

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B1)

(11)特許番号
特許第7692546号
(P7692546)

(45)発行日 令和7年6月13日(2025.6.13)

(24)登録日 令和7年6月5日(2025.6.5)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 213/75 (2006.01)

C 0 7 D 213/75

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

C S P

請求項の数 9 (全55頁)

(21)出願番号	特願2025-523061(P2025-523061)	(73)特許権者	000001926
(86)(22)出願日	令和6年10月4日(2024.10.4)		塩野義製薬株式会社
(86)国際出願番号	PCT/JP2024/035562		大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
審査請求日	令和7年4月22日(2025.4.22)	(74)代理人	100145403
(31)優先権主張番号	特願2023-173427(P2023-173427)		弁理士 山尾 憲人
(32)優先日	令和5年10月5日(2023.10.5)	(74)代理人	100156144
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)		弁理士 落合 康
早期審査対象出願		(74)代理人	100221578
			弁理士 林 康次郎
		(72)発明者	平野 陽一
			大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 塩野義製薬株式会社内
		(72)発明者	佐原 直登
			大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
			最終頁に続く

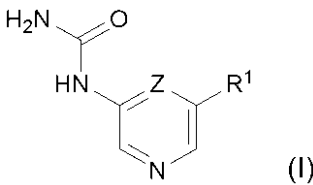
(54)【発明の名称】 ウラシル誘導体の製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

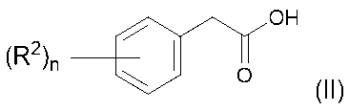
式(I)：

【化1】



(式中、R¹はハロゲン、C₁－C₄アルキル、ハロC₁－C₄アルキルまたはシアノであり、ZはCHまたはNである。)で示される化合物またはその塩と、式(II)：

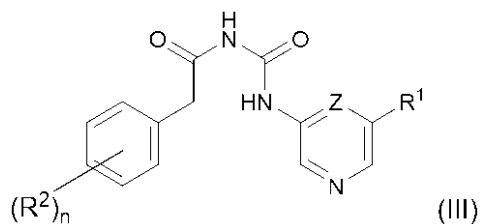
【化2】



(式中、R²はそれぞれ独立して、ハロゲン、ハロC₁－C₄アルキルまたはシアノであり、nは1～5の整数である。)で示される化合物またはその塩を、塩基存在下または非存在下、T3P（登録商標）、エチルホスホン酸無水物、n-ブチルホスホン酸無水物、

PyBOP（登録商標）、HATU、WSCD、WSCD・HCl、MsClおよびClP(O)(OPh)₂からなる群から選択される縮合剤の存在下で、反応させることを特徴とする、式(III)：

【化3】



10

(式中の記号は上記と同意義である。)で示される化合物、またはその塩の製造方法。

【請求項2】

縮合剤が、T3P（登録商標）である、請求項1記載の製造方法。

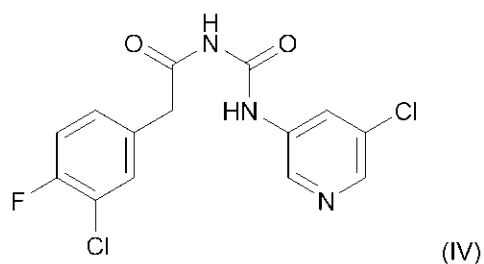
【請求項3】

トリエチルアミン存在下で行うことを特徴とする、請求項1または2記載の製造方法。

【請求項4】

式(III)で示される化合物が、式(IV)：

【化4】



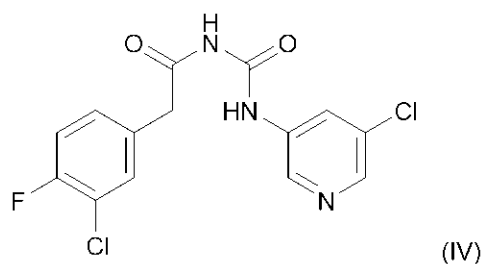
20

で示される化合物である、請求項3記載の製造方法。

【請求項5】

請求項4記載の製造方法により、式(IV)：

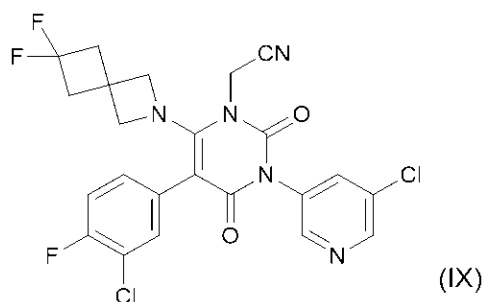
【化5】



30

で示される化合物、またはその塩を得る工程を含む、式(IX)：

【化6】



40

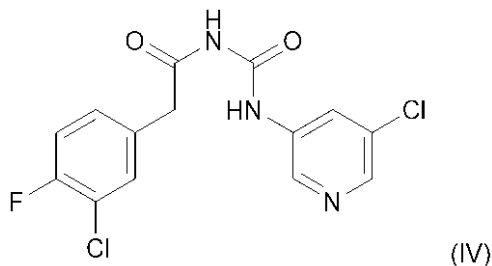
50

で示される化合物、またはその塩の製造方法。

【請求項 6】

請求項 4 の記載の方法により、式 (I V) :

【化 7】

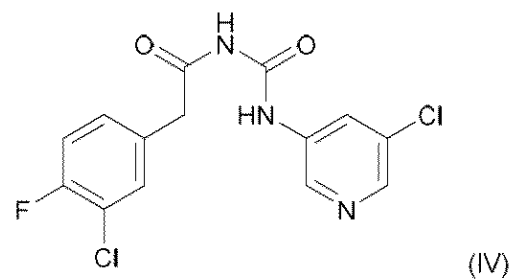


10

で示される化合物、またはその塩を製造する工程、

式 (I V) :

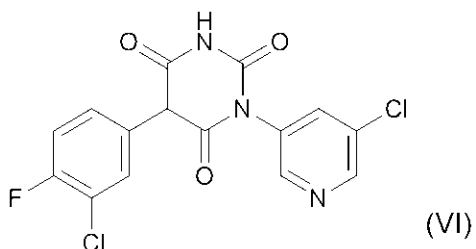
【化 8】



20

で示される化合物またはその塩と、N, N'-カルボニルジイミダゾールを、塩基の存在下で反応させることにより、式 (V I) :

【化 9】

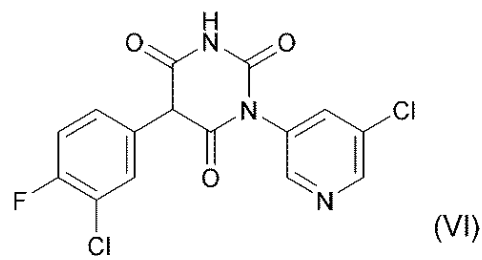


30

で示される化合物もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物を製造する工程、

および式 (V I) :

【化 10】

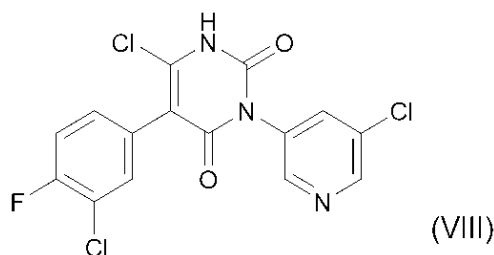


40

で示される化合物もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物と、オキシ塩化リン、ジクロロリン酸フェニルおよびフェニルホスホン酸ジクロリドからなる群から選択される塩素化剤を、水およびスルホランの存在下、および溶媒の存在下もしくは非存在下で反応させることにより、式 (V I I I) :

50

【化 1 1】

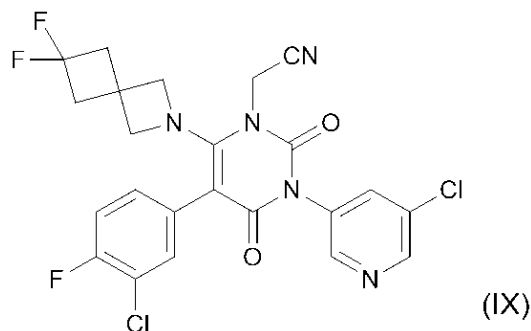


(VIII)

で示される化合物、またはその塩を製造する工程を包含する、式 (IX) :

10

【化 1 2】



(IX)

20

で示される化合物、またはその塩の製造方法。

【請求項 7】

化合物 (VI) を製造する工程で使用される塩基が、DBUである請求項 6 記載の製造方法。

【請求項 8】

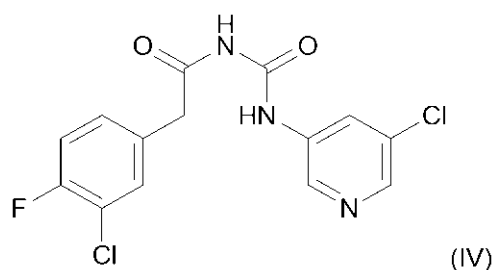
化合物 (VII) を製造する工程で使用される塩素化剤が、オキシ塩化リンまたはジクロロリン酸フェニルである請求項 6 記載の製造方法。

【請求項 9】

式 (V) :

30

【化 1 3】



(IV)

で示される化合物、またはその塩。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、コロナウイルス 3CLプロテアーゼ阻害活性を示す新規化合物もしくはその新規合成中間体、またはそれらの塩およびそれらの製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ニドウイルス目コロナウイルス科オルトコロナウイルス亜科に属するコロナウイルスは、約 30 キロベースのゲノムサイズを有し、既知の RNA ウイルスでは最大級の一本鎖 + 鎖 RNA ウイルスである。コロナウイルスはアルファコロナウイルス属、ベータコロナウ

50

イルス属、ガンマコロナウイルス属およびデルタコロナウイルス属の4つに分類され、ヒトに感染するコロナウイルスとして、アルファコロナウイルス属の2種類（HCoV-229E、HCoV-NL63）およびベータコロナウイルス属の5種類（HCoV-HKU1、HCoV-OC43、SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2）の計7種類が知られている。この内、4種類（HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、HCoV-OC43）は風邪の病原体であるが、残りの3種類は重症肺炎を引き起こす重症急性呼吸器症候群（SARS）コロナウイルス（SARS-CoV）、中東呼吸器症候群（MERS）コロナウイルス（MERS-CoV）および新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）である。

【0003】

2019年12月に発生した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は急速に国際社会に蔓延し、2020年3月11日にWHOよりパンデミックが表明された。SARS-CoV-2の主な感染経路として飛沫感染、接触感染およびエアロゾル感染が報告されており、SARS-CoV-2は3時間程度エアロゾルと共に空気中を漂い続け、感染力を維持することが確認されている（非特許文献1）。潜伏期間は2～14日程度であり、発熱（87.9%）、空咳（67.7%）、倦怠感（38.1%）、痰（33.4%）等の風邪様症状が典型的である（非特許文献2）。重症例では、急性呼吸窮迫症候群や急性肺障害、間質性肺炎等による呼吸器不全が起こる。また、腎不全や肝不全などの多臓器不全も報告されている。

【0004】

本邦においては、既存薬のドラッグリポジショニングから、抗ウイルス薬であるレムデシビル、抗炎症薬であるデキサメタゾン、リウマチ薬であるバリシチニブがCOVID-19に対する治療薬として承認され、2022年1月に抗IL-6受容体抗体であるトシリズマブが追加承認されている。また、2021年7月に、抗体カクテル療法であるロナプリーブ（カシリビマブ／イムデビマブ）が特例承認され、2021年9月にソトロビマブが特例承認され、2021年12月にモルヌピラビルが特例承認された。これらの薬剤についての有効性や安全性については、十分なエビデンスが得られていない。したがって、COVID-19に対する治療薬の創製は急務である。

【0005】

コロナウイルスは、細胞に感染すると、2つのポリタンパク質を合成する。この2つのポリタンパク質中には、ウイルスゲノムを作る複製複合体、2つのプロテアーゼが含まれている。プロテアーゼは、ウイルスから合成されたポリタンパク質を切断し、それぞれのタンパク質を機能させるために不可欠な働きをする。2つのプロテアーゼのうち、ポリタンパク質の切断のほとんどを担うのが、3CLプロテアーゼ（メインプロテアーゼ）である（非特許文献3）。

3CLプロテアーゼを標的とした、COVID-19治療薬としては、2021年6月、Pfizer社によるPF-00835231のプロドラッグであるLufotrelvir（PF-07304814）のPhase 1b試験の完了がClinicalTrials.govに掲載された（NCT04535167）。また、2021年3月、Pfizer社は新型コロナウイルス感染症に対する治療薬PF-07321332のPhase 1試験を開始すると発表した。PF-00835231、LufotrelvirおよびPF-07321332の構造式は以下に示す通りで、本発明に係る製造方法により製造された化合物とは化学構造が異なる（非特許文献4、8および9、ならびに特許文献1および2）。

PF-00835231：

10

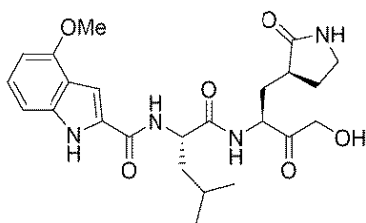
20

30

40

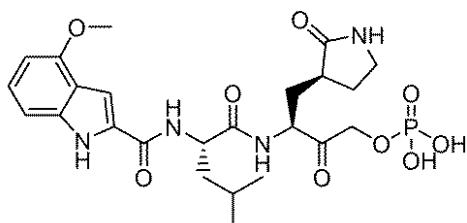
50

【化 1】



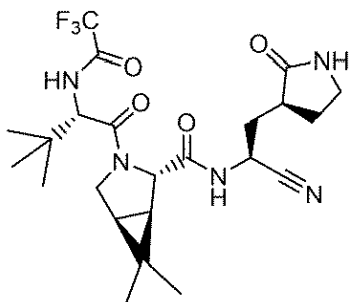
Lufotrelvir (PF-07304814) :

【化 2】



PF-07321332 :

【化 3】

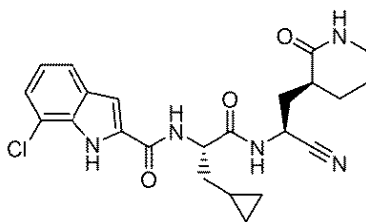


2021年12月、PAXLOVID (TM) は米国で緊急使用許可が承認され、2022年2月10日にパキロビッド (登録商標) パックが日本で特例承認された。

【0006】

また、3CLプロテアーゼを標的とした、COVID-19 治療薬としては、2021年8月、Pardes Biosciences 社によるPBI-0451のPhase 1試験の開始がClinicalTrials.govに掲載された (NCT05011812)。PBI-0451の構造式は以下に示す通りで、本発明に係る製造方法により製造された化合物とは化学構造が異なる (非特許文献11)。

【化 4】



【0007】

さらに、3CLプロテアーゼを標的とした、COVID-19 治療薬として、2022年11月22日にゾコーバ (登録商標) が日本で緊急承認された (非特許文献16)。

ゾコーバの有効成分はエンシトレビル フマル酸であり、構造式は以下に示す通り、本発明に係る製造方法により製造された化合物とは化学構造が異なる (特許文献10および11)。

10

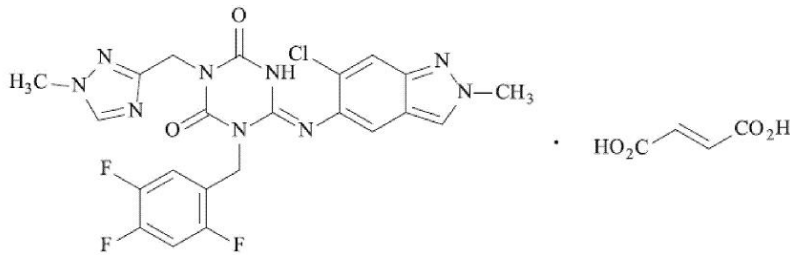
20

30

40

50

【化 5】



【0008】

一方、3CLプロテアーゼを標的としたCOVID-19治療薬に対する耐性変異については、十分なエビデンスが得られていない。

【0009】

3CLプロテアーゼ阻害活性を有する化合物が非特許文献4～7および12～15に開示されているが、いずれの文献においても本発明に係る製造方法により製造された化合物は記載も示唆もされていない。また、本発明に係る化合物は特許文献12～13に記載されているが、本発明の製造方法は記載も示唆もされていない。

P2X₃および／またはP2X_{2/3}受容体阻害作用を有する化合物が特許文献3～9に開示されているが、いずれの文献においても、3CLプロテアーゼ阻害活性および抗ウイルス効果については記載も示唆もされていない。

HIV-1逆転写酵素阻害作用を有する化合物が非特許文献10に記載されているが、3CLプロテアーゼ阻害活性および抗コロナウイルス効果については記載も示唆もされていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【文献】国際公開第2021／205298号

【文献】国際公開第2021／250648号

【文献】国際公開第2012／020742号

【文献】国際公開第2013／118855号

【文献】中国特許出願公開第113620888号明細書

【文献】中国特許出願公開第113666914号明細書

【文献】中国特許出願公開第113735838号明細書

【文献】中国特許出願公開第113773300号明細書

【文献】中国特許出願公開第113801097号明細書

【文献】国際公開第2022／138987号

【文献】国際公開第2022／138988号

【文献】国際公開第2023／195529号

【文献】国際公開第2023／195530号

【非特許文献】

【0011】

【文献】The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE (2020年)、382巻、1564～1567頁

【文献】“Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)”, [online]、2020年2月28日、WHO、[2023年3月16日検索]、インターネット〈URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>〉

【文献】Science (2003年)、300巻、1763～1767頁

【文献】“A comparative analysis of SARS-CoV-2 antivirals characterizes 3CLpro inhibitor PF-00835231 as a potential new treatment for COVID-19”, Journal

l of Virology、2021 Mar 10; 95 (7)、e01819-20

【文献】Cell Research (2020年)、30巻、678～692頁

【文献】Science (2020年)、368巻、409～412頁

【文献】ACS Central Science (2021年)、7巻、3号、467～475頁

【文献】261st Am Chem Soc (ACS) Natl Meet・2021-04-05 / 2021-04-16・Virtual, N/A・Abst 243

【文献】Science (2021年)、374巻、1586～1593頁

【文献】Synthetic Communications (2006年)、36巻、19号、2913～2920頁

【文献】"Discovery and Development of PBI-0451"、[online]、2022年3月24日、35th International Conference on Antiviral Research (ICAR)、[2023年3月16日検索]、インターネット<URL: <https://ir.pardesbio.com/static-files/fc7c4f8c-e0bd-4b97-8c9c-eff09bafd4db>>

【文献】Molecules (2020年)、25巻、3193頁

【文献】Molecules (2020年)、25巻、3920頁

【文献】European Journal of Medicinal Chemistry (2020年)、206巻、112711頁

【文献】Journal of the American Chemical Society (2022年)、144巻、2905～2920頁

【文献】塩野義製薬株式会社プレスリリース (2022年11月22日)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明の目的は、コロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害活性を有する新規化合物もしくはその新規合成中間体またはそれらの塩、およびそれらの製造方法を提供することにある。

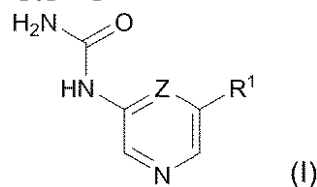
【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明は、以下に関する。

