH_3$であり、R^3がHであり、Yが、$-CH_2CH_2-$、$C(CH_3)_2$、CF_2、又はC（＝O）であり、Q^1、Q^2、Q^3、及びQ^4が、それぞれ独立して、CH、又は$C-R^8$から選択され、R^8が、－Ｆ、－Ｃｌ、$-CF_3$、又は$-OCF_3$であるものである。

【０１７２】

その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－３の化合物は、R^1がNH_2であり、R^3がHであり、Yが、$-CH_2CH_2-$、$C(CH_3)_2$、CF_2、又はC（＝O）であり、Q^1、Q^2、Q^3、及びQ^4が、それぞれ独立して、N、CH、又は$C-R^8$から選択され、R^8が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－３の化合物は、R^1が$-CH_3$であり、R^3がHであり、Yが、$-CH_2CH_2-$、$C(CH_3)_2$、CF_2、又はC（＝O）であり、Q^1、Q^2、Q^3、及びQ^4が、それぞれ独立して、N、CH、又は$C-R^8$から選択され、R^8が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。

【０１７３】

その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－３の化合物は、R^1がNH_2であり、R^3がHであり、Yが、$-CH_2CH_2-$、$C(CH_3)_2$、CF_2、又はC（＝O）であり、Q^1、Q^2、Q^3、及びQ^4が、それぞれ独立して、CH、又は$C-R^8$から選択され、R^8が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－３の化合物は、R^1が$-CH_3$であり、R^3がHであり、Yが、$-CH_2CH_2-$、$C(CH_3)_2$、CF_2、又はC（＝O）であり、Q^1、Q^2、Q^3、及びQ^4が、それぞれ独立して、CH、又は$C-R^8$から選択され、R^8が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。

【０１７４】

その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－３の化合物は、R^1がNH_2、$-C_1-C_6$アルキル、又は$-C_1-C_6alk-O-C_1-C_6$アルキルであり、R^3がH又はハロ

であり、Ｙが、－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－、－ＣＲ９＝ＣＲ９’－、－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－、ＣＲ９Ｒ９’－Ｏ、－（ＣＲ９Ｒ９’）ｎ－Ｏ－（ＣＲ９Ｒ９’）ｍ－であり、ｎ＝１又は２であり、Ｒ９及びＲ９’は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｄ、ＣＨ３、ＣＦ３、ＯＨ、ＯＣＨ３、又はＦであり、各Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、ハロ、－Ｃ１ハロアルキル、又はＣ１ハロアルコキシであるものである。

【０１７５】

いくつかの好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－３の化合物は、Ｒ１がＮＨ２又は－ＣＨ３であり、Ｒ３がＨ又はＦであり、Ｙが、－ＣＨ２ＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ（Ｃ１－Ｃ６アルコキシ）－、－ＣＨ２ＣＨ（ＯＣＨ３）－、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ２－、－ＣＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＣＨ２－、－ＣＨ（ＣＨ３）ＣＨ２－、－ＣＨ２Ｃ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２－、－ＣＨ２Ｃ（ＣＨ３）２－、－ＣＨ（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）ＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ（ＣＦ３）－、－ＣＨ２ＣＨＦ－、－ＣＨ２ＣＦ２－、－ＣＨ２ＣＤ２、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－ＣＨ２－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－ＣＨ２ＣＨ２－、－ＣＨ２－Ｏ－、－ＣＦ２－Ｏ－、－ＣＨ２－Ｏ－ＣＨ２－、－ＣＦ２－Ｏ－ＣＨ２－、－ＣＨ２－Ｏ－ＣＨ２ＣＨ２－、－ＣＦ２－Ｏ－ＣＨ２ＣＨ２－、及びＱ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３であるものである。

【０１７６】

その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－３の化合物は、Ｒ１がＮＨ２又は－ＣＨ３であり、Ｒ３がＨであり、Ｙが、－ＣＨ２ＣＨ２－、－ＣＨ（ＯＣＨ３）ＣＨ２－、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）－、－ＣＨ２Ｃ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２－、－ＣＨ２Ｃ（ＣＨ３）２－、－ＣＨ２ＣＨ（ＣＦ３）－、－ＣＨ２ＣＨＦ－、－ＣＨ２ＣＦ２－、－ＣＨ２ＣＤ２－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ２－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－ＣＨ２－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－ＣＨ２ＣＨ２－、－ＣＨ２－Ｏ－、－ＣＦ２－Ｏ－、－ＣＨ２－Ｏ－ＣＨ２－、－ＣＦ２－Ｏ－ＣＨ２－、－ＣＨ２－Ｏ－ＣＨ２ＣＨ２－、－ＣＦ２－Ｏ－ＣＨ２ＣＨ２－、及びＱ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。

【０１７７】

その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－３の化合物は、Ｒ１がＮＨ２、－ＣＨ３、又は－ＣＤ３であり、Ｒ３がＨ又はＦであり、Ｙが、－ＣＨ２ＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ２－、又は－ＣＨ２ＣＨＦ－であり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、又は－ＣＨ３であるものである。

【０１７８】

その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－３の化合物は、Ｒ１がＮＨ２、－ＣＨ３、又は－ＣＤ３であり、Ｒ３がＨ又はＦであり、Ｙが、－ＣＨ２ＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ２－、又は－ＣＨ２ＣＨＦ－であり、Ｑ１、Ｑ２、及びＱ４が、それぞれ独立して、ＣＨ又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、又は－ＣＨ３であり、Ｑ３がＣ－Ｒ８であり、Ｒ８が－Ｃｌであるものである。

【０１７９】

その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－３の化合物は、Ｒ１がＮＨ２又は－ＣＨ３であり、Ｒ３がＨであり、Ｙが、－ＣＨ２ＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ２－、又は－ＣＨ２ＣＨＦ－であり、Ｑ１、Ｑ２、及びＱ４が、それぞれ独立して、ＣＨ又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、又は－ＣＨ３であり、Ｑ３がＣ－Ｒ８であり、Ｒ８が－Ｃｌであるものである。

【０１８０】

その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－３の化合物は、Ｒ１がＮＨ２、－ＣＨ３、又は－ＣＤ３であり、Ｒ３がＨ又はＦであり、Ｙが、－ＣＨ２ＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ２－、又は－ＣＨ２ＣＨＦ－であり、Ｑ１がＣＨであり、Ｑ２

及びＱ４が、それぞれ独立して、ＣＨ又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、又は－ＣＨ３であり、Ｑ３がＣ－Ｒ８であり、Ｒ８が－Ｃｌであるものである。

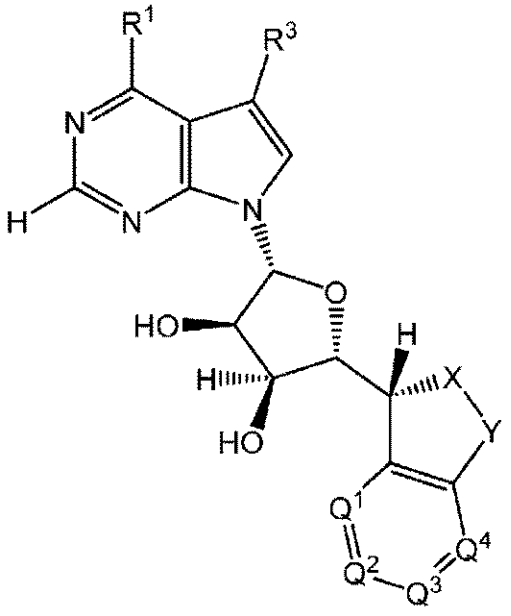
【０１８１】

その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－３の化合物は、Ｒ１がＮＨ２又は－ＣＨ３であり、Ｒ３がＨであり、Ｙが－ＣＨ２ＣＨ２－、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ２－、又は－ＣＨ２ＣＨＦ－であり、Ｑ１がＣＨであり、Ｑ２、及びＱ４が、それぞれ独立して、ＣＨ又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、又は－ＣＨ３であり、Ｑ３がＣ－Ｒ８であり、Ｒ８が－Ｃｌであるものである。

【０１８２】

いくつかの好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式Ｉ－Ｇ－４の化合物である。

【化２４】



I-G-4

式中、Ｒ１は、ＮＨ２、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、又は－Ｃ１－Ｃ６ａｌｋ－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、Ｒ３は、Ｈ又はハロであり、Ｘは、Ｓ、ＮＨ、又はＮ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、Ｙは、ＣＨ２又はＣ（＝Ｏ）であり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４は、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８は、ハロ、－Ｃ１ハロアルキル、又はＣ１ハロアルコキシである。

【０１８３】

いくつかの好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－４の化合物は、Ｒ１がＮＨ２、－ＣＨ３、又は－ＣＨ２－Ｏ－ＣＨ２ＣＨ３であり、Ｒ３がＨ又はＦであり、Ｘが、Ｓ、ＮＨ、又はＮ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、Ｙが、ＣＨ２又はＣ（＝Ｏ）であり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びびＱ４が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３であるものである。

【０１８４】

その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－４の化合物は、Ｒ１がＮＨ２であり、Ｒ３がＨであり、Ｘが、Ｓ、ＳＯ２、ＮＨ、又はＮ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、Ｙが、ＣＨ２又はＣ（＝Ｏ）であり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３であるものである。その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－４の化合物は、Ｒ１が－ＣＨ３であり、Ｒ３がＨであり、Ｘが、Ｓ、ＮＨ、又はＮ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、Ｙが、ＣＨ２又はＣ（＝Ｏ）であり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３であるものである。

【０１８５】

その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－４の化合物は、Ｒ^{1}がＮＨ$_{2}$であり、Ｒ^{3}がＨであり、Ｘが、Ｓ、ＮＨ、又はＮ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）であり、Ｙが、ＣＨ$_{2}$又はＣ（＝Ｏ）であり、Ｑ^{1}、Ｑ^{2}、Ｑ^{3}、及びＱ^{4}が、それぞれ独立して、ＣＨ、又はＣ－Ｒ^{8}から選択され、Ｒ^{8}が、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ$_{3}$、又は－ＯＣＦ$_{3}$であるものである。その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－４の化合物は、Ｒ^{1}が－ＣＨ$_{3}$であり、Ｒ^{3}がＨであり、Ｘが、Ｓ、ＮＨ、又はＮ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）であり、Ｙが、ＣＨ$_{2}$又はＣ（＝Ｏ）であり、Ｑ^{1}、Ｑ^{2}、Ｑ^{3}、及びＱ^{4}が、それぞれ独立して、ＣＨ、又はＣ－Ｒ^{8}から選択され、Ｒ^{8}が、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ$_{3}$、又は－ＯＣＦ$_{3}$であるものである。

【０１８６】

その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－４の化合物は、Ｒ^{1}がＮＨ$_{2}$であり、Ｒ^{3}がＨであり、Ｘが、Ｓ、ＮＨ、又はＮ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）であり、Ｙが、ＣＨ$_{2}$又はＣ（＝Ｏ）であり、Ｑ^{1}、Ｑ^{2}、Ｑ^{3}、及びＱ^{4}が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ^{8}から選択され、Ｒ^{8}が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－４の化合物は、Ｒ^{1}が－ＣＨ$_{3}$であり、Ｒ^{3}がＨであり、Ｘが、Ｓ、ＮＨ、又はＮ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）であり、Ｙが、ＣＨ$_{2}$又はＣ（＝Ｏ）であり、Ｑ^{1}、Ｑ^{2}、Ｑ^{3}、及びＱ^{4}が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ^{8}から選択され、Ｒ^{8}が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。

【０１８７】

その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－４の化合物は、Ｒ^{1}がＮＨ$_{2}$であり、Ｒ^{3}がＨであり、Ｘが、Ｓ、ＮＨ、又はＮ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）であり、Ｙが、ＣＨ$_{2}$又はＣ（＝Ｏ）であり、Ｑ^{1}、Ｑ^{2}、Ｑ^{3}、及びＱ^{4}が、それぞれ独立して、ＣＨ、又はＣ－Ｒ^{8}から選択され、Ｒ^{8}が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－４の化合物は、Ｒ^{1}が－ＣＨ$_{3}$であり、Ｒ^{3}がＨであり、Ｘが、Ｓ、ＮＨ、又はＮ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）であり、Ｙが、ＣＨ$_{2}$又はＣ（＝Ｏ）であり、Ｑ^{1}、Ｑ^{2}、Ｑ^{3}、及びＱ^{4}が、それぞれ独立して、ＣＨ、又はＣ－Ｒ^{8}から選択され、Ｒ^{8}が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。

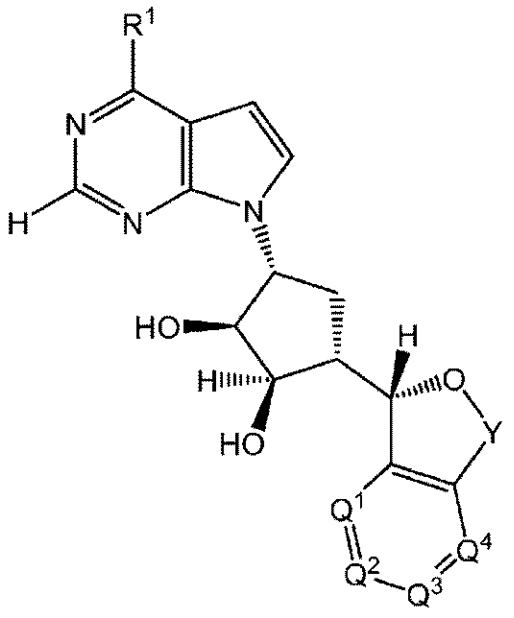
【０１８８】

いくつかの好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－４の化合物は、Ｒ^{1}がＮＨ$_{2}$又はＣＨ$_{3}$であり、Ｒ^{3}がＨであり、ＸがＮＨであり、Ｙが－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－であり、Ｑ^{1}、Ｑ^{2}、Ｑ^{3}、及びＱ^{4}が、それぞれ独立して、ＣＨ、又はＣ－Ｒ^{8}から選択され、Ｒ^{8}が、－Ｆ、又は－Ｃｌである。

【０１８９】

いくつかの好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式Ｉ－Ｇ－５の化合物である。

【化２５】



I-G-5

式中、Ｒ１はＮＨ２、又は－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、Ｙは－ＣＨ２－又はＣ（＝Ｏ）であり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４は、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８であり、Ｒ８はハロである。

【０１９０】

いくつかの好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－５の化合物は、Ｒ１がＮＨ２であり、Ｙが－ＣＨ２－であり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８であり、Ｒ８が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－５の化合物は、Ｒ１が－ＣＨ３であり、Ｙが－ＣＨ２－であり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８であり、Ｒ８が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。

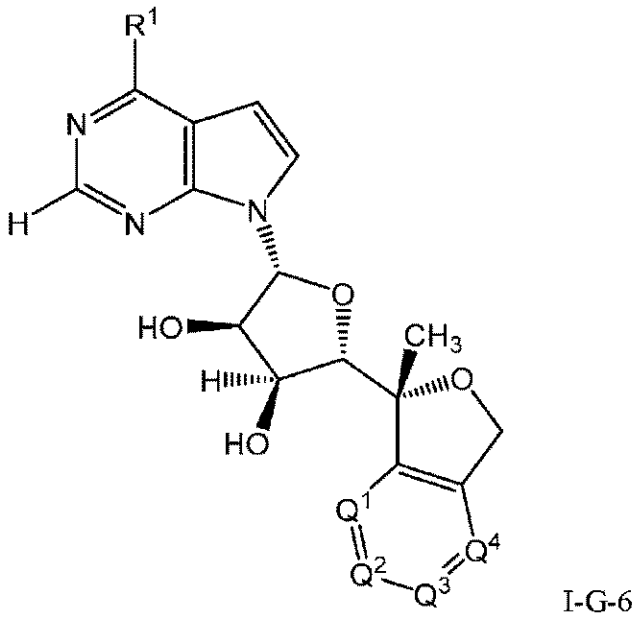
【０１９１】

いくつかの好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－５の化合物は、Ｒ１がＮＨ２であり、Ｙが Ｃ（＝Ｏ）であり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８であり、Ｒ８が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－５の化合物は、Ｒ１が－ＣＨ３であり、ＹがＣ（＝Ｏ）であり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８であり、Ｒ８が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。

【０１９２】

いくつかの好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式Ｉ－Ｇ－６の化合物である。

【化２６】



I-G-6

式中、Ｒ１はＮＨ２又は－Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４は、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８は、ハロ、－Ｃ１ハロアルキル、又はＣ１ハロアルコキシである。

【０１９３】

いくつかの好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－６の化合物は、Ｒ１がＮＨ２又は－ＣＨ３であり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３であるものである。

【０１９４】

その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－６の化合物は、Ｒ１がＮＨ２であり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３であるものである。その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－６の化合物は、Ｒ１が－ＣＨ３であり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３であるものである。

【０１９５】

その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－６の化合物は、Ｒ１がＮＨ２であるものであり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３であるものである。その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－６の化合物は、Ｒ１が－ＣＨ３であり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＦ３、又は－ＯＣＦ３であるものである。

【０１９６】

その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－６の化合物は、Ｒ１がＮＨ２であり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－６の化合物は、Ｒ１が－ＣＨ３であり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。

【０１９７】

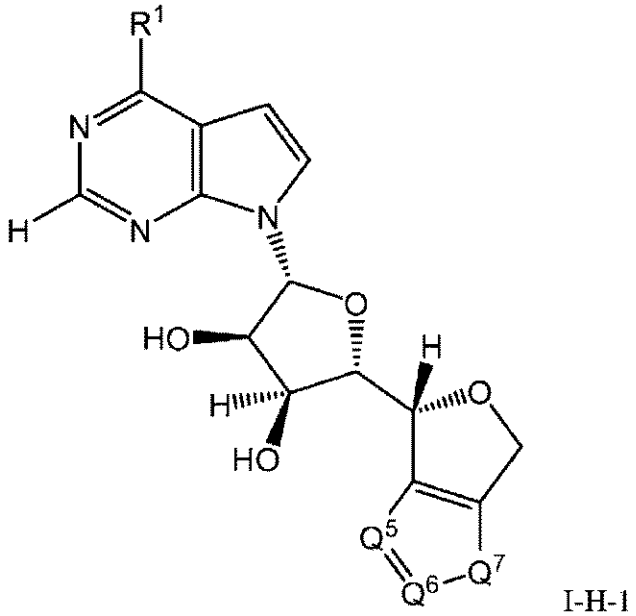
その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－６の化合物は、Ｒ１がＮＨ２であり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｇ－６の

化合物は、Ｒ１が－ＣＨ３であり、Ｒ３がＨであり、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、及びＱ４が、それぞれ独立して、ＣＨ、又はＣ－Ｒ８から選択され、Ｒ８が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。

【０１９８】

その他の態様では、本開示は、式Ｉ－Ｈ－１の化合物に関する。

【化２７】



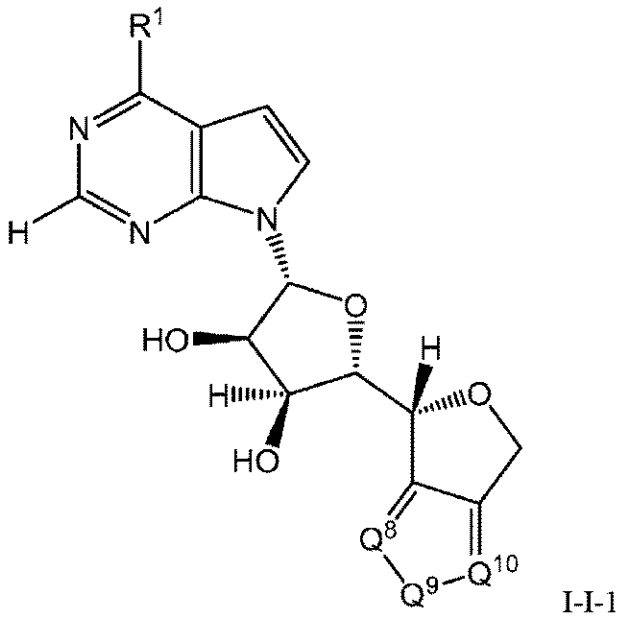
I-H-1

式中、Ｒ１はＮＨ２又はＣ１－Ｃ６アルキルであり、Ｑ５及びＱ６は、独立して、ＣＨ、Ｃ－Ｒ８、又はＮであり、Ｑ７は、ＮＨ、又はＳであり、Ｒ８は、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、又はＣ１－Ｃ６ハロアルコキシである。好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｈ－１の化合物は、Ｒ１がＮＨ２であり、Ｑ５及びＱ６が、独立して、ＣＨ、Ｃ－Ｒ８、又はＮであり、Ｑ７が、ＮＨ又はＳであり、Ｒ８が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｈ－１の化合物は、Ｒ１がＣＨ３であり、Ｑ５及びＱ６が、独立して、ＣＨ、Ｃ－Ｒ８、又はＮであり、Ｑ７が、ＮＨ又はＳであり、Ｒ８が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。

【０１９９】

その他の態様では、本開示は、式Ｉ－Ｉ－１の化合物に関する。

【化２８】



I-I-1

式中、Ｒ１はＮＨ２又はＣ１－Ｃ６アルキルであり、Ｑ８及びＱ１０は、独立して、ＣＨ、Ｃ－Ｒ８、又はＮであり、Ｑ９は、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、Ｒ８は、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、又はＣ１－Ｃ６ハロアルコキシである。好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｉ－１の化合物は、Ｒ１がＮＨ２であり、Ｑ８及びＱ１０が、独立して、ＣＨ、Ｃ－Ｒ８、又はＮであり、Ｑ９が、Ｎ（ＣＨ３）であり、Ｒ８が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。その他の好ましい実施形態では、式Ｉ－Ｉ－１の化合物は、Ｒ１がＣＨ３であり、Ｑ８及びＱ１０が、独立して、ＣＨ、Ｃ－Ｒ８、又はＮであり、Ｑ９が、Ｎ（ＣＨ３）であり、Ｒ８が、－Ｆ、又は－Ｃｌであるものである。

【０２００】

本明細書における式Ｉの化合物への言及はまた、例えば、式Ｉ－Ａ、Ｉ－Ａ－１、Ｉ－Ａ－２、Ｉ－Ａ－３、Ｉ－Ａ－４、Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｅ、Ｉ－Ｆ、Ｉ－Ｇ、Ｉ－Ｇ－１、Ｉ－Ｇ－２、Ｉ－Ｇ－３、Ｉ－Ｇ－４、Ｉ－Ｇ－５、Ｉ－Ｇ－６、Ｉ－Ｈ、Ｉ－Ｈ－１、Ｉ－Ｉ、Ｉ－Ｉ－１、及びＩ－Ｊの化合物を含む、本明細書に記載の全ての亜属も意味する。

【０２０１】

本明細書に記載の全ての亜属を含む式Ｉの化合物は、複数の立体中心を有することが明らかであろう。その結果、式Ｉの化合物（本明細書に記載の亜属）の複数の立体異性体（鏡像異性体及びジアステレオ異性体）が存在する。本開示は、式Ｉ（及び本明細書に記載の亜属）の任意の化合物の各立体異性体、並びに当該立体異性体の混合物を企図し、包含する。

【０２０２】

式Ｉの化合物（本明細書に記載の全ての亜属を含む）の薬学的に許容される塩及び溶媒和物もまた、本開示の範囲内である。

【０２０３】

式Ｉの化合物（本明細書に記載の全ての亜属を含む）の同位体変異体もまた、本開示によって企図される。

医薬組成物及び投与方法

【０２０４】

対象となる医薬組成物は、典型的には、治療有効量の本開示の化合物を活性成分として提供するように、又は薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物若しくはその誘導体を提供するように処方される。所望の場合、医薬組成物は、薬学的に

許容される塩及び／又はその配位化合物、並びに１種以上の薬学的に許容される賦形剤、不活性固体希釈剤及び充填剤を含むキャリア、滅菌水溶液及び種々の有機溶媒を含む希釈剤、浸透促進剤、可溶化剤、並びに補助剤を含有する。

【０２０５】

対象のなる医薬組成物は、単独で、又は１種以上のその他の薬剤と組み合わせて投与することができるが、これはまた、典型的には、医薬組成物の形態で投与される。所望の場合、本発明の１種以上の化合物及びその他の薬剤を製剤へと混合してもよく、又は両方の成分を別々の製剤へと配合して、組み合わせて、別々に又は同時に使用してもよい。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物中に提供される１種以上の化合物の濃度は、重量比（ｗ／ｗ）、重量／容量比（ｗ／ｖ）、又は容量比（ｖ／ｖ）で、１００％、９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、１９％、１８％、１７％、１６％、１５％、１４％、１３％、１２％、１１％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、０．９％、０．８％、０．７％、０．６％、０．５％、０．４％、０．３％、０．２％、０．１％、０．０９％、０．０８％、０．０７％、０．０６％、０．０５％、０．０４％、０．０３％、０．０２％、０．０１％、０．００９％、０．００８％、０．００７％、０．００６％、０．００５％、０．００４％、０．００３％、０．００２％、０．００１％、０．０００９％、０．０００８％、０．０００７％、０．０００６％、０．０００５％、０．０００４％、０．０００３％、０．０００２％、又は０．０００１％（又は上記の任意の２つの数によって定義される範囲の数、及びそれらの数を含む範囲の数）未満である。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、本発明の１種以上の化合物の濃度は、重量比（ｗ／ｗ）、重量／容量比（ｗ／ｖ）、又は容量比（ｖ／ｖ）で、９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、１９．７５％、１９．５０％、１９．２５％、１９％、１８．７５％、１８．５０％、１８．２５％、１８％、１７．７５％、１７．５０％、１７．２５％、１７％、１６．７５％、１６．５０％、１６．２５％、１６％、１５．７５％、１５．５０％、１５．２５％、１５％、１４．７５％、１４．５０％、１４．２５％、１４％、１３．７５％、１３．５０％、１３．２５％、１３％、１２．７５％、１２．５０％、１２．２５％、１２％、１１．７５％、１１．５０％、１１．２５％、１１％、１０．７５％、１０．５０％、１０．２５％、１０％、９．７５％、９．５０％、９．２５％、９％、８．７５％、８．５０％、８．２５％、８％、７．７５％、７．５０％、７．２５％、７％、６．７５％、６．５０％、６．２５％、６％、５．７５％、５．５０％、５．２５％、５％、４．７５％、４．５０％、４．２５％、４％、３．７５％、３．５０％、３．２５％、３％、２．７５％、２．５０％、２．２５％、２％、１．７５％、１．５０％、１．２５％、１％、０．９％、０．８％、０．７％、０．６％、０．５％、０．４％、０．３％、０．２％、０．１％、０．０９％、０．０８％、０．０７％、０．０６％、０．０５％、０．０４％、０．０３％、０．０２％、０．０１％、０．００９％、０．００８％、０．００７％、０．００６％、０．００５％、０．００４％、０．００３％、０．００２％、０．００１％、０．０００９％、０．０００８％、０．０００７％、０．０００６％、０．０００５％、０．０００４％、０．０００３％、０．０００２％、又は０．０００１％（又は上記の任意の２つの数によって定義される範囲の数、及びそれらの数を含む範囲の数）超である。

【０２０８】

いくつかの実施形態では、本発明の１つ以上の化合物の濃度は、重量比（ｗ／ｗ）、重量／容量比（ｗ／ｖ）、又は容量比（ｖ／ｖ）で、約０．０００１％～約５０％、約０．００１％～約４０％、約０．０１％～約３０％、約０．０２％、約２９％、約０．０３％～約２８％、約０．０４％～約２７％、約０．０５％～約２６％、約０．０６％～約２５％、約０．０７％～約２４％、約０．０８％～約２３％、約０．０９％～約２２％、約０．１％～約２１％、約０．２％～約２０％、約０．３％～約１９％、約０．４％～約１８％

、約０．５％～約１７％、約０．６％～約１６％、約０．７％～約１５％、約０．８％～約１４％、約０．９％～約１２％、約１％～約１０％の範囲である。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、本発明の１つ以上の化合物の濃度は、重量比（ｗ／ｗ）、重量／容量比（ｗ／ｖ）、又は容量比（ｖ／ｖ）で、約０．００１％～約１０％、約０．０１％～約５％、約０．０２％～約４．５％、約０．０３％～約４％、約０．０４％～約３．５％、約０．０５％～約３％、約０．０６％～約２．５％、約０．０７％～約２％、約０．０８％～約１．５％、約０．０９％～約１％、約０．１％～約０．９％の範囲である。

【０２１０】

いくつかの実施形態では、本発明の１つ以上の化合物の量は、１０ｇ、９．５ｇ、９．０ｇ、８．５ｇ、８．０ｇ、７．５ｇ、７．０ｇ、６．５ｇ、６．０ｇ、５．５ｇ、５．０ｇ、４．５ｇ、４．０ｇ、３．５ｇ、３．０ｇ、２．５ｇ、２．０ｇ、１．５ｇ、１．０ｇ、０．９５ｇ、０．９ｇ、０．８５ｇ、０．８ｇ、０．７５ｇ、０．７ｇ、０．６５ｇ、０．６ｇ、０．５５ｇ、０．５ｇ、０．４５ｇ、０．４ｇ、０．３５ｇ、０．３ｇ、０．２５ｇ、０．２ｇ、０．１５ｇ、０．１ｇ、０．０９ｇ、０．０８ｇ、０．０７ｇ、０．０６ｇ、０．０５ｇ、０．０４ｇ、０．０３ｇ、０．０２ｇ、０．０１ｇ、０．００９ｇ、０．００８ｇ、０．００７ｇ、０．００６ｇ、０．００５ｇ、０．００４ｇ、０．００３ｇ、０．００２ｇ、０．００１ｇ、０．０００９ｇ、０．０００８ｇ、０．０００７ｇ、０．０００６ｇ、０．０００５ｇ、０．０００４ｇ、０．０００３ｇ、０．０００２ｇ、又は０．０００１ｇ（又は上記の任意の２つの数によって定義される範囲の数、及びそれらの数を含む範囲の数）以下である。

【０２１１】

いくつかの実施形態では、本発明の１種以上の化合物の量は、０．０００１ｇ、０．０００２ｇ、０．０００３ｇ、０．０００４ｇ、０．０００５ｇ、０．０００６ｇ、０．０００７ｇ、０．０００８ｇ、０．０００９ｇ、０．００１ｇ、０．００１５ｇ、０．００２ｇ、０．００２５ｇ、０．００３ｇ、０．００３５ｇ、０．００４ｇ、０．００４５ｇ、０．００５ｇ、０．００５５ｇ、０．００６ｇ、０．００６５ｇ、０．００７ｇ、０．００７５ｇ、０．００８ｇ、０．００８５ｇ、０．００９ｇ、０．００９５ｇ、０．０１ｇ、０．０１５ｇ、０．０２ｇ、０．０２５ｇ、０．０３ｇ、０．０３５ｇ、０．０４ｇ、０．０４５ｇ、０．０５ｇ、０．０５５ｇ、０．０６ｇ、０．０６５ｇ、０．０７ｇ、０．０７５ｇ、０．０８ｇ、０．０８５ｇ、０．０９ｇ、０．０９５ｇ、０．１ｇ、０．１５ｇ、０．２ｇ、０．２５ｇ、０．３ｇ、０．３５ｇ、０．４ｇ、０．４５ｇ、０．５ｇ、０．５５ｇ、０．６ｇ、０．６５ｇ、０．７ｇ、０．７５ｇ、０．８ｇ、０．８５ｇ、０．９ｇ、０．９５ｇ、１ｇ、１．５ｇ、２ｇ、２．５ｇ、３ｇ、３．５ｇ、４ｇ、４．５ｇ、５ｇ、５．５ｇ、６ｇ、６．５ｇ、７ｇ、７．５ｇ、８ｇ、８．５ｇ、９ｇ、９．５ｇ、又は１０ｇ（又は上記の任意の２つの数によって定義される範囲の数、及びそれらの数を含む範囲の数）超である。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、本発明の１種以上の化合物の量は、０．０００１～１０ｇ、０．０００５～９ｇ、０．００１～８ｇ、０．００５～７ｇ、０．０１～６ｇ、０．０５～５ｇ、０．１～４ｇ、０．５～４ｇ、又は１～３ｇの範囲である。

【０２１３】

本発明による化合物は、幅広い用量範囲にわたって効果的である。例えば、成人ヒトの治療において、０．０１～１０００ｍｇ、０．５～１００ｍｇ、１～５０ｍｇ／日、及び５～４０ｍｇ／日の用量が、使用されてもよい用量の例である。例示的な用量は、１０～３０ｍｇ／日である。正確な投与量は、投与経路、化合物が投与される形態、治療される被検者、治療される被検者の体重、及び主治医の選好及び経験に依存するであろう。

【０２１４】

本発明の医薬組成物は、典型的には、本発明の活性成分（すなわち、本開示の化合物）、又は薬学的に許容されるその塩及び／若しくは配位化合物、並びに１種以上の薬学的に許

容される賦形剤、不活性固体希釈剤及び充填剤を含むがこれらに限定されないキャリア、希釈剤、滅菌水溶液及び種々の有機溶媒、浸透促進剤、可溶化剤、並びに補助剤を含有する。

【０２１５】

以下に、非限定的で例示的な医薬組成物及びその調製方法が記載される。

経口投与用の医薬組成物

【０２１６】

いくつかの実施形態では、本発明は、本発明の化合物、及び経口投与に好適な医薬賦形剤を含有する経口投与用の医薬組成物を提供する。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、本発明は、（ｉ）有効量の本発明の化合物と、場合により（ｉｉ）有効量の第２の薬剤と、（ｉｉｉ）経口投与に好適な医薬賦形剤と、を含有する、経口投与用の固体医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、組成物は、（ｉｖ）有効量の第３の薬剤、を更に含有する。

【０２１８】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口摂取に好適な液体医薬組成物であってもよい。経口投与に好適な本発明の医薬組成物は、カプセル、カシェ、又は錠剤などの別個の投与形態として存在し得る、あるいは、所定量の活性成分を、粉末として又は顆粒で、溶液で、又は水性若しくは非水性の液体、水中油型エマルション、若しくは油中水型液体エマルション中の懸濁液としてそれぞれ含有する、液体又はエアゾールスプレーとして存在し得る。このような投与形態は、薬剤師の方法のいずれかによって調製し得るが、全ての方法は、活性成分をキャリアと結合させる工程を含み、これは、１種以上の必要な成分を構成する。一般に、組成物は、活性成分を液体キャリア又は超微粒状固体キャリア又はその両方と均一かつ密接に混合し、次に、必要に応じて、生成物を所望の状態に形成することによって調製される。例えば、錠剤は、場合により１種以上の補助的成分を用いて圧縮又は成形することによって調製され得る。圧縮された錠剤は、好適な機械で、場合により、結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、及び／又は表面活性剤若しくは分散剤などであるがこれらに限定されない賦形剤と混合される粉末又は顆粒などの自由流動形態の活性成分を圧縮することによって、調製され得る。成形された錠剤は、好適な機械で、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を成形することによって作製され得る。

【０２１９】

本発明は、水がいくつかの化合物の分解を促進し得るため、活性成分を含む無水医薬組成物及び投与形態を更に包含する。例えば、貯蔵寿命又は経時的な配合物の安定性などの特性を決定するために、長期保存をシミュレーションする手段として、医薬分野においては水を添加（例えば、５％）してもよい。本発明の無水医薬組成物及び投与形態は、無水又は低水分含有成分及び低水分若しくは低湿度条件を使用して調製され得る。ラクトースを含有する本発明の医薬組成物及び投与形態は、製造、包装、及び／又は保存中に水分及び／又は湿度と実質的に接触することが予想される場合、無水にされ得る。無水医薬組成物は、その無水の性質が維持されるように調製及び保存されてもよい。したがって、無水組成物は、好適な配合キットに含まれ得るように、水への曝露を防止することが知られている材料を使用して包装されてもよい。好適な包装の例としては、気密封止された箔、プラスチック等、単位用量容器、ブリスターパック、及びストリップパックが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２２０】

活性成分は、従来の医薬配合技術に従って、医薬キャリアと均質混和物中で組み合わされ得る。キャリアは、投与に所望される製剤の形態に応じて、多種多様な形態をとり得る。経口投与形態用の組成物を調製する際、経口液体製剤（懸濁液、溶液、エリキシル剤など）又はエアゾールの場合では、例えば、水、グリコール、油、アルコール、香料添加剤、防腐剤、着色剤等の、通常の医薬培養液のいずれがキャリアとして使用され得る、又は経口固体製剤の場合の場合では、デンプン、糖、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑

剤、結合剤、及び崩壊剤などのキャリアが、いくつかの実施形態ではラクトースの使用を用いることなく使用され得る。例えば、好適なキャリアとしては、粉末、カプセル、及び錠剤が、固体経口製剤で挙げられる。所望であれば、錠剤は、標準的な水性又は非水性技術によってコーティングされ得る。

【０２２１】

医薬組成物及び投与形態での使用に好適な結合剤としては、トウモロコシデンプンと、ジャガイモデンプンと、又はその他のデンプンと、ゼラチンと、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、その他のアルギン酸塩、粉末トラガカント、グアーガム、セルロース及びその誘導体（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶セルロース、及びこれらの混合物などの天然及び合成ガムと、が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２２２】

本明細書に開示される医薬組成物及び投与形態で使用するのに好適な充填剤の例としては、タルク、炭酸カルシウム（例えば、顆粒又は粉末）、微結晶セルロース、粉末セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２２３】

崩壊剤は、水性環境に曝露された場合に崩壊する錠剤を提供するために、本発明の組成物に使用されてもよい。崩壊剤が多過ぎると、提供された錠剤が容器内で崩壊する場合がある。崩壊剤が少な過ぎると、崩壊が発生するには不十分な場合があり、したがって、投与形態からの活性成分（複数可）の放出速度及び放出範囲が変動する場合がある。したがって、本明細書に開示される化合物の投与形態を形成するためには、活性成分（複数可）の放出を有害に変化させないよう、多過ぎも少な過ぎもしない十分な量の崩壊剤が使用されてもよい。使用される崩壊剤の量は、配合物の種類及び投与様式ｉに基づいて変更されてもよく、当業者に容易に認識可能であってもよい。約０．５～約１５重量％の崩壊剤、又は約１～約５重量％の崩壊剤を医薬組成物中で使用してもよい。本発明の医薬組成物及び投与形態を形成するために使用し得る崩壊剤としては、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポラクリリンカリウム、グリコール酸ナトリウムデンプン、ジャガイモデンプン又はタピオカデンプン、その他のデンプン、アルファ化デンプン、その他のデンプン、粘土、その他のアルギン、その他のセルロース、ガム、又はこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２２４】

本発明の医薬組成物及び投与形態を形成するために使用し得る潤滑剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、その他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水素添加植物油（例えば、ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウレス酸エチル、寒天、又はこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。追加の潤滑剤としては、例えば、シロイド（ｓｙｌｏｉｄ）シリカゲル、合成シリカの凝固エアロゾール、又はこれらの混合物が挙げられる。潤滑剤は、場合により、医薬組成物の約１重量％未満の量で添加され得る。

【０２２５】

水性懸濁液及び／又はエリキシル剤が経口投与に所望される場合、その中の活性成分は、種々の甘味剤又は香料添加剤、着色物質又は染料と組み合わされてもよく、所望であれば、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、及びこれらの種々の組み合わせとして、このような希釈剤と共に薬剤を乳化及び／又は沈殿させてもよい。

【０２２６】

錠剤は、非コーティングされ得る、又は消化管における崩壊及び吸収を遅延させ、それによって、長期間にわたって持続的な作用を提供するために、周知の技術によってコーティングされ得る。例えば、モノステアリン酸グリセリン又はジステアリン酸グリセリンなどの時間遅延材料を用い得る。経口使用のための製剤はまた、活性成分が、不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはカオリンと混合される硬質ゼラチンカプセルとして、又は活性成分が、水若しくは油媒体、例えばピーナッツ油、流動パラフィン若しくはオリーブ油と混合される軟質ゼラチンカプセルとして、提示され得る。

【０２２７】

本発明の医薬組成物及び投与形態を形成するために使用し得る界面活性剤としては、親水性界面活性剤、親油性界面活性剤、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。すなわち、親水性界面活性剤の混合物を用いてもよく、親油性界面活性剤の混合物を用いてもよく、又は少なくとも１種の親水性界面活性剤と少なくとも１種の親油性界面活性剤との混合物を用いてもよい。

【０２２８】

好適な親水性界面活性剤は、一般に、少なくとも１０のＨＬＢ値を有してもよいが、好適な親油性界面活性剤は、一般に、約１０以下のＨＬＢ値を有してもよい。非イオン性両親媒性化合物の相対親水性及び疎水性を特徴付けるために使用される実験的パラメータは、親水性－親油性バランス（「ＨＬＢ」値）である。より低いＨＬＢ値を有する界面活性剤は、親油性又は疎水性がより高く、油中でより高い溶解度を有する一方で、より高いＨＬＢ値を有する界面活性剤は、より親水性であり、水溶液中でより高い溶解度を有する。

【０２２９】

親水性界面活性剤は、一般に、約１０超のＨＬＢ値を有する化合物であるもの、並びにＨＬＢスケールが一般に適用可能ではないアニオン性、カチオン性、又は双性イオン性化合物であるものと考えられる。同様に、親油性（すなわち疎水性）界面活性剤は、約１０以下のＨＬＢ値を有する化合物である。しかしながら、界面活性剤のＨＬＢ値は、工業用、医薬品用、及び化粧品用エマルションの配合を可能にするために一般的に使用されるおおざっぱな指針である。

【０２３０】

親水性界面活性剤は、イオン性又は非イオン性のいずれかであってよい。好適なイオン性界面活性剤としては、アルキルアンモニウム塩、フシジン酸塩、アミノ酸の脂肪酸誘導体、オリゴペプチド、及びポリペプチド；アミノ酸のグリセリド誘導体、オリゴペプチド、及びポリペプチド；レシチン及び水素添加レシチン；リゾレシチン及び水素添加リゾレシチン；リン脂質及びこれらの誘導体；リゾリン脂質及びその誘導体；カルニチン脂肪酸エステル塩；アルキル硫酸塩；脂肪酸塩；ドクサートナトリウム；アシル乳酸；モノ－及びジ－グリセリドのモノ－及びジ－アセチル化酒石酸エステル；サクシニル化モノ－及びジ－グリセリド；モノ－及びジ－グリセリドのクエン酸エステル；並びにこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２３１】

上記の群内で、イオン性界面活性剤としては、例として、レシチン、リゾレシチン、リン脂質、リゾリン脂質及びこれらの誘導体；カルニチン脂肪酸エステル塩；アルキル硫酸塩の塩；脂肪酸塩；ドクサートナトリウム；アシル乳酸；モノ－及びジ－グリセリドのモノ－及びジ－アセチル化酒石酸エステル；サクシニル化モノ－及びジ－グリセリド；モノ－及びジ－グリセリドのクエン酸エステル；並びにこれらの混合物が挙げられる。

【０２３２】

イオン性界面活性剤は、イオン化形態のレシチン、リゾレシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルグリセロール、リゾホスファチジン酸、リゾホスファチジルセリン、ＰＥＧ－ホスファチジルエタノールアミン、ＰＶＰ－ホスファチジルエタノールアミン、脂肪酸の乳酸エステル、ステアロイル－２－乳酸、ステアロイル乳酸、スクシニル化

モノグリセリド、モノ／ジグリセリドのモノ／ジアセチル化酒石酸エステル、モノ／ジグリセリドのクエン酸エステル、コリルサルコシン、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、オレイン酸、リシノール酸塩、リノール酸塩、リノレン酸、ステアリン酸塩、ラウリル硫酸ナトリウム、テラセシル硫酸、ドクサート、ラウロイルカルニチン、パルミトイルカルニチン、ミリストイルカルニチン、並びにこれらの塩及び混合物であり得る。

【０２３３】

親水性非イオン性界面活性剤としては、アルキルグルコシド；アルキルマルトシド；アルキルチオグルコシド；ラウリルマクロゴールグリセリド；ポリエチレングリコールアルキルエーテルなどのポリオキシアルキレンアルキルエーテル；ポリエチレングリコールアルキルフェノールなどのポリオキシアルキレンアルキルフェノール；ポリエチレングリコール脂肪酸モノエステル及びポリエチレングリコール脂肪酸ジエステルなどのポリオキシアルキレンアルキルフェノール脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールグリセロール脂肪酸エステル；ポリグリセロール脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステルなどのポリオキシアルキレンソルビタン脂肪酸エステル；グリセリド、植物油、硬化植物油、脂肪酸、及びステロールからなる群の少なくとも１つの員を有するポリオールの親水性エステル交換生成物；ポリオキシエチレンステロール、誘導体、及びこれらの類似体；ポリオキシエチル化ビタミン及びその誘導体；ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックコポリマー；及びこれらの混合物；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル及びトリグリセリド、植物油、及び水素添加植物油からなる群の少なくとも１つの員を有するポリオールの親水性エステル交換生成物を挙げても良いが、これらに限定されない。ポリオールは、グリセロール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトール、プロピレングリコール、ペンタエリスリトール、又は糖類であってもよい。

【０２３４】

その他の親水性非イオン性界面活性剤としては、限定するものではないが、ＰＥＧ－１０ラウリン酸、ＰＥＧ－１２ラウリン酸、ＰＥＧ－２０ラウリン酸、ＰＥＧ－３２ラウリン酸、ＰＥＧ－３２ジラウリン酸、ＰＥＧ－１２オレイン酸、ＰＥＧ－１５オレイン酸、ＰＥＧ－２０オレイン酸、ＰＥＧ－２０ジオレイン酸、ＰＥＧ－３２オレイン酸、ＰＥＧ－２００オレイン酸、ＰＥＧ－４００オレイン酸、ＰＥＧ－１５ステアリン酸、ＰＥＧ－３２ジステアリン酸、ＰＥＧ－４０ステアリン酸、ＰＥＧ－１００ステアリン酸、ＰＥＧ－２０ジラウリン酸、ＰＥＧ－２５グリセリルトリオレイン酸、ＰＥＧ－３２ジオレイン酸、ＰＥＧ－２０グリセリルラウリン酸、ＰＥＧ－３０グリセリルラウリン酸、ＰＥＧ－２０グリセリルステアリン酸、ＰＥＧ－２０グリセリルオレイン酸、ＰＥＧ－３０グリセリルオレイン酸、ＰＥＧ－３０グリセリルラウリン酸、ＰＥＧ－４０グリセリルラウリン酸、ＰＥＧ－４０パーム核油、ＰＥＧ－５０硬化ヒマシ油、ＰＥＧ－４０ヒマシ油、ＰＥＧ－３５ヒマシ油、ＰＥＧ－６０ヒマシ油、ＰＥＧ－４０硬化ヒマシ油、ＰＥＧ－６０硬化ヒマシ油、ＰＥＧ－６０トウモロコシ油、ＰＥＧ－６カプリン酸／カプリル酸グリセリド、ＰＥＧ－８カプリル／カプリル酸グリセリド、ポリグリセリル－１０ラウリン酸、ＰＥＧ－３０コレステロール、ＰＥＧ－２５フィトステロール、ＰＥＧ－３０大豆ステロール、ＰＥＧ－２０トリオレイン酸、ＰＥＧ－４０ソルビタンオレイン酸、ＰＥＧ－８０ソルビタンラウリン酸、ポリソルベート２０、ポリソルベート８０、ＰＯＥ－９ラウリルエーテル、ＰＯＥ－２３ラウリルエーテル、ＰＯＥ－１０オレイルエーテル、ＰＯＥ－２０オレイルエーテル、ＰＯＥ－２０ステアリルエーテル、トコフェリルＰＥＧ－１００コハク酸、ＰＥＧ－２４コレステロール、オレイン酸ポリグリセリル－１０、Ｔｗｅｅｎ４０、Ｔｗｅｅｎ　６０、スクロースモノステアリン酸、スクロースモノラウリン酸、スクロースモノパルミチン酸、ＰＥＧ１０－１００ノニルフェノール系、ＰＥＧ１５－１００オクチルフェノール系、及びポロキサマーが挙げられる。

【０２３５】

好適な親油性界面活性剤としては、単なる例として、脂肪族アルコール；グリセロール脂

肪酸エステル；アセチル化グリセロール脂肪酸エステル；低級アルコール脂肪酸エステル；プロピレングリコール脂肪酸エステル；ソルビタン脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル；ステロール及びステロール誘導体；ポリオキシエチル化ステロール及びステロール誘導体；ポリエチレングリコールアルキルエーテル；糖エステル；糖エーテル；モノ－及びジ－グリセリドの乳酸誘導体；グリセリド、植物油、硬化植物油、脂肪酸及びステロールからなる群の少なくとも１つの員を有するポリオールの疎水性エステル交換生成物；油溶性ビタミン／ビタミン誘導体；並びにこれらの混合物が挙げられる。この群内で、好ましい親油性界面活性剤としては、グリセロール脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、及びこれらの混合物が挙げられる、又は植物油、硬化植物油、及びトリグリセリドからなる群の少なくとも１つの員を有するポリオールの疎水性エステル交換生成物が挙げられる。

【０２３６】

一実施形態では、組成物は、本発明の化合物の良好な可溶化及び／又は溶解を確実にし、かつ本発明の化合物の沈殿を最小限に抑えるための可溶化剤を含んでもよい。これは、非経口使用用組成物、例えば、注入用組成物にとって特に重要であり得る。可溶化剤はまた、親水性薬物及び／又は界面活性剤などのその他の成分の溶解度を増加させるために、又は組成物を安定若しくは均質な溶液若しくは分散液として維持するために、追加されてもよい。

【０２３７】

好適な可溶化剤の例としては、以下の、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタンジオール及びこれらの異性体、グリセロール、ペンタエリスリトール、ソルビトール、マンニトール、トランスクトール、ジメチルイソソルビド、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びその他のセルロース誘導体、シクロデキストリン及びシクロデキストリン誘導体などの、アルコール並びにポリオール；テトラヒドロフルフリルアルコールＰＥＧエーテル（グリコフロール）又はメトキシＰＥＧなどの、約２００～約６０００の平均分子量を有するポリエチレングリコールのエーテル；２－ピロリドン、２－ピペリドン、ε－カプロラクタム、Ｎ－アルキルピロリドン、Ｎ－ヒドロキシアルキルピロリドン、Ｎ－アルキルピペリドン、Ｎ－アルキルカプロラクタム、ジメチルアセトアミド及びポリビニルピロリドンなどの、アミド及びその他の窒素含有化合物；プロピオン酸エチル、クエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリエチル、アセチルクエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、酪酸エチル、トリアセチン、プロピレングリコールモノアセタート、プロピレングリコールジアセタート、εカプロラクトン及びこれらの異性体、δ－バレロラクトン及びこれらの異性体、β－ブチロラクトン及びこれらの異性体などのエステル；並びにジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、Ｎ－メチルピロリドン、モノオクタノイン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、及び水などのその他の可溶化剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２３８】

