

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-510603

(P2025-510603A)

(43)公表日 令和7年4月15日(2025.4.15)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	4 H 0 1 1
A 6 1 P 31/16 (2006.01)	A 6 1 P 31/16	4 H 0 5 0
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/53	
A 6 1 K 31/661 (2006.01)	A 6 1 K 31/661	

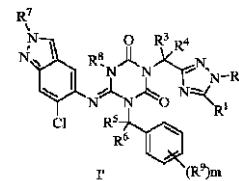
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全90頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-554171(P2024-554171)	(71)出願人	524339059
(86)(22)出願日	令和5年3月10日(2023.3.10)		湖北九康通生物医▲薬▼有限公司
(85)翻訳文提出日	令和6年11月8日(2024.11.8)		中国湖北省武▲漢▼市▲東▼西湖区▲長
(86)国際出願番号	PCT/CN2023/080920		▼青街▲東▼▲吳▼大道南,十六支▲溝
(87)国際公開番号	WO2023/169572		▼西管控中心▲棟▼-1-12▲層▼1
(87)国際公開日	令和5年9月14日(2023.9.14)		室20
(31)優先権主張番号	202210245736.X	(74)代理人	110000659
(32)優先日	令和4年3月10日(2022.3.10)		弁理士法人広江アソシエイツ特許事務所
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)	(72)発明者	沈孝坤
(31)優先権主張番号	202210557410.0		中国上海市浦▲東▼新区天雄路588弄
(32)優先日	令和4年5月20日(2022.5.20)		1-28号21幢518室
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)	(72)発明者	黄金文
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		中国上海市浦▲東▼新区天雄路588弄
	最終頁に続く	Fターム (参考)	4C086 AA01 AA02 AA03 AA04
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 トリアジン化合物、中間体、製造方法および用途

(57)【要約】

これはトリアジン化合物、その中間体、製造方法および用途に関して記述するものである。具体的に、式(1)で示されるトリアジン誘導体またはその薬学的に許容される塩に関し、化合物がSARS-CoV-2に対する有効性を維持しながら、半減期を顕著に延長し、用量の必要性を低減し、副作用を軽減し、治療の幅を広げることで、コロナウイルス感染に関連する疾患を治療するための薬剤の製造に非常に有望である。

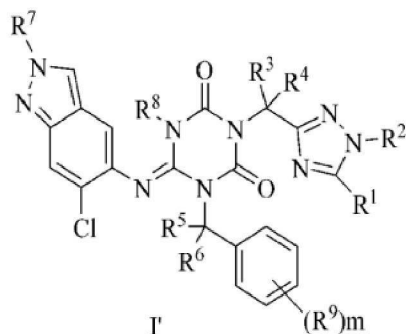


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式（I'）で示されるトリアジン類誘導体またはその薬学的に許容される塩：

【化 1】



10

式中、

R¹ は、水素または重水素である；

R² は、メチルまたは 1 個、2 個、もしくは 3 個の重水素で置換されたメチルである；

R³ は、水素または重水素である；

R⁴ は、水素または重水素である；

R⁵ は、水素または重水素である；

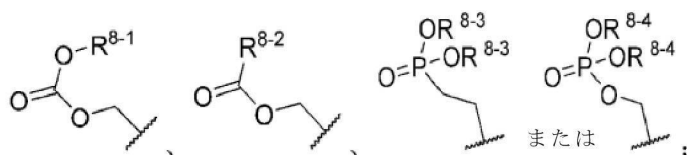
R⁶ は、水素または重水素である；

R⁷ は、メチルまたは 1 個、2 個、もしくは 3 個の重水素で置換されたメチルである；

R⁸ は、水素、

20

【化 2】



30

である；

R⁸⁻¹ は、C₁～C₁₀ アルキルである；

R⁸⁻² は、C₁～C₁₀ アルキルである；

各 R⁸⁻³ は独立して、水素、C₁～C₁₀ アルキル、またはナトリウムである；

各 R⁸⁻⁴ は独立して、水素、C₁～C₁₀ アルキル、またはナトリウムである；

各 R⁹ は独立して、水素またはハロゲンである；

m は 2、3、4、または 5 である；

且つ、

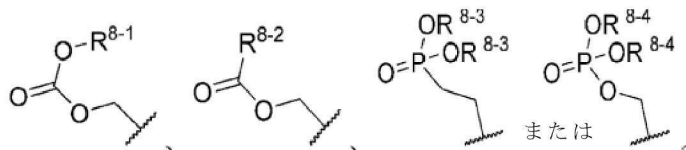
式 I' で示される化合物が、次のいずれかまたは両方の条件を満たす：

(1) R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、および R⁷ の少なくとも 1 つが、重水素を含む；

(2) R⁸ が、

40

【化 3】



である。

【請求項 2】

以下の条件のいずれかまたは複数を満たす、請求項 1 に記載の式（I'）で示されるト

50

リアジン類誘導体またはその薬学的に許容される塩：

(1) R^{8-1} 中の $C_1 \sim C_{10}$ アルキルが $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、好ましくは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルであり、例えば、メチル、エチル、またはイソプロピルである；

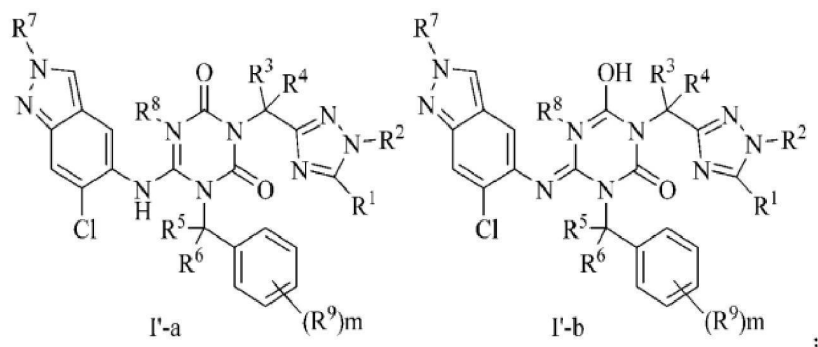
(2) R^{8-2} 中の $C_1 \sim C_{10}$ アルキルが $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、好ましくは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルであり、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、*n*-ブチル、または *tert*-ブチルである；

(3) R^{8-3} 中の $C_1 \sim C_{10}$ アルキルが $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、好ましくはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルである；

(4) R^{8-4} 中の $C_1 \sim C_{10}$ アルキルが $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、好ましくはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルである；

(5) R^8 が水素である場合、式 (I') で示されるトリアジン類誘導体は、以下に例示される、その互変異性体でもよい；

【化 4】



(6) R^9 中のハロゲンは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり、例えばフッ素である。

【請求項 3】

以下の条件のいずれかまたは複数を満たす、請求項 1 に記載の式 (I') で示されるトリアジン類誘導体またはその薬学的に許容される塩：

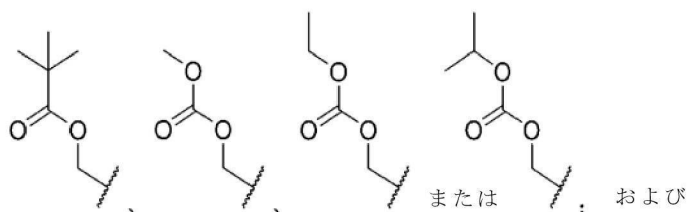
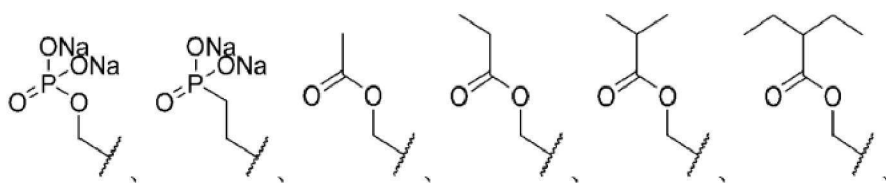
- (1) R^2 が、メチルまたは $-CD_3$ である；
- (2) R^7 が、メチルまたは $-CD_3$ である；
- (3) R^{8-1} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである；
- (4) R^{8-2} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである；
- (5) R^{8-3} がナトリウムである；
- (6) R^{8-4} がナトリウムである；
- (7) R^3 および R^4 が同時に重水素である；
- (8) R^5 および R^6 が同時に重水素である；
- (9) R^9 がフッ素である；および
- (10) m が 2 または 3 である。

【請求項 4】

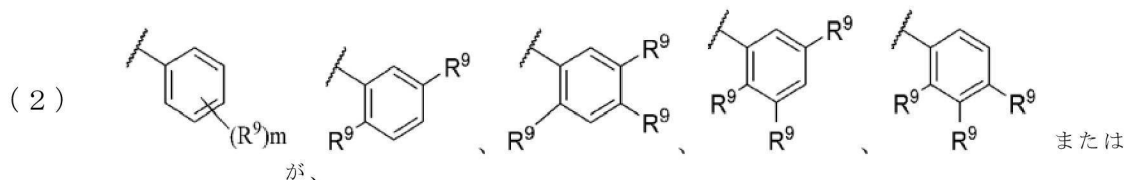
以下の条件のいずれかまたは両方を満たす、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の式 (I') で示されるトリアジン類誘導体またはその薬学的に許容される塩：

- (1) R^8 が、水素、

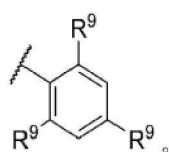
【化 5】



10



20



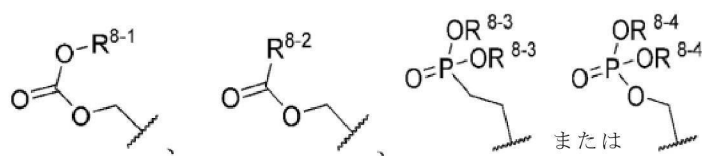
【請求項 5】

方案 1、方案 2、方案 3、方案 4、方案 5、または方案 6 のいずれかの形態を有する、請求項 1 に記載の式 (I') で示されるトリアジン類誘導体またはその薬学的に許容される塩：

方案 1： R^1 は重水素である、 R^2 はメチルである； R^3 は水素である； R^4 は水素である； R^5 は水素である； R^6 は水素である； R^7 はメチルである； R^8 は水素、

30

【化 6】

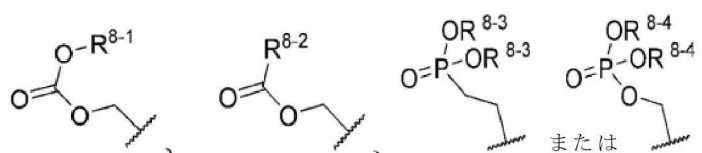


である； R^{8-1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である； R^{8-2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である；各 R^{8-3} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^{8-4} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^9 は独立して、水素またはハロゲンである； m は 2、3、4 または 5 である。

40

方案 2： R^1 は水素である、 R^2 は $-CD_3$ である； R^3 は水素である； R^4 は水素である； R^5 は水素である； R^6 は水素である； R^7 はメチルまたは $-CD_3$ である； R^8 は水素、

【化 7】



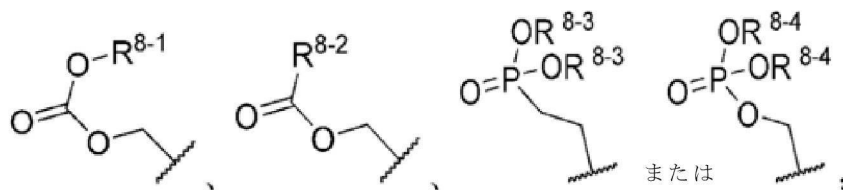
である； R^{8-1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である； R^{8-2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である

50

；各 R^{8-3} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^{8-4} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^9 は独立して、水素またはハロゲンである； m は 2、3、4 または 5 である。

好ましくは、 R^1 は水素である、 R^2 は $-CD_3$ である； R^3 は水素である； R^4 は水素である； R^5 は水素である； R^6 は水素である； R^7 はメチルまたは $-CD_3$ である； R^8 は水素、

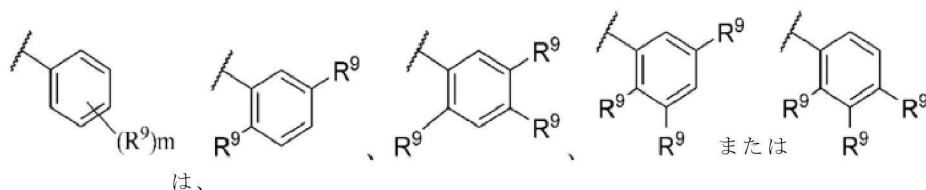
【化 8】



10

である； R^{8-1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である； R^{8-2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である；各 R^{8-3} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^{8-4} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである； R^9 はフッ素であり、

【化 9】

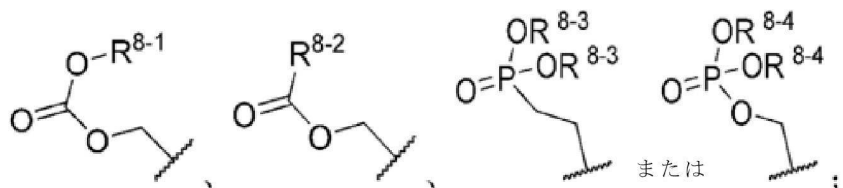


20

である。

方案 3： R^1 は水素である、 R^2 はメチルである； R^3 は重水素である； R^4 は重水素である； R^5 は水素である； R^6 は水素である； R^7 はメチルである； R^8 は水素、

【化 10】



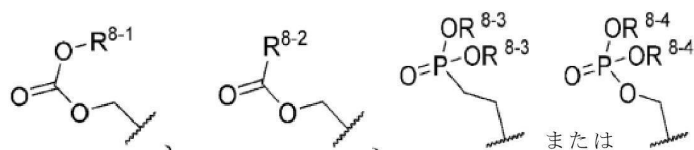
30

である； R^{8-1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である； R^{8-2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である；各 R^{8-3} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^{8-4} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^9 は独立して、水素またはハロゲンである； m は 2、3、4 または 5 である。

方案 4： R^1 は水素である、 R^2 はメチルである； R^3 は水素である； R^4 は水素である； R^5 は重水素である； R^6 は重水素である； R^7 はメチルである； R^8 は水素、

40

【化 11】

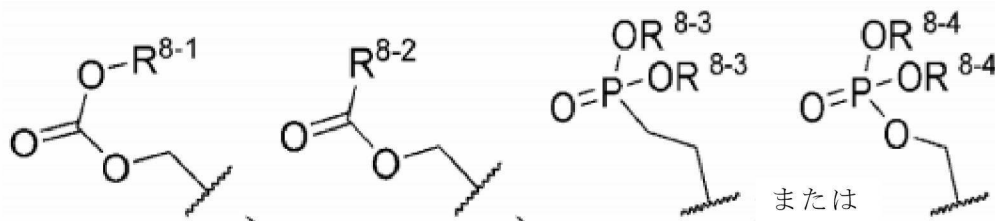


である； R^{8-1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である； R^{8-2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である；各 R^{8-3} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^{8-4} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^9 は独立して、水素またはハロゲンである； m は 2、3、4 または 5 である。

50

方案5： R^1 は水素である、 R^2 はメチル又は $-CD_3$ である； R^3 は水素である； R^4 は水素である； R^5 は水素である； R^6 は水素である； R^7 は $-CD_3$ である； R^8 は水素、

【化12】

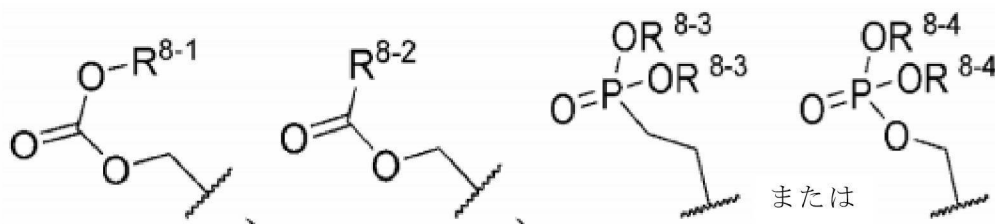


10

である； R^{8-1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である； R^{8-2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である；各 R^{8-3} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^{8-4} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^9 は独立して、水素またはハロゲンである； m は2、3、4または5である。

方案6： R^1 は水素又は重水素である、 R^2 はメチル又は $-CD_3$ である； R^3 は水素又は重水素である； R^4 は水素又は重水素である； R^5 は水素又は重水素である； R^6 は水素又は重水素である； R^7 はメチルまたは $-CD_3$ である； R^8 は、

【化12-1】



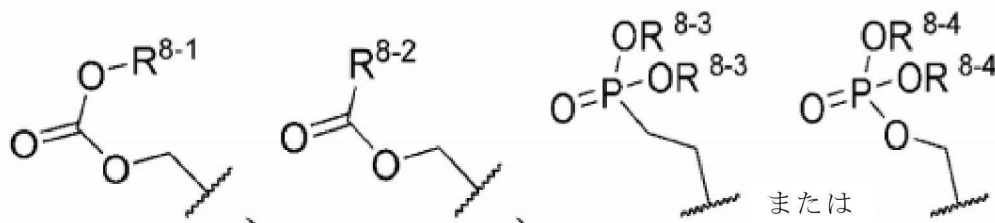
20

である； R^{8-1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である； R^{8-2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である；各 R^{8-3} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^{8-4} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^9 は独立して、水素またはハロゲンである； m は2、3、4または5である。

30

好ましくは、 R^1 は水素又は重水素である、 R^2 はメチル又は $-CD_3$ である； R^3 は水素又は重水素である； R^4 は水素又は重水素である； R^5 は水素又は重水素である； R^6 は水素又は重水素である； R^7 はメチルまたは $-CD_3$ である； R^8 は、

【化13】

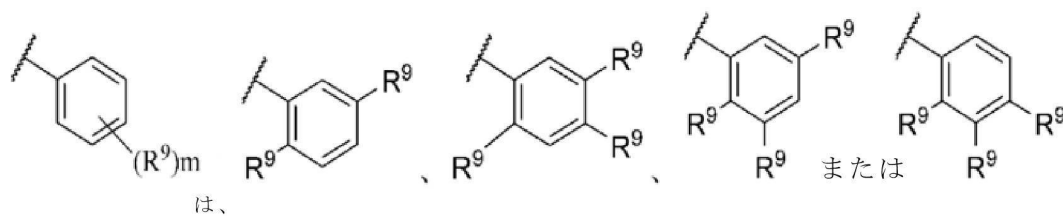


40

である； R^{8-1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である； R^{8-2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である；各 R^{8-3} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^{8-4} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである； R^9 はフッ素であり、

50

【化 1 4】



である。

【請求項 6】

以下のいずれかの化合物である、請求項 1 に記載の式 (I') で示されるトリアジン類誘導体またはその薬学的に許容される塩：

10

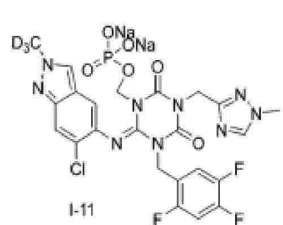
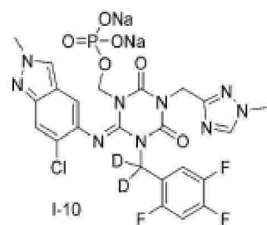
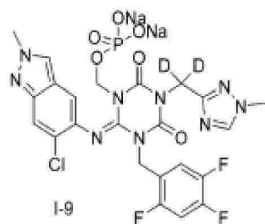
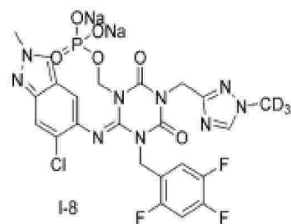
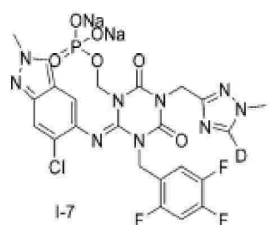
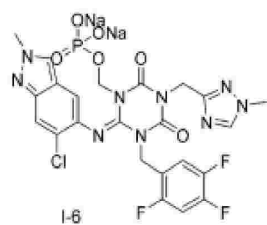
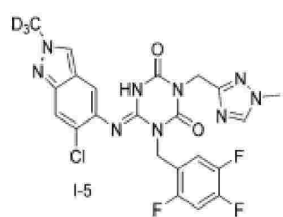
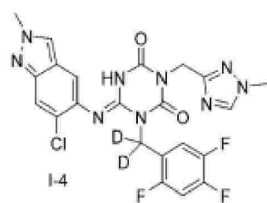
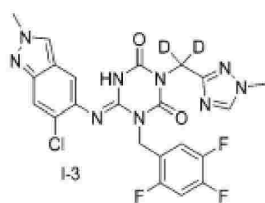
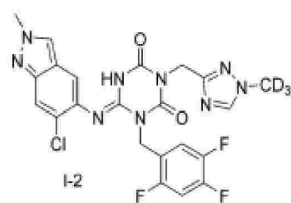
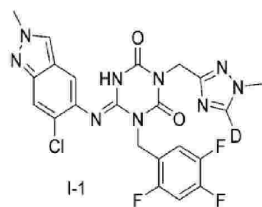
20

30

40

50

【化 1 5】



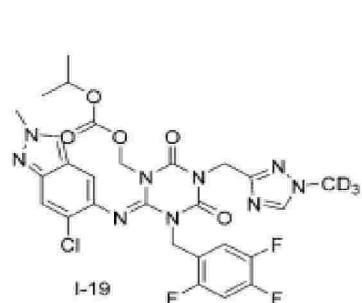
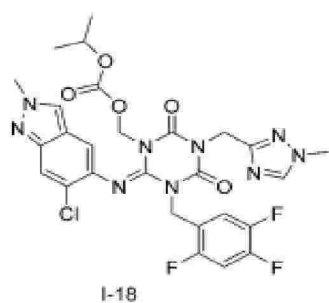
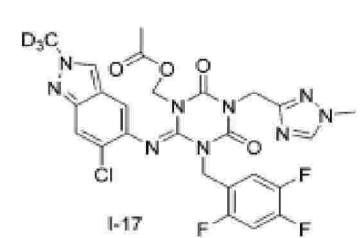
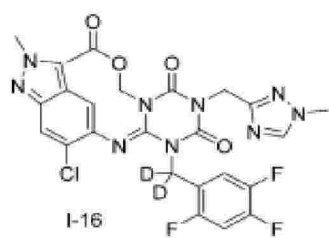
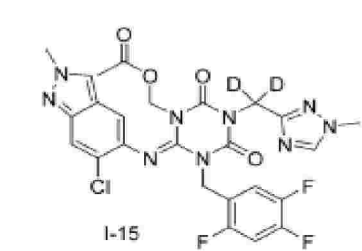
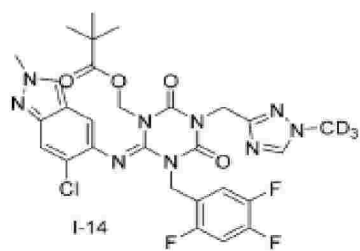
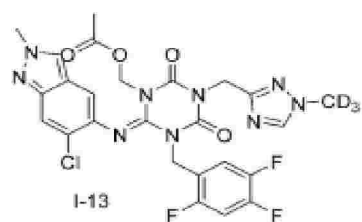
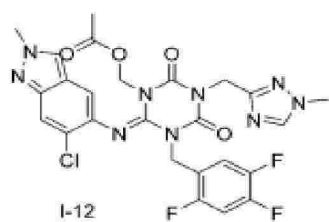
10

20

30

40

50



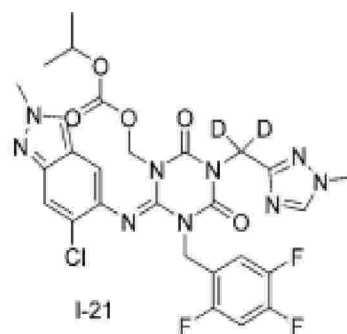
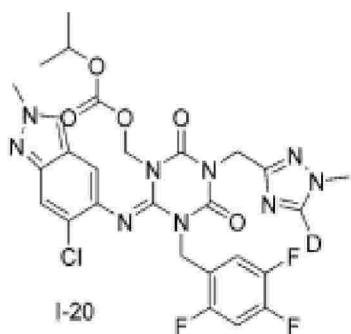
10

20

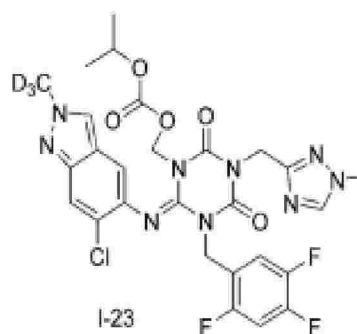
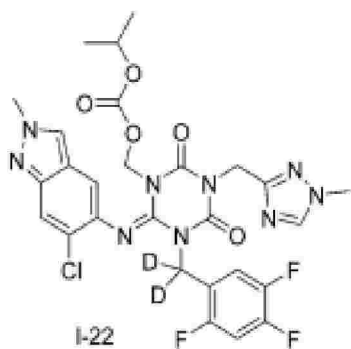
30

40

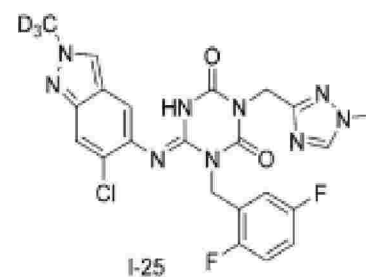
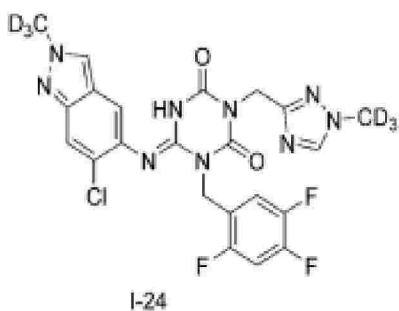
50



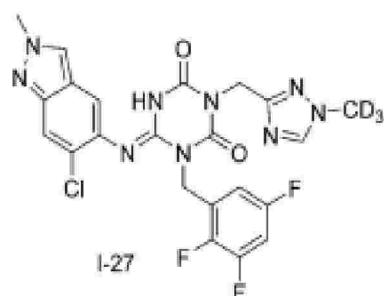
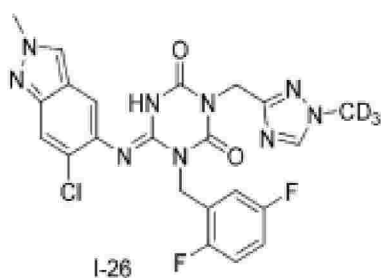
10



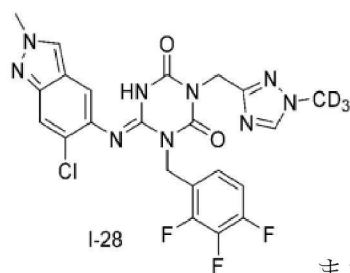
20



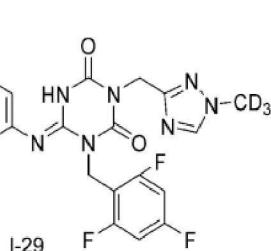
30



40



または



【請求項 7】

式 (I) または式 (I I I) で示されるトリアジン類誘導体である、請求項 1 に記載の式 (I') で示されるトリアジン類誘導体またはその薬学的に許容される塩：

50

10

R¹ は、水素または重水素である；
R² は、メチルまたは 1 個、2 個、もしくは 3 個の重水素で置換されたメチルである；
R³ は、水素または重水素である；
R⁴ は、水素または重水素である；
R⁵ は、水素または重水素である；
R⁶ は、水素または重水素である；
R⁷ は、メチルまたは 1 個、2 個、もしくは 3 個の重水素で置換されたメチルである；
R⁸ は、水素、

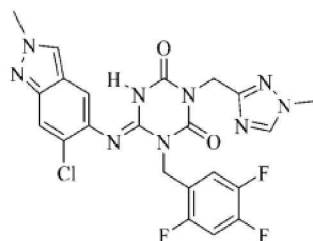
20

$\text{O}=\text{C}(\text{OR}^{8-1})\text{O}-$
 $\text{O}=\text{C}(\text{R}^{8-2})\text{O}-$
 $\text{O}=\text{P}(\text{OR}^{8-3})_2-$
 $\text{O}=\text{P}(\text{OR}^{8-4})_2-$

R^{8-1} は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルである；
 R^{8-2} は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルである；
各 R^{8-3} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、またはナトリウムである；
各 R^{8-4} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、またはナトリウムである；且つ、
 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 の少なくとも1つが、重水素を含む；

30

【化 18】



40

【請求項 8】

(1) R^{8-1} 中の $C_1 \sim C_{10}$ アルキルが $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、好ましくは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または*tert*-ブチルであり、例えば、メチル、エチル、またはイソプロピルである

50

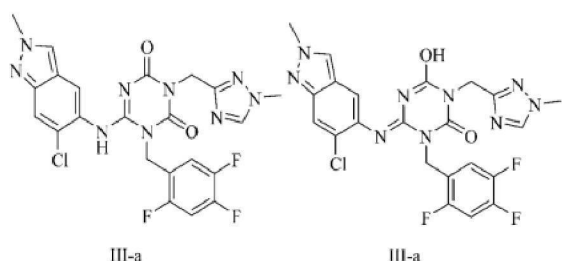
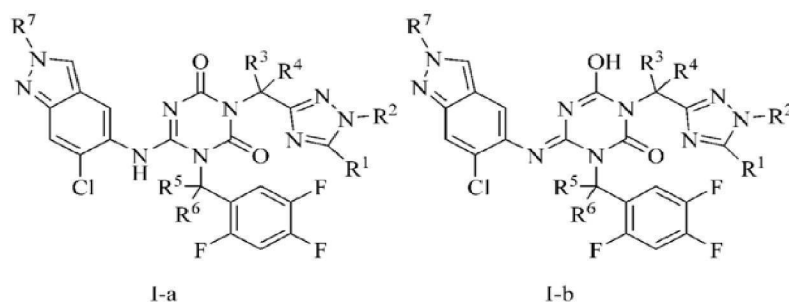
(2) R^{8-2} 中の $C_1 \sim C_{10}$ アルキルが $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、好ましくは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルであり、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、*n*-ブチル、または *tert*-ブチルである；

(3) R^{8-3} 中の $C_1 \sim C_{10}$ アルキルが $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、好ましくはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルである；

(4) R^{8-4} 中の $C_1 \sim C_{10}$ アルキルが $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、好ましくはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルである；

(5) R^8 が水素である場合、式 (I)、(II)、(III)、または (IV) で示されるトリアジン類誘導体は、以下に例示される、その互変異性体でもよい；

【化 19】



【請求項 9】

式 (I) で示されるトリアジン類誘導体が、以下の条件のいずれかまたは複数を満たす、請求項 7 に記載の式 (I') で示されるトリアジン類誘導体またはその薬学的に許容される塩：

- (1) R^2 が、メチルまたは $-CD_3$ である；
- (2) R^7 が、メチルまたは $-CD_3$ である；
- (3) R^{8-1} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである；
- (4) R^{8-2} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである；
- (5) R^{8-3} がナトリウムである；
- (6) R^{8-4} がナトリウムである；
- (7) R^3 および R^4 が同時に重水素である；並びに、
- (8) R^5 および R^6 が同時に重水素である；

