

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6704416号
(P6704416)

(45) 発行日 令和2年6月3日 (2020. 6. 3)

(24) 登録日 令和2年5月14日 (2020. 5. 14)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 471/04 (2006. 01)	C O 7 D 471/04 1 O 4 Z
B O 1 J 31/24 (2006. 01)	B O 1 J 31/24 Z
C O 7 B 61/00 (2006. 01)	C O 7 B 61/00 3 O O

請求項の数 28 (全 69 頁)

(21) 出願番号	特願2017-558980 (P2017-558980)	(73) 特許権者	598032106
(86) (22) 出願日	平成28年5月11日 (2016. 5. 11)		バーテックス ファーマシューティカルズ
(65) 公表番号	特表2018-524271 (P2018-524271A)		インコーポレイテッド
(43) 公表日	平成30年8月30日 (2018. 8. 30)		VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/031705		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
(87) 国際公開番号	W02016/183116		210, ボストン, ノーザン アベニ
(87) 国際公開日	平成28年11月17日 (2016. 11. 17)		ュー 50
審査請求日	令和1年5月10日 (2019. 5. 10)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	62/160, 636		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成27年5月13日 (2015. 5. 13)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

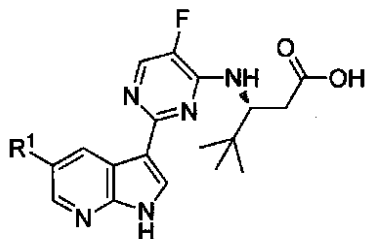
(54) 【発明の名称】 インフルエンザウイルスの複製の阻害剤を調製する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 4 9】

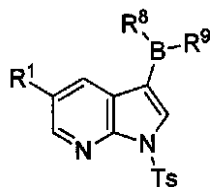


I

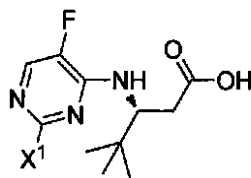
またはその薬学的に許容され得る塩を調製するためのプロセスであって、ここで、 R^1 は、 $-Cl$ または $-F$ であり、該プロセスは、

i) 式 I の化合物を式 II の化合物と、

【化 5 0】



1



2

水、有機溶媒、塩基および遷移金属触媒の存在下において反応させることにより、式 I の化合物を生成する工程

10

を含み、ここで、

R^8 および R^9 の各々は、 $-OH$ 、 R^{11} の 1～5 個の存在で必要に応じて置換される $-O-C_{1-4}$ 脂肪族であるか、または

R^8 および R^9 は、それらが結合しているホウ素原子と一体となって、 R^{11} の 1～6 個の存在で必要に応じて置換される 5～9 員単環式もしくは二環式環系または BF_3K を形成し；

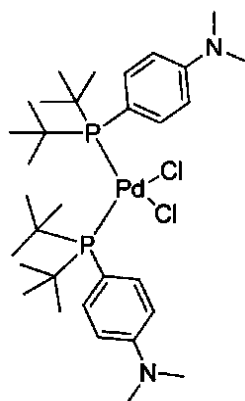
各 R^{11} は、独立して、ハロゲン、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CN$ 、 $=O$ または非置換 $-C_{1-2}$ 脂肪族から選択され；

X^1 は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OTs$ 、または $-OMs$ であり；そして

20

該遷移金属触媒は、

【化 5 1】



30

である、

プロセス。

【請求項 2】

工程 i) の前記塩基が、有機塩基である、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 3】

前記有機塩基が、第三級アミンを含む、請求項 2 に記載のプロセス。

【請求項 4】

前記第三級アミンが、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、トリエチレンジアミンまたはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項 3 に記載のプロセス。

40

【請求項 5】

工程 i) の前記有機溶媒が、非プロトン性溶媒である、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 6】

前記非プロトン性溶媒が、アセトニトリル、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、アセトン、メチル tert-ブチルエーテルまたはそれらの任意の組み合わせである、請求項 5 に記載のプロセス。

【請求項 7】

50

R¹ が、-F である、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 8】

R¹ が、-Cl である、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 9】

X¹ が、-Cl である、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 10】

工程 i) の前記反応が、5 0℃～1 1 0℃の温度で行われる、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 11】

工程 i) の前記反応が、6 0℃～9 5℃の温度で行われる、請求項 10 に記載のプロセス 10

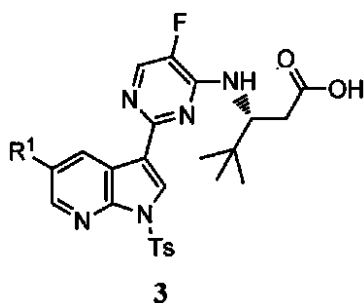
【請求項 12】

工程 i) の前記反応が、6 5℃～8 0℃の温度で行われる、請求項 11 に記載のプロセス

【請求項 13】

i i) 式 3 の化合物を脱保護することにより、式 I の化合物を生成する工程：

【化 5 3】



20

をさらに含む、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 14】

工程 i i) が、塩基の存在下において前記式 3 の化合物を脱保護することを含む、請求項 13 に記載のプロセス。 30

【請求項 15】

前記塩基が、無機塩基を含む、請求項 14 に記載のプロセス。

【請求項 16】

前記無機塩基が、アルカリ金属水酸化物である、請求項 15 に記載のプロセス。

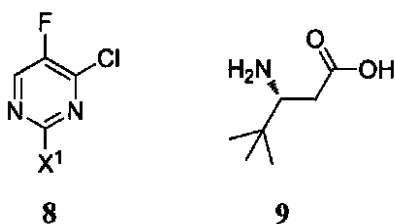
【請求項 17】

前記アルカリ金属水酸化物が、LiOH、NaOH、KOH またはそれらの任意の組み合わせである、請求項 16 に記載のプロセス。

【請求項 18】

v i a) 式 8 の化合物を式 9 の化合物と、 40

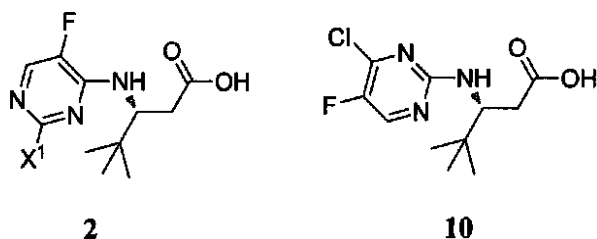
【化 5 4】



塩基および有機溶媒の存在下において反応させることにより、式 2 の化合物および式 10 50

の化合物：

【化 5 5】



10

を含む混合物を生成する工程

をさらに含む、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 19】

v i i) 前記式 2 の化合物および前記式 10 の化合物を含む前記混合物を HCl と、有機溶媒の存在下において反応させることにより、該式 2 の化合物および該式 10 の化合物の塩酸塩の混合物を生成する工程；および

v i i i) 該式 2 の化合物および該式 10 の化合物の該塩酸塩の該混合物を再結晶させることにより、該式 2 の化合物の該塩酸塩を生成する工程

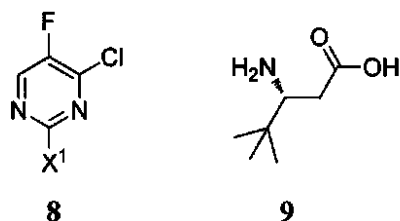
をさらに含む、請求項 18 に記載のプロセス。

20

【請求項 20】

v i b) 式 8 の化合物を式 9 の化合物と、溶媒および塩基の存在下において反応させることにより、式 2 の化合物を生成する工程

【化 5 6】



30

をさらに含む、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 21】

工程 v i b) の前記塩基が、リン酸三カリウム、リン酸水素二カリウム、炭酸二カリウム、炭酸二ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素二ナトリウムまたはそれらの任意の組み合わせから選択される無機塩基である、請求項 20 に記載のプロセス。