可溶化剤の混合物もまた使用してもよい。例としては、トリアセチン、クエン酸トリエチル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ－ヒドロキシエチルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、エタノール、ポリエチレングリコール２００－１００、グリコフロール、トランスクトール、プロピレングリコール、及びジメチルイソソルビドが挙げられるが、これらに限定されない。特に好ましい可溶化剤としては、ソルビトール、グリセロール、トリアセチン、エチルアルコール、ＰＥＧ－４００、グリコフロール、及びプロピレングリコールが挙げられる。

【０２３９】

含まれ得る可溶化剤の量は、特に限定されない。所与の可溶化剤の量は、当業者によって容易に決定されてもよい、生物学的に許容可能な量に限定され得る。状況次第では、例え

ば、蒸留又は蒸発などの従来の技術を用いて被検者に組成物を提供する前に過剰な可溶化剤を除去して、薬物の濃度を最大化させるために、生物学的に許容可能な量を上回る可溶化剤の量を含むことが有利な場合がある。したがって、存在する場合、可溶化剤は、薬物とその他の賦形剤との組み合わせ重量に基づいて、１０重量％、２５重量％、５０重量％、１００重量％、又は最大約２００重量％＞の重量比であり得る。所望であれば、５％＞、２％＞、１％あるいはそれ未満などの、非常に少量の可溶化剤を使用することもできる。典型的には、可溶化剤は、約１重量％＞～約１００重量％、より典型的には約５重量％＞～約２５重量％＞の量で存在してもよい。

【０２４０】

組成物は、１種以上の薬学的に許容される添加剤及び賦形剤を更に含み得る。このような添加剤及び賦形剤としては、限定するものではないが、粘着性低下剤、消泡剤、緩衝剤、ポリマー、酸化防止剤、防腐剤、キレート化剤、粘度調節剤、等張化剤、風味剤、着色剤、着臭剤、乳白剤、懸濁化剤、結合剤、充填剤、可塑剤、潤滑剤、及びこれらの混合物が挙げられる。

【０２４１】

加えて、酸又は塩基は、処理を促進するため、安定性を向上させるため、又はその他の理由のために、組成物中に配合されてもよい。薬学的に許容される塩基の例としては、アミノ酸、アミノ酸エステル、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロカルサイト、水酸化アルミニウムマグネシウム、ジイソプロピルエチルアミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリイソプロパノールアミン、トリメチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（トリス）等が挙げられる。また、好適なのは、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンスルホン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキノスルホン酸、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、シュウ酸、パラ－ブロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿酸等の、薬学的に許容される酸の塩である塩基である。リン酸ナトリウム、リン酸二ナトリウム、及びリン酸二水素ナトリウムなどの多水素酸の塩も使用し得る。塩基が塩である場合、カチオンは、アンモニウム、アルカリ金属、アルカリ土類金属等の任意の便利かつ薬学的に許容されるカチオンであり得る。例としては、ナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウム、及びアンモニウムが挙げられてもよいが、これらに限定されない。

【０２４２】

好適な酸は、薬学的に許容される有機酸又は無機酸である。好適な無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硫酸、硝酸、ホウ酸、リン酸等が挙げられる。好適な有機酸の例としては、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンスルホン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキノスルホン酸、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、パラ－ブロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿酸等が挙げられる。

注入用医薬組成物

【０２４３】

いくつかの実施形態では、本発明は、本発明の化合物と、注入に好適な医薬賦形剤と、を含有する、注入用医薬組成物を提供する。組成物中の薬剤の成分及び量は、本明細書に記載される通りである。

【０２４４】

本発明の新規組成物が注入によって投与するために組み込まれてもよい形態としては、ゴ

マ油、トウモロコシ油、綿実油、若しくはピーナッツ油を含む、水性若しくは油性懸濁液、又はエマルション、並びにエリキシル剤、マンニトール、デキストロース、又は滅菌水溶液、及び類似の医薬溶剤が挙げられる。

【０２４５】

生理食塩水中の水溶液もまた、通常、注入に使用されている。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール等（及びこれらの好適な混合物）、シクロデキストリン誘導体、及び植物油も使用されてもよい。適切な流動性は、分散の場合に必要な粒径を維持するため、例えば、レシチンなどのコーティングを使用することによって、及び界面活性剤の使用によって、維持し得る。微生物の作用の予防は、種々の抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサール等によってもたらされ得る。

【０２４６】

滅菌注入可能溶液は、必要な量の本発明の化合物を、必要に応じて上記に列挙したような種々のその他の成分と共に適切な溶媒中に配合することによって調製され、続いて滅菌濾過される。一般に、分散液は、種々の滅菌された有効成分を、基本の分散培地及び上記で列挙したものからの必要とされるその他の成分を含有する繁殖不能容器内へと配合することによって、調整される。滅菌注入可能溶液の調製のための滅菌粉末の場合、特定の望ましい調製方法は、真空乾燥及び凍結乾燥技術であり、これは、活性成分の粉末と、その以前に滅菌濾過された溶液からの任意の追加の所望の成分と、をもたらす。

局部（例えば経皮）送達用の医薬組成物

【０２４７】

いくつかの実施形態では、本発明は、本発明の化合物と、経皮送達に好適な医薬賦形剤と、を含有する、経皮送達用医薬組成物を提供する。

【０２４８】

本発明の組成物は、ゲル、水溶性ゼリー、クリーム、ローション、懸濁液、発泡体、粉末、スラリー、軟膏、溶液、油、ペースト、坐剤、スプレー、エマルション、食塩水溶液、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）系溶液などの、局所投与又は局部投与に好適な固体、半固体、又は液体形態の製剤へと配合し得る。一般に、高密度のキャリアは、活性成分への長時間の曝露を伴う領域を提供することができる。対照的に、溶液配合物は、選択された領域への活性成分のより即時の曝露をもたらす場合がある。

【０２４９】

医薬組成物はまた、皮膚の角質層透過性バリアにわたって治療分子の浸透を増加させるか、又は送達を補助することを可能にする化合物である、好適な固体又はゲル相キャリア又は賦形剤を含んでもよい。局部用配合物の当該技術分野において訓練されている者に周知のこれらの浸透促進分子の多くが存在する。

【０２５０】

このようなキャリア及び賦形剤の例としては、保湿剤（例えば、尿素）、グリコール（例えば、プロピレングリコール）、アルコール（例えば、エタノール）、脂肪酸（例えば、オレイン酸）、界面活性剤（例えば、ミリスチン酸イソプロピル及びラウリル硫酸ナトリウム）、ピロリドン、モノラウリン酸グリセロール、スルホキシド、テルペン（例えば、メントール）、アミン、アミド、アルカン、アルカノール、水、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、及びポリエチレングリコールなどのポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２５１】

本発明の方法で使用するための別の例示的な配合物は、経皮送達デバイス（「パッチ」）を用いる。このような経皮パッチを使用して、本発明の化合物の連続的又は不連続的注入を、別の薬剤を用いて又は用いずに、制御された量で提供してもよい。

【０２５２】

医薬品を送達するための経皮パッチの構築及び使用は、当該技術分野において周知である。米国特許第５，０２３，２５２号、同第４，９９２，４４５号、及び同第５，００１，

１３９を参照のこと。このようなパッチは、連続的、パルス的、又は必要に応じて医薬品の送達のために構築されてもよい。

吸入用医薬組成物

【０２５３】

吸入又は吹送用組成物としては、薬学的に許容される水性若しくは有機溶媒、又はこれらの混合物中の溶液及び懸濁液、並びに粉末が挙げられる。液体又は固体組成物は、上記のような好適な薬学的に許容される賦形剤を含有してもよい。好ましくは、組成物は、局所的又は全身的効果のために、経口又は鼻呼吸経路によって投与される。好ましくは、薬学的に許容される溶媒中の組成物は、不活性ガスの使用によって噴霧されてもよい。霧化された溶液は、噴霧デバイスから直接吸入されてもよく、又は噴霧デバイスは、フェイスマスクテント若しくは断続的な正圧呼吸機に取り付けられてもよい。溶液、懸濁液、又は粉末組成物は、配合物を適切な方法で送達するデバイスから、好ましくは経口的又は鼻的に投与されてもよい。

その他の医薬組成物

【０２５４】

医薬組成物はまた、本明細書に記載される組成物、及び舌下、頬側、直腸、骨内、眼内、鼻孔内、硬膜外、又は鼻腔内投与に好適な１種以上の薬学的に許容される賦形剤から調製されてもよい。このような医薬組成物の調製は、当該技術分野において周知である。例えば、Ａｎｄｅｒｓｏｎ、Ｐｈｉｌｉｐ Ｏ．；Ｋｎｏｂｅｎ、Ｊａｍｅｓ Ｅ．；Ｔｒｏｕｔｍａｎ、Ｗｉｌｌｉａｍ Ｇ、ｅｄｓ．、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｄｒｕｇ Ｄａｔａ、Ｔｅｎｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ、ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ、２００２年；Ｐｒａｔｔ Ａｎｄ Ｔａｙｌｏｒ、ｅｄｓ．、Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ａｃｔｉｏｎ、Ｔｈｉｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ、Ｃｈｕｒｃｈｉｌｌ Ｌｉｖｉｎｇｓｔｏｎ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９９０年；Ｋａｔｚｕｎｇ、ｅｄ．、Ｂａｓｉｃ ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ、Ｎｉｎｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ、ＭｃＧｒａｗ Ｈｉｌｌ、２００３７ｙｂｇ；Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ、ｅｄｓ．Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ Ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ、Ｔｅｎｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ、ＭｃＧｒａｗ Ｈｉｌｌ、２００１年；Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、２０ｔｈ Ｅｄ．、Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ、２０００年；Ｍａｒｔｉｎｄａｌｅ、Ｔｈｅ Ｅｘｔｒａ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｏｅｉａ、Ｔｈｉｒｔｙ－Ｓｅｃｏｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ、Ｌｏｎｄｏｎ、１９９９年）を参照のこと。

【０２５５】

本発明の化合物又は医薬組成物の投与は、作用部位への化合物の送達を可能にする任意の方法によって行い得る。これらの方法としては、直腸投与、カテーテル若しくはステントによる局所送達を介した、又は吸入を介した、経口経路、十二指腸内経路、非経口注入（静脈内、動脈内、皮下、筋肉内、血管内、腹腔内又は注入を含む）、局部（例えば、経皮適用）が挙げられる。化合物はまた、脂肪内又は髄腔内に投与し得る。

【０２５６】

投与される化合物の量は、治療される被検者、障害又は状態の重症度、投与速度、化合物の配置、及び処方医師の裁量に依存する。しかしながら、有効用量は、摂取量を一回で又は分割して、１日当たり体重ｋｇあたり約０．００１～約１００ｍｇ、好ましくは１～約３５ｍｇ／ｋｇ／日の範囲である。７０ｋｇのヒトでは、これは、約０．０５～７ｇ／日、好ましくは約０．０５～約２．５ｇ／日である。場合によっては、上記範囲の下限未満の投与量レベルは適切以上であり得るが、その他の場合では、例えば、このようなより多い用量を、１日全体にわたって投与するために数回の少量の用量へと分割することによって、いずれかの有害な副作用を引き起こすことなく、依然としてより多い用量が使用されてもよい。

【０２５７】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、単回投与で投与される。

【０２５８】

典型的には、このような投与は、薬剤を迅速に導入するために注入、例えば静脈注入によって行われ得る。しかしながら、その他の経路が適切に使用されてもよい。本発明の化合物の単回用量もまた、急性状態の治療に使用されてもよい。

【０２５９】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、複数回投与される。投与は、１日当たり約１回、２回、３回、４回、５回、６回、又は６回を超えてもよい。投与は、約１ヶ月に１回、２週間毎に１回、１週間に１回、又は１日であってもよい。別の実施形態では、本発明の化合物及び別の薬剤は、１日当たり約１回～約６回、一緒に投与される。別の実施形態では、本発明の化合物及び薬剤の投与は、約７日未満継続する。更に別の実施形態では、投与は、約６、１０、１４、２８日、２ヶ月、６ヶ月、又は１年を超えて継続する。場合によっては、必要に応じて連続投与が達成され、維持される。

【０２６０】

本発明の化合物の投与は、必要な限り継続してもよい。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、１、２、３、４、５、６、７、１４、又は２８日を超えて投与される。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、２８、１４、７、６、５、４、３、２、又は１日未満で投与される。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、例えば、慢性効果の治療のために、進行中に長期にわたって投与される。

【０２６１】

本発明の化合物の有効量は、直腸内、頬側、鼻孔内、及び経皮経路を含む類似した効用を有する薬剤の許容される投与様式のうちのいずれかによって、動脈内注入、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局部的、又は吸入により、単回用量又は複数回用量のいずれかで投与されてもよい。

【０２６２】

本発明の組成物はまた、例えば、ステントなどの含浸若しくはコーティングされたデバイス、又は動脈挿入された円筒状ポリマーを介して送達されてもよい。このような投与方法は、例えば、バルーン血管形成術などの処置後の再狭窄の予防又は改善を助けることができる。理論に束縛されるものではないが、本発明の化合物は、再狭窄に寄与する動脈壁内の平滑筋細胞の遊走及び増殖を遅らせる又は阻害することができる。本発明の化合物は、例えば、ステントの壁体から、ステントのグラフトから、移植片から、又はステントのカバー若しくはシースからの局所送達によって投与されてもよい。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、マトリックスと混合される。このようなマトリックスは、ポリマーマトリックスであってもよく、化合物をステントに結合する役割を果たし得る。このような使用に好適なポリマーマトリックスとしては、例えば、ポリラクチド、ポリカプロラクトングリコリド、ポリオルトエステル、ポリ無水物、ポリアミノ酸、多糖類、ポリホスファゼン、ポリ（エーテル－エステル）コポリマー（例えば、ＰＥＯ－ＰＬＬＡ）などのラクトン系ポリエステル又はコポリエステル；ポリジメチルシロキサン、ポリ（エチレン－酢酸ビニル）、アクリレート系ポリマー又はコポリマー（例えば、ポリヒドロキシエチルメタクリル酸メチル、ポリビニルピロリドン）、ポリテトラフルオロエチレン及びセルロースエステルなどのフッ素化ポリマーが挙げられる。好適なマトリックスは、非分解性であってもよく、又は時間と共に分解して、化合物又は化合物を放出してもよい。本発明の化合物は、ディップコーティング／スピンコーティング、スプレーコーティング、ディップコーティング、及び／又はブラシコーティングなどの種々の方法によってステントの表面に適用してもよい。化合物を溶媒中に適用してもよく、溶媒を蒸発させて、ステント上に化合物の層を形成してもよい。あるいは、化合物は、ステント又はグラフトの本体、例えば、マイクロチャネル又は微細孔内に配置されてもよい。埋め込まれた場合、化合物はステントの本体から外に拡散して動脈壁と接触する。このようなステントは、このような微細孔又はマイクロチャネルを含有するように製造されたステントを好適な溶媒中で本発明の化合物の溶液へと浸漬させ、続いて溶媒を蒸発させることによって調製してもよい。

ステントの表面上の過剰な薬物は、追加の簡潔な溶媒洗浄を介して除去されてもよい。更にその他の実施形態では、本発明の化合物は、ステント又はグラフトに共有結合されてもよい。生体内で分解する共有結合性リンカーを使用して、本発明の化合物の放出をもたらしてもよい。エステル、アミド、又は無水物結合などの任意の生体不安定性結合を使用してもよい。本発明の化合物は、血管形成術中に使用されるバルーンから血管内に投与されてもよい。本発明の配合物の心膜及び外膜を介した化合物の血管外投与はまた、再狭窄を減少させるために行われても良い。

【０２６３】

説明されるように使用されてもよい種々のステントデバイスが、例えば、以下の参照文献に開示されており、これらの全ては参照により本明細書に組み込まれる。米国特許第５４５１２３３号、同第５０４０５４８号、同第５０６１２７３号、同第５４９６３４６号、同第５２９２３３１号、同第５６７４２７８号、同第３６５７７４４号、同第４７３９７６２号、同第５１９５９８４号、同第５２９２３３１号、同第５６７４２７８号、同第５８７９３８２号、同第６３４４０５３号。

【０２６４】

本発明の化合物は、用量で投与されてもよい。化合物の薬物動態学における被検者間変動に起因して、投与レジメンの個別化が最適な治療に必要であることが、当該技術分野において周知である。本発明の化合物の投与は、本開示に照らして日常的な実験によって見出すことができる。

【０２６５】

本発明の化合物が１種以上の薬剤を含む組成物中に投与され、薬剤は、本発明の化合物の単位用量形態よりも短い半減期を有し、本発明の化合物を適宜調整してもよい。

【０２６６】

対象となる医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、ピル、粉末、持続放出製剤、溶液、懸濁液として、経口投与に好適な形態であってもよい、又は無菌溶液、懸濁液若しくはエマルションとして非経口注入用に好適な形態であってもよい、又は軟膏若しくはクリームとして局部用投与に好適な形態であってもよく、又は座薬として直腸投与に好適な形態であってもよい。医薬組成物は、正確な用量の単回投与に好適な単位投与形態であってもよい。医薬組成物は、従来の医薬キャリア又は賦形剤、及び本発明による化合物を活性成分として含むだろう。加えて、それは、その他の薬又は医薬品、キャリア、補助剤等を含んでもよい。

【０２６７】

例示的な非経口投与形態としては、滅菌水溶液中の活性化合物の溶液又は懸濁液、例えば、水性プロピレングリコール又はデキストロース溶液が挙げられる。所望であれば、このような投与形態を好適に緩衝し得る。

使用方法

【０２６８】

本方法は、典型的には、治療有効量の本発明の化合物を被検者に投与することを含む。化合物の対象となる組み合わせの治療的に有効な量は、意図される用途（生体外又は生体内）、又は治療される被検者及び疾患状態、例えば、被検者の体重及び年齢、疾患状態の重症度、投与様式等によって異なってもよいが、これは、当業者によって容易に決定され得る。本用語はまた、標的細胞における特定の応答、例えば、標的タンパク質の増殖の低減又は活性の下方制御を誘導する用量にも適用される。特定の用量は、選択される特定の化合物、続く投与レジメン、それが、その他の化合物、投与のタイミング、投与される組織、及びそれが担持される物理的送達システムと組み合わせて投与されるかどうかにに応じて変動し得る。

【０２６９】

本明細書で使用する場合、用語「ＩＣ５０」とは、生物学的又は生化学的機能を阻害する阻害剤の最大半減阻害濃度を意味する。本定量的測定は、所与の生物学的プロセス（又はプロセスの構成要素、すなわち、酵素、細胞、細胞受容体、又は微生物）を半分まで阻害

するために、特定の阻害剤がどれだけ必要とされるかを示す。換言すれば、物質の最大半減（５０％）阻害濃度（ＩＣ）（５０％ＩＣ又はＩＣ５０）である。ＥＣ５０は、生体内で最大効果の５０％＞を得るために必要な血漿濃度を意味する。

【０２７０】

いくつかの実施形態では、対象方法は、生体外アッセイで確認されるように、ＩＣ５０値がほぼ所定値又は所定値未満であるＰＲＭＴ５阻害剤を利用する。いくつかの実施形態では、ＰＲＭＴ５阻害剤は、約１ｎＭ以下、２ｎＭ以下、５ｎＭ以下、７ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、２０ｎＭ以下、３０ｎＭ以下、４０ｎＭ以下、５０ｎＭ以下、６０ｎＭ以下、７０ｎＭ以下、８０ｎＭ以下、９０ｎＭ以下、１００ｎＭ以下、１２０ｎＭ以下、１４０ｎＭ以下、１５０ｎＭ以下、１６０ｎＭ以下、１７０ｎＭ以下、１８０ｎＭ以下、１９０ｎＭ以下、２００ｎＭ以下、２２５ｎＭ以下、２５０ｎＭ以下、２７５ｎＭ以下、３００ｎＭ以下、３２５ｎＭ以下、３５０ｎＭ以下、３７５ｎＭ以下、４００ｎＭ以下、４２５ｎＭ以下、４５０ｎＭ以下、４７５ｎＭ以下、５００ｎＭ以下、５５０ｎＭ以下、６００ｎＭ以下、６５０ｎＭ以下、７００ｎＭ以下、７５０ｎＭ以下、８００ｎＭ以下、８５０ｎＭ以下、９００ｎＭ以下、９５０ｎＭ以下、１μＭ以下、１．１μＭ以下、１．２μＭ以下、１．３μＭ以下、１．４μＭ以下、１．５μＭ以下、１．６μＭ以下、１．７μＭ以下、１．８μＭ以下、１．９μＭ以下、２μＭ以下、５μＭ以下、１０μＭ以下、１５μＭ以下、２０μＭ以下、２５μＭ以下、３０μＭ以下、４０μＭ以下、５０μＭ、６０μＭ、７０μＭ、８０μＭ、９０μＭ、１００μＭ、２００μＭ、３００μＭ、４００μＭ、又は５００μＭ以下（又は上記の任意の２つの数によって定義される範囲の数、及びそれらの数を含む範囲の数）のＩＣ５０値で、ＰＲＭＴ５ａを阻害する。

【０２７１】

いくつかの実施形態では、ＰＲＭＴ５阻害剤は、１つ、２つ、又は３つのその他のＰＲＭＴに対するそのＩＣ５０値よりも、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、１００、又は１０００倍（又は上記の任意の２つの数によって定義される範囲の数、及びそれらの数を含む範囲の数）低いＩＣ５０値で、ＰＲＭＴ５ａを選択的に阻害する。

【０２７２】

いくつかの実施形態では、ＰＲＭＴ５阻害剤は、約１ｎＭ、２ｎＭ、５ｎＭ、７ｎＭ、１０ｎＭ、２０ｎＭ、３０ｎＭ、４０ｎＭ、５０ｎＭ、６０ｎＭ、７０ｎＭ、８０ｎＭ、９０ｎＭ、１００ｎＭ、１２０ｎＭ、１４０ｎＭ、１５０ｎＭ、１６０ｎＭ、１７０ｎＭ、１８０ｎＭ、１９０ｎＭ、２００ｎＭ、２２５ｎＭ、２５０ｎＭ、２７５ｎＭ、３００ｎＭ、３２５ｎＭ、３５０ｎＭ、３７５ｎＭ、４００ｎＭ、４２５ｎＭ、４５０ｎＭ、４７５ｎＭ、５００ｎＭ、５５０ｎＭ、６００ｎＭ、６５０ｎＭ、７００ｎＭ、７５０ｎＭ、８００ｎＭ、８５０ｎＭ、９００ｎＭ、９５０ｎＭ、１μＭ、１．１μＭ、１．２μＭ、１．３μＭ、１．４μＭ、１．５μＭ、１．６μＭ、１．７μＭ、１．８μＭ、１．９μＭ、２μＭ、５μＭ、１０μＭ、１５μＭ、２０μＭ、２５μＭ、３０μＭ、４０μＭ、５０μＭ、６０μＭ、７０μＭ、８０μＭ、９０μＭ、１００μＭ、２００μＭ、３００μＭ、４００μＭ、又は５００μＭ（又は上記の任意の２つの数によって定義される範囲の数、及びそれらの数を含む範囲の数）未満のＩＣ５０値で、ＰＲＭＴ５ａを選択的に阻害し、当該ＩＣ５０値は、１つ、２つ、又は３つのその他のＰＲＭＴに対するそのＩＣ５０値よりも、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、１００、又は１０００倍（又は上記の任意の２つの数によって定義される範囲の数、及びそれらの数を含む範囲の数）低い。

【０２７３】

対象方法は、ＰＲＭＴ５に関連する疾患又は障害を治療するのに有用である。ＰＲＭＴ５の異常な活性又は発現レベルから直接又は間接的に生じるいずれかの疾患又は障害は、意図された疾患又は障害であり得る。

【０２７４】

本開示の化合物で治療されてもよいＰＲＭＴ５に関連する疾患又は疾患の例としては、紅

斑性狼瘡、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、Ｃ３糸球体症、ＡＮＣＡ関連血管炎、巣状分節性糸球体硬化症、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、筋萎縮性側索硬化症、再発性多発性軟骨炎、多発性筋炎、皮膚水疱病、気管支拡張症、肺高血圧症、嚢胞性線維症、肺線維症、移植器官又は組織；移植によってもたらされる移植片対宿主疾患、急性呼吸窮迫症候群；成人呼吸窮迫症候群、インフルエンザ；ＣＯＶＩＤ－１９（コロナウイルス疾患）；全身性エリテマトーデス；橋本甲状腺炎；リンパ球性甲状腺炎；多発性硬化症；重症筋無力症、ブドウ膜炎；後部ブドウ膜炎；ベーチェット病に関連するブドウ膜炎；ブドウ膜髄膜炎症候群；アレルギー性脳脊髄炎；慢性同種移植血管症；過剰増殖性皮膚疾患、アトピー性皮膚炎；骨膜炎；接触性皮膚炎；湿疹性皮膚炎；脂漏性皮膚炎；扁平苔癬；天疱瘡；水疱性類天疱瘡；表皮水疱症；じんま疹；血管性浮腫；血管炎；皮膚好酸球増多症；座瘡；円形脱毛症；角膜結膜炎；春季結膜炎；角膜炎；ヘルペス性角膜炎；角膜上皮ジストロフィー症；角膜白斑；眼天疱瘡；モレーン潰瘍；潰瘍性角膜炎；強膜炎；グレーブス眼症；Ｖｏｇｔ－Ｋｏｙａｎａｇｉ－Ｈａｒａｄａ症候群；多臓器肉芽腫性疾患；花粉アレルギー；可逆性閉塞性気道疾患；気管支喘息；アレルギー性喘息；内因性喘息；外因性喘息；粉塵喘息；慢性又は難治性喘息；遅発型喘息及び気道過敏症；気管支炎；胃潰瘍；虚血性腸疾患、壊死性大腸炎；熱傷に関連する腸病変；セリアック病；直腸炎；好酸球性胃腸炎、クローン病；潰瘍性大腸炎；虚血性疾患及び血栓症による血管損傷；アテローム性動脈硬化症；脂肪心；心筋炎；心筋梗塞；動脈硬化、大動脈炎症候群；ウイルス疾患による悪液質；血管血栓症；片頭痛；鼻炎；腎盂腎炎；ＩｇＡ誘発性腎症；グッドパスチャー症候群；溶血性尿毒症症候群；糖尿病性腎症；糸球体硬化症；糸球体腎炎；多発性筋肉炎；ギラン－バレ症候群；メニエール病；多発性神経炎；多発神経炎；単発神経炎；神経根症；甲状腺機能亢進；バセドウ病；甲状腺中毒症；赤芽球癆；再生不良性貧血；再生不良性貧血；特発性血小板減少性紫斑病；自己免疫性溶血性貧血；顆粒球減少症；悪性貧血；巨赤芽球性貧血；赤血球形成不全；骨粗しょう症；多臓器肉芽腫性疾患；肺線維症；特発性間質性肺炎；皮膚筋炎；尋常性白斑；尋常性魚鱗癬；光線過敏性；結節性多発性動脈炎；ハンチントン舞踏病；シドナム舞踏病；心筋症；ウェゲネル肉芽腫症；シェーグレン症候群；脂肪過多症；好酸球性筋膜炎；歯肉、歯根膜、歯槽骨、歯のセメント質の病変；男性型脱毛症又は老人性脱毛症；筋ジストロフィー症；膿皮症；セザリー症候群；慢性副腎不全；アジソン病；保存の際に発生する臓器の虚血性再潅流傷害；内毒素ショック；偽膜性大腸炎；薬物及び放射線により引き起こされる大腸炎；虚血性急性腎不全；慢性腎不全；炎症性肺損傷；肺気腫；白内障；鉄血症；色素性網膜炎、硝子体瘢痕；炎症性眼疾患；角膜アルカリ熱傷；紅斑性皮膚炎；水疱性皮膚炎；歯肉炎；歯周炎；敗血症；膵臓炎；自己免疫性肝炎；高山病；原発性胆汁性肝硬変；硬化性胆管炎；部分的肝切除；急性肝壊死；肝硬変；アルコール性肝硬変；肝不全；劇症肝炎；遅発性肝不全；「慢性疾患が急性増悪した」肝不全；Ｉ型及びＩＩ型糖尿病が挙げられる。

【０２７５】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、炎症性及び過剰増殖性皮膚疾患、又は免疫学的に媒介される疾患の皮膚発現である。

【０２７６】

更に別の実施形態では、疾患又は障害は、Ｉ型又はＩＩ型糖尿病である。

【０２７７】

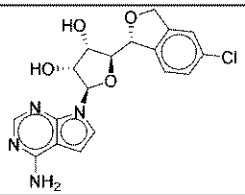
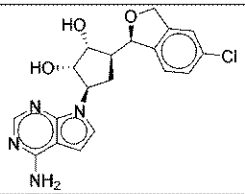
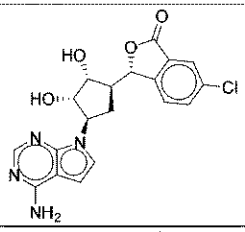
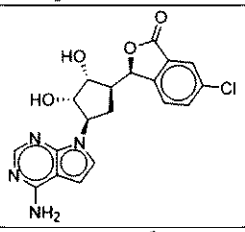
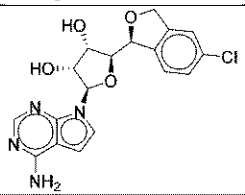
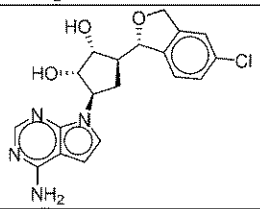
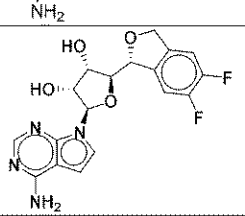
以前として更なる実施形態では、疾患又は障害は、移植された器官又は組織の拒絶；移植によってもたらされる移植片対宿主疾患；多発性硬化症、重症筋無力症；花粉アレルギー；Ｉ型糖尿病；乾癬の予防；クローン病；潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群；成人呼吸窮迫症候群；インフルエンザ；ＣＯＶＩＤ－１９（コロナウイルス疾患）；リウマチ熱を含む感染後自己免疫疾患、及び感染後糸球体腎炎のうちの１つ以上である。

【０２７８】

以前として更なる実施形態では、疾患又は障害は、インフルエンザ、ＣＯＶＩＤ－１９（コロナウイルス疾患）；潰瘍性大腸炎、多発性硬化症、移植拒絶、急性呼吸窮迫症候群又は成人呼吸窮迫症候群のうちの１つである。

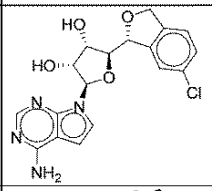
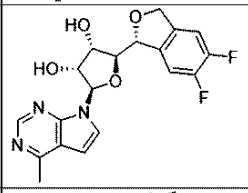
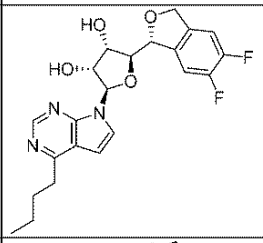
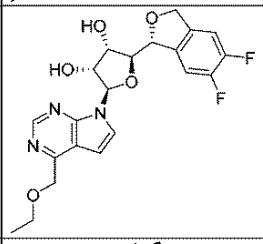
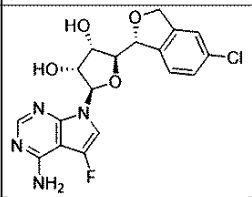
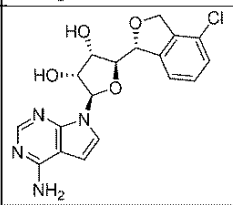
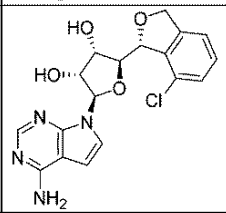
【０２７９】
以下に提供される実施例及び製剤は、本発明の化合物及びこのような化合物の調製方法を更に示す及び例示する。本発明の範囲は、以下の実施例及び製剤の範囲によって決して限定されないことを理解されたい。以下の実施例では、別途注記のない限り、単一のキラル中心を有する分子は、ラセミ混合物として存在する。別途注記のない限り、２つ以上のキラル中心を有するこれらの分子は、ジアステレオ異性体のラセミ混合物として存在する。単一の鏡像異性体／ジアステレオ異性体は、当業者に周知の方法によって得てもよい。
【０２８０】
本開示の化合物は、例えば、表Ａで同定された化合物を含む。
【表１－１】

表Ａ

実施例	構造体	MW	化学名
1A		388.81	(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)－5－クロロ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－イル)テトラヒドロフラン－3,4－ジオール
2A		386.83	(1R,2S,3R,5S)－3－(4－アミノ－7H－ピロロ[2,3－d]ピリミジン－7－イル)－5－((R)－5－クロロ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－イル)シクロペンタン－1,2－ジオール
3A		400.82	(S)－3－((1S,2R,3S,4R)－4－(4－アミノ－7H－ピロロ[2,3－d]ピリミジン－7－イル)－2,3－ジヒドロキシシクロペンチル)－6－クロロイソベンゾフラン－1(3H)－オン
3B		400.82	(R)－3－((1S,2R,3S,4R)－4－(4－アミノ－6H－7l4－ピロロ[2,3－d]ピリミジン－7－イル)－2,3－ジヒドロキシシクロペンチル)－6－クロロイソベンゾフラン－1(3H)－オン
1B		388.81	(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)－5－クロロ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－イル)テトラヒドロフラン－3,4－ジオール
2B		386.83	(1R,2S,3R,5S)－3－(4－アミノ－7H－ピロロ[2,3－d]ピリミジン－7－イル)－5－((S)－5－クロロ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－イル)シクロペンタン－1,2－ジオール
4		390.34	(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)－5,6－ジフルオロ－1,3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－イル)テトラヒドロフラン－3,4－ジオール

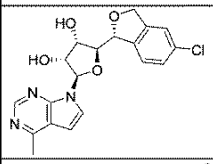
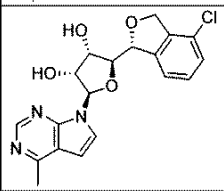
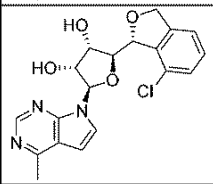
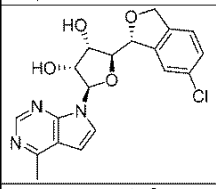
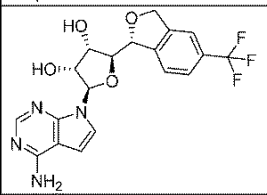
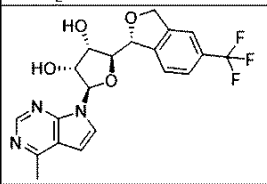
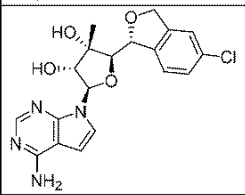
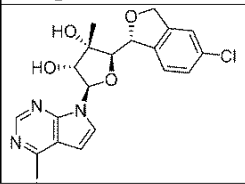
【表１－２】

（表Ａの続き）

実施例	構造体	MW	化学名
5		388．8	（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）－6－クロロ－1，3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール
6		389．3588	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－5，6－ジフルオロ－1，3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－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
7		431．4398	（2R，3R，4S，5S）－2－（4－ブチル－7H－ピロロ[2，3－d]ピリミジン－7－イル）－5－（（R）－5，6－ジフルオロ－1，3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール
8		433．4118	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－5，6－ジフルオロ－1，3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－イル）－5－（4－エトキシメチル－7H－ピロロ[2，3－d]ピリミジン－7－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール
9		406．7984	（2R，3R，4S，5S）－2－（4－アミノ－5－フルオロ－7H－ピロロ[2，3－d]ピリミジン－7－イル）－5－（（R）－5－クロロ－1，3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール
10		388．808	（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）－4－クロロ－1，3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール
11		388．808	（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）－7－クロロ－1，3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール

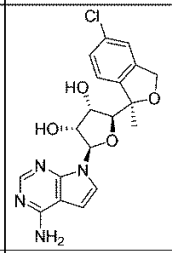
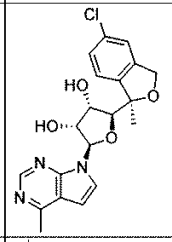
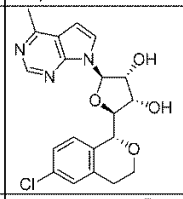
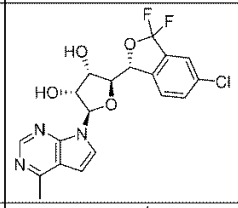
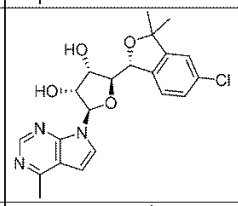
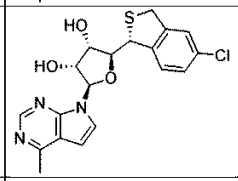
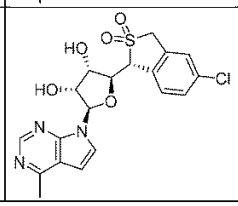
【表１－３】

（表Ａの続き）

実施例	構造体	MW	化学名
12		387．82	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－5－クロロ－1，3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－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
13		387．82	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－4－クロロ－1，3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－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
14		387．82	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－7－クロロ－1，3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－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
15		387．82	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－6－クロロ－1，3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－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
16		422．3642	（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）－5－トリフルオロメチル－1，3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール
17		421．3762	（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）－5－トリフルオロメチル－1，3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール
18		402．835	（2R，3S，4R，5R）－5－（4－アミノ－7H－ピロロ［2，3－d］ピリミジン－7－イル）－2－（（R）－5－クロロ－1，3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－イル）－3－メチルテトラヒドロフラン－3，4－ジオール
19		401．847	（2R，3S，4R，5R）－2－（（R）－5－クロロ－1，3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－イル）－3－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

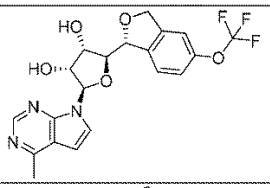
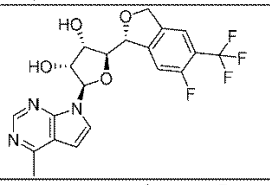
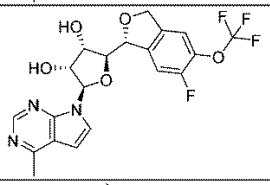
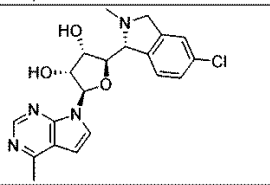
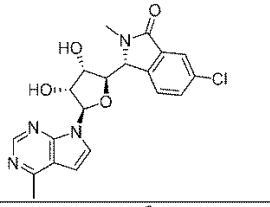
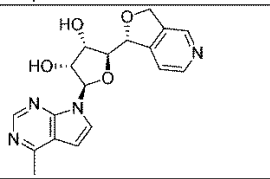
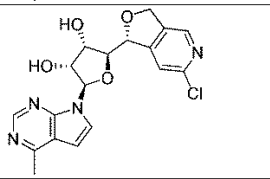
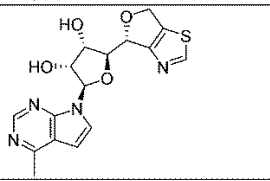
【表１－４】

（表Ａの続き）

実施例	構造体	MW	化学名
20		402．835	(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)－5－クロロ－1－メチル－1，3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－イル)テトラヒドロフラン－3，4－ジオール
21		401．847	(2S，3S，4R，5R)－2－((R)－5－クロロ－1－メチル－1，3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－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
22		401．847	(2S，3S，4R，5R)－2－((R)－6－クロロイソクロマン－1－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
23		423．8008	(2S，3S，4R，5R)－2－((R)－5－クロロ－3，3－ジフルオロ－1，3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－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
24		415．874	(2S，3S，4R，5R)－2－((R)－5－クロロ－3，3－ジメチル－1，3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－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
25		403．881	(2S，3S，4R，5R)－2－((R)－5－クロロ－1，3－ジヒドロベンゾ[c]チオフェン－1－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
26		435．879	(R)－5－クロロ－1－((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)－1，3－ジヒドロベンゾ[c]チオフェン2，2－ジオキシド

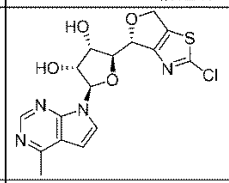
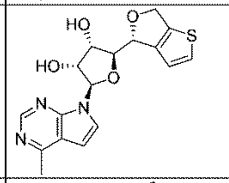
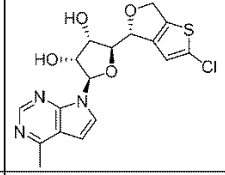
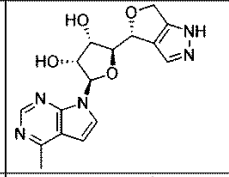
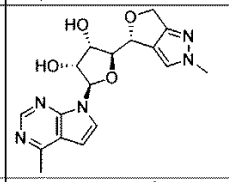
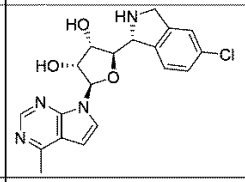
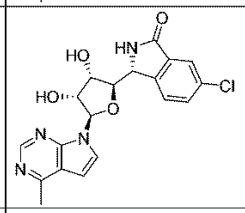
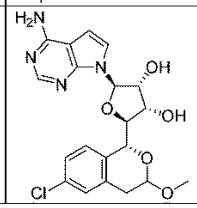
【表１－５】

（表Ａの続き）

実施例	構造体	MW	化学名
27		437．3752	（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）－5－トリフルオロメトキシ－1，3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール
28		439．3666	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－6－フルオロ－5－トリフルオロメチル－1，3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－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
29		455．3656	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－6－フルオロ－5－トリフルオロメトキシ－1，3－ジヒドロイソベンゾフラン－1－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
30		400．863	（2R，3S，4R，5R）－2－（（R）－5－クロロ－2－メチルイソインドリン－1－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
31		414．846	（R）－6－クロロ－3－（（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）－2－メチルイソインドリン－1－オン
32		354．366	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－1，3－ジヒドロフロ[3，4－c]ピリジン－1－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
33		388．808	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－6－クロロ－1，3－ジヒドロフロ[3，4－c]ピリジン－1－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
34		360．388	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－4，6－ジヒドロフロ[3，4－d]チアゾール－4－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

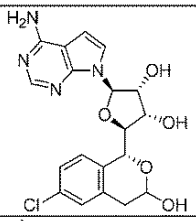
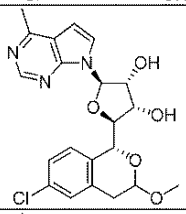
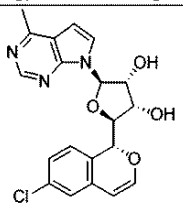
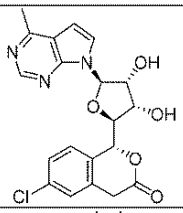
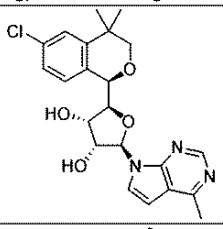
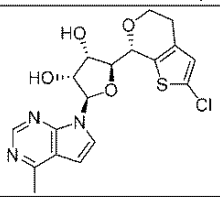
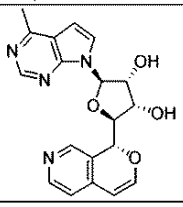
【表１－６】

（表Ａの続き）

実施例	構造体	MW	化学名
35		394．83	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－2－クロロ－4，6－ジヒドロフロ［3，4－d］チアゾール－4－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
36		359．4	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－4，6－ジヒドロチエノ［2，3－c］フラン－4－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
37		393．842	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－2－クロロ－4，6－ジヒドロチエノ［2，3－c］フラン－4－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
38		343．343	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－4，6－ジヒドロ－1H－フロ［3，4－c］ピラゾール－4－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
39		357．37	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－2－メチル－2，6－ジヒドロ－4H－フロ［3，4－c］ピラゾール－4－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
40		386．84	（2R，3S，4R，5R）－2－（（R）－5－クロロイソインドリン－1－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
41		400．82	（R）－6－クロロ－3－（（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）イソインドリン－1－オン
42		432．86	（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－（（1R）－6－クロロ－3－メトキシイソクロマン－1－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール

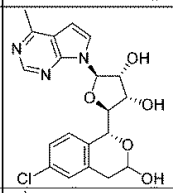
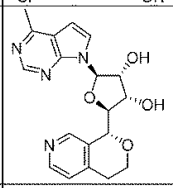
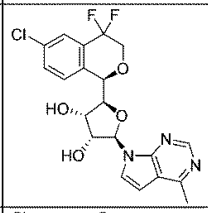
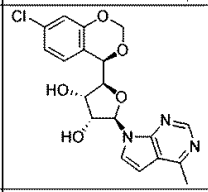
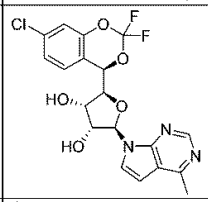
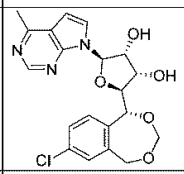
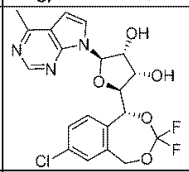
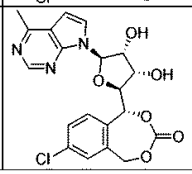
【表１－７】

（表Ａの続き）

実施例	構造体	MW	化学名
43		418．83	（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－（（1R）－6－クロロ－3－ヒドロキシイソクロマン－1－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール
44		431．87	（2S，3S，4R，5R）－2－（（1R）－6－クロロ－3－メトキシイソクロマン－1－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
45		399．83	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－6－クロロ－1H－イソクロマン－1－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
46		415．83	（R）－6－クロロ－1－（（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）イソクロマン－3－オン
47		429．90	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－6－クロロ－4，4－ジメチルイソクロマン－1－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
48		407．87	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－2－クロロ－4，7－ジヒドロ－5H－チエノ［2，3－c］ピラン－7－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
49		366．38	（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）－1H－ピラノ［3，4－c］ピリジン－1－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール

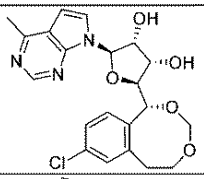
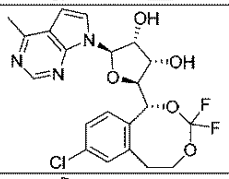
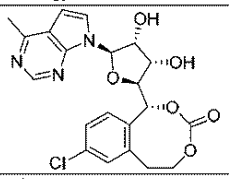
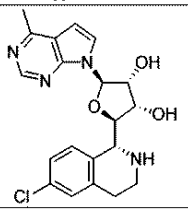
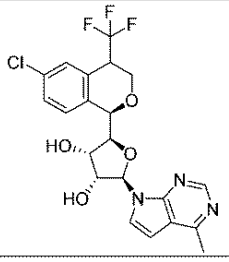
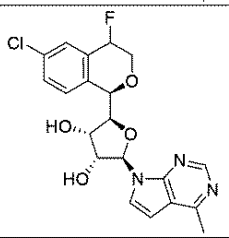
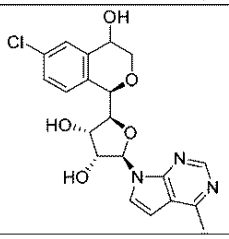
【表１－８】

（表Ａの続き）

実施例	構造体	MW	化学名
50		417．85	（2S，3S，4R，5R）－2－（（1R）－6－クロロ－3－ヒドロキシイソクロマン－1－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
51		368．39	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－3，4－ジヒドロ－1－ピラノ[3，4－c]ピリジン－1－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
52		437．83	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－6－クロロ－4，4－ジフルオロイソクロマン－1－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
53		403．82	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－7－クロロ－4H－ベンゾ[d][1，3]ジオキシン－4－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
54		439．80	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－7－クロロ－2，2－ジフルオロ－4H－ベンゾ[d][1，3]ジオキシン－4－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
55		417．85	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－7－クロロ－1，5－ジヒドロベンゾ[e][1，3]ジオキセピン－1－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
56		453．83	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－7－クロロ－3，3－ジフルオロ－1，5－ジヒドロベンゾ[e][1，3]ジオキセピン－1－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
57		431．83	（R）－7－クロロ－1－（（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）－1，5－ジヒドロベンゾ[e][1，3]ジオキセピン－3－オン

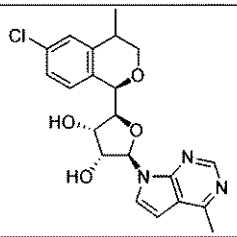
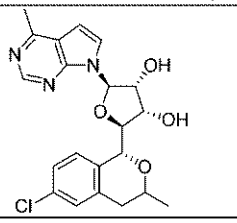
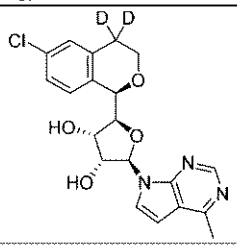
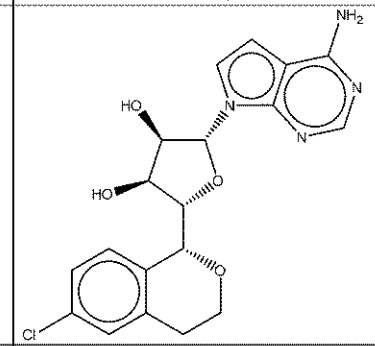
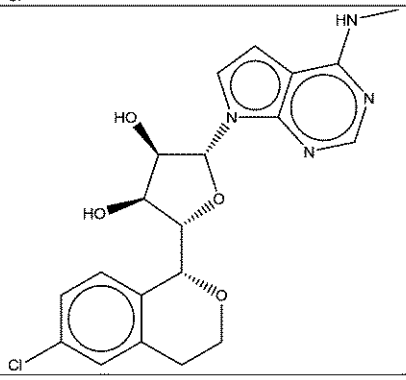
【表１－９】

（表Ａの続き）

実施例	構造体	MW	化学名
58		431．87	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－8－クロロ－5，6－ジヒドロ－1H－ベンゾ［e］［1，3］ジオキソシン－1－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
59		467．85	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－8－クロロ－3，3－ジフルオロ－5，6－ジヒドロ－1H－ベンゾ［e］［1，3］ジオキソシン－1－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
60		445．86	（R）－8－クロロ－1－（（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）－5，6－ジヒドロ－1H－ベンゾ［e］［1，3］ジオキソシン－3－オン
61		400．86	（2R，3S，4R，5R）－2－（（R）－6－クロロ－1，2，3，4－テトラヒドロイソキノリン－1－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
62		469．85	（2S，3S，4R，5R）－2－（（1R）－6－クロロ－4－（トリフルオロメチル）イソクロマン－1－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
63		419．84	（2S，3S，4R，5R）－2－（（1R）－6－クロロ－4－フルオロイソクロマン－1－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
64		417．85	（2S，3S，4R，5R）－2－（（1R）－6－クロロ－4－ヒドロキシイソクロマン－1－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

