

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6437140号
(P6437140)

(45) 発行日 平成30年12月12日(2018.12.12)

(24) 登録日 平成30年11月22日(2018.11.22)

(51) Int.Cl.	F 1		
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519		
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00		
A 6 1 K 31/65 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
請求項の数 19 (全 174 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2017-558280 (P2017-558280)
 (86) (22) 出願日 平成28年12月22日(2016.12.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2016/088473
 (87) 国際公開番号 W02017/111074
 (87) 国際公開日 平成29年6月29日(2017.6.29)
 審査請求日 平成30年1月17日(2018.1.17)
 (31) 優先権主張番号 特願2015-250705 (P2015-250705)
 (32) 優先日 平成27年12月22日(2015.12.22)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2016-194889 (P2016-194889)
 (32) 優先日 平成28年9月30日(2016.9.30)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000207827
 大鵬薬品工業株式会社
 東京都千代田区神田錦町1-27
 (74) 代理人 110000796
 特許業務法人三枝国際特許事務所
 (72) 発明者 石田 圭司
 茨城県つくば市大久保3番地 大鵬薬品工業株式会社内
 審査官 磯部 洋一郎

最終頁に続く

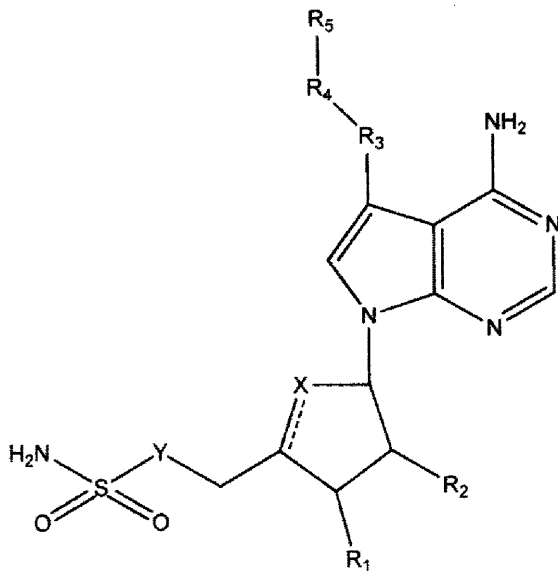
(54) 【発明の名称】 ピロロピリミジン化合物による抗腫瘍効果増強剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(A)

【化1】



(A)

[式 中

【化2】

は、単結合又は二重結合であり；

Xは、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 又は $-CH=$ であり；

Yは、 $-NH-$ 又は $-O-$ であり；

R₁は、水素、フッ素、水酸基、シアノ基又はアミノ基であり；

R₂は、水素、フッ素、水酸基、シアノ基又はアミノ基であり；

R₃は、ビニレン基、エチニレン基、C₆-C₁₄アリーレン基、又はN、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環のヘテロアリーレン基であり；

R₄は、結合、メチレン基又はC₃-C₇シクロアルキリデン基であり；

R₅は、1個若しくは複数個のR₆を有していてもよいC₃-C₇飽和シクロアルキル基、1個若しくは複数個のR₆を有していてもよいC₆-C₁₀不飽和シクロアルキル基、又は1個若しくは複数個のR₆を有していてもよい、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基であり、

R₆は、ハロゲン、水酸基、シアノ基、置換基としてフェノキシ基を有していてもよいC₁-C₆アルキル基、カルバモイル基、C₁-C₆アルコキシカルボニル基、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン、水酸基、カルボキシ基及びC₁-C₆アルキル基のいずれかを有していてもよい、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の飽和ヘテロシクロアルキル基、

アミノ基、置換基として水酸基若しくはフェニル基を有していてもよいモノ若しくはジ(C₁-C₄アルキル)アミノ基、置換基としてハロゲン、C₃-C₇飽和シクロアルキル基並びにN、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基のいずれかを有していてもよいC₁-C₆アルコキシ基、置換基としてカルバモイル基を有していてもよいベンジルオキシ基、C₁-C₆アルキルチオ基、C₁-C₆アルキルスルホニル基、又はアミノスルホニル基である。R₆が複数個存在する場合、複数のR₆は同一であっても異なってもよい。]で表わされる化合物又はその塩を含有する、他の抗腫瘍効果を有する化合物の抗腫瘍効果増強剤。

【請求項2】

一般式(A)において、

R₁が水素、フッ素又は水酸基であり；

R₂が水素、フッ素又は水酸基であり；

R₃がエチニレン基、又はN、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を1~4個有する単環若しくは二環のヘテロアリーレン基である、

請求項1に記載の抗腫瘍効果増強剤。

【請求項3】

一般式(A)において、

R₁が水酸基であり；

R₂が水素又は水酸基であり；

R₃がエチニレン基、又はN、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を2個有する単環のヘテロアリーレン基であり；

R₅が1個若しくは複数個のR₆を有していてもよいC₃-C₇飽和シクロアルキル基、1個若しくは複数個のR₆を有していてもよいC₆-C₁₀不飽和シクロアルキル基、又は1個若しくは複数個のR₆を有していてもよい、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環式若しくは二環式の不飽和ヘテロシクロアルキル基であり；

R₆ がハロゲン；水酸基；シアノ基；置換基としてフェノキシ基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基；カルバモイル基；C 1 - C 6 アルコキシカルボニル基；N、S 及び O からなる群より選択される少なくとも 1 種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基；置換基としてハロゲン、水酸基、カルボキシル基及び C 1 - C 6 アルキル基のいずれかを有していてもよい、N、S 及び O からなる群より選択される少なくとも 1 種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の飽和ヘテロシクロアルキル基；アミノ基；置換基として水酸基若しくはフェニル基を有していてもよいモノ若しくはジ（C 1 - C 4 アルキル）アミノ基；置換基としてハロゲン、C 3 - C 7 飽和シクロアルキル基並びに N、S 及び O からなる群より選択される少なくとも 1 種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基のいずれかを有していてもよい C 1 - 6
10
アルコキシ基；置換基としてカルバモイル基を有していてもよいベンジルオキシ基；C 1 - C 4 アルキルチオ基；C 1 - C 4 アルキルスルホニル基；又はアミノスルホニル基である（R₆ が複数個存在する場合、複数の R₆ は同一であっても異なってもよい。）、請求項 1 又は 2 に記載の抗腫瘍効果増強剤。

【請求項 4】

一般式（A）において、

R₁ が水酸基であり；

R₂ が水素又は水酸基であり；

R₃ がエチレン基、又は N、S 及び O からなる群より選択される少なくとも 1 種のヘテロ原子を 2 個有する単環のヘテロアリーレン基であり；
20

R₅ が 1 個若しくは複数個の R₆ を有していてもよい C 3 - C 7 飽和シクロアルキル基；1 個若しくは複数個の R₆ を有していてもよい C 6 - C 10 不飽和シクロアルキル基、又は 1 個若しくは複数個の R₆ を有していてもよい、N、S 及び O からなる群より選択される少なくとも 1 種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基であり；

R₆ がフッ素；塩素；水酸基；シアノ基；置換基としてフェノキシ基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基；カルバモイル基；C 1 - C 6 アルコキシカルボニル基；置換基としてハロゲン、水酸基及び C 1 - C 4 アルキル基からなる群より選択される少なくとも 1 種を有していてもよいピリジニル基；アゼチジニル基；ヒドロキシアゼチジニル基；チオモルホリニル基；ジオキシドチオモルホリニル基；メチルピペラジニル基；ヒドロキシピペリジニル基；オキソピペリジニル基；ピペリジニル基；ヒドロキシピロリジニル基；オキソピロリジニル基；ピロリジニル基；カルボキシルピロリジニル基；フルオロピロリジニル基；モルホリニル基；9 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 3 - イル基；3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル基；アミノ基；メチルアミノ基；エチルアミノ基；イソプロピルアミノ基；ヒドロキシエチルアミノ基；- ジメチルアミノ基；フェニルメチルアミノ基；置換基としてハロゲン、C 3 - C 7 飽和シクロアルキル基並びに N、S 及び O からなる群より選択される少なくとも 1 種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基のいずれかを有していてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基；置換基としてカルバモイル基を有していてもよいベンジルオキシ基；C 1 - C 4 アルキルチオ基；C 1 - C 4 アルキルスルホニル基；又はアミノ
30
40
スルホニル基である（R₆ が複数個存在する場合、複数の R₆ は同一であっても異なってもよい。）、

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の抗腫瘍効果増強剤。

【請求項 5】

一般式（A）において、

R₁ が水酸基であり；

R₂ が水酸基であり；

R₃ がエチレン基であり；

R₄ が結合であり；

R₅ が 1 個若しくは複数個の R₆ を有していてもよい C 6 - C 10 不飽和シクロアルキル
50

基、又は1個若しくは複数個のR₆を有していてもよい、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環式若しくは二環式の不飽和ヘテロシクロアルキル基であり；

R₆がフッ素；塩素；水酸基；シアノ基；メチル基；3-フルオロピロリジニル基；モルホリニル基；チオモルホリニル基；3-ヒドロキシアゼチジニル基；アゼチジニル基；アミノ基；Nメチルアミノ基；置換基としてハロゲン及びC₃-C₇飽和シクロアルキル基のいずれかを有していてもよいC₁-C₆アルコキシ基；又はC₁-C₄アルキルチオ基である（R₆が複数個存在する場合、複数のR₆は同一であっても異なってもよい。）

請求項1～4のいずれか1項に記載の抗腫瘍効果増強剤。

10

【請求項6】

一般式(A)において、

Yは、-NH-であり；

R₁が水酸基であり；

R₂が水酸基であり；

R₃がエチニレン基であり；

R₄が結合であり；

R₅が1個若しくは複数個のR₆を有していてもよいフェニル基及びナフチル基、又は1個若しくは複数個のR₆を有していてもよい、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環式若しくは二環式の不飽和ヘテロシクロアルキル基であり；

20

R₆がフッ素；メチル基；3-フルオロピロリジニル；3-ヒドロキシアゼチジニル；アゼチジニル；アミノ基；N-メチルアミノ基；シクロプロピル基を有していてもよいC₁-C₆アルコキシ基；又はC₁-C₄アルキルチオ基である（R₆が複数個存在する場合、複数のR₆は同一であっても異なってもよい。）

、請求項1～5のいずれか1項に記載の抗腫瘍効果増強剤。

【請求項7】

前記一般式(A)で表わされる化合物又はその塩が、

4-アミノ-5-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)エチニル]-7-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン；

30

4-アミノ-5-[2-(4-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)エチニル]-7-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン；

4-アミノ-5-[2-[2,6-ジフルオロ-4-(メチルアミノ)フェニル]エチニル]-7-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン；

4-アミノ-5-[2-[2,6-ジフルオロ-4-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]フェニル]エチニル]-7-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン；

40

4-アミノ-7-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]-5-[2-(2-エトキシ-4,6-ジフルオロフェニル)エチニル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン；

4-アミノ-5-[2-[2,6-ジフルオロ-4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)フェニル]エチニル]-7-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン；

4-アミノ-5-[2-[4-(アゼチジン-1-イル)-2,6-ジフルオロフェ

50

ニル]エチニル]-7-[(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン;

4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - エトキシ - 6 - フルオロ - フェニル)エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン;

4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - フルオロ - 6 - プロポキシ - フェニル)エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン;

8 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]エチニル] - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジン;

4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - エチルスルファニル - 6 - フルオロ - フェニル)エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン;

4 - アミノ - 5 - [2 - [2 - (シクロプロピルメトキシ) - 6 - フルオロ - フェニル]エチニル] - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン;

4 - アミノ - 7 - [(1R, 2S, 3R, 4R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル] - 5 - [2 - (2 - フルオロ - 6 - メチルスルファニル - フェニル)エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン;

8 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(1R, 2S, 3R, 4R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]エチニル] - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジン;

4 - アミノ - 7 - [(1R, 4R, 5S) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 3 - [(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンタ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - [2 - (2 - エトキシ - 6 - フルオロ - フェニル)エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン; 及び

4 - アミノ - 7 - [(1R, 4R, 5S) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 3 - [(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンタ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - [2 - (2 - フルオロ - 6 - メチルスルファニル - フェニル)エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン; 並びにこれらの化合物の塩からなる群より選択される少なくとも一種である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の抗腫瘍効果増強剤。

【請求項 8】

前記他の抗腫瘍効果を有する化合物がキナーゼ阻害剤、アポトーシス誘導剤、核内受容体調整剤、免疫調整剤、核外搬出シグナル阻害剤、プロテアソーム調整剤、DNA 障害剤、代謝拮抗剤、プラチナ系抗腫瘍剤、微小管阻害剤、アルキル化剤、及びアントラサイクリン系抗腫瘍剤から選ばれる 1 種又は複数種である請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の抗腫瘍効果増強剤。

【請求項 9】

前記他の抗腫瘍効果を有する化合物がボルテゾミブ、カーフィルゾミブ、イグザゾミブ、アレクチニブ、クリゾチニブ、アフアチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、オスリメルチニブ、ラパチニブ、ARRY380、ダサチニブ、イマチニブ、キザルチニブ、ギルテリチニブ、スニチニブ、レゴラフェニブ、レンパチニブ、パゾパニブ、クレノラニブ、マシチニブ、ボナチニブ、ルキソリチニブ、エベロリムス、ラパマイシン、AZD5363、MK2206、イデラリシブ、デュベリシブ、ボラセルチブ、オラパリブ、プレドニゾロン、デキサメタゾン、レナリドミド、ポマリドミド、サリドマイド、KPT-330、イブルチニブ、ABT-199、パノピノスタット、ボリノスタット、フルオロウラシ

10

20

30

40

50

ル、ゲムシタピン、シタラピン、6 -メルカプトプリン、ペメトレキセド、トリフルリジン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、エリブリン、パクリタキセル、トラベクテジン、イホスファミド、ダカルバジン、ドキシソルピシン、ピクサントロン、リツキシマブ、アザシチジン及びGDC - 0152から選択される1種又は複数種である請求項1～7のいずれか1項に記載の抗腫瘍効果増強剤。

【請求項10】

請求項1～7のいずれか1項に記載の一般式(A)で表わされる化合物又はその塩；及び

他の抗腫瘍効果を有する化合物
を組み合わせる抗腫瘍剤。

10

【請求項11】

前記他の抗腫瘍効果を有する化合物がキナーゼ阻害剤、アポトーシス誘導剤、核内受容体調整剤、免疫調整剤、核外搬出シグナル阻害剤、プロテアソーム調整剤、DNA障害剤、代謝拮抗剤、プラチナ系抗腫瘍剤、微小管阻害剤、アルキル化剤、及びアントラサイクリン系抗腫瘍剤から選ばれる1種又は複数種である請求項10に記載の抗腫瘍剤。

【請求項12】

前記他の抗腫瘍効果を有する化合物がボルテゾミブ、カーフィルゾミブ、イグザゾミブ、アレクチニブ、クリゾチニブ、アフアチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、オスリメルチニブ、ラパチニブ、ARRY380、ダサチニブ、イマチニブ、キザルチニブ、ギルテリチニブ、スニチニブ、レゴラフェニブ、レンバチニブ、パゾパニブ、クレノラニブ、マシチニブ、ボナチニブ、ルキソリチニブ、エベロリムス、ラパマイシン、AZD5363、MK2206、イデラリシブ、デュベリシブ、ボラセルチブ、オラパリブ、プレドニゾロン、デキサメタゾン、レナリドミド、ポマリドミド、サリドマイド、KPT-330、イブルチニブ、ABT-199、パノピノスタット、ボリノスタット、フルオロウラシル、ゲムシタピン、シタラピン、6 -メルカプトプリン、ペメトレキセド、トリフルリジン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、エリブリン、パクリタキセル、トラベクテジン、イホスファミド、ダカルバジン、ドキシソルピシン、ピクサントロン、リツキシマブ、アザシチジン及びGDC - 0152から選択される1種以上である請求項10に記載の抗腫瘍剤。

20

【請求項13】

他の抗腫瘍効果を有する化合物の抗腫瘍効果増強剤の製造のための、請求項1～7のいずれか1項に記載の一般式(A)で表わされる化合物又はその塩の使用。

30

【請求項14】

他の抗腫瘍効果を有する化合物と組み合わせる抗腫瘍剤の製造のための、請求項1～7のいずれか1項に記載の一般式(A)で表わされる化合物又はその塩の使用。

【請求項15】

前記他の抗腫瘍効果を有する化合物がキナーゼ阻害剤、アポトーシス誘導剤、核内受容体調整剤、免疫調整剤、核外搬出シグナル阻害剤、プロテアソーム調整剤、DNA障害剤、代謝拮抗剤、プラチナ系抗腫瘍剤、微小管阻害剤、アルキル化剤、アントラサイクリン系抗腫瘍剤から選ばれる1種又は複数種である請求項13又は14に記載の使用。

40

【請求項16】

前記他の抗腫瘍効果を有する化合物がボルテゾミブ、カーフィルゾミブ、イグザゾミブ、アレクチニブ、クリゾチニブ、アフアチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、オスリメルチニブ、ラパチニブ、ARRY380、ダサチニブ、イマチニブ、キザルチニブ、ギルテリチニブ、スニチニブ、レゴラフェニブ、レンバチニブ、パゾパニブ、クレノラニブ、マシチニブ、ボナチニブ、ルキソリチニブ、エベロリムス、ラパマイシン、AZD5363、MK2206、イデラリシブ、デュベリシブ、ボラセルチブ、オラパリブ、プレドニゾロン、デキサメタゾン、レナリドミド、ポマリドミド、サリドマイド、KPT-330、イブルチニブ、ABT-199、パノピノスタット、ボリノスタット、フルオロウラシル、ゲムシタピン、シタラピン、6 -メルカプトプリン、ペメトレキセド、トリフルリジ

50

ン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、エリブリン、パクリタキセル、トラベクテジン、イホスファミド、ダカルバジン、ドキシソルピシン、ピクサントロン、リツキシマブ、アザシチジン及びGDC-0152から選択される1種以上である、請求項13又は14に記載の使用。

【請求項17】

腫瘍を予防及び/又は治療する際に同時に、逐次的に、又は間隔をあけて使用するための組み合わせ製剤としての、請求項1～7のいずれか1項に記載の一般式(A)で表わされる化合物又はその塩と、他の抗腫瘍効果を有する化合物とを含む製品。

【請求項18】

請求項1～7のいずれか1項に記載の一般式(A)で表わされる化合物又はその塩と、薬学的担体とを含有する他の抗腫瘍効果を有する化合物の抗腫瘍効果増強のための医薬組成物。

10

【請求項19】

請求項1～7のいずれか1項に記載の一般式(A)で表わされる化合物又はその塩と、他の抗腫瘍効果を有する化合物とを含有する抗腫瘍組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、2015年12月22日に出願した特願2015-250705号明細書及び2016年9月30日に出願した特願2016-194889号明細書の優先権の利益を主張するものであり、当該明細書はその全体が参照により本明細書中に援用される。

20

(技術分野)

本発明は、新規ピロロピリミジン化合物を含有する、他の抗腫瘍効果を有する化合物の増強剤に関する。また、新規ピロロピリミジン化合物と他の抗腫瘍効果を有する化合物とを組み合わせる抗腫瘍剤ならびに医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

ユビキチンを始めとするユビキチン様小分子(Ubiquitin like protein, Ubl)と呼ばれる一群の蛋白質は、対応する活性化酵素であるE1、転移酵素であるE2との共有結合を経て標的蛋白質に共有結合により付加されることで標的蛋白質の酵素活性、安定性、細胞内局在といった様々な特性に影響する(非特許文献1)。

30

【0003】

Ublの一種であるNedd8は、Nedd8特異的な活性化酵素であるAPPBP1-UBA3ヘテロダイマー(NAE)によりATP依存的に活性化される。その後、Nedd8はE2(Ubc12)に転移され、さらにCullinと呼ばれる一連の標的蛋白質に付加される。標的蛋白質にNedd8が付加されることをNeddylationという。CullinへのNeddylationはCullinファミリー蛋白質及びアダプター蛋白質による複合体をとることで機能するCullin Ring Ligase(CRL)の活性(Ligase基質へのユビキチン付加能)を亢進させる。CRLによりユビキチン化された蛋白質群はプロテアソームによる分解を受ける。CRLの基質としては、p27、p21、及びリン酸化I-Bなど細胞周期調節及び細胞内のシグナル伝達を担い、かつ腫瘍での低下が報告されている蛋白質が多数知られている(非特許文献2、3)。つまり、NAEはNedd8の活性化を通じ、CRL基質蛋白質群のユビキチン化及びプロテアソームによる分解を促すことで、腫瘍細胞の増殖及び生存維持に寄与している。

40

【0004】

NAEの生理的機能上、NAE阻害剤は腫瘍の生存及び増殖に関わる複数のシグナル伝達経路に同時に作用を及ぼすことができるという特徴を有することから、NAE阻害剤は広範でかつ効果的に、他の抗腫瘍効果を有する化合物の抗腫瘍効果増強作用を持つ薬剤と

50

なりうる事が期待されている。NAEによるNedd8活性化機能を阻害する化合物としてN-[(1S) - 1 - インダニル] - 7 - [(1R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (スルファモイルオキシメチル) シクロペンチル] - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - アミン(以下、「MLN4924」という)等が知られている(特許文献1)。MLN4924はピロロピリミジン骨格を有する化合物であるが、その4位に置換基が結合しているアミノ基を有することを特徴とし、Neddylation阻害を通じてCRL基質蛋白質群の蓄積が起こり、その結果として細胞増殖の停止及びアポトーシスが誘導される(非特許文献4)。現在、MLN4924は、抗腫瘍剤として開発が進められており(特許文献2)、単剤での開発に加え各種抗がん剤との併用試験も実施されている(非特許文献5、6)。しかしながら、投与されたMLN4924は血液中においてその多くが赤血球へ移行することから、本来の薬効をもたらすための血漿中での濃度低下の影響が指摘されている(非特許文献7)。更に、カルボニックアンヒドラーゼIIは正常な臓器、例えば赤血球、腎臓、脳、眼などにおいても高レベルで発現し機能しているところ、MLN4924はカルボニックアンヒドラーゼII活性を阻害するため、副作用の惹起、具体的には、電解質異常、眼圧低下、代謝性アシドーシス、多尿、尿路結石、感覚異常が懸念される(非特許文献8)。よって、NAE阻害活性を有しつつ、カルボニックアンヒドラーゼII阻害活性を低減させた、新しいタイプのNAE阻害による、他の抗腫瘍効果を有する化合物の抗腫瘍効果の増強剤が求められている。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

20

【0005】

【特許文献1】国際公開WO2006084281号

【特許文献2】国際公開WO2012061551号

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Nature Rev. Mol Cell Biol 2009 10(5):319-331.

【非特許文献2】Genes Cancer. 20101;1(7):690-699

【非特許文献3】Journal of Cellular Physiology 2000 183:10-17

30

【非特許文献4】Nature. 2009 9;458(7239):732-6

【非特許文献5】Mol Cancer Ther 2014 13(6);1-11

【非特許文献6】Mol Cancer Ther 2012 11(4):942-951

【非特許文献7】9th International ISSX Meeting Abstract P108

【非特許文献8】Israel Medical Association Journal 2003;5:APRIL:260-263

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

40

【0007】

抗腫瘍剤の種類は多岐にわたっており、大きくはアルキル化剤、プラチナ系抗腫瘍剤、代謝拮抗剤、トポイソメラーゼ阻害剤、微小管阻害剤、抗腫瘍性抗生物質、分子標的薬等に分類される。近年では、抗腫瘍剤を単独で投与するのではなく、これらの併用療法が広く行われている。しかし、抗腫瘍剤の組み合わせによっては拮抗作用を示す場合もあり、いかなる抗腫瘍剤の組み合わせで、これらの抗腫瘍効果が増強されるのかは未知であり、更に、毒性の増強を伴わずに抗腫瘍効果のみが増強されるかは、予測不可能である。

【課題を解決するための手段】

【0008】

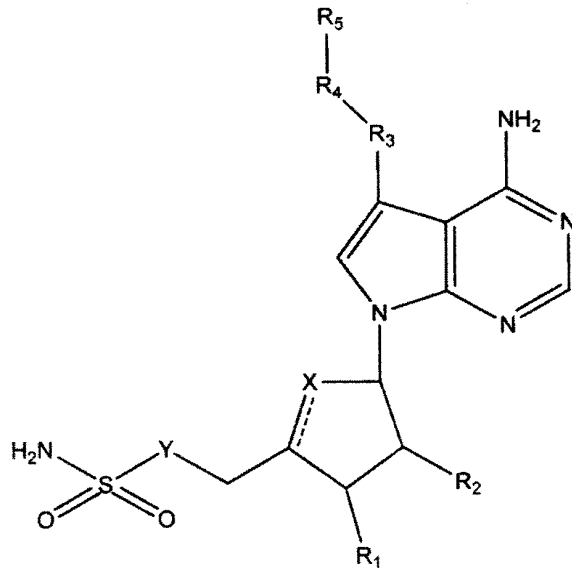
本発明者らは、ピロロピリミジン骨格を有する化合物につき鋭意研究を行ったところ、

50

ピロロピリミジン骨格の5位(一般式(A)中の R_3)にビニレン基、エチニレン基、アリーレン基、又はヘテロアリーレン基を有することを特徴とする下記一般式(A)

【0009】

【化1】



(A)

【0010】

[式中

【0011】

【化2】

【0012】

は、単結合又は二重結合であり；

Xは、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 又は $-CH=$ であり；

Yは、 $-NH-$ 又は $-O-$ であり；

R_1 は、水素、フッ素、水酸基、シアノ基又はアミノ基であり；

R_2 は、水素、フッ素、水酸基、シアノ基又はアミノ基であり；

R_3 は、ビニレン基、エチニレン基、 C_6-C_{14} アリーレン基、又はN、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環のヘテロアリーレン基であり；

R_4 は、結合、メチレン基又は C_3-C_7 シクロアルキリデン基であり；

R_5 は、1個若しくは複数個の R_6 を有していてもよい C_3-C_7 飽和シクロアルキル基、1個若しくは複数個の R_6 を有していてもよい C_6-C_{10} 不飽和シクロアルキル基、又は1個若しくは複数個の R_6 を有していてもよい、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基であり、

R_6 は、ハロゲン、水酸基、シアノ基、置換基としてフェノキシ基を有していてもよい C_1-C_6 アルキル基、カルバモイル基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン、水酸基、カルボキシル基及び C_1-C_6 アルキル基のいずれかを有していてもよい、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の飽和ヘテロシクロアルキル基、アミノ基、置換基として水酸基若しくはフェニル基を有していてもよいモノ若しくはジ(C_1-C_4 アルキル)アミノ基、置換基としてハロゲン、 C_3-C_7 飽和シクロアルキル基並びにN、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基のいずれかを有していてもよい C_1-

10

20

30

40

50

C 6 アルコキシ基、置換基としてカルバモイル基を有していてもよいベンジルオキシ基、C 1 - C 6 アルキルチオ基、C 1 - C 6 アルキルスルホニル基、又はアミノスルホニル基である。R₆ が複数個存在する場合、複数の R₆ は同一であっても異なってもよい。

で表わされる化合物が、他の抗腫瘍効果を有する化合物との併用において、優れた抗腫瘍効果増強作用を有し、かつ毒性の増強を伴わないことを見出し、発明を完成するに至った。

【 0 0 1 3 】

従って、本発明は以下の項を提供する：

項 1 . 上記一般式 (A) で表わされる化合物又はその塩を含有する、他の抗腫瘍効果を有する化合物の抗腫瘍効果増強剤。 10

【 0 0 1 4 】

項 2 . 一般式 (A) において、

R₁ が水素、フッ素又は水酸基であり；

R₂ が水素、フッ素又は水酸基であり；

R₃ がエチニレン基、又は N、S 及び O からなる群より選択される少なくとも 1 種のヘテロ原子を 1 ~ 4 個有する単環若しくは二環のヘテロアリーレン基である、

項 1 に記載の抗腫瘍効果増強剤。

【 0 0 1 5 】

項 3 . 一般式 (A) において、 20

R₁ が水酸基であり；

R₂ が水素又は水酸基であり；

R₃ がエチニレン基、又は N、S 及び O からなる群より選択される少なくとも 1 種のヘテロ原子を 2 個有する単環のヘテロアリーレン基であり；

R₅ が 1 個若しくは複数個の R₆ を有していてもよい C 3 - C 7 飽和シクロアルキル基、1 個若しくは複数個の R₆ を有していてもよい C 6 - C 1 0 不飽和シクロアルキル基、又は 1 個若しくは複数個の R₆ を有していてもよい、N、S 及び O からなる群より選択される少なくとも 1 種のヘテロ原子を有する単環式若しくは二環式の不飽和ヘテロシクロアルキル基であり；

R₆ がハロゲン；水酸基；シアノ基；置換基としてフェノキシ基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基；カルバモイル基；C 1 - C 6 アルコキシカルボニル基；N、S 及び O からなる群より選択される少なくとも 1 種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基；置換基としてハロゲン、水酸基、カルボキシル基及び C 1 - C 6 アルキル基のいずれかを有していてもよい、N、S 及び O からなる群より選択される少なくとも 1 種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の飽和ヘテロシクロアルキル基；アミノ基；置換基として水酸基若しくはフェニル基を有していてもよいモノ若しくはジ (C 1 - C 4 アルキル) アミノ基；置換基としてハロゲン、C 3 - C 7 飽和シクロアルキル基並びに N、S 及び O からなる群より選択される少なくとも 1 種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基のいずれかを有していてもよい C 1 - 6 アルコキシ基；置換基としてカルバモイル基を有していてもよいベンジルオキシ基；C 1 - C 4 アルキルチオ基；C 1 - C 4 アルキルスルホニル基；又はアミノスルホニル基である (R₆ が複数個存在する場合、複数の R₆ は同一であっても異なってもよい。)、項 1 又は 2 に記載の抗腫瘍効果増強剤。 30 40

【 0 0 1 6 】

項 4 . 一般式 (A) において、

R₁ が水酸基であり；

R₂ が水素又は水酸基であり；

R₃ がエチニレン基、又は N、S 及び O からなる群より選択される少なくとも 1 種のヘテロ原子を 2 個有する単環のヘテロアリーレン基であり；

R₅ が 1 個若しくは複数個の R₆ を有していてもよい C 3 - C 7 飽和シクロアルキル基； 50

1個若しくは複数個の R_6 を有していてもよいC6 - C10不飽和シクロアルキル基、又は1個若しくは複数個の R_6 を有していてもよい、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基であり；

R_6 がフッ素；塩素；水酸基；シアノ基；置換基としてフェノキシ基を有していてもよいC1 - C6アルキル基；カルバモイル基；C1 - C6アルコキシカルボニル基；置換基としてハロゲン、水酸基及びC1 - C4アルキル基からなる群より選択される少なくとも1種を有していてもよいピリジニル基；アゼチジニル基；ヒドロキシアゼチジニル基；チオモルホリニル基；ジオキシドチオモルホリニル基；メチルピペラジニル基；ヒドロキシピペリジニル基；オキソピペリジニル基；ピペリジニル基；ヒドロキシピロリジニル基；オキソピロリジニル基；ピロリジニル基；カルボキシピロリジニル基；フルオロピロリジニル基；モルホリニル基；9 - オキサ - 3 - アザピシクロ[3.3.1]ノナン - 3 - イル基；3 - オキサ - 8 - アザピシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル基；アミノ基；メチルアミノ基；エチルアミノ基；イソプロピルアミノ基；ヒドロキシエチルアミノ基；ジメチルアミノ基；フェニルメチルアミノ基；置換基としてハロゲン、C3 - C7飽和シクロアルキル基並びにN、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基のいずれかを有していてもよいC1 - C6アルコキシ基；置換基としてカルバモイル基を有していてもよいベンジルオキシ基；C1 - C4アルキルチオ基；C1 - C4アルキルスルホニル基；又はアミノスルホニル基である（ R_6 が複数個存在する場合、複数の R_6 は同一であっても異なってもよい。））、項1～3のいずれか1項に記載の抗腫瘍効果増強剤。

【0017】

項5．一般式(A)において、

R_1 が水酸基であり；

R_2 が水酸基であり；

R_3 がエチレン基であり；

R_4 が結合であり；

R_5 が1個若しくは複数個の R_6 を有していてもよいC6 - C10不飽和シクロアルキル基、又は1個若しくは複数個の R_6 を有していてもよい、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環式若しくは二環式の不飽和ヘテロシクロアルキル基であり；

R_6 がフッ素；塩素；水酸基；シアノ基；メチル基；3 - フルオロピロリジニル基；モルホリニル基；チオモルホリニル基；3 - ヒドロキシアゼチジニル基；アゼチジニル基；アミノ基；Nメチルアミノ基；置換基としてハロゲン及びC3 - C7飽和シクロアルキル基のいずれかを有していてもよいC1 - C6アルコキシ基；又はC1 - C4アルキルチオ基である（ R_6 が複数個存在する場合、複数の R_6 は同一であっても異なってもよい。））、

項1～4のいずれか1項に記載の抗腫瘍効果増強剤。

【0018】

項6．一般式(A)において、

Yは、-NH-であり；

R_1 が水酸基であり；

R_2 が水酸基であり；

R_3 がエチレン基であり；

R_4 が結合であり；

R_5 が1個若しくは複数個の R_6 を有していてもよいフェニル基及びナフチル基、又は1個若しくは複数個の R_6 を有していてもよい、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環式若しくは二環式の不飽和ヘテロシクロアルキル基であり；

R_6 がフッ素；メチル基；3 - フルオロピロリジニル；3 - ヒドロキシアゼチジニル；ア

10

20

30

40

50

ゼチジニル；アミノ基；N-メチルアミノ基；シクロプロピル基を有していてもよいC1-C6アルコキシ基；又はC1-C4アルキルチオ基である（R₆が複数個存在する場合、複数のR₆は同一であっても異なってもよい。）、項1～5のいずれか1項に記載の抗腫瘍効果増強剤。

【0019】

項7．前記一般式（A）で表わされる化合物又はその塩が、

4-アミノ-5-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)エチニル]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン；

4-アミノ-5-[2-(4-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)エチニル]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン；

4-アミノ-5-[2-[2,6-ジフルオロ-4-(メチルアミノ)フェニル]エチニル]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン；

4-アミノ-5-[2-[2,6-ジフルオロ-4-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]フェニル]エチニル]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン；

4-アミノ-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]-5-[2-(2-エトキシ-4,6-ジフルオロフェニル)エチニル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン；

4-アミノ-5-[2-[2,6-ジフルオロ-4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)フェニル]エチニル]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン；

4-アミノ-5-[2-[4-(アゼチジン-1-イル)-2,6-ジフルオロフェニル]エチニル]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン；

4-アミノ-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]-5-[2-(2-エトキシ-6-フルオロフェニル)エチニル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン；

4-アミノ-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]-5-[2-(2-フルオロ-6-プロポキシフェニル)エチニル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン；

8-[2-[4-アミノ-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]エチニル]-7-フルオロ-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジン；

4-アミノ-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]-5-[2-(2-エチルスルファニル-6-フルオロフェニル)エチニル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン；

4-アミノ-5-[2-[2-(シクロプロピルメトキシ)-6-フルオロフェニル]エチニル]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン；

4-アミノ-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-ジヒドロキシ-4-[(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル]-5-[2-(2-フルオロ-6-メチ

10

20

30

40

50

ルスルファニル - フェニル) エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン ;

8 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ) メチル] シクロペンチル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] エチニル] - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾオキサジン ;

4 - アミノ - 7 - [(1 R , 4 R , 5 S) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 3 - [(スルファモイルアミノ) メチル] シクロペンタ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - [2 - (2 - エトキシ - 6 - フルオロ - フェニル) エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン ; 及び

4 - アミノ - 7 - [(1 R , 4 R , 5 S) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 3 - [(スルファモイルアミノ) メチル] シクロペンタ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - [2 - (2 - フルオロ - 6 - メチルスルファニル - フェニル) エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン ; 並びにこれらの化合物の塩からなる群より選択される少なくとも一種である、項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の抗腫瘍効果増強剤。

【 0 0 2 0 】

項 8 . 前記他の抗腫瘍効果を有する化合物がキナーゼ阻害剤、アポトーシス誘導剤、核内受容体調整剤、免疫調整剤、核外搬出シグナル阻害剤、プロテアソーム調整剤、DNA 障害剤、代謝拮抗剤、プラチナ系抗腫瘍剤、微小管阻害剤、アルキル化剤、及びアントラサイクリン系抗腫瘍剤から選ばれる 1 種又は複数種である項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の抗腫瘍効果増強剤。

【 0 0 2 1 】

項 9 . 前記他の抗腫瘍効果を有する化合物がボルテゾミブ、カーフィルゾミブ、イグザゾミブ、アレクチニブ、クリゾチニブ、アフアチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、オスリメルチニブ、ラパチニブ、A R R Y 3 8 0、ダサチニブ、イマチニブ、キザルチニブ、ギルテリチニブ、スニチニブ、レゴラフェニブ、レンバチニブ、パゾパニブ、クレノラニブ、マシチニブ、ポナチニブ、ルキソリチニブ、エベロリムス、ラパマイシン、A Z D 5 3 6 3、M K 2 2 0 6、イデラリシブ、デュベリシブ、ボラセルチブ、オラパリブ、ブレドニゾロン、デキサメタゾン、レナリドミド、ポマリドミド、サリドマイド、K P T - 3 3 0、イブルチニブ、A B T - 1 9 9、パノビノスタット、ポリノスタット、フルオロウラシル、ゲムシタピン、シタラピン、6 - メルカプトプリン、ペメトレキセド、トリフルリジン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、エリブリン、パクリタキセル、トラベクテジン、イホスファミド、ダカルバジン、ドキシソルピシン、ピクサントロン、リツキシマブ、アザシチジン及び G D C - 0 1 5 2 から選択される 1 種又は複数種である項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の抗腫瘍効果増強剤。

【 0 0 2 2 】

項 1 0 . 項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の一般式 (A) で表わされる化合物又はその塩 ; 及び

他の抗腫瘍効果を有する化合物
とを組み合わせる抗腫瘍剤。

【 0 0 2 3 】

項 1 1 . 前記他の抗腫瘍効果を有する化合物がキナーゼ阻害剤、アポトーシス誘導剤、核内受容体調整剤、免疫調整剤、核外搬出シグナル阻害剤、プロテアソーム調整剤、DNA 障害剤、代謝拮抗剤、プラチナ系抗腫瘍剤、微小管阻害剤、アルキル化剤、及びアントラサイクリン系抗腫瘍剤から選ばれる 1 種又は複数種である項 1 0 に記載の抗腫瘍剤。

【 0 0 2 4 】

項 1 2 . 前記他の抗腫瘍効果を有する化合物がボルテゾミブ、カーフィルゾミブ、イグザゾミブ、アレクチニブ、クリゾチニブ、アフアチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、オスリメルチニブ、ラパチニブ、A R R Y 3 8 0、ダサチニブ、イマチニブ、キザルチニブ、ギルテリチニブ、スニチニブ、レゴラフェニブ、レンバチニブ、パゾパニブ、クレノラニブ、マシチニブ、ポナチニブ、ルキソリチニブ、エベロリムス、ラパマイシン、A Z D 5 3 6 3、M K 2 2 0 6、イデラリシブ、デュベリシブ、ボラセルチブ、オラパリブ、

10

20

30

40

50

プレドニゾロン、デキサメタゾン、レナリドミド、ポマリドミド、サリドマイド、KPT-330、イブルチニブ、ABT-199、パノピノスタット、ポリノスタット、フルオロウラシル、ゲムシタピン、シタラピン、6-メルカプトプリン、ペメトレキセド、トリフルリジン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、エリブリン、パクリタキセル、トラベクテジン、イホスファミド、ダカルバジン、ドキシソルピシン、ピクサントロン、リツキシマブ、アザシチジン及びGDC-0152から選択される1種以上である項10に記載の抗腫瘍剤。

【0025】

項13．他の抗腫瘍効果を有する化合物の抗腫瘍効果を増強するための、項1～7のいずれか1項に記載の一般式(A)で表わされる化合物又はその塩の使用。

10

【0026】

項14．他の抗腫瘍効果を有する化合物の抗腫瘍効果増強剤の製造のための項1～7のいずれか1項に記載の一般式(A)で表わされる化合物又はその塩の使用。

【0027】

項15．他の抗腫瘍効果を有する化合物と組み合わせてなる抗腫瘍剤の製造のための、項1～7のいずれか1項に記載の一般式(A)で表わされる化合物又はその塩の使用。

【0028】

項16．前記他の抗腫瘍効果を有する化合物がキナーゼ阻害剤、アポトーシス誘導剤、核内受容体調整剤、免疫調整剤、核外搬出シグナル阻害剤、プロテアソーム調整剤、DNA障害剤、代謝拮抗剤、プラチナ系抗腫瘍剤、微小管阻害剤、アルキル化剤、アントラサイクリン系抗腫瘍剤から選ばれる1種又は複数種である項13～15のいずれか1項に記載の使用。

20

【0029】

項17．前記他の抗腫瘍効果を有する化合物がボルテゾミブ、カーフィルゾミブ、イグザゾミブ、アレクチニブ、クリゾチニブ、アフアチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、オスリメルチニブ、ラパチニブ、ARRY380、ダサチニブ、イマチニブ、キザルチニブ、ギルテリチニブ、スニチニブ、レゴラフェニブ、レンバチニブ、パゾパニブ、クレノラニブ、マシチニブ、ポナチニブ、ルキソリチニブ、エペロリムス、ラパマイシン、AZD5363、MK2206、イデラリシブ、デュベリシブ、ボラセルチブ、オラパリブ、プレドニゾロン、デキサメタゾン、レナリドミド、ポマリドミド、サリドマイド、KPT-330、イブルチニブ、ABT-199、パノピノスタット、ポリノスタット、フルオロウラシル、ゲムシタピン、シタラピン、6-メルカプトプリン、ペメトレキセド、トリフルリジン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、エリブリン、パクリタキセル、トラベクテジン、イホスファミド、ダカルバジン、ドキシソルピシン、ピクサントロン、リツキシマブ、アザシチジン及びGDC-0152から選択される1種以上である、項13～15のいずれか1項に記載の使用。

30

【0030】

項18．腫瘍を予防及び/又は治療する際に同時に、逐次的に、又は間隔をあけて使用するための組み合わせ製剤としての、項1～7のいずれか1項に記載の一般式(A)で表わされる化合物又はその塩と、他の抗腫瘍効果を有する化合物とを含む製品。

40

項19．他の抗腫瘍効果を有する化合物の抗腫瘍効果増強のための、請求項1～7のいずれか1項に記載の一般式(A)で表わされる化合物又はその塩。

項20．項1～7のいずれか1項に記載の一般式(A)で表わされる化合物又はその塩と、薬学的担体とを含有する他の抗腫瘍効果を有する化合物の抗腫瘍効果増強のための医薬組成物。

項21．項1～7のいずれか1項に記載の一般式(A)で表わされる化合物又はその塩と、他の抗腫瘍効果を有する化合物とを含有する抗腫瘍組成物。

項22．項1～7のいずれか1項に記載の一般式(A)で表わされる化合物又はその塩と、他の抗腫瘍効果を有する化合物とを患者に併用投与することを含む腫瘍の治療方法。

項23．項1～7のいずれか1項に記載の一般式(A)で表わされる化合物又はその塩

50

と、他の抗腫瘍効果を有する化合物とを患者に併用投与することを含む他の抗腫瘍効果を有する化合物の抗腫瘍効果を増強させる方法。

項 2 4 . 腫瘍を治療するための、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の一般式 (A) で表わされる化合物又はその塩と、他の抗腫瘍効果を有する化合物との組み合わせ。

【発明の効果】

【 0 0 3 1 】

上記一般式 (A) で表わされるピロロピリミジン化合物を含有する抗腫瘍剤は、各種の他の抗腫瘍効果を有する化合物を含有する抗腫瘍剤と併用することにより、これらの他の抗腫瘍効果を有する化合物の抗腫瘍効果を増強する。このため、本発明により、上記一般式 (A) で表わされるピロロピリミジン化合物を有効成分とする他の抗腫瘍効果を有する化合物の抗腫瘍効果増強剤、上記一般式 (A) で表わされるピロロピリミジン化合物と他の抗腫瘍効果を有する化合物とを組み合わせる抗腫瘍剤が提供される。

10

【 0 0 3 2 】

従って、本発明の上記一般式 (A) で表わされるピロロピリミジン化合物による他の抗腫瘍効果を有する化合物の抗腫瘍効果増強剤、並びに上記一般式 (A) で表わされる化合物又はその塩と他の抗腫瘍効果を有する化合物とを組み合わせる抗腫瘍剤は、腫瘍の予防及び / 又は治療に極めて有用である。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 3 3 】

【図 1】コントロール群、参考例化合物投与群、ボルテゾミブ投与群及び併用処理群における腫瘍体積の測定値を示すグラフ。

20

【図 2】コントロール群、参考例化合物投与群、ギルテリチニブ投与群及び併用処理群における腫瘍体積の測定値を示すグラフ。

【図 3】コントロール群、参考例化合物投与群、ドキシソルピシン投与群及び併用処理群における腫瘍体積の測定値を示すグラフ。

【図 4】コントロール群、参考例化合物投与群、リツキシマブ投与群及び併用処理群における腫瘍体積の測定値を示すグラフ。

【図 5】コントロール群、参考例化合物投与群、リツキシマブ投与群及び併用処理群における腫瘍体積の測定値を示すグラフ。

【図 6】コントロール群、参考例化合物投与群、アザシチジン投与群及び併用処理群における腫瘍体積の測定値を示すグラフ。

30

【発明を実施するための形態】

【 0 0 3 4 】

上記一般式 (A) で表わされるピロロピリミジン化合物は、他の抗腫瘍効果を有する化合物の抗腫瘍効果増強作用を有する。

【 0 0 3 5 】

一つの実施形態では、一般式 (A) で表わされる化合物又はその塩を含有する、他の抗腫瘍効果を有する化合物の抗腫瘍効果増強剤が提供される。

【 0 0 3 6 】

「他の抗腫瘍効果を有する化合物」は、一般式 (A) で表わされる化合物とは異なる、抗腫瘍効果を有する化合物であれば、その形態に制限はなく、低分子化合物又はその塩、抗体、タンパク質、核酸 (アプタマー、アンチセンス分子、 s i R N A 等) 等が使用できる。

40

【 0 0 3 7 】

本発明で使用できる「他の抗腫瘍効果を有する化合物」の作用機序は特に制限が無く、キナーゼ阻害剤、アポトーシス誘導剤、核内受容体調整剤、免疫調整剤、核外搬出シグナル阻害剤、プロテアソーム調整剤、DNA 障害剤、代謝拮抗剤、プラチナ系抗腫瘍剤 (白金錯体)、微小管阻害剤、アルキル化剤、及びアントラサイクリン系抗腫瘍剤から選ばれる 1 種又は複数種の抗腫瘍剤が使用でき、該化合物の塩も包含する。

【 0 0 3 8 】

50

キナーゼ阻害剤の例として、チロシンキナーゼ阻害剤、セリンスレオニンキナーゼ阻害剤が挙げられる。

【0039】

チロシンキナーゼ阻害剤の例としては、受容体チロシンキナーゼ阻害剤、非受容体チロシンキナーゼ阻害剤が挙げられ、好ましくは、受容体チロシンキナーゼ阻害剤である。

【0040】

受容体チロシンキナーゼ阻害剤の例として、ALK阻害剤、EGFRファミリー阻害剤、FLT3阻害剤、VEGFR阻害剤、c-kit阻害剤、又は複数の受容体チロシンキナーゼを阻害するマルチキナーゼ阻害剤等が挙げられる。

【0041】

ALK阻害剤の例として、アレクチニブ(Alectinib)、クリゾチニブ(Crizotinib)等が挙げられる。

【0042】

EGFRファミリー阻害剤としては、EGFR阻害剤、HER2阻害剤が挙げられる。

【0043】

EGFR阻害剤の例として、アフアチニブ(Afatinib)、エルロチニブ(Erlotinib)、ゲフィチニブ(Gefitinib)、オスリメルチニブ(Osimertinib; AZD9291とも称する)等が挙げられる。

【0044】

HER2阻害剤の例として、ラパチニブ(Lapatinib)、ARRY380等が挙げられる。

【0045】

FLT3阻害剤の例として、キザルチニブ(Quizartinib)、ギルテリチニブ、ASP2215、クレノラニブ(Crenolanib)等が挙げられる。

【0046】

VEGFR阻害剤の例として、レンバチニブ(Lenvatinib)、パゾパニブ(Pazopanib)、ソラフェニブ(Sorafenib)、スニチニブ(Sunitinib)、レゴラフェニブ(Regorafenib)等が挙げられる。

【0047】

c-kit阻害剤の例として、マシチニブ(Masitinib)等が挙げられる。

【0048】

非受容体型チロシンキナーゼ阻害剤の例として、BCR-ABL阻害剤、BTK阻害剤、ヤヌスキナーゼ阻害剤(JAKキナーゼ阻害剤とも称する)が挙げられる。

【0049】

BCR-ABL阻害剤の例として、ダサチニブ(Dasatinib)、イマチニブ(Imatinib)、ポナチニブ(Ponatinib)等が挙げられる。

【0050】

BTK阻害剤としては、イブルチニブ等が挙げられる。

【0051】

ヤヌスキナーゼ阻害剤としては、ルキシソリチニブ等が挙げられる。

【0052】

セリンスレオニンキナーゼ阻害剤の例としては、PI3K阻害剤、Akt阻害剤、mTOR阻害剤、PLK阻害剤が挙げられる。

【0053】

PI3K阻害剤としては、デュベリシブ(Duvellisib)、イデラリシブ等が挙げられる。

【0054】

AKT阻害剤としては、AZD5363、MK2206等が挙げられる。

【0055】

mTOR阻害剤としては、エベロリムス、ラバマイシン等が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0056】

PLK阻害剤としては、ボラセルチブ (Volasertib) 等が挙げられる。

【0057】

アポトーシス誘導剤としては、BCL-2阻害剤、IAP拮抗剤等が挙げられる。

【0058】

BCL-2阻害剤としては、ABT-199、ABT-737等が挙げられる。

IAP拮抗剤としては、GDC-0152等が挙げられる。

【0059】

核内受容体調整剤の例として、HDAC阻害剤、ステロイドが挙げられる。

【0060】

HDAC阻害剤の例として、パノビノスタット (Panobinostat)、ボリノスタット (Vorinostat, 商品名Zolinda, SAHA) 等が挙げられる。

【0061】

ステロイドの例として、デキサメタゾン (Dexamethazone)、プレドニゾロン (Prednisolone) 等が挙げられる。

【0062】

免疫調整剤の例として、レナリドミド (Lenalidomide)、ポマリドミド (Pomalidomide)、サリドマイド、リツキシマブ等が挙げられる。

【0063】

核外搬出シグナル阻害剤の例として、Exportin 1阻害剤が挙げられる。

【0064】

Exportin 1阻害剤の例として、KPT-330等が挙げられる。

【0065】

プロテアソーム調整剤の例として、ボルテゾミブ (Bortezomib)、カーフィルゾミブ (Carfilzomib)、イグザゾミブ (Ixazomib) 等が挙げられる。

【0066】

DNA障害剤の例として、PARP阻害剤が挙げられ、具体的にはオラパリブ (Olaparib) 等が挙げられる。

【0067】

代謝拮抗剤の例として、フルオロウラシル、テガフル、テガフル・ウラシル配合剤、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤、フルツロン、カペシタピン、ゲムシタピン、シタラピン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、ペメトレキセド、フルダラビン、トリフルリジン、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤、アザシチジン等が挙げられる。

【0068】

プラチナ系抗腫瘍剤の例として、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン等が挙げられる。

【0069】

微小管阻害剤の例として、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルピン、エリブリン、パクリタキセル、ドセタキセル、アルブミン懸濁型パクリタキセル等が挙げられる。

【0070】

アルキル化剤の例として、トラベクテジン、イホスファミド (Ifosfamide)、ベンダムスチン、シクロフォスファミド、ダカルバジン等が挙げられる。

【0071】

アントラサイクリン系抗腫瘍剤の例として、ダウノルビシン (Daunorubicin)、ドキシソルビシン (doxorubicin)、ピクサントロン (Pixantorone) 等が挙げられる。

【0072】

好ましい一実施形態において、他の抗腫瘍効果を有する化合物は、ボルテゾミブ、カー

10

20

30

40

50

フィルゾミブ、イグザゾミブ、アレクチニブ、クリゾチニブ、アフアチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、オスリメルチニブ、ラパチニブ、A R R Y 3 8 0、ダサチニブ、イマチニブ、キザルチニブ、ギルテリチニブ、スニチニブ、レゴラフェニブ、レンバチニブ、パゾパニブ、クレノラニブ、マシチニブ、ポナチニブ、ルキソリチニブ、エベロリムス、ラパマイシン、A Z D 5 3 6 3、M K 2 2 0 6、イデラリシブ、デュベリシブ、ボラセルチブ、オラパリブ、ブレドニゾロン、デキサメタゾン、レナリドミド、ポマリドミド、サリドマイド、K P T - 3 3 0、イブルチニブ、A B T - 1 9 9、パノピノスタット、ボリノスタット、フルオロウラシル、ゲムシタピン、シタラピン、6 - メルカプトプリン、ペメトレキセド、トリフルリジン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、エリブリン、パクリタキセル、トラベクテジン、イホスファミド、ダカルバジン、ドキシソルピシン、ピクサントロン、リツキシマブ、アザシチジン及びG D C - 0 1 5 2 から選択される1種又は複数種である。

10

【0073】

これらのうち、

僅かな相乗作用以上の増強作用を示すという観点から、ボルテゾミブ、カーフィルゾミブ、アレクチニブ、クリゾチニブ、アフアチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、A R R Y 3 8 0、イマチニブ、キザルチニブ、レンバチニブ、パゾパニブ、マシチニブ、ポナチニブ、ルキソリチニブ、エベロリムス、ラパマイシン、A Z D 5 3 6 3、M K 2 2 0 6、イデラリシブ、デュベリシブ、オラパリブ、ブレドニゾロン、デキサメタゾン、レナリドミド、ポマリドミド、サリドマイド、K P T - 3 3 0、イブルチニブ、A B T - 1 9 9、フルオロウラシル、ゲムシタピン、シタラピン、6 - メルカプトプリン、ペメトレキセド、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、イホスファミド、ドキシソルピシン、ピクサントロン、リツキシマブ、アザシチジン、G D C - 0 1 5 2 がより好ましく、

20

穏やかな相乗作用以上の増強作用を示すという観点から、ボルテゾミブ、カーフィルゾミブ、アレクチニブ、アフアチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、A R R Y 3 8 0、イマチニブ、キザルチニブ、レンバチニブ、マシチニブ、ポナチニブ、ルキソリチニブ、エベロリムス、ラパマイシン、A Z D 5 3 6 3、M K 2 2 0 6、イデラリシブ、デュベリシブ、オラパリブ、ブレドニゾロン、デキサメタゾン、レナリドミド、ポマリドミド、サリドマイド、K P T - 3 3 0、イブルチニブ、A B T - 1 9 9、フルオロウラシル、ゲムシタピン、シタラピン、6 - メルカプトプリン、ペメトレキセド、シスプラチン、オキサリプラチン、イホスファミド、ドキシソルピシン、ピクサントロン、リツキシマブ、アザシチジン、G D C - 0 1 5 2 がより好ましく、

30

中程度の相乗作用以上の増強作用を示すという観点から、ボルテゾミブ、カーフィルゾミブ、アレクチニブ、アフアチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、A R R Y 3 8 0、イマチニブ、キザルチニブ、レンバチニブ、マシチニブ、ポナチニブ、エベロリムス、ラパマイシン、A Z D 5 3 6 3、M K 2 2 0 6、イデラリシブ、デュベリシブ、オラパリブ、ブレドニゾロン、デキサメタゾン、サリドマイド、A B T - 1 9 9、フルオロウラシル、ゲムシタピン、シタラピン、オキサリプラチン、イホスファミド、リツキシマブ、アザシチジン、G D C - 0 1 5 2 が更に好ましく、

40

強力な相乗作用以上の増強作用を示すという観点から、ラパチニブが特に好ましい。

【0074】

なお、本発明における「相加作用」「僅かな相乗作用」、「穏やかな相乗作用」、「相乗作用」「強力な相乗作用」及び「非常に強力な相乗作用」とは、併用による効果の上乗せの有無を判定する際に用いられる周知慣用の基準である(Pharmacol Rev. 2006; 58(3): 621-81、BMC Complement Altern Med. 2013; 13: 212、Anticancer Res. 2005; 25(3B): 1909-17)。具体的には、特に制限されないが、後述する実施例1に記載のとおり、コンビネーションインデックス(CI)の値に応じて判定することができる。

50

【0075】

本発明の「他の抗腫瘍効果を有する化合物」は、それぞれ公知公用の製造方法に基づき製造することができる。市販品を用いても良い。

【0076】

前記一般式(A)において示される各基は、具体的には次の通りである。

【0077】

一般式(A)において、R₃で示される「C6 - C14アリーレン基」とは、炭素数6 ~ 14の単環式若しくは多環式の2価の芳香族炭化水素基を示す。具体的にはフェニレン基、ナフチレン基、テトラヒドロナフチレン基等が挙げられ、好ましくはフェニレン基、及びナフチレン基である。

10

【0078】

一般式(A)において、R₃で示される「N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環のヘテロアリーレン基」とは、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を1 ~ 3個有する単環若しくは二環のヘテロアリーレン基である。具体的には、チアゾリレン基、ピラゾリレン基、イミダゾリレン基、チエニレン基、フリレン基、ピロリレン基、オキサゾリレン基、イソキサゾリレン基、イソチアゾリレン基、チアジアゾリレン基、トリアゾリレン基、テトラゾリレン基、ピリジレン基、ピラジレン基、ピリミジニレン基、ピリダジニレン基、インドリレン基、イソインドリレン基、インダゾリレン基、トリアゾロピリジレン基、ベンゾイミダゾリレン基、ベンゾオキサゾリレン基、ベンゾチアゾリレン基、ベンゾチエニレン基、ベンゾフラニレン基、プリニレン基、キノリレン基、イソキノリレン基、キナゾリレン基、キノキサリレン基、メチレンジオキシフェニレン基、エチレンジオキシフェニレン基、ジヒドロベンゾフラニレン基、ベンゾキサジニレン基、ジヒドロベンゾキサジニレン基、クロマニレン基、チオクロマニレン基、1,1 - ジオキシチオクロマニレン基、ジヒドロベンゾチエニレン基、1,1 - ジオキシジヒドロベンゾチエニレン基等が挙げられる。好ましくは、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を1 ~ 3個有する単環のヘテロアリーレン基であり、より好ましくは、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を1又は2個有する単環、5員のヘテロアリーレン基であり、特に好ましくは、チアゾリレン基、ピラゾリレン基、イミダゾリレン基、チエニレン基、及びオキサゾリレン基である。