【請求項 22】

工程 v i b) の前記溶媒が、水を含む、請求項 20 または 21 のいずれかに記載のプロセス。

40

【請求項 23】

工程 v i b) の前記溶媒が、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノールまたはそれらの任意の組み合わせから選択されるアルコールをさらに含む、請求項 22 に記載のプロセス。

【請求項 24】

工程 v i b) の前記反応が、50℃～100℃の温度で行われる、請求項 20～23 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 25】

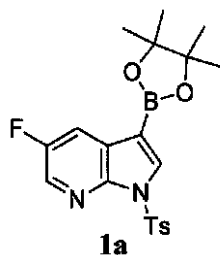
工程 v i b) の前記反応が、60℃～80℃の温度で行われる、請求項 24 に記載のプロセス。

50

【請求項 26】

前記式 1 の化合物が、1a

【化 57】



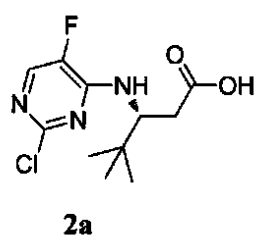
10

である、請求項 1～25 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 27】

前記式 2 の化合物が、2a

【化 58】



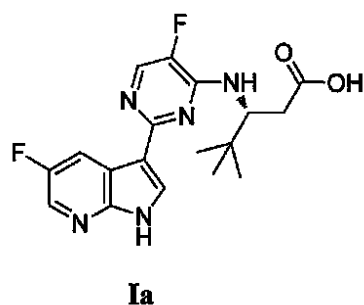
20

である、請求項 1～26 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 28】

前記式 I の化合物が、Ia

【化 59】



30

である、請求項 1～27 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

関連出願への相互参照

本 PCT 出願は、2015 年 5 月 13 日に出願された米国仮出願第 61/160,636 号の利益を主張する。この文書は本明細書においてその全体が参照として援用される。

【0002】

発明の分野

本発明は、インフルエンザウイルスの複製に対して阻害活性を有する化合物を調製するためのプロセスおよび中間体に関する。

【背景技術】

【0003】

50

発明の背景

インフルエンザは、季節的流行として世界中に広がり、それによって、毎年数十万人、世界的に流行した年には数百万人が死亡する。例えば、インフルエンザの世界的流行は、20世紀に3度発生し、それにより数千万人が死亡し、これらの世界的流行の各々は、そのウイルスの新しい株がヒトに出現したことが原因だった。これらの新しい株は、既存のインフルエンザウイルスが他の動物種からヒトに伝播することに起因することが多い。

【0004】

インフルエンザは、主に、感染者が咳またはくしゃみをしたとき生成される、ウイルスを含む大きな液滴を介して人から人に伝染する；次いで、これらの大きな液滴は、感染者に近い（例えば、6フィート以内の）感染しやすい個体の上気道の粘膜表面上に留まることができる。伝染は、呼吸分泌物との直接的接触または間接的接触（例えば、インフルエンザウイルスで汚染された表面に触れた後、眼、鼻または口に触れること）を介しても生じ得る。成人は、症候が現れる1日前から症候が現れ始めておよそ5日後まで、インフルエンザを他者に伝播することが可能であり得る。低年齢の小児および免疫系が弱くなっている人は、症候の発生後10日間またはそれを超える期間にわたって、感染性であり得る。

10

【0005】

インフルエンザウイルスは、5つの属：インフルエンザウイルスA、インフルエンザウイルスB、インフルエンザウイルスC、ISAウイルスおよびトゴトウイルスを含むオルトミクソウイルス科のRNAウイルスである。

20

【0006】

インフルエンザウイルスA属は、1つの種、インフルエンザAウイルスを有する。様々なインフルエンザAにとって、野生の水鳥が天然の宿主である。時折、ウイルスは、他の種に伝染して、飼いならされた家禽において壊滅的な大流行を引き起こすことがあるか、またはヒトのインフルエンザの世界的大流行を起こすことがある。これらのA型ウイルスは、3つのインフルエンザタイプのうち最も病原性のヒト病原体であり、最も重症の疾患を引き起こす。インフルエンザAウイルスは、これらのウイルスに対する抗体応答に基づいて、異なる血清型に細分され得る。ヒトにおいて確認された血清型は、公知の世界的大流行で死亡した人数の順に：H1N1（1918年のスペインかぜの原因）、H2N2（1957年のアジアかぜの原因）、H3N2（1968年のホンコンかぜの原因）、H5N1（2007～2008年のインフルエンザシーズンにおける世界的流行の脅威）、H7N7（珍しい人獣共通感染能を有する）、H1N2（ヒトおよびブタに固有）、H9N2、H7N2、H7N3およびH10N7である。

30

【0007】

インフルエンザウイルスB属は、1つの種、インフルエンザBウイルスを有する。インフルエンザBは、ほとんどもっぱらヒトに感染し、インフルエンザAよりも一般的でない。インフルエンザBへの感染に感受性であると知られている唯一の他の動物は、アザラシである。このタイプのインフルエンザは、A型よりも2～3倍低い割合で変異し、その結果として、より遺伝的に多様でなく、インフルエンザB血清型は、1つしかない。この抗原性の多様性を欠く結果として、インフルエンザBに対してある程度の免疫が、通常、若年齢で獲得される。しかしながら、インフルエンザBは、持続免疫があり得ないほど十分に変異する。この低い抗原変化率は、その限られた宿主範囲と相まって（異種間の抗原シフトを阻害する）、インフルエンザBの世界的流行を生じなくさせている。

40

【0008】

インフルエンザウイルスC属は、1つの種、インフルエンザCウイルスを有し、これは、ヒトおよびブタに感染し、重症の疾病および地域的流行を引き起こし得る。しかしながら、インフルエンザCは、他のタイプよりも一般的でなく、通常、小児において軽症の疾患を引き起こすとみられる。

【0009】

インフルエンザA、BおよびCウイルスは、構造が非常に似ている。そのウイルス粒子

50

は、直径80～120ナノメートルであり、通常、ほぼ球状であるが、繊維状の形態も生じ得る。ウイルスとしては異例なことだが、そのゲノムは、単一の小片の核酸ではない；代わりに、それは、マイナスイオンRNAの7または8つの分節を含む。インフルエンザAのゲノムは、11個のタンパク質：赤血球凝集素（HA）、ノイラミニダーゼ（NA）、核タンパク質（NP）、M1、M2、NS1、NS2（NEP）、PA、PB1、PB1-F2およびPB2をコードする。

【0010】

HAおよびNAは、ウイルス粒子の外面上の大きな糖タンパク質である。HAは、ウイルスと標的細胞とが結合し、ウイルスゲノムが標的細胞に進入することを媒介するレクチンであり、NAは、成熟したウイルス粒子に結合する糖を切断することによって、感染した細胞からの子孫ウイルスの放出に関わる。したがって、これらのタンパク質は、抗ウイルス薬に対する標的である。さらに、これらは、抗体を産生させ得る抗原である。インフルエンザAウイルスは、例えばH5N1における、HおよびNの区別（上記参照）の基準をもたらすHAおよびNAに対する抗体応答に基づいて、サブタイプに分類される。

【0011】

インフルエンザは、生産性の損失および関連する医学的処置に起因する直接費用、ならびに予防措置の間接費用を発生させる。米国では、インフルエンザは、1年あたり100億ドルを超える総費用に関与する一方、将来の世界的な大流行が、数千億ドルの直接費用および間接費用を引き起こし得ると推定されている。予防費用もまた高額である。世界中の国家が、薬物およびワクチンの購入、ならびに防災訓練および国境での規制の改善のための戦略の開発に関連する費用とともに、潜在的なH5N1トリインフルエンザの世界的な大流行に対して準備し、計画するのに数十億米ドルを費やしている。

