

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5819959号  
(P5819959)

(45) 発行日 平成27年11月24日 (2015.11.24)

(24) 登録日 平成27年10月9日 (2015.10.9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/54 (2006.01)

C O 7 D 239/55

C S P

C O 7 B 61/00 (2006.01)

C O 7 B 61/00

3 O O

A 6 1 K 31/513 (2006.01)

A 6 1 K 31/513

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 31/12

請求項の数 44 (全 71 頁)

(21) 出願番号 特願2013-519865 (P2013-519865)  
 (86) (22) 出願日 平成23年7月15日 (2011.7.15)  
 (65) 公表番号 特表2013-532636 (P2013-532636A)  
 (43) 公表日 平成25年8月19日 (2013.8.19)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/044283  
 (87) 国際公開番号 W02012/009699  
 (87) 国際公開日 平成24年1月19日 (2012.1.19)  
 審査請求日 平成26年7月15日 (2014.7.15)  
 (31) 優先権主張番号 61/444, 475  
 (32) 優先日 平成23年2月18日 (2011.2.18)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/365, 293  
 (32) 優先日 平成22年7月16日 (2010.7.16)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 513247938  
 アッヴィ・バハマズ・リミテッド  
 バハマ国、ニュー・プロビデンス、ナツソー、  
 シャーリー・ストリート・アンド・ビクトリア・アベニュー、サスン・ハウス  
 (74) 代理人 110001173  
 特許業務法人川口国際特許事務所  
 (72) 発明者 シエカール, シヤシヤンク  
 アメリカ合衆国、イリノイ・60035、  
 ハイランド・パーク、セント・ジョンズ・アベニュー・2101  
 (72) 発明者 フランチエク, サディアス・エス  
 アメリカ合衆国、イリノイ・60046、  
 レイク・ビラ、ウエスト・レイジー・エーカー・18630

最終頁に続く

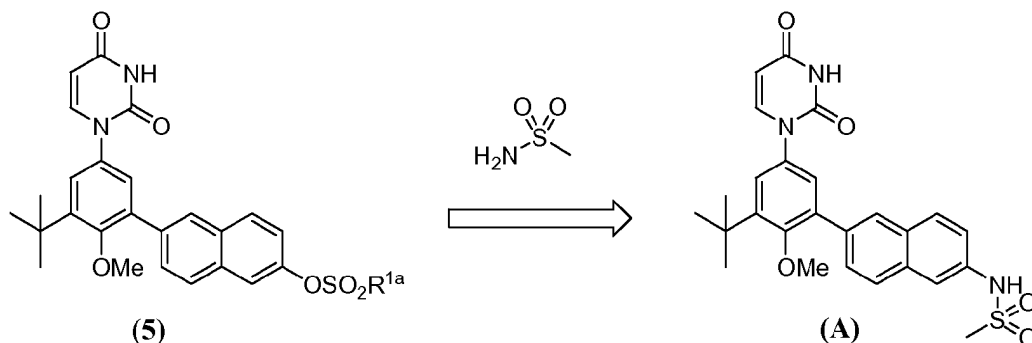
(54) 【発明の名称】 抗ウイルス性化合物を調製するための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物 (5) :

【化 1】



10

[ 式中、R<sup>1a</sup> は、p - トリル、フェニル、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ペルフルオロブチル、ペルフルオロペンチル、ペルフルオロヘキシル、ペルフルオロオクチルおよびそれらの異性体からなる群から選択される ]

を、遷移金属触媒前駆物質および配位子またはその塩を用いてスルホンアミド化する工程を含む、N - ( 6 - ( 3 - tert - ブチル - 5 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 ( 2 H ) - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) ナフタレン - 2 - イル )

20

メタンスルホンアミド〔化合物（Ａ）〕またはその塩を調製するための方法。

【請求項２】

$R^{1a}$  がペルフルオロブチルである、請求項１に記載の方法。

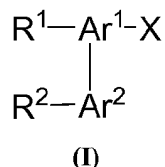
【請求項３】

配位子がホスフィンである、請求項２に記載の方法。

【請求項４】

ホスフィン配位子が、式（Ⅰ）

【化２】



10

の配位子またはその塩であり、

式中、

$Ar^1$  および  $Ar^2$  が、それぞれ独立してアリールもしくはヘテロアリールであり、 $Ar^1$  および  $Ar^2$  が、それぞれ独立して  $R^1$  および  $R^2$  の一方または両方により各々場合によって置換されており；

$R^1$  および  $R^2$  が、水素；アミノ；ヒドロキシル；シアノ；ハロ；アルキル；アルケニル；アルキニル；ハロアルキル；ハロアルコキシ；オキソアルキル；アルコキシ；アルキルアミノ；ジアルキルアミノ；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシにより場合によって置換されているシクロアルキル；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシにより場合によって置換されているシクロアルキルオキシ；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシにより場合によって置換されている５員もしくは６員のヘテロアリール；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシにより場合によって置換されているフェニル；ヒドロキシアルキル；ヒドロキシアルコキシ；アルコキシアルキル；アミノアルキル；N-アルキルアミノアルキル；N，N-ジアルキルアミノアルキル；N，N，N-トリアルキルアンモニウムアルキル； $L^1 - C(O) - OR^{1'}$ 、 $L^1 - P(O) - (OR^{1'})_2$  もしくは  $L^1 - S(O)_2 - OR^{1'}$ 〔ここで  $L^1$  は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{1'}$  は、水素、アルキルおよびヒドロキシアルキルからなる群から選択される〕； $L^2 - O - C(O) - R^{2'}$ 〔ここで  $L^2$  は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{2'}$  はアルキルもしくはヒドロキシアルキルである〕； $L^3 - C(O) - NR^{3'}R^{4'}$ 〔ここで  $L^3$  は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{3'}$  および  $R^{4'}$  は、水素、アルキルおよびヒドロキシアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される〕； $L^4 - NR^{5'} - C(O) - R^{6'}$ 〔ここで  $L^4$  は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{5'}$  は水素もしくはアルキルであり、 $R^{6'}$  はアルキルもしくはヒドロキシアルキルである〕；スルファモイル；N-（アルキル）スルファモイル；N，N-（ジアルキル）スルファモイル；スルホンアミド；サルフェート；アルキルチオ；チオアルキル；並びに任意の２つの  $R^1$  もしくは任意の２つの  $R^2$  もしくは  $R^1$  および  $R^2$  が一緒に結びつくことによって形成されたアルキレンまたは  $-O-(CH_2)_m-O-$  を含有する環〔但し、 $m$  は 1、2、3 もしくは 4 である〕からなる群からそれぞれの存在において独立して選択され；

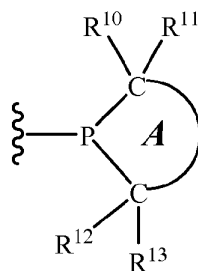
X が、式（Ⅰa）：

20

30

40

## 【化 3】



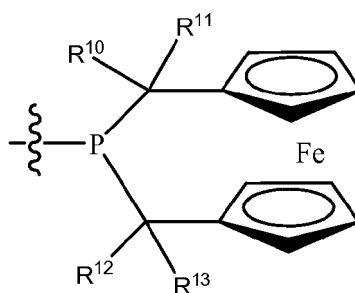
(Ia)

10

〔式中、環 A は単環式の複素環、二環式の複素環もしくは三環式の複素環であり、環 A は式 (I a) のリン原子および 2 個の炭素環原子に加えて 0 個から 9 個の環原子を含み、前記環原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群からそれぞれ独立して選択される〕のホスフィンであり、または

X が、式 (I b) :

## 【化 4】



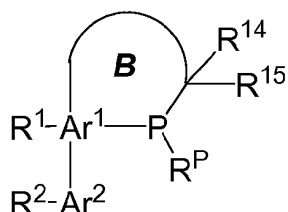
(Ib)

20

のホスフィンであり、または

X が、Ar<sup>1</sup> に縮合されて式 (I c) :

## 【化 5】



(Ic)

30

〔式中、環 B は式 (I c) のリン原子および炭素環原子に加えて 0 個から 5 個の環原子を有するリン複素環であり、前記環原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群からそれぞれ独立して選択される〕

40

の化合物を生じるホスフィンであり、および

ここで、環 A および環 B の環原子は、アルケニル；アルコキシ；アルコキシアルキル；アルキル；アルキルアミノ；アルキルチオ；アルキニル；アミノアルキル；N - アルキルアミノアルキル；N, N - ジアルキルアミノアルキル；N, N, N - トリアルキルアンモニウムアルキル；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシにより場合によって置換されているアリールアルキル；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシにより場合によって置換されているシクロアルキル；ジアルキルアミノ；ハロ；ハロアルキル；フルオロアルキル；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキ

50

シ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシにより場合によって置換されている  $C_{5-6}$  ヘテロアリール；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシにより場合によって置換されているヘテロシクロアルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシアルキル；オキソ；アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリールにより場合によって置換されている環外二重結合；0個、1個もしくは2個のヘテロ原子を含有する3員から7員のスピロ環；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシにより場合によって置換されているフェニル； $L^1 - C(O) - OR^{1'}$ 、 $L^1 - P(O) - (OR^{1'})_2$  もしくは  $L^1 - S(O)_2 - OR^{1'}$ 〔ここで  $L^1$  は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{1'}$  は、水素、アルキルおよびヒドロキシアルキルからなる群から選択される〕； $L^2 - O - C(O) - R^{2'}$ 〔ここで  $L^2$  は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{2'}$  はアルキルもしくはヒドロキシアルキルである〕； $L^3 - C(O) - NR^{3'}R^{4'}$ 〔ここで  $L^3$  は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{3'}$  および  $R^{4'}$  は、水素、アルキルおよびヒドロキシアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される〕； $L^4 - NR^{5'} - C(O) - R^{6'}$ 〔ここで  $L^4$  は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{5'}$  は水素もしくはアルキルであり、 $R^{6'}$  はアルキルもしくはヒドロキシアルキルである〕；および  $L^7 - NR^{8'} - S(O)_2 - R^{9'}$ 〔ここで  $L^7$  は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{8'}$  は水素もしくはアルキルであり、 $R^{9'}$  はアルキルもしくはヒドロキシアルキルである〕からなる群から選択される1つ以上の置換基によりそれぞれ独立して場合によって置換されており；

$R^P$  は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、この場合、 $R^P$  は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシにより場合によって置換されており；または  $R^P$  は、リンと別のB環の原子との間の架橋基であり、ここで、 $R^P$  は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレンおよび  $-(CR^{4'1}R^{4'2}-O)_q-$ 〔式中、 $R^{4'1}$  および  $R^{4'2}$  は、それぞれ独立して水素もしくはアルキルであり、式中、 $q$  は、1もしくは2である〕からなる群から選択され、この場合、 $R^P$  は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシにより場合によって置換されており；

$R^{1'0}$ 、 $R^{1'1}$ 、 $R^{1'2}$  および  $R^{1'3}$  については、

i.  $R^{1'0}$  もしくは  $R^{1'1}$  が、 $R^{1'2}$  もしくは  $R^{1'3}$  と一緒に環を形成し、または

ii.  $R^{1'0}$  および  $R^{1'1}$  が、それらが結合している炭素原子と一緒にスピロ環式環を形成し、並びに/または、 $R^{1'2}$  および  $R^{1'3}$  が、それらが結合している炭素原子と一緒にスピロ環式環を形成し、または

iii.  $R^{1'0}$ 、 $R^{1'1}$ 、 $R^{1'2}$  および  $R^{1'3}$  の1つ以上が、環Aの環置換基と一緒に環を形成し、または

iv.  $R^{1'0}$ 、 $R^{1'1}$ 、 $R^{1'2}$  および  $R^{1'3}$  が環を形成せず、前記  $R^{1'0}$ 、 $R^{1'1}$ 、 $R^{1'2}$  および  $R^{1'3}$  はそれぞれ独立して水素；アルキル；アルケニル；ハロアルキル；アルキニル；オキソアルキル；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシにより場合によって置換されているシクロアルキル；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシにより場合によって置換されているヘテロシクリル；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシにより場合によって置換されている  $C_{5-6}$  ヘテロアリール；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシにより場合によって置換されているフェニル；ヒドロキシアルキル；アルコキシアルキル；アミノアルキル；N-アルキルアミノアルキル；N,N-ジアルキルアミノアルキル；N,N,N-トリアルキルアンモニウムアルキル；チオアルキル； $L^{1'3} - C(O) - OR^{1'4'}$ 、 $L^{1'3} - P(O) - (OR^{1'4'})_2$  もしくは  $L^{1'3} - S(O)_2 - OR^{1'4'}$ 〔ここで  $L^{1'3}$  は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{1'4'}$  は、水素、アルキルおよびヒドロキ

10

20

30

40

50

シアルキルからなる群から選択される〕； $L^{15} - O - C(O) - R^{16}$ 〔ここで $L^{15}$ はアルキレンであり、 $R^{16}$ は、アルキルもしくはヒドロキシアルキルである〕； $L^{17} - C(O) - NR^{18}R^{19}$ 〔ここで $L^{17}$ は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{18}$ および $R^{19}$ は、水素、アルキルおよびヒドロキシアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される〕；および $L^{20} - NR^{21} - C(O) - R^{22}$ 〔ここで $L^{20}$ はアルキレンであり、 $R^{21}$ は水素もしくはアルキルであり、 $R^{22}$ はアルキルもしくはヒドロキシアルキルである〕からなる群からそれぞれ独立して選択され；

$R^{14}$ および $R^{15}$ については、

$R^{14}$ および $R^{15}$ が、それらが結合している炭素原子と一緒にスピロ環式環を形成し、または、 $R^{14}$ および $R^{15}$ の1つまたは両方が、環Bの環原子もしくは環置換基と一緒に環を形成し、但し、置換基 $R^{14}$ および $R^{15}$ のいずれもが環を形成しない場合、前記置換基は、水素；アルキル；アルケニル；ハロアルキル；アルキニル；オキソアルキル；アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリールにより場合によって置換されているシクロアルキル；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシにより場合によって置換されているヘテロシクリル；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシにより場合によって置換されている $C_{5-6}$ ヘテロアリール；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシにより場合によって置換されているフェニル；ヒドロキシアルキル；アルコキシアルキル；アミノアルキル；N-アルキルアミノアルキル；N,N-ジアルキルアミノアルキル；N,N,N-トリアルキルアンモニウムアルキル；チオアルキル； $L^{13} - C(O) - OR^{14}$ 、 $L^{13} - P(O) - (OR^{14})_2$ もしくは $L^{13} - S(O)_2 - OR^{14}$ 〔ここで $L^{13}$ は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{14}$ は、水素、アルキルおよびヒドロキシアルキルからなる群から選択される〕； $L^{15} - O - C(O) - R^{16}$ 〔ここで $L^{15}$ はアルキレンであり、 $R^{16}$ は、アルキルもしくはヒドロキシアルキルである〕； $L^{17} - C(O) - NR^{18}R^{19}$ 〔ここで $L^{17}$ は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{18}$ および $R^{19}$ は、水素、アルキルおよびヒドロキシアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される〕；および $L^{20} - NR^{21} - C(O) - R^{22}$ 〔ここで $L^{20}$ はアルキレンであり、 $R^{21}$ は水素もしくはアルキルであり、 $R^{22}$ はアルキルもしくはヒドロキシアルキルである〕からなる群からそれぞれ独立して選択される、

請求項3に記載の方法。

#### 【請求項5】

配位子が、

7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 8 - (2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ[4.5]デカン；

7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 8 - (2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 6 - ジメトキシピフェニル - 2 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ[4.5]デカン；

2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - (2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル) ホスフィナン；

8, 8, 10, 10 - テトラメチル - 9 - (2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル) - 1, 5 - ジオキサ - 9 - ホスファスピロ[5.5]ウンデカン；

2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - (2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル) ホスフィナン - 4 - オール；

8 - (2', 6' - ジイソプロポキシピフェニル - 2 - イル) - 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ[4.5]デカン；

1, 3, 5, 7 - テトラメチル - 8 - (2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル) - 2, 4, 6 - トリオキサ - 8 - ホスファトリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]デカン；

10

20

30

40

50

- 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - ( 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 4, 5, 6 - テトラメチルビフェニル - 2 - イル ) ホスフィナン ;
- 8 - ( 2', 6' - ジメトキシビフェニル - 2 - イル ) - 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [ 4 . 5 ] デカン ;
- 6 - メトキシ - N, N - ジメチル - 2' - ( 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ) ビフェニル - 2 - アミン ;
- 8 - ( 2' - メトキシ - 1, 1' - ビナフチル - 2 - イル ) - 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [ 4 . 5 ] デカン ;
- 8 - ( 1, 1' - ビナフチル - 2 - イル ) - 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [ 4 . 5 ] デカン ;
- 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 8 - ( 2 - ( ナフタレン - 1 - イル ) フェニル ) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [ 4 . 5 ] デカン ;
- 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 8 - ( 2 - ( ナフタレン - 2 - イル ) フェニル ) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [ 4 . 5 ] デカン ;
- 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - ( 2', 4', 6' - トリイソプロピルビフェニル - 2 - イル ) ホスフィナン - 4 - オン ;
- 3, 3, 8, 8, 10, 10 - ヘキサメチル - 9 - ( 2', 4', 6' - トリイソプロピルビフェニル - 2 - イル ) - 1, 5 - ジオキサ - 9 - ホスファスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン ;
- 1 - ( 2' - ( ジメチルアミノ ) - 6' - メトキシビフェニル - 2 - イル ) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オン ;
- 1 - ( 2', 6' - ビス ( ジメチルアミノ ) ビフェニル - 2 - イル ) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オン ;
- 1 - ( 2', 6' - ジメトキシビフェニル - 2 - イル ) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オン ;
- 1 - ( 2', 6' - ジイソプロポキシビフェニル - 2 - イル ) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オン ;
- 1 - ( 2' - ( ジメチルアミノ ) ビフェニル - 2 - イル ) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オン ;
- 1 - ( ビフェニル - 2 - イル ) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オン ;
- 1 - ( 1, 1' - ビナフチル - 2 - イル ) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オン ;
- 1 - ( 2' - メトキシ - 1, 1' - ビナフチル - 2 - イル ) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オン ;
- 1 - ( 3, 6 - ジメトキシビフェニル - 2 - イル ) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オン ;
- 1 - ( 3, 6 - ジメトキシ - 2', 4', 6' - トリメチルビフェニル - 2 - イル ) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オン ;
- 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - ( 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 6 - ジメトキシビフェニル - 2 - イル ) ホスフィナン - 4 - オン ;
- 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - ( 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 4, 5 - ジメトキシビフェニル - 2 - イル ) ホスフィナン - 4 - オン ;
- 1 - ( 3', 5' - ジメトキシビフェニル - 2 - イル ) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オン ;
- 1 - ( 4' - tert - ブチルビフェニル - 2 - イル ) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オン ;
- $N^2$ ,  $N^2$ ,  $N^6$ ,  $N^6$  - テトラメチル - 2' - ( 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ) ビフェニル - 2, 6 - ジアミン ;

10

20

30

40

50

N, N - ジメチル - 2' - ( 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ) ビフェニル - 2 - アミン ;

8 - ( ビフェニル - 2 - イル ) - 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [ 4 . 5 ] デカン ;

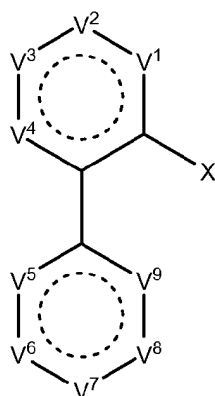
8 - ( 3, 6 - ジメトキシビフェニル - 2 - イル ) - 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [ 4 . 5 ] デカン ; および

8 - ( 3, 6 - ジメトキシ - 2', 4', 6' - トリメチルビフェニル - 2 - イル ) - 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [ 4 . 5 ] デカンからなる群から選択される、請求項 4 に記載の方法。

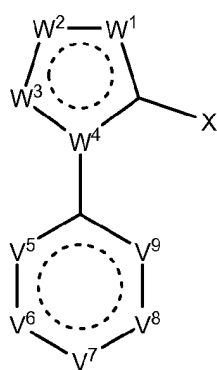
【請求項 6】

ホスフィン配位子が、式 ( I - 1 ) ~ ( I - 4 2 ) 、

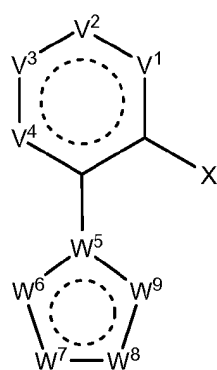
【化 6】



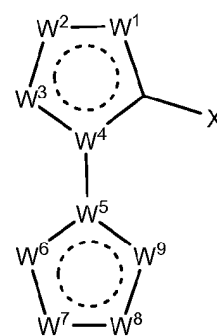
(I-1)



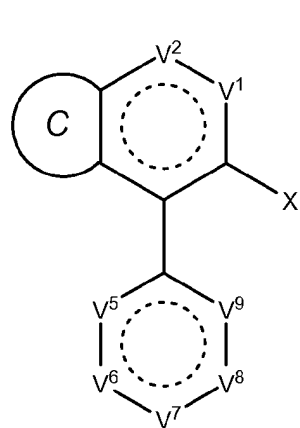
(I-2)



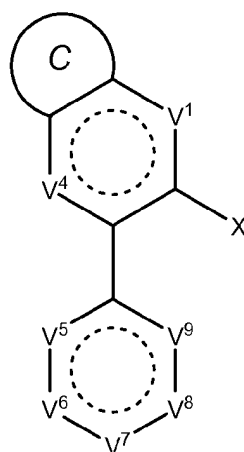
(I-3)



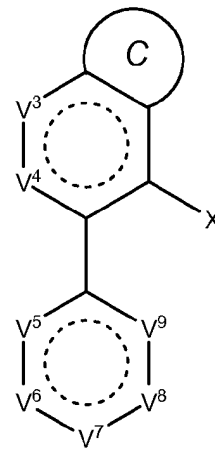
(I-4)



(I-5)



(I-6)

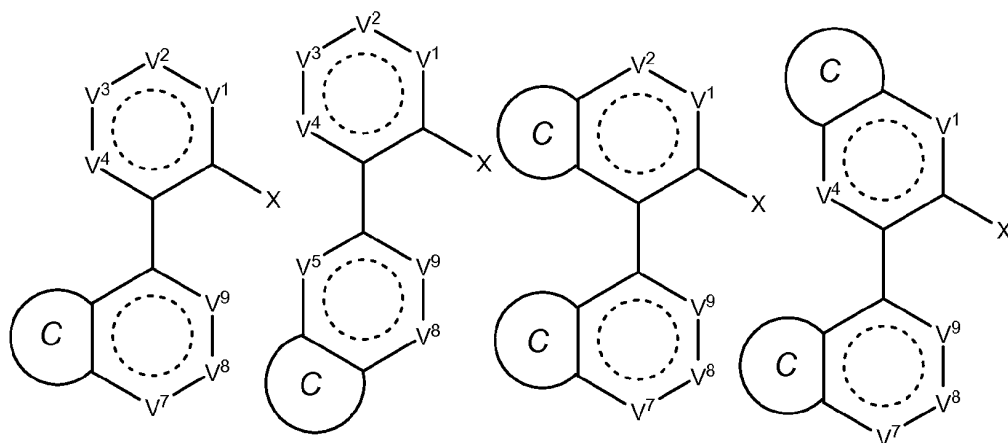


(I-7)

10

20

30



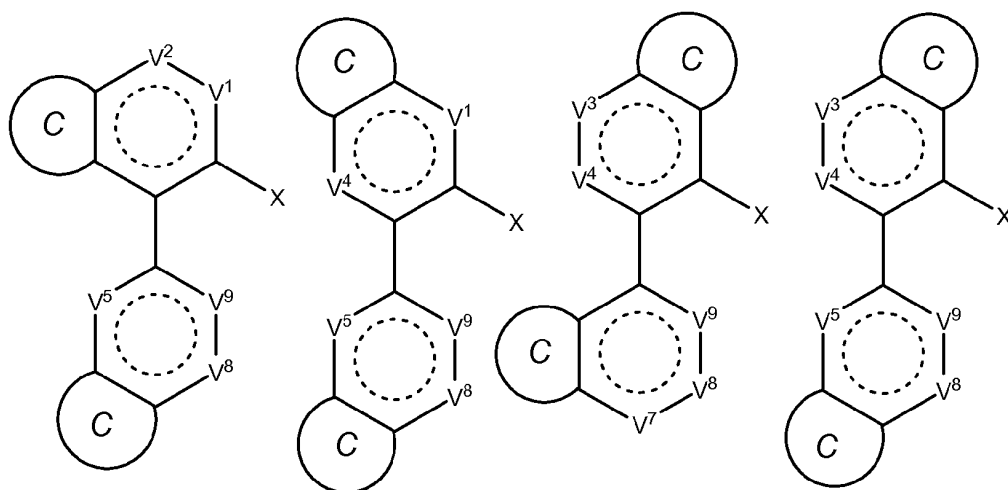
10

(I-8)

(I-9)

(I-10)

(I-11)



20

(I-12)

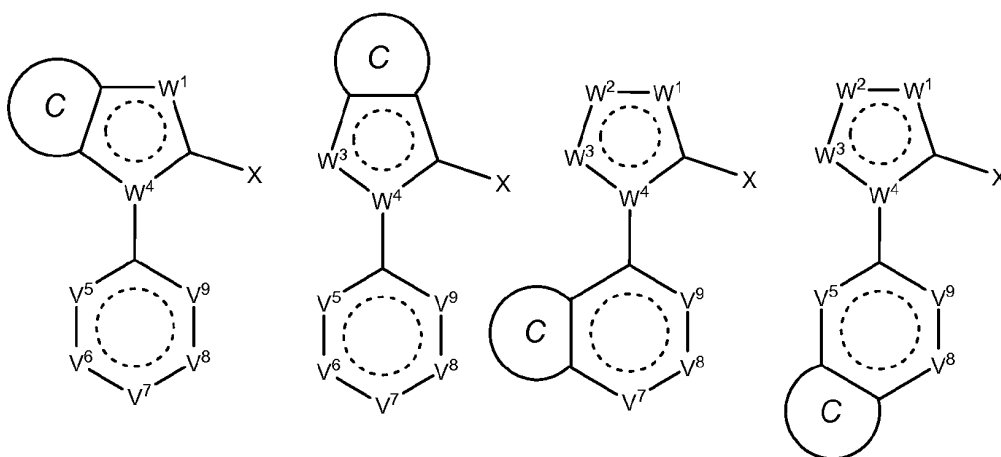
(I-13)

(I-14)

(I-15)

30





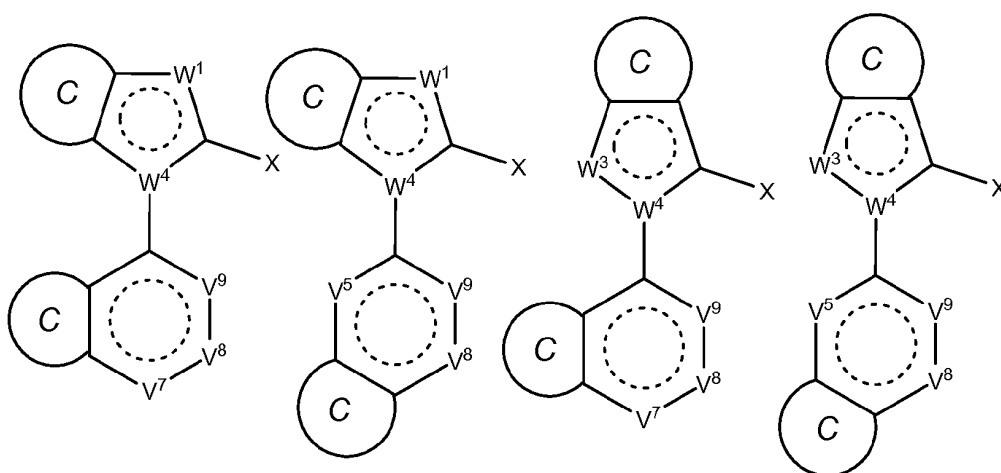
10

(I-16)

(I-17)

(I-18)

(I-19)



20

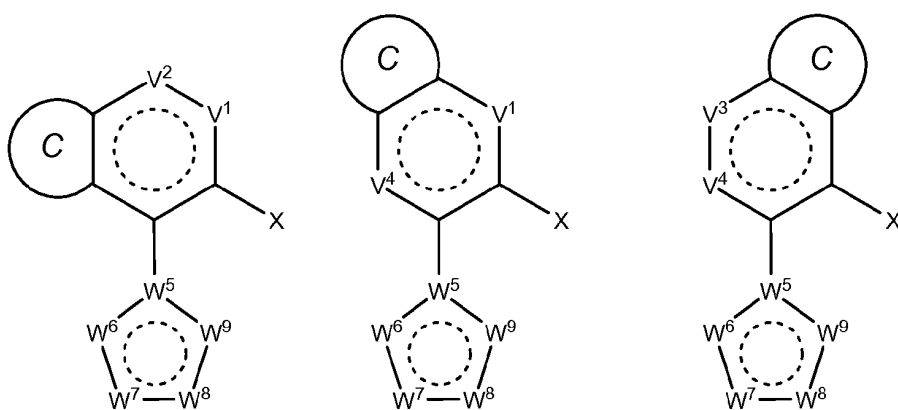
(I-20)

(I-21)

(I-22)

(I-23)

30

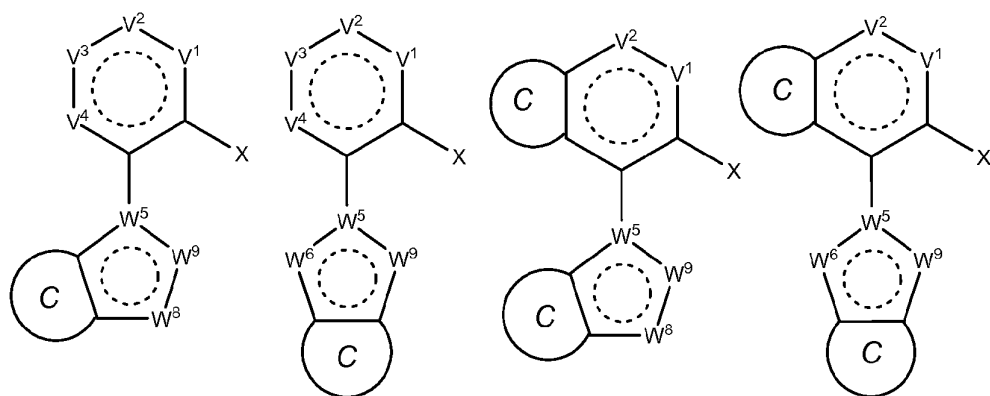


40

(I-24)