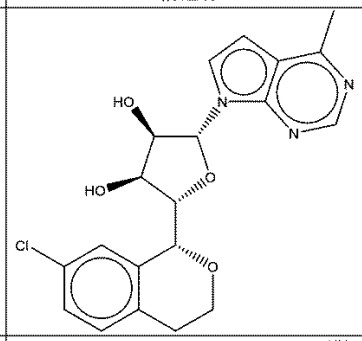
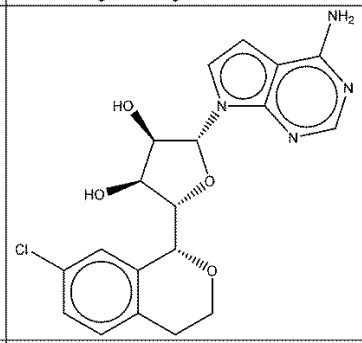
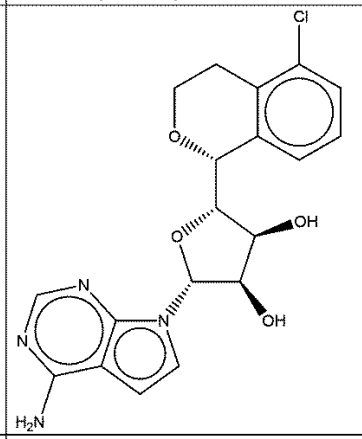
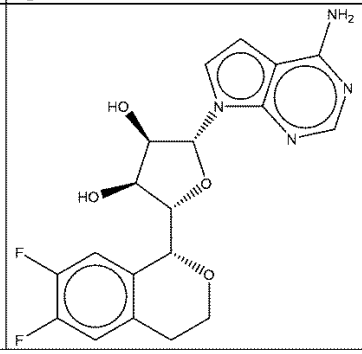
【表１－１０】

（表Ａの続き）

実施例	構造体	MW	化学名
65		415．87	（2S，3S，4R，5R）－2－（（1R）－6－クロロ－4－メチルイソクロマン－1－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
66		415．87	（2S，3S，4R，5R）－2－（（1R）－6－クロロ－3－メチルイソクロマン－1－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
67		403．86	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－6－クロロイソクロマン－1－イル－4，4－d2）－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
68		402．84	（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）－6－クロロイソクロマン－1－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール
69		416．86	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－6－クロロイソクロマン－1－イル）－5－（4－メチルアミノ）－7H－ピロロ［2，3－d］ピリミジン－7－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール

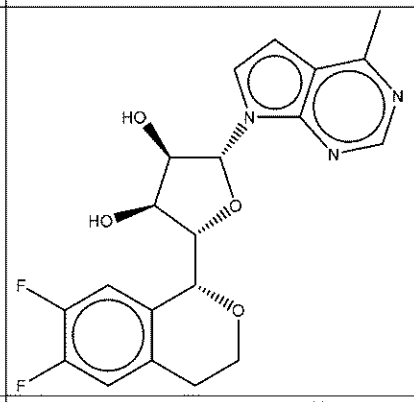
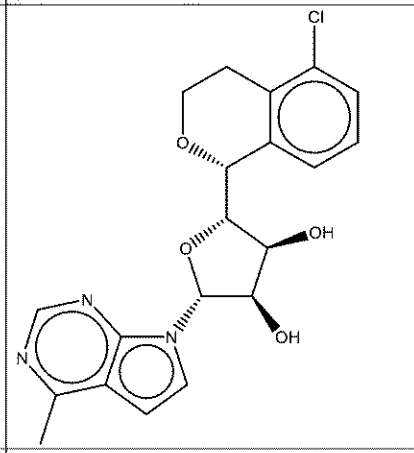
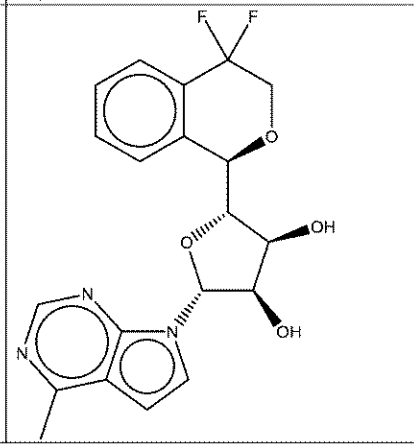
【表１－１１】

（表Ａの続き）

実施例	構造体	MW	化学名
70		401．85	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－7－クロロイソクロマン－1－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
71		402．84	（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）－7－クロロイソクロマン－1－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール
72		402．84	（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）－5－クロロイソクロマン－1－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール
73		404．37	（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）－6，7－ジフルオロイソクロマン－1－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール

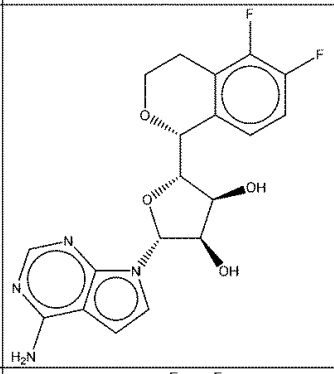
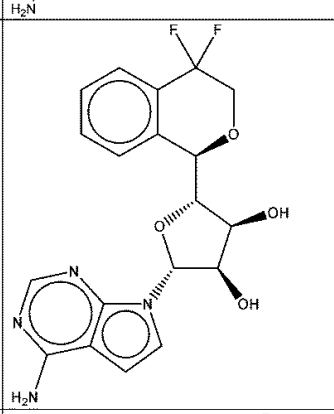
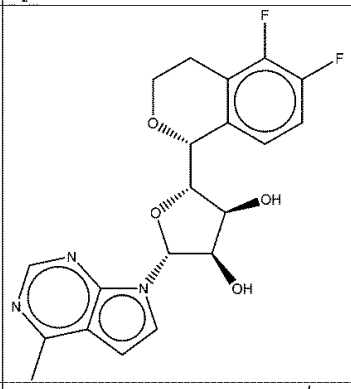
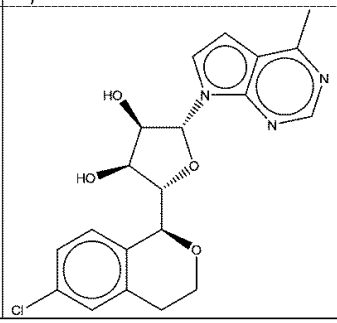
【表１－１２】

（表Ａの続き）

実施例	構造体	MW	化学名
74		403．39	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－6，7－ジフルオロイソクロマン－1－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
75		401．85	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－5－クロロイソクロマン－1－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
76		403．39	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－4，4－ジフルオロイソクロマン－1－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

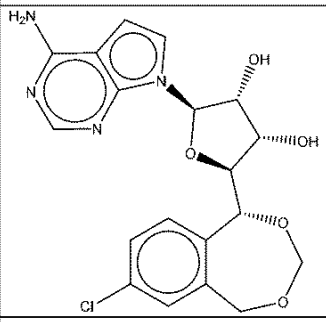
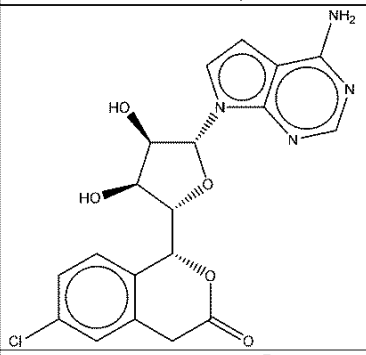
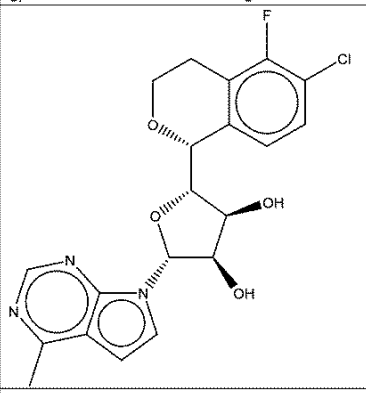
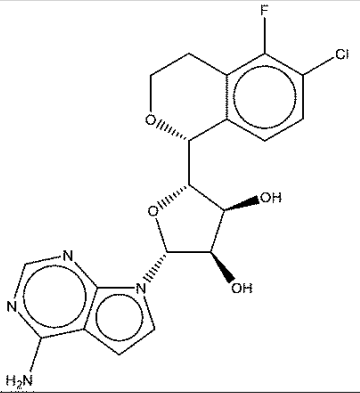
【表１－１３】

（表Ａの続き）

実施例	構造体	MW	化学名
77		404．37	（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）－5，6－ジフルオロイソクロマン－1－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール
78		404．37	（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）－4，4－ジフルオロイソクロマン－1－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール
79		403．39	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－5，6－ジフルオロイソクロマン－1－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
80		401．85	（2S，3S，4R，5R）－2－（（S）－6－クロロイソクロマン－1－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

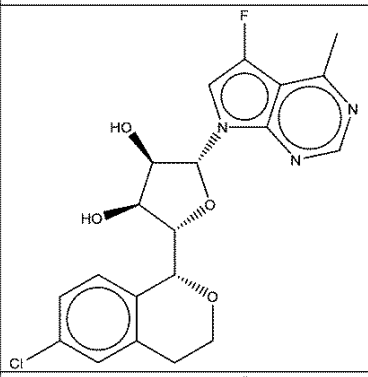
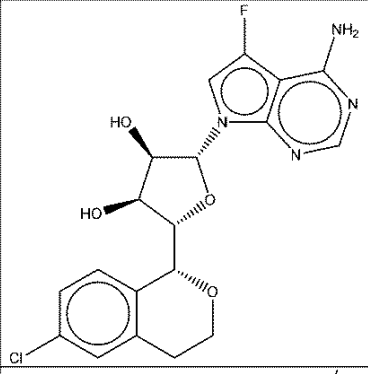
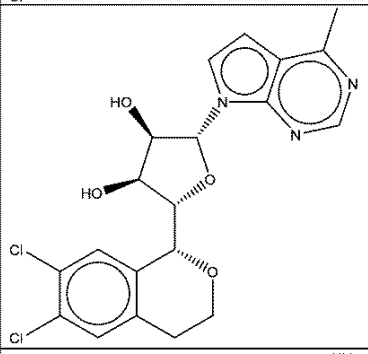
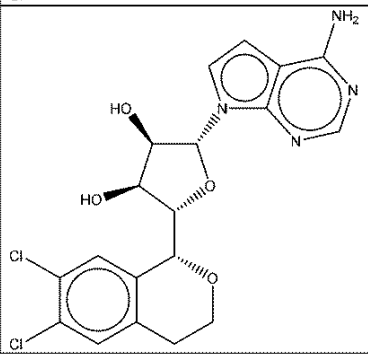
【表１－１４】

（表Ａの続き）

実施例	構造体	MW	化学名
81		418．83	（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）－7－クロロ－1，5－ジヒドロベンゾ［e］［1，3］ジオキセピン－1－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール
82		416．82	（R）－1－（（2S，3S，4R，5R）－5－（4－アミノ－7H－ピロロ［2，3－d］ピリミジン－7－イル）－3，4－ジヒドロキシテトラヒドロフラン－2－イル）－6－クロロイソクロマン－3－オン
83		419．84	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－6－クロロ－5－フルオロイソクロマン－1－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
84		420．83	（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）－6－クロロ－5－クロロイソクロマン－1－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール

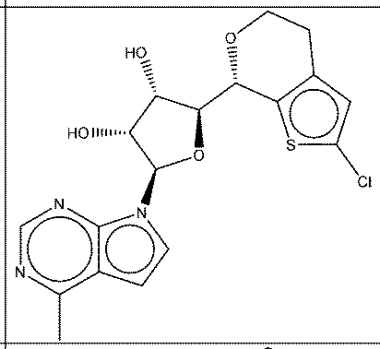
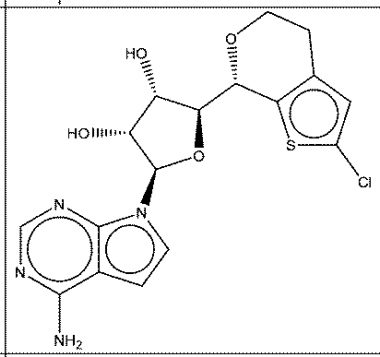
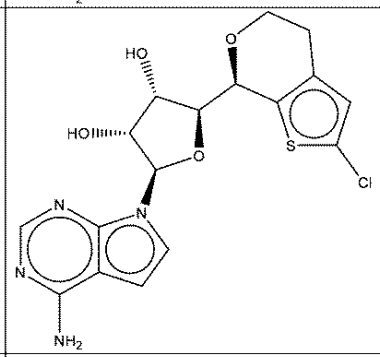
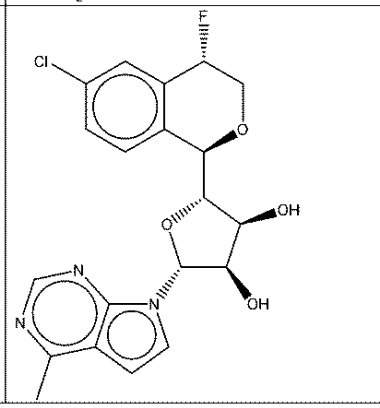
【表１－１５】

（表Ａの続き）

実施例	構造体	MW	化学名
85		419．84	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－6－クロロイソクロマン－1－イル）－5－（5－フルオロ－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
86		420．83	（2R，3R，4S，5S）－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）－6－クロロイソクロマン－1－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール
87		436．29	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－6，7－ジクロロイソクロマン－1－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
88		437．28	（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）－6，7－ジクロロイソクロマン－1－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール

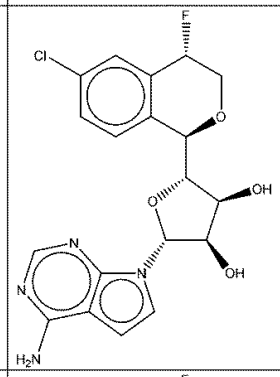
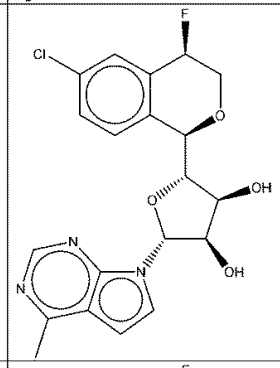
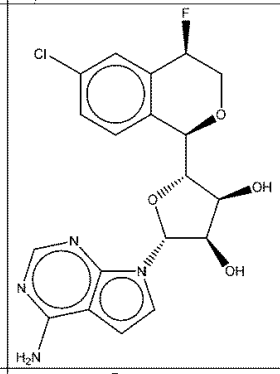
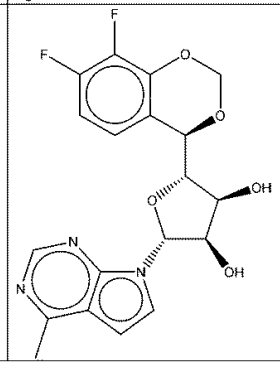
【表１－１６】

（表Ａの続き）

実施例	構造体	MW	化学名
89		408．88	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－2－クロロ－4，7－ジヒドロ－5H－チエノ[2，3－c]ピラン－7－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
90		409．87	（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）－2－クロロ－4，7ジヒドロ－5H－チエノ[2，3－c]ピラン－7－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール
91		409．87	（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）－2－クロロ－4，7ジヒドロ－5H－チエノ[2，3－c]ピラン－7－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール
92		419．84	（2S，3S，4R，5R）－2－（（1R，4S）－6－クロロ－4－フルオロイソクロマン－1－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

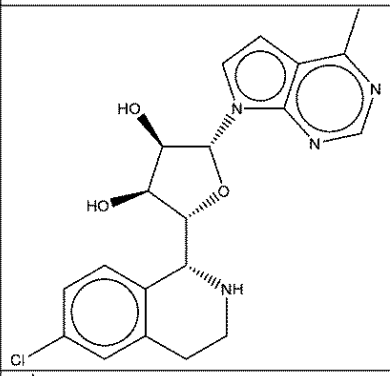
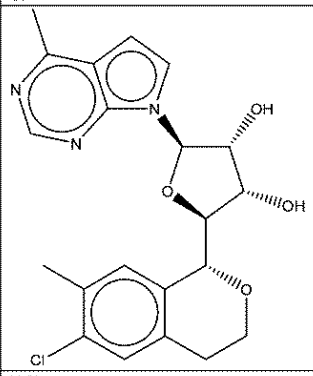
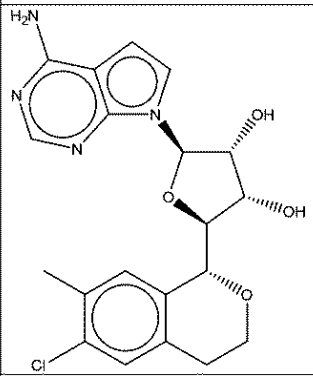
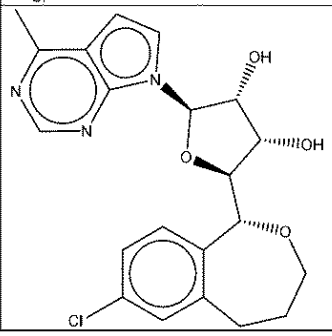
【表１－１７】

（表Ａの続き）

実施例	構造体	MW	化学名
93		420．83	（2R，3R，4S，5S）－2－（4－アミノピロロ［2，3－d］ピリミジン－7－イル）－5－（（1R，4S）－6－クロロ－4－フルオロ－イソクロマン－1－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール
94		419．84	（2R，3R，4S，5S）－2－（4－メチルピロロ［2，3－d］ピリミジン－7－イル）－5－（（1R，4R）－6－クロロ－4－フルオロ－イソクロマン－1－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール
95		420．83	（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－（（1R，4R）－6－クロロ－4－フルオロイソクロマン－1－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール
97		405．36	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－7，8－ジフルオロ－4H－ベンゾ［d］［1，3］ジオキシン－4－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

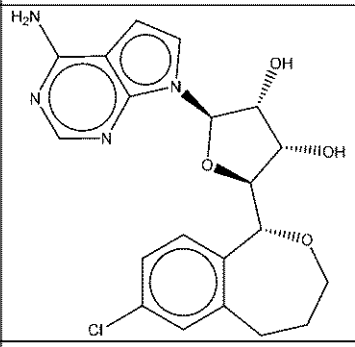
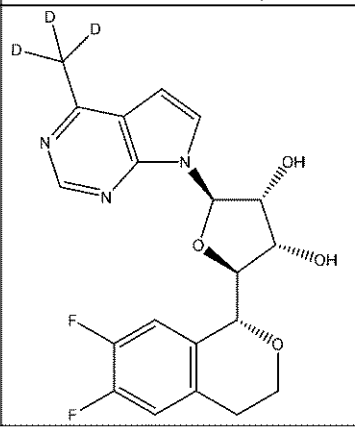
【表１－１８】

（表Ａの続き）

実施例	構造体	MW	化学名
98		400.86	(2R, 3S, 4R, 5R)－2－[(1R)－6－クロロ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル]－5－(4－メチルピロロ[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
99		415.87	(2S, 3S, 4R, 5R)－2－((R)－6－クロロ－7－メチルイソクロマン－1－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
100		416.86	(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)－6－クロロ－7－メチルイソクロマン－1－イル)テトラヒドロフラン－3, 4－ジオール
101		415.87	(2S, 3S, 4R, 5R)－2－((R)－7－クロロ－1, 3, 4, 5－テトラヒドロベンゾ[c]オキセピン－1－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

【表１－１９】

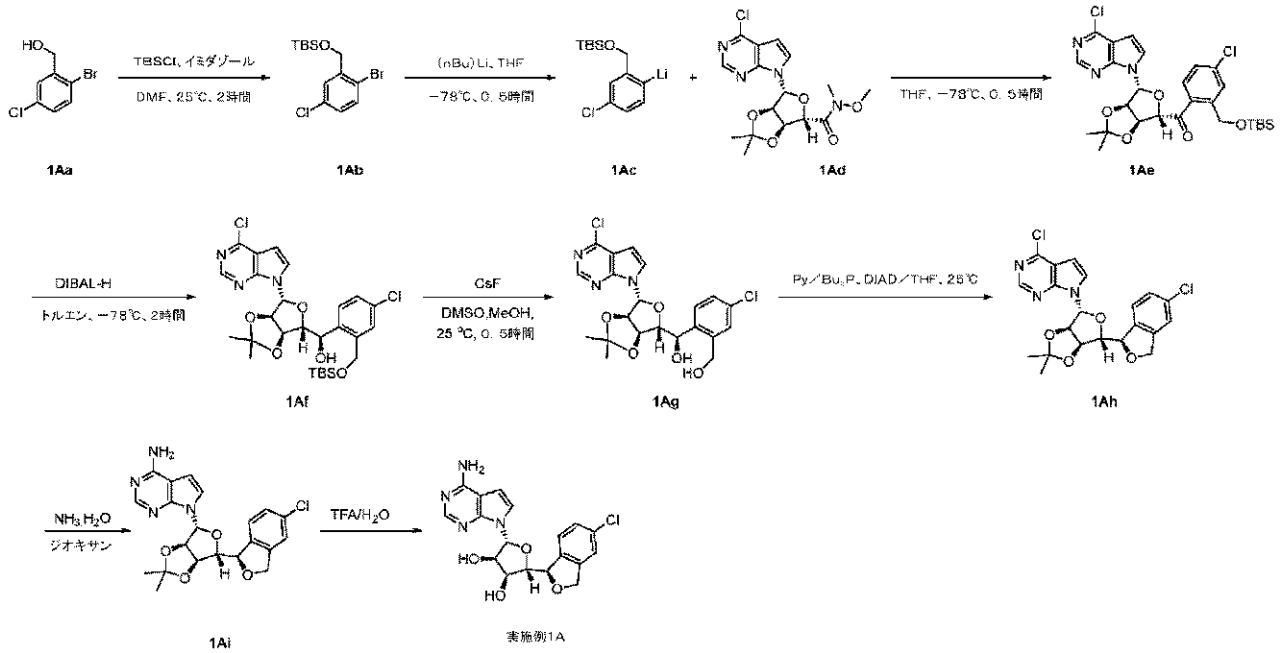
（表Ａの続き）

実施例	構造体	MW	化学名
102		416．86	（2R，3R，4S，5S）－2－（4－アミノ－6H－7l4－ピロロ［2，3－d］ピリミジン－7－イル）－5－（（R）－7－クロロ－1，3，4，5－テトラヒドロベンゾ［c］オキセピン－1－イル）テトラヒドロフラン－3，4－ジオール
103		406．4	（2S，3S，4R，5R）－2－（（R）－6，7－ジフルオロイソクロマン－1－イル）－5－（4－メチル－d3）－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

実験手順

実施例１Ａ．（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）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル）テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例１Ａ）の合成

【化２９】



工程１．（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）メトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（１Ａｂ）の合成

【０２８１】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中に（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）メタノール（１Ａａ、５．０ｇ、２２．５８ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＴＢＳＣｌ（１０．２１ｇ、６７．７３ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（３０７３．９ｍｇ、４５．１５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１、Ｒｆ＝０．８）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、混合物をＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出し、次に、有機層をブライン（１００ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下にて濃縮して粗生成物を得て、これをシリカクロマトグラフィーカラム（１００～２００メッシュサイズ、ＰＥ：ＥＡ＝２００：１～１００：１）により精製して、（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）メトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（５．０ｇ、１４．９ｍｍｏｌ、収率６６％）を無色油状物として得た。

工程２．［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－４－クロロ－フェニル］メタノン（１Ａｅ）の合成

【０２８２】

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中に（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）メトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（１Ａｂ、４．３ｇ、１２．８０ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ブチルリチウム（０．６ｇ、９．１０ｍｍｏｌ）を、－７８℃で窒素下にて添加した。混合物を－７８℃で１０分間撹拌して、１Ａｃを得た。ＴＨＦ（５０ｍＬ）中に（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ，２，２－トリメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－カルボキサミド（１Ａｄ、１．４ｇ、３．７０ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を添加した。混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を飽和NH_4Cl溶液（５０ｍＬ）でクエンチした。混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合一させた有機層をブライン（４０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下にて濃縮して粗生成物を得て、これをシリカクロマトグラフィーカラム（１００～２００メッシュサイズ、ＰＥ：ＥＡ＝２０：１～１０：１）により精製して、［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－４－クロロ－フェニル］メタノン（１Ａｅ、１．３ｇ、２．２０ｍｍｏｌ、収率６１．４％）を淡黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：５７８．２。

工程３．（Ｒ）－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－４－クロロ－フェニル］メタノール（１Ａｆ）の合成

【０２８３】

トルエン（５ｍＬ）中に［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－４－クロロ－フェニル］メタノン（１Ａｅ、５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム（２４．６ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を－７８℃で０．５時間、窒素下にて撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝３：１、Ｒｆ＝０．３）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を水（１０ｍＬ×３）及びブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカクロマトグラフィーカラム（１００～２００メッシュサイズ、ＰＥ：ＥＡ＝１０：１～５

：１）により精製して、（Ｒ）－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－４－クロロ－フェニル］メタノール（１Ａｆ、５０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、収率９９．７％）を淡黄色固体として得た。

工程４．（Ｒ）－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］メタノール（１Ａｇ）の合成

【０２８４】

ＤＭＳＯ（１２ｍＬ）及びメタノール（０．２ｍＬ）中に（Ｒ）－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－４－クロロ－フェニル］メタノール（１Ａｆ、５０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を溶解した溶液にＣｓＦ（３９．３ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を添加して、反応混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、逆相のｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈにより精製し、H_2O中のCH_3CN（中性条件）により１０％～５５％で溶出して、（Ｒ）－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］メタノール（１Ａｇ、３０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、収率７１．７％）を淡黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４６６．１。

工程５．７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－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－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１Ａｈ）の合成

【０２８５】

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中に（Ｒ）－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］メタノール（１００．０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ピリジン（０．０２ｍＬ、０．２１ｍｍｏｌ）を２５℃で添加し、続いてトリブチルホスフィン（０．１ｍＬ、０．４２ｍｍｏｌ）、ＤＩＡＤ（０．１ｍＬ、０．５２ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。反応物を、２５℃で４時間窒素下にて撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝１：１、R_f＝０．４）は、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下にて濃縮して粗生成物を得て、これをシリカクロマトグラフィーカラム（１００～２００メッシュサイズ、ＰＥ：ＥＡ＝１０：１～１：１）により精製して、７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－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－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１Ａｈ、８０．０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、収率８３．２％）を淡黄色油状物として得た。

工程６．７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１Ａｉ）の合成

【０２８６】

１，４－ジオキサン（３ｍＬ）及びNH_3H_2O（３ｍＬ、７７．９ｍｍｏｌ）中に７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイ

ソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－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－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１Ａｈ、８０．０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を、１２０℃で１６時間オートクレーブで撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下にて濃縮して粗生成物を得て、これを逆相ｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈにより精製し、H_2O中のCH_3CN（中性条件）により１０％～９５％で溶出して、７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１Ａｉ、４５．０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、収率５８．８％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４２９．１。

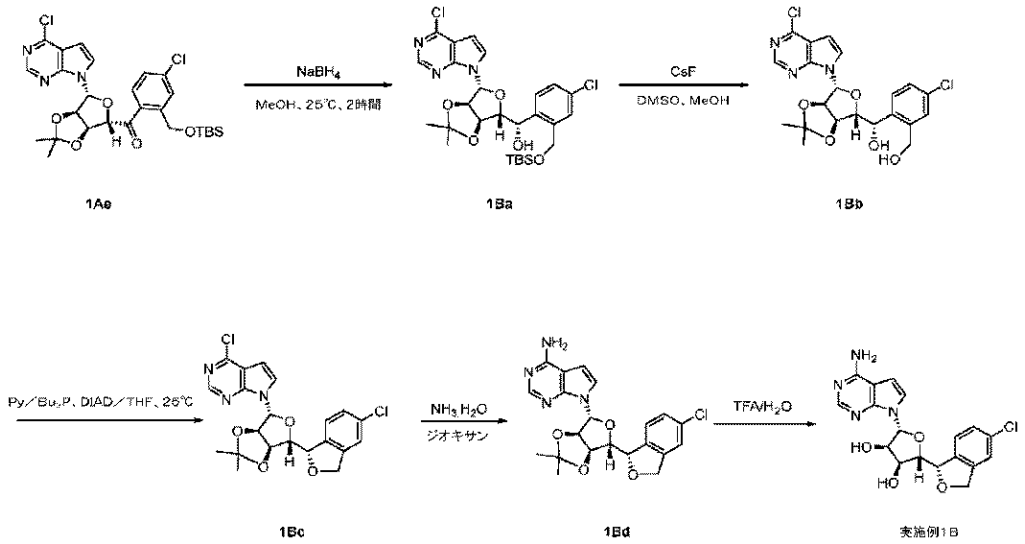
工程７．（実施例１Ａ）の合成

【０２８７】

水（３ｍＬ）及びＴＦＡ（３ｍＬ、３３．３０ｍｍｏｌ）中に７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１Ａｉ、４５．０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を、２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製し、H_2O中のCH_3CN（０．１％のNH_3H_2O）により１０％～９５％で溶出して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例１Ａ、６．０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、収率１４．５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：３８９．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００Ｍ Ｈｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．０６（ｓ、１Ｈ）、７．４２（ｓ、１Ｈ）、７．３４～７．３５（ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．２９～７．３２（ｍ、１Ｈ）、７．２２～７．２４（ｍ、１Ｈ）、７．０３（ｓ、２Ｈ）、６．６４（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．１４～６．１６（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．３４～５．３６（ｍ、１Ｈ）、５．２７～５．２８（ｄ、Ｊ６．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．１９～５．２０（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ）、５．０４～５．１２（ｍ、２Ｈ）、４．５１～４．５６（ｍ、１Ｈ）、４．０５～４．０６（ｍ、１Ｈ）、３．９３～３．９５（ｍ、１Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００Ｍ Ｈｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６＋Ｄ２Ｏ）：δ ８．０７（ｓ、１Ｈ）、７．４３（ｓ、１Ｈ）、７．３４～７．３５（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３０～７．３３（ｍ、１Ｈ）、７．２３～７．２５（ｍ、１Ｈ）、６．６５～６．６６（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．１４～６．１６（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．３５～５．３６（ｍ、１Ｈ）、５．０８～５．１０（ｍ、２Ｈ）、４．５１～４．５４（ｍ，１Ｈ）、４．０７～４．０９（ｍ、１Ｈ）、３．９３～３．９４（ｍ、１Ｈ）。

実施例１Ｂ．（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）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル）テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例１Ｂ）の合成

【化３０】



工程１．（１Ｂａ）の合成

【０２８８】

メタノール（５ｍＬ）中に［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－４－クロロ－フェニル］メタノン（１Ａｅ、６３０ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＮａＢＨ４（８２．４ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を２５℃で一時間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝１：１、Ｒｆ＝０．４）は、出発物質が消費されたことを示した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を飽和ＮＨ４Ｃｌ溶液（５０ｍＬ）でクエンチした。混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合一させた有機層をブライン（４０ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、減圧下にて濃縮して粗生成物を得て、これをシリカクロマトグラフィーカラム（１００～２００メッシュサイズ、ＰＥ：ＥＡ＝１０：１～５：１）により精製して、（Ｒ）－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－４－クロロ－フェニル］メタノール（１Ａｆ、１０．０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、収率１．６％）及び（Ｓ）－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－４－クロロ－フェニル］メタノール（１Ｂａ）、５２０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ、収率８２．３％）を淡黄色油状物として得た。

工程２．（Ｓ）－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］メタノール（１Ｂｂ）の合成

【０２８９】

ＤＭＳＯ（５ｍＬ）及びメタノール（０．１ｍＬ）中に（Ｓ）－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－４－クロロ－フェニル］メタノール（１Ｂａ、５２０ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）を溶解した溶液にＣｓＦ（４０８．２ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ）を添加して、反応混合物を２５℃で１

時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、逆相のｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈにより精製し、Ｈ$_2$Ｏ中のＣＨ$_3$ＣＮ（中性条件）により１０％～９５％で溶出して、（Ｓ）－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］メタノール（１Ｂｂ、３００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ、収率７１．８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４６６．１。

工程３．７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｓ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－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－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１Ｂｃ）の合成

【０２９０】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中に（Ｓ）－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］メタノール（１Ｂｂ、２５０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ピリジン（０．０４ｍＬ、０．５０ｍｍｏｌ）、トリブチルホスフィン（０．３ｍＬ、１．１０ｍｍｏｌ）、及びＤＩＡＤ（０．２ｍＬ、１．１０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝３：１、Ｒｆ＝０．４）は、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下にて濃縮して粗生成物を得て、これをシリカクロマトグラフィーカラム（１００～２００メッシュサイズ、ＰＥ：ＥＡ＝５０：１～２０：１）により精製して、７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｓ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－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－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１Ｂｃ、１８０．０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ、収率７４．９％）を白色固体として得た。

工程４．７－［（３ａＲ，４Ｒ、６Ｒ、６ａＲ）－６－［（１Ｓ）－５－クロロ－１、３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２、２－ジメチル－３ａ、４、６、６ａ－テトラヒドロフロ［３、４－ｄ］［１、３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２、３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１Ｂｄ）の合成

【０２９１】

１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中に７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｓ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－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－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１Ｂｃ、１８０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ（５ｍＬ、１２９．８１ｍｍｏｌ）を添加して、反応混合物を２５℃で１６時間オートクレーブで撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下にて濃縮して粗生成物を得て、これを逆相ｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈにより精製し、Ｈ$_2$Ｏ中のＣＨ$_3$ＣＮ（中性条件）により１０％～９０％で溶出して、７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｓ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１Ｂｄ、１４０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ、収率８１．３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４２９．１。

工程５．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－（（１Ｓ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル）テトラヒドロフラン－３，４－ジオール塩酸（実施例１Ｂ）の合成

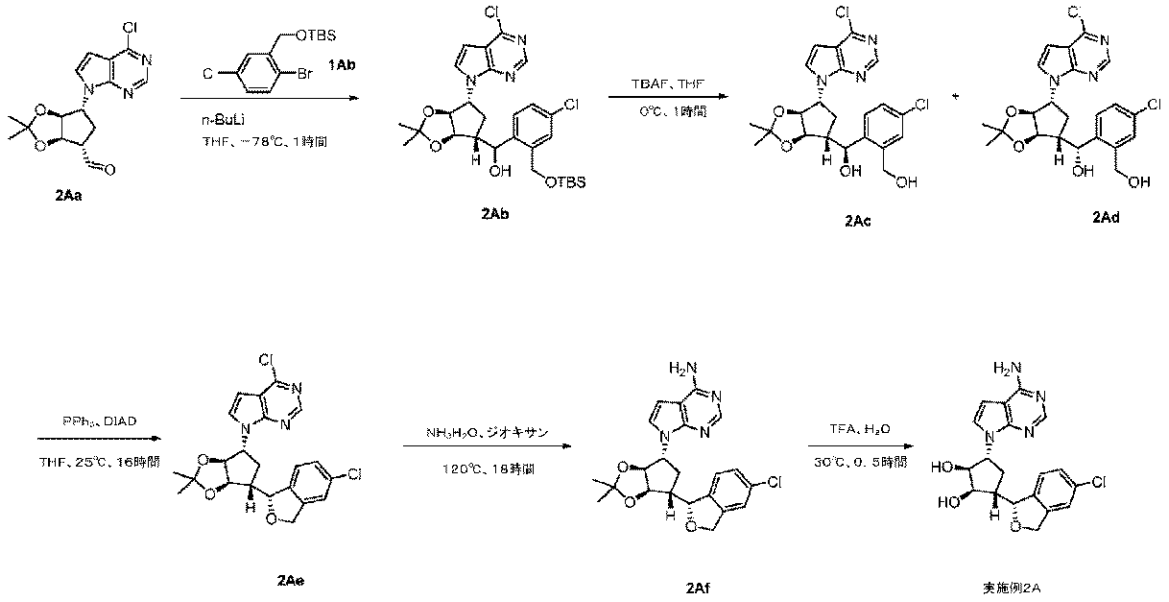
【０２９２】

水（５ｍＬ）及びＴＦＡ（５ｍＬ、６７．３１ｍｍｏｌ）中に７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｓ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－

イル］－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１Ｂｄ、１８０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を、２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製し、H_2O中のCH_3CN（０．１％のNH_3H_2O）により１０％～９５％で溶出して、１ｍＬのＨＣｌ（１Ｍ）を添加して凍結乾燥させ、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｓ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール塩酸（実施例１Ｂ、４５．１ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、収率２５．１％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：３８９．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００Ｍ Ｈｚ、ＤＭＳＯ～d_6）：δ１３．８９（ｓ、１Ｈ）、９．４５（ｓ、１Ｈ）、８．５０（ｓ、１Ｈ）、８．３６（ｓ、１Ｈ）、７．５４～７．５５（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３０～７．３９（ｍ、３Ｈ）、７．０１～７．０２（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．０８～６．０９（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．３９（ｓ、１Ｈ）、４．９７～５．０５（ｍ、２Ｈ）、４．３２～４．３８（ｍ、３Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００Ｍ Ｈｚ、ＤＭＳＯ－d_6＋D_2O）：δ８．３７（ｓ、１Ｈ）、７．５５～７．５６（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３７～７．３９（ｍ、１Ｈ）、７．３０～７．３３（ｍ、２Ｈ）、７．０１～７．０２（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．０８～６．１０（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．３９（ｓ、１Ｈ）、５．００～５．０５（ｍ、２Ｈ）、４．３２～４．３９（ｍ、３Ｈ）。

実施例２Ａ．（１Ｒ，２Ｓ，３Ｒ，５Ｓ）－３－（４－アミノ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－（（Ｒ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル）シクロペンタン－１，２－ジオール（実施例２Ａ）の合成

【化３１】



工程１．［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－４－クロロ－フェニル］メタノール（２Ａｂ）の合成

【０２９３】

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中に（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）メトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（１Ａｂ、１８２６．０ｍｇ、５．４４ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ブチルリチウム（２．８ｍＬ、５．４４ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。反応混

合物を－７８℃で０．５時間撹拌した。次に、（３ａＳ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－６－カルバルデヒド２Ａａ、１７５０ｍｇ、５．４４ｍｍｏｌ）を混合物に添加した。反応混合物を－７８℃で１時間で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物をH_2O（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（６０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下にて濃縮して粗生成物を得て、これをシリカクロマトグラフィーカラム（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）により精製して、［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－４－クロロ－フェニル］メタノール（２Ａｂ、３６０．０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ、収率１１．４％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：５７８．２。

工程２．（２Ａｃ）及び（２Ａｄ）の合成

【０２９４】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中に［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－４－クロロ－フェニル］メタノール（２Ａｂ、３６０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＴＢＡＦ（０．６２ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｎ、０．６２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物に酢酸エチル（５０ｍＬ）を添加し、これをH_2O（２０ｍＬ×３）及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下にて濃縮して粗生成物を得て、これを予備－ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）により精製して、（Ｓ）－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］メタノール（２Ａｃ、４２．０ｍｇ，０．０９ｍｍｏｌ、収率１４．５％）及び（Ｒ）－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［４－［クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］メタノール（２Ａｄ、５５．０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、収率１９．０％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４６４．１。

工程３．７－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］－４－クロロ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（２Ａｅ）の合成

【０２９５】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中に（Ｒ）－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］メタノール（２Ａｄ、１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を溶解した溶液にPPh_3（５６．５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加し、次に、ＤＩＡＤ（０．０４ｍＬ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮して粗生成物を得て、これを予備ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）により精製して、７－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］－４－クロロ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（２Ａｅ、７０ｍｇ、０

．１６ｍｍｏｌ、収率７２．８％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４４６．２。

工程４．７－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２Ａｆ）の合成

【０２９６】

１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中に７－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］－４－クロロ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（２Ａｅ、９０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、アンモニア水和物（３ｍＬ、０．６０ｍｍｏｌ）を添加し、次に、混合物を封止して１２０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは、混合が完了したことを示した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、酢酸エチル（１００ｍＬ）を添加して、ブライン（６０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下にて濃縮して、７－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２Ａｆ、９０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、収率９２．０％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４２７．１。

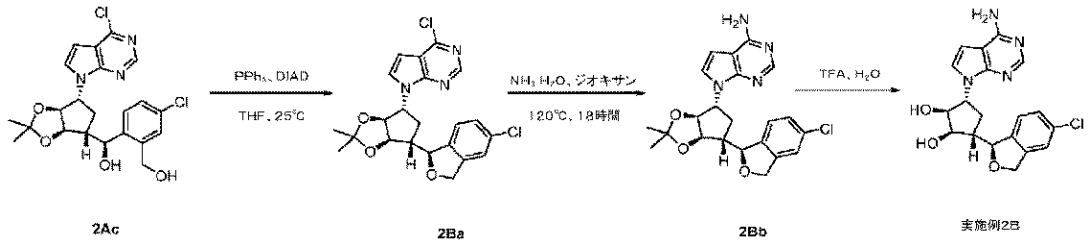
工程５．（１Ｒ，２Ｓ，３Ｒ，５Ｓ）－３－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］シクロペンタン－１，２－ジオール（実施例２Ａ）の合成

【０２９７】

水（２ｍＬ）中に７－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２Ａｆ、７０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＴＦＡ（０．９ｍＬ、１１．４５ｍｍｏｌ）を添加して、反応混合物を３０℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を分取ＨＰＬＣにより精製し、H_2O中のＣＨ$_3$ＣＮにより（０．１％のＮＨ$_4$ＯＨ）５％～９５％で溶出して、（１Ｒ，２Ｓ，３Ｒ，５Ｓ）－３－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］シクロペンタン－１，２－ジオール（実施例２Ａ、３０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ、収率４７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：３８７．３。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$＋Ｄ$_2$Ｏ）：δ８．００（ｓ、１Ｈ）、７．３１～７．３７（ｍ、３Ｈ）、７．１５～７．１６（ｍ、１Ｈ）、６．５２～６．５３（ｍ、１Ｈ）、５．４１～５．４２（ｍ、１Ｈ）、５．１０～５．１４（ｍ、１Ｈ）、４．９９～５．０３（ｍ、１Ｈ）、４．７８～４．８５（ｍ、１Ｈ）、４．１８～４．２１（ｍ、１Ｈ）、４．０４～４．０６（ｍ、１Ｈ）、２．４７～２．５０（ｍ、１Ｈ）、１．７１～１．７９（ｍ、１Ｈ）、１．３３～１．４０（ｍ、１Ｈ）。

実施例２Ｂ．（１Ｒ，２Ｓ，３Ｒ，５Ｓ）－３－（４－アミノ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－（（Ｓ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル）シクロペンタン－１，２－ジオール（実施例２Ｂ）の合成

【化３２】



工程１．７－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］－４－クロロ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（２Ｂａ）の合成

【０２９８】

ＴＨＦ（４ｍＬ）中に（Ｓ）－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］メタノール（２Ａｃ、９０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＰＰｈ３（１０１．７ｍＬ、０．３９ｍｍｏｌ）、及びＤＩＡＤ（０．１１ｍＬ、０．３９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１６時間、窒素下にて撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝３：１、Ｒｆ＝０．４）は、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下にて濃縮して粗生成物を得て、これを予備ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）により精製して、７－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］－４－クロロ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（２Ｂａ、７０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、収率８０．９％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４４６．２。

工程２．７－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｓ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２Ｂｂ）の合成

【０２９９】

１，４－ジオキサン（３．５ｍＬ）中に７－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｓ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］－４－クロロ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（２Ｂａ、７０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、アンモニア水和物（３．５ｍＬ、０．４７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を封止し、１２０℃で１６時間で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下にて濃縮して、７－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｓ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２Ｂｂ、６０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、収率５９．２％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４２７．１。

工程３．（１Ｒ，２Ｓ，３Ｒ，５Ｓ）－３－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｓ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］シクロペンタン－１，２－ジオール（実施例２Ｂ）の合成

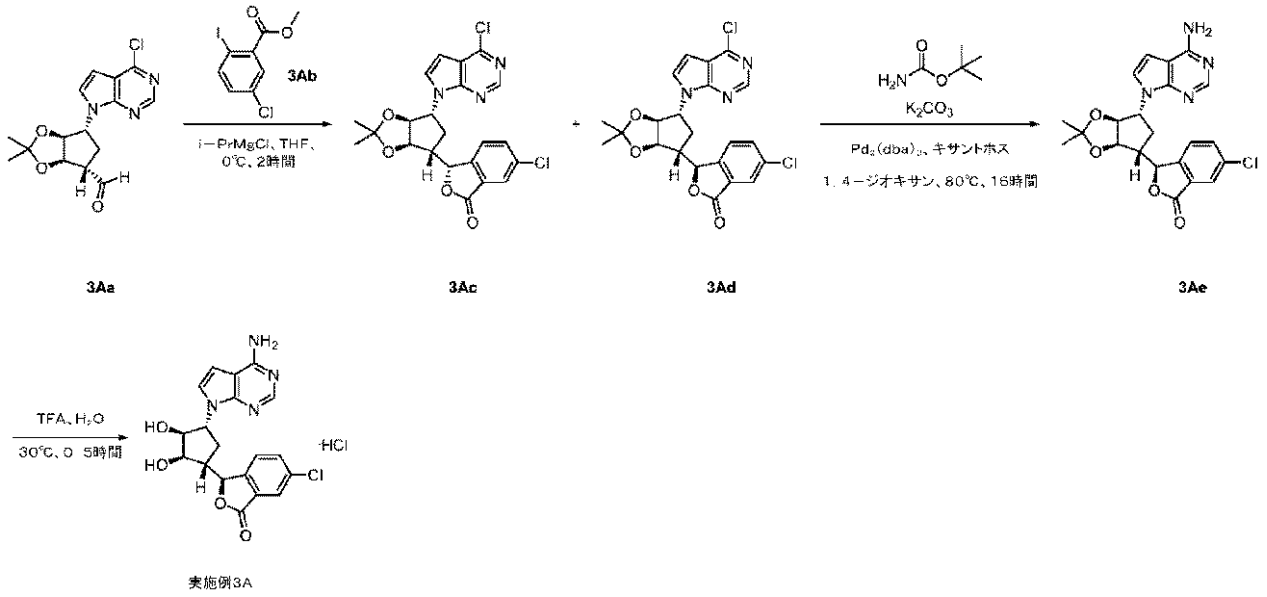
【０３００】

水（２ｍＬ）中に７－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｓ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－４，５，６，６

ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２Ｂｂ、６０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ、１３．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を３０℃で０．５時間で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を、分取ＨＰＬＣにより精製し、H_2O中のCH_3CN（０．１％のNH_3H_2O）により１０％～９５％で溶出して、（１Ｒ，２Ｓ，３Ｒ，５Ｓ）－３－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｓ）－５－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］シクロペンタン－１，２－ジオール（実施例２Ｂ、２７ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、収率７６．１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：３８７．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6＋D_2O）：δ８．０３（ｓ、１Ｈ）、７．４１～７．４２（ｍ、１Ｈ）、７．３４～７．３６（ｍ、２Ｈ）、７．２１～７．２２（ｍ、１Ｈ）、６．５７～６．５８（ｍ、１Ｈ）、５．２１～５．２２（ｍ、１Ｈ）、４．９７～５．０７（ｍ、２Ｈ）、４．８６～４．９１（ｍ、１Ｈ）、４．１６～４．１９１（ｍ、１Ｈ）、３．６５～３．６６（ｍ、１Ｈ）、２．３８～２．４３（ｍ、１Ｈ）、２．２５～２．３２（ｍ、１Ｈ）、１．７５～１．８３（ｍ、１Ｈ）。

実施例３Ａ．（Ｓ）－３－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－（４－アミノ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル）－６－クロロイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（実施例３Ａ）の合成

【化３３】



工程１．（３Ｒ）－３－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－６－クロロ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン（３Ａｃ）及び（３Ｓ）－３－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－６－クロロ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン（３Ａｄ）の合成

【０３０１】

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中にメチル５－クロロ－２－ヨード－ベンゾエート（３Ａｂ、８２９．３ｍｇ、２．８０ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、イソプロピルマグネシウム塩化物（２．２ｍＬ、２．８０ｍｍｏｌ）を－２０℃で添加して、溶液を－２０℃で２時間撹拌した。ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の（３ａＳ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－６－カルバルデヒド（３Ａ

ａ、９００ｍｇ、２．８０ｍｍｏｌ）を混合物に添加して、０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物に、Ｈ２Ｏ（３０ｍＬ）及び酢酸エチル（６０ｍＬ）を添加した。有機層をＨ２Ｏ（３０ｍＬ）及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下にて濃縮して粗生成物を得て、これをシリカクロマトグラフィーカラム（ＰＥ：ＥＡ＝６：１）により精製して、（３Ｒ）－３－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－６－クロロ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン（３Ａｃ、３３０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ、収率２５．６％）及び（３Ｓ）－３－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－６－クロロ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン（３Ａｄ、２７０．０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ、収率２１．０％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４６０．０。

工程２．（３Ｓ）－３－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－６－クロロ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン（３Ａｅ）の合成

【０３０２】

１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中に（３Ｓ）－３－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－６－クロロ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン（３Ａｄ、１７０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルカルバメート（８６．５ｍＬ、０．７４ｍｍｏｌ）、キサントホス（３２．１ｍＬ、０．０６ｍｍｏｌ）、及びＰｄ２（ｄｂａ）３（１３．５ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で１６時間、窒素下にて撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、減圧下にて濃縮して粗生成物を得て、これをシリカクロマトグラフィーカラム（ＤＣＭ：ＣＨ３ＯＨ＝３０：１）により精製して、（３Ｓ）－３－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－６－クロロ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン（３Ａｅ、１００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、収率６１．４％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４４１．２。

工程３．（３Ｓ）－３－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，３－ジヒドロキシ－シクロペンチル］－６－クロロ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン塩酸塩（実施例３Ａ）の合成

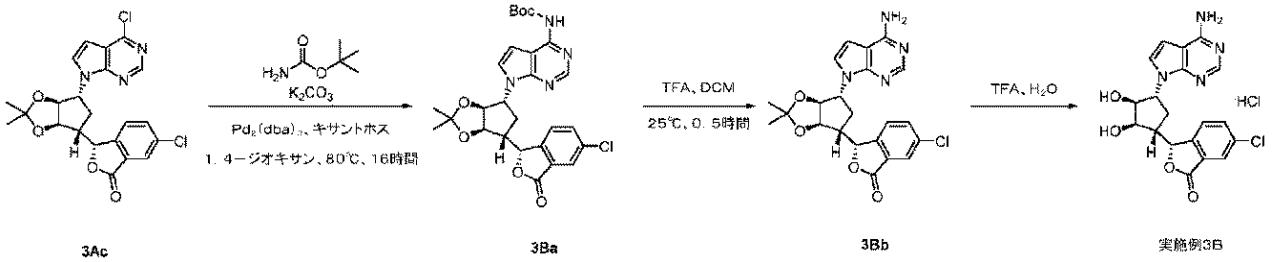
【０３０３】

水（３ｍＬ）中に（３Ｓ）－３－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－６－クロロ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン（３Ａｅ、１００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＴＦＡ（１．５ｍＬ、１９．４７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を３０℃で０．５時間で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を分取ＨＰＬＣにより精製し、Ｈ２Ｏ中のＣＨ３ＣＮにより（０．１％のＴＦＡ）５％～９％で溶出して、ＨＣｌ（１ｍＬ、２Ｎ）を添加して、凍結乾燥し、（３Ｓ）－３－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，３－ジヒドロキシ－シクロペンチル］－６－クロロ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン塩酸塩（実施例３Ａ、１５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、収率１５．１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４０１．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６＋Ｄ２Ｏ）：δ８．３５（ｓ、１Ｈ）、７．９４～７．９５（ｍ、１Ｈ）、７．