20

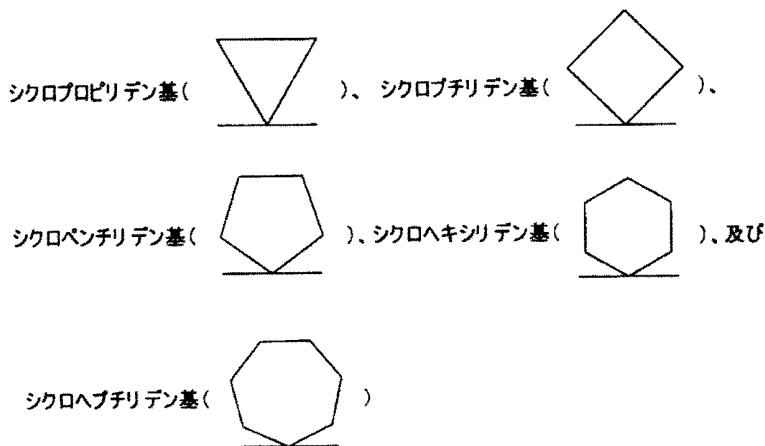
30

【0079】

一般式(A)において、「C3 - C7シクロアルキリデン基」とは、炭素数3 ~ 7の単環の飽和アルキリデン基を示し、具体的には、

【0080】

【化3】



40

【0081】

が挙げられる。好ましくは、シクロプロピリデン基である。

50

【 0 0 8 2 】

本明細書において「シクロアルキル基」とは、飽和又は不飽和の一価の炭化水素環基を意味する。特に明記しない限り、「シクロアルキル」には、単環式のものと、二環式、三環式等の複数の環を有するものの両方が包含される。

【 0 0 8 3 】

本明細書において「ヘテロシクロアルキル基」とは、飽和又は不飽和の一価の複素環基を意味する。特に明記しない限り、「ヘテロシクロアルキル」には、単環式のものと、二環式、三環式等の複数の環を有するものの両方が包含される。

【 0 0 8 4 】

一般式 (A) において、 R_5 で示される「1個若しくは複数個の R_6 を有していてもよい C3 - C7 飽和シクロアルキル基」の C3 - C7 飽和シクロアルキル基とは、炭素数 3 ~ 7 の環状の飽和炭化水素基を示す。具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられ、好ましくはシクロヘキシル基である。

10

【 0 0 8 5 】

一般式 (A) において、 R_5 で示される「1個若しくは複数個の R_6 を有していてもよい C6 - C10 不飽和シクロアルキル基」の C6 - C10 不飽和シクロアルキル基とは、炭素数 6 ~ 10 の、単環又は二環の不飽和炭化水素基を示す。具体的にはフェニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、2, 3 - ジヒドロインデニル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基、ナフチル基、2, 3 - ジヒドロインデニル基である。

20

【 0 0 8 6 】

一般式 (A) において、 R_5 で示される「1個若しくは複数個の R_6 を有していてもよい、N、S 及び O からなる群より選択される少なくとも 1 種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基」の、N、S 及び O からなる群より選択される少なくとも 1 種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基とは、具体的にはヘキサメチレンイミノ基、イミダゾリル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、メチレンジオキシフェニル基、エチレンジオキシフェニル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、プリニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル基、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジノ基、1, 1 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - チオクロメン - 8 - イル基、2, 3 - ジヒドロベンゾチオフェン - 7 - イル基、1, 1 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾチオフェン - 7 - イル基等が挙げられる。好ましくは、N、S 及び O からなる群より選択される少なくとも 1 種のヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する単環又は二環の、5員 ~ 10員の不飽和ヘテロシクロアルキル基であり、より好ましくはチエニル基、ピリジル基、ピラジル基、キノリル基、イソキノリル基、1H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - イル基、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾオキサジノ基、1, 1 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - チオクロメン - 8 - イル基、2, 3 - ジヒドロベンゾチオフェン - 7 - イル基、及び 1, 1 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾチオフェン - 7 - イル基である。

30

40

【 0 0 8 7 】

一般式 (A) において、 R_6 で示される「ハロゲン」としては、具体的にはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられ、好ましくはフッ素、及び塩素である。

【 0 0 8 8 】

一般式 (A) において、 R_6 で示される「置換基としてフェノキシ基を有していてもよい C1 - C6 アルキル基」の C1 - C6 アルキル基とは、炭素数 1 ~ 6 の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基を示し、具体的にはメチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、イソブチル基、sec - ブチル基、tert - ブチル基、n - ペ

50

ンチル基、*n*-ヘキシル基などが挙げられる。好ましくはメチル基である。

【0089】

一般式(A)において、 R_6 で示される「置換基としてハロゲン、C3-C7飽和シクロアルキル基並びにN、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基のいずれかを有していてもよいC1-C6アルコキシ基」のC1-C6アルコキシ基とは、炭素数1~6の直鎖状若しくは分枝状のアルコキシ基を示し、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等が挙げられる。好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基である。

10

【0090】

一般式(A)において、 R_6 で示される「置換基としてハロゲン、C3-C7飽和シクロアルキル基並びにN、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基のいずれかを有していてもよいC1-C6アルコキシ基」のハロゲンとは、上記のハロゲンを示し、好ましくはフッ素である。置換するハロゲンの個数は1~3個であり、好ましくは2又は3個である。

【0091】

一般式(A)において、 R_6 で示される「置換基としてハロゲン、C3-C7飽和シクロアルキル基並びにN、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基のいずれかを有していてもよいC1-C6アルコキシ基」のC3-C7飽和シクロアルキル基とは、炭素数3~7の飽和シクロアルキル基であり、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基が挙げられる。好ましくはシクロプロピル基である。置換するC3-C7飽和シクロアルキル基の個数は好ましくは1個である。

20

【0092】

一般式(A)において、 R_6 で示される「置換基としてハロゲン、C3-C7飽和シクロアルキル基並びにN、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基のいずれかを有していてもよいC1-C6アルコキシ基」のN、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基とは、上記の不飽和ヘテロシクロアルキル基を示す。好ましくは、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を1~3個有する単環の不飽和ヘテロシクロアルキル基であり、より好ましくは、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を1又は2個有する、単環の5員~6員の不飽和ヘテロシクロアルキル基であり、特に好ましくはピラゾリル基、トリアゾリル基、及びピリジル基である。置換する当該不飽和ヘテロシクロアルキル基の個数は、好ましくは1個である。

30

【0093】

一般式(A)において、 R_6 で示される「置換基としてハロゲン、C3-C7飽和シクロアルキル基並びにN、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基のいずれかを有していてもよいC1-C6アルコキシ基」として、好ましくは、メトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シクロプロピルメトキシ基、3-ピリジルメトキシ基、ピラゾール-1-イルメトキシ基、エトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、*n*-プロポキシ基、及びイソプロポキシ基である。

40

【0094】

一般式(A)において、 R_6 で示される「置換基としてカルバモイル基を有していてもよいベンジルオキシ基」として、好ましくは、ベンジルオキシ基、及び3-カルバモイルベンジルオキシ基である。

【0095】

一般式(A)において、 R_6 で示される「置換基として水酸基若しくはフェニル基を有

50

していてもよいモノ若しくはジ(C1 - C4アルキル)アミノ基」のモノ又はジ(C1 - C4アルキル)アミノ基とは、上記のC1 - C6アルキル基のうち、C1 - C4アルキル基によりモノ置換又はジ置換されたアミノ基を示す。具体的にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルメチルアミノ基、ジメチルアミノ基等が挙げられる。好ましくはメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、及びイソプロピルアミノ基である。

【0096】

一般式(A)において、R₆で示される「置換基として水酸基若しくはフェニル基を有していてもよいモノ若しくはジ(C1 - C4アルキル)アミノ基」として好ましくは、メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ヒドロキシエチルアミノ基、ジメチルアミノ基、及びフェニルメチルアミノ基(ベンジルアミノ基)である。

10

【0097】

一般式(A)において、R₆で示される「C1 - C6アルコキシカルボニル基」とは、上記のアルコキシ基により置換されたカルボニル基を示し、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、1-メチルプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2-メチル-ブトキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、ペンタン-2-イルオキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくはメトキシカルボニル基である。

【0098】

一般式(A)において、R₆で示される「N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基」とは、上記の不飽和ヘテロシクロアルキル基を示し、好ましくは、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を1~2個有する単環の、5員~6員の不飽和ヘテロシクロアルキル基であり、より好ましくはピリジル基である。

20

【0099】

一般式(A)において、R₆で示される「置換基としてハロゲン、水酸基、カルボキシル基及びC1 - C6アルキル基のいずれかを有していてもよい、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の飽和ヘテロシクロアルキル基」のN、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の飽和ヘテロシクロアルキル基とは、具体的にはアゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、2-オキソ-1-ピロリジニル基、4-オキソ-1-ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサメチレンイミノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、1,1-ジオキソ-チオモルホリノ基、ホモピペラジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、9-オキサ-3-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル基、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル基等が挙げられる。好ましくは、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を1~4個有する単環又は二環の、5員~10員の飽和ヘテロシクロアルキル基であり、より好ましくはアゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、2-オキソ-1-ピロリジニル基、4-オキソ-1-ピペリジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、1,1-ジオキソ-チオモルホリノ基、9-オキサ-3-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル基、及び3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル基である。

30

40

【0100】

一般式(A)において、R₆で示される「置換基としてハロゲン、水酸基、カルボキシル基及びC1 - C6アルキル基のいずれかを有していてもよい、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の飽和ヘテロシクロアルキル基」のハロゲンとは、先に例示したものが挙げられ、フッ素、塩素等が好ましく、フッ素がより好ましい。

【0101】

50

一般式(A)において、R₆で示される「置換基としてハロゲン、水酸基、カルボキシル基及びC1-C6アルキル基のいずれかを有していてもよい、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の飽和ヘテロシクロアルキル基」のC1-C6アルキル基とは、先に例示したアルキル基のうち炭素数1-6のもの等が挙げられ、好ましくはメチル基である。

【0102】

一般式(A)において、R₆で示される「置換基としてハロゲン、水酸基、カルボキシル基及びC1-C6アルキル基のいずれかを有していてもよい、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の飽和ヘテロシクロアルキル基」として、好ましくは、アゼチジニル基、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル基、ピロリジニル基、3-フルオロピロリジン-1-イル基、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル基、3-カルボキシ-1-ピロリジン-1-イル基、ピペリジニル基、4-オキソ-1-ピペリジニル基、3-ヒドロキシ-1-ピペリジニル基、ピペラジニル基、4-メチルピペラジン-1-イル基、4-オキソ-1-ピペリジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、1,1-ジオキソ-チオモルホリノ基、9-オキサ-3-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル基、及び3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル基である。

【0103】

一般式(A)において、R₆で示される「C1-C6アルキルチオ基」とは、上記のC1-C6アルキル基を有するチオ基を示し、好ましくはC1-C4アルキルチオ基であり、より好ましくはメチルチオ基、及びエチルチオ基である。

【0104】

一般式(A)において、R₆で示される「C1-C6アルキルスルホニル基」とは、上記のC1-C6アルキル基を有するスルホニル基を示し、好ましくはC1-C4アルキルスルホニル基であり、より好ましくはメチルスルホニル基、及びエチルスルホニル基である。

【0105】

一般式(A)におけるYは-NH-又は-O-であり、好ましくは、-NH-である。

【0106】

一般式(A)におけるR₁は水素、フッ素、水酸基、シアノ基又はアミノ基であり、好ましくは、水素、フッ素及び水酸基であり、更に好ましくは、水酸基である。

【0107】

一般式(A)におけるR₂は水素、フッ素、水酸基、シアノ基又はアミノ基であり、好ましくは、水素、フッ素及び水酸基であり、更に好ましくは、水素及び水酸基であり、特に好ましくは、水酸基である。

【0108】

一般式(A)におけるR₃は、好ましくは、エチニレン基、及びN、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を2個有する単環のヘテロアリーレン基であり、より好ましくは、エチニレン基である。

【0109】

一般式(A)におけるR₄は、好ましくは、結合である。

【0110】

一般式(A)におけるR₅、1個若しくは複数個のR₆を有していてもよいC3-C7飽和シクロアルキル基、1個若しくは複数個のR₆を有していてもよいC6-C10不飽和シクロアルキル基、又は1個若しくは複数個のR₆を有していてもよい、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基である。好ましくは、R₅は1個若しくは複数個のR₆で置換しても良いフェニル基及びナフチル基、又は1個若しくは複数個のR₆を有していてもよい、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環式の不飽和ヘテロシクロアルキル基である。より好ましくは、R₅は1個若

10

20

30

40

50

しくは複数個の R_6 で置換しても良いフェニル基、又は不飽和ヘテロシクロアルキル基であり、更に好ましくは、 R_5 は1個若しくは複数個の R_6 で置換しても良いフェニル基、チエニル基、ピリジル基、ピラジル基、キノリル基、イソキノリル基、1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル基、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジノ基、1,1-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-チオクロメン-8-イル基、2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-7-イル基、及び1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-7-イル基である。

【0111】

R_5 が不飽和ヘテロシクロアルキル基である場合、好ましくは、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジニル基、3,4-ジヒドロ-2H-チオクロメン-8-イル基、2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-7-イル基等であり、より好ましくは2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジニル基である。上記に列挙した不飽和ヘテロシクロアルキル基は、1個又は複数個の R_6 で置換しても良い。

10

【0112】

R_5 が R_6 を有する場合、 R_6 の個数は、例えば、1~5個であり、好ましくは1~3個である。

【0113】

R_5 が1個又は複数個の R_6 を有する場合、 R_6 は、以下のいずれかである：

- (i-1) ハロゲン、
- (i-2) 水酸基、
- (i-3) シアノ基、
- (i-4) 置換基としてフェノキシ基を有していてもよいC1-C6アルキル基、
- (i-5) カルバモイル基、
- (i-6) C1-C6アルコキシカルボニル基、
- (i-7) N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基、
- (i-8) 置換基としてハロゲン、水酸基、カルボキシ基及びC1-C6アルキル基のいずれかを有していてもよい、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の飽和ヘテロシクロアルキル基、
- (i-9) アミノ基、
- (i-10) 置換基として水酸基又はフェニル基を有していてもよいモノ又はジ(C1-C4アルキル)アミノ基、
- (i-11) 置換基としてハロゲン、C3-C7飽和シクロアルキル基並びにN、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基のいずれかを有していてもよいC1-6アルコキシ基、
- (i-12) 置換基としてカルバモイル基を有していてもよいベンジルオキシ基
- (i-13) C1-C6アルキルチオ基、
- (i-14) C1-C6アルキルスルホニル基、
- (i-15) アミノスルホニル基。

20

30

【0114】

R_5 が1個又は複数個の R_6 を有する場合、一般式(A)における R_6 は、より好ましくは、以下のいずれかである：

- (ii-1) ハロゲン、
- (ii-2) 水酸基、
- (ii-3) シアノ基、
- (ii-4) 置換基としてフェノキシ基を有していてもよいC1-C6アルキル基、
- (ii-5) カルバモイル基、
- (ii-6) C1-C6アルコキシカルボニル基、
- (ii-7) N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を1~2個有する単環の、5員~6員の不飽和ヘテロシクロアルキル基、

40

50

(i i - 8) 置換基としてハロゲン、水酸基、カルボキシル基及び C 1 - C 6 アルキル基のいずれかを有していてもよい、N、S 及び O からなる群より選択される少なくとも 1 種のヘテロ原子を 1 ~ 4 個有する単環若しくは二環の、5 員 ~ 10 員の飽和ヘテロシクロアルキル基、

(i i - 9) アミノ基、

(i i - 10) 置換基として水酸基又はフェニル基を有していてもよいモノ又はジ (C 1 - C 4 アルキル) アミノ基、

(i i - 11) 置換基としてハロゲン、C 3 - C 7 飽和シクロアルキル基並びに N、S 及び O からなる群より選択される少なくとも 1 種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基のいずれかを有していてもよい C 1 - 6 アルコキシ基、 (10

(i i - 12) 置換基としてカルバモイル基を有していてもよいベンジルオキシ基

(i i - 13) C 1 - C 4 アルキルチオ基、

(i i - 14) C 1 - C 4 アルキルスルホニル基、又は

(i i - 15) アミノスルホニル基。

【 0 1 1 5 】

R₅ が 1 個又は複数個の R₆ を有する場合、一般式 (A) における R₆ は、より好ましくは、以下のいずれかである：

(i i i - 1) フッ素、塩素

(i i i - 2) 水酸基、

(i i i - 3) シアノ基、

(i i i - 4) 置換基としてフェノキシ基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、

(i i i - 5) カルバモイル基、

(i i i - 6) C 1 - C 6 アルコキシカルボニル基、

(i i i - 7) 3 員 - 7 員の飽和ヘテロシクロアルキル基、特に 5 員 - 7 員の飽和ヘテロシクロアルキル基

(i i i - 8) アゼチジニル基、ヒドロキシアゼチジニル基、チオモルホリニル基、ジオキシドチオモルホリニル基、メチルピペラジニル基、ヒドロキシピペリジニル基、オキソピペリジニル基、ピペリジニル基、ヒドロキシピロリジニル基、オキソピロリジニル基、ピロリジニル基、カルボキシルピロリジニル基、フルオロピロリジニル基、モルホリニル基、9 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 3 - イル基、3 - オキサ - 8 (30

- アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル基、

(i i i - 9) アミノ基、

(i i i - 10) メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ヒドロキシエチルアミノ基、ジメチルアミノ基、フェニルメチルアミノ基、

(i i i - 11) 置換基としてハロゲン、C 3 - C 7 飽和シクロアルキル基並びに N、S 及び O からなる群より選択される少なくとも 1 種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基のいずれかを有していてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基、

(i i i - 12) 置換基としてカルバモイル基を有していてもよいベンジルオキシ基

(i i i - 13) C 1 - C 4 アルキルチオ基、

(i i i - 14) C 1 - C 4 アルキルスルホニル基

(i i i - 15) アミノスルホニル基。

【 0 1 1 6 】

R₅ が 1 個又は複数個の R₆ を有する場合、一般式 (A) における R₆ は、より好ましくは、以下のいずれかである：

(i v - 1) フッ素、塩素

(i v - 2) 水酸基、

(i v - 3) シアノ基、

(i v - 4) メチル基、

(i v - 7) 3 - フルオロピロリジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、3 - (50

ヒドロキシアゼチジニル基、アゼチジニル基、

(iv-8) アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、2-オキソ-1-ピロリジニル基、4-オキソ-1-ピペリジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、1,1-ジオキソ-チオモルホリノ基、9-オキサ-3-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル基、及び3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル基、

(iv-9) アミノ基、

(iv-10) メチルアミノ基、

(iv-11) 置換基としてハロゲン及びC3-C7飽和シクロアルキル基のいずれかを有していてもよいC1-C6アルコキシ基、

(iv-13) C1-C4アルキルチオ基。

【0117】

R₅が1個又は複数個のR₆を有する場合、一般式(A)におけるR₆は、より好ましくは、以下のいずれかである：

(v-1) フッ素、

(v-4) メチル基、

(v-7) 3-フルオロピロリジニル、3-ヒドロキシアゼチジニル、及びアゼチジニルからなる群より選択される飽和ヘテロシクロアルキル基、

(v-9) アミノ基、

(v-10) メチルアミノ基、

(v-11) シクロプロピル基を有していてもよいC1-C6アルコキシ基、

(v-13) C1-C4アルキルチオ基。

【0118】

R₆が複数個以上存在する場合、複数のR₆は同一であっても異なってもよい。

【0119】

一般式(A)で表わされる化合物として、好ましくは通常公知の方法によって試験できるNAEに対する酵素阻害活性が強い化合物であり、更に好ましくはその酵素を50%抑制する濃度(IC₅₀値)が0.03µM以下である化合物であり、更に好ましくはそのIC₅₀値が0.01µM以下である化合物であり、特に好ましくはそのIC₅₀値が0.003µM以下である化合物である。

【0120】

また、一般式(A)で表わされる化合物として、好ましくは通常公知の方法によって試験できる腫瘍増殖の抑制活性が強い化合物であり、更に好ましくは腫瘍増殖を50%抑制する濃度(IC₅₀値)が0.01µM以下である化合物であり、特に好ましくはそのIC₅₀値が0.003µM以下である化合物である。

【0121】

更にまた、好ましい化合物としては、一般式(A)において、R₁が水素、フッ素又は水酸基であり；R₂が水素、フッ素又は水酸基であり；R₃がエチニレン基、又はN、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を1~4個有する単環若しくは二環のヘテロアリーレン基である、化合物が挙げられる。

【0122】

さらに好ましく化合物として、一般式(A)において、

R₁が水酸基であり；

R₂が水素又は水酸基であり；

R₃がエチニレン基、又はN、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を2個有する単環のヘテロアリーレン基であり；

R₅が1個若しくは複数個のR₆を有していてもよいC3-C7飽和シクロアルキル基、1個若しくは複数個のR₆を有していてもよいC6-C10不飽和シクロアルキル基、又は1個若しくは複数個のR₆で置換しても良い、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基

10

20

30

40

50

であり；

R₆がハロゲン、水酸基、シアノ基、置換基としてフェノキシ基を有していてもよいC1 - C6アルキル基、カルバモイル基、C1 - C6アルコキシカルボニル基、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン、水酸基、カルボキシル基及びC1 - C6アルキル基のいずれかを有していてもよい、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の飽和ヘテロシクロアルキル基、アミノ基、置換基として水酸基又はフェニル基を有していてもよいモノ又はジ(C1 - C4アルキル)アミノ基、置換基としてハロゲン、C3 - C7飽和シクロアルキル基並びにN、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基のいずれかを有していてもよいC1 - 6アルコキシ基、置換基としてカルバモイル基を有していてもよいベンジルオキシ基、C1 - C4アルキルチオ基、C1 - C4アルキルスルホニル基、又はアミノスルホニル基である(R₆が複数個存在する場合、複数のR₆は同一であっても異なってもよい。)、化合物が挙げられる。

10

【0123】

さらに好ましい化合物として、一般式(A)において、

R₁は、水酸基であり；

R₂が水素又は水酸基であり；

R₃がエチレン基、又はN、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を2個有する単環のヘテロアリーレン基であり；

20

R₅は、1個若しくは複数個のR₆を有していてもよいC3 - C7飽和シクロアルキル基；

1個若しくは複数個のR₆を有していてもよいC6 - C10不飽和シクロアルキル基、又は1個若しくは複数個のR₆を有していてもよい、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基であり；

R₆がフッ素、塩素、水酸基、シアノ基、置換基としてフェノキシ基を有していてもよいC1 - C6アルキル基、カルバモイル基、C1 - C6アルコキシカルボニル基、置換基として、ハロゲン、水酸基及びC1 - C4アルキル基からなる群より選択される少なくとも1種を有していてもよいピリジニル基、アゼチジニル基、ヒドロキシアゼチジニル基、チオモルホリニル基、ジオキシドチオモルホリニル基、メチルピペラジニル基、ヒドロキシピペリジニル基、オキソピペリジニル基、ピペリジニル基、ヒドロキシピロリジニル基、オキソピロリジニル基、ピロリジニル基、カルボキシルピロリジニル基、フルオロピロリジニル基及びモルホリニル基からなる群より選択される飽和ヘテロシクロアルキル基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ヒドロキシエチルアミノ基、ジメチルアミノ基、フェニルメチルアミノ基9 - オキサ - 3 - アザピシクロ[3 . 3 . 1]ノナン - 3 - イル基、3 - オキサ - 8 - アザピシクロ[3 . 2 . 1]オクタン - 8 - イル基、置換基としてハロゲン、C3 - C7飽和シクロアルキル基並びにN、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基のいずれかを有していてもよいC1 - C6アルコキシ基、置換基としてカルバモイル基を有していてもよいベンジルオキシ基C1 - C4アルキルチオ基、C1 - C4アルキルスルホニル基、又はアミノスルホニル基である(R₆が複数個存在する場合、複数のR₆は同一であっても異なってもよい。)、化合物が挙げられる。

30

40

【0124】

さらに好ましい化合物として、一般式(A)において、

R₁が水酸基であり；

R₂が水酸基であり；

R₃がエチレン基であり；

50

R₄ が結合であり；

R₅ が 1 個若しくは複数個の R₆ を有していてもよい C₆ - C₁₀ 不飽和シクロアルキル基、又は 1 個若しくは複数個の R₆ を有していてもよい、N、S 及び O からなる群より選択される少なくとも 1 種のヘテロ原子を有する単環式若しくは二環式の不飽和ヘテロシクロアルキル基であり；

R₆ がフッ素、塩素、水酸基、シアノ基、メチル基、3 - フルオロピロリジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、3 - ヒドロキシアゼチジニル基、アゼチジニル基、アミノ基、メチルアミノ基、置換基としてハロゲン及び C₃ - C₇ 飽和シクロアルキル基のいずれかを有していてもよい C₁ - C₆ アルコキシ基、又は C₁ - C₄ アルキルチオ基、である (R₆ が複数個存在する場合、複数の R₆ は同一であっても異なってもよい。)、化合物が挙げられる。

10

【 0 1 2 5 】

さらに好ましい化合物として、一般式 (A) において、

Y は、 - NH - であり；

R₁ が水酸基であり；

R₂ が水酸基であり；

R₃ がエチレン基であり；

R₄ が結合であり；

R₅ が 1 個若しくは複数個の R₆ を有していてもよいフェニル基及びナフチル基、又は 1 個若しくは複数個の R₆ を有していてもよい、N、S 及び O からなる群より選択される少なくとも 1 種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基であり；

20

R₆ がフッ素、メチル基、3 - フルオロピロリジニル、3 - ヒドロキシアゼチジニル、アゼチジニル、アミノ基、メチルアミノ基、シクロプロピル基を有していてもよい C₁ - C₆ アルコキシ基、又は C₁ - C₄ アルキルチオ基、である (R₆ が複数個存在する場合、複数の R₆ は同一であっても異なってもよい。)、化合物が挙げられる。

【 0 1 2 6 】

好ましい化合物としては、より具体的には：

4 - アミノ - 5 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) エチニル] - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン；

30

4 - アミノ - 5 - [2 - (4 - アミノ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) エチニル] - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン；

4 - アミノ - 5 - [2 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (メチルアミノ) フェニル] エチニル] - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン；

4 - アミノ - 5 - [2 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] フェニル] エチニル] - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン；

40

4 - [4 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] エチニル] - 3 - エトキシ - 5 - フルオロ - フェニル] モルホリン；

4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - エトキシ - 4 , 6 - ジフルオロ - フェニル) エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン；

4 - [4 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロ

50

キシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル]ピロロ [2 , 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]エチニル] - 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル]チオモルホリン ;

4 - アミノ - 5 - [2 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル)フェニル]エチニル] - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル]ピロロ [2 , 3 - d]ピリミジン ;

4 - アミノ - 5 - [2 - [4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル]エチニル] - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル]ピロロ [2 , 3 - d]ピリミジン ; 4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - エトキシ - 6 - フルオロ - フェニル)エチニル]ピロロ [2 , 3 - d]ピリミジン ;

4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - フルオロ - 6 - プロポキシ - フェニル)エチニル]ピロロ [2 , 3 - d]ピリミジン ;

4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - [2 - フルオロ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ)フェニル]エチニル]ピロロ [2 , 3 - d]ピリミジン ;

8 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル]ピロロ [2 , 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]エチニル] - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾオキサジン ;

4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - エチルスルファニル - 6 - フルオロ - フェニル)エチニル]ピロロ [2 , 3 - d]ピリミジン ;

4 - アミノ - 5 - [2 - [2 - (シクロプロピルメトキシ) - 6 - フルオロ - フェニル]エチニル] - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル]ピロロ [2 , 3 - d]ピリミジン ;

4 - アミノ - 7 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル] - 5 - [2 - (2 - エトキシ - 6 - フルオロ - フェニル)エチニル]ピロロ [2 , 3 - d]ピリミジン ;

4 - アミノ - 7 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル] - 5 - [2 - (2 - フルオロ - 6 - メチルスルファニル - フェニル)エチニル]ピロロ [2 , 3 - d]ピリミジン ;

8 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル]ピロロ [2 , 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]エチニル] - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾオキサジン ;

4 - アミノ - 7 - [(1 R , 4 R , 5 S) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 3 - [(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンタ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - [2 - (2 - エトキシ - 6 - フルオロ - フェニル)エチニル]ピロロ [2 , 3 - d]ピリミジン ;

4 - アミノ - 7 - [(1 R , 4 R , 5 S) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 3 - [(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンタ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - [2 - (2 - フルオロ - 6 - メチルスルファニル - フェニル)エチニル]ピロロ [2 , 3 - d]ピリミジン ; [(2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - [4 - アミノ - 5 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル)エチニル]ピロロ [2 , 3 - d]ピリミジン - 7 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチルスルファメート

10

20

30

40

50

等又はこれらの化合物の塩が例示できる。

更に好ましくは、

4 - アミノ - 5 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) エチニル] - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン ;

4 - アミノ - 5 - [2 - (4 - アミノ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) エチニル] - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン ;

4 - アミノ - 5 - [2 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (メチルアミノ) フェニル] エチニル] - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン ;

10

4 - アミノ - 5 - [2 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - [(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] フェニル] エチニル] - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン ;

4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - エトキシ - 4 , 6 - ジフルオロ - フェニル) エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン ;

4 - アミノ - 5 - [2 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) フェニル] エチニル] - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン ;

20

4 - アミノ - 5 - [2 - [4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル] エチニル] - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] シクロペンチル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン ; 4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - エトキシ - 6 - フルオロ - フェニル) エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン ;

4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - フルオロ - 6 - プロポキシ - フェニル) エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン ;

30

8 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] エチニル] - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾオキサジン ;

4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - エチルスルファニル - 6 - フルオロ - フェニル) エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン ;

4 - アミノ - 5 - [2 - [2 - (シクロプロピルメトキシ) - 6 - フルオロ - フェニル] エチニル] - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン ;

40

4 - アミノ - 7 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ) メチル] シクロペンチル] - 5 - [2 - (2 - フルオロ - 6 - メチルスルファニル - フェニル) エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン ;

8 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ) メチル] シクロペンチル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] エチニル] - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾオキサジン ;

50

4 - アミノ - 7 - [(1 R , 4 R , 5 S) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 3 - [(スルファモイルアミノ) メチル] シクロペンタ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - [2 - (2 - エトキシ - 6 - フルオロ - フェニル) エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン ;
 4 - アミノ - 7 - [(1 R , 4 R , 5 S) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 3 - [(スルファモイルアミノ) メチル] シクロペンタ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - [2 - (2 - フルオロ - 6 - メチルスルファニル - フェニル) エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン
 等又はこれらの化合物の塩が例示できる。

【 0 1 2 7 】

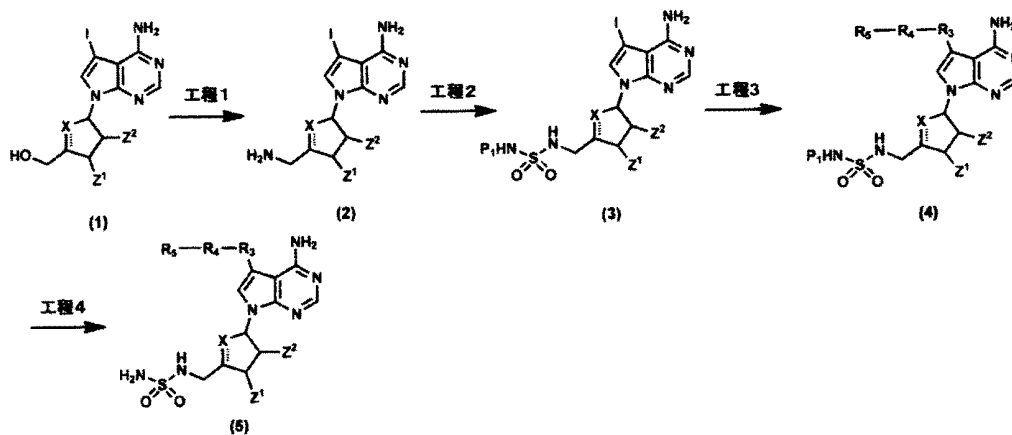
次に、本発明に係る化合物の製造法について説明する：化合物は、例えば、下記の製造法又は参考例に示す方法等により製造することができる。ただし、化合物の製造法はこれら反応例に限定されるものではない。

【 0 1 2 8 】

製造法 A

【 0 1 2 9 】

【 化 4 】



【 0 1 3 0 】

[式中、

Z¹ 及び Z² は同一又は異なって、水素、フッ素、水酸基、アミノ基、シアノ基又はその保護体を示す。

P₁ はアミノ基の保護基を示す。R₃ は、ビニレン基、エチニレン基、C₆-C₁₄アリール基、又はN、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環のヘテロアリーレン基を示す。

R₄ は、単結合、メチレン基又はC₃-C₇シクロアルキリデンを示す。R₅ は1個若しくは複数個のR₆で置換しても良いC₃-C₇飽和シクロアルキル基、1個若しくは複数個のR₆で置換しても良いC₆-C₁₀不飽和シクロアルキル基、又は1個若しくは複数個のR₆で置換しても良い、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環式若しくは二環式の不飽和ヘテロシクロアルキル基を示す。

R₆ は、ハロゲン；水酸基；シアノ基；

置換基としてフェノキシ基を有していてもよいC₁-C₆アルキル基；

カルバモイル基、C₁-C₆アルコキシカルボニル基；

置換基としてハロゲン、水酸基、C₁-C₄アルキル基及びカルバモイル基のいずれかを有していてもよいC₄-C₇不飽和シクロアルキル基；

N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基；

置換基としてハロゲン、水酸基、オキソ基、カルボキシル基、ジオキシド基及びC₁-C₆アルキル基のいずれかを有していてもよく、N、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の飽和ヘテロシクロアルキル基；アミノ基；

置換基として水酸基又はフェニル基を有していてもよいモノ又はジ(C1 - C4アルキル)アミノ基；

置換基としてハロゲン、C3 - C7飽和シクロアルキル基並びにN、S及びOからなる群より選択される少なくとも1種のヘテロ原子を有する単環若しくは二環の不飽和ヘテロシクロアルキル基のいずれかを有していてもよいC1 - 6アルコキシ基；

置換基としてカルバモイル基を有していてもよいベンジルオキシ基；

C1 - C4アルキルチオ基；

C1 - C4アルキルスルホニル基、又はアミノスルホニル基

を示す。

R₆が複数個存在する場合、複数のR₆は同一であっても異なってもよい。

10

【0131】

【化5】



【0132】

は、-O-、-CH₂-又は=CH-を示す。]

(工程1)

本工程は、一般式(1)で表わされる化合物(本明細書中において、一般式(1)で表わされる化合物を単に化合物(1)と示すこともある。同様に、一般式(2)~(30)で表わされる化合物を単に化合物(2)~(30)と示すこともある。)を原料とし、窒素求核剤を用いた光延反応の後、脱保護反応を経て化合物(2)を製造する方法である。

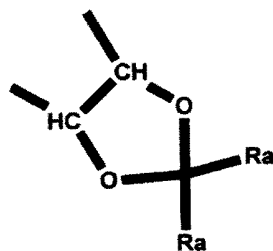
20

【0133】

化合物(1)において、Z1及び/又はZ2が水酸基の保護体を示す場合、かかる保護体としては、ジメチルアセタール基、ベンジリデンアセタール基、ベンゾイル基、tert-ブチルジメチルシリルオキシ基等が挙げられる。Z1及びZ2はこれらが結合する炭素原子と一緒に、

【0134】

【化6】



30

【0135】

[式中、Raは、同一又は異なって、水素、メチル、エチル、フェニル、シクロヘキシル又はシクロペンチルを示す。]等の構造をとってもよい。窒素求核剤としてはフタルイミドが例示される。窒素求核剤としてフタルイミドを用いた場合、フタルイミドは、化合物(1)1モルに対して、通常1~10モル用いることができ、好ましくは1~5モル用いることができる。

40

【0136】

光延反応の方法としては、通常公知の方法、例えばSynthesis, p.1(1981)に記載の方法、又はそれに準じる方法により行うことができる。

【0137】

光延反応の方法に用いるアゾジカルボン酸エステルとしては、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等が用いられ、アゾジカルボン酸エステルの使用量

50

としては、化合物(1) 1モルに対して、通常1~10モル用いることができ、好ましくは1~5モル用いることができる。

【0138】

光延反応の方法に用いるホスフィン化合物としては、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が用いられ、ホスフィン化合物の使用量としては、化合物(1) 1モルに対して、通常1~10モル用いることができ、好ましくは1~5モル用いることができる。

【0139】

溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリジン-2-オン等を単一又は混合して用いることができる。反応時間は、通常0.1~100時間であり、好ましくは0.1~24時間である。反応温度としては、通常0~溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは0~100である。窒素求核剤の保護基除去の方法としては、通常公知の方法、例えばProtective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons(1981年)に記載の方法、又はそれに準じる方法により行うことができる。

10

【0140】

フタルイミド基除去の方法としては、単離したフタルイミド中間体、若しくは光延反応溶液を直接用い、脱保護試薬としてヒドラジン、ヒドロキシルアミン、メチルアミン、エチルアミン、n-ブチルアミン等を用いることができる。脱保護試薬の使用量は、化合物(1) 1モルに対して、通常、等モルないし過剰モルである。

20

【0141】

溶媒としてアルコール性溶媒(エタノール、メタノール等)、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン等を単一又は混合して用いることができる。反応時間は、通常0.1~100時間であり、好ましくは0.1~24時間である。反応温度としては、通常0~溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは0~100である。

【0142】

30

(工程2)

本工程は、化合物(2)にスルファモイル化試薬を反応させて、化合物(3)を製造する方法である。

【0143】

スルファモイル化試薬は市販品であるか、又は公知の方法に準じて製造することができる。例えば、スルファモイルクロリド、1-アザ-4-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルスルホニル(tert-ブトキシカルボニル)アザニド等を用いることができる。スルファモイル化試薬は、化合物(2) 1モルに対して、通常1~10モル用いることができ、好ましくは1~5モル用いることができる。

【0144】

40

アミノ基の保護基としては、C1-C6アルキル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、プロピオニル基等が挙げられる。

【0145】

塩基として、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、イミダゾール、DBU等を用いることができる。塩基を用いる場合、その使用量は、化合物(2) 1モルに対して、通常1~30モル、好ましくは1~10モルである。

【0146】

溶媒としては、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン等を単一又は

50

混合して用いることができる。反応時間は、通常0.1～100時間であり、好ましくは0.1～24時間である。反応温度としては、通常0～溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは0～100℃である。

【0147】

(工程3)

本工程は、化合物(3)を原料として用い、カップリング反応(菌頭カップリング、鈴木-宮浦カップリング等)により化合物(4)を製造する方法である。本工程は、必要に応じ、多段階で行ってもよく、適宜保護化反応、脱保護反応を組み合わせてもよい。

【0148】

例えば、化合物(4)のうち、 R_3 がアルキニレン基を有する化合物は、化合物(3)及び化合物： $H-C \equiv C-R_4-R_5$ (式中、 R_4 及び R_5 は前記に同じ)を用い、カップリング(ソノガシラ)反応により得ることができる。

【0149】

この場合、化合物： $H-C \equiv C-R_4-R_5$ (式中、 R_4 、 R_5 は前記に同じ)は、市販品であるか、又は公知の方法に準じて製造することができる。当該化合物の使用量としては、化合物(3)1モルに対して、通常1～10モル用いることができ、好ましくは1～3モル用いることができる。

【0150】

本工程は、通常公知の方法、例えばChemical Reviews, Vol. 107, p. 874 (2007)に準じて行うことができ、例えば、遷移金属触媒及び塩基存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で実施できる。

【0151】

本工程で利用可能な遷移金属触媒としては、例えば、パラジウム触媒(例、酢酸パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド-ジクロロメタン錯体等)であり、必要に応じて、リガンド(例、トリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン等)を添加し、銅試薬(例、ヨウ化銅、酢酸銅等)を共触媒として用いる。遷移金属触媒の使用量は、触媒の種類により異なる。例えば、当該遷移金属触媒の使用量は、化合物(4)1モルに対して、通常0.0001～1モル、好ましくは0.01～0.5モルである。リガンドの使用量としては、化合物(4)1モルに対して、通常0.0001～4モル、好ましくは0.01～2モルである。共触媒の使用量は、化合物(4)1モルに対して、通常0.0001～4モル、好ましくは0.001～2モルである。

【0152】

また、上記反応は必要に応じて塩基を添加することができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、カリウム-tert-ブチラート、ナトリウム-tert-ブチラート、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ブチルリチウム等の有機塩基、又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。なかでも、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が好適である。塩基の使用量は、化合物(4)1モルに対して、通常0.1～50モル、好ましくは1～20モルである。

【0153】

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されない。例えば、炭化水素類(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、ニトリル類(例えば、アセトニトリル等)、エーテル類(例えば、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサソラン等)、アルコール類(例、メタノール、エタノール等)、非プロトン性極性溶媒(例、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド等)、水あるいはそれらの混合物等が挙げられる。反応時間は通常0.1～100時間であり、好まし

10

20

30

40

50

くは0.5~24時間である。反応温度としては通常0~溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは0~150である。

【0154】

また、本工程は、化合物(3)及び置換基-R₃-R₄-R₅(式中、R₃、R₄及びR₅は前記に同じ。)を有する有機ホウ素化合物(ホウ酸化合物、ホウ酸エステル等)を用い、鈴木-宮浦カップリングにより得ることもできる。

【0155】

この場合、上記有機ホウ素化合物は、市販品であるか、又は公知の方法に準じて製造することができる。当該有機ホウ素化合物の使用量としては、化合物(3)1モルに対して、通常1~10モル用いることができ、好ましくは1~3モル用いることができる。

10

【0156】

この場合、鈴木-宮浦カップリングの方法としては、通常公知の方法、例えばChemical Reviews, Vol.95, p.2457(1995)に記載の方法又はそれに準じる方法により行うことができる。

【0157】

鈴木-宮浦カップリングに用いる反応触媒として、例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド-ジクロロメタン錯体等を用いることができる。反応触媒の使用量は、触媒の種類により異なる。触媒の使用量は、化合物(3)1モルに対して、通常0.0001~1モル、好ましくは0.01~0.5モルである。

20

【0158】

溶媒としては、例えば、炭化水素類(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、ニトリル類(例えば、アセトニトリル等)、エーテル類(例えば、ジメトキエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等)、アルコール類(例、メタノール、エタノール等)、非プロトン性極性溶媒(例、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等)、水等を単一又は混合して用いることができる。反応時間は、通常0.1~100時間であり、好ましくは0.1~24時間である。反応温度としては、通常0~溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは0~100である。

【0159】

(工程4)

本工程は、化合物(4)のアミノ基保護を脱保護して化合物(5)を製造する方法である。脱保護の方法としては、通常公知の方法、例えばProtective Groups in Organic Synthesis, T.W.Green, John Wiley & Sons(1981)に記載の方法、又はそれに準じる方法により行うことができる。保護基としてはtert-ブチルオキシカルボニルが例示される。保護基としてtert-ブチルオキシカルボニル基を用いた場合、酸性条件下での脱保護が好ましく、酸としては塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、硫酸、メタンスルホン酸、トリル酸等が挙げられる。酸の使用量は、化合物(4)1モルに対して、好ましくは1~100モルである。

30

40

【0160】

反応に用いる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、アルコール類(例えば、メタノール等)、炭化水素類(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、ハロゲン化炭化水素類(例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等)、ニトリル類(例えば、アセトニトリル等)、エーテル類(例えば、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等)、非プロトン性極性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド等)あるいはそれらの混合物が用いられる。反応時間は通常0.1~100時間であり、好ましくは0.5~24時間である。反応温度としては通常0~120であり、好ましくは0~90である。

50

【0161】

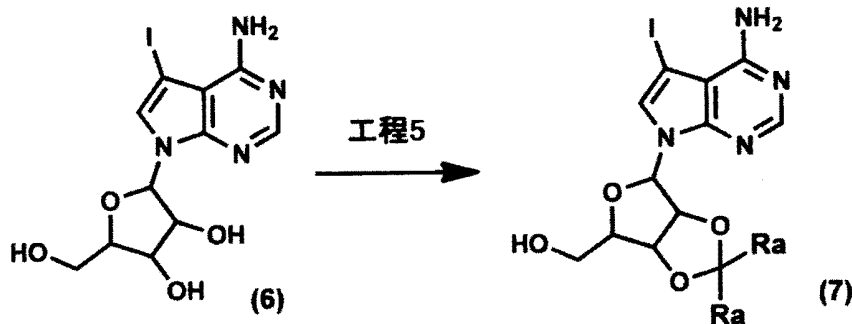
上記製造法Aに原料として用いる化合物(1)は、市販品であるか、又は公知の方法に準じて製造することができる。例えば、一般式(1)におけるZ1及びZ2が水酸基の特定の保護体である化合物(7)は、下記製造法Bにより製造することができる。

【0162】

製造法B

【0163】

【化7】



10

【0164】

[式中、Raは、同一又は異なって、水素、メチル、エチル、フェニル、シクロヘキシル、又はシクロペンチルを示す。]

20

(工程5)

本工程は、化合物(6)が有する水酸基のうち2つを保護化して化合物(7)を製造する方法である。保護化試薬としては、ジアルコキシアルカン等を挙げることができる。保護化試薬は、化合物(6) 1モルに対して、通常1~100モル用いることができ、好ましくは1~10モル用いることができる。

【0165】

保護化の方法としては、通常公知の方法、例えばProtective Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene, John Wiley & Sons(1981)に記載の方法、又はそれに準じる方法により行うことができる。

30

【0166】

反応触媒として、例えば、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ピリジニウムp-トルエンスルホナート、過塩素酸、硫酸等を用いることができる。反応触媒を用いる場合、その使用量は、触媒の種類により異なる。例えば、化合物(6)1モルに対して、通常0.0001~1モル、好ましくは0.01~0.5モルである。

【0167】

溶媒としては、例えば、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン等を単一又は混合して用いることができる。反応時間は通常0.1~100時間であり、好ましくは0.1~24時間である。反応温度としては、通常0~溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは0~100である。

40

【0168】

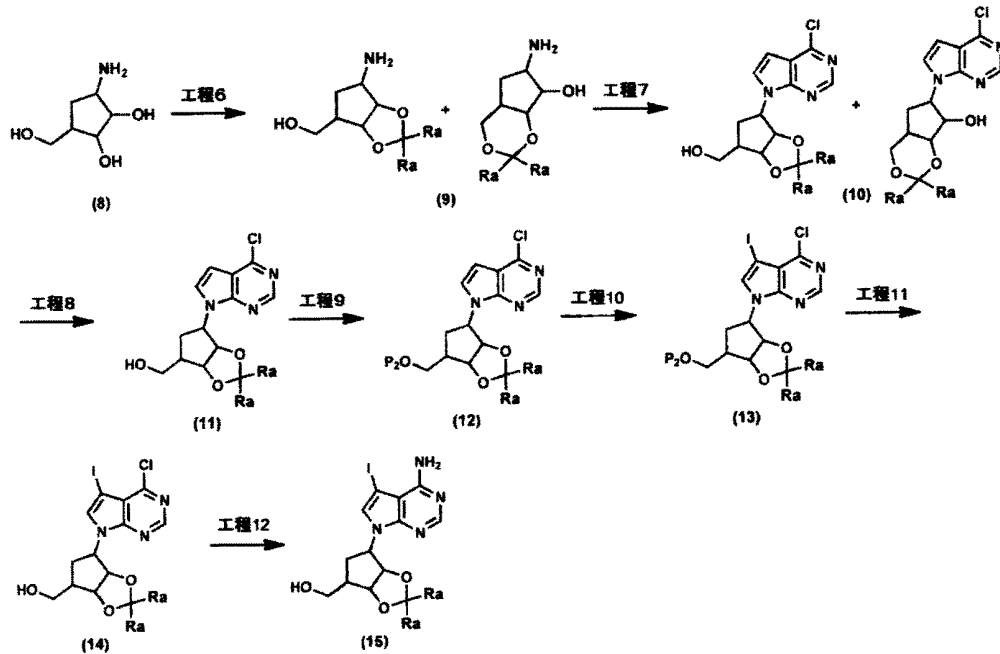
また、一般式(1)におけるZ1及びZ2が水酸基の特定の保護体である化合物(15)は、下記製造法Cにより製造することもできる。

【0169】

製造法C

【0170】

【化 8】



10

【 0 1 7 1 】

20

[式中、P 2 は水酸基の保護基を示す。R a は前記に同じ。]

(工程 6)

本工程は、化合物 (8) が有する水酸基のうち 2 つを保護化して化合物 (9) を製造する方法である。かかる保護化反応は、工程 5 と同様の方法により行うことができる。

【 0 1 7 2 】

(工程 7)

本工程は、化合物 (9) の異性体混合物と 2 - (4 , 6 - ジクロロピリミジン - 5 - イル) アセトアルデヒドとを塩基存在下で反応させて、ピロロピリミジン化合物 (1 0) の異性体混合物を製造する方法である。

【 0 1 7 3 】

30

2 - (4 , 6 - ジクロロピリミジン - 5 - イル) アセトアルデヒドは、化合物 (9) 1 モルに対して、通常 1 ~ 1 0 モル用いることができ、好ましくは 1 ~ 3 モル用いることができる。

【 0 1 7 4 】

当該反応は、通常公知の方法、例えば *Tetrahedron Letters*, 26 (1 6) , 2 0 0 1 - 2 (1 9 8 5) に記載の方法、又はそれに準じる方法により行うことができる。

【 0 1 7 5 】

塩基として、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン、コリジン、DBU等を用いることができる。塩基を用いる場合、その使用量は、化合物 (9) 1 モルに対して、通常 1 ~ 1 0 0 モル、好ましくは 1 ~ 2 0 モルである。

40

【 0 1 7 6 】

溶媒としては、エタノール、2 - プロパノール、2 - ブタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1, 2 - ジメトキシエタン、1, 4 - ジオキサン、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリジン - 2 - オン等を単一又は混合して用いることができる。反応時間は、通常 0 . 1 ~ 1 0 0 時間であり、好ましくは 0 . 1 ~ 2 4 時間である。反応温度としては、通常 0 ~ 溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは 0 ~ 1 0 0 である。

【 0 1 7 7 】

(工程 8)

50

本工程は、化合物(10)の異性体混合物を酸触媒存在下で一方の異性体化合物(11)に収束させる方法である。

【0178】

酸としては、例えば、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ピリジニウム p-トルエンスルホナート、過塩素酸、硫酸等を用いることができる。その使用量は、化合物(10)1モルに対して、通常0.001~10モル、好ましくは0.01~2モルである。

【0179】

溶媒としては、例えば、アセトン、2-ブタノン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン等を単一又は混合して用いることができる。反応時間は、通常0.1~100時間であり、好ましくは1~48時間である。反応温度としては、通常0~溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは0~100である。

10

【0180】

(工程9)

本工程は、化合物P2-C1(式中、P2は水酸基の保護基を示す。)を用いて化合物(11)が有する水酸基を保護する方法である。

【0181】

当該反応は、通常公知の方法、例えばProtective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons(1981)に記載の方法、又はそれに準じる方法により行うことができる。

20

【0182】

化合物P2-C1において、P2で表わされる水酸基の保護基としては、その機能を有するものであれば特に限定されず、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、2,3-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にメチル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

30

【0183】

当該化合物は、市販品であるか、又は公知の方法に準じて製造することができる。当該化合物は、化合物(11)1モルに対して、通常1~20モル用いることができ、好ましくは1~5モル用いることができる。

【0184】

塩基として、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン、コリジン、DBU等を用いることができる。その使用量は、化合物(11)1モルに対して、通常1~20モル、好ましくは1~5モルである。

40

【0185】

溶媒としては、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン等を単一又は混合して用いることができる。反応時間は、通常0.1~100時間であり、好ましくは0.1~24時間である。反応温度としては、通常0~溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは0~100である。

50

【0186】

(工程10)

本工程は化合物(12)にヨードスクシンイミドを反応させて、ヨウ素原子を導入し化合物(13)を製造する工程である。

【0187】

ヨウ素化の方法としては、国際公開WO2006/102079号パンフレットに記載の方法、若しくはこれらの方法に準じる方法により製造することができる。ヨードスクシンイミドは、化合物(12)1モルに対して、通常1~20モル用いることができ、好ましくは1~5モル用いることができる。

【0188】

溶媒としては、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン等を単一又は混合して用いることができる。反応時間は、通常0.1~100時間であり、好ましくは0.1~24時間である。反応温度としては、通常0~溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは0~100である。

10

【0189】

(工程11)

本工程は、化合物(13)の水酸基の保護を脱保護して化合物(14)を製造する工程である。

20

【0190】

脱保護の方法としては、通常公知の方法、例えばProtective Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene, John Wiley & Sons(1981)に記載の方法、又はそれに準じる方法により行うことができる。

【0191】

保護基としてtert-ブチルジメチルシリル基を用いた場合、脱保護試薬にはテトラブチルアンモニウムフルオリドが挙げられる。試薬の使用量は、化合物(13)1モルに対して、好ましくは1~10モルである。

【0192】

反応に用いる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、エーテル類(例えば、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等)、非プロトン性極性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリルアミド等)あるいはそれらの混合物が用いられる。反応時間は通常0.1~100時間であり、好ましくは0.5~24時間である。反応温度としては通常0~80であり、好ましくは0~50である。

30

【0193】

(工程12)

本工程は、化合物(14)と、アンモニアとを反応させて、化合物(15)を製造する方法である。

40

【0194】

本工程において用いられるアンモニアの量は、化合物(14)1モルに対して、通常、等モルないし過剰モルである。

【0195】

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されず、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド等又はその混合溶媒等が好適である。

【0196】

50

反応温度は、通常、0 ~ 200、好ましくは室温 ~ 150 である。反応時間は、通常、5分 ~ 7日間、好ましくは30分 ~ 72時間である。

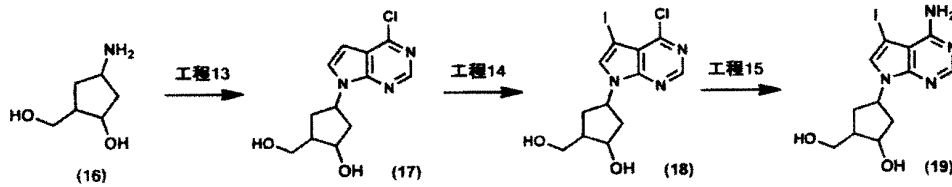
【0197】

製造法D

また、一般式(1)におけるZ1が水酸基であり、Z2が水素であり、かつXがCH₂である化合物である化合物(19)は、下記製造法Dにより製造することができる。

【0198】

【化9】



10

【0199】

(工程13)

本工程は、化合物(16)と2-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)アセトアルデヒドとを反応させる方法である。かかる反応は、工程7と同様の方法により行うことができる。

【0200】

(工程14)

本工程は工程13の反応生成物にヨードスクシンイミドを反応させて、ヨウ素原子を導入する工程である。かかる反応は、工程10と同様の方法により行うことができる。

【0201】

(工程15)

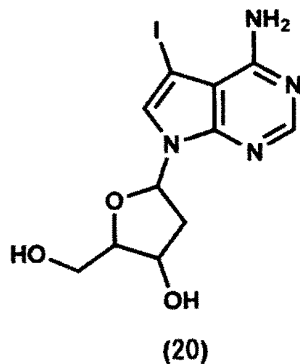
本工程は、工程14の反応生成物と、アンモニアとを反応させて、化合物(19)を製造する方法である。かかる反応は、工程12と同様の方法により行うことができる。

【0202】

また、一般式(1)におけるZ1が水酸基であり、Z2が水素であり、かつXがOである化合物(20)は公知である。

【0203】

【化10】



30

40

【0204】

製造法E

また、化合物(A)のうち、R₁及びR₂がともに水酸基であり、かつ

【0205】

【化11】

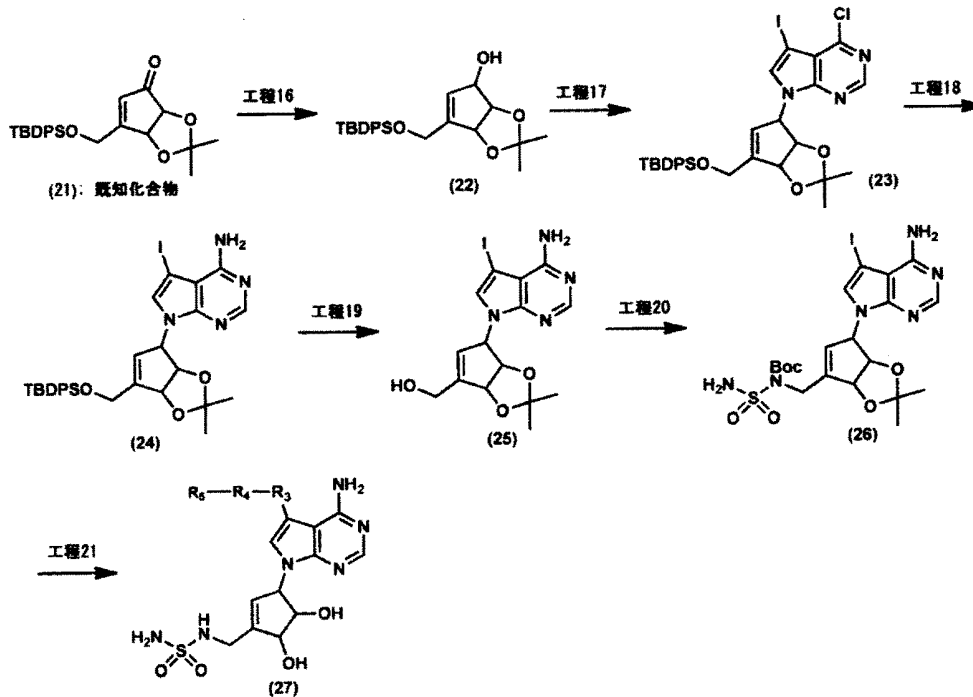


【0206】

が =CH- を示す化合物である、化合物(27)は、下記製造法Eにより製造することができる。

【0207】

【化12】



【0208】

[式中、R₃、R₄ 及び R₅ は前記に同じ。]

(工程 16)