(I-25)

(I-26)



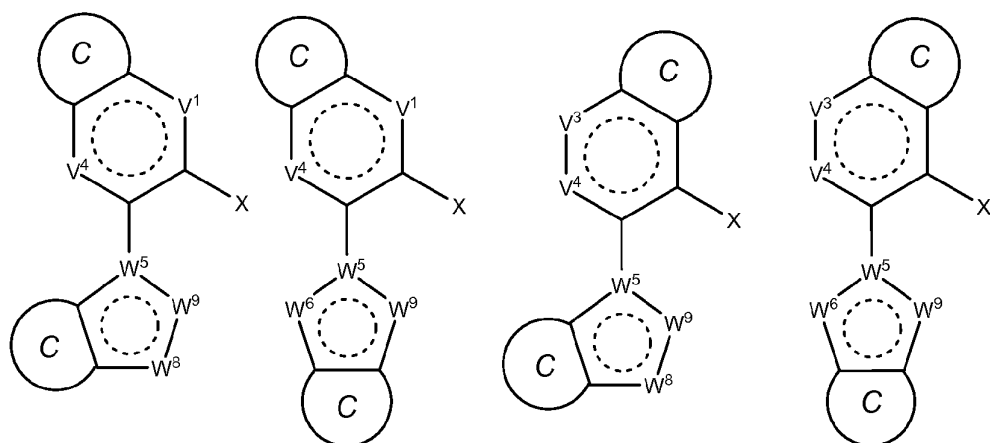
10

(I-27)

(I-28)

(I-29)

(I-30)



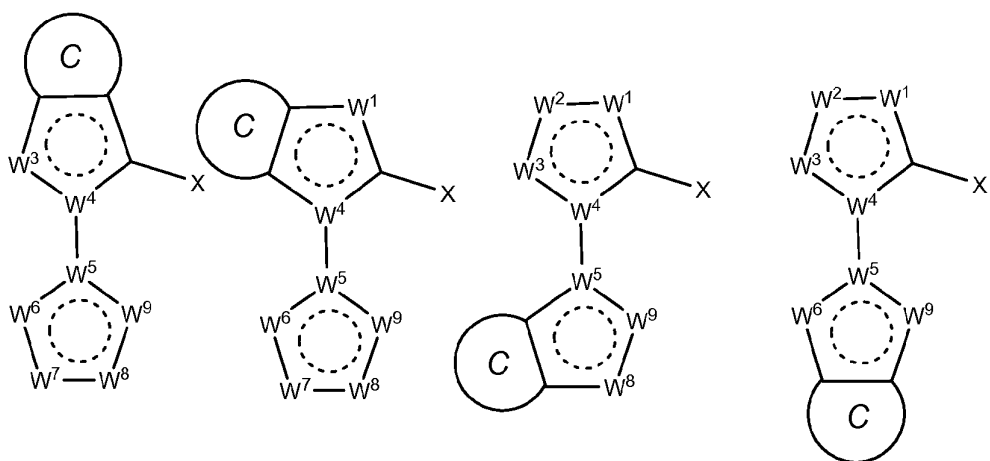
20

(I-31)

(I-32)

(I-33)

(I-34)



30

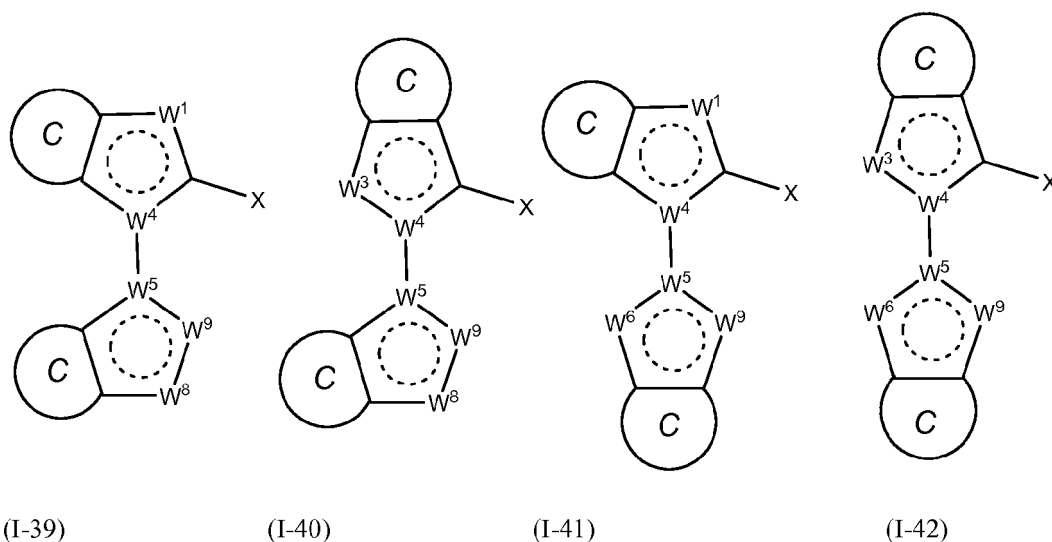
(I-35)

(I-36)

(I-37)

(I-38)

40



10

[ 式中、

X は、式 ( I a ) もしくは ( I b ) のホスフィンであり、

$V^1$ 、 $V^2$ 、 $V^3$  および  $V^4$  は、それぞれ独立して  $CR^1$  もしくは N であり、

$V^5$ 、 $V^6$ 、 $V^7$ 、 $V^8$  および  $V^9$  は、それぞれ独立して  $CR^2$  もしくは N であり、

$W^1$ 、 $W^2$  および  $W^3$  は、 $CR^1$ 、 $NR^1$ 、N および O からなる群からそれぞれ独立して選択され、

20

$W^4$  は、C もしくは N であり、

$W^5$  は、C もしくは N であり、

$W^6$ 、 $W^7$ 、 $W^8$  および  $W^9$  は、 $CR^2$ 、 $NR^2$ 、N および O からなる群からそれぞれ独立して選択され、および

環 C は、各存在において、縮合アリールもしくは縮合ヘテロアリールであり、 $R^1$  および  $R^2$  により場合によって置換されている ]

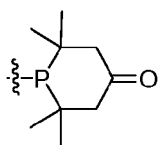
からなる群から選択される式の構造もしくはその塩に相当する構造を有する、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

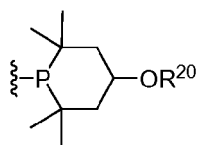
30

X が、

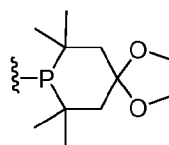
【化 7】



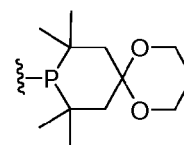
1-1



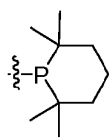
1-2



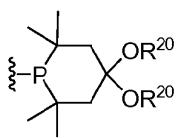
1-3



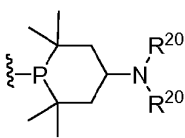
1-4



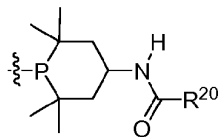
1-5



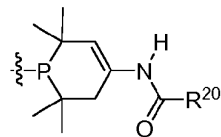
1-6



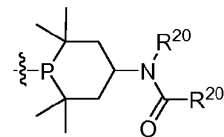
1-7



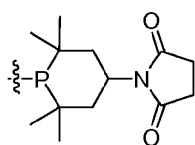
1-8



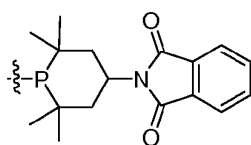
1-9



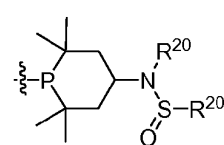
1-10



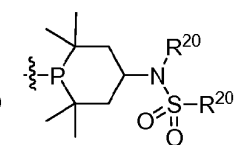
1-11



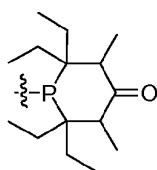
1-12



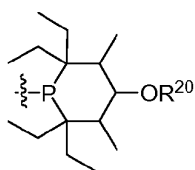
1-13



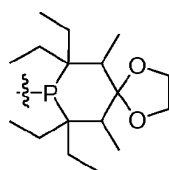
1-14



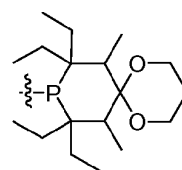
1-15



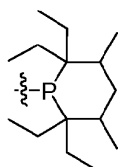
1-16



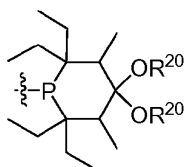
1-17



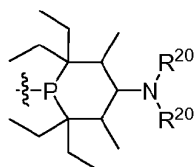
1-18



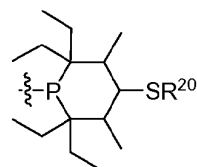
1-19



1-20



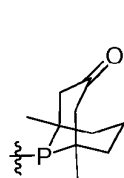
1-21



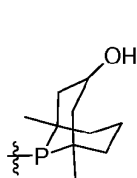
1-22



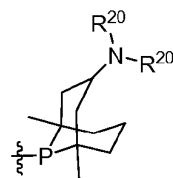
1-23



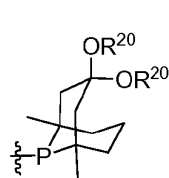
1-24



1-25



1-26

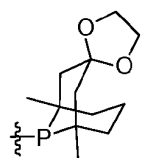


1-27

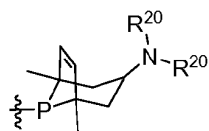
10

20

30



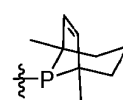
1-28



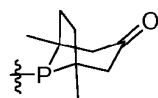
1-29



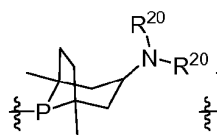
1-30



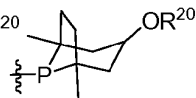
1-31



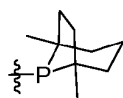
1-32



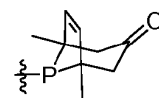
1-33



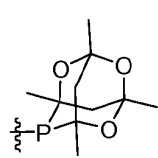
1-34



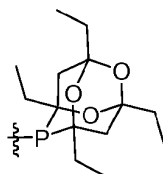
1-35



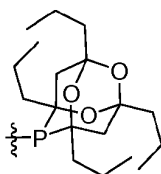
1-36



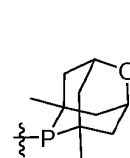
1-37



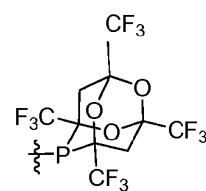
1-38



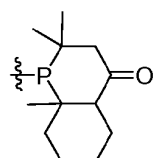
1-39



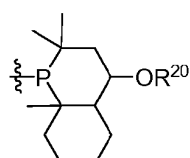
1-40



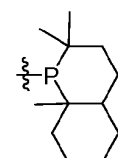
1-41



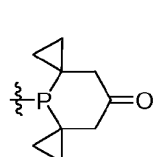
1-42



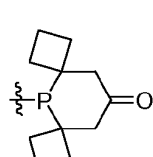
1-43



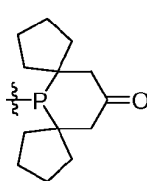
1-44



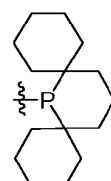
1-45



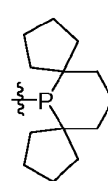
1-46



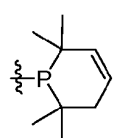
1-47



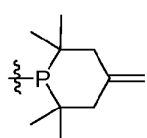
1-48



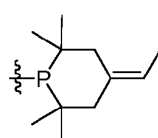
1-49



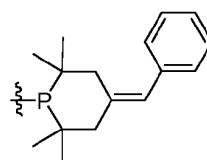
1-50



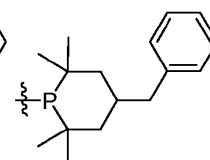
1-51



1-52



1-53



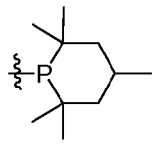
1-54

10

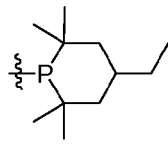
20

30

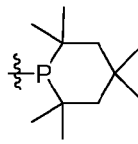
40



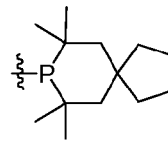
1-55



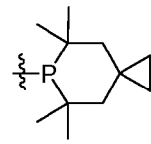
1-56



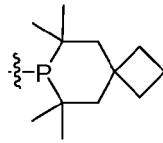
1-57



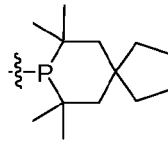
1-58



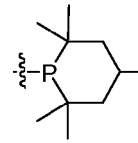
1-59



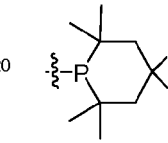
1-60



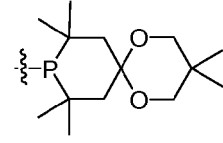
1-61



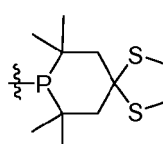
1-62



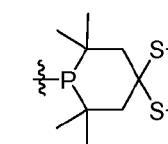
1-63



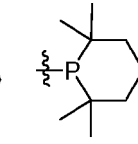
1-64



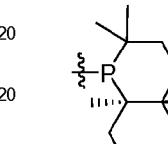
1-65



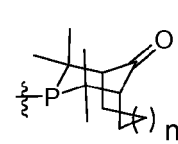
1-66



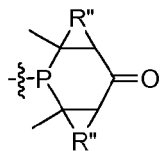
1-67



1-68



1-69, および



1-70

[ 式中、

$R''$  は、酸素、 $NR^{20}$  および  $C(R^{20})_2$  からなる群から選択され、

$R^{20}$  は、水素もしくはアルキルであり、

$n$  は、0、1もしくは2である ] からなる群から選択される式に相当する構造を有するホスフィンまたはその塩である、請求項 4 に記載の方法。

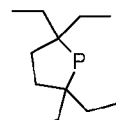
【請求項 8】

X が、

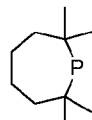
【化 8】



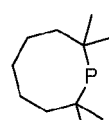
2-1



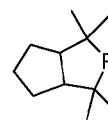
2-2



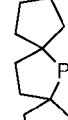
2-3



2-4



2-5



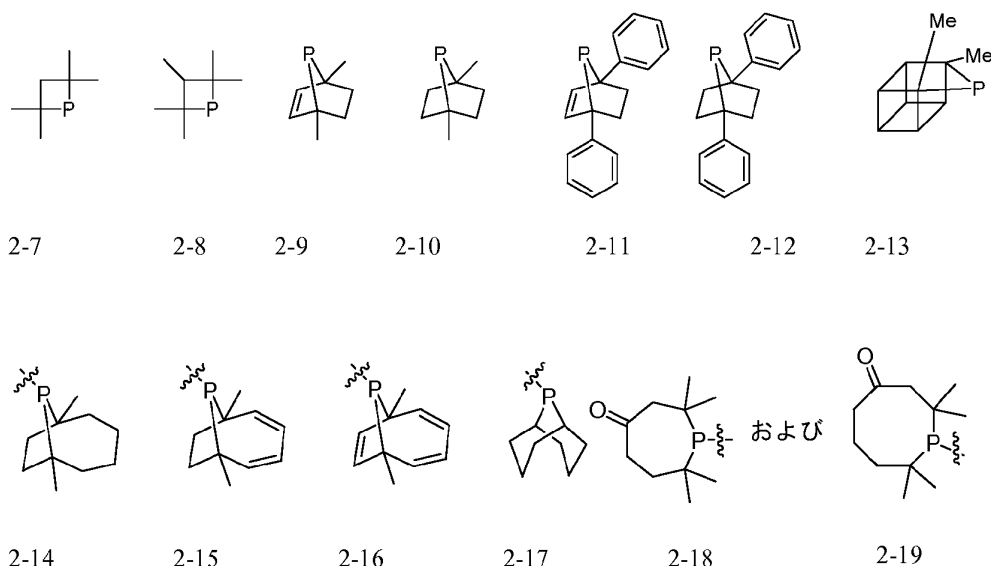
2-6

10

20

30

40



からなる群から選択される式に相当する構造を有するホスフィンである、請求項4に記載の方法。

【請求項9】

遷移金属触媒前駆物質が、パラジウム触媒前駆物質である、請求項2に記載の方法。

【請求項10】

パラジウム触媒前駆物質が、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ジクロロ(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(II)、ジクロロトリス(シクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)、ジクロロビス(トリフェニル-ホスフィン)パラジウム(II)、クロロ(3-アリル)パラジウム(II)ダイマー-トリフェニルホスフィン、塩化パラジウム(II)、臭化パラジウム(II)およびビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)からなる群から選択される、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

化合物(5)が塩基の存在下でスルホンアミド化される、請求項1~10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

塩基が、三塩基性リン酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウム*tert*-ブトキシド、カリウム*tert*-ブトキシド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドおよびリチウムジイソプロピルアミドからなる群から選択される、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

化合物(5)が溶媒の存在下でスルホンアミド化される、請求項1~12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項14】

溶媒が、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、シクロペンチルメチルエーテル、トルエン、ベンゼン、*tert*-アミルアルコールおよび*tert*-ブチルアルコールからなる群から選択される、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

化合物(5)が、1-(3-*tert*-ブチル-5-(6-ヒドロキシナフタレン-2

10

20

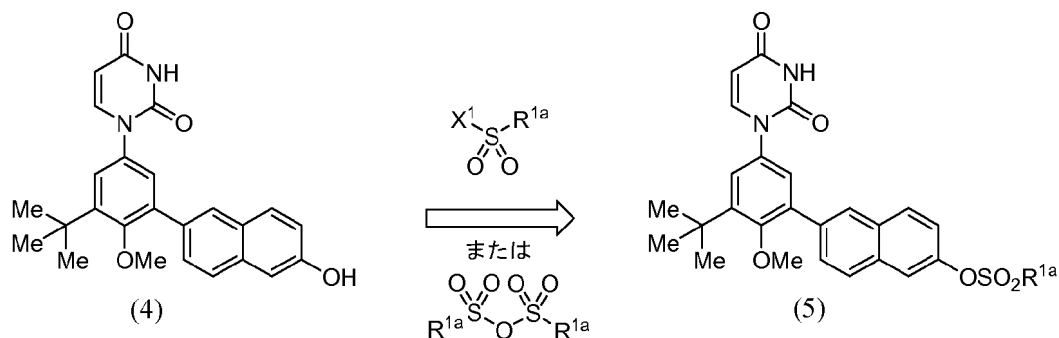
30

40

50

-イル)-4-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン〔化合物4〕をスルホニル化する

【化9】



10

〔式中、

X¹は、塩素およびフッ素からなる群から選択され、および

R¹ᵃは、p-トリル、フェニル、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ペルフルオロブチル、ペルフルオロペンチル、ペルフルオロヘキシル、ペルフルオロオクチルおよびそれらの異性体からなる群から選択される〕

ことによって調製される、請求項1～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

20

スルホニル化合物がペルフルオロブタンスルホニルフルオリドである、請求項15に記載の方法。

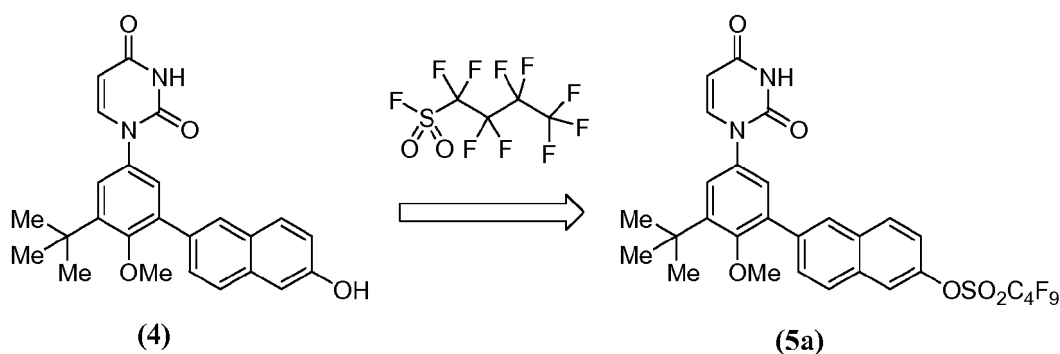
【請求項17】

R¹ᵃがペルフルオロブチルである、請求項1～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

化合物(5)が、1-(3-tert-ブチル-5-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-4-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン〔化合物4〕をペルフルオロブタンスルホニルフルオリドと反応させる

【化10】



30

ことによって調製される、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

40

化合物(4)およびペルフルオロブタンスルホニルフルオリドが、塩基の存在下で反応させられる、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

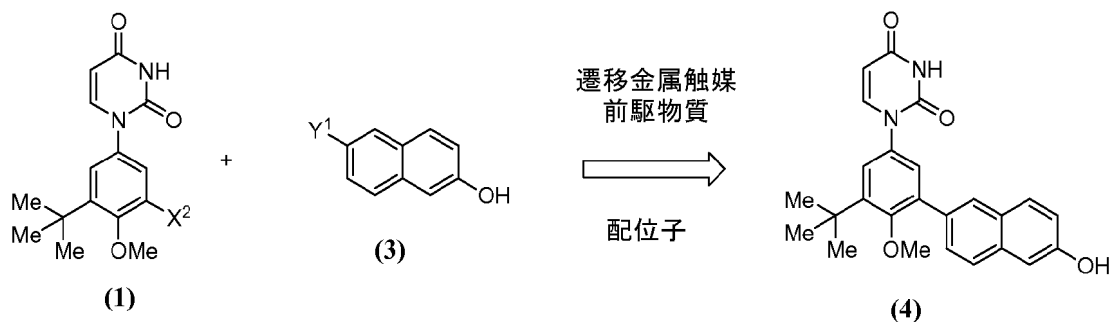
化合物(4)およびペルフルオロブタンスルホニルフルオリドが、溶媒の存在下で反応させられる、請求項18または19に記載の方法。

【請求項21】

化合物(4)が、化合物(1)を化合物(3)とカップリングする



## 【化 1 1】



10

〔式中、

化合物(1)の $X^2$ は、塩素、臭素およびヨウ素からなる群から選択され、および  
化合物(3)の $Y^1$ は、ボロン酸、ボロン酸エステルおよびボロン酸塩からなる群から  
選択される〕

工程を含む方法によって調製される、請求項18～20のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項22】

化合物(1)が1-(3-tert-ブチル-5-ヨード-4-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン〔化合物(1c)〕である、請求項21に記載の方法。

## 【請求項23】

20

化合物(3)が6-ヒドロキシナフタレン-2-イルボロン酸〔化合物(3a)〕である、請求項21に記載の方法。

## 【請求項24】

化合物(1)および(3)が、遷移金属触媒前駆物質および配位子を使用してカップリングされる、請求項21に記載の方法。

## 【請求項25】

配位子がホスフィンである、請求項24に記載の方法。

## 【請求項26】

ホスフィン配位子が、トリ-t-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリス(2-フリル)ホスフィン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル、1,3,5,7-テトラメチル-8-フェニル-2,4,6-トリオキサ-8-ホスファトリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]デカン、ビフェニル-2-イルジシクロヘキシルホスフィン、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィンおよびジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィンからなる群から選択される、請求項24に記載の方法。

30

## 【請求項27】

遷移金属触媒前駆物質がパラジウム触媒前駆物質である、請求項24に記載の方法。

## 【請求項28】

パラジウム触媒前駆物質が、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、トリス(ジベンジリジンアセトン)ジパラジウム、パラジウム(II)ジアセテート、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムおよび[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)のジクロロメタンとの錯体からなる群から選択される、請求項27に記載の方法。

40

## 【請求項29】

化合物(1)と(3)とが塩基の存在下でカップリングされる、請求項21～27のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項30】

塩基が、三塩基性リン酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、カリウムtert-ブトキシドおよびフッ化セシウムからなる群から選択される、請求項2

50

9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

化合物 ( 1 ) と ( 3 ) とが、溶媒の存在下でカップリングされる、請求項 2 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 2】

溶媒が、テトラヒドロフラン、N , N - ジメチルホルムアミド、1 , 2 - ジメトキシエタン、1 , 4 - ジオキサン、エタノール、トルエン、水およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

化合物 ( A ) が、対応する塩である化合物 ( A s ) に変換される、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3 4】

化合物 ( A ) が、塩基による処理によって化合物 ( A s ) に変換される、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

塩基が、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムである、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

化合物 ( A ) が、溶媒の存在下で化合物 ( A s ) に変換される、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

20

溶媒が、ジメチルスルホキシド、2 - プロパノール、水およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 3 6 に記載の方法。

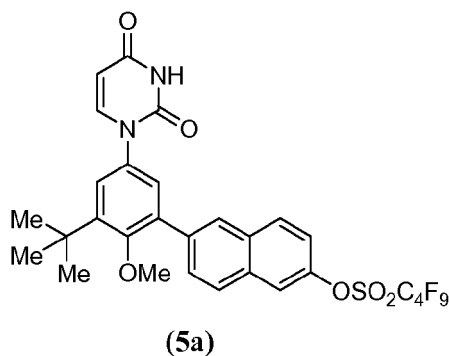
【請求項 3 8】

化合物 ( A s ) がナトリウム塩である、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 9】

構造が式 ( 5 a ) :

【化 1 2】



30

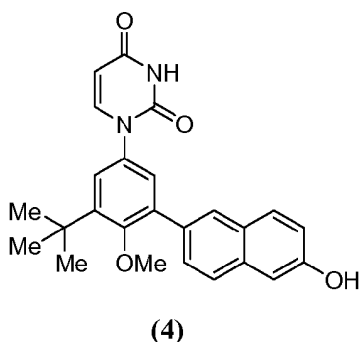
に相当する、化合物またはその塩。

【請求項 4 0】

構造が次式 :

40

【化 1 3】



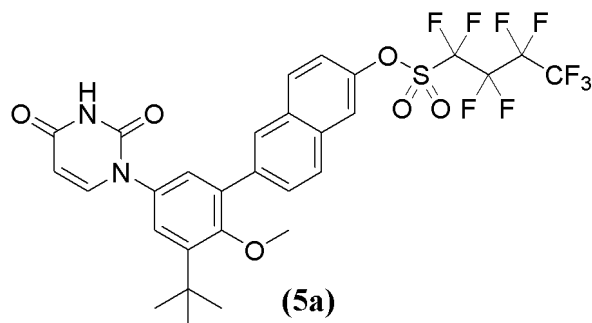
50

に相当する、化合物またはその塩。

【請求項 4 1】

化合物 (5) が、6 - (3 - tert - ブチル - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 2 - メトキシフェニル) ナフタレン - 2 - イル 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 4 - ノナフルオロブタン - 1 - スルホネート [化合物 5 a] :

【化 1 4】



10

である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 2】

配位子が、ジ - tert - ブチル (2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 4, 5, 6 - テトラメチルビフェニル - 2 - イル) ホスフィン; ジ - tert - ブチル (2', 4', 6' - トリイソプロピルビフェニル - 2 - イル) ホスフィン; ジ - tert - ブチル (2' - イソプロピル - 1, 1' - ビナフチル - 2 - イル) ホスフィン; 2, 2, 5, 5 - テトラメチル - 1 - (2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 4, 5, 6 - テトラメチルビフェニル - 2 - イル) ホスホラン; 2, 2, 7, 7 - テトラメチル - 1 - (2', 4', 6' - トリイソプロピルビフェニル - 2 - イル) ホスフェパン; 2, 2, 7, 7 - テトラメチル - 1 - (2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 4, 5, 6 - テトラメチルビフェニル - 2 - イル) ホスフェパン; 2, 2, 8, 8 - テトラメチル - 1 - (2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 4, 5, 6 - テトラメチルビフェニル - 2 - イル) ホスホカン; 1, 3, 5, 7 - テトラメチル - 8 - フェニル - 2, 4, 6 - トリオキサ - 8 - ホスファトリシクロ [3.3.1.1.1.3.7] デカン; およびジ - tert - ブチル (2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 6 - ジメトキシビフェニル - 2 - イル) ホスフィンからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

20

30

【請求項 4 3】

配位子が、ジ - tert - ブチル (2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 6 - ジメトキシビフェニル - 2 - イル) ホスフィンである、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

配位子が、7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 8 - (2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 6 - ジメトキシビフェニル - 2 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [4.5] デカンである、請求項 5 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本開示は、(a) とりわけ、C 型肝炎ウイルス (HCV) の抑制に有用な化合物およびその塩を調製するための方法、(b) 前記化合物および塩の調製に有用な中間体、(c) 前記化合物または塩を含む医薬組成物、ならびに (d) 上記組成物の使用方法を対象とする。

【背景技術】

【0002】

C 型肝炎は、HCV と呼ばれる肝臓指向性のウイルスによって引き起こされる血液感染性、伝染性、ウイルス性疾患である。少なくとも 6 つの異なる遺伝子型 (各遺伝子型の中

50

にはいくつかの亜型を含む)が今までに知られている。北アメリカにおいてはHCV遺伝子型1a、続いてHCV遺伝子型1b、2a、2bおよび3aが優位である。アメリカ合衆国においてはHCV遺伝子型1、2および3が最も一般的であり、約80%のC型肝炎患者がHCV遺伝子型1を有する。ヨーロッパにおいてはHCV遺伝子型1b、続いてHCV遺伝子型2a、2b、2cおよび3aが優位である。アフリカにおいては、ほとんどHCV遺伝子型4および5のみが見出されている。以下で論じるように、患者のHCV遺伝子型は、患者の治療に対する潜在的な応答およびかかる治療の所要の持続期間を判定するのに臨床的に重要である。