８６－７．８８（ｍ、１Ｈ）、７．７４～７．７６（ｍ、１Ｈ）、７．６５～７．６６（ｍ、１Ｈ）、６．９８～６．９９（ｍ、１Ｈ）、５．７８～５．７９（ｍ、１Ｈ）、４．９３～５．００（ｍ、１Ｈ）、４．１４～４．１８（ｍ、１Ｈ）、３．５４～３．５６（ｍ、１Ｈ）、２．６８～２．６９（ｍ、１Ｈ）、２．３８～２．４６（ｍ、１Ｈ）、１．９５～２．０３（ｍ、１Ｈ）。

実施例３Ｂ．（Ｒ）－３－（（１Ｓ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－（４－アミノ－６Ｈ－７ｌ４－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル）－６－クロロイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（実施例３Ｂ）の合成

【化３４】



工程１．ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［７－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－５－クロロ－３－オキソ－１Ｈ－イソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル－カルバメート（３Ｂａ）の合成

【０３０４】

１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中に（３Ｒ）－３－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－４，６，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－６－クロロ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン（３Ａｃ、２３０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルカルバメート（１１７．１ｍＬ、１．００ｍｍｏｌ）、キサントホス（４３．４ｍＬ、０．０７ｍｍｏｌ）、及びPd_2（ｄｂａ）$_3$（１８．３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で１６時間、窒素下にて撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、真空下で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカクロマトグラフィーカラム（ＤＣＭ：CH_3OH＝３０：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［７－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－５－クロロ－３－オキソ－１Ｈ－イソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル－カルバメート（３Ｂａ、１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、収率３７％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：５４１．２。

工程２．（３Ｒ）－３－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－６－クロロ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン（３Ｂｂ）の合成

【０３０５】

ＤＣＭ（３ｍＬ）中にｔｅｒｔ－ブチルＮ－［７－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－５－クロロ－３－オキソ－１Ｈ－イソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］カルバメート（３Ｂａ、１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＴＦＡ（３ｍＬ、３８．９４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２５℃で０．５時間で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下にて濃縮して、粗（３Ｒ）－３－［（

３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａテトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－６－クロロ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン（３Ｂｂ）を得て、これを次の工程で直接使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４４１．１。

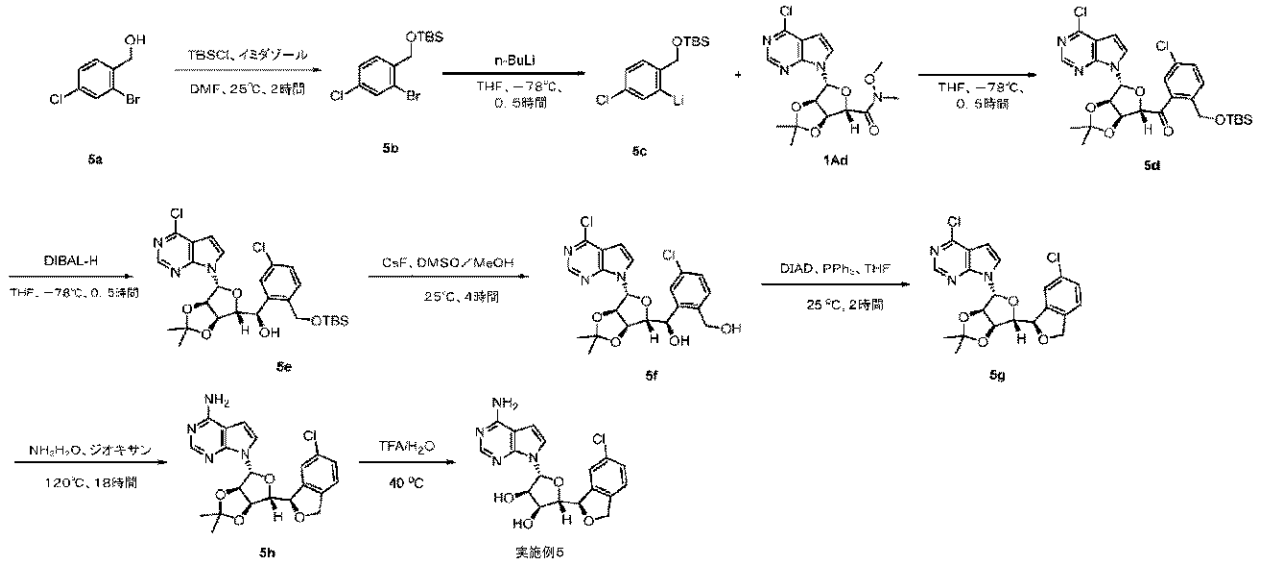
工程３．（３Ｒ）－３－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，３－ジヒドロキシ－シクロペンチル］－６－クロロ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン塩酸塩（実施例３Ｂ）の合成

【０３０６】

水（３ｍＬ）中に（３Ｒ）－３－［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－４，５，６，６ａ－テトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－６－クロロ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン（３Ｂｂ、７０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＴＦＡ（１．４ｍＬ、１８．２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を３０℃で０．５時間で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を分取ＨＰＬＣにより精製し、H_2O中のCH_3CN（０．１％のＴＦＡ）により５％～９５％で溶出して、ＨＣｌ（１ｍＬ、２Ｎ）を添加して、凍結乾燥し、（３Ｒ）－３－［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，３－ジヒドロキシ－シクロペンチル］－６－クロロ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン塩酸塩（実施例３Ｂ、１４．０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、収率１９．０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４０１．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6＋D_2O）：δ８．３０（ｓ、１Ｈ）、７．８０～７．９０（ｍ、３Ｈ）、７．４８～７．４９（ｍ、１Ｈ）、６．９３～６．９４（ｍ、１Ｈ）、５．９４～５．９５（ｍ、１Ｈ）、４．８３～４．８９（ｍ、１Ｈ）、４．２４～４．２７（ｍ、１Ｈ）、４．１５～４．１８（ｍ、１Ｈ）、２．６８～２．７６（ｍ、１Ｈ）、１．７３～１．８０（ｍ、１Ｈ）、１．１８～１．２６（ｍ、１Ｈ）。

実施例５．（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）－６－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル）テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例５）の合成

【化３５】



工程１．（２－ブロモ－４－クロロ－フェニル）メトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（５ｂ）の合成

【０３０７】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（２－ブロモ－４－クロロ－フェニル）メタノール（５ａ、５．

０ｇ、２２．５８ｍｍｏｌ）とイミダゾール（３．０７ｇ、４５．１５ｍｍｏｌ）との混合物に、ＴＢＳＣｌ（５．１０ｇ、３３．８６ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。ＴＣＬ（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１、Ｒｆ＝０．７）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出し、次に、有機層をブライン（１００ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下にて濃縮して粗生成物を得て、これをシリカクロマトグラフィーカラム（１００～２００メッシュサイズ、ＰＥ：ＥＡ＝２００：１～１００：１）により精製して、（２－ブロモ－４－クロロ－フェニル）メトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（５ｂ、６．８０ｇ、１８．２３ｍｍｏｌ、収率８０．７％）を無色油状物として得た。^1H ＮＭＲ（４００Ｍ Ｈｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ７．７０（ｓ、１Ｈ）、７．４９（ｓ、２Ｈ）、４．６６（ｓ、２Ｈ）、０．９１（ｓ、９Ｈ）、０．１０（ｓ、６Ｈ）。

工程２．［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－５－クロロ－フェニル］メタノン（５ｄ）の合成

【０３０８】

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中に（２－ブロモ－４－クロロ－フェニル）メトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（５ｂ、６．７４ｇ、２０．０６ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ブチルリチウム（８．６ｇ、１３．７９ｍｍｏｌ）を、－７８℃で窒素下にて添加した。５ｃの得られた溶液を－７８℃で１０分間、窒素下にて撹拌した。ＴＨＦ（５０ｍＬ）中に（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ，２，２－トリメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－カルボキサミド（１Ａｄ、２．４ｇ、６．２７ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を添加して、混合物を－７８℃で３０分間、窒素下にて撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を飽和NH_4Cl溶液（５０ｍＬ）でクエンチした。混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合一させた有機層をブライン（４０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下にて濃縮して粗生成物を得て、これをシリカクロマトグラフィーカラム（１００～２００メッシュサイズ、ＰＥ：ＥＡ＝２０：１～１０：１）により精製して、［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－５－クロロ－フェニル］メタノン（５ｄ、３．３６ｇ、５．８１ｍｍｏｌ、収率９２．６％）を淡黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：５７８．１。

工程３．（Ｒ）－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－５－クロロ－フェニル］メタノール（５ｅ）の合成

【０３０９】

トルエン（１００ｍＬ）中に［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－５－クロロ－フェニル］メタノン（５ｄ、３．３ｇ、５．７１ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム（９．５ｍｇ、１４．２６ｍｍｏｌ）を、－７８℃で窒素下にて添加した。反応混合物を－７８℃で０．５時間、窒素下にて撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝３：１、Ｒｆ＝０．３）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を水（１０ｍＬ×３）及びブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生

成物を得て、これをシリカクロマトグラフィーカラム（１００～２００メッシュサイズ、ＰＥ：ＥＡ＝１０：１－８：１）により精製して、（Ｒ）－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－５－クロロ－フェニル］メタノール（５ｅ、１．８ｇ、２．６７ｍｍｏｌ、収率４６．７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：５８０．２。

工程４．（Ｒ）－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［５－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］メタノール（５ｆ）の合成

【０３１０】

ＤＭＳＯ（１２ｍＬ）及びメタノール（０．２ｍＬ）中に［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－５－クロロ－フェニル］メタノール（５ｅ、１．８ｇ、３．１０ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＣｓＦ（１．２ｇ、９．３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２５℃で４時間で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、逆相のｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈにより精製し、H_2O中のCH_3CN（中性条件）により１０％～９５％で溶出して、（Ｒ）－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［５－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］メタノール（５ｆ、５６０ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ、収率３８．３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４６６．１。

工程５．７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－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－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（５ｇ）の合成

【０３１１】

ＴＨＦ（１５．０ｍＬ）中に（Ｒ）－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［５－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］メタノール（５ｆ、５１０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ピリジン（０．１ｍＬ、１．０９ｍｍｏｌ）、トリブチルホスフィン（０．６ｍＬ、２．１９ｍｍｏｌ）、及びＤＩＡＤ（０．２ｍＬ、２．３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝３：１、Ｒｆ＝０．４）は、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下にて濃縮して粗生成物を得て、これをシリカクロマトグラフィーカラム（１００～２００メッシュサイズ、ＰＥ：ＥＡ＝２０：１～１０：１）により精製して、７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－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－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（５ｇ、３５０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ、収率７１．４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４４８．１。

工程６．７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－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－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（５ｈ）の合成

【０３１２】

１，４－ジオキサン（０．５ｍＬ）及びＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ（０．５ｍＬ、１２．９８ｍｍｏｌ）中の７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル３ａ，４，６，６ａ－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－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（５ｇ、４８．１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の混合物を、１２０℃で１６時間オートクレーブで撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下にて濃縮して、７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－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－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（５ｈ、５０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、収率９４．６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４２９．１。

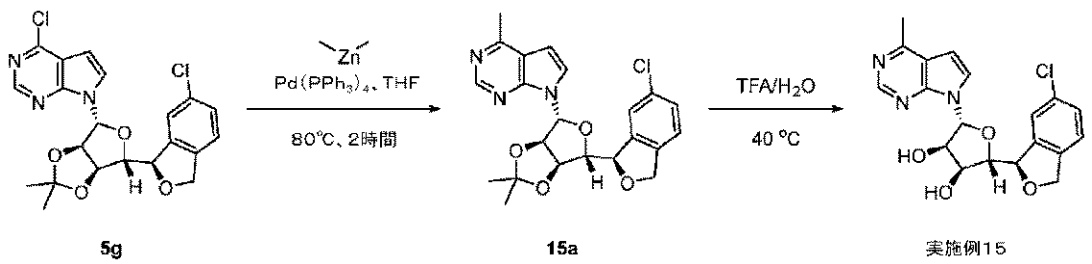
工程７．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－（（１Ｒ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル）テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例５）の合成

【０３１３】

水（０．５ｍＬ）及びＴＦＡ（０．８ｍＬ、９．０６ｍｍｏｌ）中の７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５ｈ、５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の混合物を、４０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製し、Ｈ$_2$Ｏ中のＣＨ$_3$ＣＮ（０．１％のＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ）により１０％～９５％で溶出して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例５、１９．５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、収率４２．９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：３８９．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００Ｍ Ｈｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ８．０７（ｓ、１Ｈ）、７．３７（ｓ、３Ｈ）、７．３０（ｓ、１Ｈ）、７．０３（ｂｒ、２Ｈ）、６．６５（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．１６（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．３６（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．２６（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．１９（ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．０４～５．１３（ｍ、２Ｈ）、４．５２（ｄｄ、Ｊ$_1$＝７．２Ｈｚ、Ｊ$_2$＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．１１（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．９３（ｔ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、１Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００Ｍ Ｈｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$＋Ｄ$_2$Ｏ）：δ ８．０７（ｓ、１Ｈ）、７．３７（ｓ、３Ｈ）、７．２９（ｓ、１Ｈ）、６．６６（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．１５（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．３７（ｂｒ、１Ｈ）、５．０４～５．１３（ｍ、２Ｈ）、４．５２（ｄｄ、Ｊ$_1$＝２．０Ｈｚ、Ｊ$_2$＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．１１（ｄ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．９３（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）。

実施例１５．（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（Ｒ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－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（実施例１５）の合成

【化３６】



5g　　15a　　実施例15

工程１．７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，３

－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－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－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１５ａ）の合成

【０３１４】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中に７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－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－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（５ｇ、２００．０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ジメチル亜鉛（４．５ｍＬ、４．４６ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。反応混合物を８０℃で２時間で撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を室温に冷却し、飽和ＮａＨＣＯ３（ａｑ）でクエンチし、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下にて濃縮して、７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－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－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１５ａ、２０６ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ、収率９０．６％）を茶色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４２８．１。

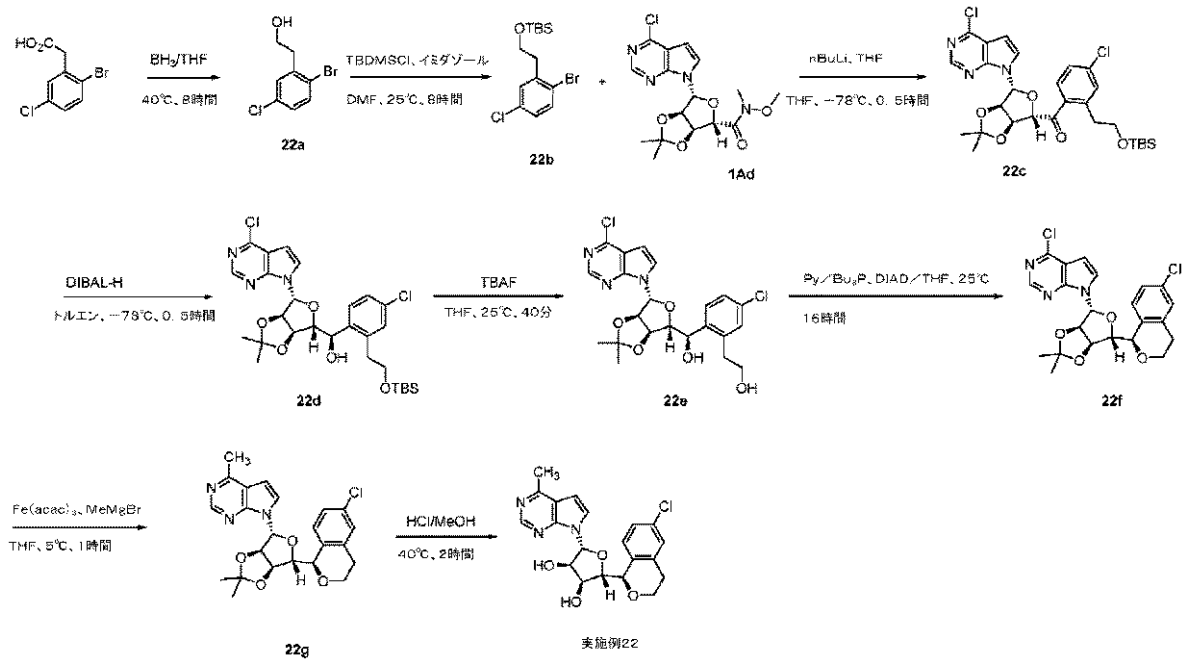
工程２．（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－５－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例１５）の合成

【０３１５】

水（０．５ｍＬ）及びＴＦＡ（０．８ｍＬ、８．３３ｍｍｏｌ）中の７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－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－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１５ａ、１０６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の混合物を、４０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製し、H_2O中のＣＨ３ＣＮ（０．１％のNH_3H_2O）により１０％～９５％で溶出して、（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－２－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル］－５－（４－メチルピロロ［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１５、３６．６ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、収率３７．１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：３８８．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００Ｍ Ｈｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．６７（ｓ、１Ｈ）、７．７８（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８（ｓ、２Ｈ）、７．３１（ｓ、１Ｈ）、６．８３（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．２９（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．３３～５．４０（ｍ、３Ｈ）、５．０６～５．１５（ｍ、２Ｈ）、４．５５～４．５８（ｍ、１Ｈ）、４．１８（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．９３（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、２．６８（ｓ、３Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００Ｍ Ｈｚ、ＤＭＳＯ－d_6＋D_2O）：δ８．６７（ｓ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８（ｓ、２Ｈ）、７．３１（ｓ、１Ｈ）、６．８４（ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．２９（ｄ、Ｊ＝３．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．３９（ｂｒ、１Ｈ）、５．０６～５．１６（ｍ、２Ｈ）、４．５５～４．５８（ｍ、１Ｈ）、４．１８（ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．９３（ｄ、Ｊ＝３．２Ｈｚ、１Ｈ）、２．６８（ｓ、３Ｈ）。

実施例２２．（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（Ｒ）－６－クロロイソクロマン－１－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（実施例２２）の合成

【化３７】



工程１．２－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）エタノール（２２ａ）の合成

【０３１６】

ＴＨＦ（２００ｍＬ）中に２－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）酢酸（２０．０ｇ、８０．１６ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＴＨＦ（２４０．４９ｍＬ、２４０．４９ｍｍｏｌ）中のボランを添加して、混合物を４０℃で８時間撹拌した。混合物を０℃でＭｅＯＨでクエンチし、濃縮し、ＥＡ（４００ｍＬ×２）で抽出した。CH_3CN／H_2O（中性）で５／９５～９５／５溶出させるｃｏｍｂｉ　ｆｌａｓｈにより、合一させた有機層を乾燥させ、濃縮して精製し、２２ｂ（１８．１ｇ、７６．８５４ｍｍｏｌ、収率９５．９％）を無色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ－１８］：２１７．０／２１９．０。

工程２．２－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）エトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（２２ｂ）の合成

【０３１７】

ＤＭＦ（２００ｍＬ）中に２２ａ（１８．１ｇ、７６．８５ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、イミダゾール（７．８５ｇ、１１５．２８ｍｍｏｌ）、及びＴＢＤＭＳＣｌ（１３．９ｇ、９２．２３ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を２５℃で８時間撹拌した。ＥＡ（８００ｍＬ）を添加して、混合物をブライン（４００ｍＬ×２）で洗浄した。有機層を濃縮し、フラッシュカラム（ＰＥ）により精製して、２２ｂ（２６．７ｇ、７６．３４ｍｍｏｌ、収率９９．３％）を無色油状物として得た。

工程３．［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（２２ｃ）の合成

【０３１８】

乾燥ＴＨＦ（５０ｍＬ）中に２２ｂ（８．９１ｇ、２５．６ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（１２．８ｍＬ、２０．４８ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加して、混合物を１０分間、窒素下にて撹拌した。乾燥ＴＨＦ（２０ｍＬ）中に１Ａｄ（４．０ｇ、１０．２４ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を添加して、混合物を－７８℃で５分間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝８：１）は、反応が完了したことを示した。反応物を希釈ＨＣｌ（ｄｉｌｕｔｅ　ＨＣｌ）に注いだ（クエンチのプロセス中、ｐＨ＝６で、ｐＨは＜８に保たれた）。混合物をＥＡ（２００ｍＬ×２）で抽出し、CH_3CN／H_2O（中性）で５／９５～９５／５溶出させるｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈにより、合一させた有機層を乾燥させ、濃

縮して精製し、２２ｃ（５．１ｇ、８．６０ｍｍｏｌ、収率８４％）を黄色固体として得た。

工程４．（Ｒ）－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－５－クロロ－フェニル］メタノール（２２ｄ）の合成

【０３１９】

ＴＨＦ（３０ｍＬ）中に２２ｃ（５．０ｇ、８．４４ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、－７８℃で、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（１６．８８ｍＬ、２５．３１ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝８／１）は、ＳＭ　Ｒｆ＝０．５が主生成物Ｒｆ＝０．４で完全に消費されたことを示した。反応物を希釈ＨＣｌに注いだ（クエンチのプロセス中、ｐＨ＝６、４００ｍＬで、ｐＨは＜８に保たれる）。混合物をＥＡ（３００ｍＬ×２）で抽出し、合一させた有機層を乾燥させ、濃縮し、粗２２ｄ（５．０ｇ）を黄色固体として得た。

工程５．２－［５－クロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェニル］エタノール（２２ｅ）の合成

【０３２０】

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中に２２ｄ（３．０ｇ、５．１７ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム（５．１７ｍＬ、５．１７ｍｍｏｌ）を添加した。混合溶液を２５℃で４０分間撹拌した。反応混合物をNH_4Cl水溶液に注ぎ、ＥＡ（１００ｍＬ）で抽出した。合一させた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、溶媒を減圧下にて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラム（ＰＥ：ＥＡ＝１５：１～３：１）により精製して、２２ｅ（２ｇ、４．０８ｍｍｏｌ、収率７９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４８０．１。

工程６．４－クロロ－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６－クロロイソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（２２ｆ）の合成

【０３２１】

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中に２２ｅ（２．０ｇ、４．１６ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、トリブチルホスフィン（２．１ｍＬ、８．３３ｍｍｏｌ）、イソプロピル（ＮＥ）－Ｎ－イソプロポキシカルボニルイミノカルバメート（１．７２ｍＬ、８．７４ｍｍｏｌ）及びピリジン（０．３４ｍＬ、４．１６ｍｍｏｌ）を添加して、反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。

【０３２２】

ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝３／１、Ｒｆ＝０．４）は、出発物質が消費されたことを示した。溶媒を減圧下にて除去し、粗生成物を、溶出剤として石油エーテル／ＥｔＯＡｃ（１０：１～５：１）を用いて、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、２２ｆ（１．７ｇ、３．６８ｍｍｏｌ、収率８８％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４６２．１。

工程７．４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６－クロロイソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（２２ｇ）の合成

【０３２３】

臭化メチルマグネシウム（３．６８ｍＬ、１１．０４ｍｍｏｌ）を、第二鉄アセチルアセトネート（０．１３ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）とＴＨＦ（１００ｍＬ）中に２２ｆ（１．７

ｇ、３．６８ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、５℃で窒素下にて滴加した。反応混合物を室温に加温して１時間撹拌した。ＴＬＣ（ＥＡ：ＰＥ＝１：１、Ｒｆ＝０．３）は、反応が完了したことを示した。飽和ＮＨ４Ｃｌを滴下して反応物をクエンチし、これをＥＡ（２００ｍＬＸ２）で抽出し、次に、Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラム（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１～１：１）により精製して、２２ｇ（９００ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ、収率５２．６％）を白色固体として得た。

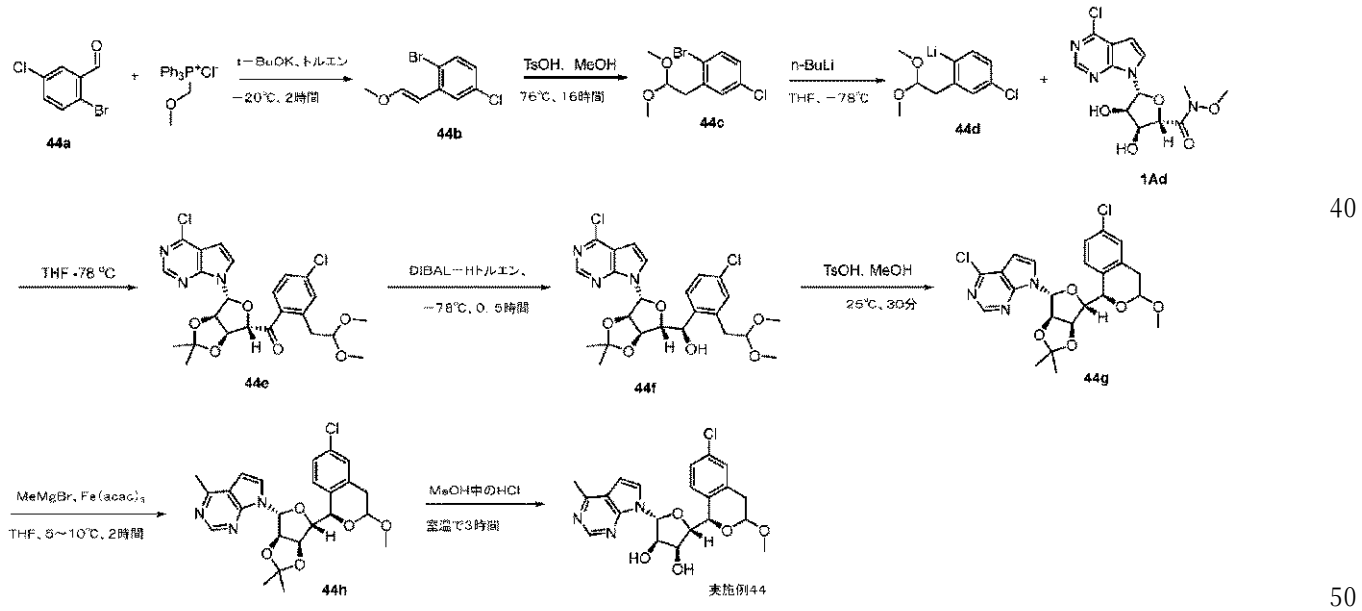
工程８．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－６－クロロイソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例２２）の合成

【０３２４】

メタノール（１０ｍＬ）中にＨＣｌ（６．０ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、２２ｇ（９００ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）を添加して、反応混合物を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をＥＡ（５０ｍｌ）で撹拌して濾過した。ＣＨ３ＣＮ／Ｈ２Ｏ（０．１％のＮＨ４ＯＨ）で５／９５～９５／５溶出させる分取ＨＰＬＣにより、固体を精製した。生成物留分をＥＡ（１００ｍＬｘ２）で抽出し、抽出物を濃縮して実施例２２（５５０ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、収率６６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４０２．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００Ｍ Ｈｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．６７（ｓ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２～７．３１（ｍ、３Ｈ）、６．８１（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．３１（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．２６（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．１３（ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．９０（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．４８～４．５４（ｍ、１Ｈ）、４．４２～４．４３（ｍ、１Ｈ）、４．２３～４．２７（ｍ、１Ｈ）、３．８４～３．８６（ｍ、１Ｈ）、３．６６～３．７２（ｍ、１Ｈ）、２．９１～２．９９（ｍ、１Ｈ）、２．７０～２．７４（ｍ、１Ｈ）、２．６７（ｓ、３Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００Ｍ Ｈｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６＋Ｄ２Ｏ）：δ８．８６（ｓ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２～７．３１（ｍ、３Ｈ）、６．８２（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．３１（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．９０（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．４９～４．５３（ｍ、１Ｈ）、４．４２～４．４３（ｍ、１Ｈ）、４．２４～４．２８（ｍ、１Ｈ）、３．８３～３．８５（ｍ、１Ｈ）、３．６６～３．７２（ｍ、１Ｈ）、２．９１～２．９９（ｍ、１Ｈ）、２．７０～２．７５（ｍ、１Ｈ）、２．６９（ｓ、３Ｈ）。

実施例４４．（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（１Ｒ）－６－クロロ－３－メトキシイソクロマン－１－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（実施例４４）の合成

【化３８】



工程１．１－ブロモ－４－クロロ－２－（２－メトキシビニル）ベンゼン（４４ｂ）の合成

【０３２５】

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中に（メトキシメチル）トリフェニルホスホニウムクロリド（２２．９６ｇ、６６．９８ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（７．１６ｇ、６３．７９ｍｍｏｌ）を窒素下にて－１０℃で添加した。５分後、２－ブロモ－５－クロロ－ベンズアルデヒド（４４ａ；７．０ｇ、３１．９ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を－１０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ＝１００％、Ｒｆ＝０．８）は反応が完了したことを示した。反応混合物をH_2O（２００ｍＬ）に注いだ。混合物をＥＡ（２００ｍＬ）で抽出し、水（６０ｍＬ）及びブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ＰＥ（１００％）で溶出して、４４ｂ（７．２ｇ、２９．０９ｍｍｏｌ、収率９１．２％、Ｅ異性体とＺ異性体との混合物）を黄色油状物として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ７．９９（ｄ、Ｊ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．６１～７．５６（ｍ、２Ｈ）、７．４３～７．４０（ｍ、１Ｈ）、７．１５～７．１０（ｍ、２Ｈ）、６．５８（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．９３（ｄ、Ｊ＝１２．８Ｈｚ、２Ｈ）、５．４４（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ）、３．８４（ｓ、３Ｈ）、３．７１（ｓ、３Ｈ）。

工程２．１－ブロモ－４－クロロ－２－（２－メトキシビニル）ベンゼン（４４ｃ）の合成

【０３２６】

メタノール（７０ｍＬ）中のＰ－トルエンスルホン酸（５３７ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ）の混合物に、４４ｂ（７．０ｇ、２８．２８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６６℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ＝１００％、Ｒｆ＝０．４）は反応が完了したことを示した。反応混合物をH_2O（２００ｍＬ）に注いだ。混合物をＥＡ（２００ｍＬ）で抽出し、水（６０ｍＬ）及びブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ＰＥ（１００％）で溶出して、４４ｃ（７．２ｇ、２５．７ｍｍｏｌ、収率９１％）を黄色油状物として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ７．６２（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．４３（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｄｄ、Ｊ＝８．４、２．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．６２（ｔ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．２６（ｓ、６Ｈ）、２．９９（ｄ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、２Ｈ）。

工程３．［４－クロロ－２－（２，２－ジメトキシエチル）フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（４４ｅ）の合成

【０３２７】

ＴＨＦ（３０ｍＬ）中に４４ｃ（３．０ｇ、１０．７３ｍｍｏｌ）を添加した混合物に、ｎ－ＢｕＬｉ（２．０４ｇ、１０．７３ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。得られた４４ｄの溶液を－７８℃で１分間撹拌し、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の１Ａｄ（３．２４ｇ、８．４６ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝５：１、Ｒｆ＝０．５）は、反応が完了したことを示した。反応物を、NH_4Cl（水溶液、１００ｍＬ）及び水（１００ｍＬ）でクエンチした。水層をＥＡ（３００ｍＬ×３）で抽出した。有機層を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ＰＥ：ＥＡ＝１０：１で溶出して、４４ｅ（３ｇ、５．７４ｍｍｏｌ、収率５３．５％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：５２２．３。

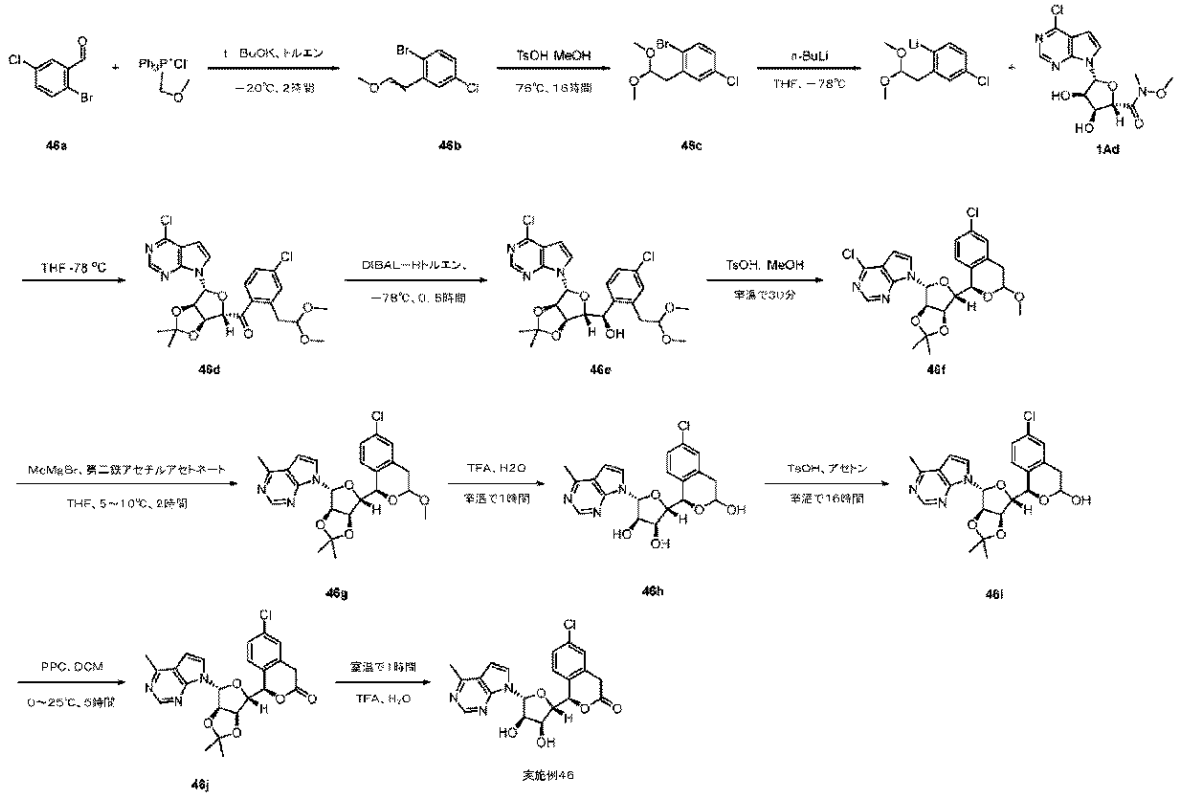
工程４．（Ｓ）－［４－クロロ－２－（２，２－ジメトキシエチル）フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（４４ｆ）の合成

【０３２８】
トルエン（３０ｍＬ）中の４４ｅ（３．０ｇ、５．７４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（１．３３ｍＬ、１１．４９ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（２００ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝５：１で溶出して、４４ｆ（３ｇ、５．７２ｍｍｏｌ、収率９９．６％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：５２４．４。
工程５．４－クロロ－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－３－メトキシ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（４４ｇ）の合成
【０３２９】
メタノール（２０ｍＬ）中の（Ｓ）－［４－クロロ－２－（２，２－ジメトキシエチル）フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（２．０ｇ、３．８１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴｓＯＨ（０．０３ｍＬ、５．７２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝５：１、R_f＝０．５）は、反応が完了したことを示した。反応混合物をH_2O（３０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を飽和ＮａＣｌ（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ＰＥ：ＥＡ＝１０：１で溶出して、４４ｇ（１．３６ｇ、２．７６ｍｍｏｌ、収率７２％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４９２．２。
工程６．４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－３－メトキシ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（４４ｈ）の合成
【０３３０】
ＴＨＦ（２ｍＬ）中の４４ｇ（２００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及び第二鉄アセチルアセトネート（７１．７３ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の混合物に、ＭｅＭｇＢｒ（４８４ｍｇ、４．０６ｍｍｏｌ）を－１０℃で添加した。反応混合物を０℃に加温し１時間撹拌した。ＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝５：１、R_f＝０．７）は、反応が完了したことを示した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出し、飽和ＮａＣｌ（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ＰＥ：ＥＡ＝７：１で溶出して、４４ｈ（１１０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、収率５７．４％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４７２．４。
工程７．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－６－クロロ－３－メトキシ－イソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例４４）の合成
【０３３１】
メタノール（２ｍＬ）中の４４ｈ（１１０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＣｌ（４２ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝５：１、R_f＝０．７）及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出し、飽和ＮａＣｌ（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ＰＥ：ＥＡ＝７：１）で溶出して、粗生成物を得て、これを更に分取ＨＰＬＣにより精製し、H_2O中のCH_3CN（０．１％のNH_3H_2O）により１０％～９５％で溶出して、実施例４４（２５ｍｇ、０．０４７

ｍｍｏｌ、収率２０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４３２．４ ^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．６７（ｓ、１Ｈ）、７．７９～７．８１（ｄ、１Ｈ）、７．２２～７．３２（ｍ、３Ｈ）、６．８２～６．８４（ｍ、１Ｈ）、６．３１～６．３４（ｍ、１Ｈ）、５．１５～５．３０（ｍ、３Ｈ）、４．８２（ｄ、１Ｈ）、４．４６～４．５８（ｍ、２Ｈ）、３．８９～３．９１（ｔ、１Ｈ）、３．３８（ｓ、３Ｈ）、３．０８～３．１３（ｍ、１Ｈ）、２．７７（ｄ、１Ｈ）、２．６７（ｓ、３Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６＋Ｄ$_{2}$Ｏ）δ８．６８（ｓ、１Ｈ）、７．８１（ｄ、１Ｈ）、７．２２～７．３２（ｍ、３Ｈ）、６．８３（ｄ、１Ｈ）、６．３２（ｄ、１Ｈ）、５．２６（ｄ、１Ｈ）、４．８３（ｄ、１Ｈ）、４．７８～４．５７（ｍ、２Ｈ）、３．８９（ｄ、１Ｈ）、３．０８（ｄ、１Ｈ）、２．７７（ｄ、１Ｈ）、２．６７（ｓ、３Ｈ）。

実施例４６．（１Ｒ）－６－クロロ－１－［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－５－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）テトラヒドロフラン－２－イル］イソクロマン－３－オン（実施例４６）の合成

【化３９】



工程１．１－ブロモ－４－クロロ－２－（２－メトキシビニル）ベンゼン（４６ｂ）の合成

【０３３２】

ＴＨＦ（７０ｍＬ）中に（メトキシメチル）－トリフェニルホスホニウムクロリド（２６．２４ｇ、７６．５５ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（４．６５ｍＬ、７２．９１ｍｍｏｌ）を、－２５℃で窒素下にて添加した。数分後、２－ブロモ－５－クロロ－ベンズアルデヒド（４６ａ、８．０ｇ、３６．４５ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を－２５℃で２時間撹拌した。反応物をＴＬＣ（石油エーテル＝１００％、Ｒｆ＝０．８）により監視した。反応混合物を水（２００ｍＬ）に注いだ。酢酸エチル（２００ｍＬ）を添加して、有機相を分離した。溶液を水（１００ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、濾過して減圧下にて濃縮し、粗生成物を得て、これをシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーによって石油エーテル（１００％）で精製して、１－ブロモ－４－クロロ－２－（２－メトキシビニル）ベンゼン（４６ｂ

、８．７５ｇ、３５．３５１ｍｍｏｌ、収率９７％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：２４７．１。

工程２．１－ブロモ－４－クロロ－２－（２，２－ジメトキシエチル）ベンゼン（４６ｃ）の合成

【０３３３】

メタノール（７０ｍＬ）中のＴｓＯＨ（６７２ｍｇ、３．５４ｍｍｏｌ）の混合物に、１－ブロモ－４－クロロ－２－（２－メトキシビニル）ベンゼン（４６ｂ、８．７５ｇ、３５．３５ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を７５℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル＝１００％、Ｒｆ＝０．４）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を水（２００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２００ｍＬ）を添加した。有機層を飽和ＮａＣｌ（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して減圧下にて濃縮し、粗生成物を得て、これをシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーによって石油エーテル（１００％）で精製して、１－ブロモ－４－クロロ－２－（２，２－ジメトキシエチル）ベンゼン（４６ｃ、５．５ｇ、１９．６７４ｍｍｏｌ、収率５６％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：２７９．１。

工程３．［４－クロロ－２－（２，２－ジメトキシエチル）フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（４６ｄ）の合成

【０３３４】

ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の１－ブロモ－４－クロロ－２－（２，２－ジメトキシエチル）ベンゼン（４６ｃ、５．５ｇ、１９．７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＢｕＬｉ（３．７４ｇ、１９．７ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加して１分間撹拌した。（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ，２，２－トリメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－カルボキサミド（１Ａｄ、５．９４ｇ、１５．５２ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加して、反応物を－７８℃で３０分間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１、Ｒｆ＝０．５）は、反応が完了したことを示した。反応物をNH_4Cl（１００ｍＬ）及び水（１００ｍＬ）でクエンチした。水層を酢酸エチル（３００ｍＬ×３）で抽出し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下にて濃縮した。粗生成物を、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィーによって石油エーテル：酢酸エチル（１０：１）で精製して、［４－クロロ－２－（２，２－ジメトキシエチル）フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（４６ｄ、２．０ｇ、３．８２８６ｍｍｏｌ、収率１９．５％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：５２２．３。

工程４．（Ｓ）－［４－クロロ－２－（２，２－ジメトキシエチル）フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（４６ｅ）の合成

【０３３５】

トルエン（３０ｍＬ）中の［４－クロロ－２－（２，２－ジメトキシエチル）フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（４６ｄ、２．０ｇ、３．８３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（０．８９ｍＬ、７．６６ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。反応物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（２００ｍＬ）で抽出した。水層をＤＭＣ（３００ｍＬ×３）で抽出し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下にて濃縮した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝５：１を用いて、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、（Ｓ）－［４－クロロ－２－（

２，２－ジメトキシエチル）フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（４６ｅ、２ｇ、３．８１ｍｍｏｌ、収率１００％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：５２４．３。

工程５．４－クロロ－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－３－メトキシ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（４６ｆ）の合成

【０３３６】

メタノール（２０ｍＬ）中の（Ｓ）－［４－クロロ－２－（２，２－ジメトキシエチル）フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（４６ｅ、２．０ｇ、３．８１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴｓＯＨ（０．０３ｍＬ、５．７２ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、次に、混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１、Ｒｆ＝０．５）及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下にて濃縮した。粗生成物を、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィーによって石油エーテル：酢酸エチル（１０：１）で精製して、４－クロロ－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－３－メトキシ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（４６ｆ、１．６ｇ、３．２５ｍｍｏｌ、収率８５％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４９２．０。

工程６．４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－３－メトキシ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（４６ｇ）の合成

【０３３７】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の４－クロロ－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－３－メトキシ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（４６ｆ、８００ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）及び第二鉄アセチルアセトネート（２８７ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）の混合物に、臭化メチルマグネシウム（１９３７．４８ｍｇ、１６．２５ｍｍｏｌ）を－１０℃で添加した。混合物を０℃に加温して１時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１、Ｒｆ＝０．７）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィーによって石油エーテル：酢酸エチル（７：１）で精製して、４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－３－メトキシ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（４６ｇ、６１０ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ、収率８０％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４７２．１。

工程７．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－６－クロロ－３－ヒドロキシ－イソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（４６ｈ）の合成

【０３３８】

水（６ｍＬ）中の４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチ

ル－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－３－メトキシ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（４６ｇ、５９０ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）の混合物に、トリフルオロ酢酸（２２８ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝２：１、Ｒｆ＝０．３）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下にて濃縮し、粗生成物を得て、これをシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーによって石油エーテル：酢酸エチル＝７：１で精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－６－クロロ－３－ヒドロキシ－イソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（４６ｈ、２８０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ、収率４３％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４１８．１。

工程８．（１Ｒ）－６－クロロ－１－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］イソクロマン－３－オール（４６ｉ）の合成

【０３３９】

アセトン（１０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－６－クロロ－３－ヒドロキシ－イソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（４６ｈ、５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴｓＯＨ（８．２４ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１、Ｒｆ＝０．３）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下にて濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーによって石油エーテル：酢酸エチル＝（７：１）で精製して、（１Ｒ）－６－クロロ－１－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］イソクロマン－３－オル（４６ｉ、７６ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、収率１１２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４５８．１。

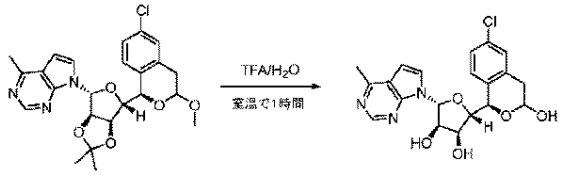
工程９．６－クロロ－１－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］イソクロマン－３－オン（４６ｊ）の合成

【０３４０】

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の６－クロロ－１－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］イソクロマン－３－オル（４６ｉ、７５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の混合物に、ＰＣＣ（０．０９ｍＬ、０．４９ｍｍｏｌ）を０℃で添加して、混合物を０℃で３０分間撹拌した。次に、反応が完了するまで、反応物を２５℃に加温した。反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下にて濃縮して、６－クロロ－１－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］イソクロマン－３－オン（４６ｊ、７９ｍｇ、０．１７２ｍｍｏｌ、収率１００％）を白色固体として得たが、これを更に精製することなく、次工程にて使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４５６．３。

工程１０．（１Ｒ）－６－クロロ－１－［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－５－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）テトラヒドロフラン－２－イル］イソクロマン－３－オン（実施例４６）の合成

【０３４１】
水（２ｍＬ）中の（１Ｒ）－６－クロロ－１－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］イソクロマン－３－オン（４６ｊ、７８ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の混合物に、トリフルオロ酢酸（３１．１９ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を$NaHCO_3$で中和し、分取ＨＰＬＣにより精製し、水中のＣＨ３ＣＮ（０．１％のＴＦＡ）により１０％～９５％で溶出して、（１Ｒ）－６－クロロ－１－［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－５－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）テトラヒドロフラン－２－イル］イソクロマン－３－オン（実施例４６、３．４ｍｇ、０．００７８ｍｍｏｌ、収率４．６％）をオフホワイト固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４１６．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ８．７４（ｓ、１Ｈ）、７．５８（ｓ、１Ｈ）、７．３０（ｍ、３Ｈ）、６．８６（ｓ、１Ｈ）、６．２３（ｄ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．７３（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．４８（ｍ、２Ｈ）、４．２６（ｓ、１Ｈ）、３．７７（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．７２（ｓ、３Ｈ）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6＋D_2O）δ８．８２（ｓ、１Ｈ）、７．６２（ｄ、Ｊ＝３．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．２９（ｍ、３Ｈ）、６．９３（ｄ、Ｊ＝３．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．２４（ｄ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．７３（ｄ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．４９（ｍ、２Ｈ）、４．２６（ｓ、１Ｈ）、３．７６（ｓ、２Ｈ）、２．７６（ｓ、３Ｈ）。
実施例５０．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－６－クロロ－３－ヒドロキシ－イソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例５０）の合成
【化４０】



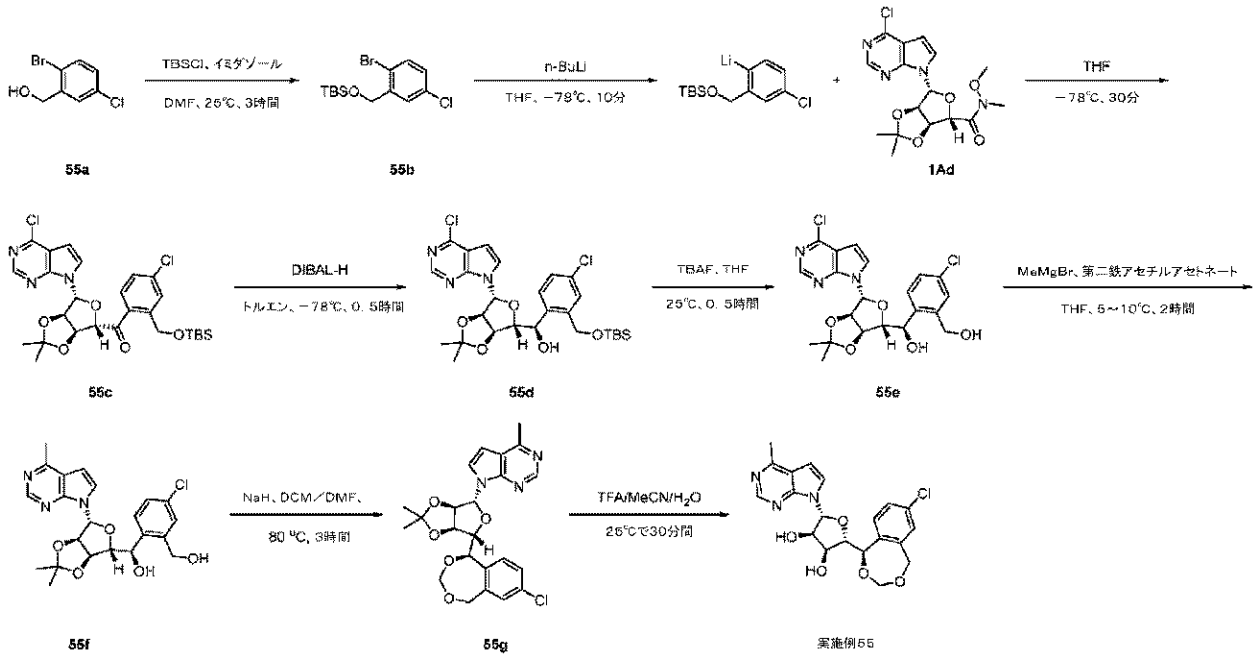
44h　　実施例50

【０３４２】
水（２ｍＬ）中の４４ｈ（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の混合物に、トリフルオロ酢酸（３８．６３ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝５：１、Ｒｆ＝０．７）及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出し、飽和ＮａＣｌ（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ＰＥ：ＥＡ＝７：１を溶出して粗生成物を得、これを更に分取ＨＰＬＣにより精製し、CH_3CNをH_2O（０．１％のNH_3H_2O）により１０％～９５％溶出して、実施例５０をジアステレオ異性体の混合物（１０ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ、収率９％）として、白色固体として得た。［Ｍ＋Ｈ］：４１８．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．６７（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、１Ｈ）、７．２１～７．３５（ｍ、３Ｈ）、６．７５～６．８２（ｍ、１Ｈ）、６．３０～６．３６（ｍ、１Ｈ）、５．０５～５．２５（ｍ、２Ｈ）、４．９８～５．０４（ｍ、２Ｈ）、４．４５～４．５９（ｍ、２Ｈ）、３．７４～３．８７（ｍ、１Ｈ）、２．９１～３．０５（ｍ、１Ｈ）、２．７２～２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．５０～２．５１（ｍ、３Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６＋D_2O）δ８．６６（ｓ、１Ｈ）、７．８１～８．００（ｑ、１Ｈ）、７．２２～７．３４（ｍ、３Ｈ）、６．７９～６．８１（ｔ、１Ｈ）、６．３０～６．３４（ｑ、１Ｈ）、４．９８

～５．０５（ｑ、２Ｈ）、４．４５～４．５９（ｍ、２Ｈ）、３．７４～３．８７（ｍ、１Ｈ）、２．７９～２．９１（ｍ、１Ｈ）、２．７２（ｓ、１Ｈ）、２．６８（ｓ、３Ｈ）。