本工程は化合物(21)が有するカルボキシル基を還元することにより化合物(22)を得る方法である。本工程は、還元剤の存在下にて行われる。本工程において還元剤は、化合物(21)1モル対し、1~20モル用いることができ、好ましくは1~5モル用いることができる。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、ボラン試薬(例えばジボラン)及び水素化ジイソブチルアルミニウム等が挙げられる。

【0209】

溶媒としては、メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン等を単一又は混合して用いることができる。反応時間は、通常0.1~100時間であり、好ましくは0.1~24時間である。反応温度としては、通常0~溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは0~100である。

【0210】

(工程 17)

本工程は、化合物(22)を原料とし、求核剤として4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンを用いて、光延反応により化合物(23)を製造する方法である。

【0211】

10

20

30

40

50

かかる反応は、工程 1 と同様の方法により行うことができる。

【 0 2 1 2 】

(工程 1 8)

本工程は、化合物 (2 3) と、アンモニアとを反応させて、化合物 (2 4) を製造する方法である。かかる反応は、工程 1 2 と同様の方法により行うことができる。

【 0 2 1 3 】

(工程 1 9)

本工程は、化合物 (2 4) の水酸基の保護を脱保護して化合物 (2 5) を製造する工程である。かかる反応は、工程 1 1 と同様の方法により行うことができる。

【 0 2 1 4 】

(工程 2 0)

本工程は、化合物 (2 5) を原料とし、求核剤として *tert*-ブチルスルファモイルカーバメートを用いて、光延反応により化合物 (2 6) を製造する方法である。

【 0 2 1 5 】

かかる反応は、工程 1 と同様の方法により行うことができる。

【 0 2 1 6 】

(工程 2 1)

本工程は、化合物 (2 6) を原料として用い、カップリング反応 (菌頭カップリング、鈴木 - 宮浦カップリング等) の後、アミノ基保護を脱保護して化合物 (2 7) を製造する工程である。かかる反応は、工程 3 及び工程 4 と同様の方法により行うことができる。

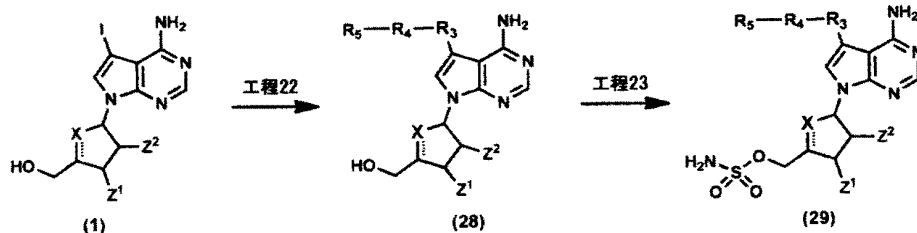
【 0 2 1 7 】

製造法 F

また、化合物 (A) のうち、かつ R_1 及び R_2 が同一又は異なって、水素、フッ素、水酸基、アミノ基、シアノ基又はその保護体を示す化合物である、化合物 (2 9) は、下記製造法 F により製造することができる。

【 0 2 1 8 】

【 化 1 3 】



【 0 2 1 9 】

[式中、X、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Z_1 及び Z_2 は、前記に同じ。]

(工程 2 2)

本工程は、化合物 (1) を原料として用い、カップリング反応 (菌頭カップリング、鈴木 - 宮浦カップリング等) により化合物 (2 8) を製造する方法である。かかる反応は、工程 3 と同様の方法により行うことができる。

【 0 2 2 0 】

(工程 2 3)

本工程は、化合物 (2 8) にスルファモイル化試薬を反応させて、化合物 (2 9) を製造する方法である。

【 0 2 2 1 】

かかる反応は、工程 2 と同様の方法により行うことができる。本工程は、必要に応じ、多段階で行ってもよく、適宜脱保護反応を組み合わせてもよい。

【 0 2 2 2 】

製造法 G

また、化合物 (A) のうち、化合物 (3 2) は、下記製造法 G により製造することがで

10

20

30

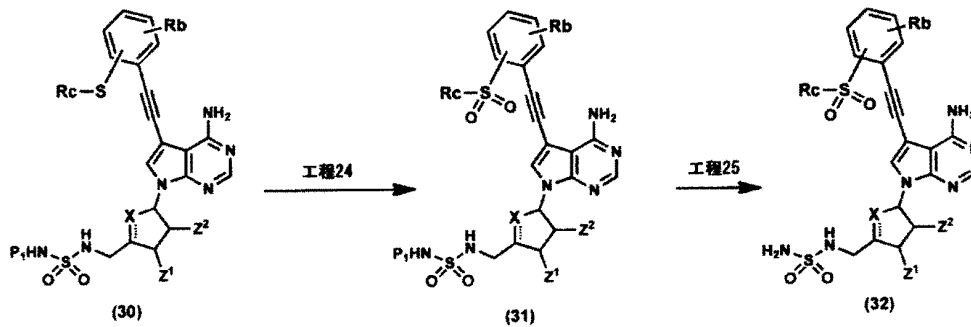
40

50

きる。

【 0 2 2 3 】

【 化 1 4 】



10

【 0 2 2 4 】

[式中、P 1、Z 1、及び Z 2 は前記に同じ。R b は、前記 R₆ に同じ。R c は、置換しても良いアルキル基、を示す。]

【 0 2 2 5 】

(工程 2 4)

本工程は化合物 (3 0) を酸化することにより化合物 (3 1) を得る方法である。本工程は、酸化剤の存在下にて行われる。本工程において酸化剤は、化合物 (3 0) 1 モル対し、通常 1 ~ 2 0 モル用いることができ、好ましくは 1 ~ 5 モル用いることができる。酸化剤としては、オキソン、m - クロロ過安息香酸、過酸化水素、過マンガン酸カリウム等が挙げられる。

20

【 0 2 2 6 】

溶媒としては、水、アセトン、2 - ブタノン、アセトニトリル、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1, 2 - ジメトキシエタン、1, 4 - ジオキサン、トルエン、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリジン - 2 - オン等を単一又は混合して用いることができる。反応時間は、通常 0 . 1 ~ 1 0 0 時間であり、好ましくは 0 . 1 ~ 2 4 時間である。反応温度としては、通常 0 ~ 溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは 0 ~ 1 0 0 である。

【 0 2 2 7 】

(工程 2 5)

本工程は、化合物 (3 1) のアミノ基保護を脱保護して化合物 (3 2) を製造する工程である。かかる反応は、工程 4 と同様の方法により行うことができる。

30

【 0 2 2 8 】

上記製造法 A ~ G の各工程で得られる各々の化合物は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【 0 2 2 9 】

一般式 (A) で表わされる化合物又は他の抗腫瘍効果を有する化合物が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体等の異性体を有する場合には、いずれの異性体の混合物も本発明の化合物に包含される。例えば、本発明の化合物に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も本発明の化合物に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法 (濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶など) によりそれぞれを単一化合物として得ることができる。

40

【 0 2 3 0 】

一般式 (A) で表わされる化合物又は他の抗腫瘍効果を有する化合物は、通常の手段により容易に単離精製できる。斯かる手段としては、例えば溶媒抽出、再結晶、分取用逆相高速液体クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

【 0 2 3 1 】

50

一般式(A)で表わされる化合物又は他の抗腫瘍効果を有する化合物は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても多形混合物であっても、本発明の化合物に包含される。結晶は、公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。本発明の化合物は、溶媒和物(例えば、水和物等)であっても、無溶媒和物であってもよく、いずれも本発明の化合物に包含される。同位元素(例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など)などで標識された本発明の化合物も、本発明の化合物に包含される。

【0232】

一般式(A)で表わされる化合物のプロドラッグ又は他の抗腫瘍効果を有する化合物のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素、胃酸等による反応により化合物に変換する化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物に変化する化合物をいう。また、化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件下で化合物に変化するものであってもよい。

10

【0233】

一般式(A)で表わされる化合物の塩又は他の抗腫瘍効果を有する化合物の塩とは、有機化学の分野で用いられる慣用的なものを意味し、例えばカルボキシル基を有する場合の当該カルボキシル基における塩基付加塩又はアミノ基若しくは塩基性のヘテロシクロアルキル基を有する場合の当該アミノ基若しくは塩基性ヘテロシクロアルキル基における酸付加塩の塩類を挙げるることができる。一般式(A)で表わされる化合物の塩又は他の抗腫瘍効果を有する化合物の塩は、当該化合物の薬学的に許容される塩を含む。

20

【0234】

該塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；例えばアンモニウム塩；例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

【0235】

該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えば酢酸塩、ギ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。好ましくは、酸付加塩は塩酸塩である。

30

【0236】

一般式(A)で表わされる化合物又は他の抗腫瘍効果を有する化合物は、抗腫瘍効果増強剤として有用である。また、一般式(A)で表わされる化合物又は他の抗腫瘍効果を有する化合物は、他の抗腫瘍効果を有する化合物と組み合わせてなる抗腫瘍剤として有用である。対象となる悪性腫瘍の種類は特に制限はされない。また、腫瘍の発生臓器の種類も特に制限はされない。例えば、頭頸部癌、食道癌、胃癌、結腸・直腸癌、肝臓癌、胆嚢・胆管癌、胆道癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、腎癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣腫瘍、骨・軟部肉腫、多発性骨髄腫、皮膚癌、脳腫瘍、中皮腫等が挙げられ、好ましくは、結腸・直腸癌、膵臓癌、肺癌、前立腺癌、乳癌、骨・軟部肉腫、皮膚癌である。

40

【0237】

また、造血器腫瘍としては、例えば、骨髄系腫瘍(例えば、リンパ性白血病、骨髄性白血病、急性白血病、慢性白血病等が挙げられる。)、リンパ系腫瘍などが挙げられる。

【0238】

骨髄系腫瘍として、より具体的には、骨髄増殖性腫瘍(MPN)、急性骨髄性白血病(AML)及び関連前駆細胞腫瘍、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病(CML)、骨髄異形成症候群(MDS)等が挙げられ、好ましくは、急性白血病であり、特に好ましくは、急性骨髄性白血病である。

50

【0239】

リンパ系腫瘍として、前駆型リンパ球系腫瘍、成熟B細胞腫瘍、成熟T細胞及びNK細胞腫瘍、ホジキンリンパ腫等が挙げられ、好ましくは、前駆型リンパ球系腫瘍、成熟B細胞腫瘍、成熟T細胞及びNK細胞腫瘍である。リンパ系腫瘍であってホジキンリンパ腫ではないものを非ホジキンリンパ腫とも総称される。

【0240】

前駆形リンパ系腫瘍としては、Bリンパ芽球性白血病/リンパ腫、Tリンパ芽球性白血病/リンパ腫(ALL)、芽球NK細胞リンパ腫を含むその他の芽球性リンパ腫等が挙げられ、このましくはTリンパ芽球性白血病/リンパ腫である。

【0241】

成熟B細胞腫瘍としては、慢性リンパ性白血病/小細胞リンパ腫(CLL/SLL)、B細胞前リンパ球性白血病(B-PLL)、脾濾胞辺縁帯リンパ腫(SMZL)、有毛細胞白血病(HCL)、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症(WM)、形質細胞腫瘍、MALTリンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫(MCL)、B細胞リンパ腫(びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、パーキットリンパ腫)等が挙げられ、好ましくは、形質細胞腫瘍、B細胞リンパ腫である。

【0242】

形質細胞腫瘍としては、このましくは、多発性骨髄腫である。

【0243】

成熟T細胞及びNK細胞腫瘍としては、T細胞前リンパ球性白血病(T-PLL)、アグレッシブNK細胞性白血病/リンパ腫、成人T細胞性白血病/リンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫-非特定型(PTCL-NOS)等が挙げられる。

【0244】

ホジキンリンパ腫としては、結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫、古典的ホジキンリンパ腫、結節硬化型古典的ホジキンリンパ腫、混合細胞型古典的ホジキンリンパ腫等が挙げられる。

【0245】

造血器腫瘍は、診断法、分類法として、旧来からFAB分類が知られ、最近ではWHO分類も用いられている。一般式(A)で表わされる化合物又は他の抗腫瘍効果を有する化合物は、いずれの分類方法で分類される各造血器腫瘍にも広く有用である。

【0246】

一般式(A)で表わされる化合物又は他の抗腫瘍効果を有する化合物を医薬として用いるにあたっては、必要に応じて薬学的担体を配合し、予防又は治療目的に応じて各種の投与形態を採用可能であり、該形態としては、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、貼付剤、点眼剤等のいずれでもよく、好ましくは、注射剤(静脈内注射等)が採用される。これらの投与形態は、各々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。また、上記一般式(A)で表わされる化合物又は他の抗腫瘍効果を有する化合物は、単一の組成物として製剤化してもよく、2つ以上の組成物として製剤化してもよい。

【0247】

薬学的担体としては、製剤素材として慣用の各種有機或いは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤等、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、pH調節剤、pH緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また、必要に応じて防腐剤、抗酸化剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤、安定化剤等の製剤添加物を用いることもできる。

【0248】

経口用液体製剤を調製する場合は、本発明の化合物に矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。

【0249】

坐剤を調製する場合は、本発明の化合物に当業界において公知の製剤用担体、例えば、

10

20

30

40

50

ポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセリド等を、さらに必要に応じて Tween 80 (登録商標) のような界面活性剤等を加えた後、常法により製造することができる。

【0250】

軟膏剤を調製する場合は、本発明の化合物に通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤、保存剤等が必要に応じて配合され、常法により混合、製剤化される。

【0251】

基剤としては、流動パラフィン、白色ワセリン、サラシミツロウ、オクチルドデシルアルコール、パラフィン等が挙げられる。

【0252】

賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、ケイ酸カルシウム等が挙げられる。

【0253】

結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アメ粉、ヒプロメロース等が挙げられる。

【0254】

崩壊剤としては、デンプングリコール酸ナトリウム、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプン等が挙げられる。

【0255】

滑沢剤としては、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム等が挙げられる。

【0256】

コーティング剤としては、エチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、ヒプロメロース、白糖等が挙げられる。

【0257】

溶剤としては、水、プロピレングリコール、生理食塩液が挙げられる。

【0258】

溶解補助剤としては、ポリエチレングリコール、エタノール、 β -シクロデキストリン、マクロゴール400、ポリソルベート80等が挙げられる。

【0259】

懸濁化剤としては、カラギーナン、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が挙げられる。

【0260】

等張化剤としては、塩化ナトリウム、グリセリン、塩化カリウム等が挙げられる。

【0261】

pH調節剤及びpH緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム、塩酸、乳酸、リン酸、リン酸二水素ナトリウム等が挙げられる。

【0262】

無痛化剤としては、プロカイン塩酸塩、リドカイン等が挙げられる。

【0263】

防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、クレゾール、ベンザルコニウム塩化物等が挙げられる。

【0264】

抗酸化剤としては、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、天然ビタミンE等が挙げられる。

【0265】

着色剤としては、酸化チタン、三二酸化鉄、食用青色1号、銅クロロフィル等が挙げられる。

【0266】

10

20

30

40

50

矯味剤及び矯臭剤としてはアスパルテーム、サッカリン、スクラロース、1-メントール、ミントフレーバー等が挙げられる。

【0267】

安定化剤としては、ピロ亜硫酸ナトリウム、エドト酸ナトリウム、エリソルビン酸、酸化マグネシウム、ジブチルヒドロキシトルエン等が挙げられる。

【0268】

保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が挙げられる。

【0269】

貼付剤を調製する場合は、通常の支持体に前記軟膏、クリーム、ゲル、ペースト等を常法により塗布すればよい。

【0270】

支持体としては、綿、スフ、化学繊維からなる織布、不織布；又は軟質塩化ビニル、ポリエチレン、ポリウレタン等のフィルム或いは発泡体シートが適当である。

【0271】

上記の各投与単位形態中に配合されるべき一般式(A)で表わされる化合物又は他の抗腫瘍効果を有する化合物の量は、これを適用すべき患者の症状により、或いはその剤形等により異なる。本発明の化合物の量は、一定ではないが、一般に投与単位形態あたり、経口剤、注射剤、坐剤において $10 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 1000 \text{ mg} / \text{m}^2$ に相当する量とするのが望ましい。

【0272】

また、上記投与形態を有する薬剤の1日あたりの投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概には決定できないが、化合物として通常成人(体重50kg)1日あたり13.9~1500mg、好ましくは50~1000mgとすればよく、これを1日1回又は2~3回程度に分けて投与するのが好ましい。

【0273】

上記の各投与単位形態中に配合されるべき他の抗腫瘍効果を有する化合物の量は、用いられる抗腫瘍剤の種類、患者の症状、その剤形等に応じて、適宜設定される。また、上記投与形態を有する薬剤の1日あたりの投与量も同様に適宜設定される。

【0274】

また、一般式(A)で表わされる化合物と他の抗腫瘍効果を有する化合物とを、2つ以上の別々の組成物にする場合、本発明の増強作用を奏する範囲であれば、それら組成物の投与方法は特に制限されず、同時に投与したり、逐次的に又は間隔をあけて投与したりできる。それら組成物の投与順序も特に制限されず、一般式(A)で表わされる化合物を含有する抗腫瘍剤は、他の抗腫瘍効果を有する化合物を含有する抗腫瘍剤の前、同時、又は後に投与されてもよい。

【0275】

別の実施形態では、一般式(A)で表わされる化合物と、他の抗腫瘍効果を有する化合物とを組み合わせる抗腫瘍剤が提供される。

【0276】

本明細書で使用する用語「組み合わせ」及び「併用」とは、本発明の増強作用を奏する範囲において、一般式(A)で表わされる化合物と他の抗腫瘍効果を有する化合物とを、単一の組成物として又は2つの別々の組成物として同時に投与したり、2つの別々の組成物として逐次的に又は間隔をあけて投与したりできることを意味する。一般式(A)で表わされる化合物は、他の抗腫瘍効果を有する化合物の前、同時、又は後に使用又は投与されてもよい。

【0277】

別の実施形態では、他の抗腫瘍効果を有する化合物を含有する抗腫瘍剤の抗腫瘍効果を増強するための、一般式(A)で表わされる化合物又はその塩の使用が提供される。

【0278】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、他の抗腫瘍効果を有する化合物を含有する抗腫瘍剤の抗腫瘍効果増強剤の製造のための一般式(A)で表わされる化合物又はその塩の使用が提供される。

【0279】

別の実施形態では、他の抗腫瘍効果を有する化合物と組み合わせてなる抗腫瘍剤の製造のための、一般式(A)で表わされる化合物又はその塩の使用が提供される。

【0280】

別の実施形態では、一般式(A)で表わされる化合物又はその塩と、他の抗腫瘍効果を有する化合物とを含む腫瘍の予防及び/又は治療のための医薬組成物が提供される。

【0281】

別の実施形態では、一般式(A)で表わされる化合物又はその塩を、腫瘍の予防及び/又は治療に有効な量で患者に投与することからなる、他の抗腫瘍剤の抗腫瘍効果増強方法が提供される。

10

【0282】

別の実施形態では、一般式(A)で表わされる化合物又はその塩と、他の抗腫瘍効果を有する化合物とを組み合わせ、腫瘍の予防及び/又は治療に有効な量を患者に投与することからなる、腫瘍の予防及び/又は治療方法が提供される。

【0283】

別の実施形態では、腫瘍を予防及び/又は治療する際に同時に、逐次的に、又は間隔をあけて使用するための組み合わせ製剤としての、一般式(A)で表わされる化合物又はその塩と、他の抗腫瘍効果を有する化合物とを含む製品が提供される。

20

【実施例】

【0284】

以下、参考例、試験例及び実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【0285】

実施例で用いた各種試薬は、特に記載の無い限り市販品を使用した。

【0286】

シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、モリテックス社製プリフパック(登録商標)SI、バイオタージ社製KP-Sil(登録商標)Silicaプレパックドカラム、又はバイオタージ社製HP-Sil(登録商標)Silicaプレパックドカラムを用いた。

30

【0287】

塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにはモリテックス社製プリフパック(登録商標)NH又はバイオタージ社製KP-NH(登録商標)プレパックドカラムを用いた。

【0288】

分取用薄層クロマトグラフィーにはメルク社製KieselgelTM60F254, Art. 5744又は和光社NH2シリカゲル60F254プレートを用いた。

【0289】

NMRスペクトルは、AL400(400MHz;日本電子(JEOL))、Mercury400(400MHz;アジレント・テクノロジー)型スペクトロメータ、又はOMNMRプローブ(Protasis)を装備したInova400(400MHz;アジレント・テクノロジー)型スペクトロメータを使用し、重溶媒中にテトラメチルシランを含む場合は内部基準としてテトラメチルシランを用い、それ以外の場合には内部基準としてNMR溶媒を用いて測定し、全値をppmで示した。

40

【0290】

マイクロウェーブ反応は、CEM社製DiscoverSクラス又はBiotage社製Initiatorを用いて行った。

【0291】

また、LCMSスペクトルはWaters社製ACQUITY SQD(四重極型)を用いて下記条件にて測定した。

50

カラム：YMC社製 YMC - Triart C18, 2.0 X 50 mm, 1.9 μm
 MS検出：ESI positive
 UV検出：254 及び 210 nm
 カラム流速：0.5 mL/min
 移動相：水 / アセトニトリル (0.1% ぎ酸)

インジェクション量：1 μL

グラジエント (table 1)

Time (min)	Water (%)	Acetonitrile (%)
0	95	5
0.1	95	5
2.1	5	95
3.0	STOP	

10

また、逆相分取 HPLC 精製は Waters 社製分取システムを用いて下記条件にて実施した。

カラム：YMC社製 YMC - Actus Triart C18, 20 X 50 mm, 5 μm と YMC社製 YMC - Actus Triart C18, 20 X 10 mm, 5 μm を連結したものを使用した。

UV検出：254 nm

MS検出：ESI positive

カラム流速：25 mL/min

20

移動相：水 / アセトニトリル (0.1% ぎ酸)

インジェクション量：0.1 - 0.5 mL

<< 略号 >>

s : シングレット

d : ダブルレット

t : トリプレット

q : カルテット

m : マルチプレット

brs : ブロード シングレット

brm : ブロード マルチプレット

30

dd : ダブルダブルレット

dt : ダブルトリプレット

dq : ダブルカルテット

ddd : ダブルダブルダブルレット

DMSO - D₆ : 重ジメチルスルホキシド

CDCl₃ : 重クロロホルム

CD₃OD : 重メタノール

PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂: 1, 1 - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン - パラジウム (II) ジクロリド - ジクロロメタン錯体

n - ブチルリチウム : ノルマルブチルリチウム

40

参考例 1

4 - アミノ - 5 - [2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)エチニル] - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

(工程 1) [(3aR, 4R, 6R, 6aR) - 4 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 3a, 4, 6, 6a - テトラヒドロフラン[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 6 - イル]メタノールの合成

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン - 3, 4 - ジオール (15 g、34.8 mmol) を室温下アセトン (120 mL) 及び 2, 2 - ジメトキ

50

シプロパン (24.4 mL) に懸濁させた後、氷浴攪拌下、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (27.8 mL、6.3 eq) を内温が 10 以下を保つように滴下し加えた。得られた混合物を氷浴下で 75 分間攪拌後、5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (60 mL) を内温が 15 以下を保つようにゆっくり滴下し加えた。アセトン減圧留去後、クロロホルム及び水を加えて 5 分程度攪拌した。反応溶液をセライト濾過して生じる不溶物を除いた後、水層を分離し、クロロホルムで二回抽出した。すべての有機層をあわせて水、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。残渣の茶色油状物をヘキサン (50 mL) に懸濁させ、2 時間攪拌後、生じる固体をろ取り、乾燥することで表題化合物 (10.7 g、71%) を薄茶色固体として得た。

【 0292 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.23 (1H, s), 7.12 (1H, s), 6.40 (1H, d, $J = 11.5 \text{ Hz}$), 5.76 - 5.74 (2H, br s), 5.69 (1H, d, $J = 5.1 \text{ Hz}$), 5.24 - 5.22 (1H, m), 5.10 - 5.08 (1H, m), 4.49 (1H, s), 3.97 - 3.94 (1H, m), 3.78 (1H, t, $J = 11.5 \text{ Hz}$), 1.63 (3H, s), 1.36 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 433 [M+H]⁺

(工程 2) 7 - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (アミノメチル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) - 5 - ヨード - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミンの合成

[(3aR, 4R, 6R, 6aR) - 4 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 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 (3.2 g、7.4 mmol) 及びフタルイミド (2.18 g、14.8 mmol) をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解後、氷冷攪拌下トリフェニルホスフィン (2.9 g、11.1 mmol) を加えた。トリフェニルホスフィンが溶解した後、氷冷攪拌下アゾジカルボン酸ジイソプロピル (2.2 mL、11.1 mmol) を滴下し加えた。反応溶液を氷冷下 1.5 h 攪拌後、反応溶液を減圧留去し、残渣に対しエタノール (30 mL)、水 (9 mL) 及びヒドラジン 1 水和物 (1.2 mL、24.7 mmol) を室温下加えた。反応溶液を終夜還流下攪拌した後、反応溶液を減圧留去した。残渣を酢酸エチルと飽和重曹水で分層し、水層を分離後酢酸エチルで抽出した。すべての有機層をあわせてのち、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去後、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : メタノール / クロロホルム) により精製し、表題化合物 (3.23 g、定量的) を黄色固体として得た。

【 0293 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.28 (1H, s), 7.19 (1H, s), 6.13 (1H, d, $J = 3.2 \text{ Hz}$), 5.65 - 5.63 (2H, br s), 5.23 (1H, dd, $J = 6.7, 3.2 \text{ Hz}$), 4.93 (1H, dd, $J = 6.7, 4.0 \text{ Hz}$), 4.18 - 4.14 (1H, m), 3.04 (1H, dd, $J = 13.4, 4.3 \text{ Hz}$), 2.93 (1H, dd, $J = 13.4, 5.9 \text{ Hz}$), 1.61 (3H, s), 1.37 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 432 [M+H]⁺

(工程 3) tert - ブチル - N - (((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) メチル) スルファモイルカルバメートの合成

7 - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (アミノメチル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) - 5 - ヨード - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (3.23 g) をクロロホルム (40 mL) に溶解後、室温下、1 - アザ - 4 - アゾニアビシクロ [2.2.2] オクタン - 4 - イルスルホニル (tert - ブトキシカルボニル) アザニド : 1, 4 - ジアザビシクロ [

10

20

30

40

50

2.2.2] オクタン1塩酸塩(文献: *Organic Letters*, 2012, 10, 2626-2629)(6.2g、14.1mmol)を加えた。反応溶液を室温下2時間攪拌後、沈殿物をろ別し、クロロホルムで洗浄した。濾液を濃縮後、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(展開溶媒: クロロホルム/メタノール)、表題化合物(4.0g、88%)を乳白色固体として得た。

【0294】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 9.27-9.25 (1H, brs), 8.50 (1H, s), 7.08 (1H, s), 6.04-6.02 (2H, brs), 5.65 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$), 5.28 (1H, dd, $J=6.3, 4.7\text{ Hz}$), 5.07 (1H, dd, $J=6.3, 2.2\text{ Hz}$), 4.50 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 3.63-3.49 (2H, m), 1.61 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.35 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 611 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

10

(工程4) 参考例化合物1の合成

tert-ブチル-N-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル)メチル)スルファモイルカルバメート(20mg、0.033mmol)、2-エチニル-1,3-ジフルオロベンゼン(9.0mg、0.066mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(3mg、0.0043mmol)、ヨウ化銅(1mg、0.0053mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン(0.011mL、0.066mmol)をテトラヒドロフラン(0.20mL)に懸濁させた。反応溶液を70℃にて2時間攪拌した後、室温下トリフルオロ酢酸/水=4/1の混合溶液(0.60mL)を添加し、室温にて終夜攪拌した。溶媒を留去後、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: メタノール/クロロホルム)により精製し、表題化合物(14mg、91%)を黄色粉末として得た。

20

【0295】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.25 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.45-7.37 (1H, m), 7.10-7.04 (2H, m), 5.86 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.86-4.81 (1H, m), 4.31-4.29 (1H, m), 4.27-4.25 (1H, m), 3.40-3.35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 481 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

30

(工程5) 4-アミノ-5-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)エチニル]-7-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン塩酸塩の合成

tert-ブチル-N-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(4-アミノ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキソール-4-イル)メチル)スルファモイルカルバメート(8.05g、12.9mmol)をアセトニトリル(120mL)に溶解させ、室温下濃塩酸(10.8mL、129mmol)を添加した。室温で6時間攪拌後アセトニトリル(80mL)を添加し、室温にて終夜攪拌した。沈殿物をろ取りアセトニトリル(80mL)で洗浄し乾燥させることにより、表題化合物塩酸塩(5.93g、88%)を白色固体として得た。

40

【0296】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 8.42 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.55 (1H, tt, $J=8.1, 7.7\text{ Hz}$), 7.28 (2H, dd, $J=8.4, 8.1\text{ Hz}$), 7.02 (1H, brs), 6.61 (1H, brs), 6.03 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 4.48 (1H, dd, $J=6.6, 5.1\text{ Hz}$), 4.12-4.10 (1H, m), 4.06-4.03 (1H, m), 3.22 (1H, dd, $J=13.9, 5.5\text{ Hz}$), 3.12 (1H, dd, $J=13.2, 5.5\text{ Hz}$). L

50

CMS (ESI) m/z 481 [M+H]⁺。

【0297】

参考例 2

4 - [4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル] - 2 - (o - トリル)チアゾール

tert - ブチル N - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフラン[3, 4 - d][1, 3]ジオキサール - 4 - イル)メチル)スルファモイルカルバメート (300 mg、0.491 mmol)、1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン - パラジウム (II) ジクロリド - ジクロロメタン錯体 (40.1 mg、0.049 mmol)、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - (o - トリル)チアゾール (295 mg、0.982 mmol) を、2M 炭酸ナトリウム水溶液 (1.23 mL) 及びジメトキシエタン (5 mL) に懸濁させ、70 で17時間攪拌させた。反応溶液を酢酸エチルと水に分層させ、有機層を水で洗浄後濃縮した。残渣をアセトニトリル (1 mL)、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) 及び水 (0.1 mL) に溶解させ室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: メタノール/クロロホルム) にて精製することで、目的物 (110 mg、43%) を黄白色固体として得た。

【0298】

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 8.10 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.46 - 7.35 (3H, m), 6.60 (2H, s), 5.97 (1H, d, J = 6.6 Hz), 5.40 (1H, d, J = 6.6 Hz), 5.20 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.60 (1H, dt, J = 6.6, 5.5 Hz), 4.14 - 4.11 (1H, m), 4.08 - 4.04 (1H, m), 2.53 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 518 [M+H]⁺。

【0299】

参考例 3

4 - アミノ - 5 - [2 - (4 - ベンジルオキシフェニル)エチニル] - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 1 - (ベンジルオキシ) - 4 - エチニルベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0300】

¹H - NMR (CDCl₃) : 8.29 (1H, s), 7.44 - 7.27 (8H, m), 6.96 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.69 (1H, d, J = 6.8 Hz), 5.10 (2H, s), 4.87 - 4.84 (1H, m), 4.36 - 4.33 (2H, m), 3.46 - 3.40 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 551 [M+H]⁺。

【0301】

参考例 4

4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - [5 - (2 - ピリジル) - 2 - チエニル]エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 2 - (5 - エチニルチオフェン - 2 - イル)ピリジンをを用いることにより、表題化合物を得た。

【0302】

¹H - NMR (CD₃OD) : 8.49 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.25 (

10

20

30

40

50

^1H , s), 7.84 - 7.82 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J = 4.1\text{ Hz}$), 7.35 (1H, d, $J = 4.1\text{ Hz}$), 7.30 - 7.27 (1H, m), 5.87 (1H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 4.87 - 4.84 (1H, m), 4.32 - 4.30 (1H, m), 4.28 - 4.25 (1H, m), 3.39 - 3.30 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 528 [M+H]⁺.

【0303】

参考例 5

4 - [4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル] - 2 - (2 - メトキシフェニル)チアゾール

参考例 2 に準じ、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - (o - トリル)チアゾールの代わりに 2 - (2 - メトキシフェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)チアゾールを用いることにより、表題化合物を得た。

【0304】

^1H - NMR (CD₃OD) : 8.20 (1H, s), 8.17 (1H, dd, $J = 7.7, 1.8\text{ Hz}$), 7.88 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.49 (1H, dt, $J = 1.1, 8.8\text{ Hz}$), 7.24 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.15 (1H, t, $J = 7.7\text{ Hz}$), 5.98 (1H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$), 4.84 - 4.80 (1H, m), 4.36 (1H, dd, $J = 5.5, 2.9\text{ Hz}$), 4.29 - 4.26 (1H, m), 4.08 (3H, s), 3.47 - 3.37 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 534 [M+H]⁺.

【0305】

参考例 6

4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (1 - ナフチル)エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 1 - エチニルナフタレンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0306】

^1H - NMR (CD₃OD) : 8.36 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 8.26 (1H, s), 7.93 - 7.90 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J = 7.6\text{ Hz}$), 7.73 (1H, s), 7.64 - 7.47 (3H, m), 5.90 (1H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 4.87 - 4.84 (1H, m), 4.34 - 4.32 (1H, m), 4.30 - 4.25 (1H, m), 3.39 - 3.30 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 495 [M+H]⁺.

【0307】

参考例 7

4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - (3 - フェニルプロプ - 1 - イニル)ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりにプロプ - 2 - イン - 1 - イルベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0308】

^1H - NMR (CD₃OD) : 8.18 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.40 (2H, d, $J = 7.6\text{ Hz}$), 7.33 (2H, dd, $J = 7.6, 7.3\text{ Hz}$), 7.24 (1H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$), 5.80 (1H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 4.87 - 4.80 (1H, m), 4.30 - 4.25 (1H, m), 4.24 - 4.20 (1H, m), 3.88 (2H, s), 3.39 - 3.30 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 459 [M+H]⁺.

【0309】

参考例 8

4 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] エチニル] キノリン

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1 , 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 4 - エチニルキノリンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0310】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8 . 8 3 (1 H , d , J = 4 . 4 \text{ Hz }) , 8 . 4 0 (1 H , d , J = 9 . 5 \text{ Hz }) , 8 . 2 8 (1 H , s) , 8 . 0 6 (1 H , d , J = 8 . 0 \text{ Hz }) , 7 . 9 1 (1 H , s) , 7 . 8 4 (1 H , dd , J = 8 . 8 , 8 . 0 \text{ Hz }) , 7 . 7 6 - 7 . 7 3 (2 H , m) , 5 . 9 3 (1 H , d , J = 6 . 6 \text{ Hz }) , 4 . 8 7 - 4 . 8 0 (1 H , m) , 4 . 3 5 - 4 . 3 0 (1 H , m) , 4 . 2 9 - 4 . 2 6 (1 H , m) , 3 . 4 0 - 3 . 3 0 (2 H , m) . \text{LCMS} (\text{ESI}) m/z 496 [M + H] ^+ .

10

【0311】

参考例 9

4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - [4 - (フェノキシメチル) フェニル] エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1 , 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 1 - エチニル - 4 - (フェノキシメチル) ベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

20

【0312】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8 . 2 5 (1 H , s) , 7 . 6 1 (1 H , s) , 7 . 5 7 (2 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz }) , 7 . 4 9 (2 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz }) , 7 . 2 8 (2 H , dd , J = 8 . 0 , 7 . 8 \text{ Hz }) , 7 . 0 0 (2 H , d , J = 7 . 8 \text{ Hz }) , 6 . 9 4 (1 H , t , J = 8 . 0 \text{ Hz }) , 5 . 8 6 (1 H , d , J = 6 . 8 \text{ Hz }) , 5 . 1 2 (2 H , s) , 4 . 8 5 - 4 . 7 5 (1 H , m) , 4 . 3 5 - 4 . 3 0 (1 H , m) , 4 . 2 8 - 4 . 2 5 (1 H , m) , 3 . 4 0 - 3 . 3 0 (2 H , m) . \text{LCMS} (\text{ESI}) m/z 551 [M + H] ^+ .

30

【0313】

参考例 10

4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (1 - フェニルシクロプロピル) エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1 , 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに (1 - エチニルシクロプロピル) ベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0314】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8 . 2 1 (1 H , s) , 7 . 4 6 (1 H , s) , 7 . 4 3 - 7 . 4 0 (2 H , m) , 7 . 3 2 (2 H , d , J = 8 . 0 \text{ Hz }) , 7 . 2 3 - 7 . 1 9 (1 H , m) , 5 . 8 2 (1 H , d , J = 6 . 8 \text{ Hz }) , 4 . 8 2 - 4 . 7 9 (1 H , m) , 4 . 3 0 - 4 . 2 8 (1 H , m) , 4 . 2 5 - 4 . 2 1 (1 H , m) , 3 . 3 7 - 3 . 3 4 (2 H , m) , 1 . 5 4 - 1 . 5 0 (2 H , m) , 1 . 4 0 - 1 . 3 7 (2 H , m) . \text{LCMS} (\text{ESI}) m/z 485 [M + H] ^+ .

40

【0315】

参考例 11

1 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] エチニル] イソキノリン

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1 , 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 1 - エチニルイソキノリンを用いることにより、表題化合物を得た。

50

【0316】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) : 8.56 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 8.45 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 8.23 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.88 - 7.78 (2H, m), 7.38 - 7.34 (1H, brs), 6.64 (2H, s), 5.99 (1H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 5.48 - 5.46 (1H, brs), 5.29 - 5.25 (1H, brs), 4.63 - 4.59 (1H, m), 4.15 - 4.11 (1H, m), 4.10 - 4.06 (1H, m), 3.25 - 3.21 (1H, m), 3.18 - 3.12 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 496 [M+H]⁺.

【0317】

参考例12

4 - [4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 5 - イル] - 2 - フェニル - オキサゾール

参考例2に準じ、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - (o-トリル)チアゾールの代わりに2 - フェニル - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)オキサゾールを用いることにより、表題化合物を得た。

【0318】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.28 (1H, s), 8.07 - 8.00 (2H, m), 7.93 (1H, s), 7.51 - 7.49 (3H, m), 7.48 (1H, s), 6.05 (1H, d, $J = 6.3\text{ Hz}$), 4.77 - 4.71 (2H, m), 4.33 (1H, dd, $J = 5.4, 3.2\text{ Hz}$), 4.26 - 4.22 (1H, m), 3.45 - 3.35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 488 [M+H]⁺.

【0319】

参考例13

5 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 5 - イル]エチニル]キノリン参考例1、工程4に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに5 - エチニルキノリンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0320】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.91 (1H, dd, $J = 4.4, 1.7\text{ Hz}$), 8.84 - 8.78 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.89 (1H, dd, $J = 7.9, 1.1\text{ Hz}$), 7.81 (1H, s), 7.80 - 7.76 (1H, m), 7.67 (1H, dd, $J = 8.5, 4.4\text{ Hz}$), 5.92 (1H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 4.87 - 4.82 (1H, m), 4.35 - 4.33 (1H, m), 4.29 - 4.26 (1H, m), 3.45 - 3.36 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 496 [M+H]⁺.

【0321】

参考例14

4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - [2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]エチニル]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン

参考例1、工程4に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに1 - エチニル - 2 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0322】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.26 (1H, s), 7.68 - 7.62 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.50 - 7.46 (1H, m), 7.42 - 7.38 (

10

20

30

40

50

2 H, m), 5.86 (1 H, d, J = 7.1 Hz), 4.86 - 4.81 (1 H, m), 4.31 - 4.29 (1 H, m), 4.27 - 4.25 (1 H, m), 3.40 - 3.35 (2 H, m). LCMS (ESI) m/z 529 [M + H]⁺.

【0323】

参考例 15

4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - メトキシ - 1 - ナフチル)エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 1 - エチニル - 2 - メトキシナフタレンを用いることにより、表題化合物を得た。

10

【0324】

¹H - NMR (CD₃OD) : 8.23 (1 H, s), 7.89 - 7.80 (2 H, m), 7.66 - 7.57 (1 H, m), 7.64 (1 H, s), 7.58 - 7.54 (1 H, m), 7.42 - 7.36 (2 H, m), 5.90 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 4.83 - 4.81 (1 H, m), 4.37 - 4.33 (1 H, m), 4.27 - 4.25 (1 H, m), 4.06 (3 H, s), 3.40 - 3.35 (2 H, m). LCMS (ESI) m/z 525 [M + H]⁺.

【0325】

参考例 16

4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2, 6 - ジメトキシフェニル)エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 2 - エチニル - 1, 3 - ジメトキシベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

20

【0326】

¹H - NMR (CD₃OD) : 8.22 (1 H, s), 7.50 (1 H, s), 7.28 (1 H, t, J = 8.5 Hz), 6.69 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 5.86 (1 H, d, J = 6.8 Hz), 4.83 - 4.81 (1 H, m), 4.32 - 4.30 (1 H, m), 4.27 - 4.25 (1 H, m), 3.91 (6 H, s), 3.40 - 3.35 (2 H, m). LCMS (ESI) m/z 505 [M + H]⁺.

30

【0327】

参考例 17

8 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]エチニル]キノリン

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 8 - エチニルキノリンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0328】

¹H - NMR (CD₃OD) : 8.99 (1 H, dd, 4.1, 1.7 Hz), 8.33 (1 H, dd, 8.5, 1.7 Hz), 8.22 (1 H, s), 7.91 (1 H, s), 7.90 - 7.82 (2 H, m), 7.58 - 7.52 (2 H, m), 5.86 (1 H, d, J = 6.8 Hz), 4.87 - 4.85 (1 H, m), 4.32 - 4.30 (1 H, m), 4.27 - 4.25 (1 H, m), 3.40 - 3.35 (2 H, m). LCMS (ESI) m/z 496 [M + H]⁺.

40

【0329】

参考例 18

4 - アミノ - 5 - [2 - [2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]エチニル] - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 1 -

50

(ジフルオロメトキシ) - 2 - エチニルベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0330】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.24 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J = 7.8$, 1.7 Hz), 7.43 - 7.39 (1H, m), 7.28 - 7.23 (2H, m), 7.01 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.86 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.87 - 4.85 (1H, m), 4.32 - 4.30 (1H, m), 4.27 - 4.25 (1H, m), 3.40 - 3.35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 511 [M+H]⁺.

【0331】

参考例 19

4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (1H - ピラゾロ[4, 3 - b]ピリジン - 5 - イル)エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン
参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 5 - エチニル - 1H - ピラゾロ[4, 3 - b]ピリジンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0332】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.25 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.89 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.87 - 4.85 (1H, m), 4.34 - 4.30 (1H, m), 4.27 - 4.25 (1H, m), 3.40 - 3.35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 486 [M+H]⁺.

【0333】

参考例 20

4 - アミノ - 5 - [2 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェニル)エチニル] - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン
参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 4 - エチニル - 3 - フルオロアニリンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0334】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.22 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.21 - 7.17 (1H, m), 6.46 - 6.41 (2H, m), 5.84 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.87 - 4.85 (1H, m), 4.32 - 4.28 (1H, m), 4.27 - 4.24 (1H, m), 3.40 - 3.35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 478 [M+H]⁺.

【0335】

参考例 21

4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - (2 - インダン - 1 - イルエチニル)ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン
参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 1 - エチニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0336】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.19 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.42 - 7.38 (1H, m), 7.26 - 7.18 (3H, m), 5.81 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 4.84 - 4.79 (1H, m), 4.30 - 4.18 (3H, m), 3.40 - 3.35 (2H, m), 3.04 - 2.91 (2H, m), 2.62 - 2.54 (1H, m), 2.19 - 2.11 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 485 [M+H]⁺.

10

20

30

40

50

【0337】

参考例 2 2

4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - メチルスルホニルフェニル) エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1 , 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 1 - エチニル - 2 - (メチルスルホニル) ベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0338】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8 . 2 4 (1 H , s) , 8 . 0 7 (1 H , d d , J = 7 . 7 , 1 . 3 \text{ Hz }) , 7 . 7 9 (1 H , d d , J = 7 . 7 , 1 . 3 \text{ Hz }) , 7 . 7 7 (1 H , s) , 7 . 7 5 - 7 . 7 0 (1 H , m) , 7 . 6 2 - 7 . 5 7 (1 H , m) , 5 . 8 9 (1 H , d , J = 6 . 8 \text{ Hz }) , 4 . 8 5 - 4 . 8 1 (1 H , m) , 4 . 3 3 - 4 . 2 9 (1 H , m) , 4 . 2 8 - 4 . 2 4 (1 H , m) , 3 . 4 0 - 3 . 3 5 (2 H , m) , 3 . 3 0 (3 H , s) . \text{LCMS} (\text{ESI}) m / z 5 2 3 [\text{M} + \text{H}] ^ + .

10

【0339】

参考例 2 3

4 - [4 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] エチニル] - 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル] モルホリン

20

(工程 1) 4 - (4 - エチニル - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) モルホリンの合成

2 - エチニル - 1 , 3 , 5 - トリフルオロベンゼン (5 2 m g 、 0 . 3 3 m m o l) 、炭酸セシウム (1 6 3 m g 、 0 . 5 0 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 5 0 m L) に溶解した。室温にてモルホリン (0 . 0 4 4 m L 、 0 . 5 0 m m o l) を加え、8 0 で終夜攪拌した。室温まで空冷したのち、酢酸エチル (2 . 0 m L) 、飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 . 0 m L) を順次加え水層と有機層に分層した後、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : 酢酸エチル / ヘキサン) にて精製することで、4 - (4 - エチニル - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) モルホリン (4 0 m g 、 5 4 %) を白色固体として得た。

30

【0340】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6 . 3 7 (2 H , d , J = 1 0 . 7 \text{ Hz }) , 3 . 8 3 (4 H , d d , J = 5 . 7 , 4 . 2 \text{ Hz }) , 3 . 4 0 (1 H , s) , 3 . 1 9 (4 H , d d , J = 5 . 7 , 4 . 2 \text{ Hz }) . \text{LCMS} (\text{ESI}) m / z 2 2 4 [\text{M} + \text{H}] ^ +

(工程 2) 参考例化合物 2 3 の合成

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1 , 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 4 - (4 - エチニル - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) モルホリンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0341】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8 . 2 3 (1 H , s) , 7 . 5 6 (1 H , s) , 6 . 6 3 (2 H , d , J = 1 1 . 5 \text{ Hz }) , 5 . 8 5 (1 H , d , J = 7 . 1 \text{ Hz }) , 4 . 8 5 - 4 . 7 9 (1 H , m) , 4 . 3 0 (1 H , d d , J = 5 . 6 , 2 . 4 \text{ Hz }) , 4 . 2 7 - 4 . 2 3 (1 H , m) , 3 . 8 0 (4 H , t , J = 4 . 9 \text{ Hz }) , 3 . 4 2 - 3 . 3 2 (2 H , m) , 3 . 2 7 - 3 . 2 2 (4 H , m) . \text{LCMS} (\text{ESI}) m / z 5 6 6 [\text{M} + \text{H}] ^ + .

40

【0342】

参考例 2 4

4 - アミノ - 5 - [2 - (4 - アミノ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) エチニル] - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

50

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 4 - エチニル - 3, 5 - ジフルオロアニリンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0343】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.23 (1H, s), 7.52 (1H, s), 6.26 (2H, d, $J = 10.2\text{ Hz}$), 5.85 (1H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 4.85 - 4.81 (1H, m), 4.33 - 4.29 (1H, m), 4.26 - 4.23 (1H, m), 3.40 - 3.34 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 496 [M+H]⁺.

【0344】

参考例 25

4 - アミノ - 5 - [2 - [2, 6 - ジフルオロ - 4 - (メチルアミノ)フェニル]エチニル] - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン (工程 1) 4 - エチニル - 3, 5 - ジフルオロ - N - メチルアニリンの合成

参考例 23、工程 1 に準じ、モルホリンの代わりにメチルアミンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0345】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6.11 (2H, d, $J = 10.6\text{ Hz}$), 4.22 - 4.14 (1H, br m), 3.39 (1H, s), 2.84 (3H, s). LRMS (ESI) m/z 168 [M+H]⁺

(工程 2) 参考例化合物 25 の合成

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 4 - エチニル - 3, 5 - ジフルオロ - N - メチルアニリンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0346】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.24 (1H, s), 8.18 (1H, br s), 8.03 (1H, dd, $J = 7.7, 1.1\text{ Hz}$), 7.53 (1H, s), 7.48 (1H, t, $J = 7.7\text{ Hz}$), 6.22 (2H, d, $J = 11.0\text{ Hz}$), 5.86 (1H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 4.86 - 4.81 (1H, m), 4.32 (1H, dd, $J = 5.5, 2.2\text{ Hz}$), 4.27 - 4.25 (1H, m), 3.43 - 3.34 (2H, m), 2.79 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 510 [M+H]⁺.

【0347】

参考例 26

4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - [4 - (エチルアミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - フェニル]エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

(工程 1) N - エチル - 4 - エチニル - 3, 5 - ジフルオロアニリンの合成

参考例 23、工程 1 に準じ、モルホリンの代わりにエチルアミンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0348】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6.10 (2H, d, $J = 10.3\text{ Hz}$), 4.07 - 4.00 (1H, br m), 3.38 (1H, s), 3.18 - 3.11 (2H, m), 1.27 (5H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$). LRMS (ESI) m/z 182 [M+H]⁺

(工程 2) 参考例化合物 26 の合成

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに N - エチル - 4 - エチニル - 3, 5 - ジフルオロアニリンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0349】

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.24 (1H, s), 8.07 - 8.00 (1H, m), 7.59 - 7.45 (1H, m), 7.57 (1H, s), 6.23 (2H, d, $J = 11.0\text{ Hz}$), 5.89 (1H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 4.80 (1H, dd, $J = 7.0, 5.5\text{ Hz}$), 4.32 (1H, dd, $J = 5.5, 2.6\text{ Hz}$), 4.26 (1H, ddd, $J = 4.0, 3.7, 2.6\text{ Hz}$), 3.41 (1H, dd, $J = 13.2, 3.7\text{ Hz}$), 3.36 (1H, dd, $J = 13.2, 4.0\text{ Hz}$), 3.13 (2H, q, $J = 7.3\text{ Hz}$), 1.25 (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$). LCMS (ESI) m/z 524 [M+H]⁺

参考例 27

4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - [3 - (イソプロピルアミノ)フェニル]エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

10

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 3 - エチニル - N - イソプロピルアニリンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0350】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.24 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.11 (1H, t, $J = 8.3\text{ Hz}$), 6.79 - 6.76 (2H, m), 6.67 - 6.65 (1H, m), 5.86 (1H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 4.84 - 4.79 (1H, m), 4.31 (1H, dd, $J = 5.6, 2.4\text{ Hz}$), 4.25 (1H, q, $J = 3.2\text{ Hz}$), 3.67 - 3.54 (1H, m), 3.39 - 3.35 (2H, m), 1.20 (6H, d, $J = 6.3\text{ Hz}$). LCMS (ESI) m/z 502 [M+H]⁺.

20

【0351】

参考例 28

4 - アミノ - 5 - [2 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - フェニル)エチニル] - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 3 - エチニル - 4 - フルオロアニリンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0352】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) : 8.18 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.38 - 7.33 (1H, m), 6.99 (1H, t, $J = 9.3\text{ Hz}$), 6.70 (1H, dd, $J = 6.1, 2.9\text{ Hz}$), 6.62 - 6.56 (3H, m), 5.92 (1H, d, $J = 7.1\text{ Hz}$), 5.40 (1H, d, $J = 6.3\text{ Hz}$), 5.23 (1H, d, $J = 4.4\text{ Hz}$), 5.16 (2H, s), 4.57 (1H, dd, $J = 12.1, 6.7\text{ Hz}$), 4.12 - 4.08 (1H, m), 4.07 - 4.03 (1H, m), 3.24 - 3.08 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 478 [M+H]⁺.

30

【0353】

参考例 29

4 - アミノ - 5 - [2 - [2, 6 - ジフルオロ - 4 - [(3R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル]フェニル]エチニル] - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

40

(工程 1) (3R) - 1 - (4 - エチニル - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロピロリジンの合成

参考例 23、工程 1 に準じ、モルホリンの代わりに (R) - 3 - フルオロピロリジンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0354】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6.07 (2H, d, $J = 10.3\text{ Hz}$), 5.38 (1H, d, $J = 52.8\text{ Hz}$), 3.59 - 3.38 (5H, m), 2.47 - 2.36 (1H, m), 2.27 - 2.06 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 226 [

50

M + H]⁺

(工程2) 参考例化合物29の合成

参考例1、工程4に準じ、2-エチニル-1,3-ジフルオロベンゼンの代わりに(3R)-1-(4-エチニル-3,5-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0355】

¹H-NMR(DMSO-D₆) : 8.16(1H, s), 7.84(1H, s), 7.35-7.30(1H, m), 6.58(2H, s), 6.42(2H, d, J=11.2 Hz), 5.91(1H, d, J=7.1 Hz), 5.45(1H, d, J=52.7 Hz), 5.37(1H, d, J=6.3 Hz), 5.20(1H, d, J=4.4 Hz), 4.56(1H, dd, J=12.1, 6.7 Hz), 4.11-4.07(1H, m), 4.06-4.01(1H, m), 3.61-3.45(3H, m), 3.41-3.33(1H, m), 3.24-3.16(1H, m), 3.14-3.06(1H, m), 2.30-2.10(2H, m). LCMS(ESI)m/z 568 [M+H]⁺.

10

【0356】

参考例30

4-アミノ-5-[2-[2,6-ジフルオロ-4-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]フェニル]エチニル]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン

20

(工程1)(3R)-1-(4-エチニル-3,5-ジフルオロフェニル)-ピロリジン-3-オール

の合成
参考例23、工程1に準じ、モルホリンの代わりに(R)-ピロリジン-3-オールを用いることにより、表題化合物を得た。

【0357】

¹H-NMR(CDCl₃) : 6.02(2H, d, J=10.5 Hz), 4.63-4.60(1H, m), 3.50-3.43(2H, m), 3.40-3.38(1H, m), 3.33(1H, dt, J=3.3, 9.0 Hz), 3.22(1H, d, J=10.7 Hz), 2.22-2.11(1H, m), 2.11-2.06(1H, m). LCMS(ESI)m/z 224 [M+H]⁺.

30

(工程2) 参考例化合物30の合成

参考例1、工程4に準じ、2-エチニル-1,3-ジフルオロベンゼンの代わりに(3R)-1-(4-エチニル-3,5-ジフルオロフェニル)-ピロリジン-3-オールを用いることにより、表題化合物を得た。

【0358】

¹H-NMR(DMSO-D₆) : 8.17(1H, s), 7.85(1H, s), 7.36(1H, dd, J=7.7, 4.8 Hz), 6.60(2H, s), 6.35(2H, d, J=11.0 Hz), 5.91(1H, d, J=7.0 Hz), 5.39(1H, d, J=6.2 Hz), 5.23(1H, d, J=4.4 Hz), 5.06(1H, d, J=3.7 Hz), 4.60-4.55(1H, m), 4.42-4.37(1H, m), 4.11-4.07(1H, m), 4.06-4.02(1H, m), 3.45-3.37(2H, m), 3.24-3.18(1H, m), 3.16-3.09(2H, m), 2.07-1.99(1H, m), 1.94-1.86(1H, m). LCMS(ESI)m/z 566.3 [M+H]⁺.

40

【0359】

参考例31

4-アミノ-5-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)プロブ-1-イニル]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン

50

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 1, 3 - ジフルオロ - 2 - (プロブ - 2 - イン - 1 - イル) ベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0360】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.20 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.36 - 7.30 (1H, m), 7.04 - 6.99 (2H, m), 5.79 (1H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 4.80 - 4.69 (1H, m), 4.28 - 4.25 (1H, m), 4.22 - 4.20 (1H, m), 3.88 (2H, s), 3.39 - 3.32 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 495 [M+H].

【0361】

参考例 32

4 - アミノ - 5 - [2 - [2, 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) フェニル] エチニル] - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン

参考例 23、工程 1 に準じ、モルホリンの代わりに 2 - アミノエタノールを用いて得られた 2 - ((4 - エチニル - 3, 5 - ジフルオロフェニル) アミノ) エタノールを、参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに用いることにより、表題化合物を得た。

【0362】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) : 8.20 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.03 (2H, t, $J = 9.5\text{ Hz}$), 6.61 (2H, br s), 5.93 (1H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$), 5.47 - 5.36 (1H, m), 5.34 - 5.18 (1H, m), 4.60 (1H, t, $J = 10.0\text{ Hz}$), 4.13 - 4.08 (1H, m), 4.08 - 4.04 (1H, m), 3.26 - 3.19 (1H, m), 3.16 - 3.08 (1H, m), 2.55 (2H, s). LCMS (ESI) m/z 540.3 [M+H]⁺.

【0363】

参考例 33

4 - アミノ - 5 - [2 - [2, 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル] エチニル] - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン

(工程 1) 1 - (4 - エチニル - 3, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 2 - オンの合成

参考例 23、工程 1 に準じ、モルホリンの代わりにピロリジン - 2 - オンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0364】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.35 (2H, d, $J = 10.0\text{ Hz}$), 3.82 (2H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 3.47 (1H, s), 2.65 (2H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$), 2.23 - 2.15 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 222 [M+H]⁺.

(工程 2) 参考例化合物 33 の合成

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに (1 - (4 - エチニル - 3, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 2 - オン) を用いることにより、表題化合物を得た。

【0365】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) : 8.18 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.64 (2H, d, $J = 10.5\text{ Hz}$), 7.33 - 7.30 (1H, br s), 6.58 (2H, s), 5.92 (1H, d, $J = 7.3\text{ Hz}$), 5.38 (1H, d, $J =$

10

20

30

40

50

6.8 Hz), 5.21 (1H, d, J = 4.1 Hz), 4.60 - 4.54 (1H, m), 4.08 - 4.07 (1H, m), 4.05 - 4.02 (1H, m), 3.84 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.27 - 3.18 (1H, m), 3.15 - 3.08 (1H, m), 2.56 (2H, t, J = 8.2 Hz), 2.10 - 2.02 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 564 [M+H].