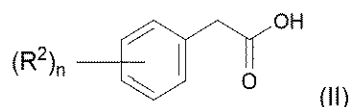
(1) 式(I)：

【化6】



(式中、R¹はハロゲン、C₁～C₄アルキル、ハロC₁～C₄アルキルまたはシアノであり、ZはCHまたはNである。)で示される化合物またはその塩と、式(II)：

【化7】



(式中、R²はそれぞれ独立して、ハロゲン、ハロC₁～C₄アルキルまたはシアノであり、nは1～5の整数である。)で示される化合物またはその塩を、塩基存在下または非存在下、T3P (登録商標)、エチルホスホン酸無水物、n-ブチルホスホン酸無水物、PyBOP (登録商標)、HATU、WSCD、WSCD・HCl、MsClおよびClP(O)(OPh)₂からなる群から選択される縮合剤の存在下で、反応させることを特徴とする、式(III)：

10

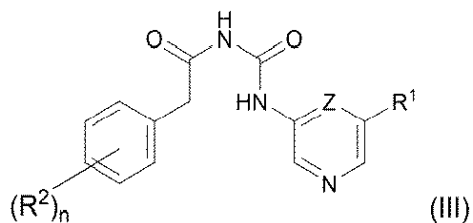
20

30

40

50

【化 8】



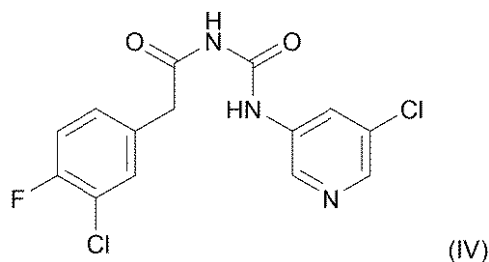
(式中の記号は上記と同意義である。) で示される化合物、またはその塩の製造方法。

(2) 縮合剤が、T 3 P (登録商標) である、上記項目 (1) 記載の製造方法。

(3) トリエチルアミン存在下で行うことを特徴とする、上記項目 (1) または (2) 記載の製造方法。

(4) 式 (I I I) で示される化合物が、式 (I V) :

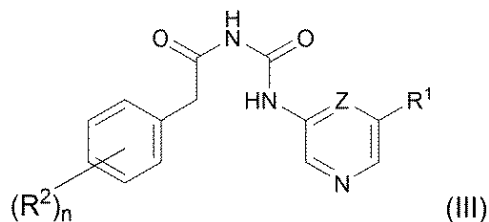
【化 9】



で示される化合物である、上記項目 (3) 記載の製造方法。

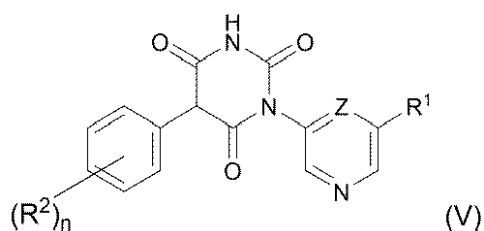
(5) 式 (I I I) :

【化 10】



(式中、 R^1 はハロゲン、 $C1-C4$ アルキル、ハロ $C1-C4$ アルキルまたはシアノであり、 Z は CH または N であり、 R^2 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ハロ $C1-C4$ アルキルまたはシアノであり、 n は $1\sim5$ の整数である。) で示される化合物またはその塩と、 N, N' -カルボニルジイミダゾールを、塩基の存在下で反応させることを特徴とする、式 (V) :

【化 11】



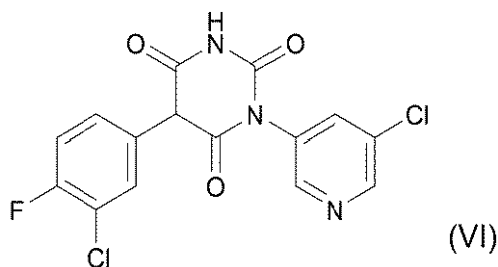
(式中の記号は上記と同意義である。) で示される化合物もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物の製造方法。

(6) 塩基が、DBU、LDA または t -ブトキシカリウムである上記項目 (5) 記載の製造方法。

(7) 塩基が、DBU である、上記項目 (5) 記載の製造方法。

(8) 式(V)で示される化合物が、
式(VI)：

【化12】

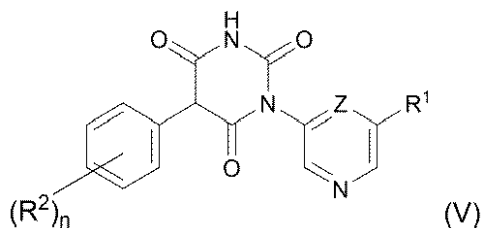


10

で示される化合物である、上記項目(5)～(7)のいずれかに記載の製造方法。

(9) 式(V)：

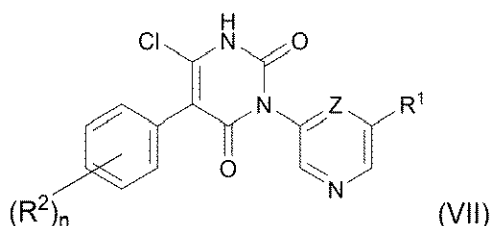
【化13】



20

(式中、 R^1 はハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、ハロ C_1-C_4 アルキルまたはシアノであり、 Z は CH または N であり、 R^2 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ハロ C_1-C_4 アルキルまたはシアノであり、 n は1～5の整数である。)で示される化合物もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物と、オキシ塩化リン、ジクロロリン酸フェニルおよびフェニルホスホン酸ジクロリドからなる群から選択される塩素化剤を、水、スルホラン、 n -ブタノール、DMFおよびテトラブチルアンモニウムクロリドからなる群から選択される1以上の添加剤の存在下もしくは非存在下、および溶媒の存在下もしくは非存在下で反応させることを特徴とする、式(VII)：

【化14】



30

(式中の記号は上記と同意義である。)で示される化合物、またはその塩の製造方法。

(10) 塩素化剤が、オキシ塩化リンまたはジクロロリン酸フェニルである、上記項目(9)記載の製造方法。

40

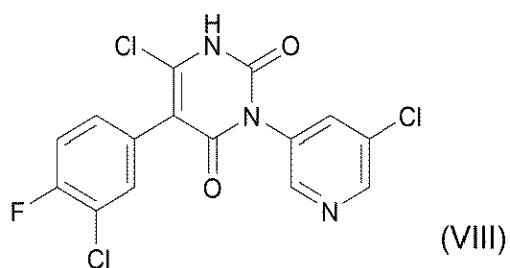
(11) 水存在下で行うことを特徴とする、上記項目(9)または(10)記載の製造方法。

(12) スルホラン存在下で行うことを特徴とする、上記項目(11)記載の製造方法。

(13) 式(VII)で示される化合物が、
式(VIII)：

50

【化 1 5】

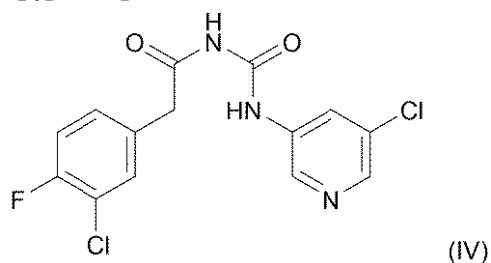


で示される化合物である、上記項目（１２）記載の製造方法。

10

（１４）上記項目（４）記載の製造方法により、式（ＩＶ）：

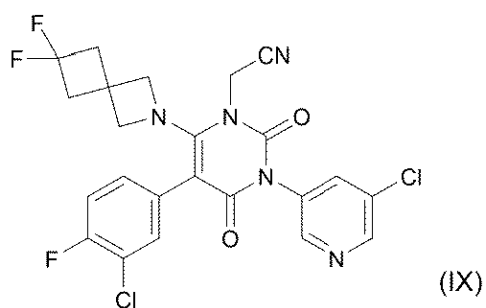
【化 1 6】



20

で示される化合物、またはその塩を得る工程を含む、式（ＩＸ）：

【化 1 7】

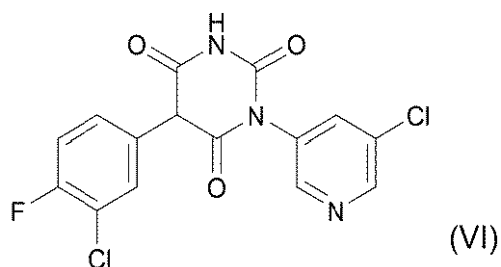


30

で示される化合物、またはその塩の製造方法。

（１５）上記項目（８）記載の製造方法により、式（ＶＩ）：

【化 1 8】

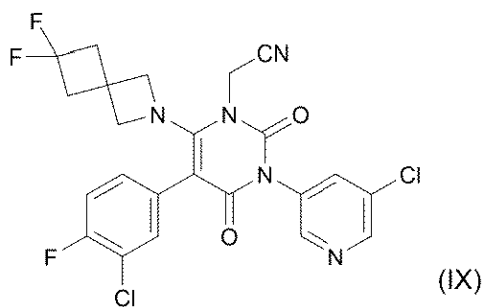


40

で示される化合物もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物を得る工程を含む、式（ＩＸ）：

50

【化 19】



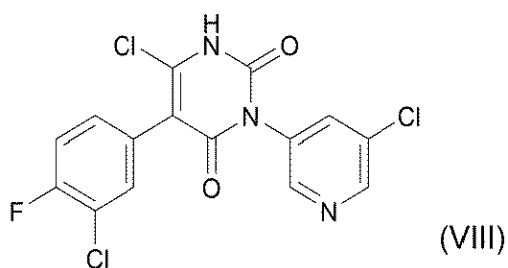
(IX)

10

で示される化合物、またはその塩の製造方法。

(16) 上記項目 (13) 記載の製造方法により、式 (VIII) :

【化 20】

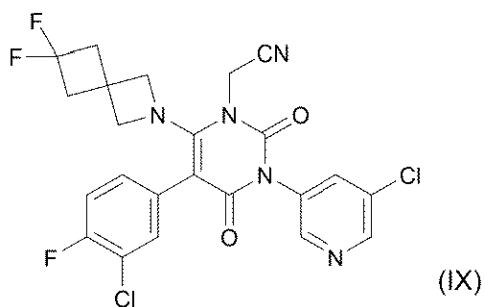


(VIII)

20

で示される化合物、またはその塩を得る工程を含む、式 (IX) :

【化 21】



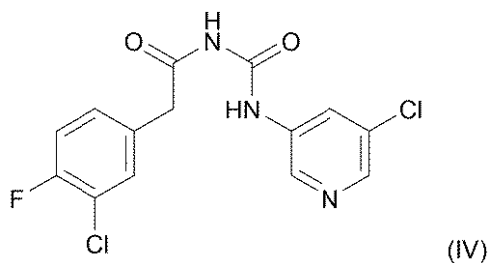
(IX)

30

で示される化合物、またはその塩の製造方法。

(17) 上記項目 (4) の記載の方法により、式 (IV) :

【化 22】



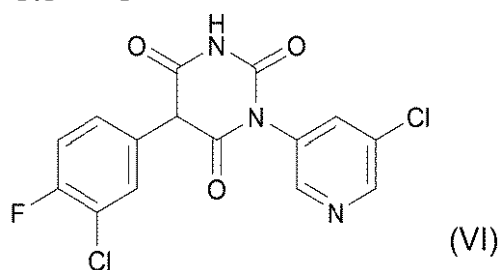
(IV)

40

で示される化合物、またはその塩を製造する工程、
上記項目 (8) 記載の方法により、式 (VI) :

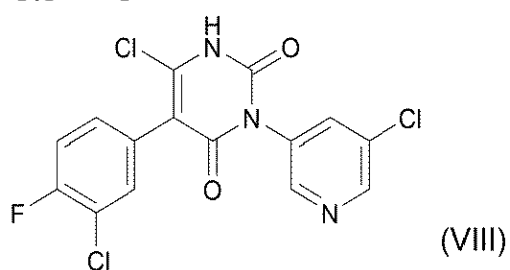
50

【化 2 3】



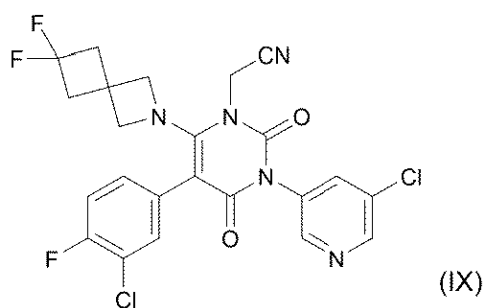
で示される化合物もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物を製造する工程、および上記項目（13）記載の方法により、式（VII）：

【化 2 4】



で示される化合物、またはその塩を製造する工程を包含する、式（IX）：

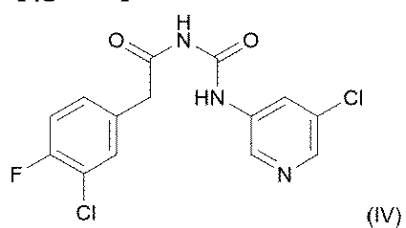
【化 2 5】



で示される化合物、またはその塩の製造方法。

（18）式（I V）：

【化 2 6】



で示される化合物、またはその塩。

（19）式（V I）：

10

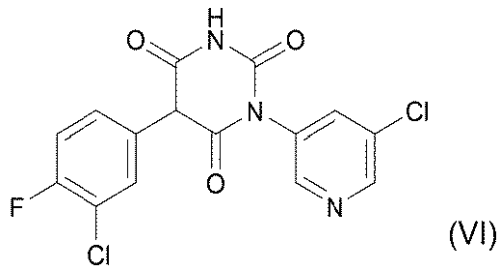
20

30

40

50

【化 2 7】

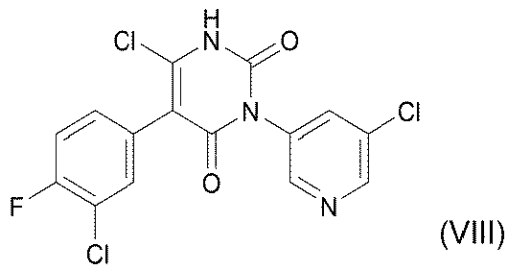


で示される化合物もしくはその塩、またはそれらのトルエン和物。

10

(20) 式 (VII I) :

【化 2 8】

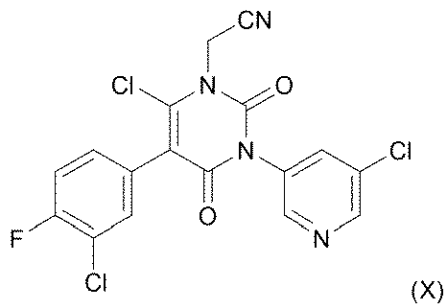


20

で示される化合物、またはその塩。

(21) 式 (X) :

【化 2 9】



30

で示される化合物、またはその塩。

【発明の効果】

【0014】

本発明に係る製造方法により製造された式 (IX) で示される化合物は、コロナウイルス 3CLプロテアーゼに対する阻害活性を有し、コロナウイルス感染症の治療剤および／または予防剤として有用である。

また、本発明に係る製造方法により製造された式 (IX) で示される化合物は、医薬原体として有用である。

40

さらに、本発明に係る製造方法により製造された式 (IX) で示される化合物を含有する医薬組成物は、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の治療剤および／または予防剤として非常に有用である。本発明に係る製造方法は、式 (IX) で示される化合物を収率よく製造することができる方法である。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図 1】化合物 6 の粉末 X 線回折パターンを示す。横軸は 2θ (deg) で、縦軸は強度 (cps) を表す。

【図 2】図 1 の粉末 X 線回折パターンのピークリストを示す。本ピークリストにおいて、高さは強度を示す。また、各測定値のかっこ内の数値は標準偏差を示す。

50

【図3】式(IX)で示される化合物の無水物結晶の粉末X線回折パターンを示す。横軸は 2θ (°)、縦軸はIntensity (強度)を表す。

【図4】図3の粉末X線回折パターンのピークリストを示す。表中、Positionは 2θ (°)、Intensityは強度を示す。

【図5】式(IX)で示される化合物の無水物結晶の結晶構造(非対称単位中の構造)を示す。

【図6】式(IX)で示される化合物の無水物結晶の示差走査熱量測定(DSC)結果を示す。横軸は温度(°C)を、縦軸は熱量(W/g)を表す。

【図7】式(IX)で示される化合物の無水物結晶の示差熱-熱重量同時測定(TG/DTA)結果を示す。縦軸は熱量(μV)又は重量変化(%)を示し、横軸は温度(°C)を示す。図中のCellは、セルシウス度(°C)を意味する。

10

【図8】式(IX)で示される化合物の無水物結晶のラマンスペクトルを示す。横軸はラマンシフト(cm^{-1})を表し、縦軸はピーク強度を表す。

【図9】実施例1Aの工程3で得られた化合物6の粉末X線回折パターンを示す。横軸は 2θ (deg)で、縦軸は強度(cps)を表す。

【図10】図9の粉末X線回折パターンのピークリストを示す。本ピークリストにおいて、高さは強度を示す。また、各測定値のかっこ内の数値は標準偏差を示す。

【発明を実施するための形態】

【0016】

以下に本明細書において用いられる各用語の意味を説明する。各用語は特に断りのない限り、単独で用いられる場合も、または他の用語と組み合わせて用いられる場合も、同一の意味で用いられる。

20

「からなる」という用語は、構成要件のみを有することを意味する。

「含む」および「包含する」という用語は、構成要件に限定されず、記載されていない要素を排除しないことを意味する。

以下、本発明について実施形態を示しながら説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。従って、単数形の冠詞(例えば、英語の場合は「a」、「an」、「the」など)は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。

また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当上記分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての専門用語および科学技術用語は、本発明の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書(定義を含めて)が優先する。

30

【0017】

「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を包含する。特にフッ素原子および塩素原子が好ましい。

【0018】

「アルキル」とは、炭素数1~15、好ましくは炭素数1~10、より好ましくは炭素数1~6、さらに好ましくは炭素数1~4の直鎖又は分枝状の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチル、n-オクチル、イソオクチル、n-ノニル、n-デシル等が挙げられる。

40

「アルキル」の好ましい態様として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチルが挙げられる。さらに好ましい態様として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチルが挙げられる。

「C1-C4アルキル」とは、炭素数1~4の直鎖又は分枝状の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s

50

ec-ブチル、tert-ブチル等が挙げられる。

「C1-C4アルキル」の好ましい態様として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルが挙げられる。

「ハロC1-C4アルキル」とは、1以上の上記「ハロゲン」が上記「C1-C4アルキル」に結合した基を意味する。2以上のハロゲンで置換されている場合、該ハロゲンは同一であっても、異なってもよい。例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、2-モノフルオロエチル、3-モノフルオロプロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル、4,4,4-トリフルオロブチル、3,3,4,4,4-ペンタフルオロブチル、等が挙げられる。