実施例５５．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，５－ジヒドロ－２，４－ベンゾジオキセピン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例５５）の合成

【化４１】



工程１．（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）メトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（５５ｂ）の合成

【０３４３】

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中に（２－ブロモ－５－クロロフェニル）メタノール（５５ａ、６．０ｇ、２７．０９ｍｍｏｌ）とイミダゾール（３．６９ｇ、５４．１８ｍｍｏｌ）とを溶解した溶液に、ｔ－ブチルクロロジフェニルシラン（４．９ｇ、３２．５１ｍｍｏｌ）を、室温でゆっくりと加えた。混合物を３０℃で３時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル、Ｒｆ＝０．４）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下にて濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル）により精製して、（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）メトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（５５ｂ、９．０ｇ、２６．８１ｍｍｏｌ、収率９９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．５１（ｄ、Ｊ＝８．４、１Ｈ）、７．８１（ｄ、Ｊ＝２．８、１Ｈ）、７．２２～７．１９（ｍ、１Ｈ）、４．５７（ｓ、１Ｈ）、０．８３～０．８１（ｍ、９Ｈ）、０．０２～０．０１（ｍ、６Ｈ）。

工程２．［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（５５ｃ）の合成

【０３４４】

乾燥ＴＨＦ（５０ｍＬ）中に（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）メトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（５５ｂ、９ｇ、２６．８ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を、－７８℃でＡｒ下にて撹拌した。ｎ－ＢｕＬｉ（１２．０２ｍＬ、３０．０４ｍｍｏｌ）を添加して、－７８℃で１０分間撹拌した。無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ－［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ，２，２－トリメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４

－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－カルボキサミド（１Ａｄ、４．６ｇ、１２．０２ｍｍｏｌ）を添加し、次に、反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）、及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物をＨＣｌ（１Ｎ）でｐＨ＝６に調整した。反応物をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出し、有機物を水（１００ｍＬ×２）で、次に、ブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～５：１）により精製して、［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（５５ｃ、４．０３ｇ、６．９７ｍｍｏｌ、収率５８％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：５７８．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．６７（ｓ、１Ｈ）、７．６８（ｄ、Ｊ＝３．６、１Ｈ）、７．６２（ｄ、Ｊ＝８．４、１Ｈ）、７．４７～７．４６（ｍ、２Ｈ）、７．３５（ｄ、Ｊ＝８．０、１Ｈ）、７．２６～７．２０（ｍ、２Ｈ）、６．４９（ｄ、Ｊ＝３．６、１Ｈ）、６．４２（ｓ、１Ｈ）、５．５３～５．５１（ｍ、２Ｈ）、５．４２（ｄ、Ｊ＝５．６、１Ｈ）、５．２７～５．２５（ｍ、１Ｈ）、４．５４～４．４４（ｍ、３Ｈ）、１．５２（ｓ、３Ｈ）、１．３１（ｓ、３Ｈ）、０．６９（ｓ、９Ｈ）、０．０１～０．０７０（ｍ、６Ｈ）。

工程３．（Ｒ）－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－［（７Ｓ）－４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（５５ｄ）の合成

【０３４５】

トルエン（１０ｍＬ）中に［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（５５ｃ、４．３９ｇ、７．５９ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ヒドリドアルミン酸ジイソブチル（３．２３ｇ、２２．７７ｍｍｏｌ、トルエン中１Ｍ）を－７８℃で滴下添加した。反応物を－７８℃で３０分間撹拌した。混合物をNH_4Cl（５０ｍＬ）でクエンチした。反応混合物を減圧下にて濃縮して、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合一させた有機層を$MgSO_4$上で乾燥させた。溶媒を減圧下にて除去して、粗（Ｒ）－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－［（７Ｓ）－４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（５５ｄ、４．２ｇ）を得て、これを更に精製することなく、次工程にて使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：５８０．２。

工程４．（Ｒ）－［４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－［（３ａＲ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－［（７Ｓ）－４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（５５ｅ）の合成

【０３４６】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中に（Ｒ）－［２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－［（７Ｓ）－４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（５５ｄ、４．２ｇ、７．２３ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＴＢＡＦ（１Ｍ）（３．７８ｍＬ、１４．４７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間、窒素中にて撹

拌した。混合物をＮＨ４Ｃｌ（５０ｍＬ）でクエンチした。反応混合物を減圧下にて濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１）により精製して、（Ｒ）－［４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－［（３ａＲ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－［（７Ｓ）－４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（５５ｅ、１．８ｇ、３．７８ｍｍｏｌ、収率５２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．６９（ｄ、Ｊ＝３．２、１Ｈ）、８．０３（ｄ、Ｊ＝３．６、１Ｈ）、７．５３（ｄ、Ｊ＝８、１Ｈ）、７．３９～７．２９（ｍ、２Ｈ）、６．７９（ｄ、Ｊ＝３．６、１Ｈ）、６．３２（ｄ、Ｊ＝３．６、１Ｈ）、５．９６（ｄ、Ｊ＝４．４、１Ｈ）、５．２７～５．１７（ｍ、３Ｈ）、４．９４～４．９１（ｍ、１Ｈ）、４．４６～４．４１（ｍ、１Ｈ）、４．２６～４．１９（ｍ、１Ｈ）、１．５１（ｓ、３Ｈ）、１．３０（ｓ、３Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４６６．１。

工程５．（Ｒ）－［４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－［（６Ｒ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（５５ｆ）の合成

【０３４７】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中に第二鉄アチルアセトネート（２２．７２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－［４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－［（６Ｒ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（５５ｅ、３００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、臭化メチルマグネシウム（７２１．９ｍｇ、６．４３ｍｍｏｌ）を、０℃で窒素下にて添加した。反応混合物を室温に加温して１時間撹拌した。ＴＬＣ（酢酸エチル：石油エーテル＝５：１、Ｒｆ＝０．６）は、反応が完了したことを示した。飽和ＮＨ４Ｃｌを滴下して反応物をクエンチした。反応混合物を酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、減圧下にて濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～５：１）により精製して、（Ｒ）－［４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－［（６Ｒ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（５５ｆ、１０５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、収率３７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．７４（ｓ、１Ｈ）、７．８２（ｄ、Ｊ＝３．６、１Ｈ）、７．５３（ｄ、Ｊ＝８、１Ｈ）、７．３９～７．３５（ｍ、２Ｈ）、６．８１（ｄ、Ｊ＝３．６、１Ｈ）、６．２７（ｄ、Ｊ＝４、１Ｈ）、６．００（ｄ、Ｊ＝４．４、１Ｈ）、５．２５～５．１５（ｍ、３Ｈ）、４．９２～４．９０（ｍ、１Ｈ）、４．４７～４．４１（ｍ、１Ｈ）、４．２４～４．１９（ｍ、２Ｈ）、２．６８～２．６２（ｍ、３Ｈ）、１．５１（ｓ、３Ｈ）、１．３０（ｓ、３Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４４６．１。

工程６．４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，５－ジヒドロ－２，４－ベンゾジオキセピン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（５５ｇ）の合成

【０３４８】

ＤＣＭ（１．２ｍＬ）及びＤＭＦ（２．５ｍＬ）中に（Ｒ）－［４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（５５ｆ、１５０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、水素化ナトリウム（８０．７４ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ）を添加した。混合溶液を８０℃で２時間で撹拌した。ＬＣＭＳは

、反応が完了したことを示した。反応混合物をＮＨ４Ｃｌ（５０ｍＬ）でクエンチした。溶媒を減圧下にて除去し、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝５０：１）で精製して、４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，５－ジヒドロ－２，４－ベンゾジオキセピン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（５５ｇ、１６０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、収率９７％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．７３（ｓ、１Ｈ）、７．７１（ｄ、Ｊ＝３．６、１Ｈ）、７．３８（ｄ、Ｊ＝１．６、１Ｈ）、７３．３１～７．３０（ｍ、２Ｈ）、６．８０（ｄ、Ｊ＝３．６、１Ｈ）、６．４８（ｄ、Ｊ＝４、１Ｈ）、５．３３～５．３１（ｍ、１Ｈ）、５．２０～５．１４（ｍ、２Ｈ）、５．０５～５．０１（ｍ、２Ｈ）、４．８３～４．７８（ｍ、３Ｈ）、２．６８～２．６２（ｍ、３Ｈ）、１．６０（ｓ、３Ｈ）、１．３４（ｓ、３Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４５８．１。

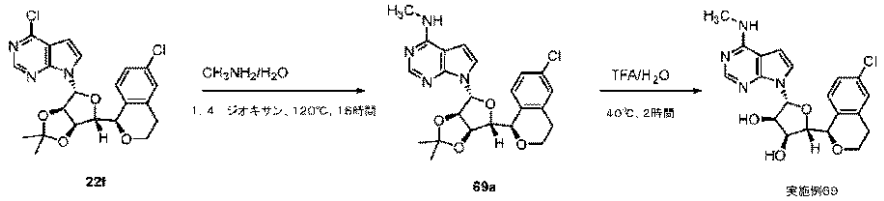
工程７．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，５－ジヒドロ－２，４－ベンゾジオキセピン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例５５）の合成

【０３４９】

水（１ｍＬ）中に４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，５－ジヒドロ－２，４－ベンゾジオキセピン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（５５ｇ、１６０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、２、２、２－トリフルオロ酢酸（２．０ｍＬ、２ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を２５℃で３０分間撹拌した。ｐＨ＝７になるまでＮＨ$_{3}$水を添加して、混合物を減圧下にて濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製し、水（０．１％のＮＨ$_{3}$水）中のＭｅＣＮにより１０％～９０％で溶出して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，５－ジヒドロ－２，４－ベンゾジオキセピン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオールを得た。（実施例５５、３１ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ、収率２１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４１８．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．６８（ｓ、１Ｈ）、７．６４（ｄ、Ｊ＝４、１Ｈ）、７．４１（ｓ、１Ｈ）、７．３２（ｄ、Ｊ＝１．２、２Ｈ）、６．７８（ｄ、Ｊ＝３．６、１Ｈ）、６．３２（ｄ、Ｊ＝８．０、１Ｈ）、５．５１（ｄ、Ｊ＝４．４、１Ｈ）、５．４１（ｄ、Ｊ＝７．２、１Ｈ）、５．３４～５．３１（ｍ、１Ｈ）、５．０９（ｄ、Ｊ＝４．８、１Ｈ）、５．０４（ｄ、Ｊ＝６．４、１Ｈ）、４．９９～４．９５（ｍ、１Ｈ）、４．８５～４．８１（ｍ、１Ｈ）、４．６２～４．５６（ｍ、２Ｈ）、４．１９～４．１７（ｍ、１Ｈ）２．６６（ｓ、３Ｈ）。

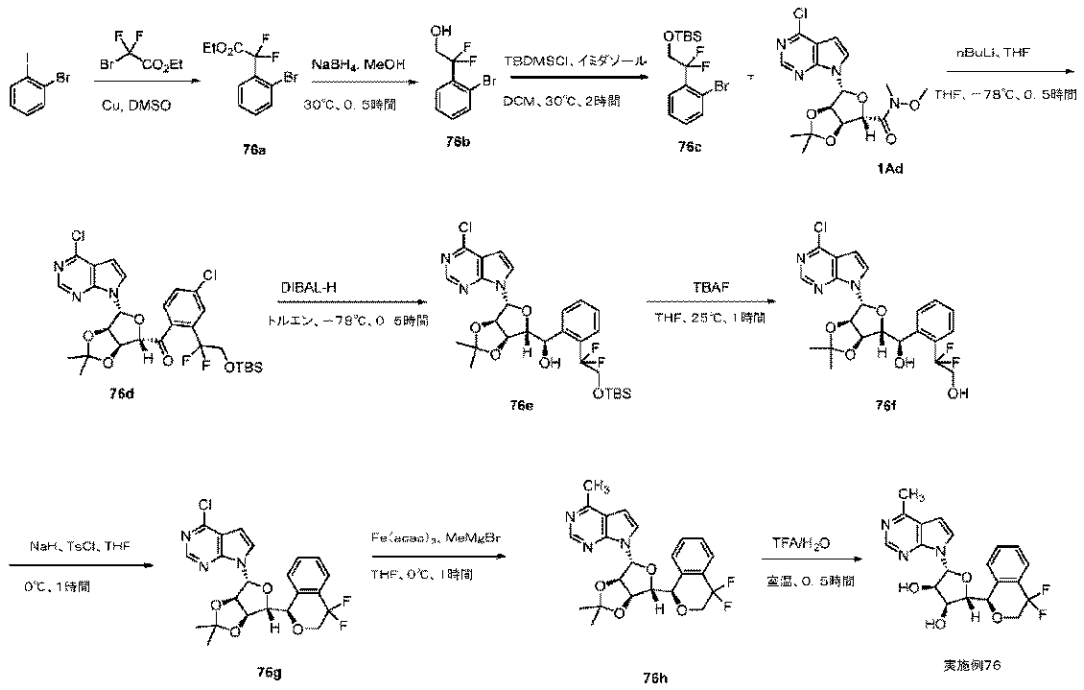
実施例６９．（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（Ｒ）－６－クロロイソクロマン－１－イル）－５－（４メチルアミノ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例６９）の合成

【化４２】



工程１．Ｎ－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６－クロロイソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（６９ａ）の合成

【０３５０】
１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中に２２ｆ（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、水（２．０ｍＬ、０．０９ｍｍｏｌ）中のメチルアミンを添加した。混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。混合物を、ＣＨ３ＣＮ／Ｈ２Ｏ（中性）により５／９５～９５／５で溶出する分取ＨＰＬＣにより精製した。生成物留分を凍結乾燥して、６９ａ（７５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、収率７５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４５７．１。
工程２．（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（（Ｒ）－６－クロロイソクロマン－１－イル）－５－（４メチルアミノ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例６９）の合成
【０３５１】
ＭｅＣＮ（１ｍＬ）中に６９ａ（７５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＴＦＡ／Ｈ２Ｏ（０．９７ｍＬ、０．３９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を４０℃で２時間撹拌した。混合物を、ＣＨ３ＣＮ／Ｈ２Ｏ（０．１％のＮＨ４ＯＨ）により５／９５～９５／５で溶出する分取ＨＰＬＣにより精製して凍結乾燥して、実施例６９（３６．５ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ、収率５３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４１７．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｍ　Ｈｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．１５（ｓ、１Ｈ）、７．４８～７．４９（ｍ、１Ｈ）、７．３６～７．３７（ｍ、１Ｈ）、７．２８～７．３０（ｍ、２Ｈ）、７．２１～７．２３（ｍ、１Ｈ）、６．６３（ｄ、Ｊ＝３．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．１８（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．１６（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．０４（ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．８６～４．８７（ｍ、１Ｈ）、４．４２～４．４８（ｍ、１Ｈ）、４．３５～４．３６（ｍ、１Ｈ）、４．２０～４．２４（ｍ、１Ｈ）、３．８３～３．８６（ｍ、１Ｈ）、３．６５～３．７１（ｍ、１Ｈ）、２．９６（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、３Ｈ）、２．８９～２．９４（ｍ、１Ｈ）、２．６９～２．７４（ｍ、１Ｈ）。
実施例７６．（実施例７６）の合成
【化４３】



工程１．エチル２－（２－ブロモフェニル）－２，２－ジフルオロアセタート（７６ａ）の合成
【０３５２】
ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中に銅（８９８．６ｍｇ、１４．１４ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に

、エチル２－ブロモ－２，２－ジフルオロ－アセタート（５７３９．９８ｍｇ、２８．２８ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を室温で窒素下にて撹拌した。１－ブロモ－２－ヨード－ベンゼン（２０００ｍｇ、７．０７ｍｍｏｌ）を混合物に１時間後に添加した。１６時間後、NH_4Cl水溶液（５０ｍＬ）を混合物に添加して、ＥＡ（５０．０ｍＬＸ３）で抽出した。有機相を合一させ、水（１００ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラム（ＰＥ：ＥＡ＝４０：１）により精製して、７６ａ（７５０ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ、収率３８％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００Ｍ Ｈｚ、$CDCl_3$）：δ７．７５～７．７３（ｍ、１Ｈ）、７．６５～７．６２（ｍ、１Ｈ）、７．４６～７．４２（ｍ、１Ｈ）、７．３８～７．３４（ｍ、１Ｈ）、４．３６（ｑ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、１．３２（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

工程２．２－（２－ブロモフェニル）－２，２－ジフルオロ－エタノール（７６ｂ）の合成

【０３５３】

メタノール（５０ｍＬ）中に７６ａ（５．８ｇ、２０．７８ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、$NaBH_4$（１．５７ｇ、４１．５７ｍｍｏｌ）を０℃で添加して、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１、Ｒｆ＝０．１）は、反応が完了したことを示した。反応物を濃縮して、ＨＣｌ（１Ｍ）を添加した。混合物をＥＡ（３０．０ｍＬＸ３）で抽出した。有機相を合一させ、水（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をフラッシュカラム（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１）により精製して、７６ａ（５．１ｇ、１９．３６ｍｍｏｌ、収率９３％）を油状物として得た。^1H ＮＭＲ（４００Ｍ Ｈｚ、$CDCl_3$）：δ７．６７～７．６３３（ｍ、２Ｈ）、７．４０（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３３～７．２６（ｍ、１Ｈ）、４．２１（ｔ、Ｊ＝１３．８Ｈｚ、２Ｈ）。

工程３．［２－（２－ブロモフェニル）－２，２－ジフルオロ－エトキシ］－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（７６ｃ）の合成

【０３５４】

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中に７６ｂ（５．１ｇ、２１．５２ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（２．９３ｇ、４３．０３ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ｔ－ブチルクロロジフェニルシラン（４．８６ｇ、３２．２７ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加して、反応混合物を室温で２時間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ、Ｒｆ＝０．７）は、新しいスポットを示し、ＳＭは消費された。溶媒を減圧下にて除去し、粗生成物を、シリカゲル（ＰＥ）上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、７６ｃ（６．２ｇ、１５．８８ｍｍｏｌ、収率７４％）をオフホワイト油状物として得た。^1H ＮＭＲ（４００Ｍ Ｈｚ、$CDCl_3$）：δ７．６７～７．６３３（ｍ、２Ｈ）、７．３９（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２～７．２９（ｍ、１Ｈ）、４．２３（ｔ、Ｊ＝１３．０Ｈｚ、２Ｈ）、０．８２（ｓ、９Ｈ）、０．０（ｓ、６Ｈ）。

工程４．［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－１，１－ジフルオロ－エチル］フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（７６ｄ）の合成

【０３５５】

乾燥ＴＨＦ（１０ｍＬ）中に７６ｂ（１．０３ｇ、２．９５ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（１．５ｍＬ、２．４ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加して、混合物を１０分間、窒素下にて撹拌した。乾燥ＴＨＦ（５ｍＬ）中の１Ａｄ（７２０ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１、出発物質Ｒｆ＝０．３、生成物Ｒｆ＝０．４）は、反応が完了したことを示した。反応物を希釈ＨＣｌ（０．０５Ｍ）に注ぎ、急冷プロセス中にｐＨ＜８を保った。混合物をＥＡ（２００ｍＬ×２）で抽出し、合一させた有機層を乾燥させ、シリカゲルカラム（Ｐ

Ｅ：ＥＡ＝１００～１０：１）により濃縮して精製し、７６ｄ（６１０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、収率５５％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：５９４．３。

工程５．（Ｒ）－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－１，１－ジフルオロ－エチル］フェニル］－［（３ａＲ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－［（７Ｓ）－４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（７６ｅ）の合成

【０３５６】

トルエン（２０ｍＬ）中に７６ｄ（６１０ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム（２．０５ｍＬ、３．０８ｍｍｏｌ）を－７８℃で窒素下にて添加して、反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。反応混合物を飽和ＮＨ４Ｃｌ（水溶液）で希釈して、混合物をＥＡで抽出してブラインで洗浄した。有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させて、溶媒を減圧下にて除去し、７６ｅ（６００ｍｇ、０．９３６２ｍｍｏｌ、収率９１％）を粗生成物として得て、これを更に精製することなく使用した。

工程６．２，２－ジフルオロ－２－［２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェニル］エタノール（７６ｆ）の合成

【０３５７】

ＴＨＦ（０．０３ｍＬ）中に７６ｅ（２７０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＴＢＡＦ（０．２４ｍＬ、０．９１ｍｍｏｌ）を添加して、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を飽和ＮＨ４Ｃｌ溶液（１００ｍＬ）で希釈し、混合物をＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出して、合一させた有機物を飽和ＮａＣｌ（１００ｍＬ）で洗浄した。有機物を無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させて、溶媒を減圧下にて除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝５０：１～１０：１）により精製して、７６ｆ（１２０ｍｇ、０．２２９１ｍｍｏｌ、収率５１％）を固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４８２．３。

工程７．４－クロロ－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－４，４－ジフルオロイソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（７６ｇ）の合成

【０３５８】

ＴＨＦ（４ｍＬ）中に７６ｆ（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を溶解した溶液にＮａＨ（３３．２ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）を添加して１０分間撹拌した。ＴＳＣｌ（３９．５６ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を添加して、反応物を１時間撹拌した。反応混合物を飽和ＮＨ４Ｃｌ溶液に注ぎ、ＥＡで抽出し、有機物を飽和ＮａＣｌで洗浄した。有機相を無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、溶媒を減圧下にて濃縮して粗生成物を得、これを分取ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝５：１、Ｒｆ＝０．３）により精製して、７６ｇ（５０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、収率４８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４６４．２。

工程８．４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－４，４－ジフルオロイソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（７６ｈ）の合成

【０３５９】

ＴＨＦ（６ｍＬ）中に７６ｇ（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及び第二鉄アセチルアセトネート（３．８１ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＭｅＴＨＦ（０．３６ｍＬ、１．０８ｍｍｏｌ）中の臭化メチルマグネシウム３．２Ｍを０℃で窒素下にて添加した。反応物を室温で１時間撹拌した。混合物をＮＨ４Ｃｌ水溶液（３０ｍＬ）に注ぎ、ＥＡ（３０．０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を合一させ、Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾

過して減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラム（ＰＥ：ＥＡ＝８：１－－ＰＥ：ＥＡ＝３：１）により精製して、７６ｈ（４５ｍｇ、０．１０１４８ｍｍｏｌ、収率９４％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４４４．３。

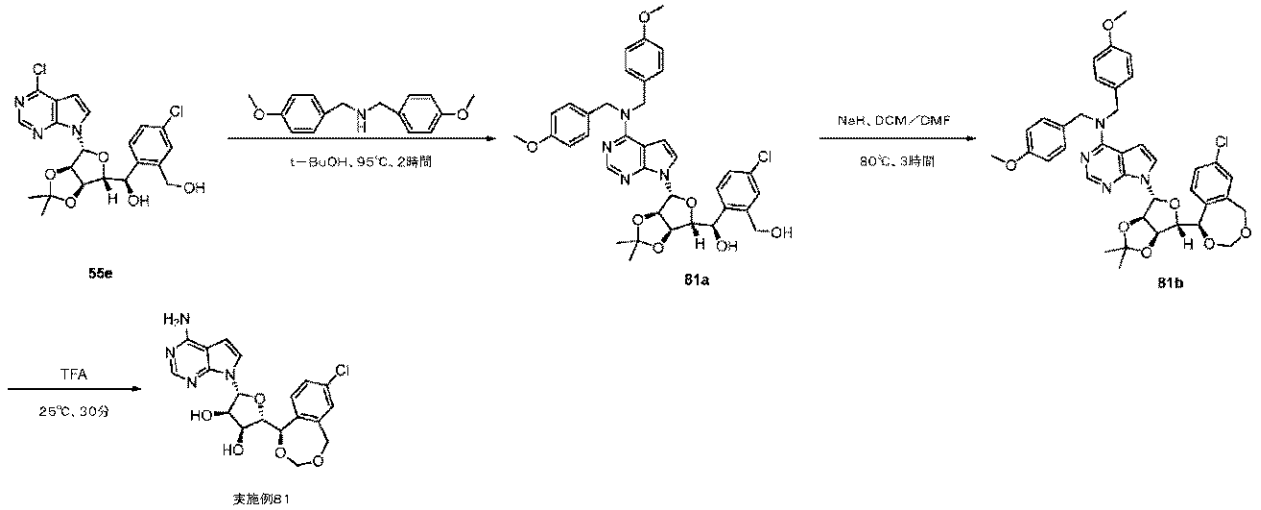
工程９．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－４，４－ジフルオロイソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例７６）の合成

【０３６０】

水（１ｍＬ）中に７６ｈ（４５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＴＦＡ（０．５ｍＬ、６．４９ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を室温で３０分間撹拌した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製し、H_2O中のCH_3CN（０．１％のNH_4OH）により５．０％～９５．０％で溶出して、実施例７６（８．５８ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ、収率２０．５％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４０４．３。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ～ｄ６）δ８．６８（ｓ、１Ｈ）、７．７５～７．７２（ｍ、２Ｈ）、７．５７～７．４８（ｍ、３Ｈ）、６．８１（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．３４（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、１Ｈ）、５．３５（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．２０（ｄ、Ｊ＝４Ｈｚ、１Ｈ）、５．０９（ｍ、１Ｈ）、４．６１（ｄ、Ｊ＝３．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．５６～４．４６（ｍ、２Ｈ）、４．１６～４．０７（ｍ、１Ｈ）、３．８２（ｔ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、１Ｈ）、２．６８（ｓ、３Ｈ）。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６＋Ｄ２Ｏ）δ８．６６（ｓ、１Ｈ）、７．７４～７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．５５～７．４６（ｍ、３Ｈ）、６．８１（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．３２（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、１Ｈ）、５．０８（ｍ、１Ｈ）、４．６０（ｄ、Ｊ＝３．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．５５～４．４６（ｍ、２Ｈ）、４．１４～４．０４（ｍ、１Ｈ）、３．８０（ｄ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）、２．６６（ｓ、３Ｈ）。

実施例８１．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，５－ジヒドロ－２，４－ベンゾジオキセピン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例８１）の合成

【化４４】



工程１．（Ｒ）－［４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－［４－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（８１ａ）の合成

【０３６１】

Ｔｅｒｔ－ブタノール（５ｍＬ）中のK_2CO_3（２９２．９８ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－［４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，

２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（５５ｅ、３００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）及びビス－（４－メトキシベンジル）アミン（３３１ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）の混合物を、９５℃で２時間、窒素下にて撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を減圧下にて濃縮乾固させて、残渣をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出し、有機層を水（２×１０ｍＬ）で、次に、ブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して減圧下にて濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：石油エーテル＝１：１）で精製して、（Ｒ）－［４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－［４－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（８１ａ、８０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、収率１６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：６８７．２。

工程２．Ｎ，Ｎ－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，５－ジヒドロ－２，４－ベンゾジオキセピン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８１ｂ）の合成

【０３６２】

ＤＣＭ（１．２ｍＬ）及びＤＭＦ（２．５ｍＬ）中に（Ｒ）－［４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－［４－［ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（８１ａ、８０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、水素化ナトリウム（２８ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物をNH_4Cl（５０ｍＬ）でクエンチした。溶媒を減圧下にて除去して、Ｎ，Ｎ－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，５－ジヒドロ－２，４－ベンゾジオキセピン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８１ｂ、９０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、収率８７％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：６９９．３。

工程３．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，５－ジヒドロ－２，４－ベンゾジオキセピン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例８１）の合成

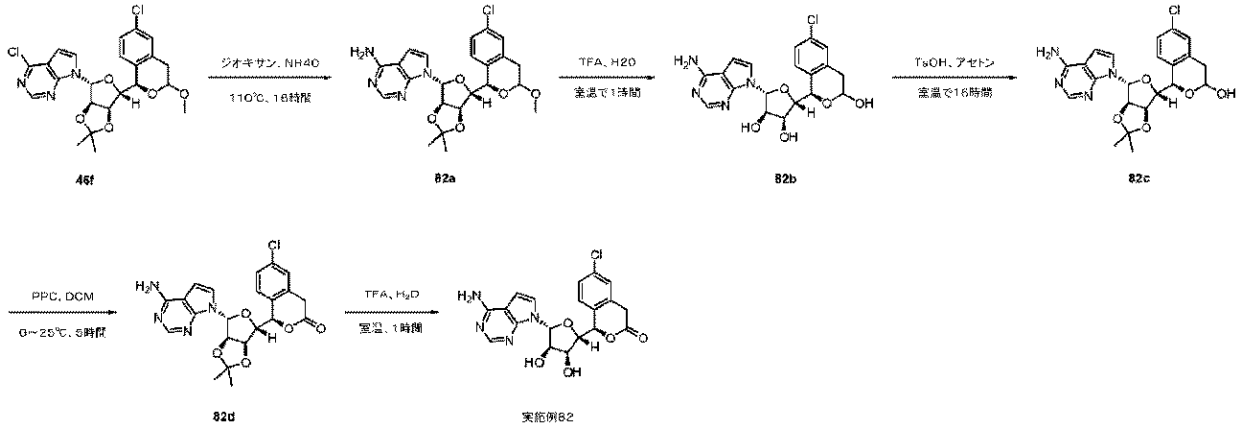
【０３６３】

水（１ｍＬ）中にＮ，Ｎ－ビス［（４－メトキシフェニル）メチル］－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，５－ジヒドロ－２，４－ベンゾジオキセピン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８１ｂ、９０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、２、２、２－トリフルオロ酢酸（０．７４ｍＬ、０．７４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２５℃で３０分間撹拌した。ｐＨ＝７になるまでNH_3水を添加して、混合物を減圧下にて濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製し、水中のＭｅＣＮ（０．１％のNH_3水）で１０％～９０％で溶出して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣにより更に精製して、水中のＭｅＣＮ（０．１％のＴＦＡ）で１０％～９０％で溶出して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，５－ジヒドロ－２，４－ベンゾジオキセピン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例８１、２．７ｍｇ、０．００６３ｍｍｏｌ、収率５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４１９．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４０

０ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$＋Ｄ$_2$Ｏ）δ：８．３３（ｓ、１Ｈ）、７．５１（ｄ、Ｊ＝３．６、１Ｈ）、７．４５（ｓ、１Ｈ）、７．４２（ｄ、Ｊ＝１．６、２Ｈ）、６．９４（ｄ、Ｊ＝３．２、１Ｈ）、６．３２（ｄ、Ｊ＝８．０、１Ｈ）、５．３３（ｄ、Ｊ＝６、１Ｈ）、５．０７～５．０３（ｍ、２Ｈ）、４．９７（ｄ、Ｊ＝１．２、１Ｈ）、４．８３（ｄ、Ｊ＝１４．４、１Ｈ）、４．６１（ｄ、Ｊ＝４．８、１Ｈ）、４．５４～４．５１（ｍ、１Ｈ）、４．１７（ｄ、Ｊ＝４．８、１Ｈ）。

実施例８２．（１Ｒ）－６－クロロ－１－［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノピロロ［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］イソクロマン－３－オン；２，２，２－トリフルオロ酢酸（実施例８２）の合成

【化４５】



工程１．７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－３－メトキシ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８２ａ）の合成

【０３６４】

１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中の４－クロロ－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－３－メトキシ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（４６ｆ、７００ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）の混合物に、水酸化アンモニウム（０．０３ｍＬ、１４．２２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１２０℃で一晩撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１、Ｒｆ＝０．５）及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を飽和ＮａＣｌ（１００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下にて濃縮し、粗生成物を得て、これをシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーによって石油エーテル：酢酸エチル＝７：１で精製して、７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－３－メトキシ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８２ａ、４６０ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ、収率６８％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４５８．１。

工程２．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－６－クロロ－３－ヒドロキシ－イソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（８２ｂ）の合成

【０３６５】

水（５ｍＬ）中の７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－３－メトキシ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－

ｄ］ピリミジン－４－アミン（８２ａ、４６０ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）の混合物に、トリフルオロ酢酸（１７７ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１、Ｒｆ＝０．３）及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を$NaHCO_3$で中和して、シリカゲル上でクロマトグラフィーによって石油エーテル：酢酸エチル＝７：１で精製して、粗生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣにより更に精製し、水中のCH_3CN（０．１％のNH_3／水）で１０％～９５％）で溶出して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－６－クロロ－３－ヒドロキシ－イソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（８２ｂ、５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、収率１２％）をオフホワイト固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４１９．１。

工程３．（１Ｒ）－６－クロロ－１－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］イソクロマン－３－オル（８２ｃ）の合成

【０３６６】

アセトン（１０ｍＬ）中の（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－６－クロロ－３－ヒドロキシ－イソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（８２ｂ、２３０．５ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴｓＯＨ（３８ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１、Ｒｆ＝０．３）及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を飽和ＮａＣｌ（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して、減圧下にて濃縮した。粗生成物を、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィーによって石油エーテル：酢酸エチル（７：１）で精製して、（１Ｒ）－６－クロロ－１－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］イソクロマン－３－オル（８２ｃ、１８０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ、収率５８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４５８．１。

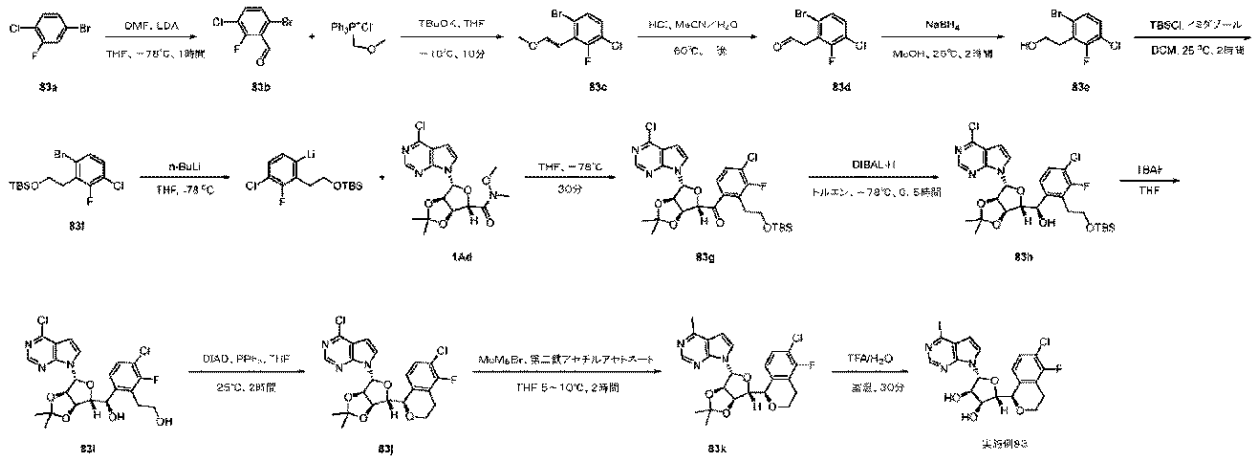
工程４．６－クロロ－１－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］イソクロマン－３－オン（８２ｄ）の合成

【０３６７】

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の６－クロロ－１－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］イソクロマン－３－オル（８２ｃ、４４ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の混合物に、ＰＣＣ（０．０５ｍＬ、０．２９ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を０℃で３０分間撹拌した。次に、反応が完了するまで２５℃に加温した。反応混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。有機物を減圧下にて濃縮して、６－クロロ－１－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－アミノピロロ－［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］イソクロマン－３－オン（８２ｄ、３５ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ、収率７９．５％）を白色固体として得た。粗生成物を、更に精製することなく、次工程にて使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４５７．１。

工程５．（１Ｒ）－６－クロロ－１－［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノピロロ［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］イソクロマン－３－オン；２，２，２－トリフルオロ酢酸（実施例８２

）の合成
【０３６８】
水（２ｍＬ）中の（１Ｒ）－６－クロロ－１－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］イソクロマン－３－オン（８２ｄ、３５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の混合物に、トリフルオロ酢酸（１４ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１、Ｒｆ＝０．３）及びＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物をＮａＨＣＯ３で中和して、ＤＣＭ（３×３ｍＬ）で抽出し、有機層を飽和ＮａＣｌ（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下にて濃縮した。粗生成物を、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィーによって石油エーテル：酢酸エチル（７：１）で精製して、更に分取ＨＰＬＣにより精製し、水中のＣＨ３ＣＮ（０．１％のＴＦＡ）で１０％～９５％で溶出して、（１Ｒ）－６－クロロ－１－［（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノピロロ［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］イソクロマン－３－オン；２，２，２－トリフルオロ酢酸（実施例８２、３ｍｇ、０．００５２ｍｍｏｌ、収率７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４１７．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．５０～８．６４（ｍ、２Ｈ）、８．３０（ｓ、１Ｈ）、７．３０～７．４４（ｍ、４Ｈ）、６．９１（ｓ、１Ｈ）、６．１０（ｓ、１Ｈ）、５．８３（ｓ、１Ｈ）、５．５５～５．６７（ｍ、２Ｈ）、４．３７～４．４１（ｍ、３Ｈ）、３．７４（ｍ、２Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６＋Ｄ２Ｏ）δ８．３０（ｓ、１Ｈ）、７．３１～７．４２（ｍ、４Ｈ）、６．９３（ｓ、１Ｈ）、６．１０（ｄ、Ｊ＝４Ｈｚ、１Ｈ）、５．８３（ｓ、１Ｈ）、４．３８～４．４３（ｍ、３Ｈ）、３．７４（ｍ、２Ｈ）。
実施例８３．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－６－クロロ－５－フルオロ－イソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例８３）の合成
【化４６】



工程１．６－ブロモ－３－クロロ－２－フルオロベンズアルデヒド（８３ｂ）の合成
【０３６９】
ＴＨＦ（６０ｍＬ）中に４－ブロモ－１－クロロ－２－フルオロ－ベンゼン（８３ａ、１０ｇ、４７．７５ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＬＤＡ（３０ｍＬ、５７．３ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。反応混合物を－７８℃で１時間撹拌し、次に、ＤＭＦ（７．４ｍＬ、９５．５ｍｍｏｌ）を混合物に添加して、反応物を－７８℃で１時間撹拌した。反応物を、ＮＨ４Ｃｌ（水溶液、１００ｍＬ）及び水（１００ｍＬ）でクエンチした。水層を酢酸エチル（３×３００ｍＬ）で抽出した。有機層を減圧下にて濃縮し、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテル：酢酸エチル

＝１０：１で溶出して、６－ブロモ－３－クロロ－２－フルオロベンズアルデヒド（８３ｂ、６．１ｇ、２５．６９ｍｍｏｌ、収率５４％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）１０．３９（ｓ、１Ｈ）、７．８６（ｓ、１Ｈ）、７．５６（ｄｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、１Ｈ）。

工程２．１－ブロモ－４－クロロ－３－フルオロ－２－［（Ｅ）－２－メトキシビニル］ベンゼン（８３ｃ）の合成

【０３７０】

ＴＨＦ（６０ｍＬ）中に（メトキシメチル）トリフェニルホスホニウムクロリド（８３ｂ、１８．２ｇ、５３．０６ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＴＨＦ（５．６７ｇ、５０．５４ｍｍｏｌ）中のカリウムｔ－ブトキシド１．０Ｍを－１０℃で添加した。反応物を－１０℃で１０分間撹拌した。反応物を水（１５０ｍＬ）で希釈して、酢酸エチル（１５０ｍＬ）で抽出した。有機層を減圧下にて濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１で溶出して、１－ブロモ－４－クロロ－３－フルオロ－２－［（Ｅ）－２－メトキシビニル］ベンゼン（８３ｃ、４．５０ｇ、１６．１ｍｍｏｌ、収率６４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－Ｄ$_{6}$）７．６４（ｓ、１Ｈ）、７．５１（ｄｄ、Ｊ＝１０．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄｄ、Ｊ＝１３．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．７３（ｄ、Ｊ＝１３．．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．７１（ｓ、３Ｈ）。

工程３．２－（６－ブロモ－３－クロロ－２－フルオロ－フェニル）アセトアルデヒド（８３ｄ）の合成

【０３７１】

アセトン（４５ｍＬ）中に１－ブロモ－４－クロロ－３－フルオロ－２－［（Ｅ）－２－メトキシビニル］ベンゼン（８３ｃ、４．５ｇ、１６．９５ｍｍｏｌ）を溶解した溶液にＨＣｌ（１．８６ｇ、５０．８５ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を６０℃で一晩撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下にて濃縮して、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を減圧下にて濃縮して、２－（６－ブロモ－３－クロロ－２－フルオロ－フェニル）アセトアルデヒド（８３ｄ、４．０ｇ、１４．３２ｍｍｏｌ、収率８４．５％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－Ｄ$_{6}$）９．７２（ｓ、１Ｈ）、７．７１（ｓ、１Ｈ）、７．５８（ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．０２（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）。

工程４．２－（６－ブロモ－３－クロロ－２－フルオロ－フェニル）エタノール（８３ｅ）の合成

【０３７２】

メタノール（３０ｍＬ）中に２－（６－ブロモ－３－クロロ－２－フルオロ－フェニル）アセトアルデヒド（８３ｄ、３．３ｇ、１３．１２ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（１．５ｇ、３９．３７ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル）は、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下にて濃縮して、残渣を酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、有機層を減圧下にて濃縮して、２－（６－ブロモ－３－クロロ－２－フルオロ－フェニル）エタノール（８３ｅ、３．２０ｇ、１１．９９ｍｍｏｌ、収率９１％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－Ｄ$_{6}$）７．６２（ｓ、１Ｈ）、７．４８（ｄｄ、Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．８５（ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２（ｄｄ、Ｊ＝１２．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．８８（ｄｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）。

工程５．Ｔｅｒｔ－ブチル－［２－（３－クロロ－２，６－ジフルオロ－フェニル）エトキシ］－ジメチル－シラン（８３ｆ）の合成

【０３７３】

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中に２－（３－クロロ－２，６－ジフルオロ－フェニル）エタノール（８３ｅ、３．２０ｇ、１６．６２ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシラン（３．０１ｇ、１９．９４ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（２．２６ｇ、

３３．２３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮して、残渣を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出し、ブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下にて濃縮し、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル－［２－（３－クロロ－２，６－ジフルオロ－フェニル）エトキシ］－ジメチル－シラン（８３ｆ、３．９ｇ、１２．０７ｍｍｏｌ、収率７３％）を無色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：３０６．８。

工程６．［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４－クロロ－３－フルオロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（８３ｇ）の合成

【０３７４】

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中に２－（６－ブロモ－３－クロロ－２－フルオロ－フェニル）エトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（８３ｆ、３０７４ｍｇ、８．３６ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（５３５．５ｍｇ、８．３６ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。混合物を１０分間、窒素下にて撹拌した。ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ，２，２－トリメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－カルボキサミド（１Ａｄ、１．６ｇ、４．１８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）は、反応が完了したことを示した。反応物を希釈ＨＣｌ（０．０５ｍｏｌ／Ｌ）に添加して、クエンチプロセス中にｐＨ＜８を保った。混合物を酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出し、合一させた有機層を乾燥させ、減圧下にて濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１００％～１０：１）により精製して、［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４－クロロ－３－フルオロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（８３ｇ、１．２ｇ、１．８７ｍｍｏｌ、収率４５％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：６１０．１。

工程７．（Ｒ）－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４－クロロ－３－フルオロ－フェニル］－［（３ａＲ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－［（７Ｓ）－４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（８３ｈ）の合成

【０３７５】

トルエン（１５ｍＬ）中に［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－４－クロロ－３－フルオロ－フェニル］－［（３ａＲ，６Ｓ，６ａＳ）－２，２－ジメチル－４－［（７Ｓ）－４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（８３ｇ、１．１ｇ、１．８ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム（３．６ｍＬ、５．４ｍｍｏｌ）を－７８℃で窒素下にて添加した。反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。水（５０ｍＬ）を添加して、混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出して、飽和ＮａＣｌ（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させて、溶媒を減圧下にて除去し、（Ｒ）－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４－クロロ－３－フルオロ－フェニル］－［（３ａＲ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－［（７Ｓ）－４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（８３ｈ、１．０ｇ、１．５５ｍｍｏｌ、収率８６％）を得て、これを次の工程で使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ

］：６１２．２。
工程８．２－［３－クロロ－２－フルオロ－６－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェニル］エタノール（８３ｉ）の合成
【０３７６】
ＴＨＦ（３ｍＬ）中に（Ｒ）－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４－クロロ－３－フルオロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（８３ｈ、１．０ｇ、１．６３ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＴＢＡＦ（０．８５ｍＬ、３．２６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）は、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下にて濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝５０：１～１０：１）により精製して、２－［３－クロロ－２－フルオロ－６－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェニル］エタノール（８３ｉ、６７０ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、収率８０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４９８．１。
工程９．４－クロロ－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－５－メトキシ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（８３ｊ）の合成
【０３７７】
ＴＨＦ（５ｍＬ）中に２－［３－クロロ－２－フルオロ－６－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェニル］エタノール（８３ｉ、５００ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＰＰｈ３（５２６ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）、ＤＩＡＤ（０．５６ｍＬ、２．０１ｍｍｏｌ）をＡｒ下にて添加した。反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下にて濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－クロロ－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－５－フルオロ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（８３ｊ、３９０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ、収率７７％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４８０．１。
工程１０．４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－５－メトキシ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（８３ｋ）の合成
【０３７８】
ＴＨＦ（２ｍＬ）中に４－クロロ－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－５－フルオロ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（８３ｊ、１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、第二鉄アセチルアセトネート（７．３５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）及び臭化メチルマグネシウム（０．２１ｍＬ、０．６３ｍｍｏｌ）を窒素下にて滴下した。反応物を室温で３０分間撹拌した。混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出して、水（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下にて濃縮して、４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，

６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－５－フルオロ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（８３ｋ、９０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、収率８９％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４６０．２。

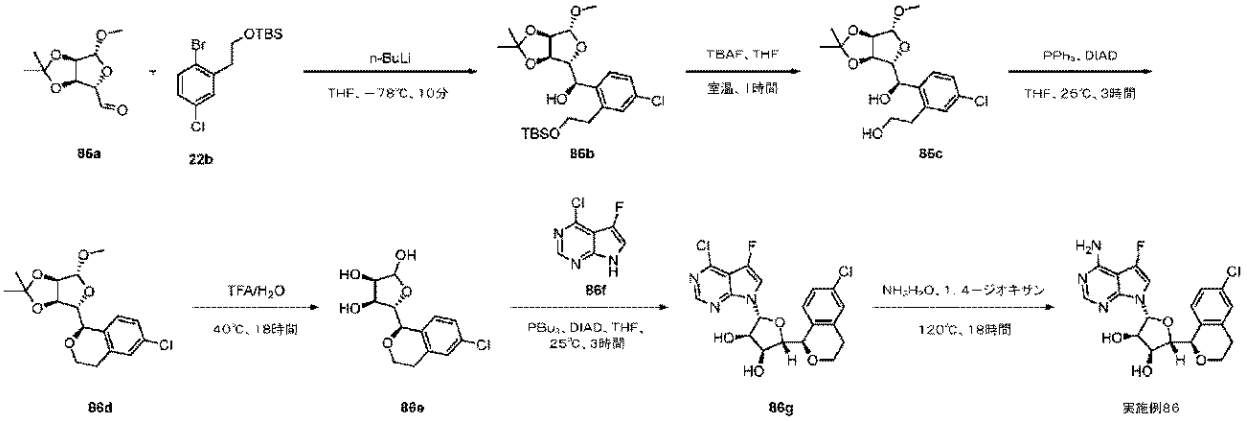
工程１１．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－６－クロロ－５－フルオロ－イソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例８３）の合成

【０３７９】

水（２ｍＬ）中に４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６－クロロ－５－フルオロ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（８３ｋ、１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＴＦＡ（１．１ｍｇ、１２．３４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３０分間撹拌した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製し、水中のCH_3CN（０．１％のNH_4OH）により５％～９５％で溶出して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－６－クロロ－５－フルオロ－イソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例８３、１８ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ、収率１９％）を白色固体として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）８．６７（ｓ、１Ｈ）、７．７８（ｄ、Ｊ＝４Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２～７．２８（ｍ、２Ｈ）、６．８２（ｄ、Ｊ＝４Ｈｚ、１Ｈ）、６．３１（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．３１（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．２０（ｄ、Ｊ＝４Ｈｚ、１Ｈ）、４．９１（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．５２～４．４６（ｍ、２Ｈ）、４．３２（ｓ、１Ｈ）、３．８８（ｔ、Ｊ＝４Ｈｚ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、１Ｈ）、２．７３（ｓ、２Ｈ）、２．６７ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、３Ｈ）。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6＋D_2O）８．６７（ｓ、１Ｈ）、７．７８（ｄ、Ｊ＝４Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２～７．２８（ｍ、２Ｈ）、６．８２（ｄ、Ｊ＝４Ｈｚ、１Ｈ）、６．３１（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．９１（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．５２～４．４６（ｍ、２Ｈ）、４．３２（ｓ、１Ｈ）、３．８８（ｔ、Ｊ＝４Ｈｚ、１Ｈ）、３．６９（ｓ、１Ｈ）、２．７３（ｓ、２Ｈ）、２．６７（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、３Ｈ）。

実施例８６．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノ－５－フルオロ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－６－クロロイソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例８６）の合成

【化４７】



工程１．（Ｒ）－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－メトキシ－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａテトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（８６ｂ）の合成

【０３８０】
乾燥ＴＨＦ（５０ｍＬ）中に２－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）エトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（２２ｂ、２３．６ｇ、６８ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（３４ｍＬ、５４．４ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。反応混合物を－７８℃で１０分間、窒素下にて撹拌した。乾燥ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－４－メトキシ－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－カルバルデヒド（８６ａ、５．５ｇ、２７．２ｍｍｏｌ）を混合物に添加した。混合物を－７８℃で５分間撹拌した。反応物を希釈ＨＣｌ（３００ｍＬ、０．６Ｍ）に添加して、ｐＨ＝６を保った。混合物を減圧下にて濃縮し、粗生成物得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテル：酢酸エチル＝５：１で溶出して、（Ｒ）－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－メトキシ－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａテトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（８６ｂ、５．８ｇ、１１．６ｍｍｏｌ、収率４３％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．５４（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２～７．２９（ｍ、２Ｈ）、５．３６（ｓ、２Ｈ）、４．９５（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．６８（ｄ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．５０（ｓ、１Ｈ）、４．３１（ｓ、１Ｈ）、３．８３～３．９０（ｍ、２Ｈ）、３．４３（ｓ、３Ｈ）、２．７８～２．９９（ｍ、２Ｈ）、１．４７（ｓ、３Ｈ）、１．３０（ｓ、３Ｈ）、０．８７（ｓ、９Ｈ）、０．０２（ｓ、６Ｈ）。

工程２．合成２－［５－クロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－メトキシ－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェニル］エタノール（８６ｃ）の合成

【０３８１】
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中に（Ｒ）－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－メトキシ－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（８６ｂ、４．８ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム（１０．１ｍＬ、１０．１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を５０ｍｌのＮＨ$_{4}$Ｃｌ（水溶液）に注ぎ、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を減圧下にて濃縮し、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテルで石油エーテル：酢酸エチル＝５：１で溶出して、２－［５－クロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－メトキシ－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェニル］エタノール（８６ｃ、３．８ｇ、９．５ｍｍｏｌ、収率９４％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．５４（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２～７．２９（ｍ、２Ｈ）、５．０１（ｓ、２Ｈ）、４．９５（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．６５（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．５５（ｓ、１Ｈ）、４．３３（ｂｒ、１Ｈ）、３．８５～３．９６（ｍ、２Ｈ）、３．４１（ｓ、３Ｈ）、２．７８～３．０６（ｍ、２Ｈ）、１．４７（ｓ、３Ｈ）、１．３０（ｓ、３Ｈ）。