【請求項 10】

R^8 が、水素、

10

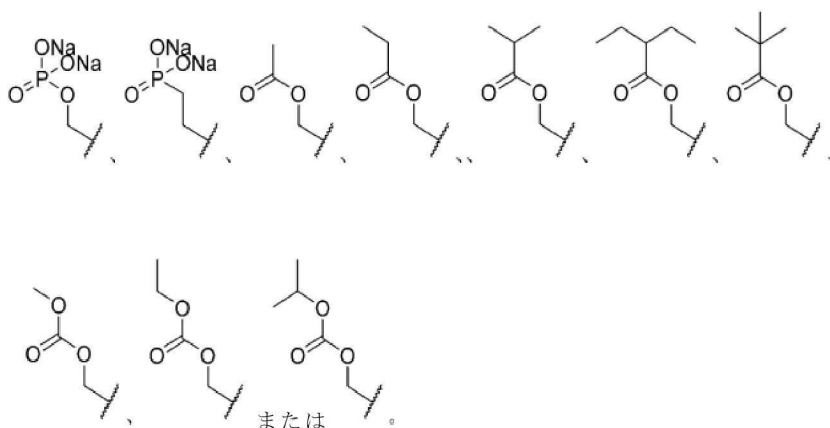
20

30

40

50

【化 2 0】



10

である、請求項 7～9 のいずれかに記載の式 (I') で示されるトリアジン類誘導体またはその薬学的に許容される塩：

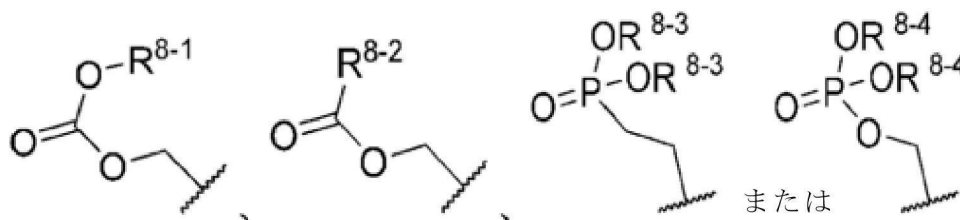
【請求項 1 1】

式 (I') で示されるトリアジン類誘導体またはその薬学的に許容される塩が、方案 1、方案 2、方案 3、方案 4、または方案 5 のいずれかの形態を有する、請求項 7 に記載の式 (I') で示されるトリアジン類誘導体またはその薬学的に許容される塩：

方案 1； R^1 が重水素であり、 R^2 がメチルであり、 R^3 が水素であり、 R^4 が水素であり、 R^5 が水素であり、 R^6 が水素であり、 R^7 がメチルであり、 R^8 が水素、

20

【化 2 1】

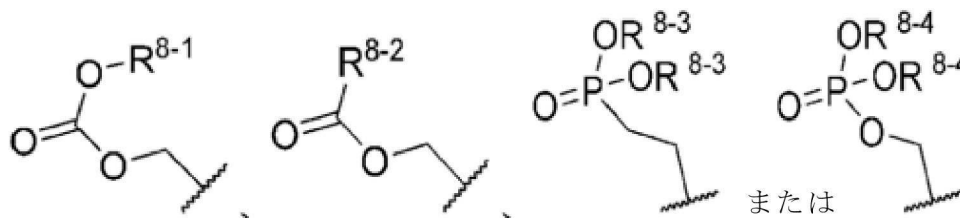


であり、 R^{8-1} が $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、 R^{8-2} が $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、各々の R^{8-3} が独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはナトリウムであり、各々の R^{8-4} が独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基またはナトリウムである；

30

方案 2； R^1 が水素であり、 R^2 が $-CD_3$ であり、 R^3 が水素であり、 R^4 が水素であり、 R^5 が水素であり、 R^6 が水素であり、 R^7 がメチルであり、 R^8 が水素、

【化 2 2】



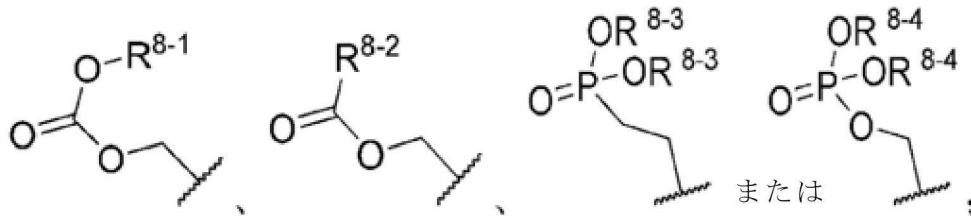
40

であり、 R^{8-1} が $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、 R^{8-2} が $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、各々の R^{8-3} が独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはナトリウムであり、各々の R^{8-4} が独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基またはナトリウムである；

方案 3； R^1 が水素であり、 R^2 がメチルであり、 R^3 が重水素であり、 R^4 が重水素であり、 R^5 が水素であり、 R^6 が水素であり、 R^7 がメチルであり、 R^8 が水素、

50

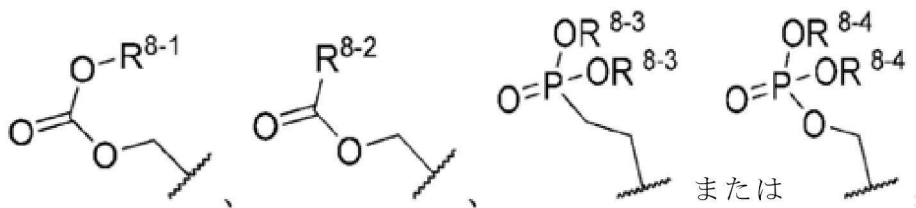
【化 2 3】



であり、 R^{8-1} が $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、 R^{8-2} が $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、各々の R^{8-3} が独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはナトリウムであり、各々の R^{8-4} が独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；
 方案 4； R^1 が水素であり、 R^2 がメチルであり、 R^3 が水素であり、 R^4 が水素であり、 R^5 が重水素であり、 R^6 が重水素であり、 R^7 がメチルであり、 R^8 が水素、

10

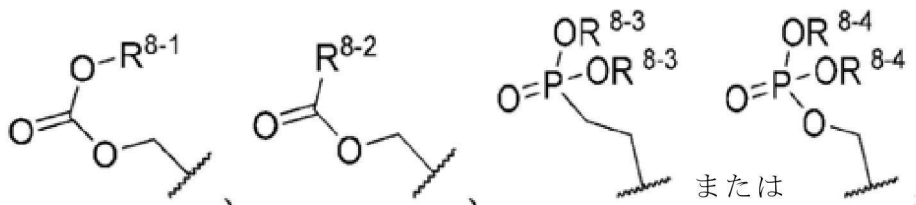
【化 2 4】



20

であり、 R^{8-1} が $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、 R^{8-2} が $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、各々の R^{8-3} が独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはナトリウムであり、各々の R^{8-4} が独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；
 方案 5； R^1 が水素であり、 R^2 がメチルであり、 R^3 が水素であり、 R^4 が水素であり、 R^5 が水素であり、 R^6 が水素であり、 R^7 が $-CD_3$ であり、 R^8 が水素、

【化 2 5】



30

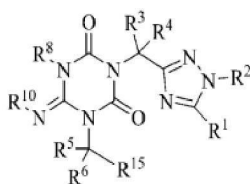
であり、 R^{8-1} が $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、 R^{8-2} が $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、各々の R^{8-3} が独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはナトリウムであり、各々の R^{8-4} が独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである。

【請求項 1 2】

式 (I') で示されるトリアジン類誘導体が、式 VI で示されるトリアジン類誘導体である、請求項 1 に記載の式 (I') で示されるトリアジン類誘導体またはその薬学的に許容される塩：

40

【化 2 6】



VI

50

式中、

R^1 が、水素または重水素であり、

R^2 が、メチルまたは 1 個、2 個、若しくは 3 個の重水素で置換されたメチルであり、

R^3 が、水素または重水素であり、

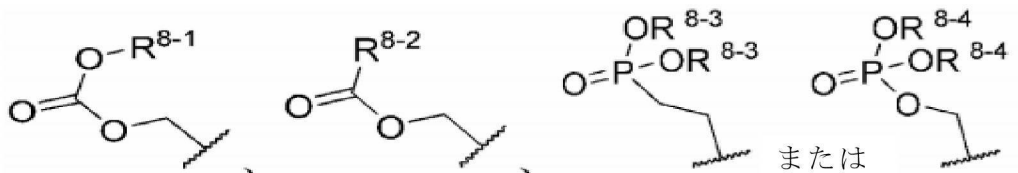
R^4 が、水素または重水素であり、

R^5 が、水素または重水素であり、

R^6 が、水素または重水素であり、

R^8 が、水素、

【化 27】



10

であり、

R^{8-1} が $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基であり、

R^{8-2} が $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基であり、

各 R^{8-3} がそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、またはナトリウムであり、

20

各 R^{8-4} がそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、またはナトリウムであり、

R^{10} が、未置換であるか、または 1 個若しくは複数の R^{10-1} で置換された 6 ～ 10 員のヘテロ芳香族基であり、ここで、6 ～ 10 員ヘテロ芳香族基のヘテロ原子の種類は、N、O、および S のいずれか 1 種類または複数であり、ヘテロ原子の数は 1 個、2 個、または 3 個であり、

各 R^{10-1} がそれぞれ独立して、未置換であるか、または 1 個若しくは複数の R^{10-1-1} で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロゲン、または重水素であり、

各 R^{10-1-1} がそれぞれ独立して、ハロゲンまたは重水素であり、

R^{15} が、

30

【化 28】



である。

【請求項 13】

式 VI で示されるトリアジン類誘導体が、以下の条件のいずれかまたは複数を満たす、請求項 12 に記載の式 (I') で示されるトリアジン類誘導体またはその薬学的に許容される塩：

40

(1) R^{8-1} 中の $C_1 \sim C_{10}$ アルキルが $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、好ましくは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルであり、例えば、メチル、エチル、またはイソプロピルである；

(2) R^{8-2} 中の $C_1 \sim C_{10}$ アルキルが $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、好ましくは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルであり、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、*n*-ブチル、または *tert*-ブチルである；

50

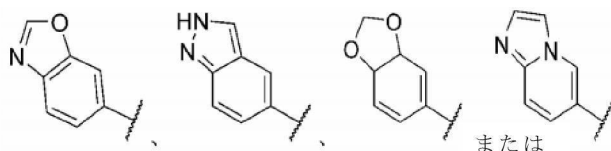
(3) R^{8-3} 中の $C_1 \sim C_{10}$ アルキルが $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、好ましくはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルである；

(4) R^{8-4} 中の $C_1 \sim C_{10}$ アルキルが $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、好ましくはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルである；

(5) R^{10} 中の 6～10 員ヘテロ芳香族基が 5 員および 6 員ヘテロ芳香族基であり、ならびに／または 6～10 員ヘテロ芳香族基のヘテロ原子の種類が N および／もしくは O であり、ならびに／または 6～10 員ヘテロ芳香族基のヘテロ原子の数は 2 個であり、6～10 員ヘテロ芳香族基としては好ましくは、

10

【化 29】



である；

(6) R^{10-1} 中の $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルであり、例えばメチルである；

20

(7) 前記ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素であり、例えば、フッ素または塩素である；

(8) R^{10-1-1} 中のハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素であり、例えば、フッ素または塩素である。

【請求項 14】

式 VI で示されるトリアジン類誘導体が、以下の条件のいずれかまたは複数を満たす、請求項 12 に記載の式 (I') で示されるトリアジン類誘導体またはその薬学的に許容される塩：

(1) R^1 が水素である；

(2) R^2 がメチルまたは $-CD_3$ である；

30

(3) R^3 が水素である；

(4) R^4 が水素である；

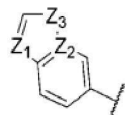
(5) R^5 が水素である；

(6) R^6 が水素である；

(7) 各 R^{10-1} がそれぞれ独立して、塩素、メチル、フッ素、または $-CD_3$ である；ならびに、

(8) R^{10} において、6～10 員ヘテロ芳香族基は、

【化 30】

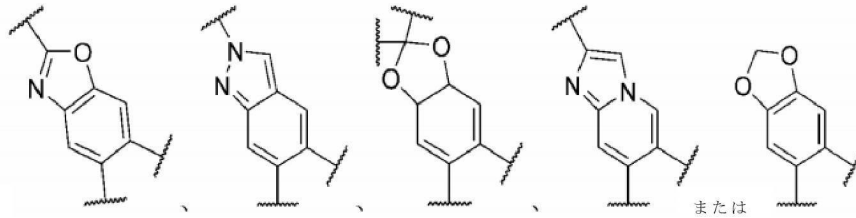


40

であり、 Z_1 が N または O であり、 Z_2 が N または C であり、 Z_3 が C または O であり、より好ましくは、 R^{10} が、

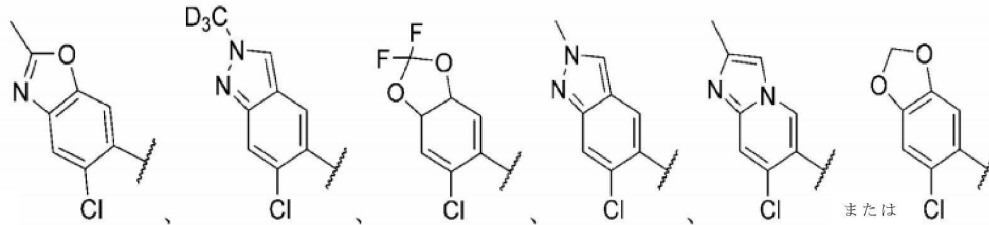
50

【化 3 1】



であり、例えば、

【化 3 2】



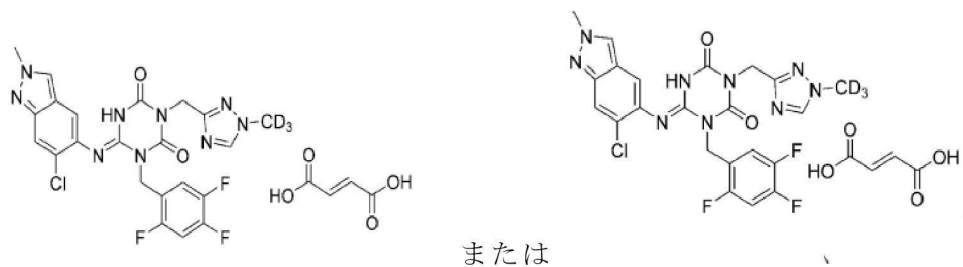
である。

【請求項 1 5】

請求項 1 ～ 1 4 のいずれかに記載の式 I' で示されるトリアジン類誘導体と酸との間で形成される二元共晶であって、前記酸がリンゴ酸、マレイン酸、クエン酸、アスコルビン酸、マンデル酸、酒石酸、フマル酸、または酢酸であり、好ましくはフマル酸または酢酸であり、

さらに好ましくは、前記二元共晶が、

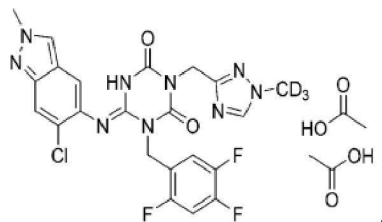
【化 3 3】



であり、

さらに好ましくは、前記二元共晶が、

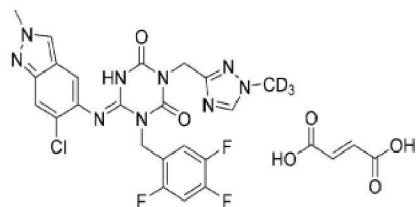
【化 3 4】



であり、 2θ 角で示された X 線粉末回折図において、 $7.85 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.55 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.22 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.01 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.88 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.79 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.19 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.71 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.16 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.60 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.85 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.76 \pm 0.2^\circ$ 、および $28.95 \pm 0.2^\circ$ の位置に回折ピークが存在することが望ましい。さらに、 2θ 角で示された X 線粉末回折図は、図 1 に示され、

さらに好ましくは、前記二元共晶が、

【化 3 5】



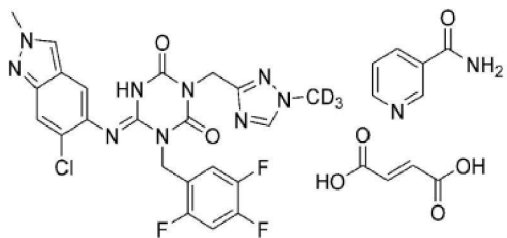
であり、 2θ 角で示されたX線粉末回折図において、 $7.85 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.55 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.22 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.01 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.88 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.19 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.71 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.16 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.60 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.85 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.76 \pm 0.2^\circ$ 、および $28.95 \pm 0.2^\circ$ の位置に回折ピークを有し、さらに $6.05 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.02 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.60 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.39 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.43 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.21 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.41 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.13 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.59 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.91 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.43 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.97 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.53 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.04 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.70 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.16 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.47 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.13 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.77 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.28 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.76 \pm 0.2^\circ$ 、 $31.17 \pm 0.2^\circ$ 、 $32.11 \pm 0.2^\circ$ 、 $32.64 \pm 0.2^\circ$ 、 $33.34 \pm 0.2^\circ$ 、 $34.03 \pm 0.2^\circ$ 、および $35.00 \pm 0.2^\circ$ の位置にも回折ピークを有することが望ましい。好ましくは、前記X線粉末回折図は、図2に示される。

【請求項 1 6】

請求項1～14に記載の式I'に示されるトリアジン類誘導体と、ニコチンアミドおよび酸との三元共晶であって、前記酸はリンゴ酸、マレイン酸、クエン酸、アスコルビン酸、マンデル酸、酒石酸、フマル酸、または酢酸であり、好ましくはフマル酸であり、

好ましくは、前記三元共晶は

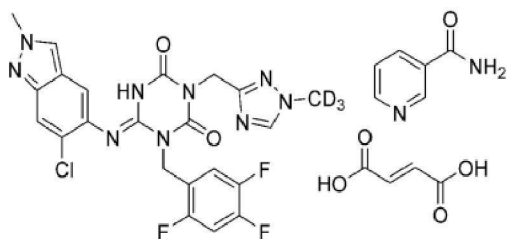
【化 3 6】



であり、

好ましくは、前記三元共晶は

【化 3 7】



であり、 2θ 角で示されたX線粉末回折パターンには、 $11.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.9 \pm 0.2^\circ$ 、および $29.6 \pm 0.2^\circ$ に回折ピークが存在し、より好ましくは、さらに $10.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.0 \pm 0.2^\circ$ 、 1

7. $4 \pm 0.2^\circ$ 、18. $2 \pm 0.2^\circ$ 、18. $5 \pm 0.2^\circ$ 、19. $8 \pm 0.2^\circ$ 、20. $1 \pm 0.2^\circ$ 、20. $3 \pm 0.2^\circ$ 、20. $6 \pm 0.2^\circ$ 、21. $2 \pm 0.2^\circ$ 、21. $7 \pm 0.2^\circ$ 、22. $2 \pm 0.2^\circ$ 、22. $5 \pm 0.2^\circ$ 、23. $3 \pm 0.2^\circ$ 、23. $8 \pm 0.2^\circ$ 、25. $6 \pm 0.2^\circ$ 、26. $0 \pm 0.2^\circ$ 、27. $6 \pm 0.2^\circ$ 、28. $0 \pm 0.2^\circ$ 、28. $9 \pm 0.2^\circ$ 、29. $7 \pm 0.2^\circ$ 、29. $9 \pm 0.2^\circ$ 、31. $4 \pm 0.2^\circ$ 、32. $8 \pm 0.2^\circ$ 、33. $5 \pm 0.2^\circ$ 、35. $1 \pm 0.2^\circ$ 、36. $3 \pm 0.2^\circ$ 、および39. $6 \pm 0.2^\circ$ に回折ピークが存在し、より好ましくは、 2θ 角で示されたX線粉末回折パターンは図3に示す通りである。

【請求項17】

物質B'と、1種類以上の薬学的に受け入れ可能な担体と、を含み、

物質B'は、請求項1～14のいずれかに記載された式I'に示されたトリアジン類誘導体若しくはその薬学的に受け入れ可能な塩、請求項15に記載された二元共晶、または請求項16に記載された三元共晶であり、物質B'の量は治療に有効な量であることを特徴とする、医薬組成物。

【請求項18】

物質B'の抗ウイルス薬物の製造における使用であって、

物質B'は、請求項1～14のいずれかに記載された式I'に示されたトリアジン類誘導体若しくはその薬学的に受け入れ可能な塩、請求項15に記載された二元共晶、請求項16に記載された三元共晶、または請求項17に記載された薬物組成物であり、

前記ウイルスは、コロナウイルス、インフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、フラビウイルス科ウイルス、フィロウイルス科ウイルス、または豚流行性下痢ウイルス（PEDV）であり、より好ましくは、前記コロナウイルスは、MERSCoV、SARSCoV、またはSARSCoV-2のいずれかまたは複数であり、最も好ましくはSARSCoV-2である、使用。

【請求項19】

物質B'のコロナウイルス関連疾患の治療および／または予防のための医薬品の製造における使用であって、

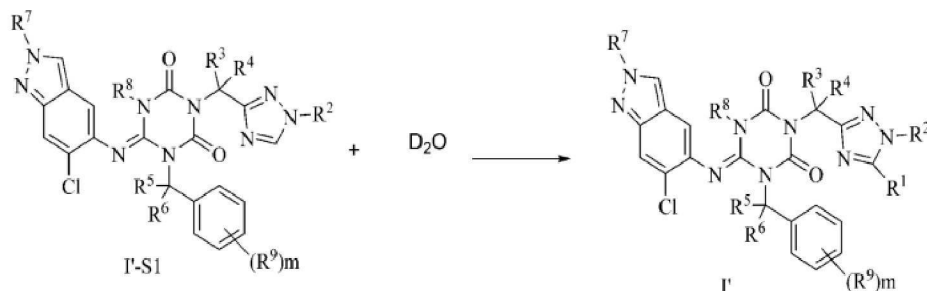
前記物質B'が、請求項1～14のいずれかに記載された式I'に示されたトリアジン類誘導体若しくはその薬学的に許容される塩、請求項15に記載された二元共晶、請求項16に記載された三元共晶、または請求項17に記載された医薬品組成物であることを特徴とする、使用。

【請求項20】

方法1、方法2、方法3、方法4、または方法5のいずれかであることを特徴とする、式(I')に示されたトリアジン類誘導体の製造方法：

方法1は、以下の工程を含む：溶媒（例えば、無水テトラヒドロフラン）中、塩基（例えば、ヘキサメチルジシラザン）存在下で、式I'-S1に示された化合物と重水を反応させ、式I'に示された化合物を得る；

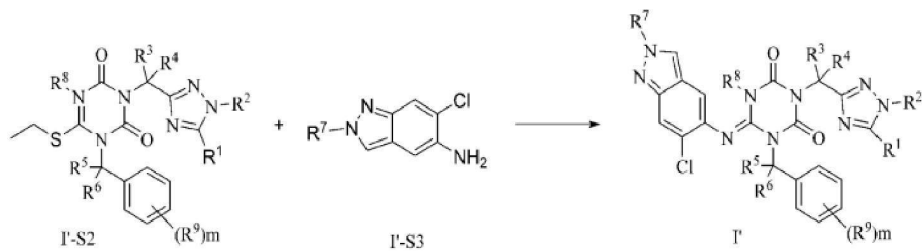
【化38】



式中、R¹は重水素であり、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁸⁻¹、R⁸⁻²、各R⁸⁻³、および各R⁸⁻⁴の定義は、請求項1～14のいずれかに記載の通りである。

方法 2 は、以下の工程を含む：溶媒（例えば、酢酸と *tert*-ブタノールの混合溶液）中で、式 I' - S 2 に示された化合物と式 I' - S 3 に示された化合物を反応させ、式 I' に示された化合物を得る；

【化 3 9】

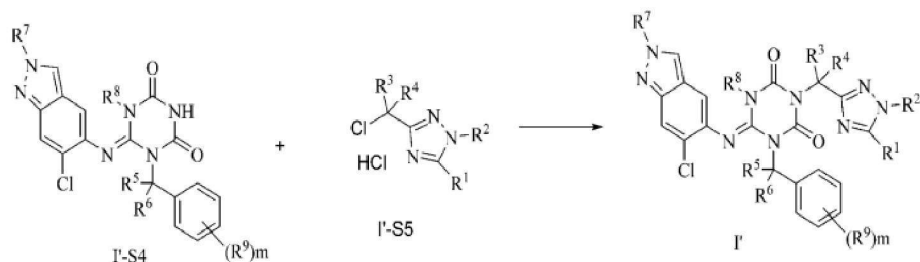


10

式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{8-1} 、 R^{8-2} 、各 R^{8-3} 、および各 R^{8-4} の定義は、請求項 1～14 のいずれかに記載の通りである。

方法 3 は、次の工程を含む：溶媒（例えば、*N,N*-ジメチルホルムアミドまたはジメチルアセトアミド）中で、塩基（例えば、無水炭酸セシウムまたは炭酸カリウム）の存在下、式 I' - S 4 に示される化合物と式 I' - S 5 に示される化合物とを以下に示す反応により反応させ、式 I' に示される化合物を得る。

【化 4 0】

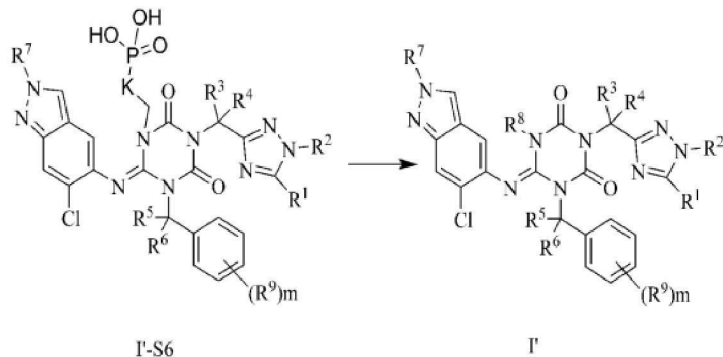


20

式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{8-1} 、 R^{8-2} 、各 R^{8-3} 、および各 R^{8-4} の定義は、請求項 1～14 のいずれかに記載の通りである。

方法 4 は、次の工程を含む：溶媒（例えば、ジクロロメタン）中で、式 I' - S 6 に示される化合物と水酸化ナトリウム（例えば、水酸化ナトリウムのエタノール溶液）とを以下に示す反応により反応させ、式 I' に示される化合物を得る。

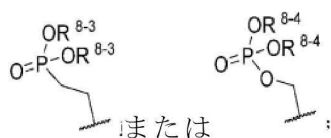
【化 4 1】



40

式中、 K は O または CH_2 であり、 R^8 は、

【化 4 2】

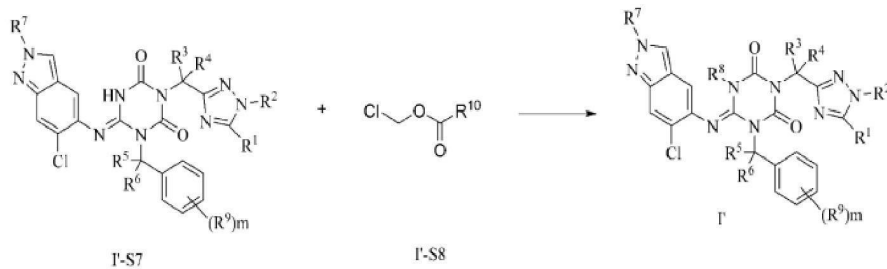


50

であり、各 R^{8-3} および各 R^{8-4} はナトリウムであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 の定義は、請求項 1～14 のいずれかに記載の通りである。

方法 5 は次の工程を含む：溶媒（例えば、N，N－ジメチルホルムアミドまたはジメチルアセトアミド）中、塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下で、式 I'－S7 に示される化合物と式 I'－S8 に示される化合物とを以下に示す反応により反応させ、式 I' に示される化合物を得る；

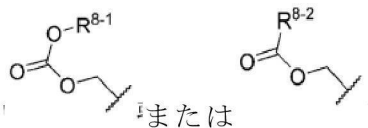
【化 4 3】



10

式中、 R^{10} は $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基または $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル基であり、 R^8 は、

【化 4 4】



20

であり、各 R^{8-1} および各 R^{8-2} は独立して、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 の定義は、請求項 1～14 のいずれかに記載の通りである。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、出願日が 2022 年 3 月 10 日の中国特許出願 202210245736X および出願日が 2022 年 5 月 20 日の中国特許出願 2022105574100 の優先権を主張する。本出願は、上記中国特許出願の全文を引用する。

30

【0002】

本発明は、一種のトリアジン化合物、その中間体、製造方法および用途に関する。

【背景技術】

【0003】

コロナウイルス (Coronavirus, CoV) は人に重大な害を及ぼす一種の病原微生物である。これまでに、SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2 (新型コロナウイルス、別名 2019-nCoV)、HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1 の 7 種類で人を感染することが確認されている。新型コロナウイルスによる疾患 (COVID-19) は、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の感染によって引き起こされる。SARS-CoV-2 感染の一般的な症状として、発熱、倦怠感、咳、次第に呼吸困難が現れる。一部の患者は、症状が軽くて、顕著な発熱を伴わない場合もある。重症化すると、急性呼吸窮迫症候群、敗血症性ショック、難治性の代謝性アシドーシス、凝固障害などが生じる。SARS-CoV-2 感染者の鼻咽拭い液、痰、呼吸器分泌物、血液、便などからは SARS-CoV-2 の陽性反応が検出され、胸部画像検査では早期に多発する小さな斑影や間質の変化が確認され、肺の外側部に顕著に現れることが多い。さらに進行すると、両肺に多発するすりガラス状の影や浸潤影が見られ、重症の場合には肺の実質化や胸腔に液が溜まる。現在までに、世界中で 4 億人以上が感染され、累計死者数は 600 万人を超えている。

40

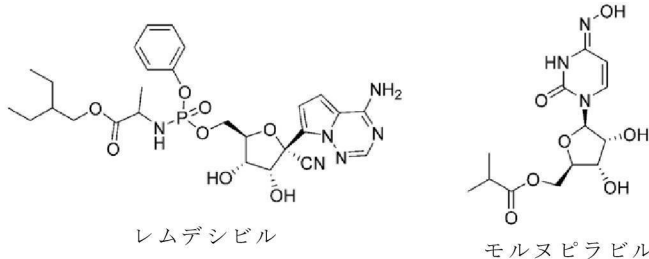
50

【0004】

多くの国で複数のワクチンが承認され、広範に接種が進んでいるが、ウイルスの変異やワクチンの保護効果の問題から、接種後の感染が珍しくない。現時点で、COVID-19ウイルスの標的薬として、ギリアドのRNAポリメラーゼ（RdRp）阻害剤「レムデシビル」、メルク社の新型コロナ口服薬「モルヌピラビル」が承認されており、ロシュとリジェネロンのSタンパク質を標的としたカクテル療法「REGN-COV2（casirivimab/imdevimab）」が、アメリカで緊急使用許可（EUA）を授与されている。

【0005】

【化1】



10

【0006】

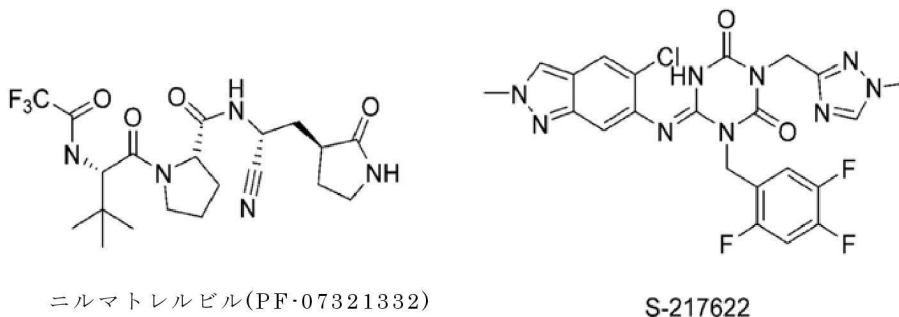
3CLプロテアーゼ（3C-like protease, 3CLpro）は、ウイルス自身コードでRNAの切断と加工を行う主要なプロテアーゼであり、新型コロナウイルス（2019-nCoV, SARS-CoV-2）によって生成される主要なプロテアーゼである。コロナウイルスの複製過程において重要な役割を果たし、その配列は高度に保守性があるため、抗コロナウイルス薬の研究開発における主要なターゲットとなっている。現在、複数の3CLプロテアーゼ阻害剤が臨床開発段階にあり、その中でもファイザーのペプチド系3CLプロテアーゼ阻害剤PF-07321332は、分子レベルでのウイルスに対する阻害活性として $IC_{50} = 19 \text{ nM}$ を示している。ACE2タンパク質の気道上皮細胞やHeLa細胞、A549細胞におけるPF-07321332単剤の効果が確認されている。ウイルス抑制活性： EC_{50} はそれぞれ62、99、56 nMであり、臨床では良好な効果を示している。その複合製剤であるPaxlovid（PF-07321332/Ritonavir）はFDAの緊急使用許可を取得した。S-217622は、日本の塩野義製薬が開発した非ペプチド系の小分子3CLプロテアーゼ阻害剤であり、*in vitro*（試験管内）実験で、SARS-CoV-2、SARS、MER SおよびヒトコロナウイルスHCoV-229Eなどに抑制活性を示し、新型コロナウイルスの変異株にも有効であり、オミクロン株に対してはさらに強い抑制活性を持っている。現在、S-217622は第2期および第3期臨床試験が進行中である。