【0012】

インフルエンザに対する現行の処置の選択肢としては、ワクチン接種、および抗ウイルス薬剤による化学療法または化学的予防法が挙げられる。インフルエンザワクチンを用いたインフルエンザに対するワクチン接種は、小児および高齢者などの高リスク群に対して、または喘息、糖尿病もしくは心疾患を有する人々において、推奨されることが多い。しかしながら、ワクチン接種を受けてもインフルエンザにかかる可能性がある。ワクチンは、シーズン毎にいくつかの特定のインフルエンザの株に対して再配合されるが、そのシーズンの世界中の人々に活発に感染するすべての株を含めることはおそらくできない。製造業者が、季節的流行に対処するために必要とされる数百万回分を配合し、生産するのには、6ヶ月を要し得る；時折、その間に、新しい株または見過ごされた株が顕著になって、人々は、ワクチン接種を受けていたにもかかわらず、感染してしまう（2003～2004年のインフルエンザシーズンにおけるH3N2福建かぜのように）。ワクチン接種の直前に感染する可能性もあるし、ワクチンは、有効になるのに数週間を要し得るので、そのワクチンが予防するはずのまさにその株にかかる可能性もある。

【0013】

さらに、これらのインフルエンザワクチンの有効性は、変化する。そのウイルスの高い変異率に起因して、特定のインフルエンザワクチンは、通常、たった数年間しか防御しない。インフルエンザウイルスが、時間が経つにつれて迅速に変化して、異なる株が優勢になるので、1年間にわたって製剤化されたワクチンは、その翌年には無効であることがある。

【0014】

また、RNA校正酵素は存在しないので、インフルエンザvRNAのRNA依存性RNAポリメラーゼは、インフルエンザvRNAのおおよその長さである、およそ10000ヌクレオチド毎に1つのヌクレオチド挿入エラーを起こす。ゆえに、新しく作られたほぼすべてのインフルエンザウイルスは、変異体、すなわち、抗原ドリフトである。1つより多いウイルス系統が単一の細胞に感染した場合、ゲノムが8つの別個のセグメントのvRNAに分離されることにより、vRNAの混合または再集合が可能になる。得られるウイルスの遺伝的性質の急激な変化は、抗原シフトをもたらす、そのウイルスが、新しい宿主

種に感染し、直ちに防御免疫に打ち勝つことが可能になる。

【0015】

抗ウイルス薬もまた、インフルエンザを処置するために使用することができ、特にノイラミニダーゼ阻害剤が有効であるが、ウイルスは、標準的な抗ウイルス薬に対して耐性を生じ得る。

【0016】

したがって、インフルエンザ感染を処置するための薬物、例えば、処置ウィンドウを広げる薬物、および／またはウイルス価に対する感度を低下させる薬物がなおも必要とされている。さらに、そのような薬物を効率的に調製する方法も必要とされている。

【発明の概要】

10

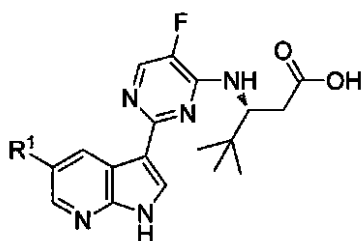
【課題を解決するための手段】

【0017】

発明の要旨

本発明は、概して、式（I）の化合物

【化1】



20

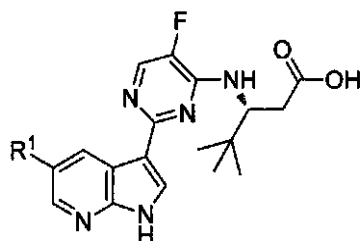
I

またはその薬学的に許容され得る塩（ここで、 R^1 は、 $-Cl$ または $-F$ である）を調製する方法およびそれらに対するある特定の間体化合物を調製する方法に関する。

【0018】

1つの実施形態において、本発明は、式 I の化合物：

【化2】



30

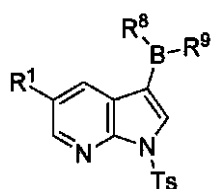
I

またはその薬学的に許容され得る塩を調製するためのプロセスに関し、ここで、 R^1 は、 $-Cl$ または $-F$ であり、そのプロセスは、

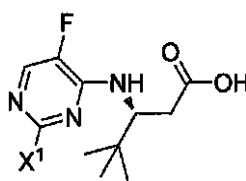
40

i) 式 1 の化合物を式 2 の化合物と、

【化 3】



1



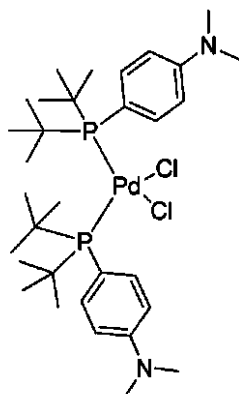
2

水、有機溶媒、塩基および遷移金属触媒の存在下において反応させることにより、式 I の化合物を生成する工程

を含み、ここで、 R^8 および R^9 の各々は、 $-OH$ 、 R^{11} の 1～5 個の存在で必要に応じて置換される $-O-C_{1-4}$ 脂肪族であるか、または R^8 および R^9 は、それらが結合しているホウ素原子と一体となって、 R^{11} の 1～6 個の存在で必要に応じて置換される 5～9 員単環式もしくは二環式環系または $BF_3 K$ を形成し；各 R^{11} は、独立して、ハロゲン、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CN$ 、 $=O$ または非置換 $-C_{1-2}$ 脂肪族から選択され； X^1 は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OTs$ 、 $-OMs$ 、 $-OH$ または $-NH_2$ であり；

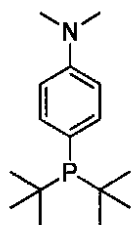
遷移金属触媒は、

【化 4】



であるか、または遷移金属触媒は、Pd および

【化 5】



を含むリガンドを含む。

【0019】

いくつかの実施形態は、

i i) 式 3 の化合物を脱保護することにより、式 I の化合物を生成する工程

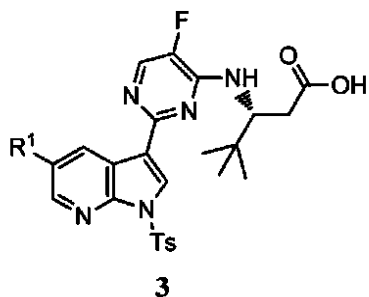
10

20

30

40

【化 6】



10

をさらに含む。

【0020】

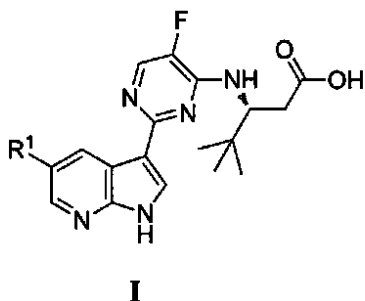
いくつかの実施形態において、工程 i i) は、塩基の存在下において式 3 の化合物を脱保護することを含む。いくつかの例において、塩基は、無機塩基を含む。例えば、無機塩基は、アルカリ金属水酸化物である。他の例において、アルカリ金属水酸化物は、LiOH、NaOH、KOHまたはそれらの任意の組み合わせである。

【0021】

別の実施形態において、本発明は、式 I の化合物：

【化 7】

20

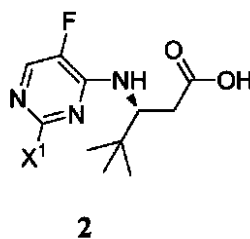
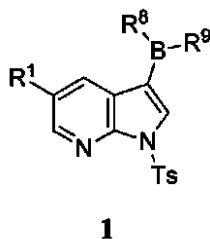