【0366】

参考例34

4 - [4 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]エチニル] - 3 - エトキシ - 5 - フルオロ - フェニル]モルホリン

10

(工程1) 4 - (3 - エトキシ - 4 - エチニル - 5 - フルオロフェニル)モルホリンの合成

4 - (4 - エチニル - 3, 5 - ジフルオロフェニル)モルホリン(100 mg、0.448 mmol)をエタノール(3 mL)に溶解した。ナトリウムエトキシド(21 wt%エタノール溶液、0.168 mL、0.448 mmol)を加え、封かん容器内160で0.5時間攪拌した。室温まで空冷したのち、酢酸エチル(5.0 mL)、飽和塩化アンモニウム水(2.0 mL)を順次加え水層と有機層に分層した後、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、4 - (3 - エトキシ - 4 - エチニル - 5 - フルオロフェニル)モルホリン(60 mg、54%)を緑色固体として得た。

20

【0367】

¹H-NMR(CDC1₃) : 6.20 (1H, dd, J = 12.1, 2.2 Hz), 6.13 (1H, s), 4.12 - 4.07 (2H, m), 3.85 - 3.82 (4H, m), 3.41 (1H, s), 3.20 - 3.15 (4H, m), 1.46 (3H, t, J = 7.1 Hz). LCMS (ESI) m/z 250 [M+H]⁺

(工程2)参考例化合物34の合成

参考例1に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに4 - (3 - エトキシ - 4 - エチニル - 5 - フルオロフェニル)モルホリンを用いることにより、表題化合物を得た。

30

【0368】

¹H-NMR(DMSO-D₆) : 8.17 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.41 - 7.36 (1H, m), 6.60 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 13.6 Hz), 6.42 (1H, s), 5.90 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.37 (1H, d, J = 6.6 Hz), 5.21 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.60 - 4.55 (1H, m), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.12 - 4.07 (1H, m), 4.06 - 4.02 (1H, m), 3.74 - 3.69 (4H, m), 3.27 - 3.05 (6H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz). LCMS (ESI) m/z 592 [M+H]⁺.

40

【0369】

参考例35

4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - エトキシ - 4, 6 - ジフルオロ - フェニル)エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

(工程1) 1 - エトキシ - 2 - エチニル - 3, 5 - ジフルオロベンゼンの合成

参考例34、工程1に準じ、4 - (4 - エチニル - 3, 5 - ジフルオロフェニル)モルホリンの代わりに2 - エチニル - 1, 3, 5 - トリフルオロベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0370】

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6.48 - 6.39 (2H, m), 4.09 (2H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$), 3.45 (1H, s), 1.47 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$)

(工程2) 参考例化合物35の合成

参考例1に準じ、2-エチニル-1, 3-ジフルオロベンゼンの代わりに1-エトキシ-2-エチニル-3, 5-ジフルオロベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0371】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-D_6$) : 8.18 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.02 - 6.97 (2H, m), 6.61 - 6.58 (2H, m), 5.92 (1H, d, $J = 7.1\text{ Hz}$), 5.41 - 5.36 (1H, m), 5.24 - 5.21 (1H, m), 4.61 - 4.55 (1H, m), 4.24 (2H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$), 4.11 - 4.08 (1H, m), 4.07 - 4.03 (1H, m), 3.25 - 3.07 (2H, m), 1.38 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$). LCMS (ESI) m/z 525 [M+H]⁺.

10

【0372】

参考例36

4-アミノ-7-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]-5-[3-(2-フルオロフェニル)プロプ-1-イニル]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン

参考例1に準じ、2-エチニル-1, 3-ジフルオロベンゼンの代わりに1-フルオロ-2-(プロプ-2-イン-1-イル)ベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

20

【0373】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.20 (1H, s), 7.54 (1H, t, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.45 (1H, s), 7.33 - 7.25 (1H, m), 7.20 - 7.16 (1H, m), 7.13 - 7.08 (1H, m), 5.82 (1H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 4.80 - 4.77 (1H, m), 4.30 - 4.28 (1H, m), 4.24 - 4.23 (1H, m), 3.90 (2H, s), 3.40 - 3.31 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 477 [M+H].

【0374】

参考例37

4-[4-[2-[4-アミノ-7-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-イル]エチニル]-3, 5-ジフルオロ-フェニル]チオモルホリン

(工程1) 4-(4-エチニル-3, 5-ジフルオロフェニル)チオモルホリンの合成
参考例23、工程1に準じ、モルホリンの代わりにチオモルホリンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0375】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6.32 (2H, d, $J = 11.0\text{ Hz}$), 3.69 - 3.66 (4H, m), 3.38 (1H, s), 2.69 - 2.66 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 240 [M+H]⁺

40

(工程2) 参考例化合物37の合成

参考例1に準じ、2-エチニル-1, 3-ジフルオロベンゼンの代わりに4-(4-エチニル-3, 5-ジフルオロフェニル)チオモルホリンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0376】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-D_6$) : 8.18 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.36 - 7.32 (1H, m), 6.78 (2H, d, $J = 12.1\text{ Hz}$), 6.59 (2H, s), 5.92 (1H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 5.46 - 5.32 (1H, m

50

), 5.30 - 5.16 (1H, m), 4.59 - 4.55 (1H, m), 4.11 - 4.07 (1H, m), 4.06 - 4.02 (1H, m), 3.78 - 3.72 (4H, m), 3.24 - 3.06 (2H, m), 2.63 - 2.58 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 582 [M+H]⁺.

【0377】

参考例38

4 - アミノ - 5 - [2 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル) フェニル] エチニル] - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

10

(工程 1) 1 - (4 - エチニル - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) ピペリジン - 3 - オールの合成

参考例 2 3、工程 1 に準じ、モルホリンの代わりにピペリジン - 3 - オールを用いることにより、表題化合物を得た。

【0378】

¹H - NMR (CDCl₃) : 6.39 (2 H , d t , J = 1 7 . 2 , 3 . 2 H z) , 3 . 9 1 - 3 . 8 3 (1 H , m) , 3 . 4 9 (1 H , d d , J = 1 2 . 7 , 3 . 4 H z) , 3 . 3 8 (1 H , s) , 3 . 3 1 - 3 . 2 8 (1 H , m) , 3 . 1 2 - 3 . 0 0 (2 H , m) , 1 . 9 8 - 1 . 8 2 (3 H , m) , 1 . 6 8 - 1 . 5 6 (2 H , m) . LCMS (ESI) m / z 238 [M + H]⁺

20

(工程 2) 参考例化合物 3 8 の合成

参考例 1 に準じ、2 - エチニル - 1 , 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 1 - (4 - エチニル - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) ピペリジン - 3 - オールを用いることにより、表題化合物を得た。

【0379】

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 8.20 (1 H , s) , 7.86 (1 H , s) , 7.36 - 7.32 (1 H , m) , 6.72 (2 H , d , J = 1 2 . 1 H z) , 6.59 (2 H , s) , 5.92 (1 H , d , J = 7 . 0 H z) , 5.38 (1 H , d , J = 6 . 2 H z) , 5.22 (1 H , d , J = 3 . 3 H z) , 4.88 - 4.83 (1 H , m) , 4.60 - 4.54 (1 H , m) , 4.11 - 4.08 (1 H , m) , 4.06 - 4.03 (1 H , m) , 3.68 - 3.51 (3 H , m) , 3.25 - 3.17 (1 H , m) , 3.15 - 3.07 (1 H , m) , 3.01 - 2.94 (1 H , m) , 2.84 (1 H , d d , J = 1 2 . 6 , 8 . 6 H z) , 1.89 - 1.83 (1 H , m) , 1.75 - 1.69 (1 H , m) , 1.48 - 1.34 (2 H , m) . LCMS (ESI) m / z 580 [M + H]⁺.

30

【0380】

参考例39

4 - アミノ - 5 - [2 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) フェニル] エチニル] - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

40

(工程 1) 1 - (4 - エチニル - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) アゼチジン - 3 - オールの合成

参考例 2 3、工程 1 に準じ、モルホリンの代わりにアゼチジン - 3 - オールを用いることにより、表題化合物を得た。

【0381】

¹H - NMR (CDCl₃) : 5.90 (2 H , d q , J = 1 9 . 2 , 3 . 4 H z) , 4.83 - 4.76 (1 H , m) , 4.17 (2 H , d d , J = 8 . 4 , 7 . 0 H z) , 3.75 (2 H , d d , J = 8 . 4 , 4 . 2 H z) , 3.38 (1 H , s) , 2.21 (1 H , d , J = 6 . 2 H z) . LCMS (ESI) m / z 210 [M + H]⁺

50

(工程2) 参考例化合物39の合成

参考例1に準じ、2-エチニル-1,3-ジフルオロベンゼンの代わりに1-(4-エチニル-3,5-ジフルオロフェニル)アゼチジン-3-オールを用いることにより、表題化合物を得た。

【0382】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-\text{D}_6$) : 8.17 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.37 - 7.32 (1H, m), 6.59 (2H, s), 6.24 (2H, d, $J = 9.9\text{ Hz}$), 5.91 (1H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 5.75 (1H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$), 5.38 (1H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$), 5.22 (1H, d, $J = 4.4\text{ Hz}$), 4.60 - 4.54 (2H, m), 4.16 - 4.07 (3H, m), 4.06 - 4.02 (1H, m), 3.64 (2H, dd, $J = 8.6, 4.6\text{ Hz}$), 3.25 - 3.17 (1H, m), 3.14 - 3.05 (1H, m). $\text{LCMS (ESI)} m/z$ 552 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10

【0383】

参考例40

4-アミノ-5-[2-[2,6-ジフルオロ-4-[(3R)-3-ヒドロキシ-1-ピペリジル]フェニル]エチニル]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロリジン

(工程1) (3R)-1-(4-エチニル-3,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン-3-オールの合成

20

参考例23、工程1に準じ、モルホリンの代わりに(R)-ピペリジン-3-オールを用いることにより、表題化合物を得た。

【0384】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6.39 (2H, d, $J = 11.0\text{ Hz}$), 3.91 - 3.84 (1H, m), 3.49 (1H, dd, $J = 12.5, 3.3\text{ Hz}$), 3.38 (1H, s), 3.33 - 3.27 (1H, m), 3.12 - 3.01 (2H, m), 1.98 - 1.85 (2H, m), 1.80 (1H, d, $J = 6.2\text{ Hz}$), 1.69 - 1.60 (1H, m). $\text{LCMS (ESI)} m/z$ 238 $[\text{M} + \text{H}]^+$

(工程2) 参考例化合物40の合成

30

参考例1に準じ、2-エチニル-1,3-ジフルオロベンゼンの代わりに(3R)-1-(4-エチニル-3,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン-3-オールを用いることにより、表題化合物を得た。

【0385】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-\text{D}_6$) : 8.17 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.36 - 7.32 (1H, m), 6.72 (2H, d, $J = 12.1\text{ Hz}$), 6.59 (2H, s), 5.92 (1H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 5.38 (1H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$), 5.22 (1H, d, $J = 4.4\text{ Hz}$), 4.86 (1H, d, $J = 4.4\text{ Hz}$), 4.57 (1H, dd, $J = 12.3, 6.8\text{ Hz}$), 4.11 - 4.08 (1H, m), 4.06 - 4.03 (1H, m), 3.68 - 3.50 (3H, m), 3.23 - 3.18 (1H, m), 3.15 - 3.07 (1H, m), 3.01 - 2.94 (1H, m), 2.84 (1H, dd, $J = 12.6, 8.6\text{ Hz}$), 1.89 - 1.83 (1H, m), 1.75 - 1.69 (1H, m), 1.47 - 1.37 (2H, m). $\text{LCMS (ESI)} m/z$ 580 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

40

【0386】

参考例41

1-[4-[2-[4-アミノ-7-[(2R,3R,4S,5R)]-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]エチニル]-3,5-ジフルオロ-フェニル]ピロリジン-3-カルボン酸

(工程1) 1-(4-エチニル-3,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-3-カル

50

ボン酸の合成

参考例 23、工程 1 に準じ、モルホリンの代わりにピロリジン - 3 - カルボン酸を用いることにより、表題化合物を得た。

【0387】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6.06 (2H, d, $J = 10.3\text{ Hz}$), 3.61 - 3.52 (2H, m), 3.46 - 3.25 (4H, m), 2.38 - 2.33 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 252 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

(工程 2) 参考例化合物 41 の合成

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 1 - (4 - エチニル - 3, 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸を用いることにより、表題化合物を得た。

10

【0388】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) : 12.59 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.36 - 7.32 (1H, m), 6.59 (2H, s), 6.39 (2H, d, $J = 11.0\text{ Hz}$), 5.91 (1H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 5.38 (1H, d, $J = 6.2\text{ Hz}$), 5.22 (1H, d, $J = 4.4\text{ Hz}$), 4.59 - 4.55 (1H, m), 4.12 - 4.08 (1H, m), 4.06 - 4.02 (1H, m), 3.54 - 3.42 (2H, m), 3.24 - 3.07 (5H, m), 2.27 - 2.11 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 594 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

【0389】

20

参考例 42

4 - アミノ - 5 - [2 - [2, 6 - ジフルオロ - 4 - (4 - オキソ - 1 - ピペリジル) フェニル] エチニル] - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ[2, 3-d] ピリミジン

(工程 1) 1 - (4 - エチニル - 3, 5 - ジフルオロフェニル) ピペリジン - 4 - オンの合成

参考例 23、工程 1 に準じ、モルホリンの代わりにピペリジン - 4 - オンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0390】

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6.40 (2H, d, $J = 11.0\text{ Hz}$), 3.66 (4H, t, $J = 6.0\text{ Hz}$), 3.41 (1H, s), 2.57 (4H, t, $J = 6.0\text{ Hz}$). LCMS (ESI) m/z 236 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

(工程 2) 参考例化合物 42 の合成

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 1 - (4 - エチニル - 3, 5 - ジフルオロフェニル) ピペリジン - 4 - オンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0391】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) : 8.18 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.37 - 7.32 (1H, m), 6.86 (2H, d, $J = 11.7\text{ Hz}$), 6.60 (2H, s), 5.92 (1H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 5.40 (1H, d, $J = 6.2\text{ Hz}$), 5.24 (1H, d, $J = 4.0\text{ Hz}$), 4.60 - 4.55 (1H, m), 4.11 - 4.08 (1H, m), 4.06 - 4.03 (1H, m), 3.73 (4H, t, $J = 5.9\text{ Hz}$), 3.25 - 3.18 (1H, m), 3.14 - 3.07 (1H, m), 2.44 (4H, t, $J = 5.9\text{ Hz}$). LCMS (ESI) m/z 578 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

40

【0392】

参考例 43

4 - アミノ - 5 - [2 - [4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2, 6 - ジフルオロ - フェニル] エチニル] - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(

50

スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン

(工程1)1-(4-エチニル-3,5-ジフルオロフェニル)アゼチジンの合成

参考例23、工程1に準じ、モルホリンの代わりにアゼチジンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0393】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 5.86 (2H, d, $J = 9.5\text{ Hz}$), 3.93 - 3.89 (4H, m), 3.37 (1H, s), 2.45 - 2.37 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 194 [M+H]⁺

(工程2)参考例化合物43の合成

参考例1、工程4に準じ、2-エチニル-1,3-ジフルオロベンゼンの代わりに1-(4-エチニル-3,5-ジフルオロフェニル)アゼチジンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0394】

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-D_6)$: 8.17 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.36 - 7.33 (1H, m), 6.60 (2H, s), 6.20 (2H, d, $J = 9.9\text{ Hz}$), 5.91 (1H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 5.38 (1H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$), 5.22 (1H, d, $J = 4.4\text{ Hz}$), 4.57 (1H, q, $J = 6.2\text{ Hz}$), 4.11 - 4.07 (1H, m), 4.05 - 4.03 (1H, m), 3.91 (4H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$), 3.25 - 3.17 (1H, m), 3.14 - 3.07 (1H, m), 2.37 - 2.30 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 536 [M+H]⁺。

【0395】

参考例44

4-アミノ-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]-5-[2-(2-ピリジル)エチニル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン

参考例1、工程4に準じ、2-エチニル-1,3-ジフルオロベンゼンの代わりに2-エチニルピリジンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0396】

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-D_6)$: 8.12 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.78 (1H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 7.60 (1H, d, $J = 7.6\text{ Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J = 7.6, 5.1\text{ Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J = 7.6, 5.1\text{ Hz}$), 6.53 (2H, s), 5.86 (1H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 4.52 (1H, dd, $J = 7.0, 5.7\text{ Hz}$), 4.04 (1H, dd, $J = 5.1, 2.5\text{ Hz}$), 4.01 - 3.97 (1H, br m), 3.18 - 3.02 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 446 [M+H]⁺。

【0397】

参考例45

4-アミノ-5-[2-(2-クロロフェニル)エチニル]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン

参考例1、工程4に準じ、2-エチニル-1,3-ジフルオロベンゼンの代わりに1-クロロ-2-エチニルベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0398】

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-D_6)$: 8.12 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.63 - 7.52 (1H, m), 7.54 - 7.53 (1H, m), 7.38 - 7.32 (2H, m), 7.27 (1H, dd, $J = 7.6, 5.1\text{ Hz}$), 6.53 (2H, s), 5.86 (1H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 4.51 (1H, dd, $J = 7.0, 5.1\text{ Hz}$), 4.03 (1H, dd, $J = 5.1, 2.5\text{ Hz}$), 4.00 - 3.97 (1H, br m), 3.19 - 3.02 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 479 [

10

20

30

40

50

M + H]⁺。

【0399】

参考例 4 6

4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - フルオロフェニル)エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 1 - エチニル - 2 - フルオロベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0400】

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 8.11 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.58 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.43 - 7.37 (1H, m), 7.30 - 7.26 (2H, m), 7.21 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.52 (2H, s), 5.86 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.51 (1H, dd, J = 7.0, 5.1 Hz), 4.03 (1H, t, J = 2.5 Hz), 4.00 - 3.97 (1H, m), 3.17 - 3.02 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 463 [M + H]⁺.

10

【0401】

参考例 4 7

4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - メトキシフェニル)エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 1 - エチニル - 2 - メトキシベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0402】

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 8.10 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.36 - 7.29 (3H, m), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.92 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.53 (2H, s), 5.84 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.50 (1H, dd, J = 7.0, 5.1 Hz), 4.03 (1H, dd, J = 5.1, 2.5 Hz), 3.84 - 3.84 (1H, br m), 4.00 (3H, s), 3.21 - 3.01 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 475 [M + H]⁺.

20

【0403】

参考例 4 8

4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (4 - ジメチルアミノフェニル)エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 4 - エチニル - N, N - ジメチルアニリンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0404】

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 8.10 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.36 - 7.29 (3H, m), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.92 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.53 (2H, s), 5.84 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.50 (1H, dd, J = 7.0, 5.1 Hz), 4.03 (1H, dd, J = 5.1, 2.5 Hz), 3.84 - 3.84 (1H, br m), 4.00 (3H, s), 3.21 - 3.01 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 475 [M + H]⁺.

30

40

【0405】

参考例 4 9

4 - アミノ - 5 - [2 - (2 - シアノフェニル)エチニル] - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 2 -

50

エチニルベンゾニトリルを用いることにより、表題化合物を得た。

【0406】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 8.12 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J = 7.5\text{ Hz}$), 7.74 - 7.68 (2H, m), 7.52 (1H, dt, $J = 1.4, 7.5\text{ Hz}$), 7.29 (1H, m), 6.53 (2H, s), 5.87 (1H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 5.40 (1H, brs), 5.23 (1H, brs), 4.53 (1H, t, $J = 5.5\text{ Hz}$), 4.04 (2H, dd, $J = 5.5, 2.7\text{ Hz}$), 4.01 - 3.98 (2H, brm), 3.19 - 3.03 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 470 [M+H] $^+$.

【0407】

参考例50

4 - アミノ - 5 - (3 - シクロヘキシルプロピン - 1 - イニル) - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

参考例1、工程4に準じ、2 - エチニル - 1 , 3 - ジフルオロベンゼンの代わりにプロプ - 2 - イン - 1 - イルシクロヘキサンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0408】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 8.05 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.27 (1H, dd, $J = 7.5, 4.1\text{ Hz}$), 6.51 (2H, s), 5.79 (1H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 4.46 (1H, dd, $J = 6.8, 5.5\text{ Hz}$), 4.01 (1H, dd, $J = 5.5, 2.1\text{ Hz}$), 3.97 - 3.94 (1H, brm), 3.17 - 2.99 (2H, m), 2.32 (2H, d, $J = 6.2\text{ Hz}$), 1.76 - 1.72 (2H, brm), 1.65 - 1.60 (2H, brm), 1.58 - 1.54 (1H, brm), 1.49 - 1.41 (1H, brm), 1.23 - 0.93 (5H, m). LCMS (ESI) m/z 465 [M+H] $^+$.

【0409】

参考例51

4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - フェニル) エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

(工程1) 2 - エチニル - 1 - フルオロ - 3 - メトキシベンゼンの合成

2 - フルオロ - 6 - メトキシベンズアルデヒド (2.0 g、13 mmol) をメタノール (20 mL) に溶解させ、室温下炭酸カリウム (3.6 g、26 mmol)、氷冷下ジメチル (1 - ジアゾ - 2 - オキソプロピル) ホスホネート (2.3 mL、16 mmol) を加え、氷冷下1時間、室温にて1時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加え分層し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : 酢酸エチル / ヘキサン) により精製することにより、2 - エチニル - 1 - フルオロ - 3 - メトキシベンゼン (1.6 g、11 mmol、81%) を赤茶色固体として得た。

【0410】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 7.31 - 7.22 (1H, m), 6.76 - 6.65 (2H, m), 3.92 (3H, s), 3.53 (1H, s).

(工程2) 参考例化合物51の合成

参考例1、工程4に準じ、2 - エチニル - 1 , 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに2 - エチニル - 1 - フルオロ - 3 - メトキシベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0411】

$^1\text{H-NMR}$ (CD $_3$ OD) : 8.23 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.37 - 7.30 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 6.82 - 6.78 (1H, m), 5.86 (1H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 4.87 - 4.85 (1H

10

20

30

40

50

, m), 4.32 - 4.27 (1H, m), 4.26 - 4.24 (1H, m), 3.97 (3H, s), 3.40 - 3.35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 493 [M + H]⁺.

【0412】

参考例52

4 - アミノ - 5 - [2 - (5 - ベンジルオキシ - 2 - ピリジル) エチニル] - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

(工程 1) 5 - (ベンジルオキシ) - 2 - エチニルピリジンの合成

参考例51、工程1に準じ、2 - フルオロ - 6 - メトキシベンズアルデヒドの代わりに5 - (ベンジルオキシ) ピコリンアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

10

【0413】

¹H - NMR (CDCl₃) : 8.36 (1H , d , J = 2.9 Hz) , 7.44 - 7.34 (5H , m) , 7.20 (2H , dd , 8.8 , 2.9 Hz) , 5.13 (2H , s) , 3.07 (1H , s) . LCMS (ESI) m / z 210 [M + H]⁺

(工程 2) 参考例化合物52の合成

参考例1、工程4に準じ、2 - エチニル - 1 , 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに5 - (ベンジルオキシ) - 2 - エチニルピリジンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0414】

¹H - NMR (CD₃OD) : 8.29 (1H , d , J = 2.9 Hz) , 8.22 (1H , s) , 7.65 (1H , s) , 7.56 (1H , d , J = 8.0 Hz) , 7.50 - 7.30 (6H , m) , 5.86 (1H , d , J = 6.8 Hz) , 5.20 (2H , s) , 4.85 - 4.75 (1H , m) , 4.35 - 4.20 (2H , m) , 3.40 - 3.30 (2H , m) . LCMS (ESI) m / z 552 [M + H]⁺.

20

【0415】

参考例53

4 - アミノ - 5 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - メトキシ - フェニル) エチニル] - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

(工程 1) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - エチニル - 2 - メトキシベンゼンの合成

参考例51、工程1に準じ、2 - フルオロ - 6 - メトキシベンズアルデヒドの代わりに4 - (ベンジルオキシ) - 2 - メトキシベンズアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

30

【0416】

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.48 - 7.32 (6H , m) , 6.50 - 6.55 (2H , m) , 5.07 (2H , s) , 3.87 (3H , s) , 3.24 (1H , s) . LCMS (ESI) m / z 239 [M + H]⁺

(工程 2) 参考例化合物53の合成

参考例1、工程4に準じ、2 - エチニル - 1 , 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに4 - (ベンジルオキシ) - 1 - エチニル - 2 - メトキシベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

40

【0417】

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 8.16 (1H , s) , 7.74 (1H , s) , 7.46 - 7.32 (7H , m) , 6.78 - 6.76 (1H , br s) , 6.67 (1H , d , J = 8.0 Hz) , 6.63 - 6.59 (2H , br s) , 5.90 (1H , d , J = 6.3 Hz) , 5.39 (1H , d , J = 6.1 Hz) , 5.23 (1H , d , J = 4.1 Hz) , 5.16 (2H , s) , 4.61 - 4.55 (1H , m) , 4.12 - 4.08 (1H , m) , 4.06 - 4.04 (1H , m) , 3.89 (3H , s) , 3.26 - 3.15 (1H , m) , 3.15 - 3.03 (1H , m) . LCMS (ESI) m / z 581 [M + H]⁺.

50

【0418】

参考例54

4 - アミノ - 5 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) エチニル]
- 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイル
アミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

(工程 1) 4 - エチニル - 3 , 5 - ジフルオロフェノールの合成

参考例 5 1、工程 1 に準じ、2 - フルオロ - 6 - メトキシベンズアルデヒドの代わりに
2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドを用いることにより、表題化合物
を得た。

【0419】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 6.43 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 5.60 -
5.40 (1H, br s.), 3.42 (1H, s).

(工程 2) 参考例化合物 5 4 の合成

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1 , 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 4 -
エチニル - 3 , 5 - ジフルオロフェノールを用いることにより、表題化合物を得た。

【0420】

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: 8.23 (1H, s), 7.58 (1H, s), 6.
48 (2H, d, $J = 9.5\text{ Hz}$), 5.86 (1H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 4.85
- 4.81 (1H, m), 4.33 - 4.29 (1H, m), 4.26 - 4.23 (1H
, m), 3.40 - 3.34 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 497 [M+H]
+.

【0421】

参考例55

4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スル
ファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - エトキ
シ - 6 - フルオロ - フェニル) エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

(工程 1) 2 - エトキシ - 6 - フルオロベンズアルデヒドの合成

2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシベンズアルデヒド (50 g、360 mmol) を N , N -
ジメチルホルムアミド (500 mL) に溶解させ、室温下炭酸カリウム (74 g、54
0 mmol)、ヨードエタン (86 mL、1.1 mol) を加え、室温にて終夜攪拌した
。反応溶液に酢酸エチル及び水を加え分層し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和
食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィー (展開溶媒 : 酢酸エチル / ヘキサン) により精製し、2 - エトキシ - 6
- フルオロベンズアルデヒド (59 g、98%) を白色固体として得た。

【0422】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 10.47 (1H, s), 7.50 - 7.41 (1H
, m), 6.77 - 6.67 (2H, m), 4.16 (2H, q, $J = 6.8\text{ Hz}$), 1.
48 (3H, t, $J = 6.8\text{ Hz}$). LCMS (ESI) m/z 169 [M+H]⁺

(工程 2) 1 - エトキシ - 2 - エチニル - 3 - フルオロベンゼンの合成

参考例 5 1、工程 1 に準じ、2 - フルオロ - 6 - メトキシベンズアルデヒドの代わりに
2 - エトキシ - 6 - フルオロベンズアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

【0423】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.28 - 7.20 (1H, m), 6.74 - 6.6
3 (2H, m), 4.13 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 3.50 (1H, s), 1.
47 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$).

(工程 3) 参考例化合物 5 5 の合成

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1 , 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 1 -
エトキシ - 2 - エチニル - 3 - フルオロベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た
。

【0424】

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.24 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.34 - 7.28 (1H, m), 6.88 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 6.82 - 6.74 (1H, m), 5.86 (1H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 4.85 - 4.81 (1H, m), 4.33 - 4.29 (1H, m), 4.27 - 4.21 (3H, m), 3.40 - 3.34 (2H, m), 1.47 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$). LCMS (ESI) m/z 507 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

【0425】

(工程4) 4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - エトキシ - 6 - フルオロ - フェニル)エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン塩酸塩の合成

10

参考例1、工程5に準じ、表題化合物塩酸塩を得た。

【0426】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 8.38 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.44 - 7.38 (1H, m), 7.01 - 6.91 (3H, m), 6.80 - 6.40 (1H, brs), 6.01 (1H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 4.51 - 4.48 (1H, m), 4.24 (2H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$), 4.11 - 4.09 (1H, m), 4.06 - 4.02 (1H, m), 3.24 - 3.19 (1H, m), 3.14 - 3.09 (1H, m), 1.38 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$). LCMS (ESI) m/z 507 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

20

参考例56

4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - フルオロ - 6 - イソプロポキシ - フェニル)エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

(工程1) 2 - フルオロ - 6 - イソプロポキシベンズアルデヒドの合成

参考例55、工程1に準じ、ヨードエタンの代わりに2 - ヨードプロパンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0427】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 10.44 (1H, s), 7.44 (1H, dt, $J = 6.3, 8.5\text{ Hz}$), 6.77 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J = 10.2, 8.5\text{ Hz}$), 4.72 - 4.62 (1H, m), 1.41 (6H, d, $J = 6.1\text{ Hz}$).

30

(工程2) 2 - エチニル - 1 - フルオロ - 3 - イソプロポキシベンゼンの合成

参考例51、工程1に準じ、2 - フルオロ - 6 - メトキシベンズアルデヒドの代わりに2 - フルオロ - 6 - イソプロポキシベンズアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

【0428】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.22 (1H, dt, $J = 6.6, 8.4\text{ Hz}$), 6.71 - 6.65 (2H, m), 4.64 - 4.56 (1H, m), 3.47 (1H, s), 1.39 (6H, d, $J = 6.2\text{ Hz}$).

40

(工程3) 参考例化合物56の合成

参考例1、工程4に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに2 - エチニル - 1 - フルオロ - 3 - イソプロポキシベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0429】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.24 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.32 - 7.26 (1H, m), 6.89 (1H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 6.78 - 6.73 (1H, m), 5.87 (1H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 4.85 - 4.81 (1H, m), 4.79 - 4.71 (1H, m), 4.33 - 4.31 (1H, m), 4.27 - 4.24 (1H, m), 3.42 - 3.33 (2H, m), 1.41 (6H, d, $J =$

50

5.9 Hz). LCMS (ESI) m/z 521 [M+H]⁺.

【0430】

参考例 57

4-アミノ-5-[2-(4-シアノ-2,6-ジフルオロ-フェニル)エチニル]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン

(工程1) 4-エチニル-3,5-ジフルオロベンゾニトリルの合成参考例51、工程1に準じ、2-フルオロ-6-メトキシベンズアルデヒドの代わりに3,5-ジフルオロ-4-ホルミルベンゾニトリルを用いることにより、表題化合物を得た。

【0431】

¹H-NMR (CDCl₃) : 7.25 (2H, d, J = 8.0 Hz), 3.73 (1H, s).

(工程2) 参考例化合物57の合成

参考例1、工程4に準じ、2-エチニル-1,3-ジフルオロベンゼンの代わりに4-エチニル-3,5-ジフルオロベンゾニトリルを用いることにより、表題化合物を得た。

【0432】

¹H-NMR (CD₃OD) : 8.26 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.58 (2H, d, J = 7.1 Hz), 5.88 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.85 - 4.78 (1H, m), 4.33 - 4.30 (1H, m), 4.27 - 4.24 (1H, m), 3.42 - 3.33 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 506 [M+H]⁺.

【0433】

参考例 58

メチル 4-[2-[4-アミノ-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]エチニル]-3,5-ジフルオロ-ベンゾエート

(工程1) メチル 4-エチニル-3,5-ジフルオロベンズイミデートの合成

3,5-ジフルオロ-4-ホルミルベンゾニトリル (200 mg、1.2 mmol) をメタノール (3 mL) に溶解させ、室温下炭酸カリウム (331 mg、2.4 mmol)、氷冷下ジメチル (1-ジアゾ-2-オキソプロピル) ホスホネート (0.22 mL、1.4 mmol) を加え、氷冷下30分、室温にて2時間30分撹拌した。反応溶液に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加え分層し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン) により精製することにより、メチル 4-エチニル-3,5-ジフルオロベンズイミデート (172 mg) を得た。

LCMS (ESI) m/z 196 [M+H]⁺

(工程2) 参考例化合物58の合成

参考例1、工程4に準じ、2-エチニル-1,3-ジフルオロベンゼンの代わりにメチル 4-エチニル-3,5-ジフルオロベンズイミデートを用いることにより、表題化合物を得た。

【0434】

¹H-NMR (CD₃OD) : 8.27 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.69 (2H, d, J = 7.8 Hz), 5.88 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.85 - 4.78 (1H, m), 4.33 - 4.31 (1H, m), 4.27 - 4.24 (1H, m), 3.94 (3H, s), 3.42 - 3.33 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 539 [M+H]⁺.

【0435】

参考例 59

4-アミノ-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]-5-[2-(2-フルオ

10

20

30

40

50

ロ - 6 - メチルスルファニル - フェニル) エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン
(工程 1) (2 - エチニル - 3 - フルオロフェニル) (メチル) スルファンの合成

参考例 5 1、工程 1 に準じ、2 - フルオロ - 6 - メトキシベンズアルデヒドの代わりに
2 - フルオロ - 6 - (メチルチオ) ベンズアルデヒドを用いることにより、表題化合物を
得た。

【 0 4 3 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 3 2 - 7 . 2 5 (1 H , m) , 6 . 9 4 (1 H ,
d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) , 6 . 8 9 - 6 . 6 4 (1 H , m) , 3 . 7 0 (1 H , s) , 2 .
5 1 (3 H , s) .

(工程 2) 参考例化合物 5 9 の合成

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1 , 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに (2
- エチニル - 3 - フルオロフェニル) (メチル) スルファンを用いることにより、表題化
合物を得た。

【 0 4 3 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8 . 2 4 (1 H , s) , 7 . 6 5 (1 H , s) , 7 .
3 7 - 7 . 3 1 (1 H , m) , 7 . 1 1 (1 H , d , $J = 8 . 0 \text{ Hz}$) , 6 . 9 9 - 6 .
9 4 (1 H , m) , 5 . 8 8 (1 H , d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$) , 4 . 8 5 - 4 . 7 8 (1 H
 , m) , 4 . 3 3 - 4 . 3 1 (1 H , m) , 4 . 2 7 - 4 . 2 4 (1 H , m) , 3 . 4 2
 - 3 . 3 3 (2 H , m) , 2 . 5 6 (3 H , s) . $\text{LCMS (ESI)} m/z$ 5 0 9 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

【 0 4 3 8 】

参考例 6 0

4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スル
ファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - フルオ
ロ - 6 - プロポキシ - フェニル) エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

(工程 1) 2 - フルオロ - 6 - プロポキシベンズアルデヒドの合成

参考例 5 5、工程 1 に準じ、ヨードエタンの代わりに 1 - ヨードプロパンを用いること
により、表題化合物を得た。

【 0 4 3 9 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 0 . 4 8 (1 H , s) , 7 . 4 6 (1 H , d t , J
 = 6 . 3 , 8 . 5 \text{ Hz}) , 6 . 7 6 (1 H , d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$) , 6 . 7 1 (1 H , d
 d , $J = 1 0 . 4 , 8 . 5 \text{ Hz}$) , 4 . 0 4 (2 H , t , $J = 6 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 9 3 -
 1 . 8 3 (2 H , m) , 1 . 5 6 (1 H , s) , 1 . 0 7 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$)
 . $\text{LCMS (ESI)} m/z$ 1 8 3 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

(工程 2) 2 - エチニル - 1 - フルオロ - 3 - プロポキシベンゼンの合成

参考例 5 1、工程 1 に準じ、2 - フルオロ - 6 - メトキシベンズアルデヒドの代わりに
2 - フルオロ - 6 - プロポキシベンズアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た
。

【 0 4 4 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 2 7 - 7 . 2 0 (1 H , m) , 6 . 7 2 - 6 . 6
 3 (2 H , m) , 4 . 0 1 (2 H , t , $J = 6 . 5 \text{ Hz}$) , 3 . 4 9 (1 H , s) , 1 .
 8 1 - 1 . 9 1 (2 H , m) , 1 . 0 7 (3 H , t , $J = 8 . 0 \text{ Hz}$) .

(工程 3) 参考例化合物 6 0 の合成

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1 , 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 2 -
エチニル - 1 - フルオロ - 3 - プロポキシベンゼンを用いることにより、表題化合物を得
た。

【 0 4 4 1 】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8 . 2 4 (1 H , s) , 7 . 5 7 (1 H , s) , 7 .
 3 4 - 7 . 2 8 (1 H , m) , 6 . 8 8 (1 H , d , $J = 8 . 0 \text{ Hz}$) , 6 . 8 0 - 6 .
 7 4 (1 H , m) , 5 . 8 6 (1 H , d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$) , 4 . 8 5 - 4 . 7 8 (1 H

10

20

30

40

50

, m), 4.33 - 4.31 (1H, m), 4.27 - 4.24 (1H, m), 4.13 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.42 - 3.33 (2H, m), 1.92 - 1.82 (2H, m), 1.07 (3H, t, 7.4 Hz). LCMS (ESI) m/z 521 [M + H]⁺.

【0442】

参考例 6 1

4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - [2 - フルオロ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)フェニル]エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

10

(工程 1) 2 - フルオロ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンズアルデヒドの合成

参考例 5 5、工程 1 に準じ、ヨードエタンの代わりに 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヨードエタンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0443】

¹H - NMR (CDCl₃) : 10.45 (1H, s), 7.53 (1H, dt, J = 6.1, 8.6 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 9.8, 8.6 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.48 (2H, q, J = 8.0 Hz). LCMS (ESI) m/z 223 [M + H]⁺

(工程 2) 2 - エチニル - 1 - フルオロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンゼンの合成

20

参考例 5 1、工程 1 に準じ、2 - フルオロ - 6 - メトキシベンズアルデヒドの代わりに 2 - フルオロ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンズアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

【0444】

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.32 - 7.24 (1H, m), 6.88 - 6.81 (1H, m), 6.72 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.45 (2H, q, J = 8.0 Hz), 3.53 (1H, s).

(工程 3) 参考例化合物 6 1 の合成

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 2 - エチニル - 1 - フルオロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

30

【0445】

¹H - NMR (CD₃OD) : 8.24 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.39 - 7.33 (1H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.93 - 6.89 (1H, m), 5.86 (1H, d, J = 7.1 Hz), 4.84 - 4.82 (1H, m), 4.76 (2H, q, J = 8.4 Hz), 4.33 - 4.29 (1H, m), 4.27 - 4.25 (1H, m), 3.40 - 3.37 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 56

1 [M + H]⁺.

40

【0446】

参考例 6 2

4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - エトキシ - 6 - メトキシ - フェニル)エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

(工程 1) 2 - エトキシ - 6 - メトキシベンズアルデヒドの合成

参考例 5 5、工程 1 に準じ、2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシベンズアルデヒドの代わりに 2 - ヒドロキシ - 6 - メトキシベンズアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

【0447】

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 10.53 (1H, s), 7.42 (1H, t, $J = 8.5\text{ Hz}$), 6.56 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 4.15 - 4.08 (2H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$), 3.90 (3H, s), 1.46 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$). LCMS (ESI) m/z 181 [M+H]⁺

(工程2) 1 - エトキシ - 2 - エチニル - 3 - メトキシベンゼンの合成

参考例51、工程1に準じ、2 - フルオロ - 6 - メトキシベンズアルデヒドの代わりに2 - エトキシ - 6 - メトキシベンズアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

【0448】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.23 (1H, t, $J = 8.4\text{ Hz}$), 6.55 - 6.50 (2H, m), 4.12 (2H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$), 3.90 (3H, s), 3.53 (1H, s), 1.46 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$). LCMS (ESI) m/z 177 [M+H]⁺

10

(工程3) 参考例化合物62の合成

参考例1、工程4に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに1 - エトキシ - 2 - エチニル - 3 - メトキシベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0449】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.22 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.27 - 7.23 (1H, m), 6.67 - 6.64 (2H, m), 5.85 (1H, d, $J = 6.5\text{ Hz}$), 4.88 - 4.80 (1H, m), 4.32 - 4.30 (1H, m), 4.26 - 4.23 (1H, m), 4.18 (2H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$), 3.91 (3H, s), 3.42 - 3.31 (2H, m), 1.45 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$). LCMS (ESI) m/z 519 [M+H]⁺.

20

【0450】

参考例63

8 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル]ピロロ[2.3-d]ピリミジン - 5 - イル]エチニル] - 7 - メトキシキノリン

(工程1) 8 - エチニル - 7 - メトキシキノリンの合成

参考例51、工程1に準じ、2 - フルオロ - 6 - メトキシベンズアルデヒドの代わりに7 - メトキシキノリン - 8 - カルボアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

30

【0451】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 9.03 (1H, dd, $J = 4.2, 1.8\text{ Hz}$), 8.12 (1H, dd, $J = 8.3, 1.8\text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J = 9.2\text{ Hz}$), 7.35 (1H, d, $J = 9.2\text{ Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J = 8.3, 4.2\text{ Hz}$), 4.10 (3H, s), 3.87 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 184 [M+H]⁺

(工程2) 参考例化合物63の合成

参考例1、工程4に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに8 - エチニル - 7 - メトキシキノリンを用いることにより、表題化合物を得た。

40

【0452】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.92 (1H, dd, $J = 4.3, 1.7\text{ Hz}$), 8.29 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7\text{ Hz}$), 8.22 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.59 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J = 8.3, 4.3\text{ Hz}$), 5.89 (1H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 4.61 - 4.59 (1H, m), 4.33 (1H, dd, $J = 5.4, 2.7\text{ Hz}$), 4.29 - 4.26 (1H, m), 4.11 (3H, s), 3.44 - 3.34 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 526 [M+H]⁺.

【0453】

50

参考例 6 4

8 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] エチニル] - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾオキサジン

(工程 1) 7 - フルオロ - 4 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾオキサジンの合成

7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾオキサジン (1 . 5 0 g 、 9 . 7 9 mmol) を N , N - ジメチルホルムアミド (1 5 mL) に溶解し、室温にて炭酸カリウム (2 . 9 8 g 、 2 1 . 5 mmol) 、ヨウ化メチル (1 . 6 7 g 、 1 1 . 8 mmol) を加えた。室温にて3日間攪拌後、水 (6 0 mL) 、酢酸エチル (6 0 mL) を順次加水層と有機層に分層した後、それぞれを分取した。水層を酢酸エチル (6 0 mL) にて抽出し、得られた有機層を合一した。有機層を水 (6 0 mL) 、飽和食塩水 (6 0 mL) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : 酢酸エチル / ヘキサン) にて精製することで、7 - フルオロ - 4 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾオキサジン (1 . 0 9 g) を淡黄色油状物として得た。

【 0 4 5 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6 . 5 8 - 6 . 5 1 (3 H , m) , 4 . 3 1 (2 H , t , J = 4 . 4 \text{ Hz}) , 3 . 2 0 (2 H , t , J = 4 . 4 \text{ Hz}) , 2 . 8 4 (3 H , s) . LCMS (ESI) m / z 1 6 8 . 1 [M + H] $^+$

(工程 2) 7 - フルオロ - 4 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 8 - カルボアルデヒドの合成

7 - フルオロ - 4 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾオキサジン (1 . 0 7 g 、 6 . 4 0 mmol) をテトラヒドロフラン (1 7 . 1 mL) に溶解し、- 7 8 で攪拌下、n - ブチルリチウム (1 . 6 M ヘキサン溶液、4 . 8 3 mL) を滴下した。- 7 8

で3時間攪拌後、N , N - ジメチルホルムアミド (7 0 2 mg 、 9 . 6 0 mmol) を滴下し、0 まで昇温した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (4 0 mL) 、酢酸エチル (4 0 mL) を順次加え、それぞれを分取した。水層を酢酸エチル (4 0 mL) にて2回抽出し、得られた有機層を合一した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 0 0 mL) 、水 (1 0 0 mL) 、飽和食塩水 (1 0 0 mL) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : 酢酸エチル / ヘキサン) にて精製することで、7 - フルオロ - 4 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 8 - カルボアルデヒド (1 . 1 3 g) を明黄色固体として得た。

【 0 4 5 5 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 0 . 3 8 (1 H , d , J = 2 . 2 \text{ Hz}) , 6 . 7 8 - 6 . 7 3 (1 H , m) , 6 . 6 2 - 6 . 5 7 (1 H , m) , 4 . 4 5 - 4 . 4 2 (2 H , m) , 3 . 2 8 - 3 . 2 5 (2 H , m) , 2 . 8 7 (3 H , d , J = 1 . 8 \text{ Hz}) . LCMS (ESI) m / z 1 9 6 . 2 [M + H] $^+$

(工程 3) 8 - エチニル - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾオキサジンの合成

参考例 5 1 、工程 1 に準じ、2 - フルオロ - 6 - メトキシベンズアルデヒドの代わりに7 - フルオロ - 4 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 8 - カルボアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

【 0 4 5 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6 . 5 9 - 6 . 5 6 (2 H , m) , 4 . 4 3 (2 H , t , J = 4 . 4 \text{ Hz}) , 3 . 4 9 (1 H , s) , 3 . 2 2 (2 H , t , J = 4 . 4 \text{ Hz}) , 2 . 8 4 (3 H , s) . LCMS (ESI) m / z 1 9 2 . 4 [M + H] $^+$

(工程 4) 参考例化合物 6 4 の合成

参考例 1 、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1 , 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 8 -

10

20

30

40

50

エチニル - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾオキサジンを用いることにより、表題化合物を得た。

【 0 4 5 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 8.17 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.38 (1H, dd, $J = 7.3, 4.8$ Hz), 6.78 - 6.69 (2H, m), 6.60 (2H, s), 5.91 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 5.40 (1H, s), 5.24 (1H, s), 4.58 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.43 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 4.12 - 4.07 (1H, m), 4.07 - 4.02 (1H, m), 3.26 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 3.23 - 3.16 (1H, m), 3.15 - 3.07 (1H, m), 2.82 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 534.3 [M+H]⁺.

10

【 0 4 5 8 】

(工程5) 8 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] エチニル] - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾオキサジン塩酸塩の合成

参考例 1、工程 5 に準じ、表題化合物塩酸塩を得た。

【 0 4 5 9 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 8.47 (1H, s), 8.23 (1H, s), 6.82 - 6.76 (2H, m), 6.06 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.49 - 4.45 (3H, m), 4.12 (1H, dd, $J = 5.2, 2.8$ Hz), 4.05 (1H, dt, $J = 5.6, 2.8$ Hz), 3.28 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 3.23 (1H, dd, $J = 14.0, 6.0$ Hz), 3.13 (1H, dd, $J = 14.0, 6.0$ Hz), 2.84 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 534.3 [M+H]⁺.

20

参考例 6 5

4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 , 4 - ジメトキシ - 3 - ピリジル) エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

(工程1) 3 - エチニル - 2 , 4 - ジメトキシピリジンの合成

30

参考例 5 1、工程 1 に準じ、2 - フルオロ - 6 - メトキシベンズアルデヒドの代わりに 2 , 4 - ジメトキシニコチンアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

【 0 4 6 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 8.05 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.02 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.58 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 164 [M+H]⁺.

(工程2) 参考例化合物 6 5 の合成

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1 , 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 3 - エチニル - 2 , 4 - ジメトキシピリジンを用いることにより、表題化合物を得た。

【 0 4 6 1 】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 8.18 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.35 (1H, s), 6.89 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.59 (2H, s), 5.91 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 4.58 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.11 - 4.08 (1H, m), 4.06 - 4.03 (1H, m), 3.95 (6H, d, $J = 2.7$ Hz), 3.35 (2H, s), 3.22 - 3.10 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 506 [M+H]⁺.

40

【 0 4 6 2 】

参考例 6 6

4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スル

50

ファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]-5-[2-(2-エチルスルファニル-6-フルオロ-フェニル)エチニル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン
(工程1)2-(エチルチオ)-6-フルオロベンズアルデヒドの合成エチル(3-フルオロフェニル)スルファン(2.0g、12.8mmol)をテトラヒドロフラン(30mL)に溶解させ-78にて冷却攪拌下、n-ブチルリチウム(2.69Mヘキサン溶液、5.71mL)を滴下し加えた。-78で30分攪拌後、N,N-ジメチルホルムアミド(2.95mL、38.4mmol)を加え1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することで、2-(エチルチオ)-6-フルオロベンズアルデヒド(430mg、18%)を淡黄色固体として得た。

10

【0463】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 10.52 (1H, s), 7.51-7.46 (1H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.91 (1H, t, J = 8.8 Hz), 2.99 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.3 Hz).

(工程2)エチル(2-エチニル-3-フルオロフェニル)スルファンの合成

参考例51、工程1に準じ、2-フルオロ-6-メトキシベンズアルデヒドの代わりに2-(エチルチオ)-6-フルオロベンズアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

【0464】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.30-7.24 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.8, 8.1 Hz), 3.71 (1H, s), 3.03 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.40 (3H, t, J = 7.3 Hz).

(工程3)参考例化合物66の合成

参考例1、工程4に準じ、2-エチニル-1,3-ジフルオロベンゼンの代わりにエチル(2-エチニル-3-フルオロフェニル)スルファンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0465】

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 8.16 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.46 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.41-7.32 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (1H, t, J = 8.8 Hz), 6.57 (2H, s), 5.91 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.37 (1H, brs), 5.21 (1H, brs), 4.57 (1H, brs), 4.09-4.06 (1H, brm), 4.04-4.01 (1H, brm), 3.23-3.05 (2H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz). LCMS (ESI) m/z 523 [M+H]⁺.

30

【0466】

参考例67

4-アミノ-5-[2-[2,6-ジフルオロ-4-(トリアゾール-2-イルメトキシ)フェニル]エチニル]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン

40

(工程1)4-((2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)メトキシ)-2,6-ジフルオロベンズアルデヒドの合成

参考例55、工程1に準じ、2-フルオロ-6-ヒドロキシベンズアルデヒドの代わりに2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド、ヨードエタンの代わりに2-(クロロメチル)トリアゾールを用いることにより、表題化合物を得た。

【0467】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 10.21 (1H, s), 7.76 (2H, s), 6

50

. 88 (2H, d, J = 10.0 Hz), 6.30 (2H, s). LCMS (ESI) m/z 240 [M+H]⁺

(工程2) 2 - ((4 - エチニル - 3, 5 - ジフルオロフェノキシ)メチル) - 2H - 1, 2, 3 - トリアゾールの合成

参考例51、工程1に準じ、2 - フルオロ - 6 - メトキシベンズアルデヒドの代わりに4 - ((2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)メトキシ) - 2, 6 - ジフルオロベンズアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

【0468】

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.74 (2H, s), 7.26 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.24 (1H, s), 3.43 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 236 [M+H]⁺

10

(工程3) 参考例化合物67の合成

参考例1、工程4に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに2 - ((4 - エチニル - 3, 5 - ジフルオロフェノキシ)メチル) - 2H - 1, 2, 3 - トリアゾールを用いることにより、表題化合物を得た。

【0469】

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 8.17 (1H, s), 7.99 (2H, s), 7.96 (1H, s), 7.36 - 7.31 (1H, brs), 7.19 (2H, d, J = 9.5 Hz), 6.61 - 6.57 (2H, s), 6.52 (2H, s), 5.91 (1H, d, J = 7.1 Hz), 5.40 (1H, d, J = 6.6 Hz), 5.23 (1H, d, J = 4.1 Hz), 4.59 - 4.54 (1H, m), 4.10 - 4.06 (1H, m), 4.05 - 4.02 (1H, m), 3.22 - 3.16 (1H, m), 3.10 - 3.06 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 578 [M+H]⁺

20

【0470】

参考例68

4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - [2 - (エチルアミノ) - 6 - フルオロ - フェニル]エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

(工程1) 2 - (エチルアミノ) - 6 - フルオロベンズアルデヒドの合成

参考例23、工程1に準じ、2 - エチニル - 1, 3, 5 - トリフルオロベンゼン、モルホリンの代わりに2, 6 - ジフルオロベンズアルデヒド、エチルアミンを用いることにより、表題化合物を得た。

30

【0471】

¹H - NMR (CDCl₃) : 10.28 (1H, s), 8.66 (1H, brs), 7.35 - 7.29 (1H, m), 6.45 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 11.4, 8.1 Hz), 3.32 - 3.25 (2H, m), 1.33 (3H, t, J = 7.3 Hz). LRMS (ESI) m/z 168 [M+H]⁺

(工程2) N - エチル - 2 - エチニル - 3 - フルオロアニリンの合成

参考例51、工程1に準じ、2 - フルオロ - 6 - メトキシベンズアルデヒドの代わりに2 - (エチルアミノ) - 6 - フルオロベンズアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

40

【0472】

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.13 (1H, dd, J = 14.7, 7.7 Hz), 6.38 - 6.34 (2H, m), 4.62 - 4.56 (1H, brm), 3.62 (1H, s), 3.21 (2H, dq, J = 7.3, 6.6 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz). LRMS (ESI) m/z 164 [M+H]⁺

(工程3) 参考例化合物68の合成

参考例1、工程4に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりにN - エチル - 2 - エチニル - 3 - フルオロアニリンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0473】

50

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.22 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.26 (1H, ddd, $J = 8.4, 8.4, 7.0\text{ Hz}$), 6.82 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 6.74 (1H, t, $J = 8.4\text{ Hz}$), 5.87 (1H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$), 4.79 (1H, t, $J = 6.6\text{ Hz}$), 4.30 (1H, dd, $J = 5.5, 2.6\text{ Hz}$), 4.23 - 4.17 (2H, m), 4.19 (1H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$), 3.56 - 3.54 (2H, m), 1.46 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$). LCMS (ESI) m/z 506 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0474】

参考例69

4 - アミノ - 5 - [2 - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ピリジル) エチニル] - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

10

(工程 1) 3 - エチニル - 2 , 4 - ジフルオロピリジンの合成

参考例 5 1、工程 1 に準じ、2 - フルオロ - 6 - メトキシベンズアルデヒドの代わりに 2 , 4 - ジフルオロニコチンアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

【0475】

$^1\text{H-NMR}$ (ACETONE - D_6) : 8.38 (1H, dd, $J = 8.2, 5.7\text{ Hz}$), 7.44 - 7.40 (1H, m), 4.46 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 140 $[\text{M} + \text{H}]^+$

(工程 2) 参考例化合物 6 9 の合成

20

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1 , 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 3 - エチニル - 2 , 4 - ジフルオロピリジンをを用いることにより、表題化合物を得た。

【0476】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.25 (1H, s), 8.18 (1H, dd, $J = 8.2, 5.8\text{ Hz}$), 7.73 (1H, s), 7.27 (1H, dd, $J = 8.2, 5.8\text{ Hz}$), 5.87 (1H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$), 4.82 (1H, d, $J = 5.9\text{ Hz}$), 4.32 (1H, dd, $J = 5.5, 2.6\text{ Hz}$), 4.26 (1H, q, $J = 3.1\text{ Hz}$), 3.43 - 3.33 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 482 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0477】

参考例70

4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - エチルスルホニル - 6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル) エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

30

(工程 1) 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアルデヒドの合成

参考例 2 3、工程 1 に準じ、2 - エチニル - 1 , 3 , 5 - トリフルオロベンゼン、ホルホルの代わりに 2 , 4 , 6 - トリフルオロベンズアルデヒド、ピロリジンをを用いることにより、表題化合物を得た。

40

【0478】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 10.04 (1H, s), 6.01 (2H, d, $J = 12.8\text{ Hz}$), 3.35 - 3.32 (4H, m), 2.07 - 2.03 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 212 $[\text{M} + \text{H}]^+$

(工程 2) 2 - (エチルチオ) - 6 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアルデヒドの合成

2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアルデヒド (3 . 7 g、18 mmol) を N , N - ジメチルホルムアミド (37 mL) に溶解させ、ナトリウムエタンチオラート (1 . 6 g、18 mmol) を添加し、室温にて 30 分攪拌した。反応溶液に酢酸エチル、水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出し

50

た。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。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（展開溶媒：クロロホルム）、2 - (エチルチオ) - 6 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアルデヒド (4.4 g) を白色固体として得た。

【0479】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 10.18 (1H, s), 6.10 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$), 5.98 (1H, dd, $J = 14.3, 2.0\text{ Hz}$), 3.39 - 3.35 (4H, m), 2.91 (2H, q, $J = 7.3\text{ Hz}$), 2.07 - 2.04 (4H, m), 1.41 (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$). LCMS (ESI) m/z 254 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

10

(工程3) 2 - (エチルスルホニル) - 6 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアルデヒドの合成

2 - (エチルチオ) - 6 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアルデヒド (79 mg, 0.31 mmol) をジクロロメタン (1.6 mL) に溶解させ、氷浴下3 - クロロ過安息香酸 (110 mg, 0.65 mmol) を添加し、氷浴下2時間攪拌した。氷浴下3 - クロロ過安息香酸 (56 mg, 0.32 mmol) を添加し、氷浴下1時間攪拌後、さらに氷浴下3 - クロロ過安息香酸 (10 mg, 0.058 mmol) を添加し、氷浴下30分攪拌した。反応溶液に氷浴下クロロホルム、水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、2 - (エチルスルホニル) - 6 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアルデヒド (54 mg, 0.19 mmol, 62%) を黄色固体として得た。

20

【0480】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 10.28 (1H, s), 7.19 (1H, d, $J = 2.6\text{ Hz}$), 6.33 (1H, dd, $J = 13.9, 2.6\text{ Hz}$), 3.62 (2H, q, $J = 7.5\text{ Hz}$), 3.50 - 3.40 (4H, m), 2.11 - 2.08 (4H, m), 1.31 (3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$). LCMS (ESI) m/z 286 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

(工程4) 1 - (3 - (エチルスルホニル) - 4 - エチニル - 5 - フルオロフェニル) ピロリジンの合成

30

参考例51、工程1に準じ、2 - フルオロ - 6 - メトキシベンズアルデヒドの代わりに2 - (エチルスルホニル) - 6 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

【0481】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.01 (1H, d, $J = 2.3\text{ Hz}$), 6.38 (1H, dd, $J = 11.9, 2.3\text{ Hz}$), 3.63 (1H, s), 3.49 (2H, q, $J = 7.4\text{ Hz}$), 3.36 - 3.32 (4H, m), 2.07 - 2.04 (4H, m), 1.27 (3H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$). LCMS (ESI) m/z 282 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

40

(工程5) 参考例化合物70の合成

参考例1、工程4に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに1 - (3 - (エチルスルホニル) - 4 - エチニル - 5 - フルオロフェニル) ピロリジンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0482】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.22 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J = 2.3\text{ Hz}$), 6.66 (1H, dd, $J = 12.4, 2.3\text{ Hz}$), 5.86 (1H, d, $J = 7.1\text{ Hz}$), 4.85 - 4.81 (1H, m), 4.32 - 4.30 (1H, m), 4.27 - 4.24 (1H, m), 3.49 (2H, q, $J = 7.3\text{ Hz}$), 3.40 - 3.36 (4H, m), 3.31 - 3.30 (2H, m),

50

2.10 - 2.07 (4H, m), 1.25 (3H, t, J = 7.3 Hz). LCMS (ESI) m/z 624 [M+H].