20

30

【0007】

【化2】



40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

50

現在、S-217622化合物およびその類似物の重水素化産物やプロドラッグに関する研究報告はないが、新型コロナウイルスの感染拡大を抑制する上で重要な役割を果たしていることを鑑み、その重水素化物やプロドラッグを研究し、S-217622の体内代謝をさらに改善し、治療ウィンドウを拡大することは、重要な臨床的意義を有する。

【課題を解決するための手段】

【0009】

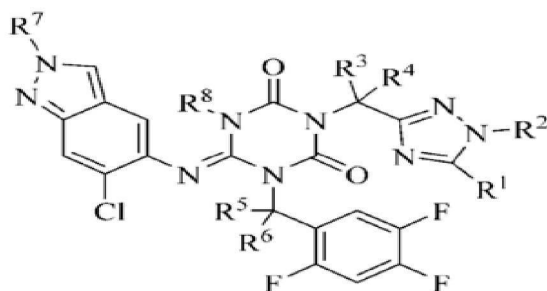
本発明が解決しようとする技術的課題は、現有技術においてS-217622の重水素化合物およびその類似物の構造に関する研究が単一なので、これに対して、本発明はトリアジン系化合物、その中間体、製造方法および用途を提供する。本発明の化合物は、SARS-CoV-2に対する有効性を維持しながら、半減期を顕著に延長し、必要な投与量を減らし、副作用を軽減し、同時に治療ウィンドウを拡大する。そのため、本発明はコロナウイルス感染症に関連する疾患の治療薬の製造に非常に有望である。

10

【0010】

本発明は、式(I)に示すトリアジン類誘導体またはその薬学的に許容される塩を提供する：

【化3】



20

I

式中、

R¹は、水素または重水素であり、

R²は、メチルまたは1つ、2つ、若しくは3つの重水素で置換されたメチルであり、

R³は、水素または重水素であり、

30

R⁴は、水素または重水素であり、

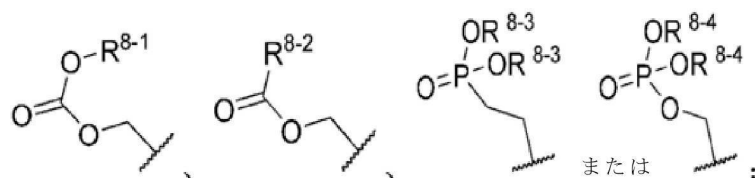
R⁵は、水素または重水素であり、

R⁶は、水素または重水素であり、

R⁷は、メチルまたは1つ、2つ、若しくは3つの重水素で置換されたメチルであり、

R⁸は、水素、

【化4】



40

であり、

R⁸⁻¹は、C₁~C₁₀アルキル基であり、

R⁸⁻²は、C₁~C₁₀アルキル基であり、

各R⁸⁻³は独立して、水素、C₁~C₁₀アルキル基、またはナトリウムであり、

各R⁸⁻⁴は独立して、水素、C₁~C₁₀アルキル基、またはナトリウムであり、

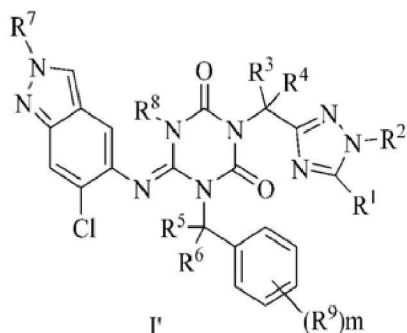
R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、およびR⁷の中には、少なくとも1つの重水素を含む。

【0011】

50

本発明は、式（Ⅰ'）に示すトリアジン類誘導体またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【化 5】



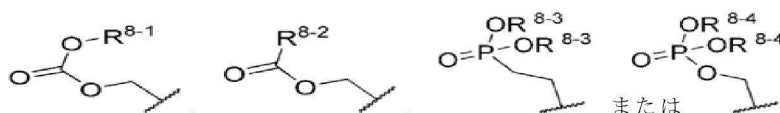
10

式中、

- R¹ は、水素または重水素である；
- R² は、メチルまたは 1 個、2 個、もしくは 3 個の重水素で置換されたメチルである；
- R³ は、水素または重水素である；
- R⁴ は、水素または重水素である；
- R⁵ は、水素または重水素である；
- R⁶ は、水素または重水素である；
- R⁷ は、メチルまたは 1 個、2 個、もしくは 3 個の重水素で置換されたメチルである；
- R⁸ は、水素、

20

【化 6】



である；

- R⁸⁻¹ は、C₁～C₁₀ アルキルである；
- R⁸⁻² は、C₁～C₁₀ アルキルである；
- 各 R⁸⁻³ は独立して、水素、C₁～C₁₀ アルキル、またはナトリウムである；
- 各 R⁸⁻⁴ は独立して、水素、C₁～C₁₀ アルキル、またはナトリウムである；
- 各 R⁹ は独立して、水素またはハロゲンである；
- m は 2、3、4、または 5 である；

30

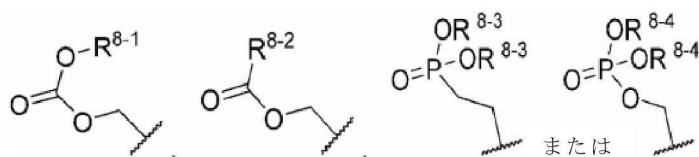
且つ、

式Ⅰ' で示される化合物が、次のいずれかまたは両方の条件を満たす：

- (1) R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、および R⁷ の少なくとも 1 つが、重水素を含む；
- (2) R⁸ が、

40

【化 7】



である。

【0012】

ある態様において、式（Ⅰ）に示されたトリアジン類化合物またはその医薬上受容可能な塩の一部の置換基は、以下に定義されたものであり、以下の定義が記載されていない置

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

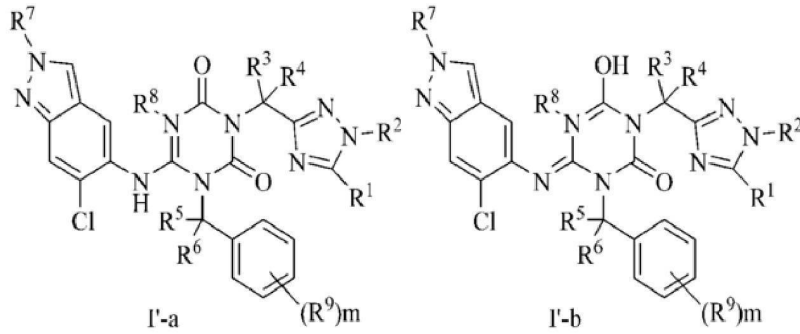
50



50

50

【化 9】



10

【0020】

ある態様において、 R^9 中のハロゲンはフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素でもよく、例えばフッ素である。

【0021】

ある態様において、 R^2 が、メチルまたは $-CD_3$ である。

【0022】

ある態様において、 R^7 が、メチルまたは $-CD_3$ である。

【0023】

ある態様において、 R^{8-1} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

20

【0024】

ある態様において、 R^{8-2} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0025】

ある態様において、 R^{8-3} がナトリウムである。

【0026】

ある態様において、 R^{8-4} がナトリウムである。

【0027】

ある態様において、 R^3 および R^4 が同時に重水素である。

【0028】

ある態様において、 R^5 および R^6 が同時に重水素である。

30

【0029】

ある態様において、 m が 2 または 3 である。

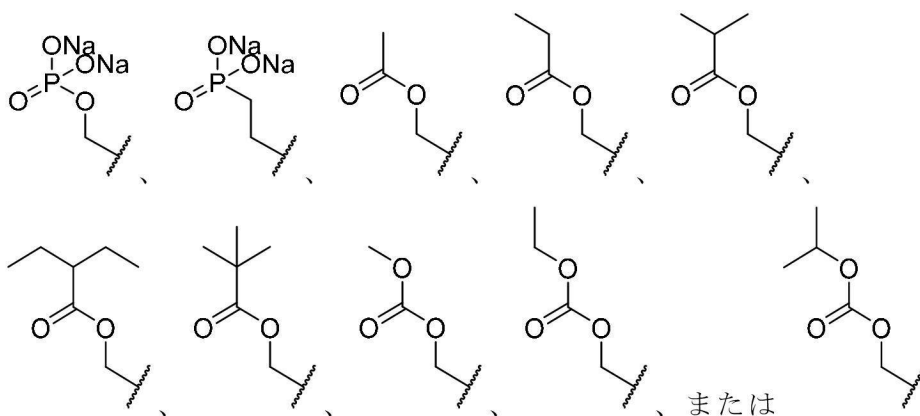
【0030】

ある態様において、 R^9 がフッ素である。

【0031】

ある態様において、 R^8 が、水素、

【化 10】



40

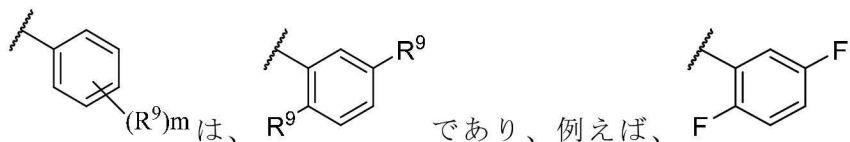
である。

50

【0032】

ある態様において、

【化11】

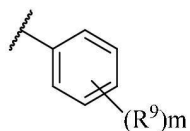


である。

【0033】

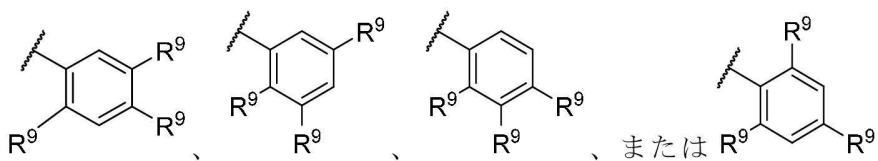
ある態様において、

【化12】



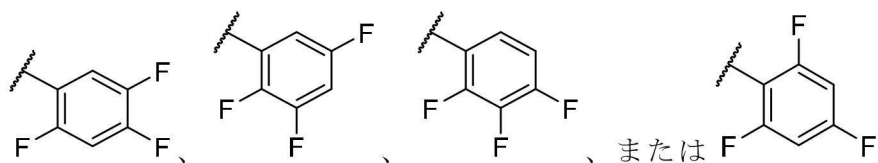
は、

【化13】



であり、例えば、

【化14】

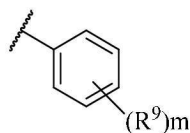


である。

【0034】

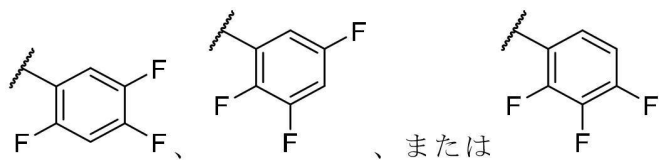
好ましくは、

【化15】



は、

【化16】

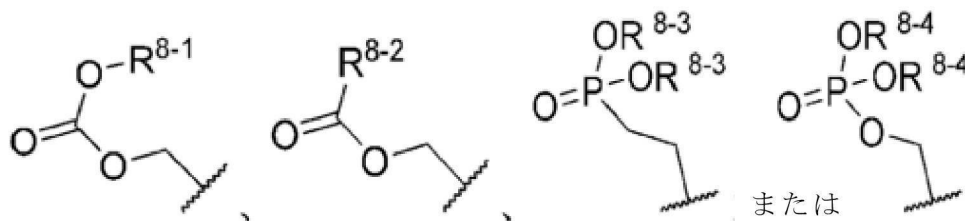


である。

【0035】

ある態様において、 R^1 は重水素である、 R^2 はメチルである； R^3 は水素である； R^4 は水素である； R^5 は水素である； R^6 は水素である； R^7 はメチルである； R^8 は水素、

【化17】



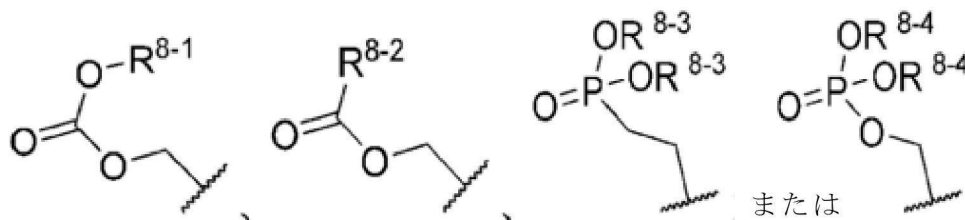
10

である； R^{8-1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である； R^{8-2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である；各 R^{8-3} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^{8-4} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである。

【0036】

ある態様において、 R^1 は重水素である、 R^2 はメチルである； R^3 は水素である； R^4 は水素である； R^5 は水素である； R^6 は水素である； R^7 はメチルである； R^8 は水素、

【化18】



20

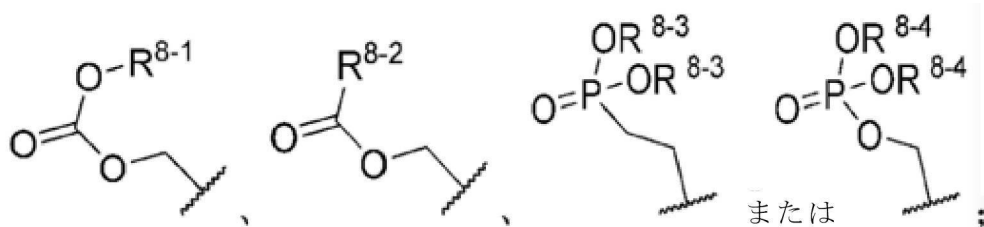
である； R^{8-1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である； R^{8-2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である；各 R^{8-3} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^{8-4} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^9 は独立して、水素またはハロゲンである； m は2、3、4または5である。

30

【0037】

ある態様において、 R^1 は水素である、 R^2 は $-CD_3$ である； R^3 は水素である； R^4 は水素である； R^5 は水素である； R^6 は水素である； R^7 はメチルである； R^8 は水素、

【化19】



40

である； R^{8-1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である； R^{8-2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である；各 R^{8-3} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^{8-4} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである。

【0038】

ある態様において、 R^1 は水素である、 R^2 は $-CD_3$ である； R^3 は水素である； R^4 は水素である； R^5 は水素である； R^6 は水素である； R^7 はメチルまたは $-CD_3$ で

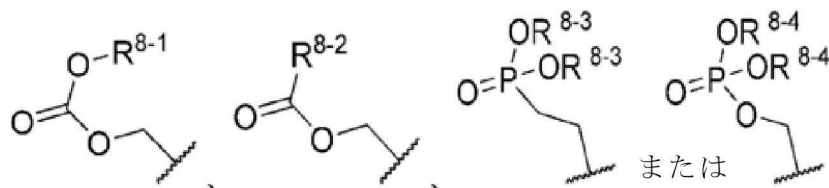
50

$8-4$ は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである。

【0041】

ある態様において、 R^1 は水素である、 R^2 はメチルである； R^3 は重水素である； R^4 は重水素である； R^5 は水素である； R^6 は水素である； R^7 はメチルである； R^8 は水素、

【化24】



10

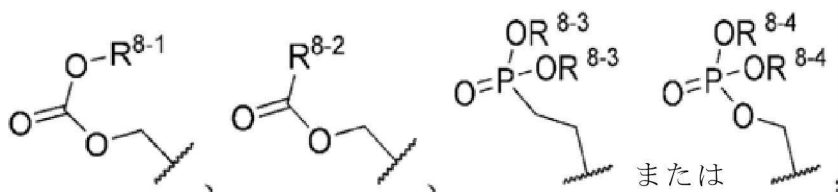
である； R^{8-1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である； R^{8-2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である；各 R^{8-3} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^{8-4} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^9 は独立して、水素またはハロゲンである； m は2、3、4または5である。

【0042】

ある態様において、 R^1 は水素である、 R^2 はメチルである； R^3 は水素である； R^4 は水素である； R^5 は重水素である； R^6 は重水素である； R^7 はメチルである； R^8 は水素、

20

【化25】



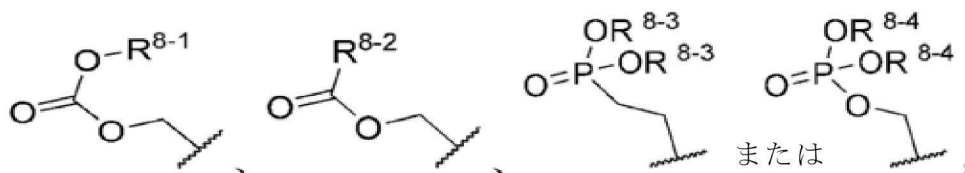
である； R^{8-1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である； R^{8-2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である；各 R^{8-3} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^{8-4} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである。

30

【0043】

ある態様において、 R^1 は水素である、 R^2 はメチルである； R^3 は水素である； R^4 は水素である； R^5 は重水素である； R^6 は重水素である； R^7 はメチルである； R^8 は水素、

【化26】



40

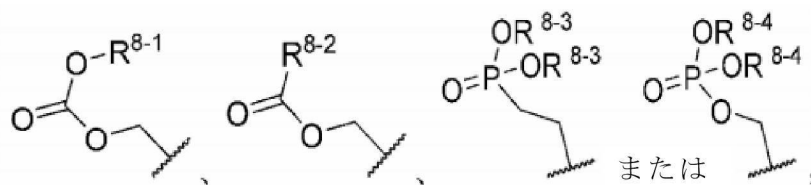
である； R^{8-1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である； R^{8-2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である；各 R^{8-3} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^{8-4} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^9 は独立して、水素またはハロゲンである； m は2、3、4または5である。

【0044】

ある態様において、 R^1 は水素である、 R^2 はメチルである； R^3 は水素である； R^4 は水素である； R^5 は水素である； R^6 は水素である； R^7 は $-CD_3$ である； R^8 は水素、

50

【化 2 7】



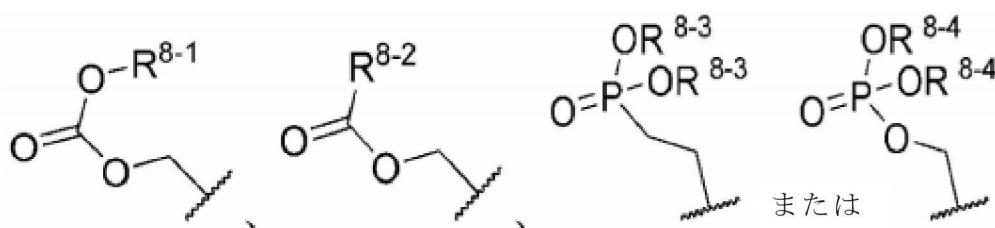
である； R^{8-1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である； R^{8-2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である；各 R^{8-3} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^{8-4} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである。

10

【0045】

ある態様において、 R^1 は水素である、 R^2 はメチル又は $-CD_3$ である； R^3 は水素である； R^4 は水素である； R^5 は水素である； R^6 は水素である； R^7 は $-CD_3$ である； R^8 は水素、

【化 2 8】



20

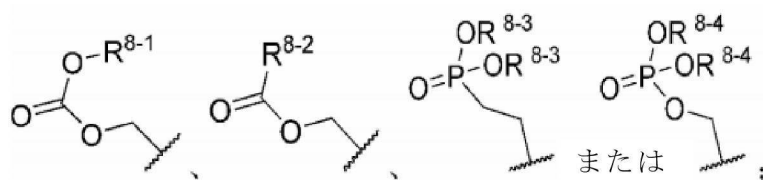
である； R^{8-1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である； R^{8-2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である；各 R^{8-3} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^{8-4} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^9 は独立して、水素またはハロゲンである； m は2、3、4または5である。

【0046】

ある態様において、 R^1 は水素又は重水素である、 R^2 はメチル又は $-CD_3$ である； R^3 は水素又は重水素である； R^4 は水素又は重水素である； R^5 は水素又は重水素である； R^6 は水素又は重水素である； R^7 はメチルまたは $-CD_3$ である； R^8 は、

30

【化 2 9】



である； R^{8-1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である； R^{8-2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である；各 R^{8-3} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^{8-4} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^9 は独立して、水素またはハロゲンである； m は2、3、4または5である。

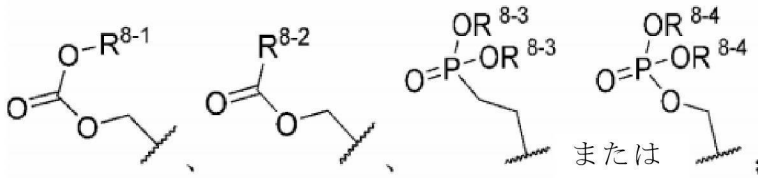
40

【0047】

ある態様において、好ましくは、 R^1 は水素又は重水素である、 R^2 はメチル又は $-CD_3$ である； R^3 は水素又は重水素である； R^4 は水素又は重水素である； R^5 は水素又は重水素である； R^6 は水素又は重水素である； R^7 はメチルまたは $-CD_3$ である； R^8 は、

50

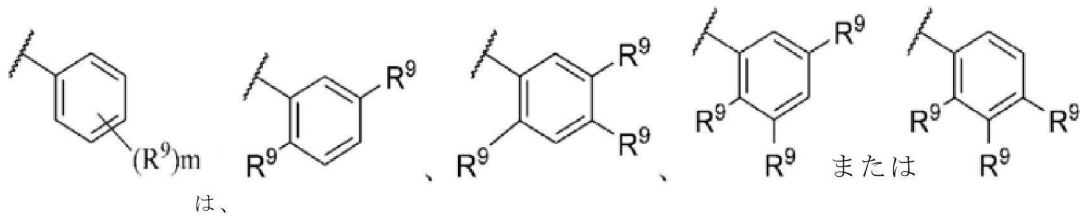
【化 3 0】



である； R^{8-1} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である； R^{8-2} は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である；各 R^{8-3} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである；各 R^{8-4} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、またはナトリウムである； R^9 はフッ素であり、

10

【化 3 1】



である。

20

【0048】

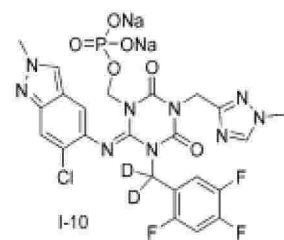
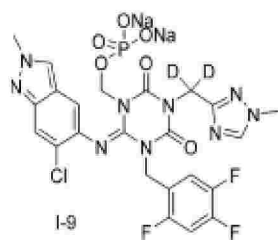
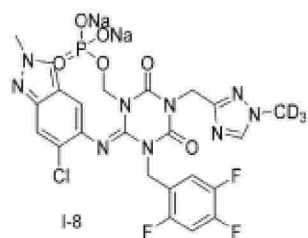
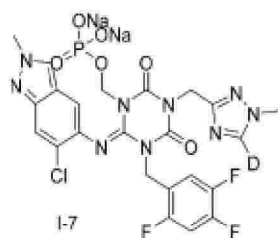
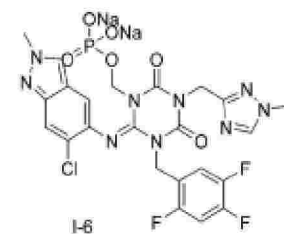
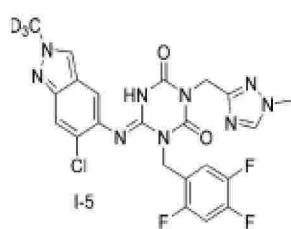
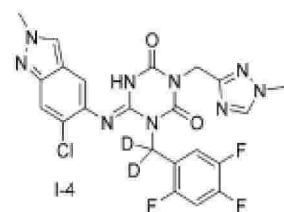
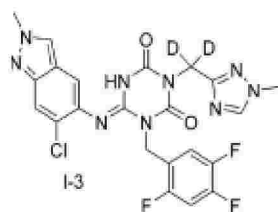
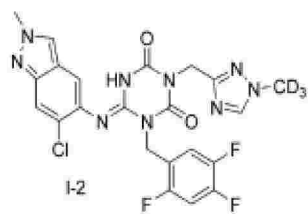
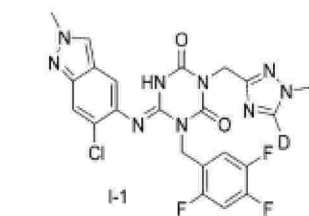
ある態様において、式（I'）で表されるトリアジン類誘導体は、次のいずれかの化合物である：

30

40

50

【化 3 2 - 1】



10

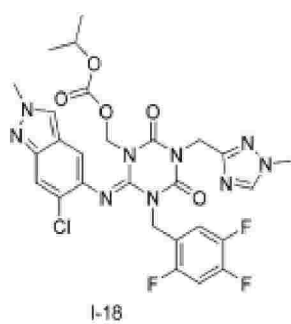
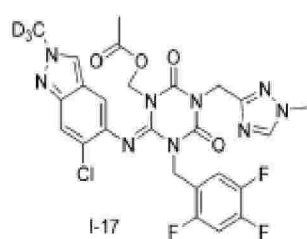
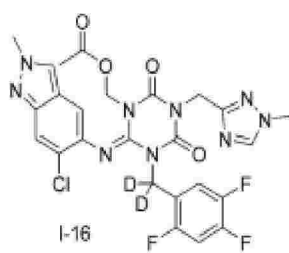
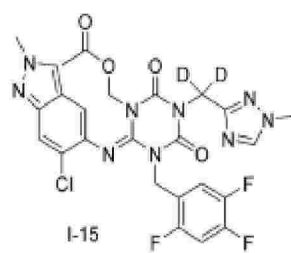
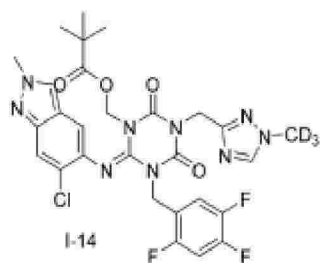
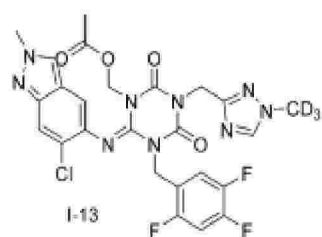
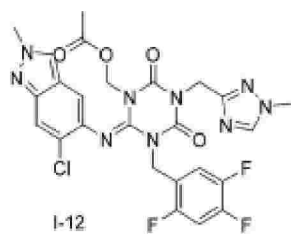
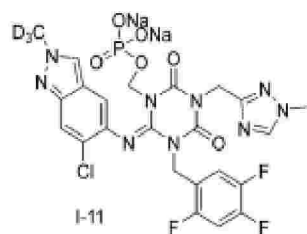
20

30

40

50

【化 3 2 - 2】



10

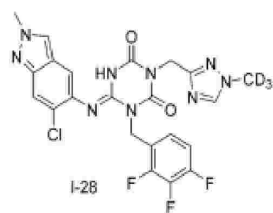
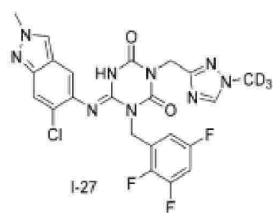
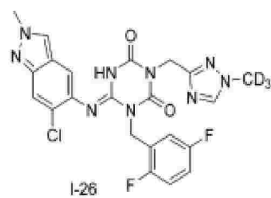
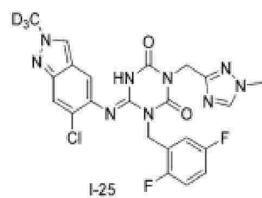
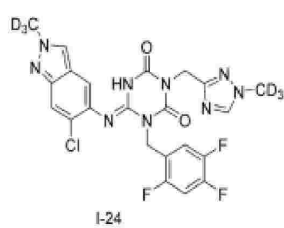
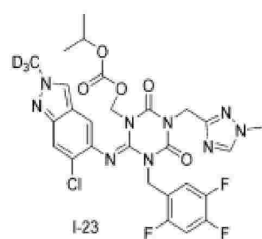
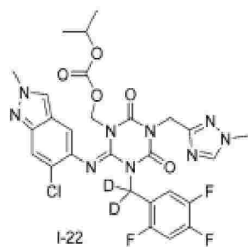
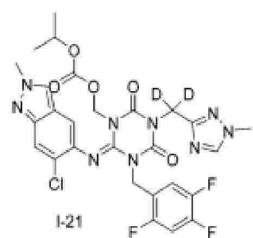
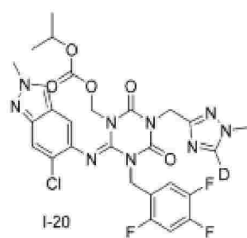
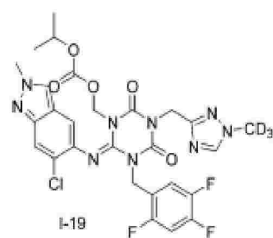
20

30

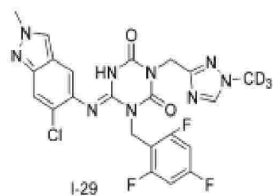
40

50

【化 3 2 - 3】



または



【 0 0 4 9】

本発明はまた、式（ⅠⅠⅠ）で表されるトリアジン類誘導体または薬学的に許容される塩を提供する：

10

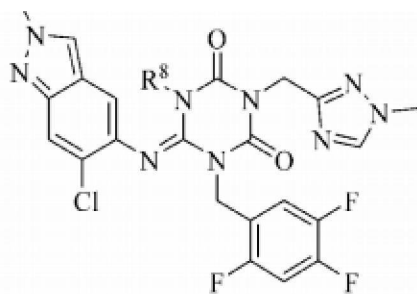
20

30

40

50

【化 3 3】

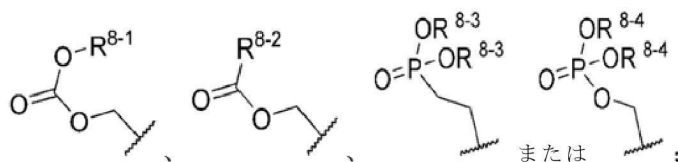


III

10

R^8 は、水素、

【化 3 4】



である；

R^{8-1} は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルである；

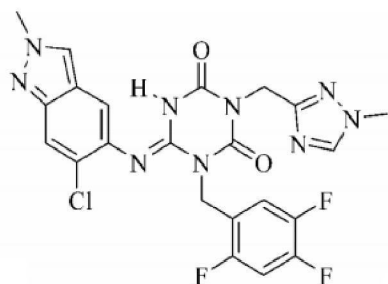
R^{8-2} は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルである；

各 R^{8-3} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、またはナトリウムである；

各 R^{8-4} は独立して、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、またはナトリウムである；

但し、式 (III) は、

【化 3 5】



30

ではない。

【0050】

ある実施形態において、式 (III) で示される重水素化トリアジン誘導体またはその薬学的に許容される塩の特定の置換基は、以下の定義をさらに有することができ、本文中で言及されていない置換基の定義は本発明のいずれかの実施形態による（以下、「ある実施形態において」とする）。 R^{8-1} 中の $C_1 \sim C_{10}$ アルキルが $C_1 \sim C_6$ アルキルであってもよく、好ましくは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルであり、例えば、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

40

【0051】

ある実施形態において、 R^{8-2} 中の $C_1 \sim C_{10}$ アルキルが $C_1 \sim C_6$ アルキルであってもよく、好ましくは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルであり、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、*n*-ブチル、または *tert*-ブチルである。

【0052】

ある実施形態において、 R^{8-3} 中の $C_1 \sim C_{10}$ アルキルが $C_1 \sim C_6$ アルキルであつ

50

てもよく、好ましくはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または*tert*-ブチルである。

【0053】

ある実施形態において、 R^{8-4} 中の $C_1 \sim C_{10}$ アルキルが $C_1 \sim C_6$ アルキルであってもよく、好ましくはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または*tert*-ブチルである。