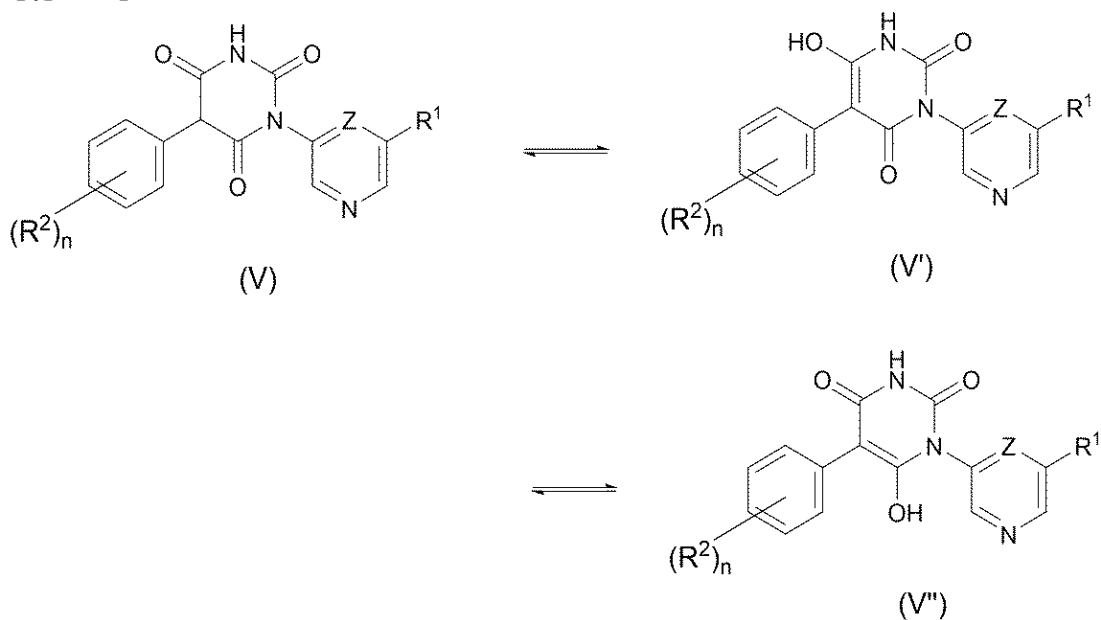
「ハロC1-C4アルキル」の好ましい態様として、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピルが挙げられる。

【0019】

式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)および式(X)で示される化合物は、特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体(例えば、ケト-エノール異性体、イミン-エナミン異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体、回転異性体等)、ラセミ体またはそれらの混合物を含む。

例えば、式(V)で示される化合物は、以下のような互変異性体を包含する。

【化30】



例えば、式(VI)で示される化合物は、以下のような互変異性体を包含する。

10

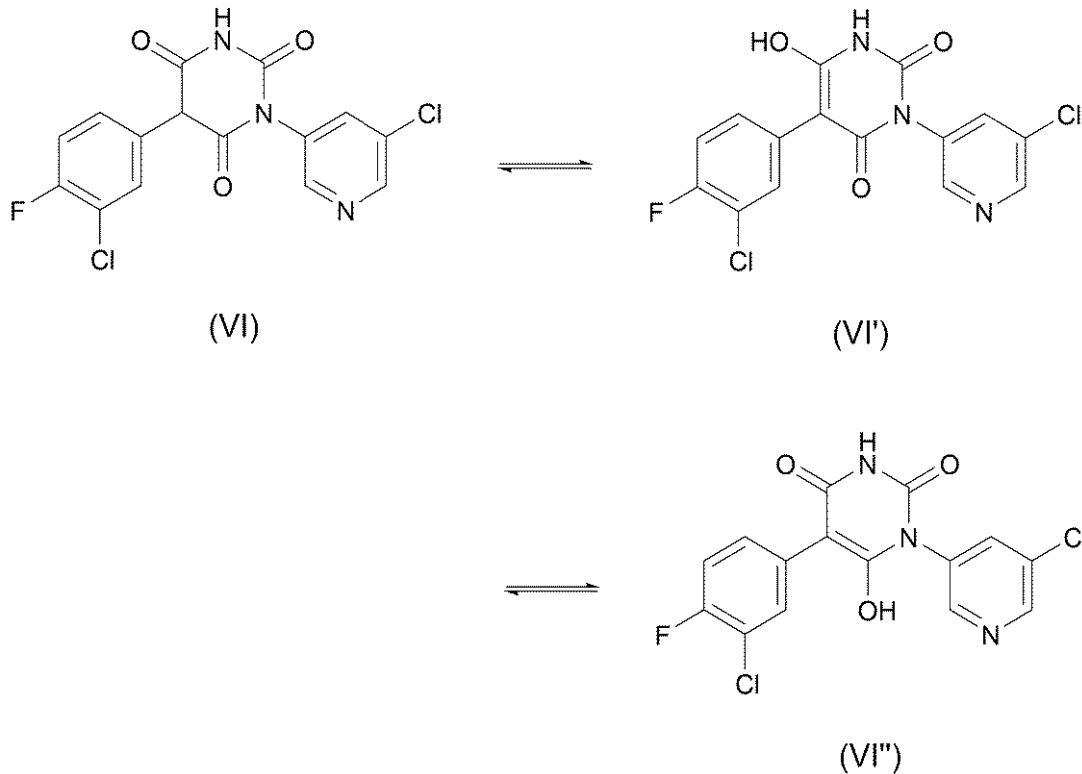
20

30

40

50

【化 3 1】



10

20

【0020】

式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V)、式 (VI)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX) および式 (X) で示される化合物の一つ以上の水素、炭素および／または他の原子は、それぞれ水素、炭素および／または他の原子の同位体で置換され得る。そのような同位体の例としては、それぞれ²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、¹²³I および ³⁶Cl のように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素が含まれる。式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V)、式 (VI)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX) および式 (X) で示される化合物は、そのような同位体で置換された化合物も包含する。該同位体で置換された化合物は、医薬品としても有用である。式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V)、式 (VI)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX) および式 (X) で示される化合物は、該同位体に含まれる放射性同位体で置換されたすべての放射性標識体を包含する。また該「放射性標識体」を製造するための「放射性標識化方法」も本発明に包含され、該「放射性標識体」は、代謝薬物動態研究、結合アッセイにおける研究および／または診断のツールとして有用である。

30

【0021】

式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V)、式 (VI)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX) および式 (X) で示される化合物の放射性標識体は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V)、式 (VI)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX) および式 (X) で示されるトリチウム標識化合物は、トリチウムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V)、式 (VI)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX) および式 (X) で示される特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えば Pd/C の存在下、塩基の存在下または非存在下で、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V)、式 (VI)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX) および式 (X) で示される化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させる

40

50

ことを包含する。トリチウム標識化合物を調製するための他の適切な方法は、“*I s o t o p e s i n t h e P h y s i c a l a n d B i o m e d i c a l S c i e n c e s , V o l . 1 , L a b e l e d C o m p o u n d s (P a r t A) , C h a p t e r 6 (1 9 8 7 年)*”を参照することができる。 ^{14}C -標識化合物は、 ^{14}C 炭素を有する原料を用いることによって調製できる。

【0022】

本明細書中で用いる式(I X)で示される化合物は、プロドラッグを形成する場合がある。プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明に係る製造方法により製造された化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な化合物である。プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素的に酸化、還元、加水分解等を受けて式(I X)で示される化合物に変換される化合物、胃酸等により加水分解されて式(I X)で示される化合物に変換される化合物等を包含する。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法及び製造する方法は、例えば“*D e s i g n o f P r o d r u g s , E l s e v i e r , A m s t e r d a m , 1 9 8 5*”に記載されている。プロドラッグは、それ自身が活性を有する場合がある。

【0023】

本明細書中で用いる「式(I X)で示される化合物」は、塩、共結晶、又はそれらの溶媒和物を形成する場合がある。

本明細書中で用いる「式(I X)で示される化合物、またはその塩」には、そのような各種の塩、共結晶、及びそれらの溶媒和物も包含する。

【0024】

本明細書中で用いる「塩」とは、例えば、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)および式(X)で示される化合物とカウンター分子が同一結晶格子内に規則正しく配列することを意味し、任意の数のカウンター分子を含んでも良い。結晶格子中で化合物とカウンター分子との間でプロトン移動することにより、イオン結合を介するものをいう。

【0025】

式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)および式(X)で示される化合物の塩としては、例えば、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)および式(X)で示される化合物と、アルカリ金属(例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属(例えば、カルシウム、バリウム等)、マグネシウム、遷移金属(例えば、亜鉛、鉄等)、アンモニア、有機塩基(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、エチレンジアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等)およびアミノ酸との塩、または無機酸(例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等)、および有機酸(例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等)との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

【0026】

本発明の式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)および式(X)で示される化合物またはその塩は、溶媒和物(例えば、水和物等)、共結晶および／または結晶多形を形成する場合があり、本発明はそのような各種の溶媒和物、共結晶および結晶多形も包含する。「溶媒和物」は、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)および式(X)で示される化合物に対し、任意の数の溶媒分子(例えば、水分子等)と配位していてもよい。式(I)、式(II)、式

(I I I)、式(I V)、式(V)、式(V I)、式(V I I)、式(V I I I)、式(I X) および式(X) で示される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を、大気中に放置することにより、水分を吸収し、吸着水が付着する場合や、水和物を形成する場合がある。また、式(I)、式(I I)、式(I I I)、式(I V)、式(V)、式(V I)、式(V I I)、式(V I I I)、式(I X) および式(X) で示される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を、再結晶することで結晶多形を形成する場合がある。「共結晶」は、式(I) で示される化合物または塩とカウンター分子が同一結晶格子内に存在することを意味し、任意の数のカウンター分子を含んでいても良い。

【0027】

本明細書中で用いる「共結晶」とは、カウンター分子(c o - f o r m e r 分子)が同一結晶格子内に規則的に配列することを意味し、任意の数のカウンター分子(c o - f o r m e r 分子)を含んでいても良い。また、共結晶とは、化合物とカウンター分子(c o - f o r m e r 分子)との分子間相互作用が、水素結合、ファンデルワールス力などの、非共有結合性かつ非イオン性の化学的相互作用を介するものをいう。

【0028】

一般的に、塩は化合物とカウンター分子との間でプロトン移動が生じるとされているが、場合によっては、プロトン移動が完全ではない場合があることも知られている。該状態は、真の塩(t r u e s a l t)ではないため、共結晶と呼ばれることもある。プロトン移動は、温度によって連続的に変わる場合があることも知られている。

従って、本明細書中で用いる「式(I X) で示される化合物の塩」は、共結晶を包含し、式(I X) で示される化合物の塩又は共結晶を指す。

【0029】

本明細書における一態様は、式(I X) で示される化合物と、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、オルトリン酸、ヨウ化水素酸、硝酸、リン酸、ホウ酸、硫酸メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリフルオロメチルベンゼンスルホン酸、クロロベンゼンスルホン酸、メトキシベンゼンスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マロン酸、リンゴ酸、コハク酸、サリチル酸、マレイン酸、グリセロリン酸、酒石酸、安息香酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、2-ナフタレンスルホン酸、ヘキサン酸、アセチルサリチル酸等との製薬上許容される塩又は共結晶である。

【0030】

塩形成及び共結晶形成の研究は、その化学構造を変更することなく、薬剤の物理化学的特徴及び得られる生物学的特徴を変更する手段を提供する。塩形成及び共結晶形成は、薬剤の特性に劇的な影響を及ぼし得る。適切な、塩又は共結晶の選択においては、吸湿性、安定性、溶解性及び加工特性も重要な観点である。塩又は共結晶の溶解性は、薬剤として使用するためのその適性に影響を及ぼし得る。水溶性が低い場合、i n v i v o 投与における溶解速度は吸収過程に律速され、低いバイオアベイラビリティをもたらし得る。また、水溶性が低いことにより、注射による投与が困難となり得るため、適切な投与経路の選択に制限が生じ得る。

【0031】

本発明の式(I)、式(I I)、式(I I I)、式(I V)、式(V)、式(V I)、式(V I I)、式(V I I I)、式(I X) および式(X) で示される化合物を含む複合体は、広義には、塩、共結晶および包接化合物、またはその溶媒和物を含む。

【0032】

「式(I X) で示される化合物」は、水との溶媒和物(すなわち、水和物)又は一般的な有機溶媒との溶媒和物を形成することができる。「式(I X) で示される化合物の塩」は、水との溶媒和物(すなわち、水和物)又は一般的な有機溶媒との溶媒和物を形成することができる。

【0033】

本明細書中で用いる「溶媒和物」とは、例えば式(I)、式(I I)、式(I I I)、

式 (I I I-1)、式 (I V)、式 (V)、式 (V I)、式 (V I I)、式 (V I I I)、式 (I X) および式 (X) で示される化合物に対し、任意の数の溶媒分子と規則正しく配列しているものをいう。

溶媒分子としては、例えば、酢酸エチル、水、エタノール、アセトン、1, 1-ジエトキシプロパン、1, 1-ジメトキシメタン、2, 2-ジメトキシプロパン、イソオクタン、イソプロピルエーテル、メチルイソプロピルケトン、メチルテトラヒドロフラン、石油エーテル、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、アニソール、1-ブタノール、2-ブタノール、酢酸 n-ブチル、t-ブチルメチルエーテル、クメン、ジメチルスルホキシド、ジエチルエーテル、ギ酸エチル、ギ酸、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3-メチル-1-ブタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、2-メチル-1-プロパノール、ペンタン、1-ペンタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、酢酸プロピル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、クロロベンゼン、クロロホルム、シクロヘキサン、1, 2-ジクロロエテン、ジクロロメタン、1, 2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、2-エトキシエタノール、エチレングリコール、ホルムアミド、ヘキサン、メタノール、2-メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、N-メチルピロリドン、ニトロメタン、ピリジン、スルホラン、テトラリン、トルエン、1, 1, 2-トリクロロエテン、キシレン及びt-ブタノールが挙げられる。

好ましくは、酢酸エチル、水、エタノール、アセトン、1, 1-ジエトキシプロパン、1, 1-ジメトキシメタン、2, 2-ジメトキシプロパン、イソオクタン、イソプロピルエーテル、メチルイソプロピルケトン、メチルテトラヒドロフラン、石油エーテル、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、アニソール、1-ブタノール、2-ブタノール、酢酸 n-ブチル、t-ブチルメチルエーテル、クメン、ジメチルスルホキシド、ジエチルエーテル、ギ酸エチル、ギ酸、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3-メチル-1-ブタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、2-メチル-1-プロパノール、ペンタン、1-ペンタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、酢酸プロピル、トルエン及びテトラヒドロフランが挙げられる。

より好ましくは、酢酸エチル、水、エタノール、アセトン、1, 1-ジエトキシプロパン、1, 1-ジメトキシメタン、2, 2-ジメトキシプロパン、イソオクタン、イソプロピルエーテル、メチルイソプロピルケトン、メチルテトラヒドロフラン、石油エーテル、トルエン、トリクロロ酢酸及びトリフルオロ酢酸などが挙げられる。

式 (V I) で示される化合物の溶媒和物としては、トルエン和物が好ましい。

また、式 (I)、式 (I I)、式 (I I I)、式 (I I I-1)、式 (I V)、式 (V)、式 (V I)、式 (V I I)、式 (V I I I)、式 (I X) および式 (X) で示される化合物を、大気中に放置することにより、水分を吸収し、吸着水が付着する場合や、水和物を形成する場合がある。

【0034】

なお、本明細書中で用いる「結晶」とは、構成する原子、イオン、分子などが三次元的に規則正しく配列した固体を意味し、そのような規則正しい内部構造を持たない非晶質固体とは区別される。本明細書中で用いる結晶は、単結晶、双晶、多結晶などであってもよい。

さらに、「結晶」には、組成が同一でありながら結晶中の配列が異なる「結晶多形」が存在することがあり、それらを含めて「結晶形態」という。

「式 (I X) で示される化合物、またはその塩」は、それらの結晶多形を包含する。

本明細書中で用いる結晶は重水素変換体であってもよい。本明細書中で用いる結晶は同位元素 (例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等) で標識されていてもよい。

結晶形態及び／又は結晶化度は、例えば、X線回折、ラマン分光、赤外吸収スペクトル、固体 NMR などの分光法によって確認することができる。また、結晶の物理的特性は、示差走査熱量測定、水分吸脱着測定、溶解特性などの多くの技術によって確認することができる。

【0035】

本明細書における一態様は、式（IX）で示される化合物の無水物結晶である。

本明細書中で用いる「無水物」は、「無溶媒和物」、「非溶媒和物」、「無水和物」及び「非水和物」と同義である。

式（IX）で示される化合物の無水物結晶は、結晶水の理論含量は0重量%ある。ただし、水分量及び／又は溶媒量の分析においては、結晶表面に付着した付着水及び／又は付着溶媒の影響を受けて、結晶水の理論含量よりも高い値をとることがある。

【0036】

本明細書における一態様は、粉末X線回折パターン（CuK α 線、 $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ ）において、回折角度（ 2θ ）： $6.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $20.3^\circ \pm 0.2^\circ$ に特徴的なピークを有する、式（IX）で示される化合物の無水物結晶である。

10

【0037】

本明細書における一態様は、CuK α 線（ $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ ）、298 K（25℃）で単結晶回折実験を実施した場合、

以下の結晶学的データ：

空間群：Pbca

$a = 14.67 \text{ \AA} \pm 0.05 \text{ \AA}$

$b = 11.83 \text{ \AA} \pm 0.05 \text{ \AA}$

$c = 27.10 \text{ \AA} \pm 0.05 \text{ \AA}$

$\alpha = 90^\circ$

$\beta = 90^\circ$

$\gamma = 90^\circ$

20

により特徴付けられる、式（IX）で示される化合物の無水物結晶である。

【0038】

本明細書における一態様は、示差走査熱量測定（DSC）において、融点が $261.3^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ である、式（IX）で示される化合物の無水物結晶である。

【0039】

本明細書における一態様は、示差熱－熱重量同時測定（TG／DTA）において、融点が $265.6^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ である、式（IX）で示される化合物の無水物結晶である。

30

【0040】

本明細書における一態様は、ラマンスペクトルにおいて、 $415.2 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $502.7 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1431.4 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1714.8 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 及び $3065.4 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ に特徴的なピークを有する、式（IX）で示される化合物の無水物結晶である。

【0041】

（粉末X線回折（XRPD））

粉末X線回折（XRPD）は、固体の結晶形態及び結晶性を測定するための最も感度の良い分析法の1つである。X線が結晶に照射されると、結晶格子面で反射し、互いに干渉しあい、構造の周期に対応した秩序だった回折線を示す。一方、非晶質固体については、通常、その構造の中に秩序だった繰返し周期をもたないため、回折現象は起こらず、特徴のないブロードなXRPDパターン（ハローパターンとも呼ばれる）を示す。

40

【0042】

式（I）、式（II）、式（III）、式（IV）、式（V）、式（VI）、式（VII）、式（VIII）、式（IX）および式（X）で示される化合物の結晶形態は、粉末X線回折パターンおよび特徴的な回折ピークにより識別可能である。式（I）、式（II）、式（III）、式（IV）、式（V）、式（VI）、式（VII）、式（VIII）、式（IX）および式（X）で示される化合物の結晶形態は、特徴的な回折ピークの存在によって他の結晶形態と区別することができる。

本明細書中で用いる特徴的な回折ピークは、観測された回折パターンから選択されるピ

50

ークである。特徴的な回折ピークは、好ましくは回折パターンにおける約10本、より好ましくは約5本、さらに好ましくは約3本から選択される。

複数の結晶を区別する上では、ピークの強度よりも、当該結晶で確認され、他の結晶では確認されないピークが、その結晶を特定する上で好ましい特徴的なピークとなる。そういった特徴的なピークであれば、一つまたは二つのピークでも、当該結晶を特徴付けることができる。測定して得られたチャートと比較し、これらの特徴的なピークが一致すれば、粉末X線回折スペクトルが実質的に一致するといえる。

【0043】

一般に、粉末X線回折における回折角度(2θ)は $\pm 0.2^\circ$ の範囲内で誤差が生じ得るため、粉末X線回折の回折角度の値は $\pm 0.2^\circ$ 程度の範囲内の数値も含むものとして理解される必要がある。したがって、粉末X線回折におけるピークの回折角度が完全に一致する結晶だけでなく、ピークの回折角度が $\pm 0.2^\circ$ 程度の誤差で一致する結晶も本発明に含まれる。