30

またはその薬学的に許容され得る塩を調製するためのプロセスに関し、ここで、R¹ は、-Cl または -F であり、そのプロセスは、

i) 式 1 の化合物を式 2 の化合物と、

【化 8】

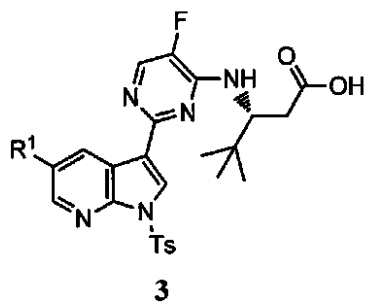


40

水、有機溶媒、塩基および遷移金属触媒の存在下において反応させることにより、式 3 の化合物を生成する工程；および

i i) 式 3 の化合物を脱保護することにより、式 I の化合物を生成する工程：

【化 9】



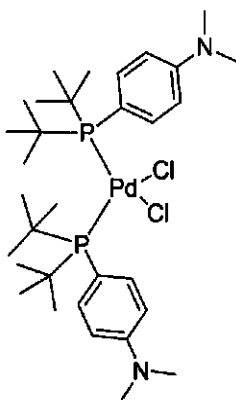
10

を含み、ここで、 R^8 および R^9 の各々は、 $-OH$ 、 R^{11} の 1～5 個の存在で必要に応じて置換される $-O-C_{1-4}$ 脂肪族であるか、または R^8 および R^9 は、それらが結合しているホウ素原子と一体となって、 R^{11} の 1～6 個の存在で必要に応じて置換される 5～9 員単環式もしくは二環式環系または BF_3K を形成し；各 R^{11} は、独立して、ハロゲン、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CN$ 、 $=O$ または非置換 $-C_{1-2}$ 脂肪族から選択され； X^1 は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OTs$ 、 $-OMs$ 、 $-OH$ または $-NH_2$ であり；

遷移金属触媒は、

【化 10】

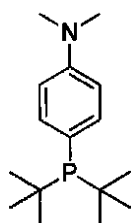
20



30

であるか、または遷移金属触媒は、Pd および

【化 11】



40

を含むリガンドを含む。

【0022】

いくつかの実施形態において、工程 i) の塩基は、有機塩基である。例えば、有機塩基は、第三級アミンを含む。また、いくつかの場合、第三級アミンは、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、トリエチレンジアミンまたはそれらの任意の組み合わせを含む。

【0023】

いくつかの実施形態において、工程 i) の有機溶媒は、非プロトン性溶媒である。例えば、非プロトン性溶媒は、アセトニトリル、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、

50

N, N-ジメチルアセトアミド、アセトン、メチル *tert*-ブチルエーテルまたはそれらの任意の組み合わせである。

【0024】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-F$ である。他の実施形態において、 R^1 は、 $-Cl$ である。

【0025】

いくつかの実施形態において、 X^1 は、 $-Cl$ である。

【0026】

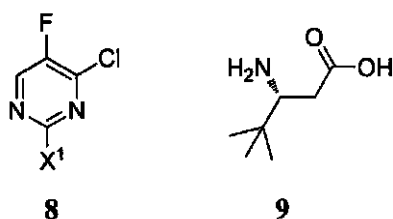
いくつかの実施形態において、工程 i) の反応は、約 $50^\circ C$ ~ 約 $110^\circ C$ の温度で行われる。例えば、工程 i) の反応は、約 $60^\circ C$ ~ 約 $95^\circ C$ の温度で行われる。他の例において、工程 i) の反応は、約 $70^\circ C$ ~ 約 $80^\circ C$ の温度で行われる。

10

【0027】

いくつかの実施形態は、
v i a) 式 8 の化合物を式 9 の化合物と、

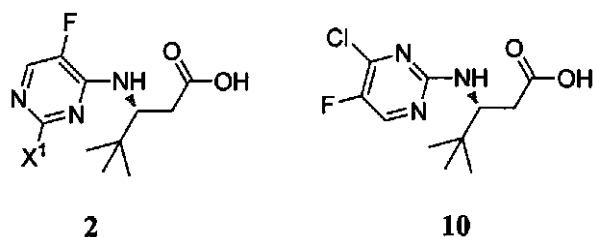
【化 1 2】



20

塩基および有機溶媒の存在下において反応させることにより、式 2 の化合物および式 10 の化合物：

【化 1 3】



30

を含む混合物を生成する工程
をさらに含む。

【0028】

いくつかの実施形態は、
v i i) 式 2 の化合物および式 10 の化合物を含む混合物を HCl と、有機溶媒の存在下において反応させることにより、式 2 の化合物および式 10 の化合物の塩酸塩の混合物を生成する工程；および

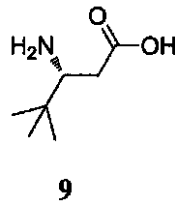
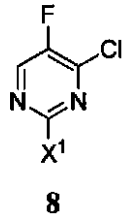
40

v i i i) 式 2 の化合物および式 10 の化合物の塩酸塩の混合物を再結晶させる (*recrystallizing*) ことにより、式 2 の化合物の塩酸塩を生成する工程
をさらに含む。

【0029】

いくつかの実施形態は、
v i b) 式 8 の化合物を式 9 の化合物の酸塩と、溶媒および塩基の存在下において反応させることにより、式 2 の化合物を生成する工程

【化 1 4】



；および
v i i b) 式 2 の化合物を H C l と反応させることにより、式 2 の化合物の塩酸塩を生成する工程
をさらに含む。

【0 0 3 0】

いくつかの実施形態において、工程 v i b) の塩基は、リン酸三カリウム、リン酸水素二カリウム、炭酸二カリウム、炭酸二ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素二ナトリウムまたはそれらの任意の組み合わせから選択される無機塩基である。

【0 0 3 1】

いくつかの実施形態において、工程 v i b) の溶媒は、水を含む。

【0 0 3 2】

いくつかの実施形態において、工程 v i b) の溶媒は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、t e r t -ブタノールまたはそれらの任意の組み合わせから選択されるアルコールをさらに含む。

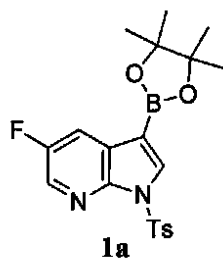
【0 0 3 3】

いくつかの実施形態において、工程 v i b) の反応は、約 5 0 ° C ~ 約 1 0 0 ° C の温度で行われる。例えば、工程 v i b) の反応は、約 6 0 ° C ~ 約 8 0 ° C の温度で行われる。