【0054】

ある実施形態において、 R^{8-1} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0055】

ある実施形態において、 R^{8-2} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

10

【0056】

ある実施形態において、 R^{8-3} はナトリウムである。

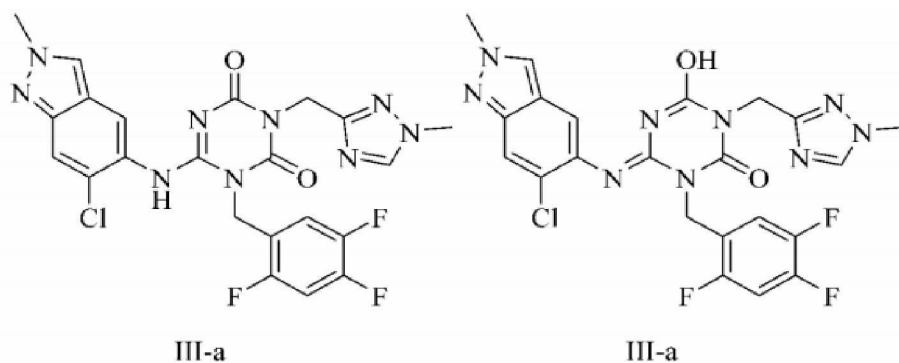
【0057】

ある実施形態において、 R^{8-4} はナトリウムである。

【0058】

ある実施形態において、 R^8 が水素である場合、式(III)に示されるトリアジン類誘導体は、以下に例示される、その互変異性体でもよい：

【化36】



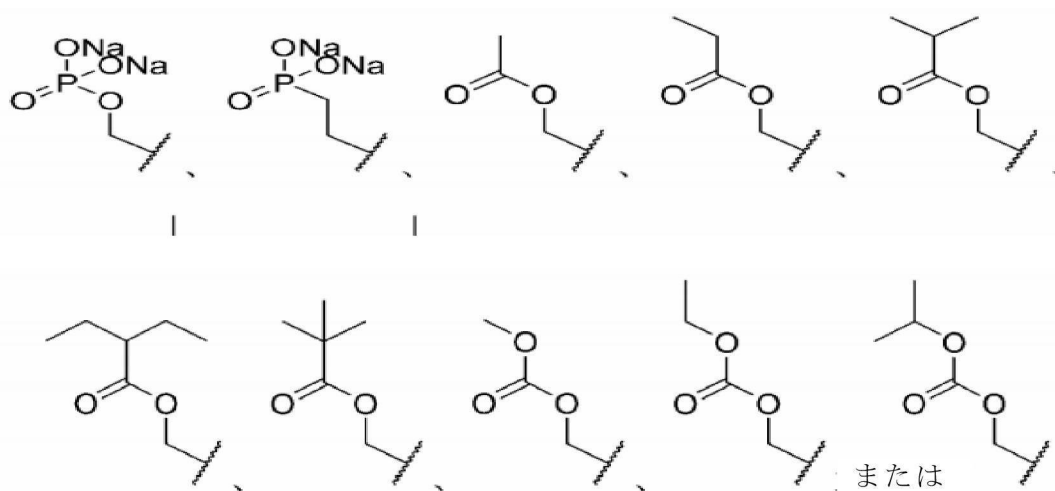
20

【0059】

ある実施形態において、 R^8 は、水素、

30

【化37】



40

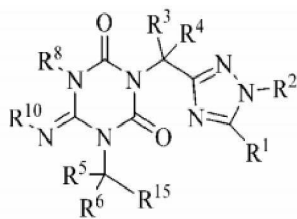
である。

【0060】

本発明はまた、式VIで示されるトリアジン誘導体またはその薬学的に許容される塩を提供する：

50

【化 3 8】



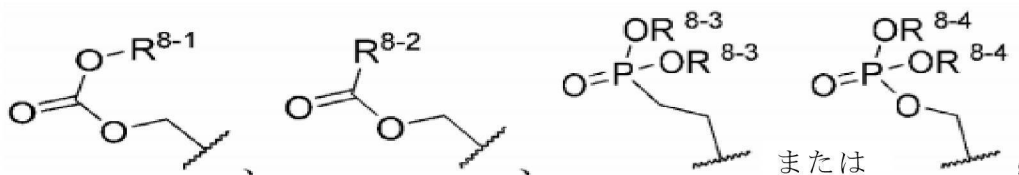
VI

10

式中、

- R^1 が、水素または重水素であり、
- R^2 が、メチルまたは 1 個、2 個、若しくは 3 個の重水素で置換されたメチルであり、
- R^3 が、水素または重水素であり、
- R^4 が、水素または重水素であり、
- R^5 が、水素または重水素であり、
- R^6 が、水素または重水素であり、
- R^8 が、水素、

【化 3 9】



20

であり、

- R^{8-1} が $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基であり、
- R^{8-2} が $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基であり、
- 各 R^{8-3} がそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、またはナトリウムであり、
- 各 R^{8-4} がそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、またはナトリウムであり、
- R^{10} が、未置換であるか、または 1 個若しくは複数の R^{10-1} で置換された 6 ～ 10 員のヘテロ芳香族基であり、ここで、6 ～ 10 員ヘテロ芳香族基のヘテロ原子の種類は、N、O、および S のいずれか 1 種類または複数であり、ヘテロ原子の数は 1 個、2 個、または 3 個であり、
- 各 R^{10-1} がそれぞれ独立して、未置換であるか、または 1 個若しくは複数の R^{10-1-1} で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロゲン、または重水素であり、
- 各 R^{10-1-1} がそれぞれ独立して、ハロゲンまたは重水素であり、
- R^{15} が、

30

40

【化 4 0】



である。

【0061】

ある実施形態において、式 VI で示される重水素化トリアジン誘導体またはその薬学的

50

に許容される塩の特定の置換基は、以下の定義をさらに有することができ、本文中で言及されていない置換基の定義は本発明のいずれかの実施形態による（以下、「ある実施形態において」とする）。

【0062】

ある実施形態において、 R^{8-2} 中の $C_1 \sim C_{10}$ アルキルが $C_1 \sim C_6$ アルキルであってもよく、好ましくは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または*tert*-ブチルであり、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、*n*-ブチル、または*tert*-ブチルである。

【0063】

ある実施形態において、 R^{8-3} 中の $C_1 \sim C_{10}$ アルキルが $C_1 \sim C_6$ アルキルであってもよく、好ましくはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または*tert*-ブチルである。

10

【0064】

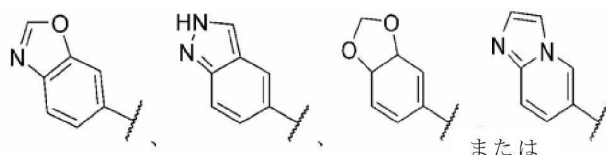
ある実施形態において、 R^{8-4} 中の $C_1 \sim C_{10}$ アルキルが $C_1 \sim C_6$ アルキルであってもよく、好ましくはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または*tert*-ブチルである；

【0065】

ある実施形態において、 R^{10} 中の6～10員ヘテロ芳香族基が5員および6員ヘテロ芳香族基であってもよく、ならびに／または6～10員ヘテロ芳香族基のヘテロ原子の種類がNおよび／もしくはOであり、ならびに／または6～10員ヘテロ芳香族基のヘテロ原子の数は2個であり、6～10員ヘテロ芳香族基としては好ましくは、

20

【化41】



である。

【0066】

ある実施形態において、 R^{10-1} 中の $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または*tert*-ブチルであってもよく、例えばメチルである。

30

【0067】

ある実施形態において、 R^{10-1} 中のハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素でもよく、例えば、フッ素又は塩素である。

【0068】

ある実施形態において、 R^{10-1-1} 中のハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素であってもよく、例えば、フッ素または塩素である。

【0069】

ある実施形態において、 R^1 が水素である。

40

【0070】

ある実施形態において、 R^2 がメチルまたは $-CD_3$ である。

【0071】

ある実施形態において、 R^3 が水素である。

【0072】

ある実施形態において、 R^4 が水素である。

【0073】

ある実施形態において、 R^5 が水素である。

【0074】

ある実施形態において、 R^6 が水素である。

50

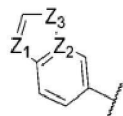
【0075】

ある実施形態において、各 R^{10-1} がそれぞれ独立して、塩素、メチル、フッ素、または $-CD_3$ である。

【0076】

ある実施形態において、 R^{10} において、6～10員ヘテロ芳香族基は、

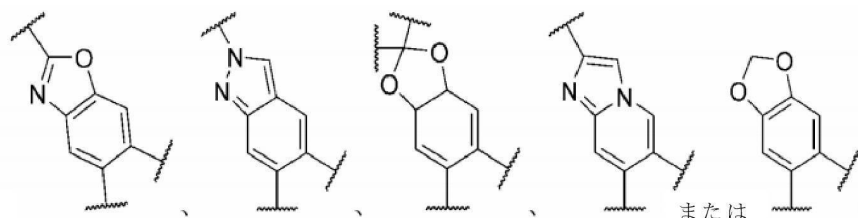
【化42】



10

であり、 Z_1 が N または O であり、 Z_2 が N または C であり、 Z_3 が C または O であり、より好ましくは、 R^{10} が、

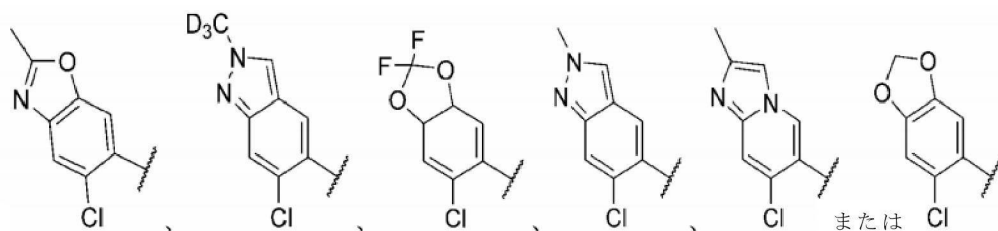
【化43】



20

であり、例えば、

【化44】



である。

30

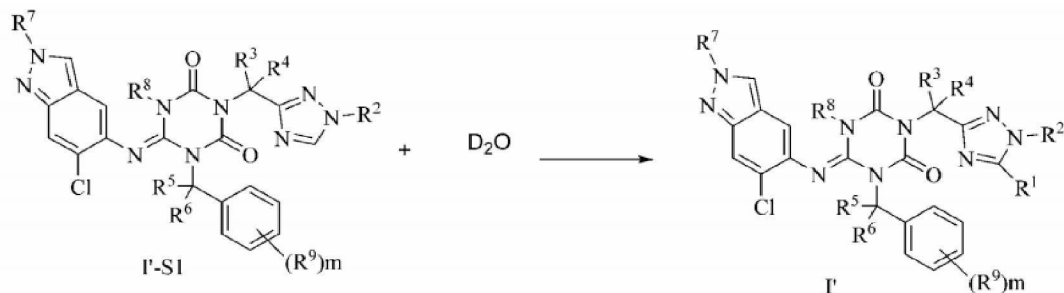
【0077】

本発明はまた、前記の式 (I') で示されるトリアジン誘導体の製造方法を提供し、それは、方法1、方法2、方法3、方法4、または方法5である。

【0078】

前記方法1は、溶媒（例えば、無水テトラヒドロフラン）中、塩基（例えば、ヘキサメチルジシラザン）存在下で、式 I' - S1 に示された化合物と重水とを下記に示すように反応させ、式 I' に示された化合物を得る工程を含む；

【化45】



40

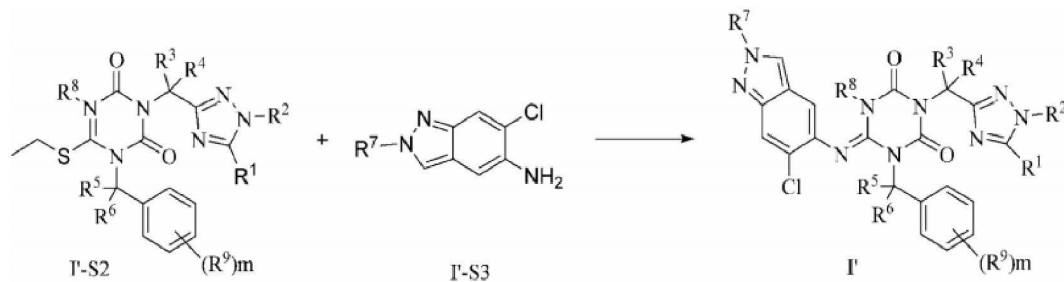
式中、 R^1 は重水素であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 の定義は、前記の通りである。

【0079】

50

前記方法 2 は、溶媒（例えば、酢酸と *tert*-ブタノールの混合溶液）中で、式 I' - S2 に示された化合物と式 I' - S3 に示された化合物とを次のように反応させ、式 I' に示された化合物を得る工程を含む：

【化 4 6】



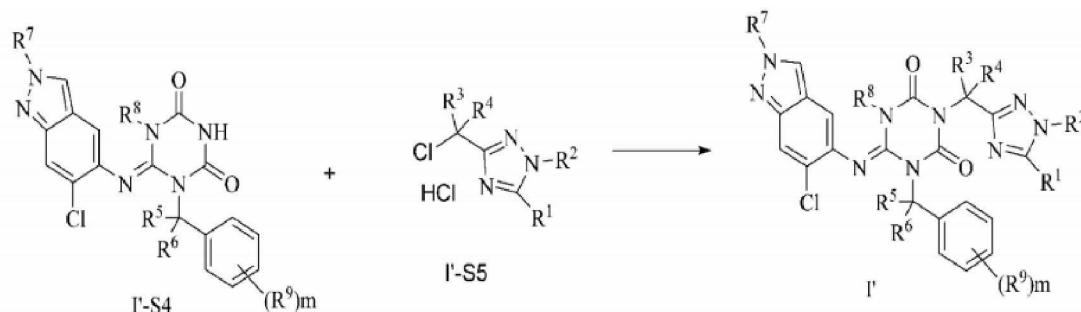
10

式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、および R⁸ の定義は、前記の通りである。

【0080】

前記方法 3 は、溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルアセトアミド）中で、塩基（例えば、無水炭酸セシウムまたは炭酸カリウム）の存在下、式 I' - S4 に示される化合物と式 I' - S5 に示される化合物とを以下に示す反応により反応させ、式 I' に示される化合物を得る工程を含む：

【化 4 7】



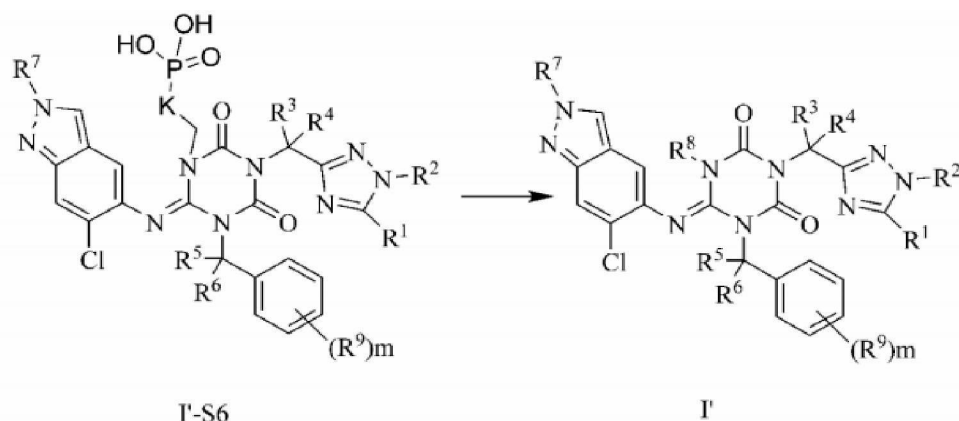
20

式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、および R⁸ の定義は、前記の通りである。

【0081】

前記方法 4 は、溶媒（例えば、ジクロロメタン）中で、式 I' - S6 に示される化合物と水酸化ナトリウム（例えば、水酸化ナトリウムのエタノール溶液）とを以下に示す反応により反応させ、式 I' に示される化合物を得る工程を含む：

【化 4 8】

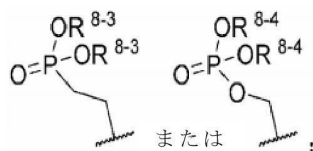


40

式中、K は O または CH₂ であり、R⁸ は、

50

【化 4 9】

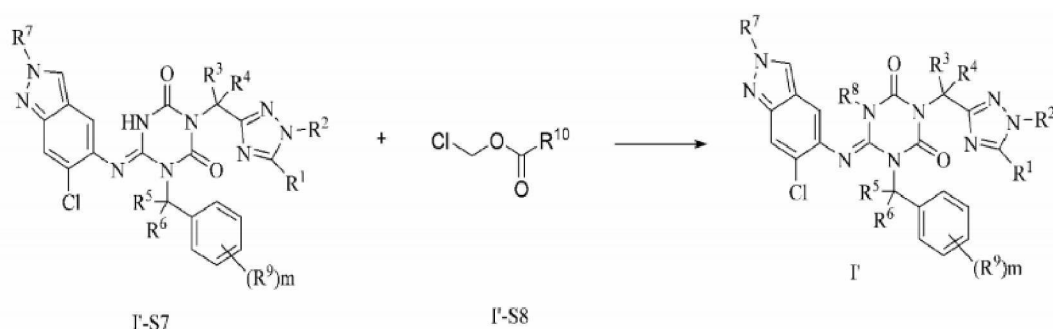


であり、各 R^{8-3} および各 R^{8-4} はナトリウムであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 の定義は、前記の通りである。

【0082】

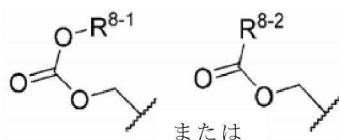
前記方法 5 は、溶媒（例えば、 N ， N －ジメチルホルムアミドまたはジメチルアセトアミド）中、塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下で、式 $I'-S7$ に示される化合物と式 $I'-S8$ に示される化合物とを以下に示す反応により反応させ、式 I' に示される化合物を得る：

【化 5 0】



式中、 R^{10} は $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基または $-OC_1 \sim C_{10}$ アルキル基であり、 R^8 は、

【化 5 1】



であり、各 R^{8-1} および各 R^{8-2} は独立して、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 の定義は、前記の通りである。

【0083】

方法 1 から方法 5 は、本分野の一般的な方法であり、製造条件や操作は本分野でのその反応の一般的な条件および操作に従う。

【0084】

本発明はさらに、前記式 (I)、(III) または (VI) に示されるトリアジン類誘導体と酸との間で形成される二元共晶を提供する。ここで、前記酸は、リンゴ酸、マレイン酸、クエン酸、アスコルビン酸、マンデル酸、酒石酸、フマル酸、または酢酸であり、好ましくはフマル酸または酢酸である。

【0085】

本発明はさらに、前記式 (I)、(I')、(III) または (VI) に示されるトリアジン類誘導体と酸との間で形成される二元共晶を提供する。ここで、前記酸は、酢酸、リンゴ酸、マレイン酸、クエン酸、アスコルビン酸、マンデル酸、酒石酸、フマル酸、または酢酸であり、好ましくはフマル酸または酢酸である。

【0086】

ある態様では、二元共晶は、

10

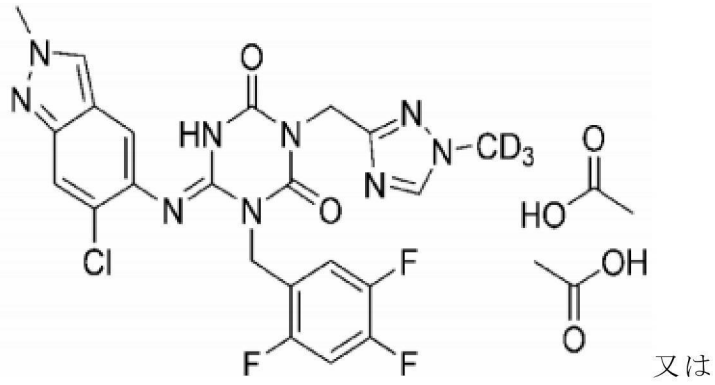
20

30

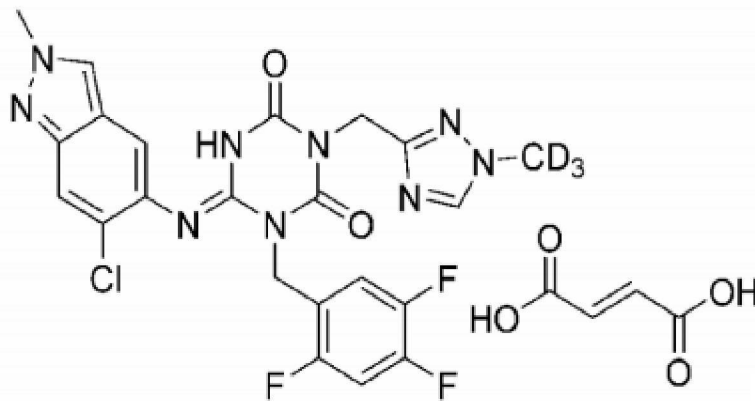
40

50

【化 5 2】



10



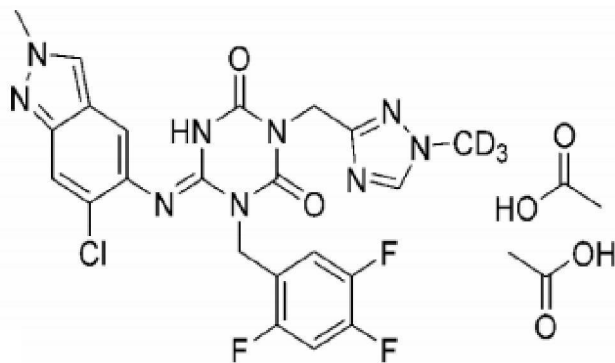
20

である。

【0087】

ある態様では、前記二元共晶は、

【化 5 3】



30

であり、 2θ 角で示されるX線粉末回折図において、 5.4 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 および 25.5 ± 0.2 の位置に回折ピークが存在する。

40

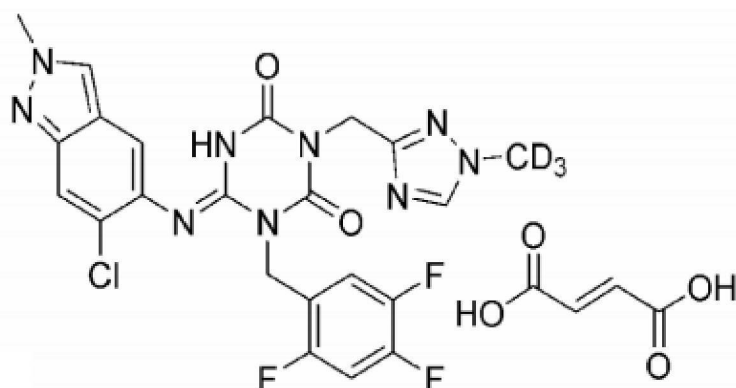
好ましくは、 2θ 角で示されるX線粉末回折図において、 9.9 ± 0.2 、 10.7 ± 0.2 、 12.6 ± 0.2 、 27.3 ± 0.2 および 28.0 ± 0.2 のいずれか一つまたは複数の位置にも回折ピークが存在する。更に好ましくは、 2θ 角で示されるX線粉末回折図が図1に示されるものである。

【0088】

ある態様では、前記二元共晶は、

50

【化 5 4】



であり、 2θ 角で示されるX線粉末回折図において、 $7.85 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.55 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.22 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.01 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.88 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.79 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.19 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.71 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.16 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.60 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.85 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.76 \pm 0.2^\circ$ および $28.95 \pm 0.2^\circ$ の位置に回折ピークが存在し、 2θ 角で示されるX線粉末回折図において、更に以下の $6.05 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.02 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.60 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.39 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.43 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.21 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.41 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.13 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.59 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.91 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.43 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.97 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.53 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.04 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.70 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.16 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.47 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.13 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.77 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.28 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.76 \pm 0.2^\circ$ 、 $31.17 \pm 0.2^\circ$ 、 $32.11 \pm 0.2^\circ$ 、 $32.64 \pm 0.2^\circ$ 、 $33.34 \pm 0.2^\circ$ 、 $34.03 \pm 0.2^\circ$ および $35.00 \pm 0.2^\circ$ の位置にも回折ピークが存在する。更に好ましくは、 2θ 角で示されるX線粉末回折図が図2に示されるものである。

【0089】

本発明は、前記の式(I')、(I)、(III)、または(VI)に示されるトリアジン類誘導体と酸との二元共晶の製造方法も提供する。この方法は、以下の工程を含む。即ち、前記式(I')に示されるトリアジン類誘導体と酸とを反応させて、前記の式(I')、(I)、(III)、または(VI)に示されるトリアジン類誘導体と酸との二元共晶を得ることである。ここで、酸の定義は前記の通りである。

【0090】

ある実施形態において、酸がフマル酸である場合、前記の式(I')、(I)、(III)、または(VI)に示されるトリアジン類誘導体と酸との二元共晶の製造方法は、以下の工程を含む。即ち、溶媒中で前記の式(I')、(I)、(III)、または(VI)に示されるトリアジン類誘導体とフマル酸とを反応させて、前記の式(I')、(I)、(III)、または(VI)に示されるトリアジン類誘導体とフマル酸との二元共晶を得ることである。

【0091】

ある実施形態において、前記溶媒は酢酸エチルとすることができる。

【0092】

前記式(I')、(I)、(III)、または(VI)に示されるトリアジン類誘導体と酸との二元共晶の製造方法は、本分野の一般的な方法であり、製造条件および操作は、本分野でのその反応の一般的な条件および操作に従う。

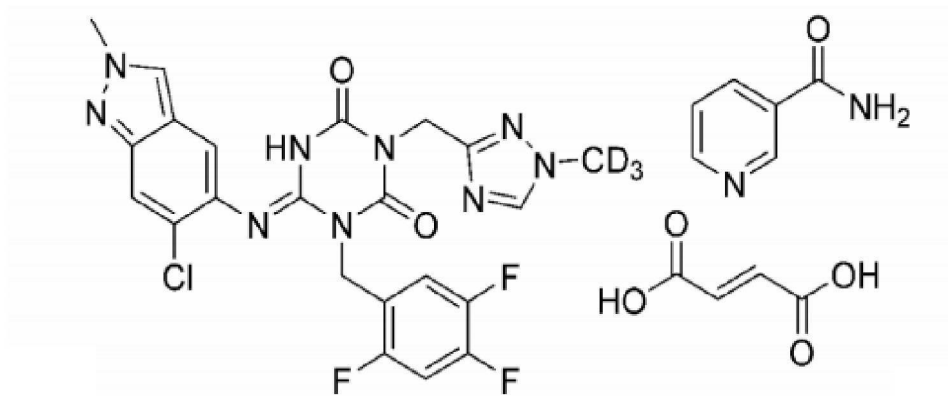
【0093】

本発明はまた、前記式(I')、(I)、(III)、または(VI)に示されるトリアジン類誘導体、ニコチンアミド、および酸の三元共晶も提供する。ここで、酸はリンゴ酸、マレイン酸、クエン酸、アスコルビン酸、マンデル酸、酒石酸、フマル酸であり、特にフマル酸が好まれる。

【0094】

ある実施形態において、当該三元共晶は、

【化55】



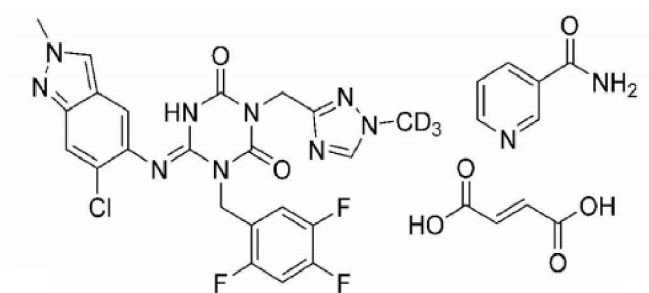
10

である。

【0095】

ある実施形態において、当該三元共晶は、

【化56】



20

であり、 2θ 角で示されるX線粉末回折図において、 10.406 、 11.188 、 11.772 、 12.202 、 12.556 、 13.589 、 14.075 、 14.973 、 15.692 、 17.37 、 18.212 、 18.464 、 18.874 、 19.34 、 19.752 、 20.104 、 20.28 、 20.59 、 21.154 、 21.743 、 22.246 、 22.536 、 22.868 、 23.342 、 23.767 、 24.003 、 24.92 、 25.641 、 25.99 、 27.589 、 28.038 、 28.859 、 29.677 、 29.911 、 31.356 、 32.779 、 33.502 、 35.14 、 36.251 および $39.648 \pm 0.2^\circ$ の位置に回折ピークが存在する。さらに好ましくは、 2θ 角で示されるX線粉末回折図が図3に示されるものである。

30

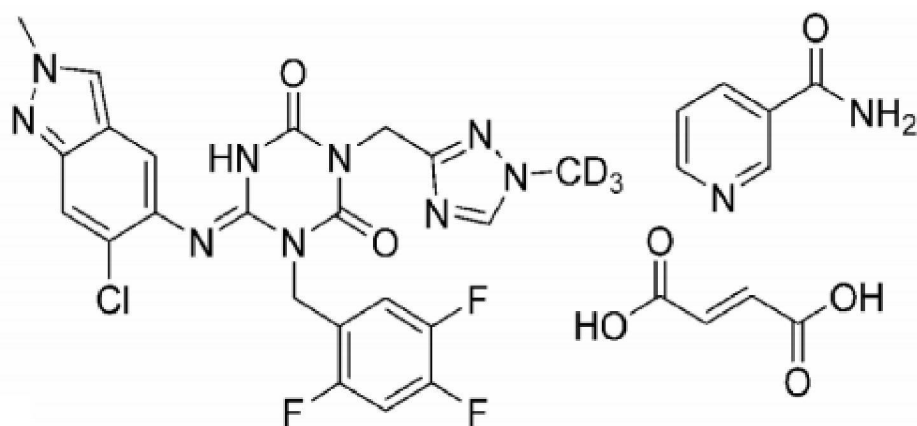
【0096】

ある実施形態において、当該三元共晶は、

40

50

【化 5 7】



10

であり、 2θ 角で示されるX線粉末回折図において、 $11.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.9 \pm 0.2^\circ$ および $29.6 \pm 0.2^\circ$ の位置に回折ピークが存在し、好ましくは更に、 $10.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $31.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $32.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $33.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $35.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $36.3 \pm 0.2^\circ$ および $39.6 \pm 0.2^\circ$ の位置に回折ピークが存在し、更に好ましくは、 2θ 角で示されるX線粉末回折図が図3に示されるものである。

20

【0097】

本発明はまた、前記式(I')、(I)、(III)、または(VI)に示されるトリアジン類誘導体、ニコチンアミド、および酸の三元共晶の製造方法を提供する。この方法は以下の工程を含む。即ち、前記式(I')に示されるトリアジン類誘導体、ニコチンアミド、そして酸を反応させて、前記式(I')、(I)、(III)、または(VI)に示されるトリアジン類誘導体、ニコチンアミド、および酸の三元共晶を得ることである。ここで、酸の定義は前記の通りである。

30

【0098】

ある実施形態において、前記式(I')、(I)、(III)、または(VI)に示されるトリアジン類誘導体、ニコチンアミド、および酸の三元共晶の製造方法は、以下の工程を含む。即ち、溶媒中で前記式(I')、(I)、(III)、または(VI)に示されるトリアジン類誘導体、ニコチンアミド、そして酸を反応させることである。

【0099】

ある実施形態において、前記溶媒は酢酸エチルとすることができる。

40

【0100】

前記式(I')、(I)、(III)、または(VI)に示されるトリアジン類誘導体、ニコチンアミド、およびフマル酸で形成された三元共晶は、本分野の通常方法、製造条件と操作は本分野の反応の普通条件と操作とすることができる。

【0101】

本発明はまた、物質B'と一つまたは複数の薬学的に受け入れ可能な担体を含む薬物組成物を提供する。物質B'は前記式(I')、(I)、(III)、もしくは(VI)に示されるトリアジン類誘導体もしくはその薬学的に受け入れ可能な塩、または前記の二元共晶もしくは三元共晶である。この薬物組成物において、物質B'の量は治療に有効な量である。

50

【0102】

本発明は更に、物質B'と一つまたは複数の薬学的に受け入れ可能な担体を含む薬物組成物を提供する。物質B'は前記式(I')、(I)、(III)、もしくは(VI)に示されるトリアジン類誘導体もしくはその薬学的に受け入れ可能な塩、または前記の二元共晶もしくは三元共晶である。この薬物組成物において、物質B'の量は治療に有効な量である。