#### 【0003】

HCV感染は、肝臓の炎症(肝炎)を引き起こす可能性があり、この肝炎は無症状ではあることが多いが、続いて起こる慢性肝炎は、肝硬変(肝臓の線維性瘢痕)、肝臓癌および/または肝不全を引き起こす可能性がある。世界保健機関は、世界で約1億7千万の人々がHCVに慢性的に感染しており、地球全体では毎年約3百万から約4百万の人々が新たに感染しているものと推定している。疾病対策予防センターによれば、米国においては約4百万の人々がHCVに感染している。ヒト免疫不全ウイルス(HIV)との同時感染はよく見られ、HIV陽性の人口の中でのHCV感染の割合はより高い。

#### 【0004】

ウイルスを自然に取り除くわずかな機会はあるが、慢性C型肝炎の大多数の患者は、治療しないでそれを取り除くことはできない。治療のための目安としては、典型的には、立証されたHCV感染および持続する異常な肝臓機能検査が挙げられる。C型肝炎を治療するために主として使用される治療法には、単独療法(インターフェロン剤 - 「通常の」または長期間効果のあるペグ化されたインターフェロンのいずれかを使用する)と併用療法(インターフェロン剤およびリバビリンを使用)の2つが存在する。血流中に注入されるインターフェロンは、HCVに対する免疫反応を強化することによって作用し、経口で摂取されるリバビリンはHCV複製を阻止することによって作用するものと考えられる。単独で摂取されるリバビリンはHCVのレベルを効果的に抑えないが、インターフェロン/リバビリンの組合せはインターフェロン単独よりもっと効果的である。一般的に、C型肝炎は、ペグ化されたインターフェロン およびリバビリンの組合せによってHCV遺伝子型に応じて24週または48週にわたって治療される。

#### 【0005】

治療の目標は、持続性ウイルス応答である - - 治療が完了した後でHCVが血液中に測定できないことを意味する。ペグ化されたインターフェロン とリバビリンとの組合せによる治療の後には、HCV遺伝子型2および3を有する人々では24週間の治療で約75%以上の、HCV遺伝子型1を有する人々では48週間の治療で約50%の、HCV遺伝子型4を有する人々では48週間の治療で約65%の持続治療率(持続ウイルス応答)がみられる。

#### 【0006】

インターフェロンおよびリバビリンはいずれも多数の副作用を有するため、治療は、特に薬物またはアルコールの乱用の前歴を有する者にとっては、肉体的にきついものであり得る。普通のインターフェロンと関連する副作用としては、インフルエンザに似た症状、過労、吐き気、食欲不振、甲状腺疾患、高血糖、脱毛および注射部位の皮膚反応が挙げられる。可能性のある重篤なインターフェロンと関連する副作用としては、精神病(例えば、自殺行動)、心臓の不具合(例えば、心臓麻痺、低血圧)、その他の内臓器官の損傷、血液の不具合(例えば、血球数の危険なほどの低下)および新たなもしくは悪化する自己免疫疾患(例えば、関節リウマチ)が挙げられる。リバビリンと関連する副作用としては、貧血、疲労、易刺激性、皮疹、鼻閉、副鼻腔炎および咳が挙げられる。リバビリンは、また、先天性欠損を引き起こすことがあり得、そのため女性患者および男性患者の女性配偶者の妊娠は、治療中およびその後6ヶ月にわたって避けなければならない。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

## 【 0 0 0 7 】

患者によっては、上で述べた重篤な副作用の故に治療を完了せず、他の患者（無応答者）は治療を行っても無視できないほどのHCVレベルを有し続け、さらに他の患者（再発患者）は、治療中にウイルスを取り除いたように見えるが、治療計画が終了した後しばらくしてウイルスは戻る。したがって、C型肝炎に由来する肝臓障害の進行を防止するための治療の別の組成物および方法（インターフェロン剤および/またはリバビリンとの組合せでまたはそれらの代わりに使用される）に対する必要性が引き続き存在する。本開示は、1つのかかる化合物 - N - ( 6 - ( 3 - t e r t - ブチル - 5 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 ( 2 H ) - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) ナフタレン - 2 - イル ) メタンスルホンアミド ( 化合物 ( A ) ) - およびその塩を調製するための方法を提供する。

10

## 【課題を解決するための手段】

## 【 0 0 0 8 】

本開示は、N - ( 6 - ( 3 - t e r t - ブチル - 5 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 ( 2 H ) - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) ナフタレン - 2 - イル ) メタンスルホンアミド ( 化合物 ( A ) ) またはその塩を調製するための方法（前記方法は、スルホン酸塩（化合物（5））のスルホンアミド化を含む。）を対象とする。

## 【 0 0 0 9 】

本開示は、また、上記の方法によって調製された化合物（A）およびその塩を対象とする。

20

## 【 0 0 1 0 】

本開示は、また、上記の方法によって調製された化合物（A）およびそのカリウムまたはナトリウム塩を対象とする。

## 【 0 0 1 1 】

本開示は、また、化合物（5）を調製するための方法を対象とする。

## 【 0 0 1 2 】

本開示は、また、化合物（4）を対象とする。

## 【 0 0 1 3 】

本開示は、また、化合物（4）を調製するために有用なさまざまな中間体ならびにそれらの中間体を調製するための方法を対象とする。

30

## 【 0 0 1 4 】

本開示は、また、上記の方法によって調製された化合物（A）またはその塩を含む組成物（医薬組成物を含める）を対象とする。場合によって、該組成物は、1つ以上のさらなる治療薬を含むことができる。

## 【 0 0 1 5 】

本開示は、また、上記の化合物および組成物の、例えば、リボ核酸（RNA）ウイルス（HCVを含める）の複製を抑制するためまたはHCV RNAポリメラーゼ（C型肝炎を含める）を抑制することによって治療可能な疾患を治療するための使用方法を対象とする。

## 【 0 0 1 6 】

本開示のさらなる利点は、当業者には明らかであろう。

40

## 【発明を実施するための形態】

## 【 0 0 1 7 】

この詳細な説明は、他の当業者が、この開示が特定の用途の必要条件に最適となり得るようにその多数の形態で適合させおよび応用することができるように、本開示、その原理およびその実際の適用を他の当業者に熟知させることのみを意図する。この説明およびその具体例は、説明の目的のみを意図する。この開示は、それ故、この特許出願書類中に記載されている実施形態に限定されることはなく、さまざまに修正され得る。

## 【 0 0 1 8 】

A . N - ( 6 - ( 3 - t e r t - ブチル - 5 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ

50

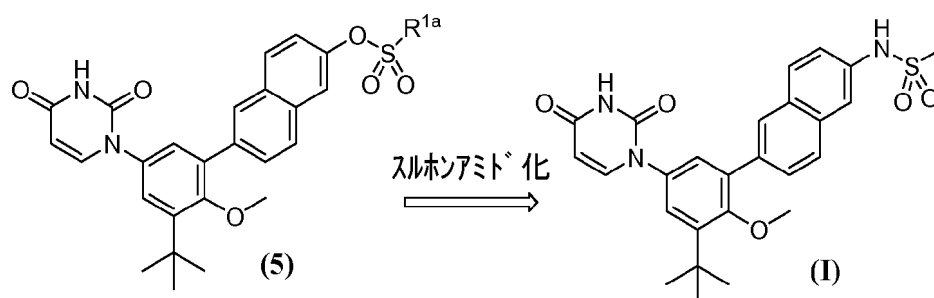
ピリミジン - 1 ( 2 H ) - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) ナフタレン - 2 - イル ) メタ  
ンスルホンアミド ( 化合物 I ) および対応する塩を調製するための方法

【 0 0 1 9 】

上記のように、本開示は、一つには、N - ( 6 - ( 3 - t e r t - ブチル - 5 - ( 2 ,  
4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 ( 2 H ) - イル ) - 2 - メトキシフェニ  
ル ) ナフタレン - 2 - イル ) メタンスルホンアミド ( 化合物 A ) およびその塩を調製する  
ための方法を対象とする。化合物 ( A ) の塩は、カリウム塩、ナトリウム塩または任意の  
その他の適切な塩であり得る。複数の実施形態において、化合物 ( A ) の塩はカリウム塩  
である。複数の実施形態において、化合物 ( A ) の塩はナトリウム塩である。この方法は  
、 R <sup>1 a</sup> が、 p - トリルもしくはフェニル等のアリール、メチル、エチル、トリフルオロ  
メチル、ペルフルオロブチルまたはペルフルオロブチルの異性体ならびにその他のより高  
級およびより低級同族体、例えば限定はされないが、ペルフルオロペンチル、ペルフル  
オロヘキシルおよびペルフルオロオクチルなどである化合物 ( 5 ) のスルホンアミド化：

【 0 0 2 0 】

【 化 1 】



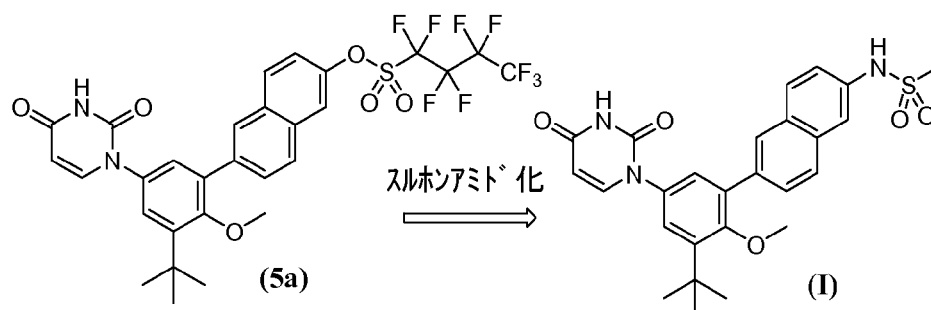
を含む。

【 0 0 2 1 】

ある実施形態において、この方法は、6 - ( 3 - t e r t - ブチル - 5 - ( 2 , 4 - ジ  
オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 ( 2 H ) - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) ナ  
フタレン - 2 - イル 1 , 1 , 2 , 2 , 3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ノナフルオロブタン - 1 - ス  
ルホネート ( 化合物 ( 5 a ) ) のスルホンアミド化：

【 0 0 2 2 】

【 化 2 】



を含む。

【 0 0 2 3 】

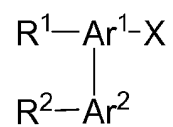
化合物 ( 5 ) は、遷移金属触媒前駆物質および配位子を用いてスルホンアミド化するこ  
とができる。

【 0 0 2 4 】

複数の実施形態において、該配位子は式 ( I ) の構造、

【 0 0 2 5 】

【化 3】



(I)

(式中、X はリンを含有する複素環である。)  
に相当する構造を有する。

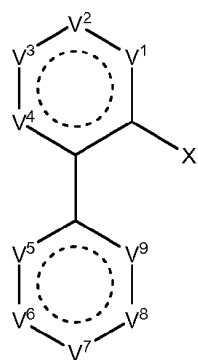
【0026】

10

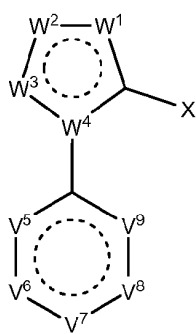
Ar<sup>1</sup> および Ar<sup>2</sup> は、それぞれ独立してアリールまたはヘテロアリールである。Ar<sup>1</sup> - Ar<sup>2</sup> 基の例は、式 (I - 1) - (I - 42)

【0027】

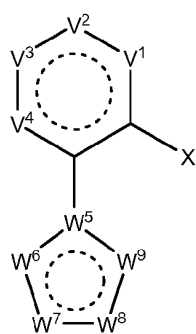
## 【化 4】



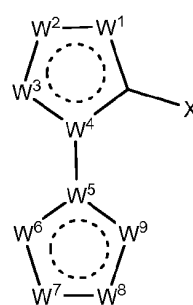
(I-1)



(I-2)

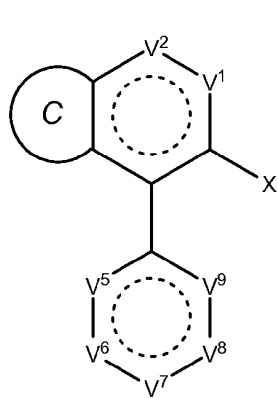


(I-3)

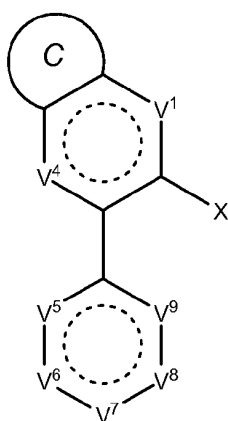


(I-4)

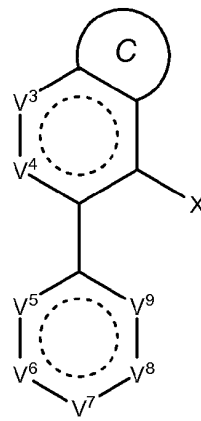
10



(I-5)

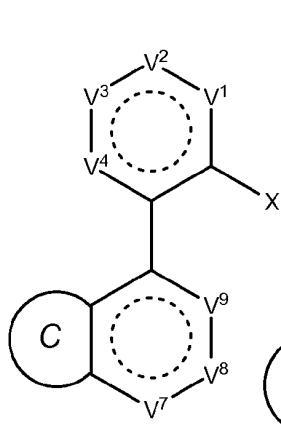


(I-6)

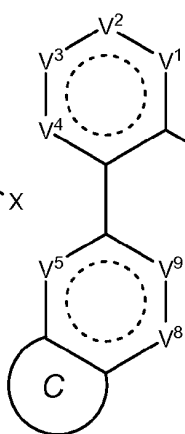


(I-7)

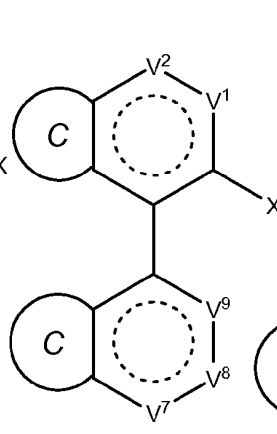
20



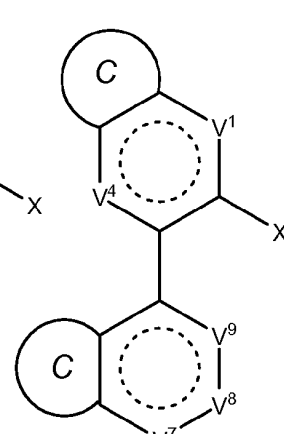
(I-8)



(I-9)



(I-10)

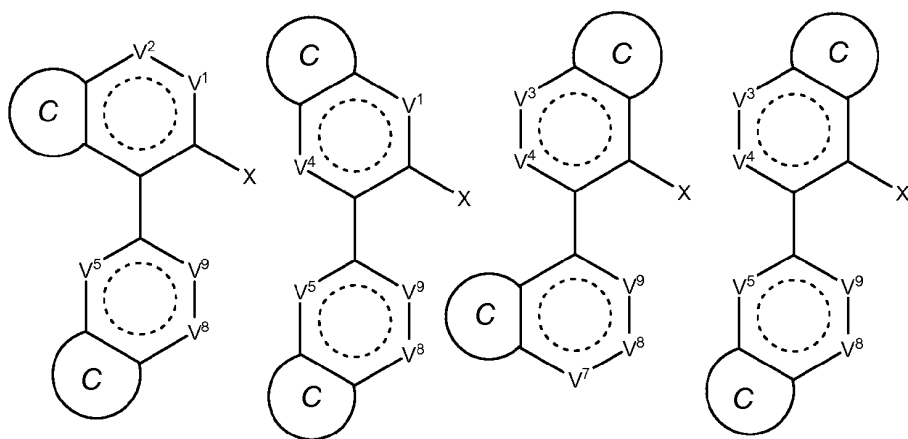


(I-11)

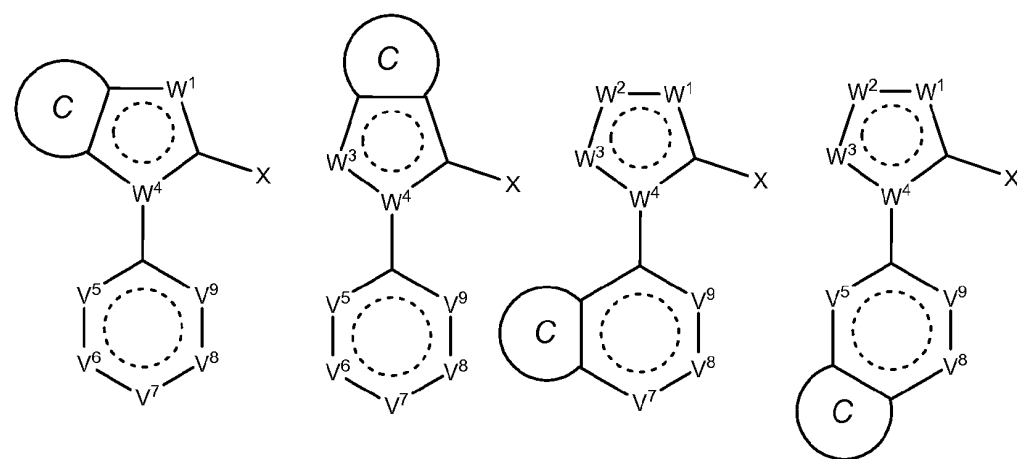
30

40

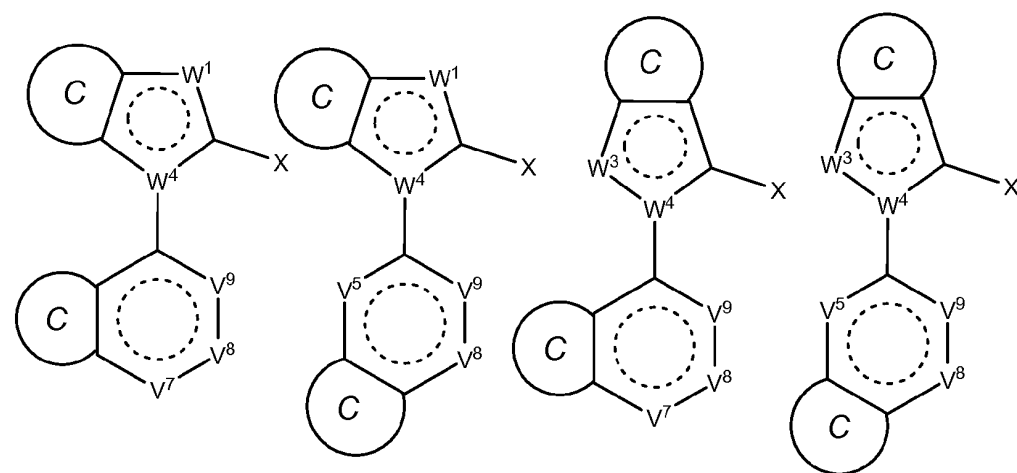




10

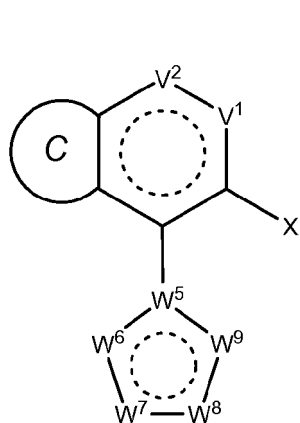


20

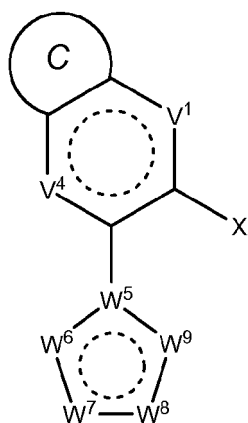


30

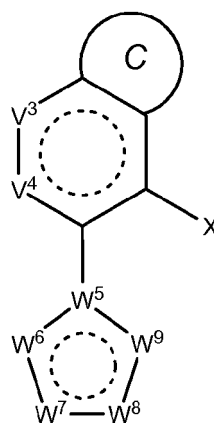
40



(I-24)

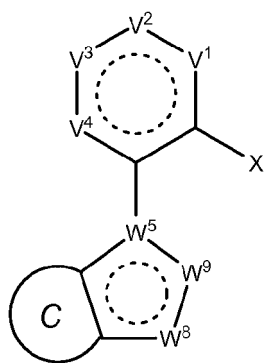


(I-25)

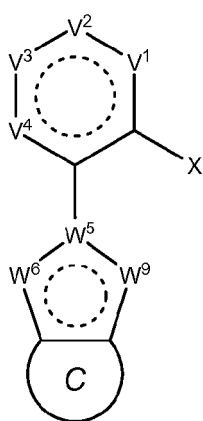


(I-26)

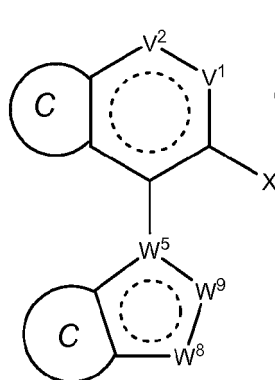
10



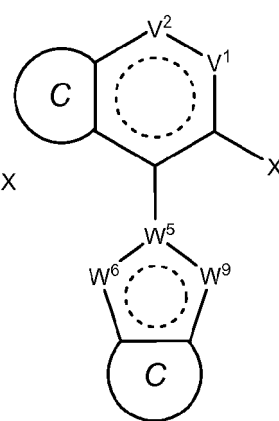
(I-27)



(I-28)

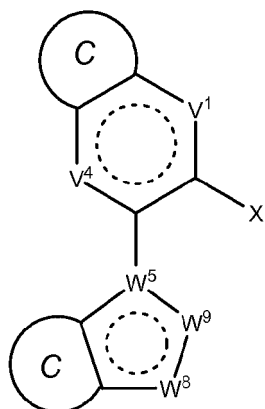


(I-29)

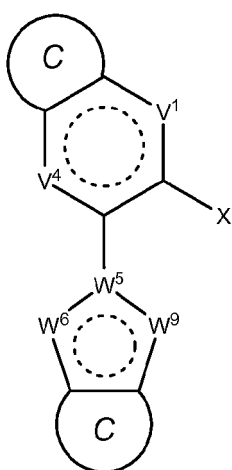


(I-30)

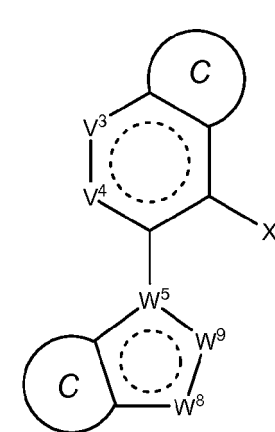
20



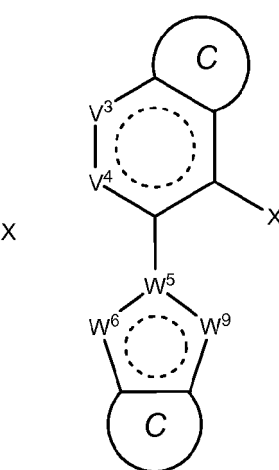
(I-31)



(I-32)



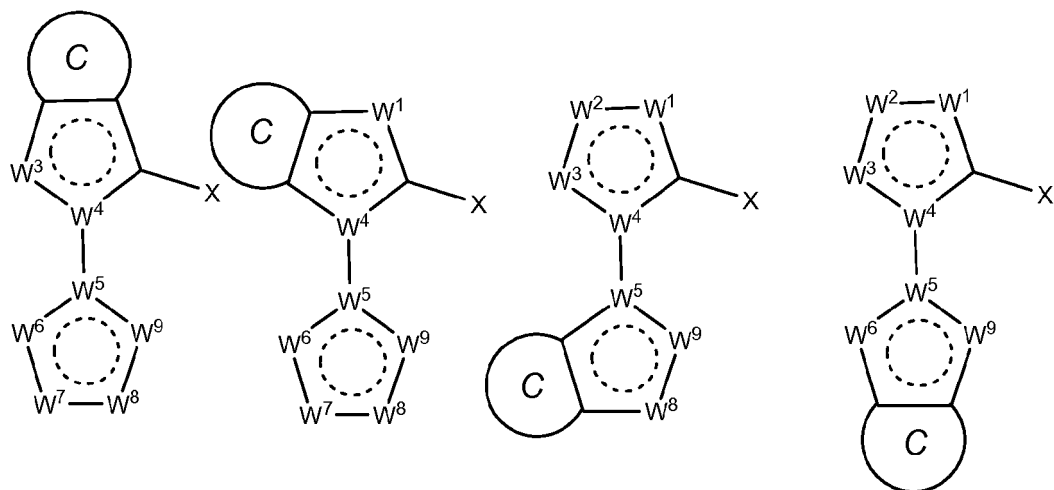
(I-33)



(I-34)

30

40



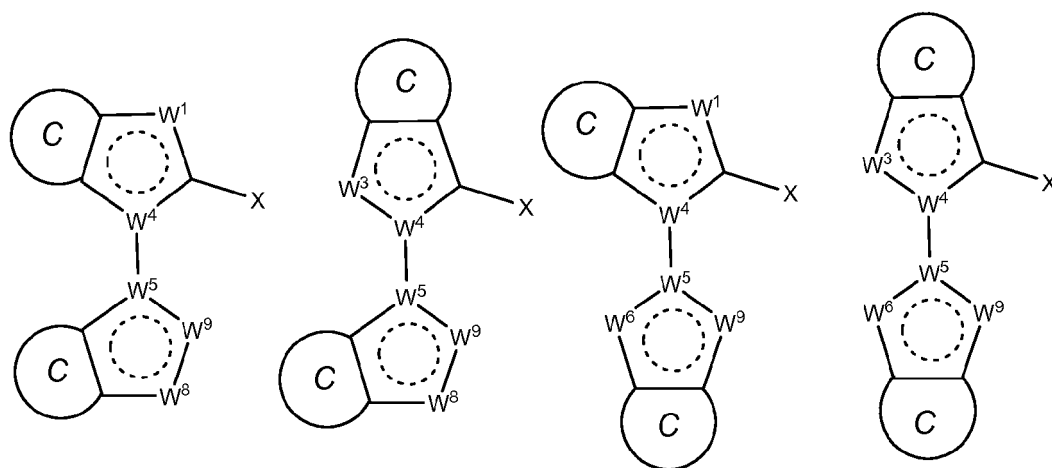
10

(I-35)

(I-36)

(I-37)

(I-38)



20

(I-39)

(I-40)

(I-41)

(I-42)

30

で示され、

式中、Xはホスフィンであり、

V<sup>1</sup>、V<sup>2</sup>、V<sup>3</sup>およびV<sup>4</sup>は、CR<sup>1</sup>もしくはNから独立して選択され、

V<sup>5</sup>、V<sup>6</sup>、V<sup>7</sup>、V<sup>8</sup>およびV<sup>9</sup>は、CR<sup>2</sup>もしくはNから独立して選択され、

W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>およびW<sup>3</sup>は、CR<sup>1</sup>、NR<sup>1</sup>、NもしくはOから独立して選択され、

W<sup>4</sup>は、CもしくはNであり、

W<sup>5</sup>は、CもしくはNであり、

W<sup>6</sup>、W<sup>7</sup>、W<sup>8</sup>およびW<sup>9</sup>は、CR<sup>2</sup>、NR<sup>2</sup>、NもしくはOから独立して選択され、

環Cは、各存在において、独立して、非置換の、またはそれぞれに、例えば、安定性および原子価の規則に応じて、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>により任意の回数置換されている縮合アリールもしくは縮合ヘテロアリールである。

40

【0028】

【化5】



は、5もしくは6員環が芳香族であることを示す。

【0029】

Ar<sup>1</sup>およびAr<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、それぞれ1つ以上のR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>等の基

50

により場合によって置換されている。Ar<sup>1</sup>およびAr<sup>2</sup>は、独立して、それぞれに、例えば、安定性および原子価の規則によって何回もR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>により置換され得る。式(I-1)-(I-42)のいずれかにおいてR基が見当たらないのは、通常通りその位置が水素原子によって占められていることを示す。

#### 【0030】

複数の実施形態において、基R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、配位子が遷移金属化合物との組合せで触媒組成物中に使用されるとき、それらの触媒作用を妨げない任意的な置換基であり得る。複数の実施形態において、基R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、水素；アミノ；ヒドロキシル；シアノ；ハロ；アルキル；アルケニル；アルキニル；ハロアルキル；ハロアルコキシ；オキシアルキル；アルコキシ；アルキルアミノ；ジアルキルアミノ；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシ等の基により場合によって置換されているシクロアルキル；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシ等の基により場合によって置換されているシクロアルキルオキシ；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシ等の基により場合によって置換されている5員もしくは6員のヘテロアリール；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシ等の基により場合によって置換されているフェニル；ヒドロキシアルキル；ヒドロキシアルコキシ；アルコキシアルキル；アミノアルキル；N-アルキルアミノアルキル；N,N-ジアルキルアミノアルキル；N,N,N-トリアルキルアンモニウムアルキル；L<sup>1</sup>-C(O)-OR<sup>1'</sup>、L<sup>1</sup>-P(O)-(OR<sup>1'</sup>)<sub>2</sub>もしくはL<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>-OR<sup>1'</sup>（ここでL<sup>1</sup>は結合もしくはアルキレンであり、R<sup>1'</sup>は、水素、アルキルおよびヒドロキシアルキルからなる群から選択される。）；L<sup>2</sup>-O-C(O)-R<sup>2'</sup>（ここでL<sup>2</sup>は結合もしくはアルキレンであり、R<sup>2'</sup>はアルキルもしくはヒドロキシアルキルである。）；L<sup>3</sup>-C(O)-NR<sup>3'</sup>R<sup>4'</sup>（ここでL<sup>3</sup>は結合もしくはアルキレンであり、R<sup>3'</sup>およびR<sup>4'</sup>は、水素、アルキルおよびヒドロキシアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される。）；L<sup>4</sup>-NR<sup>5'</sup>-C(O)-R<sup>6'</sup>（ここでL<sup>4</sup>は結合もしくはアルキレンであり、R<sup>5'</sup>は水素もしくはアルキルであり、R<sup>6'</sup>はアルキルもしくはヒドロキシアルキルである。）；スルファモイル；N-(アルキル)スルファモイル；N,N-(ジアルキル)スルファモイル；スルホンアミド；サルフェート；アルキルチオおよびチオアルキルからなる群からそれぞれの存在で独立して選択され、またはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>と一緒に結びついてアルキレンもしくは-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-（ここでmは1、2、3もしくは4である。）を形成する。