工程３．（１Ｒ）－６－クロロ－１－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－メトキシ－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］イソクロマン（８６ｄ）の合成

【０３８２】
ＴＨＦ（５０ｍＬ）中に２－［５－クロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－メトキシ－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａテトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェニル］エタノー

ル（８６ｃ、２．３ｇ、６．４ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、イソプロピル（ＮＥ）－Ｎ－イソプロポキシカルボニルイミノカルバメート（２．５ｍＬ、１２．８ｍｍｏｌ）及びトリフェニルホスフィン（３．３ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）を添加して、反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下にて濃縮し、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテル：酢酸エチル＝２０：１～５：１で溶出して、（１Ｒ）－６－クロロ－１－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－メトキシ－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］イソクロマエ（８６ｄ、２．１ｇ、６．１ｍｍｏｌ、収率９６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．５８（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１２～７．１７（ｍ、２Ｈ）、５．０９（ｓ、２Ｈ）、４．５６～４．６２（ｍ、２Ｈ）、４．１４～４．２８（ｍ、２Ｈ）、３．７１～３．７７（ｍ、１Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、２．６５～３．０１（ｍ、２Ｈ）、１．４７（ｓ、３Ｈ）、１．２５（ｓ、３Ｈ）。

工程４．（３Ｒ、４Ｓ、５Ｓ）－５－［（１Ｒ）－６－クロロイソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－２、３、４－トリオール（８６ｅ）の合成

【０３８３】

トリフルオロ酢酸（１６ｍＬ、２１５．４ｍｍｏｌ）中に（１Ｒ）－６－クロロ－１－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－メトキシ－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］イソクロマン（８６ｄ、１．６ｇ、４．７ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、水（１０ｍＬ）を室温で添加した。混合物を４０℃で２４時間撹拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテル：酢酸エチル＝５：１～１：１で溶出して、（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－［（１Ｒ）－６－クロロイソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－２，３，４－トリオール（８６ｅ、７００ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ、収率４２％）を無色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：２８６．１。

工程５．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－クロロ－５－フルオロ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－６－クロロイソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（８６ｇ）

【０３８４】

乾燥ＴＨＦ（１０ｍＬ）中に４－クロロ－５－フルオロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（８６ｆ、４６１ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ）及びピリジン（０．８ｍＬ、９．８ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、トリブチルホスファン（１．２ｍＬ、４．９ｍｍｏｌ）及びＤＩＡＤ（１．０ｍＬ、５．１ｍｍｏｌ）を窒素下にて添加した。（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－５－［（１Ｒ）－６－クロロイソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－２，３，４－トリオール（８６ｅ、７００ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）及びピリジン（０．８ｍＬ、９．８ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応混合物を３０℃で１．５時間、窒素下にて撹拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテル：酢酸エチル＝５：１～１：１で溶出して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－クロロ－５－フルオロ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－６－クロロイソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（８６ｇ、１６０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ、収率１５％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４４０．１。

工程６．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノ－５－フルオロ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－６－クロロイソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例８６）の合成

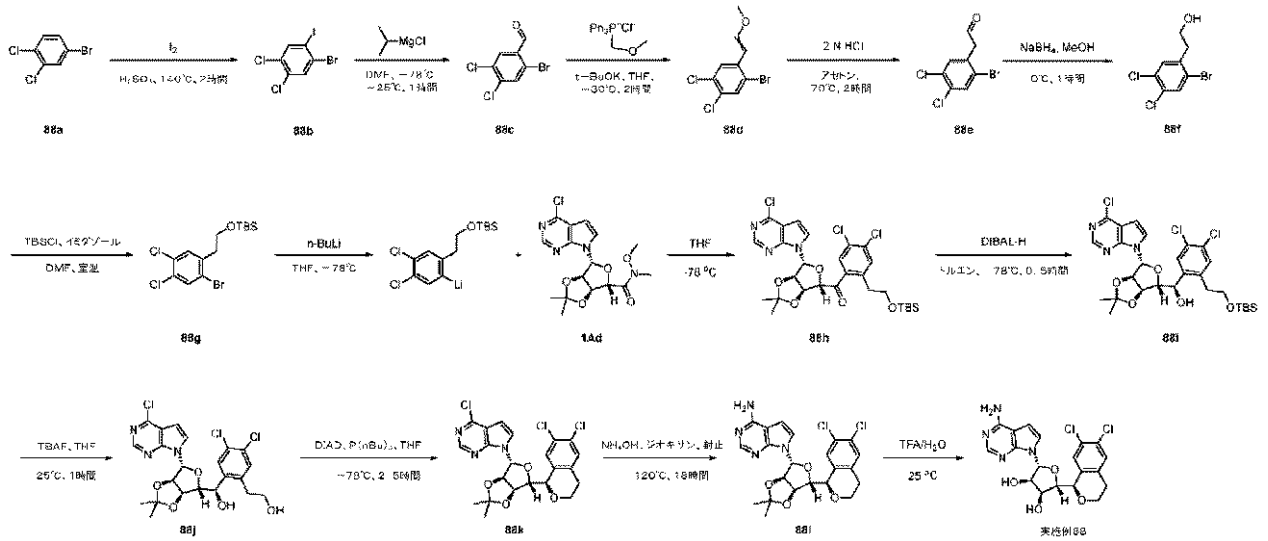
【０３８５】

水酸化アンモニウム（１０ｍＬ、２６０ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中に（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－クロロ－５－フルオロ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－６－クロロイソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（８６ｇ、１５６ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を溶解

した混合溶液を、封止管内で一晩、１０５℃で撹拌した。混合溶液を減圧下にて濃縮して、残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、水中のＣＨ３ＣＮにより５％～９５％で溶出した。生成物留分を酢酸エチル（２×５０ｍｌ）で抽出して、減圧下にて濃縮して黄色固体を得て、これを石油エーテル：酢酸エチル＝１００：１（５０ｍｌ）で粉砕し、濾過して減圧乾燥し、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノ－５－フルオロ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－６－クロロイソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例８６、７４ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、収率４９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４２１．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．０８（ｓ、１Ｈ）、７．２３～７．３１（ｍ、４Ｈ）、７．０１（ｓ、２Ｈ）、６．２３（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．２３（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．０８（ｓ、１Ｈ）、４．８７（ｓ、１Ｈ）、４．３５～４．３９（ｍ、２Ｈ）、４．２３～４．２６（ｍ、１Ｈ）、３．７９～３．８２（ｍ、１Ｈ）、３．６６～３．７１（ｍ、１Ｈ）、２．８９～２．９６（ｍ、１Ｈ）、２．７０～２．７４（ｍ、１Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６＋Ｄ$_{2}$Ｏ）δ８．０８（ｓ、１Ｈ）、７．２３～７．３０（ｍ、４Ｈ）、６．２３（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．８７（ｓ、１Ｈ）、４．３５～４．３９（ｍ、２Ｈ）、４．２３～４．２６（ｍ、１Ｈ）、３．７９～３．８１（ｍ、１Ｈ）、３．６５～３．７１（ｍ、１Ｈ）、２．８９～２．９６（ｍ、１Ｈ）、２．７０～２．７４（ｍ、１Ｈ）。^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７７ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ－１６６．８。

実施例８８．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－６，７－ジクロロイソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例８８）の合成

【化４８】



工程１．１－ブロモ－４，５－ジクロロ－２－ヨード－ベンゼン（８８ｂ）の合成

【０３８６】

Ｈ$_{2}$ＳＯ$_{4}$（３５３．９５ｍＬ、６６４０．１ｍｍｏｌ）中に４－ブロモ－１，２－ジクロロベンゼン（８８ａ、２５ｇ、１１０．６７ｍｍｏｌ）、Ｉ$_{2}$（４２．１３ｇ、１６６ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を、１４０℃で７２時間、Ａｒ下にて撹拌した。反応物を水（５０００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１５００ｍｌ）で抽出し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{3}$（水溶液、２×１００ｍＬ）及び飽和ブライン（８００ｍＬ×１）で洗浄した。粗生成物をＭｇＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過して減圧下にて濃縮し、粗生成物を得て、これを、次に、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、２％のＥｔＯＡｃで石油エーテル中で溶出して、１－ブロモ－４，５－ジクロロ－２－ヨード－ベンゼン（８８ｂ、４０ｇ、１１３．７ｍｍｏｌ、収率１００％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．８４（ｓ、１Ｈ）、７．６２（ｓ、１Ｈ）。

工程２．２－ブロモ－４，５－ジクロロ－ベンズアルデヒド（８８ｃ）の合成
【０３８７】
ＴＨＦ（２０ｍＬ）中に１－ブロモ－４，５－ジクロロ－２－ヨード－ベンゼン（８８ｂ、５ｇ、１４．２１ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を、－７８℃で１５分間、Ａｒ下にて撹拌した。イソプロピルマグネシウムブロミド［ＴＨＦ中の１Ｍ溶液］（１５．６ｍＬ、１５．６３ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加して１５分間撹拌した。ＤＭＦ（１．２ｍＬ、１５．６３ｍｍｏｌ）を添加して、室温で１時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_3（水溶液、２×３０ｍＬ）及び飽和ブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させて減圧下にて濃縮した。次に、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテル中で０．１％のＥｔＯＡｃで溶出して、２－ブロモ－４、５－ジクロロ－ベンズアルデヒド（８８ｃ、２．７ｇ、１０．６ｍｍｏｌ、収率７５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１０．１６（ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．８９（ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．１０（ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、１Ｈ）。
工程３．１－ブロモ－４，５－ジクロロ－２－［（Ｅ）－２－メトキシビニル］ベンゼン（８８ｄ）の合成
【０３８８】
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中に（メトキシメチル）トリフェニルホスホニウムクロリド（７．２９ｇ、２１．２７ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＫ（２．３９ｇ、２１．２７ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を、－２５℃で１５分間、Ａｒ下にて撹拌した。ＴＨＦ中の２－ブロモ－４，５－ジクロロ－ベンズアルデヒド（８８ｃ、２．７ｇ、１０．６３ｍｍｏｌ）を添加して、－２５℃で１．５時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出し、水（２×３０ｍＬ）で洗浄し、次に、飽和ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過して減圧下にて縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテル中で０．１％のＥｔＯＡｃで溶出して、１－ブロモ－４、５－ジクロロ－２－［（Ｅ）－２－メトキシビニル］ベンゼン（８８ｄ、１．１ｇ、０．００３９ｍｍｏｌ、収率７５％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ７．５４～７．５３（ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．３７～７．３５（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．９４～６．８９（ｍ、１Ｈ）、５．８８５．８５（ｄ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．６６（ｓ、３Ｈ）。
工程４．２－（２－ブロモ－４，５－ジクロロ－フェニル）アセトアルデヒド（８８ｅ）の合成
【０３８９】
アセトン（５ｍＬ）中に１－ブロモ－４，５－ジクロロ－２－［（Ｅ）－２－メトキシビニル］ベンゼン（８８ｄ、１．１ｇ、３．９ｍｍｏｌ）及び塩酸２Ｎ（水溶液）（０．７ｇ、１９．５１ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を、７０℃で２時間、Ａｒ下にて撹拌した。反応物を減圧下にて濃縮して、２－（２－ブロモ－４，５－ジクロロ－フェニル）アセトアルデヒド（８８ｅ、８３０ｍｇ、３．０９ｍｍｏｌ、収率７９％）を無色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：２６７．１。
工程５．２－（２－ブロモ－４，５－ジクロロ－フェニル）エタノール（８８ｆ）の合成
【０３９０】
メタノール（５ｍＬ）中に２－（２－ブロモ－４，５－ジクロロ－フェニル）アセトアルデヒド（８８ｅ、８３０ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を、０℃で１５分間、Ａｒ下にて撹拌した。$NaBH_4$（３５２ｍｇ、９．２９ｍｍｏｌ）を添加して、０℃で３０分間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出し、水（２×２０ｍＬ）及び飽和ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過して減圧下にて濃縮して、２－（２－ブロモ－４，５－ジクロロ－フェニル）エタノール（８８ｆ、８００ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ、収率９６％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ７．７１（ｓ、１Ｈ）、７．３９（ｓ、１Ｈ）、３．９０～３．８６（ｍ、２Ｈ）、２．９９～２．９５（ｍ、２Ｈ）、１．４６～１．４３（ｍ、１Ｈ）。

工程６．２－（２－ブロモ－４，５－ジクロロ－フェニル）エトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（８８ｇ）の合成

【０３９１】

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中に２－（２－ブロモ－４，５－ジクロロ－フェニル）エタノール（８８ｆ、８１０ｍｇ、３ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、イミダゾール（４０９ｍｇ、６．０ｍｍｏｌ）、続いてｔ－ブチルクロロジフェニルシラン（６７８ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）を添加して、反応物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（２×２０ｍＬ）及び飽和ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下にて濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、ＰＥ中で１０％のＥｔＯＡｃで溶出して、２－（２－ブロモ－４，５－ジクロロ－フェニル）エトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（８８ｇ、９１０ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ、収率７９％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ７．６６（ｓ、１Ｈ）、７．４０（ｓ、１Ｈ）、３．８３（ｍ、２Ｈ）、２．９３（ｔ、２Ｈ）、７．４０（ｓ、９Ｈ）、０．００（ｓ、６Ｈ）。

工程７．［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４，５－ジクロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（８８ｈ）の合成

【０３９２】

ＴＨＦ（６．５ｍＬ）中に［２－（２－ブロモ－４，５－ジクロロ－フェニル）－２，２－ジフルオロ－エトキシ］－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（８８ｇ、７１３．４９ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を、－７８℃で２０分間、Ａｒ下にて撹拌した。ｎ－ＢｕＬｉ（８３．６７ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）を添加して、－７８℃で５分間撹拌した。ＴＨＦ（３ｍＬ）中の（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ，２，２－トリメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－カルボキサミド（１Ａｄ、２５０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）を添加して５分間撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。反応物を酢酸エチル（２５ｍＬ）でクエンチした。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で抽出し、水（２×１０ｍＬ）及び飽和ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して減圧下にて濃縮した。次に、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテル中で２０％のＥｔＯＡｃで溶出して、［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４，５－ジクロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（８８ｈ、２１０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、収率５１％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：６２６．２。

工程８．［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４，５－ジクロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（８８ｉ）の合成

【０３９３】

トルエン（５ｍＬ）中に［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４，５－ジクロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（８８ｈ、２５０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を、－７８℃で５分間、Ａｒ下にて撹拌した。ＤＩＢＡＬ－Ｈ（０．１３ｍＬ、１．１ｍｍｏｌ）を添加して２．５

時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣにより精製し、（Ｒ）－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４，５－ジクロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（８８ｉ、１９５ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、収率８０％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：６２８．２。

工程９．２－［４，５－ジクロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェニル］エタノール（８８ｊ）の合成

【０３９４】

ＴＨＦ（８ｍＬ）中に（Ｒ）－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－１，１－ジフルオロ－エチル］－４，５－ジクロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（８８ｉ、２０５ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を、２５℃で５分間、Ａｒ下にて撹拌した。フッ化テトラブチルアンモニウム（０．１７ｍＬ、０．６２ｍｍｏｌ）を添加して２．５時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ（水中のＭｅＣＮ、１０％～９０％）により精製して、２－［４，５－ジクロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェニル］エタノール（８８ｊ、１００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、収率６３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：５１４．２。

工程１０．４－クロロ－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６，７－ジクロロイソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（８８ｋ）の合成

【０３９５】

ＴＨＦ（３ｍＬ）中に２－［４，５－ジクロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェニル］エタノール（８８ｊ、１００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及びＰＰｈ３（１０１．９ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を、２５℃で５分間、Ａｒ下にて撹拌した。ＤＩＡＤ（０．１１ｍＬ、０．３９ｍｍｏｌ）を添加して２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で抽出し、水（２×１００ｍＬ）及び飽和ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ４上で乾燥させ、濾過して減圧下にて濃縮した。次に、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテル中で５０％のＥｔＯＡｃで溶出して、４－クロロ－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６，７－ジクロロイソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（８８ｋ、７０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、収率７２．５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４９６．１。

工程１１．７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６，７－ジクロロイソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８８ｌ）の合成

【０３９６】

１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中に４－クロロ－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６，７－ジクロロイソクロマン－１－イル］－３

ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（８８ｋ、７０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）とＮＨ３水（０．５４ｍＬ、１４．０９ｍｍｏｌ）とを溶解した溶液を１２０℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下にて濃縮して、７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６，７－ジクロロイソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８８ｌ、６５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、収率９７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４７７．２。

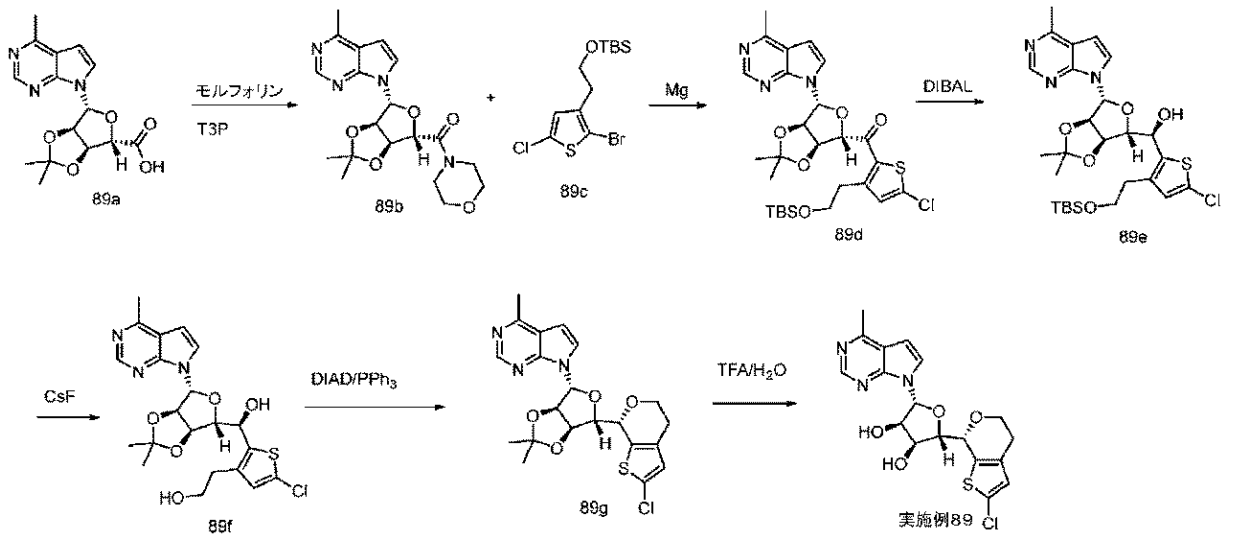
工程１２．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－６，７－ジクロロイソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例８８）の合成

【０３９７】

水（２ｍＬ）中に７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－６，７－ジクロロイソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８８ｌ、７０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）とＴＦＡ（５０２ｍｇ、４．４ｍｍｏｌ）とを溶解した溶液を２５℃で１．５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下にて濃縮し、粗生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣにより精製し、水：ＣＨ３ＣＮ（０．１％のＮＨ４ＯＨ、９０：１０～５：９５）で溶出して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－６，７－ジクロロイソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例８８、５．１ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ、収率８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４３７．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ～ｄ６）δ８．２６（ｓ、１Ｈ）、７．９７～８．０７（ｍ、１．４Ｈ）、７．５８（ｍ、２Ｈ）、７．５２（ｓ、１Ｈ）、６．８５（ｓ、１Ｈ）、６．１８～６．２０（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、１Ｈ）、５．１７～５．３０（ｍ、２Ｈ）、４．８８～４．８９（ｄ、Ｊ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．４３～４．４７（ｍ、２Ｈ）、４．２３～４．２４（ｍ、１Ｈ）、３．８４～３．８５（ｄ、Ｊ＝４Ｈｚ、１Ｈ）、３．６４～３．６５（ｍ、１Ｈ）、２．８８～２．９５（ｍ、１Ｈ）、２．６７～２．７５（ｍ、１Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６＋Ｄ２Ｏ）δ８．２５（ｓ、１Ｈ）、７．５９～７．６０（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４（ｓ、１Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、６．８７～６．８８（ｄ、Ｊ＝３．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．１９～６．２０（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．９０（ｓ、１Ｈ）、４．４７～４．５０（ｍ、１Ｈ）、４．４２～４．４３（ｄ、Ｊ＝４Ｈｚ、１Ｈ）、４．２２～４．２６（ｍ、１Ｈ）、３．８６～３．８７（ｄ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．９３～２．９０（ｍ、１Ｈ）、２．７０～２．７５（ｍ、１Ｈ）。

実施例８９．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（７Ｓ）－２－クロロ－５，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール；２，２，２－トリフルオロ酢酸（実施例８９）の合成

【化４９】



工程１．モルフォリノ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（８９ｂ）の合成

【０３９８】

酢酸エチル（１００ｍＬ）中に（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－カルボン酸（８９ａ、９．０ｇ、２８．１９ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、モルフォリン（２．４６ｇ、２８．１９ｍｍｏｌ）及びＴ３Ｐ（３５ｍＬ、２８．１９ｍｍｏｌ）を氷浴下にて添加した。次に、反応物を室温で３時間撹拌した。溶液に$NaHCO_3$（水溶液）を添加し、ｐＨを８に調整した。混合物をＥＡ（２００ｍＬ×３）で抽出した。合一させた有機層を濃縮して、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝５：１～１：１）により精製して、モルフォリノ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（８９ｂ、９．５ｇ、２４．２ｍｍｏｌ、収率８６％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：３８９．３。

工程２．３－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－５－クロロ－２－チエニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（８９ｄ）の合成

【０３９９】

２０ｍＬのバイアル瓶中のマグネシウム（１２３ｍｇ、５．０６ｍｍｏｌ）をスパチュラでエッチングし、激しく撹拌し、次に、減圧下にてヒートガン乾燥して、冷却した場合に窒素でバックフィルした。ＴＨＦ（１ｍＬ）中に２－（２－ブロモ－５－クロロ－３－チエニル）エトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（８９ｃ、１．５ｇ、４．２２ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を添加し、続いてトルエン（０．０５ｍＬ、０．０５ｍｍｏｌ）中のヒドリドアルミン酸ジイソブチル、１Ｍを添加した。４時間後、溶液は暗色になり、マグネシウムの大部分を消費し、ブロモ－［３－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－５－クロロ－２－チエニル］マグネシウムの０．８２Ｍの溶液として使用した。乾燥フラスコに、モルフォリノ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イ

ル］メタノン（８９ｂ、５７８．３７ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）を入れ、これを減圧下にて乾燥させ、また３ｍＬのＴＨＦを入れた。溶液を氷浴中で冷却して、ブロモ－［３－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－５－クロロ－２－チエニル］マグネシウム（２．７２ｍＬ、２．２３ｍｍｏｌ）を、注入器を介して滴下した。氷浴を除去し、反応物を１時間撹拌した。ブロモ－［３－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－５－クロロ－２－チエニル］マグネシウム（０．９１ｍＬ、０．７５ｍｍｏｌ）の追加の部分を添加して、ＥｔＯＡｃでクエンチする前に１時間撹拌した。反応物をＮＨ４Ｃｌに注ぎ、有機物を分離して、水層をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を合一させ、水で洗浄し、続いてブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させた。溶媒を減圧下にて蒸発させて、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィで精製し、［３－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－５－クロロ－２－チエニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（８９ｄ、３２０ｍｇ、０．５５３ｍｍｏｌ、収率３７％）を得た。

工程３．（Ｒ）－［３－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－５－クロロ－２－チエニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（８９ｅ）の合成

【０４００】

トルエン（６ｍＬ）中に［３－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－５－クロロ－２－チエニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（８９ｄ、３２８ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を含有する５０ｍＬの丸底フラスコを窒素下にて５分間スパージし、次に、－７８℃に冷却し、トルエン（１．１８ｍＬ、１．４２ｍｍｏｌ）中の水素化ジイソブチルアルミニウム１Ｍで充填して、５分間にわたって滴下した。黄色の溶液を－７８℃で７５分間撹拌した。反応混合物を０℃に加温し、水（８０μＬ）、１５％の水酸化ナトリウム（８０μＬ）、及び水（２００μＬ）をゆっくりと充填して、室温で１５分間撹拌した。次に、混合物をエーテルで希釈し、ＭｇＳＯ４上で乾燥させ、１５分間撹拌して濾過した。濾液を減圧下にて濃縮して、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の０～４５％のＥｔＯＡｃ、ＤＣＭ／ヘキサン中に湿潤装填される）により精製して、（Ｓ）－［３－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－５－クロロ－２－チエニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（６１ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ、収率１８．５％）及び（Ｒ）－［３－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－５－クロロ－２－チエニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（８９ｅ、１２０ｍｇ、０．２０７ｍｍｏｌ、収率３６．５％）を飛散性の白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ８．５９（ｄ、Ｊ＝５．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．８３（ｄ、Ｊ＝０．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．７０（ｄｄ、Ｊ＝３．８、６．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．５０～６．２５（ｍ、１Ｈ）、５．２６～５．１１（ｍ、１Ｈ）、５．０９～５．０２（ｍ、１Ｈ）、４．４５（ｄｄｄ、Ｊ＝２．５、４．５、１５．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．７５（ｑ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．７２（ｄｔ、Ｊ＝６．５、１９．３Ｈｚ、２Ｈ）、２．０１（ｓ、２Ｈ）、１．６１（ｄ、Ｊ＝４．９Ｈｚ、３Ｈ）、１．３５（ｄ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、３Ｈ）、０．８３（ｄ、Ｊ

＝９．７Ｈｚ、８Ｈ）、－０．０６（ｄ、Ｊ＝４．５Ｈｚ、５Ｈ）。
工程４．２－［５－クロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］－３－チエニル］エタノール（８９ｆ）の合成
【０４０１】
丸底フラスコに、（Ｒ）－［３－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－５－クロロ－２－チエニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（８９ｅ、１２３ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ＤＭＳＯ（５ｍＬ）、及びフッ化セシウム（９８ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）を入れた。混合物を１時間撹拌し、次に、逆相クロマトグラフィー（１０％～７０％のＭｅＣＮ／水／０．１％のＴＦＡ）によって直接精製した。生成物留分を凍結乾燥して、２－［５－クロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］－３－チエニル］エタノール；２，２，２－トリフルオロ酢酸（８９ｆ、７０ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ、収率５６％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ８．９６（ｄ、Ｊ＝９．５Ｈｚ、１Ｈ）、８．３３（ｄｄ、Ｊ＝３．９、２８．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．１５（ｄｄ、Ｊ＝３．９、８．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．６１（ｄｄ、Ｊ＝３．７、１８．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．２７（ｄ、Ｊ＝３．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．１８（ｄｄｄ、Ｊ＝３．０、５．９、８．５Ｈｚ、１Ｈ）、５．１２（ｄｄ、Ｊ＝１．９、５．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．５８～４．４４（ｍ、１Ｈ）、３．７９～３．６３（ｍ、２Ｈ）、２．９６（ｄ、Ｊ＝４．９Ｈｚ、３Ｈ）、２．８６～２．６６（ｍ、２Ｈ）、１．６３（ｓ、３Ｈ）、１．３９（ｓ、３Ｈ）。ＬＣＭＳ：ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４６６．０。
工程５．４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（７Ｓ）－２－クロロ－５，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（８９ｇ）の合成
【０４０２】
バイアル瓶に、ＴＨＦ（２ｍＬ）中の２－［５－クロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］－３－チエニル］エタノール（８９ｆ、１１０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を入れた。ピリジン（０．０３ｍＬ、０．３８ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を２０分間撹拌し、次に、トリフェニルホスフィン（９９．５ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）及びジイソプロピルアゾジカルボン酸（０．０７ｍＬ、０．３８ｍｍｏｌ）を添加して２．５時間撹拌した。追加のジイソプロピルアゾジカルボン酸（０．０７ｍＬ、０．３８ｍｍｏｌ）及びトリフェニルホスフィン（９９．５ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、溶媒を蒸発させて、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～６０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（７Ｓ）－２－クロロ－５，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（８９ｇ、９４．５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、収率１１１％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４４８．１。
工程６．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（７Ｓ）－２－クロロ－５，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール；２，２，２－トリ

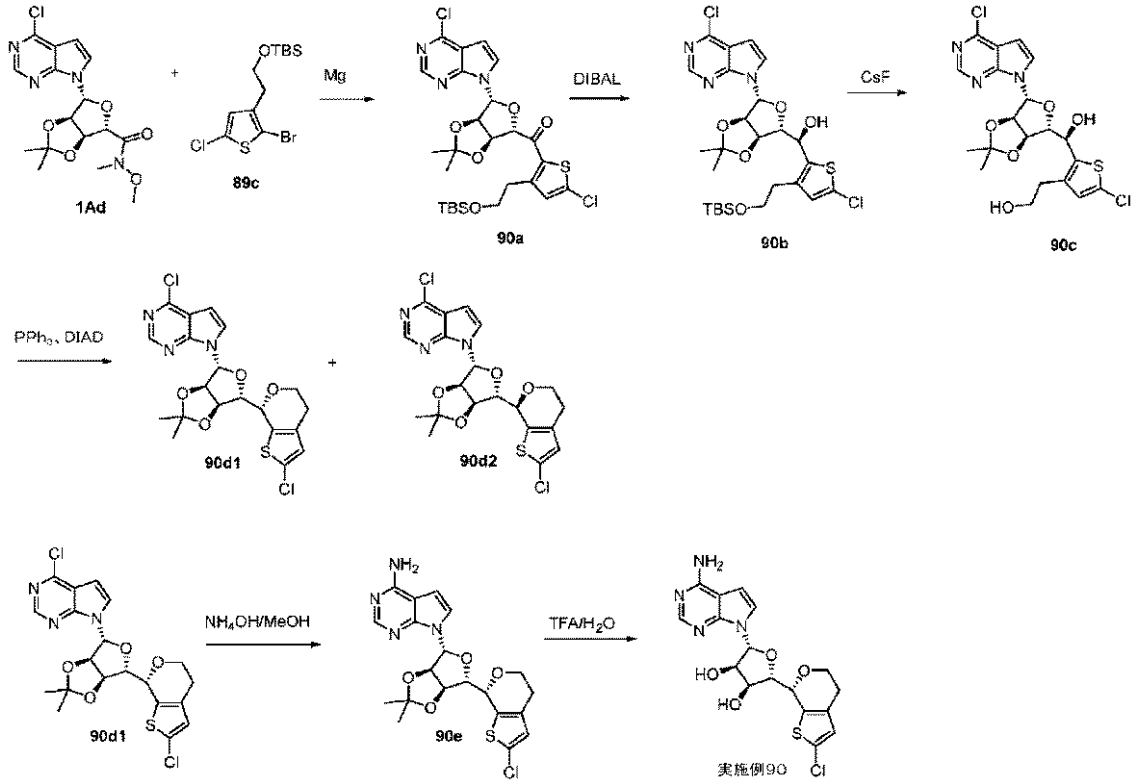
フルオロ酢酸（実施例８９）の合成

【０４０３】

バイアル瓶に、水（０．５０ｍＬ）中の４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（７Ｓ）－２－クロロ－５，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（８９ｇ、９４．５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を入れて、２，２，２－トリフルオロ酢酸（０．１６ｍＬ、２．１１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を３時間撹拌し、次に、ＥｔＯＡｃ及びＮａＨＣＯ３で希釈した。有機物を分離して、水及びブラインで洗浄した。溶媒を減圧下にて蒸発させて、残渣を逆相クロマトグラフィー（０～７０％のＭｅＣＮ／水／０．１％ＴＦＡ）により精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（７Ｓ）－２－クロロ－５，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール；２，２，２－トリフルオロ酢酸（実施例８９、２．３ｍｇ、０．００４２ｍｍｏｌ、収率２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ８．７８（ｓ、１Ｈ）、７．９２（ｓ、１Ｈ）、６．９７（ｓ、１Ｈ）、６．７６（ｓ、１Ｈ）、６．４６（ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．２２（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．９８～３．７６（ｍ、１Ｈ）、２．８４（ｓ、５Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４０８．０。

実施例９０．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（７Ｓ）－２－クロロ－５，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール；２，２，２－トリフルオロ酢酸（実施例９０）の合成

【化５０】



工程１．３－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－５－クロロ－２－チエニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（９０ａ）の合成

【０４０４】

マグネシウム（４３．５２ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）を含有する２０ｍＬのバイアル瓶を、減圧下にてヒートガン乾燥して、冷却した場合に窒素でバックフィルした。２ｍＬのＴＨＦ中に２－（２－ブロモ－５－クロロ－３－チエニル）エトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（８９ｃ、０．０７ｍＬ、１．７９ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を添加し、続いて水素化ジイソブチルアルミニウム（０．０２ｍＬ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加した。マグネシウムのほとんどが消費されるまで、反応物を室温で５時間撹拌した。溶液を－７８℃に冷却し、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ，２，２－トリメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－カルボキサミド（１Ａｄ、５２７ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）を添加して、室温に加温する前に３０分間撹拌冷却した。反応物を室温で３時間撹拌し、次に、－７８℃に冷却して戻し、ＥｔＯＡｃでクエンチし、続いてＮＨ４Ｃｌでクエンチした。混合物を室温に加温した。有機物を分離し、水及びブラインで洗浄して、Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（０～７０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により２回精製して、［３－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－５－クロロ－２－チエニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（９０ａ、１０４ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、収率１３％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：５９９．８。

工程２．（Ｒ）－３－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－５－クロロ－２－チエニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（９０ｂ）の合成

【０４０５】

トルエン（２ｍＬ）中に［３－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－５－クロロ－２－チエニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（９０ａ、１０４ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を５分間Ａｒ下にてスパージし、－７８℃に冷却し、次に、トルエン（０．３６ｍＬ、０．４４ｍｍｏｌ）中の水素化ジイソブチルアルミニウム１Ｍで充填して、５分間にわたって滴下した。黄色の溶液を－７８℃で７５分間撹拌した。反応混合物を０℃まで加温し、水（８０μＬ）、１５％の水酸化ナトリウム（８０μＬ）、及び水（２００μＬ）をゆっくりと充填して、室温で１５分間撹拌した。次に、混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、有機物を分離して、水相を再びＥｔＯＡｃで抽出した。有機物を合一させ、水及びブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ４で乾燥させて濾過した。濾液を減圧下にて濃縮して、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～４５％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン、ＤＣＭ＋ヘキサン中に湿潤装填される）により精製して、（Ｒ）－［３－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－５－クロロ－２－チエニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（９０ｂ、９７ｍｇ、０．１６２ｍｍｏｌ、収率９３％）を飛散性の白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ８．５９（ｄ、Ｊ＝５．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．８３（ｄ、Ｊ＝０．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．７０（ｄｄ、Ｊ＝３．８、６．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．５０～６．２５（ｍ、１Ｈ）、５．２６～５．１１（ｍ、１Ｈ）、５．０９～５．０２（ｍ、１Ｈ）、４．４５（ｄｄｄ、Ｊ＝２．５、４．５、１５．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．７５（ｑ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．７２（ｄｔ、Ｊ＝６．５、１９．３Ｈｚ、２Ｈ）、１．６１（ｄ、Ｊ＝４．９Ｈｚ、３Ｈ）

、１．３５（ｄ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、３Ｈ）、０．８３（ｄ、Ｊ＝９．７Ｈｚ、９Ｈ）、－０．０６（ｄ、Ｊ＝４．５Ｈｚ、６Ｈ）。
工程３．２－［５－クロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］－３－チエニル］エタノール（９０ｃ）の合成
【０４０６】
ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中に（Ｒ）－［３－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－５－クロロ－２－チエニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（９０ｂ、２０２ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、フッ化セシウム（１５４ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）を添加して、反応物を１時間撹拌した。混合物を逆相クロマトグラフィー（１０％～７０％のＭｅＣＮ／水／０．１％のＴＦＡ）により直接精製して、２－［５－クロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］－３－チエニル］エタノール；２，２，２－トリフルオロ酢酸（９０ｃ、６２ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ、収率３１％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４８７．５。
工程４．４－クロロ－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（７Ｒ）－２－クロロ－５，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（９０ｄ１）及び（９０ｄ２）の合成
【０４０７】
ＴＨＦ（２ｍＬ）中に２－［５－クロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］－３－チエニル］エタノール（９０ｃ、５８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、トリフェニルホスフィン（６１．８６ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及びジイソプロピルアゾジカルボン酸（０．０５ｍＬ、０．２４ｍｍｏｌ）を添加した。２．５時間後、ジイソプロピルアゾジカルボン酸（０．０５ｍＬ、０．２４ｍｍｏｌ）及びトリフェニルホスフィン（６１．８６ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、反応物を室温に冷却して、ＥｔＯＡｃと水とに分配した。層を分離して、水層を再度ＥｔＯＡｃで抽出して、有機層を合一させ、水及びブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過して減圧下にて濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～８０％のＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ）により精製した。生成物を含有する留分を回収して、一級アルコールのトリフルオロメチルエステルを含有する第２のセットもまた別々に回収した。エステルを含有するものを合一させて、ＴＨＦで取り、$NaHCO_3$を添加して２時間撹拌した後に、ＥｔＯＡｃで希釈し、有機物を水、ブライン、及び溶媒で洗浄して蒸発させて、９０ｃ、２－［５－クロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフルロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］－３－チエニル］エタノールを得た。次に、これを元の反応条件に３時間かけ、上記のように反応させて精製して、以前に得られた生成物で合一させて、４－クロロ－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（７Ｓ）－２－クロロ－５，７ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（９０ｄ１、１５ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ、収率２７％）；ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）：４６８．１、及び４－クロロ－７－（（３ａＲ

，４Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（（７Ｒ）－２－クロロ－４，７－ジヒドロ－５Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－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）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（９０ｄ２、６ｍｇ、１２％）を得た。

工程５．７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（７Ｓ）－２－クロロ－５，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９０ｅ）の合成

【０４０８】

１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中に４－クロロ－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（７Ｓ）－２－クロロ－５，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（９０ｄ１、１５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、水酸化アンモニウム（０．１ｍＬ、２．４ｍｍｏｌ）を添加し、バイアル瓶に蓋をして、マイクロ波中に１２０℃で１４時間配置した。溶媒を減圧下にて蒸発させ、ＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）を添加して、混合物を減圧下にて２回蒸発させて、７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（７Ｓ）－２－クロロ－５，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９０ｅ、１４ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ、収率９７％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４４９．０／４５０．９。

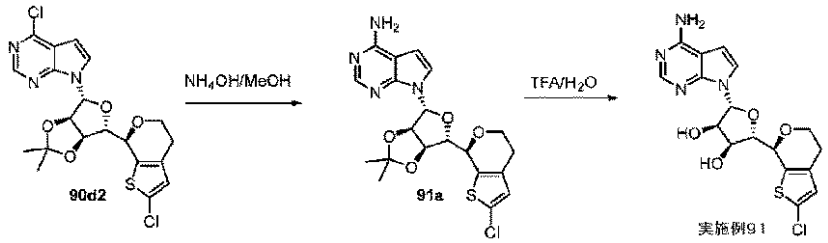
工程６．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（７Ｓ）－２－クロロ－５，７－ジヒドロ－チエノ－４Ｈ－［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール；２，２，２－トリフルオロ酢酸（実施例９０）の合成

【０４０９】

水（１ｍＬ）及び２，２，２－トリフルオロ酢酸中に７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（７Ｓ）－２－クロロ－５，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９０ｅ、６．０ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＴＦＡ（０．０ｍＬ、０．０１ｍｍｏｌを２時間撹拌して、逆相ＨＰＬＣにより精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（７Ｓ）－２－クロロ－５，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］テトラヒドロフラン３，４－ジオール；２，２，２－トリフルオロ酢酸（実施例９０、１．１ｍｇ、０．００２１ｍｍｏｌ、収率１６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．２６（ｓ、１Ｈ）、７．８０～７．５６（ｍ、１Ｈ）、６．９６（ｄ、Ｊ＝３．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．７７（ｓ、１Ｈ）、６．３７（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．６５（ｄｄ、Ｊ＝５．１、７．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．３１（ｄｄ、Ｊ＝５．９、１１．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．２５～４．１７（ｍ、２Ｈ）、３．８３（ｔｄ、Ｊ＝３．６、１１．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．９１～２．７５（ｍ、１Ｈ）、２．５９（ｄ、Ｊ＝１６．２Ｈｚ、１Ｈ）。５ｐｐｍでの水のピークは、多重項を不明瞭にする。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４０９．１。

実施例９１．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（７Ｒ）－２－クロロ－５，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール；２，２，２－トリフルオロ酢酸（実施例９１）の合成

【化５１】

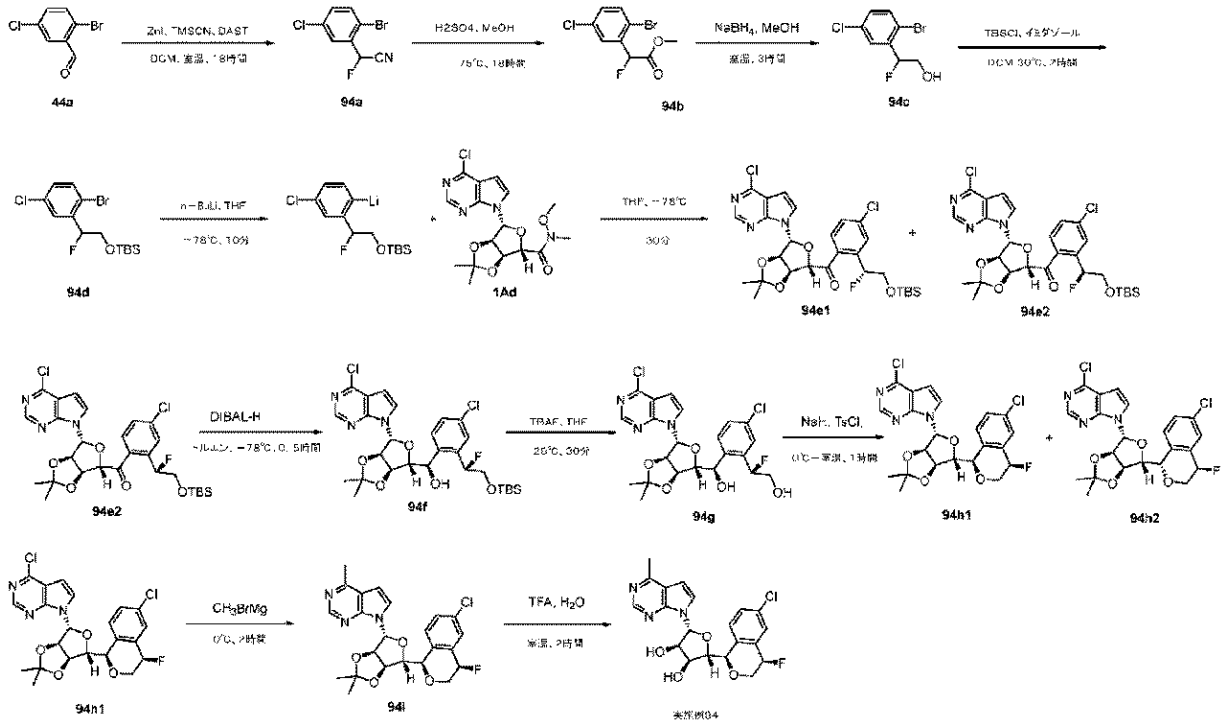


【０４１０】

４－クロロ－７－（（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＲ）－６－（（７Ｒ）－２－クロロ－４，７－ジヒドロ－５Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－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）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（９０ｄ２）から開始して、実施例９０に使用される同一手順に従って、（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）－２－クロロ－４，７－ジヒドロ－５Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン７－イル）テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例９１、１．１ｍｇ、収率７％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４０９．０。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ８．２２（ｓ、１Ｈ）、７．７０（ｄ、Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０（ｄ、Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．７１（ｓ、１Ｈ）、６．３１（ｄ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．９８（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．５０（ｔ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．４１（ｄｄ、Ｊ＝３．１、５．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．３９～４．２８（ｍ、２Ｈ）、３．８５（ｔｄ、Ｊ＝３．５、１１．２Ｈｚ、１Ｈ）、２．７８（ｄ、Ｊ＝１７．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．５５（ｄ、Ｊ＝１６．１Ｈｚ、１Ｈ）。

実施例９４．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ，４Ｒ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール；２，２，２－トリフルオロ酢酸（実施例９４）の合成

【化５２】



工程１．２－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）－２－フルオロ－アセトニトリル（

９４ａ）の合成
【０４１１】
ＤＣＭ（１００ｍＬ）中に２－ブロモ－５－クロロ－ベンズアルデヒド（４４ａ、８００ｍｇ、３１．９ｍｍｏｌ）及びヨウ化亜鉛（２１ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、トリメチルシリルシアン化水素（３３６０ｍｇ、３３．９ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を２５℃で１８時間撹拌した。次に、ＤＣＭ（８０ｍＬ）中のＤＡＳＴ（５６００ｍｇ、３４．７ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を０℃に冷却した。混合物を２５℃で１８時間撹拌した。混合物をＨＣｌ（５０ｍＬ、１Ｍ）、H_2O（５０ｍＬ）及び$NaHCO_3$（５０ｍＬ、水溶液）で洗浄した。反応混合物を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過して減圧下にて濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）－２－フルオロ－アセトニトリル（９４ａ、４６７０ｍｇ、１６．１０ｍｍｏｌ、収率５０．５％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．８７～７．８４（ｍ、１Ｈ）、７．８１（ｓ、１Ｈ）、７．６３～７．６１（ｍ、１Ｈ）、６．５５（ｄ、Ｊ＝４３．６、１Ｈ）。
工程２．２－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）－２－フルオロ－アセテート（９４ｂ）の合成
【０４１２】
メタノール（５０ｍＬ）中に２－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）－２－フルオロ－アセトニトリル（９４ａ、４．４７ｇ、１７．９９ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、７５℃で硫酸（１０ｍＬ、１８７．６ｍｍｏｌ）を滴下した。反応物を７５℃で１８時間で撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ、R_f＝０．３）は、反応が完了したことを示した。混合物を$NaHCO_3$（水溶液）でクエンチした。混合物を減圧下にて濃縮して、ＥＡ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合一させた有機層を$MgSO_4$上で乾燥させた。溶媒を減圧下にて除去して、メチル２－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）－２－フルオロ－アセテート（９４ｂ、４．８ｇ、１４．７ｍｍｏｌ、収率７３％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．６７（ｄ、Ｊ＝８．８、１Ｈ）、７．６０（ｄ、Ｊ＝２、１Ｈ）、７．５３～７．５０（ｍ、１Ｈ）、６．３６（ｄ、Ｊ＝４５、１Ｈ）、３．７５２（ｓ、３Ｈ）。
工程３．２－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）－２－フルオロ－エタノール（９４ｃ）の合成
【０４１３】
メタノール（４０ｍＬ）中にメチル２－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）－２－フルオロ－アセテート（９４ｂ、４．８ｇ、１７．０５ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、$NaBH_4$（１．２９ｇ、３４．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を２５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝４：１、R_f＝０．５）は、反応が完了したことを示した。混合物をＨＣｌ（１Ｎ）でクエンチした。次に、混合物を減圧下にて濃縮して、ＥＡ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合一させた有機層を$MgSO_4$上で乾燥させた。溶媒を減圧下にて除去して、２－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）－２－フルオロ－エタノール（９４ｃ、３．８ｇ、１５ｍｍｏｌ、収率８０％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．６９（ｄ、Ｊ＝８．４、１Ｈ）、７．６０（ｄ、Ｊ＝２．８、１Ｈ）、７．４３～７．４０（ｍ、１Ｈ）、５．７８～５．７６（ｍ、１Ｈ）、５．４０～５．３７（ｍ、１Ｈ）、３．８３～３．６５（ｍ、２Ｈ）。
工程４．［２－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）－２－フルオロ－エトキシ］－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（９４ｄ）の合成
【０４１４】
ＤＣＭ（５０ｍＬ）中に２－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）－２－フルオロ－エタノール（９４ｃ、３．８ｇ、１４．９９ｍｍｏｌ）とイミダゾール（２．０４ｇ、２９．９８ｍｍｏｌ）とを溶解した溶液に、ｔ－ブチルクロロジフェニルシラン（２．７１ｇ、１７．９９ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。反応混合物を３０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ（R_f＝０．４）は、反応が完了したことを示した。溶媒を減圧下にて除去して、

粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ）により精製して、［２－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）－２－フルオロ－エトキシ］－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（９４ｄ、５ｇ、１３．６ｍｍｏｌ、収率９１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ７．６９（ｄ、Ｊ＝８．４、１Ｈ）、７．４８～７．４１（ｍ、２Ｈ）、５．８２～５．７１（ｍ、１Ｈ）、４．０５～３．８５（ｍ、２Ｈ）、０．８２（ｓ、９Ｈ）、０．００～０．０６（ｍ、６Ｈ）。

工程５．［４－クロロ－２－［（１Ｒ）－２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－１－フルオロ－エチル］－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（９４ｅ１）及び［４－クロロ－２－［（１Ｓ）－２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－１－フルオロ－エチル］フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（９４ｅ２）の合成

【０４１５】

乾燥ＴＨＦ（８ｍＬ）中に［２－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）－２－フルオロ－エトキシ］－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（３．６３ｇ、９．８７ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を、－７８℃でＡｒ下にて撹拌した。ｎ－ＢｕＬｉ（４．７ｍＬ、１１．７６ｍｍｏｌ）を添加して、反応混合物を１０分間撹拌した。次に、無水ＴＨＦ（２．００ｍＬ）中の（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ，２，２－トリメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－カルボキサミド（１Ａｄ、１．８ｇ、４．７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝５：１、Ｒｆ＝０．５）は、反応が完了したことを示した。反応物をCH_3COOHでクエンチした。混合物を別のバッチと組み合わせて作用させた。反応物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出して、有機物を水（５０ｍＬ×３）で洗浄し、次に、飽和ブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄した。有機物を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過して減圧下にて濃縮して粗生成物を得て、これをＳＦＣにより更に精製して、［４－クロロ－２－［（１Ｓ）－２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－１－フルオロ－エチル］フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（９４ｅ２、３００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ、収率１０．５％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：６１０．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ８．５９（ｓ、１Ｈ）、８．０９～８．０２（ｍ、２Ｈ）、７．８５～７．７５（ｍ、２Ｈ）、６．８４（ｄ、Ｊ＝３．６、１Ｈ）、６．６９（ｓ、１Ｈ）、５．６２～５．５４（ｍ、２Ｈ）、５．５０～５．３７（ｍ、１Ｈ）、３．９７～３．７４（ｍ、２Ｈ）、１．７４（ｓ、３Ｈ）、１．４６（ｓ、３Ｈ）、０．９０（ｓ、９Ｈ）、－０．０２（ｄ、Ｊ＝１３．６、６Ｈ）及び［４－クロロ－２－［（１Ｒ）－２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－１－フルオロ－エチル］－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（９４ｅ１、８００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、収率２８％）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：６１０．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ８．５２（ｓ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝９．２、１Ｈ）、７．６９（ｄ、Ｊ＝３．６、１Ｈ）、７．２８～７．２６（ｍ、１Ｈ）、６．４８～６．４６（ｍ、２Ｈ）、５．７７（ｓ、１Ｈ）、５．７１～５．５１（ｍ、２Ｈ）、５．４４～５．３１（ｍ、１Ｈ）、３．９７～３．３３（ｍ、２Ｈ）、１．５９（ｓ、３Ｈ）、１．４２（ｓ、３Ｈ）、０．８３（ｓ、９Ｈ）、０．０１～０．０１（ｍ、６Ｈ）。