【0 0 3 4】

いくつかの実施形態において、式 1 の化合物は、1 a

【化 1 5】

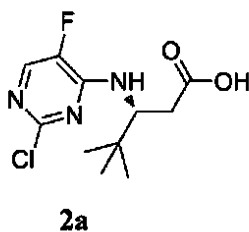


である。

【0 0 3 5】

いくつかの実施形態において、式 2 の化合物は、2 a

【化 1 6】



10

20

30

40

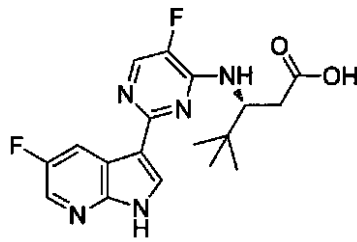
50

である。

【0036】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物は、I a

【化17】



Ia

10

である。

【発明を実施するための形態】

【0037】

発明の詳細な説明

本発明は、インフルエンザウイルスの複製に対して阻害活性を有する化合物を合成するための方法および中間体を提供する。

【0038】

発明の詳細な説明

I. 通常使用される省略形

ACN	アセトニトリル
tBuOAc	酢酸tert-ブチル
DABCO	1, 4-ジアザビスクロ [2. 2. 2] オクタン
DCM	ジクロロメタン
EtOAc	酢酸エチル
IPA c	酢酸イソプロピル
MIBK	メチルイソブチルケトン
TEA	トリエチルアミン
THF	テトラヒドロフラン
PG	保護基
LG	脱離基
Ac	アセチル
TMS	トリメチルシリル
TBS	tert-ブチルジメチルシリル
TIPS	トリイソプロピルシリル
TBDPS	tert-ブチルジフェニルシリル
TOM	トリイソプロピルシリルオキシメチル
DMP	デス・マーチン・ペルヨージナン
IBX	2-ヨードキシ安息香酸
DMF	ジメチルホルムアミド
MTBE	メチルtert-ブチルエーテル
TBAF	フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム
d. e.	ジアステレオマー過剰率
e. e.	鏡像体過剰率
d. r.	ジアステレオマー比
DMSO	ジメチルスルホキシド
TCA	トリクロロ酢酸
ATP	アデノシン三リン酸

20

30

40

50

E t O H	エタノール	
P h	フェニル	
M e	メチル	
E t	エチル	
B u	ブチル	
D E A D	ジエチルアゾジカルボキシレート	
H E P E S	4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジンエタンスルホン酸	
D T T	ジチオトレイトール	
M O P S	4-モルホリンプロパンスルホン酸	
N M R	核磁気共鳴	10
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
L C M S	液体クロマトグラフィー-質量分析	
T L C	薄層クロマトグラフィー	
R t	保持時間	
H O B t	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
M s	メシル	
T s	トシル	
T f	トリフリル	
B s	ベシル	
N s	ノシル	20
C b z	カルボキシベンジル	
M o z	p-メトキシベンジルカルボニル	
B o c	t e r t-ブチルオキシカルボニル	
F m o c	9-フルオレニルメチルオキシカルボニル	
B z	ベンゾイル	
B n	ベンジル	
P M B	p-メトキシベンジル	
A U C	曲線下面積	
D M P M	3, 4-ジメトキシベンジル	
P M P	p-メトキシフェニル	30
X R P D	粉末X線回折	
C b z O S u	N-（ベンジルオキシカルボニルオキシ）スクシンイミド	
R R T	相対保持時間	
D I P E A	N, N-ジイソプロピルエチルアミン	
d p p f	1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン	
^c H e x	シクロヘキサン	
d b a	ジベンジリデンアセトン	

【0039】

I I. 定義

【0040】

本発明の目的のために、化学元素は、the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. に従って特定される。さらに、有機化学の一般原理は、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999および“March's Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001（これらの全内容が参照により本明細書に援用される）に記載されている。

【0041】

40

50

本明細書中に記載されるように、本発明の化合物は、1つまたはそれを超える置換基（例えば、上記で広く例証されたものまたは本発明の特定のクラス、サブクラスおよび種によって例示されるもの）で必要に応じて置換され得る。

【0042】

本明細書中で使用されるとき、用語「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」とは、—OH部分のことを指す。

【0043】

本明細書中で使用されるとき、用語「脂肪族」は、用語アルキル、アルケニル、アルキニル（それらの各々は、下記に示されるように必要に応じて置換される）を包含する。

【0044】

本明細書中で使用されるとき、「アルキル」基とは、1～12個（例えば、1～8、1～6または1～4個）の炭素原子を含む飽和脂肪族炭化水素基のことを指す。アルキル基は、直鎖状または分枝状であり得る。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘプチルまたは2-エチルヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基は、1つまたはそれを超える置換基（例えば、ハロ、ホスホ、脂環式〔例えば、シクロアルキルまたはシクロアルケニル〕、ヘテロ脂環式〔例えば、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル〕、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アロイル、ヘテロアロイル、アシル〔例えば、（脂肪族）カルボニル、（脂環式）カルボニルまたは（ヘテロ脂環式）カルボニル〕、ニトロ、シアノ、アミド〔例えば、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラールキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラールキルカルボニルアミノ

アルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニルまたはヘテロアリールアミノカルボニル〕、アミノ〔例えば、脂肪族アミノ、脂環式アミノまたはヘテロ脂環式アミノ〕、スルホニル〔例えば、脂肪族—SO₂—〕、スルフィニル、スルファニル、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソ、カルボキシ、カルバモイル、脂環式オキシ、ヘテロ脂環式オキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラールキルオキシ、ヘテロアリールアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシまたはヒドロキシ）で置換され得る（すなわち、必要に応じて置換され得る）。限定されないが、置換アルキルのいくつかの例としては、カルボキシアルキル（例えば、HOOC—アルキル、アルコキシカルボニルアルキルおよびアルキルカルボニルオキシアルキル）、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルアルキル、アラールキル、（アルコキシアリール）アルキル、（スルホニルアミノ）アルキル（例えば、（アルキル—SO₂—アミノ）アルキル）、アミノアルキル、アミドアルキル、（脂環式）アルキルまたはハロアルキルが挙げられる。

【0045】

本明細書中で使用されるとき、「アルケニル」基とは、2～8個（例えば、2～12、2～6または2～4個）の炭素原子および少なくとも1つの二重結合を含む脂肪族炭素基のことを指す。アルキル基のように、アルケニル基は、直鎖状または分枝状であり得る。アルケニル基の例としては、アリル、1-または2-イソプロペニル、2-ブテニルおよび2-ヘキセニルが挙げられるが、これらに限定されない。アルケニル基は、1つまたはそれを超える置換基（例えば、ハロ、ホスホ、脂環式〔例えば、シクロアルキルまたはシクロアルケニル〕、ヘテロ脂環式〔例えば、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル〕、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アロイル、ヘテロアロイル、アシル〔例えば、（脂肪族）カルボニル、（脂環式）カルボニルまたは（ヘテロ脂環式）カルボニル〕、ニトロ、シアノ、アミド〔例えば、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラールキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロア

リールカルボニルアミノ、ヘテロアラールキルカルボニルアミノ アルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル、アリー
ルアミノカルボニルまたはヘテロアリールアミノカルボニル]、アミノ [例えば、脂肪族
アミノ、脂環式アミノ、ヘテロ脂環式アミノまたは脂肪族スルホニルアミノ]、スルホニ
ル [例えば、アルキル- SO_2 -、脂環式- SO_2 -またはアリール- SO_2 -]、スル
フィニル、スルファニル、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド
、オキソ、カルボキシ、カルバモイル、脂環式オキシ、ヘテロ脂環式オキシ、アリー
ルオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラールキルオキシ、ヘテロアラールコキシ、アルコキシカル
ボニル、アルキルカルボニルオキシまたはヒドロキシ)で必要に応じて置換され得る。限
定されないが、置換アルケニルのいくつかの例としては、シアノアルケニル、アルコキシ
アルケニル、アシルアルケニル、ヒドロキシアルケニル、アラールケニル、(アルコキシア
リール)アルケニル、(スルホニルアミノ)アルケニル(例えば、(アルキル- SO_2 -
アミノ)アルケニル)、アミノアルケニル、アミドアルケニル、(脂環式)アルケニルま
たはハロアルケニルが挙げられる。