#### 【0031】

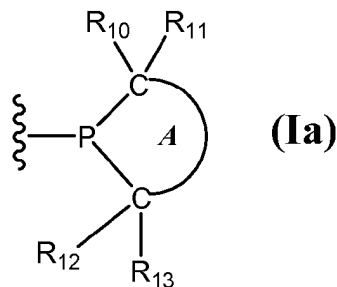
複数の実施形態において、式(I-1)-(I-42)のそれぞれに示されている置換されたR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>のそれぞれは、独立して、アルキル、アルコキシ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、フルオロアルキルまたはフェニルである。複数の実施形態において、アルキル基は、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルであり、アルコキシ基は、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ基であり、ハロアルキルおよびフルオロアルキルのアルキル基は、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルである。アルキルの例としては、メチル、エチルおよびイソプロピルが挙げられる。アルコキシの例としては、メトキシおよびイソプロポキシが挙げられる。ハロアルキルの例としては、トリフルオロメチルが挙げられる。ジアルキルアミノの例としては、ジメチルアミノが挙げられる。

#### 【0032】

複数の実施形態において、Xは、式(Ia)のリン含有複素環である。

#### 【0033】

## 【化 6】



10

## 【0034】

これらの配位子において、環 A として上で標識化されているリン複素環（「ホスファサイクル」）は、リン原子を介して置換された芳香環に結合され、それは順次、このホスファサイクルに隣接したまたはオルト位の炭素原子のところで別の芳香環により置換されている。このホスファサイクルは、リン原子およびこのリン原子に直接結合している 2 つの環炭素を含めて 3 つ以上の環原子を含有する。環 A は、リンの単環式複素環、二環式複素環または三環式複素環であり得る。環 A は、式 (I a) のリンおよび 2 個の炭素環原子に加えて 0 個から 9 個の環原子を含む。この環原子のそれぞれは、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群から独立して選択され得る。リン原子に結合している 2 つの環炭素は、炭素原子を介して置換基  $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  に結合されていてよく、すなわち、置換基  $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、それぞれの置換基の炭素原子を介してホスファサイクルに結合させることができる。このホスファサイクルは、アルケニル；アルコキシ；アルコキシアルキル；アルキル；アルキルアミノ；アルキルチオ；アルキニル；アミノアルキル；N - アルキルアミノアルキル；N, N - ジアルキルアミノアルキル；N, N, N - トリアルキルアンモニウムアルキル；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシ等の基により場合によって置換されているアリールアルキル；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシ等の基により場合によって置換されているシクロアルキル；ジアルキルアミノ；ハロ；ハロアルキル；フルオロアルキル；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシ等の基により場合によって置換されている  $C_{5-6}$  ヘテロアリール；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシ等の基により場合によって置換されているヘテロシクロアルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシアルキル；オキソ；アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール等の基により場合によって置換されている環外二重結合；0 個、1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 3 員から 7 員のスピロ環；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシ等の基により場合によって置換されているフェニル； $L^1 - C(O) - OR^{1'}$ 、 $L^1 - P(O) - (OR^{1'})_2$  もしくは  $L^1 - S(O)_2 - OR^{1'}$ （ここで  $L^1$  は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{1'}$  は、水素、アルキルおよびヒドロキシアルキルからなる群から選択される。）； $L^2 - O - C(O) - R^{2'}$ （ここで  $L^2$  は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{2'}$  はアルキルもしくはヒドロキシアルキルである。）； $L^3 - C(O) - NR^{3'}R^{4'}$ （ここで  $L^3$  は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{3'}$  および  $R^{4'}$  は、水素、アルキルおよびヒドロキシアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される。）； $L^4 - NR^{5'} - C(O) - R^{6'}$ （ここで  $L^4$  は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{5'}$  は水素もしくはアルキルであり、 $R^{6'}$  はアルキルもしくはヒドロキシアルキルである。）；および  $L^7 - NR^{8'} - S(O)_2 - R^{9'}$ （ここで  $L^7$  は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{8'}$  は水素もしくはアルキルであり、 $R^{9'}$  はアルキルもしくはヒドロキシアルキルである。）からなる群から選択される 1 つ以上の環置換基を場合によって含有することができる。

20

30

40

50

## 【 0 0 3 5 】

さまざまな実施形態において、環 A は、P 原子以外にはヘテロ環原子を含有しない式 (I a) に示されている 4 員、5 員、6 員、7 員または 8 員環である。環 A は、架橋原子を含有しない単環であり得、または環 A は、架橋原子を含有する二環式もしくは三環式の環のような多環式の環であり得る。

## 【 0 0 3 6 】

複数の実施形態において、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、水素；アルキル；アルケニル；ハロアルキル；アルキニル；オキソアルキル；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシにより場合によって置換されているシクロアルキル；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシ等の基により場合によって置換されているヘテロシクリル；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシ等の基により場合によって置換されている  $C_5$  -  $C_6$  ヘテロアリール；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシ等の基により場合によって置換されているフェニル；ヒドロキシアルキル；アルコキシアルキル；アミノアルキル；N - アルキルアミノアルキル；N, N - ジアルキルアミノアルキル；N, N, N - トリアルキルアンモニウムアルキル；チオアルキル； $L^{13} - C(O) - OR^{14'}$ 、 $L^{13} - P(O) - (OR^{14'})_2$  もしくは  $L^{13} - S(O)_2 - OR^{14'}$  (ここで  $L^{13}$  は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{14'}$  は、水素、アルキルおよびヒドロキシアルキルからなる群から選択される。)； $L^{15} - O - C(O) - R^{16'}$  ( $L^{15}$  はアルキレンであり、 $R^{16'}$  は、アルキルもしくはヒドロキシアルキルである。)； $L^{17} - C(O) - NR^{18'}R^{19'}$  (ここで  $L^{17}$  は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{18'}$  および  $R^{19'}$  は、水素、アルキルおよびヒドロキシアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される。)；および  $L^{20} - NR^{21'} - C(O) - R^{22'}$  (ここで  $L^{20}$  はアルキレンであり、 $R^{21'}$  は水素もしくはアルキルであり、 $R^{22'}$  はアルキルもしくはヒドロキシアルキルである。) からなる群からそれぞれ独立して選択され得る。

## 【 0 0 3 7 】

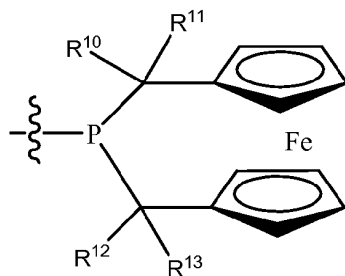
$R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  に対して上で定義済みの置換基に加えて、またはそれとは別に、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  のそれぞれは、独立して、環を形成することに関与し得る。例えば、 $R^{10}$  または  $R^{11}$  は、 $R^{12}$  または  $R^{13}$  と一緒に環を形成することができる。 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒になってスピロ環式環を形成することができ、および/または、 $R^{12}$  と  $R^{13}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒になってスピロ環式環を形成することができる。 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  の1つ以上は、環 A の環置換基と一緒になって環を形成することができる。

## 【 0 0 3 8 】

複数の実施形態において、X は、式 (I b) のリン含有複素環である。

## 【 0 0 3 9 】

## 【 化 7 】



(Ib)

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 0 】

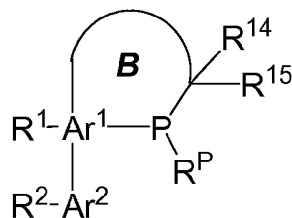
式 I b のホスファサイクルは、リン原子を介して場合によって置換されている芳香環に結合されており、それは、順次、このリン原子に隣接してまたはオルト位の炭素原子のところで別の芳香環により置換されている。このホスファサイクルは、リン原子およびこのリン原子に直接結合している 2 つの環炭素に加えてフェロセニル部分を含有する。リン原子に結合している 2 つの環炭素は、炭素原子を介して置換基  $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  に順次結合しており、すなわち、置換基  $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、それぞれの置換基の炭素原子を介してホスファサイクルに結合している。 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、上記のものと同じである。

## 【 0 0 4 1 】

複数の実施形態において、X は、 $Ar^1$  に縮合されて式 ( I c ) :

## 【 0 0 4 2 】

## 【 化 8 】



(Ic)

の化合物を生じる。環 B は式 ( I - c ) のリン原子および炭素環原子に加えて 0 個から 5 個の環原子を有するリン複素環 (ホスファサイクル) である。この環原子のそれぞれは、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群からそれぞれ独立して選択され得る。このホスファサイクルは、また、アルケニル；アルコキシ；アルコキシアルキル；アルキル；アルキルアミノ；アルキルチオ；アルキニル；アミノアルキル；N - アルキルアミノアルキル；N, N - ジアルキルアミノアルキル；N, N, N - トリアルキルアンモニウムアルキル；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシ等の基により場合によって置換されているアリールアルキル；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシ等の基により場合によって置換されているシクロアルキル；ジアルキルアミノ；ハロ；ハロアルキル；フルオロアルキル；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシ等の基により場合によって置換されている  $C_5 - 6$  ヘテロアリール；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシ等の基により場合によって置換されているヘテロシクロアルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシアルキル；オキソ；アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール等の基により場合によって置換されている環外二重結合；0 個、1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 3 員から 7 員のスピロ環；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシ等の基により場合によって置換されているフェニル； $L^1 - C(O) - OR^{1'}$ 、 $L^1 - P(O) - (OR^{1'})_2$  もしくは  $L^1 - S(O)_2 - OR^{1'}$  (ここで  $L^1$  は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{1'}$  は、水素、アルキルおよびヒドロキシアルキルからなる群から選択される。)； $L^2 - O - C(O) - R^{2'}$  (ここで  $L^2$  は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{2'}$  はアルキルもしくはヒドロキシアルキルである。)； $L^3 - C(O) - NR^{3'}R^{4'}$  (ここで  $L^3$  は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{3'}$  および  $R^{4'}$  は、水素、アルキルおよびヒドロキシアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される。)； $L^4 - NR^{5'} - C(O) - R^{6'}$  (ここで  $L^4$  は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{5'}$  は水素もしくはアルキルであり、 $R^{6'}$  はアルキルもしくはヒドロキシアルキルである。)；および  $L^7 - NR$

$R^{8'} - S(O)_2 - R^{9'}$  (ここで  $L^7$  は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{8'}$  は水素もしくはアルキルであり、 $R^{9'}$  はアルキルもしくはヒドロキシアルキルである。) からなる群から選択される1つ以上の環置換基を場合によって含有することができる。

【0043】

$R^{1'4}$  および  $R^{1'5}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒にスピロ環式環を形成することができる。 $R^{1'4}$  および  $R^{1'5}$  の1つまたは両方が、環Bの環置換基と一緒に環を形成することができる。 $R^{1'4}$  および  $R^{1'5}$  のそれぞれは、水素；アルキル；アルケニル；ハロアルキル；アルキニル；オキソアルキル；アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール等の基により場合によって置換されているシクロアルキル；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシ等の基により場合によって置換されているヘテロシクリル；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシ等の基により場合によって置換されている  $C_5$ 、 $C_6$  ヘテロアリール；アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シアノ、ハロ、ハロアルキルもしくはハロアルコキシ等の基により場合によって置換されているフェニル；ヒドロキシアルキル；アルコキシアルキル；アミノアルキル；N-アルキルアミノアルキル；N,N-ジアルキルアミノアルキル；N,N,N-トリアルキルアンモニウムアルキル；チオアルキル； $L^{1'3} - C(O) - OR^{1'4'}$ 、 $L^{1'3} - P(O) - (OR^{1'4'})_2$  もしくは  $L^{1'3} - S(O)_2 - OR^{1'4'}$  (ここで  $L^{1'3}$  は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{1'4'}$  は、水素、アルキルおよびヒドロキシアルキルからなる群から選択される。)； $L^{1'5} - O - C(O) - R^{1'6'}$  (ここで  $L^{1'5}$  はアルキレンであり、 $R^{1'6'}$  は、アルキルもしくはヒドロキシアルキルである。)； $L^{1'7} - C(O) - NR^{1'8'}R^{1'9'}$  (ここで  $L^{1'7}$  は結合もしくはアルキレンであり、 $R^{1'8'}$  および  $R^{1'9'}$  は、水素、アルキルおよびヒドロキシアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される。)；および  $L^{2'0} - NR^{2'1'} - C(O) - R^{2'2'}$  (ここで  $L^{2'0}$  はアルキレンであり、 $R^{2'1'}$  は水素もしくはアルキルであり、 $R^{2'2'}$  はアルキルもしくはヒドロキシアルキルである。) からなる群から独立して選択され得る。

【0044】

$R^P$  は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールからなる群から選択することができる。 $R^P$  は、アルキレン、アルケニレン、アルキニレンまたは  $-(CR^{4'1}R^{4'2}-O)_q-$  (式中、1つの末端は、該ホスファサイクルのリン原子に結合しており、他の末端はB環の原子に結合しており、 $R^{4'1}$  および  $R^{4'2}$  は、それぞれ独立して水素もしくはアルキルであり、 $q$  は、1もしくは2である。) からなる群から選択することができる。言い換えれば、 $R^P$  が、アルキレン、アルケニレン、アルキニレンまたは  $-(CR^{4'1}R^{4'2}-O)_q-$  であるとき、 $R^P$  は、ホスファサイクルのリン原子と環Bの別の環原子との間の橋かけ基であり得る。

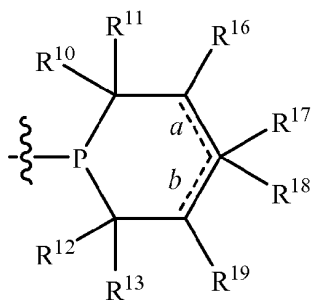
【0045】

複数の実施形態において、ホスファサイクルXは、式(I d)：

【0046】



## 【化 9】



(Id)

10

(式中、基  $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  は上記のものと同じである。) の構造に相当する構造を有する。式 (Id) のホスファサイクルは、結合 a および b が、a と b が同時に二重結合ではないという条件で、単結合または二重結合である 6 員環である。

## 【0047】

## 【化 10】

---

は、単結合または二重結合である結合を表す。

20

## 【0048】

式 (Id) のホスファサイクルにおいては、置換基  $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$  および  $R^{19}$  の1つ以上が、場合によって、置換基  $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  または  $R^{13}$  と共に環を形成することができる。さらに、またはそれとは別に、 $R^{16}$  および  $R^{19}$  は、独立して、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、アルケニルおよびアルコキシから選択することができる。複数の実施形態において  $R^{16}$  および  $R^{19}$  は、それぞれ水素である。

## 【0049】

$R^{17}$  および  $R^{18}$  は、一緒に、カルボニル；アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール等の基により場合によって置換されている環外二重結合；または0個、1個もしくは2個のヘテロ原子を含有する3員から7員のスピロ環を形成することができる。複数の実施形態において、環外二重結合を置換しているアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリールならびに、 $R^{17}$  および  $R^{18}$  によって場合によって形成された環外スピロ環は、遷移金属化合物と組み合わせて使用されるときにそれぞれの配位子の触媒作用を受け入れ難いほど妨げることはない置換基等の基により場合によって置換されている。複数の実施形態において、これらの随意的な置換基は、 $R^1$  および  $R^2$  に対して記載されているそれらの基から選択される。

30

## 【0050】

さらに、またはそれとは別に、 $R^{17}$  および  $R^{18}$  のそれぞれは、遷移金属化合物と組み合わせて使用されるときにそれぞれの配位子の触媒作用を受け入れ難いほど妨げることはない部分から独立して選択することができる。 $R^{17}$  および  $R^{18}$  のそれぞれは、水素、ハロ、フルオロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、フルオロアルキル、アルキルオキシ、アルキルチオ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換  $C_{5-6}$  ヘテロアリール、置換もしくは非置換フェニル、置換もしくは非置換アリールアルキル；ヒドロキシアルキル；アルコキシアルキル；アミノアルキル；N-アルキルアミノアルキル；N,N-ジアルキルアミノアルキル；N,N,N-トリアルキルアンモニウムアルキル； $L^1-C(O)-OR^{1'}$ 、 $L^1-P(O)-(OR^{1'})_2$  もしくは  $L^1-S(O)_2-OR^{1'}$  (ここで  $R^{1'}$  は、水素、アルキルもしくはヒドロ

40

50

キシアルキルであり、 $L^1$  は結合もしくはアルキレンである。) ;  $L^2 - O - C(O) - R^{2'}$  (ここで  $R^{2'}$  はアルキルもしくはヒドロキシアルキルであり、 $L^2$  は結合もしくはアルキレンである。) ;  $L^3 - C(O) - NR^{3'}R^{4'}$  (ここで  $R^{3'}$  および  $R^{4'}$  は、水素、アルキルもしくはヒドロキシアルキルであり、ここで  $L^3$  は、結合もしくはアルキレンである。) ;  $L^4 - NR^{5'} - C(O) - R^{6'}$  (ここで  $R^{5'}$  は水素もしくはアルキルであり、 $R^{6'}$  はアルキルもしくはヒドロキシアルキルであり、 $L^4$  は結合もしくはアルキレンである。) から独立して選択することができる。

【0051】

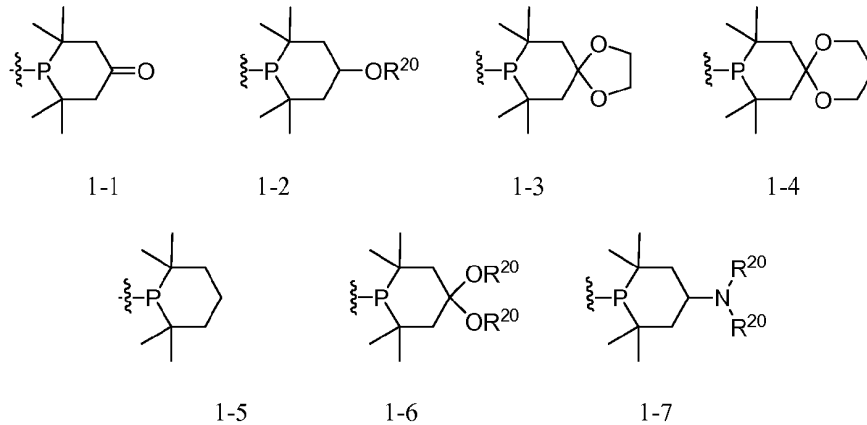
このホスファサイクルとしては、架橋原子を有する多環式の環が挙げられ得る。

【0052】

式(I d)に相当する構造を有するホスファサイクルの例は、次のものである：

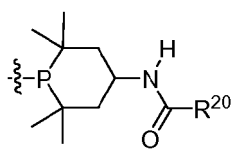
【0053】

【化11】

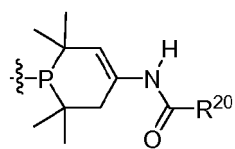


10

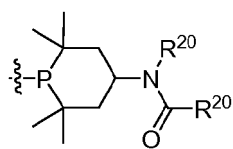
20



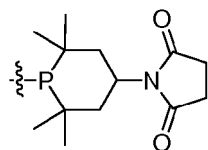
1-8



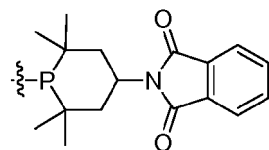
1-9



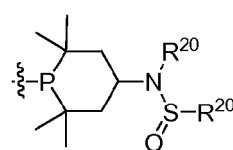
1-10



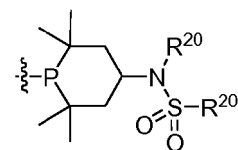
1-11



1-12

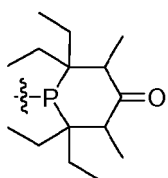


1-13

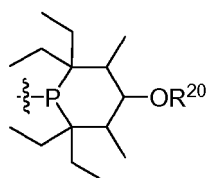


1-14

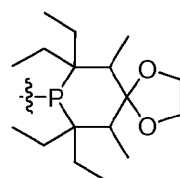
10



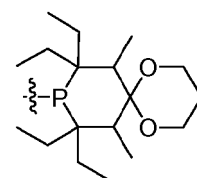
1-15



1-16

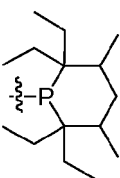


1-17

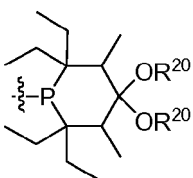


1-18

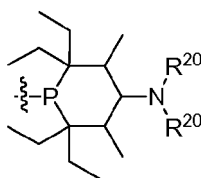
20



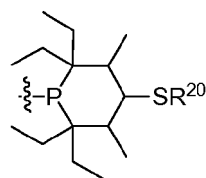
1-19



1-20



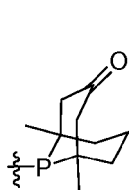
1-21



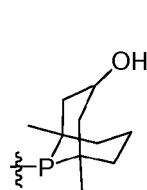
1-22



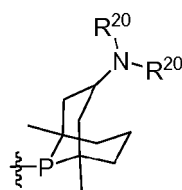
1-23



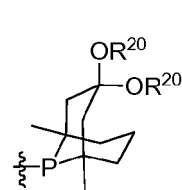
1-24



1-25

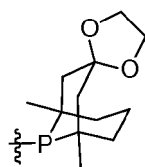


1-26

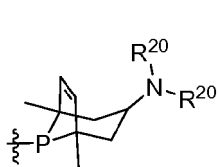


1-27

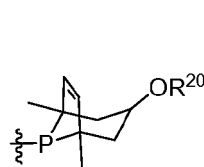
30



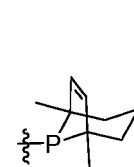
1-28



1-29

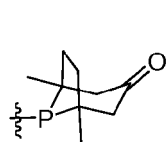


1-30

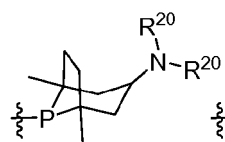


1-31

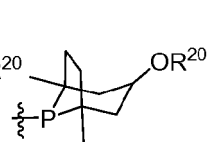
40



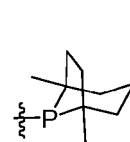
1-32



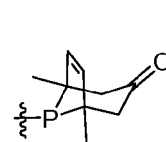
1-33



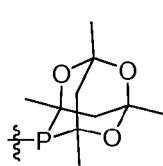
1-34



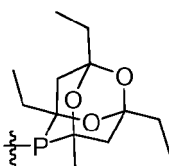
1-35



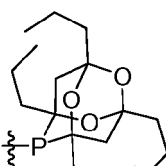
1-36



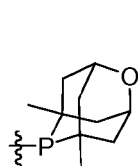
1-37



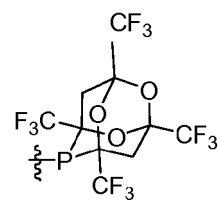
1-38



1-39

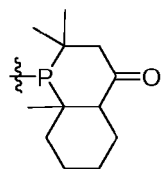


1-40

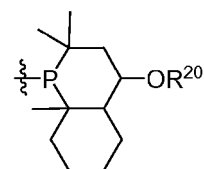


1-41

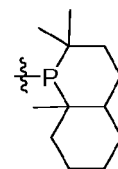
10



1-42

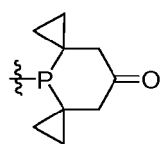


1-43

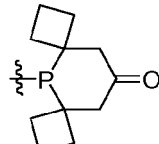


1-44

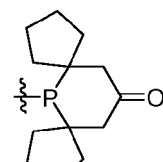
20



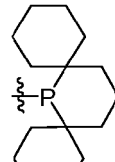
1-45



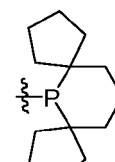
1-46



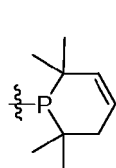
1-47



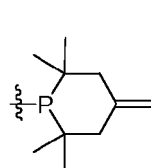
1-48



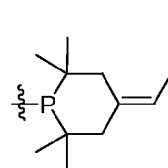
1-49



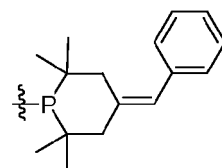
1-50



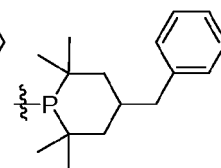
1-51



1-52

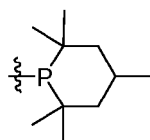


1-53

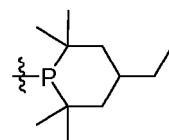


1-54

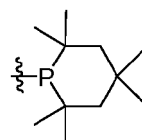
30



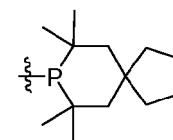
1-55



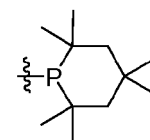
1-56



1-57

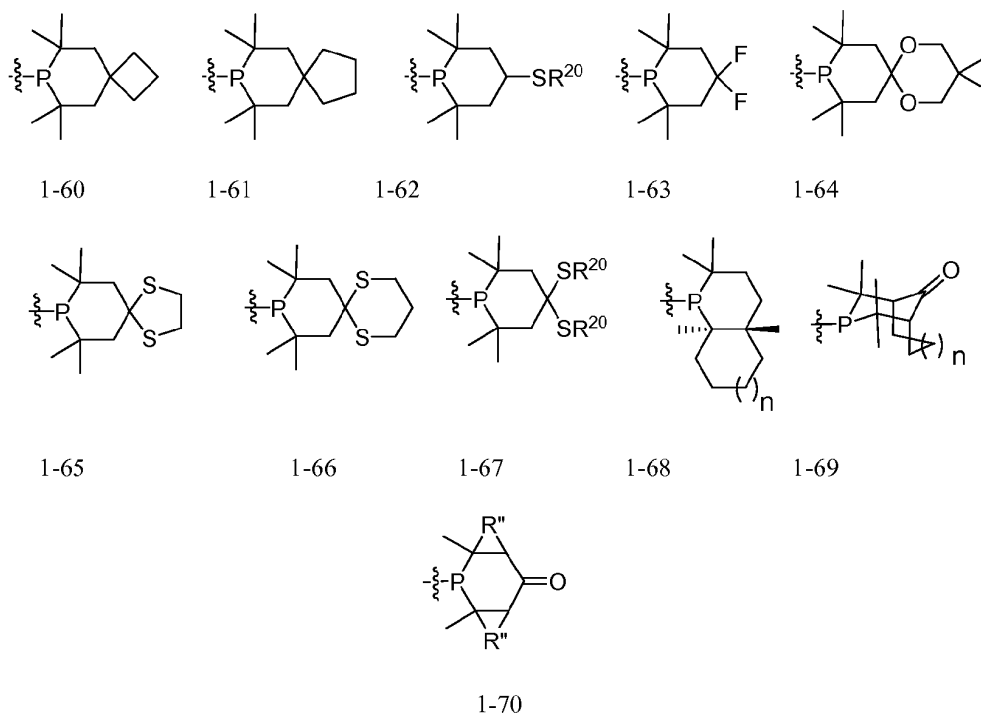


1-58



1-59

40



10

## 【 0 0 5 4 】

20

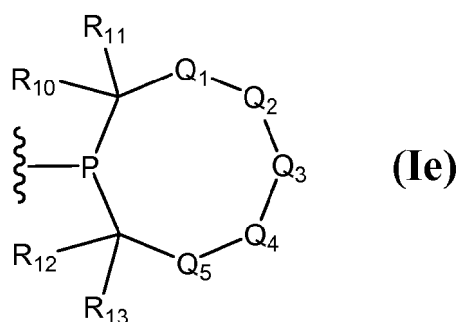
これらのホスファサイクルは、例えば、ホスファサイクル 1 - 1 5、1 - 1 6、1 - 1 7、1 - 1 8、1 - 1 9、1 - 2 0、1 - 2 1、1 - 2 2、1 - 3 2、1 - 3 3、1 - 3 4、1 - 3 5、1 - 4 2、1 - 4 3 および 1 - 4 4 等の不斉中心を有することができる。

## 【 0 0 5 5 】

複数の実施形態において、ホスファサイクル X は、6 員環以外の環に基づいている。そのようなホスファサイクルは、式 ( I e ) :

## 【 0 0 5 6 】

## 【 化 1 2 】



30

の構造に相当する構造を有する。

## 【 0 0 5 7 】

式 ( I e ) のホスファサイクル X は、多環式の環を形成するための橋かけを場合によって含有する 4 員環、5 員環、7 員環または 8 員環であり得る。

40

## 【 0 0 5 8 】

$Q^1$  は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{21})-$ 、 $=C(R^{22})-$  または  $-C(R^{23})(R^{24})-$  であり得、 $Q^2$  は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{25})-$ 、 $=C(R^{26})-$  または  $-C(R^{27})(R^{28})-$  であり得、 $Q^3$  は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{29})-$ 、 $=C(R^{30})-$  または  $-C(R^{32})(R^{30})-$  であり得、 $Q^4$  は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{33})-$ 、 $=C(R^{34})-$  または  $-C(R^{35})(R^{36})-$  であり得、 $Q^5$  は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{37})-$ 、 $=C(R^{38})-$  または  $-C(R^{39})(R^{40})-$  であり得、ただし、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  および  $R^{21}$  から  $R^{40}$  までは環置換基である。複数の実施形態において、 $Q$