工程６．（Ｒ）－［４－クロロ－２－［（１Ｓ）－２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－１－フルオロ－エチル］フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（９４ｆ）の合成

【０４１６】

トルエン（７ｍＬ）中に［４－クロロ－２－［（１Ｓ）－２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－１－フルオロ－エチル］フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（９４ｅ２、３００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（０．１７ｍＬ、１．４７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を－７８℃で３０分間、窒素下にて撹拌した。溶液をCH_3COOHでクエンチした。混合物を別のバッチと組み合わせて作用させた。混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出して、有機層を水（２０ｍＬ×３）で、次に、ブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過して減圧下にて濃縮した。粗生成物を、シリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝５：１）により精製して、（Ｒ）－［４－クロロ－２－［（１Ｓ）－２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－１－フルオロ－エチル］フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（９４ｆ、３００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：６１２．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．７５（ｓ、１Ｈ）、７．７０（ｄ、Ｊ＝１２．８、１Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、７．７３～７．４１（ｍ、１Ｈ）、７．３５～７．３２（ｍ、１Ｈ）、６．６７～６．６６（ｍ、１Ｈ）、６．６３（ｄ、Ｊ＝１．６、１Ｈ）、５．８７～５．７２（ｓ、１Ｈ）、５．２９～５．１９（ｍ、２Ｈ）、５．１２～５．１１（ｍ、１Ｈ）、４．６５（ｓ、１Ｈ）、３．９７～３．８１（ｍ、２Ｈ）、１．５９（ｓ、３Ｈ）、１．２４（ｓ、３Ｈ）、０．８７（ｓ、９Ｈ）、０．０２～０．００（ｍ、６Ｈ）。

工程７．（２Ｓ）－２－［５－クロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェニル］－２－フルオロ－エタノール（９４ｇ）の合成

【０４１７】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中に（Ｒ）－［４－クロロ－２－［（１Ｓ）－２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－１－フルオロ－エチル］フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（９４ｆ、３００ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＴＢＡＦ（１Ｍ）（０．２６ｍＬ、０．９８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で３０分間、窒素下にて撹拌した。混合物を別のバッチと組み合わせて作用させた。反応物をNH_4Clでクエンチし、ＥＡ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合一させた有機抽出物をブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過して減圧下にて濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：１）により精製して、（２Ｓ）－２－［５－クロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェニル］－２－フルオロ－エタノール（９４ｇ、２００ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ、収率８２％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４９８．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．６７（ｓ、１Ｈ）、７．６５（ｄ、Ｊ＝８、１Ｈ）、７．５２

～７．５０（ｍ、１Ｈ）、７．４５～７．４２（ｍ、１Ｈ）、７．３５～７．３１（ｍ、１Ｈ）、６．７９（ｓ、１Ｈ）、６．６８（ｄ、Ｊ＝３．６、１Ｈ）、５．３１～５．１４（ｍ、４Ｈ）、４．６９（ｓ、１Ｈ）、４．１５～３．８５（ｍ、２Ｈ）、１．６２（ｓ、３Ｈ）、１．３３（ｓ、３Ｈ）。

工程８．（７Ｓ）－４－クロロ－７－［（３ａＲ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ，４Ｒ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（９４ｈ１）及び（７Ｓ）－４－クロロ－７－［（３ａＲ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｓ，４Ｒ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（９４ｈ２）の合成

【０４１８】

ＴＨＦ（ｍＬ）中に２－［５－クロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－［（７Ｓ）－４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェニル］－２－フルオロ－エタノール（９４ｇ、２００ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＮａＨ（１９．２６ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）を２５℃で添加して、１０分間撹拌した。塩化トシル（７６．５２ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を添加して１時間撹拌した。反応混合物を別のバッチと組み合わせて作用させた。混合物をH_2Oでクエンチして、ＥＡ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合一させた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して減圧下にて濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣにより精製し、H_2O中のCH_3CN（０．１％のNH_4OH）で５％～９５％で溶出して、（７Ｓ）－４－クロロ－７－［（３ａＲ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｓ，４Ｒ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（９４ｈ２、１５ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ、収率８％）；ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４８０．１、及び（７Ｓ）－４－クロロ－７－［（３ａＲ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ，４Ｒ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（９４ｈ１、３４ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ、収率１７．６％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４８０．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．６０（ｓ、１Ｈ）、７．６０（ｄ、Ｊ＝４、１Ｈ）、７．４３～７．４２（ｍ、１Ｈ）、７．３６～７．３３（ｍ、１Ｈ）、７．１５（ｄ、Ｊ＝８．４、１Ｈ）、６．６０（ｄ、Ｊ＝３．６、１Ｈ）、６．５５（ｄ、Ｊ＝３．６、１Ｈ）、５．２５（ｄ、Ｊ＝５０．８、１Ｈ）、４．９９～４．９７（ｍ、１Ｈ）、４．８６～４．８４（ｍ、１Ｈ）、４．７８～４．７４（ｍ、２Ｈ）、４．４３～４．３６（ｍ、１Ｈ）、３．８３～３．７１（ｍ、１Ｈ）、１．５５（ｓ、３Ｈ）、１．１９（ｓ、３Ｈ）。

工程９．４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ，４Ｒ）－６－クロロ－４－メトキシ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（９４ｉ）の合成

【０４１９】

ＴＨＦ（４ｍＬ）中にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（２．４ｍｇ）及び４－クロロ－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ，４Ｒ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（９４ｈ１、１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ジメチル亜鉛（２０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を７０℃で３時間撹拌し

た。ＬＣＭＳは、２０％の所望の生成物を示した。別のバッチをこの反応と組み合わせて減圧下にて濃縮して、粗４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ，４Ｒ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（９４ｉ）を得て，これを次の工程で使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４６０．３。

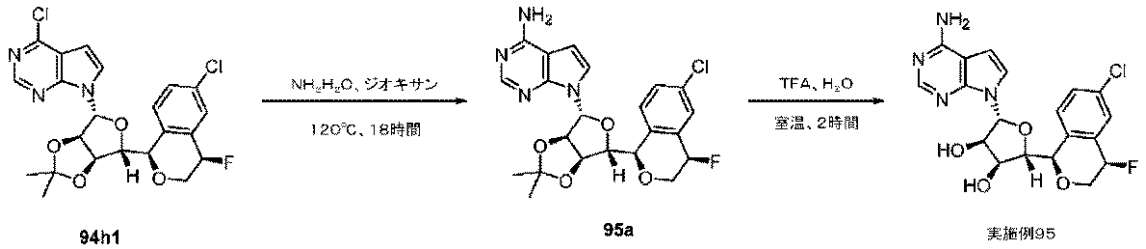
工程１０．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ，４Ｒ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール；２，２，２－トリフルオロ酢酸（実施例９４）の合成

【０４２０】

水（１ｍＬ）中に４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ，４Ｒ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（９４ｉ，３０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＴＦＡ（１．１３ｍｇ、７．７７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製し、H_2O中のCH_3CN（０．１％のＴＦＡ）で５％～９５％で溶出して、粗生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣにより更に精製し、H_2O中のCH_3CN（０．１％のNH_3／H_2O）で５％～９５％で溶出して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ，４Ｒ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール；２，２，２－トリフルオロ酢酸（実施例９４、３．５ｍｇ、０．００６５ｍｍｏｌ、収率１０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４２０．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6＋D_2O）：δ８．８３（ｓ、１Ｈ）、７．８７（ｄ、Ｊ＝３．２、１Ｈ）、７．６７（ｓ、１Ｈ）、７．５５～７．４９（ｍ、２Ｈ）、６．９６（ｓ、１Ｈ）、６．３５（ｄ、Ｊ＝８、１Ｈ）、５．５２（ｄ、Ｊ＝５０．４、１Ｈ）、５．０２～５．００（ｍ、１Ｈ）、４．９４～４．９１（ｍ、１Ｈ）、４．６１（ｄ、Ｊ＝２．８、１Ｈ）、４．５３～４．４６（ｍ、２Ｈ）、３．９９～３．８２（ｍ、２Ｈ）、２．６７（ｓ、３Ｈ）。

実施例９５．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ，４Ｒ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例９５）の合成

【化５３】



94h1　　95a　　実施例95

工程１．７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ，４Ｒ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９５ａ）の合成

【０４２１】

１，４－ジオキサン（２．５ｍＬ）中に４－クロロ－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ，４Ｒ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（９４ｈ１、３５ｍｇ、０．０

７ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、アンモニア（２．５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を封止して１２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮して、粗７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ，４Ｒ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９５ａ）を得て、これを次の工程で使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４６１．２。

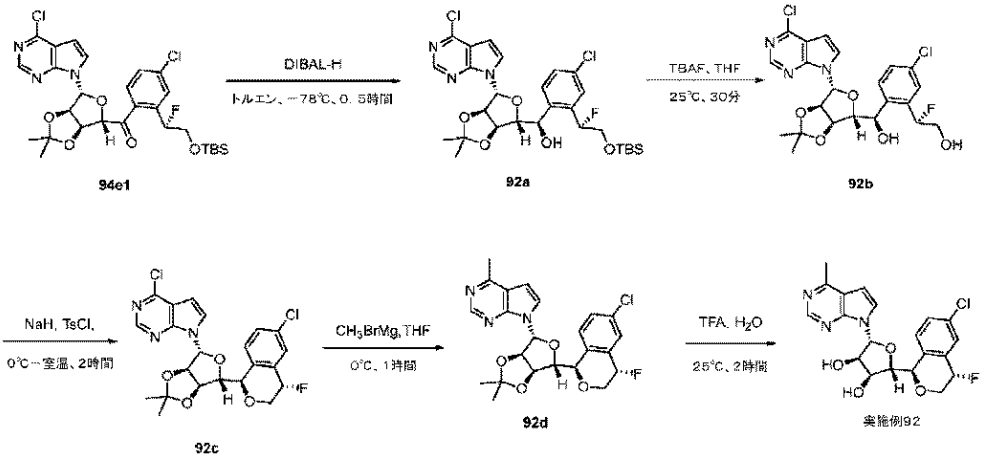
工程２．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ，４Ｒ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例９５）の合成

【０４２２】

水（１ｍＬ）中に７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ，４Ｒ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９５ａ、２５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を溶解した溶解液に、２，２，２－トリフルオロ酢酸（１．０ｍｇ、１２．９８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で３０分間撹拌した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製し、H_2O中のCH_3CN（０．１％のNH_4OH）で５％～９５％で溶出して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ，４Ｒ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例９５、６ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、収率２５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４２１．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6＋D_2O）：δ８．０７（ｓ、１Ｈ）、７．６５（ｓ、１Ｈ）、７．５１（ｓ、２Ｈ）、７．３８（ｄ、Ｊ＝４、１Ｈ）、６．６７（ｄ、Ｊ＝４．４、１Ｈ）、６．２１（ｄ、Ｊ＝８、１Ｈ）、５．５９～５．４６（ｄ、Ｊ＝５０、１Ｈ）、４．８８（ｄ、Ｊ＝２．８、１Ｈ）、４．５２（ｄ、Ｊ＝２．８、１Ｈ）、４．４６～４．３４（ｍ、２Ｈ）、３．９６～３．８７（ｍ、１Ｈ）、３．８１（ｄ、Ｊ＝４．８、１Ｈ）。

実施例９２．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ，４Ｓ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例９２）の合成

【化５４】



工程１．（Ｒ）－［４－クロロ－２－［（１Ｒ）－２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－１－フルオロ－エチル］フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（９２ａ）の合成

【０４２３】

トルエン（７ｍＬ）中に［４－クロロ－２－［（１Ｒ）－２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－１－フルオロ－エチル］フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（９４ｅ１、８００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＤＩＢＡＬ（０．４５ｍＬ、３．９３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を－７８℃で３０分間、窒素下にて撹拌した。溶液をＮＨ４Ｃｌでクエンチした。混合物を別のバッチと組み合わせて作用させた。混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出して、有機層を水（２０ｍＬ×３）で、次に、ブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄した。有機層をＭｇＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下にて濃縮した。粗生成物を、シリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝５：１）により精製して、（Ｒ）－［４－クロロ－２－［（１Ｒ）－２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－１－フルオロ－エチル］フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（９２ａ、５２０ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ、収率６５％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：６１２．２。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．６８（ｓ、１Ｈ）、７．６９（ｄ、Ｊ＝８、１Ｈ）、７．４０（ｓ、１Ｈ）、７．３４（ｄ、Ｊ＝３．６、１Ｈ）、６．６７（ｄ、Ｊ＝３．６、１Ｈ）、６．４６（ｄ、Ｊ＝１．２、１Ｈ）、５．８６（ｄ、Ｊ＝４．８、１Ｈ）、５．８３～５．６８（ｍ、１Ｈ）、５．３４（ｓ、１Ｈ）、５．２７～５．１６（ｍ、１Ｈ）、５．１６～５．１６（ｍ、１Ｈ）、４．５２（ｓ、１Ｈ）、４．０２～３．７８（ｍ、２Ｈ）、１．５８（ｓ、３Ｈ）、１．２６（ｓ、３Ｈ）、０．８３（ｓ、９Ｈ）、０．０２～０．００（ｍ、６Ｈ）。

工程２．（２Ｒ）－２－［５－クロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェニル］－２－フルオロ－エタノール（９２ｂ）の合成

【０４２４】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中に（Ｒ）－［４－クロロ－２－［（１Ｒ）－２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－１－フルオロ－エチル］フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（９２ａ、５２０ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＴＢＡＦ（１Ｍ）（０．４４ｍＬ、１．７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で３０分間、窒素下にて撹拌した。混合物を別のバッチと組み合わせて作用させた。溶液をＮＨ４Ｃｌでクエンチして、ＥＡで洗浄して、溶媒を減圧下にて除去した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）により精製して、（２Ｒ）－２－［５－クロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェニル］－２－フルオロ－エタノール（９２ｂ、３３０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ、収率７８％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４９８．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．６８（ｓ、１Ｈ）、７．７３（ｄ、Ｊ＝８．４、１Ｈ）、７．４５～７．４０（ｍ、２Ｈ）、７．３３（ｄ、Ｊ＝４、１Ｈ）、６．６７（ｄ、Ｊ＝４、１Ｈ）、６．３９（ｄ、Ｊ＝１．６、１Ｈ）、５．８８～５．７３（ｍ、２Ｈ）、５．３３（ｓ、１Ｈ）、５．２８～５．２５（ｍ、１Ｈ）、５．１７～５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．４８（ｓ、１Ｈ）、３．９９～３．６７（ｍ、２Ｈ）、１．５９（ｓ、３Ｈ）、１．３２（ｓ、３Ｈ）。

工程３．４－クロロ－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ，４Ｓ）－６－クロロ－４－メトキシ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，

６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（９２ｃ）の合成

【０４２５】

ＴＨＦ（ｍＬ）中に（２Ｒ）－２－［５－クロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェニル］－２－フルオロ－エタノール（９２ｂ、３００ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＮａＨ（２８．９ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を０℃で添加して、１０分間撹拌した。塩化トシル（１１５ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）を混合物に添加して１時間撹拌した。反応混合物を別のバッチと組み合わせて作用させた。混合物をH_2Oでクエンチして、ＥＡ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合一させた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過して減圧下にて濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝５：１）により精製して、４－クロロ－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ，４Ｓ）－６－クロロ－４－メトキシ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（９２ｃ、９０ｍｇ、０．１９２ｍｍｏｌ）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４８０．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．６１（ｄ、Ｊ＝６、１Ｈ）、７．４６～７．４３（ｍ、２Ｈ）、７．１９（ｄ、Ｊ＝８、１Ｈ）、６．９８（ｄ、Ｊ＝８．４、１Ｈ）、６．６２（ｄ、Ｊ＝３．６、１Ｈ）、６．３７（ｄ、Ｊ＝３．２、１Ｈ）、５．５７～５．４１（ｍ、１Ｈ）、５．０８～５．０５（ｍ、１Ｈ）、４．８９～４．８５（ｍ、２Ｈ）、４．５３～４．５１（ｍ、１Ｈ）、４．３３～４．２７（ｍ、１Ｈ）、３．７９～３．７２（ｍ、１Ｈ）、１．５４（ｓ、３Ｈ）、１．２５（ｓ、３Ｈ）。

工程４．４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ，４Ｓ）－６－クロロ－４－メトキシ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（９２ｄ）の合成

【０４２６】

ＴＨＦ（４ｍＬ）中に４－クロロ－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ，４Ｓ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（９２ｃ、１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）及び第二鉄アセチルアセトネート（０．７４ｍｇ、０．００２ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、臭化メチルマグネシウム（２３ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を－３０℃でゆっくりと添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下にて濃縮して、粗４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ，４Ｓ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（９２ｄ）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４６０．２。

工程５．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ，４Ｓ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例９２）の合成

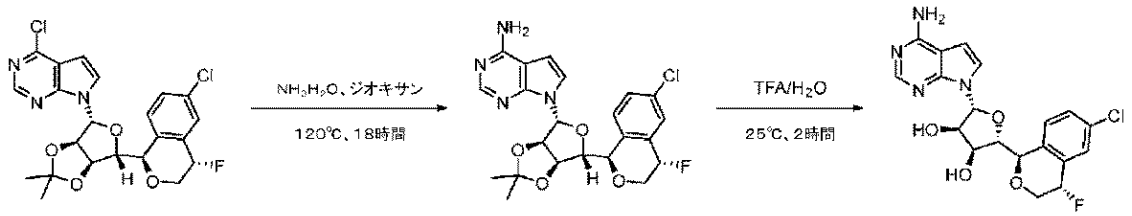
【０４２７】

水（１ｍＬ）中に４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ，４Ｓ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（９２ｄ、１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＴＦＡ（１．０ｍｇ、６．８６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣにより精製し、H_2O中のCH_3CN（０．１％のＮＨ

４ＯＨ）により５％～９５％で溶出して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ，４Ｓ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例９２、７ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ、収率７５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４２０．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$＋Ｄ$_{2}$Ｏ）：δ８．６７（ｓ、１Ｈ）、７．７５（ｄ、Ｊ＝３．６、１Ｈ）、７．５５（ｄ、Ｊ＝１．６、１Ｈ）、７．３６（ｄ、Ｊ＝８．８、１Ｈ）、７．２５（ｄ、Ｊ＝８．４、１Ｈ）、６．８２（ｄ、Ｊ＝４、１Ｈ）、６．２５（ｄ、Ｊ＝７．２、１Ｈ）、５．６７～５．５２（ｍ、１Ｈ）。

実施例９３．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ，４Ｓ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例９３）の合成

【化５５】



92c　93a　実施例93

工程１．７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ，４Ｓ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９３ａ）の合成

【０４２８】

１，４－ジオキサン（２．５ｍＬ）中に４－クロロ－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ，４Ｓ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（９２ｃ、１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、アンモニア（２．５ｍＬ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を封止して１２０℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下にて濃縮して、粗７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ，４Ｓ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９３ａ）を得て、これを次の工程で使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４６１．２。

工程２．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ，４Ｓ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例９３）の合成

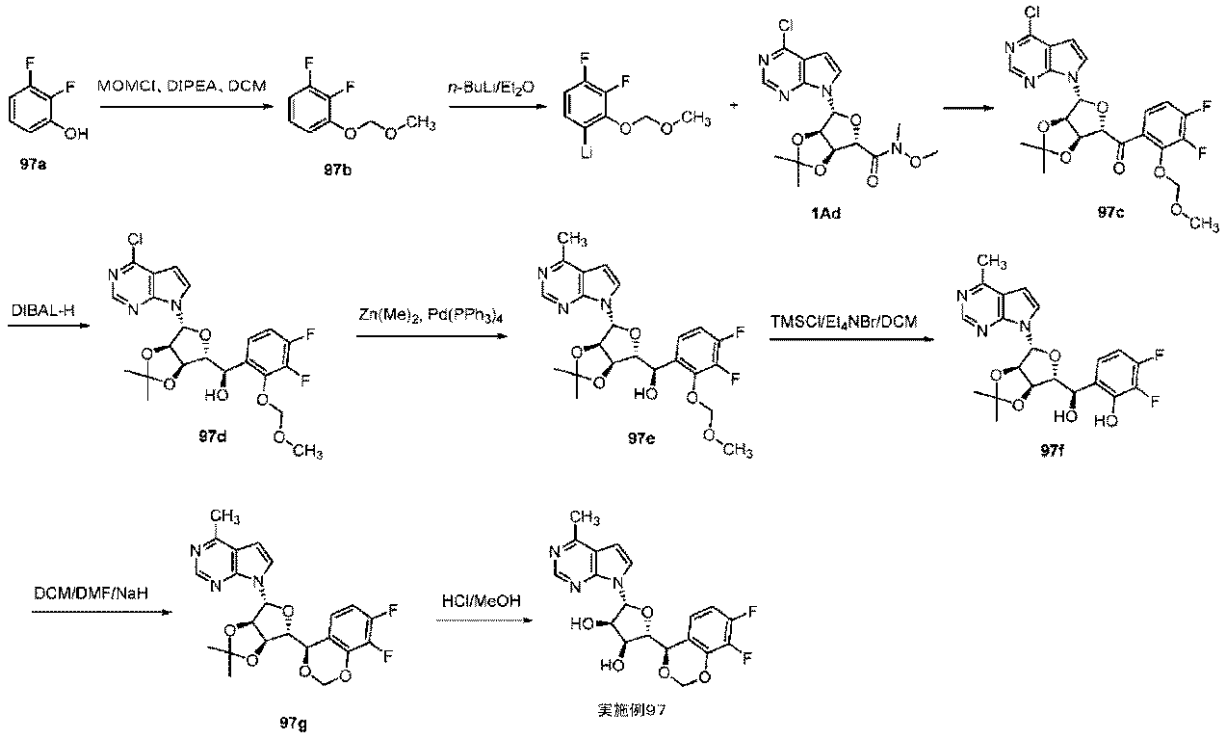
【０４２９】

水（１ｍＬ）中に７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ，４Ｓ）－６－クロロ－４－フロロ－イソクロマン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［２，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９３ａ、１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を溶解した溶解液に、２，２，２－トリフルオロ酢酸（１ｍＬ、１３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で６０分間撹拌した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製し、Ｈ$_{2}$Ｏ中のＣＨ$_{3}$ＣＮ（０．１％のＮＨ$_{4}$ＯＨ）で５％～９５％からで溶出して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ，４Ｓ）－６－クロロ－４－フルオロ－イソクロマン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－

ジオール（５ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ、収率５３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４２１．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$＋Ｄ$_2$Ｏ）：δ８．０６（ｓ、１Ｈ）、７．５５（ｓ、１Ｈ）、７．３９～７．３２（ｍ、１Ｈ）、７．２８（ｄ、Ｊ＝１９．２、１Ｈ）、７．２５（ｄ、Ｊ＝８、１Ｈ）、６．６５（ｄＪ＝３．６、１Ｈ）、６．１１（ｄ、Ｊ＝７．２、１Ｈ）、５．６４～５．５１（ｍ、１Ｈ）、４．９９～４．９８（ｍ、１Ｈ）、４．５３～４．５０（ｍ、１Ｈ）、４．４０～４．３３（ｍ、１Ｈ）、４．３１～４．２５（ｍ、１Ｈ）、４．１２～３．９８（ｍ、１Ｈ）、３．９５～３．９１（ｍ、１Ｈ）。

実施例９７．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（４Ｒ）－７，８－ジフルオロ－４Ｈ－１，３－ベンゾジオキシン－４－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例９７）の合成

【化５６】



工程１．１、２－ジフルオロ－３－（メトキシメトキシ）ベンゼン（９７ｂ）の合成

【０４３０】

氷浴中、０℃で窒素下にて、２、３－ジフルオロフェノール（９７ａ、３．０８ｇ、２３．６８ｍｍｏｌ）及びＮ、Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．９５ｍＬ、２８．４１ｍｍｏｌ）の無色透明な溶液に、クロロメチルメチルエーテル（２．１６ｍＬ、２８．４１ｍｍｏｌ）を滴下した。氷浴を除去して、透明な橙色の反応物を室温で撹拌した。３５分後、ＴＬＣ（２％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）は、残りのフェノールを含まない洗浄生成物スポット（ｒｆ＝０．２３）を示す。反応物を濃縮して、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した（０～３％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）を３０％まで上昇させ、ピークテールにより生成物を洗い流す）。透明な淡黄色油状物として、生成物留分を１、２－ジフルオロ－３－（メトキシメトキシ）ベンゼン（９７ｂ、２．７９ｇ、１６．０２２ｍｍｏｌ、収率６８％）に濃縮した。ＬＣＭＳは、良好なイオン化を示さない。

工程２．［３，４－ジフルオロ－２－（メトキシメトキシ）フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（９７ｃ）の合成

【０４３１】

ジエチルエーテル（２ｍＬ）中に１、２－ジフルオロ－３－（メトキシメトキシ）ベンゼ

ン（９７ｂ、１８１．９６ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を、氷浴中で冷却した。ｎ－ＢｕＬｉ（０．６７ｍＬ、１．０７ｍｍｏｌ）を滴下して、溶液を冷却で３分間撹拌し（乳白色混合物を得て）、氷浴を除去した。反応物は、淡黄色懸濁液となる。２時間後、反応物を氷浴に戻し、ジエチルエーテル（１ｍＬ）中に（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ，２，２－トリメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－カルボキサミド（１Ａｄ、１５０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を添加した。浴を除去して、反応物を室温で撹拌し、橙赤色の不透明混合物を得た。２時間後、ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を氷浴で冷却して、飽和ＮＨ４Ｃｌを添加し、続いてＥｔＯＡｃを添加した。層を分離して、２×ＥｔＯＡｃで水を抽出した。合一された有機物をブラインで洗浄し、綿で濾過して、橙色油状物に濃縮し、これをフラッシュカラムクロマトグラフィーにより５％～４０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンで精製して、［３，４－ジフルオロ－２－（メトキシメトキシ）フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（９７ｃ、７７ｍｇ、０．１５５２９ｍｍｏｌ、収率４０％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４９６．０。

工程３．［３，４－ジフルオロ－２－（メトキシメトキシ）フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（９７ｄ）の合成

【０４３２】

窒素下にて、トルエン（５ｍＬ）中に［３、４－ジフルオロ－２－（メトキシメトキシ）フェニル］－［（３ａＲ、４Ｒ、６Ｓ、６ａＳ）－４－（４－クロロピロロ［２、３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（９７ｃ、１６３ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を－７８℃に冷却し、次に、水素化ジイソブチルアルミニウム（トルエン中１Ｍ；０．６６ｍＬ、０．６６ｍｍｏｌ）をゆっくりと滴下した。得られた透明な黄色の溶液を－７８℃で１ｈ．で撹拌した。ＬＣＭＳは、いくらかの出発物質が残っていることを示している。水素化ジイソブチルアルミニウム（トルエン中１Ｍ、０．２ｍＬ、０．２ｍｍｏｌ）の追加の部分を添加した。３０分後、反応物を氷浴に移して０℃まで加温し、数ｍＬのＥｔＯＡｃをゆっくりと添加し、続いてロッシェル塩の飽和水溶液をいくらか添加することによってクエンチした。氷浴を除去し、追加のＥｔＯＡｃ及び飽和ロッシェル塩を添加して、混合物を激しく撹拌した。層を分離して、水をＥｔＯＡｃで抽出した。合一させた有機層をブラインで洗浄し、綿で濾過して濃縮し、（Ｒ）－［３，４－ジフルオロ－２－（メトキシメトキシ）フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（９７ｄ、１７０ｍｇ、０．３４１４５ｍｍｏｌ、収率１０４％）を得て、これを、更に精製することなく次の反応で使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４９８．０。

工程４．（Ｒ）－［３，４－ジフルオロ－２－（メトキシメトキシ）フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（９７ｅ）の合成

【０４３３】

窒素下にて、キャップ付きの２ｍＬマイクロ波バイアル瓶中の（Ｒ）－［３，４－ジフルオロ－２－（メトキシメトキシ）フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メ

タノール（９７ｄ、１７０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１９．７３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）に、ＴＨＦ（１０ｍＬ）を添加した。混合物を窒素下にて１０分間スパージした。ジメチル亜鉛（ヘキサン中２Ｍ、０．７５ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）を注入器により慎重に添加して（ガス発生）、より明るい黄色溶液を得て、これを７０℃に加熱した。反応は徐々に暗橙色になる。２時間後、ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を室温に冷却して、飽和ＮａＨＣＯ３でクエンチして、２ＸＥｔＯＡｃを抽出した。合一させた有機物をブラインで洗浄し、綿で濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー、１４％～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンにより精製して、（Ｒ）－［３，４－ジフルオロ－２－（メトキシメトキシ）フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（９７ｅ、１１１ｍｇ、０．２３２４８ｍｍｏｌ、収率６８％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４７８．１。

工程５．２，３－ジフルオロ－６－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェノール（９７ｆ）の合成

【０４３４】

（Ｒ）－［３，４－ジフルオロ－２－（メトキシメトキシ）フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（９７ｅ、８５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及び臭化テトラエチルアンモニウム（１１２．２４ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＣＭ（４ｍＬ）を添加して、得られた黄色溶液を氷浴上で冷却した。クロロトリメチルシラン（０．０７ｍＬ、０．５３ｍｍｏｌ）を添加して、反応物を氷浴中で室温まで加温して、室温で一晩撹拌した。追加の臭化テトラエチルアンモニウム（１１２．２４ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）及びクロロトリメチルシラン（０．０７ｍＬ、０．５３ｍｍｏｌ）を添加した。４時間後、反応物を濃縮して、フラッシュカラムクロマトグラフィー（１００％のＤＣＭ～８％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、２，３－ジフルオロ－６－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェノール（９７ｆ、４３ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ、収率５６％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４３４．１。

工程６．４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（４Ｒ）－７，８－ジフルオロ－４Ｈ－１，３－ベンゾジオキシン－４－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（９７ｇ）の合成

【０４３５】

窒素下にて、ＤＭＦ（５ｍＬ）及びＤＣＭ（２．５ｍＬ）中に２，３－ジフルオロ－６－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェノール（９７ｆ、５６ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を溶解した橙色溶液に、水素化ナトリウム（５１．６８ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）を添加して、反応物を８０℃に加熱した。５時間後、反応物を氷浴上で冷却して、飽和ＮＨ４Ｃｌ水溶液でクエンチし、ブラインで希釈し、３×ＥｔＯＡｃを抽出した。合一させた有機物を３×ブラインで洗浄し、綿で濾過し、濃縮して高減圧下にて乾燥させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー、１３％～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンにより精製して、４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（４Ｒ）－７，８－ジフルオロ－４Ｈ－１，３

－ベンゾジオキシン－４－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（９７ｇ、３１ｍｇ、０．０６９６ｍｍｏｌ、収率５４％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４４６．０。

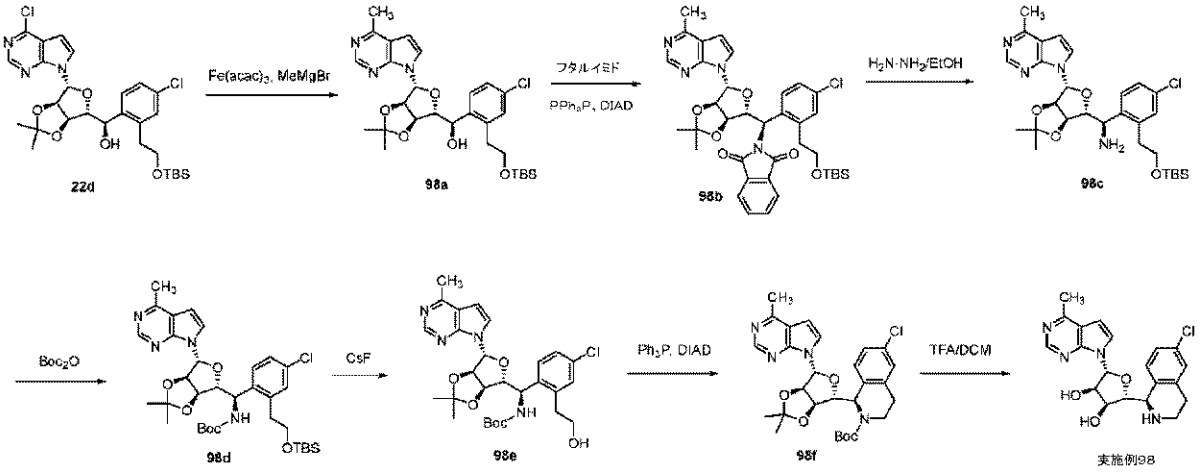
工程７．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（４Ｒ）－７，８－ジフルオロ－４Ｈ－１，３－ベンゾジオキシン－４－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例９７）の合成

【０４３６】

メタノール（２ｍＬ）中に４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（４Ｒ）－７，８－ジフルオロ－４Ｈ－１，３－ベンゾジオキシン－４－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（９７ｇ、２９ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を溶解した透明溶液を、氷浴上で簡単に冷却し、次に、塩酸（２ｍＬ、４ｍｍｏｌ）を添加して、得られたかすかに濁りを帯びた溶液を室温で撹拌した。５時間後、反応物を氷浴上で冷却して、１ＮのＮａＯＨでｐＨ～８に慎重に塩基性化し、次に、３×ＥｔＯＡｃを抽出した。合一させた抽出物をブラインで洗浄し、綿で濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー、０～１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭにより精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（４Ｒ）－７，８－ジフルオロ－４Ｈ－１，３－ベンゾジオキシン－４－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例９７、２０ｍｇ、０．０４４９ｍｍｏｌ、収率６９％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４０６．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－Ｄ６）δ８．６６（ｓ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１５～７．０７（ｍ、１Ｈ）、７．００（ｑ、Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．８０（ｄ、Ｊ＝３．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．３１（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．６２（ｄ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．３５（ｄ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、１Ｈ）、５．３１（ｄ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．２６～５．２２（ｍ、２Ｈ）、４．５６（ｔｄ、Ｊ＝５．１、７．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．４１（ｄｄ、Ｊ＝１．４、４．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．９４（ｔ、Ｊ＝４．９Ｈｚ、１Ｈ）、２．６６（ｓ、３Ｈ）。D_2O交換：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．６６（ｓ、１Ｈ）、７．７５（ｄ、Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１３～７．０７（ｍ、１Ｈ）、６．９９（ｔｄ、Ｊ＝７．２、９．２、９．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．８０（ｄ、Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．３０（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．６１（ｄ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．３０（ｄ、Ｊ＝５．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．２３（ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．５５（ｄｄ、Ｊ＝５．１、７．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．４０（ｄｄ、Ｊ＝１．４、４．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．９３（ｄｄ、Ｊ＝１．４、５．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．６６（ｓ、３Ｈ）。

実施例９８．（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－（４－メチルピロロ［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；２，２，２－トリフルオロ酢酸（実施例９８）の合成

【化５７】



工程１．（Ｓ）－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（９８ａ）

【０４３７】

臭化メチルマグネシウム、ＭｅＴＨＦ中の３．２Ｍ（０．０９ｍＬ、０．３０ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（０．５０ｍＬ）中の（Ｓ）－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフラノ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（２２ｄ、８０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）及び鉄（ＩＩＩ）アセチルアセトネート（５ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）の懸濁液に０℃で滴下した。反応混合物を０℃で４０分間撹拌し、次に、室温で一晩撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃでクエンチし、続いて飽和ＮＨ４Ｃｌ水溶液でクエンチして、混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させて濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、（Ｓ）－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（９８ａ、３５ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ、収率３６％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：５７４．１６。

工程２．２－［（Ｒ）－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］イソインドリン－１，３－ジオン（９８ｂ）

【０４３８】

ジイソプロピルアゾジカルボン酸（０．０２ｍＬ、０．１２ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（０．５０ｍＬ）中に（Ｓ）－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（９８ａ，３５ｍｇ，０．０６ｍｍｏｌ）と、トリフェニルホスフィン（２４ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）と、フタルイミド（１３．４５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）とを溶解した溶液

に滴下した。３０分で、ＴＬＣ（２：１のヘキサン／ＥＡ）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮して、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、２－［（Ｒ）－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］イソインドリン－１，３－ジオン（９８ｂ、３７ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ、収率６９％）を黄色泡沫状固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：７０３．２／７０５．２。

工程３．（Ｒ）－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタンアミン（９８ｃ）

【０４３９】

ヒドラジン一水和物（２．７ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＨ（０．５０ｍＬ）中の２－［（Ｒ）－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］イソインドリン－１，３－ジオン（９８ｂ、３７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の懸濁液に添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌し、次に、８０℃で６時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物、（Ｒ）－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタンアミン（９８ｃ、４０ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ、収率９９．５％）を得て、これを精製せずに次の工程へと持ち越した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：５７４．２／５７６．１

工程４．Ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（Ｒ）－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］カルバメート（９８ｄ）

【０４４０】

トリエチルアミン（０．０１ｍＬ、０．０８ｍｍｏｌ）を、乾燥ＤＣＭ（０．５０ｍＬ）中の（Ｒ）－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタンアミン（９８ｃ、４０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の懸濁液に室温で混合して、得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応物を濃縮して、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～８％のＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（Ｒ）－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］カルバメート（９８ｄ、３０ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ、収率８５％）を得た。

ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：６７３．１／６７５．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ８．７１（ｓ、１Ｈ）、７．５０（ｄ、Ｊ＝３．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．３６

（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９～７．０１（ｍ、２Ｈ）、６．７３（ｄ、Ｊ＝３．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．１９（ｄ、Ｊ＝２．５Ｈｚ、１Ｈ）、５．３３（ｄｄ、Ｊ＝２．４、６．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．２４（ｄｄ、Ｊ＝４．４、６．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．１６（ｄ、Ｊ＝８．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．３２（ｄｄ、Ｊ＝４．４、８．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．６２～３．５２（ｍ、１Ｈ）、３．４６（ｄｔ、Ｊ＝５．６、１０．６Ｈｚ、１Ｈ）、２．７２（ｓ、３Ｈ）、２．５０（ｔ、Ｊ＝１２．１Ｈｚ、２Ｈ）、１．６３（ｓ、２Ｈ）、１．６０（ｓ、３Ｈ）、１．４５（ｄ、Ｊ＝１０．３Ｈｚ、９Ｈ）、１．３６（ｓ、３Ｈ）、０．７７（ｓ、９Ｈ）、－０．２５（ｄ、Ｊ＝１５．６Ｈｚ、６Ｈ）。

工程５．Ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（Ｒ）－［４－クロロ－２－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］カルバメート（９８ｅ）

【０４４１】

ＤＭＳＯ（０．４０ｍＬ）中のＴｅｒｔ－ブチルＮ－［（Ｒ）－［２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］カルバメート（９８ｄ、２０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）と、フッ化セシウム（５．５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）との懸濁液を、室温で２時間撹拌した。反応混合物を濾過して、逆相クロマトグラフィー（１０％～１００％のＭｅＣＮ／水）によって直接精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（Ｒ）－［４－クロロ－２－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］カルバメート（９８ｅ、１０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、収率７５％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：５５９．２／５６１．１。

工程６．Ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ）－６－クロロ－１－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボン酸（９８ｆ）

【０４４２】

ジイソプロピルアゾジカルボン酸（０．０１ｍＬ、０．０４ｍｍｏｌ）を、乾燥ＴＨＦ（０．５０ｍＬ）中にトリフェニルホスフィン（９．３８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（Ｓ）－［４－クロロ－２－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］カルバメート（９８ｅ、１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。ジイソプロピルアゾジカルボン酸（０．０１ｍＬ、０．０４ｍｍｏｌ）とトリフェニルホスフィン（９．３８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）とを添加して、反応物を更に１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１２％のＤＣＭ中のＭｅＯＨ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ）－６－クロロ－１－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレート（９８ｆ、１０ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ、収率５２％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：５４１．１／５４３．３

工程７．（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－（４－メチルピロロ［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；２，２，２－トリフルオロ酢

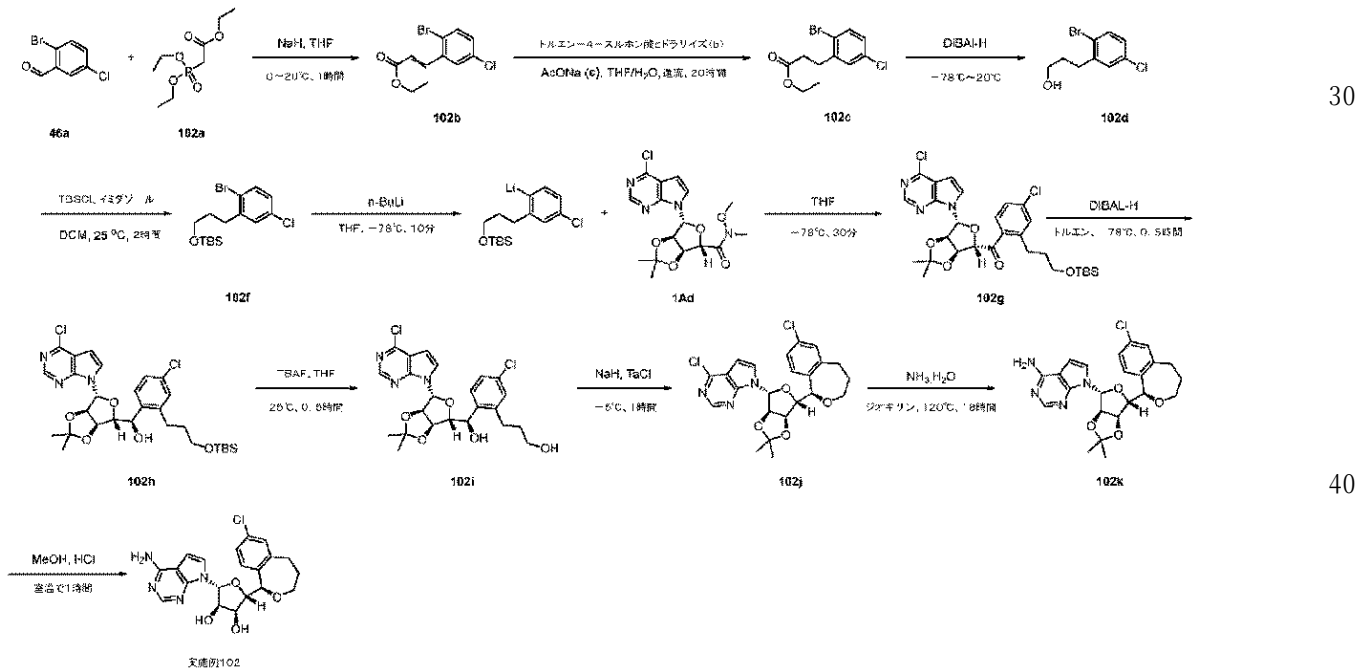
酸（実施例９８）の合成

【０４４３】

Ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ）－６－クロロ－１－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレート（９８ｆ、１０ｍｇ，０．０２ｍｍｏｌ）と、ＨＣｌ（０．６７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）と、メタノール（０．５０ｍＬ）との混合物を、室温で一晩撹拌した。ＬＣＭＳは、アセトニドが分割されたが、Ｂｏｃではないことを示した。反応混合物を濃縮して、白色固体に凍結乾燥し、これをＤＣＭ（０．５０ｍＬ）及びＴＦＡ（０．２６ｍＬ、２．８９ｍｍｏｌ）中に溶解して、室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、残渣を逆相クロマトグラフィー（０～７０％のＭｅＣＮ／水／０．１％のＴＦＡ）により精製して、（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－（４－メチルピロロ［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；２，２，２－トリフルオロ酢酸（実施例９８、３ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ、収率３０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４０１．１。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－Ｄ$_{6}$）δ８．７４（ｓ、１Ｈ）、７．３７～７．１５（ｍ、３Ｈ）、７．００（ｄ、Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．７５（ｄ、Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．０８（ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．８３（ｄ、Ｊ＝３．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．５０（ｄｄ、Ｊ＝３．３、５．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．３９～４．２６（ｍ、２Ｈ）、３．４９（ｄｄ、Ｊ＝６．８、１３．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．３３（ｄｔ、Ｊ＝６．０、１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．００～２．８２（ｍ、２Ｈ）、２．６９（ｓ、３Ｈ）。

実施例１０２．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾキセピン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール；塩酸塩（実施例１０２）の合成

【化５８】



工程１．エチル３－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）プロプ－２－エノエート（１０２ｂ）の合成

【０４４４】

乾燥ＴＨＦ（５０ｍＬ）中にＮａＨ（０．０１ｍＬ、５４．６８ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、エチル２－（ジエトキシホスフォリル）酢酸塩（１０２ａ、１２．２５８ｇ、５４

．６８ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと添加して、１０分間撹拌した。２－ブロモ－５－クロロ－ベンズアルデヒド（４６ａ、１０ｇ、４５．５７ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加して、室温で１時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル、Ｒｆ＝０．２）で撹拌して、ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を氷水（１００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２００ｍＬ）で抽出して、水（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して減圧下にて濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１００：１～５０：１）により精製して、３－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）プロプ－２－エノエート（１０２ｂ、１１．６ｇ、３６．５８ｍｍｏｌ、収率８０％）をオフホワイト油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：２９１．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ７．９２～７．９７（ｍ、１Ｈ）、７．５３～７．５７（ｍ、２Ｈ）、７．１９～７．２１（ｍ、１Ｈ）、６．３７～６．４０（ｍ、１Ｈ）、４．２６～４．３１（ｍ、２Ｈ）、１．３３～１．３７（ｍ、３Ｈ）。

工程２．３－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）プロパン酸（１０２ｃ）の合成

【０４４５】

ＴＨＦ（５８ｍＬ）／水（５８ｍＬ）中のエチル３－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）プロプ－２－エノエート（１０２ｂ、５．０ｇ、１７．２７ｍｍｏｌ）と、ｐ－トルエンスルホニルヒドラジド（３２．１５ｇ、１７２．６８ｍｍｏｌ）と、酢酸ナトリウム三水和物（３５．２４ｇ、２５９．０２ｍｍｏｌ）との混合物を２０時間撹拌して還流した。水（５０ｍＬ）で洗浄し、次に、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出し、水（２×３００ｍＬ）及びブライン（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して減圧下にて濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１００：１～２０：１）により精製して、エチル３－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）プロパン酸（１０２ｃ、４．６ｇ、１３．８ｍｍｏｌ、収率８０％）をオフホワイト油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：２９３．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ７．４４～７．４６（ｍ、１Ｈ）、７．２５～７．２６（ｍ、１Ｈ）、７．０５～７．０８（ｍ、１Ｈ）、４．１２～４．１８（ｍ、Ｈ）、３．０１～３．０５（ｍ、２Ｈ）、２．６１～２．６５（ｍ、２Ｈ）。

工程３．３－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）プロパン－１－オール（１０２ｄ）の合成

【０４４６】

トルエン（５０ｍＬ）中にエチル３－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）プロパン酸（１０２ｃ、４．６ｇ、１５．７８ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム（３１．５５ｍＬ、４７．３３ｍｍｏｌ）を－７８℃で窒素下にて添加して、反応混合物を－７８℃で６０分間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝４０：１、Ｒｆ＝０．１、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１、Ｒｆ＝０．３）は、反応が完了したことを示した。飽和NH_4Cl溶液（１００ｍＬ）を混合物に添加して、混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出して、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させて、溶媒を減圧下にて除去して、粗３－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）プロパン－１－オル（１０２ｄ）を得て、これを更に精製することなく、次の工程で使用した。

工程４．３－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）－プロポキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（１０２ｅ）の合成

【０４４７】

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中に３－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）プロパン－１－オール（１０２ｄ、５．１ｇ、２０．４４ｍｍｏｌ）とイミダゾール（２．７８ｇ、４０．８８ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ｔ－ブチルクロロジフェニルシラン（３．７ｇ、２４．５３ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル、Ｒｆ＝０．７）は、反応が完了したことを示した。溶媒を減圧下にて除去して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル）により

精製して、３－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）－プロポキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（１０２ｅ、１．７ｇ、４．６７ｍｍｏｌ、収率２３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．５６（ｄ、０．８３（ｓ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３７（ｄ、Ｊ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｄ、Ｊ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．５６～３．５９（ｍ、２Ｈ）、２．６８～２．７１（ｍ、２Ｈ）、１．６９～１．７２（ｍ、２Ｈ）、０．８３（ｓ、９Ｈ）、０．００（ｓ、６Ｈ）。

工程５．［２－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］－４－クロロ－フェニル］－［４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（１０２ｆ）の合成

【０４４８】

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中に３－（２－ブロモ－５－クロロ－フェニル）プロポキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（１０２ｅ、１１３０．９ｍｇ、３．１１ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ｎ－ブチルリチウム（１７５．７１ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。反応混合物を－７８℃で１０分間撹拌した。４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ，２，２－トリメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－カルボキサミド（１Ａｄ、７００ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）を添加して、反応物を－７８℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（３０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して減圧下にて濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：７）により精製して、［２－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］－４－クロロ－フェニル］－［４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（１０２ｆ、６００ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ、収率５４％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：６０６．２。

工程６．（Ｒ）－［２－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（１０２ｇ）の合成

【０４４９】

トルエン（３ｍＬ）中の［２－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｓ，６ａＳ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノン（１０２ｆ、６００ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（０．２４ｍＬ、２．０５ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）に注ぎ、減圧下にて濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝８：１）により精製して、（Ｒ）－［２－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（１０２ｇ、３２０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ、収率５３％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：６０８．２。

工程７．３－［５－クロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェニル］プロパン－１－オル（１０２ｈ）の合成

【０４５０】
ＴＨＦ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－［２－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］－４－クロロ－フェニル］－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メタノール（１０２ｇ、５５０ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）の混合物に、フッ化テトラブチルアンモニウム（０．０３ｍＬ、１．０８ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。混合物を２５℃で３０分間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して、減圧下にて濃縮して、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製して、３－［５－クロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェニル］プロパン－１－オル（１０２ｈ、４１０ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ、収率９１．８％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４９４．２。
工程８．４－クロロ－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾキセピン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１０２ｉ）の合成
【０４５１】
ＴＨＦ（４ｍＬ）中の３－［５－クロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェニル］プロパン－１－オル（１０２ｈ、１００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の混合物に、水素化ナトリウム（０．０６ｍＬ、０．４０ｍｍｏｌ）を－５℃で添加した。反応物を－５℃で１０分間撹拌した。塩化トシル（３８．５６ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を－５℃で添加し、次に－５℃で３０分間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して、減圧下にて濃縮して、粗１０２ｉを得て、これを更に精製することなく、次の工程で使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４７６．３。
工程９．７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾキセピン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１０２ｊ）の合成
【０４５２】
１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の４－クロロ－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾキセピン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１０２ｉ、８４ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の混合物に、水酸化アンモニウム（６１．８１ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１１０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳは、１０％の生成物が検出されたことを示した。反応物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して、減圧下にて濃縮して、粗生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣにより精製し、水中のＭｅＣＮ（０．１％のNH_3水）により１０％～９５％で溶出して、７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾキセピン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１０２ｊ、１０ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ、収率１２％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４５７．３。