【0483】

参考例71

4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - ピリジル)エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

(工程1) 4 - エチニル - 3 - フルオロ - 5 - メトキシピリジンの合成

参考例51、工程1に準じ、2 - フルオロ - 6 - メトキシベンズアルデヒドの代わりに3 - フルオロ - 5 - メトキシイソニコチンアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

10

【0484】

¹H - NMR (CDCl₃) : 8.21 - 8.17 (2H, m), 4.03 (3H, s), 3.69 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 152 [M+H]⁺

(工程2) 参考例化合物71の合成

参考例1、工程4に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに4 - エチニル - 3 - フルオロ - 5 - メトキシピリジンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0485】

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 8.38 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.37 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.32 - 7.29 (1H, brs), 6.58 (2H, s), 5.93 (1H, d, J = 6.8 Hz), 5.41 - 5.38 (1H, brs), 5.23 - 5.21 (1H, brs), 4.59 - 4.57 (1H, m), 4.08 - 4.04 (2H, m), 4.07 (3H, s), 3.22 - 3.18 (1H, m), 3.12 - 3.08 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 494 [M+H].

20

【0486】

参考例72

4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - [2 - エチルスルホニル - 6 - フルオロ - 4 - [(3R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル]フェニル]エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

(工程1) 2, 6 - ジフルオロ - 4 - [(3R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)ベンズアルデヒドの合成

参考例23、工程1に準じ、2 - エチニル - 1, 3, 5 - トリフルオロベンゼン、モルホリンの代わりに2, 4, 6 - トリフルオロベンズアルデヒド、(R) - ピロリジン - 3 - オールを用いることにより、表題化合物を得た。

30

【0487】

¹H - NMR (CDCl₃) : 10.05 (1H, s), 6.03 (2H, d, J = 12.4 Hz), 4.70 - 4.66 (1H, m), 3.60 - 3.53 (2H, m), 3.48 - 3.42 (1H, m), 3.36 - 3.31 (1H, m), 2.21 - 2.12 (2H, m), 1.79 (1H, d, J = 3.9 Hz). LCMS (ESI) m/z 228 [M+H]⁺

40

(工程2) 2 - エチルスルファニル - 6 - フルオロ - 4 - [(3R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)ベンズアルデヒドの合成

参考例70、工程2に準じ、2, 6 - ジフルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル)ベンズアルデヒドの代わりに2, 6 - ジフルオロ - 4 - [(3R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)ベンズアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

【0488】

¹H - NMR (CDCl₃) : 10.19 (1H, s), 6.11 (1H, d, J =

50

2.2 Hz), 6.00 (1H, dd, J = 14.1, 2.2 Hz), 4.69 - 4.66 (1H, m), 3.63 - 3.57 (2H, m), 3.50 - 3.45 (1H, m), 3.41 - 3.35 (1H, m), 2.91 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.21 - 2.14 (2H, m), 1.77 (1H, d, J = 4.1 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.4 Hz). LCMS (ESI) m/z 270 [M+H]⁺

(工程3) 2-エチルスルホニル-6-フルオロ-4-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ベンズアルデヒドの合成

参考例70、工程3に準じ、2-(エチルチオ)-6-フルオロ-4-(ピロリジン-1-イル)ベンズアルデヒドの代わりに2-エチルスルファニル-6-フルオロ-4-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ベンズアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

10

【0489】

¹H-NMR (CDCl₃) : 10.30 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.36 (1H, dd, J = 14.0, 2.4 Hz), 4.73 - 4.71 (1H, m), 3.67 - 3.42 (4H, m), 3.46 - 3.42 (1H, m), 3.35 - 3.32 (1H, m), 2.21 - 2.17 (2H, m), 1.76 (1H, d, J = 3.4 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.6 Hz). LCMS (ESI) m/z 302 [M+H]⁺

(工程4) (3R)-1-(3-(エチルスルホニル)-4-エチニル-5-フルオロフェニル)ピロリジン-3-オール

の合成参考例51、工程1に準じ、2-フルオロ-6-メトキシベンズアルデヒドの代わりに2-エチルスルホニル-6-フルオロ-4-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ベンズアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

20

【0490】

¹H-NMR (CDCl₃) : 7.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.41 (1H, dd, J = 11.7, 2.4 Hz), 4.69 - 4.67 (1H, m), 3.65 (1H, s), 3.61 - 3.43 (5H, m), 3.35 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.23 - 2.12 (2H, m), 1.69 (1H, d, J = 3.7 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.4 Hz). LCMS (ESI) m/z 298 [M+H]⁺

(工程5) 参考例化合物72の合成

参考例1、工程4に準じ、2-エチニル-1,3-ジフルオロベンゼンの代わりに(3R)-1-(3-(エチルスルホニル)-4-エチニル-5-フルオロフェニル)ピロリジン-3-オールを用いることにより、表題化合物を得た。

30

【0491】

¹H-NMR (CD₃OD) : 8.23 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 12.2, 2.3 Hz), 5.87 (1H, d, J = 7.1 Hz), 4.85 - 4.79 (1H, m), 4.58 - 4.54 (1H, m), 4.32 - 4.30 (1H, m), 4.26 - 4.24 (1H, m), 3.58 - 3.43 (6H, m), 3.42 - 3.33 (2H, m), 2.22 - 2.14 (1H, m), 2.12 - 2.05 (1H, m), 1.25 (3H, t, J = 7.4 Hz). LCMS (ESI) m/z 640 [M+H].

40

【0492】

参考例73

4-アミノ-5-[2-(2-クロロ-6-フルオロ-フェニル)エチニル]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロリジン

(工程1) 1-クロロ-2-エチニル-3-フルオロベンゼンの合成

参考例51、工程1に準じ、2-フルオロ-6-メトキシベンズアルデヒドの代わりに2-クロロ-6-フルオロベンズアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

【0493】

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.29 - 7.21 (2H, m), 7.05 - 7.00 (1H, m), 3.61 (1H, s).

(工程2) 参考例化合物73の合成

参考例1、工程4に準じ、2-エチニル-1, 3-ジフルオロベンゼンの代わりに1-クロロ-2-エチニル-3-フルオロベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0494】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.23 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.37 - 7.30 (2H, m), 7.18 - 7.13 (1H, m), 5.87 (1H, d, $J = 7.1\text{ Hz}$), 4.85 - 4.82 (1H, m), 4.33 - 4.31 (1H, m), 4.27 - 4.25 (1H, m), 3.43 - 3.34 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 497 [M+H].

10

【0495】

参考例74

4-[4-[2-[4-アミノ-7-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-イル]エチニル]-3, 5-ジフルオロ-フェニル]-1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン

(工程1) 4-(4-エチニル-3, 5-ジフルオロフェニル)チオモルホリン-1, 1-ジオキシドの合成

参考例70、工程3に準じ、2-(エチルチオ)-6-フルオロ-4-(ピロリジン-1-イル)ベンズアルデヒドの代わりに4-(4-エチニル-3, 5-ジフルオロフェニル)チオモルホリンを用いることにより、表題化合物を得た。

20

【0496】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6.40 (2H, d, $J = 10.2\text{ Hz}$), 3.92 - 3.88 (4H, m), 3.42 (1H, s), 3.11 - 3.06 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 272 [M+H]⁺

(工程2) 参考例化合物74の合成

参考例1、工程4に準じ、2-エチニル-1, 3-ジフルオロベンゼンの代わりに4-(4-エチニル-3, 5-ジフルオロフェニル)チオモルホリン-1, 1-ジオキシドを用いることにより、表題化合物を得た。

30

【0497】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 8.18 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.36 - 7.32 (1H, m), 6.95 (2H, d, $J = 11.4\text{ Hz}$), 6.60 (2H, s), 5.92 (1H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 5.39 (1H, d, $J = 6.2\text{ Hz}$), 5.24 - 5.22 (1H, m), 4.60 - 4.55 (1H, m), 4.12 - 4.08 (1H, m), 4.06 - 4.03 (1H, m), 3.95 - 3.89 (4H, m), 3.25 - 3.17 (1H, m), 3.17 - 3.09 (5H, m). LCMS (ESI) m/z 614 [M+H]⁺.

【0498】

参考例75

4-アミノ-7-[(2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]-5-[2-[2-エチルスルホニル-6-フルオロ-4-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]フェニル]エチニル]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン

(工程1) 2, 6-ジフルオロ-4-[(3R)-フルオロピロリジン-1-イル]ベンズアルデヒドの合成

参考例23、工程1に準じ、2-エチニル-1, 3, 5-トリフルオロベンゼン、モルホリンの代わりに2, 4, 6-トリフルオロベンズアルデヒド、(R)-3-フルオロピロリジンを用いることにより、表題化合物を得た。

40

【0499】

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 10.07 (1H, s), 6.04 (2H, d, $J = 12.5\text{ Hz}$), 5.47 - 5.32 (1H, m), 3.64 - 3.51 (4H, m), 2.50 - 2.41 (1H, m), 2.28 - 2.08 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 230 [M+H]⁺

(工程2) 2 - (エチルチオ) - 6 - フルオロ - 4 - [(3R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] ベンズアルデヒドの合成

参考例70、工程2に準じ、2, 6 - ジフルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアルデヒドの代わりに2, 6 - ジフルオロ - 4 - [(3R) - フルオロピロリジン - 1 - イル] ベンズアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

【0500】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 10.21 (1H, s), 6.11 (1H, d, $J = 1.8\text{ Hz}$), 6.01 (1H, dd, $J = 13.9, 1.8\text{ Hz}$), 5.47 - 5.33 (1H, m), 3.70 - 3.52 (4H, m), 2.92 (2H, q, $J = 7.3\text{ Hz}$), 2.49 - 2.40 (1H, m), 2.28 - 2.09 (1H, m), 1.41 (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$). LCMS (ESI) m/z 272 [M+H]⁺

(工程3) 2 - (エチルスルホニル) - 6 - フルオロ - 4 - [(3R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] ベンズアルデヒドの合成

参考例70、工程3に準じ、2 - (エチルチオ) - 6 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンズアルデヒドの代わりに2 - (エチルチオ) - 6 - フルオロ - 4 - [(3R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] ベンズアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

【0501】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 10.31 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J = 2.3\text{ Hz}$), 6.38 (1H, dd, $J = 13.7, 2.3\text{ Hz}$), 5.51 - 5.35 (1H, m), 3.74 - 3.60 (6H, m), 2.53 - 2.45 (1H, m), 2.29 - 2.14 (1H, m), 1.32 (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$). LCMS (ESI) m/z 304 [M+H]⁺

(工程4) (3R) - 1 - (3 - エチルスルホニル - 4 - エチニル - 5 - フルオロ - フェニル) - 3 - フルオロ - ピロリジンの合成

参考例51、工程1に準じ、2 - フルオロ - 6 - メトキシベンズアルデヒドの代わりに2 - (エチルスルホニル) - 6 - フルオロ - 4 - [(3R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] ベンズアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

【0502】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.03 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 6.42 (1H, dd, $J = 11.7, 2.4\text{ Hz}$), 5.47 - 5.33 (1H, m), 3.66 - 3.64 (2H, m), 3.61 - 3.46 (5H, m), 2.49 - 2.40 (1H, m), 2.29 - 2.11 (1H, m), 1.27 (3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$). LCMS (ESI) m/z 300 [M+H]⁺

(工程5) 参考例化合物75の合成

参考例1、工程4に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに(3R) - 1 - (3 - エチルスルホニル - 4 - エチニル - 5 - フルオロ - フェニル) - 3 - フルオロ - ピロリジンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0503】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.20 (1H, s), 7.60 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J = 2.6\text{ Hz}$), 6.66 (1H, dd, $J = 12, 2.6\text{ Hz}$), 5.86 (1H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 5.47 - 5.34 (1H, m), 4.81 - 4.78 (1H, m), 4.31 - 4.29 (1H, m), 4.25 - 4.23 (1H, m), 3.70 - 3.44 (6H, m), 3.41 - 3.32 (2H, m), 2.42 - 2.15 (2H, m), 1.24 (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$). LCMS (ESI) m/z 642 [M+H].

10

20

30

40

50

【0504】

参考例76

4 - アミノ - 5 - [2 - (5 - ベンジルオキシピリミジン - 2 - イル) エチニル] - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

(工程 1) 5 - (ベンジルオキシ) - 2 - プロモピリミジンの合成

2 - プロモピリミジン - 5 - オール (200 mg、1.1 mmol) をテトラヒドロフラン (1 mL)、N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合液に溶解させ、室温下炭酸カリウム (170 mg、1.3 mmol)、臭化ベンジル (0.15 mL、1.3 mmol) を加え、室温にて6時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル及び水を加え分層し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : 酢酸エチル / ヘキサン) により精製し、5 - (ベンジルオキシ) - 2 - プロモピリミジン (200 mg、0.75 mmol、66%) を白色粉末として得た。

10

【0505】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.31 (2H, s), 7.45 - 7.36 (5H, m), 5.15 (2H, s). LCMS (ESI) m/z 265 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

(工程 2) 5 - (ベンジルオキシ) - 2 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ピリミジンの合成

5 - (ベンジルオキシ) - 2 - プロモピリミジン (200 mg、0.75 mmol)、エチニルトリイソプロピルシラン (0.34 mL、1.5 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (53 mg、0.075 mmol)、ヨウ化銅 (14 mg、0.075 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン (0.26 mL、1.5 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) に懸濁させた。反応溶液を70にて1時間30分攪拌し、セライト濾過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : 酢酸エチル / ヘキサン) により精製し、5 - (ベンジルオキシ) - 2 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ピリミジン (120 mg、0.32 mmol、43%) を黄色油状物質として得た。

20

【0506】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.42 (2H, s), 7.43 - 7.36 (5H, m), 5.18 (2H, s), 1.17 - 1.13 (21H, m). LCMS (ESI) m/z 367 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

(工程 3) 5 - (ベンジルオキシ) - 2 - エチニルピリミジンの合成

5 - (ベンジルオキシ) - 2 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ピリミジン (120 mg、0.32 mmol) をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解させ、室温下テトラブチルアンモニウムフルオリド溶液 (1 M テトラヒドロフラン溶液、0.38 mL、0.38 mmol) を添加し、室温で30分攪拌した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : 酢酸エチル / ヘキサン) により精製し、5 - (ベンジルオキシ) - 2 - エチニルピリミジン (45 mg、0.21 mmol、67%) を黄色粉末として得た。

40

【0507】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.43 (2H, s), 7.44 - 7.38 (5H, m), 5.19 (2H, s), 3.04 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 211 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

(工程 4) 参考例化合物76の合成

参考例1、工程4に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに5 - (ベンジルオキシ) - 2 - エチニルピリミジンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0508】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.57 (2H, s), 8.26 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.49 - 7.33 (5H, m), 5.87 (1H, d, $J = 6.8$

50

H z) , 5 . 3 0 (2 H , s) , 4 . 8 4 - 4 . 7 9 (1 H , m) , 4 . 3 2 - 4 . 2 7 (1 H , m) , 4 . 2 6 - 4 . 2 4 (1 H , m) , 3 . 4 0 - 3 . 3 5 (2 H , m) . L C M S (E S I) m / z 5 5 3 [M + H] ⁺ .

【 0 5 0 9 】

参考例 7 7

4 - アミノ - 5 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - フェニル) エチニル] - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (工程 1) ((4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) エチニル) トリメチルシランの合成

10

参考例 7 6、工程 2 に準じ、5 - (ベンジルオキシ) - 2 - プロモピリミジン、エチニルトリイソプロピルシランの代わりに 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フルオロ - 1 - ヨードベンゼン、エチニルトリメチルシランを用いることにより、表題化合物を得た。

【 0 5 1 0 】

¹ H - N M R (C D C l ₃) : 7 . 4 3 - 7 . 3 3 (6 H , m) , 6 . 7 7 (1 H , d d , J = 1 0 . 4 , 2 . 8 H z) , 6 . 7 0 - 6 . 6 7 (1 H , m) , 5 . 0 4 (2 H , s) , 0 . 2 5 (9 H , s) .

(工程 2) 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - エチニル - 2 - フルオロベンゼンの合成

参考例 7 6、工程 3 に準じ、5 - (ベンジルオキシ) - 2 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ピリミジンの代わりに 4 ((4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) エチニル) トリメチルシランを用いることにより、表題化合物を得た。

20

【 0 5 1 1 】

¹ H - N M R (C D C l ₃) : 7 . 4 3 - 7 . 2 9 (6 H , m) , 6 . 6 6 - 6 . 7 9 (2 H , m) , 5 . 0 4 (2 H , s) , 3 . 2 5 (1 H , s) .

(工程 3) 参考例化合物 7 7 の合成

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1 , 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - エチニル - 2 - フルオロベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【 0 5 1 2 】

¹ H - N M R (C D ₃ O D) : 8 . 2 2 (1 H , s) , 7 . 5 6 (1 H , s) , 7 . 4 0 - 7 . 2 6 (6 H , m) , 6 . 8 7 - 6 . 8 4 (2 H , m) , 5 . 8 5 (1 H , d , J = 6 . 8 H z) , 5 . 1 2 (2 H , s) , 4 . 8 3 - 4 . 8 1 (1 H , m) , 4 . 3 3 - 4 . 2 9 (1 H , m) , 4 . 2 7 - 4 . 2 5 (1 H , m) , 3 . 4 0 - 3 . 3 5 (2 H , m) . L C M S (E S I) m / z 5 6 9 [M + H] ⁺ .

30

【 0 5 1 3 】

参考例 7 8

4 - アミノ - 5 - [2 - [4 - (ベンジルアミノ) フェニル] エチニル] - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

(工程 1) N - ベンジル - 4 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) アニリンの合成

40

参考例 7 6、工程 2 に準じ、5 - (ベンジルオキシ) - 2 - プロモピリミジン、エチニルトリイソプロピルシランの代わりに N - ベンジル - 4 - ヨードアニリン、エチニルトリイソプロピルシランを用いることにより、表題化合物を得た。

【 0 5 1 4 】

¹ H - N M R (C D C l ₃) : 7 . 3 7 - 7 . 2 5 (7 H , m) , 6 . 5 3 (2 H , d , J = 8 . 8 H z) , 4 . 3 4 (2 H , s) , 1 . 1 2 - 1 . 0 5 (2 H , m) . L C M S (E S I) m / z 3 6 4 [M + H] ⁺

(工程 2) N - ベンジル - 4 - エチニルアニリンの合成

参考例 7 6、工程 3 に準じ、5 - (ベンジルオキシ) - 2 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ピリミジンの代わりに N - ベンジル - 4 - ((トリイソプロピルシリル)

50

エチニル)アニリンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0515】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.39 - 7.25 (7H, m), 6.55 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 4.35 (2H, s), 4.28 - 4.19 (1H, brs), 2.96 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 208 [M+H]⁺

(工程3) 参考例化合物78の合成

参考例1、工程4に準じ、2-エチニル-1,3-ジフルオロベンゼンの代わりにN-ベンジル-4-エチニルアニリンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0516】

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: 8.25 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.36 - 7.20 (7H, m), 6.60 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 5.93 (1H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$), 4.73 - 4.70 (1H, m), 4.35 (2H, s), 4.31 - 4.29 (1H, m), 4.25 - 4.22 (1H, m), 3.40 - 3.35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 550 [M+H]⁺.

10

【0517】

参考例79

2-[2-[4-アミノ-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]エチニル]-3-フルオロベンズアミド

(工程1) 3-フルオロ-2-(トリメチルシリル)エチニル)ベンズアミドの合成

20

参考例76、工程2に準じ、5-(ベンジルオキシ)-2-プロモピリミジン、エチニルトリイソプロピルシランの代わりに3-フルオロ-2-ヨードベンズアミド、エチニルトリメチルシランを用いることにより、表題化合物を得た。

【0518】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.96 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.83 - 7.55 (1H, brs), 7.45 - 7.40 (1H, m), 7.28 - 7.22 (1H, m), 6.19 - 5.72 (1H, brs), 0.31 (9H, s). LCMS (ESI) m/z 236 [M+H]⁺

(工程2) 2-エチニル-3-フルオロベンズアミドの合成

参考例76、工程3に準じ、5-(ベンジルオキシ)-2-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ピリミジンの代わりに3-フルオロ-2-(トリメチルシリル)エチニル)ベンズアミドを用いることにより、表題化合物を得た。

30

【0519】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.89 - 7.86 (1H, m), 7.46 (1H, dt, $J = 5.4, 8.0\text{ Hz}$), 7.30 - 7.21 (2H, m), 6.29 - 5.45 (1H, brs), 3.77 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 164 [M+H]⁺

(工程3) 参考例化合物79の合成

参考例1、工程4に準じ、2-エチニル-1,3-ジフルオロベンゼンの代わりに2-エチニル-3-フルオロベンズアミドを用いることにより、表題化合物を得た。

40

【0520】

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: 8.23 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.47 - 7.41 (2H, m), 7.35 - 7.30 (1H, m), 5.87 (1H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 4.82 - 4.75 (1H, m), 4.32 - 4.29 (1H, m), 4.26 - 4.24 (1H, m), 3.40 - 3.35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 506 [M+H]⁺.

【0521】

参考例80

4-アミノ-5-[2-(3,5-ジフルオロ-2-メトキシ-4-ピリジル)エチニル]-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイ

50

ルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン(工程1)4-エチニル-3,5-ジフルオロ-2-メトキシピリジンの合成

2,3,5-トリフルオロ-4-ヨードピリジン(500mg、1.93mmol)をメタノール(3mL)に溶解させ、室温下ナトリウムメトキシド(5Mメタノール溶液、1.15mL)を加えた後、室温にて終夜攪拌させた。反応溶液を酢酸エチルと水に分層させ、有機層を分取、水、飽和食塩水で順次洗浄した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)にて精製することで、目的物(376mg)を4-エチニル-3,5-ジフルオロ-2-メトキシピリジン及び4-エチニル-3-フルオロ-2,5-ジメトキシピリジンの混合油状物として得た。

【0522】

得られた混合物を用い、参考例76、工程2及び工程3に準じて合成後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)にて分離精製をすることで、表題化合物を得た。

【0523】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.87(1H, s), 4.02(3H, s), 3.73(1H, s).

(工程2)参考例化合物80の合成

参考例1、工程4に準じ、2-エチニル-1,3-ジフルオロベンゼンの代わりに4-エチニル-3,5-ジフルオロ-2-メトキシピリジンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0524】

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 8.20(1H, s), 8.19(1H, s), 8.14(1H, s), 7.32-7.29(1H, m), 6.59(2H, s), 5.94(1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 5.41(1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 5.24(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 4.58(1H, ddd, $J=7.3, 6.2, 4.4\text{Hz}$), 4.11-4.04(2H, m), 3.96(3H, s). LCMS(ESI) m/z 51

2[M+H]⁺.

【0525】

参考例81

4-アミノ-7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]-5-[2-(3-フルオロ-2,5-ジメトキシ-4-ピリジル)エチニル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン(工程1)4-エチニル-3-フルオロ-2,5-ジメトキシピリジンの合成

参考例80、工程1より、表題化合物を得た。

【0526】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.76(1H, s), 4.01(3H, s), 3.97(3H, s), 3.66(1H, s).

(工程2)参考例化合物81の合成

参考例1、工程4に準じ、2-エチニル-1,3-ジフルオロベンゼンの代わりに4-エチニル-3-フルオロ-2,5-ジメトキシピリジンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0527】

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: 8.26(1H, s), 7.83(1H, s), 7.75(1H, s), 5.89(1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 4.85-4.82(3H, m), 4.34-4.32(1H, m), 4.29-4.26(1H, m), 4.04(3H, s), 3.99(3H, s), 3.70-3.67(1H, m), 3.58-3.56(1H, m), 3.42(1H, dd, $J=12.5, 4.4\text{Hz}$), 3.37(1H, dd, $J=12.5, 3.7\text{Hz}$). LCMS(ESI) m/z 524[M+H]⁺.

10

20

30

40

50

【0528】

参考例 8 2

4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - エチルスルファニルフェニル) エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

(工程 1) 1 - エチルスルファニル - 2 - エチニル - ベンゼンの合成

参考例 7 6、工程 2 及び工程 3 に準じ、5 - (ベンジルオキシ) - 2 - プロモピリミジンの代わりに 1 - プロモ - 2 - エチルスルファニル - ベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0529】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.49 (1 H , d d , $J = 7.5$, 1.3 Hz) , 7.33 - 7.25 (2 H , m) , 7.12 (1 H , d t , $J = 1.5$, 7.3 Hz) , 3.47 (1 H , s) , 3.01 (2 H , q , $J = 7.5$ Hz) , 1.37 (3 H , d d , $J = 9.5$, 5.1 Hz) .

(工程 2) 参考例化合物 8 2 の合成

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1 , 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 1 - エチルスルファニル - 2 - エチニル - ベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0530】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) : 8.18 (1 H , s) , 7.91 (1 H , s) , 7.52 (1 H , d d , $J = 7.7$, 1.1 Hz) , 7.44 - 7.36 (3 H , m) , 7.23 (1 H , d t , $J = 1.5$, 7.3 Hz) , 6.61 (2 H , s) , 5.93 (1 H , d , $J = 7.0$ Hz) , 5.41 (1 H , d , $J = 6.6$ Hz) , 5.25 (1 H , d , $J = 4.4$ Hz) , 4.59 (1 H , q , $J = 6.2$ Hz) , 4.12 - 4.03 (2 H , m) , 3.23 - 3.19 (1 H , m) , 3.13 (1 H , d d , $J = 8.1$, 5.1 Hz) , 3.05 (2 H , q , $J = 7.5$ Hz) , 1.29 (3 H , t , $J = 7.3$ Hz) . LCMS (ESI) m/z 505.3 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

【0531】

参考例 8 3

4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (1 , 1 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - チオクロマン - 8 - イル) エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

(工程 1) トリイソプロピル (チオクロマン - 8 - イルエチニル) シランの合成

参考例 7 6、工程 2 に準じ、5 - (ベンジルオキシ) - 2 - プロモピリミジンの代わりに 8 - ヨードチオクロマンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0532】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.27 - 7.25 (1 H , m) , 6.97 - 6.93 (1 H , m) , 6.89 (1 H , t , $J = 7.6$ Hz) , 3.07 - 3.04 (2 H , m) , 2.80 (2 H , t , $J = 6.1$ Hz) , 2.12 - 2.06 (2 H , m) , 1.26 - 1.04 (2 H , m) .

(工程 2) 8 - エチニルチオクロマンの合成

参考例 7 6、工程 3 に準じ、5 - (ベンジルオキシ) - 2 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ピリミジンの代わりにトリイソプロピル (チオクロマン - 8 - イルエチニル) シランを用いることにより、表題化合物を得た。

【0533】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.31 - 7.26 (1 H , m) , 7.02 - 6.98 (1 H , m) , 6.92 (1 H , t , $J = 7.6$ Hz) , 3.45 (1 H , s) , 3.09 - 3.06 (2 H , m) , 2.82 (2 H , t , $J = 6.1$ Hz) , 2.13 - 2.07 (2 H , m) .

(工程 3) 8 - エチニルチオクロマン 1 , 1 - ジオキシドの合成

10

20

30

40

50

8 - エチニルチオクロマン (59 mg、0.34 mmol) に 1, 4 - ジオキサン (1 mL) 及び水 (0.50 mL) を添加し、氷冷下オキソン (420 mg、0.68 mmol) を加え、そのまま室温へ終夜撹拌した。反応溶液に室温下、酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加え分層し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン) により精製することにより、表題化合物 (51 mg、0.25 mmol、73%) を白色固体として得た。

【0534】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.55 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.38 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J = 7.8, 1.0\text{ Hz}$), 3.59 (1H, s), 3.44 - 3.41 (2H, m), 3.01 (2H, t, $J = 6.2\text{ Hz}$), 2.48 - 2.42 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 207 [M+H]⁺

10

(工程4) 参考例化合物83の合成

参考例1、工程4に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 8 - エチニルチオクロマン1, 1 - ジオキシドを用いることにより、表題化合物を得た。

【0535】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.22 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J = 7.6\text{ Hz}$), 7.48 (1H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J = 7.6\text{ Hz}$), 5.87 (1H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 4.83 - 4.79 (1H, m), 4.32 - 4.30 (1H, m), 4.27 - 4.25 (1H, m), 3.54 - 3.51 (2H, m), 3.43 - 3.33 (2H, m), 3.07 (2H, t, $J = 6.0\text{ Hz}$), 2.43 - 2.38 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 549 [M+H]⁺

20

【0536】

参考例84

2 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル]エチニル] - 3 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (工程1) 3 - フルオロ - 2 - ((トリメチルシリル)エチニル)ベンゼンスルホンアミドの合成

30

参考例76、工程2に準じ、5 - (ベンジルオキシ) - 2 - プロモピリミジン、エチニルトリイソプロピルシランの代わりに 3 - フルオロ - 2 - ヨードベンゼンスルホンアミド、エチニルトリメチルシランを用いることにより、表題化合物を得た。

【0537】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.85 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.45 - 7.41 (1H, m), 7.31 - 7.27 (1H, m), 5.24 (2H, s), 0.33 (9H, s). LCMS (ESI) m/z 272 [M+H]⁺

(工程2) 2 - エチニル - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミドの合成

40

参考例76、工程3に準じ、5 - (ベンジルオキシ) - 2 - ((トリイソプロピルシリル)エチニル)ピリミジンの代わりに 3 - フルオロ - 2 - ((トリメチルシリル)エチニル)ベンゼンスルホンアミドを用いることにより、表題化合物を得た。

【0538】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.88 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.52 - 7.47 (1H, m), 7.37 - 7.31 (1H, m), 5.21 (2H, s), 3.90 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 200 [M+H]⁺

(工程3) 参考例化合物84の合成

参考例1、工程4に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 2 - エチニル - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミドを用いることにより、表題化合物を得た

50

。

【0539】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.30 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.74 (1H, s), 7.54 - 7.49 (1H, m), 7.46 - 7.41 (1H, m), 5.88 (1H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 4.84 - 4.81 (1H, m), 4.33 - 4.30 (1H, m), 4.27 - 4.25 (1H, m), 3.43 - 3.33 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 542 [M+H].

【0540】

参考例 85

4 - アミノ - 5 - [2 - (2 - シアノ - 6 - フルオロ - フェニル) エチニル] - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン

10

(工程 1) 3 - フルオロ - 2 - ((トリメチルシリル) エチニル) ベンゾニトリルの合成

参考例 76、工程 2 に準じ、5 - (ベンジルオキシ) - 2 - プロモピリミジン、エチニルトリイソプロピルシランの代わりに 3 - フルオロ - 2 - ヨードベンゾニトリル、エチニルトリメチルシランを用いることにより、表題化合物を得た。

【0541】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.46 - 7.44 (1H, m), 7.41 - 7.35 (1H, m), 7.33 - 7.29 (1H, m), 0.31 (9H, s). LCMS (ESI) m/z 218 [M+H]⁺

20

(工程 2) 2 - エチニル - 3 - フルオロベンゾニトリルの合成

参考例 76、工程 3 に準じ、5 - (ベンジルオキシ) - 2 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ピリミジンの代わりに 3 - フルオロ - 2 - ((トリメチルシリル) エチニル) ベンゾニトリルを用いることにより、表題化合物を得た。

【0542】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.51 (1H, dd, $J = 7.7, 1.5\text{ Hz}$), 7.49 - 7.44 (1H, m), 7.39 - 7.35 (1H, m), 3.72 (1H, s).

(工程 3) 参考例化合物 85 の合成

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 2 - エチニル - 3 - フルオロベンゾニトリルを用いることにより、表題化合物を得た。

30

【0543】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.27 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.66 - 7.64 (1H, m), 7.57 - 7.53 (2H, m), 5.88 (1H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 4.84 - 4.80 (1H, m), 4.33 - 4.31 (1H, m), 4.28 - 4.26 (1H, m), 3.45 - 3.35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 488 [M+H].

【0544】

参考例 86

4 - アミノ - 5 - [2 - [2 - (シクロプロピルメトキシ) - 6 - フルオロ - フェニル] エチニル] - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン

40

(工程 1) 1 - (シクロプロピルメトキシ) - 3 - フルオロ - 2 - ヨードベンゼンの合成

3 - フルオロ - 2 - ヨードフェノール (200 mg、0.84 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解させ、室温下シクロプロピルメタノール (0.14 mL、1.7 mmol)、トリフェニルホスフィン (440 mg、1.7 mmol)、氷浴下アゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.33 mL、1.7 mmol) を添加し、氷浴下 2 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : 酢酸エチル / ヘキサン) により精製することにより、1 - (シクロプロピルメトキシ) - 3

50

-フルオロ - 2 - ヨードベンゼン (192 mg) を黄色油状物質として得た。

【 0545 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.26 - 7.19 (1H, m), 6.72 - 6.67 (1H, m), 6.57 (1H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$), 3.91 (2H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$), 1.33 - 1.28 (1H, m), 0.68 - 0.63 (2H, m), 0.44 - 0.41 (2H, m).

(工程 2) ((2 - (シクロプロピルメトキシ) - 6 - フルオロフェニル) エチニル) トリメチルシランの合成

参考例 76、工程 2 に準じ、5 - (ベンジルオキシ) - 2 - プロモピリミジン、エチニルトリイソプロピルシランの代わりに 1 - (シクロプロピルメトキシ) - 3 - フルオロ - 2 - ヨードベンゼン、エチニルトリメチルシランを用いることにより、表題化合物を得た。

10

【 0546 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.17 (1H, dt, $J = 6.6, 8.4\text{ Hz}$), 6.69 - 6.64 (1H, m), 6.61 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 3.91 (2H, d, $J = 6.3\text{ Hz}$), 1.31 - 1.24 (1H, m), 0.64 - 0.60 (2H, m), 0.45 - 0.41 (2H, m), 0.28 (9H, s).

(工程 3) 1 - (シクロプロピルメトキシ) - 2 - エチニル - 3 - フルオロベンゼンの合成

参考例 76、工程 3 に準じ、5 - (ベンジルオキシ) - 2 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ピリミジンの代わりに ((2 - (シクロプロピルメトキシ) - 6 - フルオロフェニル) エチニル) トリメチルシランを用いることにより、表題化合物を得た。

20

【 0547 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.24 (1H, dt, $J = 6.6, 8.4\text{ Hz}$), 6.72 (1H, t, $J = 8.4\text{ Hz}$), 6.67 (1H, $J = 8.4\text{ Hz}$), 3.93 (2H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$), 3.52 (1H, s), 1.36 - 1.30 (1H, m), 0.68 - 0.63 (2H, m), 0.43 - 0.39 (2H, m).

(工程 4) 参考例化合物 86 の合成

参考例 1、工程 4 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 1 - (シクロプロピルメトキシ) - 2 - エチニル - 3 - フルオロベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

30

【 0548 】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.25 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.33 - 7.27 (1H, m), 6.88 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 6.79 (1H, t, $J = 8.5\text{ Hz}$), 5.88 (1H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 4.86 - 4.83 (1H, m), 4.34 - 4.32 (1H, m), 4.28 - 4.26 (1H, m), 4.01 (2H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 3.44 - 3.34 (2H, m), 1.40 - 1.32 (1H, m), 0.73 - 0.68 (2H, m), 0.43 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 533 [$\text{M} + \text{H}$].

【 0549 】

40

参考例 87

4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - [4 - (3 - ピリジルメトキシ) フェニル] エチニル] ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン

(工程 1) tert - ブチル N - (((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (4 - アミノ - 5 - (トリメチルシリル) エチニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) メチル) スルファモイルカルバメートの合成

tert - ブチル N - (((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラ

50

ヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル)メチル)スルファモイルカーバメート(500 mg、0.82 mmol)、エチニルトリメチルシラン(240 mg、2.5 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(58 mg、0.082 mmol)、ヨウ化銅(16 mg、0.082 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン(0.28 mL、1.6 mmol)をテトラヒドロフラン(5 mL)に懸濁させた。反応溶液を70 °Cにて終夜攪拌し、セライト濾過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:メタノール/クロロホルム)により精製し、表題化合物(339 mg、0.58 mmol、71%)を黄色アモルファスとして得た。

【0550】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 9.41 (1H, br s), 8.50 (1H, s), 7.16 (1H, s), 5.98 (2H, br s), 5.63 (1H, d, J = 4.6 Hz), 5.25 - 5.21 (1H, m), 5.07 - 5.03 (1H, m), 4.51 - 4.49 (1H, m), 3.59 - 3.50 (2H, m), 1.59 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.34 (3H, s), 0.26 (9H, s). LCMS (ESI) m/z 581 [M+H]⁺

(工程2) tert-ブチルN-(((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(4-アミノ-5-エチニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル)メチル)スルファモイルカルバメートの合成

tert-ブチルN-(((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(4-アミノ-5-((トリメチルシリル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル)メチル)スルファモイルカルバメート(339 mg、0.58 mmol)をテトラヒドロフラン(6.8 mL)に溶解させ、室温下フッ化テトラブチルアンモニウム溶液(1 Mテトラヒドロフラン溶液、0.70 mL、0.70 mmol)を添加し、室温で25分攪拌した。溶媒を留去後、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(展開溶媒:メタノール/クロロホルム)、表題化合物(260 mg、0.51 mmol、88%)を黄色粉末として得た。

【0551】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 9.25 (1H, br s), 8.51 (1H, s), 7.20 (1H, s), 6.11 (2H, br s), 5.65 (1H, d, J = 4.6 Hz), 5.29 - 5.25 (1H, m), 5.10 - 5.06 (1H, m), 4.52 - 4.49 (1H, m), 3.66 - 3.53 (2H, m), 3.25 (1H, s), 1.61 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.35 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 509 [M+H]⁺

(工程3) 参考例化合物87の合成

tert-ブチルN-(((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(4-アミノ-5-エチニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル)メチル)スルファモイルカーバメート(20 mg、0.039 mmol)、3-(4-ヨードフェノキシ)メチル)ピリジン(24 mg、0.079 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(3 mg、0.0043 mmol)、ヨウ化銅(1 mg、0.0053 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン(0.013 mL、0.079 mmol)をテトラヒドロフラン(0.30 mL)に懸濁させた。反応溶液を70 °Cにて終夜攪拌し、室温下トリフルオロ酢酸/水=4/1の混合溶液(0.60 mL)を添加し、室温にて終夜攪拌した。溶媒を留去後、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し(展開溶媒:メタノール/クロロホルム)、表題化合物(2.1 mg、0.0039 mmol、10%)を黄色粉末として得た。

【0552】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.65 - 8.60 (1H, m), 8.55 - 8.50 (1H, m), 8.24 (1H, s), 7.95 - 7.90 (1H, m), 7.50 - 7.40 (4H, m), 7.05 - 7.00 (2H, br s), 5.84 - 5.82 (1H, br s), 5.19 (2H, s), 4.80 - 4.70 (1H, m), 4.35 - 4.20 (2H, m), 3.40 - 3.30 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 552 [M+H]⁺.

【0553】

参考例 88

4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (3 - フルオロ - 2 - ピリジル) エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

10

参考例 87、工程 3 に準じ、3 - ((4 - ヨードフェノキシ) メチル) ピリジンの代わりに 3 - フルオロ - 2 - ヨードピリジンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0554】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.43 - 8.39 (1H, m), 8.26 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.78 - 7.71 (1H, m), 7.50 - 7.46 (1H, m), 5.88 (1H, d, J = 7.1 Hz), 4.90 - 4.60 (1H, m), 4.33 - 4.31 (1H, m), 4.28 - 4.25 (1H, m), 3.40 - 3.31 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 464 [M+H]⁺.

【0555】

20

参考例 89

4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - メチルスルファニルフェニル) エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

参考例 87、工程 3 に準じ、3 - ((4 - ヨードフェノキシ) メチル) ピリジンの代わりに (2 - ヨードフェニル) (メチル) スルファンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0556】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.24 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.48 - 7.46 (1H, m), 7.37 - 7.34 (2H, m), 7.22 - 7.16 (1H, m), 5.86 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.83 - 4.81 (1H, m), 4.33 - 4.29 (1H, m), 4.27 - 4.25 (1H, m), 3.40 - 3.35 (2H, m), 2.55 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 491 [M+H]⁺.

30

【0557】

参考例 90

2 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] エチニル] ベンゼンスルホンアミド参考例 87、工程 3 に準じ、3 - ((4 - ヨードフェノキシ) メチル) ピリジンの代わりに 2 - ヨードベンゼンスルホンアミドを用いることにより、表題化合物を得た。

40

【0558】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.23 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J = 8.0, 4.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 7.8, 4.0 Hz), 7.71 (1H, s), 7.85 - 7.56 (1H, m), 7.53 - 7.49 (1H, m), 5.87 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.83 - 4.81 (1H, m), 4.33 - 4.29 (1H, m), 4.27 - 4.25 (1H, m), 3.40 - 3.35 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 524 [M+H]⁺.

【0559】

参考例 91

50

3 - [[4 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] エチニル] フェノキシ] メチル] ベンズアミド
 参考例 87、工程 3 に準じ、3 - ((4 - ヨードフェノキシ) メチル) ピリジンの代わりに 3 - ((4 - ヨードフェノキシ) メチル) ベンズアミドを用いることにより、表題化合物を得た。

【 0 5 6 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8 . 2 3 (1 H , s) , 7 . 9 8 (1 H , s) , 7 . 8 4 (1 H , d , J = 8 . 1 \text{ Hz }) , 7 . 6 5 (1 H , d , J = 8 . 0 \text{ Hz }) , 7 . 5 4 (1 H , s) , 7 . 5 4 - 7 . 4 9 (1 H , m) , 7 . 4 8 (2 H , d , J = 8 . 0 \text{ Hz }) , 7 . 0 5 (2 H , d , J = 8 . 0 \text{ Hz }) , 5 . 8 5 (1 H , d , J = 7 . 1 \text{ Hz }) , 5 . 1 9 (2 H , s) , 4 . 8 3 - 4 . 8 1 (1 H , m) , 4 . 3 3 - 4 . 2 9 (1 H , m) , 4 . 2 7 - 4 . 2 5 (1 H , m) , 3 . 4 0 - 3 . 3 5 (2 H , m) . \text{LCMS} (\text{ESI}) m / z 5 9 4 [\text{M} + \text{H}] ^ + .

10

【 0 5 6 1 】

参考例 9 2

4 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] エチニル] イソキノリン

参考例 87、工程 3 に準じ、3 - ((4 - ヨードフェノキシ) メチル) ピリジンの代わりに 4 - ヨードイソキノリンを用いることにより、表題化合物を得た。

20

【 0 5 6 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 9 . 2 0 (1 H , s) , 8 . 6 9 (1 H , s) , 8 . 3 4 (1 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz }) , 8 . 2 6 (1 H , s) , 8 . 1 6 (1 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz }) , 7 . 9 5 - 7 . 9 0 (1 H , m) , 7 . 8 1 (1 H , s) , 7 . 8 0 - 7 . 7 4 (1 H , m) , 5 . 9 2 (1 H , d , J = 6 . 8 \text{ Hz }) , 4 . 8 7 - 4 . 8 1 (1 H , m) , 4 . 3 6 - 4 . 3 3 (1 H , m) , 4 . 2 9 - 4 . 2 5 (1 H , m) , 3 . 4 3 - 3 . 3 9 (2 H , m) . \text{LCMS} (\text{ESI}) m / z 4 9 6 [\text{M} + \text{H}] ^ + .

【 0 5 6 3 】

参考例 9 3

4 - アミノ - 7 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ) メチル] シクロペンチル] - 5 - [2 - (1 - ナフチル) エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

(工程 1) ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a S) - 6 - アミノ - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノール、及び (4 a R , 6 R , 7 S , 7 a R) - 6 - アミノ - 2 , 2 - ジメチルヘキサヒドロシクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキシン - 7 - オールの合成

(1 R , 2 S , 3 R , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - (ヒドロキシメチル) シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール塩酸塩 (4 0 g 、 2 1 8 \text{ mmol }) を室温下メタノール (4 0 0 \text{ mL }) 及び 2 , 2 - ジメトキシプロパン (5 4 \text{ mL } 、 4 3 6 \text{ mmol }) に溶解させた後、氷浴攪拌下、メシル酸 (1 4 \text{ mL } 、 2 1 8 \text{ mmol }) を内温が 7 以下を保つように滴下し加えた。氷浴下で 5 分間、室温で終夜攪拌後、氷浴下トリエチルアミン (1 2 2 \text{ mL } 、 8 7 2 \text{ mmol }) を内温が 1 0 以下を保つように滴下した。氷浴下で 5 分間、室温で 3 0 分攪拌後、溶媒を減圧留去することで、表題化合物を粗異性体混合物 (1 0 2 \text{ g }) として得た。

30

40

$\text{LCMS} (\text{ESI}) m / z 1 8 8 [\text{M} + \text{H}] ^ +$

(工程 2) ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a S) - 6 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノール、及び (4 a R , 6 R , 7 S , 7 a R) - 6 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2

50

、2-ジメチルヘキサヒドロシクロペンタ[d][1,3]ジオキシン-7-オール合成

参考例93、工程1で得られた、((3aR, 4R, 6R, 6aS)-6-アミノ-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)メタノール及び(4aR, 6R, 7S, 7aR)-6-アミノ-2, 2-ジメチルヘキサヒドロシクロペンタ[d][1,3]ジオキシン-7-オールの粗異性体混合物(102g)、2-(4, 6-ジクロロピリミジン-5-イル)アセトアルデヒド(46g、240mmol)を2-ブタノール(400mL)に懸濁後、室温下トリエチルアミン(61mL、436mmol)を加え、反応溶液を終夜80で攪拌した。反応溶媒を減圧留去後、残渣に酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分層し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去することで、表題化合物を粗異性体混合物(72g)として得た。

LCMS(ESI)m/z324[M+H]⁺

(工程3)((3aR, 4R, 6R, 6aS)-6-(4-クロロ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)メタノールの合成

参考例93、工程2で得られた、((3aR, 4R, 6R, 6aS)-6-(4-クロロ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)メタノール及び(4aR, 6R, 7S, 7aR)-6-(4-クロロ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2, 2-ジメチルヘキサヒドロシクロペンタ[d][1,3]ジオキシン-7-オールの粗異性体混合物(72g)をアセトン(720mL)に懸濁後、氷浴下、メシル酸(14.2mL、218mmol)を添加した。反応溶液を氷浴下40分、室温で終夜攪拌後、氷浴下トリエチルアミン(122mL、872mmol)を内温が10以下を保つように滴下した。氷浴下で10分間、室温で30分攪拌後、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチル、重曹水を加え分層し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去することで、粗体の表題化合物(77g)を茶色油状物質として得た。

【0564】

¹H-NMR(CDCl₃): 8.63(1H, s), 7.33(1H, d, J=3.7Hz), 6.63(1H, d, J=3.7Hz), 5.03-4.95(2H, m), 4.73-4.70(1H, m), 3.90-3.86(1H, m), 3.83-3.78(1H, m), 2.52-2.43(2H, m), 2.38-2.32(1H, m), 2.18-2.16(1H, m), 1.60(3H, s), 1.32(3H, s). LCMS(ESI)m/z324[M+H]⁺

(工程4)7-((3aS, 4R, 6R, 6aR)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)-4-クロロ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンの合成

参考例93、工程3で得られた、粗体((3aR, 4R, 6R, 6aS)-6-(4-クロロ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)メタノール(77g)をN, N-ジメチルホルムアミド(770mL)に溶解後、室温下イミダゾール(37g、545mmol)、水浴下(25)tert-ブチルジメチルクロロシラン(58g、382mmol)を加えた後、水浴下(29)、40分攪拌した。反応溶液に氷浴下、酢酸エチル(800mL)、水(800mL)を加え分層し、有機層を水(400mL)で洗浄した。およそ300mLの水層を除去後、飽和食塩水(100mL)を加え洗浄し、さらに飽和食塩水(400mL)で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン)により精製することにより、表題化合物(79g、4工程83%)を黄色油状

10

20

30

40

50

物質として得た。

【0565】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.62 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J = 3.7\text{ Hz}$), 6.63 (1H, d, $J = 3.7\text{ Hz}$), 5.09 - 5.04 (1H, m), 4.88 (1H, t, $J = 6.3\text{ Hz}$), 4.67 - 4.64 (1H, m), 3.82 - 3.74 (2H, m), 2.39 - 2.37 (3H, m), 1.59 (3H, s), 1.31 (3H, s), 0.93 (9H, s), 0.087 (3H, s), 0.074 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 438 $[\text{M} + \text{H}]^+$

(工程5) 7 - ((3aS, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) - 4 - クロロ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジンの合成

7 - ((3aS, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) - 4 - クロロ - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン (79 g、180 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (790 mL) に溶解後、室温下 N - ヨードコハク酸イミド (45 g、198 mmol) を加え、50 で11時間、室温で12時間攪拌した。反応溶液に氷浴下、酢酸エチル (600 mL)、飽和亜硫酸水素ナトリウム水 (300 mL)、水 (600 mL) を加え室温で10分攪拌した。分層後、有機層を水 (600 mL) と飽和食塩水 (100 mL) の混合液、飽和食塩水 (500 mL) で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、粗体の表題化合物 (95 g) を茶色油状物質として得た。

【0566】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.61 (1H, s), 7.46 (1H, s), 5.08 - 5.04 (1H, m), 4.85 (1H, t, $J = 6.3\text{ Hz}$), 4.64 - 4.62 (1H, m), 3.81 - 3.73 (2H, m), 2.42 - 2.32 (3H, m), 1.58 (3H, s), 1.30 (3H, s), 0.94 (9H, s), 0.095 (3H, s), 0.082 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 564 $[\text{M} + \text{H}]^+$

(工程6) ((3aR, 4R, 6R, 6aS) - 6 - (4 - クロロ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メタノールの合成

参考例93、工程3で得られた、粗体7 - ((3aS, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) - 4 - クロロ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン (95 g) をテトラヒドロフラン (950 mL) に溶解後、室温下フッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (1Mテトラヒドロフラン溶液、180 mL) を加え、室温にて1時間攪拌した。氷浴下、酢酸エチル (500 mL)、水 (500 mL) 及び飽和重曹水 (300 mL) を加え分層し、水層を酢酸エチル (500 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (500 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、表題化合物 (70 g、2工程86%) を淡緑色アモルファスとして得た。

【0567】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.62 (1H, s), 7.48 (1H, s), 5.05 - 4.99 (1H, m), 4.91 (1H, t, $J = 6.5\text{ Hz}$), 4.71 - 4.68 (1H, m), 3.89 - 3.85 (1H, m), 3.82 - 3.78 (1H, m), 2.50 - 2.45 (2H, m), 2.31 - 2.27 (1H, m), 1.90 - 1.88 (1H, m), 1.59 (3H, s), 1.31 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 450 $[\text{M} + \text{H}]^+$

(工程7) ((3aR, 4R, 6R, 6aS) - 6 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7H -

ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)メタノールの合成

((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)メタノール(70g)を1,4-ジオキササン(350mL)に溶解後、室温下28%アンモニア水(350mL)を加え、耐圧容器中100にて終夜攪拌した。溶媒を減圧留去後、水(700mL)に懸濁させ、室温で終夜攪拌した。沈殿物をろ取り水(420mL)で洗浄後乾燥させることにより、表題化合物(67g、99%)を淡茶色粉末として得た。

【0568】

¹H-NMR(CDCl₃): 8.26(1H, s), 7.12(1H, s), 5.69-5.67(2H, brs), 4.94(1H, t, J=6.2Hz), 4.90-4.84(1H, m), 4.72-4.70(1H, m), 3.89-3.85(1H, m), 3.81-3.77(1H, m), 3.06-3.04(1H, brs), 2.58-2.46(2H, m), 2.35-2.27(1H, m), 1.59(3H, s), 1.33(3H, s) LCMS(ESI)m/z 431[M+H]⁺.

(工程8)7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(アミノメチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンの合成

((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)メタノール(51g、118mmol)及びフタルイミド(35g、236mmol)をテトラヒドロフラン(1000mL)に溶解後、氷冷攪拌下トリフェニルホスフィン(93g、354mmol)を加えた。トリフェニルホスフィンが溶解した後、氷冷攪拌下アゾジカルボン酸ジイソプロピル(70mL、354mmol)を滴下し加えた。反応溶液を氷冷下30分攪拌後、室温にて90分攪拌し、反応溶液を減圧留去した。残渣にエタノール(750mL)、ヒドラジン1水和物(25mL、519mmol)及び水(150mL)を加え、80にて終夜攪拌した。溶媒を減圧留去後、クロロホルム、水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分層し、水層を分離後クロロホルムで抽出した。すべての有機層をあわせ硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:メタノール/クロロホルム)により精製して表題化合物(52g、89wt%)を黄色アモルファスとして得た。

【0569】

¹H-NMR(CDCl₃): 8.27(1H, s), 7.13(1H, s), 5.62-5.60(2H, brs), 4.96-4.90(2H, m), 4.56(1H, t, J=6.0Hz), 2.90(2H, d, J=6.6Hz), 2.46-2.40(1H, m), 2.27-2.21(1H, m), 2.17-2.08(1H, m), 1.58(3H, s), 1.32(3H, s). LCMS(ESI)m/z 430[M+H]⁺.

(工程9)tert-ブチルN-((3aR,4R,6R,6aS)-6-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)メチル)スルファモイルカルバメートの合成

参考例93、工程8で得られた、7-((3aS,4R,6R,6aR)-6-(アミノメチル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(51.5g、89wt%、ca.107mmol)をアセトニトリル(515mL)に溶解後、室温下、1-アザ-4-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イルスルホニル(tert-ブトキシカルボニル)アザニド:1,4-ジアザビシクロ[2

10

20

30

40

50

． 2． 2] オクタン 1 塩酸塩 (文献 : Organic Letters , 2012 , 10 , 2626 - 2629) (70 . 5 g 、 160 mmol) を加えた。反応溶液を室温下 30 分攪拌後、反応溶液に水 (1030 mL) 及び飽和塩化アンモニウム水 (258 mL) を加え、室温にて 5 時間攪拌した。沈殿物をろ取り、水 (1545 mL) で洗浄し乾燥させることにより、表題化合物 (57 . 1 g 、 88 %) を黄白色粉末として得た。

【 0570 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8 . 33 (1H , s) , 7 . 05 (1H , s) , 6 . 62 - 6 . 60 (1H , brs) , 5 . 73 - 5 . 71 (2H , brs) , 4 . 99 (1H , t , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$) , 4 . 78 - 4 . 72 (1H , m) , 4 . 64 - 4 . 62 (1H , m) , 3 . 36 - 3 . 32 (1H , m) , 3 . 24 - 3 . 25 (1H , m) , 2 . 57 - 2 . 46 (2H , m) , 2 . 38 - 2 . 32 (1H , m) , 1 . 56 (3H , s) , 1 . 48 (9H , s) , 1 . 29 (3H , s) . LCMS (ESI) m/z 609 [$\text{M} + \text{H}$]⁺ .

10

(工程 10) 参考例化合物 93 の合成

tert - ブチル N - (((3aR , 4R , 6R , 6aS) - 6 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メチル) スルファモイルカルバメート (20 mg 、 0 . 033 mmol) 、 1 - エチルナフタレン (10 mg 、 0 . 066 mmol) 、 ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (3 mg 、 0 . 0043 mmol) 、 ヨウ化銅 (1 mg 、 0 . 0053 mmol) 、 及びジイソプロピルエチルアミン (0 . 011 mL 、 0 . 066 mmol) をテトラヒドロフラン (0 . 30 mL) に懸濁させた。反応溶液を 70 °C にて 1 時間攪拌した後、室温下トリフルオロ酢酸 / 水 = 4 / 1 の混合溶液 (0 . 60 mL) を添加し、室温にて終夜攪拌した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : メタノール / クロロホルム) により精製し、表題化合物 (8 . 2 mg 、 50 %) を黄色粉末として得た。

20

【 0571 】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8 . 36 (1H , d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$) , 8 . 17 (1H , s) , 7 . 93 - 7 . 89 (2H , m) , 7 . 78 - 7 . 75 (1H , m) , 7 . 74 (1H , s) , 7 . 64 - 7 . 47 (3H , m) , 5 . 02 - 4 . 95 (1H , m) , 4 . 47 - 4 . 44 (1H , m) , 4 . 05 - 4 . 03 (1H , m) , 3 . 30 - 3 . 16 (2H , m) , 2 . 52 - 2 . 44 (1H , m) , 2 . 37 - 2 . 28 (1H , m) , 1 . 90 - 1 . 82 (1H , m) . LCMS (ESI) m/z 493 [$\text{M} + \text{H}$]⁺ .

30

【 0572 】

参考例 94

4 - アミノ - 7 - [(1R , 2S , 3R , 4R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ) メチル] シクロペンチル] - 5 - [2 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

参考例 93 、 工程 10 に準じ、 1 - エチルナフタレンの代わりに 2 - エチニル - 1 , 3 - ジメトキシベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

40

【 0573 】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8 . 12 (1H , s) , 7 . 52 (1H , s) , 7 . 27 (1H , t , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$) , 6 . 68 (2H , d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$) , 4 . 95 - 4 . 86 (1H , m) , 4 . 40 - 4 . 35 (1H , m) , 4 . 05 - 3 . 95 (1H , m) , 3 . 91 (6H , s) , 3 . 30 - 3 . 13 (2H , m) , 2 . 50 - 2 . 40 (1H , m) , 2 . 34 - 2 . 28 (1H , m) , 1 . 85 - 1 . 73 (1H , m) . LCMS (ESI) m/z 503 [$\text{M} + \text{H}$]⁺ .

【 0574 】

参考例 95

4 - アミノ - 7 - [(1R , 2S , 3R , 4R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スル

50

ファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル]-5-[2-(2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル)エチニル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン

参考例93、工程10に準じ、1-エチニルナフタレンの代わりに2-エチニル-1-フルオロ-3-メトキシベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0575】

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: 8.13 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.34 - 7.28 (1H, m), 6.88 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 6.78 - 6.74 (1H, m), 4.97 - 4.86 (1H, m), 4.43 - 4.39 (1H, m), 4.03 - 4.00 (1H, m), 3.96 (3H, s), 3.30 - 3.23 (1H, m), 3.22 - 3.14 (1H, m), 2.50 - 2.40 (1H, m), 2.34 - 2.28 (1H, m), 1.85 - 1.73 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 491 [M+H]⁺.

10

【0576】

参考例96

8-[2-[4-アミノ-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-ジヒドロキシ-4-[(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]エチニル]キノリン

参考例93、工程10に準じ、1-エチニルナフタレンの代わりに8-エチニルキノリンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0577】

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: 9.04 - 9.02 (1H, m), 8.40 - 8.35 (1H, m), 8.16 (1H, s), 7.94 - 7.85 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.61 - 7.57 (2H, m), 5.00 - 4.91 (1H, m), 4.46 - 4.42 (1H, m), 4.05 - 4.00 (1H, m), 3.30 - 3.14 (2H, m), 2.50 - 2.38 (1H, m), 2.34 - 2.28 (1H, m), 1.87 - 1.81 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 494 [M+H]⁺.