【0103】

本発明の薬物組成物は、公開された内容に基づいて本分野の技術者が知られている任意の方法で製造することができる。例えば、従来方法、混合、溶解、造粒、乳化、粉碎、コーティング、埋め込みまたは凍結乾燥のプロセスが用いられる。

10

【0104】

本発明はまた、物質Bが抗ウイルス薬の製造において使用される用途を提供する。物質Bは前記式(I)、(III)、もしくはVIに示されるトリアジン類誘導体もしくはその薬学的に受け入れ可能な塩、または前記の二元共晶もしくは三元共晶であり、ウイルスはコロナウイルス、インフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、フラビウイルス科ウイルス、フィロウイルス科ウイルスまたは豚流行性下痢ウイルス(PEDV)である。

【0105】

本発明はまた、物質B'が抗ウイルス薬の製造における用途を提供する。物質B'は、前記式(I')、(I)、(III)、もしくは(VI)に示されるトリアジン類誘導体もしくはその薬学的に受け入れ可能な塩、前記の二元共晶もしくは三元共晶、または前記の薬物組成物である。対象となるウイルスはコロナウイルス、インフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、フラビウイルス科ウイルス、フィロウイルス科ウイルス、または豚流行性下痢ウイルス(PEDV)である。

20

【0106】

より好ましくは、コロナウイルスは、MERS-CoV、SARS-CoV、SARS-CoV-2のいずれか一つまたは複数であり、特にSARS-CoV-2が好ましい。

【0107】

本発明は更に、コロナウイルス関連疾患の治療および／または予防のための薬物の製造における物質Bの使用を提供する。物質Bは、前記式(I)、(III)、もしくはVIに示されるトリアジン類誘導体もしくはその薬学的に受け入れ可能な塩、または前記の二元共晶もしくは三元共晶である。

30

【0108】

本発明はさらに、コロナウイルス関連疾患の治療および／または予防のための薬物の製造における物質B'の使用を提供する。物質B'は、前記式(I')、(I)、(III)、もしくは(VI)に示されるトリアジン類誘導体もしくはその薬学的に受け入れ可能な塩、前記の二元共晶もしくは三元共晶、または前記の薬物組成物である。

【0109】

本発明はまた、物質Aと一つまたは複数の薬学的に受け入れ可能な担体を含む薬物組成物を提供する。物質Aは、前記式(I)または(III)に示されるトリアジン類誘導体、またはその薬学的に受け入れ可能な塩である。この薬物組成物において、前記式(I)または(III)に示されるトリアジン類誘導体、またはその薬学的に受け入れ可能な塩の量は、治療に有効な量である。

40

【0110】

本発明はさらに、物質A'と一つまたは複数の薬学的に受け入れ可能な担体を含む薬物組成物を提供する。物質A'は、前記式(I')、(I)、(III)、または(VI)に示されるトリアジン類誘導体、またはその薬学的に受け入れ可能な塩である。この薬物組成物において、前記式(I')、(I)、(III)、または(VI)に示されるトリアジン類誘導体、またはその薬学的に受け入れ可能な塩の量は、治療に有効な量である。

【0111】

50

薬学的に受け入れ可能な担体（薬用補助剤）は、薬物製造分野で広く使用されている補助剤を含む。補助剤は主に、安全で安定かつ機能的な薬物組成物を提供するために使用され、また、投与後に活性成分が期待される速度で溶出するようにしたり、活性成分の有効吸収を促進するための方法を提供することもある。薬用補助剤には、以下のようなものが含まれる可能性がある。粘合剤、助懸剤、乳化剤、希釈剤、充填剤、造粒剤、接着剤、崩壊剤、潤滑剤、抗粘着剤、流動補助剤、湿潤剤、ゲル化剤、吸収延長剤、溶解抑制剤、増強剤、吸着剤、バッファー、キレート剤、防腐剤、着色剤、味調整剤、甘味剤など。

【0112】

本発明の薬物組成物は、公開された内容に基づいて、本分野の技術者が知っている任意の方法で製造することができる。例えば、従来方法、混合、溶解、造粒、乳化、粉碎、コーティング、埋め込みまたは凍結乾燥のプロセスが用いられる。

10

【0113】

本発明はまた、物質Aの抗ウイルス薬の製造における用途を提供する。物質Aは、前記式（I）もしくは（III）に示されるトリアジン類誘導体、もしくはその薬学的に受け入れ可能な塩、または前記の組成物である。対象となるウイルスはコロナウイルス、インフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、フラビウイルス科ウイルス、フィロウイルス科ウイルス、または豚流行性下痢ウイルス（PEDV）である。

【0114】

本発明はさらに、物質A'の抗ウイルス薬の製造における用途を提供する。物質A'は、前記式（I'）、（I）、（III）、もしくは（VI）に示されるトリアジン類誘導体、もしくはその薬学的に受け入れ可能な塩、または前記の組成物である。対象となるウイルスはコロナウイルス、インフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、フラビウイルス科ウイルス、フィロウイルス科ウイルス、または豚流行性下痢ウイルス（PEDV）である。

20

【0115】

より好ましくは、コロナウイルスは、MERS-CoV、SARS-CoV、SARS-CoV-2のいずれか一つまたは複数であり、特にSARS-CoV-2が好ましい。

【0116】

本発明はまた、コロナウイルス関連疾患の治療および／または予防のための薬物の製造における物質Aの使用を提供する。物質Aは、前記の式（I）もしくは（III）に示されるトリアジン類誘導体、もしくはその薬学的に受け入れ可能な塩、または前記の組成物である。

30

【0117】

本発明はさらに、コロナウイルス関連疾患の治療および／または予防のための薬物の製造における物質A'の使用を提供する。物質A'は、前記の式（I'）、（I）、（III）、もしくは（VI）に示されるトリアジン類誘導体、もしくはその薬学的に受け入れ可能な塩、または前記の組成物である。

【0118】

コロナウイルス関連疾患にはMERS、SARS、またはCOVID-19が含まれ、特にCOVID-19が好ましい。

40

【0119】

特に指定がない限り、本発明の説明書および請求項に出現する以下の用語は、以下の意味を有する。

【0120】

「薬学的に受け入れ可能な」という用語は、塩、溶剤、補助剤など一般的に無毒で安全であり、患者に使用するのに適していることを指す。「患者」とは、好ましいのは哺乳類動物、より好ましいのは人間を指す。

【0121】

「薬学的に受け入れ可能な塩」という用語は、本発明の化合物と相対的に無毒で、薬学的に受け入れ可能な酸または塩基で得られる塩を指す。本発明の化合物に相対的に酸性の

50

官能基が含まれている場合、適切な惰性溶剤中で十分な量の薬学的に受け入れ可能な塩基と接触させることで塩基加成塩を得ることができる。薬学的に受け入れ可能な塩基加成塩には、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩、ビスマス塩、アンモニウム塩、ジエタノールアミン塩などが含まれる。本発明の化合物に相対的に塩基性の官能基が含まれている場合、適切な惰性溶剤中で十分な量の薬学的に受け入れ可能な酸と接触させることで酸加成塩を得ることができる。薬学的に受け入れ可能な酸には無機酸と有機酸が含まれる。無機酸には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、リン酸、亜リン酸、硫酸などが含まれ、有機酸には酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、イソブチル酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、オクタジエン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、オルトフタル酸、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、クエン酸、サリチル酸、酒石酸、メチルスルホン酸、イソニコチン酸、酸式クエン酸、オレイン酸、タンニン酸、パントテン酸、酒石酸水素、アスコルビン酸、胆汁酸、フマル酸、グルコース酸、糖酸、ギ酸、エチルスルホン酸、ビス(4-ヒドロキシ-3-ナフタレンカルボン酸)などが含まれる。また、アミノ酸(例:グルタミン酸、アルギニン)も含まれる。

10

【0122】

本発明の化合物に相対的に酸性および相対的に塩基性の官能基が含まれている場合、塩基加成塩または酸加成塩に変換されることがある。具体的には、Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19(1977)、または、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, ed., Wiley-VCH, 2002)を参照。

20

【0123】

「アルキル基」は、総計で1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有する。以下の定義に基づくアルキル基を指す。簡略化された記号中の炭素原子の総数には、基団内の置換基に存在する可能性のある炭素は含まれない。

【0124】

「治療」という用語は、治療的な治療を指す。具体的な病状に関しては、治療は以下のいずれかを指す。(1) 病気または症状の一つまたは複数の生物学的な表現を緩和すること、(2) 病気の原因や病気を引き起こす生物学的連鎖の一つまたは複数のポイントを妨害すること、または病気の一つまたは複数の生物学的な表現を妨害すること、(3) 病気に関連する一つまたは複数の症状、影響、または副作用、または病気やその治療に関連する一つまたは複数の症状、影響、または副作用を改善すること、または(4) 病気または病気の一つまたは複数の生物学的な表現の進行を遅らせること。

30

【0125】

「治療有効量」という用語は、患者に与えた際に、本発明で述べられている病気や症状を効果的に治療するのに十分な化合物の量を指す。「治療有効量」は、化合物、病気およびその重症度、ならびに治療対象の患者の年齢に応じて変動する可能性がある。この量は、当該分野の技術者が実際の条件に基づいて調整が必要。

【0126】

本発明の各優先条件は、当該分野の常識に反しない限り、任意に組み合わせることができるため、本発明のさまざまな最良の実施例を得ることができる。本発明で使用する試薬および原料は、いずれも市販で入手可能である。

40

【0127】

本発明の積極的な進歩的効果は、SARS-CoV-2に対する有効性を保持しながら、半減期を顕著に延長し、用量の要求を減少させ、副作用を軽減し、治療窓の範囲を広げることにある。したがって、本発明はコロナウイルス感染に関連する病気の治療薬の製造において非常に良好な展望を持っている。

【図面の簡単な説明】

【0128】

【図1】SHEN 210 (化合物I-2の酢酸共晶)の粉末回折パターンを示す図である

50

。

【図 2】 S H E N 2 1 1（化合物 I - 2 のフマル酸共晶）の粉末回折パターンを示す図である。

【図 3】 S H E N 2 1 2（I - 2 の三元共晶）の粉末回折パターンを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0129】

以下に本発明の具体的な実施例を示すが、本発明をこれらの実施例に限定するものではない。以下の実施例で特定の条件が記載されていない実験方法については、通常の方法および条件、または製品説明書に従って選択することができる。

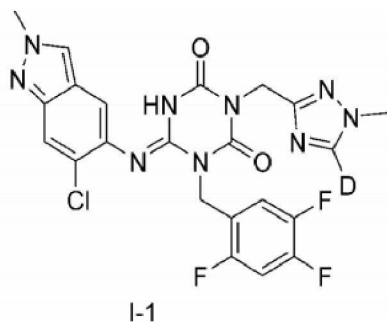
【実施例】

10

【0130】

実施例 1；重水素置換化合物 I - 1 の合成

【化 5 8】

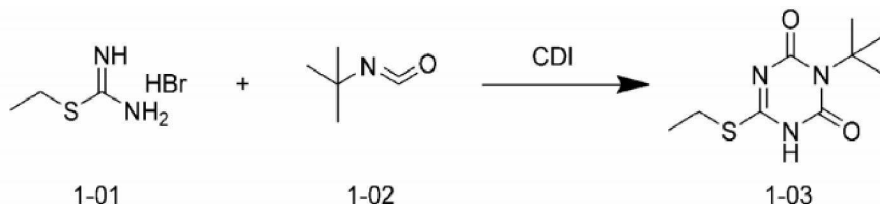


20

【0131】

中間体 1 - 0 3 の合成

【化 5 9】



30

+

【0132】

氷浴下で、S - エチルチウラムヒドロブロマイド（1.85 g、10 mmol）と DMF（9.3 mL）の混合液に、tert - ブチルイソシアネート（1.2 mL、10.5 mmol）および DBU（1.9 mL、12.8 mmol）を加え、6 時間攪拌する。氷浴下で反応液に 1, 1' - カルボニルビスイミダゾール（1.95 g、12 mmol）および DBU（1.9 mL、12.8 mmol）を加え、2 時間攪拌する。次に、2 mol / L 塩酸（80 mL）をゆっくりと滴下すると、固体が析出する。固体をろ過し、エチルアセテートに溶解させ、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧濃縮後、カラムクロマトグラフィーで精製し、約 50 % の収率で 1 - 0 3 を得る。

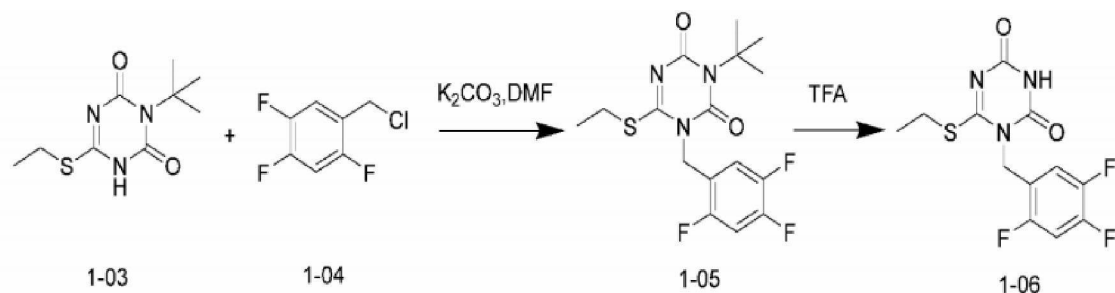
40

【0133】

中間体 1 - 0 6 の合成

50

【化 6 0】



10

【0134】

1-03 (22.93 g、100 mmol) と 1-04 (22.60 g、110 mmol) のアセトニトリル (200 mL) 溶液に、炭酸カリウム (17.97 g、130 mmol) を加え、加熱して還流しながら 3 時間攪拌する。反応液をろ過し、濾液を減圧濃縮して、微褐色の油状物である 3-tert-butyl-1-(2,4,5-trifluorobenzyl)-6-(ethylthio)-1,3,5-triazine-2,4-dione (1-05) の粗生成物を得る。

【0135】

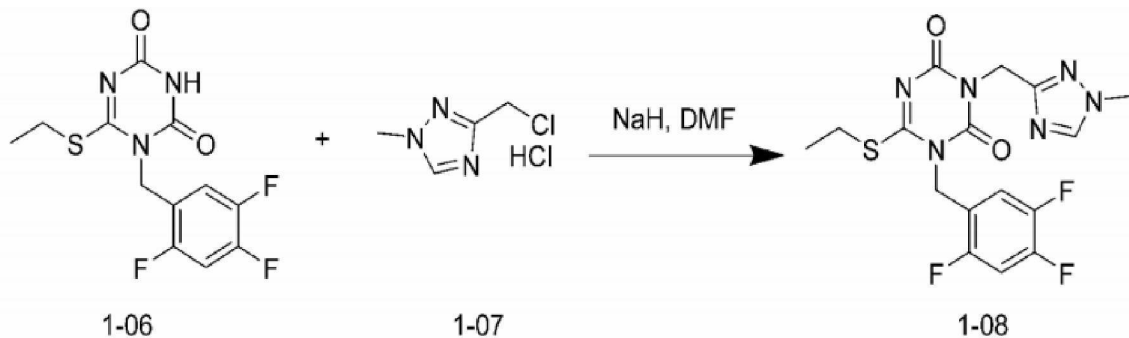
得られた粗生成物にトリフルオロ酢酸 (100 mL) を加え、室温で 17 時間攪拌する。反応液を減圧濃縮して、1-06 (2 段階収率約 85%) を得る。 ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.04-6.97 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.25-3.20 (q, 2H), 1.38-1.35 (t, 3H). LC-MS (ESI, m/z) 318 [M+H] $^+$

20

【0136】

中間体 1-08 の合成

【化 6 1】



30

【0137】

1-06 (2.50 g、7.88 mmol) および 1-07 (1.99 g、11.8 mmol) を DMF (23 mL) に溶解し、無水炭酸カリウム (3.27 g、23.6 mmol) を加え、60℃に加熱して 4 時間攪拌する。室温に冷却し、反応液を塩化アンモニウム水溶液に注ぎ入れると、固体が析出する。これを濾過し、水で洗浄後、エタノールで再結晶させて 1-08 を得る。収率は約 50% である。

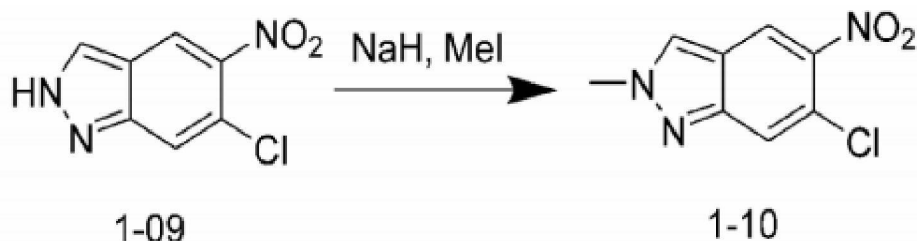
40

【0138】

中間体 1-10A の合成

50

【化 6 2】



-N N

【0139】

10

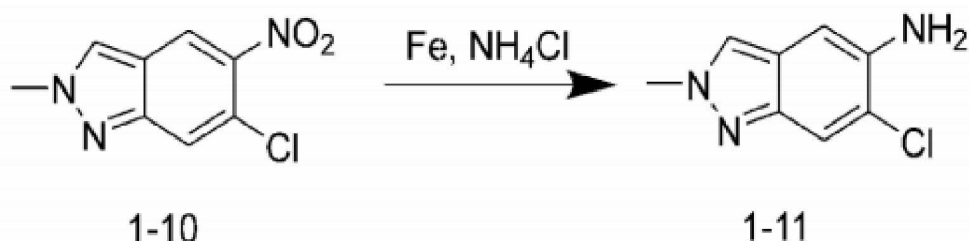
5-ニトロ-6-クロロ-1H-インダゾール (334 mg、1.35 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、炭酸ナトリウム (562 mg、4.07 mmol) を加え、室温で1時間攪拌する。その後、ヨウ化メチル (0.17 mL、2.71 mmol) をゆっくり滴加し、滴加が完了したら、さらに2時間攪拌反応を続ける。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過して濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して中間体 1-10 A および 1-10 B を得る。LC-MS (ESI): 214 [M+H]⁺。

【0140】

中間体 1-11 の合成

20

【化 6 3】



【0141】

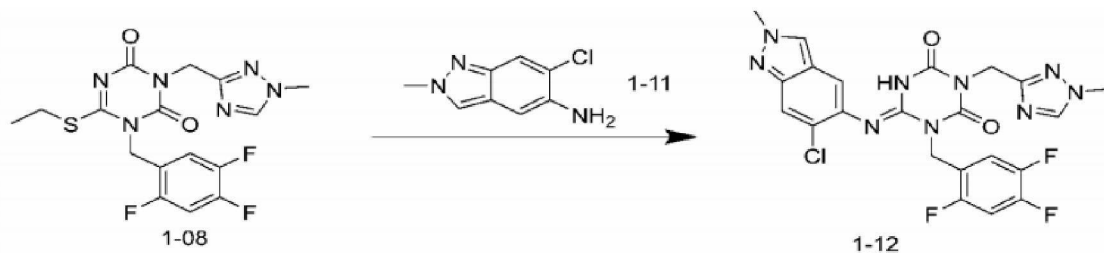
30

1-10 (0.39 g、1.5 mmol) をエタノール (15 mL) に溶解し、鉄粉 (0.42 g、7.5 mmol) および 0.4 mL の塩酸を加える。温度を上昇させて回流反応を1時間行い、その後室温まで冷却する。反応液をエタノールで希釈し、珪藻土で濾過する。濃縮後、残渣をエチルアセレートに溶解し、炭酸水素ナトリウム溶液、水、および食塩水で洗浄する。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 4 / 1) で精製して中間体 1-11 を得る。LC-MS (ESI): 182 [M+H]⁺。

【0142】

中間体 1-12 (対照化合物 S-217622) の合成

【化 6 4】



40

【0143】

1-08 (5.0 g、12.6 mmol) と 1-11 (2.06 g、18.9 mmol) を、酢酸 (11.32 g、189 mmol) と tert-ブチルアルコール (100 mL) の混合液に溶解する。温度を上げて回流させ、3時間反応させる。室温まで冷却した

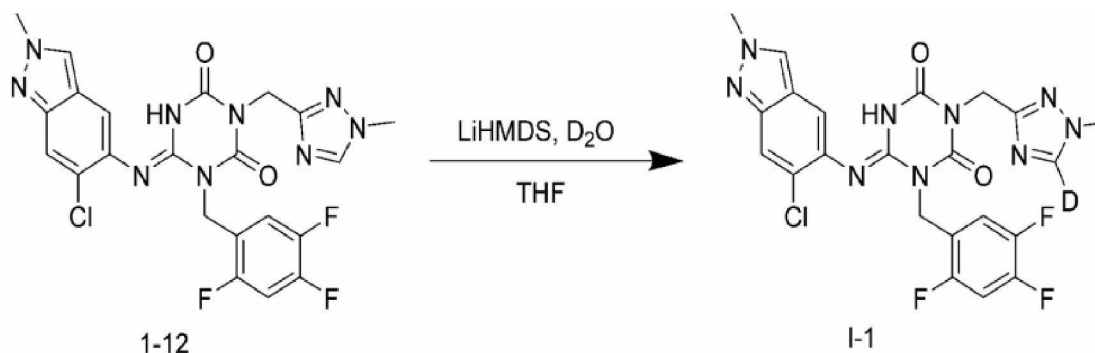
50

後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（500 mL）に加え、エチルアセテート（500 mL）で抽出する。有機層を合併し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。濾過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノールの勾配洗脱、0-20% MeOH）で分離して、1-12を得る。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆: DCI=4:1）: δ 9.05 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46-7.55 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.92 (s, 3H): LC-MS(ESI): 532 [M+H]⁺

【0144】

重水素置換化合物 I-1 の合成

【化65】



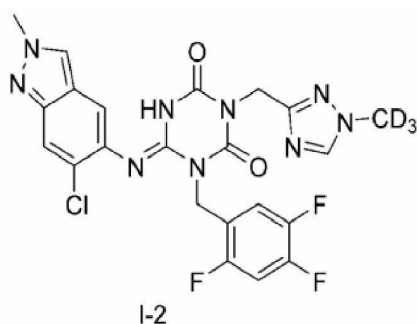
【0145】

1-12を無水テトラヒドロフランに溶解し、氷浴で冷却する。そこにLiHMDSを滴下し、全量加えた後、30分後に重水を滴下する。1時間混合し、その後反応液を水に加え、塩酸でpHを約6-7に調整する。エチルアセテートで抽出し、有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物I-1を得る。LC-MS(ESI): 533 [M+H]⁺

【0146】

実施例2：重水素置換化合物 I-2 の合成

【化66】



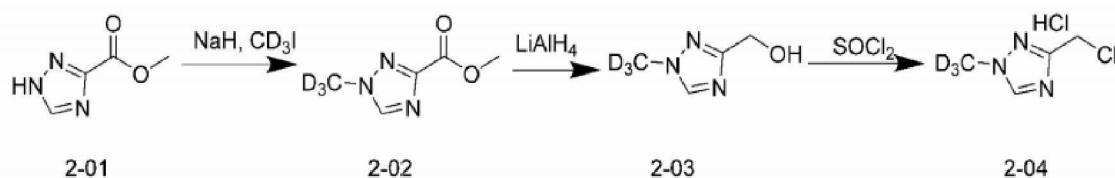
【0147】

重水素置換化合物 I-2 の合成方法 1：

【0148】

中間体 2-04 の合成

【化67】



【0149】

10

20

30

40

50

2-01を無水テトラヒドロフラン中に溶解し、氷浴で冷却する。LiHMDSを添加し、約30分間反応させ、その後、重水素化ヨウ化メチルを滴下して反応を行う。反応液を室温まで加熱し、2時間かけて反応させた後、水で反応を停止し、ジクロロメタンで抽出する。得られた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過して濃縮する。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物2-02を得る。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 4.01 (s, 3H)。

【0150】

2-01 (127.1 g、1.0 mol) を無水テトラヒドロフラン (1000 mL) に溶解し、氷浴で冷却する。水素化ナトリウム (60%、44 g) を添加し、約30分反応させ、その後、重水素化ヨウ化メチル (159.5 g、1.1 mol) を滴下して反応を行う。反応液を室温まで加熱し、2時間反応させた後、水で焼き入れ、反応を停止し、二塩化メチルで抽出する。得られた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過して濃縮する。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物2-02 (65.3 g、収率45%) を得る。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 4.01 (s, 3H); LC-MS(ESI) 145.1 $[M+1]^+$ 。

10

【0151】

窒素ガス下で、2-02を無水テトラヒドロフラン中に溶解し、水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン溶液を滴下する。加熱して1時間反応させ、その後、室温まで冷却し、1 mLの水を滴下して反応を停止する。無水硫酸マグネシウムを添加し、1時間攪拌する。濾過して濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物2-03を得る。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J=36.0$ Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.48 (s, 1H)。

20

【0152】

窒素ガス下で、2-02 (57.6 g、400 mmol) を無水テトラヒドロフラン (500 mL) に溶解し、水素化アルミニウムリチウム (18.5 g、440 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (100 mL) を滴下する。加熱して1時間反応させ、その後、室温まで冷却し、水を滴下して反応を停止する。無水硫酸マグネシウムを添加し、1時間攪拌する。濾過して濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物2-03 (37.9 g、収率81%) を得る。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J=36.0$ Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.48 (s, 1H); LC-MS(ESI) 117.1 $[M+1]^+$ 。

30

【0153】

2-03を無水ジクロロメタンに溶解し、塩化チオニルを添加する。室温で3時間攪拌し、その後、減圧濃縮して溶媒と過剰な塩化チオニルを除去する。残渣をジエチルエーテルで洗浄し、濾過した後、真空乾燥して2-04を得る。LC-MS(ESI): 135 $[M+H]^+$ 。

【0154】

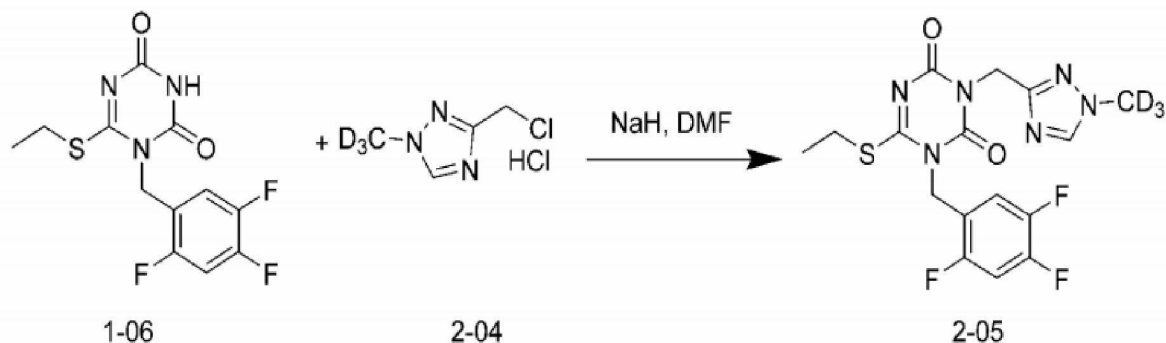
2-03 (35.1 g、300 mmol) を無水ジクロロメタン (100 mL) に溶解し、塩化チオニル (50 mL) を添加する。室温で3時間攪拌し、その後、減圧濃縮して溶媒と過剰な酸化スルフルを除去する。残渣をエチルエーテルで洗浄し、濾過した後、真空乾燥して2-04 (46.5 g、収率90%) を得る。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (s, 1H), 4.78 (s, 2H); LC-MS(ESI): 135 $[M+H]^+$ 。

40

【0155】

中間体2-05の合成

【化 6 8】



10

【0156】

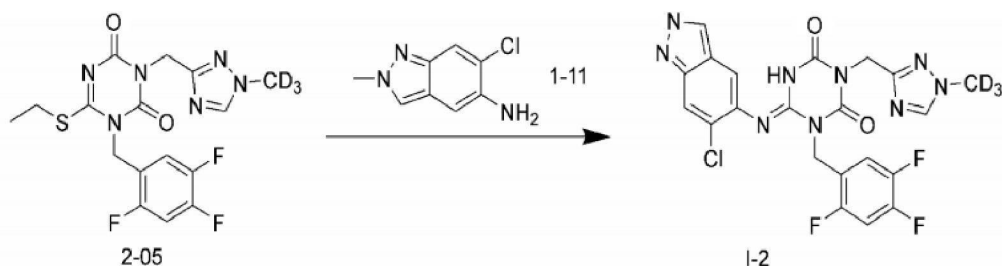
1-06 (2.50 g、7.88 mmol) と 2-04 (1.99 g、11.8 mmol) を DMF (23 mL) に溶解し、無水炭酸カリウム (3.27 g、23.6 mmol) を加え、温度を 60℃ に上昇させて 4 時間攪拌反応を行う。室温まで冷却し、反応液を塩化アンモニウム水溶液に注ぐと固体が析出する。濾過し、水で洗浄し、固体をエタノールで再結晶させて 2-05 (2.32 g、収率 71%) を得る。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (s, 1H), 7.57-7.70 (m, 1H), 7.38-7.52 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.15 (q, 2H), 1.28 (t, 3H); LC-MS (ESI): 416 [M+H]⁺.

【0157】

20

目標化合物 I-2 の合成

【化 6 9】



30

【0158】

2-05 (5.0 g、12.6 mmol) と 1-11 (2.06 g、18.9 mmol) を酢酸 (11.32 g、189 mmol) と tert-ブチルアルコール (100 mL) の混合液に溶解し、温度を上昇させて回流し、3 時間攪拌反応を行う。室温まで冷却し、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (500 mL) に加え、エチルアセテート (500 mL) で抽出する。有機相を合併し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離して (ジクロロメタン-メタノールの勾配溶出を使用)、1-2 (3.22 g、収率 50%) を得る。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 4.14 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.45-7.65 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.35 (s, 1H); ¹H NMR (400 MHz, Pyridine-d₅) δ 8.33 (s, 1H), 8.02-7.91 (m, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.13-7.22 (m, 1H), 5.66 (s, 3H), 5.57 (s, 3H), 3.99 (s, 3H); LC-MS (ESI, m/z) 535 [M+H]⁺.