【0044】

以下の表および図において表示されるピークの強度は、一般に、多くの因子、例えばX線ビームに対する結晶の選択配向の効果、粗大粒子の影響、分析される物質の純度またはサンプルの結晶化度によって変動し得ることが知られている。また、ピーク位置についても、サンプル高の変動に基づいてシフトし得る。さらに、異なる波長を使用して測定するとブラッグ式($n\lambda = 2d\sin\theta$)に従って異なるシフトが得られるが、このような別の波長の使用により得られる別のXRPDパターンで示される化合物も、本発明の範囲に含まれる。

【0045】

(単結晶構造解析)

結晶を特定する方法の一つで、当該結晶における結晶学的パラメーター、さらに、原子座標(各原子の空間的な位置関係を示す値)および3次元構造モデルを得ることができる。桜井敏雄著「X線構造解析の手引き」裳華房発行(1983年)、Stout & Jensen著X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, Macmillan Co., New York (1968)などを参照。本発明に係る複合体、塩、光学異性体、互変異性体、幾何異性体の結晶の構造を同定する際には、単結晶構造解析が有用である。

【0046】

(ラマン分光法)

ラマンスペクトルは分子または複合体系の振動の特徴を示す。その起源は分子と光線を含む光の粒子である光子との間の非弾性的な衝突にある。分子と光子の衝突はエネルギーの交換をもたらし、その結果エネルギーが変化し、これにより光子の波長が変化する。即ち、ラマンスペクトルは、対象分子に光子が入射されたときに発せられる、極めて波長の狭いスペクトル線であるため、光源としてはレーザー等が用いられる。各ラマン線の波長は入射光からの波数シフトにより表示され、これはラマン線と入射光の波長の逆数の間の差である。ラマンスペクトルは分子の振動状態を測定するものであり、これはその分子構造により決定される。

一般に、ラマンスペクトルピーク(cm^{-1})は $\pm 2\text{cm}^{-1}$ の範囲内で誤差が生じ得るから、上記のラマンスペクトルピークの値は $\pm 2\text{cm}^{-1}$ 程度の範囲内の数値も含むものとして理解される必要がある。したがって、ラマンスペクトルにおけるラマンスペクトルピークが完全に一致する結晶だけでなく、ラマンスペクトルピークが $\pm 2\text{cm}^{-1}$ 程度の誤差で一致する結晶も本発明に含まれる。

【0047】

(示差走査熱量測定法(DSC))

DSCは、熱分析の主要な測定方法の一つで、原子・分子の集合体としての物質の熱的性質を測定する方法である。

DSCにより、医薬活性成分の温度または時間に係る熱量の変化を測定し、得られたデータを温度または時間に対してプロットすることにより示差走査熱量曲線が得られる。示

10

20

30

40

50

差走査熱量曲線より、医薬活性成分が融解する際のオンセット温度、融解に伴う吸熱ピーク曲線の最大値およびエンタルピーに関する情報を得ることができる。

DSCについて、観察される温度は、温度変化速度ならびに用いる試料調製技法および特定の装置に依存し得ることが知られている。したがって、DSCにおける「融点」とは試料の調製技法の影響を受けにくいオンセット温度のことを指す。示差走査熱量曲線から得られるオンセット温度における誤差範囲はおよそ $\pm 2^{\circ}\text{C}$ である。結晶の同一性の認定においては、融点のみならず全体的なパターンが重要であり、測定条件や測定機器によって多少は変化し得る。

【0048】

(示差熱-熱重量同時測定法(TG/DTA))

TG/DTAは、熱分析の主要な測定方法の一つで、原子・分子の集合体としての物質の重量および熱的性質を測定する方法である。

TG/DTAは、医薬活性成分の温度または時間に係る重量および熱量の変化を測定する方法であり、得られたデータを温度または時間に対してプロットすることにより、TG(熱重量)およびDTA(示差熱)曲線が得られる。TG/DTA曲線より、医薬活性成分の分解、脱水、酸化、還元、昇華、蒸発に関する重量および熱量変化の情報を得ることができる。

TG/DTAについて、観察される温度、重量変化は、温度変化速度ならびに用いる試料調製技法および特定の装置に依存し得ることが知られている。したがって、TG/DTAにおける「融点」とは試料の調製技法の影響を受けにくいオンセット温度のことを指す。結晶の同一性の認定においては、融点のみならず全体的なパターンが重要であり、測定条件や測定機器によって多少は変化し得る。

【0049】

本発明に係る製造方法により製造された式(I X)で示される化合物は、コロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害活性を有するため、コロナウイルス3CLプロテアーゼが関与する疾患の治療剤および/または予防剤として有用である。

コロナウイルス3CLプロテアーゼが関与する疾患としては、ウイルス感染症が挙げられ、好ましくはコロナウイルス感染症が挙げられる。

一つの態様として、コロナウイルスとしては、ヒトに感染するコロナウイルスが挙げられる。ヒトに感染するコロナウイルスとしては、HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、HCoV-OC43、SARS-CoV、MERS-CoV、および/またはSARS-CoV-2が挙げられる。

一つの態様として、コロナウイルスとしては、アルファコロナウイルスおよび/またはベータコロナウイルス、より好ましくはベータコロナウイルス、さらに好ましくはサルベコウイルスが挙げられる。

一つの態様として、アルファコロナウイルスとしては、HCoV-229EおよびHCoV-NL63が挙げられる。特に好ましくは、HCoV-229Eが挙げられる。

一つの態様として、ベータコロナウイルスとしては、HCoV-HKU1、HCoV-OC43、SARS-CoV、MERS-CoV、および/またはSARS-CoV-2が挙げられる。好ましくはHCoV-OC43またはSARS-CoV-2、特に好ましくはSARS-CoV-2が挙げられる。

一つの態様として、ベータコロナウイルスとしては、ベータコロナウイルスA系統(β -coronavirus lineage A)、ベータコロナウイルスB系統(β -coronavirus lineage B)、およびベータコロナウイルスC系統(β -coronavirus lineage C)が挙げられる。より好ましくは、ベータコロナウイルスA系統(β -coronavirus lineage A)、およびベータコロナウイルスB系統(β -coronavirus lineage B)、特に好ましくはベータコロナウイルスB系統(β -coronavirus lineage B)が挙げられる。

ベータコロナウイルスA系統(β -coronavirus lineage A)とし

10

20

30

40

50

では、例えばHCoV-HKU1およびHCoV-OC43、好ましくは、HCoV-OC43が挙げられる。ベータコロナウイルスB系統 (β -coronavirus lineage B) としては、例えばSARS-CoVおよびSARS-CoV-2、好ましくはSARS-CoV-2が挙げられる。ベータコロナウイルスC系統 (β -coronavirus lineage C) としては、好ましくはMERS-CoVが挙げられる。

一つの態様として、コロナウイルスとしては、HCoV-229E、HCoV-OC43、および／またはSARS-CoV-2、特に好ましくはSARS-CoV-2が挙げられる。

なお、ウイルスは増殖や感染を繰り返す中で変異することが一般的に知られている。上記コロナウイルスには、本発明に係る製造方法により製造された式(I X)で示される化合物が、コロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害活性を発揮することができる株である限り、当該分野で公知の変異株のみならず、今後出現する変異株も含まれる。SARS-CoV-2の公知の変異株としては、例えば、本明細書の実施例で使用した変異株が挙げられる。

コロナウイルス感染症としては、HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-OC43、HCoV-HKU1、SARS-CoV、MERS-CoV、および／またはSARS-CoV-2による感染症が挙げられる。好ましくは、HCoV-229E、HCoV-OC43、および／またはSARS-CoV-2による感染症、特に好ましくは、SARS-CoV-2による感染症が挙げられる。

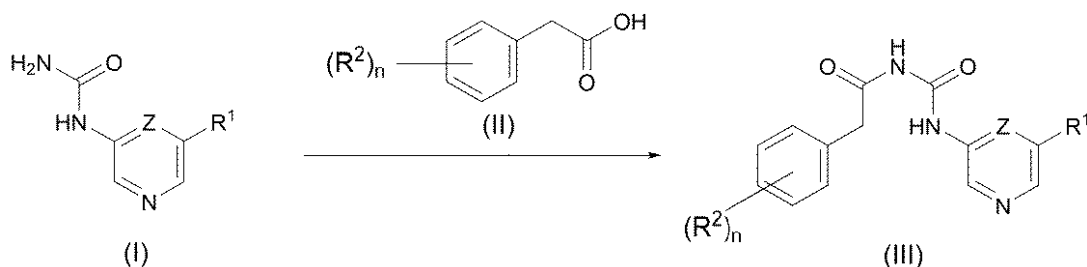
コロナウイルス感染症としては、特に好ましくは、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が挙げられる。

【0050】

以下に、本発明に係る製造方法について説明する。

工程A 式(I I I)で示される化合物の製造方法

【化32】



式中の記号は上記と同意義である。

本工程は、式(I)で示される化合物、またはその塩と式(II)で示される化合物、またはその塩を塩基存在下または非存在下、T3P(登録商標)、エチルホスホン酸無水物、n-ブチルホスホン酸無水物、PyBOP(登録商標)、HATU、MsCl、WSCD、WSCD・HClおよびCLP(O)(OPh)₂からなる群から選択される縮合剤の存在下で反応させることを特徴とする、式(I I I)で示される化合物、またはその塩の製造方法である。

式(I)で示される化合物またはその塩、および、式(II)で示される化合物またはその塩は、市販試薬より公知の方法に従って製造、または市販品を使用することができる。

式(I)で示される化合物、またはその塩に対して、式(II)で示される化合物、またはその塩は、通常、1.0～5.0当量、例えば、1.0～3.0当量用いることができる。

式(I)で示される化合物、またはその塩に対して、縮合剤は、通常、1.0～5.0当量、例えば、1.0～3.0当量用いることができる。

好ましい縮合剤としては、T3P(登録商標)が挙げられる。

溶媒としては、上記工程を効率よく進行させるものであれば特に制限されない。N, N

ージメチルホルムアミド、N，Nージメチルアセトアミド、アセトニトリル、酢酸エチル等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBUなどが挙げられる。または塩基を用いなくともよい。

式（I）で示される化合物、またはその塩に対して、塩基の使用量は通常、0．1当量～5．0当量、例えば、1．0当量～2．0当量用いることができる。

反応温度は、特に制限されないが、通常、約0℃～約80℃、好ましくは、室温～60℃で行うことができる。

反応時間は、特に制限されないが、通常、0．1時間～12時間、好ましくは、0．1～8時間である。

工程B 式（V）で示される化合物の製造方法

【化33】



式中の記号は上記と同意義である。

本工程は、式（III）で示される化合物、またはその塩をN，N'ーカルボニルジイミダゾール及び塩基存在下で反応させることを特徴とする、式（V）で示される化合物もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物の製造方法である。

式（III）で示される化合物、またはその塩に対して、N，N'ーカルボニルジイミダゾールは、通常、1．0～5．0当量、例えば、1．0～3．0当量用いることができる。

溶媒としては、上記工程を効率よく進行させるものであれば特に制限されない。N，Nージメチルホルムアミド、N，Nージメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、1，3ージメチルイミダゾリジノン、アセトニトリル、酢酸エチル等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

塩基としては、DBU、セーブトキシカリウム、リチウムジイソプロピルアミドなどが挙げられる。好ましくは、DBUが挙げられる。

式（III）で示される化合物、またはその塩に対して、塩基の使用量は通常、1．0当量～5．0当量、例えば、1．0当量～2．0当量用いることができる。

反応温度は、特に制限されないが、通常、約0℃～約80℃、好ましくは、室温～60℃で行うことができる。

反応時間は、特に制限されないが、通常、0．1時間～20時間、好ましくは、0．1～5時間である。

工程C 式（VII）で示される化合物の製造方法

【化34】



式中の記号は上記と同意義である。

本工程は、式（V）で示される化合物もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物と、オキシ塩化リン、ジクロロリン酸フェニルおよびフェニルホスホン酸ジクロリドからなる群から選択される塩素化剤を、水、スルホラン、nーブタノール、DMFおよびテトラブチ

ルアンモニウムクロリドからなる群から選択される1以上の添加剤の存在下もしくは非存在下、および溶媒の存在下もしくは非存在下で反応させることを特徴とする、式(VII)で示される化合物、またはその塩の製造方法である。

式(V)で示される化合物もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物に対して塩素化剤は、通常、1.0当量～大過剰量、例えば、4.0～10.0当量用いることができる。

好ましい塩素化剤としては、オキシ塩化リン、ジクロロリン酸フェニル等が挙げられる。

溶媒としては、上記工程を効率よく進行させるものであれば特に制限されない。スルホラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アニソール、アセトニトリル等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。また、溶媒を用いなくてもよい。

式(V)で示される化合物もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物に対して添加剤は、通常、0.1当量～20当量、例えば、0.1～5当量用いることができる。

添加剤として、水を用いることができる。式(V)で示される化合物もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物に対して水は、通常、0.1～10当量、例えば、0.5～5.0当量用いることができる。

反応温度は、特に制限されないが、通常、約0℃～約200℃、好ましくは、100℃～180℃で行うことができる。

反応時間は、特に制限されないが、通常、0.1時間～24時間、好ましくは、0.1～12時間である。

【0051】

本発明に係る製造方法により製造された式(IX)で示される化合物は、コロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害活性を有するため、ウイルス感染症の治療剤および／または予防剤として有用である。

さらに本発明に係る製造方法により製造された式(IX)で示される化合物は、医薬としての有用性を備えており、好ましくは、下記のいずれか、または複数の優れた特徴を有している。

- a) CYP酵素(例えば、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4等)に対する阻害作用が弱い。
- b) 高いバイオアベイラビリティ、適度なクリアランス等良好な薬物動態を示す。
- c) 代謝安定性が高い。
- d) CYP酵素(例えば、CYP3A4)に対し、本明細書に記載する測定条件の濃度範囲内で不可逆的阻害作用を示さない。
- e) 変異原性を有さない。
- f) 心血管系のリスクが低い。
- g) 高い溶解性を示す。
- h) タンパク質非結合率(fu値)が高い。
- i) 高いコロナウイルス3CLプロテアーゼ選択性を有している。
- j) 高いコロナウイルス増殖阻害活性を有している。例えば、ヒト血清(HS)またはヒト血清アルブミン(HSA)添加下において、高いコロナウイルス増殖阻害活性を有している。
- k) 3CLプロテアーゼ阻害剤耐性ウイルスに対しても、高い増殖阻害活性を有する。

コロナウイルス増殖阻害剤としては、例えば後述のCPE抑制効果確認試験(SARS-CoV-2)において、例えばEC₅₀が10μM以下、好ましくは1μM以下、より好ましくは100nM以下である態様が挙げられる。

【0052】

本発明に係る製造方法により製造された式(IX)で示される化合物を含有する医薬組成物は、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができる。非経口投与の方法としては、経皮、皮下、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、経粘膜、吸入、経鼻、点眼、点耳、腔内投与等が挙げられる。

【0053】

経口投与の場合は常法に従って、内用固形製剤（例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、フィルム剤等）、内用液剤（例えば、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、シロップ剤、リモナーデ剤、酒精剤、芳香水剤、エキス剤、煎剤、チンキ剤等）等の通常用いられるいずれの剤型に調製して投与すればよい。錠剤は、糖衣錠、フィルムコーティング錠、腸溶性コーティング錠、徐放錠、トローチ錠、舌下錠、バツカル錠、チュアブル錠または口腔内崩壊錠であってもよく、散剤および顆粒剤はドライシロップであってもよく、カプセル剤は、ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤または徐放性カプセル剤であってもよい。

【0054】

非経口投与の場合は、注射剤、点滴剤、外用剤（例えば、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、エアゾール剤、吸入剤、ローション剤、注入剤、塗布剤、含嗽剤、浣腸剤、軟膏剤、硬膏剤、ゼリー剤、クリーム剤、貼付剤、パップ剤、外用散剤、坐剤等）等の通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができる。注射剤は、O/W、W/O、O/W/O、W/O/W型等のエマルジョンであってもよい。

【0055】

本発明に係る製造方法により製造された式（I X）で示される化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の各種医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬組成物とすることができる。さらに、該医薬組成物は、本発明に係る製造方法により製造された式（I X）で示される化合物の有効量、剤型および／または各種医薬用添加剤を適宜変更することにより、小児用、高齢者用、重症患者用または手術用の医薬組成物とすることもできる。例えば、小児用医薬組成物は、新生児（出生後4週未満）、乳児（出生後4週～1歳未満）幼児（1歳以上7歳未満）、小児（7歳以上15歳未満）若しくは15歳～18歳の患者に投与されうる。例えば、高齢者用医薬組成物は、65歳以上の患者に投与されうる。

【0056】

本発明に係る製造方法により製造された式（I X）で示される化合物を含有する医薬組成物の投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、経口投与する場合、通常0.01～100mg/kg/日であり、好ましくは0.05～50mg/kg/日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常0.005～200mg/kg/日であり、好ましくは0.01～100mg/kg/日の範囲内である。これを1日1回～数回に分けて投与すれば良い。

【0057】

本発明に係る製造方法により製造された式（I X）で示される化合物は、該化合物の作用の増強または該化合物の投与量の低減等を目的として、例えば、他の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の治療薬（該治療薬としては、承認を受けた薬剤、および開発中または今後開発される薬剤を含む）（以下、併用薬剤と称する）と組み合わせて用いてもよい。この際、本発明に係る製造方法により製造された式（I X）で示される化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明に係る製造方法により製造された式（I X）で示される化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類以上の製剤として投与されてもよいし、それらの活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

【0058】

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明に係る製造方法により製造された式（I X）で示される化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明に係る製造方法により製造された式（I X）で示される化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。

【実施例】

【0059】

以下に実施例および参考例、ならびに試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

【0060】

また、本明細書中で用いる略語は以下の意味を表す。

Boc:tert-ブトキシカルボニル

CDI:N,N'-カルボニルジイミダゾール

CLP(O)(OPh)₂:クロロリン酸ジフェニル

cps:counts per seconds

deg:°

DBU:1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン

DMA:N,N-ジメチルアセトアミド

DME:1,2-ジメトキシエタン

DMF:N,N-ジメチルホルムアミド

DMI:1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン

DMSO:ジメチルスルホキシド

DTT:ジチオトレイトール

EDC:1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

EDT:1,2-エタンジチオール

EDTA:エチレンジアミン四酢酸

Et₃N:トリエチルアミン

FBS:ウシ胎児血清

H₂O:水

HATU:O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N',-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩

HCl:塩化水素

HOBt:1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

LDA:リチウムジイソプロピルアミド

MEM:イーグル最小必須培地

MsCl:メタンスルホニルクロリド

PhOP(O)Cl₂:ジクロロリン酸フェニル

PhP(O)Cl₂:フェニルホスホン酸ジクロリド

POCl₃:オキシ塩化リン

PyBOP(登録商標):ヘキサフルオロリン酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム

T3P(登録商標):プロピルホスホン酸無水物

THF:テトラヒドロフラン

n-Bu₄NCl:テトラブチルアンモニウムクロリド

n-BuOH:n-ブタノール

t-BuOK:カリウムtert-ブトキシド

TFA:トリフルオロ酢酸

WSCD(別名称EDC):N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド

WSCD·HCl:N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩

mM:mmol/L

μM:μmol/L

nM:nmol/L

【0061】

(化合物の同定方法)

10

20

30

40

50

各実施例および参考例で得られたNMR分析は400MHzで行い、DMSO-d₆、CDCl₃を用いて測定した。また、NMRデータを示す場合は、測定した全てのピークを記載していない場合が存在する。

明細書中に「RT」または「保持時間」とあるのは、LC/MS：液体クロマトグラフィー／質量分析または高速液体クロマトグラフィー（HPLC）でのリテンションタイムを表し、以下の条件で測定した。「RT」の単位の「min」は「分」を意味する。