10

【0046】

本明細書中で使用されるとき、「アルキニル」基とは、2～8個(例えば、2～12、
2～6または2～4個)の炭素原子を含み、少なくとも1つの三重結合を有する脂肪族炭
素基のことを指す。アルキニル基は、直鎖状または分枝状であり得る。アルキニル基の例
としては、プロパルギルおよびブチニルが挙げられるが、これらに限定されない。アルキ
ニル基は、1つまたはそれを超える置換基(例えば、アロイル、ヘテロアロイル、アルコ
キシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリー
ルオキシ、ヘテロア
リールオキシ、アラールキルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ス
ルホ、メルカプト、スルファニル [例えば、脂肪族スルファニルまたは脂環式スルファニ
ル]、スルフィニル [例えば、脂肪族スルフィニルまたは脂環式スルフィニル]、スルホ
ニル [例えば、脂肪族- SO_2 -、脂肪族アミノ- SO_2 -または脂環式- SO_2 -]、
アミド [例えば、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルア
ミノ、シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル、シク
ロアルキルカルボニルアミノ、アリー
ルアミノカルボニル、アリー
ルカルボニルアミノ、
アラールキルカルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル)カルボニルアミノ、(シクロア
ルキルアルキル)カルボニルアミノ、ヘテロアラールキルカルボニルアミノ、ヘテロア
リールカルボニルアミノまたはヘテロアリールアミノカルボニル]、尿素、チオ尿素、スル
ファモイル、スルファミド、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、脂環式、
ヘテロ脂環式、アリー
ル、ヘテロア
リール、アシル [例えば、(脂環式)カルボニルま
たは(ヘテロ脂環式)カルボニル]、アミノ [例えば、脂肪族アミノ]、スルホキシ、オキ
ソ、カルボキシ、カルバモイル、(脂環式)オキシ、(ヘテロ脂環式)オキシまたは(ヘ
テロアリール)アルコキシ)で必要に応じて置換され得る。

20

30

【0047】

本明細書中で使用されるとき、「アミド」は、「アミノカルボニル」と「カルボニルア
ミノ」の両方を包含する。これらの用語は、単独でまたは別の基と接続して使用されると
き、アミド基(例えば、末端に使用されるとき、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{X}})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\text{Y}}$ または
 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{\text{X}})_2$ 、および内部で使用されるとき、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{\text{X}})-$ または
 $-\text{N}(\text{R}^{\text{X}})-\text{C}(\text{O})-$)のことを指し、ここで、 R^{X} および R^{Y} は、脂肪族、脂環
式、アリー
ル、芳香脂肪族(araliphatic)、ヘテロ脂環式、ヘテロアリー
ルまたはヘテ
ロ芳香脂肪族であり得る。アミド基の例としては、アルキルアミド(例えば、アルキルカ
ルボニルアミノまたはアルキルアミノカルボニル)、(ヘテロ脂環式)アミド、(ヘテロ
アラールキル)アミド、(ヘテロアリー
ル)アミド、(ヘテロシクロアルキル)アルキルア
ミド、アリー
ルアミド、アラールキルアミド、(シクロアルキル)アルキルアミドまたはシ
クロアルキルアミド)が挙げられる。

40

【0048】

本明細書中で使用されるとき、「アミノ」基とは、 $-\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ のことを指し、ここで

50

、 R^X および R^Y の各々は、独立して、水素、脂肪族、脂環式、(脂環式)脂肪族、アリール、芳香脂肪族、ヘテロ脂環式、(ヘテロ脂環式)脂肪族、ヘテロアリール、カルボキシ、スルファニル、スルフィニル、スルホニル、(脂肪族)カルボニル、(脂環式)カルボニル、((脂環式)脂肪族)カルボニル、アリールカルボニル、(芳香脂肪族)カルボニル、(ヘテロ脂環式)カルボニル、((ヘテロ脂環式)脂肪族)カルボニル、(ヘテロアリール)カルボニルまたは(ヘテロ芳香脂肪族)カルボニルであり、これらの各々は、本明細書中で定義され、必要に応じて置換される。アミノ基の例としては、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたはアリールアミノが挙げられる。用語「アミノ」が、末端基(例えば、アルキルカルボニルアミノ)ではないとき、それは、 $-NR^X-$ によって表され、ここで、 R^X は、上で定義された意味と同じ意味を有する。

10

【0049】

本明細書中で使用されるとき、単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリールオキシアルキル」におけるようにより大きな部分の一部として使用される「アリール」基とは、単環式(例えば、フェニル)；二環式(例えば、インデニル、ナフタレニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロインデニル)；および三環式(例えば、フルオレニル、テトラヒドロフルオレニルまたはテトラヒドロアントラセニル、アントラセニル)環系のことを指し、ここで、その単環式環系は、芳香族であるか、またはその二環式もしくは三環式環系における環の少なくとも1つは、芳香族である。二環式および三環式基は、ベンゾ縮合2～3員炭素環を含む。例えば、ベンゾ縮合基としては、2つまたはそれを超える C_{4-8} 炭素環式部分と縮合したフェニルが挙げられる。アリールは、脂肪族[例えば、アルキル、アルケニルまたはアルキニル]；脂環式；(脂環式)脂肪族；ヘテロ脂環式；(ヘテロ脂環式)脂肪族；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；(脂環式)オキシ；(ヘテロ脂環式)オキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシ；(芳香脂肪族)オキシ；(ヘテロ芳香脂肪族)オキシ；アロイル；ヘテロアロイル；アミノ；オキソ(ベンゾ縮合二環式または三環式アリールの非芳香族炭素環上で)；ニトロ；カルボキシ；アミド；アシル[例えば、(脂肪族)カルボニル；(脂環式)カルボニル；((脂環式)脂肪族)カルボニル；(芳香脂肪族)カルボニル；(ヘテロ脂環式)カルボニル；((ヘテロ脂環式)脂肪族)カルボニル；または(ヘテロ芳香脂肪族)カルボニル]；スルホニル[例えば、脂肪族 $-SO_2-$ またはアミノ $-SO_2-$]；スルフィニル[例えば、脂肪族 $-S(O)-$ または脂環式 $-S(O)-$]；スルファニル[例えば、脂肪族 $-S-$]；シアノ；ハロ；ヒドロキシ；メルカプト；スルホキシ；尿素；チオ尿素；スルファモイル；スルファミド；またはカルバモイルを含む1つまたはそれを超える置換基が必要に応じて置換される。あるいは、アリールは、非置換であり得る。

20

30

【0050】

置換アリールの非限定的な例としては、ハロアリール[例えば、モノー、ジ(例えば、p, m-ジハロアリール)および(トリハロ)アリール]；(カルボキシ)アリール[例えば、(アルコキシカルボニル)アリール、((アラルキル)カルボニルオキシ)アリールおよび(アルコキシカルボニル)アリール]；(アミド)アリール[例えば、(アミノカルボニル)アリール、((アルキルアミノ)アルキル)アミノカルボニル)アリール、(アルキルカルボニル)アミノアリール、(アリールアミノカルボニル)アリールおよび((ヘテロアリール)アミノ)カルボニル)アリール]；アミノアリール[例えば、((アルキルスルホニル)アミノ)アリールまたは((ジアルキル)アミノ)アリール]；(シアノアルキル)アリール；(アルコキシ)アリール；(スルファモイル)アリール[例えば、(アミノスルホニル)アリール]；(アルキルスルホニル)アリール；(シアノ)アリール；(ヒドロキシアルキル)アリール；((アルコキシ)アルキル)アリール；(ヒドロキシ)アリール、((カルボキシ)アルキル)アリール；((ジアルキル)アミノ)アルキル)アリール；(ニトロアルキル)アリール；((アルキルスルホニル)アミノ)アルキル)アリール；((ヘテロ脂環式)カルボニル)アリール；((アルキルスルホニル)アルキル)アリール；(シアノアルキル)アリール；(ヒドロキシアルキル)アリール；(アルキルカルボニル)アリール；アルキルアリール；(トリハロアルキ