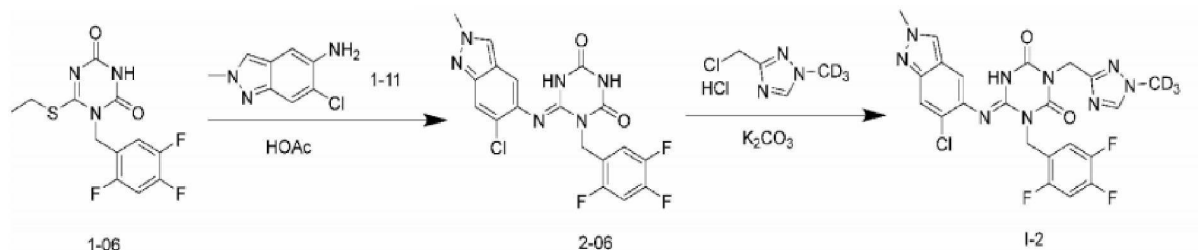
40

【0159】

重水素置換化合物 I-2 の合成方法 2 :

50

【化 7 0】



【0160】

10

化合物 2-06 の合成

1-06 (6.35 g, 20.0 mmol) と 1-11 (5.45 g, 30.0 mmol) を 50 mL の酢酸に溶解し、温度を上昇させて 5 時間回流して反応させる。反応液を室温まで冷却し、固体が析出した後、濾過、洗浄、乾燥させて 2-06 (4.63 g, 収率 53%) を得る。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.33 (s, 1H), 11.63 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.69-7.56 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.16 (s, 3H); MS (ESI, m/z): 437.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0161】

化合物 I-2 の合成

2-06 (4.19 g, 10.0 mmol) と 2-04 (2.56 g, 15.0 mmol) を DMA (23 mL) に溶解し、無水炭酸セシウム (4.14 g, 30.0 mmol) を加え、60℃で 6 時間反応させる。反応液を室温まで冷却し、塩化アンモニウム水溶液に加え、固体を析出させ、濾過、洗浄、乾燥させた粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール勾配溶出) で精製し、I-2 (2.25 g、収率 35%) を得る。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4.14 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.45-7.65 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.35 (s, 1H); ^1H NMR (400 MHz, ピリジン- d_5): δ 8.33 (s, 1H), 8.02-7.91 (m, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.13-7.22 (m, 1H), 5.66 (s, 3H), 5.57 (s, 3H), 3.99 (s, 3H); LC-MS (ESI, m/z): 535 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

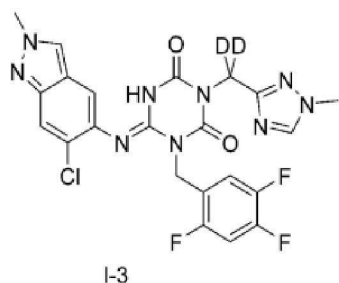
20

【0162】

30

実施例 3 ; 化合物 I-3 の合成

【化 7 1】



40

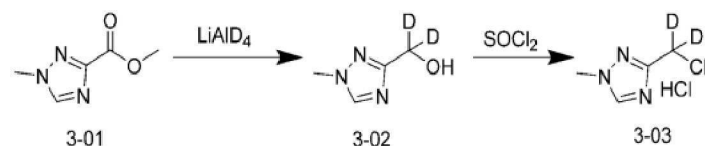
【0163】

重水素置換化合物 I-3 の合成方法 1 :

【0164】

中間体 3-03 の合成

【化 7 2】



50

【0165】

窒素ガス保護下、四重水素アルミニウムリチウムを無水テトラヒドロフラン中に懸濁し、1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステルが溶解したテトラヒドロフラン溶液を滴下する。全量加えた後、温度を上げて1時間還流し、冷却する。1 mLの水で反応を停止させ、無水硫酸マグネシウムを加えて30分攪拌し、濾過後、乾燥して3-02を得る。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (s, 1H)、3.81 (s, 3H)、3.20 (s, 1H)

【0166】

窒素ガス保護下、四重水素アルミニウムリチウム (5.1 g、110 mmol) を無水テトラヒドロフラン (50 mL) 中に懸濁し、1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル (14.1 g、100 mmol) が溶解したテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液を滴下する。全量加えた後、温度を上げて1時間還流し、冷却する。5 mLの水で反応を停止させ、無水硫酸マグネシウムを加えて30分攪拌し、濾過後、乾燥して3-02 (8.1 g、収率70%) を得る。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (s, 1H)、3.81 (s, 3H)、3.20 (s, 1H), LC-MS (ESI): 116.1 [M+H]⁺

【0167】

得られた3-02を無水ジクロロメタンに再溶解し、塩化チオニルを加え、室温で3時間攪拌する。TLCで反応完了を確認し、減圧濃縮後、残渣をエーテルで洗浄し、濾過、真空乾燥して3-03を得る。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 1H)、3.82 (s, 3H), LC-MS (ESI): 134 [M+H]⁺

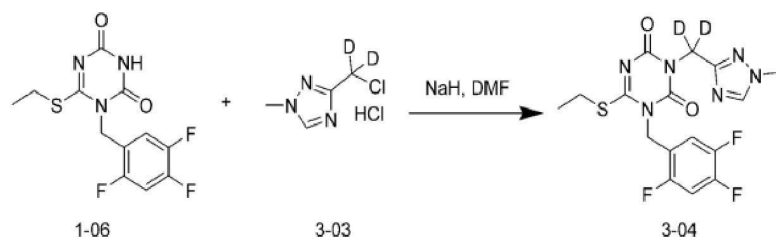
【0168】

得られた3-02を無水ジクロロメタン (100 mL) に再溶解し、塩化チオニル (10 mL) を加え、室温で3時間攪拌する。TLCで反応完了を確認し、減圧濃縮する。残渣をジエチルエーテルで洗浄し、濾過、真空乾燥して3-03 (9.38 g、収率90%) を得る。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 1H)、3.82 (s, 3H), LC-MS (ESI): 134 [M+H]⁺

【0169】

中間体3-04の合成

【化73】



【0170】

1-06 (2.50 g、7.88 mmol) と3-03 (1.99 g、11.8 mmol) をDMF (23 mL) に溶解し、無水炭酸カリウム (3.27 g、23.6 mmol) を加え、60°Cで4時間攪拌反応を行う。反応液を室温まで冷却し、塩化アンモニウム水溶液に注ぎ入ると固体が析出する。濾過し、水で洗浄後、固体をエタノールで再結晶化し、中間体3-04 (2.28 g、収率70%) を得る。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (s, 1H)、7.58-7.69 (m, 1H)、7.51-7.37 (m, 1H)、5.12 (s, 2H)、3.80 (s, 3H)、3.14 (q, 2H)、1.28 (t, 3H), LC-MS (ESI): 415 [M+H]⁺

【0171】

重水素置換化合物I-3の合成

10

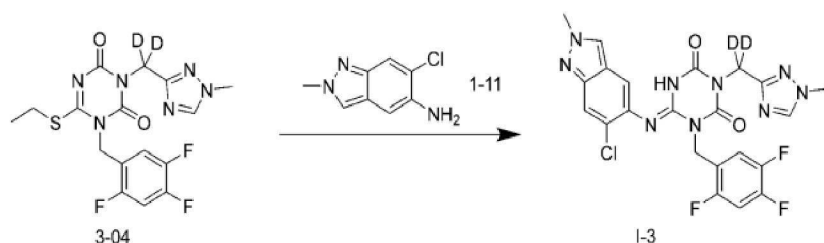
20

30

40

50

【化 7 4】



【0172】

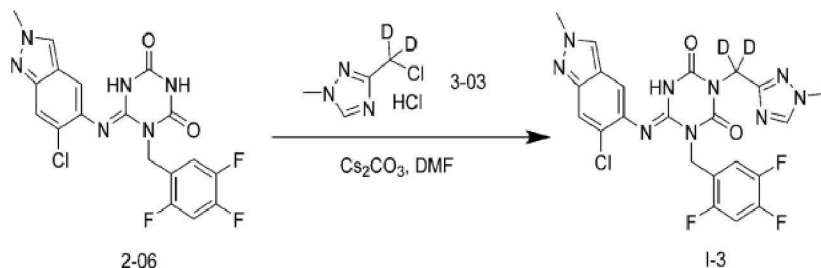
3-04 (5.0 g、12.6 mmol) と 3-04 (5.0 g、12.6 mmol) と 1-11 (2.06 g、18.9 mmol) を酢酸 (11.32 g、189 mmol) と *tert*-ブタノール (100 mL) の混合液に溶解し、加熱回流して3時間攪拌反応を行う。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (500 mL) に注ぎ入れ、エチルアセート (500 mL) で抽出する。有機層を合併し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン-メタノールの勾配溶出、0-20% MeOH) で分離し、化合物 I-3 (3.34 g、収率50%) を得る。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 0.6H, NH)、9.70 (s, 0.4H, NH)、8.36 (s, 1H)、8.28 (s, 1H)、7.71 (s, 1H)、7.40-7.65 (m, 2H)、7.15 (s, 1H)、5.23 (s, 2H)、4.15 (s, 3H)、3.80 (s, 3H)

LC-MS (ESI): 534 [M+H]⁺

【0173】

重水素置換化合物 I-3 の合成方法 2 :

【化 7 5】



【0174】

2-06 (4.19 g、10.0 mmol) と 3-03 (2.56 g、15.0 mmol) を DMA (23 mL) に溶解し、無水炭酸セシウム (4.14 g、30.0 mmol) を加え、50℃で6時間攪拌反応を行う。反応液を室温まで冷却し、塩化アンモニウム水溶液に注ぎ入れると固体が析出する。固体を濾過し、水で洗浄後、乾燥して粗品を得る。粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノールの勾配溶出) で精製し、化合物 I-3 (2.25 g、収率35%) を得る。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 0.6H, NH)、9.70 (s, 0.4H, NH)、8.36 (s, 1H)、8.28 (s, 1H)、7.71 (s, 1H)、7.40-7.65 (m, 2H)、7.15 (s, 1H)、5.23 (s, 2H)、4.15 (s, 3H)、3.80 (s, 3H), LC-MS (ESI, m/z): 534 [M+H]⁺

【0175】

実施例 4 : 重水素置換化合物 I-4 の合成

10

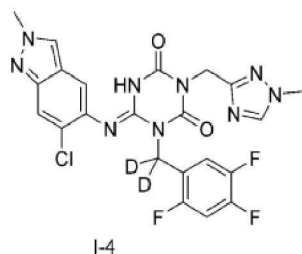
20

30

40

50

【化 7 6】

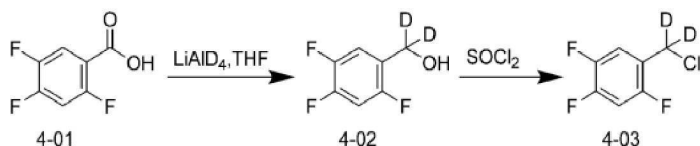


【0176】

10

中間体 4-03 の合成

【化 7 7】



【0177】

窒素ガス保護下、四重水素化アルミニウムリチウムを無水テトラヒドロフランに懸濁し、2, 4, 5-トリフルオロ安息香酸を溶解させたテトラヒドロフラン溶液を滴下する。全量添加後、加熱して1時間還流し、冷却後、1 mLの水を加えて反応を停止させ、無水硫酸マグネシウムを加えて30分攪拌する。濾過して乾燥させ、化合物4-02を得て、次の工程に使用する。

20

【0178】

窒素ガス保護下、四重水素化アルミニウムリチウム（10.2 g、220 mmol）を無水テトラヒドロフラン（100 mL）に懸濁し、2, 4, 5-トリフルオロ安息香酸（35.2 g、200 mmol）を溶解したテトラヒドロフラン（200 mL）溶液を滴下する。全量添加後、加熱して1時間還流し、冷却後、5 mLの水で反応を停止させ、無水硫酸マグネシウムを加えて30分攪拌する。濾過して乾燥させ、化合物4-02（29.8 g、収率90%）を得る。

30

【0179】

化合物4-02を無水ジクロロメタンに再溶解し、塩化チオニルを加え、室温で3時間攪拌する。TLCで反応の完了を確認後、反応液を氷水に注ぎ、ジクロロメタンで3回抽出し、有機相を結合する。飽和食塩水、炭酸水素ナトリウムおよび水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮し、化合物4-03を得る。LC-MS (ESI) : 183 [M+H]⁺。

【0180】

化合物4-02（29.8 g）を無水ジクロロメタンに再溶解し、塩化チオニル（20 mL）を加え、室温で3時間攪拌する。TLCで反応が完了したことを確認し、反応液を氷水に注ぐ。ジクロロメタンで3回抽出し、有機相を結合する。飽和食塩水、炭酸水素ナトリウムおよび水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過する。濃縮して、化合物4-03（32.4 g、収率98%）を得る。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.34-7.24 (m, 1H)、6.69-6.88 (m, 1H)。LC-MS (ESI) : 183 [M+H]⁺。

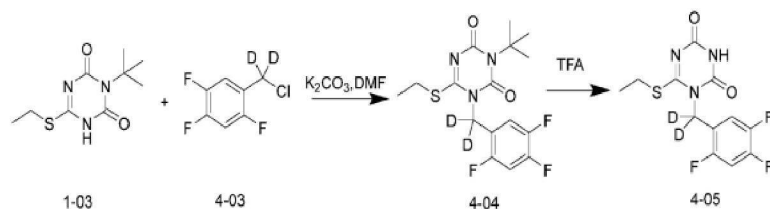
40

【0181】

中間体 4-05 の合成

50

【化 7 8】



【0182】

化合物 1-03 (22.93 g、100 mmol) と化合物 4-03 (22.60 g、110 mmol) をアセトニトリル (200 mL) の溶液に溶解し、炭酸カリウム (17.97 g、130 mmol) を加える。加熱回流下で 3 時間撹拌する。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮して 4-04 (33.8 g、90%) を得る。 ^1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : δ 7.04-6.92 (m、2H)、3.18 (q、2H)、1.67 (s、9H)、1.36 (t、3H)。

10

【0183】

氷浴冷却下で得られた 4-05 をジクロロメタンに溶解し、トリフルオロ酢酸を加え、室温下で 24 時間撹拌する。反応液を減圧濃縮して 4-05 を得る。LC-MS (ESI) : 320 $[M+H]^+$ 。

【0184】

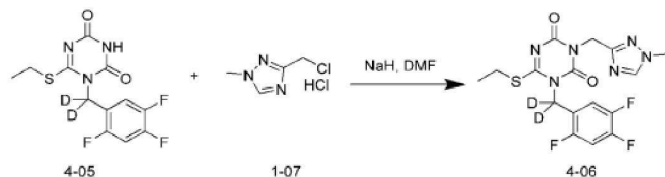
再度、氷浴冷却下で得られた 4-05 (30.0 g、0.69 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (100 mL) を加え、室温下で 24 時間撹拌する。反応液を減圧濃縮して 4-05 (25.5 g、99%) を得る。 ^1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : δ 8.81 (s、1H)、7.20-6.93 (m、2H)、3.28 (q、2H)、1.42 (t、3H)。LC-MS (ESI) : 320 $[M+H]^+$ 。

20

【0185】

中間体 4-06 の合成

【化 7 9】



30

【0186】

化合物 4-05 (2.50 g、7.88 mmol) と 1-07 (1.99 g、11.8 mmol) を DMF (23 mL) に溶解し、無水炭酸カリウム (3.27 g、23.6 mmol) を加える。温度を 60°C に上げ、4 時間反応させる。反応液を室温まで冷却し、塩化アンモニウム水溶液に加えると固体が析出する。固体を濾過し、水で洗浄する。得られた固体をエタノールで再結晶化し、化合物 1-08 (2.36 g、収率 72%) を得る。 ^1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : δ 8.00 (d、1H)、7.26-7.13 (m、1H)、7.05-6.96 (m、1H)、5.30 (s、2H)、3.92 (d、3H)、3.27 (q、2H)、1.40 (t、3H)。LC-MS (ESI) : 415.1 $[M+H]^+$ 。

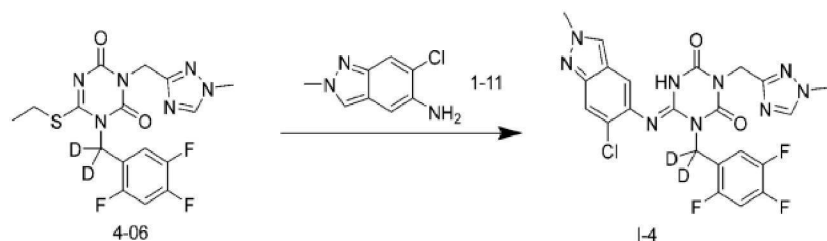
40

【0187】

重水素置換化合物 I-4 の合成

50

【化 8 0】



【 0 1 8 8 】

化合物 4-06 (5.0 g、12.6 mmol) と 1-11 (2.06 g、18.9 mmol) を酢酸 (11.32 g、189 mmol) と *tert*-ブタノール (100 mL) の混合液に溶解し、加熱回流しながら 3 時間反応させる。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (500 mL) に加える。その後、エチルアセテート (500 mL) で抽出し、有機相を合併する。水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過して減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン-メタノール勾配溶出、0-20% MeOH) で分離し、化合物 I-4 (3.09 g、48%) を得る。¹H NMR (400 MHz、DMSO): δ 11.07 (s, 0.65H)、9.68 (s, 0.35H)、8.23-8.44 (m, 2H)、7.59-7.81 (m, 2H)、7.13 (s, 1H)、4.92 (s, 2H)、4.14 (s, 3H)、3.81 (s, 3H)。LC-MS (ESI): 534.1 [M+H]⁺。

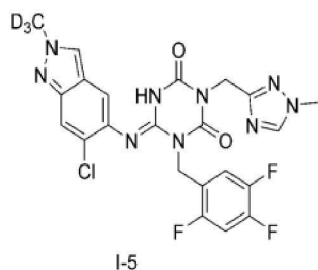
10

【 0 1 8 9 】

20

実施例 5：重水素置換化合物 I-5 の合成

【化 8 1】

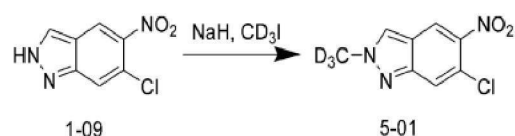


30

【 0 1 9 0 】

中間体 5-01 の合成

【化 8 2】



【 0 1 9 1 】

化合物 1-09 (334 mg、1.35 mmol) を DMF (10 mL) に溶解し、氷浴で冷却する。次に、水素化ナトリウム (562 mg、4.07 mmol) を加え、30 分間攪拌する。その後、重水素化ヨウ化メチル (0.17 mL、2.71 mmol) をゆっくりと滴下し、滴下後、室温に上げてさらに 2 時間攪拌する。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過して濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して中間体 5-01 を得る。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 8.74 (s, 1H)、8.69 (s, 1H)、8.01 (s, 1H)。LC-MS (ESI): 215 [M+H]⁺。

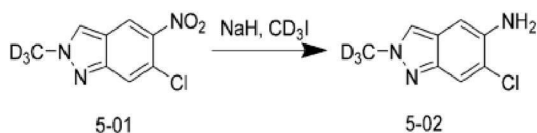
40

【 0 1 9 2 】

中間体 5-02 の合成

50

【化 8 3】



【0193】

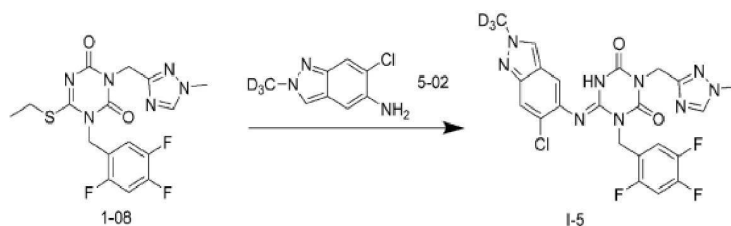
化合物 5-01 (0.39 g、1.5 mmol) をエタノール (15 mL) に溶解し、鉄粉 (0.42 g、7.5 mL) と 0.4 mL の塩酸を加える。これを加熱して回流反応を 1 時間行い、その後、室温まで冷却する。反応液をエタノールで希釈し、珪藻土で濾過する。濃縮後、残渣をエチルアセレートで溶解し、炭酸水素ナトリウム溶液、水、および食塩水で洗浄する。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 4 / 1) で純化し、化合物 5-02 を得る (0.24 g、87%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 7.98 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.95 (s, 2H)。LC-MS (ESI): 185 [M+H]⁺。

10

【0194】

化合物 I-5 の合成

【化 8 4】



20

【0195】

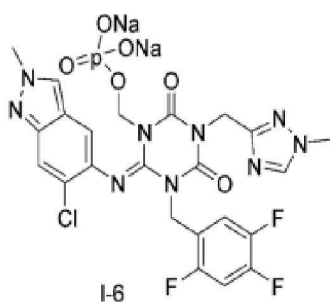
化合物 1-08 (5.0 g、12.6 mmol) と化合物 5-02 (2.06 g、18.9 mmol) を、酢酸 (11.32 g、189 mmol) と tert-ブタノール (100 mL) の混合液に溶解する。これを加熱し、回流して 3 時間攪拌する。反応後、室温まで冷却し、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (500 mL) に加える。エチルアセレート (500 mL) で抽出し、有機相を合わせて水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。ろ過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン-メタノールの勾配溶出、0-20% MeOH) で分離して化合物 I-5 を得る。LC-MS (ESI): 535 [M+H]⁺。

30

【0196】

実施例 6：重水素置換化合物 I-6 の合成

【化 8 5】



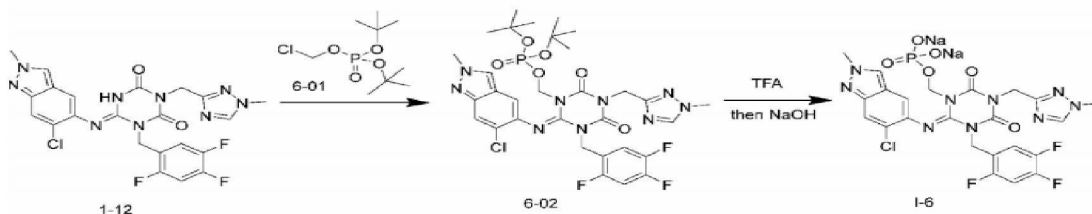
40

【0197】

中間体 6-01 の合成

50

【化 8 6】



【0198】

化合物 1-12 を DMF に溶解し、氷浴で冷却する。次に、水素化ナトリウムを加え、約 30 分間攪拌する。その後、ジ tert-ブチルククロメチルホスフェートをゆっくり滴加し、反応液を室温に戻してさらに 3 時間攪拌する。反応液をエチルアセートで希釈し、食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物 6-02 を得る。LC-MS (ESI): 754 [M+H]⁺。

【0199】

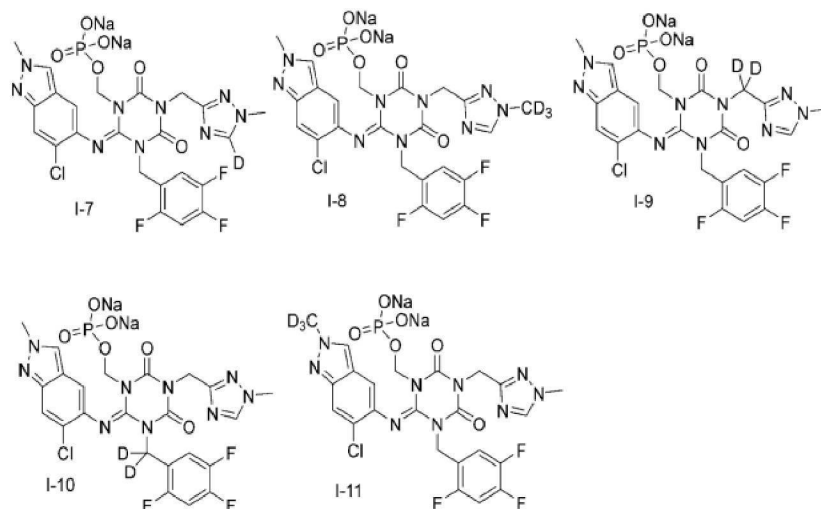
化合物 6-02 をジクロロメタンに溶解し、トリフルオロ酢酸を加え、1 時間反応させる。減圧して溶媒と過剰なトリフルオロ酢酸を除去し、残渣をエタノールに再溶解する。水酸化ナトリウムのエタノール溶液を加え、1 時間攪拌して固体を析出させ、濾過し、乾燥して化合物 I-6 を得る。

【0200】

実施例 7-11

実施例 6 と同様の合成方法を用いて、化合物 I-1、I-2、I-3、I-4、I-5 それぞれを化合物 6-01 と反応させた後、トリフルオロ酢酸で tert-ブチル基を除去し、化合物 I-7、I-8、I-9、I-10、I-11 をそれぞれ得る。

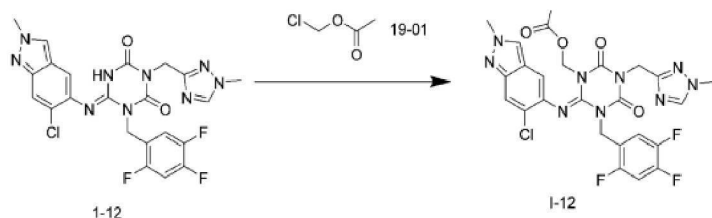
【化 8 7】



【0201】

実施例 12：化合物 I-12 の合成

【化 8 8】



10

20

30

40

50

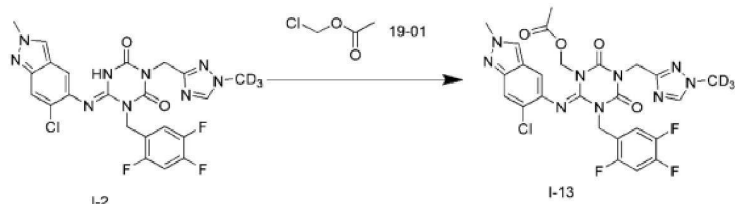
【0202】

化合物 I-12 を DMF に溶解し、氷浴で冷却した後、水素化ナトリウムを加え、約 30 分間攪拌する。その後、酢酸クロロメチルエステルをゆっくり滴加し、反応が終了したら、室温で 3 時間攪拌する。反応液をエチルアセテートで希釈し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 I-12 を得る。LC-MS (ESI): 604 [M+H]⁺。

【0203】

実施例 13 ; 化合物 I-13 の合成

【化 89】



10

【0204】

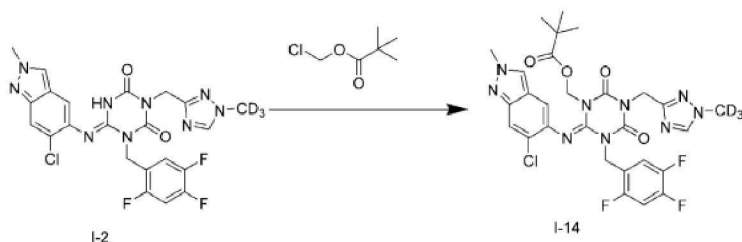
化合物 I-2 を DMF に溶解し、氷浴で冷却した後、水素化ナトリウムを加え、約 30 分間攪拌する。その後、酢酸クロロメチルエステルをゆっくり滴加し、反応が終了したら、室温で 3 時間攪拌する。反応液をエチルアセテートで希釈し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 I-13 を得る。HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.23 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.67 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.48-7.61 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.43 (s, 1H); LC-MS (ESI): 607.1 [M+H]⁺。

20

【0205】

実施例 14 : 化合物 I-14 の合成

【化 90】



30

【0206】

化合物 I-2 を DMF に溶解し、氷浴で冷却した後、水素化ナトリウムを加え、約 30 分間攪拌する。その後、ピバル酸クロロメチルエステルをゆっくり滴加し、反応が終了したら、室温で 3 時間攪拌する。反応液をエチルアセテートで希釈し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 I-14 を得る。HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.99 (s, 9H), 4.11 (s, 3H), 6.03 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.30-8.45 (m, 1H), 8.45-7.62 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.40 (s, 1H); LC-MS (ESI): 649.2 [M+H]⁺。

40

【0207】

化合物 I-2 (5.2 g, 9.72 mmol) を DMF (50 mL) に溶解し、氷浴で冷却した後、水素化ナトリウムを加え、約 30 分間攪拌する。その後、ピバル酸クロロメチルエステル (2.19 g, 14.58 mmol) をゆっくり滴加し、反応が終了したら、室温で 3 時間攪拌する。反応液をエチルアセテートで希釈し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 I-14 (1.89 g, 収率 30%) を得る。

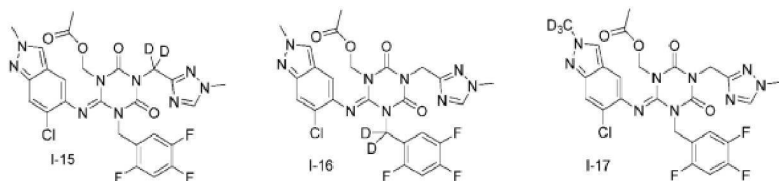
50

【0208】

実施例15-17

実施例6と同様の合成方法を用いて、I-3、I-4、I-5をそれぞれ酢酸クロロメチルエステルと反応させ、それぞれ化合物I-15、I-16、およびI-17を得る。

【化91】

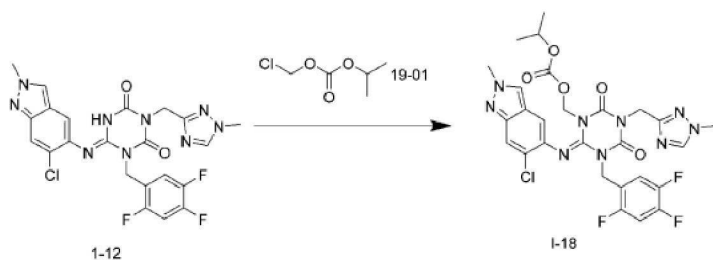


10

【0209】

実施例18：化合物I-18の合成

【化92】



20

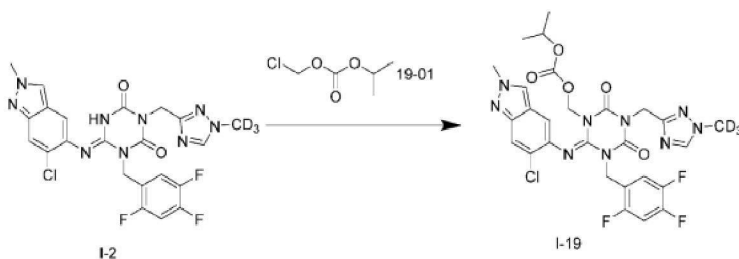
【0210】

化合物I-12をDMFに溶解し、氷浴で冷却した後、水素化ナトリウムを加え、約30分間攪拌する。その後、イソプロピルクロロメチルカーボネートをゆっくり滴加し、反応が終了したら、室温で3時間攪拌する。反応液をエチルアセテートで希釈し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物I-18を得る。LC-MS (ESI): 648 [M+H]⁺。

【0211】

実施例19：化合物I-19の合成

【化93】



30

【0212】

化合物IをDMFに溶解し、氷浴で冷却した後、水素化ナトリウムを加え、約30分間攪拌する。その後、イソプロピルクロロメチルカーボネートをゆっくり滴加し、反応が終了したら、室温で3時間攪拌する。反応液をエチルアセテートで希釈し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物I-19を得る。HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.04 (d, 6H), 4.10 (s, 3H), 4.30-4.41 (m, 1H), 5.02 (s, 4H), 7.05 (s, 1H), 7.28-7.40 (m, 1H), 7.51-7.60 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.41 (s, 1H); LC-MS (ESI): 651.2 [M+H]⁺。

40

【0213】

化合物I-2 (5.2 g, 9.78 mmol)をDMFに溶解し、氷浴で冷却した後、水素化ナトリウムを加え、約30分間攪拌する。その後、イソプロピルクロロメチルカル

50

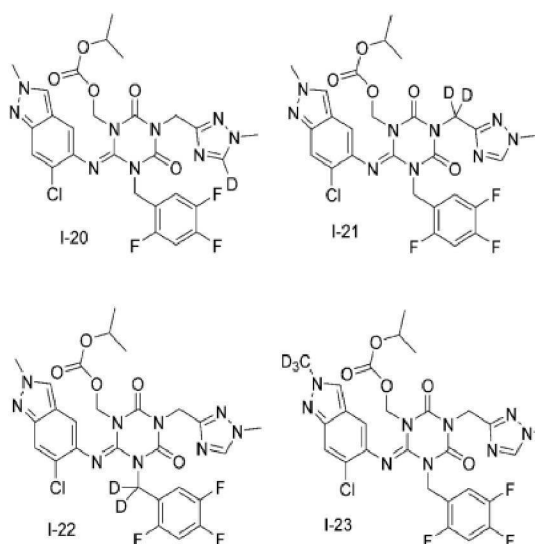
ボネート (2.24 g, 14.67 mmol) をゆっくり滴加し、反応が終了したら、室温で3時間攪拌する。反応液をエチルアセテートで希釈し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 I-19 を得る (1.78 g, 収率 28%)。

【0214】

実施例 20～23

実施例 6 と同じ合成方法を用いて、化合物 I-1、I-3、I-4、I-5 をそれぞれ塩化メチルアセテートと反応させ、化合物 I-20、I-21、I-22、I-23 をそれぞれ得る。

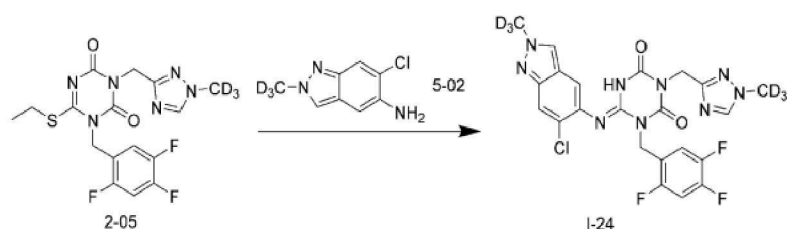
【化94】



【0215】

実施例 24：重水素置換化合物 I-24 の合成

【化95】



【0216】

化合物 2-05 (5.0 g, 12.6 mmol) と 5-02 (2.06 g, 18.9 mmol) を酢酸 (11.32 g, 189 mmol) と *tert*-ブタノール (100 mL) の混合液に溶解し、加熱して回流させながら3時間攪拌する。反応後、室温に冷却し、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (500 mL) に加え、酢酸エチル (500 mL) で抽出する。有機層を合流させ、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過する。減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離して化合物 I-24 を得る。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 4.88 (s, 2H)、5.16 (s, 2H)、7.13 (s, 1H)、7.30-7.90 (m, 3H)、8.33 (s, 2H)、12.01 (brs, 1H)、LC-MS(ESI) *m/z* 651.2 [M+H]⁺; LC-MS(ESI) 538.1 [M+H]⁺