20

【0578】

参考例97

4-アミノ-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-ジヒドロキシ-4-[(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル]-5-[2-(2-エトキシ-6-フルオロ-フェニル)エチニル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン

(工程1)参考例93、工程10に準じ、1-エチニルナフタレンの代わりに1-エトキシ-2-エチニル-3-フルオロベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0579】

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: 8.14 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.32 - 7.26 (1H, m), 6.86 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 6.79 - 6.74 (1H, m), 5.00 - 4.91 (1H, m), 4.45 - 4.42 (1H, m), 4.23 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 4.05 - 4.00 (1H, m), 3.30 - 3.24 (1H, m), 3.21 - 3.15 (1H, m), 2.50 - 2.40 (1H, m), 2.34 - 2.28 (1H, m), 1.87 - 1.81 (1H, m), 1.47 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$). LCMS (ESI) m/z 505 [M+H]⁺.

40

(工程2)4-アミノ-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-ジヒドロキシ-4-[(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル]-5-[2-(2-エトキシ-6-フルオロ-フェニル)エチニル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン塩酸塩の合成

参考例1、工程5に準じ、表題化合物塩酸塩を得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: 8.32 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.38 - 7.34 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 6.84 - 6.80 (1H, m), 5.13 - 5.09 (1H, m), 4.41 - 4.37 (1H, m), 4.27 (2H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$), 4.02 - 4.00 (1H, m), 3.28 - 3.23 (1H, m), 3.19 - 3.13 (1H, m), 2.47 - 2.42 (1H, m), 2.32 - 2.80 (1H

50

, m), 1.87 - 1.79 (1H, m), 1.48 (3H, t, J = 7.0 Hz). LCMS (ESI) m/z 505 [M+H]⁺

参考例 98

4 - アミノ - 7 - [(1R, 2S, 3R, 4R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル] - 5 - [2 - (2 - フルオロ - 6 - メチルスルファニル - フェニル)エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

参考例 93、工程 10 に準じ、1 - エチニルナフタレンの代わりに 2 - エチニル - 1 - フルオロ - 3 - メチルスルファニル - ベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0580】

¹H - NMR (CD₃OD) : 8.15 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.35 - 7.30 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.98 - 6.92 (1H, m), 5.00 - 4.91 (1H, m), 4.45 - 4.40 (1H, m), 4.05 - 4.00 (1H, m), 3.30 - 3.24 (1H, m), 3.21 - 3.15 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.50 - 2.41 (1H, m), 2.34 - 2.28 (1H, m), 1.87 - 1.78 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 507 [M+H]⁺.

10

【0581】

参考例 99

4 - アミノ - 7 - [(1R, 2S, 3R, 4R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル] - 5 - [2 - (2 - エチルスルファニル - 6 - フルオロ - フェニル)エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

参考例 93、工程 10 に準じ、1 - エチニルナフタレンの代わりに 1 - エチルスルファニル - 2 - エチニル - 3 - フルオロ - ベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0582】

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 8.15 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.42 - 7.36 (1H, m), 7.23 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (1H, t, J = 8.8 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 6.6, 5.9 Hz), 6.53 (2H, brs), 4.90 (1H, ddd, J = 10.3, 9.9, 8.4 Hz), 4.71 (1H, brs), 4.24 (1H, dd, J = 8.8, 5.5 Hz), 3.79 (1H, dd, J = 5.5, 3.7 Hz), 3.10 - 3.05 (1H, m), 3.09 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.96 - 2.89 (1H, m), 2.22 (1H, dt, J = 13.2, 8.1 Hz), 2.15 - 2.06 (1H, m), 1.61 - 1.53 (1H, m), 1.30 (3H, t, J = 7.3 Hz). LCMS (ESI) m/z 521 [M+H]⁺.

30

【0583】

参考例 100

4 - アミノ - 7 - [(1R, 2S, 3R, 4R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル] - 5 - [2 - (2 - エトキシ - 6 - メトキシ - フェニル)エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

参考例 93、工程 10 に準じ、1 - エチニルナフタレンの代わりに 1 - エトキシ - 2 - エチニル - 3 - メトキシベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0584】

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 8.12 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.27 (1H, t, J = 8.4 Hz), 6.72 - 6.65 (3H, m), 6.53 (2H, s), 4.92 - 4.85 (2H, m), 4.68 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.25 - 4.20 (1H, m), 4.16 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.87 (3H, s), 3.82 - 3.78 (1H, m), 3.12 - 3.06 (1H, m), 2.96 - 2.90 (1H, m), 2.23 - 2.18 (1H, m), 2.15 - 2.07 (1H, m), 1.61 - 1.53 (1H, m), 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz). LCMS (ESI) m/z 517.3 [M+H]⁺.

50

【0585】

参考例101

4 - [4 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ) メチル] シクロペンチル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] エチニル] - 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル] モルホリン

参考例93、工程10に準じ、1 - エチニルナフタレンの代わりに4 - (4 - エチニル - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) モルホリンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0586】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.14 (1 H , s) , 7.59 (1 H , s) , 6.63 (2 H , d , J = 11.5 \text{ Hz}) , 4.97 - 4.93 (1 H , m) , 4.41 (1 H , dd , J = 8.4 , 5.7 \text{ Hz}) , 4.01 (1 H , dd , J = 5.7 , 3.8 \text{ Hz}) , 3.80 (4 H , t , J = 4.9 \text{ Hz}) , 3.27 - 3.11 (6 H , m) , 2.48 - 2.40 (1 H , m) , 2.35 - 2.25 (1 H , m) , 1.84 - 1.76 (1 H , m) . LCMS (ESI) m/z 564 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

10

【0587】

参考例102

4 - アミノ - 5 - [2 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (1 - ピペリジル) フェニル] エチニル] - 7 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ) メチル] シクロペンチル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

(工程 1) 1 - (4 - エチニル - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) ピペリジンの合成

20

参考例23、工程1に準じ、モルホリンの代わりにピペリジンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0588】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6.34 (2 H , d , J = 11.4 \text{ Hz}) , 3.37 (1 H , s) , 3.26 - 3.20 (4 H , m) , 1.68 - 1.60 (6 H , m) . LCMS (ESI) m/z 222 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

(工程 2) 参考例化合物 102 の合成

参考例93、工程10に準じ、1 - エチニルナフタレンの代わりに1 - (4 - エチニル - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) ピペリジンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0589】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.13 (1 H , s) , 7.57 (1 H , s) , 6.54 (2 H , d , J = 11.7 \text{ Hz}) , 4.98 - 4.91 (1 H , m) , 4.40 (1 H , dd , J = 8.4 , 5.6 \text{ Hz}) , 4.01 (1 H , dd , J = 5.6 , 3.8 \text{ Hz}) , 3.31 - 3.30 (4 H , m) , 3.28 - 3.14 (2 H , m) , 2.48 - 2.39 (1 H , m) , 2.35 - 2.26 (1 H , m) , 1.85 - 1.75 (1 H , m) , 1.70 - 1.63 (6 H , m) . LCMS (ESI) m/z 562 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

30

【0590】

参考例103

4 - アミノ - 5 - [2 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] エチニル] - 7 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ) メチル] シクロペンチル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

(工程 1) 1 - (4 - エチニル - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - メチルピペラジンの合成

40

参考例23、工程1に準じ、モルホリンの代わりに4 - メチルピペラジンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0591】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6.36 (2 H , d , J = 11.0 \text{ Hz}) , 3.39 (1 H , s) , 3.27 - 3.23 (4 H , m) , 2.54 - 2.50 (4 H , m) , 2.34 (3 H , s) . LCMS (ESI) m/z 237 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

50

(工程2) 参考例化合物103の合成

参考例93、工程10に準じ、1-エチルナフタレンの代わりに1-(4-エチル-3,5-ジフルオロフェニル)-4-メチルピペラジンをを用いることにより、表題化合物を得た。

【0592】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.23 (1H, s), 7.76 (1H, s), 6.76 (2H, d, $J = 10.6\text{ Hz}$), 5.06 - 4.97 (1H, m), 4.40 (1H, dd, $J = 8.6, 5.6\text{ Hz}$), 4.01 (1H, dd, $J = 5.6, 3.7\text{ Hz}$), 3.49 - 3.11 (10H, m), 2.97 (3H, s), 2.48 - 2.40 (1H, m), 2.34 - 2.26 (1H, m), 1.87 - 1.77 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 577 [M+H]⁺.

10

【0593】

参考例104

4-アミノ-5-[2-[2,6-ジフルオロ-4-(ピラゾール-1-イルメトキシ)フェニル]エチニル]-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-ジヒドロキシ-4-[(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン

(工程1) 4-(1H-ピラゾール-1-イル)メトキシ-2,6-ジフルオロベンズアルデヒドの合成

参考例55、工程1に準じ、2-フルオロ-6-ヒドロキシベンズアルデヒド、ヨードエタンの代わりに2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド、1-(クロロメチル)ピラゾール塩酸塩を用いることにより、表題化合物を得た。

20

【0594】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 10.20 (1H, s), 7.65 - 7.62 (2H, m), 6.81 (2H, d, $J = 10.0\text{ Hz}$), 6.39 (1H, t, $J = 2.1\text{ Hz}$), 6.05 (2H, s). LCMS (ESI) m/z 239 [M+H]⁺

(工程2) 1-(4-エチル-3,5-ジフルオロフェノキシ)メチル-1H-ピラゾールの合成

参考例51、工程1に準じ、2-フルオロ-6-メトキシベンズアルデヒドの代わりに4-(1H-ピラゾール-1-イル)メトキシ-2,6-ジフルオロベンズアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

30

【0595】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.64 - 7.60 (2H, m), 6.73 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 6.37 (1H, t, $J = 2.2\text{ Hz}$), 5.99 (2H, s), 3.42 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 235 [M+H]⁺

(工程3) 参考例化合物104の合成

参考例93、工程10に準じ、1-エチルナフタレンの代わりに1-(4-エチル-3,5-ジフルオロフェノキシ)メチル-1H-ピラゾールを用いることにより、表題化合物を得た。

【0596】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-D_6$) : 8.14 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$), 7.91 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 1.5\text{ Hz}$), 7.15 (2H, d, $J = 9.5\text{ Hz}$), 6.64 (1H, t, $J = 6.3\text{ Hz}$), 6.51 (2H, s), 6.37 - 6.36 (1H, m), 6.18 (2H, s), 4.91 - 4.86 (2H, m), 4.69 - 4.66 (1H, brs), 4.23 - 4.19 (1H, m), 3.80 - 3.77 (1H, brs), 3.09 - 3.04 (1H, m), 2.95 - 2.88 (1H, m), 2.26 - 2.18 (1H, m), 2.14 - 2.10 (1H, m), 1.59 - 1.51 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 575 [M+H]⁺.

40

【0597】

50

参考例 105

4 - アミノ - 5 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル)
エチニル] - 7 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スル
ファモイルアミノ) メチル] シクロペンチル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン
(工程 1) 1 - (4 - エチニル - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジンの合成

参考例 23、工程 1 に準じ、モルホリンの代わりにピロリジンを用いることにより、表
題化合物を得た。

【 0598 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6.02 (2H, d, $J = 10.6\text{ Hz}$), 3.38
(1H, s), 3.28 - 3.22 (4H, m), 2.04 - 2.00 (4H, m). LC
MS (ESI) m/z 208 [M+H]⁺

10

(工程 2) 参考例化合物 105 の合成

参考例 93、工程 10 に準じ、1 - エチルナフタレンの代わりに 1 - (4 - エチニル
- 3 , 5 - ジフルオロフェニル) ピロリジンを用いることにより、表題化合物を得た。

【 0599 】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.13 (1H, s), 7.54 (1H, s), 6.
21 (2H, d, $J = 11.0\text{ Hz}$), 4.40 (1H, dd, $J = 8.6, 5.7\text{ Hz}$
) , 4.00 (1H, t, $J = 4.6\text{ Hz}$), 3.67 - 3.62 (1H, m), 3.2
9 - 3.05 (6H, m), 2.48 - 2.39 (1H, m), 2.35 - 2.25 (1
H, m), 2.08 - 2.02 (4H, m), 1.85 - 1.75 (1H, m). LCMS
(ESI) m/z 548 [M+H]⁺.

20

【 0600 】

参考例 106

4 - アミノ - 7 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スル
ファモイルアミノ) メチル] シクロペンチル] - 5 - [2 - [2 - エトキシ - 6 - フルオ
ロ - 4 - (1 - ピペリジル) フェニル] エチニル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン
(工程 1) 1 - (3 - エトキシ - 4 - エチニル - 5 - フルオロフェニル) ピペリジンの合
成

参考例 34、工程 1 に準じ、4 - (4 - エチニル - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) モル
ホリンの代わりに 1 - (4 - エチニル - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) ピペリジンを用い
ることにより、表題化合物を得た。

30

【 0601 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6.24 (1H, dd, $J = 12.8, 2.2\text{ Hz}$)
, 6.18 - 6.16 (1H, m), 4.12 (2H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$), 3.42
(1H, s), 3.27 - 3.22 (4H, m), 1.73 - 1.60 (6H, m), 1
.48 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$). LCMS (ESI) m/z 248 [M+H]⁺ (

工程 2) 参考例化合物 106 の合成

参考例 93、工程 10 に準じ、1 - エチルナフタレンの代わりに 1 - (3 - エトキシ
- 4 - エチニル - 5 - フルオロフェニル) ピペリジンを用いることにより、表題化合物を
得た。

40

【 0602 】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.13 (1H, s), 7.50 (1H, s), 6.
33 - 6.30 (2H, m), 4.97 - 4.90 (1H, m), 4.39 (1H, dd
, $J = 8.4, 5.5\text{ Hz}$), 4.17 (2H, q, $J = 7.1\text{ Hz}$), 4.00 (1H
, dd, $J = 5.7, 3.8\text{ Hz}$), 3.29 - 3.13 (6H, m), 2.47 - 2.
40 (1H, m), 2.34 - 2.26 (1H, m), 1.84 - 1.75 (1H, m)
, 1.71 - 1.61 (6H, m), 1.45 (3H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$). LCMS
(ESI) m/z 588 [M+H]⁺.

【 0603 】

参考例 107

50

4 - アミノ - 5 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) エチニル] - 7 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ) メチル] シクロペンチル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

(工程 1) 4 - (ベンジルオキシ) - 2 , 6 - ジフルオロベンズアルデヒドの合成

参考例 5 5、工程 1 に準じ、2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシベンズアルデヒド、ヨードエタンの代わりに 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド、ベンジルブロミドを用いることにより、表題化合物を得た。

【 0 6 0 4 】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 10.20 (1H, s), 7.49 - 7.36 (5H, m), 6.57 (2H, d, $J = 10.5\text{ Hz}$), 5.11 (2H, s). LCMS (ESI) m/z 249 [M+H]⁺

10

(工程 2) 5 - (ベンジルオキシ) - 2 - エチニル - 1 , 3 - ジフルオロベンゼンの合成

参考例 5 1、工程 1 に準じ、2 - フルオロ - 6 - メトキシベンズアルデヒドの代わりに 4 - (ベンジルオキシ) - 2 , 6 - ジフルオロベンズアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

【 0 6 0 5 】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.41 - 7.36 (5H, m), 6.54 (2H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 5.04 (2H, s), 3.42 (1H, s). LCMS (ESI) m/z 245 [M+H]⁺

(工程 3) 参考例化合物 1 0 7 の合成

20

参考例 9 3、工程 1 0 に準じ、1 - エチニルナフタレンの代わりに 5 - (ベンジルオキシ) - 2 - エチニル - 1 , 3 - ジフルオロベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【 0 6 0 6 】

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: 8.15 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.45 - 7.34 (5H, m), 6.78 (2H, d, $J = 9.5\text{ Hz}$), 5.13 (2H, s), 4.92 - 4.88 (1H, m), 4.43 - 4.40 (1H, m), 4.02 - 3.98 (1H, m), 3.30 - 3.13 (2H, m), 2.46 - 2.40 (1H, m), 2.31 - 2.28 (1H, m), 1.83 - 1.78 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 585 [M+H]⁺.

30

【 0 6 0 7 】

参考例 1 0 8

3 - [4 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ) メチル] シクロペンチル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] エチニル] - 3 - エトキシ - 5 - フルオロ - フェニル] - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 , 2 , 1] オクタン

(工程 1) 3 - (4 - エチニル - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンの合成

参考例 2 3、工程 1 に準じ、モルホリンの代わりに 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンを用いることにより、表題化合物を得た。

40

【 0 6 0 8 】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 6.28 (2H, dd, $J = 13.9, 2.9\text{ Hz}$), 4.52 - 4.49 (2H, m), 3.40 (1H, s), 3.26 (2H, d, $J = 11.3\text{ Hz}$), 3.08 (2H, dd, $J = 11.3, 2.7\text{ Hz}$), 2.04 - 1.96 (2H, m), 1.89 - 1.82 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 250 [M+H]⁺

(工程 2) 3 - (3 - エトキシ - 4 - エチニル - 5 - フルオロフェニル) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンの合成

参考例 3 4、工程 1 に準じ、4 - (4 - エチニル - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) モルホリンの代わりに 3 - (4 - エチニル - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 8 - オキサ - 3

50

- アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタンを用いることにより、表題化合物を得た。

【 0 6 0 9 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6 . 1 2 (1 H , d d , J = 1 2 . 6 , 2 . 4 \text{ Hz }) , 6 . 0 3 (1 H , s) , 4 . 5 1 - 4 . 4 7 (2 H , m) , 4 . 0 9 (2 H , q , J = 7 . 0 \text{ Hz }) , 3 . 4 0 (1 H , s) , 3 . 2 8 (2 H , d , J = 1 1 . 3 \text{ Hz }) , 3 . 0 6 (2 H , d d , J = 1 1 . 3 , 2 . 7 \text{ Hz }) , 2 . 0 3 - 1 . 9 2 (2 H , m) , 1 . 9 2 - 1 . 8 4 (2 H , m) , 1 . 4 6 (3 H , t , J = 7 . 0 \text{ Hz }) . \text{LCMS (ESI)} m/z 276 [M+H] ^+

(工程 3) 参考例化合物 1 0 8 の合成

参考例 9 3、工程 1 0 に準じ、1 - エチルナフタレンの代わりに 3 - (3 - エトキシ - 4 - エチル - 5 - フルオロフェニル) - 8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタンを用いることにより、表題化合物を得た。

【 0 6 1 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8 . 1 2 (1 H , s) , 7 . 4 9 (1 H , s) , 6 . 2 9 (1 H , d , J = 1 . 8 \text{ Hz }) , 6 . 2 5 (1 H , s) , 4 . 9 4 - 4 . 9 0 (1 H , m) , 4 . 4 7 (2 H , s) , 4 . 3 9 (1 H , d d , J = 8 . 4 , 5 . 9 \text{ Hz }) , 4 . 1 8 (2 H , q , J = 7 . 1 \text{ Hz }) , 4 . 0 0 (1 H , d d , J = 5 . 7 , 3 . 8 \text{ Hz }) , 3 . 4 5 (2 H , d , J = 1 1 . 0 \text{ Hz }) , 3 . 2 6 (1 H , d d , J = 1 2 . 8 , 6 . 2 \text{ Hz }) , 3 . 1 7 (1 H , d d , J = 1 2 . 6 , 6 . 8 \text{ Hz }) , 2 . 9 7 (2 H , d d , J = 1 1 . 5 , 2 . 4 \text{ Hz }) , 2 . 4 8 - 2 . 3 9 (1 H , m) , 2 . 3 5 - 2 . 2 5 (1 H , m) , 2 . 0 0 - 1 . 8 7 (4 H , m) , 1 . 8 4 - 1 . 7 4 (1 H , m) , 1 . 4 5 (3 H , t , J = 7 . 0 \text{ Hz }) . \text{LCMS (ESI)} m/z 616 [M+H] ^+ .

【 0 6 1 1 】

参考例 1 0 9

4 - アミノ - 5 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾチオフェン - 7 - イル) エチル] - 7 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ) メチル] シクロペンチル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

(工程 1) 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 7 - カルボアルデヒドの合成

7 - プロモ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン (2 0 0 m g 、 0 . 9 3 m m o l) をテトラヒドロフラン (2 m L) に溶解させ、- 7 8 にて n - ブチルリチウム溶液 (1 . 6 M ヘキサン溶液、1 . 4 m L 、 2 . 2 m m o l) を添加し、- 7 8 にて 3 0 分 攪拌した。続いて - 7 8 にて N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 2 2 m L 、 2 . 8 m m o l) を添加し、- 7 8 にて 2 0 分 攪拌後、室温で 1 時間 攪拌した。反応溶液に飽和 塩化アンモニウム水溶液、水及び酢酸エチルを加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : 酢酸エチル / ヘキサン) により精製し、表題化合物 (7 4 m g 、 4 9 %) を黄色油状物質として得た。

【 0 6 1 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 0 . 0 5 (1 H , s) , 7 . 6 2 (1 H , d , J = 7 . 5 \text{ Hz }) , 7 . 3 9 (1 H , d d , J = 7 . 5 , 1 . 0 \text{ Hz }) , 7 . 1 8 (1 H , t , J = 7 . 5 \text{ Hz }) , 3 . 4 2 - 3 . 3 7 (2 H , m) , 3 . 3 1 (2 H , t , J = 7 . 6 \text{ Hz }) . \text{LCMS (ESI)} m/z 165 [M+H] ^+

(工程 2) 7 - エチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェンの合成

参考例 5 1、工程 1 に準じ、2 - フルオロ - 6 - メトキシベンズアルデヒドの代わりに 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 7 - カルボアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

【 0 6 1 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 2 5 (1 H , d , J = 7 . 6 \text{ Hz }) , 7 . 1 5 (1 H , d d , J = 7 . 6 , 1 . 0 \text{ Hz }) , 6 . 9 6 (1 H , t , J = 7 . 6 \text{ Hz }) , 3 .

40 - 3.31 (5H, m).

(工程3) 参考例化合物109の合成

参考例93、工程10に準じ、1-エチルナフタレンの代わりに7-エチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0614】

¹H-NMR (CD₃OD) : 8.15 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.20 - 7.17 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 4.97 - 4.88 (1H, m), 4.43 - 4.40 (1H, m), 4.02 - 4.00 (1H, m), 3.44 - 3.34 (4H, m), 3.29 - 3.23 (1H, m), 3.20 - 3.15 (1H, m), 2.48 - 2.41 (1H, m), 2.32 - 2.28 (1H, m), 1.86 - 1.78 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 501 [M+H].

10

【0615】

参考例110

8-[4-[2-[4-アミノ-7-[(1R,2S,3R,4R)-2,3-ジヒドロキシ-4-[(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]エチル]-3-エトキシ-5-フルオロ-フェニル]-3-オキサ-8-アザビシクロ[3,2,1]オクタン

(工程1) 8-(4-エチル-3,5-ジフルオロフェニル)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンの合成

20

参考例23、工程1に準じ、モルホリンの代わりに3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0616】

¹H-NMR (CDCl₃) : 6.23 (2H, dd, J = 13.6, 3.3 Hz), 4.01 - 3.98 (2H, m), 3.81 (2H, d, J = 11.2 Hz), 3.53 (2H, d, J = 11.2 Hz), 3.39 (1H, s), 2.16 - 2.01 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 250 [M+H]⁺

(工程2) 8-(3-エトキシ-4-エチル-5-フルオロフェニル)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンの合成

参考例34、工程1に準じ、4-(4-エチル-3,5-ジフルオロフェニル)モルホリンの代わりに8-(4-エチル-3,5-ジフルオロフェニル)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンを用いることにより、表題化合物を得た。

30

【0617】

¹H-NMR (CDCl₃) : 6.08 (1H, dd, J = 12.1, 2.2 Hz), 6.00 (1H, s), 4.08 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.01 (2H, d, J = 2.6 Hz), 3.85 (2H, d, J = 11.0 Hz), 3.52 (2H, d, J = 11.0 Hz), 3.39 (1H, d, J = 5.9 Hz), 2.13 - 2.00 (4H, m), 1.45 (3H, t, J = 7.0 Hz). LCMS (ESI) m/z 276 [M+H]⁺

(工程3) 参考例化合物110の合成

40

参考例93、工程10に準じ、1-エチルナフタレンの代わりに8-(3-エトキシ-4-エチル-5-フルオロフェニル)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0618】

¹H-NMR (CD₃OD) : 8.13 (1H, s), 7.50 (1H, s), 6.29 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.25 (1H, d, J = 2.2 Hz), 4.97 - 4.92 (1H, m), 4.39 (1H, dd, J = 8.4, 5.8 Hz), 4.21 - 4.14 (4H, m), 4.01 (1H, dd, J = 5.8, 3.8 Hz), 3.83 (2H, d, J = 10.8 Hz), 3.52 (2H, d, J = 10.8 Hz), 3.30 - 3.12 (2H, m), 2.49 - 2.39 (1H, m), 2.35 - 2.26 (1H

50

, m), 2.10 - 1.99 (4H, m), 1.85 - 1.75 (1H, m), 1.45 (3H, t, J = 7.0 Hz). LCMS (ESI) m/z 616 [M + H]⁺.

【0619】

参考例 111

4 - アミノ - 7 - [(1R, 2S, 3R, 4R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル] - 5 - [2 - [2 - メチルスルファニル - 4 - (1 - ピペリジル)フェニル]エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

(工程 1) 4 - フルオロ - 2 - (メチルチオ)ベンズアルデヒドの合成

ナトリウムチオメトキシド (680 mg、9.6 mmol) をトルエン (10 mL) に懸濁させ、2, 4 - ジフルオロベンズアルデヒド (1 g、7.0 mmol) を添加し、80 °C にて 2 日間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル及び水を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、表題化合物 (499 mg、42%) を白色固体として得た。

10

【0620】

¹H - NMR (CDCl₃) : 10.15 (1H, s), 7.82 (1H, dd, J = 8.3, 6.1 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 10.1, 2.3 Hz), 6.95 (1H, dt, J = 2.3, 8.3 Hz), 2.49 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 171 [M + H]⁺

(工程 2) 2 - (メチルチオ) - 4 - (ピペリジン - 1 - イル)ベンズアルデヒドの合成

4 - フルオロ - 2 - (メチルチオ)ベンズアルデヒド (200 mg、1.2 mmol)、炭酸カリウム (220 mg、1.6 mmol) をジメチルスルホキシド (2 mL) に懸濁させ、室温下ピペリジン (0.16 mL、1.6 mmol) を添加し、80 °C にて 2 時間 30 分攪拌した。反応溶液に室温下酢酸エチル及び水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、表題化合物 (345 mg) を黄色油状物質として得た。

20

【0621】

¹H - NMR (CDCl₃) : 9.99 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 6.64 (1H, d, J = 2.3 Hz), 3.43 - 3.40 (4H, m), 2.47 (3H, s), 1.80 - 1.70 (6H, m). LCMS (ESI) m/z 236 [M + H]⁺

(工程 3) 1 - (4 - エチニル - 3 - (メチルチオ)フェニル)ピペリジンの合成

参考例 51、工程 1 に準じ、2 - フルオロ - 6 - メトキシベンズアルデヒドの代わりに 2 - (メチルチオ) - 4 - (ピペリジン - 1 - イル)ベンズアルデヒドを用いることにより、表題化合物を得た。

30

【0622】

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 3.35 (1H, s), 3.24 - 3.21 (4H, m), 2.49 (3H, s), 1.72 - 1.58 (6H, m). LCMS (ESI) m/z 232 [M + H]⁺

(工程 4) 参考例化合物 111 の合成

参考例 93、工程 10 に準じ、1 - エチニルナフタレンの代わりに 1 - (4 - エチニル - 3 - (メチルチオ)フェニル)ピペリジンを用いることにより、表題化合物を得た。

40

【0623】

¹H - NMR (CD₃OD) : 8.13 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.81 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 4.96 - 4.87 (1H, m), 4.42 - 4.38 (1H, m), 4.02 - 4.00 (1H, m), 3.29 - 3.15 (6H, m), 2.52 (3H, s), 2.48 - 2.40 (1H, m), 2.28 - 2.32

50

(1H, m), 1.85 - 1.77 (1H, m), 1.72 - 1.61 (6H, m). LCMS (ESI) m/z 572 [M+H].

【0624】

参考例112

4 - [4 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(1R, 2S, 3R, 4R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 5 - イル]エチニル] - 3 - エトキシ - 5 - フルオロ - フェニル]モルホリン

参考例93、工程10に準じ、1 - エチルナフタレンの代わりに4 - (3 - エトキシ - 4 - エチニル - 5 - フルオロフェニル)モルホリンを用いることにより、表題化合物を得た。

10

【0625】

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 8.12 (1H, s), 7.73 (1H, s), 6.65 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.56 - 6.39 (4H, m), 4.91 - 4.84 (2H, m), 4.69 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.23 - 4.16 (2H, m), 3.79 (1H, dd, J = 8.4, 4.4 Hz), 3.74 - 3.68 (4H, m), 3.26 - 3.21 (4H, m), 3.12 - 3.04 (1H, m), 2.98 - 2.88 (1H, m), 2.27 - 2.17 (1H, m), 2.15 - 2.07 (2H, m), 1.60 - 1.51 (1H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz). LCMS (ESI) m/z 590 [M+H]⁺.

20

【0626】

参考例113

4 - アミノ - 7 - [(1R, 2S, 3R, 4R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル] - 5 - [2 - (4 - メトキシ - 2 - メチルスルホニル - フェニル)エチニル]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン
(工程1) トリイソプロピル((4 - メトキシ - 2 - (メチルスルホニル)フェニル)エチニル)シランの合成

参考例76、工程2に準じ、5 - (ベンジルオキシ) - 2 - プロモピリミジンの代わりに1 - プロモ - 2 - メタンズルホニル - 4 - メトキシベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

30

【0627】

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.61 - 7.59 (2H, m), 7.06 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 3.88 (3H, s), 3.33 (3H, s), 1.19 - 1.12 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 367 [M+H]⁺

(工程2) 1 - エチニル - 4 - メトキシ - 2 - (メチルスルホニル)ベンゼンの合成

参考例76、工程3に準じ、5 - (ベンジルオキシ) - 2 - ((トリイソプロピルシリル)エチニル)ピリミジンの代わりにトリイソプロピル((4 - メトキシ - 2 - (メチルスルホニル)フェニル)エチニル)シランを用いることにより、表題化合物を得た。

【0628】

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.64 - 7.62 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 3.90 (3H, s), 3.53 (1H, s), 3.31 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 211 [M+H]⁺

(工程3) 参考例化合物113の合成

参考例93、工程10に準じ、1 - エチルナフタレンの代わりに1 - エチニル - 4 - メトキシ - 2 - (メチルスルホニル)ベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0629】

¹H - NMR (CD₃OD) : 8.16 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.6, 2.8 Hz), 4.99 - 4.91 (1H, m), 4.44 - 4.40 (1H, m), 4.03 - 4.01 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3

40

50

. 30 (3H, s), 3.39 - 3.24 (1H, m), 3.21 - 3.16 (1H, m), 2.50 - 2.42 (1H, m), 2.35 - 2.28 (1H, m), 1.87 - 1.79 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 551 [M+H].

【0630】

参考例 114

4 - アミノ - 7 - [(1R, 2S, 3R, 4R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル] - 5 - [2 - (2 - エチルスルホニル - 6 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - フェニル)エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン参考例 93、工程 10 に準じ、1 - エチルナフタレンの代わりに 1 - (3 - (エチルスルホニル) - 4 - エチニル - 5 - フルオロフェニル)ピロリジンを用いることにより、表題化合物を得た。

10

【0631】

¹H - NMR (CD₃OD) : 8.13 (1H, s), 7.62 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 12.4, 2.6 Hz), 4.98 - 4.90 (1H, m), 4.43 - 4.39 (1H, m), 4.02 - 4.00 (1H, m), 3.49 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.39 - 3.34 (4H, m), 3.28 - 3.24 (1H, m), 3.20 - 3.15 (1H, m), 2.48 - 2.40 (1H, m), 2.34 - 2.28 (1H, m), 2.09 - 2.06 (4H, m), 1.85 - 1.77 (1H, m), 1.24 (3H, t, J = 7.4 Hz). LCMS (ESI) m/z 622 [M+H].

20

【0632】

参考例 115

4 - アミノ - 5 - [2 - [2, 6 - ジフルオロ - 4 - [(3R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル]フェニル]エチニル] - 7 - [(1R, 2S, 3R, 4R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

参考例 93、工程 10 に準じ、1 - エチルナフタレンの代わりに (3R) - 1 - (4 - エチニル - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロピロリジンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0633】

¹H - NMR (CD₃OD) : 8.12 (1H, s), 7.54 (1H, s), 6.25 (2H, d, J = 10.6 Hz), 5.38 (1H, d, J = 53.2 Hz), 5.04 - 4.95 (1H, m), 4.40 (1H, dd, J = 8.4, 5.9 Hz), 4.01 (1H, dd, J = 5.5, 3.7 Hz), 3.64 - 3.10 (6H, m), 2.49 - 2.38 (1H, m), 2.37 - 2.26 (2H, m), 2.22 - 2.12 (1H, m), 1.84 - 1.75 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 566 [M+H]⁺.

30

【0634】

参考例 116

4 - アミノ - 5 - [2 - [2, 6 - ジフルオロ - 4 - [(3S) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル]フェニル]エチニル] - 7 - [(1R, 2S, 3R, 4R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

40

(工程 1) (3S) - 1 - (4 - エチニル - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロピロリジンの合成

参考例 23、工程 1 に準じ、モルホリンの代わりに (S) - 3 - フルオロピロリジンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0635】

¹H - NMR (CDCl₃) : 6.06 (2H, d, J = 10.3 Hz), 5.38 (1H, d, J = 53.5 Hz), 3.62 - 3.39 (5H, m), 2.47 - 2.3

50

6 (1H, m), 2.28 - 2.07 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 226 [M + H]⁺

(工程2) 参考例化合物116の合成

参考例93、工程10に準じ、1-エチルナフタレンの代わりに(3S)-1-(4-エチル-3,5-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0636】

¹H-NMR (CD₃OD) : 8.11 (1H, s), 7.53 (1H, s), 6.22 (2H, d, J = 10.6 Hz), 5.38 (1H, d, J = 53.2 Hz), 4.93 - 4.90 (1H, m), 4.42 - 4.37 (1H, m), 4.01 (1H, dd, J = 5.5, 4.0 Hz), 3.62 - 3.15 (6H, m), 2.49 - 2.40 (1H, m), 2.34 - 2.27 (2H, m), 2.22 - 2.08 (1H, m), 1.84 - 1.

10

76 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 566 [M + H]⁺.

【0637】

参考例117

4-アミノ-7-[(1R, 2S, 3R, 4R)-2,3-ジヒドロキシ-4-[(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル]-5-[2-(1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-7-イル)エチル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン(工程1)7-エチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン1,1-ジオキソの合成

20

参考例70、工程3に準じ、2-(エチルチオ)-6-フルオロ-4-(ピロリジン-1-イル)ベンズアルデヒドの代わりに7-エチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0638】

¹H-NMR (CDCl₃) : 7.57 - 7.51 (2H, m), 7.36 (1H, d, J = 7.1 Hz), 3.57 - 3.52 (3H, m), 3.35 (2H, t, J = 7.2 Hz). LCMS (ESI) m/z 193 [M + H]⁺

(工程2) 参考例化合物117の合成

参考例93、工程10に準じ、1-エチルナフタレンの代わりに7-エチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン1,1-ジオキソを用いることにより、表題化合物を得た。

30

【0639】

¹H-NMR (CD₃OD) : 8.15 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.64 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.45 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.00 - 4.89 (1H, m), 4.44 - 4.40 (1H, m), 4.03 - 4.00 (1H, m), 3.62 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.41 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.22 - 3.11 (2H, m), 2.48 - 2.42 (1H, m), 2.32 - 2.26 (1H, m), 1.87 - 1.77 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 533 [M + H].

40

【0640】

参考例118

4-アミノ-5-[2-[4-(アゼチジン-1-イル)-2,6-ジフルオロフェニル]エチル]-7-[(1R, 2S, 3R, 4R)-2,3-ジヒドロキシ-4-[(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン

参考例93、工程10に準じ、1-エチルナフタレンの代わりに1-(4-エチル-3,5-ジフルオロフェニル)アゼチジンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0641】

¹H-NMR (CD₃OD) : 8.14 (1H, s), 7.56 (1H, s), 6.03 (2H, d, J = 10.0 Hz), 4.99 - 4.89 (1H, m), 4.40 (1

50

H, dd, J = 8.5, 5.6 Hz), 4.01 (1H, dd, J = 5.6, 3.7 Hz), 3.94 (4H, t, J = 7.4 Hz), 3.28 - 3.09 (2H, m), 2.46 - 2.36 (3H, m), 2.34 - 2.24 (1H, m), 1.85 - 1.72 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 534 [M+H]⁺.

【0642】

参考例 119

4 - アミノ - 5 - [2 - [2, 6 - ジフルオロ - 4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジル) フェニル] エチニル] - 7 - [(1R, 2S, 3R, 4R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ) メチル] シクロペンチル] ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン

(工程 1) 1 - (4 - エチニル - 3, 5 - ジフルオロフェニル) ピペリジン - 4 - オールの合成

参考例 23、工程 1 に準じ、モルホリンの代わりにピペリジン - 4 - オールを用いることにより、表題化合物を得た。

【0643】

¹H - NMR (CDCl₃) : 6.36 (2H, d, J = 11.2 Hz), 3.93 - 3.87 (1H, m), 3.58 (2H, dt, J = 13.0, 4.9 Hz), 3.40 (1H, s), 3.06 - 3.00 (2H, m), 2.21 - 2.10 (1H, m), 1.99 - 1.91 (2H, m), 1.65 - 1.55 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 238 [M+H]⁺

(工程 2) 参考例化合物 119 の合成

参考例 93、工程 10 に準じ、1 - エチニルナフタレンの代わりに 1 - (4 - エチニル - 3, 5 - ジフルオロフェニル) ピペリジン - 4 - オールを用いることにより、表題化合物を得た。

【0644】

¹H - NMR (CD₃OD) : 8.19 (1H, s), 7.57 (1H, s), 6.57 (2H, d, J = 11.5 Hz), 4.98 - 4.89 (1H, m), 4.40 (1H, t, J = 6.3 Hz), 4.01 (1H, dd, J = 5.5, 3.8 Hz), 3.85 - 3.78 (1H, m), 3.70 - 3.65 (2H, m), 3.30 - 3.14 (2H, m), 3.08 - 3.00 (2H, m), 2.49 - 2.40 (1H, m), 2.36 - 2.25 (1H, m), 1.97 - 1.88 (2H, m), 1.85 - 1.75 (1H, m), 1.60 - 1.50 (2H, m). LCMS (ESI) m/z 578 [M+H]⁺.

【0645】

参考例 120

4 - アミノ - 5 - [2 - [2, 6 - ジフルオロ - 4 - [(3R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] フェニル] エチニル] - 7 - [(1R, 2S, 3R, 4R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ) メチル] シクロペンチル] ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン

参考例 93、工程 10 に準じ、1 - エチニルナフタレンの代わりに (3R) - 1 - (4 - エチニル - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - ピロリジン - 3 - オールを用いることにより、表題化合物を得た。

【0646】

¹H - NMR (CD₃OD) : 8.22 (1H, s), 7.55 (1H, s), 6.20 (2H, d, J = 11.0 Hz), 4.98 - 4.90 (1H, m), 4.55 - 4.51 (1H, m), 4.43 - 4.36 (1H, m), 4.01 (1H, dd, J = 5.5, 3.8 Hz), 3.51 - 3.42 (2H, m), 3.40 - 3.33 (1H, m), 3.27 - 3.14 (3H, m), 2.48 - 2.40 (1H, m), 2.34 - 2.26 (1H, m), 2.20 - 2.09 (1H, m), 2.08 - 2.00 (1H, m), 1.84 - 1.75 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 564 [M+H]⁺.

【0647】

参考例121

4 - アミノ - 5 - [2 - [2 , 6 - ジフルオロ - 4 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] フェニル] エチニル] - 7 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ) メチル] シクロペンチル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

(工程 1) (3 S) - 1 - (4 - エチニル - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) - ピロリジン - 3 - オールの合成

参考例 23、工程 1 に準じ、モルホリンの代わりに (S) - ピロリジン - 3 - オールを用いることにより、表題化合物を得た。

10

【0648】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 6.03 (2 H , d , $J = 10.5 \text{ Hz}$) , 4.64 - 4.60 (1 H , m) , 3.51 - 3.43 (2 H , m) , 3.39 (1 H , s) , 3.34 (1 H , dt , $J = 3.2 , 9.0 \text{ Hz}$) , 3.22 (1 H , d , $J = 10.7 \text{ Hz}$) , 2.22 - 2.12 (1 H , m) , 2.12 - 2.05 (1 H , m) . LCMS (ESI) m/z 224 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

(工程 2) 参考例化合物 121 の合成

参考例 93、工程 10 に準じ、1 - エチルナフタレンの代わりに (3 S) - 1 - (4 - エチニル - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) - ピロリジン - 3 - オールを用いることにより、表題化合物を得た。

20

【0649】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.23 (1 H , s) , 7.55 (1 H , s) , 6.20 (2 H , d , $J = 10.7 \text{ Hz}$) , 4.97 - 4.89 (1 H , m) , 4.54 - 4.49 (1 H , m) , 4.46 - 4.35 (1 H , m) , 4.03 - 3.96 (1 H , m) , 3.51 - 3.41 (2 H , m) , 3.40 - 3.33 (1 H , m) , 3.27 - 3.12 (3 H , m) , 2.48 - 2.39 (1 H , m) , 2.35 - 2.25 (1 H , m) , 2.19 - 2.09 (1 H , m) , 2.08 - 2.00 (1 H , m) , 1.84 - 1.74 (1 H , m) . LCMS (ESI) m/z 564 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

【0650】

参考例122

8 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ) メチル] シクロペンチル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] エチニル] - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾオキサジン

(工程 1) 参考例 93、工程 10 に準じ、1 - エチルナフタレンの代わりに 8 - エチニル - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾオキサジンをを用いることにより、表題化合物を得た。

30

【0651】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) : 8.17 - 8.12 (2 H , m) , 7.84 (1 H , s) , 6.77 - 6.64 (3 H , m) , 6.53 (2 H , s) , 4.88 (1 H , dd , $J = 18.7 , 8.4 \text{ Hz}$) , 4.43 (2 H , t , $J = 4.2 \text{ Hz}$) , 4.21 (1 H , dd , $J = 8.6 , 5.3 \text{ Hz}$) , 3.80 (1 H , dd , $J = 5.1 , 3.3 \text{ Hz}$) , 3.25 (2 H , t , $J = 4.2 \text{ Hz}$) , 3.12 - 3.04 (1 H , m) , 2.96 - 2.89 (1 H , m) , 2.82 (3 H , s) , 2.24 - 2.19 (1 H , m) , 2.15 - 2.08 (1 H , m) , 1.56 (1 H , dd , $J = 20.9 , 11.0 \text{ Hz}$) . LCMS (ESI) m/z 532.3 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

(工程 2) 8 - [2 - [4 - アミノ - 7 - [(1 R , 2 S , 3 R , 4 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ) メチル] シクロペンチル] ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] エチニル] - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾオキサジン塩酸塩の合成

40

50

参考例 1、工程 5 に準じ、表題化合物塩酸塩を得た。

【0652】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) : 8.45 (1H, s), 8.24 (1H, s), 6.81 - 6.74 (2H, m), 4.98 (1H, dd, $J = 19.1, 8.8$ Hz), 4.47 (2H, t, $J = 4.2$ Hz), 4.20 (1H, dd, $J = 9.0, 5.3$ Hz), 3.80 (1H, dd, $J = 5.1, 2.9$ Hz), 3.27 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 12.8, 6.6$ Hz), 2.93 (1H, dd, $J = 12.5, 7.3$ Hz), 2.84 (3H, s), 2.29 - 2.22 (1H, m), 2.17 - 2.10 (1H, m), 1.58 (1H, dd, $J = 20.7, 10.8$ Hz). LCMS (ESI) m/z 532.4 [M+H]⁺

10

参考例 123

4 - アミノ - 7 - [(1R, 2S, 3R, 4R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - [(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル] - 5 - [2 - (1, 1 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - チオクロメン - 8 - イル)エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

参考例 93、工程 10 に準じ、1 - エチニルナフタレンの代わりに 8 - エチニルチオクロマン 1, 1 - ジオキソドを用いることにより、表題化合物を得た。

【0653】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.16 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 5.03 - 4.89 (1H, m), 4.44 - 4.40 (1H, m), 4.04 - 4.02 (1H, m), 3.56 - 3.53 (2H, m), 3.30 - 3.25 (1H, m), 3.22 - 3.17 (1H, m), 3.09 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.50 - 2.39 (3H, m), 2.36 - 2.27 (1H, m), 1.87 - 1.79 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 547 [M+H].

20

【0654】

参考例 124

4 - アミノ - 5 - [2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)エチニル] - 7 - [(2R, 4S, 5R) - 4 - ヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

30

(工程 1) (2R, 3S, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 2 - (アミノエチル)テトラヒドロフラン - 3 - オールの合成

参考例 1、工程 2 に準じ、[(3aR, 4R, 6R, 6aR) - 4 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 3a, 4, 6, 6a - テトラヒドロフラン[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 6 - イル]メタノールの代わりに、(2R, 3S, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン - 3 - オールを用いることにより、表題化合物を得た。

【0655】

40

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.09 (1H, s), 7.48 (1H, s), 6.52 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.37 (1H, dt, $J = 6.6, 4.0$ Hz), 3.89 (1H, dt, $J = 7.0, 4.0$ Hz), 2.91 (1H, dd, $J = 13.2, 4.0$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 13.2, 7.0$ Hz), 2.66 - 2.59 (1H, m), 2.33 (1H, ddd, $J = 13.9, 7.0, 3.7$ Hz). LCMS (ESI) m/z 376 [M+H]⁺

(工程 2) tert - ブチル N - [[(2R, 3S, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチルスルファモイル]カーバメートの合成

参考例 1、工程 3 に準じ、7 - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (アミノメチ

50

ル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル) - 5 - ヨード - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - アミンの代わりに、(2R, 3S, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 2 - (アミノエチル)テトラヒドロフラン - 3 - オールを用いることにより、表題化合物を得た。

【0656】

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 10.84 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.61 (1H, s), 6.76 - 6.61 (2H, br m), 6.35 (1H, dd, J = 8.8, 5.9 Hz), 5.33 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.28 - 4.26 (1H, br m), 3.90 - 3.87 (1H, m), 3.16 - 3.10 (2H, m), 2.59 - 2.52 (1H, m), 2.11 - 2.06 (1H, m), 1.36 (9H, s). LCMS (ESI) m/z 555 [M + H]⁺

10

(工程3) 参考例化合物124の合成

tert - ブチル - N - [(2R, 3S, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチルスルファモイル]カーバメート (40 mg, 0.072 mmol)、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼン (15 mg, 0.11 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (10 mg, 0.014 mmol)、ヨウ化銅 (2.7 mg, 0.014 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン (0.030 mL, 0.18 mmol) をテトラヒドロフラン (0.5 mL) に懸濁させた。反応溶液を70 °Cにて終夜攪拌した後、室温下トルフルオロ酢酸 (0.5 mL) を添加し、室温にて終夜攪拌した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: メタノール/クロロホルム) により精製し、表題化合物 (1.2 mg, 4%) を白色粉末として得た。

20

【0657】

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 8.18 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.53 - 7.47 (1H, m), 7.29 - 7.24 (1H, m), 7.18 - 7.15 (1H, m), 6.58 (2H, s), 6.43 (1H, dd, J = 8.8, 5.6 Hz), 5.35 (1H, d, J = 4.1 Hz), 4.39 - 4.35 (1H, br m), 3.98 - 3.94 (1H, br m), 3.18 - 3.03 (2H, br m), 2.66 - 2.59 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 465 [M + H]⁺.

30

【0658】

参考例125

4 - アミノ - 7 - [(2R, 4S, 5R) - 4 - ヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (1 - ナフチル)エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

参考例124、工程3に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに1 - エチニルナフタレンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0659】

¹H - NMR (CD₃OD) : 8.39 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.35 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.96 (1H, br s), 7.94 (1H, br s), 7.85 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.67 - 7.46 (3H, m), 6.59 (1H, dd, J = 7.7, 6.2 Hz), 4.62 - 4.59 (1H, m), 4.18 - 4.15 (1H, m), 3.41 - 3.34 (2H, m), 2.77 (1H, ddd, J = 13.9, 6.2, 2.9 Hz), 2.45 (1H, ddd, J = 13.9, 6.2, 2.9 Hz). LCMS (ESI) m/z 479 [M + H]⁺.

40

【0660】

参考例126

4 - アミノ - 7 - [(2R, 4S, 5R) - 4 - ヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルア

50

ミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - イル] - 2 - (o - トリル)チアゾール

参考例 2 に準じ、tert - ブチル N - (((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メチル)スルファモイルカルバメートの代わりに tert - ブチル - N - [((2 R , 3 S , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチルスルファモイル]カーバメートを用いることにより、表題化合物を得た。

【0661】

¹H - NMR (CD₃OD) : 8.37 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.04 - 8.01 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.49 - 7.35 (3H, m), 6.68 (1H, dd, J = 7.7, 6.2 Hz), 4.61 - 4.58 (1H, m), 4.16 (1H, dt, J = 5.9, 3.3 Hz), 3.44 (1H, dd, J = 13.6, 4.0 Hz), 3.39 (1H, dd, J = 13.6, 4.8 Hz), 2.72 - 2.65 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.47 (1H, ddd, J = 13.6, 6.2, 3.3 Hz). LCMS (ESI) m/z 502 [M + H]⁺.

【0662】

参考例 127

4 - アミノ - 5 - [2 - (2 - エトキシ - 6 - フルオロ - フェニル)エチニル] - 7 - [(2 R , 4 S , 5 R) - 4 - ヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン - 2 - イル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

参考例 124、工程 3 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 1 - エトキシ - 2 - エチニル - 3 - フルオロベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0663】

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 8.17 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.37 (1H, ddd, J = 8.8, 8.4, 7.0 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 7.0, 5.5 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.91 (1H, t, J = 8.8 Hz), 6.57 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J = 8.4, 5.5 Hz), 5.37 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.37 (1H, brs), 4.22 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.99 - 3.93 (1H, m), 3.22 - 3.04 (2H, m), 2.67 - 2.61 (1H, m), 2.17 (1H, dd, J = 13.6, 5.5 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz). LCMS (ESI) m/z 491 [M + H]⁺.

【0664】

参考例 128

4 - アミノ - 5 - [2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)エチニル] - 7 - [(1 R , 4 R , 5 S) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 3 - [(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンタ - 2 - エン - 1 - イル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

(工程 1) ((3 a S , 4 R , 6 a R) - 6 - ((tert - ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル) - 2, 2 - ジメチル - 4, 6 a - ジヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - オールの合成

(3 a R , 6 a R) - 6 - ((tert - ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル) - 2, 2 - ジメチル - 3 a H - シクロペンタ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 (6 a H) - オン (1.0 g、2.36 mmol), 塩化セリウム・7水和物 (881 mg、2.36 mmol) をメタノール (5 mL) に懸濁させ、0 で攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム (92%、146 mg、3.54 mmol) を加えた。0 で 2 時間攪拌後、水 (20 mL) を加えた後、酢酸を反応液が pH ~ 5 付近になるまで加えたのち、反応液を酢

10

20

30

40

50

酸エチルと水に分層後、有機層を分取した。得られた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン）にて精製することで、表題化合物（960mg）を無色油状物として得た。

【0665】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.72 - 7.66 (4H, m), 7.45 - 7.37 (6H, m), 5.85 (1H, s), 4.88 (1H, d, $J = 5.5\text{ Hz}$), 4.76 (1H, dd, $J = 6.2, 5.9\text{ Hz}$), 4.58 - 4.55 (1H, br m), 4.39 (1H, d, $J = 14.7\text{ Hz}$), 4.29 (1H, d, $J = 14.7\text{ Hz}$), 1.37 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.08 (9H, s). LCMS (ESI) m/z 425 [M+H]⁺

(工程2) 7 - ((3aS, 4R, 6aR) - 6 - (((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル) - 2, 2 - ジメチル - 4, 6a - ジヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキサール - 4 - イル) - 4 - クロロ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジンの合成

(3aS, 4R, 6aR) - 6 - (((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル) - 2, 2 - ジメチル - 4, 6a - ジヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキサール - 4 - オール (960mg, 2.26mmol)、4 - クロロ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン (632mg, 2.26mmol)、トリフェニルホスフィン (889mg, 3.39mmol) をテトラヒドロフラン (7mL) 中に溶解させ、0 で攪拌下、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (667 μL , 3.39mmol) を滴下し加えた。反応液を14時間室温で攪拌後、反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン）にて精製することで、表題化合物 (1.33g) を無色アモルファスとして得た。

【0666】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.69 (1H, s), 7.72 - 7.69 (4H, m), 7.49 - 7.39 (6H, m), 7.15 (1H, s), 5.88 - 5.86 (1H, br m), 5.84 - 5.82 (1H, br m), 5.21 (1H, d, $J = 5.5\text{ Hz}$), 4.56 (1H, d, $J = 5.5\text{ Hz}$), 4.49 (2H, d, $J = 14.7\text{ Hz}$), 1.44 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.11 (9H, s). LCMS (ESI) m/z 687 [M+H]⁺

(工程3) ((3aR, 6R, 6aS) - 6 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 6, 6a - ジヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキサール - 4 - イル) メタノールの合成

7 - ((3aS, 4R, 6aR) - 6 - (((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル) - 2, 2 - ジメチル - 4, 6a - ジヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキサール - 4 - イル) - 4 - クロロ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン (16.2g, 23.6mmol) を1, 4 - ジオキサラン (50mL) 及びアンモニア水 (28%, 50mL) に懸濁させ、耐圧容器を使用し100 で24時間加熱攪拌した。溶媒を留去後、残渣にテトラヒドロフラン (50mL) を加え室温で攪拌下、フッ化テトラブチルアンモニウム (1Mテトラヒドロフラン溶液、47mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液を酢酸エチルと水に分層後、水層を分離し酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせ、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：メタノール／クロロホルム）にて精製することで、表題化合物 (7.4g) を乳白色固体として得た。

【0667】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 8.12 (1H, s), 7.18 (1H, s), 6.63 (2H, br s), 5.63 - 5.61 (1H, br m), 5.59 - 5.59 (1H, br m), 5.29 (1H, d, $J = 5.5\text{ Hz}$), 5.06 (1H, dd, $J = 5.7, 5.5\text{ Hz}$), 4.49 (1H, d, $J = 5.9\text{ Hz}$), 4.13 (2H, d

10

20

30

40

50

, $J = 5.9 \text{ Hz}$), $1.36 (3 \text{ H}, \text{s})$, $1.25 (3 \text{ H}, \text{s})$. LCMS (ESI) $m/z 429 [M+H]^+$

(工程4) tert-ブチル((3aR, 6R, 6aS)-6-(4-アミノ-5-ヨド-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2,2-ジメチル-6,6a-ジヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソ-ル-4-イル)メチル)(スルファモイル)カ-バメ-トの合成

((3aR, 6R, 6aS)-6-(4-アミノ-5-ヨド-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2,2-ジメチル-6,6a-ジヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソ-ル-4-イル)メタノール(100 mg、0.233 mmol), tert-ブチルスルファモイルカーバメート(60 mg、0.30 mmol)、トリフェニルホスフィン(92 mg、0.35 mmol)をテトラヒドロフラン(1 mL)中に溶解させ、0 で攪拌下、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(69 μL 、0.35 mmol)を滴下し加えた。反応液を氷冷下3時間攪拌後、メタノール(1 mL)を加えて室温下10分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:メタノール/クロロホルム)にて精製することで、表題化合物(60 mg)を無色アモルファスとして得た。

【0668】

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$: $8.22 (1 \text{ H}, \text{s})$, $6.91 (1 \text{ H}, \text{s})$, $6.36 - 6.07 (4 \text{ H}, \text{brm})$, $5.81 (1 \text{ H}, \text{brs})$, $5.69 (1 \text{ H}, \text{brs})$, $5.32 (1 \text{ H}, \text{d}, J = 5.9 \text{ Hz})$, $4.66 - 4.52 (3 \text{ H}, \text{m})$, $1.55 (9 \text{ H}, \text{s})$, $1.48 (3 \text{ H}, \text{s})$, $1.34 (3 \text{ H}, \text{s})$. LCMS (ESI) $m/z 607 [M+H]^+$

(工程5) 参考例化合物128の合成

tert-ブチル((3aR, 6R, 6aS)-6-(4-アミノ-5-ヨド-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2,2-ジメチル-6,6a-ジヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソ-ル-4-イル)メチル)(スルファモイル)カ-バメ-ト(60 mg、0.099 mmol)、2-エチニル-1,3-ジフルオロベンゼン(27.3 mg、0.198 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(3.5 mg、0.005 mmol)、ヨウ化銅(1 mg、0.0053 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン(0.034 mL、0.19 mmol)をテトラヒドロフラン(0.7 mL)に懸濁させた。反応溶液を50にて1時間攪拌した後、反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:メタノール/クロロホルム)により粗精製した。得られた残渣を室温下、アセトニトリル(0.5 mL)、濃塩酸(0.2 mL)に溶解させ、室温下終夜攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで(展開溶媒:メタノール/クロロホルム)、表題化合物(5.7 mg、12%)を白色固体として得た。

【0669】

$^1\text{H-NMR} (\text{CD}_3\text{OD})$: $8.16 (1 \text{ H}, \text{s})$, $7.56 (1 \text{ H}, \text{s})$, $7.45 - 7.38 (1 \text{ H}, \text{m})$, $7.11 - 7.05 (2 \text{ H}, \text{m})$, $5.94 (1 \text{ H}, \text{brs})$, $5.63 (1 \text{ H}, \text{d}, J = 5.5 \text{ Hz})$, $4.68 (1 \text{ H}, \text{d}, J = 5.5 \text{ Hz})$, $4.27 (1 \text{ H}, \text{t}, J = 5.5 \text{ Hz})$, $3.95 (1 \text{ H}, \text{d}, J = 16.5 \text{ Hz})$, $3.87 (1 \text{ H}, \text{d}, J = 16.5 \text{ Hz})$. LCMS (ESI) $m/z 477 [M+H]^+$

【0670】

参考例129

4-アミノ-7-[(1R, 4R, 5S)-4,5-ジヒドロキシ-3-[(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンタ-2-エン-1-イル]-5-[2-(2-エトキシ-6-フルオロ-フェニル)エチニル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン

参考例128、工程5に準じ、2-エチニル-1,3-ジフルオロベンゼンの代わりに

10

20

30

40

50

1 - エトキシ - 2 - エチニル - 3 - フルオロベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0671】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.14 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.30 (1H, ddd, $J = 8.8, 8.4, 6.6\text{ Hz}$), 6.88 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 6.78 (1H, t, $J = 8.8\text{ Hz}$), 5.94 (1H, brs), 5.61 (1H, d, $J = 4.8\text{ Hz}$), 4.68 (1H, d, $J = 5.5\text{ Hz}$), 4.27 (1H, dd, $J = 5.5, 4.8\text{ Hz}$), 4.24 (2H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$), 3.94 (1H, d, $J = 16.1\text{ Hz}$), 3.91 (1H, d, $J = 16.1\text{ Hz}$), 1.48 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$). LCMS (ESI) m/z 503 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10

【0672】

参考例 130

4 - アミノ - 7 - [(1R, 4R, 5S) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 3 - [(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンタ - 2 - エン - 1 - イル] - 5 - [2 - (2 - フルオロ - 6 - メチルスルファニル - フェニル)エチニル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン

参考例 128、工程 5 に準じ、2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンの代わりに 2 - エチニル - 1 - フルオロ - 3 - メタンサルファニル - ベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0673】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) : 8.17 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.41 (1H, ddd, $J = 8.8, 8.8, 6.2\text{ Hz}$), 7.15 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.11 (1H, t, $J = 8.8\text{ Hz}$), 6.80 (1H, t, $J = 5.7\text{ Hz}$), 6.64 (2H, s), 5.74 (1H, s), 5.56 (1H, brs), 5.10 (1H, d, $J = 6.2\text{ Hz}$), 5.01 (1H, d, $J = 6.2\text{ Hz}$), 4.48 (1H, t, $J = 6.2\text{ Hz}$), 4.11 - 4.06 (1H, m), 3.73 - 3.59 (2H, m), 2.55 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 505 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20

【0674】

参考例 131

[(2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - [4 - アミノ - 5 - (2 - フェニルエチニル)ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル] - 3, 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチルスルファメート

30

(工程 1) ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (4 - アミノ - 5 - (フェニルエチニル) - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メタノールの合成

[(3aR, 4R, 6R, 6aR) - 4 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 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 (1g、2.3 mmol)、フェニルアセチレン (354 mg、3.5 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (161 mg、0.23 mmol) 及びヨウ化銅 (44 mg、0.23 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に懸濁後、窒素置換を行いジイソプロピルエチルアミン (0.78 mL、4.6 mmol) を添加後、反応溶液を 70 で 2 時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過し、クロロホルムで洗浄後、溶媒を留去した。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(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン)、表題化合物 (800 mg、85%) を黄色アモルファスとして得た。

40

【0675】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.27 (1H, s), 7.51 - 7.49 (2H, m), 7.39 - 7.36 (3H, m), 7.27 - 7.25 (1H, m), 6.52 (1H, d, $J = 10.7\text{ Hz}$), 5.85 - 5.72 (2H, brs), 5.72 (1H

50

, d, J = 5.1 Hz), 5.24 (1H, t, J = 5.5 Hz), 5.12 - 5.09 (1H, m), 4.52 - 4.50 (1H, brs), 4.00 - 3.96 (1H, m), 3.83 - 3.76 (1H, m), 1.64 (3H, s), 1.37 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 407 [M+H]⁺

(工程2) ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (4 - アミノ - 5 - (フェニルエチニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) メチルスルファメートの合成

((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (4 - アミノ - 5 - (フェニルエチニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) メタノール (50 mg、0.12 mmol) をアセトニトリル (0.5 mL) に溶解させ、室温下トリエチルアミン (0.084 mL、0.59 mmol)、氷浴下スルファモイルクロリド (0.5 M アセトニトリル溶液、0.27 mL) を添加した。氷浴下40分攪拌後溶媒を留去し、クロロホルム及び炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム/メタノール = 5/1の混合液で水層を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。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(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン)、表題化合物 (39 mg、67%) を黄色アモルファスとして得た。

【0676】

¹H - NMR (CDCl₃) : 8.29 (1H, s), 7.52 - 7.49 (2H, m), 7.37 - 7.36 (3H, m), 7.30 (1H, s), 6.08 (1H, d, J = 2.7 Hz), 5.72 - 5.68 (2H, brs), 5.35 (1H, dd, J = 6.3, 2.9 Hz), 5.13 - 5.11 (1H, m), 4.50 - 4.43 (3H, m), 1.62 (3H, s), 1.39 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 486 [M+H]⁺

(工程3) 参考例化合物131の合成

((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (4 - アミノ - 5 - (フェニルエチニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) メチルスルファメート (380 mg、0.79 mmol) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解させ、トリフルオロ酢酸/水 = 4/1の混合溶液 (9.5 mL) を加え、室温下8時間攪拌させた。溶媒を留去後、メタノールを加え、再度溶媒を留去させた。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: メタノール/クロロホルム)により精製し、表題化合物 (323 mg、92%) を白色粉末として得た。

【0677】

¹H - NMR (CD₃OD) : 8.15 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.55 - 7.52 (2H, m), 7.39 - 7.37 (3H, m), 6.22 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.90 - 4.80 (1H, m), 4.47 - 4.26 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 446 [M+H]⁺.