40

50

ル) アリール; p-アミノ-m-アルコキシカルボニルアリール; p-アミノ-m-シアノアリール; p-ハロ-m-アミノアリール; または (m- (ヘテロ脂環式) -o- (アルキル)) アリールが挙げられる。

【0051】

本明細書中で使用されるとき、「アラルキル」基などの「芳香脂肪族」とは、アリール基で置換された脂肪族基 (例えば、C₁₋₄ アルキル基) のことを指す。「脂肪族」、「アルキル」および「アリール」は、本明細書中で定義されている。アラルキル基などの芳香脂肪族の例は、ベンジルである。

【0052】

本明細書中で使用されるとき、「アラルキル」基とは、アリール基で置換されたアルキル基 (例えば、C₁₋₄ アルキル基) のことを指す。「アルキル」と「アリール」の両方が、上で定義されたものである。アラルキル基の例は、ベンジルである。アラルキルは、1つまたはそれを超える置換基 (例えば、脂肪族 [例えば、アルキル、アルケニルまたはアルキニル (カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキルまたはハロアルキル (例えば、トリフルオロメチル) を含む)]、脂環式 [例えば、シクロアルキルまたはシクロアルケニル]、(シクロアルキル) アルキル、ヘテロシクロアルキル、(ヘテロシクロアルキル) アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、アロイル、ヘテロアロイル、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミド [例えば、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキルアルキル) カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル) カルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキルアルキル) カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノまたはヘテロアラルキルカルボニルアミノ]、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アシル、メルカプト、アルキルスルファニル、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソまたはカルバモイル) で必要に応じて置換される。

【0053】

本明細書中で使用されるとき、「二環式環系」は、2つの環を形成する6~12 (例えば、8~12または9、10もしくは11) 員の構造を含み、ここで、それらの2つの環は、少なくとも1つの原子を共通して (例えば、2つの原子を共通して) 有する。二環式環系には、ビシクロ脂肪族 (例えば、ビシクロアルキルまたはビシクロアルケニル)、ビシクロヘテロ脂肪族、二環式アリールおよび二環式ヘテロアリールが含まれる。

【0054】

本明細書中で使用されるとき、「脂環式」基は、「シクロアルキル」基および「シクロアルケニル」基を包含し、その各々は、下記に示されるように必要に応じて置換される。

【0055】

本明細書中で使用されるとき、「シクロアルキル」基とは、3~10個 (例えば、5~10個) の炭素原子の飽和炭素環式の単環式または二環式 (縮合または架橋) 環のことを指す。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、ノルボルニル、キュービル (cubyl)、オクタヒドロインデニル、デカヒドロナフチル、ビシクロ [3. 2. 1] オクチル、ビシクロ [2. 2. 2] オクチル、ビシクロ [3. 3. 1] ノニル、ビシクロ [3. 3. 2.] デシル、ビシクロ [2. 2. 2] オクチル、アダマンチルまたは ((アミノカルボニル) シクロアルキル) シクロアルキルが挙げられる。

【0056】

「シクロアルケニル」基は、本明細書中で使用されるとき、1つまたはそれを超える二重結合を有する3~10個 (例えば、4~8個) の炭素原子の非芳香族炭素環のことを指す。シクロアルケニル基の例としては、シクロペンテニル、1, 4-シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ヘキサヒドロインデニル、オクタヒド

ローナフチル、シクロヘキセニル、ビシクロ [2. 2. 2] オクテニルまたはビシクロ [3. 3. 1] ノネニルが挙げられる。

【0057】

シクロアルキルまたはシクロアルケニル基は、1つまたはそれを超える置換基（例えば、ホスホ、脂肪族 [例えば、アルキル、アルケニルまたはアルキニル]、脂環式、（脂環式）脂肪族、ヘテロ脂環式、（ヘテロ脂環式）脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、（脂環式）オキシ、（ヘテロ脂環式）オキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、（芳香脂肪族）オキシ、（ヘテロ芳香脂肪族）オキシ、アロイル、ヘテロアロイル、アミノ、アミド [例えば、（脂肪族）カルボニルアミノ、（脂環式）カルボニルアミノ、（（脂環式）脂肪族）カルボニルアミノ、（アリール）カルボニルアミノ、（芳香脂肪族）カルボニルアミノ、（ヘテロ脂環式）カルボニルアミノ、（（ヘテロ脂環式）脂肪族）カルボニルアミノ、（ヘテロアリール）カルボニルアミノまたは（ヘテロ芳香脂肪族）カルボニルアミノ]、ニトロ、カルボキシ [例えば、 HOOC- 、アルコキシカルボニルまたはアルキルカルボニルオキシ]、アシル [例えば、（脂環式）カルボニル、（（脂環式）脂肪族）カルボニル、（芳香脂肪族）カルボニル、（ヘテロ脂環式）カルボニル、（（ヘテロ脂環式）脂肪族）カルボニルまたは（ヘテロ芳香脂肪族）カルボニル]、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、スルホニル [例えば、アルキル- SO_2- およびアリール- SO_2-]、スルフィニル [例えば、アルキル- S(O)-]、スルファニル [例えば、アルキル- S-]、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソまたはカルバモイル）で必要に応じて置換され得る。

10

20

【0058】

本明細書中で使用されるとき、用語「ヘテロ脂環式」は、ヘテロシクロアルキル基およびヘテロシクロアルケニル基を包含し、それらの各々は、下記に示されるように必要に応じて置換される。

【0059】

本明細書中で使用されるとき、「ヘテロシクロアルキル」基とは、3～10員単環式または二環式（縮合または架橋）（例えば、5～10員単環式または二環式）飽和環構造のことを指し、ここで、1つまたはそれを超える環原子は、ヘテロ原子（例えば、N、O、Sまたはそれらの組み合わせ）である。ヘテロシクロアルキル基の例としては、ピペリジル、ピペラジル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、1, 4-ジオキサニル、1, 4-ジチアニル、1, 3-ジオキサニル、オキサゾリジル、イソオキサゾリジル、モルホリニル、チオモルホリル、オクタヒドロベンゾフリル、オクタヒドロクロメニル、オクタヒドロチオクロメニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロピリンジニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロベンゾ [b] チオフェニル、2-オキサ-ビシクロ [2. 2. 2] オクチル、1-アザ-ビシクロ [2. 2. 2] オクチル、3-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクチルおよび2, 6-ジオキサトリシクロ [3. 3. 1. 0^{3, 7}] ノニルが挙げられる。単環式ヘテロシクロアルキル基は、フェニル部分と縮合して、ヘテロアリールとして分類されるテトラヒドロイソキノリンなどの構造を形成し得る。

30

【0060】

「ヘテロシクロアルケニル」基は、本明細書中で使用されるとき、1つまたはそれを超える二重結合を有する単環式または二環式（例えば、5～10員単環式または二環式）非芳香族環構造のことを指し、ここで、1つまたはそれを超える環原子は、ヘテロ原子（例えば、N、OまたはS）である。単環式および二環式ヘテロ脂環式は、標準的な化学命名法に従ってナンバリングされる。

40

【0061】

ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基は、1つまたはそれを超える置換基（例えば、ホスホ、脂肪族 [例えば、アルキル、アルケニルまたはアルキニル]、脂環式、（脂環式）脂肪族、ヘテロ脂環式、（ヘテロ脂環式）脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、（脂環式）オキシ、（ヘテロ脂環式）オキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、（芳香脂肪族）オキシ、（ヘテロ芳香脂肪族）オキシ、アロイル、