50

1、Q 2、Q 3、Q 4 および Q 5 の少なくとも 1 つは結合ではなく、そのため、このホスファサイクルは少なくとも 4 の環員数を有する。

【 0 0 5 9 】

R<sup>2 1</sup> から R<sup>4 0</sup> までの環置換基の 1 つ以上は別の環置換基と一緒に環を形成することができる。さらに、またはそれとは別に、R<sup>2 1</sup> から R<sup>4 0</sup> までの環置換基のそれぞれは、水素、ハロ、フルオロ、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、N - アルキルアミノ、N, N - ジアルキルアミノ、N, N, N - トリアルキルアンモニウムアルキル；置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C<sub>5-6</sub> ヘテロアリール、置換もしくは非置換フェニル；ヒドロキシアルキル；アルコキシアルキル；アミノアルキル；N - アルキルアミノアルキル；N, N - ジアルキルアミノアルキル；N, N, N - トリアルキルアンモニウムアルキル；L<sup>1</sup> - C(O) - OR<sup>1'</sup>、L<sup>1</sup> - P(O) - (OR<sup>1'</sup>)<sub>2</sub> もしくは L<sup>1</sup> - S(O)<sub>2</sub> - OR<sup>1'</sup> (ここで R<sup>1'</sup> は、水素、アルキルもしくはヒドロキシアルキルであり、L<sup>1</sup> は結合もしくはアルキレンである。)；L<sup>2</sup> - O - C(O) - R<sup>2'</sup> (ここで R<sup>2'</sup> はアルキルもしくはヒドロキシアルキルであり、L<sup>2</sup> は結合もしくはアルキレンである。)；L<sup>3</sup> - C(O) - NR<sup>3'</sup>R<sup>4'</sup> (ここで R<sup>3'</sup> および R<sup>4'</sup> は、それぞれ独立して、水素、アルキルもしくはヒドロキシアルキルであり、L<sup>3</sup> は、結合もしくはアルキレンである。)；L<sup>4</sup> - NR<sup>5'</sup> - C(O) - R<sup>6'</sup> (ここで R<sup>5'</sup> は水素もしくはアルキルであり、R<sup>6'</sup> はアルキルもしくはヒドロキシアルキルであり、L<sup>4</sup> は結合もしくはアルキレンである。)；およびアルキルチオから独立して選択される。

10

20

【 0 0 6 0 】

さらに、またはそれとは別に、同じ環原子 Q 1、Q 2、Q 3、Q 4 または Q 5 上の 2 つの環置換基は、一緒に、カルボニル；アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール等の基により場合によって置換されている環外二重結合；または 0 個、1 個もしくは 2 個のヘテロ環原子を含有する 3 員から 7 員のスピロ環を形成することができる。複数の実施形態において、この環外二重結合またはスピロ環上の随意的な置換基は、基 R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> に対して上で記載されている置換基から選択される。

【 0 0 6 1 】

式 (I e) のホスファサイクルが式 (I) の Ar<sup>1</sup> - Ar<sup>2</sup> 基上の基 X と同様に置換されている複数の実施形態において、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> のそれぞれは、水素、アルキル、アミノアルキルおよびアルコキシからなる群から独立して選択され、R<sup>1 0</sup>、R<sup>1 1</sup>、R<sup>1 2</sup> および R<sup>1 3</sup> のそれぞれは、アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択されおよび / または R<sup>1 0</sup> もしくは R<sup>1 1</sup> は、R<sup>1 2</sup> もしくは R<sup>1 3</sup> と一緒になって環を形成する。

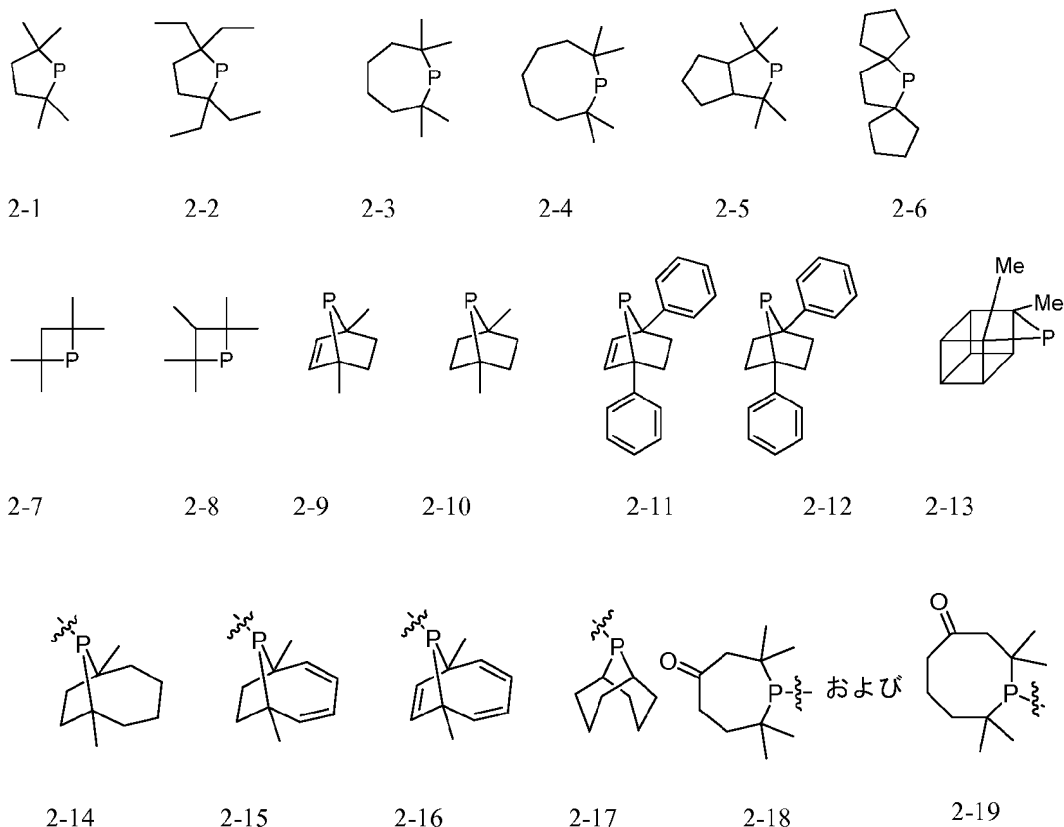
30

【 0 0 6 2 】

式 (I e) の非限定のホスファサイクルの例は、以下のものである。

【 0 0 6 3 】

## 【化 1 3】



10

20

## 【0064】

複数の実施形態において、式 (I a)、(I d) および (I e) のホスフェサイクルは、基  $R^1$  および  $R^2$  が水素または水素ではない置換基である式 (I) の  $Ar^1 - Ar^2$  基上の基  $X$  と同様に置換されている。

## 【0065】

ホスフィン配位子としては、例えば、7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 8 - (2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [4.5] デカン; 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - (2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル) ホスフィナン; 8, 8, 10, 10 - テトラメチル - 9 - (2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル) - 1, 5 - ジオキサ - 9 - ホスファスピロ [5.5] ウンデカン; 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - (2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル) ホスフィナン - 4 - オール; 8 - (2', 6' - ジイソプロポキシピフェニル - 2 - イル) - 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [4.5] デカン; 1, 3, 5, 7 - テトラメチル - 8 - (2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル) - 2, 4, 6 - トリオキサ - 8 - ホスファトリシクロ [3.3.1.1<sup>3,7</sup>] デカン; ジ - tert - ブチル (2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 4, 5, 6 - テトラメチルピフェニル - 2 - イル) ホスフィン; ジ - tert - ブチル (2' - イソプロポキシ - 1, 1' - ビナフチル - 2 - イル) ホスフィン; 2, 2, 5, 5 - テトラメチル - 1 - (2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 4, 5, 6 - テトラメチルピフェニル - 2 - イル) ホスホラン; 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - (2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 4, 5, 6 - テトラメチルピフェニル - 2 - イル) ホスフィナン; 2, 2, 7, 7 - テトラメチル - 1 - (2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 4, 5, 6 - テトラメチルピフェニル - 2 - イル) ホスフェパン; 2, 2, 8, 8 - テトラメチル - 1 - (2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 4, 5, 6 - テトラメチル

30

40

50

ルビフェニル - 2 - イル) ホスホカン; 1, 3, 5, 7 - テトラメチル - 8 - フェニル -  
 2, 4, 6 - トリオキサ - 8 - ホスファトリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1 <sup>3</sup> , 7 ] デカン; 8  
 - ( 2' , 6' - ジメトキシビフェニル - 2 - イル) - 7, 7, 9, 9 - テトラメチル -  
 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [ 4 . 5 ] デカン; 6 - メトキシ - N, N - ジメ  
 チル - 2' - ( 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ  
 [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル) ビフェニル - 2 - アミン; 8 - ( 2' - メトキシ - 1, 1  
 ' - ビナフチル - 2 - イル) - 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 -  
 ホスファスピロ [ 4 . 5 ] デカン; 8 - ( 1, 1' - ビナフチル - 2 - イル) - 7, 7,  
 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [ 4 . 5 ] デカン; 7,  
 7, 9, 9 - テトラメチル - 8 - ( 2 - ( ナフタレン - 1 - イル) フェニル) - 1, 4 -  
 ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [ 4 . 5 ] デカン; 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 8 -  
 ( 2 - ( ナフタレン - 2 - イル) フェニル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [ 4  
 . 5 ] デカン; 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - ( 2' , 4' , 6' - トリイソプロ  
 ピルビフェニル - 2 - イル) ホスフィナン - 4 - オン; 3, 3, 8, 8, 10, 10 -  
 ヘキサメチル - 9 - ( 2' , 4' , 6' - トリイソプロピルビフェニル - 2 - イル) - 1  
 , 5 - ジオキサ - 9 - ホスファスピロ [ 5 . 5 ] ウンデカン; 1 - ( 2' - ( ジメチルア  
 ミノ) - 6' - メトキシビフェニル - 2 - イル) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフ  
 イナン - 4 - オン; 1 - ( 2' , 6' - ビス ( ジメチルアミノ) ビフェニル - 2 - イル)  
 - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オン; 1 - ( 2' , 6' - ジメトキシ  
 シビフェニル - 2 - イル) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オン; 1  
 - ( 2' , 6' - ジイソプロポキシビフェニル - 2 - イル) - 2, 2, 6, 6 - テトラメ  
 チルホスフィナン - 4 - オン; 1 - ( 2' - ( ジメチルアミノ) ビフェニル - 2 - イル)  
 - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オン; 1 - ( ビフェニル - 2 - イル)  
 ) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オン; 1 - ( 1, 1' - ビナフチ  
 ル - 2 - イル) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オン; 1 - ( 2' -  
 メトキシ - 1, 1' - ビナフチル - 2 - イル) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィ  
 ナン - 4 - オン; 1 - ( 3, 6 - ジメトキシビフェニル - 2 - イル) - 2, 2, 6, 6 -  
 テトラメチルホスフィナン - 4 - オン; 1 - ( 3, 6 - ジメトキシ - 2' , 4' , 6' -  
 トリメチルビフェニル - 2 - イル) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 -  
 オン; 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - ( 2' , 4' , 6' - トリイソプロピル - 3  
 , 6 - ジメトキシビフェニル - 2 - イル) ホスフィナン - 4 - オン; 2, 2, 6, 6 - テ  
 トラメチル - 1 - ( 2' , 4' , 6' - トリイソプロピル - 4, 5 - ジメトキシビフェニ  
 ル - 2 - イル) ホスフィナン - 4 - オン; 1 - ( 3' , 5' - ジメトキシビフェニル - 2  
 - イル) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オン; 1 - ( 4' - t e r  
 t - プチルビフェニル - 2 - イル) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 -  
 オン; N<sup>2</sup> , N<sup>2</sup> , N<sup>6</sup> , N<sup>6</sup> - テトラメチル - 2' - ( 7, 7, 9, 9 - テトラメチル  
 - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル) ビフェニル - 2  
 , 6 - ジアミン; N, N - ジメチル - 2' - ( 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 -  
 ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル) ビフェニル - 2 - アミン;  
 8 - ( ビフェニル - 2 - イル) - 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8  
 - ホスファスピロ [ 4 . 5 ] デカン; 8 - ( 3, 6 - ジメトキシビフェニル - 2 - イル)  
 - 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [ 4 . 5 ] デ  
 カン; 8 - ( 3, 6 - ジメトキシ - 2' , 4' , 6' - トリメチルビフェニル - 2 - イル)  
 ) - 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [ 4 . 5 ]  
 デカン; または任意のその他の適切なホスフィンを挙げることができる。複数の実施形態  
 において、このホスフィン配位子は、7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 8 - ( 2' , 4' ,  
 , 6' - トリイソプロピルビフェニル - 2 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファス  
 ピロ [ 4 . 5 ] デカンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、2,  
 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - ( 2' , 4' , 6' - トリイソプロピルビフェニル - 2  
 - イル) ホスフィナンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、8,

10

20

30

40

50



8, 10, 10 - テトラメチル - 9 - (2', 4', 6' - トリイソプロピルビフェニル - 2 - イル) - 1, 5 - ジオキサ - 9 - ホスファスピロ [5.5] ウンデカンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - (2', 4', 6' - トリイソプロピルビフェニル - 2 - イル) ホスフィナン - 4 - オールである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、8 - (2', 6' - ジイソプロポキシビフェニル - 2 - イル) - 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [4.5] デカンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、1, 3, 5, 7 - テトラメチル - 8 - (2', 4', 6' - トリイソプロピルビフェニル - 2 - イル) - 2, 4, 6 - トリオキサ - 8 - ホスファトリシクロ [3.3.1.1<sup>3,7</sup>] デカンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、ジ - tert - ブチル (2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 4, 5, 6 - テトラメチルビフェニル - 2 - イル) ホスフィンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、ジ - tert - ブチル (2', 4', 6' - トリイソプロピルビフェニル - 2 - イル) ホスフィンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、ジ - tert - ブチル (2' - イソプロポキシ - 1, 1' - ビナフチル - 2 - イル) ホスフィンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、2, 2, 5, 5 - テトラメチル - 1 - (2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 4, 5, 6 - テトラメチルビフェニル - 2 - イル) ホスホランである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - (2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 4, 5, 6 - テトラメチルビフェニル - 2 - イル) ホスフィナンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、2, 2, 7, 7 - テトラメチル - 1 - (2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 4, 5, 6 - テトラメチルビフェニル - 2 - イル) ホスフェパンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、2, 2, 8, 8 - テトラメチル - 1 - (2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 4, 5, 6 - テトラメチルビフェニル - 2 - イル) ホスホカンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、1, 3, 5, 7 - テトラメチル - 8 - フェニル - 2, 4, 6 - トリオキサ - 8 - ホスファトリシクロ [3.3.1.1<sup>3,7</sup>] デカンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、8 - (2', 6' - ジメトキシビフェニル - 2 - イル) - 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [4.5] デカンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、6 - メトキシ - N, N - ジメチル - 2' - (7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) ビフェニル - 2 - アミンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、8 - (2' - メトキシ - 1, 1' - ビナフチル - 2 - イル) - 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [4.5] デカンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、8 - (1, 1' - ビナフチル - 2 - イル) - 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [4.5] デカンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 8 - (2 - (ナフタレン - 1 - イル) フェニル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [4.5] デカンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 8 - (2 - (ナフタレン - 2 - イル) フェニル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [4.5] デカンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - (2', 4', 6' - トリイソプロピルビフェニル - 2 - イル) ホスフィナン - 4 - オンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、3, 3, 8, 8, 10, 10 - ヘキサメチル - 9 - (2', 4', 6' - トリイソプロピルビフェニル - 2 - イル) - 1, 5 - ジオキサ - 9 - ホスファスピロ [5.5] ウンデカンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、1 - (2' - (ジメチルアミノ) - 6' - メトキシビフェニル - 2 - イル) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、1 - (2', 6' - ビス (ジメチルアミノ) ビフェニル - 2 - イル) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナ

10

20

30

40

50

ン - 4 - オンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、1 - (2', 6' - ジメトキシビフェニル - 2 - イル) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、1 - (2', 6' - ジイソプロポキシビフェニル - 2 - イル) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、1 - (2' - (ジメチルアミノ)ビフェニル - 2 - イル) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、1 - (1, 1' - ピナフチル - 2 - イル) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、1 - (2' - メトキシ - 1, 1' - ピナフチル - 2 - イル) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、1 - (3, 6 - ジメトキシビフェニル - 2 - イル) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、1 - (3, 6 - ジメトキシ - 2', 4', 6' - トリメチルビフェニル - 2 - イル) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オン; 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - (2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 6 - ジメトキシビフェニル - 2 - イル) ホスフィナン - 4 - オンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - (2', 4', 6' - トリイソプロピル - 4, 5 - ジメトキシビフェニル - 2 - イル) ホスフィナン - 4 - オン; 1 - (3', 5' - ジメトキシビフェニル - 2 - イル) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、1 - (4' - tert - ブチルビフェニル - 2 - イル) - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルホスフィナン - 4 - オンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、 $N^2$ ,  $N^2$ ,  $N^6$ ,  $N^6$  - テトラメチル - 2' - (7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) ビフェニル - 2, 6 - ジアミンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、 $N$ ,  $N$  - ジメチル - 2' - (7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) ビフェニル - 2 - アミンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、8 - (ビフェニル - 2 - イル) - 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [4.5] デカンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、8 - (3, 6 - ジメトキシビフェニル - 2 - イル) - 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [4.5] デカンである。複数の実施形態において、このホスフィン配位子は、8 - (3, 6 - ジメトキシ - 2', 4', 6' - トリメチルビフェニル - 2 - イル) - 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [4.5] デカンである。

#### 【0066】

化合物(5)は、遷移金属触媒前駆物質の存在下でスルホンアミド化することができる。複数の実施形態において、この遷移金属触媒前駆物質は、遷移金属化合物である。複数の実施形態において、この遷移金属触媒前駆物質は、パラジウム触媒前駆物質である。パラジウム触媒前駆物質としては、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)、ジクロロビス(トリ - o - トリルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ジクロロ(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(II)、ジクロロトリス(シクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)、ジクロロビス(トリフェニル - ホスフィン)パラジウム(II)、クロロ(3 - アリル)パラジウム(II)ダイマー - トリフェニルホスフィン、塩化パラジウム(II)、臭化パラジウム(II)、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)および任意のその他の適切なパラジウム触媒前駆物質が挙げられる。複数の実施形態において、このパラジウム触媒前駆物質は、テトラキス(トリフェニルホ

10

20

30

40

50

スフィン)パラジウム(0)である。複数の実施形態において、このパラジウム触媒前駆物質は、ジクロロビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)である。複数の実施形態において、このパラジウム触媒前駆物質は、酢酸パラジウム(II)である。複数の実施形態において、このパラジウム触媒前駆物質は、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)である。複数の実施形態において、このパラジウム触媒前駆物質は、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)である。複数の実施形態において、このパラジウム触媒前駆物質は、臭化パラジウム(II)である。複数の実施形態において、このパラジウム触媒前駆物質は、塩化パラジウム(II)である。複数の実施形態において、このパラジウム触媒前駆物質は、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)である。複数の実施形態において、このパラジウム触媒前駆物質は、ジクロロ(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(II)である。複数の実施形態において、このパラジウム触媒前駆物質は、ジクロロトリス(シクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)である。複数の実施形態において、このパラジウム触媒前駆物質は、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)である。複数の実施形態において、このパラジウム触媒前駆物質は、クロロ(3-アリル)パラジウム(II)ダイマー-トリフェニルホスフィンである。

#### 【0067】

複数の実施形態において、化合物(5)は、溶媒の存在下でスルホンアミド化される。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、トルエン、ベンゼン、*tert*-アミルアルコールおよび*tert*-ブチルアルコール、2-メチルテトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、アニソール、トリフルオロトルエンならびに任意のその他の適切な溶媒およびそれらの組合せを挙げることができる。複数の実施形態において、この溶媒はテトラヒドロフランである。複数の実施形態において、この溶媒は、N, N-ジメチルホルムアミドである。複数の実施形態において、この溶媒は、N, N-ジメチルアセトアミドである。複数の実施形態において、この溶媒は、N-メチルピロリドンである。複数の実施形態において、この溶媒は、ジメチルスルホキシドである。複数の実施形態において、この溶媒は、1, 2-ジメトキシエタンである。複数の実施形態において、この溶媒は、1, 4-ジオキサンである。複数の実施形態において、この溶媒は、アセトニトリルである。複数の実施形態において、この溶媒は、シクロペンチルメチルエーテルである。複数の実施形態において、この溶媒は、トルエンである。複数の実施形態において、この溶媒は、ベンゼンである。複数の実施形態において、この溶媒は、*tert*-アミルアルコールである。複数の実施形態において、この溶媒は、*tert*-ブチルアルコールである。複数の実施形態において、この溶媒は、2-メチルテトラヒドロフランである。複数の実施形態において、この溶媒は、酢酸エチルである。複数の実施形態において、この溶媒は、酢酸イソプロピルである。複数の実施形態において、この溶媒は、アニソールである。複数の実施形態において、この溶媒は、トリフルオロトルエンである。

#### 【0068】

化合物(5)は、塩基の存在下でスルホンアミド化することができる。塩基としては、例えば、三塩基性リン酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウム*tert*-ブトキシド、カリウム*tert*-ブトキシド、ナトリウムフェノキシド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミドならびに任意のその他の適切な塩基およびそれらの組合せを挙げることができる。複数の実施形態において、この塩基は、三塩基性リン酸カリウムである。複数の実施形態において、この塩基は、炭酸セシウムである。複数の実施形態において、この塩基は、炭酸カリウムである。複数の実施形態において、この塩基は、炭酸ナトリウムである。複数の実施形態において、この塩基は、ナトリウム*tert*-ブトキシドである。複数の実施形態において、この塩基は、カリウム*tert*-ブトキシドである。複数の実施形態において、この塩基は

、ナトリウムフェノキシドである。複数の実施形態において、この塩基は、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドである。複数の実施形態において、この塩基は、リチウムジイソプロピルアミドである。

【0069】

化合物(5)は、約20 から約130 まで、または約60 から約100 までの温度でスルホンアミド化することができる。複数の実施形態において、化合物(5)は、約60 、次に約85 、最後に約95 の温度でスルホンアミド化される。

【0070】

化合物(5)は、不活性雰囲気中でスルホンアミド化することができる。複数の実施形態において、この不活性雰囲気は、窒素によって提供される。複数の実施形態において、この不活性雰囲気は、アルゴンによって提供される。

10

【0071】

ある実施形態において、化合物(5)は、アルゴン雰囲気下の三塩基性リン酸カリウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)およびジ-tert-ブチル(2', 4', 6'-トリイソプロピル-3, 4, 5, 6-テトラメチルピフェニル-2-イル)ホスフィンが存在するt-アミルアルコール中でメタンスルホンアミドとの反応を受けて化合物(A)を生ずる。

【0072】

ある実施形態において、化合物(5)は、アルゴン雰囲気下の三塩基性リン酸カリウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)および7, 7, 9, 9-テトラメチル-8-(2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)-1, 4-ジオキサ-8-ホスファスピロ[4.5]デカンが存在するt-アミルアルコール中でメタンスルホンアミドとの反応を受けて化合物(A)を生ずる。

20

【0073】

ある実施形態において、化合物(5)は、三塩基性リン酸カリウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)および2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-(2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)ホスフィナンが存在するt-アミルアルコール中でメタンスルホンアミドとの反応を受けて化合物(A)を生ずる。

【0074】

ある実施形態において、化合物(5)は、三塩基性リン酸カリウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)および8, 8, 10, 10-テトラメチル-9-(2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)-1, 5-ジオキサ-9-ホスファスピロ[5.5]ウンデカンが存在するt-アミルアルコール中でメタンスルホンアミドとの反応を受けて化合物(A)を生ずる。

30

【0075】

ある実施形態において、化合物(5)は、三塩基性リン酸カリウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)および2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-(2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)ホスフィナン-4-オールが存在するt-アミルアルコール中でメタンスルホンアミドとの反応を受けて化合物(A)を生ずる。

40

【0076】

ある実施形態において、化合物(5)は、三塩基性リン酸カリウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)および8-(2', 6'-ジイソプロポキシピフェニル-2-イル)-7, 7, 9, 9-テトラメチル-1, 4-ジオキサ-8-ホスファスピロ[4.5]デカンが存在するt-アミルアルコール中でメタンスルホンアミドとの反応を受けて化合物(A)を生ずる。

【0077】

ある実施形態において、化合物(5)は、三塩基性リン酸カリウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)および1, 3, 5, 7-テトラメチル-8-(2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)-2, 4, 6-トリオキサ-8

50

- ホスファトリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1 <sup>3</sup> , 7 ] デカンが存在する t - アミルアルコール中でメタンスルホンアミドとの反応を受けて化合物 ( A ) を生ずる。

【 0 0 7 8 】

ある実施形態において、化合物 ( 5 ) は、三塩基性リン酸カリウム、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) および 8 - ( 2 ' , 6 ' - ジメトキシビフェニル - 2 - イル ) - 7 , 7 , 9 , 9 - テトラメチル - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [ 4 . 5 ] デカンが存在する t - アミルアルコール中でメタンスルホンアミドとの反応を受けて化合物 ( A ) を生ずる。

【 0 0 7 9 】

ある実施形態において、化合物 ( 5 ) は、三塩基性リン酸カリウム、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) および 6 - メトキシ - N , N - ジメチル - 2 ' - ( 7 , 7 , 9 , 9 - テトラメチル - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - イル ) ビフェニル - 2 - アミンが存在する t - アミルアルコール中でメタンスルホンアミドとの反応を受けて化合物 ( A ) を生ずる。

【 0 0 8 0 】

ある実施形態において、化合物 ( 5 ) は、三塩基性リン酸カリウム、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) および 8 - ( 2 ' - メトキシ - 1 , 1 ' - ピナフチル - 2 - イル ) - 7 , 7 , 9 , 9 - テトラメチル - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [ 4 . 5 ] デカンが存在する t - アミルアルコール中でメタンスルホンアミドとの反応を受けて化合物 ( A ) を生ずる。

【 0 0 8 1 】

ある実施形態において、化合物 ( 5 ) は、三塩基性リン酸カリウム、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) および 8 - ( 1 , 1 ' - ピナフチル - 2 - イル ) - 7 , 7 , 9 , 9 - テトラメチル - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [ 4 . 5 ] デカンが存在する t - アミルアルコール中でメタンスルホンアミドとの反応を受けて化合物 ( A ) を生ずる。

【 0 0 8 2 】

ある実施形態において、化合物 ( 5 ) は、三塩基性リン酸カリウム、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) および 7 , 7 , 9 , 9 - テトラメチル - 8 - ( 2 - ( ナフタレン - 1 - イル ) フェニル ) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [ 4 . 5 ] デカンが存在する t - アミルアルコール中でメタンスルホンアミドとの反応を受けて化合物 ( A ) を生ずる。

【 0 0 8 3 】

ある実施形態において、化合物 ( 5 ) は、三塩基性リン酸カリウム、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) および 7 , 7 , 9 , 9 - テトラメチル - 8 - ( 2 - ( ナフタレン - 2 - イル ) フェニル ) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [ 4 . 5 ] デカンが存在する t - アミルアルコール中でメタンスルホンアミドとの反応を受けて化合物 ( A ) を生ずる。

【 0 0 8 4 】

式 ( A ) の化合物は、対応する塩に転化させることができる。化合物 ( A ) の塩は、この塩の性質の1つ以上、例えば、異なる温度および湿度における高められた薬剤安定性または水もしくはその他の溶媒中の望ましい溶解性等の理由から有利であり得る。塩が患者に投与することを目的としている場合 ( 例えば、インビトロ状況で使用されるものとは対照的に )、この塩は、医薬として許容されるおよび / または生理的に適合性であると考えられる。したがって用語の「医薬として許容される」は、本開示においては形容詞的に使用され、修飾された名詞が薬剤製品としてもしくは薬剤製品の一部として使用するために適していることを意味する。医薬として許容される塩としては、アルカリ金属塩を形成するためおよび遊離酸もしくは遊離塩基の付加塩を形成するために一般に使用される塩が挙げられる。一般にこれらの塩は、典型的には、例えば、適切な酸もしくは塩基を開示されている化合物と反応させることによる常法によって調製することができる。式 ( A ) の化

10

20

30

40

50

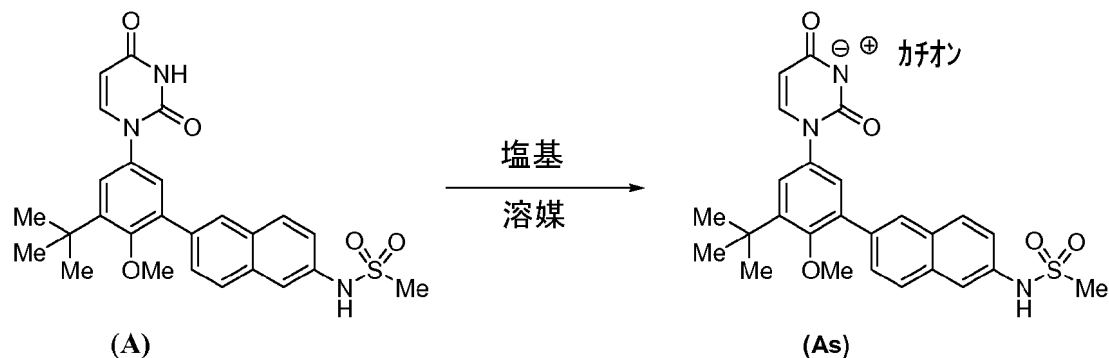
化合物の医薬として許容される塩基付加塩としては、例えば、金属塩および有機塩が挙げられる。金属塩としては、アルカリ金属（族Ⅰa）塩、アルカリ土類金属（族Ⅱa）塩およびその他の生理的に受け入れられる金属塩を挙げることができる。かかる塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛から製造することができる。

【0085】

ある実施形態において、式（A）の化合物は、塩基、溶媒または溶媒中の塩基で処理することによって対応する塩、化合物（As）、に転化することができる。

【0086】

【化14】



【0087】

塩基としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムおよび任意の適切な塩基を挙げることができる。複数の実施形態において、この塩基は、水酸化カリウムである。複数の実施形態において、この塩基は、水酸化ナトリウムである。溶媒としては、例えば、ジメチルスルホキシド、2-プロパノール、水および任意のその他の適切な溶媒もしくはそれらの混合物が挙げられる。ある実施形態において、化合物（A）は、ジメチルスルホキシド、2-プロパノールおよび水の混合物中で水酸化ナトリウムとの反応を受けてナトリウム塩としての化合物（As）を生ずる。ある実施形態において、対応する塩への転化は、約68の温度で実施される。