【0678】

参考例132

[(2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - [4 - アミノ - 5 - [2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) エチニル] ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 3, 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] メチルスルファメート参考例131に準じ、フェニルアセチレンの代わりに2 - エチニル - 1, 3 - ジフルオロベンゼンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0679】

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 8.20 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.55 - 7.50 (1H, m), 7.31 - 7.25 (2H, m), 6.45 - 6.37 (2H, brs), 6.13 (1H, d, J = 5.9 Hz), 4.47 - 4.43 (1

10

20

30

40

50

H, m), 4.28 - 4.23 (1H, m), 4.20 - 4.09 (5H, m). LCMS (ESI) m/z 482 [M+H]⁺.

【0680】

参考例133

[(2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - [4 - アミノ - 5 - [2 - (1 - ナフチル) エチニル] ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 3, 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] メチルスルファメート

参考例131に準じ、フェニルアセチレンの代わりに1 - エチニルナフタレンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0681】

¹H - NMR (CD₃OD) : 8.41 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.19 (1H, s), 7.94 - 7.90 (2H, m), 7.86 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.69 - 7.48 (3H, m), 6.29 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.87 - 4.80 (1H, m), 4.52 - 4.26 (4H, m). LCMS (ESI) m/z 496 [M+H]⁺.

【0682】

参考例134

[(2R, 3S, 5R) - 5 - [4 - アミノ - 5 - (2 - フェニルエチニル) ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] メチルスルファメート 参考例131に準じ、[(3aR, 4R, 6R, 6aR) - 4 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 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] メタノールの代わりに (2R, 3S, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - オールを用いることにより、表題化合物を得た。

【0683】

¹H - NMR (CD₃OD) : 8.14 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.54 - 7.52 (2H, m), 7.39 - 7.36 (3H, m), 6.65 (1H, dd, J = 7.8, 6.1 Hz), 4.57 - 4.55 (1H, m), 4.32 (1H, dd, J = 11.0, 3.9 Hz), 4.29 (1H, dd, J = 11.0, 3.9 Hz), 4.18 (1H, dt, J = 3.2, 3.9 Hz), 2.60 (1H, ddd, J = 13.7, 7.8, 6.1 Hz), 2.39 (1H, ddd, J = 13.7, 6.1, 3.2 Hz). LCMS (ESI) m/z 430 [M+H]⁺.

【0684】

参考例135

[(2R, 3S, 5R) - 5 - [4 - アミノ - 5 - (1 - ベンジルピラゾール - 4 - イル) ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] メチルスルファメート

(工程1) (2R, 3S, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - オールの合成

(2R, 3S, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - オール (100 mg, 0.265 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (15.3 mg, 0.013 mmol)、1 - ベンジル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール (98 mg, 0.34 mmol) を、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.66 mL) 及び 1、2 - ジメトキシエタン (2 mL) に懸濁させ、100 で3時間攪拌させた。反応溶液を酢酸エチルと水に分層させ、有機層を水で洗浄後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: メタノール/クロロホルム) にて精製することで、目的物 (66 m

10

20

30

40

50

g、61%)を黄色油状物として得た。

【0685】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.18 (1H, brs), 7.59 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.38 - 7.32 (3H, m), 7.27 - 7.23 (2H, m), 6.90 (1H, s), 6.24 (1H, dd, $J = 8.8, 5.5 \text{ Hz}$), 5.42 - 5.38 (2H, m), 5.32 (2H, s), 4.71 (1H, d, $J = 4.0 \text{ Hz}$), 4.15 (1H, s), 3.91 (1H, d, $J = 12.5 \text{ Hz}$), 3.75 (1H, d, $J = 12.5 \text{ Hz}$), 3.05 - 2.98 (1H, m), 2.25 (1H, dd, $J = 12.8, 5.5 \text{ Hz}$). LRMS (ESI) m/z 407 [M+H]⁺

(工程2) 参考例化合物135の合成

(2R, 3S, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン - 3 - オール (53mg, 0.13mmol) をアセトニトリル (1mL) に溶解後、室温下、1 - アザ - 4 - アゾニアピシクロ[2.2.2]オクタン - 4 - イルスルホニル (tert - ブトキシカルボニル) アザニド : 1, 4 - ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン1塩酸塩 (文献: Organic Letters, 2012 10, 2626 - 2629) (114mg, 0.26mmol) を加えた。反応溶液を40 で終夜攪拌後、反応液にトリフルオロ酢酸 (0.3mL) を加え、室温下終夜攪拌した後、反応溶液を濃縮、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 (展開溶媒: メタノール/クロロホルム)、表題化合物 (4.7mg, 7%) を乳白色固体として得た。

【0686】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.12 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.37 - 7.28 (5H, m), 6.71 (1H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 5.39 (2H, s), 4.57 - 4.52 (1H, brm), 4.29 - 4.28 (2H, brm), 4.18 - 4.15 (1H, brm), 2.62 - 2.55 (1H, m), 2.39 - 2.35 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 486 [M+H]⁺。

【0687】

参考例136

[(1R, 2R, 3S, 4R) - 4 - [4 - アミノ - 5 - (1 - ベンジルピラゾール - 4 - イル)ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル] - 2, 3 - ジヒドロキシ - シクロペンチル]メチルスルファメート

参考例135に準じ、(2R, 3S, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン - 3 - オールの代わりに((3aR, 4R, 6R, 6aS) - 6 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1,3]ジオキサール - 4 - イル)メタノールを用いることにより、表題化合物を得た。

【0688】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.10 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.37 - 7.21 (6H, m), 5.39 (2H, s), 5.07 - 4.98 (1H, m), 4.32 (1H, dd, $J = 8.2, 5.7 \text{ Hz}$), 4.25 (2H, d, $J = 4.9 \text{ Hz}$), 4.05 (1H, dd, $J = 5.7, 3.5 \text{ Hz}$), 2.48 - 2.34 (2H, m), 1.82 - 1.76 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 500 [M+H]⁺。

【0689】

参考例137

[(2R, 3S, 5R) - 5 - [4 - アミノ - 5 - [1 - [(3, 4 - ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール - 4 - イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル] - 3 -

10

20

30

40

50

ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチルスルファメート

(工程1) 1 - (3, 4 - ジメチルベンジル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾールの合成

4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール (1.0 g, 5.2 mmol)、炭酸セシウム (2.18 g, 6.7 mmol)、3, 4 - ジメチルベンジルクロリド (0.98 mL, 6.7 mmol) をアセトニトリル (10 mL) に懸濁させ、室温で終夜攪拌後、固形物をセライトでろ別し、濾液を濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン)、表題化合物 (1.29 g, 80%) を淡黄色油状物として得た。

10

【0690】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.80 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.14 - 6.97 (3H, m), 5.21 (2H, s), 2.25 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.29 (12H, s). LRMS (ESI) m/z 313 [M+H]⁺
(工程2) 参考例化合物 137 の合成

参考例 135 に準じ、1 - ベンジル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾールの代わりに 1 - (3, 4 - ジメチルベンジル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾールを用いることにより、表題化合物を得た。

【0691】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.12 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.11 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.09 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 6.70 (1H, dd, $J = 7.9, 6.2\text{ Hz}$), 5.29 (2H, s), 4.57 - 4.52 (1H, m), 4.28 (2H, m), 4.16 (1H, m), 3.60 (1H, dd, $J = 14.1, 7.1\text{ Hz}$), 2.62 - 2.55 (1H, m), 2.40 - 2.34 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.23 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 514 [M+H]⁺。

20

【0692】

参考例 138

[(1R, 2S, 4R) - 4 - [4 - アミノ - 5 - [1 - [(3, 4 - ジメチルフェニル)メチル]ピラゾール - 4 - イル]ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル] - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチル]メチルスルファメート

(工程1) (1S, 2R, 4R) - 4 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル)シクロペンタノールの合成

参考例 93、工程2、工程5及び工程7に準じ、((3aR, 4R, 6R, 6aS) - 6 - アミノ - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 3aH - シクロペンタ[d][1, 3]ジオキサソール - 4 - イル)メタノールの代わりに (1S, 2R, 4R) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル)シクロペンタノールを用いることにより、表題化合物を得た。

30

【0693】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 8.06 (1H, s), 7.54 (1H, s), 6.64 (2H, brs), 5.23 - 5.14 (1H, m), 4.73 (1H, brs), 4.61 (1H, brs), 4.01 (1H, m), 3.48 - 3.44 (1H, m), 3.41 - 3.36 (1H, m), 2.23 - 2.16 (1H, m), 2.08 - 2.01 (1H, m), 1.96 - 1.85 (2H, m), 1.58 - 1.50 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 375 [M+H]⁺

40

(工程2) 参考例化合物 138 の合成

参考例 135、に準じ、(2R, 3S, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン - 3 - オール、1 - ベンジル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3,

50

2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールの代わりに (1 S, 2 R, 4 R) - 4 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) シクロペンタノール、1 - (3, 4 - ジメチルベンジル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールを用いることにより、表題化合物を得た。

【0694】

¹H - NMR (CD₃OD) : 8.10 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.09 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.39 - 5.31 (1H, m), 5.29 (2H, s), 4.30 - 4.20 (3H, m), 2.53 - 2.46 (1H, m), 2.38 - 2.15 (3H, m), 2.24 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.87 - 1.79 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 512 [M + H]⁺.

10

【0695】

参考例 139

[(2R, 3S, 5R) - 5 - [4 - アミノ - 5 - [2 - (o - トリル) チアゾール - 4 - イル] ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] メチルスルファメート

参考例 135 に準じ、1 - ベンジル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールの代わりに 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - (o - トリル) チアゾールを用いることにより、表題化合物を得た。

20

【0696】

¹H - NMR (CD₃OD) : 8.07 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.42 - 7.36 (2H, m), 7.34 - 7.30 (1H, m), 6.75 (1H, t, J = 7.0 Hz), 4.62 - 4.59 (1H, m), 4.39 (1H, dd, J = 11.0, 3.2 Hz), 4.35 (1H, dd, J = 11.0, 3.2 Hz), 4.22 (1H, dd, J = 6.1, 3.2 Hz), 2.59 - 2.56 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.46 - 2.41 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 503 [M + H]⁺.

30

【0697】

参考例 140

4 - アミノ - 7 - [(2R, 3R, 4S, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - [(スルファモイルアミノ) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - [2 - (2 - エチルスルホニル - 6 - フルオロ - フェニル) エチニル] ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (工程 1) tert - ブチル N - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (4 - アミノ - 5 - (2 - (エチルチオ) - 6 - フルオロフェニル) エチニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフラン [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) メチル) スルファモイルカーバメートの合成

tert - ブチル N - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) - 6 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフラン [3, 4 - d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) メチル) スルファモイルカーバメート (39 mg, 0.064 mmol)、エチル (2 - エチニル - 3 - フルオロフェニル) スルファン (23 mg, 0.13 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (4.5 mg, 0.0064 mmol)、ヨウ化銅 (1.2 mg, 0.0064 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン (0.022 mL, 0.13 mmol) をテトラヒドロフラン (1 mL) に懸濁させた。反応溶液を 50 にて 3 時間攪拌した後、溶媒を留去し、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 (展開溶媒: メタノール/クロロホルム)、表題化合物 (28 mg, 66%) を黄色粉末として得た。

40

50

【0698】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 9.15 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 8.52 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.24 - 7.20 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 6.91 (1H, t, $J = 8.1\text{ Hz}$), 6.74 - 6.59 (2H, br m), 5.68 (1H, d, $J = 4.8\text{ Hz}$), 5.30 (1H, dd, $J = 6.2, 4.8\text{ Hz}$), 5.11 (1H, dd, $J = 6.2, 2.2\text{ Hz}$), 4.51 (1H, d, $J = 2.2\text{ Hz}$), 3.72 - 3.66 (1H, m), 3.60 (1H, d, $J = 12.8\text{ Hz}$), 3.02 (3H, q, $J = 7.3\text{ Hz}$), 1.61 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.37 (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$), 1.35 (3H, s).

10

(工程2) 参考例化合物140の合成

tert-ブチルN-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(4-アミノ-5-(2-(エチルチオ)-6-フルオロフェニル)エチニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2,2-ジメチルテトラヒドロフロ[3,4-d][1,3]ジオキサソール-4-イル)メチル)スルファモイルカーバメート(55mg、0.0829mmol)を1,4-ジオキサン(0.5mL)、水(0.5mL)に氷冷下で懸濁攪拌下、オキソン(102mg、0.166mmol)を加えた。反応液を室温で3時間攪拌後、反応溶液を酢酸エチルと水に分層させ、有機層を抽出した。溶媒を留去後、残渣にアセトニトリル(0.5mL)、水(0.1mL)、トリフルオロ酢酸(0.5mL)を順次加え、反応溶液を室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:メタノール/クロロホルム)にて精製することで、表題化合物(20mg)を淡黄色固体として得た。

20

【0699】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 8.16 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.82 (2H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 7.77 (2H, t, $J = 8.1\text{ Hz}$), 7.70 (1H, dd, $J = 8.1, 5.5\text{ Hz}$), 7.35 (1H, dd, $J = 7.7, 4.8\text{ Hz}$), 6.58 (2H, s), 5.92 (1H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 5.38 (1H, d, $J = 6.2\text{ Hz}$), 5.22 (1H, br s), 4.62 - 4.58 (1H, m), 4.09 - 4.07 (1H, br m), 4.05 - 4.02 (1H, m), 3.49 (2H, q, $J = 7.3\text{ Hz}$), 3.22 - 3.17 (1H, m), 3.14 - 3.06 (1H, m), 1.14 (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$). LCMS (ESI) m/z 555 [$M+H$] $^+$.

30

【0700】

参考例141

4-アミノ-5-[2-(4-ベンジルオキシ-2-メチルスルホニル-フェニル)エチニル]-7-[(1R, 2S, 3R, 4R)-2,3-ジヒドロキシ-4-[(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン

(工程1) (5-(ベンジルオキシ)-2-ヨードフェニル)(メチル)スルファン

参考例76、工程1に準じ、2-プロモピリミジン-5-オールの代わりに4-ヨード-3-(メチルスルファニル)フェノールを用いることにより、表題化合物を得た。

40

【0701】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.63 (1H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.43 - 7.34 (5H, m), 6.74 (1H, d, $J = 2.9\text{ Hz}$), 6.51 (1H, dd, $J = 8.6, 2.8\text{ Hz}$), 5.06 (2H, s), 3.63 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 356 [$M+H$] $^+$

(工程2) (5-(ベンジルオキシ)-2-エチニルフェニル)(メチル)スルファンの合成

参考例76、工程2、工程3に準じ、5-(ベンジルオキシ)-2-プロモピリミジンの代わりに(5-(ベンジルオキシ)-2-ヨードフェニル)(メチル)スルファンを用いることにより、表題化合物を得た。

50

【0702】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.41 - 7.34 (6H, m), 6.76 (1H, d, $J = 2.3\text{ Hz}$), 6.69 (1H, dd, $J = 8.4, 2.3\text{ Hz}$), 5.08 (2H, s), 3.39 (1H, s), 2.45 (3H, s). LCMS (ESI) m/z 255 [M+H]⁺

(工程3) 参考例化合物141の合成

参考例140に準じ、エチル(2-エチニル-3-フルオロフェニル)スルファンの代わりに(5-(ベンジルオキシ)-2-エチニルフェニル)(メチル)スルファンを用いることにより、表題化合物を得た。

【0703】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.20 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.73 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.67 (1H, d, $J = 2.8\text{ Hz}$), 7.47 (2H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 7.42 - 7.32 (4H, m), 5.23 (2H, s), 5.05 - 4.95 (1H, m), 4.43 - 4.39 (1H, m), 4.03 - 4.00 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.27 - 3.12 (2H, m), 2.50 - 2.42 (1H, m), 2.32 - 2.28 (1H, m), 1.87 - 1.79 (1H, m). LCMS (ESI) m/z 627 [M+H].

【0704】

参考例142

4-アミノ-7-[(1R, 2S, 3R, 4R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-[(スルファモイルアミノ)メチル]シクロペンチル]-5-[2-(2-エチルスルホニル-6-フルオロ-フェニル)エチニル]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン

参考例140に準じ、tert-ブチルN-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル)メチル)スルファモイルカルバメートの代わりにtert-ブチルN-((3aR, 4R, 6R, 6aS)-6-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール-4-イル)メチル)スルファモイルカルバメートを用いることにより、表題化合物を得た。

【0705】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) : 8.13 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 7.76 (1H, t, $J = 8.1\text{ Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J = 8.1, 5.1\text{ Hz}$), 6.63 (1H, t, $J = 6.2\text{ Hz}$), 6.50 (2H, s), 4.89 (2H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 4.67 (1H, d, $J = 4.4\text{ Hz}$), 4.27 - 4.22 (1H, m), 4.08 (1H, q, $J = 5.3\text{ Hz}$), 3.79 - 3.76 (1H, m), 3.49 (2H, q, $J = 7.3\text{ Hz}$), 3.10 - 3.03 (1H, m), 2.94 - 2.87 (1H, m), 2.24 - 2.17 (1H, m), 2.12 - 2.06 (1H, m), 1.60 - 1.52 (1H, m), 1.14 (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$). LCMS (ESI) m/z 553 [M+H]⁺

【0706】

参考例143

4-アミノ-5-[2-(2-エチルスルホニル-6-フルオロ-フェニル)エチニル]-7-[(2R, 4S, 5R)-4-ヒドロキシ-5-[(スルファモイルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-イル]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン

参考例140に準じ、tert-ブチルN-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(4-アミノ-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2, 2-ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-d][1, 3]ジオキソール-4-イル)メチル)スルファモイルカルバメートの代わりにtert-ブチルN-[[(2R, 3S,

10

20

30

40

50

5 R) - 5 - (4 - アミノ - 5 - ヨード - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル) - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル]メチルスルファモイル]カーバメートを用いることにより、表題化合物を得た。

【0707】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 8.18 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.87 - 7.83 (1H, m), 7.80 - 7.75 (1H, m), 7.73 - 7.68 (1H, m), 7.16 (1H, t, $J = 5.9\text{ Hz}$), 6.56 (2H, s), 6.43 (1H, dd, $J = 8.7, 5.7\text{ Hz}$), 4.37 (1H, brs), 3.97 (1H, dt, $J = 2.0, 4.6\text{ Hz}$), 3.50 (2H, q, $J = 7.4\text{ Hz}$), 3.20 - 3.14 (1H, m), 3.12 - 3.05 (1H, m), 2.71 - 2.62 (1H, m), 2.21 - 2.16 (1H, m), 1.15 (3H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$). LCMS (ESI) m/z 539 [M+H] $^+$.

10

【0708】

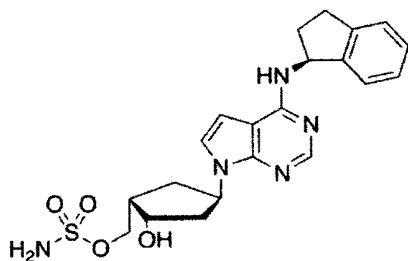
比較例

特許文献1に記載の方法に準じて合成することにより、N-[(1S)-1-インダニル]-7-[(1R)-3-ヒドロキシ-4-(スルファモイルオキシメチル)シクロペンチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(MLN4924)を得た。

【0709】

【化15】

20



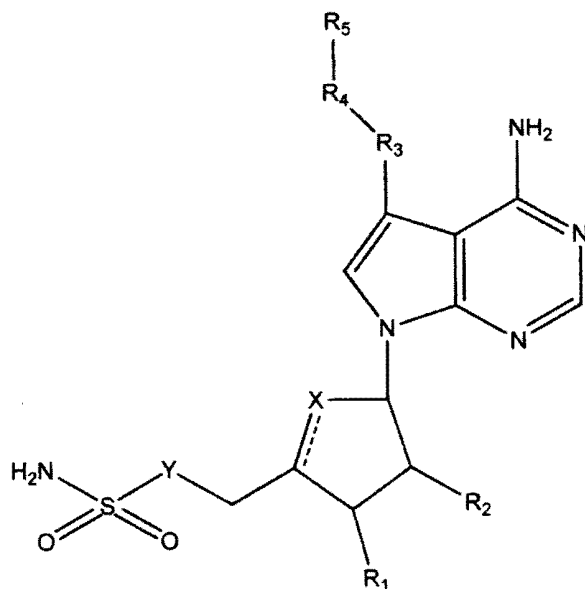
【0710】

本願実施例化合物の構造式を下記表に示す。

30

【0711】

【化16】



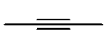
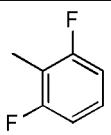
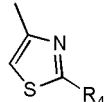
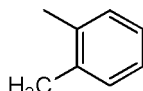
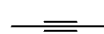
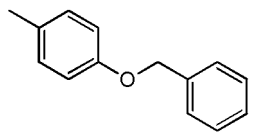
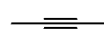
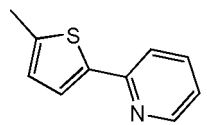
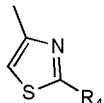
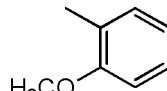

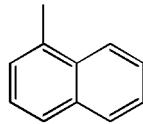
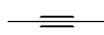
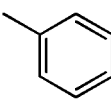
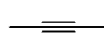
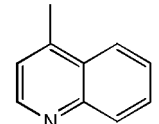

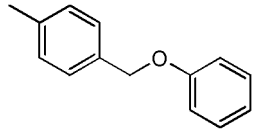
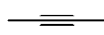

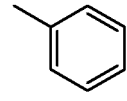
(A)

40

【0712】

【表 1】

表 1

	-----	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
参考例1	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例2	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例3	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例4	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例5	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例6	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例7	single	0	NH	OH	OH		-CH ₂ -	
参考例8	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例9	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例10	single	0	NH	OH	OH			

10

20

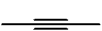
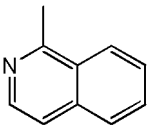
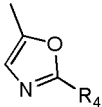
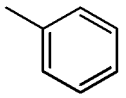
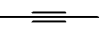
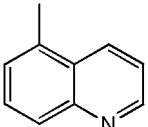
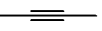
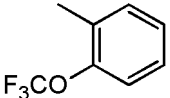

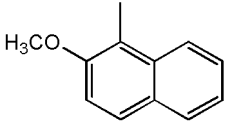

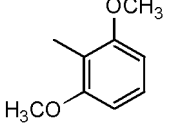

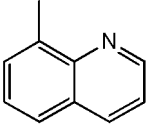
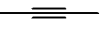
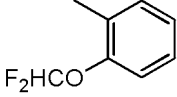

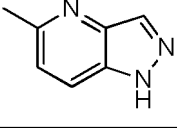

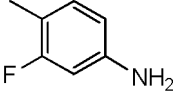
30

40

【 0 7 1 3 】

【表 2】

表 2

	-----	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
参考例11	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例12	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例13	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例14	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例15	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例16	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例17	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例18	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例19	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例20	single	0	NH	OH	OH		bond	

10

20


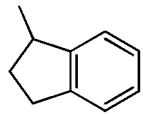

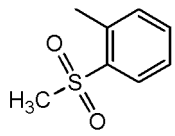

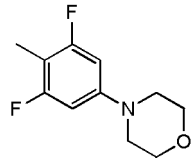

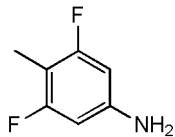

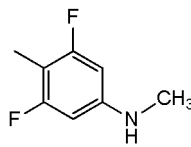

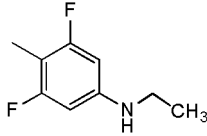

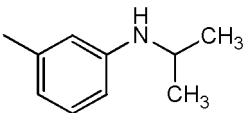

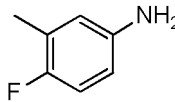

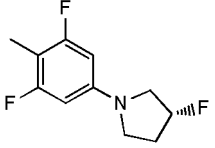

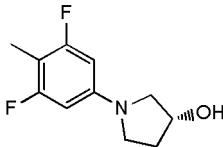
30

40

【 0 7 1 4 】

【表 3】

表 3

	-----	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
参考例21	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例22	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例23	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例24	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例25	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例26	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例27	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例28	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例29	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例30	single	0	NH	OH	OH		bond	

10

20

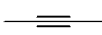
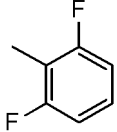

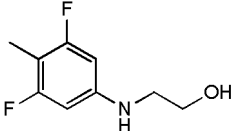
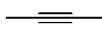
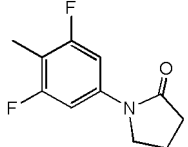
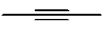
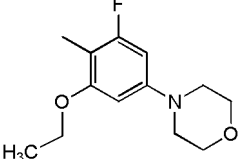

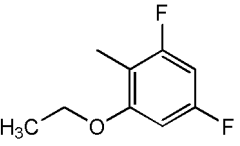
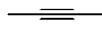
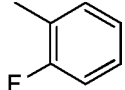
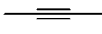
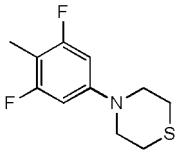
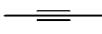
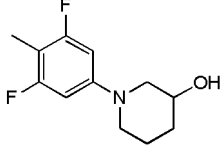
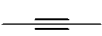
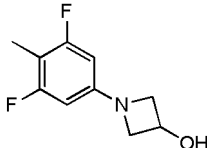
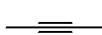
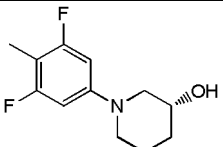
30

40

【 0 7 1 5 】

【表4】

表4

	-----	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
参考例31	single	0	NH	OH	OH		-CH ₂ -	
参考例32	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例33	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例34	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例35	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例36	single	0	NH	OH	OH		-CH ₂ -	
参考例37	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例38	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例39	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例40	single	0	NH	OH	OH		bond	

10


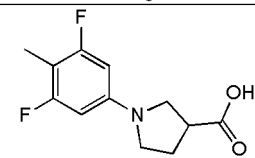

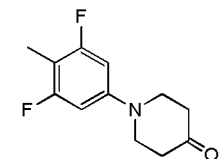

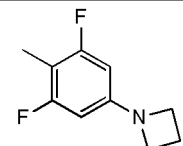

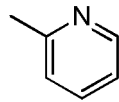

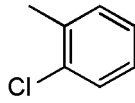

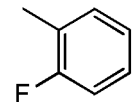

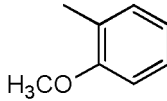

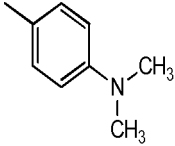

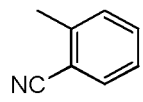

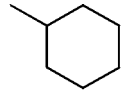
20

30

40

【表5】

表5

	-----	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
参考例41	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例42	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例43	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例44	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例45	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例46	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例47	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例48	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例49	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例50	single	0	NH	OH	OH		-CH ₂ -	

10

20


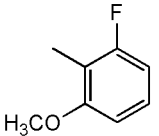

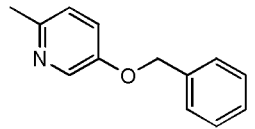

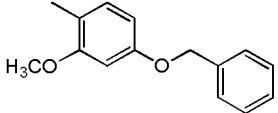

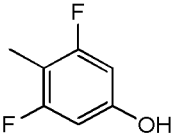
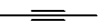
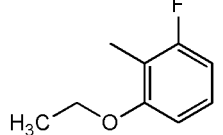

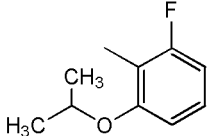

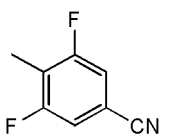

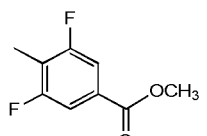

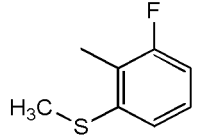

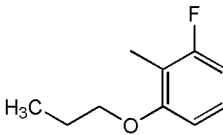
30

40

【0717】

【表 6】

表 6

	-----	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
参考例51	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例52	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例53	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例54	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例55	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例56	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例57	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例58	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例59	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例60	single	0	NH	OH	OH		bond	

10

20

30

40

【表 7】

表 7

	-----	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
参考例61	single	0	NH	OH	OH	≡	bond	
参考例62	single	0	NH	OH	OH	≡	bond	
参考例63	single	0	NH	OH	OH	≡	bond	
参考例64	single	0	NH	OH	OH	≡	bond	
参考例65	single	0	NH	OH	OH	≡	bond	
参考例66	single	0	NH	OH	OH	≡	bond	
参考例67	single	0	NH	OH	OH	≡	bond	
参考例68	single	0	NH	OH	OH	≡	bond	
参考例69	single	0	NH	OH	OH	≡	bond	
参考例70	single	0	NH	OH	OH	≡	bond	

10

20

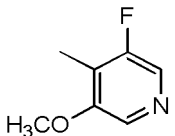
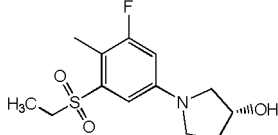
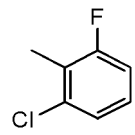
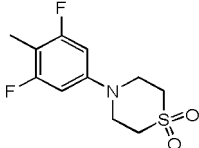
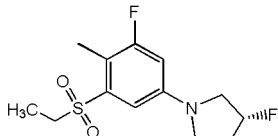
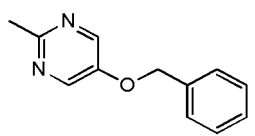
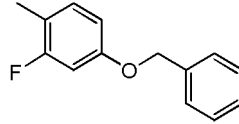
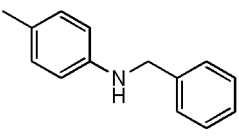
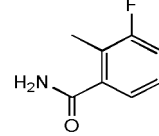
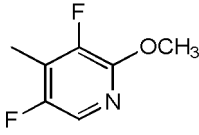
30

40

【 0 7 1 9 】

【表 8】

表 8

	-----	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
参考例71	single	0	NH	OH	OH	≡	bond	
参考例72	single	0	NH	OH	OH	≡	bond	
参考例73	single	0	NH	OH	OH	≡	bond	
参考例74	single	0	NH	OH	OH	≡	bond	
参考例75	single	0	NH	OH	OH	≡	bond	
参考例76	single	0	NH	OH	OH	≡	bond	
参考例77	single	0	NH	OH	OH	≡	bond	
参考例78	single	0	NH	OH	OH	≡	bond	
参考例79	single	0	NH	OH	OH	≡	bond	
参考例80	single	0	NH	OH	OH	≡	bond	

10

20




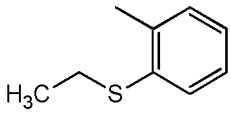

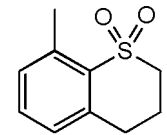

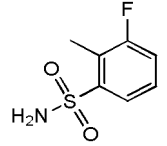

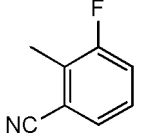

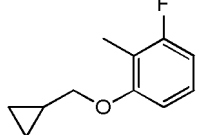

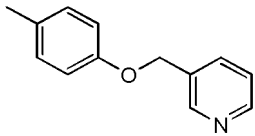

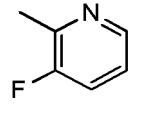

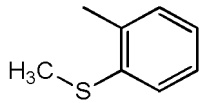

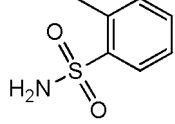
30

40

【 0 7 2 0 】

【表 9】

表 9

	-----	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
参考例81	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例82	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例83	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例84	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例85	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例86	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例87	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例88	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例89	single	0	NH	OH	OH		bond	
参考例90	single	0	NH	OH	OH		bond	

10

20


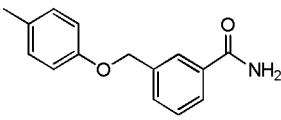

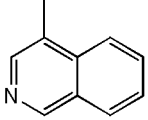

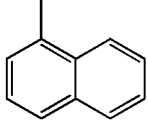

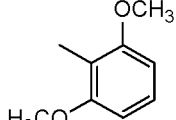

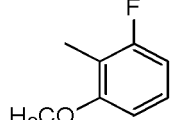

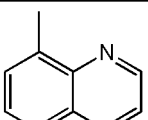

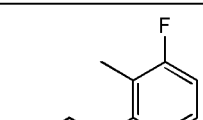

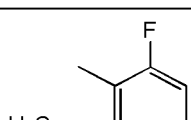

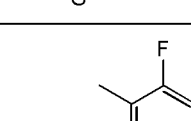

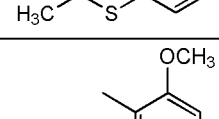
30

40

【 0 7 2 1 】

【表 10】

表 10

	-----	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
参考例91	single	O	NH	OH	OH		bond	
参考例92	single	O	NH	OH	OH		bond	
参考例93	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例94	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例95	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例96	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例97	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例98	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例99	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例100	single	C	NH	OH	OH		bond	

10

20


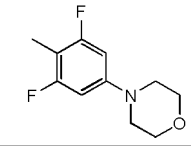

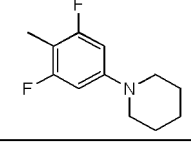

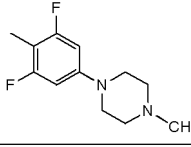

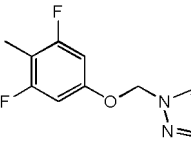

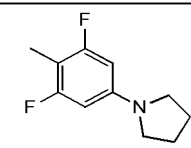

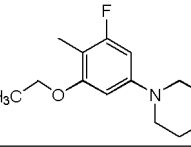

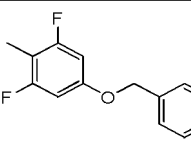

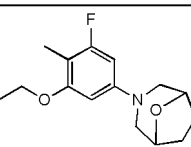

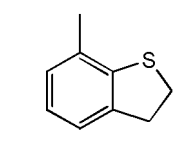

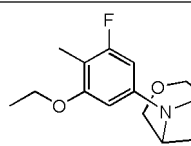
30

40

【 0 7 2 2 】

【表 1 1】

表 1 1

	-----	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
参考例101	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例102	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例103	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例104	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例105	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例106	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例107	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例108	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例109	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例110	single	C	NH	OH	OH		bond	

10

20


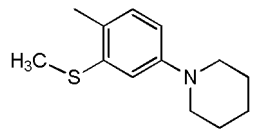

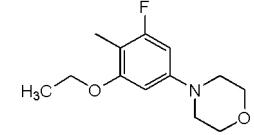

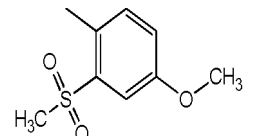

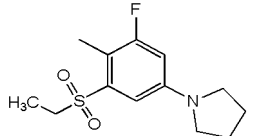

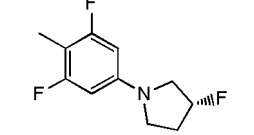

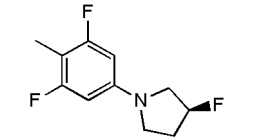

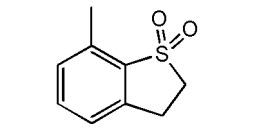

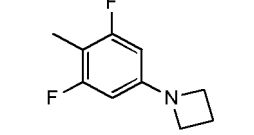

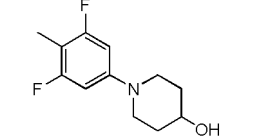

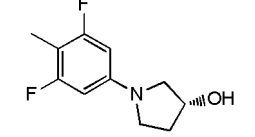
30

40

【 0 7 2 3 】

【表 1 2】

表 1 2

	-----	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
参考例111	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例112	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例113	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例114	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例115	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例116	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例117	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例118	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例119	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例120	single	C	NH	OH	OH		bond	

10

20


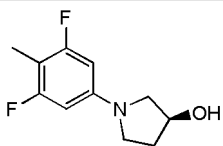

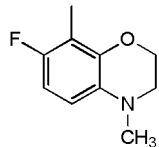

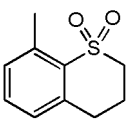

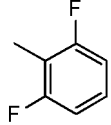

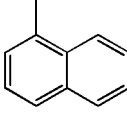
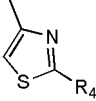
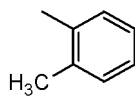

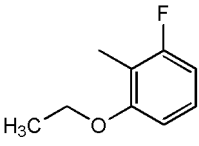

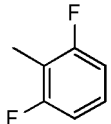

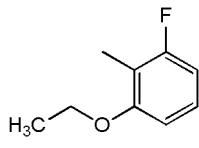

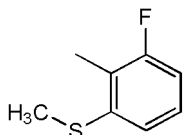
30

40

【 0 7 2 4 】

【表 1 3】

表 1 3

	-----	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
参考例121	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例122	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例123	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例124	single	O	NH	OH	H		bond	
参考例125	single	O	NH	OH	H		bond	
参考例126	single	O	NH	OH	H		bond	
参考例127	single	O	NH	OH	H		bond	
参考例128	double	C	NH	OH	OH		bond	
参考例129	double	C	NH	OH	OH		bond	
参考例130	double	C	NH	OH	OH		bond	

10

20


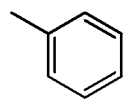

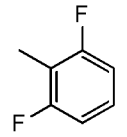

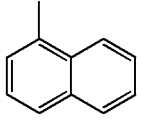

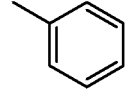
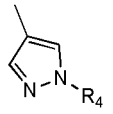
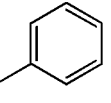
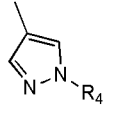
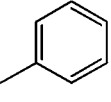
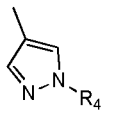
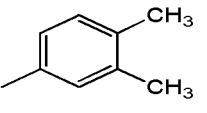
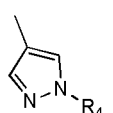
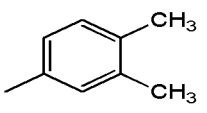
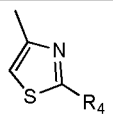
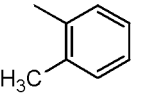

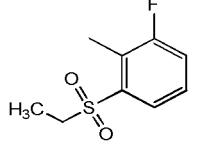
30

40

【 0 7 2 5 】

【表 1 4】

表 1 4

	-----	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
参考例131	single	0	0	OH	OH		bond	
参考例132	single	0	0	OH	OH		bond	
参考例133	single	0	0	OH	OH		bond	
参考例134	single	0	0	OH	H		bond	
参考例135	single	0	0	OH	H		-CH ₂ -	
参考例136	single	C	0	OH	OH		-CH ₂ -	
参考例137	single	0	0	OH	H		-CH ₂ -	
参考例138	single	C	0	OH	H		-CH ₂ -	
参考例139	single	0	0	OH	H		bond	
参考例140	single	0	NH	OH	OH		bond	

10

20


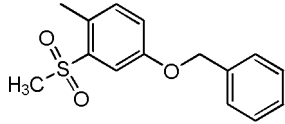

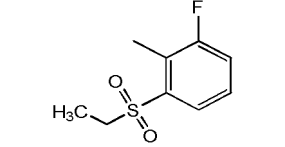

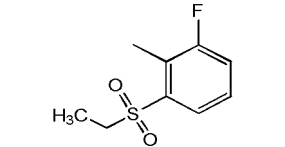
30

40

【 0 7 2 6 】

【表 15】

表 15

	-----	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
参考例141	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例142	single	C	NH	OH	OH		bond	
参考例143	single	O	NH	OH	H		bond	

10

【0727】

試験例 1 Nedd8付加阻害活性

精製NAE (APPBP1とUBA3の複合体) 溶液を以下のように調製した。ヒトAPPBP1蛋白質 (NCBI Reference Sequences 登録番号NP_003896、全長534アミノ酸) の第1アミノ酸から第534アミノ酸に相当するヒトAPPBP1遺伝子 (NCBI Reference Sequences 登録番号NM_003905) 領域をpBacPAK9 (Clontech製) に挿入することにより、N発端にHisタグ及びTEVプロテアーゼ認識配列を有するAPPBP1全長蛋白質を発現するプラスミドpBacPAK9-APPBP1を構築した。次にヒトUBA3蛋白質 (NCBI Reference Sequences 登録番号NP_003959、全長463アミノ酸) の第1アミノ酸から第463アミノ酸に相当するヒトUBA3遺伝子 (NCBI Reference Sequences 登録番号NM_003968) 領域をpBacPAK9に挿入することにより、UBA3全長蛋白質を発現するプラスミドpBacPAK9-UBA3を構築した。pBacPAK9-APPBP1又はpBacPAK9-UBA3とBacPAK6 DNAを昆虫細胞 (Sf9, Clontech製) にコトランスフェクションし、APPBP1遺伝子又はUBA3遺伝子を有する組換えバキュロウイルスを作製した。APPBP1遺伝子組換えバキュロウイルス及びUBA3遺伝子組換えバキュロウイルスを混合し、Sf9細胞に感染させた。バキュロウイルス感染Sf9細胞をGrace's Insect Medium (GIBCO製) にて28、72時間震盪培養し、回収した細胞をLysis buffer (50mM Tris-HCl、200mM NaCl、10% Glycerol (pH7.4)) に懸濁し超音波破碎した。破碎した細胞溶液を遠心分離し (40,000xg、30分間)、上清を粗抽出液とした。当粗抽出液をHisTrap HPカラム (GEヘルスケア製)、TALON Superflow (Clontech製) カラムにて分画後、TEVプロテアーゼを添加し、4、一晩、Hisタグ切断反応を行った。本溶液をTALON Superflowカラムクロマトグラフィーに供し、非吸着画分を回収した。本画分を50mM Tris-HCl、200mM NaCl、10% Glycerol (pH7.4) にて平衡化したHiLoad 16/60 Superdex75 prep gradeカラムに供し、分画を行った。APPBP1/UBA3複合体を含む画分を濃縮し、精製NAE溶液とした。以上の精製はすべて4で行った。精製NAE溶液は、使用時まで-80で保存した。

20

30

40

【0728】

精製GST-UBC12溶液を以下のように調製した。ヒトUBC12蛋白質 (NCBI Reference Sequences 登録番号NP_003960、全長183

50

アミノ酸)の第1アミノ酸から第183アミノ酸に相当するヒトUBC12遺伝子(NCBI Reference Sequences登録番号NM_003969)領域をpGEX-4T-2(GEヘルスケア製)に挿入することにより、N発端にGSTタグを有するUBC12全長蛋白質を発現するプラスミドpGEX-UBC12を構築した。pGEX-UBC12を大腸菌(BL21(DE3), Stratagene製)に導入後、1mM isopropyl-beta-D-thiogalactopyranoside(Sigma-Aldrich製)存在下にて37、2時間培養し、回収した大腸菌をPBSに懸濁し超音波破碎した。破碎した細胞溶液は遠心分離し(40,000×g、5分間)、上清を粗抽出液とした。当粗抽出液にGlutathione Sepharose 4B担体(GEヘルスケア製)を加え、50mM Tris-HCl(pH7.9)、150mM NaCl、10mM還元型グルタチオン溶液で溶出後、50mM HEPES(pH7.5)、0.05% BSA溶液で透析し、精製GST-UBC12溶液とした。精製GST-UBC12溶液は分割し、使用時まで-80で保存した。

10

【0729】

Nedd8付加阻害活性は、AlphaScreenアッセイ系により測定した。精製NAE溶液、GST-UBC12溶液をそれぞれAssay buffer(50mM HEPES(pH7.5)、5mM MgCl₂、1mM DTT、0.05% BSA)で希釈し、被験化合物を含む384ウェルプレート(#3673, CORNING製)に添加した。室温にて30分反応させた後、ATPとBiotin-Nedd8(Bosto Biochem製)をAssay bufferで希釈した溶液を添加し、90分反応させた。

20

【0730】

Detection mix(50mM HEPES(pH7.5)、0.05% BSA、0.04mg/mL anti-GST Acceptor beads、0.04mg/mL Streptavidin Donor beads)(#6760603M、PerkinElmer製)を反応溶液と等量各ウェルに添加し、暗所、室温にて1時間反応した後、マルチラベルプレートリーダーEnVision(PerkinElmer製)にて蛍光強度を測定した。被験化合物未添加群の蛍光シグナルを陽性対照、被験化合物及びATP未添加群の蛍光シグナルを陰性対照として、下記の式(式A)を用いて参考例の化合物によるNeddylationの阻害率(%)を求めた。各化合物の添加によりNedd8付加がコントロールの50%まで抑制される濃度を求め(IC50(μM))、Nedd8付加阻害活性の相対的な指標とした。

30

【0731】

$$\text{抑制率(\%)} = 100 - (T - B) / (C - B) \times 100 \text{ (式A)}$$

T: 被験化合物を添加したウェルのシグナル

C: 被験化合物を添加しなかったウェルのシグナル

B: 被験化合物及びATPを添加しなかったウェルのシグナル

その結果を下記表16に示す。

【0732】

【表 16】

表16

	IC50 (μM)		IC50 (μM)		IC50 (μM)		IC50 (μM)
参考例 1	≤0.0030	参考例 42	0.0043	参考例 75	≤0.0030	参考例 114	≤0.0030
参考例 2	0.0071	参考例 43	0.0076	参考例 76	0.0051	参考例 115	0.004
参考例 8	0.029	参考例 44	0.029	参考例 79	0.0032	参考例 116	0.0051
参考例 10	0.024	参考例 46	0.013	参考例 80	0.014	参考例 117	0.0043
参考例 11	0.0078	参考例 47	0.0093	参考例 81	0.0056	参考例 118	0.0068
参考例 16	0.0096	参考例 49	0.018	参考例 82	0.01	参考例 119	0.0042
参考例 17	0.0054	参考例 51	0.0035	参考例 83	0.019	参考例 120	0.0043
参考例 18	0.027	参考例 52	0.008	参考例 84	0.0097	参考例 121	0.0062
参考例 19	0.028	参考例 54	0.0045	参考例 86	0.0054	参考例 122	0.02
参考例 20	0.0091	参考例 55	≤0.0030	参考例 88	0.018	参考例 123	0.0091
参考例 21	0.015	参考例 56	0.0053	参考例 89	0.011	参考例 127	0.019
参考例 22	≤0.0030	参考例 57	0.0058	参考例 90	0.0056	参考例 128	0.0033
参考例 23	≤0.0030	参考例 58	≤0.0030	参考例 91	0.018	参考例 129	≤0.0030
参考例 24	≤0.0030	参考例 59	0.0085	参考例 94	0.021	参考例 130	0.004
参考例 25	0.0048	参考例 60	0.0085	参考例 95	0.013	参考例 131	≤0.0030
参考例 26	0.012	参考例 61	0.0038	参考例 96	0.0092	参考例 132	≤0.0030
参考例 29	0.0071	参考例 62	0.016	参考例 97	0.0088	参考例 133	0.025
参考例 30	0.027	参考例 63	0.011	参考例 98	0.0083	参考例 134	0.018
参考例 33	≤0.0030	参考例 64	0.0094	参考例 99	0.019	参考例 136	0.012
参考例 34	0.024	参考例 66	0.0071	参考例 101	0.0076	参考例 137	0.019
参考例 35	0.0041	参考例 67	0.0085	参考例 103	0.013	参考例 138	0.0065
参考例 37	0.011	参考例 69	0.015	参考例 104	0.0089	参考例 139	0.017
参考例 38	0.0035	参考例 70	0.013	参考例 106	0.028	参考例 142	0.009
参考例 39	≤0.0030	参考例 71	0.014	参考例 110	0.013	参考例 143	0.024
参考例 40	≤0.0030	参考例 72	0.0044	参考例 112	0.015	比較例	0.033
参考例 41	≤0.0030	参考例 74	≤0.0030	参考例 113	≤0.0030		

10

20

【0733】

この結果から、参考例の化合物は、比較例と比較して、非常に良好なN e d d 8付加阻害活性を示した。

【0734】

試験例2 細胞増殖阻害1

CellTiter - GloTM Luminescent Cell Viability Assay (#G7573, プロメガ株式会社製)により、生存細胞に由来するATPを定量することで、被験化合物の細胞増殖阻害能を判定した。ヒト急性Tリンパ芽球性白血病細胞株CCRF - CEM(大日本製薬株式会社(現大日本住友製薬株式会社)頒布)を、96ウェルプレート(#165305, Thermo SCIENTIFIC Nunc社製)に1ウェル辺り1,000個/100μL培地で播種した。37、5% CO₂インキュベーターにて一晚培養した後に被検物質を添加し、さらに72時間培養した。培地と等量のCellTiter - GloTM Luminescent Cell Viability Assay試薬を各ウェルに添加し、遮光条件下、シェーカーで5分間攪拌した後、室温で約30分間プレートを静置した。マイクロプレートリーダー(EnSpireTM Multimode Plate Reader, 株式会社パーキンエルマー・ジャパン製)で発光量を測定し、各ウェルの生細胞数の指標とした。薬剤未処理群(コントロール)の発光量を対照として、下記の式(式B)を用いて化合物による細胞増殖の抑制率(%)を求めた。各化合物の添加により細胞数がコントロールの50%まで抑制される濃度を求めた(IC50(μM))。

30

40

【0735】

抑制率(%) = (C - T) / C × 100 (式B)

T: 被験化合物を添加したウェルの発光量

C: 被験物質を添加しなかったウェルの発光量

その結果を下記表17に示す。

【0736】

【表 17】

表 17

	CCRF-CEM		CCRF-CEM
	IC50 (μM)		IC50 (μM)
参考例 1	0.0062	参考例 66	0.0043
参考例 24	0.0027	参考例 70	0.015
参考例 25	0.0017	参考例 71	0.045
参考例 29	0.004	参考例 72	0.088
参考例 31	0.6	参考例 73	0.071
参考例 32	2.5	参考例 74	0.16
参考例 33	0.037	参考例 83	0.056
参考例 34	0.0061	参考例 84	0.23
参考例 35	0.002	参考例 85	0.038
参考例 36	0.25	参考例 86	0.0055
参考例 37	0.006	参考例 97	0.0031
参考例 38	0.014	参考例 98	0.0073
参考例 39	0.0078	参考例 120	0.035
参考例 40	0.019	参考例 122	0.0088
参考例 43	0.0027	参考例 123	0.097
参考例 55	0.0022	参考例 129	0.0021
参考例 60	0.0051	参考例 130	0.0032
参考例 61	0.003	参考例 132	0.0018
参考例 64	0.0058	比較例	0.089

【0737】

この結果から、これら化合物は、ヒト白血病細胞株 C C R F - C E M の増殖を阻害した

【0738】

試験例 3 細胞増殖阻害 2

細胞株、培養プレート、ウェル当たりの細胞播種数を表 18 に記載の条件とする以外、試験例 2 と同様に、被験化合物の細胞増殖阻害能を判定した。なお、培養プレートは 384 ウェルプレート (# 3571, CORNING 社製) を用いた。

【0739】

その結果を下記表 19 に示す。

【0740】

10

20

30

【表18】

表18

細胞名	由来	入手先	実施プレート	播種数(1ウエル辺り) (個/ μ L培地)
HCT116	結腸癌	ATCC	384ウエル	250個/ 20μ L
Capan-1	膵臓癌	ATCC	384ウエル	500個/ 20μ L
A-427	肺癌	ATCC	384ウエル	250個/ 20μ L
MDA-MB-453	乳癌	ATCC	384ウエル	500個/ 20μ L
LNCaP, FGC	前立腺癌	大日本製薬株式会社 (現大日本住友製薬株式会社)	384ウエル	500個/ 20μ L
SJCRH30	骨・軟部肉腫	ATCC	384ウエル	250個/ 20μ L
U266B1	多発性骨髄腫	ATCC	384ウエル	3000個/ 20μ L
A-431	皮膚癌	ATCC	384ウエル	400個/ 20μ L
MV-4-11	急性骨髄性白血病	ATCC	384ウエル	400個/ 20μ L
DB	B細胞リンパ腫	ATCC	384ウエル	1500個/ 20μ L

10

【0741】

【表19】

表19

	HCT116	Capan-1	A-427	MDA-MB-453	LNCaP, FGC
参考例	IC50 (μ M)	IC50 (μ M)	IC50 (μ M)	IC50 (μ M)	IC50 (μ M)
1	0.016	0.73	0.022	0.46	0.65
25	0.0064	0.38	0.0054	0.48	0.5
55	0.012	0.87	0.007	0.094	0.26
130	0.012	0.21	0.0064	0.032	0.46
29	0.014	0.56	0.049	0.64	0.28
122	0.016	0.89	0.022	0.076	0.51
64	0.014	1.2	0.091	0.14	0.68
比較例	0.089	1.5	0.18	1.9	0.41

20

	SJCRH30	U266B1	A-431	MV-4-11	DB
参考例	IC50 (μ M)	IC50 (μ M)	IC50 (μ M)	IC50 (μ M)	IC50 (μ M)
1	>10	0.11	0.73	0.021	0.26
25	5.1	0.22	0.12	0.011	0.12
55	0.55	0.031	0.48	0.0067	0.061
130	0.17	0.024	0.16	0.025	0.13
29	6.6	0.42	0.56	0.02	0.15
122	0.13	0.27	1.6	0.038	0.12
64	0.56	0.11	0.71	0.032	0.11
比較例	>10	1.4	0.75	0.11	0.56

30

【0742】

上記結果から、これら化合物は、ヒト結腸癌株HCT116、ヒト膵臓癌株Capan-1、ヒト肺癌株A-427、ヒト乳癌株MDA-MB-453、ヒト前立腺癌株LNCaP, FGC、ヒト骨・軟部肉腫株SJCRH30、ヒト多発性骨髄腫株U266B1、ヒト皮膚癌株A-431、ヒト急性白血病細胞株MV-4-11及びヒトびまん性大細胞型B細胞リンパ腫株DBの増殖を阻害した。

【0743】

実施例1：プロテアソーム阻害剤の抗腫瘍効果の増強

(1) 細胞増殖抑制試験

腫瘍細胞株、その培養培地は表20に示すものを使用した。細胞株はいずれもATCC、大日本住友製薬、又はHS研究資源バンクより入手した。但し、TMD8は東京医科歯科大学から入手した(Leuk Res. 2006 Nov; 30(11): 1385-90.)