【0217】

実施例 25：化合物 I-25 の合成

10

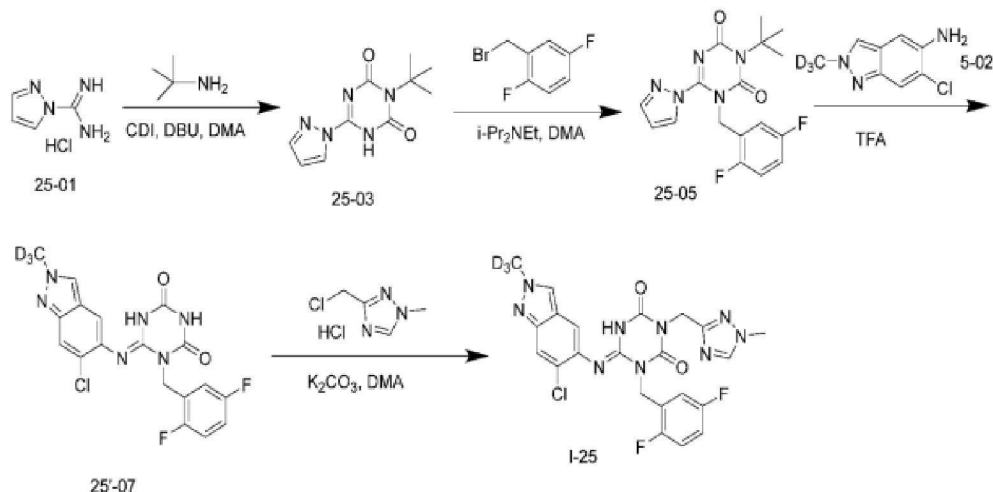
20

30

40

50

【化 9 6】



10

【0218】

中間体 25-03 の合成

氷浴冷却下で、*tert*-ブチルアミン (73.14 g、1.0 mol) を DMA (2 L) に溶解し、1,1'-カルボニルジイミダゾール CDI (170.3 g、1.05 mol) と DBU (167.5 g、1.10 mmol) を加え、3 時間攪拌する。次に、ピラゾール-1-メチルメチルアミン (110.12 g、1.0 mmol) を加え、5 時間攪拌する。その後、1,1'-カルボニルジイミダゾール (194.58 g、1.2 mol) と DBU (182.7 g、120 mmol) を追加し、温度を 50 °C に上げて、反応を一晚 (約 15 時間) 続ける。反応液を冷却し、氷水に注ぎ、希塩酸で pH を 5-6 に調整する。固体が析出し、これを濾過し、水で洗浄後、乾燥させて化合物 25-03 (200.1 g、収率 85 %) を得る。LC-MS(ESI): 236.1 [M+H]⁺

20

【0219】

中間体 25-05 の合成

化合物 25-03 (23.5 g、100 mmol) とジイソプロピルエチルアミン (10.6 g、120 mmol) を DMA に溶解し、室温で 30 分間攪拌する。次に、2,5-ジフルオロベンジルブロミド (24.75 g、110 mmol) をゆっくりと滴下し、全量を加えた後、60 °C で 8 時間反応させる (TLC で反応完了を確認)。反応液を室温まで冷却し、氷水に注いで希塩酸で pH を酸性に調整する。酢酸エチルで抽出し、有機相を合流させた後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。濾過し、減圧濃縮して粗品を得た後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 25-05 (36.1 g、収率 95.2 %) を得る。LC-MS(ESI): 362.1 [M+H]⁺

30

【0220】

中間体 25'-07 の合成

化合物 25-05 (7.22 g、20.0 mmol) と 6-クロロ-2-(メチル-d3)-2H-インダゾール-5-アミン (4.43 g、24.0 mmol) をトリフルオロ酢酸 (100 mL) に溶解し、60 °C で 5 時間攪拌する。反応液を室温まで冷却し、氷水に注いで固体を析出させ、濾過し、水で洗浄後、エタノールで 1 時間打漿し、再度濾過して乾燥させて化合物 25'-07 (6.92 g、収率 82 %) を得る。LC-MS(ESI): 422.1 [M+H]⁺

40

【0221】

化合物 I-25 の合成

化合物 25'-07 (4.21 g、10.0 mmol) と (1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) クロロメチル塩酸塩 (2.52 g、15.0 mmol) を DMA (50 mL) に溶解し、無水炭酸カリウム (3.27 g、23.6 mmol) を加える。温度を 60 °C に上げて 4 時間攪拌する。反応液を室温まで冷却し、氷水に注いで

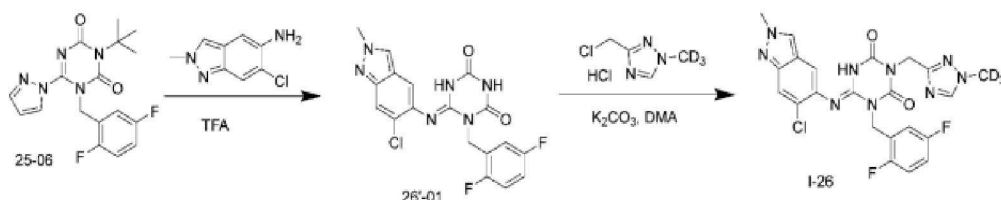
50

固体を析出させ、濾過し、水で洗浄後、乾燥させて粗品を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノールの勾配溶出）で精製し、化合物 I-25（2.25 g、収率 35%）を得る。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 11.10（s、0.5H）、9.72（s、0.5H）、8.39（d、1H）、8.31（d、1H）、7.75（d、1H）、7.67（s、1H）、7.34（m、1H）、7.26（m、1H）、7.17（m、1H）、5.28（d、2H）、4.92（d、2H）、3.80（d、3H）。LC-MS（ESI）：644.1 [M+H]⁺

【0222】

実施例 26：化合物 I-26 の合成

【化 97】



10

【0223】

中間体 26'-01 の合成

化合物 25-06（7.22 g、20.0 mmol）と 6-クロロ-2-メチル-2H-インダゾール-5-アミン（4.43 g、24.0 mmol）をトリフルオロ酢酸（100 mL）に溶解し、60℃で5時間反応させる。室温まで冷却し、反応液を氷水に注ぐと固体が析出する。濾過して水で洗浄し、さらにエタノールで1時間ピュアにし、濾過して乾燥させる。これにより化合物 26'-01（7.11 g、収率 85%）を得る。LC-MS（ESI）：419.1 [M+H]⁺。

20

【0224】

化合物 I-26 の合成

化合物 26'-01（4.19 g、10.0 mmol）と（1-メチル-d₃-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）クロロメチル塩酸塩（2.56 g、15.0 mmol）をDMA（23 mL）に溶解し、無水炭酸カリウム（4.14 g、30.0 mmol）を加え、60℃で6時間反応させる。室温まで冷却し、反応液を塩化アンモニウム水溶液に注ぐと固体が析出する。濾過して水で洗浄し、乾燥させて粗品を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノールの梯度洗脱）で精製し、化合物 I-26（2.25 g、収率 35%）を得る。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 11.11（s、0.5H）、9.71（s、0.5H）、8.38（d、1H）、8.31（d、1H）、7.75（d、1H）、7.67（s、1H）、7.34（m、1H）、7.26（m、1H）、7.17（m、1H）、5.27（d、2H）、4.92（d、2H）、4.15（d、3H）。LC-MS（ESI）：644.1 [M+H]⁺。

30

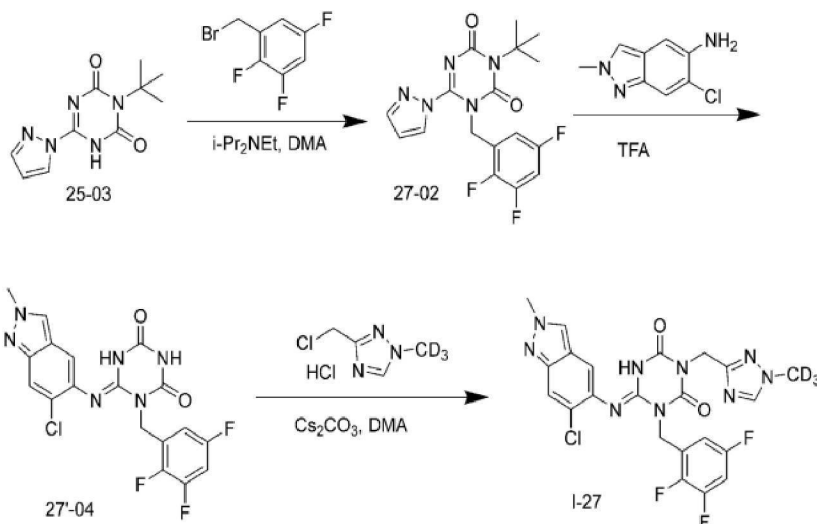
【0225】

実施例 27：化合物 I-27 の合成

40

50

【化 9 8】



10

【0226】

中間体 27-02 の合成

化合物 25-03 (7.06 g、30 mmol) とジイソプロピルエチルアミン (3.78 g、36.0 mmol) を DMF に溶解し、室温で 30 分間攪拌する。次に、2, 3, 5-ジフルオロベンジルブロミド (7.43 g、33.0 mmol) をゆっくり滴下する。滴下が完了したら、60℃に加熱して 8 時間反応させ、TLC で反応の完了を確認する。反応液を室温まで冷却し、氷水に注ぐと固体が析出する。希塩酸で pH を酸性に調整し、エチルアセテートで抽出する。合成された有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮し、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物 27-02 (10.31 g、収率 91%) を得る。LC-MS (ESI): 380.1 [M+H]⁺

20

【0227】

中間体 27'-04 の合成

化合物 27-02 (7.58 g、20.0 mmol) と 6-クロロ-2-メチル-2H-インダゾール-5-アミン (4.36 g、24.0 mmol) をトリフルオロ酢酸 (100 mL) に溶解し、60℃で 5 時間反応させる。室温まで冷却し、反応液を氷水に注ぐと固体が析出する。濾過して水で洗浄し、さらにエタノールで 1 時間ピュアにして濾過、乾燥させる。これにより化合物 27'-04 (6.78 g、収率 78%) を得る。LC-MS (ESI): 437.1 [M+H]⁺。

30

【0228】

化合物 I-27 の合成

化合物 27-04 (4.37 g、10.0 mmol) と (1-メチル-d3-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) クロロメチル塩酸塩 (2.57 g、15.0 mmol) を DMA (23 mL) に溶解し、無水炭酸カリウム (3.27 g、23.6 mmol) を加え、60℃で 4 時間反応させる。室温まで冷却し、反応液を塩化アンモニウム水溶液に注ぐと固体が析出する。濾過して水で洗浄し、乾燥させて粗品を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノールの勾配溶出) で精製し、化合物 I-27 (1.82 g、収率 34%) を得る。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 11.10 (brs、0.5H)、9.70 (brs、0.5H)、8.35 (s、1H)、8.21 (d、1H)、7.73 (m、1H)、7.48 (m、1H)、7.21 (m、1H)、7.11 (m、1H)、5.31 (d、2H)、4.92 (s、2H)、4.13 (s、3H)。LC-MS (ESI): 535.1 [M+H]⁺

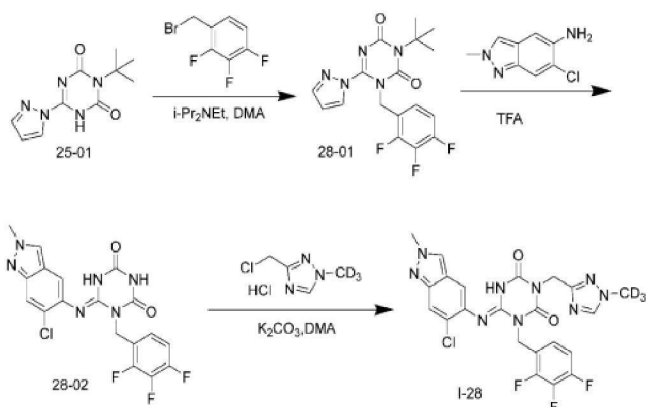
40

【0229】

実施例 28: 化合物 I-28 の合成

50

【化 9 9】



10

【0230】

中間体 28-01 の合成

化合物 25-01 (7.06 g、30 mmol) とジイソプロピルエチルアミン (3.78 g、36.0 mmol) を DMF に溶解し、室温で 30 分間攪拌する。次に、2,3,4-ジフルオロベンジルブロミド (7.43 g、33.0 mmol) をゆっくり滴下する。滴下が完了したら、60℃ に加熱して 8 時間反応させ、TLC で反応の完了を確認する。反応液を室温まで冷却し、氷水に注ぐと固体が析出する。希塩酸で pH を酸性に調整し、エチルアセテートで抽出する。合成された有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮し、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物 28-01 (9.66 g、収率 85%) を得る。LC-MS (ESI) : 380.1 [M+H]⁺。

20

【0231】

中間体 28-02 の合成

化合物 28-01 (7.58 g、20.0 mmol) と 6-クロロ-2-メチル-2H-インダゾール-5-アミン (4.36 g、24.0 mmol) をトリフルオロ酢酸 (100 mL) に溶解し、60℃ で攪拌して 5 時間反応させる。室温まで冷却し、反応液を氷水に注ぐと固体が析出する。濾過して水で洗浄し、さらにエタノールで 1 時間ピューレして濾過、乾燥させる。これにより化合物 28-02 (6.54 g、収率 75%) を得る。LC-MS (ESI) : 437.1 [M+H]⁺。

30

【0232】

化合物 I-28 の合成

化合物 28-02 (4.36 g、10.0 mmol) と (1-メチル-d3-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) クロロメチル塩酸塩 (2.57 g、15.0 mmol) を DMA (23 mL) に溶解し、無水炭酸カリウム (3.27 g、23.6 mmol) を加え、60℃ で 4 時間反応させる。室温まで冷却し、反応液を塩化アンモニウム水溶液に注ぐと固体が析出する。濾過して水で洗浄し、乾燥させて粗品を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノールの勾配溶出) で精製し、化合物 I-27 (1.87 g、収率 35%) を得る。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 11.04 (brs、0.5H)、9.64 (brs、0.5H)、8.33 (s、1H)、7.19 (s、1H)、7.63 (s、1H)、7.30 (m、2H)、7.15 (m、1H)、5.26 (d、2H)、4.88 (s、2H)、4.12 (d、3H)。LC-MS (ESI) : 535.1 [M+H]⁺。

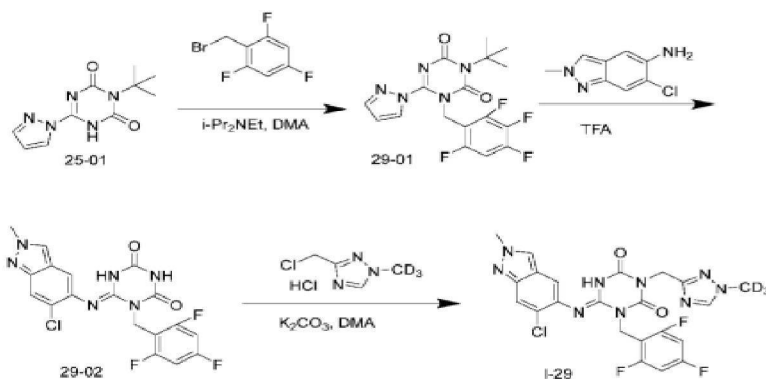
40

【0233】

実施例 29 ; 化合物 I-29 の合成

50

【化100】



10

【0234】

中間体 29-01 の合成

化合物 25-01 (7.06 g、30 mmol) とジイソプロピルエチルアミン (3.78 g、36.0 mmol) を DMA に溶解し、室温で 30 分間攪拌した後、2、4、6-トリフルオロベンジルブロミド (7.43 g、33.0 mmol) をゆっくり滴下する。加温後、60℃に昇温して 8 時間反応し、TLC で反応の完了を確認する。室温まで冷却後、反応液を氷水に注ぎ、希塩酸で酸性まで pH を調整し、酢酸エチル抽出を行った。有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後減圧濃縮し、粗品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 28-01 (9.66 g、収率 85%) を得る。LC-MS (ESI) : 380.1 [M+H]⁺。

20

【0235】

中間体 29-02 の合成

化合物 29-01 (7.58 g、20.0 mmol) と 6-クロロ-2-メチル-2H-インドール-5-アミン (4.36 g、24.0 mmol) をトリフルオロ酢酸 (100 mL) に溶解し、60℃で 5 時間攪拌反応させる。反応液を室温まで冷却し、氷水に注ぎ、固体を析出させ、濾過水洗し、さらにエタノールで 1 時間洗浄し、濾過乾燥し、化合物 29-02 を得る (6.54 g、収率 75%)。LC-MS (ESI) : 437.1 [M+H]⁺。

30

【0236】

化合物 I-29 の合成

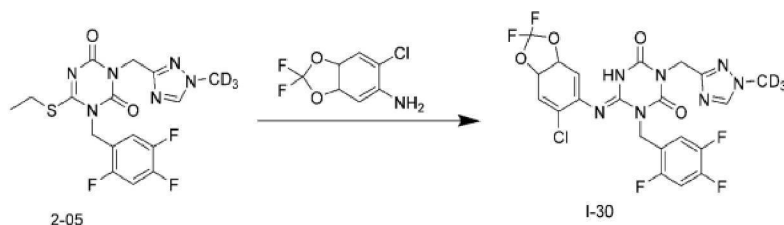
29-02 (4.36 g、10.0 mmol) 及び (1-メチル-d3-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) クロロメタン塩酸塩 (2.57 g、15.0 mmol) を DMF (23 mL) に溶解し、無水炭酸カリウム (3.27 g、23.6 mmol) を加え、60℃に昇温して 4 時間攪拌反応させる。室温まで冷却した後、反応液を塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、固体を析出し、濾過し、水洗し、乾燥後粗品を得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール勾配で溶出) で精製し、化合物 I-27 (2.03 g、収率 38%) を得る。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.04 (brs、0.5H)、9.64 (brs、0.5H)、8.33 (s、1H)、8.20 (s、1H)、7.62 (s、1H)、7.14 (m、2H)、7.03 (m、1H)、5.26 (d、2H)、4.88 (s、2H)、4.15 (d、3H)。LC-MS (ESI) : 535.1 [M+H]⁺。

40

【0237】

対比例 1 : 例化合物 I-30 の合成

【化101】



50

【0238】

2-05 (5.0 g、12.6 mmol) と 2, 2-ジフルオロ-5-アミノ-6-クロロ-1, 3-ベンゾジオキソール (2.06 g、18.9 mmol) を、酢酸 (11.32 g、189 mmol) と イソペンチルアルコール (100 mL) の混合液に溶解し、加熱して 3 時間還流反応を行う。室温まで冷却後、反応液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (500 mL) に加え、エチルアセテート (500 mL) で抽出する。有機層を結合し、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 I-30 を得た。LC-MS (ESI) : 563.1 [M+H]⁺。

【0239】

2-05 (4.15 g、10.0 mmol) と 6-クロロ-2, 2-ジフルオロ-3a, 7a-ジヒドロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-アミン (2.06 g、12.0 mmol) を、酢酸 (50 mL) と tert-ブタノール (50 mL) の混合液に溶解し、加熱して 3 時間還流反応を行う。室温まで冷却後、反応液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (500 mL) に加え、エチルアセテート (500 mL) で抽出する。有機層を結合し、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 I-30 (2.74 g、収率 49%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 11.13 (brs, 1H)、8.37 (s, 1H)、7.45-7.65 (m, 3H)、7.07 (m, 1H)、5.14 (s, 2H)、4.92 (s, 2H) ; LC-MS (ESI) : 561.1 [M+H]⁺。

【0240】

実施例 30

化合物 I-2 の酢酸共晶 (1 : 2、SHEN 210) の製造

1-2 (2.14 g、4.0 mmol) を酢酸 (10 mL) に懸濁させ、100℃で溶解し、25℃まで冷却後、3 時間攪拌して析出物を得る。濾過後、水洗し、エタノールで洗浄し、乾燥させて 2.34 g の固体を得た。¹H NMR (400 MHz、Pyridine-d₅) : δ 8.33 (s, 1H)、7.98-7.90 (m, 1H)、7.89 (s, 1H)、7.81 (s, 1H)、7.21-7.17 (m, 2H)、5.61 (s, 2H)、5.57 (s, 2H)、3.99 (s, 3H)、2.16 (s, 6H)。化合物 I-2 の回折角 2θ の酢酸共晶粉末 X 線回折 (PXRD) パターン (図 1 参照) は、以下の回折ピークを示している : 5.4 ± 0.2°、9.9 ± 0.2°、10.7 ± 0.2°、12.6 ± 0.2°、19.8 ± 0.2°、22.2 ± 0.2°、25.5 ± 0.2°、27.3 ± 0.2°、28.0 ± 0.2°。特に 5.4 ± 0.2°、19.8 ± 0.2°、22.2 ± 0.2°、25.5 ± 0.2° の回折ピークが特徴的である。

【0241】

実施例 31

化合物 I-2 のフマル酸共晶 (1 : 1、SHEN 211) の製造

1-2 (2.14 g、4.0 mmol) をエチルアセテート (20 mL) に懸濁させ、フマル酸 (0.49 g、4.2 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌する。濾過し、乾燥させて 2.34 g の固体を得る。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.35 (s, 1H)、8.30 (s, 1H)、7.71 (s, 1H)、7.48-7.64 (m, 2H)、6.60 (s, 3H)、5.23 (s, 2H)、4.92 (s, 2H)、4.14 (s, 3H)。¹H NMR (400 MHz、Pyridine-d₅) : δ 8.33 (s, 1H)、8.00-7.92 (m, 1H)、7.90 (s, 1H)、7.81 (s, 1H)、7.44 (s, 3H)、7.30-7.13 (m, 1H)、5.61 (s, 2H)、5.57 (s, 2H)、3.99 (s, 3H)。

【0242】

I-2 (2.14 g、4.0 mmol) をエチルアセテート (20 mL) に懸濁させ、フマル酸 (0.49 g、4.2 mmol) を加え、50℃に昇温させて 3 時間攪拌する。冷却し、濾過し、乾燥させて 2.34 g の固体を得る。I-2 のフマル酸共晶の粉末 X 線回折 (PXRD) パターン (図 2 参照) は、以下の 2θ 角で回折ピークを示している : 6

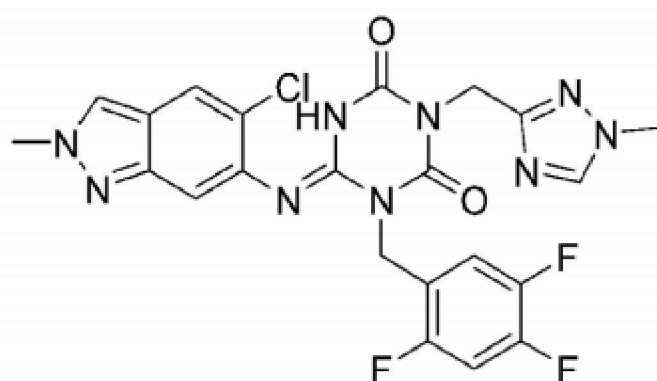
. 05 ± 0.2 °、7.85 ± 0.2 °、9.55 ± 0.2 °、10.22 ± 0.2 °、
 11.02 ± 0.2 °、11.60 ± 0.2 °、12.01 ± 0.2 °、12.39 ± 0.
 2 °、13.43 ± 0.2 °、13.88 ± 0.2 °、14.79 ± 0.2 °、15.
 21 ± 0.2 °、16.41 ± 0.2 °、17.19 ± 0.2 °、18.13 ± 0.2 °
 、18.71 ± 0.2 °、19.16 ± 0.2 °、19.59 ± 0.2 °、19.91 ±
 0.2 °、20.43 ± 0.2 °、20.97 ± 0.2 °、21.53 ± 0.2 °、22
 .04 ± 0.2 °、22.70 ± 0.2 °、23.16 ± 0.2 °、23.60 ± 0.2
 °、23.85 ± 0.2 °、24.76 ± 0.2 °、25.47 ± 0.2 °、27.13
 ± 0.2 °、27.77 ± 0.2 °、28.28 ± 0.2 °、28.95 ± 0.2 °、2
 9.76 ± 0.2 °、31.17 ± 0.2 °、32.11 ± 0.2 °、32.64 ± 0.
 2 °、33.34 ± 0.2 °、34.03 ± 0.2 °、35.00 ± 0.2 °。

10

【0243】

参考実施例：S-217622 フマル酸共晶（1：1，CVL201）の製造

【化102】



20

S-217622

【0244】

S-217622（2.14 g、4.0 mmol）をエチルアセテート（20 mL）に溶解し、フマル酸（0.49 g、4.2 mmol）を加え、室温で1時間攪拌する。濾過し、乾燥させて、2.34 gの固体を得る。¹H NMR（400 MHz、Pyridine-d₅）：δ 3.64（s、3H）、3.98（s、3H）、5.57（s、2H）、5.61（s、2H）、7.16-7.25（m、2H）、7.44（s、2H）、7.80（s、1H）、7.88（s、1H）、7.89-7.97（m、1H）、8.31（s、1H）；純度99.0%（HPLC）。

30

【0245】

S-217622（2.14 g、4.0 mmol）をエチルアセテート（20 mL）に溶解し、フマル酸（0.49 g、4.2 mmol）を加え、50℃に昇温して3時間攪拌する。冷却後、濾過し、乾燥させて2.34 gの固体を得る。

40

【0246】

実施例32：S-217622の酢酸共晶（1：2，CVL202）の製造

S-217622（2.14 g、4.0 mmol）を酢酸（10 mL）に懸濁し、100℃に加熱して溶解させる。室温（25℃）まで冷却し、3時間攪拌して析出物を得る。ろ過し、水で洗浄し、エタノールで洗浄して乾燥させ、2.32 gの白色固体を得る。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）87.98（s、1H）、7.89（brs、1H）、7.80（s、2H）、7.41（dd、1H）、7.07（s、1H）、6.92（dd、1H）、5.34（s、2H）、5.13（s、2H）、4.21（s、3H）、3.88（s、3H）、2.09（s、6H）。

【0247】

実施例33

化合物I-2の三元共晶（1：1：1，SHEN212）の製造

50

I-2 (2.14 g、4.0 mmol) とナイアシンアミド (0.51 g、4.18 mmol) (エチルアセテートに溶解) を混合し、フマル酸 (0.49 g、4.2 mmol) を加え、室温で1時間攪拌する。濾過し、2.84 gの白色固体を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 13.12 (brs、2H)、9.03 (s、1H)、8.70 (d、J=4.0 Hz、1H)、8.36 (s、1H)、8.10-8.25 (m、2H)、7.52-7.90 (m、4H)、7.50 (dd、J=4.0、8.0 Hz、1H)、6.63 (s、3H)、5.22 (s、2H)、4.92 (s、2H)、4.15 (s、3H)。¹H NMR (400 MHz、ピリジン-d₅) : δ 9.71 (d、1H)、9.14 (brs、1H)、8.83 (dd、1H)、8.64 (brs、1H)、8.59-8.53 (m、1H)、8.32 (s、1H)、7.99-7.90 (m、1H)、7.89 (s、1H)、7.81 (s、1H)、7.44 (s、2H)、7.36 (ddd、1H)、7.21-7.14 (m、1H)、5.61 (s、2H)、5.57 (s、2H)、3.98 (s、3H)。

10

【0248】

また、I-2 (2.14 g、4.0 mmol) とナイアシンアミド (0.51 g、4.18 mmol) (エチルアセテートに溶解) を混合し、フマル酸 (0.49 g、4.2 mmol) を加え、50℃で3時間攪拌する。冷却後、濾過し、2.84 gの白色固体を得た。

【0249】

I-2の三元共晶粉末X線回折(XPRD)パターン(下図3に示す)には、2θ角において10.406°、11.188°、11.772°、12.202°、12.556°、13.589°、14.075°、14.973°、15.692°、17.37°、18.212°、18.464°、18.874°、19.34°、19.752°、20.104°、20.28°、20.59°、21.154°、21.743°、22.246°、22.536°、22.868°、23.342°、23.767°、24.003°、24.92°、25.641°、25.99°、27.589°、28.038°、28.859°、29.677°、29.911°、31.356°、32.779°、33.502°、35.14°、36.251°、および39.648°(±0.2°)に回折ピークがある。

20

【0250】

I-2の三元共晶粉末X線回折パターン(XPRD)(下図3に示す)には、回折角(2θ)において10.4±0.2°、11.2±0.2°、11.8±0.2°、12.2±0.2°、12.6±0.2°、13.6±0.2°、14.1±0.2°、15.0±0.2°、15.7±0.2°、17.4±0.2°、18.2±0.2°、18.5±0.2°、18.9±0.2°、19.3±0.2°、19.8±0.2°、20.1±0.2°、20.3±0.2°、20.6±0.2°、21.2±0.2°、21.7±0.2°、22.2±0.2°、22.5±0.2°、22.9±0.2°、23.3±0.2°、23.8±0.2°、24.0±0.2°、24.9±0.2°、25.6±0.2°、26.0±0.2°、27.6±0.2°、28.0±0.2°、28.9±0.2°、29.7±0.2°、29.9±0.2°、31.4±0.2°、32.8±0.2°、33.5±0.2°、35.1±0.2°、36.3±0.2°、および39.6±0.2°に回折ピークがある。

30

40

【0251】

【0252】

以下の効果実験例により、本発明の化合物の有益な効果が証明された。

【0253】

効果実施例1：本発明の一部化合物の3CLプロテアーゼ抑制試験

文献で報告されている蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)法(Jin et al 2020 Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. Nature, 582:289-293)を用いて、化合物の酵素抑制活性を測定した。市販の蛍光標識ペプチドMCA-AVLQSGFR-Lys(Dnp)-Lys-NH₂(GLBiochem, Shanghai)を基質として使用し、酵素動力学法により3CL酵素の触媒活性と初期速度を測定した。酵素抑制活性

50

の測定には、孵育系に2019-nCoVの3CLプロテアーゼ（0.2 μM）、蛍光標識ペプチド（20 μM）、および系列濃度の待測化合物（0-20 μM）を含めた。酵素標識計を使用して、孵育2-3分後の系の蛍光強度を測定し、励起波長と検出波長はそれぞれ320 nmおよび405 nmである。抑制剤添加後の酵素触媒基質加水分解の初期速度変化率に基づき、異なる濃度での待測物の酵素抑制率を計算した。すべての実験は3回繰り返し、Prism5ソフトウェアを用いて待測物の酵素に対するIC50値を計算した。実施例1-29に記載の一部化合物の新型コロナウイルス3CLプロテアーゼに対する抑制活性が測定され、その具体的な結果は表1に示されている。

【0254】

【表1】

表 1

化合物番号	IC50 (nM)
S-217622	18.9
I-2	14.9
I-3	15.9
I-4	14.3
I-5	19.2
I-24	20.1
I-25	34
I-26	29
I-27	30
I-28	18
I-29	407
I-30	>1000

【0255】

酵素抑制活性実験では、S-217622を陽性対照薬物として使用した。結果から、S-217622の特定構造に対する重水素置換体である本発明の一部化合物の、SARS-CoV-2の3CLプロテアーゼに対する抑制活性が、S-217622と同等であることが示された。一部の重水素置換化合物は、S-217622よりも顕著に強い抑制活性を示した。

【0256】

効果実施例2：受試化合物の体外抗コロナウイルスMpro活性評価（SARS-CoV-2野生株WT、E166V変異型、オミクロン株P132H変異型Mproプロテアーゼ）