【0088】

化合物（A）の有機塩は、トロメタミン、ジエチルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）およびプロカイン等のアミン類から製造することができる。塩基性窒素含有基は、低級アルキル（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）ハロゲン化物（例えば、メチル、エチル、プロピルおよびブチルクロリド、ブロミドおよびヨードイド）、ジアルキルサルフェート（例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルサルフェート）、長鎖ハロゲン化物（例えば、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルクロリド、ブロミドおよびヨードイド）、アリールアルキルハロゲン化物（例えば、ベンジルおよびフェネチルブロミド）およびその他等の薬剤により第四級化することができる。

【0089】

本開示は、また、開示されている方法の中間体を含めた一定の開示されている化合物の特定の塩および多形体、ならびにかかる化合物、塩および多形体を含む組成物およびそれらを調製するための方法も対象とする。例えば、本開示は、一つには、N-（6-（3-tert-ブチル-5-（2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1（2H）-イル）-2-メトキシフェニル）ナフタレン-2-イル）メタンスルホンアミド（化合物（A））ならびに対応するナトリウム塩およびカリウム塩の結晶形、すなわち、参照により本明細書に組み込まれている国際特許公開番号WO2009/039134およびWO2009/039127に記載されている溶媒和物、水和物および無溶剤結晶形を対象とする。

【0090】

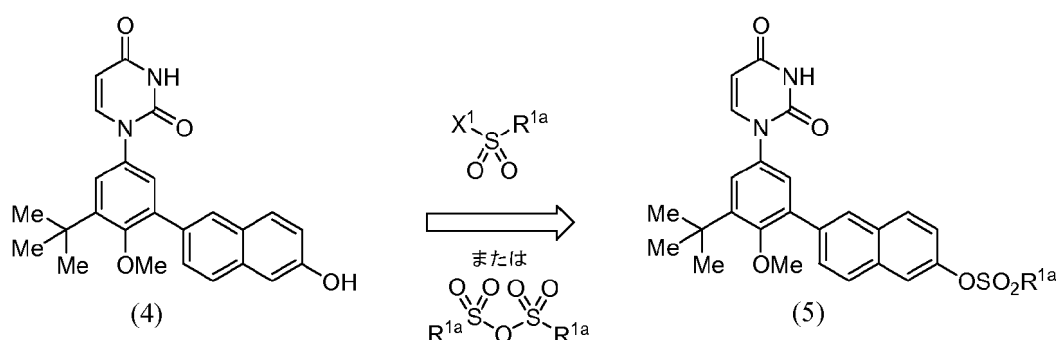
B . 6 - ( 3 - t e r t - ブチル - 5 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 ( 2 H ) - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) ナフタレン - 2 - イル 1 , 1 , 2 , 2 , 3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ノナフルオロブタン - 1 - スルホネート ( 化合物 5 ) を調製するための方法

【 0 0 9 1 】

化合物 ( 5 ) は、 1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 5 - ( 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル ) - 4 - メトキシフェニル ) ピリミジン - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - ジオン ( 化合物 ( 4 ) ) を、  $X^1$  が塩素もしくはフッ素であり、  $R^{1a}$  が、 p - トリル、フェニル、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ペルフルオロブチルもしくはペルフルオロブチルの異性体ならびにその他のより高級なおよびより低級な同族体、例えば、限定はされないが、ペルフルオロペンチル、ペルフルオロヘキシルおよびペルフルオロオクチルなどであるスルホニルフルオリド、スルホニルクロリドもしくはスルホン酸無水物と反応させることによって調製することができる：

【 0 0 9 2 】

【 化 1 5 】



【 0 0 9 3 】

化合物 ( 4 ) は、塩基の存在下でスルホニル化することができる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム t e r t - ブトキシド、水素化カリウム、水酸化カリウム、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム t e r t - ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4 - メチルモルホリン、ピリジン、2 , 6 - ジメチルピリジンもしくは任意のその他の適切な塩基を挙げることができる。複数の実施形態において、この塩基は水素化ナトリウムである。複数の実施形態において、この塩基は水酸化ナトリウムである。複数の実施形態において、この塩基はナトリウムメトキシドである。複数の実施形態において、この塩基はナトリウムエトキシドである。複数の実施形態において、この塩基はナトリウム t e r t - ブトキシドである。複数の実施形態において、この塩基は水素化カリウムである。複数の実施形態において、この塩基は水酸化カリウムである。複数の実施形態において、この塩基はカリウムメトキシドである。複数の実施形態において、この塩基はカリウムエトキシドである。複数の実施形態において、この塩基はカリウム t e r t - ブトキシドである。複数の実施形態において、この塩基は炭酸カリウムである。複数の実施形態において、この塩基は炭酸セシウムである。複数の実施形態において、この塩基は炭酸ナトリウムである。複数の実施形態において、この塩基は重炭酸ナトリウムである。複数の実施形態において、この塩基はトリエチルアミンである。複数の実施形態において、この塩基はジイソプロピルエチルアミンである。複数の実施形態において、この塩基は4 - メチルモルホリンである。複数の実施形態において、この塩基はピリジンである。複数の実施形態において、この塩基は2 , 6 - ジメチルピリジンである。

【 0 0 9 4 】

化合物 ( 4 ) は、溶媒の存在下でスルホニル化することができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、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 - メチルピロリドン、1 , 2 - ジメトキシエタン、1 , 4 - ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテルまたは任意のその他の適切な溶媒もしくはそれらの混合物が挙げられる。複数の実施形態において、この溶媒は、テトラヒドロフランである。複数の実施形態において、この溶媒は、2 - メチルテトラヒドロフランである。複数の実施形態において、この溶媒は、ジメチルスルホキシドである。複数の実施形態において、この溶媒は、N , N - ジメチルホルムアミドである。複数の実施形態において、この溶媒は、N , N - ジメチルアセトアミドである。複数の実施形態において、この溶媒は、N - メチルピロリドンである。複数の実施形態において、この溶媒は、1 , 2 - ジメトキシエタンである。複数の実施形態において、この溶媒は、1 , 4 - ジオキサンである。複数の実施形態において、この溶媒は、アセトニトリルである。複数の実施形態において、この溶媒は、ジクロロメタンである。複数の実施形態において、この溶媒は、クロロホルムである。複数の実施形態において、この溶媒は、ジエチルエーテルである。

10

## 【 0 0 9 5 】

化合物 ( 4 ) は、約 - 1 5 から約 5 0 までまたは約 - 5 から約 3 0 までの温度でスルホニル化することができる。ある実施形態において、化合物 ( 4 ) は、室温でスルホニル化される。

## 【 0 0 9 6 】

化合物 ( 4 ) は、不活性雰囲気中でスルホニル化することができる。複数の実施形態において、この不活性雰囲気は、窒素により提供される。複数の実施形態において、この不活性雰囲気は、アルゴンにより提供される。

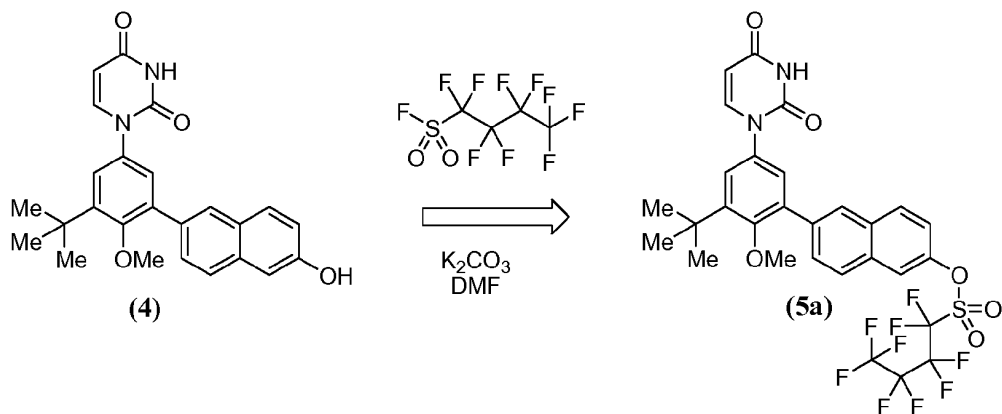
20

## 【 0 0 9 7 】

ある実施形態において、化合物 ( 4 ) は、炭酸カリウムが存在する N , N - ジメチルホルムアミド中、周辺温度で、不活性窒素雰囲気下でペルフルオロブタンスルホニルフルオリドとの反応を受けて化合物 ( 5 a ) を提供する。

## 【 0 0 9 8 】

## 【 化 1 6 】



30

## 【 0 0 9 9 】

C . 1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 5 - ( 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル ) - 4 - メトキシフェニル ) ピリミジン - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - ジオン ( 化合物 ( 4 ) ) を調製するための方法

40

## 【 0 1 0 0 】

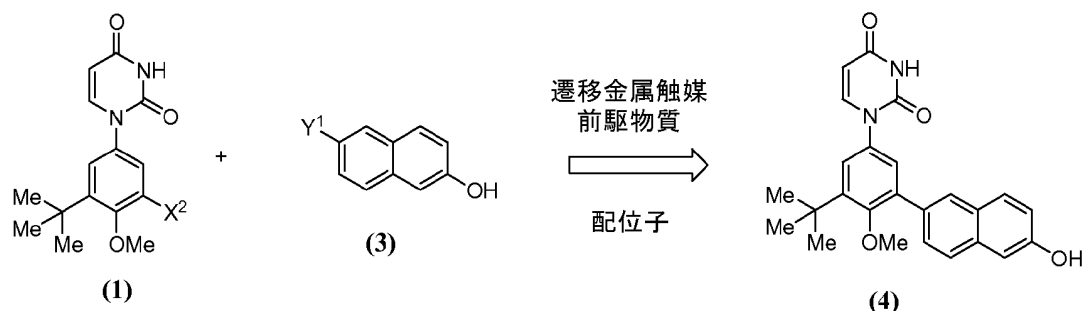
本開示は、一つには、1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 5 - ( 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル ) - 4 - メトキシフェニル ) ピリミジン - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - ジオン ( 化合物 ( 4 ) ) またはその塩を対象とする。化合物 ( 4 ) は、化合物 ( 1 ) を遷移金属触媒前駆物質、塩基および配位子の存在する鈴木反応条件下で化合物 ( 3 ) と反応させることによって調製することができる。

## 【 0 1 0 1 】

50



## 【化 17】



10

## 【0102】

化合物(1)の $X^2$ は、塩素、臭素またはヨウ素であり得る。複数の実施形態において $X^2$ は塩素である。複数の実施形態において $X^2$ は臭素である。複数の実施形態において $X^2$ はヨウ素である。化合物(1)としては、例えば、1-(3-tert-ブチル-5-クロロ-4-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(化合物(1a))、1-(3-ブromo-5-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(化合物(1b))または1-(3-tert-ブチル-5-ヨード-4-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(化合物(1c))を挙げることができる。化合物(1)の製法は、以下の実施例1ならびに参照により本明細書に組み込まれている国際特許公開番号WO2009/039127に記載されている。

20

## 【0103】

化合物(3)の $Y^1$ は、ボロン酸、ボロン酸エステルまたはボロン酸塩であり得る。複数の実施形態において、 $Y^1$ はボロン酸である。複数の実施形態において、 $Y^1$ はボロン酸エステルである。複数の実施形態において、 $Y^1$ はボロン酸塩である。化合物(3)としては、例えば、6-ヒドロキシナフタレン-2-イルボロン酸(化合物(3a))、トリフルオロ(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)ボロン酸カリウム(化合物(3b))および6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オール(化合物(3c))を挙げることができ、これらのそれぞれは市販されている。

30

## 【0104】

クロスカップリング反応は、触媒前駆物質の存在下で行うことができる。この触媒は、例えば、ケイ素、ホウ素、スズ、亜鉛またはその他の適切な触媒であり得る。複数の実施形態において、この触媒は遷移金属触媒前駆物質である。複数の実施形態において、この遷移金属触媒前駆物質はパラジウム触媒前駆物質である。パラジウム触媒前駆物質としては、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)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、トリス(ジベンジリジンアセトン)ジパラジウム(0)、パラジウム(II)ジアセテート、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体または任意のその他の適切なパラジウム触媒前駆物質を挙げることができる。複数の実施形態において、このパラジウム触媒前駆物質は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)である。複数の実施形態において、このパラジウム触媒前駆物質は、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)である。複数の実施形態において、このパラジウム触媒前駆物質は、トリス(ジベンジリジンアセトン)ジパラジウム(0)である。複数の実施形態において、このパラジウム触媒前駆物質は、パラジウム(II)ジアセテートである。複数の実施形態において、このパラジウム触媒前駆物質は、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムである。複数の実施形態において、このパラジウム触媒前駆物質は、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)のジクロロメタンとの錯体である。

40

50

## 【 0 1 0 5 】

このクロスカップリング反応は、配位子の存在下で行うことができる。複数の実施形態においてこの配位子はホスフィンである。配位子としては、例えば、トリ - t - ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリス ( 2 - フリル ) ホスフィン、2 , 2' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) - 1 , 1' - ビナフチル、1 , 3 , 5 , 7 - テトラメチル - 8 - フェニル - 2 , 4 , 6 - トリオキサ - 8 - ホスファトリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1<sup>3</sup> . 7 ] デカン、ビフェニル - 2 - イルジシクロヘキシルホスフィン、ジシクロヘキシル ( 2' , 6' - ジメトキシビフェニル - 2 - イル ) ホスフィン、ジシクロヘキシル ( 2' , 4' , 6' - トリイソプロピルビフェニル - 2 - イル ) ホスフィンまたは任意のその他の適切な配位子を挙げることができる。複数の実施形態において、この配位子はトリ - t - ブチルホスフィンである。複数の実施形態においてこの配位子は、トリシクロヘキシルホスフィンである。複数の実施形態において、この配位子はトリス ( 2 - フリル ) ホスフィンである。複数の実施形態において、この配位子は2 , 2' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) - 1 , 1' - ビナフチルである。複数の実施形態において、この配位子は1 , 3 , 5 , 7 - テトラメチル - 8 - フェニル - 2 , 4 , 6 - トリオキサ - 8 - ホスファトリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1<sup>3</sup> . 7 ] デカンである。複数の実施形態において、この配位子はビフェニル - 2 - イルジシクロヘキシルホスフィンである。複数の実施形態において、この配位子はジシクロヘキシル ( 2' , 6' - ジメトキシビフェニル - 2 - イル ) ホスフィンである。複数の実施形態において、この配位子はジシクロヘキシル ( 2' , 4' , 6' - トリイソプロピルビフェニル - 2 - イル ) ホスフィンである。

10

20

## 【 0 1 0 6 】

化合物 ( 1 ) は、塩基の存在下で化合物 ( 3 ) と反応させることができる。塩基としては、例えば、三塩基性リン酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、カリウム t e r t - ブトキシド、フッ化セシウムまたは任意のその他の適切な塩基を挙げることができる。複数の実施形態において、この塩基は三塩基性リン酸カリウムである。複数の実施形態において、この塩基は炭酸セシウムである。複数の実施形態において、この塩基は炭酸カリウムである。複数の実施形態において、この塩基は炭酸ナトリウムである。複数の実施形態において、この塩基はカリウム t e r t - ブトキシドである。複数の実施形態において、この塩基はフッ化セシウムである。

## 【 0 1 0 7 】

化合物 ( 1 ) は、溶媒の存在下で化合物 ( 3 ) と反応させることができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、N , N - ジメチルホルムアミド、1 , 2 - ジメトキシエタン、1 , 4 - ジオキサン、エタノール、トルエン、水または任意のその他の適切な溶媒もしくはそれらの混合物を挙げることができる。複数の実施形態において、この溶媒はテトラヒドロフランである。複数の実施形態において、この溶媒は2 - メチルテトラヒドロフランである。複数の実施形態において、この溶媒はN , N - ジメチルホルムアミドである。複数の実施形態において、この溶媒は、1 , 2 - ジメトキシエタンである。複数の実施形態において、この溶媒は1 , 4 - ジオキサンである。複数の実施形態において、この溶媒はエタノールである。複数の実施形態において、この溶媒はトルエンである。複数の実施形態において、この溶媒は水である。

30

40

## 【 0 1 0 8 】

化合物 ( 1 ) は、約 2 0 から約 1 3 0 までの温度でまたは約 4 0 から約 8 0 までの温度で化合物 ( 3 ) と反応させることができる。ある実施形態において、この反応は周辺温度または高温で行われる。ある実施形態において、この反応は約 6 5 で行われる。この温度は、通常の加熱によるまたはマイクロ波加熱によるいずれかで制御することができる。

## 【 0 1 0 9 】

化合物 ( 1 ) は、化合物 ( 3 ) と不活性雰囲気中で反応させることができる。複数の実施形態において、この不活性雰囲気は窒素によって提供される。複数の実施形態において、この不活性雰囲気はアルゴンによって提供される。

50

## 【0110】

ある実施形態において、1 - (3 - tert - ブチル - 5 - ヨード - 4 - メトキシフェニル) ピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (化合物 (1c)) は、三塩基性リン酸カリウム、1, 3, 5, 7 - テトラメチル - 8 - フェニル - 2, 4, 6 - トリオキサ - 8 - ホスファトリシクロ [3.3.1.1<sup>3,7</sup>] デカンおよびトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) の存在するテトラヒドロフラン中で、6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イルボロン酸 (化合物 3a) との反応を受けて、1 - (3 - tert - ブチル - 5 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 4 - メトキシフェニル) ピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (化合物 (4)) を提供する。

## 【0111】

## D. 定義

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用されるとき、それとは異なるように明記されていない限り、以下の用語は示されている意味を有する。

## 【0112】

本明細書で使用される用語の「アルケニル」とは、2個から10個までの炭素を含有しており、2つの水素の除去によって形成された少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を含有している直鎖状または分枝炭化水素鎖を指す。アルケニルの代表的な例としては、エテニル、2 - プロペニル、2 - メチル - 2 - プロペニル、3 - ブテニル、4 - ペンテニル、5 - ヘキセニル、2 - ヘプテニル、2 - メチル - 1 - ヘプテニルおよび3 - デセニルが挙げられるがこれらに限定されない。

## 【0113】

本明細書で使用される用語の「アルコキシ」とは、酸素原子により親分子部分に付加している本明細書で定義されているアルキル基を指す。アルコキシの代表的な例としては、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、2 - プロボキシ、ブトキシ、tert - ブトキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシが挙げられるがこれらに限定されない。

## 【0114】

本明細書で使用される用語の「アルコキシアルキル」とは、本明細書で定義されているアルキル基により親分子部分に付加している本明細書で定義されているアルコキシ基を指す。アルコキシアルキルの代表的な例としては、tert - ブトキシメチル、2 - エトキシエチル、2 - メトキシエチルおよびメトキシメチルが挙げられるがこれらに限定されない。

## 【0115】

本明細書で使用される用語の「アルキル」とは、1個から10個までの炭素原子を含有する直鎖状または分枝飽和炭化水素鎖を指す。用語の「低級アルキル」または「C<sub>1-6</sub>アルキル」とは、1個から6個の炭素原子を含有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素を指す。用語の「C<sub>1-3</sub>アルキル」とは、1個から3個の炭素原子を含有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素を指す。アルキルの代表的な例としては、メチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソ - 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、3 - メチルヘキシル、2, 2 - ジメチルペンチル、2, 3 - ジメチルペンチル、n - ヘプチル、n - オクチル、n - ノニルおよびn - デシルが挙げられるがこれらに限定されない。

## 【0116】

本明細書で使用される用語の「アルキルアミノ」とは、本明細書で定義されているアミノ基により親分子部分に付加されている本明細書で定義されているアルキル基を指す。アルキルアミノの代表的な例としては、メチルアミノ、エチルアミノおよびsec - ブチルアミノが挙げられるがこれらに限定されない。

## 【0117】

本明細書で使用される用語の「N - アルキルアミノアルキル」とは、本明細書で定義されているアミノアルキル基により親分子部分に付加されている本明細書で定義されているアルキル基を指す。N - アルキルアミノアルキルの代表的な例としては、メチルアミノエ

10

20

30

40

50

チルおよびメチルアミノ - 2 - プロピルが挙げられるがこれらに限定されない。

【 0 1 1 8 】

用語の「アルキルカルボニル」とは、本明細書で定義されているカルボニル基により親分子部分に付加されているアルキル基を指す。アルキルカルボニルの代表的な例としては、アセチル、1 - オキソプロピル、2 , 2 - ジメチル - 1 - オキソプロピル、1 - オキソブチルおよび1 - オキソペンチルが挙げられるがこれらに限定されない。

【 0 1 1 9 】

用語の「アルキレン」とは、1個から10個の炭素原子の直鎖状または分枝鎖状の炭化水素から生じる二価の基を意味する。アルキレンの代表的な例としては、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  および  $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$  が挙げられるがこれらに限定されない。

10

【 0 1 2 0 】

本明細書で使用される用語の「N - (アルキル) スルファモイル」とは、本明細書で定義されているスルファモイル基により親分子部分に付加している本明細書で定義されているアルキル基を指す。N - (アルキル) スルファモイルの代表的な例としては、N - メチルスルファモイルおよびN - エチルスルファモイルが挙げられるがこれらに限定されない。

【 0 1 2 1 】

本明細書で使用される用語の「アルキルチオ」とは、硫黄原子により親分子部分に付加している本明細書で定義されているアルキル基を指す。アルキルチオの代表的な例としては、メチルチオ、エチルチオ、tert - ブチルチオおよびヘキシルチオが挙げられるがこれらに限定されない。

20

【 0 1 2 2 】

本明細書で使用される用語の「アルキニル」とは、2個から10個までの炭素原子を含有しており、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を含有している直鎖状または分枝鎖状炭化水素基を指す。アルキニルの代表的な例としては、アセチレニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル、3 - ブチニル、2 - ペンチニルおよび1 - ブチニルが挙げられるがこれらに限定されない。

【 0 1 2 3 】

本明細書で使用される用語の「アミノ」とは、 $-NH_2$  基を指す。

30

【 0 1 2 4 】

本明細書で使用される用語の「アミノアルキル」とは、本明細書で定義されているアルキル基により親分子部分に付加している本明細書で定義されている少なくとも1つのアミノ基を指す。アミノアルキルの代表的な例としては、アミノメチル、2 - アミノエチル、2 - メチル - 2 - ヒドロキシエチルおよび2 - アミノプロピルが挙げられるがこれらに限定されない。

【 0 1 2 5 】

本明細書で使用される用語の「アリール」とは、フェニルまたは二環式アリールを指す。この二環式アリールは、ナフチルまたは単環式シクロアルキルに縮合したフェニルまたは単環式シクロアルケニルに縮合したフェニルである。アリール基の代表的な例としては、ジヒドロインデニル、インデニル、ナフチル、ジヒドロナフタレニルおよびテトラヒドロナフタレニルが挙げられるがこれらに限定されない。この二環式アリールは、この二環式環系中に含有されている任意の炭素原子により親分子部分に結合されている。本開示のこのアリール基は、非置換のまたは置換されたものであり得る。

40

【 0 1 2 6 】

本明細書で使用される用語の「シアノ」とは、 $-CN$  基を指す。

【 0 1 2 7 】

本明細書で使用される用語の「シクロアルコキシ」とは、酸素原子により親分子部分に付加された本明細書で定義されているシクロアルキル基を指す。シクロアルコキシの代表的な例としては、シクロヘキシルオキシおよびシクロプロポキシが挙げられるがこれらに

50

限定されない。

【0128】

本明細書で使用される用語の「シクロアルキル」または「シクロアルカン」とは、単環式、二環式または三環式シクロアルキルを指す。単環式シクロアルキルは、3個から8個の炭素原子を含有し、ヘテロ原子および二重結合のない炭素環式環系である。単環式環系の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが挙げられるがこれらに限定されない。二環式シクロアルキルは、単環式シクロアルキル環に縮合した単環式シクロアルキルまたは単環式環の2個の非隣接炭素原子が1個、2個、3個もしくは4個の炭素原子を含有するアルキレン架橋によって連結されている架橋された単環式環系である。二環式環系の代表的な例としては、ビスシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン、ビスシクロ[3.2.2]ノナン、ビスシクロ[3.3.1]ノナンおよびビスシクロ[4.2.1]ノナンが挙げられるがこれらに限定されない。三環式シクロアルキルは、単環式シクロアルキルに縮合した二環式シクロアルキルまたは環系の2個の非隣接炭素原子が、1個、2個、3個もしくは4個の炭素原子のアルキレン架橋によって連結されている二環式シクロアルキルによって例示される。三環式環系の代表的な例としては、トリシクロ[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]ノナン(オクタヒドロ-2,5-メタノペントレンまたはノルアダマンタン)およびトリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]デカン(アダマンタン)が挙げられるがこれらに限定されない。これらの単環式、二環式および三環式シクロアルキル類は、非置換のものまたは置換されたものであり得、これらの環系内に含まれている任意の置換可能な原子により親分子部分に結合されている。

10

20

【0129】

本明細書で使用される用語の「ジアルキルアミノ」とは、本明細書で定義されているアミノ基により親分子部分に付加されている独立して選択された2つの本明細書で定義されているアルキル基を指す。ジアルキルアミノの代表的な例としては、N,N-ジメチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノおよびN-イソプロピル-N-メチルアミノが挙げられるがこれらに限定されない。

【0130】

本明細書で使用される用語の「N,N-ジアルキルアミノアルキル」とは、本明細書で定義されているアミノアルキル基により親分子部分に付加されている独立して選択された2つの本明細書で定義されているアルキル基を指す。N,N-ジアルキルアミノアルキルの代表的な例としては、N,N-ジメチルアミノエチルおよびN,N-メチル(2-プロピル)アミノエチルが挙げられるがこれらに限定されない。

30

【0131】

本明細書で使用される用語の「N,N-(ジアルキル)スルファモイル」とは、本明細書で定義されているスルファモイル基により親分子部分に付加されている独立して選択された2つの本明細書で定義されているアルキル基を指す。N,N-(ジアルキル)スルファモイルの代表的な例としては、N,N-ジメチルスルファモイルおよびN-メチル-N-エチル-スルファモイルが挙げられるがこれらに限定されない。

【0132】

本明細書で使用される用語の「ハロ」または「ハロゲン」とは、Cl、Br、IまたはFを指す。

40

【0133】

本明細書で使用される用語の「ハロアルコキシ」とは、本明細書で定義されているアルコキシ基により親分子部分に付加されている本明細書で定義されている少なくとも1つのハロゲンを指す。ハロアルコキシの代表的な例としては、クロロメトキシ、2-フルオロエトキシ、トリフルオロメトキシおよびペンタフルオロエトキシが挙げられるがこれらに限定されない。

【0134】

本明細書で使用される用語の「ハロアルキル」とは、1個、2個、3個、4個、5個ま

50

たは6個の水素原子がハロゲンにより置換されている本明細書で定義されているアルキル基を指す。ハロアルキルの代表的な例としては、クロロメチル、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、2-クロロ-3-フルオロペンチルおよびトリフルオロプロピル例えば3, 3, 3-トリフルオロプロピルなどが挙げられるがこれらに限定されない。

#### 【0135】

本明細書で使用される用語の「ヘテロアリアル」とは、単環式ヘテロアリアルまたは二環式ヘテロアリアルを指す。この単環式ヘテロアリアルは、5員環または6員環である。この5員環は2つの二重結合を含有する。この5員環は、OもしくはSから選択される1個のヘテロ原子、または1個、2個、3個もしくは4個の窒素原子および場合によって1個の酸素もしくは硫黄原子を含有することができる。この6員環は、3つの二重結合および1個、2個、3個または4個の窒素原子を含有する。単環式ヘテロアリアルの代表的な例としては、フラニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、1, 3-オキサゾイル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピロリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、1, 3-チアゾリル、チエニル、トリアゾリルおよびトリアジニルが挙げられるがこれらに限定されない。二環式ヘテロアリアルとしては、フェニルに縮合した単環式ヘテロアリアル、または単環式シクロアルキルに縮合した単環式ヘテロアリアル、または単環式シクロアルケニルに縮合した単環式ヘテロアリアル、または単環式ヘテロアリアルに縮合した単環式ヘテロアリアル、または単環式複素環に縮合した単環式ヘテロアリアルが挙げられる。二環式ヘテロアリアル基の代表的な例としては、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、6, 7-ジヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾリル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、イソキノリニル、ナフチリジニル、ピリドイミダゾリル、キナゾリニル、キノリニル、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル、チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-2-イルおよび5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-イルが挙げられるがこれらに限定されない。本開示の単環式および二環式ヘテロアリアル基は、置換されたものまたは非置換のものであり得、その環系内に含まれている任意の炭素原子または任意の窒素原子により親分子部分に連結されている。

#### 【0136】

本明細書で使用される用語の「複素環」または「複素環式の」とは、単環式複素環、二環式複素環または三環式複素環を指す。この単環式複素環は、酸素、窒素、リンおよび硫黄からなる群から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する3員、4員、5員、6員、7員または8員環である。3員環または4員環は、0個または1つの二重結合と、酸素、窒素、リンおよび硫黄からなる群から選択される1個のヘテロ原子とを含有する。5員環は、0個または1つの二重結合と、酸素、窒素、リンおよび硫黄からなる群から選択される1個、2個または3個のヘテロ原子とを含有する。6員環は、0個、1つまたは2つの二重結合と、酸素、窒素、リンおよび硫黄からなる群から選択される1個、2個または3個のヘテロ原子とを含有する。7員環および8員環は、0個、1つ、2つまたは3つの二重結合と、酸素、窒素、リンおよび硫黄からなる群から選択される1個、2個または3個のヘテロ原子とを含有する。単環式複素環の代表的な例としては、アゼチジニル、アゼパニル、アジリジニル、ジアゼパニル、1, 3-ジオキサニル、1, 3-ジオキサラニル、1, 3-ジチオラニル、1, 3-ジチアニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ホスフィナン、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアチアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル(チオモルホリンスルホン)、チオピラ