（測定条件1）

カラム：XBridge C18（3.5 μm i.d. 4.6 x 150 mm）

カラム温度：40℃付近の一定温度

UV検出波長：254 nm

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は液体クロマトグラフィー用アセトニトリル

グラジエント：2分間、5%溶媒[B]を維持し、18分間で5%－95%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った後、5分間、95%溶媒[B]を維持した。

流速：1.0 mL／分

注入量：10 μL

（測定条件2）

カラム：ACQUITY UPLC（登録商標）BEH C18（1.7 μm i.d. 2.1 x 100 mm）（Waters）

カラム温度：30℃付近の一定温度

流速：0.4 mL／分

UV検出波長：247 nm

注入量：3 μL

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント：5分間で15%－35%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った後、20分間、35%溶媒[B]を維持し、その後、5分間で35%－80%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った後、3分間、80%溶媒[B]を維持した。

（測定条件3）

カラム：ACQUITY UPLC（登録商標）BEH C18（1.7 μm i.d. 2.1 x 100 mm）（Waters）

流速：0.4 mL／分

UV検出波長：247 nm

移動相：[A]は0.1%ギ酸水溶液、[B]は0.05%ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント：10分間で15%－35%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った後、25分間、35%溶媒[B]を維持し、その後、5分間で35%－80%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った後、3分間、80%溶媒[B]を維持した。

（測定条件4）

カラム：Titan C18（1.9 μm i.d. 2.1 x 50 mm）

カラム温度：40℃付近の一定温度

UV検出波長：254 nm

流速：0.6 mL／分

注入量：1 μL

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は液体クロマトグラフィー用アセトニトリル

グラジエント：8分間で5%－95%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った後、0.5分間で95%溶媒[B]を維持した。

（測定条件5）

カラム：Titan C18（1.9 μm i.d. 2.1 x 50 mm）

カラム温度：40℃付近の一定温度

UV検出波長：254 nm

10

20

30

40

50

流速：0.6 mL / 分

注入量：1 μ L

移動相：[A] は 0.1 % ギ酸含有水溶液、[B] は液体クロマトグラフィー用アセトニトリル

グラジエント：3 分間で 5 % - 95 % 溶媒 [B] のリニアグラジエントを行った後、0.5 分間で 95 % 溶媒 [B] を維持した。

【0062】

粉末 X 線回折実験 (XRPD)

日本薬局方の一般試験法に記載された粉末 X 線回折測定法に従い、実施例で得られた、固体形態 (結晶及び非晶質) の粉末 X 線回折測定を行った。測定条件を以下に示す。

測定条件 1：

粉末 X 線回折装置：リガク社製 Min Flex 600

測定法：反射法

使用波長：Cu K α 線

管電流：15 mA

管電圧：40 kV

試料プレート：アルミニウム

X 線の入射角 (θ)：4 - 40°

サンプリング幅：0.02°

測定条件 2：

粉末 X 線回折装置：リガク社製 Smart Lab

測定法：反射法

使用波長：Cu K α 線 ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)

管電流：200 mA

管電圧：45 kV

試料プレート：アルミニウム

X 線の入射角：2.5°

サンプリング幅：0.02°

検出器：HyPix-3000 (2次元検出モード)

【0063】

単結晶構造解析の測定と解析方法

実施例で得られた結晶の単結晶構造解析を行った。測定条件及び解析方法を以下に示す。

(装置)

リガク社製 XtaLAB P200 MM007

(測定条件)

測定温度：25°C

温度コントローラ：リガク社製 試料吹付低温装置

使用波長：Cu K α 線 ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)

ソフト：CrysAlisPro 1.171.39.46e (Rigaku Oxford Diffraction, 2018)

(データ処理)

ソフト：CrysAlisPro 1.171.39.46e (Rigaku Oxford Diffraction, 2018)

データはローレンツ及び偏光補正、吸収補正を行った。

(結晶構造解析)

直接法プログラム ShelXT (Sheldrick, G.M., 2015) を用いて位相決定を行い、精密化は ShelXL (Sheldrick, G.M., 2015) を用いて、full-matrix 最小二乗法を実施した。非水素原子の温度因子はすべて異方性で精密化を行った。水素原子は、特に記載のない限り ShelXL のデフォルトパラメータを用いて計算により導入し、riding atom として取り扱った。また、水素原子

10

20

30

40

50

は、等方性パラメーターで精密化を行った。

以下の構造図の作図には、PLATON (Spek, 1991) / ORTEP (Johnson, 1976) を使用した (30% PROBABILITY level)。

【0064】

ラマンスペクトルの測定

実施例で得られた結晶のラマンスペクトルの測定とベースライン補正を行った測定条件を以下に示す。

測定条件 1

測定方法：顕微レーザーラマン分光法

レーザー波長：671 nm

積算回数：1回

露光時間：1秒

【0065】

示差走査熱量測定 (DSC)

実施例で得られた結晶のDSCの測定を行った。アルミニウムパンに試料を量り、簡易密封して測定した。測定条件を以下に示す。なお、示差走査熱量 (DSC) による測定は $\pm 2^{\circ}\text{C}$ の範囲内で誤差が生じる。

装置：Discovery DSC / TA Instrument

測定温度範囲： -10°C - 270°C

昇温速度： $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$

雰囲気： N_2 50 mL / 分

【0066】

示差熱-熱重量同時測定 (TG / DTA)

実施例で得られた、固体形態 (結晶) の示差熱-熱重量同時測定 (TG / DTA) を行った。実施例で得られた試料を量り、アルミニウムパンにつめ、開放系にて測定した。測定条件は以下のとおりである。

装置：日立ハイテクノロジーズ TG / DTA STA 7200 RV

測定温度範囲：室温 - 350°C

昇温速度： $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$

【実施例 1】

【0067】

式 (IX) で示される化合物の無水物結晶の合成

10

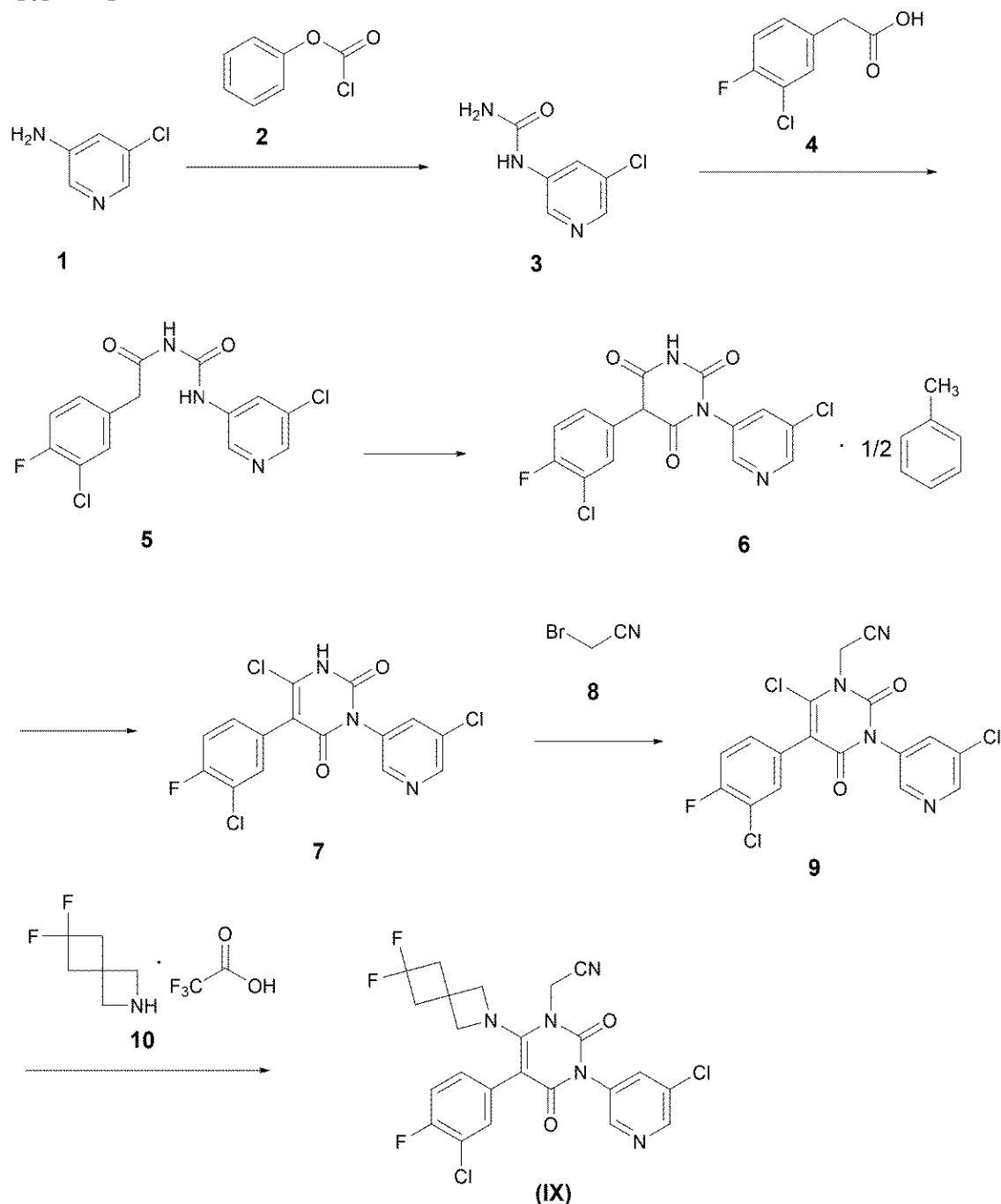
20

30

40

50

【化 3 5】



【0068】

工程 1：化合物 3 の合成

化合物 **1** (25.8 kg、200.7 mol)、アセトニトリル (155 L)、ピリジン (23.8 kg、300.9 mol) および化合物 **2** (34.5 kg、220.3 mol) を混合し、25℃で90分間攪拌した。この反応溶液を25%アンモニア水 (129.7 kg、1904.0 mol) に加えて、25℃で270分間攪拌した。固体をろ取り、50%アセトニトリル水で洗浄後、乾燥することで化合物 **3** (30.57 kg、178.2 mol、収率：90.2%) を得た。

HPLC (UV=254 nm) : RT=7.0 min、HPLC 測定条件 1

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6.17 (2H, s), 8.14–8.16 (2H, m), 8.38 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.99 (1H, s)。

【0069】

工程 2：化合物 5 の合成

化合物3 (30.6 kg、178.3 mol)、化合物4 (40.3 kg、213.7 mol)、N,N-ジメチルアセトアミド (245 L)、トリエチルアミン (21.6 kg、213.5 mol) およびプロピルホスホン酸無水物酢酸エチル溶液 (165.6 kg、267.2 mol) を混合し、50℃で420分間攪拌した。反応液を25℃に冷却し、水 (92 L) を加えて150分間攪拌した。固体をろ取し、アセトニトリルで洗浄後、乾燥することで化合物5 (56.05 kg、163.8 mol、収率：92.7%) を得た。

HPLC (UV=254 nm) : RT=15.1 min、HPLC測定条件1

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.79 (2H, s), 7.31-7.35 (1H, m), 7.38 (1H, q, J=8.7 Hz), 7.56 (1H, dd, J=7.3, 2.0 Hz), 8.23 (1H, t, J=2.2 Hz), 8.33 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.64 (1H, d, J=2.1 Hz), 10.6 (1H, s), 11.1 (1H, s) .

【0070】

工程3：化合物6の合成

化合物5 (56.1 kg、164.0 mol)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (39.8 kg、245.5 mol)、テトラヒドロフラン (561 L) 及び1,8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] -7-ウンデセン (32.4 kg、212.8 mol) を混合し、25℃で60分間攪拌した。この反応溶液に7%塩酸 (512.4 kg) を加え、有機層と水層に分離した。得られた水層にトルエン (56 L)、テトラヒドロフラン (561 L) を加えて抽出した。有機層を合わせて56.2 kgになるまで減圧濃縮し、トルエン (729 L) および化合物6の種晶 (0.54 kg、1.3 mol) を加えて25℃で1日間攪拌した。スラリーを5℃に冷却し、固体をろ取し、冷却したテトラヒドロフラン (67 L) とトルエン (269 L) の混合溶液で洗浄した。乾燥することで化合物6 (57.22 kg、138.1 mol、収率：85.2%) を得た。

HPLC (UV=254 nm) : RT=9.9 min、HPLC測定条件1

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.28 (1.5 H, s), 7.12-7.18 (1.5 H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.31 (1H, br), 7.50 (1H, br), 7.69 (1H, d, J=7.0 Hz), 8.01 (1H, t, J=2.1 Hz), 8.50 (1H, br), 8.64 (1H, br), 11.1 (1H, s) .

得られた固体のNMR測定の結果、トルエン0.5分子相当が含まれており、通常操作範囲の減圧乾燥下では、トルエンは除去されなかった。化合物6がトルエン和物であることを確認した。

【0071】

工程4：化合物7の合成

化合物6 (23.6 kg、57.0 mol)、ジクロロリン酸フェニル (48.1 kg、228.2 mol) およびスルホラン (104.7 L) を混合し、115℃で540分間攪拌した。反応溶液を25℃に冷却し、酢酸カリウム (67.0 kg、684.5 mol)、水 (203.0 L) およびスルホラン (146.7 L) の溶液に50℃に加え、得られたスラリーに対してスルホラン (20.6 L) と水 (105.0 L) を加えた。スラリーを25℃に冷却し、固体をろ取し、76%2-プロパノール水溶液で洗浄した。ろ取した固体をN,N-ジメチルアセトアミド (139.8 L) に溶解させ、50℃で7%塩酸 (21.6 kg) および44%2-プロパノール水溶液 (189.0 kg) を加えた。スラリーを25℃に冷却し、固体をろ取し、65%N,N-ジメチルアセトアミド水溶液および2-プロパノールで洗浄後、乾燥することで化合物7 (16.9 kg、43.6 mol、収率：76.5%) を得た。

HPLC (UV=247 nm) : RT=12.6 min、HPLC測定条件2

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.35-7.39 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.55 (1H, m), 8.07 (1H, t, J=4.0 Hz), 8.55 (1H, d, J=4.0 Hz), 8.71 (1H, d, J=4.0 Hz), 12.96 (

10

20

30

40

50

1 H, br) .

【0072】

工程5：化合物9の合成

化合物7 (16.5 kg、42.7 mol)、N, N-ジメチルアセトアミド (115.5 L)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (8.3 kg、64.0 mol) および化合物8 (6.1 kg、51.2 mol) を混合し、63℃で3時間攪拌した。反応液を25℃に冷却し、アセトン (82.5 L) を加えたのち、5%塩酸 (55.2 L) を30分かけて滴下した。得られたスラリーに水 (49.5 L) を加え、固体をろ取し、50%アセトン水で洗浄した。得られた固体に酢酸エチル (181.5 L) を加えて溶解させ、104.0 kgまで濃縮した。濃縮液に酢酸エチル (82.5 L) を加えて、82.5 kgまで再度濃縮した。得られたスラリーを55℃に加熱して溶解させ、35℃まで冷却した。得られたスラリーを1時間攪拌した後、ヘプタン (247.5 L) を加えた。25℃まで冷却し、固体をろ取し、酢酸エチル、ヘプタンの混合液で洗浄後、乾燥することで化合物9 (14.98 kg、35.2 mol、収率：82.4%) を得た。

HPLC (UV=247 nm) : RT=17.2 min、HPLC測定条件1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.13 (2H, s), 7.23–7.24 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.67 (1H, t, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.67 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$) .

【0073】

工程6：式 (IX) で示される化合物の無水物結晶の合成

化合物9 (14.0 kg、32.9 mol)、N, N-ジメチルアセトアミド (77 L)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (10.6 kg、82.2 mol) および化合物10 (9.3 kg、37.8 mol) を混合し、50℃で2時間攪拌した。反応溶液を25℃に冷却し、精製水 (28 L) を加えた。得られたスラリーに精製水 (42 L) と合成塩酸 (1.4 kg、13.2 mol)、2-プロパノール (14 L) の混合溶液を加え、固体をろ取し、50%2-プロパノール水と2-プロパノールで洗浄後、乾燥することで式 (IX) で示される化合物の未乾結晶を得た。

得られた未乾結晶にアセトン (112 L) を加え、25℃で溶解した。得られた溶解液を活性炭処理し、活性炭をアセトン (28 L) で洗浄後、処理液に精製水 (57 L) を加えた。得られたスラリーに精製水 (84 L) を加え、固体をろ取し、50%2-プロパノール水で洗浄後、乾燥することで式 (IX) で示される化合物の無水物結晶 (15.7 kg、30.0 mol、収率：91.3%) を得た。

HPLC (UV=247 nm) : RT=26.8 min、HPLC測定条件3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.75 (4H, t, $J=12.0\text{ Hz}$), 4.02 (4H, s), 4.74 (2H, s), 7.16–7.18 (2H, m), 7.32–7.35 (1H, m), 7.65 (1H, t, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.43 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.61 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$) .