40

【0744】

【表 20】

表 20

細胞株	培地	播種細胞数 [Cells / 20 μL / well]
U266B1	ATCC formulated RPMI-1640培地 (15%ウシ胎仔血清を含む)	3000
MM.1S	ATCC formulated RPMI-1640培地 (10%ウシ胎仔血清を含む)	4000
MOLT-4	ATCC formulated RPMI-1640培地 (10%ウシ胎仔血清を含む)	250
NCI-H1975	ATCC formulated RPMI-1640培地 (10%ウシ胎仔血清を含む)	250
SNU-16	ATCC formulated RPMI-1640培地 (10%ウシ胎仔血清を含む)	400
HOS	MEM培地 (2mM L-glutamine、0.1mM NEAA, 1mM Na-pyruvate, 10%ウシ胎仔血清を含む)	250
A549	DMEM培地 (10%ウシ胎仔血清を含む)	250
A431	ATCC formulated DMEM培地 (10%ウシ胎仔血清を含む)	400
TMD8	αMEM培地 (10%ウシ胎仔血清を含む)	400
VERC-RCW	MEM培地 (10%ウシ胎仔血清を含む)	400
HCT116	McCoy's 5A培地 (10%ウシ胎仔血清を含む)	250
HL-60	IMDM培地 (20%ウシ胎仔血清を含む)	400
MV4-11	IMDM培地 (10%ウシ胎仔血清を含む)	250

10

20

30

【0745】

細胞は、384ウェル培養プレート (#3571, CORNING社製) に下記に示す条件で20 μL / wellで播種した。細胞を播種したプレートは37、5% CO₂ に設定したインキュベーター内で培養した。播種翌日に参考例化合物55の新規ピロピリミジン化合物は等比数列となる8種類の濃度(0 nMを含む)に、他の抗腫瘍効果を有する化合物等比数列となる10種類の濃度(0 nMを含む)に、をそれぞれRPMI-1640培地で段階希釈した薬液を調製し、それぞれを混合し、計80種類の異なる化合物濃度となるように調製した。この混合した化合物を5 μL / wellにてプレートに添加後、さらに37、5% CO₂条件にて3日間培養した。3日後にCellTiter-Glo™ (Promega)を25 μL / well添加し、化学発光をプレートリーダーにて測定した。

40

【0746】

(2) 解析方法

50

薬剤の併用による効果増強については、公知の方法 (Trends Pharmacol Sci . 4 , 450 - 454 , 1983、Pharmacol Rev . 2006 ; 58 (3) : 621 - 81) に記載の方法に準じ評価した。

【 0747 】

具体的には、新規ピロロピリミジン化合物及び他の抗腫瘍効果を有する化合物の、各々単剤で処理を受けた細胞について、対照細胞と比較することにより標準化された細胞生存率 ; T / C (Treatment / Control 比、%) を求めた。得られた T / C 値から、各薬剤についての半数阻害濃度 (IC50) を、回帰分析ツール X L f i t 5 . 3 (I D B S L t d .) を用いたカーブフィッティングの回帰分析ツールにより決定した。

10

【 0748 】

各々単剤の IC50 の比率 (IC50 比) を、式 I にて求めた。

【 0749 】

$$IC50 \text{ 比} = [\text{新規ピロロピリミジン化合物の IC50}] : [\text{他の抗腫瘍効果を有する化合物の IC50}] \quad (\text{式 I})$$

計算で得られた IC50 比は、新規ピロロピリミジン化合物及び他の抗腫瘍効果を有する化合物を混合したときの、実際に実験に用いたその濃度比と同一とはならない。そのため、実際に実験に用いた混合した化合物の濃度比のうち、IC50 比に近い前後の濃度比に値する系列を特定し、その濃度比の系列の T / C から、両化合物を併用したときの半数阻害濃度 (ED50) を求め、その ED50 におけるコンビネーションインデックス (CI) を求めた。CI は、Median Effect 法を計算するメジアンエフェクト解析ソフトウェア CalcuSyn 2.0 (CalcuSyn , Inc .) を使用して求めた。

20

【 0750 】

得られた CI は、表 2 1 に詳細に示すように、1 を遙かに超える CI は拮抗、1 にほぼ等しい CI は相加、又は 1 未満を遙かに下回る CI を相乗と判定した (表 2 1) 。総合評価は、IC50 比の前後する濃度比で混合した化合物で処理した際の判定結果のうち、増強作用が弱い判定結果を採用した。

【 0751 】

【表 2 1】

表 2 1

コンビネーションインデックス (C I) 値の説明

C I の範囲	説明 (判定)
< 0. 1	非常に強力な相乗作用
0. 1 - 0. 3	強力な相乗作用
0. 3 - 0. 7	中程度の相乗作用
0. 7 - 0. 8 5	穏やかな相乗作用
0. 8 5 - 0. 9	僅かな相乗作用
0. 9 - 1. 1 0	相加作用
1. 1 0 - 1. 2 0	僅かな拮抗作用
1. 2 0 - 1. 4 5	穏やかな拮抗作用
1. 4 5 - 3. 3	中程度の拮抗作用
3. 3 - 1 0	強力な拮抗作用
> 1 0	非常に強力な拮抗作用

10

20

【 0 7 5 2】

(3) プロテアソーム阻害剤との併用

表 2 2 に示す参考例化合物 5 5 の新規ピロロピリミジン化合物の最高濃度、他の抗腫瘍効果を有する化合物及びその最高用量、並びに腫瘍細胞株で、細胞増殖抑制試験を行った。表 2 3 に I C 5 0 比、C I、及び評価結果を示す。

【 0 7 5 3】

この結果から、新規ピロロピリミジン化合物は、プロテアソーム阻害剤とともに併用すると、抗腫瘍効果が相乗的に増強されることが認められた。

30

【 0 7 5 4】

【表 2 2】

表 2 2

他の抗腫瘍効果を有する化合物	腫瘍細胞株	新規ピロロピリミジン化合物 最高濃度 (nM)	他の抗腫瘍効果を有する化合物 最高濃度 (nM)
ボルテゾミブ	U 2 6 6 B 1	5 0 0 0	1 0 0 0
カーフィルゾミブ	U 2 6 6 B 1	5 0 0 0	7 5 0
イグザゾミブ	HL - 6 0	3 0 0	1 0 0 0

40

【 0 7 5 5】

【表 2 3】

表 2 3

他の抗腫瘍効果を有する化合物	I C 5 0 比	新規ピロロピリミジン化合物：他の抗腫瘍効果を有する化合物	C I	総合評価
ボルテゾミブ	0. 0 5	1 : 0. 0 2 1 : 0. 0 7	0. 5 6 0. 5 1	中程度の相乗作用
カーフィルゾミブ	0. 3 0	1 : 0. 1 5 1 : 0. 4 5	0. 6 4 0. 6 6	中程度の相乗作用
イグザゾミブ	1 9	1 : 1 0 1 : 3 0	0. 8 2 0. 9 4	相加作用

10

【 0 7 5 6】

実施例 2：チロシンキナーゼ阻害剤の抗腫瘍効果の増強

実施例 1と同様に、ただし表 2 4 に示す新規ピロロピリミジン化合物の最高濃度、他の抗腫瘍効果を有する化合物及びその最高用量、並びに腫瘍細胞株で、細胞増殖抑制試験を行った。表 2 5 に I C 5 0 比、C I、及び評価結果を示す。なお、以下の実施例 2 ~ 1 5 では新規ピロロピリミジン化合物として実施例 1と同様、参考例 5 5 の化合物を用いた。

【 0 7 5 7】

この結果から、新規ピロロピリミジン化合物は、A L K 阻害剤、H E R ファミリー阻害剤 (E G F R 阻害剤及び H E R 2 阻害剤)、C B R - A B L 阻害剤、F L T 3 阻害剤、V E G F R 阻害剤、c - k i t 阻害剤、ヤヌスキナーゼ阻害剤、マルチキナーゼ阻害剤とともに併用すると、抗腫瘍効果が相加的又は相乗的に増強されることが認められた。

20

【 0 7 5 8】

【表 2 4】

表 2 4

他の抗腫瘍効果を有する化合物	腫瘍細胞株	新規ピロロピリミジン化合物 最高濃度 (nM)	他の抗腫瘍効果を有する化合物 最高濃度 (nM)
アレクチニブ	MM. 1 S	1 0 0	1 0 0 0 0 0
クリゾチニブ	MM. 1 S	1 0 0	1 0 0 0 0 0
アフアチニブ	A 5 4 9	1 0 0 0 0	5 0 0 0 0
エルロチニブ	A 5 4 9	1 0 0 0 0	1 0 0 0 0 0
ゲフィチニブ	A 4 3 1	1 0 0 0 0	5 0 0 0 0
オスリメルチニブ	NC I-H1 9 7 5	1 0 0 0 0 0	1 0 0 0 0
ラパチニブ	A 4 3 1	1 0 0 0 0	1 0 0 0 0 0
ARRY 3 8 0	A 4 3 1	1 0 0 0 0	4 0 0 0 0
ダサチニブ	HCT 1 1 6	1 0 0 0	1 0 0 0 0 0
イマチニブ	A 5 4 9	1 0 0 0 0	1 0 0 0 0 0
キザルチニブ	MO LT-4	3 0 0	1 0 0 0 0 0
ギルテリチニブ	MO LT-4	5 0 0	1 0 0 0 0
スニチニブ	SNU-1 6	1 0 0 0 0	1 0 0 0 0 0
レゴラフェニブ	SNU-1 6	1 0 0 0 0	5 0 0 0 0
レンバチニブ	SNU-1 6	1 0 0 0 0	1 0 0 0 0 0
パゾパニブ	SNU-1 6	1 0 0 0 0	1 0 0 0 0 0
クレノラニブ	MV 4-1 1	3 0 0	1 0 0 0 0
マシチニブ	MO LT-4	3 0 0	1 0 0 0 0
ポナチニブ	MO LT-4	3 0 0	1 0 0 0 0
ルキソリチニブ	MV 4-1 1	3 0 0	1 0 0 0 0

10

20

30

40

【 0 7 5 9 】

【表 2 5】

表 2 5

他の抗腫瘍効果を有する化合物	I C 5 0 比	新規ピロロピリミジン化合物：他の抗腫瘍効果を有する化合物	C I	総合評価
アレクチニブ	4 5 9 2	1 : 3 0 0 0 1 : 9 0 0 0	0 . 5 8 0 . 5 9	中程度の相乗作用
クリゾチニブ	9 4	1 : 3 7 1 : 1 1 1	0 . 8 7 0 . 7 4	僅かな相乗作用
アフアチニブ	3	1 : 1 . 7 1 : 5	0 . 7 0 0 . 4 8	中程度の相乗作用
エルロチニブ	> 1 1 0	1 : 1 0 1 : 3 0	0 . 5 4 0 . 4 5	中程度の相乗作用
ゲフィチニブ	1 1	1 : 5 1 : 1 5	0 . 3 3 0 . 3 2	中程度の相乗作用
オスリメルチニブ	0 . 0 2	1 : 0 . 0 1 1 : 0 . 0 3	0 . 9 6 0 . 9 9	相加作用
ラパチニブ	4 6	1 : 1 0 1 : 3 0	0 . 1 5 0 . 1 9	強力な相乗作用
ARRY 3 8 0	6 5	1 : 3 6	0 . 3 4	中程度の相乗作用
ダサチニブ	2 9 8	1 : 3 0 0 1 : 9 0 0	0 . 8 3 0 . 9 6	相加作用
イマチニブ	2 3	1 : 1 0 1 : 3 0	0 . 3 1 0 . 3 5	中程度の相乗作用
キザルチニブ	2 8 6	1 : 1 1 1 1 : 3 3 3	0 . 3 9 0 . 4 4	中程度の相乗作用
ギルテリチニブ	3 3	1 : 2 0 1 : 6 0	0 . 9 6 0 . 8 8	相加作用
スニチニブ	5	1 : 3 . 3 1 : 1 0	0 . 8 6 0 . 9 1	相加作用
レゴラフェニブ	1 7	1 : 1 5 1 : 4 5	0 . 8 8 1 . 0 6	相加作用
レンバチニブ	4	1 : 3 . 3 1 : 1 0	0 . 4 4 0 . 6 3	中程度の相乗作用
パゾパニブ	9 1	1 : 3 0 1 : 9 0	0 . 7 1 0 . 5 2	僅かな相乗作用

10

20

30

40

【 0 7 6 0 】

【表 2 6】

(表 2 5 続き)

クレノラニブ	4	1 : 3.7 1 : 11	0.91 0.83	相加作用
マシチニブ	70	1 : 33 1 : 100	0.31 0.20	中程度の 相乗作用
ボナチニブ	11	1 : 3.7 1 : 11	0.46 0.36	中程度の 相乗作用
ルキシリチニブ	483	1 : 300	0.82	穏やかな 相乗作用

10

* : ARRY380については、1 : 36でのみCIを算出した。

* : ルキシリチニブについては、1 : 300でのみCIを算出した。

【0761】

実施例3 : セリンスレオニンキナーゼ阻害剤の抗腫瘍効果の増強

実施例1と同様に、ただし、表26に示す新規ピロロピリミジン化合物の最高濃度、他の抗腫瘍効果を有する化合物及びその最高用量、並びに腫瘍細胞株で、細胞増殖抑制試験を行った。表27にIC50比、CI、及び評価結果を示す。

【0762】

この結果から、新規ピロロピリミジン化合物は、PI3K阻害剤、Akt阻害剤、mTOR阻害剤、及びPLK阻害剤とともに併用すると、抗腫瘍効果が相乗的に増強されることが認められた。

20

【0763】

【表 2 7】

表 2 6

他の抗腫瘍効果を有する化合物	腫瘍細胞株	新規ピロロピリミジン化合物 最高濃度 (nM)	他の抗腫瘍効果を有する化合物 最高濃度 (nM)
エベロリムス	VMRC-RCW	5000	10000
ラパマイシン	A549	10000	1000
AZD5363	VMRC-RCW	5000	100000
MK2206	A549	10000	10000
イデラリシブ	TMD-8	300	10000
デュベリシブ	TMD-8	300	10000
ボラセルチブ	HL-60	300	10000

30

40

【0764】

【表 28】

表 27

他の抗腫瘍効果を有する化合物	IC50比	新規ピロロピリミジン化合物：他の抗腫瘍効果を有する化合物	CI	総合評価
エベロリムス	6	1 : 2 1 : 6	0.32 0.37	中程度の相乗作用
ラパマイシン	0.1	1 : 0.03 1 : 0.1	0.62 0.56	中程度の相乗作用
AZD5363	67	1 : 60 1 : 180	0.33 0.38	中程度の相乗作用
MK2206	5	1 : 3 1 : 9	0.31 0.35	中程度の相乗作用
イデラリシブ	23	1 : 11 1 : 33	0.57 0.64	中程度の相乗作用
デュベリシブ	2	1 : 1.2 1 : 3.7	0.42 0.43	中程度の相乗作用
ボラセルチブ	14	1 : 11 1 : 33	0.95 0.82	相加作用
デュベリシブ	2	1 : 1.2 1 : 3.7	0.42 0.43	中程度の相乗作用
ボラセルチブ	14	1 : 11 1 : 33	0.95 0.82	相加作用

10

20

【0765】

実施例 4：PARP 阻害剤の抗腫瘍効果の増強

実施例 1 と同様に、ただし表 28 に示す新規ピロロピリミジン化合物の最高濃度、他の抗腫瘍効果を有する化合物及びその最高用量、並びに腫瘍細胞株で、細胞増殖抑制試験を行った。表 29 に IC50 比、CI、及び評価結果を示す。

【0766】

この結果から、新規ピロロピリミジン化合物は、PARP 阻害剤とともに併用すると、抗腫瘍効果が相乗的に増強されることが認められた。

30

【0767】

【表 29】

表 28

他の抗腫瘍効果を有する化合物	腫瘍細胞株	新規ピロロピリミジン化合物 最高濃度 (nM)	他の抗腫瘍効果を有する化合物 最高濃度 (nM)
オラパリブ	A549	10000	100000

40

【0768】

【表 3 0】

表 2 9

他の抗腫瘍効果を有する化合物	I C 5 0 比	新規ピロロピリミジン化合物：他の抗腫瘍効果を有する化合物	C I	総合評価
オラパリブ	2 1	1 : 1 0 1 : 3 0	0 . 6 1 0 . 6 9	中程度の相乗作用

【 0 7 6 9 】

実施例 5：ステロイドの抗腫瘍効果の増強

実施例 1 と同様に、ただし、表 3 0 に示す新規ピロロピリミジン化合物の最高濃度、他の抗腫瘍効果を有する化合物及びその最高用量、並びに腫瘍細胞株で、細胞増殖抑制試験を行った。表 3 1 に I C 5 0 比、C I、及び評価結果を示す。

【 0 7 7 0 】

この結果から、新規ピロロピリミジン化合物は、ステロイドとともに併用すると、抗腫瘍効果が相乗的に増強されることが認められた。

【 0 7 7 1 】

【表 3 1】

表 3 0

他の抗腫瘍効果を有する化合物	腫瘍細胞株	新規ピロロピリミジン化合物 最高濃度 (nM)	他の抗腫瘍効果を有する化合物 最高濃度 (nM)
プレドニゾロン	MM. 1 S	1 0 0 0	1 0 0 0 0
デキサメタゾン	MM. 1 S	1 0 0 0	1 0 0 0

【 0 7 7 2 】

【表 3 2】

表 3 1

他の抗腫瘍効果を有する化合物	I C 5 0 比	新規ピロロピリミジン化合物：他の抗腫瘍効果を有する化合物	C I	総合評価
プレドニゾロン	8 . 3	1 : 3 . 3 1 : 1 0	0 . 5 4 0 . 4 4	中程度の相乗作用
デキサメタゾン	0 . 4	1 : 0 . 3 1 : 1	0 . 5 1 0 . 3 9	中程度の相乗作用

【 0 7 7 3 】

実施例 6：免疫調整剤の抗腫瘍効果の増強

実施例 1 と同様に、ただし、表 3 2 に示す新規ピロロピリミジン化合物の最高濃度、他の抗腫瘍効果を有する化合物及びその最高用量、並びに腫瘍細胞株で、細胞増殖抑制試験を行った。表 3 3 に I C 5 0 比、C I、及び評価結果を示す。

【 0 7 7 4 】

この結果から、新規ピロロピリミジン化合物は、免疫調整剤とともに併用すると、抗腫瘍効果が相乗的に増強されることが認められた。

【 0 7 7 5 】

10

20

30

40

【表 3 3】

表 3 2

他の抗腫瘍効果を有する化合物	腫瘍細胞株	新規ピロロピリミジン化合物 最高濃度 (nM)	他の抗腫瘍効果を有する化合物 最高濃度 (nM)
レナリドミド	MM. 1 S	1 0 0 0	1 0 0 0 0
ポマリドミド	MM. 1 S	1 0 0 0	1 0 0 0
サリドマイド	MM. 1 S	1 0 0 0	1 0 0 0 0 0

【 0 7 7 6 】

10

【表 3 4】

表 3 3

他の抗腫瘍効果を有する化合物	I C 5 0 比	新規ピロロピリミジン化合物：他の抗腫瘍効果を有する化合物	C I	総合評価
レナリドミド	1 4	1 : 1 0 1 : 3 0	0 . 7 5 0 . 6 9	穏やかな 相乗作用
ポマリドミド	3	1 : 1 1 : 3	0 . 8 1 0 . 6 6	穏やかな 相乗作用
サリドマイド	6 6 0 3	1 : 9 0 0	0 . 6 3	中程度の 相乗作用

20

*：サリドマイドについては、1：900でのみC Iを算出した。

【 0 7 7 7 】

実施例 7：exportin-1 阻害剤の抗腫瘍効果の増強

実施例 1 と同様に、ただし表 3 4 に示す新規ピロロピリミジン化合物の最高濃度、他の抗腫瘍効果を有する化合物及びその最高用量、並びに腫瘍細胞株で、細胞増殖抑制試験を行った。表 3 5 に I C 5 0 比、C I、及び評価結果を示す。

【 0 7 7 8 】

30

この結果から、新規ピロロピリミジン化合物は、exportin-1 阻害剤とともに併用すると、抗腫瘍効果が相乗的に増強されることが認められた。

【 0 7 7 9 】

【表 3 5】

表 3 4

他の抗腫瘍効果を有する化合物	腫瘍細胞株	新規ピロロピリミジン化合物 最高濃度 (nM)	他の抗腫瘍効果を有する化合物 最高濃度 (nM)
KPT-330	HCT 116	3 0 0	1 0 0 0 0

40

【 0 7 8 0 】

【表 3 6】

表 3 5

他の抗腫瘍効果を有する化合物	I C 5 0 比	新規ピロロピリミジン化合物：他の抗腫瘍効果を有する化合物	C I	総合評価
K P T - 3 3 0	2 1	1 : 1 1 1 : 3 3	0. 6 9 0. 7 5	穏やかな相乗作用

【 0 7 8 1】

実施例 8：B T K 阻害剤の抗腫瘍効果の増強

実施例 1 と同様に、ただし、表 3 6 に示す新規ピロロピリミジン化合物の最高濃度、他の抗腫瘍効果を有する化合物及びその最高用量、並びに腫瘍細胞株で、細胞増殖抑制試験を行った。表 3 7 に I C 5 0 比、C I、及び評価結果を示す。

【 0 7 8 2】

この結果から、新規ピロロピリミジン化合物は、B T K 阻害剤とともに併用すると、抗腫瘍効果が相乗的に増強されることが認められた。

【 0 7 8 3】

【表 3 7】

表 3 6

他の抗腫瘍効果を有する化合物	腫瘍細胞株	新規ピロロピリミジン化合物 最高濃度 (nM)	他の抗腫瘍効果を有する化合物 最高濃度 (nM)
イブルチニブ	MV-4-11	1 0 0	1 0 0 0 0 0

【 0 7 8 4】

【表 3 8】

表 3 7

他の抗腫瘍効果を有する化合物	I C 5 0 比	新規ピロロピリミジン化合物：他の抗腫瘍効果を有する化合物	C I	総合評価
イブルチニブ	1 4 0	1 : 1 1 1 1 : 3 3 3	0. 7 0 0. 7 2	穏やかな相乗作用

【 0 7 8 5】

実施例 9：B C L - 2 阻害剤の抗腫瘍効果の増強

実施例 1 と同様に、ただし、表 3 8 に示す新規ピロロピリミジン化合物の最高濃度、他の抗腫瘍効果を有する化合物及びその最高用量、並びに腫瘍細胞株で、細胞増殖抑制試験を行った。表 3 9 に I C 5 0 比、C I、及び評価結果を示す。

【 0 7 8 6】

この結果から、新規ピロロピリミジン化合物は、B C L - 2 阻害剤とともに併用すると、抗腫瘍効果が相乗的に増強されることが認められた。

【 0 7 8 7】

10

20

30

40

【表 3 9】

表 3 8

他の抗腫瘍効果を有する化合物	腫瘍細胞株	新規ピロロピリミジン化合物 最高濃度 (nM)	他の抗腫瘍効果を有する化合物 最高濃度 (nM)
ABT-199	MOLT-4	500	10000

【0788】

【表 4 0】

表 3 9

10

他の抗腫瘍効果を有する化合物	IC50比	新規ピロロピリミジン化合物：他の抗腫瘍効果を有する化合物	CI	総合評価
ABT-199	119	1:60 1:180	0.37 0.40	中程度の相乗作用

【0789】

実施例 10：HDAC 阻害剤の抗腫瘍効果の増強

実施例 1 と同様に、ただし、表 4 0 に示す新規ピロロピリミジン化合物の最高濃度、他の抗腫瘍効果を有する化合物及びその最高用量、並びに腫瘍細胞株で、細胞増殖抑制試験を行った。表 4 1 に IC50 比、CI、及び評価結果を示す。

20

【0790】

この結果から、新規ピロロピリミジン化合物は、HDAC 阻害剤とともに併用すると、抗腫瘍効果が相加的に増強されることが認められた。

【0791】

【表 4 1】

表 4 0

他の抗腫瘍効果を有する化合物	腫瘍細胞株	新規ピロロピリミジン化合物 最高濃度 (nM)	他の抗腫瘍効果を有する化合物 最高濃度 (nM)
パノビノスタット	U266B1	5000	10000
ボリノスタット	U266B1	5000	10000

30

【0792】

【表 4 2】

表 4 1

他の抗腫瘍効果を有する化合物	IC50比	新規ピロロピリミジン化合物：他の抗腫瘍効果を有する化合物	CI	総合評価
パノビノスタット	0.08	1:0.07 1:0.22	0.90 0.61	相加作用
ボリノスタット	4.4	1:2 1:6	0.91 0.88	相加作用

40

【0793】

実施例 11：代謝拮抗剤の抗腫瘍効果の増強

実施例 1 と同様に、ただし、表 4 2 に示す新規ピロロピリミジン化合物の最高濃度、他の抗腫瘍効果を有する化合物及びその最高用量、並びに腫瘍細胞株で、細胞増殖抑制試験

50

を行った。表 4 3 に I C 5 0 比、C I、及び評価結果を示す。

【 0 7 9 4 】

この結果から、新規ピロロピリミジン化合物は、代謝拮抗剤とともに併用すると、抗腫瘍効果が相加的又は相乗的に増強されることが認められた。

【 0 7 9 5 】

【表 4 3】

表 4 2

他の抗腫瘍効果を有する化合物	腫瘍細胞株	新規ピロロピリミジン化合物 最高濃度 (nM)	他の抗腫瘍効果を有する化合物 最高濃度 (nM)
フルオロウラシル	A 4 3 1	1 0 0 0 0	5 0 0 0 0
ゲムシタビン	A 4 3 1	1 0 0 0 0	2 0 0
シタラビン	H C T 1 1 6	1 0 0 0	1 0 0 0 0
6-メルカプトプリン	M M. 1 S	1 0 0	1 0 0 0 0
ペメトレキセド	H C T 1 1 6	1 0 0 0	5 0 0 0 0
トリフルリジン	A 4 3 1	1 0 0 0 0	1 0 0 0 0

10

【 0 7 9 6 】

【表 4 4】

表 4 3

他の抗腫瘍効果を有する化合物	I C 5 0 比	新規ピロロピリミジン化合物：他の抗腫瘍効果を有する化合物	C I	総合評価
フルオロウラシル	0. 8	1 : 0. 5 6 1 : 1. 6 7	0. 4 4 0. 2 0	中程度の相乗作用
ゲムシタビン	0. 0 1	1 : 0. 0 0 7 1 : 0. 0 2	0. 7 0 0. 4 9	中程度の相乗作用
シタラビン	4 8	1 : 3 0 1 : 9 0	0. 5 2 0. 6 6	中程度の相乗作用
6-メルカプトプリン	1 6 9	1 : 1 0 0 1 : 3 0 0	0. 6 1 0. 8 0	穏やかな相乗作用
ペメトレキセド	3 4	1 : 1 7 1 : 5 0	0. 7 3 0. 5 5	穏やかな相乗作用
トリフルリジン	0. 5	1 : 0. 3 3 1 : 1	1. 0 6 0. 7 4	相加作用

20

30

【 0 7 9 7 】

実施例 1 2 : プラチナ製剤 (白金錯体) の抗腫瘍効果の増強

実施例 1 と同様に、ただし、表 4 4 に示す新規ピロロピリミジン化合物の最高濃度、他の抗腫瘍効果を有する化合物及びその最高用量、並びに腫瘍細胞株で、細胞増殖抑制試験を行った。表 4 5 に I C 5 0 比、C I、及び評価結果を示す。

【 0 7 9 8 】

この結果から、新規ピロロピリミジン化合物は、プラチナ製剤 (白金錯体) とともに併用すると、抗腫瘍効果が相乗的に増強されることが認められた。

【 0 7 9 9 】

40

【表 4 5】

表 4 4

他の抗腫瘍効果を有する化合物	腫瘍細胞株	新規ピロロピリミジン化合物 最高濃度 (nM)	他の抗腫瘍効果を有する化合物 最高濃度 (nM)
シスプラチン	HCT 1 1 6	1 0 0 0	1 0 0 0 0
カルボプラチン	A 5 4 9	1 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0
オキサリプラチン	HL-6 0	5 0 0	5 0 0 0 0

【 0 8 0 0 】

10

【表 4 6】

表 4 5

他の抗腫瘍効果を有する化合物	I C 5 0 比	新規ピロロピリミジン化合物：他の抗腫瘍効果を有する化合物	C I	総合評価
シスプラチン	3 4 3	1 : 3 3 3 1 : 1 0 0 0	0. 4 4 0. 7 2	穏やかな 相乗作用
カルボプラチン	3 8	1 : 1 7 1 : 5 0	0. 4 1 0. 8 7	僅かな 相乗作用
オキサリプラチン	1 3 2	1 : 1 0 0 1 : 3 0 0	0. 6 5 0. 7 0	中程度の 相乗作用

20

【 0 8 0 1 】

実施例 1 3 : 微小管阻害剤の抗腫瘍効果の増強

実施例 1 と同様に、ただし、表 4 6 に示す新規ピロロピリミジン化合物の最高濃度、他の抗腫瘍効果を有する化合物及びその最高用量、並びに腫瘍細胞株で、細胞増殖抑制試験を行った。表 4 7 に I C 5 0 比、C I、及び評価結果を示す。

【 0 8 0 2 】

この結果から、新規ピロロピリミジン化合物は、微小管阻害剤とともに併用すると、抗腫瘍効果が相加的に増強されることが認められた。

30

【 0 8 0 3 】

【表 4 7】

表 4 6

他の抗腫瘍効果を有する化合物	腫瘍細胞株	新規ピロロピリミジン化合物 最高濃度 (nM)	他の抗腫瘍効果を有する化合物 最高濃度 (nM)
エリブリン	A 5 4 9	1 0 0 0 0	1 0 0 0
パクリタキセル	A 5 4 9	1 0 0 0 0	5 0 0 0

40

【 0 8 0 4 】

【表 4 8】

表 4 7

他の抗腫瘍効果を有する化合物	I C 5 0 比	新規ピロロピリミジン化合物：他の抗腫瘍効果を有する化合物	C I	総合評価
エリブリン	0. 0 1	1 : 0. 0 1 1 : 0. 0 3	1. 0 2 0. 8 9	相加作用
パクリタキセル	0. 0 4	1 : 0. 0 2 1 : 0. 0 6	0. 9 8 0. 7 7	相加作用

10

【 0 8 0 5】

実施例 1 4 : アルキル化剤の抗腫瘍効果の増強

実施例 1 と同様に、ただし、表 4 8 に示す新規ピロロピリミジン化合物の最高濃度、他の抗腫瘍効果を有する化合物及びその最高用量、並びに腫瘍細胞株で、細胞増殖抑制試験を行った。表 4 9 に I C 5 0 比、C I、及び評価結果を示す。

【 0 8 0 6】

この結果から、新規ピロロピリミジン化合物は、アルキル化剤とともに併用すると、抗腫瘍効果が相加的又は相乗的に増強されることが認められた。

【 0 8 0 7】

20

【表 4 9】

表 4 8

他の抗腫瘍効果を有する化合物	腫瘍細胞株	新規ピロロピリミジン化合物 最高濃度 (nM)	他の抗腫瘍効果を有する化合物 最高濃度 (nM)
トラベクテジン	HOS	1 0 0 0	1 0 0 0 0
イホスファミド	MV 4 - 1 1	1 0 0	1 0 0 0 0 0
ダカルバジン	MV 4 - 1 1	1 0 0	1 0 0 0 0 0

【 0 8 0 8】

30

【表 5 0】

表 4 9

他の抗腫瘍効果を有する化合物	I C 5 0 比	新規ピロロピリミジン化合物：他の抗腫瘍効果を有する化合物	C I	総合評価
トラベクテジン	0. 2	1 : 0. 1 1 : 0. 3	0. 8 3 1. 0 1	相加作用
イホスファミド	6 3 1 5	1 : 3 0 0 0 1 : 9 0 0 0	0. 5 7 0. 6 0	中程度の 相乗作用
ダカルバジン	6 5 8 2	1 : 3 0 0 0 1 : 9 0 0 0	0. 9 2 0. 9 5	相加作用

40

【 0 8 0 9】

実施例 1 5 : アントラサイクリン系抗腫瘍剤の抗腫瘍効果の増強

実施例 1 と同様に、ただし、表 5 0 に示す新規ピロロピリミジン化合物の最高濃度、他の抗腫瘍効果を有する化合物及びその最高用量、並びに腫瘍細胞株で、細胞増殖抑制試験を行った。表 5 1 に I C 5 0 比、C I、及び評価結果を示す。

【 0 8 1 0】

50

この結果から、新規ピロロピリミジン化合物は、アントラサイクリン系抗腫瘍剤とともに併用すると、抗腫瘍効果が相乗的に増強されることが認められた。

【0811】

【表51】

表50

他の抗腫瘍効果を有する化合物	腫瘍細胞株	新規ピロロピリミジン化合物 最高濃度 (nM)	他の抗腫瘍効果を有する化合物 最高濃度 (nM)
ドキソルビシン	HOS	10000	50000
ピクサントロン	MM. 1S	100	10000

10

【0812】

【表52】

表51

他の抗腫瘍効果を有する化合物	IC50比	新規ピロロピリミジン化合物：他の抗腫瘍効果を有する化合物	CI	総合評価
ドキソルビシン	2	1 : 1.7 1 : 5	0.77 0.61	穏やかな 相乗作用
ピクサントロン	8.4	1 : 3.7 1 : 11	0.73 0.84	穏やかな 相乗作用

20

【0813】

実施例16：マウス移植腫瘍細胞に対するボルテゾミブとの併用処理による腫瘍増殖抑制効果の増強

ヒト多発性骨髄腫 (MM) 細胞株 KMS-26 を PBS 中で洗浄し、50% PBS および 50% Matrigel 基底膜マトリックス (#356237; Corning 製) 中に 1×10^8 細胞/mL の濃度となるように懸濁した。この細胞懸濁液 0.1 mL を 6 週齢の CB17/ICr-Prkd^{scid}/Cr1Cr1j マウス (日本チャールス・リバー) の右側胸部皮下に移植した。

30

【0814】

移植した腫瘍の長径及び短径並びに体重を測定した。下記の式 (式C) より腫瘍体積 (Tumor Volume, TV) を算出した。長径及び短径の単位は mm である。

【0815】

$$TV (\text{mm}^3) = \{ (\text{長径}) \times (\text{短径})^2 \} / 2 \quad (\text{式C})$$

TV が 100 ~ 310 mm³ に達したとき、層化無作為割付法により各群に動物を割り付け、その日を Day 1 とし、その日の TV を TV₁、体重を BW₁ とした。試験は 15 日目に終了した。

【0816】

必要量の被験化合物を秤量し、投与液を調製した。腫瘍を有するマウス (6 匹/群) に、参考例化合物 55 の塩酸塩 100 mg/kg/day (フリー体換算用量) を週 1 回 (Day 1, 8)、もしくは週 2 回 (Day 1, 4, 8, 11) で静脈内投与、ボルテゾミブ 1 mg/kg/day を週 2 回 (Day 1, 4, 8, 11) で静脈内投与した。併用処理群は参考例化合物とボルテゾミブとを組み合わせで投与し、併用処理による腫瘍増殖抑制効果の増強について評価した。コントロール群は参考例化合物 55 の投与溶媒を投与した。

40

【0817】

その後、経時的に同様の方法で n 日目 (Day n) の腫瘍の長径及び短径並びに体重 (BW_n) を測定し、各個体の TV_n を算出した。また、各個体の TV_n から相対腫瘍体積 (

50

RTVn)を下記の式(式D)により、各薬物投与群の平均RTVnからn日目の薬物投与群の値/コントロール群の値であるT/Cn(%)を下記の式(式E)により、体重変化率(BWCn)を下記の式(式F)により算出した。

【0818】

$$RTVn = TVn / TV1 \quad (\text{式D})$$

$$T/Cn(\%) = (n\text{日目における各薬物投与群の平均RTV}) / (n\text{日目におけるコントロール群の平均RTV}) \times 100 \quad (\text{式E})$$

$$BWCn(\%) = (BWn - BW1) / BW1 \times 100 \quad (\text{式F})$$

RTV15をDunnett検定にて比較したところ、参考例化合物投与群はコントロール群に比して有意にRTVが低値であることが示された。また、参考例化合物100mg/kg/dayの週2回投与、およびボルテゾミブ1mg/kg/dayの週2回投与の併用処理群のRTV15を、Aspin-welch t検定にてそれぞれの単一薬剤群のRTV15と比較したところ、併用処理群は有意に低値であった。この時のRTVの推移を図1に示す。

10

【0819】

さらに参考例化合物100mg/kg/dayの週1回投与、およびボルテゾミブ1mg/kg/dayの週2回投与の併用処理群で観察されたRTV15においても、それぞれ単一薬剤群のみのRTV15より有意に低値であった。これらの結果を表52に示す。

【0820】

試験期間終了日の併用処理群における平均体重変化率は、それぞれの単一薬剤群と比較し毒性の増強を伴わないものであった。

20

【0821】

この結果から、参考例化合物は、併用によりボルテゾミブの腫瘍増殖抑制効果を増強することが示された。

【0822】

【表53】

表52

群	Dose (mg/kg/day)	投与日	匹数	RTV15 Mean±SD	T/C15 (%)	BWC15 (%) Mean±SD
コントロール	-	1, 8	6	10.4±5.0	100	4.4±12.8
ボルテゾミブ	1	1, 4, 8, 11	6	6.9±3.2	66	1.3±3.2
参考例化合物	100	1, 8	6	4.3±1.0	42	2.3±3.3
参考例化合物	100	1, 4, 8, 11	6	3.1±0.8	30	6.0±4.4
ボルテゾミブ/参考例化合物	1/100	1, 4, 8, 11 /1, 8	6	2.0±0.6	20	2.0±6.2
ボルテゾミブ/参考例化合物	1/100	1, 4, 8, 11 /1, 4, 8, 11	6	0.6±0.2	6	-5.8±2.6

30

【0823】

実施例17：マウス移植腫瘍細胞に対するギルテリチニブとの併用処理による腫瘍増殖抑制効果の増強

実施例16の記載に準じて、6週齢のBALB/cAJcl-nu/nuマウス(日本クレア)にヒト急性骨髄性白血病(AML)細胞株MV-4-11を移植した。TVが80~220mm³に達したとき、層化無作為割付法により各群に動物を割り付け、その日をDay1とし、その日のTVをTV1、体重をBW1とした。試験は15日目に終了した。

40

【0824】

腫瘍を有するマウスに、参考例化合物55の塩酸塩50mg/kg/day、もしくは100mg/kg/day(いずれもフリー体換算用量)を週1回(Day1, 8)で静脈内投与、ギルテリチニブ3mg/kg/dayを連日経口投与した。併用処理群は参考例化合物とギルテリチニブとを投与し、ヒト腫瘍に対するギルテリチニブとの併用処理による腫瘍増殖抑制効果の増強について評価した。コントロール群は参考例化合物の投与溶媒を投与した。

【0825】

50

RTV15をDunnett検定にて比較したところ、参考例化合物投与群、およびギルテリチニブ投与群はコントロール群に比して有意にRTVが低値であることが示された。また、参考例化合物50mg/kg/dayの週1回投与、およびギルテリチニブ3mg/kg/dayの連日投与の併用処理群のRTV15を、Aspin-welch t検定にてそれぞれの単一薬剤群のRTV15と比較したところ、併用処理群は有意に低値であった。この時のRTVの推移を図2に示す。

【0826】

さらに参考例化合物100mg/kg/dayの週1回(Day1, 8)投与、およびギルテリチニブ3mg/kg/dayの連日投与の併用処理群で観察されたRTV15においても、それぞれ単一薬剤群のみのRTV15より有意に低値であった。これらの結果を表53に示す。

【0827】

試験期間終了日の併用処理群における平均体重変化率は、それぞれの単一薬剤群と比較し毒性の増強を伴わないものであった。

【0828】

この結果から、参考例化合物は、併用によりギルテリチニブの腫瘍増殖抑制効果を増強することが示された。

【0829】

【表54】

表53

群	Dose (mg/kg/day)	投与日	匹数	RTV15 Mean±SD	T/C15 (%)	BWC15 (%) Mean±SD
コントロール	—	1, 8	6	4.5±0.8	100	9.8±3.0
ギルテリチニブ	3	1-14	6	1.9±0.5	41	5.8±3.0
参考例化合物	50	1, 8	6	3.3±0.7	74	8.1±3.8
参考例化合物	100	1, 8	6	2.0±0.5	46	9.1±2.2
ギルテリチニブ/参考例化合物	3/50	1-14/1, 8	6	0.9±0.4	21	9.6±3.4
ギルテリチニブ/参考例化合物	3/100	1-14/1, 8	6	0.8±0.3	18	6.2±1.0

【0830】

実施例18：マウス移植腫瘍細胞に対するドキシソルピシンの併用処理による腫瘍増殖抑制効果の増強

実施例16の記載に準じて、7週齢のBALB/cAJcl-nu/nuマウス(日本クレア)にヒト明細胞肉腫細胞株SU-CCS-1を移植した。TVが100~150mm³に達したとき、層化無作為割付法により、各群に動物を割り付け、その日をDay0とし、その日のTVをTV0、体重をBW0とした。試験は22日目に終了した。

【0831】

腫瘍を有するマウスに、参考例化合物55の塩酸塩12.5mg/kg/day、もしくは25mg/kg/day(いずれもフリー体換算用量)をDay1, 8に静脈内投与、ドキシソルピシン塩酸塩8mg/kg/dayをDay1に静脈内投与した。併用処理群は参考例化合物とドキシソルピシン塩酸塩とを投与し、ヒト腫瘍に対するドキシソルピシン塩酸塩との併用処理による腫瘍増殖抑制効果の増強について評価した。コントロール群は無処置とした。

【0832】

RTV22をDunnett検定にて比較したところ、参考例化合物、およびドキシソルピシン塩酸塩投与群は、コントロール群に比して有意にRTVが低値であることが示された。また、参考例化合物25mg/kg/dayのDay1, 8投与、およびドキシソルピシン塩酸塩8mg/kg/dayのDay1投与の併用処理群のRTV22を、Aspin-welch t検定にてそれぞれの単一薬剤群のRTV22と比較したところ、併用処理群は有意に低値であった。この時のRTVの推移を図3に示す。

【0833】

さらに参考例化合物12.5mg/kg/dayのDay1, 8投与、およびドキシソルピシン8mg/kg/dayのDay1投与の併用処理群で観察されたRTV22におい

10

20

30

40

50

ても、それぞれ単一薬剤群のみのRTV22より有意に低値であった。これらの結果を表54に示す。

【0834】

試験期間終了日の併用処理群における平均体重変化率は、それぞれの単一薬剤群と比較し毒性の増強を伴わないものであった。

【0835】

この結果から、参考例化合物は、併用によりドキソルピシンの腫瘍増殖抑制効果を増強することが示された。

【0836】

【表55】

表54

群	Dose (mg/kg/day)	投与日	匹数	RTV22 Mean±SD	T/C22 (%)	BWC22 (%) Mean±SD
コントロール	—	—	6	8.9±0.9	100	3.7±4.3
ドキソルピシン塩酸塩	8	1	6	6.6±0.8	74	-0.3±2.6
参考例化合物	12.5	1, 8	6	3.7±0.8	42	5.0±5.3
参考例化合物	25	1, 8	6	2.2±0.4	25	4.1±4.1
ドキソルピシン塩酸塩/参考例化合物	8/12.5	1/1, 8	6	1.2±0.4	14	-7.1±7.5
ドキソルピシン塩酸塩/参考例化合物	8/25	1/1, 8	6	0.6±0.2	7	-9.6±6.9

【0837】

実施例19 マウス移植腫瘍細胞に対するリツキシマブとの併用処理による腫瘍増殖抑制効果の増強1

実施例16の記載に準じて、6週齢のCB17/ICR-Prkdc^{scid}/Cr1Cr1jマウス(日本チャールス・リバー)にヒトびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)細胞株WILL-2を移植した。TVが120~220mm³に達したとき、層化無作為割付法により各群に動物を割り付け、その日をDay1とし、その日のTVをTV1、体重をBW1とした。試験は15日目に終了した。

【0838】

腫瘍を有するマウスに、参考例化合物55の塩酸塩50mg/kg/day、もしくは100mg/kg/day(いずれもフリー体換算用量)を週1回(Day1, 8)で静脈内投与、リツキシマブ10mg/kg/dayをDay1で静脈内投与した。併用処理群は参考例化合物とリツキシマブとを投与し、ヒト腫瘍に対するリツキシマブとの併用処理による腫瘍増殖抑制効果の増強について評価した。コントロール群は参考例化合物の投与溶媒を投与した。

【0839】

RTV15をDunnett検定にて比較したところ、参考例化合物、およびリツキシマブ投与群は、コントロール群に比して有意にRTVが低値であることが示された。また、参考例化合物50mg/kg/dayの週1回投与、およびリツキシマブ10mg/kg/dayのDay1投与の併用処理群のRTV15を、Aspin-welch t検定にてそれぞれの単一薬剤群のRTV15と比較したところ、併用処理群は有意に低値であった。この時のRTVの推移を図4に示す。

【0840】

さらに参考例化合物100mg/kg/dayの週1回投与、およびリツキシマブ10mg/kg/dayのDay1投与の併用処理群で観察されたRTV15においても、それぞれ単一薬剤群のみのRTV15より有意に低値であった。これらの結果を表55に示す。

【0841】

試験期間終了日の併用処理群における平均体重変化率は、それぞれの単一薬剤群と比較し毒性の増強を伴わないものであった。

【0842】

この結果から、参考例化合物は、併用によりリツキシマブの腫瘍増殖抑制効果を増強す

10

20

30

40

50

ることが示された。

【0843】

【表56】

表55

群	Dose (mg/kg /day)	投与日	匹数	RTV15 Mean±SD	T/C15 (%)	BWC15 (%) Mean±SD
コントロール	—	1, 8	6	15.0±3.1	100	9.8±1.6
リツキシマブ	10	1	6	8.0±2.3	53	2.3±4.7
参考例化合物	50	1, 8	6	2.1±0.3	14	2.0±6.2
参考例化合物	100	1, 8	6	1.5±0.4	10	5.1±3.0
リツキシマブ/参考例化合物	1/50	1/1, 8	6	0.8±0.2	5	4.3±1.7
リツキシマブ/参考例化合物	1/100	1/1, 8	6	0.6±0.2	4	6.0±2.8

10

【0844】

実施例20 マウス移植腫瘍細胞に対するリツキシマブとの併用処理による腫瘍増殖抑制効果の増強2

実施例16の記載に準じて、6週齢のBALB/cAJcl-nu/nuマウス(日本クレア)にヒトびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)細胞株OCI-LY18を移植した。TVが120~210mm³に達したとき、層化無作為割付法により各群に動物を割り付け、その日をDay1とし、その日のTVをTV1、体重をBW1とした。試験は15日目に終了した。

【0845】

腫瘍を有するマウスに、参考例化合物55の塩酸塩100mg/kg/day(フリー体換算用量)をDay1, 3, 5, もしくは週2回(Day1, 4, 8, 11)に静脈内投与、リツキシマブ10mg/kg/dayをDay1に静脈内投与した。併用処理群は参考例化合物とリツキシマブとを投与し、ヒト腫瘍に対するリツキシマブとの併用処理による腫瘍増殖抑制効果の増強について評価した。コントロール群は参考例化合物の投与溶媒を投与した。

20

【0846】

RTV15をDunnett検定にて比較したところ、参考例化合物投与群、およびリツキシマブ投与群は、コントロール群に比して有意にRTVが低値であることが示された。また、参考例化合物100mg/kg/dayのDay1, 3, 5投与、およびリツキシマブ10mg/kg/dayのDay1投与の併用処理群のRTV15を、Aspin-welch t検定にてそれぞれの単一薬剤群のRTV15と比較したところ、併用処理群は有意に低値であった。この時のRTVの推移を図5に示す。

30

【0847】

さらに参考例化合物100mg/kg/dayの週2回投与、およびリツキシマブ10mg/kg/dayのDay1投与の併用処理群において観察されたRTV15は、それぞれ単一薬剤群のみのRTV15より有意に低値であった。これらの結果を表56に示す。

【0848】

試験期間終了日の併用処理群における平均体重変化率は、それぞれの単一薬剤群と比較し毒性の増強を伴わないものであった。

40

【0849】

この結果から、参考例化合物は、併用によりリツキシマブの腫瘍増殖抑制効果を中程度に増強することが示された。

【0850】

【表 5 7】

表 5 6

群	Dose (mg/kg/day)	投与日	匹数	RTV15 Mean±SD	T/C15 (%)	BWC15 (%) Mean±SD
コントロール	—	1, 4, 8, 11	6	10.9±2.8	100	12.2±2.6
リツキシマブ	10	1	6	5.2±1.8	48	9.8±4.2
参考例化合物	100	1, 3, 5	6	3.5±1.8	32	12.5±4.8
参考例化合物	100	1, 4, 8, 11	6	1.9±0.7	17	6.1±4.9
リツキシマブ/参考例化合物	1/100	1/1, 3, 5	6	0.6±0.2	5	9.0±3.0
リツキシマブ/参考例化合物	1/100	1/1, 4, 8, 11	6	0.4±0.1	4	0.7±3.5

【0851】

実施例 2 1 マウス移植腫瘍細胞に対するアザシチジンとの併用処理による腫瘍増殖抑制効果の増強 10

実施例 1 6 の記載に準じて、7 週齢の BALB/c AJcl-nu/nu マウス (日本クレア) にヒト急性骨髄性白血病 (AML) 細胞株 THP-1 を移植した。TV が 90 ~ 180 mm³ に達したとき、層化無作為割付法により各群に動物を割り付け、その日を Day 1 とし、その日の TV を TV1、体重を BW1 とした。試験は 22 日目に終了した。

【0852】

腫瘍を有するマウスに、参考例化合物 5 5 の塩酸塩 12.5 mg/kg/day (フリー体換算用量) を週 2 回 (Day 1, 4, 8, 11, 15, 18) で静脈内投与、アザシチジン 20 mg/kg/day を週 2 回 (Day 1, 4, 8, 11, 15, 18) で腹腔内投与した。併用処理群は参考例化合物とアザシチジンとを投与し、ヒト腫瘍に対するアザシチジンとの併用処理による腫瘍増殖抑制効果の増強について評価した。コントロール群は参考例化合物の投与溶媒を投与した。 20

【0853】

RTV22 を Dunnett 検定にて比較したところ、参考例化合物 12.5 mg/kg/day の週 2 回投与群、およびアザシチジン 20 mg/kg/day の週 2 回投与群は、コントロール群に比して有意に RTV が低値であることが示された。また、これらの薬剤の併用処理群の RTV22 を、Aspin-welch t 検定にてそれぞれの単一薬剤群の RTV22 と比較したところ、併用処理群は有意に低値であった。この時の結果を図 6 および表 5 7 に示す。 30

【0854】

試験期間終了日の併用処理群における平均体重変化率は、それぞれの単一薬剤群と比較し毒性の増強を伴わないものであった。 30

【0855】

この結果から、参考例化合物は、併用によりアザシチジンの腫瘍増殖抑制効果を中程度に増強することが示された。

【0856】

【表 5 8】

表 5 7

群	Dose (mg/kg/day)	投与日	匹数	RTV22 Mean±SD	T/C22 (%)	BWC22 (%) Mean±SD
コントロール	—	1, 4, 8, 11, 15, 18	6	19.6±6.6	100	17.2±3.9
アザシチジン	20	1, 4, 8, 11, 15, 18	6	8.8±2.0	45	3.6±4.5
参考例化合物	12.5	1, 4, 8, 11, 15, 18	6	7.1±2.3	36	12.7±2.3
アザシチジン/参考例化合物	20/12.5	1, 4, 8, 11, 15, 18 /1, 4, 8, 11, 15, 18	6	1.7±0.5	8	4.4±5.6

【0857】

実施例 2 2 : IAP 拮抗剤の抗腫瘍効果の増強

実施例 1 と同様に、ただし表 5 8 に示す新規ピロロピリミジン化合物の最高濃度、他の抗腫瘍効果を有する化合物及びその最高用量、並びに腫瘍細胞株で、細胞増殖抑制試験を行った。表 5 9 に IC50 比、CI、及び評価結果を示す。

【0858】

この結果から、新規ピロロピリミジン化合物は、I A P拮抗剤とともに併用すると、抗腫瘍効果が相乗的に増強されることが認められた。

【 0 8 5 9 】

【表 5 9】

表 5 8

他の抗腫瘍効果を有する化合物	腫瘍細胞株	新規ピロロピリミジン化合物 最高濃度 (nM)	他の抗腫瘍効果を有する化合物 最高濃度 (nM)
GDC-0152	HL-60	100	30000

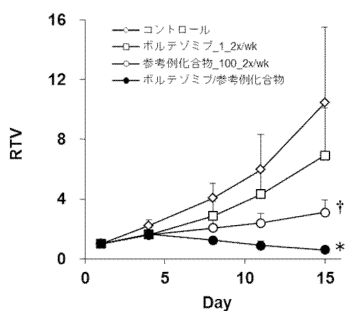
【 0 8 6 0 】

【表 6 0】

表 5 9

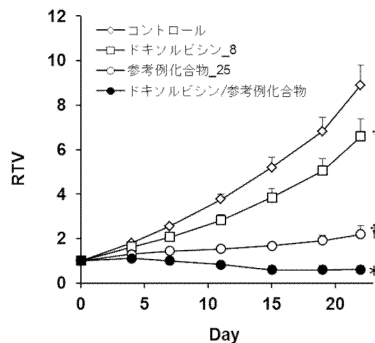
他の抗腫瘍効果を有する化合物	I C 5 0 比	新規ピロロピリミジン化合物：他の抗腫瘍効果を有する化合物	C I	総合評価
GDC-0152	2122	1 : 90 1 : 270	0.45 0.62	中程度の相乗作用

【 図 1 】



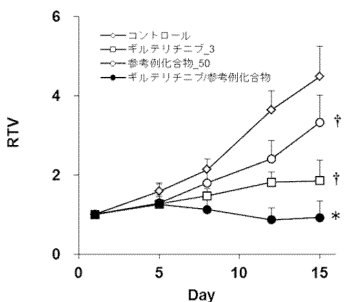
† コントロールに対してP<0.05
* 単一薬剤群に対してP<0.05

【 図 3 】



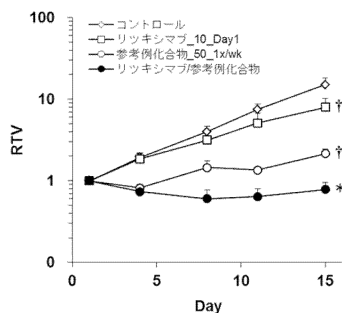
† コントロールに対してP<0.05
* 単一薬剤群に対してP<0.05

【 図 2 】



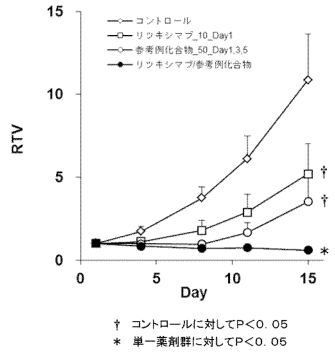
† コントロールに対してP<0.05
* 単一薬剤群に対してP<0.05

【 図 4 】

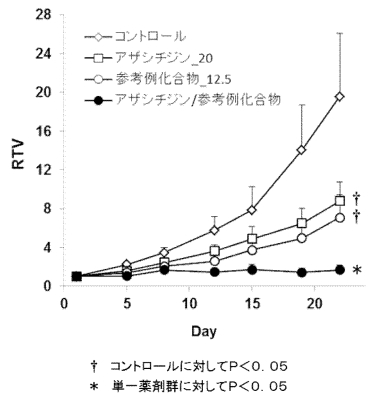


† コントロールに対してP<0.05
* 単一薬剤群に対してP<0.05

【 図 5 】



【 図 6 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/65
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/517
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/404
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/47
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/5025 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/436 (2006.01)	A 6 1 K 31/5025
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	A 6 1 K 31/436
A 6 1 K 31/52 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/52
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/573
A 6 1 K 31/4045 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/4045
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/167
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/505
A 6 1 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/282
A 6 1 K 31/4995 (2006.01)	A 6 1 K 31/337
A 6 1 K 31/675 (2006.01)	A 6 1 K 31/4995
A 6 1 K 31/4164 (2006.01)	A 6 1 K 31/675
A 6 1 K 31/473 (2006.01)	A 6 1 K 31/4164
	A 6 1 K 31/473

- (56)参考文献 特許第6192741(JP, B2)
 特表2013-541587(JP, A)
 特表2008-530027(JP, A)
 国際公開第2013/108809(WO, A1)
 KIELKOWSKI, P. et al., 7-Aryl-7-deazaadenine 2'-DeoxyribonucleosideTriphosphates (dNTPs): Better Substrates for DNA Polym, Angewandte Chemie International Edition, 2014, Vol. 53, No. 29, pp. 7552-7555, Published online:2014.05.30

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 5 1 9
 A 6 1 K 3 1 / 1 6 7
 A 6 1 K 3 1 / 2 8 2
 A 6 1 K 3 1 / 3 3 7
 A 6 1 K 3 1 / 4 0 4
 A 6 1 K 3 1 / 4 0 4 5
 A 6 1 K 3 1 / 4 1 6 4
 A 6 1 K 3 1 / 4 3 6
 A 6 1 K 3 1 / 4 3 7 5
 A 6 1 K 3 1 / 4 4

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4
A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5
A 6 1 K 3 1 / 4 7
A 6 1 K 3 1 / 4 7 0 9
A 6 1 K 3 1 / 4 7 3
A 6 1 K 3 1 / 4 9 6
A 6 1 K 3 1 / 4 9 7
A 6 1 K 3 1 / 4 9 9 5
A 6 1 K 3 1 / 5 0 2 5
A 6 1 K 3 1 / 5 0 5
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6
A 6 1 K 3 1 / 5 1 7
A 6 1 K 3 1 / 5 2
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7
A 6 1 K 3 1 / 5 7 3
A 6 1 K 3 1 / 6 5
A 6 1 K 3 1 / 6 7 5
A 6 1 K 3 1 / 7 0 6 8
A 6 1 K 4 5 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 0
A 6 1 P 4 3 / 0 0

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