ニルおよびトリチアニルが挙げられるがこれらに限定されない。二環式複素環は、フェニル基に縮合した単環式複素環、または単環式シクロアルキルに縮合した単環式複素環、または単環式シクロアルケニルに縮合した単環式複素環、または単環式複素環に縮合した単環式複素環、または環の2つの非隣接原子が、1個、2個、3個もしくは4個の炭素原子のアルキレン架橋、もしくは2個、3個もしくは4個の炭素原子のアルケニレン架橋により連結されている架橋した単環式複素環系である。二環式複素環の代表的な例としては、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クロマニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、2,3-ジヒドロベンゾチエニル、アザピシクロ[2.2.1]ヘプチル(2-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルを含める)、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソインドリニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、オクタヒドロピロロピリジニル、9-ホスファピシクロ[3.3.1]ノナン、8-ホスファピシクロ[3.2.1]オクタンおよびテトラヒドロイソキノリニルが挙げられるがこれらに限定されない。三環式複素環は、フェニル基に縮合した二環式複素環、または単環式シクロアルキルに縮合した二環式複素環、または単環式シクロアルケニルに縮合した二環式複素環、または二環式環の2個の非隣接原子が、1個、2個、3個もしくは4個の炭素原子のアルキレン架橋、もしくは2個、3個もしくは4個の炭素原子のアルケニレン架橋により連結されている二環式複素環によって例示される。三環式複素環の例としては、オクタヒドロ-2,5-エポキシペンタレン、ヘキサヒドロ-2H-2,5-メタノシクロペンタ[b]フラン、ヘキサヒドロ-1H-1,4-メタノシクロペンタ[c]フラン、アザ-アダマンタン(1-アザトリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>.1<sup>3,7</sup>]デカン)、オキサ-アダマンタン(2-オキサトリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>.1<sup>3,7</sup>]デカン)および2,4,6-トリオキサ-8-ホスファトリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>.1<sup>3,7</sup>]デカンが挙げられるがこれらに限定されない。これらの単環式、二環式および三環式複素環は、それらの環中に含まれているいずれかの炭素原子またはいずれかの窒素原子により親分子部分に結合されており、非置換のまたは置換されたものであり得る。

#### 【0137】

本明細書で使用される用語の「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」とは、-OH基を指す。

#### 【0138】

本明細書で使用される用語の「ヒドロキシアлкоキシ」とは、本明細書で定義されているアルコキシ基により親分子部分に付加されている本明細書で定義されているヒドロキシ基を指す。ヒドロキシアлкоキシの代表的な例としては、ヒドロキシエトキシおよび2-ヒドロキシプロポキシが挙げられるがこれらに限定されない。

#### 【0139】

本明細書で使用される用語の「ヒドロキシアルキル」とは、本明細書で定義されているアルキル基により親分子部分に付加されている本明細書で定義されている少なくとも1つのヒドロキシ基を指す。ヒドロキシアルキルの代表的な例としては、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-メチル-2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシペンチルおよび2-エチル-4-ヒドロキシヘプチルが挙げられるがこれらに限定されない。

#### 【0140】

本明細書で使用される用語の「オキソ」とは、=O基を指す。

#### 【0141】

本明細書で使用される用語の「スルファモイル」とは、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>基を指す。

#### 【0142】

本明細書で使用される用語の「硫酸エステル」とは、Z<sup>1</sup>OS(O)<sub>2</sub>O-を指し、式中、Z<sup>1</sup>は、場合によって置換されている本明細書で定義されているアルキル、アリール、ハロアルキルまたはヘテロアリールである。硫酸エステルの代表的な例としては、硫酸メチル、トリフルオロメチル硫酸および硫酸フェニルが挙げられるがこれらに限定されない。

10

20

30

40

50

## 【0143】

本明細書で使用される用語の「スルホンアミド」とは、本明細書で定義されている  $Z^1 S(O)_2 N Z^2$  - 基を指し、ただし、 $Z^1$  は、場合によって置換されている本明細書で定義されているアルキル、アリアル、ハロアルキルまたはヘテロアリアルであり、 $Z^2$  は、水素またはアルキルである。スルホンアミドの代表的な例としては、メタンスルホンアミド、トリフルオロメタンスルホンアミドおよびベンゼンスルホンアミドが挙げられるがこれらに限定されない。

## 【0144】

本明細書で使用される用語の「スルホネート」とは、本明細書で定義されている  $Z^1 S(O)_2 O$  - 基を指し、ただし、 $Z^1$  は、場合によって置換されている本明細書で定義されているアルキル、アリアル、ハロアルキルまたはヘテロアリアルである。スルホネートの代表的な例としては、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 4 - ノナフルオロブタン - 1 - スルホネートおよび p - トルエンスルホネートが挙げられるがこれらに限定されない。

10

## 【0145】

用語の「チオ」または「メルカプト」とは、-SH 基を指す。

## 【0146】

本明細書で使用される用語の「チオアルキル」とは、本明細書で定義されているアルキル基により親分子部分に付加されている本明細書で定義されている少なくとも1つのチオ基を指す。チオアルキルの代表的な例としては、チオメチルまたはメルカプトメチルおよび2 - チオエチルまたは2 - メルカプトエチルが挙げられるがこれらに限定されない。

20

## 【0147】

置換基は、それが1個以上の水素原子に結合している少なくとも1個の炭素原子または窒素原子を含む場合、「置換可能」である。したがって、例えば、水素、ハロゲンおよびシアノは、この定義の範囲に入らない。なお、硫黄原子を含有する複素環中の硫黄原子は、1つまたは2つのオキソ置換基と置換可能である。

## 【0148】

置換基が、「置換された」ものであるように記載されている場合、非水素基がその置換基の炭素または窒素上の水素基の場所にある。したがって、例えば、置換されたアルキル置換基は、少なくとも1つの非水素基がそのアルキル置換基上の水素基の場所にあるアルキル置換基である。例えば、モノフルオロアルキルは、1つのフルオロ基により置換されたアルキルであり、ジフルオロアルキルは、2つのフルオロ基により置換されたアルキルである。複数の置換が置換基上に存在する場合、それぞれの非水素基は、同一でありまたは異なり得る（特に明記されない限り）ことが認識されるべきである。

30

## 【0149】

置換基が、「場合によって置換されている」ものであるように記載されている場合、その置換基は、(1) 置換されていないものまたは(2) 置換されているもののいずれかであり得る。置換基が、最大で特定の数の非水素基により場合によって置換されているように記載されている場合、その置換基は、(1) 置換されていないもの、または、(2) 最大でその特定数までの非水素基により、もしくは最大でその最大数までの置換可能なその置換基の位置により、どちらがより少ないにしても、置換されたもののいずれかであり得る。したがって、例えば、置換基が、最大3つまでの非水素基により場合によって置換されているヘテロアリアルとして記載されている場合、3つより少ない置換可能位置を有するどのヘテロアリアルも、最大で丁度このヘテロアリアルが置換可能位置を有するのと同じ多さの非水素基により場合によって置換されているであろう。例えば、テトラゾリル（これは置換可能位置を1つだけ有する）は、最大1つまでの非水素基により場合によって置換されているであろう。さらに例を示せば、アミノ窒素が最大2つまでの非水素基により場合によって置換されていると記載されている場合、第一級アミノ窒素は最大2つまでの非水素基により場合によって置換されており、一方、第二級アミノ窒素は、最大でただ1つの非水素基により場合によって置換されている。

40

50



## 【 0 1 5 0 】

用語の「置換基」および「基」は、本明細書では互換的に使用される。

## 【 0 1 5 1 】

接頭辞の「ハロ」は、この接頭辞が付けられている置換基が、1つ以上の、独立して選択されたハロゲン基により置換されていることを示す。例えば、ハロアルキルは、少なくとも1つの水素基がハロゲン基によって置換されているアルキル置換基を意味する。ハロアルキルの例としては、クロロメチル、1 - ブロモエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルおよび1, 1, 1 - トリフルオロエチルが挙げられる。置換基が複数のハロゲン基によって置換されている場合、それらのハロゲン基は同一でありまたは異なり得る（特に明記されない限り）ことが認識されるべきである。

10

## 【 0 1 5 2 】

接頭辞の「ペルハロ」は、この接頭辞が付いている置換基上の全ての水素基が独立して選択されたハロゲン基により置換されている、すなわち、置換基上のそれぞれの水素基がハロゲン基により置換されていることを示す。全てのハロゲン基が同一である場合、この接頭辞は、一般的にはそのハロゲン基を特定する。したがって、例えば、用語の「ペルフルオロ」とは、この接頭辞が付いている置換基上の全ての水素基がフッ素基により置換されていることを指す。例えば、用語の「ペルフルオロアルキル」とは、フッ素基がそれぞれの水素基の代わりになっているアルキル置換基を指す。

## 【 0 1 5 3 】

複数成分の置換基に付いている接頭辞は、最初の成分にのみ当てはまる。例えば、用語の「アルキルシクロアルキル」は、2つの成分、アルキルおよびシクロアルキルを含有する。したがって、 $C_1 - C_6$  - アルキルシクロアルキルについての $C_1 - C_6$  - 接頭辞は、このアルキルシクロアルキルのアルキル成分が1個から6個までの炭素原子を含有していることを意味し、この $C_1 - C_6$  - 接頭辞は、シクロアルキル成分を説明してはいない。例えばさらに、ハロアルコキシアルキルの接頭辞「ハロ」は、このアルコキシアルキル置換基のアルコキシ成分のみが1つ以上のハロゲン基により置換されていることを示す。ハロゲン置換基がアルキル成分上に代わりにまたはさらに存在し得る場合、この置換基は、代わりに、「ハロアルコキシアルキル」よりむしろ「ハロゲン置換アルコキシアルキル」のように記載されるであろう。このハロゲン置換がアルキル成分上でのみ起こり得る場合、その置換基は、代わりに、「アルコキシハロアルキル」のように記載されるであろう。

20

30

## 【 0 1 5 4 】

置換基が、群から「独立して選択される」ものであるように記載される場合、それぞれの置換基は、他から独立して選択される。各置換基は、それ故、他の置換基（複数可）と同一でありまたは異なり得る。

## 【 0 1 5 5 】

置換基を説明するために複数の単語が使用されるとき、その置換基の右端に記載された成分は、自由原子価を有する成分である。

## 【 0 1 5 6 】

## E . 組成物

本開示は、また、一つには、開示されている化合物またはそれらの塩またはそれらの多形体、および開示されている方法によって調製された化合物またはそれらの塩またはそれらの多形体を含む組成物を対象とする。複数の実施形態において、上記の方法によって調製されるN - (6 - (3 - tert - ブチル - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 2 - メトキシフェニル)ナフタレン - 2 - イル)メタンスルホンアミド(化合物(A))およびその塩またはその多形体は、組成物を調製するために使用することができる。これらの組成物は、また、1つ以上の通常の医薬として許容される担体、補助剤および/または媒体（共に「賦形剤」と称される）を含むこともできる。

40

## 【 0 1 5 7 】

50

組成物としては、固体の剤形を挙げることができる。固体の剤形としては、例えば、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤または任意のその他の適切な固体の剤形を挙げることができる。かかる固体剤形中で該化合物または塩は、1つ以上の賦形剤と組み合わせることができる。経口で投与される場合、これらの組成物または塩は、例えば、ラクトース、ショ糖、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、ゼラチン、アカシアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールまたは任意のその他の適切な賦形剤と混合し、その後便利な投与のために錠剤化またはカプセル化することができる。かかるカプセルまたは錠剤は、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース中での該化合物または塩の分散状態で提供され得るとき、制御された放出をする製剤を含有することができる。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、これらの剤形は、緩衝剤、例えば、クエン酸ナトリウムまたはマグネシウムもしくはカルシウムの炭酸塩、重炭酸塩などまたは任意のその他の適切な緩衝剤を含むこともできる。錠剤および丸剤は、さらに、腸溶コーティングを用いて調製することができる。

10

#### 【0158】

本明細書に開示されている化合物は、遊離酸または塩として投与することができる。該化合物およびそれらの塩は、約0.001から約100mg/kg、約0.001から約30mg/kg、または約0.01から約10mg/kg（すなわち、体重1kg当りの該化合物または塩のmg数）の1日当りの総量で投与する（単回投与または分割投与で）ことができる。化合物（A）またはその塩は、約4mg/kgから約30mg/kgまたは約10mg/kgから約25mg/kgの1日当りの総量で投与する（単回投与または分割投与で）ことができる。化合物（A）またはその塩は、約600mgから約1800mgまたは約800mgから約1600mgの1日当りの総用量で投与することができる。ある実施形態において、化合物（A）またはその塩は、約400mgの用量単位組成物で投与される。ある実施形態において、化合物（A）またはその塩は、約800mgの用量単位組成物で投与される。ある実施形態において、化合物（A）またはその塩は、約1200mgの用量単位組成物で投与される。

20

#### 【0159】

用量単位組成物は、上記のような量またはその約数を含有して1日当りの総量を構成することができる。この化合物または塩の投与は、複数回繰り返すことができる。1日当り複数回の投与が1日当りの総量を達成するために用いられ得る。

30

#### 【0160】

投与計画に影響を及ぼす要因としては、患者のタイプ、年齢、体重、性別、食事および状態；病態の重症度；薬理学的考慮事項、例えば、使用される特定の化合物または塩の活性、有効性、薬物動態および毒性プロファイルなど；薬物送達システムが使用されるかどうか；ならびに具体的な薬剤の組み合わせが挙げられる。したがって、実際に採用される投与計画は、幅広く変化する可能性があり、それ故、上記の投与計画から導き出すことができる。

#### 【0161】

##### F. 使用方法

本開示は、また、一つには、開示された化合物またはそれらの塩またはそれらの多形体を使用する方法、開示された方法によって調製された化合物またはそれらの塩またはそれらの多形体を使用する方法、開示された化合物またはそれらの塩またはそれらの多形体を含む組成物を使用する方法および開示された方法によって調製された化合物またはそれらの塩またはそれらの多形体を含む組成物を使用する方法を対象とする。

40

#### 【0162】

例えば、本開示は、一つには、RNAウイルスの複製を阻止するために開示された化合物、塩および組成物を使用する方法を対象とする。これらの方法は、該ウイルスを開示された化合物、塩および組成物にさらすことを含む。複数の実施形態において、RNAウイ

50

ルスの複製は、インビトロで阻止される。複数の実施形態において、RNAウイルスの複製は、インビボで阻止される。複数の実施形態において、複製が阻止されつつあるRNAウイルスは、一本鎖のプラスセンスのRNAウイルスである。複数の実施形態において、複製が阻止されつつあるRNAウイルスは、フラビウイルス科群からのウイルスである。複数の実施形態において、複製が阻止されつつあるRNAウイルスは、HCVである。

【0163】

本開示は、一つには、HCV RNAポリメラーゼを阻止するために開示された化合物、塩および組成物を使用する方法を対象とする。その方法は、このポリメラーゼを開示された化合物、塩および組成物にさらすことを含む。いくつかの実施形態において、HCV RNAポリメラーゼ活性はインビトロで阻止される。いくつかの実施形態において、HCV RNAポリメラーゼ活性はインビボで阻止される。

10

【0164】

用語の「阻止する」とは、インビトロまたはインビボのいずれかで、RNAウイルス複製/HCVポリメラーゼ活性のレベルを低下させることを指す。例えば、本開示の組成物が、RNAウイルスが該組成物にさらされる前のこのウイルスの複製レベルと比較して少なくとも約10% RNAウイルス複製のレベルを低下した場合、この組成物はRNAウイルス複製を阻止している。いくつかの実施形態において、この化合物、塩または組成物は、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%または少なくとも約95% RNAウイルス複製を阻止することができる。

20

【0165】

本開示は、一つには、HCV RNAポリメラーゼを阻止することによって治療することができる疾患を治療するために開示されている化合物、塩および組成物を使用する方法を対象とする。したがって、本開示は、また、一つには、C型肝炎治療が必要な動物における上記治療のための方法を対象とする。これらの方法は、開示された化合物、塩および組成物の1つ以上を動物に投与することを含む。いくつかの実施形態において、治療効果のある量の該化合物（またはその塩）が動物に投与される。「治療する」とは、治療される病気の危険性の改善、鎮圧、根絶、防止、減少および/または発病を遅らせることを指す。出願人は、用語の「治療する」は、臓器移植を将来しそうな人であるHCV陰性患者への本開示の組成物の投与を含むことを特に意図している。これらの治療の方法はヒトで使用するために特に適しているが、他の動物、特に哺乳類で使用するすることができる。「治療効果のある量」または「有効量」とは、標的とされた状態を治療する目標を達成する量である。

30

【0166】

いくつかの実施形態において、本方法は併用療法であり、そこでは、化合物、塩および/または本開示の組成物が、1つ以上のさらなる治療薬、例えば、C型肝炎を治療するために使用される別の治療薬（例えば、インターフェロンもしくはインターフェロン/リバビリンの組合せ、またはHCV阻害剤、例えば、HCVポリメラーゼ阻害剤もしくはHCVプロテアーゼ阻害剤など）などと共投与される。本開示の化合物、塩および/または組成物は、また、C型肝炎を治療するために使用される治療薬（例えば、抗HIV剤）以外の治療薬とも共投与され得る。これらの共投与の実施形態において、本開示の化合物、塩および/または組成物とさらなる治療薬（複数可）とは、実質的に同時のやり方（例えば、すなわち互いの約5分以内）、順次的やり方またはその両方で投与することができる。かかる併用療法は、1つの治療薬を複数回投与することを他のものの投与の間に含むことができる。それぞれの薬剤の投与の間の時間枠は、数秒（またはそれ以下）から数時間または数日まで変化することがあり得、例えば、それぞれの組成物および活性成分の特性（例えば、効能、溶解性、生体利用能、半減期および動態学的特性）、ならびに患者の状態に依存する。

40

【0167】

本開示は、また、一つには、開示された化合物、塩および/または組成物ならびに場合

50

によって薬剤を調製するための1つ以上のさらなる治療薬の使用を対象とする。例えば、開示された方法によって製造されたN - ( 6 - ( 3 - t e r t - ブチル - 5 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 ( 2 H ) - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) ナフタレン - 2 - イル ) メタンスルホンアミド ( 化合物 ( A ) ) は、薬剤の製造において使用され得る。

【 0 1 6 8 】

複数の実施形態において、この薬剤は、1つ以上のさらなる治療薬との共投与用である。

【 0 1 6 9 】

複数の実施形態において、この薬剤は、H C V 等のR N A ウイルスの複製を阻止するためのものである。

10

【 0 1 7 0 】

複数の実施形態において、この薬剤は、H C V R N A ポリメラーゼを阻止するためのものである。

【 0 1 7 1 】

複数の実施形態において、この薬剤は、C型肝炎を治療するためのものである。

【 0 1 7 2 】

本開示は、また、一つには、R N A ウイルスの複製を阻止するのに使用するため、H C V R N A ポリメラーゼを阻止するためまたはC型肝炎を治療するための開示されている化合物、塩および/または組成物ならびに場合によって1つ以上のさらなる治療薬を対象とする。

20

【実施例】

【 0 1 7 3 】

以下の実施例は、ただ単に説明のためであり、本開示を多少なりとも限定はしない。

【 0 1 7 4 】

スキームおよび後に続く実施例の説明で使用されている略語は、N , N - ジメチルホルムアミドに対するD M F、ジメチルスルホキシドに対するD M S O、高速液体クロマトグラフィーに対するH P L C、メチルに対するM e、ピーク面積%に対するp a %、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) に対するP d <sub>2</sub> d b a <sub>3</sub>、体積 / 体積に対するv / v、重量に対するw t、重量 / 重量に対するw / wである。

30

【 0 1 7 5 】

[ 実施例 1 ]

1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 5 - ヨード - 4 - メトキシフェニル ) ピリミジン - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - ジオン ( 化合物 ( 1 c ) ) の調製

【 0 1 7 6 】

パートA 2 - t e r t - ブチル - 4 , 6 - ジヨードフェノールの調製

【 0 1 7 7 】

2 - t e r t - ブチルフェノール ( 99 . 95 g、665 . 36 mmol ) を、1250 mLのメタノールに溶解し、31 . 96 g ( 799 . 0 mmol、1 . 2 当量 ) の水酸化ナトリウムを用いて、その水酸化ナトリウムのペレットを室温で攪拌し、次いでその反応混合物を氷 / 塩浴中で冷却することによって対応するフェノキシドに転化した。ヨウ化ナトリウム ( 299 . 34 g、1997 . 07 mmol、3 . 0 当量 ) および8 . 3 %の漂白剤 ( 1265 . 83 g、1411 . 39 mmol、2 . 1 当量 ) を、漂白剤は、反応混合物を< 0 に保ちながら加えて、4つの同等部分の冷たい反応溶液に加えた。500 mLの20 % ( w / w ) チオ硫酸ナトリウム溶液を18分間かけて添加し、温度が - 0 . 6 から2 . 5 まで上昇した。その反応混合物のp Hを、197 . 5 mLの濃H C lを97分間かけて加えて約3に調節し、反応温度は1 . 2 から4 . 1 まで進んだ。得られたスラリーを濾過し、そのウェットケーキを約2 Lの水で洗浄した。そのウェットケーキを真空下のプフナー漏斗上に一晚 ( 約15時間 ) そのまま置き、289 . 33 g ( 濃度調整収率 = 254 . 61 g ) の標題生成物を得た。

40

50

## 【 0 1 7 8 】

パートB 1 - tert - ブチル - 3 , 5 - ジヨード - 2 - メトキシベンゼンの調製

## 【 0 1 7 9 】

パートAからの生成物 ( 93 % アッセイ、21.6 g、50 mmol ) を 140 mL のアセトンに溶解した。ヨウ化メチル ( 4.2 mL、67.5 mmol、1.35 当量 ) を、次いで 50 % の水酸化ナトリウム水溶液 ( 5.0 g、62.5 mmol、1.25 当量 ) を加えた。その反応物を一晩攪拌し、次いで約 50 - 60 mL まで濃縮した。80 mL のヘプタンを、次いで 50 mL の水を加え、その層を振盪し、分離し、水層を 20 mL のヘプタンで逆抽出した。その有機層を混ぜ合わせ、2 回それぞれ 50 mL の 10 % NaCl 水溶液により洗浄し、91.1 g のヘプタン溶液を生じさせ、それは 19.1 g の

10

## 【 0 1 8 0 】

パートC 1 - ( 3 - tert - ブチル - 5 - ヨード - 4 - メトキシフェニル ) ピリミジン - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - ジオンの調製

## 【 0 1 8 1 】

ウラシル ( 33.3 g、297 mmol、1.2 当量 )、 $K_3PO_4$  ( 106 g、500 mmol、2.1 当量 )、CuI ( 4.6 g、24.2 mmol、0.1 当量 ) および N - ( 2 - シアノフェニル ) ピコリンアミド ( 6.4 g、28.7 mmol、0.12 当量 ) をフラスコに入れ、その混合物にアルゴンを充填した。1 - tert - ブチル - 3 , 5 - ジヨード - 2 - メトキシベンゼンをアセトニトリルに溶媒変換し、1 L のジメチルスルホキシドに溶解し、アルゴンを充填し、前記固体に加えた。その反応物を 16 時間にわたって 60 ° に加熱した。冷却後、その反応物を 2 L の酢酸エチルで希釈し、2.6 L の水で洗浄した ( 3 × 1 L の酢酸エチルで逆抽出した )。混ぜ合わせた有機層を、2 × 1 L の 0.25 M の酢酸銅 ( II )、次いで 2 × 830 mL の 15 %  $NH_4Cl$  および次に 800 mL の塩水で洗浄した。この有機層はその後濃縮した後 1 L のヘプタンを加え、次いで 85 : 15 ( v / v ) のヘプタン : 酢酸イソプロピルを還流させて 4 時間にわたって細かく砕いた。冷却後、その生成物を濾過によって集め、追加の 330 mL の 85 : 15 v / v のヘプタン : 酢酸エチルにより洗浄し、乾燥後白色固体としての 66.9 g ( 収率 70 % ) の標題化合物を得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz ,  $CDCl_3$  ) ppm 8.66 ( s , 1 H )、7.65 ( d ,  $J = 2.6$  Hz , 1 H )、7.25 ( dd ,  $J = 4.8$  , 3.2 Hz , 2 H )、5.81 ( dd ,  $J = 7.9$  , 2.0 Hz , 1 H )、3.93 ( s , 3 H )、1.39 ( s , 9 H )。

20

30

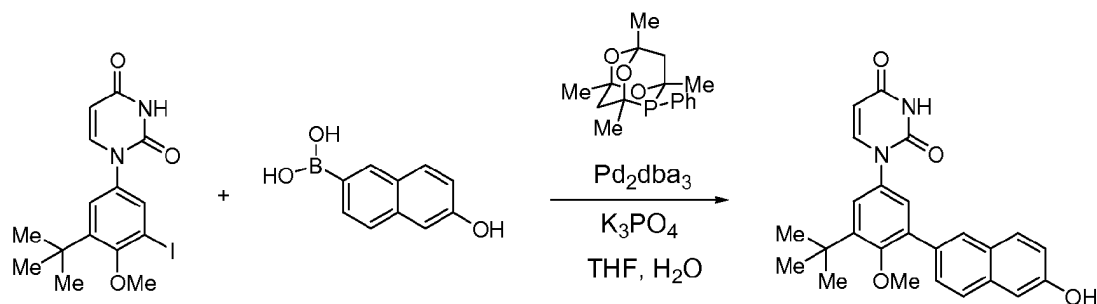
## 【 0 1 8 2 】

## [ 実施例 2 ]

1 - ( 3 - tert - ブチル - 5 - ( 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル ) - 4 - メトキシフェニル ) ピリミジン - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - ジオン ( 化合物 ( 4 ) ) の調製

## 【 0 1 8 3 】

## 【 化 1 8 】



40

この反応は酸素に敏感であり、そのため全ての容器はゴム隔膜で密封した。溶液移動は全て不活性ガスとして窒素を用いるカニューレ技法により達成した。無水テトラヒドロフ

50

ランを使用前に2時間にわたってそれを無酸素にするために窒素で充填した。以後これを脱気テトラヒドロフランと称する。

【0184】

100 mLの丸底フラスコに、12.9 gの三塩基性リン酸カリウム(60.8 mmol、2.0当量)、磁気攪拌棒および60 mLの水を加えた。その混合物を攪拌して固体を溶解し、その水溶液を使用前に2時間にわたって窒素ガスで充填した。以後これをホスフェート溶液と称する。

【0185】

100 mLの丸底フラスコを窒素ガスで浄化し、282 mgのトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.31 mmol、0.02当量のPd)、413 mgのホスフィン配位子、1,3,5,7-テトラメチル-8-フェニル-2,4,6-トリオキサ-8-ホスファトリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]デカン(1.4 mmol、Pdに対して2.3当量)および磁気攪拌棒を加えた。このフラスコを隔膜で密封し、固体の上の雰囲気窒素を窒素ガスで浄化した。60 mLの脱気テトラヒドロフランをそのフラスコに加え、その混合物を窒素雰囲気下で攪拌した。この溶液を使用前に15分間充填した。これを以後触媒溶液と称する。

【0186】

500 mLのジャケット付きの反応器にオーバーヘッド攪拌器および還流冷却器を装着し、雰囲気窒素を窒素ガスで浄化した。その反応器に、12.1 gの1-(3-tert-ブチル-5-ヨード-4-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(30.3 mmol、1.0当量)および5.98 gの6-ヒドロキシナフタレン-2-イルボロン酸(31.8 mmol、1.05当量)を加えた。20分間にわたり、雰囲気窒素を窒素ガスで浄化しながら固体試薬を攪拌した。その反応器に120 mLの脱気テトラヒドロフランを加え、その混合物を攪拌して固体を溶解した。その溶液を窒素ガスで10分間充填した。ホスフェート溶液をカニューレによってその反応器に加え、続いて触媒溶液を加えた。得られた二相混合物を、適切な相混合を確保するために激しく混合し、ジャケットを65℃に加熱した。その反応ジャケットは、室温まで冷却した後クエンチした。

【0187】

2.5時間後、その反応ジャケットは室温まで冷却し、その後クエンチした。

【0188】

反応の仕上げも無酸素条件下で行われた。57グラムの塩化ナトリウムおよび4.2 gのシステイン(パラジウム触媒に対して15重量当量)を、300 mLの水に溶解し、得られた溶液を使用前に2時間にわたって充填した。反応をクエンチするために、この溶液の約1/3を、窒素ガス下でカニューレにより反応混合物に移し、得られた二相混合物を2時間にわたって激しく攪拌した。機械攪拌を停止し、2つの溶液をそのまま分離させ、水溶液を反応器から底のバルブを通して抜き取った。クエンチ溶液の約1/3を、窒素ガス下でカニューレにより反応混合物に移し、得られた二相混合物を、45分間激しく攪拌した。機械攪拌を停止し、2つの溶液をそのまま分離させ、水溶液を反応器から底のバルブを通して抜き取った。クエンチ溶液の最後の部分を、カニューレにより反応混合物に移し、得られた二相混合物を、45分間激しく攪拌し、その水溶液を、反応器から底のバルブを通して抜き取った。

【0189】

残りの仕上げは、無酸素条件下で行われなかった。淡黄色の有機溶液が底のバルブを通して反応器から抜き取られ、グレード4のFilterol(登録商標)のパッド(深さ1 cmで直径4.5 cm)により濾過された。反応器および濾過器は、70 mLのテトラヒドロフランですすいだ。その溶媒の大部分を真空(約90-130トル)中約40℃で、オーバーヘッド攪拌器による十分な攪拌をしながら蒸留した。その溶液は、約50 mLの容積まで濃縮され、その時間の間に、生成物が沈殿し始めた。酢酸エチル(100 mL、生成物の重量に対して8倍の容積)をその混合物に加え、得られたスラリーを室温で一晩攪拌した。結晶性物質が濾過によって単離され、そのフィルターケーキを2回、20 m

10

20

30

40

50

L部の酢酸エチルにより洗浄した。そのウェットケーキをフィルター上で空気乾燥し、穏やかな窒素スリーブを伴う約250トールの50の真空オープン中で一晩乾燥した。

【0190】

所望の生成物を白色固体として単離した(11.6g、96.4%の標準に対する力価、88%の力価調整収率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.39(d, J=2.1Hz, 1H)、9.82(s, 1H)、7.91(d, J=0.8Hz, 1H)、7.80(d, J=8.9Hz, 1H)、7.77-7.74(m, 2H)、7.58(dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H)、7.32(d, J=2.7Hz, 1H)、7.27(d, J=2.7Hz, 1H)、7.16(d, J=2.3Hz, 1H)、7.10(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H)、5.64(dd, J=7.9, 2.2Hz, 1H)、3.23(s, 3H)、1.41(s, 9H)。