【0074】

(式 (IX) で示される化合物の無水物結晶の粉碎)

式 (IX) で示される化合物の無水物結晶について、1000 μM メッシュで篩過した後、以下条件で粉碎を行った。

装置：A-ジェットミル (株式会社セイシン企業)

供給方法：フィーダー

供給速度：20 g/時間

粉碎圧：0.30 MPa

供給圧：0.40 MPa

【0075】

(式 (IX) で示される化合物の無水物結晶の粉末X線回折実験)

粉碎後の式 (IX) で示される化合物の無水物結晶について、上記記載の測定条件2で粉末X線回折実験を行った。当該粉末X線回折パターンを図3に、粉末X線回折パターン

10

20

30

40

50

のピークリストを図4に示す。以下、粉末X線回折パターンのピークリストの表中、Positionは 2θ (°)、Intensityは強度を示す。

粉末X線回折パターンにおいて、回折角度(2θ): $6.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $30.6^\circ \pm 0.2^\circ$ にピークが認められた。

式(IX)で示される化合物の無水物結晶は、粉末X線回折パターンにおいて、回折角度(2θ): $6.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $20.3^\circ \pm 0.2^\circ$ に特徴的なピークを示した。

【0076】

(式(IX)で示される化合物の無水物結晶の単結晶構造解析)

<単結晶の調製方法>

式(IX)で示される化合物の結晶1mgに、400 μ Lのメタノールを添加し、50℃に加熱して溶解させた。当該溶液を、1.5 mLのHPLCバイアルに分注して、HPLCバイアルの蓋をし、蓋にシリンジ針を刺して、室温にて静置した。溶媒蒸発法により単結晶を調製した。

<単結晶構造解析>

上記記載の方法で、単結晶回折実験及び解析を行った。なお、Cl1とCl7C、H5CAとH6CAはディスオーダーの関係にあるため、Cl1:Cl7C=0.75:0.25、H5CA:H6CA=0.25:0.75の占有率で解析した。

【0077】

当該単結晶構造解析の結果を以下に示す。R1($I > 2.00s(I)$)は0.0555であり、最終の差フーリエから電子密度の欠如も誤置もないことを確認した。

【0078】

結晶学的データを表1に示す。

【表1】

空間群	P b c a
a (Å)	14.6653 (7)
b (Å)	11.8338 (5)
c (Å)	27.1024 (10)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å ³)	4703.5 (3)
Z	8
密度(計算値) (g/cm ³)	1.475
測定温度(K)	298

ここで、Vは単位格子体積、Zは単位格子中の分子数を意味する。

【0079】

非水素原子の原子分率座標x、y、z ($\text{\AA} \times 10^4$)及び等価等方性温度因子U(eq) (Equivalent Isotropic Displacement Parameters, $\text{\AA}^2 \times 10^3$)を表2に示す。ここで、U(eq)は、直行化 U_{ij} テンソルの軌跡の3分の1として定義する。

なお、表2における非水素原子の番号は、それぞれ図5に記載された番号に対応している。

10

20

30

40

50

【表 2】

Atom	x	y	z	U(eq)
Cl0A	1162.1(10)	9350.8(10)	9005.2(4)	134.2(5)
Cl1	754.6(13)	6240.2(15)	5416.9(8)	158.6(8)
O0AA	4165.4(12)	8688.3(14)	7965.5(7)	62.4(5)
N4AA	3011.5(14)	8849.3(16)	7408.6(8)	55.0(5)
N1AA	4332.8(13)	7814.7(16)	7227.4(8)	53.0(5)
N2AA	4551.4(15)	6837.4(17)	6491.3(8)	59.9(5)
O1AA	1886.9(15)	9038(2)	6844.4(8)	97.5(8)
N0AA	2003.5(18)	11399.8(18)	7952.6(10)	76.3(7)
C1AA	2516.9(17)	9553.6(18)	7746.5(9)	52.9(6)
C2AA	3850.1(17)	8463.9(19)	7561.7(10)	53.1(6)
C3AA	3996.7(17)	7532.2(19)	6757.1(9)	54.5(6)
F4AA	6218(2)	3242(2)	5837.2(11)	158.4(11)
C5AA	4960(2)	5752(2)	6663.9(10)	62.6(7)
C6AA	3179.9(18)	7974(2)	6609.7(9)	61.2(7)
C7AA	4998.9(18)	5350(2)	6131.3(10)	61.4(7)
C8AA	2142.6(19)	9118(2)	8169.5(10)	63.0(7)
F9AA	1731(3)	7503(2)	4713.3(10)	186.6(16)
C0BA	2430(2)	10692(2)	7651.1(11)	66.1(7)
C1BA	2644(2)	8653(2)	6937.4(10)	65.7(7)
C2BA	5281.1(18)	7639(2)	7371.6(12)	69.6(8)
C3BA	2787(2)	7819(2)	6105(1)	70.5(8)
C4BA	1677(2)	9846(2)	8473.2(11)	70.1(7)
C5BA	1632(2)	10977(2)	8357.7(12)	73.9(8)
F6BA	5565(3)	3960(3)	5212.6(9)	180.9(14)
C7BA	5403(2)	6691(3)	7713.5(13)	79.8(9)
N3AA	5508(2)	5941(3)	7971.4(13)	114.7(12)
C8BA	4770(2)	4133(3)	5977.5(13)	83.8(9)
C9BA	2054(3)	7103(3)	6022.4(13)	89(1)
C0CA	4369(3)	6326(3)	6001.4(11)	89.6(11)
C1CA	5647(3)	4080(3)	5706.8(12)	92.1(11)
C2CA	5924(2)	5216(3)	5873.1(14)	94.9(11)
C3CA	3122(3)	8436(3)	5721.9(12)	94.8(11)
C4CA	2070(4)	7603(4)	5176.6(16)	120.8(18)
C5CA	1702(3)	7000(4)	5550.8(18)	113.8(15)
C6CA	2768(4)	8325(4)	5246.0(14)	121.0(17)
Cl7C	2963(4)	9116(5)	4816.4(15)	140.4(18)

【0 0 8 0】

次に、水素原子の原子座標 x 、 y 、 z ($\text{\AA} \times 10^4$) 及び等方性温度因子 U (eq) ($\text{Isotropic Displacement Parameters}$ 、 $\text{\AA}^2 \times 10^3$) を表 3 に示す。

10

20

30

40

50

【表 3】

Atom	x	y	z	U(eq)
H5AA	4557.64	5307.5	6871.27	75
H5AB	5554.99	5838.46	6816.05	75
H8AA	2201.83	8356.07	8247.86	76
H0BA	2680.93	10977.51	7361.78	79
H2BA	5508.61	8323.16	7525.87	84
H2BB	5642.53	7502.71	7077.87	84
H5BA	1329.65	11462.88	8572.27	89
H8BA	4731.05	3609.27	6252.06	101
H8BB	4237.54	4073.65	5766.58	101
H9BA	1801.24	6695.23	6281.91	107
H0CA	4582.75	6779.79	5726.84	108
H0CB	3738.83	6101.51	5953.94	108
H2CA	6021.1	5746.94	5605.7	114
H2CB	6439.24	5211.91	6097.8	114
H3CA	3596.24	8942.43	5778.24	114
H5CA	1213.16	6517.45	5491.34	137
H6CA	3008.16	8737.79	4984.33	145

10

20

【0081】

当該結晶構造の非対称単位中の構造を図5に示す。

なお、図5に記載された非水素原子のラベル番号は、表2における非水素原子の番号に対応している。

【0082】

当該結晶構造は、非対称単位中に、式(IX)で示される化合物1分子のみが存在していたため、式(IX)で示される化合物の無水物結晶であると同定した。

30

【0083】

当該結晶構造から、Mercury (The Cambridge Crystallographic Data Centre, Ver. 4.0.0)を用いて計算を行った粉末X線回折パターン($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)は、上記の粉末X線回折パターン(図3)と概ね一致していることを確認した。

【0084】

(式(IX)で示される化合物の無水物結晶の示差走査熱量測定)

粉碎後の式(IX)で示される化合物の無水物結晶を、アルミニウムパンに約2mg量り、上記記載の方法で測定を行った。その結果を図6に示す。オンセット温度が約261.3℃の吸熱ピークを示した。

40

【0085】

(式(IX)で示される化合物の無水物結晶の示差熱-熱重量同時測定)

粉碎後の式(IX)で示される化合物の無水物結晶を、上記記載の方法で測定を行った。その結果を図7に示す。オンセット温度が約265.6℃の吸熱ピークを示した。また、重量減少は確認されなかった。

【0086】

(式(IX)で示される化合物の無水物結晶のラマンスペクトル測定)

粉碎後の式(IX)で示される化合物の無水物結晶を、上記記載の測定条件1でラマンスペクトル測定を行った。その結果を図8に示す。また、主なラマンピークを以下に示す。

50

【表 4】

ラマンピーク (cm-1)	ラマンピーク (cm-1)	ラマンピーク (cm-1)	ラマンピーク (cm-1)
415.2	729.1	1100.1	1400.8
439.0	742.7	1109.7	1431.4
466.2	768.7	1133.3	1468.0
502.7	801.4	1145.0	1502.3
526.2	827.2	1162.0	1572.4
543.7	864.0	1194.9	1595.2
565.8	892.9	1213.9	1641.0
582.1	902.9	1227.6	1714.8
589.1	922.7	1241.2	2249.0
615.7	945.9	1275.8	2952.9
654.9	1024.5	1287.2	3065.4
681.2	1041.9	1307.0	
696.1	1059.2	1332.9	

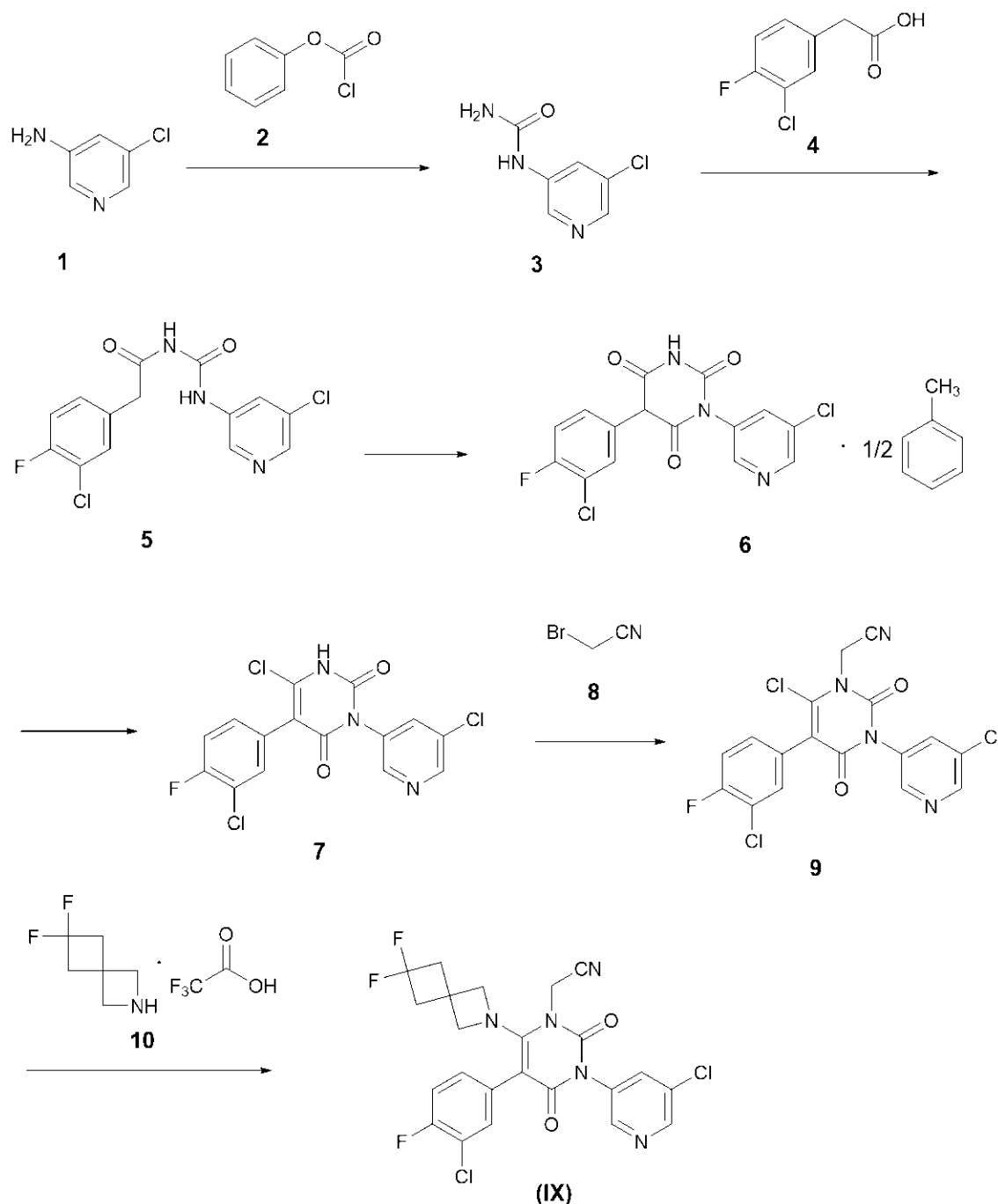
式 (IX) で示される化合物の無水物結晶は、ラマンスペクトルにおいて、 $415.2\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $502.7\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1431.4\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1714.8\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、及び $3065.4\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ に特徴的なピークを示した。

【0087】

【実施例 1A】

式 (IX) で示される化合物の無水物結晶の合成

【化 3 6】



工程 1：化合物 3 の合成

化合物 1 (25.00 g、194.5 mmol)、アセトニトリル (150.0 mL)、ピリジン (23.07 g、291.7 mmol) および化合物 2 (31.97 g、204.2 mmol) を混合し、25℃で80分攪拌した。この反応液を28%アンモニア水 (112.36 g、1847.4 mmol) に加えて、25℃で5時間攪拌した。20分かけて5℃まで冷却し、固体をろ取し、50%アセトニトリル水で洗浄後、乾燥することで化合物 3 (32.7 g、190.6 mmol、収率：98.0%) を得た。

【0088】

工程 2：化合物 5 の合成

化合物 3 (20.00 g、116.6 mmol)、化合物 4 (24.18 g、128.2 mmol)、N,N-ジメチルアセトアミド (160.0 mL)、トリエチルアミン (14.16 g、139.9 mmol) および50%プロピルホスホン酸無水物酢酸エチル溶液 (104.59 g、164.4 mmol) を混合し、50℃で24時間攪拌した。反

応液を1時間かけて10℃に冷却し、水(60.0 mL)を加えて1時間攪拌した。固体をろ取り、アセトニトリルで洗浄後、乾燥することで化合物5(36.60 g, 107.0 mmol, 収率: 91.8%)を得た。

【0089】

工程3: 化合物6の合成

化合物5(30.0 g, 87.7 mmol)、N, N'-カルボジイミダゾール(21.3 g, 131.5 mmol)、テトラヒドロフラン(300.0 mL)および1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン(17.4 g, 114.0 mmol)を混合し、25℃で1時間攪拌した。この反応溶液に、テトラヒドロフラン(255.0 mL)、トルエン(37.5 mL)および11%塩酸(164.8 g, 526.1 mmol)を加え抽出した。得られた有機層に水(150.0 mL)を加えさらに抽出した。得られた有機層にスルホラン(90.0 mL)を加え208.3 gになるまで減圧濃縮した。濃縮液にトルエン(210.0 mL)を加え206.9 gになるまでさらに減圧濃縮した。濃縮液にトルエン(180 mL)を加え207.6 gになるまでさらに減圧濃縮した。トルエン(3.0 mL)および化合物6の種晶A(29.64 mg)を加えて20~30℃で19時間攪拌した。トルエン(450.0 mL)を加え、スラリーを5℃に冷却し、結晶をろ取り、トルエンで洗浄後、乾燥することで化合物6(33.2 g, 80.2 mmol, 収率: 91.4%)を得た。

得られた固体のNMR測定の結果、トルエン0.5分子相当が含まれており、通常操作範囲の減圧乾燥下では、トルエンは除去されなかった。化合物6がトルエン和物であることを確認した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.30 (1.5 H, s), 7.09–7.27 (2.5 H, m), 7.35 (1 H, br), 7.53 (1 H, br), 7.72 (1 H, d, $J=7.0$ Hz), 8.00 (1 H, t, $J=2.1$ Hz), 8.50 (1 H, br), 8.65 (1 H, br), 11.1 (1 H, s)。

【0090】

工程4: 化合物7の合成法

化合物6(55.00 kg, 132.8 mol)、ジクロロリン酸フェニル(112.0 kg, 530.9 mol)およびスルホラン(308.2 kg)を混合し、115℃で9時間攪拌した。反応溶液を50℃に冷却し、スルホラン(123.3 kg)を追加した上で、酢酸カリウム(156.4 kg, 1593 mol)、水(469 L)およびスルホラン(369.8 kg)の溶液に50℃で加え、得られたスラリーに対して水(244 L)を加えた。スラリーを10℃に冷却し、固体をろ取り、76% 2-プロパノール水溶液で洗浄した。ろ取した固体をN, N-ジメチルアセトアミド(459.5 kg)に溶解させ、50℃で8%塩酸(51 kg)および44% 2-プロパノール水溶液(436 kg)を加えた。得られたスラリーを5℃に冷却し、固体をろ取り76% 2-プロパノール水溶液および2-プロパノールで洗浄後、乾燥することで化合物7(42.65 kg, 110.3 mol, 収率: 83.1%)を得た。

【0091】

工程5: 化合物9の合成法

化合物7(42.05 kg, 108.8 mol)、N, N-ジメチルアセトアミド(276.8 kg)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(21.1 kg, 163 mol)および化合物8(15.66 kg, 130.6 mol)を混合し、60℃で5時間攪拌した。反応液を25℃に冷却し、アセトン(165.7 kg)を加えたのち、5%塩酸(143 kg)を約30分かけて滴下し25℃で攪拌した。得られたスラリーに水(126 L)を加え、固体をろ取り、44%アセトン水および2-プロパノールで洗浄した。得られた固体に酢酸エチル(151.7 kg)を加えて約50℃で溶解させ、ヘプタン(57.5 kg)および化合物9の種晶(21.0 g、実施例1により合成)を加え、45℃で攪拌した。ヘプタン(402.7 kg)を加え0℃まで冷却し、固体をろ取り、酢酸エチル、ヘプタンの混合液で洗浄後、乾燥することで化合物9(41.69 kg, 97.95 m

ol, 収率: 90.0%)を得た。

【0092】

(別法) シアノメチル p-トルエンスルホネートを用いた合成法

化合物7 (4.00 g, 10.35 mmol)、N, N-ジメチルアセトアミド (28.0 mL)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.68 g, 12.9 mmol) およびシアノメチル p-トルエンスルホネート (3.06 g, 14.5 mmol) を混合し、60℃で6時間攪拌した。反応液を25℃に冷却し、アセトン (20.0 mL) を加えたのち、2 mol/L 塩酸 (9.30 mL, 18.6 mmol) および水 (6.0 mL) を約30分かけて滴下し25℃で攪拌した。得られたスラリーに水 (6.0 mL) を加え、固体をろ取し、44%アセトン水および2-プロパノールで洗浄した。得られた固体に酢酸イソプロピル (24.0 mL) を加えて約50℃で溶解させ、ヘプタン (24.0 mL) を加え、35℃で攪拌した。ヘプタン (56.0 mL) を加え、固体をろ取し、酢酸イソプロピル、ヘプタンの混合液で洗浄後、乾燥することで化合物9 (3.32 g, 7.80 mmol, 収率: 75.4%)を得た。

【0093】

工程6: 式 (IX) で示される化合物の無水物結晶の合成

化合物9 (20.00 g, 47.0 mmol)、N, N-ジメチルアセトアミド (100.0 mL)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (15.18 g, 117.5 mmol) および化合物10 (12.20 g, 49.3 mmol) を混合し、60℃で4時間攪拌した。反応溶液を30分かけて25℃に冷却し、精製水 (40.0 mL) を加えた。得られたスラリーに精製水 (60.0 mL) と合成塩酸 (1.96 g, 18.8 mmol)、2-プロパノール (20.0 mL) の混合溶液を加え、固体をろ取し、50% 2-プロパノール水と2-プロパノールで洗浄後、乾燥することで式 (IX) で示される化合物の未乾結晶を得た。

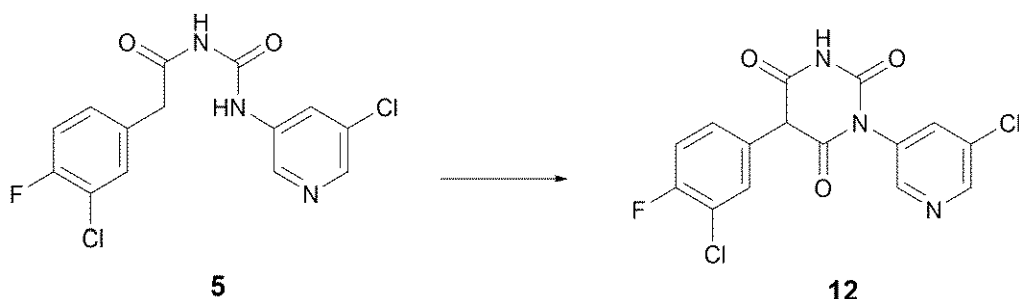
得られた未乾結晶にアセトン (160.0 mL) を加え、25℃で溶解した。得られた溶解液を活性炭処理し、活性炭をアセトン (40.0 mL) で洗浄後、処理液に精製水 (200.0 mL) を加え、固体をろ取し、50% 2-プロパノール水で洗浄後、乾燥することで式 (IX) で示される化合物の無水物結晶 (22.90 g, 43.8 mmol, 収率: 93.3%)を得た。

【実施例2】

【0094】

化合物12の合成

【化37】



【0095】

工程1: 化合物12の合成

化合物5 (38.6 kg, 112.8 mol)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (27.4 kg, 169.0 mol)、テトラヒドロフラン (375 L) 及びDBU (22.3 kg, 146.5 mol) を混合し、25℃で60分間攪拌した。この反応溶液に7%塩酸 (352.5 kg) を加え、有機層と水層に分離した。得られた水層にトルエン (39 L)、テトラヒドロフラン (386 L) を加えて抽出した。有機層を合わせて178.5 kgになるまで減圧濃縮し、トルエン (579 L) を加えてスラリーを5℃に冷却し