体外酵素学的試験を用いて、受試化合物の新型コロナウイルスMproプロテアーゼ（SARS-CoV-2野生型WT、E166V変異型、オミクロン株P132H変異型）の抑制活性を評価した。エンシトレルビル（Ensitrelevir）（CVL201、バッチ番号Y62200-01）をMproプロテアーゼテストの陽性対照化合物として使用した。化合物は10濃度で、3倍段階希釈を行い、三重孔でテストした。受試化合物の初期テスト濃度は5 μMである。化合物は10濃度点で希釈し、3倍段階希釈、三重孔で実験板に追加した。各コロナウイルスMproプロテアーゼ（野生株、オミクロン株P132H変異型、SARS-CoV-2 E166V変異型）を含む化合物を添加した実験板に、室温で30分間予備孵育後、反応基質を30℃で60分間反応させた。陰性対照孔には酵素と基質は含まれているが、化合物は含まれてない（抑制なし対照）。陽性対照孔には基質、酵素、高濃度の陽性対照化合物が含まれており、100%抑制作用対照である。多機能酵素標識計で蛍光値を読み取り、GraphPad Prismソフトウェアを用いて、化合物のMproプロテアーゼに対する抑制活性半数抑制濃度（IC50）を計算した。結果を表2に示す。

【0257】

【表 2】

表 2

化合物番号	Mpro 酵素法による化合物の測定 IC ₅₀ (nM)		
	SARS-CoV-2 野生株	SARS-CoV-2 野生株 E166V 変異株	SARS-CoV-2 オミクロン株 P132H 変異株
SHEN211	25	1354	51
CVL201	27	1467	55
PF-07321332	18	36730	30

10

【0258】

結果は、SHEN211が広範なコロナウイルスMproプロテアーゼ抑制活性を持ち、CVL201と類似していることを示している。さらに、ナメラトビル（PF-07321332）の3CLプロテアーゼ耐性変異E166Vに対しても酵素抑制活性を示し、ファイザーのナメラトビルよりも27倍以上優れている。これにより、SHEN211はナメラトビル耐性に対する有効な治療の可能性を持つことが示唆されている。

【0259】

効果実施例3：受試化合物の他のヒトコロナウイルスMpro活性評価（6株のウイルスMpro、1回の実験）

体外酵素学的試験を用いて、受試化合物がコロナウイルスMproプロテアーゼに対する抑制活性を測定した。テストしたMproプロテアーゼは表3を参照。エンシトレルビル（Ensitrelevir）およびPF-07321332は、Mproプロテアーゼ試験の陽性対照化合物として使用された。化合物は10種類の濃度でテストされ、3倍系列で希釈し、3回繰り返して測定した。試験化合物の初期濃度は30μMである。化合物は10個の濃度点で希釈され、3倍系列で希釈し、3回繰り返して実験プレートに追加した。コロナウイルスMproプロテアーゼ（表3）を含む実験プレートに化合物を追加し、室温で30分間ブレインキュベートした後、30℃で60分間反応基質を追加した。陰性対照孔には酵素と基質が含まれており、化合物は含まれていない。陽性対照孔には基質、酵素、および高濃度の陽性対照化合物が含まれており、100%抑制の対照として使用された。マルチファンクションプレートリーダーで蛍光読み取りを行い、GraphPad Prismソフトウェアを用いて、化合物のコロナウイルスMproプロテアーゼに対する半数抑制濃度（IC₅₀）を計算した。結果を表3に示す。

20

30

【0260】

【表 3】

表 3

化合物番号	Mpro 酵素法による化合物の測定 IC ₅₀ (nM)					
	SARS	MERS	229E	OC43	HKU1	NL63
SHEN211	0.045	4.671	6.010	0.133	0.038	25.98
CVL201	0.043	4.959	5.627	0.134	0.044	27.79
GC-376	0.040	0.274	0.100	0.042	0.022	0.107

40

【0261】

結果は、SHEN211が広範な抗コロナウイルス活性を持ち、新型コロナウイルスだけでなく、他のヒトコロナウイルスにも抑制活性を示し、CVL201（S-217622フマル酸共晶）と類似していることを示唆している。

【0262】

効果実施例4：試験化合物の抗SARS-CoV-2活性を評価した（1回の複製モデル、2つの条件（生理濃度のHSA+AAGの有無）、1回の実験）

50

SARS-CoV-2複製子モデルを用いて、試験化合物の抗SARS-CoV-2体外活性を評価した。レムデシビル (Remdesivir) およびEIDD-1931が対照化合物として使用された。化合物の活性は、HSAおよびAAGの生理濃度の有無に応じて評価された。化合物は8つの濃度でテストされ、3倍系列で希釈し、3回繰り返して測定した。試験化合物の初期テスト濃度は1 μ Mである。SARS-CoV-2複製子RNAをHu h 7細胞に導入後、一定の密度で化合物を含むマイクロプレートに接種した。HPE対照 (SARS-CoV-2複製子の導入された細胞、化合物処理なし) を設定した。細胞は5% CO₂、37℃の培養器でさらに1日間培養した。各ウェル内のGFP発現細胞数を検出した。細胞毒性実験は抗ウイルス実験と同様の条件で行い、細胞活性検出キットCell Titer Glo (Promega) を使用して細胞活性を測定した。化合物の抗ウイルス活性と細胞毒性は、異なる濃度下での化合物が偽ウイルス報告遺伝子発現量の変化に与える影響と細胞生存率に基づいて計算された。GraphPad Prismを用いて、サンプルの中和活性と細胞活性の非線形フィッティング分析を行い、化合物のEC50およびCC50値を、HSAおよびAAGの生理濃度の有無に応じて計算した。結果を表4に示す。

10

【0263】

【表4】

表4

化合物 番号	HAS+AAG なし		HSA (45mg/mL) +AAG (0.7mg/mL)		EC50 シフト
	EC50 (μ M)	CC50 (μ M)	EC50 (μ M)	CC50 (μ M)	
SHEN211	0.054	>1	0.874	>1	16.33
レムデシビル	0.0076	>1	0.123	>1	16.29
EIDD-1931	1.578	>10	1.437	>10	0.91
CVL201	0.051	>1	0.877	>1	17.13

20

【0264】

結果として、生物濃度HAS+AAGが存在する場合、SHEN211とCVL201の抗ウイルス活性はそれぞれ16倍、17倍低下し、両者は類似している。

30

【0265】

効果実施例5；試験化合物の細胞毒性評価（9株細胞系、1回の実験）

9つの異なるヒト由来の細胞系（表2）を使用して、試験化合物の細胞毒性を評価した。ソラフェニブまたはタキソールを細胞毒性の対照化合物として使用した。細胞と化合物を96ウェルプレートに加えた。細胞は10% FBSを含む培地、5% CO₂、37℃の条件で3日間培養し、その後Cell Titer Glo 試薬を使用して細胞の活性を検出した。原データは化合物の細胞毒性計算に使用した。GraphPad Prismソフトウェアを使用して化合物の濃度反応曲線を分析し、CC50値を計算した。化合物は8つの濃度点でテストされ、3倍系列で希釈し、3回繰り返して測定した。試験化合物の初期テスト濃度は100 μ Mで、結果を表5に示す。

40

【0266】

50

【表 5】

表 5

化合物 番号	CC50 (uM)								
	Colo-205	HepG2	HEK293	MRC-5	A375	Molt-4	HEp2	H1 HeLa	CCRF-CEM
CVL201	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
SHEN211	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
シラフェニブ	8.725	5.324	5.578	13.82	ND	ND	ND	ND	ND
バクリタキセル	ND	ND	ND	ND	0.0089	0.0027	0.030	0.020	0.0034

10

【0267】

結果として、SHEN211は9種類のヒト由来細胞に対して細胞毒性の問題がないことが示された。

【0268】

効果実施例6；試験化合物のミトコンドリア毒性評価（HepG2 グルコース／ガラクトース実験、1回の実験）

試験サンプル品の体外ミトコンドリア毒性はHepG2 グルコース／ガラクトース実験で測定した。試験化合物はSHEN211であり、ロテノン（Rotenone）が対照化合物として使用された。化合物は9つの濃度でテストし、3倍の梯度で希釈し、3回繰り返して測定した。試験化合物の初期テスト濃度は500 μMである。グルコースで培養したHepG2細胞およびガラクトースで培養したHepG2細胞を、所定の密度でマイクロプレートに播種し、37℃、5%CO₂の培養器で一晩培養した。翌日、希釈した化合物を添加した。細胞対照および試験化合物テストグループを設定した。細胞は37℃、5%CO₂の培養器で24時間培養した。細胞の活性は、CellTiter Glo 試薬を使用して測定し、原データを化合物のミトコンドリア毒性評価に用いました。GraphPad Prismソフトウェアを使用して化合物の濃度反応曲線を分析し、CC50値を計算した。結果を表6に示す。

20

30

【0269】

【表 6】

表 6

化合物 番号	G グルコース培養 の HepG2	G ガラクトース培養 の HepG2	R 比值 (CC50 Glu/ CC50 Gal)
	Ab CC50 (μM)	Ab CC50 (μM)	
SHEN211	202.33	206.28	0.98*
ロテノン	2.33	0.03	91.7

40

【0270】

結果として、SHEN211は、人間のHepG2細胞に対するミトコンドリア毒性がCC50>200 μMであり、SARS-CoV-2株に対するEC50（0.084-0.210 μM）と比較して、476倍以上の差がある。これは、人間のミトコンドリアに対する毒性問題がないことを示唆している。

【0271】

効果実施例7；本発明の一部化合物の肝ミクロソーム代謝に関する研究

昆明マウスの肝ミクロソーム（IPHASE／▲ファイ▼智泰康）は、超遠心法を用いて

50

調製する。新鮮なマウスの肝臓を秤量し、体積の3倍量のT r i s－H C l緩衝液で粉碎機を使用して破碎し、その後、ホモジナイザーでホモジナイズする。これらの操作はすべて4℃以下の氷浴中で行う。ホモジナイズ液を7000g、4℃で20分間遠心し、上清を取り除いた後、10000g、4℃で30分間遠心する。上清は廃棄し、沈殿物がマウス肝ミクロソームである。この沈殿物を0.25mol/Lのスクロース溶液で懸濁し、液体窒素中で保存する。Lowry法により、マウス肝ミクロソームのタンパク質含量が7.8mg/mLであると測定された。

【0272】

マウス肝ミクロソーム体外インキュベーション系の構成要素は、最終体積が5mLで、以下を含む：マウス肝ミクロソーム 2.0mg/mL、グルコース－6－リン酸 0.01mmol/mL、G6-PDH 1U/mL、塩化マグネシウム 4.0μmol/mL、NADP 0.5μmol/mL、NADH 1.0μmol/mL。これらを混合し、37℃の水浴中で振盪する。各サンプルを2つ用意し、試験物質をマウス肝ミクロソーム酵素インキュベーション液に追加して、試験物質の濃度を50mg/Lに調整する。十分に振盪した後、37℃でインキュベーションし、加熱失活させた肝ホモジネートを空白対照として使用する。0.5時間ごとに、インキュベーション溶液表面に酸素を1分間通し、0分、5分、15分、30分、60分に0.5mLのサンプルを取り、3倍体積のアセトニトリルを加えて代謝反応を停止する。その後、測定を行い、代謝クリアランス率と半減期を計算する。結果を表7に示す。

【0273】

【表7】

表7

化合物 番号	動物 種	k	T _{1/2} (分)	Cl _{int} (mL/分/mg)	Cl _{app} (mL/分/mg)	Cl _h (mL/分/mg)	E _h (%)
S-217622	ラット	-0.0002	∞	0.0000	0.0	0.0	0.0
I-2	ラット	-0.0012	∞	0.0000	0.0	0.0	0.0
I-3	ラット	-0.0002	∞	0.0000	0.0	0.0	0.0
I-5	ラット	-0.0005	∞	0.0000	0.0	0.0	0.0
テストステロン	ラット	1.2226	0.6	6.1128	11003.1	54.7	99.5

【0274】

マウス肝ミクロソーム代謝試験の結果から、本発明の異なる位置に重水素が置換されたトリアジン誘導体は、マウス肝ミクロソーム中で基本的に代謝されず、S－217622と比較して有意な差は見られなかった。

【0275】

実施例8；本発明の一部化合物の肝細胞代謝研究

1．溶液の調製

試験対象化合物を10mM濃度のDMSOストック溶液に調製し、次にアセトニトリルでストック溶液を200μM溶液に希釈する。

【0276】

2．肝細胞のインキュベーション

総容量200μLのインキュベーション混合物を調製し、最終的な成分濃度は以下の通りである：ウィリアムズE培養基、肝細胞（1百万/mL）および試験化合物または陽性対照（0.5μM）。37℃±5%CO₂インキュベーターで他の成分を10分間プレインキュベートした後、化合物を加える。ピペットで均一な懸濁液を得るために混合し、すぐに20μMの0分インキュベーションサンプルを「クエンチング」プレートの孔に移し、ピペットで混合する。15、30、60、120および240分の時点で、ピペットで

培養物を混合し、それぞれの時間点で20 μ Mの培養物サンプルを単独の「クエンチング」プレートの孔に連続的に移し、ピペットで混合する。「クエンチング」プレートには200 μ LのIS含有アセトニトリルを追加し、結果を表8に示す。

【0277】

【表8】

表8

S 動物種	L 肝臓重量 (g/kg BW)	肝臓血流量 (mL/分 kg)	S 比例因子 (百万細胞/g 肝臓 wt.)
ラット	40	55	117
H 人	26	21	139

10

【0278】

3. サンプル分析

96孔プレートを4000rpmで10分間遠心分離する。50 μ Lの上清液と50 μ Lの脱イオン水を混合し、LC-MS/MSシステムに注入して分析する。データ処理後、 Cl_{int} 、 Cl_{app} 、 Cl_h 、および E_h 等のパラメータを計算し、結果を表9に示す。

【0279】

【表9】

表9^a

化合物番号	物种	k	T (min)	Cl_{int}		Cl_{app}		Cl_h	$E_h(\%)$
				(mL/min/million cell)		(mL/min)			
S-217622 ^a	大鼠 ^a	0.0008 ^a	888.1 ^a	0.0008 ^a		3.7 ^a		3.4 ^a	6.2 ^a
	人 ^a	0.0001 ^a	5909.4 ^a	0.0001 ^a		0.4 ^a		0.4 ^a	2.0 ^a
I-2 ^a	大鼠 ^a	0.0001 ^a	5337.3 ^a	0.0001 ^a		0.6 ^a		0.6 ^a	1.1 ^a
	人 ^a	0.0006 ^a	9 ^a	0.0000 ^a		0.0 ^a		0.0 ^a	0.0 ^a
I-3 ^a	大鼠 ^a	0.0014 ^a	496.7 ^a	0.0014 ^a		6.5 ^a		5.8 ^a	10.6 ^a
	人 ^a	0.0001 ^a	12226.5 ^a	0.0001 ^a		0.2 ^a		0.2 ^a	1.0 ^a
I-5 ^a	大鼠 ^a	0.0008 ^a	833.5 ^a	0.0008 ^a		3.9 ^a		3.6 ^a	6.6 ^a
	人 ^a	0.0004 ^a	1794.4 ^a	0.0004 ^a		1.4 ^a		1.3 ^a	6.2 ^a

20

30

表の文字の翻訳：化合物番号 物種類

【0280】

肝細胞代謝試験の結果から、S-217622と比較して、本発明の異なる位置に重水素置換されたトリアジン誘導体は、肝細胞代謝クリアランス率が顕著に低下しており、重水素置換後には、S-217622の代謝半減期が延長される効果の実現されている。SARS-CoV-2に対する有効性を維持しつつ、半減期が顕著に延長され、必要な用量が減少し、副作用が軽減され、治療ウィンドウが拡大されるため、本発明はコロナウイルス感染関連疾患の治療薬の製造に非常に良い展望を持っている。

40

【0281】

効果実施例9；本発明の一部化合物の体内薬物動態研究

1. 試料の調製

IV：5% DMSO + 95% PG

PO：5% DMSO + 95% MC (0.5%)

G10：CVL201とニコチンアミドとの質量比が5.3：1である。例えば、6.09mg (5 * 1.218) のCVL201を秤量し、1.149mg (6.09mg /

50

5. 3) のニコチンアミドを秤量し、5 mL の溶媒で懸濁液を調製する。

【0282】

2. 実験動物

種：健康なオスSD (Sprague Dawley) ラット (SPF級)、体重180～220 g。

供給元：上海市計画生育科学研究所実験動物経営部、動物は実験機関動物備蓄庫 (99M-017) から転送された。

数量：オス30匹

動物選定：無作為分配は行わない。

【0283】

3. 投与方法と採血時間点

投与前に体重を測定し、体重に基づいて投与量を計算する。静脈注射または経口投与 (灌胃) で投与する。

経口投与 (5 mg / kg) : 投与後0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、24時間に、ラットの頸静脈から0.2 mLの血液を採取し、血漿を分離してLC-MS / MSで化合物の濃度を測定する。

静脈注射 (0.5 mg / kg) : 投与後0.033時間、0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、8時間、24時間に、ラットの頸静脈から0.2 mLの血液を採取し、EDTA-K2で抗凝固し、採取後は氷上に置く。

【0284】

5. 血漿サンプルの処理

血液サンプルは採取後すぐに氷上に置き、1時間以内に血漿を分離するために遠心分離する (遠心条件: 6800 g、6分間、2-8℃)。分析前には血漿サンプルを-80℃の冷凍庫で保管する。

【0285】

6. サンプル分析

1) LC-MS / MSでのサンプル調製:

S-217622およびI-5: 40 μLの血漿サンプルに、400 μLの10 ng / mL IS (ISはベラパミル) を含むメタノールを加えて、タンパク質を沈殿させる。混合物を1分間攪拌し、18000 gで7分間遠心する。400 μLの上清液を96孔プレートに移し、1 μLの上清液でLC-MS / MS分析を行う。

I-2: 20 μLの血漿サンプルに、400 μLの10 ng / mL IS (ISはベラパミル) を含むメタノールを加えて、タンパク質を沈殿させる。混合物を1分間攪拌し、18000 gで7分間遠心する。300 μLの上清液を96孔プレートに移し、8 μLの上清液でLC-MS / MS分析を行う。

【0286】

2) LC-MS / MS分析方法:

流動相A: 0.1%ギ酸水溶液;

流動相B: 0.1%ギ酸アセトニトリル溶液;

カラム: ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μm 2.1 * 50 mm

流速: 0.60 mL / 分

カラム温度: 40℃

勾配溶出の順序を表10に示す:

【0287】

10

20

30

40

50

【表 10】

表 10

S-217622		I-2		I-24	
T 時間 (分)	M 流動相 B (%)	T 時間 (分)	M 流動相 B (%)	T 時間 (分)	M 流動相 B (%)
I 初期値	10	0.01	10	初期値	10
0.60	90	0.60	90	0.60	90
1.20	90	1.10	90	1.20	90
1.21	10	1.11	10	1.21	10
1.50	10	1.40	停止	1.50	10

10

【0288】

S-217622 のピーク時間：0.69 分；MS：Q1/Q3 質量：532.107 / 394.00 Da

20

内標のピーク時間：0.63 分；MS：Q1/Q3 質量：455.30 / 165.20 Da

I-2 のピーク時間：0.86 分；MS：Q1/Q3 質量：535.10 / 286.00 Da

内標のピーク時間：0.82 分；MS：Q1/Q3 質量：455.30 / 165.20 Da

I-24 のピーク時間：0.69 分；MS：Q1/Q3 質量：538.10 / 285.90 Da

内標のピーク時間：0.63 分；MS：Q1/Q3 質量：455.30 / 165.20 Da

30

【0289】

3) 結果分析

異なる時間点での血中薬物濃度データを用いて、Phoenix WinNonlin 7.0 ソフトウェアで非房室モデルを用いて薬物動態パラメータを計算し、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 、 T_{max} 、および $T_{1/2}$ 等のパラメータおよびその平均値と標準偏差を提供する。結果を以下の表 11 に示す。

【0290】

40

50

【表 1 1】

表11

化合物	投薬 経路	投薬量 (mg/kg)	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _(0-∞) (h*ng/mL)
S-217622	IV	0.5	2.70	0.03	2307.23	4516.78
S-217622	PO	5.0	2.80	3.33	4156.41	45240.04
CVL201 (S-217622 の フマル酸共晶)	PO	5.0	2.89	4.67	4516.47	53851.04
CVL201+ニコチンアミド	PO	5.0	2.64	3.00	4851.48	49816.19
I-2	IV	0.5	3.36	0.03	2882.80	7943.98
I-2	PO	5.0	3.04	2.33	6019.80	65325.11
SHEN211 (I-2 のフマル共晶)	PO	5.0	3.22	2.00	4710.93	45466.17
SHEN212 (三元共晶) (I-2 の三元共晶)	PO	5.0	3.19	3.67	5969.50	62126.14
I-19(プロドラッグ)	PO	5.0	2.91	3.33	6182.77	70850.41
I-24	PO	5.0	3.51	4.00	5211.96	58251.56

10

20

【0291】

実験結果は、S-217622と比較して、重水素置換化合物I-2の注射投与後のC_{max}が125%増加し、AUCが198%増加し、T_{1/2}（半減期）が124%延長されたことを示している。また、経口投与後のC_{max}は145%増加し、AUCは144%増加した。プロドラッグの改良後、C_{max}は149%増加し、AUCは156%増加した。S-217622フマル酸共晶と比較して、I-2三元共晶の経口投与後のC_{max}は132%増加し、AUCは115%増加した。また、S-217622フマル酸共晶とニコチンアミドの併用群と比較して、I-2三元共晶の経口投与後のC_{max}は123%増加し、AUCは124%増加し、T_{1/2}（半減期）は121%延長された。これにより、S-217622の重水素置換体I-2は、SARS-CoV-2に対する有効性を保持しつつ、血中薬物濃度の顕著な向上と代謝半減期の延長が実現されており、用量の低下、副作用の軽減、治療ウィンドウの拡大に貢献するため、本発明はコロナウイルス感染関連疾患の治療薬として非常に良い展望を持っている。

30

【0292】

上記の実施例は、明確に説明するための例示に過ぎず、実施方法の限定を意味するものではない。該分野の技術者であれば、上記の説明に基づいてその他の異なる形式の変更や変動を行うことができる。ここで全ての実施方法を挙げる必要もなく、挙げることもできない。従って、明らかに容易に考えられる変更や変動も本発明の保護範囲に含まれる。

40

【0293】

本発明の具体的な実施例を説明したが、技術者は、これが単なる例示であり、本発明の原理や本質を逸脱しない範囲で、多くの変更や修正が可能であることを理解するべきである。従って、本発明の保護範囲は、添付された請求項によって定義される。

50

【図面】

【図 1】

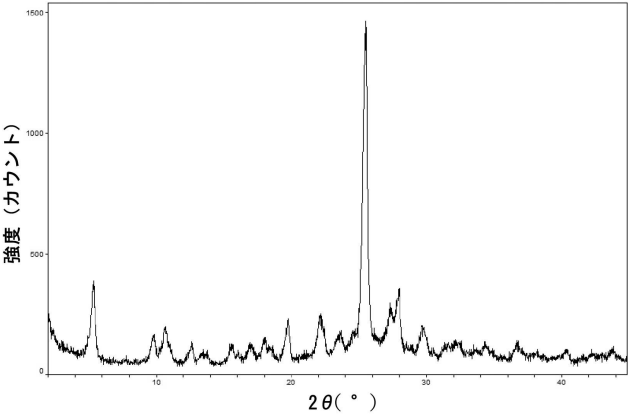


図1

【図 2】

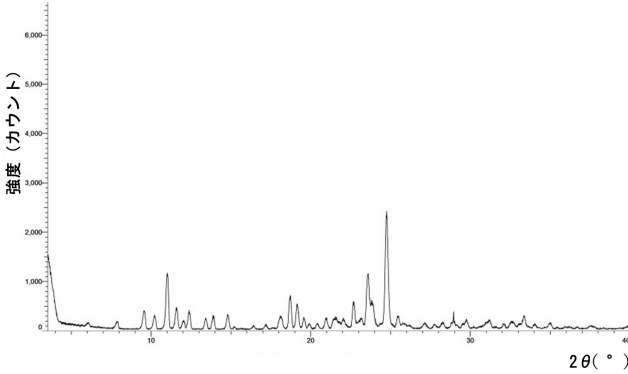
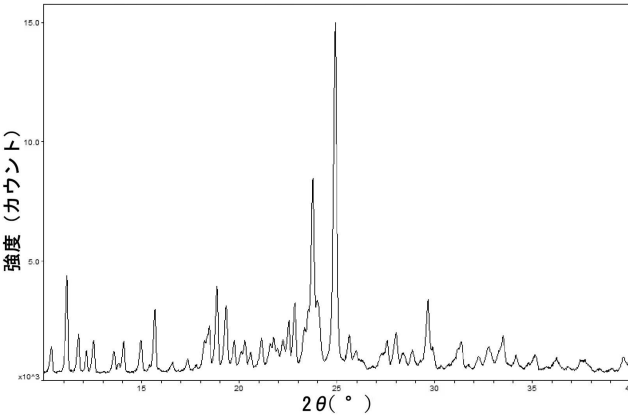


図2

【図 3】



10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2023/080920
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D403/14(2006.01)i; A61K31/53(2006.01)i; A61P31/12(2006.01)i; A61P31/14(2006.01)i; A61P31/16(2006.01)i; A61P31/18(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: C07D; A61K; A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT, ENTXT, CNKI, ISI Web of Knowledge, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN); 甬康 (上海) 健康科技有限责任公司, 浙江甬康制药有限公司, 沈孝坤, 黄金文, 三嗪, 抗病毒, 氘代, triazine, deuterium, antivir+, CoV-2, COVID-19, structural formula search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 114507221 A (BEIJING KEXIANG ZHONGSHENG PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 17 May 2022 (2022-05-17) claim 9, and description, paragraphs [0019]-[0021], and embodiments 1-13 and 19-24	1-6, 12-14, 17-20
PX	CN 114539228 A (YAKANG ZHONGTUO (JIANGSU) PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 27 May 2022 (2022-05-27) description, paragraphs [0023]-[0029], and embodiments 1-11	1-5, 17-20
PX	CN 115490681 A (ASCLETIS BIOTECHNOLOGY (HANGZHOU) CO., LTD.) 20 December 2022 (2022-12-20) description, paragraphs [0101], [0122], [0159]-[0162], and [0175]-[0176]	1-5, 17-20
PA	UNOH, Yuto et al. "Discovery of S-217622, a Noncovalent Oral SARS-CoV-2 3CL Protease Inhibitor Clinical Candidate for Treating COVID-19" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 65, 30 March 2022 (2022-03-30), 6499-6512 page 6501, figure 3, page 6505, scheme 3, and page 6506, right-hand column, paragraph 3 to page 6509, right-hand column, paragraph 4	1-20
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 07 June 2023		Date of mailing of the international search report 16 June 2023
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/CN2023/080920

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 103153968 A (SHIONOGI & CO., LTD.) 12 June 2013 (2013-06-12) claims 1-70, and description, paragraphs [1097]-[1252] and [1259]-[1263]	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/080920

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	114507221	A	17 May 2022	None			
CN	114539228	A	27 May 2022	None			
CN	115490681	A	20 December 2022	None			
CN	103153968	A	12 June 2013	TW	201210600	A	16 March 2012
				TWI	505829	B	01 November 2015
				CA	2807947	A1	16 February 2012
				CA	2807947	C	19 June 2018
				JPWO	2012020749	A1	28 October 2013
				JP	5594706	B2	24 September 2014
				WO	2012020749	A1	16 February 2012
				MX	2013001542	A	18 March 2013
				MX	346367	B	16 March 2017
				JP	2014198738	A	23 October 2014
				JP	5765753	B2	19 August 2015
				PL	2604595	T3	30 September 2016
				DK	2604595	T3	23 May 2016
				TW	201542210	A	16 November 2015
				KR	20130138734	A	19 December 2013
				KR	101867110	B1	12 June 2018
				ZA	201300920	B	30 April 2014
				ES	2572481	T3	31 May 2016
				EP	2604595	A1	19 June 2013
				EP	2604595	A4	23 April 2014
				EP	2604595	B1	16 March 2016
				RU	2013110068	A	20 September 2014
				RU	2565073	C2	20 October 2015
				BR	112013002984	A2	07 June 2016
				AU	2011290261	A1	07 March 2013
				AU	2011290261	B2	06 November 2014
				US	2013172317	A1	04 July 2013
				US	9718790	B2	01 August 2017

10

20

30

40

50

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2023/080920
A. 主题的分类 C07D403/14(2006.01)i; A61K31/53(2006.01)i; A61P31/12(2006.01)i; A61P31/14(2006.01)i; A61P31/16(2006.01)i; A61P31/18(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) IPC; C07D; A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNXT, ENTXT, CNKI, ISI Web of Knowledge, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN); 甫康(上海)健康科技有限责任公司, 浙江甫康制药有限公司, 沈孝坤, 黄金文, 三嗪, 抗病毒, 氘代, triazine, deuterium, antivir+, CoV-2, COVID-19, 结构式检索		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 114507221 A (北京科翔中医医药科技有限公司) 2022年5月17日 (2022 - 05 - 17) 权利要求9, 说明书第[0019]-[0021]段, 实施例1-13、19-24	1-6、12-14、17-20
PX	CN 114539228 A (药康众拓(江苏)医药科技有限公司) 2022年5月27日 (2022 - 05 - 27) 说明书第[0023]-[0029]段, 实施例1-11	1-5、17-20
PX	CN 115490681 A (歌礼生物科技(杭州)有限公司) 2022年12月20日 (2022 - 12 - 20) 说明书第[0101]、[0122]、[0159]-[0162]、[0175]-[0176]段	1-5、17-20
PA	UNOH, Yuto等. "Discovery of S-217622, a Noncovalent Oral SARS-CoV-2 3CL Protease Inhibitor Clinical Candidate for Treating COVID-19" J. Med. Chem., 第65卷, 2022年3月30日 (2022 - 03 - 30), 6499-6512 第6501页Figure 3, 第6505页Scheme 3, 第6506页右侧栏第3段至第6509页右侧栏第4段	1-20
A	CN 103153968 A (盐野义制药株式会社) 2013年6月12日 (2013 - 06 - 12) 权利要求1-70, 说明书第[1097]-[1252]、[1259]-[1263]段	1-20
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "D" 申请人在国际申请中引证的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2023年6月7日		国际检索报告邮寄日期 2023年6月16日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		受权官员 马晓婧 电话号码 (+86) 010-53962166

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

10

20

30

40

50

国际检索报告 关于同族专利的信息						国际申请号 PCT/CN2023/080920	
检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利		公布日 (年/月/日)	
CN	114507221	A	2022年5月17日	无			
CN	114539228	A	2022年5月27日	无			
CN	115490681	A	2022年12月20日	无			
CN	103153968	A	2013年6月12日	TW	201210600	A	2012年3月16日
				TWI	505829	B	2015年11月1日
				CA	2807947	A1	2012年2月16日
				CA	2807947	C	2018年6月19日
				JPWO	2012020749	A1	2013年10月28日
				JP	5594706	B2	2014年9月24日
				WO	2012020749	A1	2012年2月16日
				MX	2013001542	A	2013年3月18日
				MX	346367	B	2017年3月16日
				JP	2014198738	A	2014年10月23日
				JP	5765753	B2	2015年8月19日
				PL	2604595	T3	2016年9月30日
				DK	2604595	T3	2016年5月23日
				TW	201542210	A	2015年11月16日
				KR	20130138734	A	2013年12月19日
				KR	101867110	B1	2018年6月12日
				ZA	201300920	B	2014年4月30日
				ES	2572481	T3	2016年5月31日
				EP	2604595	A1	2013年6月19日
				EP	2604595	A4	2014年4月23日
				EP	2604595	B1	2016年3月16日
				RU	2013110068	A	2014年9月20日
				RU	2565073	C2	2015年10月20日
				BR	112013002984	A2	2016年6月7日
				AU	2011290261	A1	2013年3月7日
				AU	2011290261	B2	2014年11月6日
				US	2013172317	A1	2013年7月4日
				US	9718790	B2	2017年8月1日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C O 7 F	9/6558(2006.01)	C O 7 F	9/6558		
A O 1 P	1/00 (2006.01)	A O 1 P	1/00		
A O 1 N	43/64 (2006.01)	A O 1 N	43/64	1 0 5	

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

F ターム (参考)	BC64	DA38	GA07	GA14	GA15	MA01	MA04	NA05	NA06	NA12
	ZB33									
	4H011	AA04	BB09							
	4H050	AA01	AB29	AC50	BB20					