10

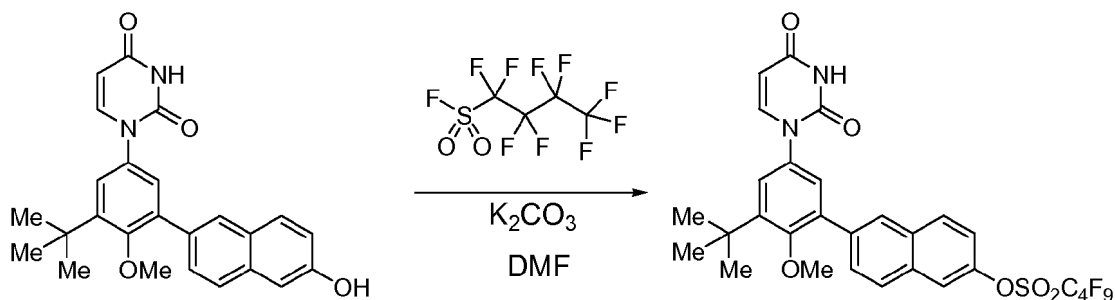
【0191】

[実施例3]

6-(3-tert-ブチル-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-2-メトキシフェニル)ナフタレン-2-イル1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロブタン-1-スルホネート(化合物(5a))の調製

【0192】

【化19】



20

反応器にオーバーヘッド攪拌器を中央の首に装備し、45.0gの1-(3-tert-ブチル-5-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-4-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(97.8重量%、106mmol、1.0当量)および21.9gの325メッシュの炭酸カリウム(159mmol、1.5当量)を加えた。その固体が攪拌される間、雰囲気窒素ガスを充填した。そのフラスコに445mLのN,N-ジメチルホルムアミドを加え、そのスラリーを攪拌して1-(3-tert-ブチル-5-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-4-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを溶解した。充填を停止し、反応はわずかに陽圧の窒素ガスで行った。ペルフルオロブタンスルホンフルオリド(35.2g、117mmol、1.1当量)を一度に加え、その混合物を勢いよく攪拌してその混じり合わない液体を一晩混合した。

30

【0193】

その無機固体を濾過によって分離し、フラスコおよびフィルターケーキを約30mLのN,N-ジメチルホルムアミドですすいだ。そのN,N-ジメチルホルムアミド溶液を、オーバーヘッド攪拌器を有する2番目のフラスコ中に直接濾過して入れた。攪拌しながら112gの水(使用したN,N-ジメチルホルムアミド全量の25重量%)を、約0.5時間かけてその生成物のN,N-ジメチルホルムアミド溶液に加え、所望の生成物の沈殿を誘発し、その混合物は、そのまま5時間攪拌した。ウェットケーキを、全ての固体を回収するために濃縮溶液を再循環させて濾過することによって単離した。そのウェットケーキを60mLの25%(v/v)の水/N,N-ジメチルホルムアミド、次いで85mLの水で洗浄した。

40

【0194】

その固体を、760mLの酢酸イソプロピル中に溶解した。得られた有機溶液を、残留

50

N, N - ジメチルホルムアミドを除去するために、200 mL の水で1回、270 mL の水で2回および200 mL の水で1回洗浄した。溶媒は、全体の容積が約200 mL になるまで55 に加熱して約130 トールで蒸留することによって除去された。十分に攪拌しながらヘプタン(450 mL)を温かい(55)スラリーに加えた。そのスラリーは、一晚攪拌しながら室温までそのまま冷却した。所望の生成物を、固体物質の全てを単離するために、濃縮溶液をリサイクルして濾過することによって単離した。そのウェットケーキを100 mL 部の20%(v/v)酢酸イソプロピル/ヘプタンで2回洗浄した。そのウェットケーキをフィルター上で空気乾燥し、穏やかな窒素スリーブを伴う約250 トールの50 の真空オープン中で一晚乾燥した。標題化合物は、白色固体として単離された(64.0 g、100%の標準に対する力価、87%の収率)。<sup>1</sup>H NMR(600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.42(s, 1H)、8.21-8.15(m, 4H)、7.84(dd, J=8.6, 1.7 Hz, 1H)、7.77(d, J=7.9 Hz, 1H)、7.60(dd, J=9.0, 2.5 Hz, 1H)、7.39(d, J=2.7 Hz, 1H)、7.35(d, J=2.7 Hz, 1H)、5.66(d, J=7.9 Hz, 1H)、3.21(s, 3H)、1.41(s, 9H)。

10

## 【0195】

## [実施例3-1]

6-(3-tert-ブチル-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-2-メトキシフェニル)ナフタレン-2-イル1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロブタン-1-スルホネート(化合物(5a))の代替の調製

20

## 【0196】

オーバーヘッド攪拌器が装備されている250 Lの3つ口丸底フラスコに、10 gの1-(3-tert-ブチル-5-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-4-メトキシフェニル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(98重量%、23.5 mmol、1.0当量)および6.5 gのミルにかけた炭酸カリウム(325メッシュ、47.1 mmol、2.0当量)を加えた。アセトニトリル(MeCN、60 mL、ナフトールに対して6倍の容積)およびジメチルホルムアミド(ジメチルホルムアミド、40 mL、ナフトールに対して4倍の容積)をその反応器に加え、そのスラリーを攪拌した。ペルフルオロブタンスルホニルフルオリド(96重量%、8.3 g、26 mmol、1.1当量)を、そのよく攪拌された混合物に注射器ポンプによって60分かけて加えた。痕跡量(<0.1の面積%)の出發物質が、20分の反応時間におけるアリコートのHPLC分析によって検出された。該アセトニトリル/ジメチルホルムアミド溶液を、粗くフリット化した漏斗により濾過して無機固体を分離し、そのフラスコとフィルターを15 mLの3:2(v/v)のアセトニトリル/ジメチルホルムアミドですすいだ。使用した溶媒の全質量は約92 gであった。

30

## 【0197】

1回目の結晶化：該アセトニトリル/ジメチルホルムアミド溶液を、オーバーヘッド攪拌器が装備されている3つ口丸底フラスコに移した。水(50 g、加えられた全体の溶液に対して54重量%)を、100分間かけて十分に攪拌された溶液に加えた。これは、溶媒組成を35重量%の水に調節する。水を加える間に混合物は、自然にでき上がり、その溶液は水の添加が完了した後約1時間にわたって保持した。固体は濾過によって単離し、そのウェットケーキは、30 mL部の40重量%の水/27重量%のジメチルホルムアミド/33重量%のアセトニトリルの洗浄液で2回と、その後40 mLの水で1回洗浄した。

40

## 【0198】

水洗浄：オーバーヘッド攪拌器および垂直混合を助けるテフロン(登録商標)邪魔板を備えたジャケット付き円筒型500 Lの反応器に、前記ウェットケーキおよび133 gの酢酸エチル(生成物の8倍の理論質量、150 mL)を加えた。この混合物を攪拌して基材を溶解し、その溶液を40 mL部の水で2回洗浄した。

50



## 【 0 1 9 9 】

濃縮および結晶化：一定容量の蒸留を真空中（約 1 0 0 mm H g、5 0 のジャケット温度）でヘプタンについて行い、溶媒組成を約 1 2 重量 % の酢酸エチル / 8 8 重量 % のヘプタンに調節した。蒸留中に溶液から固体が晶出し始めた。蒸留が完了した時点で、その溶液を周囲温度（2 3 ）まで冷却した。固体を蒸留によって単離し、ウェットケーキを 5 0 m L 部のヘプタンにより洗浄した。そのウェットケーキを乾燥して最終生成物（1 4 . 0 g ）を生じさせた。その固体は 8 5 % の単離された収率に対して、H P L C 分析により 9 8 . 1 % の純度であり、1 0 0 % の参照標準に対する力価であった。

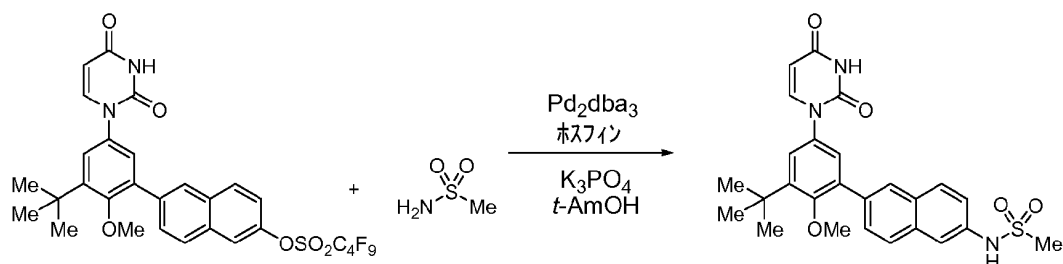
## 【 0 2 0 0 】

## [ 実施例 4 ]

N - ( 6 - ( 3 - t e r t - ブチル - 5 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 ( 2 H ) - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) ナフタレン - 2 - イル ) メタンズルホンアミド ( 化合物 ( A ) ) の調製

## 【 0 2 0 1 】

## 【 化 2 0 】



3 L の 3 つ口丸底フラスコに、オーバーヘッド攪拌器、サーモカップル、クライゼン冷却器および還流冷却器を備えた。トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（0 . 3 3 0 g、0 . 3 6 0 m m o l）、ジ - t e r t - ブチル（2' , 4' , 6' - トリイソプロピル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラメチルピフェニル - 2 - イル）ホスフィン（0 . 4 1 6 g、0 . 8 6 4 m m o l）およびミルにかけた三塩基性リン酸カリウム（2 1 . 0 g、9 9 . 0 m m o l）をその 3 L のフラスコに加えた。そのフラスコをそれら固体の一定の攪拌をしながら 9 0 分以上にわたってアルゴンにより充填した。t - アミルアルコール（2 5 0 m l）を 3 0 分以上にわたってアルゴンにより充填し、アルゴン雰囲気下でカニユーレを用いてその 3 L のフラスコに移した。その 3 L のフラスコの内容物を 8 0 に加熱し、この温度で 3 0 分間攪拌した。磁気攪拌棒を備えた 1 L の丸底フラスコに、6 - ( 3 - t e r t - ブチル - 5 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 ( 2 H ) - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) ナフタレン - 2 - イル 1 , 1 , 2 , 2 , 3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ノナフルオロブタン - 1 - スルホネート（6 2 . 9 g、9 0 m m o l）、メタンズルホンアミド（1 2 . 8 5 g、1 3 5 m m o l）および t - アミルアルコール（5 0 5 m l）を加え、アルゴンにより充填し、6 0 に加熱した。この反応混合物をアルゴン下で 3 0 分以上攪拌した。透明な黄色の溶液が観察された。この溶液をアルゴン雰囲気下の該 3 L フラスコにカニユーレを用いて移した。その 3 L フラスコの温度を 8 5 に上昇させ、内容物を陽圧のアルゴンの下で 1 4 時間にわたって攪拌した。温度をその後 9 5 に上げ、内容物を陽圧のアルゴンの下でさらに 4 時間攪拌した。その反応混合物を室温までそのまま冷却し、テトラヒドロフラン（2 2 0 0 m l）および水（8 0 0 m l）で希釈し、6 L の分液漏斗に移した。その有機層を L - システイン（1 7 . 3 g）および NaCl（2 3 5 g）を含有する水（2 0 0 0 m l）により 3 回洗浄した。その有機層を集め、珪藻土のパッドにより濾過し、真空中で約 2 5 0 m l まで濃縮した。酢酸エチル（7 7 5 m l）を攪拌しながら 7 時間かけて加え、その混合物をそのままさらに 1 4 時間にわたって攪拌した。白色固体が濾過によって単離され、その固体は、酢酸エチル（1 0 0 0 m l）により洗浄した。その固体をテトラヒドロフラン（1 5 0 0 m l）中に溶解し、珪藻土のパッドにより濾過し、透明な溶液を得た。前記珪藻土をテトラヒドロフラン（3

00 mL) で洗浄した。混ぜ合わせたテトラヒドロフラン溶液を真空中で約 250 mL ま  
で濃縮し、その後、酢酸エチル (775 mL) を攪拌しながら 7 時間かけて加えた。その  
生成物の溶液をそのままさらに 14 時間にわたって攪拌した。白色固体が濾過によって単  
離された。その固体を、酢酸エチル (1000 mL) により洗浄し、60 の真空オーブ  
ン中で 24 時間乾燥させた。その固体を 308 mL の度数 (proof) 200 のエタノ  
ール中で 1.5 時間にわたってスラリーにし、その後濾過によって単離した。その固体を  
132 mL の度数 200 のエタノールにより洗浄し、50 の真空オーブン中で 18 時間  
にわたって乾燥した。その標題化合物は、白色固体として単離された (32.6 g、10  
0% の標準に対する力価、73% の収率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、10.04 (s, 1H)、8.02 (d, J = 0.9 Hz, 1H)、7.98 - 7.91 (m, 2H)、7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.69 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H)、7.41 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H)、7.36 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、7.31 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、5.65 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H)、3.24 (s, 3H)、3.08 (s, 3H)、1.42 (s, 9H)。

10

**【0202】**

その他の配位子、例えば、2, 2, 7, 7 - テトラメチル - 1 - (2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル) ホスフェパン、7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 8 - (2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 6 - ジメトキシビフェニル - 2 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [4.5] デカンおよび 8 - (2 - (2 - メトキシナフタレン - 1 - イル) フェニル) - 7, 7, 9, 9 - テトラメチル - 1, 4 - ジオキサ - 8 - ホスファスピロ [4.5] デカンなどが、上記の条件下でテストされ、スルホンアミド化生成物の 50% を超える有利な収率を生じた。

20

**【0203】**

【表 1】

表 1. スルホンアミド化のための代替配位子

Pd (モル%)	配位子 (モル%)
1	7, 7, 9, 9-テトラメチル-8-(2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)-1, 4-ジオキサ-8-ホスファスピロ [4. 5] デカン (1. 2)
1	2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-(2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィナン (1. 2)
1	8, 8, 10, 10-テトラメチル-9-(2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)-1, 5-ジオキサ-9-ホスファスピロ [5. 5] ウンデカン (1. 2)
1	2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-(2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィナン-4-オール (1. 2)
1	8-(2', 6'-ジイソプロピルキシビフェニル-2-イル)-7, 7, 9, 9-テトラメチル-1, 4-ジオキサ-8-ホスファスピロ [4. 5] デカン (1. 2)
1	1, 3, 5, 7-テトラメチル-8-(2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)-2, 4, 6-トリオキサ-8-ホスファトリシクロ [3. 3. 1. 1 <sup>3,7</sup> ] デカン (1. 2)
1	8-(2', 6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)-7, 7, 9, 9-テトラメチル-1, 4-ジオキサ-8-ホスファスピロ [4. 5] デカン
1	6-メトキシ-N, N-ジメチル-2'-(7, 7, 9, 9-テトラメチル-1, 4-ジオキサ-8-ホスファスピロ [4. 5] デカン-8-イル) ビフェニル-2-アミン
1	8-(2'-メトキシ-1, 1'-ビナフチル-2-イル)-7, 7, 9, 9-テトラメチル-1, 4-ジオキサ-8-ホスファスピロ [4. 5] デカン
1	8-(1, 1'-ビナフチル-2-イル)-7, 7, 9, 9-テトラメチル-1, 4-ジオキサ-8-ホスファスピロ [4. 5] デカン
1	7, 7, 9, 9-テトラメチル-8-(2-(ナフタレン-1-イル) フェニル)-1, 4-ジオキサ-8-ホスファスピロ [4. 5] デカン
1	7, 7, 9, 9-テトラメチル-8-(2-(ナフタレン-2-イル) フェニル)-1, 4-ジオキサ-8-ホスファスピロ [4. 5] デカン

10

20

## 【 0 2 0 4 】

## [ 実施例 4 - 1 ]

N - ( 6 - ( 3 - t e r t - ブチル - 5 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 ( 2 H ) - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) ナフタレン - 2 - イル ) メタンスルホンアミド ( 化合物 ( A ) ) の代替の調製

## 【 0 2 0 5 】

450 mL のオーバーヘッド攪拌器を備えたステンレス製 P a r r 圧力反応器に、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 0 . 131 g、0 . 143 mmol )、ジ - t e r t - ブチル ( 2' , 4' , 6' - トリイソプロピル - 3 , 6 - ジメトキシビフェニル - 2 - イル ) ホスフィン ( 0 . 167 g、0 . 344 mmol ) およびミルにかけた三塩基性リン酸カリウム ( 6 . 69 g、31 . 5 mmol ) を加えた。このフラスコを 90 分以上にわたってアルゴンで充填した。テトラヒドロフラン ( 90 mL ) を、100 mL の丸底フラスコにとり、30 分以上アルゴンで充填し、アルゴン雰囲気下の 450 mL の反応器にカニューレを用いて移した。その 450 mL の反応器の内容物を、80 まで加熱し、この温度で 30 分間攪拌した。磁気攪拌棒を備えた 250 mL の丸底フラスコに、6 - ( 3 - t e r t - ブチル - 5 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 ( 2 H ) - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) ナフタレン - 2 - イル 1 , 1 , 2 , 2 , 3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ノナフルオロブタン - 1 - スルホネート ( 20 . 0 g、28 . 6 mmol )、メタンスルホンアミド ( 3 . 27 g、34 . 4 mmol ) およびテトラヒドロフラン ( 160 mL ) を加え、アルゴンにより 45 分間以上充填した。透明な黄色の溶液が観察された。この溶液を、室温まで冷却されている 450 mL の反応器にアルゴン雰囲気下でカニューレを用いて移した。この 450 mL のフラスコの温度を 90 に上

30

40

50

げ、その内容物を20時間撹拌した。その反応混合物をそのまま50℃まで冷却し、テトラヒドロフラン(70 mL)とL-システイン(0.875 g)および塩化ナトリウム(7.7 g)を含有する水(70 mL)とで希釈した。その内容物を50℃で2時間撹拌した。その水層を廃棄し、有機層を約2インチの珪藻土のパッドにより濾過し、テトラヒドロフラン(45 mL)ですすいで透明な淡黄色の溶液を得た。反応混合物の全重量は363.43 gであった。その反応混合物のHPLC分析は、13.71 g(97%)の標題化合物がその反応混合物中に存在することを明らかにした。反応混合物の一部(50 g)を、真空下で12-14 mLの最終容積まで濃縮した。酢酸エチル(45 mL)をゆっくりと加え、その反応混合物を一晩室温で撹拌して白色のスラリーを得た。生成物を濾過によって集め、酢酸エチル(7 mL)で洗浄し、50-60℃の真空オーブン中で一晩乾燥し、2.02 gの白色固体を得た。エタノール(14 mL)をその固体に加え、室温で一晩撹拌した。その生成物を濾過によって集め、エタノール(4 mL)で洗浄し、50-60℃の真空オーブン中で一晩乾燥し、標題化合物のエタノール溶媒和物を得た(1.79 g、95.4%、標準に対するHPLCにより99.53%の純度)。

【0206】

[実施例4-2]

N-(6-(3-tert-ブチル-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-2-メトキシフェニル)ナフタレン-2-イル)メタンスルホンアミド(化合物(A))の代替の調製

【0207】

450 mLのオーバーヘッド撹拌器を備えたステンレス製Parr圧力反応器に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.105 g、0.115 mmol)、ジ-tert-ブチル(2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(0.133 g、0.275 mmol)およびミルにかけた三塩基性リン酸カリウム(5.35 g、25.2 mmol)を加えた。このフラスコを90分以上にわたってアルゴンで充填した。2-メチル-テトラヒドロフラン(70 mL)を、100 mLの丸底フラスコにとり、30分以上アルゴンで充填し、アルゴン雰囲気下の450 mLの反応器にカニユーレを用いて移した。その450 mLの反応器の内容物を、80℃まで加熱し、この温度で30分間撹拌した。磁気撹拌棒を備えた250 mLの丸底フラスコに、6-(3-tert-ブチル-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-2-メトキシフェニル)ナフタレン-2-イル1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロブタン-1-スルホネート(16.0 g、22.9 mmol)、メタンスルホンアミド(2.61 g、27.5 mmol)および2-メチル-テトラヒドロフラン(155 mL)を加え、アルゴンにより60分以上充填した。この溶液を、室温まで冷却されている450 mLの反応器にアルゴン雰囲気下でカニユーレを用いて移した。この450 mLのフラスコの温度を90℃に上げ、その内容物を14時間撹拌した。その反応混合物をそのまま70℃まで冷却し、酢酸エチル(190 mL)で希釈し、70℃で3時間撹拌し、室温まで冷却し、さらに4時間撹拌し、細かいフリットフィルター漏斗により濾過し、酢酸エチル(90 mL)ですすぎ、29.4 gの淡褐色の固体を得た。この固体の一部(13.04 g)を、500 mLのオーバーヘッド撹拌器およびサーモカップルを備えた3つ口丸底フラスコに移した。テトラヒドロフラン(175 mL)を加え、L-システイン(0.63 g)および塩化ナトリウム(5.5 g)を含有する水50 mLの添加を続けた。この反応混合物を、わずかに陽圧のアルゴン下の50℃で2時間にわたって撹拌した。その反応混合物を500 mLの分液漏斗に移し、水層を廃棄した。その有機層を約2インチの珪藻土のパッドにより濾過し、テトラヒドロフラン(45 mL)ですすいで透明な淡黄色の溶液を得た。その有機層を45.59 gの全体量まで濃縮した。この有機溶液の一部(41.58 g)を、オーバーヘッド撹拌器およびゆっくりの添加ポンプを取り付けた250 mLの3つ口丸底フラスコに加えた。酢酸エチル(80 mL)を室温で一定の撹拌をしながら6時間かけて加えた。この生成物を濾過によって集め、酢酸エチル(20 mL)ですすぎ、真空オーブン中で2時間乾

10

20

30

40

50

燥して 3.17 g の標題化合物を得た (> 99.8% の純度および 94.6% の標準に対する力価)。

【0208】

[実施例 4-3]

N-(6-(3-tert-ブチル-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-2-メトキシフェニル)ナフタレン-2-イル)メタンスルホンアミド(化合物(A))の代替の調製

【0209】

450 mL のオーバーヘッド攪拌器を備えたステンレス製 Parr 圧力反応器に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.131 g、0.143 mmol)、ジ-tert-ブチル(2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシピフェニル-2-イル)ホスフィン(0.167 g、0.344 mmol)およびミルにかけた三塩基性リン酸カリウム(6.69 g、31.5 mmol)を加えた。このフラスコを 90 分以上にわたってアルゴンで充填した。酢酸エチル(80 mL)を、100 mL の丸底フラスコにとり、30 分以上アルゴンで充填し、アルゴン雰囲気下の 450 mL の反応器にカニューレを用いて移した。その 450 mL の反応器の内容物を、80 °C まで加熱し、この温度で 30 分間攪拌した。磁気攪拌棒を備えた 250 mL の丸底フラスコに、6-(3-tert-ブチル-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-2-メトキシフェニル)ナフタレン-2-イル 1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロブタン-1-スルホネート(20.0 g、22.9 mmol)、メタンスルホンアミド(3.27 g、34.4 mmol)および酢酸エチル(160 mL)を加え、50 °C で攪拌しながらアルゴンにより 60 分間以上充填した。この溶液を、室温まで冷却されている 450 mL の反応器にアルゴン雰囲気下でカニューレを用いて移した。この 450 mL のフラスコの温度を 90 °C に上げ、その内容物を 15 時間攪拌した。その反応混合物をそのまま室温まで冷却し、濾過して酢酸エチル(120 mL)ですすいだ。固体(26.76 g)が、高真空での 2 時間にわたるその固体の乾燥後に得られた。

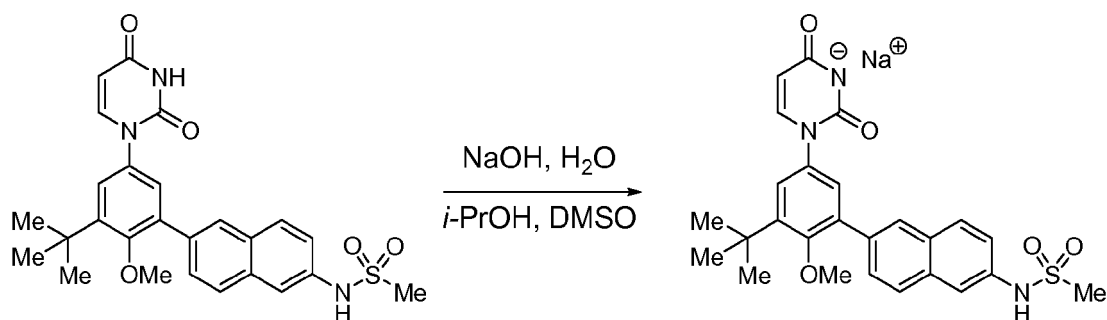
【0210】

[実施例 5]

N-(6-(3-tert-ブチル-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-2-メトキシフェニル)ナフタレン-2-イル)メタンスルホンアミドのナトリウム塩(化合物(As))の調製

【0211】

【化 21】



2-プロパノールと水の溶液を、18.5 g の水と 512 g の 2-プロパノールとを混ぜ合わせることによって調製した。以後この溶液を、「アンチソルベント溶液」と称する。

【0212】

2-プロパノールと水の溶液を、23.94 g の水と 564 g の 2-プロパノールとを混ぜ合わせるによって調製した。この溶液を、使用前に冷蔵庫中で冷却した。以後この溶液を、「冷洗浄液」と称する。

## 【0213】

ジャケット付き反応器にオーバーヘッド攪拌器を備え、32.0 g (64.8 mmol) の N - ( 6 - ( 3 - tert - ブチル - 5 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 ( 2 H ) - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) ナフタレン - 2 - イル ) メタン  
スルホンアミドおよび 105.9 g のジメチルスルホキシドを加えた。攪拌しながらその  
混合物を 68 の内部温度に加熱した。16 g の水中の 2.66 g の水酸化ナトリウム ( 66.5 mmol、1.026 当量 ) の溶液をその反応器に数分間かけて加え、内部温度  
を 68 に維持しながら 12.4 g の 2 - プロパノールをその後続けた。アンチソルベン  
ト溶液 ( 24.5 g ) を、内部温度を 68 に維持しながらその反応器に加えた。22  
.8 g のアンチソルベント溶液中の最終生成物の 0.32 g の種晶のスラリーをその反応  
器に加え、続いて 2.6 g のアンチソルベント溶液によるフラスコのすすぎを加えた。そ  
の反応混合物を、内部温度を 68 に維持しながら 1.5 時間にわたって攪拌した。アン  
チソルベント溶液 ( 354 g ) を、内部温度を 68 に維持しながら 7 時間かけてその反  
応器に加えた。その反応器の内容物を 0 の内部温度に 7 時間かけて冷却し、その後 0  
で 7 時間にわたって攪拌した。その固体を濾過によって単離し、252 g の冷洗浄液によ  
り洗浄した。その単離した固体を 50 の真空オープン中で 19 時間乾燥させた。その標  
題化合物を白色固体として単離した ( 30.7 g、遊離酸標準に対して 92 % の力価、5  
7.2 mmol の遊離酸当量、88 % の収率 )。<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, DMSO  
- d<sub>6</sub> ) ppm 7.75 ( s, 1 H )、7.72 ( d, J = 7.8 Hz, 1 H )、7.  
59 ( dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 2 H )、7.45 ( dd, J = 8.5, 1.8 H  
z, 1 H )、7.27 ( d, J = 2.6 Hz, 2 H )、7.21 ( d, J = 2.7 Hz,  
1 H )、7.06 ( dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1 H )、5.62 ( d, J = 7.8  
Hz, 1 H )、3.24 ( s, 3 H )、2.68 ( s, 3 H )、1.40 ( s, 9 H )。

10

20

## 【0214】

全体的に、本出願において立証された方法は、その遺伝毒性の可能性が懸念された総不  
純物および微量不純物の両方に関して先に開示された方法 ( 国際特許公開番号 WO 200  
9 / 039127 ) よりもよりきれいな不純物プロファイルを有する望ましい生成物を提  
供する。

## 【0215】

上で引用された参考文献 ( 特許および非特許 ) は全て、参照により本特許出願中に組み  
込まれている。それらの参考文献の論議の意図は、それらの著者によって成された主張を  
単に要約することである。どの参考文献 ( または参考文献の一部 ) も、関連する先行技術  
 ( またはとにかく先行技術 ) であるとは了解されない。出願人らは、引用された参考文献  
の正確さおよび適切性に異議申し立てをする権利を留保する。

30

## 【0216】

本出願は、2011年2月18日に提出した米国仮出願第 61 / 444, 475 号およ  
び 2010年7月16日に提出した米国仮出願第 61 / 365, 293 号の優先権を主張  
するものであって、その全ての内容が参照により本明細書に組み込まれている。

## フロントページの続き

- (72)発明者 バーンズ, デイビッド・エム  
アメリカ合衆国、ウイスコンシン・53104、プリストル、エイティエイス・ストリート・15895
- (72)発明者 ダン, トラビス・ビー  
アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガーニー、フオックスワース・レイン・6647
- (72)発明者 ヘイト, アンソニー・アール  
アメリカ合衆国、イリノイ・60083、ワズワース、リード・コート・40381
- (72)発明者 チャン, ピンセント・エス  
アメリカ合衆国、イリノイ・60202、エバンストン、リー・ストリート・412、アパートメント・3

審査官 清水 紀子

- (56)参考文献 国際公開第2009/039127(WO, A1)  
国際公開第2009/039134(WO, A1)  
国際公開第2006/097817(WO, A1)  
YIN J. et al., J. Am. Chem. Soc., 2002年, Vol.124, No.21, p.6043-8  
LI W. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009年, Vol.19, p.4546-50  
SUWANDI L.S. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009年, Vol.19, p.6459-62

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 239/54

A61K 31/513

A61P 31/12

C07B 61/00

CAPLUS/CASREACT/REGISTRY(STN)