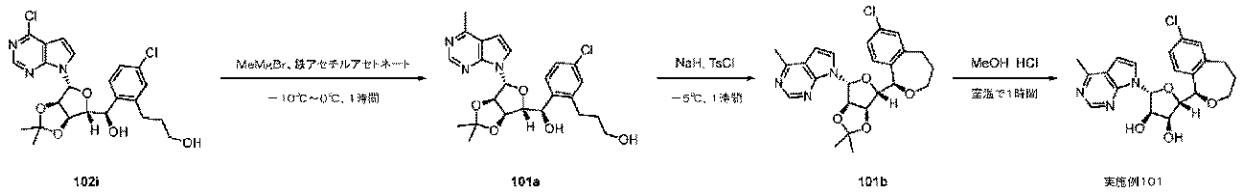
工程１０．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾキセピン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール；塩酸塩（実施例１０２）の合成

【０４５３】

メタノール（２ｍＬ）中の７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾキセピン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１０２ｊ、１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＣｌ（１．６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣにより精製し、水中のＭｅＣＮ：CH_3CN（０．１％のＨＣｌ）により１０％～９５％で溶出して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾキセピン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール；塩酸塩（実施例１０２、１．４６ｍｇ、０．００３１ｍｍｏｌ、収率１４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４１７．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－Ｄ６）δ：８．４４～８．４５（ｍ、１Ｈ）、８．２０（ｄ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．０８～７．１０（ｍ、３Ｈ）、６．８２（ｄ、Ｊ＝４Ｈｚ、１Ｈ）、６．６６～６．６９（ｍ、１Ｈ）、６．２２（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．６９（ｍ、２Ｈ）、５．２６（ｄ、Ｊ＝２Ｈｚ、１Ｈ）、５．１６（ｄ、Ｊ＝４Ｈｚ、２Ｈ）、３．９４～３．９７（ｍ、１Ｈ）、３．４５～３．５９（ｍ、１Ｈ）、２．７３～２．７７（ｍ、２Ｈ）、１．９６～２．０３（ｍ、２Ｈ）、１．５８～１．６２（ｍ、２Ｈ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6＋D_2O）δ：８．４２～８．４３（ｍ、１Ｈ）、８．２０～８．２２（ｍ、１Ｈ）、７．０７～７．１１（ｍ、３Ｈ）、６．８３（ｄ、Ｊ＝４Ｈｚ、１Ｈ）、６．２４（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．６７～５．７１（ｍ、２Ｈ）、４．８４～４．８７（ｍ、１Ｈ）、３．９５～３．９８（ｍ、１Ｈ）、２．７４～２．７７（ｍ、２Ｈ）、１．９８～２．０１（ｍ、２Ｈ）、１．５４～１．６０（ｍ、２Ｈ）。

実施例１０１．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾキセピン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例１０１）の合成

【化５９】



工程１．３－［５－クロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェニル］プロパン－１－オル（１０１ａ）の合成

【０４５４】

ＴＨＦ（２ｍＬ）中の３－［５－クロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－４－（４－クロロピロロ［２，３－ｄ］－ピリミジン－７－イル）－２，２－ジメチル－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェニル］プロパン－１－オル（１０２ｉ、２０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）と第二鉄アセチルアセトネート（７．１４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）との混合物に、臭化メチルマグネシウム（４８．２４ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を－１０

℃で添加した。混合物を０℃に加温して、１時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１、R_f＝０．７）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を水（５ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭで抽出した（３×５ｍＬ）。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して減圧下にて濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝７：１）により精製して、３－［５－クロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェニル］プロパン－１－オル（１０１ａ、１０ｍｇ、０．０２１１ｍｍｏｌ、収率５２％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４７４．２。

工程２．４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾキセピン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１０１ｂ）の合成

【０４５５】

ＴＨＦ（２ｍＬ）中の３－［５－クロロ－２－［（Ｒ）－ヒドロキシ－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－４－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－６－イル］メチル］フェニル］プロパン－１－オル（１０１ａ、２０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の混合物に、水素化ナトリウム（０．０６ｍＬ、０．０８ｍｍｏｌ）を－５℃で添加して、反応物を－５℃で１０分間撹拌した。塩化トシル（８．０５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を－５℃で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物をNH_4Cl（１０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（１０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過して減圧下にて濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝７：１）により精製して、４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾキセピン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１０１ｂ、４ｍｇ、０．００８８ｍｍｏｌ、収率２１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４５６．３。

工程３．（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－メチルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾキセピン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例１０１）の合成

【０４５６】

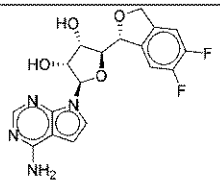
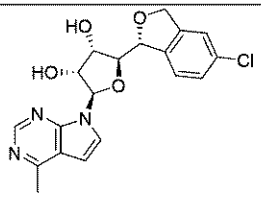
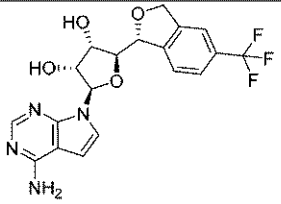
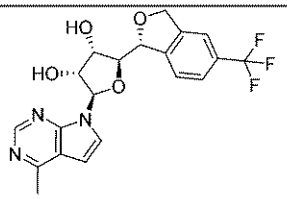
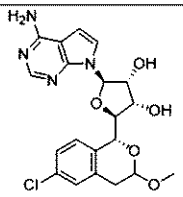
メタノール（２ｍＬ）中の４－メチル－７－［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－２，２－ジメチル－６－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾキセピン－１－イル］－３ａ，４，６，６ａ－テトラヒドロフロ［３，４－ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１０１ｂ、４ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＣｌ（０．６４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣにより精製し、水中のＭｅＣＮ（０．１％のＴＦＡ）により１０％～９５％で溶出して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－２－（４－アミノピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾキセピン－１－イル］テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（実施例１０１、１ｍｇ、０．００２４ｍｍｏｌ、収率２７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４１６．３。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ：８．６６（ｓ、１Ｈ）、８．４４（ｓ、２Ｈ）、７．６２（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３０（ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８～７．２５（ｍ、２Ｈ）、６．７７（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．２９（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ

、１Ｈ）、５．４４～５．５３（ｍ、１Ｈ）、４．７８（ｄ、Ｊ＝４．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．６１～４．６４（ｍ、１Ｈ）、４．３９（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．２５～４．３０（ｍ、２Ｈ）、３．１０～３．１６（ｍ、１Ｈ）、２．８９～２．９４（ｍ、１Ｈ）、２．６５～２．６７（ｍ、３Ｈ）、１．６８～１．７７（ｍ、２Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$＋Ｄ$_{2}$Ｏ）δ：８．６７（ｓ、１Ｈ）、８．４３（ｓ、４Ｈ）、７．６２（ｄ、Ｊ＝４Ｈｚ、１Ｈ）、７．３０（ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８～７．２５（ｍ、２Ｈ）、６．７８（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．２９（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、１Ｈ）、４．７８（ｄ、Ｊ＝４．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．６２～４．６５（ｍ、１Ｈ）、４．３９（ｄ、Ｊ＝４．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．２５～４．３０（ｍ、２Ｈ）、３．１０～３．１２（ｍ、１Ｈ）、２．８９～２．９４（ｍ、１Ｈ）、２．６５～２．６９（ｍ、３Ｈ）、１．６８～１．８１（ｍ、２Ｈ）。

【０４５７】

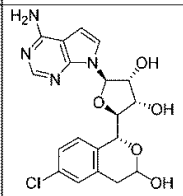
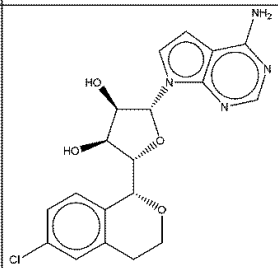
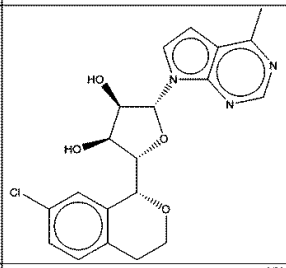
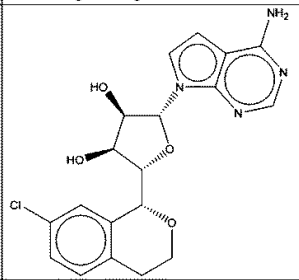
【表２－１】

表１．上記手順に従って調製した実施例。

実施例＃	構造	実施例＃と同様に調製	スペクトルデータ
4		1A	HCl塩：^{1}H NMR（400M Hz、DMSO－d6）：δ8.40（s、1H）、7.72（d、J＝3.2Hz、1H）、7.45～7.49（m、1H）、7.32～7.36（m、1H）、7.06（s、1H）、6.19（d、J＝7.2Hz、1H）、5.36（s、1H）、5.04～5.13（m、2H）、4.48（t、J＝6.0Hz、1H）、4.21（d、J＝4.4Hz、1H）、3.89（d、J＝4.4Hz、1H）。
12		15	^{1}H NMR（400M Hz、DMSO－d6＋D_2O）：δ8.66（s、1H）、7.74（d、J＝3.2Hz、1H）、7.44（s、1H）、7.32（d、J＝8.4Hz、1H）、7.25（d、J＝8.0Hz、1H）、6.84（d、J＝3.2Hz、1H）、6.29（d、J＝7.2Hz、1H）、5.38（br、1H）、5.07～5.15（m、2H）、4.56～4.59（m、1H）、4.16（d、J＝4.4Hz、1H）、3.95（d、J＝4.8Hz、1H）、2.68（s、3H）。
16		1A	^{1}HNMR（DMSO－d6＋D_2O、400MHz）δ8.07（s、1H）、7.74（s、1H）、7.63～7.65（d、J＝8.0Hz、1H）、7.45～7.47（d、J＝8.0Hz、1H）、7.32～7.33（d、J＝3.6Hz、1H）、6.66（d、J＝3.6Hz、1H）、6.15～6.17（d、J＝7.6Hz、1H）、5.47（m、1H）、5.16～5.18（m、2H）、4.52～4.55（m、1H）、4.13～4.14（m、1H）、3.97～3.98（m、1H）。
17		15	^{1}HNMR（DMSO－d6＋D_2O、400MHz）δ8.67（s、1H）、7.74～7.76（m、2H）、7.62～7.64（d、J＝7.6Hz、1H）、7.44～7.46（d、J＝8.0Hz、1H）、6.82～6.38（d、J＝3.6Hz、1H）、6.28～6.30（d、J＝7.6Hz、1H）、5.49（m、1H）、5.17～5.20（m、2H）、4.59～4.62（m、1H）、4.17～4.19（m、1H）、3.98～3.99（m、1H）、2.68（s、3H）
42		44、1A	LCMS［M＋H］：433.1 ^{1}H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ8.39（s、1H）、7.71（s、1H）、7.23～7.32（m、3H）、7.05（s、1H）、6.22（d、1H）、5.27（d、1H）、4.82（d、1H）、4.48～4.51（m、2H）、3.87（d、1H）、3.07～3.12（q、2H）、2.78（d、1H）。 ^{1}H NMR（400MHz、DMSO－d6＋D2O）δ8.37（d、1H）、7.73（s、1H）、7.25～7.32（m、3H）、7.02（s、1H）、6.23（d、1H）、5.28（s、1H）、4.84（s、1H）、4.50～4.52（m、2H）、3.86（d、1H）、3.09（d、1H）、2.78（d、1H）。 CH_3ピークは、水のピーク下にある。

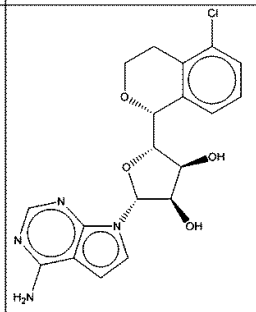
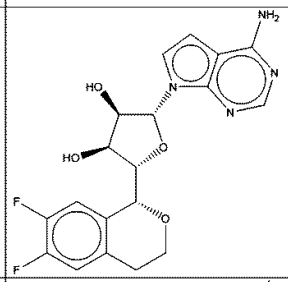
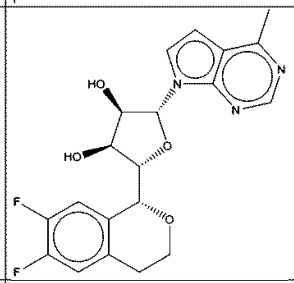
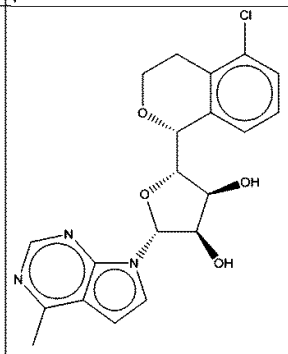
【表２－２】

（表１の続き）

実施例＃	構造	実施例＃と同様に調製	スペクトルデータ
43		50、1A	LCMS[M＋H]：419．0 ^{1}H NMR(400MHz、DMSO－d6)δ8．05(s、1H)、7．58(s、1H)、7．06(s、1H)、7．22～7．41(m、3H)、7．10(s、2H)、6．61～6．64(m、2H)、6．16～6．23(m、1H)、δ5．56(s、1H)、5．15～5．18(m、1H)、4．95～5．06(m、3H)、4．38～4．52(m、3H)、3．85(s、1H)、3．72～3．74(m、1H)、2．76～2．90(m、1H)、δ2．49～2．51(m、1H)。 ^{1}H NMR(400MHz、DMSO－d6＋D2O)δ8．06(s、1H、7．61(s、1H)、7．22～7．34(m、3H)、6．65(s、1H)、6．16～6．23(m、1H)、5．56(s、1H)、4．95～5．02(m、2H)、δ4．39～4．53(m、2H)、3．71～3．85(d、1H)、2．90～3．00(m、1H)、2．67～2．80(m、1H)。
68		22、1A	LCMS[M＋H]：403．2。^{1}H NMR(400MHz、DMSO－d6)：δ8．06(s、1H)、7．37(d、J＝3．6Hz、1H)、7．28～7．31(m、2H)、7．21～7．24(m、1H)、7．01(s、2H)、6．64(d、J＝4．0Hz、1H)、6．17(d、J＝7．6Hz、1H)、5．13(br、2H)、4．86～4．88(m、1H)、4．43～4．47(m、1H)、4．35～4．36(m、1H)、4．21～4．24(m、1H)、3．83～3．85(m、1H)、3．64～3．71(m、1H)、2．89～2．94(m、1H)、2．69～2．74(m、1H)。 ^{1}H NMR(400M Hz、DMSO－d6＋D2O)：δ8．07(s、1H)、7．38(d、J＝4．0Hz、1H)、7．27～7．29(m、2H)、7．22～7．25(m、1H)、6．66(d、J＝3．6Hz、1H)、6．18(d、J＝7．6Hz、1H)、4．87～4．88(m、1H)、4．44～4．48(m、1H)、4．37～4．39(m、1H)、4．21～4．25(m、1H)、3．83～3．85(m、1H)、3．64～3．70(m、1H)、2．91～2．99(m、1H)、2．70～2．74(m、1H)。
70		22	LCMS[M＋H]：402．2。^{1}H NMR(400MHz、DMSO－d6＋D2O)δ8．95(s、1H)、8．07(d、J＝2．1Hz、1H)、7．29～7．15(m、4H)、6．34(d、J＝7．5Hz、1H)、4．90(brs、1H)、4．55～4．49(m、2H)、4．28～4．24(m、1H)、3．83～3．82(m、1H)、3．66～3．61(m、1H)、2．93～2．86(m、4H)、2．69～2．65(m、1H)。
71		22、1A	LCMS[M＋H]：403．3。^{1}H NMR(400MHz、DMSO－d6＋D2O)δ8．32(s、1H)、7．71(d、J＝3．1Hz、1H)、7．26～7．21(m、3H)、6．98(s、1H)、6．18(d、J＝7．4Hz、1H)、4．86(brs、1H)、4．49～4．44(m、2H)、4．23～4．21(m、1H)、3．81～3．80(m、1H)、3．64～3．59(m、1H)、2．90～2．85(m、1H)、2．68～2．63(m、1H)。

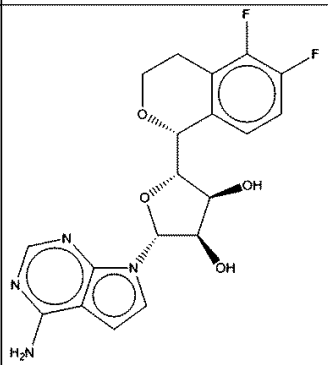
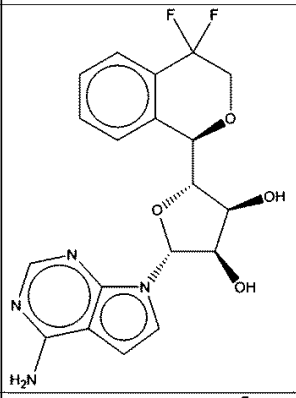
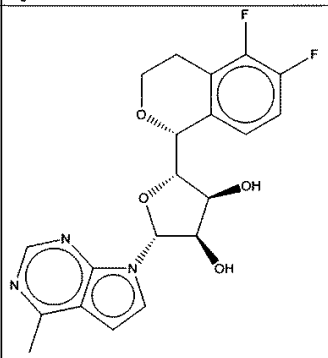
【表２－３】

（表１の続き）

実施例＃	構造	実施例＃と同様に調製	スペクトルデータ
72		22、1A	LCMS[M+H]:403.2。^{1}H NMR (400MHz、DMSO－d6)δ8.06(s、1H)、7.37(d、J＝4Hz、2H)、7.29(d、J＝7.6Hz、1H)、7.24～7.20(t、J＝7.6Hz、1H)、7.01(s、2H)、6.64(d、J＝3.6Hz、1H)、6.17(d、J＝7.6Hz、1H)、5.17(d、J＝7.2Hz、1H)、5.04(d、J＝4Hz、1H)、4.90(br、1H)、4.47～4.40(m、2H)、4.33～4.28(m、1H)、3.83(t、J＝7.6Hz、1H)、3.76～3.69(m、1H)、2.87～2.76(m、2H)。^{1}HNMR(400MHz、DMSO－d6＋D2O)δ8.08(s、1H)、7.40～7.37(m、2H)、7.29～7.22(m、2H)、6.67(d、J＝3.6Hz、1H)、6.18(d、J＝7.6Hz、1H)、4.91(br、1H)、4.48～4.42(m、2H)、4.33～4.30(m、1H)、3.83～3.78(m、2H)、2.81(br、2H)。
73		22、1A	LCMS[M+H]:405.3。^{1}H NMR (400MHz、DMSO－d6＋D2O):δ8.08(s、1H)、7.35～7.31(m、3H)、7.01～7.04(m、2H)、6.63～6.65(m、1H)、6.17(d、J＝8.0、1H)、5.17～5.19(d、J＝8.8Hz、1H)、5.07(d、J＝4.0Hz、1H)、4.83(d、J＝3.6Hz、1H)、4.44～4.49(m、1H)、4.35～4.38(m、1H)、4.20～4.24(m、1H)、3.84～3.87(m、1H)、3.64～3.72(m、1H)、2.85～2.93(m、1H)、2.76～2.71(m、1H)。
74		22	LCMS[M+H]:404.4。^{1}H NMR (400MHz、DMSO－d6＋D2O):δ8.87(s、1H)、7.95(d、J＝3.6Hz、1H)、7.28～7.41(m、2H)、7.02(d、J＝3.6Hz、1H)、6.3(d、J＝8.0Hz、1H)、4.88(s、1H)、4.47～4.54(m、2H)、4.24～4.28(m、1H)、3.85(m、1H)、3.48～3.72(m、1H)、2.88(m、1H)、2.79(s、3H)、2.68～2.72(m、1H)。
75		22	LCMS[M+H]:402.2。^{1}H NMR (400MHz、DMSO－d6)δ8.67(s、1H)、7.77(d、J＝3.6Hz、1H)、7.37(d、J＝8Hz、1H)、7.37(d、J＝7.6Hz、1H)、7.22(t、J＝7.6Hz、1H)、6.81(d、J＝3.6Hz、1H)、6.30(d、J＝7.6Hz、1H)、5.26(d、J＝7.2Hz、1H)、5.5.13(d、J＝4Hz、1H)、4.92(br、1H)、4.53～4.46(m、2H)、4.34～4.30(m、1H)、3.84(t、J＝4.4Hz、1H)、3.77～3.70(m、1H)、2.87～2.76(m、2H)、2.67(s、3H)。^{1}H NMR(400MHz、DMSO－d6＋D2O)δ8.67(s、1H)、7.77(d、J＝4Hz、1H)、7.40～7.36(m、1H)、7.30～7.23(m、2H)、6.84(d、J＝4Hz、1H)、6.31(d、J＝7.6Hz、1H)、4.93(br、1H)、4.54～4.48(m、2H)、4.36～4.32(m、1H)、3.82(d、J＝5.6Hz、1H)、3.79(s、1H)、2.84～2.81(br、2H)、2.68(s、3H)。

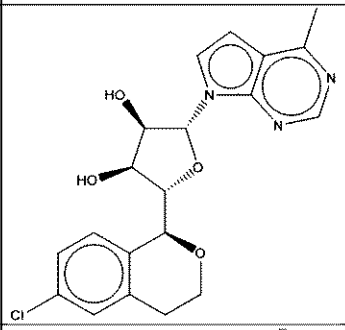
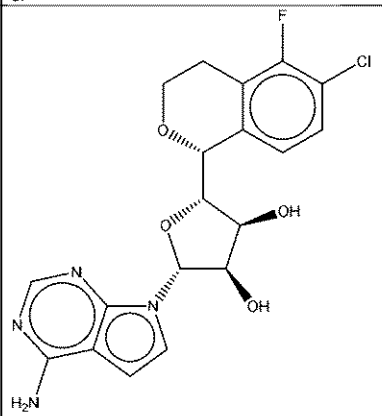
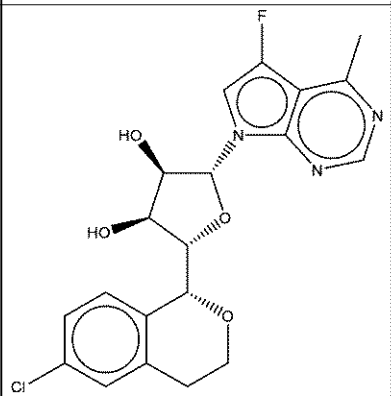
【表２－４】

（表１の続き）

実施例＃	構造	実施例＃と同様に調製	スペクトルデータ
77		22、1A	LCMS[M+H]:405.2。^{1}H NMR (400MHz、DMSO－d6)δ8.06(s、1H)、7.38～7.37(d、J＝4Hz、1H)、7.27～7.22(m、1H)、7.17～7.13(m、1H)、7.02(s、2H)、6.65～6.64(d、J＝4Hz、1H)、6.18～6.17(d、J＝4Hz、1H)、5.21～5.20(d、J＝4Hz、1H)、5.08～5.07(d、J＝4Hz、1H)、4.87～4.86(d、J＝4Hz、1H)、4.46～4.45(m、1H)、4.39～4.38(d、J＝4Hz、1H)、4.29～4.25(m、1H)、3.89～3.88(m、1H)、3.75～3.67(m、1H)、2.84～2.80(m、2H)。^{1}H NMR(400MHz、DMSO－d6＋D2O)δ8.07(s、1H)、7.38～7.37(d、J＝4Hz、1H)、7.26～7.24(m、1H)、7.17～7.14(m、1H)、6.65～6.64(d、J＝4Hz、1H)、6.18～6.17(d、J＝4Hz、1H)、4.87～4.86(d、J＝4Hz、1H)、4.46～4.45(m、1H)、4.39～4.38(d、J＝4Hz、1H)、4.29～4.25(m、1H)、3.89～3.88(m、1H)、3.75～3.67(m、1H)、2.81(s、2H)。
78		76、1A	LCMS[M+H]:405.1。^{1}H NMR (400MHz、DMSO－d6)δ8.08(s、1H)、7.73(d、J＝8Hz、1H)、7.57～7.48(m、3H)、7.34(d、J＝3.6Hz、1H)、7.05(s、2H)、6.66(d、J＝3.6Hz、1H)、6.20(d、J＝7.6Hz、1H)、5.26(d、J＝7.2Hz、1H)、5.11(d、J＝4.4Hz、1H)、5.06(m、1H)、4.56～4.40(m、3H)、4.15～4.05(m、1H)、3.80(t、J＝4.2Hz、1H)。^{1}H NMR(400MHz、DMSO－d6、＋D2O)δ8.08(s、1H)、7.74(d、J＝7.6Hz、1H)、7.57～7.47(m、3H)、7.34(d、J＝3.6Hz、1H)、6.67(d、J＝3.6Hz、1H)、6.20(d、J＝8Hz、1H)、5.07(m、1H)、4.56～4.41(m、3H)、4.13～4.04(m、1H)、3.81～3.796(m、1H)。
79		22	LCMS[M+H]:404.2。^{1}H NMR (400MHz、DMSO－d6):δ8.67(s、1H)、7.77～7.76(d、J＝4Hz、1H)、7.27～7.25(m、1H)、7.17～7.14(m、1H)、6.81～6.80(d、J＝4Hz、1H)、6.31～6.29(d、J＝8Hz、1H)、5.29～5.28(d、J＝4Hz、1H)、5.15～5.14(d、J＝4Hz、1H)、4.90～4.89(d、J＝4Hz、1H)、4.53～4.51(m、1H)、4.45～4.44(m、1H)、4.32～4.29(m、1H)、3.90～3.88(m、1H)、3.73～3.70(m、1H)、2.84～2.82(m、2H)、2.67(s、3H)。^{1}H NMR(400MHz、DMSO－d6＋D2O):δ8.66(s、1H)、7.79～7.78(d、J＝4Hz、1H)、7.25～7.20(m、1H)、7.14～7.11(m、1H)、6.88～6.87(d、J＝4Hz、1H)、6.33～6.31(d、J＝8Hz、1H)、4.90(s、1H)、4.59～4.57(m、1H)、4.55～4.50(m、1H)、4.35～4.31(m、1H)、3.90～3.89(m、1H)、3.70～3.68(m、1H)、2.87～2.85(m、2H)、2.70(s、3H)。

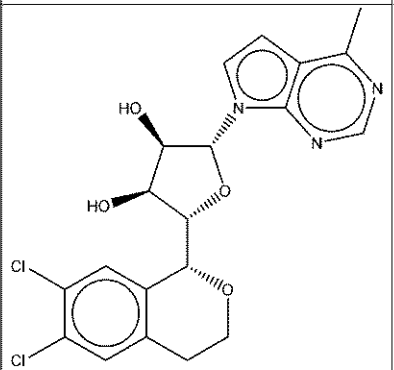
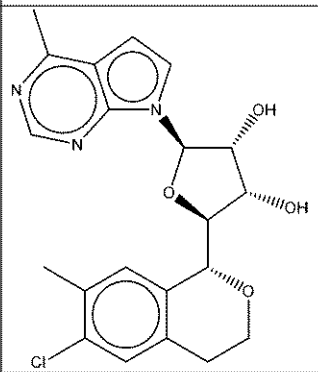
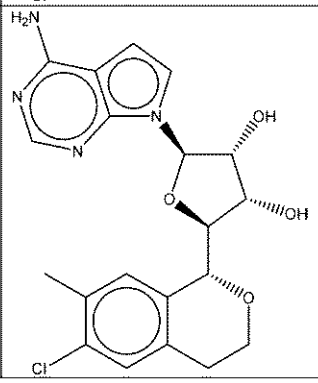
【表２－５】

（表１の続き）

実施例＃	構造	実施例＃と同様に調製	スペクトルデータ
80		22、1B	LCMS[M＋H]：402．2。^{1}H NMR(400MHz、DMSO－d6＋D2O)：δ8．62(s、1H)、7．66(d、J＝3．6Hz、1H)、7．27(d、J＝8．4Hz、1H)、7．21～7．15(m、2H)、6．76(d、J＝4Hz、1H)、6．20(d、J＝6．4Hz、1H)、4．93(s、1H)、4．49(s、1H)、4．46～4．44(m、1H)、4．36～4．33(m、1H)、4．26～4．22(m、1H)、3．76～3．69(m、1H)、2．87～2．78(m、1H)、2．87～2．78(m、1H)、2．68～2．63(m、4H)。
84		83、1A	LCMS[M＋H]：421．1 ^{1}H NMR(400MHz、DMSO－d_6)8．06(s、1H)、7．39(d、J＝3．6Hz、1H)、7．32～7．27(m、2H)、7．03(s、2H)、6．65(d、J＝3．6Hz、1H)、6．18(d、J＝7．6Hz、1H)、5．23(d、J＝7．2Hz、1H)、5．13(d、J＝4．4Hz、1H)、4．88(d、J＝3．6Hz、1H)、4．62(dd、J＝6．8Hz、1H)、4．40(d、J＝3．2Hz、1H)、4．27(s、1H)、3．87(t、J＝4Hz、1H)、3．69(s、1H)、2．76(s、2H)。 ^{1}H NMR(400MHz、DMSO－d_6＋D_2O)8．07(s、1H)、7．40(d、J＝3．2Hz、1H)、7．30～7．24(m、2H)、6．67(d、J＝4Hz、1H)、6．18(d、J＝8Hz、1H)、4．89(d、J＝3．6Hz、1H)、4．78(dd、J＝6．8Hz、1H)、4．39(d、J＝3．2Hz、1H)、4．26(s、1H)、3．88(d、J＝5．2Hz、1H)、3．70(s、1H)、2．76(s、2H)。
85		87、15	LCMS[M＋H]：420．1 ^{1}H NMR(400MHz、DMSO－d6)δ8．71(s、1H)、7．69(s、1H)、7．23～7．31(m、3H)、6．36(m、1H)、5．18～5．30(m、2H)、4．89(s、1H)、4．41～4．45(m、2H)、4．26～4．29(m、1H)、3．81～3．83(m、1H)、3．66～3．72(m、1H)、2．90～2．97(m、1H)、2．70～2．74(m、4H)。 ^{1}H NMR(400MHz、DMSO－d_6＋D_2O)δ8．71(s、1H)、7．69(s、1H)、7．23～7．31(m、3H)、6．36(m、1H)、4．89(s、1H)、4．41～4．45(m、2H)、4．26～4．29(m、1H)、3．81～3．83(m、1H)、3．66～3．72(m、1H)、2．90～2．97(m、1H)、2．70～2．74(m、4H)。

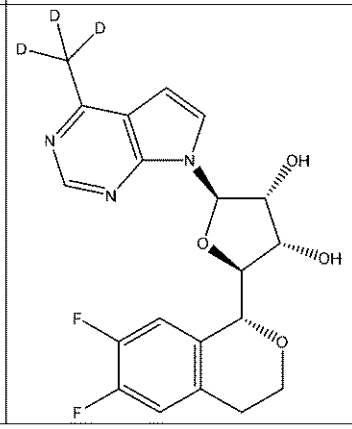
【表２－６】

（表１の続き）

実施例＃	構造	実施例＃と同様に調製	スペクトルデータ
87		89、22	LCMS[M＋H]：436．1 ^{1}H NMR(400MHz、DMSO－d_6)δ8．80(s、1H)、7．88(s、1H)、7．59(s、1H)、7．52(s、1H)、6．94(s、1H)、6．33～6．31(d、J＝8Hz、1H)、5．43～5．11(m、2H)、4．91～4．90(d、J＝4Hz、1H)、4．52～4．51(m、1H)、4．46～4．45(m、1H)、3．87～3．86(d、J＝4Hz、1H)、3．69～3．65(m、1H)、3．30～2．96(m、1H)、2．92～2．90(m、1H)、2．74(s、3H)、2．71(s、1H)。 ^{1}H NMR(400MHz、DMSO－d_6＋D_2O)δ8．84(s、1H)、7．93～7．92(d、J＝4Hz、1H)、7．56(s、1H)、7．52(s、1H)、7．01～7．00(d、J＝4Hz、1H)、6．34～6．32(d、J＝8Hz、1H)、4．91(s、1H)、4．55～4．52(m、1H)、4．48～4．47(d、J＝4Hz、1H)、4．28～4．24(m、1H)、3．88～3．87(d、J＝4Hz、1H)、2．93～2．90(m、1H)、2．77(s、3H)、2．76(s、1H)。
99		100、22	LCMS[M＋H]：416．2 ^{1}H NMR(400MHz、DMSO－d_6＋D_2O)δ9．02(s、1H)、8．08～8．10(m、1H)、7．26～7．28(m、2H)、7．20～7．21(d、J＝4Hz、1H)、6．37～6．41(m、1H)、4．91(s、1H)、4．53～4．55(m、2H)、4．27～4．31(m、1H)、3．78～3．83(m、1H)、3．63～3．68(m、1H)、2．90～2．93(m、4H)、2．67～2．71(d、J＝16Hz、1H)、2．25(s、3H)。
100		88、2－Br－6－Cl－4－メチルベンズアルデヒドを使用	LCMS[M＋H]：417．2 ^{1}H NMR(400MHz、DMSO－d_6＋D_2O)δ8．40(s、1H)、7．72～7．73(d、J＝3．6Hz、1H)、7．27～7．28(m、2H)、7．04～7．05(d、J＝4Hz、1H)、6．20～6．22(d、J＝7．6Hz、1H)、4．87(s、1H)、4．44～4．51(m、2H)、4．25～4．27(m、1H)、3．77～3．78(d、J＝4．8Hz、1H)、3．61～3．68(m、1H)、2．66～2．91(m、2H)、2．28(s、3H)。

【表２－７】

（表１の続き）

実施例＃	構造	実施例＃と同様に調製	スペクトルデータ
103		22、CD_3MgIを使用	LCMS（ESI）：$C_{20}H_{17}D_3F_2N_3O_4$[M＋H]$^+$に関する計算値m／z：407．15；実測値：406．99。 ^{1}H NMR（600MHz、DMSO－d6）δ8．69（s、1H）、7．79（d、J＝3．8Hz、1H）、7．42～7．34（m、1H）、7．34～7．25（m、1H）、6．82（d、J＝3．7Hz、1H）、6．32（d、J＝7．7Hz、1H）、5．26（d、J＝6．7Hz、1H）、5．15（s、1H）、4．88（d、J＝3．5Hz、1H）、4．52（d、J＝5．8Hz、1H）、4．44（d、J＝3．2Hz、1H）、4．30～4．19（m、1H）、3．88（d、J＝4．9Hz、1H）、3．70（td、J＝11．0、3．2Hz、1H）、2．97～2．85（m、1H）、2．70（d、J＝16．4Hz、1H）。

生化学的アッセイプロトコル

【０４５８】

化合物を可溶化して、１００％のＤＭＳＯで３倍希釈した。これらの希釈化合物を、アッセイ緩衝液（２０ｍＭのトリス－ＨＣｌ、ｐＨ８．０、５０ｍＭのＮａＣｌ、０．００２％のＴｗｅｅｎ２０、１ｍＭのＴＣＥＰ、１％のＤＭＳＯ）中で、所望のアッセイ濃度より１０倍高い濃度で、１０回用量のＩＣ５０様式で更に希釈した。標準反応を、アッセイ緩衝液中３０μｌの総体積で、３００ｎＭのヒストンＨ４系のＡｃＨ４－２３（Ａｎａｓｐｅｃ：ＡＳ－６５００２）を基質として用いて実施した。これに、希釈されたＰＲＭＴ５／ＭＥＰ５０複合体を添加して、最終アッセイ濃度２．５ｎＭを提供し、化合物を３７℃で２０分間前培養した。反応を、Ｓ－［３Ｈ－メチル］－アデノシル－Ｌ－メチオニン（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ：ＮＥＴ１５５００１ＭＣ）を添加することにより開始して、最終濃度を１μＭにした。３７℃で３０分間温置した後、２５μＬの８Ｍのグアニジン　ＨＣｌを添加することによって、反応を停止させた。アッセイ緩衝液中で、ストレプトアビジンＹＳＩ　ＳＰＡビーズ（Ｐｅｒｋｉｎｅｌｍｅｒ：ＲＰＮＱ００１２）を０．３ｍｇ／ｍＬで調製する。各反応物に、１５０μＬのＳＰＡビーズ懸濁液を添加して、室温で３０分間振盪しながら培養した。シンチレーションカウンターで読み取る前に、プレートを１００ｘｇで３０秒間遠心分離した。ＩＣ５０値を、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェアを使用して、ヒル勾配を用いて標準的な４つのパラメータにデータを当てはめることによって決定した。以下の表２を参照のこと（ＰＲＭＴ５　ＩＣ５０）。

細胞アッセイプロトコル

対称ジ－メチルアルギニン（ｓＤＭＡ）マークを検出するための細胞処理及びウエスタンブロット法

【０４５９】

化合物滴定及び細胞培養：化合物をＤＭＳＯに溶解させて１０ｍＭの作用原液を作製して、３倍系列の希釈物を更に実施して、作動原液トップを１ｍＭで作製するように更に実施した。Ｇｒａｎｔａ－５１９細胞を、１０％（ｖ／ｖ）のＦＢＳ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ、カタログ番号：ＳＨ３０９１０．０３）で補われたＰＲＭＩ　１６４０（Ｃｏｒｎｉｎｇ　Ｃｅｌｌｇｒｏ、カタログ番号：１０－０４０－Ｃｖ）で維持し、Ｕ－８７ＭＧ細胞を、ＤＭＥＭ（Ｃｏｒｎｉｎｇ　Ｃｅｌｌｇｒｏ、カタログ番号：１０－０１３－ＣＶ）で、１０％のＦＢＳ及び２ｍＭのＧｌｕｔａｍｉｎ（Ｃｏｒｎｉｎｇ　Ｃｅｌｌｇｒｏ、カタログ番号２５００５ＣＶ）を用いて維持した。

【０４６０】

ウエスタンブロット分析を使用して、Ｇｒａｎｔａ－５１９及びＵ－８７ＭＧ細胞における酵素阻害ＩＣ５０値を決定する。実験１日前に、Ｇｒａｎｔａ－５１９細胞を、０．５

×１０６細胞／ｍｌの密度に継代した。Ｕ－８７ＭＧ細胞をトリプシン処理して、４×１０５個の細胞を６ウェルプレートに播種し、一晩増殖させた。翌日、Ｇｒａｎｔａ－５１９細胞を１、５００ｒｐｍで４分間スピンダウンし、０．５×１０６細胞／ｍｌで新鮮培地に再懸濁し、３ｍＬの培養液（１．５×１０６細胞）を６ウェルプレートに播種した。８点、化合物の作用原液の３倍連続希釈物を細胞に添加し（３ｕｌ、１：１，０００希釈、ＤＭＳＯ濃度は０．１％；１ｕＭでの最終濃度であった）、３日間培養した。ＤＭＳＯにより培養した細胞を対照として使用した。

【０４６１】

細胞を３日後に回収し、１５μＬのＰＢＳ中に再懸濁し、４％のＳＤＳで溶解し、ホモジナイザーカラム（Ｏｍｅｇａ　Ｂｉｏｔｅｋ、カタログ番号：ＨＣＲ００３）に貫通させることにより、均質化した。総タンパク質濃度は、ＢＣＡアッセイ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、カタログ番号：２３２２５）により決定された。溶解物を５×Ｌａｅｍｍｌｉ緩衝液と混合して５分間沸騰させた。総タンパク質の４０μｇをＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル（Ｂｉｏ－Ｒａｄ、カタログ番号：４５６８０８３、４５６８０４３）上で分離して、ＰＶＤＦ膜に移し、０．１％（ｖ／ｖ）のＴｗｅｅｎ２０（ＴＢＳＴ）で、ＴＢＳ中で５％の乾燥乳剤（Ｂｉｏ－Ｒａｄ、カタログ番号：１７０６４０４）で室温（ＲＴ）で１時間ブロックして、ＴＢＳＴ中で５％の乾燥乳剤で４℃で一晩、一次抗体（ｓＤＭＡ：細胞シグナル伝達、カタログ番号：１３２２２、１：３、０００；β－アクチン：シグマ、カタログ番号：１：５，０００）で培養した。翌日、膜をＴＢＳＴで、５×５分洗浄して、ＨＲＰ共役二次抗体（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ；カタログ番号：ＮＡ９３４－１ＭＬ、ＮＡ９３１－１ＭＬ、１：５，０００）により室温で２時間培養し、続いてＴＢＳＴで５×５分洗浄して、ＥＣＬ基質（Ｂｉｏ－Ｒａｄ、カタログ番号：１７０５０６１、１７０５０６２）で培養した。化学発光シグナルを、Ｆｌｕｏｃｈｅｍ　ＨＤ２イメージャ（Ｐｒｏｔｅｉｎｓｉｍｐｌｅ）で捕捉した。ＳｍＤ３ｍｅ２ｓバンドをＩｍａｇｅＪで定量した。シグナルをβ－アクチン及びＤＭＳＯ対照に正規化した。ＩＣ５０値を、Ｇｒａｐｈｐａｄ　Ｐｒｉｓｍ（［阻害剤］ｖｓ．正規化応答－可変勾配）を使用して計算した。以下の表２を参照のこと（ｓＤＭＡ　ＩＣ５０）。

【表３－１】

表２．Ｕ－８７ＭＧ細胞株［Ｇｒａｎｔａ－５１９細胞株］における生化学潜在能及び細胞潜在能

実施例＃	PRMT5 IC_{50} μM	PRMT5 IC_{50}_N	sDMA IC_{50} μM	sDMA IC_{50}_N
1A	0.0038	1	0.12[0.027]	1[1]
2A	0.68	1		
3A	0.021	1	[1.62]	[1]
3B	1.02	1		
1B	0.27	1		
2B	0.031	1	0.563	1
4	0.0015	1	0.031	1
5	0.001	1	0.025	1
15	0.001	1		
22	0.0048	2	0.0176	2
42	0.428			
43	0.019			
44	0.606			
50	0.059			
55	0.0117	1	4.58	2
68	0.0012	2	0.00258	3
69	0.0149	2	0.109	1
70	0.303	1	0.382	1
71	0.0062	1	0.0297	1
72	0.00298	1		
73	0.00145	1		
74	0.00728	1		
75	0.0151	1		
76	0.081	1		
77	0.00282	1		
78	0.0067	1		
79	0.0084	1		
80	1.01	1		
81	0.0415	1		
82	0.585	1		
83	0.0132	1	0.199	2
84	0.0044	1	0.0276	2
85	0.0147	2	0.173	1
86	0.002	2	0.0054	2
87	0.0077	1	0.12	2
88	0.0016	2	0.0185	2
89	0.0157	1	0.0844	2
90	0.0022	1	0.0114	2

【表３－２】

（表２の続き）

実施例＃	PRMT5 IC_{50} μM	PRMT5 IC_{50}_N	sDMA IC_{50} μM	sDMA IC_{50}_N
91	0.554	1		
92	0.02	1		
93	0.014	1		
94	0.0032	1		
95	0.0016	3	0.0111	1
97	0.0047	2	0.0517	2
98	0.0119	2	0.579	1
99	0.0396	1		
100	0.0056	1		
101	1.58	1		
102	6.28	1		

追加データ

【０４６２】

化合物滴定及び細胞培養：化合物をＤＭＳＯに溶解させて、１０ｍＭの原液を作製した。健康なドナーからのヒト末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を、ＡｌｌＣｅｌｌｓ（Ｅｍｅｒｙｖｉｌｌｅ、ＣＡ）から購入し、１０％（ｖ／ｖ）の熱不活性化ＦＢＳ（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ、カタログ番号：ＳＨ３０９１０．０３）、２ｍＭＬのグルタミン（Ｃｏｒｎｉｎｇ Ｃｅｌｌｇｒｏ、カタログ番号：２５００５ＣＶ）、及び１Ｘのペニシリン－ストレプトマイシン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、カタログ番号：Ｐ４３３３）で補われたＲＰＭＩ １６４０（Ｃｏｒｎｉｎｇ Ｃｅｌｌｇｒｏ、カタログ番号：１０－０４０－ＣＶ）で、CO_2培養器（５％のCO_2）内で３７℃で維持した。

【０４６３】

ヒトＰＢＭＣにおける酵素阻害IC_{50}値を決定する：新鮮に解凍した細胞を、１２ウェルプレート中の２ｍｌの培地中に２５×10^5の細胞／ｍｌの密度で播種した。５μｇ／ｍｌのＰＨＡ－Ｌ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、カタログ番号Ｌ４１４４）を３日間添加することにより、細胞を活性化した。化合物の、一連の８点の３倍希釈物を、ＴＥＣＡＮデジタルディスペンサ（Ｄ３００ｅ）を使用して１ｍＭの原液溶液からウェルに分注して、ＤＭＳＯの濃度を０．１％に正規化した。０．１％のＤＭＳＯのみで培養した細胞を対照として使用した。

【０４６４】

細胞を３日後に回収し、１５μＬのＰＢＳ中に再懸濁し、４％のＳＤＳで溶解し、ホモジナイザーカラム（Ｏｍｅｇａ Ｂｉｏｔｅｋ、カタログ番号：ＨＣＲ００３）に貫通させることにより、均質化した。総タンパク質濃度は、ＢＣＡアッセイ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、カタログ番号：２３２２５）により決定された。溶解物を５×Ｌａｅｍｍｌｉ緩衝液と混合し、５分間沸騰させた。３０μｇの総タンパク質をＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル（Ｂｉｏ－Ｒａｄ、カタログ＃：４５６８０８３、４５６８０４３）上で分離して、ＰＶＤＦ膜に移し、０．１％（ｖ／ｖ）のＴｗｅｅｎ２０（ＴＢＳＴ）で、ＴＢＳ中で５％の乾燥乳剤（Ｂｉｏ－Ｒａｄ、カタログ番号：１７０６４０４）で室温（ＲＴ）で１時間ブロックして、ＴＢＳＴ中で５％の乾燥乳剤で４℃で一晩、一次抗体（ｓＤＭＡ：細胞シグナル伝達、カタログ番号：１３２２２、１：２，０００；β－アクチン：シグマ、カタログ番号：１：５，０００）で培養した。翌日、膜をＴＢＳＴで、５×５分洗浄して、ＨＲＰ共役二次抗体（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ；カタログ番号：ＮＡ９３４－１ＭＬ、ＮＡ９３１－１ＭＬ、１：５，０００）により室温で２時間培養し、続いてＴＢＳＴで５×５分洗浄して、ＥＣＬ基質（Ｂｉｏ－Ｒａｄ、カタログ番号：１７０５０６１、１７０５０６２）で培養した。化学発光シグナルを、Ｆｌｕｏｃｈｅｍ ＨＤ

２イメージャ（Ｐｒｏｔｅｉｎｓｉｍｐｌｅ）で捕捉した。ＳｍＤ３ｍｅ２ｓバンドをＩｍａｇｅＪで定量した。シグナルをβ－アクチン及びＤＭＳＯ対照に正規化した。ＩＣ５０値を、Ｇｒａｐｈｐａｄ　Ｐｒｉｓｍ（［阻害剤］ｖｓ．正規化応答－可変勾配）を使用して計算した。以下の表３を参照のこと。

【表４】

表３．ヒトＰＢＭＣにおける細胞潜在能

実施例＃	sDMA IC_{50} μM	sDMA IC_{50}_N
5	0.016	3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 2020/026639

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 8-50
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 2020/026639

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(see extra sheet)
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K 31/519, A61K 31/7064, A61P 3/10, A61P 13/12, A61P 17/06, A61P 21/04, A61P 29/00, A61P 31/12, A61P 37/00, A61P 37/08, A61P 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EAPATIS, ESPACENET, PatSearch (RUPTO internal), Information Retrieval System of FIPS, USPTO, PATENTSCOPE, STN on the Web, PubMed, Google

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2019/0048014 A1 (PRELUDE THERAPEUTICS, INCORPORATED) 14.02.2019, claims 1-18, paragraph [0243], examples	1-7
X	WO 2006/097547 A1 (PROYECTO BIOMEDICINA CIMA S.L.) 21.09.2006, claims, abstract, p. 20, paragraph 4 – p. 21, paragraph 1	1-7
X	AOUADI Wahiba et al. «Toward the identification of viral cap-methyltransferase inhibitors by fluorescence screening assay». Antiviral Research, 2017 Aug, 144, pp. 330-339, doi: 10.1016/j.antiviral.2017.06.021, section «Introduction», table 2	1-7
P, X	WO 2019/178368 A1 (PRELUDE THERAPEUTICS, INCORPORATED) 19.09.2019, claims, abstract, paragraph [0279], examples	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 June 2020 (29.06.2020)	16 July 2020 (16.07.2020)
Name and mailing address of the ISA/RU: Federal Institute of Industrial Property, Berezhkovskaya nab., 30-1, Moscow, G-59, GSP-3, Russia, 125993 Facsimile No: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37	Authorized officer N. Shibanova Telephone No. +7 (495) 531-64-81

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Classification of subject matter

International application No.
PCT/US 2020/026639

A61K 31/519 *(2006.01)*
A61K 31/7064 *(2006.01)*
A61P 3/10 *(2006.01)*
A61P 13/12 *(2006.01)*
A61P 17/06 *(2006.01)*
A61P 21/04 *(2006.01)*
A61P 29/00 *(2006.01)*
A61P 31/12 *(2006.01)*
A61P 37/00 *(2006.01)*
A61P 37/08 *(2006.01)*

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
A61P	*3/10*	*(2006.01)*	A61P	3/10		
A61P	*17/06*	*(2006.01)*	A61P	17/06		
A61P	*1/04*	*(2006.01)*	A61P	1/04		
A61P	*11/00*	*(2006.01)*	A61P	11/00		
A61P	*31/16*	*(2006.01)*	A61P	31/16		
A61P	*31/14*	*(2006.01)*	A61P	31/14		
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	29/00	１０１	
A61P	*13/12*	*(2006.01)*	A61P	13/12		
A61P	*37/02*	*(2006.01)*	A61P	37/02		

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

アア州エクストン、フェアウィンド・レイン１１
(72)発明者　ルエンゴ，フアン
アメリカ合衆国１９４６０ペンシルベニア州フェニックスビル、アマースト・コート５０
(72)発明者　シェティ，ルパ
アメリカ合衆国１９４２２ペンシルベニア州ブルー・ベル、アンバーリー・ドライブ７１２
(72)発明者　ホーキンス，マイケル
アメリカ合衆国１９００２ペンシルベニア州アンブラー、ヘックラー・ストリート３１８
(72)発明者　ピティス，フィリップ
アメリカ合衆国１９４５４ペンシルベニア州ノース・ウェールズ、サンライズ・ドライブ１０８
(72)発明者　サボリト ビリャロヤ，ヒセラ
スペイン０８３３０バルセロナ、プレミア・デ・マル、パサッジェ・マネン１３

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 CB05 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA07 ZA68
ZA81 ZA94 ZB07 ZB08 ZB33