、固体をろ取し、冷却したテトラヒドロフラン（４６Ｌ）とトルエン（１８６Ｌ）の混合溶液で洗浄した。乾燥することで化合物１２（３７．１２ｋｇ、１００．８ｍｏｌ、収率：８９．４％）を得た。

HPLC（UV＝２５４nm）：RT＝９．９min、HPLC測定条件１

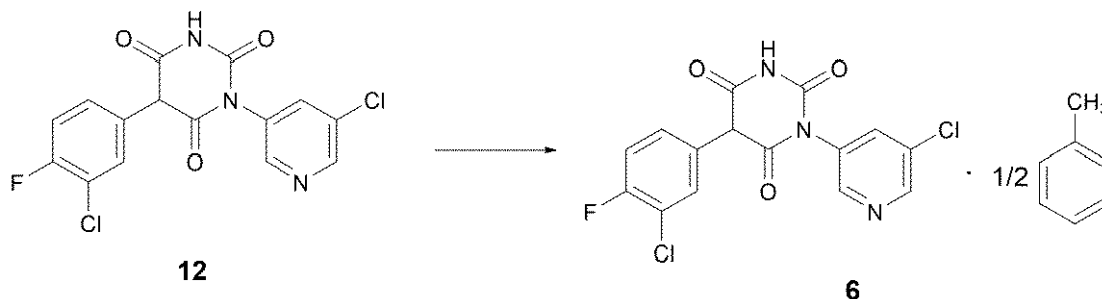
$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ） δ ：７．１０（１H，t， $J=9.2\text{Hz}$ ），７．９０－７．９２（２H，m），８．０９（２H，d， $J=7.3\text{Hz}$ ），８．３７（１H，s），８．５５（１H，s），９．９０（１H，s）。

【実施例３】

【００９６】

化合物６の種晶の合成

【化３８】



【００９７】

工程１：化合物６の種晶の合成

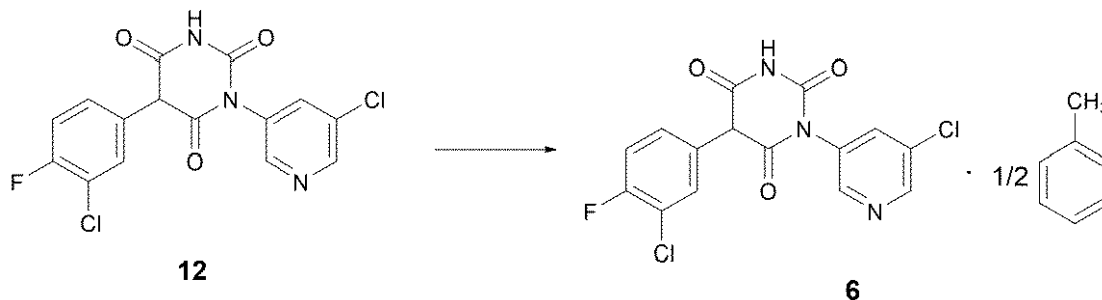
化合物１２（１．０ｋｇ、２．７２ｍｏｌ）、トルエン（９．０Ｌ）及びアセトニトリル（１．５Ｌ）を混合し、２５℃で１７時間攪拌した。固体をろ取し、トルエン（５．０Ｌ）で洗浄した。乾燥することで化合物６の種晶（０．９８ｋｇ、２．３７ｍｏｌ、収率：８７．１％）を得た。

HPLC（UV＝２５４nm）：RT＝９．９min、HPLC測定条件１

【実施例３Ａ】

化合物６の種晶Ａの合成

【化３９】



工程１：化合物６の種晶Ａの合成

化合物１２（２５．０ｇ、２．６７．９mmol）、スルホラン（５０mL）、水（２．５mL）及びトルエン（４５０．０mL）を混合し、２５℃で２時間攪拌した。固体をろ取し、トルエン（１５０．０mL）で洗浄した。乾燥することで化合物６の種晶Ａ（２４．５ｇ、５９．２mmol、収率：８７．１％）を得た。

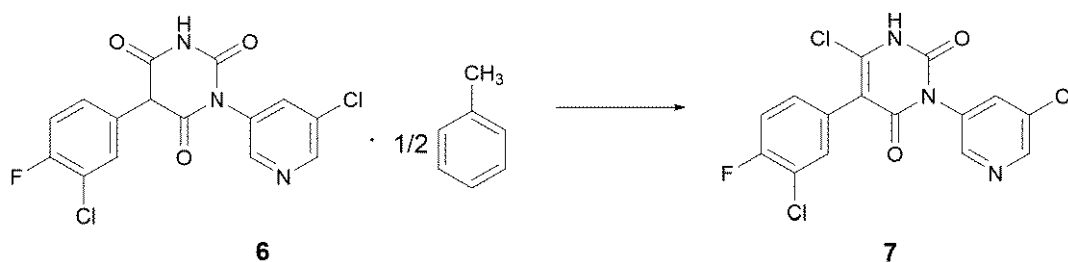
$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ） δ ：２．３０（１．５H，s），７．０９－７．２７（２．５H，m），７．３５（１H，br），７．５３（１H，br），７．７２（１H，d， $J=7.0\text{Hz}$ ），８．００（１H，t， $J=2.1\text{Hz}$ ），８．４７（１H，br），８．６３（１H，br），１１．２（１H，s）。

【実施例４】

【００９８】

化合物 7 の合成（別法）

【化 4 0】



10

化合物 6（4.49 g、10.9 mmol）、オキシ塩化リン（7.50 g、48.9 mmol）、水（0.88 g、48.89 mmol）およびスルホラン（16 mL）を混合し、145℃で40分間加熱した。反応溶液をスルホラン（4 mL）で希釈後、19%水酸化カリウム水溶液（64 g）に加え、得られた溶液に対して1-ブタノール（20 mL）を加えた。水層を分離後、N,N-ジメチルアセトアミド（40 mL）を加え、50℃で16%塩酸（3.7 g）および水（20 mL）を加えた。スラリーを25℃に冷却し、固体をろ取し、80%2-プロパノール水および2-プロパノールで洗浄後、乾燥することで化合物 7（3.70 g、収率：88%）を得た。

HPLC（UV=247 nm）：RT=12.6 min、HPLC 測定条件 2

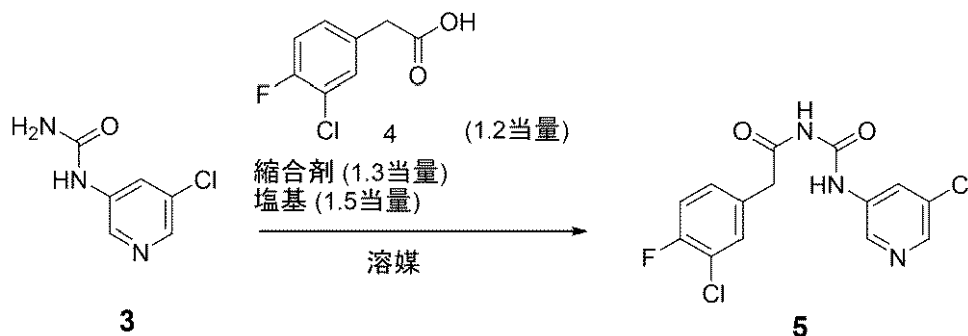
【実施例 5】

20

【0099】

T3P（登録商標）以外の縮合剤を用いた化合物 3 から化合物 5 の合成

【化 4 1】



30

【表 5】

縮合剤	塩基	溶媒	反応温度	反応時間	変換率
WSCD-HCl	なし	DMA (20V)	80℃	5時間	30.5%
HATU	Et ₃ N	DMA (10V)	40℃	1時間	32.4%
PyBOP（登録商標）	Et ₃ N	DMA (10V)	40℃	1時間	41.5%

（上記表中の、「V」は原料に対する溶媒量を表す単位であり、原料 1 g に対して 1 mL の溶媒を使用する場合を 1 V と表記する。原料 1 g に対して 10 mL の溶媒を使用する場合は、10 V と表記する。）

40

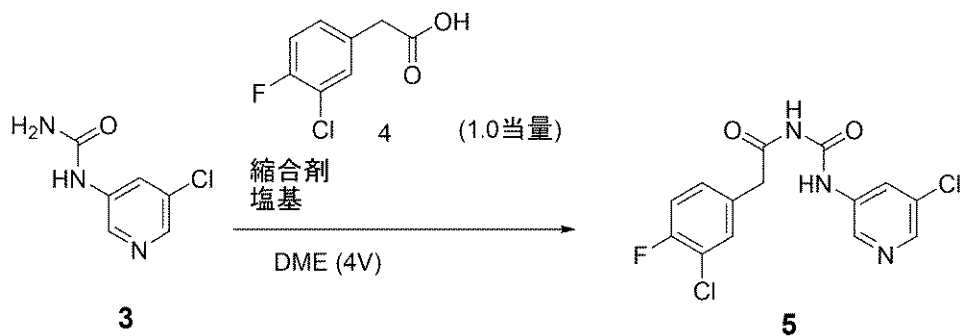
上記実施例 1 工程 2 と同様にして、上記反応を表 5 の条件で実施した。各反応溶液を攪拌しながらサンプリングし、HPLC（測定条件 4）で反応の進行状況を測定した。表 5 における「変換率」は、以下の式で算出した。

変換率（%）= {HPLC チャートにおける化合物 5 のピーク面積 / （HPLC チャートにおける化合物 5 のピーク面積 + HPLC チャートにおける化合物 3 のピーク面積）} × 100

【0100】

50

【化 4 2】



10

(上記反応式中、Vは表5と同意義である。)

【表 6】

縮合剤 (当量数)	塩基 (当量数)	反応温度	反応時間	変換率
MsCl (1.1)	Et ₃ N (2.2)	室温から60℃	2時間	18%
ClPO(OPh) ₂ (1.5)	Et ₃ N (2.0)	60℃	11時間	73%

縮合剤として、MsClおよびClPO(OPh)₂を用いた反応を実施した。

MsClを用いた実験は以下の方法で実施した。

化合物3 (50.21mg、0.29mmol)、1,2-ジメトキシエタン (200μL)、トリエチルアミン (45μL、0.32mmol) およびメタンサルホニルクロリド (25μL、0.32mmol) を混合した後、化合物4 (54.35mg、0.29mmol) を加えた。60℃でトリエチルアミン (45μL、0.32mmol) を追加して、2時間撹拌した。反応溶液を撹拌しながらサンプリングし、HPLC (測定条件5) で反応の進行状況を測定した。

ClPO(OPh)₂を用いた実験は以下の方法で実施した。

化合物3 (50.02mg、0.29mmol)、化合物4 (54.21mg、0.29mmol)、1,2-ジメトキシエタン (200μL)、トリエチルアミン (81μL、0.58mmol) およびクロロリン酸ジフェニル (90μL、0.44mmol) を混合し、60℃で11時間撹拌した。反応溶液を撹拌しながらサンプリングし、HPLC (測定条件5) で反応の進行状況を測定した。

表6における「変換率」は、以下の式で算出した。

変換率 (%) = {HPLCチャートにおける化合物5のピーク面積 / (HPLCチャートにおける化合物5のピーク面積 + HPLCチャートにおける化合物3のピーク面積)} × 100

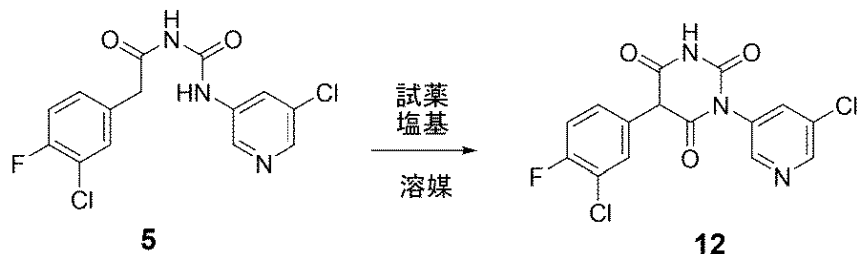
上記のように、WSCD・HCl、HATU、PyBOP (登録商標)、MsClおよびClP(O)(OPh)₂を縮合剤として用いた場合でも化合物5が生成することを確認した。

【実施例 6】

【0101】

DBU以外の塩基を用いた化合物5から化合物12の合成

【化 4 3】



50

【表 7】

試薬 (当量数)	塩基 (当量数)	溶媒	反応温度	反応時間	化合物12のピーク 面積比率
CDI (1.2+1.2)	LDA (3.2+3.2)	THF(10V) DMI (10V)	0℃から室温	20時間	12.1%
CDI (1.3+1.3)	t-BuOK (3.5+1.0)	DMI (10V)	0から60℃	7時間	48.5%

(上記表中、Vは表5と同意義である。)

上記実施例1工程3と同様にして、上記反応を表7の条件で実施した。各反応溶液を攪拌しながらサンプリングし、HPLC(測定条件4)で反応の進行状況を測定した。表7における「化合物12のピーク面積比率」は、以下の式で算出した。

化合物12のピーク面積比率(%) = (HPLCチャートにおける化合物5のピーク面積 / HPLCチャートにおける全てのピークのピーク面積の総和) × 100

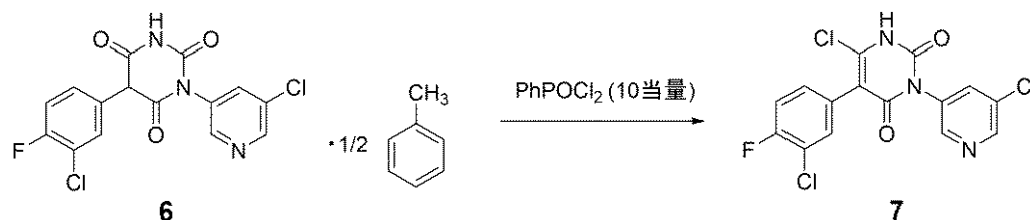
上記のように、LDAおよびt-BuOKを塩基として用いた場合でも化合物12が生成することを確認した。

【実施例7】

【0102】

PhPOCl₂を塩素化剤として用いた化合物6から化合物7の合成

【化44】



【表 8】

溶媒	反応温度	反応時間	化合物7のピーク 面積比率
なし	130℃	1時間	81.31%

上記実施例1工程4と同様にして、上記反応を表8の条件で実施した。各反応溶液を攪拌しながらサンプリングし、HPLC(測定条件5)で反応の進行状況を測定した。表8における「化合物7のピーク面積比率」は、以下の式で算出した。

化合物7のピーク面積比率(%) = (HPLCチャートにおける化合物7のピーク面積 / HPLCチャートにおけるトルエンのピークを除く全てのピークのピーク面積の総和) × 100

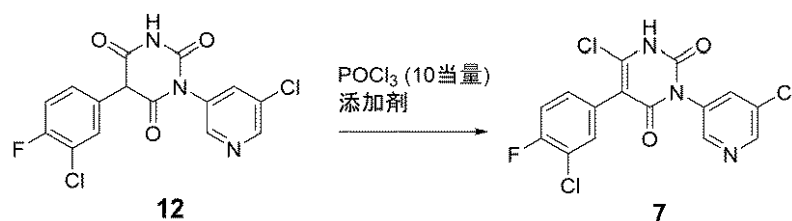
上記のように、PhPOCl₂を塩素化剤として用いた場合でも化合物7が生成することを確認した。

【実施例8】

【0103】

種々の添加剤、溶媒を用いた化合物12から化合物7の合成

【化45】



【表 9】

添加剤	溶媒	反応温度	反応時間	化合物7のピーク面積比率
なし	なし	90℃	5時間	32.32%
H ₂ O (2当量)	なし	90℃	6時間	86.70%
n-BuOH (0.3V)	なし	90℃	5時間	20.33%
DMF (2V), H ₂ O (2当量)	なし	90℃	1時間	10.73%

10

(上記表中、Vは表5と同意義である。)

上記実施例1工程4と同様にして、上記反応を表9の条件で実施した。各反応溶液を攪拌しながらサンプリングし、HPLC(測定条件5)で反応の進行状況を測定した。表9における「化合物7のピーク面積比率」は、以下の式で算出した。

化合物7のピーク面積比率(%) = (HPLCチャートにおける化合物7のピーク面積 / (HPLCチャートにおけるトルエンのピークを除く全てのピークのピーク面積の総和)) × 100

上記のように、溶媒の非存在下、H₂O、n-BuOH、および(DMFおよびH₂O)を添加剤として用いた場合でも化合物7が生成することを確認した。

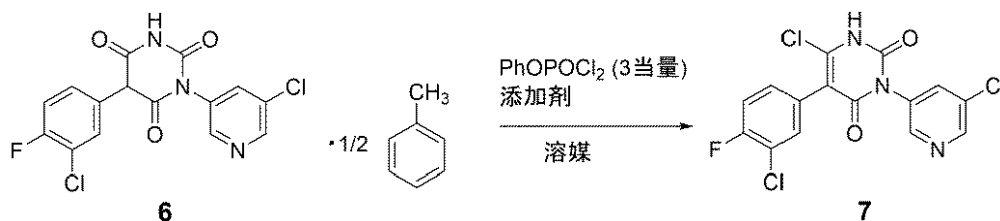
20

【実施例9】

【0104】

アニソールを溶媒とし、種々の添加剤存在下または非存在下で行う化合物6から化合物7の合成

【化46】



30

【表 10】

添加剤 (当量数)	溶媒	反応温度	反応時間	化合物7のピーク面積比率
なし	アニソール (2.5V)	130℃	1.5時間	75.41%
97% スルホラン (0.6V)	アニソール (1.9V)	130℃	2時間	83.29%
H ₂ O (0.5)	アニソール (2.5V)	130℃	4時間	81.57%
n-Bu ₄ NCl (0.5)	アニソール (2.5V)	130℃	2時間	68.08%

40

(上記表中、Vは表5と同意義である。)

上記実施例1工程4と同様にして、上記反応を表10の条件で実施した。各反応溶液を攪拌しながらサンプリングし、HPLC(測定条件5)で反応の進行状況を測定した。表10における「化合物7のピーク面積比率」は、以下の式で算出した。

化合物7のピーク面積比率(%) = (HPLCチャートにおける化合物7のピーク面積 / (HPLCチャートにおけるトルエンのピークを除く全てのピークのピーク面積の総和)) × 100

上記のように、添加剤非存在下、溶媒としてアニソールを用いた場合でも化合物7が生成することを確認した。また、アニソール溶媒中、97%スルホラン、H₂Oおよびn-Bu₄NClを添加剤として用いた場合でも化合物7が生成することを確認した。

50

【実施例 10】

【0105】

実施例 1 記載の製造方法により得られた化合物 6 について、上記記載の測定条件 1 で粉末 X 線回折実験を行った。当該粉末 X 線回折パターンを図 1 に、粉末 X 線回折パターンのピークリストを図 2 に示す。以下、粉末 X 線回折パターンのピークリストの表中、高さは強度を示す。

粉末 X 線回折パターンにおいて、回折角度 (2θ) : $9.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.2 \pm 0.2^\circ$ および $29.2 \pm 0.2^\circ$ に特徴的なピークが認められた。

粉末 X 線回折パターンにおいて、回折角度 (2θ) : $9.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.9 \pm 0.2^\circ$ および $23.2 \pm 0.2^\circ$ に特徴的なピークが認められた。

【0106】

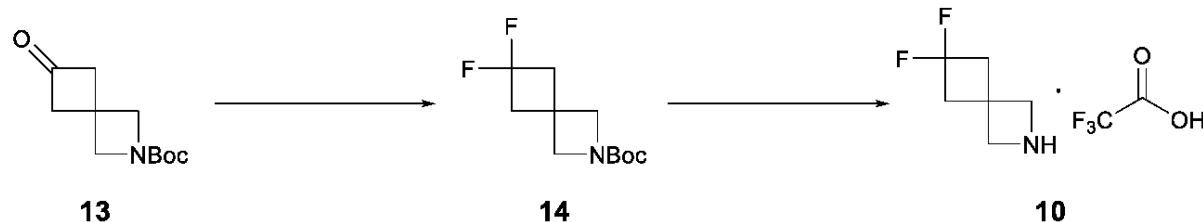
実施例 1 A 記載の製造方法により得られた化合物 6 について、上記記載の測定条件 1 で粉末 X 線回折実験を行った。当該粉末 X 線回折パターンを図 9 に、粉末 X 線回折パターンのピークリストを図 10 に示す。以下、粉末 X 線回折パターンのピークリストの表中、高さは強度を示す。

粉末 X 線回折パターンにおいて、回折角度 (2θ) : $8.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $30.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $31.3 \pm 0.2^\circ$ および $36.8 \pm 0.2^\circ$ に特徴的なピークが認められた。

【0107】

(参考例 1)

【化 47】



工程 1：化合物 14 の合成法

化合物 13 (5.50 g, 26.0 mmol)、ジクロロメタン (110.0 mL)、ジエチルアミノ (ジフルオロ) スルホニウムテトラフルオロボレート (11.92 g, 52.1 mmol) およびトリエチルアミン三フッ化水素塩 (8.49 mL, 52.1 mmol) を混合し、25℃で21.5時間攪拌した。反応溶液をセライト (登録商標) でろ過し、セライト (登録商標) をジクロロメタン (11.0 mL) で洗浄した。得られた溶液を2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (110.0 mL) に6℃以下で添加した。混合液をセライト (登録商標) でろ過し、セライト (登録商標) をジクロロメタン (11.0 mL) で洗浄した。有機層を分液して濃縮し、得られた濃縮物にメタノール (16.5 mL) を加えて活性炭 (2.25 g) でろ過し、活性炭をメタノール (5.5 mL) で洗浄した。得られた溶液に精製水 (44.0 mL) を加えて、固体をろ取り、20%メタノール水で洗浄後、乾燥することで化合物 14 (5.22 g, 22.4 mmol, 86.2%) を得た。

【0108】

工程 2：化合物 10 の合成法

化合物 14 (2.00 g, 8.57 mmol)、ジクロロメタン (10.0 mL) およびトリフルオロ酢酸 (4.89 g, 42.9 mmol) を混合し、25℃で4時間攪拌した。反応溶液にジイソプロピルエーテル (20.0 mL) を加えた後、得られたスラリー

にジイソプロピルエーテル（70.0 mL）を加えて2時間攪拌した。固体をろ取り、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥することで化合物10（1.90 g，7.69 mmol，89.7%）を得た。

【実施例11】

【0109】

以下に、本発明に係る製造方法により製造された式（IX）で示される化合物の生物試験例を記載する。

本発明に係る製造方法により製造された式（IX）で示される化合物は、コロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害作用を有し、コロナウイルス3CLプロテアーゼを阻害するものであればよい。

具体的には、以下に記載する評価方法において、 IC_{50} は $50\mu M$ 以下が好ましく、より好ましくは、 $1\mu M$ 以下、さらにより好ましくは $100nM$ 以下である。 EC_{50} は $10\mu M$ 以下が好ましく、より好ましくは、 $1\mu M$ 以下、さらにより好ましくは $100nM$ 以下である。

【0110】

試験例1：human TMPRSS2、ACE2発現HEK293T細胞（HEK293T／ACE2-TMPRSS2細胞）を用いたCytopathic effect（CPE）抑制効果確認試験

<操作手順>

・被験試料の希釈、分注

予め被験試料をDMSOで適度な濃度に希釈し、2～5倍段階希釈系列を作製後、384ウェルプレートに分注する。

・細胞およびSARS-CoV-2の希釈、分注

HEK293T／ACE2-TMPRSS2細胞（GCP-SL222、 5×10^3 cells/well）とSARS-CoV-2（200-600TCID₅₀/well）を培地（MEM、2% FBS、ペニシリン-ストレプトマイシン）で混合し、被験試料が入ったウェルに分注した後、CO₂インキュベーターで3日間培養する。

・CellTiter-Glo（登録商標）2.0の分注および発光シグナルの測定

3日間培養したプレートを室温に戻した後、CellTiter-Glo（登録商標）2.0を各ウェルに分注し、プレートミキサーで混和する。一定時間置いた後、プレートリーダーで発光シグナル（Lum）を測定する。

<各測定項目値の算出>

・50% SARS-CoV-2感染細胞死阻害濃度（ EC_{50} ）算出

xを化合物濃度の対数值、yを% Efficacyとしたとき、以下のLogistic回帰式で阻害曲線を近似し、 $y = 50$ （%）を代入したときのxの値を EC_{50} として算出する。

$$y = \min + (\max - \min) / \{1 + (X50/x)^{\text{Hill}}\}$$

$$\% \text{Efficacy} = \{(\text{Sample} - \text{virus control}) / (\text{cell control} - \text{virus control})\} * 100\%$$

cell control: the average of Lum of cell control wells

virus control: the average of Lum of virus control wells

min: y軸下限値、max: y軸上限値、X50: 変曲点のx座標、Hill: minとmaxの間接点でのカーブの傾き

【0111】

本発明に係る化合物を本質的に上記のとおり試験した。 EC_{50} 値を以下に示す。

（結果）

式（IX）で示される化合物：1.66 nM

【0112】

試験例2：SARS-CoV-2 3CLプロテアーゼに対する阻害活性試験

<材料>

・市販のRecombinant SARS-CoV-2 3CL Protease

・市販の基質ペプチド

D a b c y l - L y s - T h r - S e r - A l a - V a l - L e u - G l n - S e r - G l y - P h e - A r g - L y s - M e t - G l u (E d a n s) - N H ₂ (配列番号：1)

・Internal Standardペプチド

D a b c y l - L y s - T h r - S e r - A l a - V a l - L e u (¹³C₆, ¹⁵N) - G l n (配列番号：2)

D a b c y l - L y s - T h r - S e r - A l a - V a l - L e u (¹³C₆, ¹⁵N) - G l n は、文献 (Atherton, E.; Sheppard, R. C., “In Solid Phase Peptide Synthesis, A Practical Approach”, IRL Press at Oxford University Press, 1989.および Bioorg. Med. Chem., 5 巻、9 号、1997 年、1883-1891 頁、等) を参考に合成できる。以下に一例を示す。

Rink アミド樹脂を用いて、Fmoc 固相合成によって、H - L y s - T h r - S e r - A l a - V a l - L e u (¹³C₆, ¹⁵N) - G l u (r e s i n) - O α O t B u (L y s 側鎖は Boc 保護、T h r 側鎖は tert - ブチル基で保護、S e r 側鎖は tert - ブチル基で保護、G l u の C 末端 OH は tert - ブチル基で保護されており、G l u 側鎖のカルボン酸を樹脂に縮合) を合成する。N 末端 D a b c y l 基の修飾は 4 - ジメチルアミノアゾベンゼン - 4' - カルボン酸 (D a b c y l - O H) を E D C / H O B T を用いて樹脂上で縮合する。最終脱保護、および樹脂からの切り出しは T F A / E D T = 95 : 5 で処理することで行う。その後、逆相 H P L C によって精製する。

・RapidFire Cartridge C4 type A

<操作手順>

・アッセイバッファの調製

本試験では、20mM T r i s - H C l、1mM E D T A、10mM D T T、0.01% B S A からなるアッセイバッファを使用する。

・被験試料の希釈、分注

予め被験試料を D M S O で適度な濃度に希釈し、2 ~ 5 倍段階希釈系列を作製後、384 ウェルプレートに分注する。

・酵素と基質の添加、酵素反応

準備した化合物プレートに、8 μ M の基質、及び 6 n M または 0.6 n M の酵素溶液を添加し、室温で 3 ~ 5 時間インキュベーションを行う。その後、反応停止液 (0.067 μ M I n t e r n a l S t a n d a r d、0.1% ギ酸、10% または 25% アセトニトリル) を加え酵素反応を停止させる。

・反応産物の測定

反応完了したプレートは RapidFire System 360 及び質量分析器 (A g i l e n t、6550 i F u n n e l Q - T O F)、または Rapid Fire System 365 及び質量分析器 (A g i l e n t、6495C T r i p l e Q u a d r u p o l e) を用いて測定する。測定時の移動相として A 溶液 (75% イソプロパノール、15% アセトニトリル、5mM ギ酸アンモニウム) と B 溶液 (0.01% トリフルオロ酢酸、0.09% ギ酸) を用いる。

質量分析器によって検出された反応産物は、RapidFire Integrator または同等の解析が可能なプログラムを用いて算出し Product area 値とする。また、同時に検出された Internal Standard も算出し Internal Standard area 値とする。

<各測定項目値の算出>

・P / I S の算出

前項目で得られた area 値を下記の式によって計算し、P / I S を算出する。

$P / I S = \text{Product area 値} / \text{Internal Standard area 値}$

・50% S A R S - C o V - 2 3 C L プロテアーゼ阻害濃度 (I C₅₀) 算出

x を化合物濃度の対数値、y を % I n h i b i t i o n としたとき、以下の Log i s

t i c 回帰式で阻害曲線を近似し、 $y = 50$ (%) を代入したときの x の値を IC_{50} とし算出する。

$$y = \min + (\max - \min) / \{1 + (X50/x)^{Hill}\}$$

$$\%Inhibition = \{1 - (\text{Sample} - \text{Control}(-)) / \text{Control}(+) - \text{Control}(-)\} * 100$$

Control(-) : the average of P/IS of enzyme inhibited condition wells

Control(+) : the average of P/IS of DMSO control wells

min : y 軸下限値、max : y 軸上限値、X50 : 変曲点の x 座標、Hill : min と max の中間点でのカーブの傾き

【0113】

本発明に係る製造方法により製造された式 (IX) で示される化合物を本質的に上記のとおり試験した。 IC_{50} 値を以下に示す。

(結果)

式 (IX) で示される化合物 : $0.00036 \mu M$

【0114】

以下に示す製剤例は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。

本発明に係る製造方法により製造された式 (IX) で示される化合物は、任意の従来の経路により、特に、経腸、例えば、経口で、例えば、錠剤またはカプセル剤の形態で、または非経口で、例えば注射液剤または懸濁剤の形態で、局所で、例えば、ローション剤、ゲル剤、軟膏剤またはクリーム剤の形態で、または経鼻形態または座剤形態で医薬組成物として投与することができる。少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体または希釈剤と一緒にして、遊離形態または薬学的に許容される塩の形態の本発明に係る製造方法により製造された式 (IX) で示される化合物を含む医薬組成物は、従来の方法で、混合、造粒またはコーティング法によって製造することができる。例えば、経口用組成物としては、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等および有効成分等を含有する錠剤、顆粒剤、カプセル剤とすることができる。また、注射用組成物としては、溶液剤または懸濁剤とすることができ、滅菌されていてもよく、また、保存剤、安定化剤、緩衝化剤等を含有してもよい。

【産業上の利用可能性】

【0115】

本発明に係る製造方法により製造された式 (IX) で示される化合物は、コロナウイルス 3CLプロテアーゼに対する阻害作用を有し、コロナウイルス 3CLプロテアーゼが関与する疾患または状態の治療剤および／または予防剤として有用であると考えられる。本発明に係る新規合成中間体またはそれらの塩、および本発明に係る製造方法は医薬品製造に有用である。

10

20

30

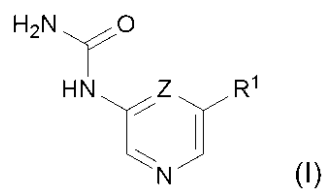
40

50

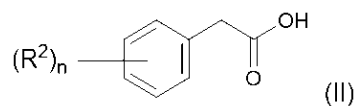
【要約】

新規なウラシル誘導体の製造方法を提供する。

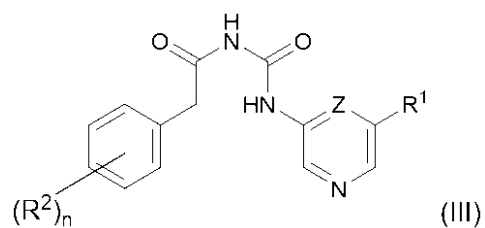
式 (I) :



(式中、 R^1 はハロゲン等であり、 Z は CH 等である。) で示される化合物またはその塩と、式 (II) :



(式中、 R^2 はそれぞれ独立して、ハロゲン等であり、 n は 1 ~ 5 の整数である。) で示される化合物またはその塩を、塩基存在下または非存在下、T 3 P (登録商標) 等からなる群から選択される縮合剤の存在下で、反応させることを特徴とする、式 (III) :



(式中の記号は上記と同意義である。) で示される化合物、またはその塩の製造方法。

10

20

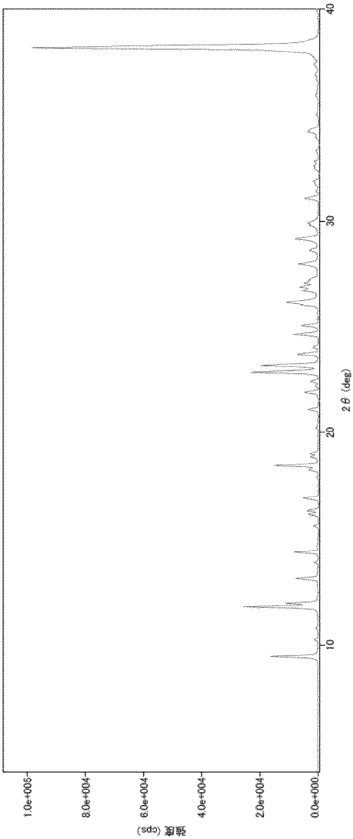
30

40

50

【図面】

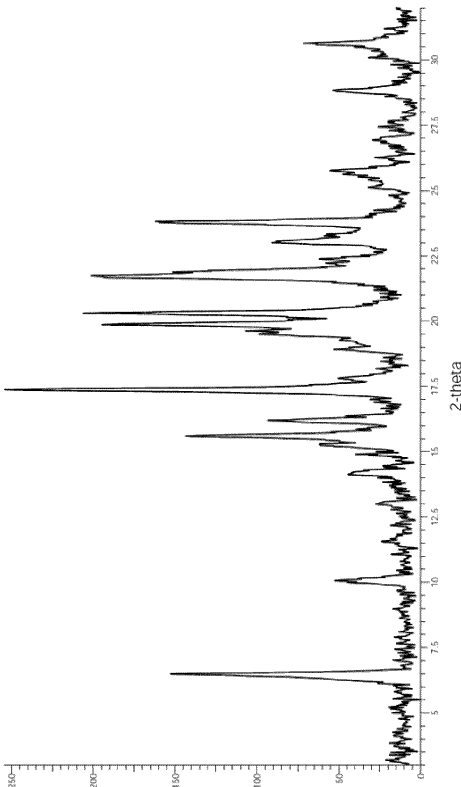
【図 1】



【図 2】

No.	2 θ	高さ
	(deg)	(cps)
1	9.480(3)	16620(445)
2	11.800(11)	22558(525)
3	13.140(5)	7636(302)
4	14.380(10)	8190(321)
5	16.90(3)	4879(247)
6	18.440(12)	14757(444)
7	21.100(18)	3261(206)
8	21.920(16)	4889(252)
9	22.880(6)	22433(558)
10	23.200(7)	19685(510)
11	23.720(14)	7296(317)
12	24.660(10)	8181(328)
13	25.060(6)	5831(292)
14	26.180(10)	10354(348)
15	26.720(15)	3954(229)
16	26.900(16)	3796(221)
17	27.980(16)	5637(266)
18	28.620(4)	2628(186)
19	29.160(6)	7446(308)
20	29.860(6)	2960(186)
21	31.060(11)	4574(261)
22	34.240(9)	3219(208)
23	38.160(3)	99752(1227)

【図 3】



【図 4】

No.	Position (2θ)	Intensity
1	6.5	177.0
2	10.1	76.8
3	13.0	51.6
4	14.1	68.8
5	15.3	85.0
6	15.6	168.1
7	16.2	117.8
8	17.4	278.6
9	18.9	77.6

No.	Position (2θ)	Intensity
10	19.9	219.1
11	20.3	230.8
12	21.7	218.4
13	23.0	115.1
14	23.8	186.3
15	25.8	79.7
16	28.8	78.1
17	30.6	96.0

10

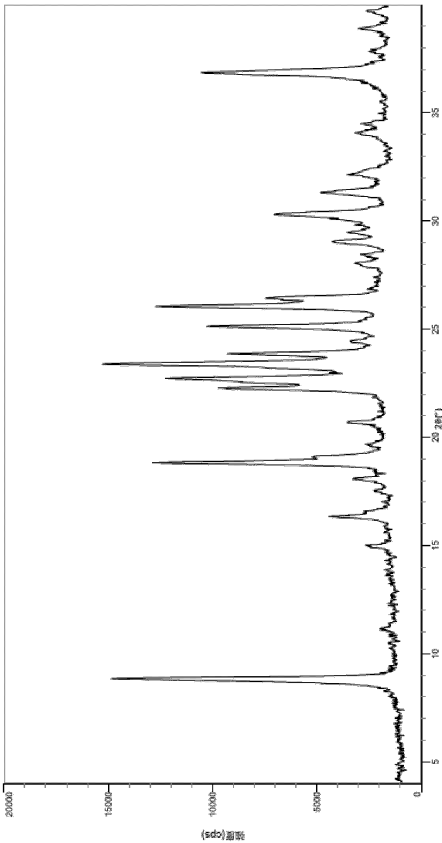
20

30

40

50

【図 9】



【図 10】

No.	2θ(°)	高さ(cps)
1	8.852(4)	9107(304)
2	11.153(9)	501(47)
3	15.000(8)	792(66)
4	16.299(5)	1553(101)
5	17.540(19)	425(38)
6	18.09(2)	954(70)
7	18.797(6)	7450(278)
8	20.675(16)	1351(93)
9	22.265(3)	5023(214)
10	22.708(5)	6504(241)
11	23.402(4)	8561(283)
12	23.867(3)	4588(189)
13	24.418(6)	862(61)
14	25.128(6)	5464(218)
15	25.24(3)	507(28)
16	26.061(3)	7668(270)
17	26.433(5)	3577(168)
18	27.96(3)	810(63)
19	29.02(2)	1646(104)
20	29.46(2)	863(59)
21	30.264(7)	3600(180)
22	31.299(3)	2004(118)
23	32.128(10)	895(60)
24	34.04(4)	788(58)
25	34.455(19)	718(57)
26	36.825(10)	6452(259)
27	37.795(15)	480(41)
28	38.883(14)	1038(76)
29	39.670(17)	742(59)

【配列表】

0007692546000001.xml

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- 号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 山川 勝也
大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 レー, フック ティーン
大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 塩野義製薬株式会社内
- 審査官 増永 淳司
- (56)参考文献 国際公開第2023/195529 (WO, A1)
国際公開第2023/195530 (WO, A1)
中国特許出願公開第115368290 (CN, A)
特開昭61-218569 (JP, A)
中国特許出願公開第117658932 (CN, A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D 213/75
C07D 401/14
CAplus/REGISTRY (STN)