50

ヘテロアロイル、アミノ、アミド〔例えば、(脂肪族)カルボニルアミノ、(脂環式)カルボニルアミノ、((脂環式)脂肪族)カルボニルアミノ、(アリール)カルボニルアミノ、(芳香脂肪族)カルボニルアミノ、(ヘテロ脂環式)カルボニルアミノ、((ヘテロ脂環式)脂肪族)カルボニルアミノ、(ヘテロアリール)カルボニルアミノまたは(ヘテロ芳香脂肪族)カルボニルアミノ〕、ニトロ、カルボキシ〔例えば、 HOOC- 、アルコキシカルボニルまたはアルキルカルボニルオキシ〕、アシル〔例えば、(脂環式)カルボニル、((脂環式)脂肪族)カルボニル、(芳香脂肪族)カルボニル、(ヘテロ脂環式)カルボニル、((ヘテロ脂環式)脂肪族)カルボニルまたは(ヘテロ芳香脂肪族)カルボニル〕、ニトロ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、スルホニル〔例えば、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニル〕、スルフィニル〔例えば、アルキルスルフィニル〕、スルファニル〔例えば、アルキルスルファニル〕、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソまたはカルバモイル)で必要に応じて置換され得る。

10

【0062】

「ヘテロアリール」基は、本明細書中で使用されるとき、4～15個の環原子を有する単環式、二環式または三環式環系のことを指し、ここで、1つまたはそれを超える環原子は、ヘテロ原子(例えば、N、O、Sまたはそれらの組み合わせ)であり、その単環式環系は、芳香族であるか、またはその二環式もしくは三環式環系における環の少なくとも1つは、芳香族である。ヘテロアリール基は、2～3個の環を有するベンゾ縮合環系を含む。例えば、ベンゾ縮合基としては、1つまたは2つの4～8員ヘテロ脂環式部分と縮合したベンゾ(例えば、インドリジル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェン-イル、キノリニルまたはイソキノリニル)が挙げられる。ヘテロアリールのいくつかの例は、アゼチジニル、ピリジル、1H-インダゾリル、フリル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフリル、イソキノリニル、ベンズチアゾリル、キサンテン、チオキサンテン、フェノチアジン、ジヒドロインドール、ベンゾ[1,3]ジオキサール、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンズチアゾリル、プリル、シンノリル、キノリル、キナゾリル、シンノリル、フタラジル、キナゾリル、キノキサリル、イソキノリル、4H-キノリジル、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾリルまたは1,8-ナフチリジルである。

20

30

【0063】

限定されないが、単環式ヘテロアリールとしては、フリル、チオフェン-イル、2H-ピロリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル(thazolyl)、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、2H-ピラニル、4H-ピラニル(pranyl)、ピリジル、ピリダジル、ピリミジル、ピラゾリル、ピラジルまたは1,3,5-トリアジルが挙げられる。単環式ヘテロアリールは、標準的な化学命名法に従ってナンバリングされる。

【0064】

限定されないが、二環式ヘテロアリールとしては、インドリジル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリジル、イソインドリル、インドリル、ベンゾ[b]フリル、ベキソ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾイミダジル、ベンズチアゾリル、プリニル、4H-キノリジル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、フタラジル、キナゾリル、キノキサリル、1,8-ナフチリジルまたはプテリジルが挙げられる。二環式ヘテロアリールは、標準的な化学命名法に従ってナンバリングされる。

40

【0065】

ヘテロアリールは、1つまたはそれを超える置換基(例えば、脂肪族〔例えば、アルキル、アルケニルまたはアルキニル〕；脂環式；(脂環式)脂肪族；ヘテロ脂環式；(ヘテロ脂環式)脂肪族；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；(脂環式)オキシ；(ヘテロ脂環式)オキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシ；(芳香脂肪族)オキシ；(

50

ヘテロ芳香脂肪族) オキシ; アロイル; ヘテロアロイル; アミノ; オキソ (二環式または三環式ヘテロアリーの非芳香族炭素環式または複素環式環上で); カルボキシ; アミド; アシル [例えば、脂肪族カルボニル; (脂環式) カルボニル; ((脂環式) 脂肪族) カルボニル; (芳香脂肪族) カルボニル; (ヘテロ脂環式) カルボニル; ((ヘテロ脂環式) 脂肪族) カルボニル; または (ヘテロ芳香脂肪族) カルボニル]; スルホニル [例えば、脂肪族スルホニルまたはアミノスルホニル]; スルフィニル [例えば、脂肪族スルフィニル]; スルファニル [例えば、脂肪族スルファニル]; ニトロ; シアノ; ハロ; ヒドロキシ; メルカプト; スルホキシ; 尿素; チオ尿素; スルファモイル; スルファミド; またはカルバモイル) で必要に応じて置換される。あるいは、ヘテロアリールは、非置換であり得る。

10

【0066】

置換ヘテロアリールの非限定的な例としては、(ハロ) ヘテロアリール [例えば、モノーおよびジ- (ハロ) ヘテロアリール]; (カルボキシ) ヘテロアリール [例えば、(アルコキシカルボニル) ヘテロアリール]; シアノヘテロアリール; アミノヘテロアリール [例えば、((アルキルスルホニル) アミノ) ヘテロアリールおよび (ジアルキル) アミノ) ヘテロアリール]; (アミド) ヘテロアリール [例えば、アミノカルボニルヘテロアリール、((アルキルカルボニル) アミノ) ヘテロアリール、(((アルキル) アミノ) アルキル) アミノカルボニル) ヘテロアリール、((ヘテロアリール) アミノ) カルボニル) ヘテロアリール、((ヘテロ脂環式) カルボニル) ヘテロアリールおよび ((アルキルカルボニル) アミノ) ヘテロアリール]; (シアノアルキル) ヘテロアリール; (アルコキシ) ヘテロアリール; (スルファモイル) ヘテロアリール [例えば、(アミノスルホニル) ヘテロアリール]; (スルホニル) ヘテロアリール [例えば、(アルキルスルホニル) ヘテロアリール]; (ヒドロキシアルキル) ヘテロアリール; (アルコキシアルキル) ヘテロアリール; (ヒドロキシ) ヘテロアリール; ((カルボキシ) アルキル) ヘテロアリール; (((ジアルキル) アミノ) アルキル) ヘテロアリール; (ヘテロ脂環式) ヘテロアリール; (脂環式) ヘテロアリール; (ニトロアルキル) ヘテロアリール; (((アルキルスルホニル) アミノ) アルキル) ヘテロアリール; ((アルキルスルホニル) アルキル) ヘテロアリール; (シアノアルキル) ヘテロアリール; (アシル) ヘテロアリール [例えば、(アルキルカルボニル) ヘテロアリール]; (アルキル) ヘテロアリール; または (ハロアルキル) ヘテロアリール [例えば、トリハロアルキルヘテロアリール] が挙げられる。

20

30

【0067】

「ヘテロ芳香脂肪族 (例えば、ヘテロアラールキル基) は、本明細書中で使用されるとき、ヘテロアリール基で置換された脂肪族基 (例えば、 C_{1-4} アルキル基) のことを指す。「脂肪族」、「アルキル」および「ヘテロアリール」は、上で定義されたものである。

【0068】

「ヘテロアラールキル」基は、本明細書中で使用されるとき、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基 (例えば、 C_{1-4} アルキル基) のことを指す。「アルキル」と「ヘテロアリール」の両方が、上で定義されたものである。ヘテロアラールキルは、1つまたはそれを超える置換基 (例えば、アルキル (カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキルおよびハロアルキル (例えば、トリフルオロメチル) を含む)、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、ヘテロシクロアルキル、(ヘテロシクロアルキル) アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラールキルオキシ、ヘテロアラールキルオキシ、アロイル、ヘテロアロイル、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキルアルキル) カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラールキルカルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル) カルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキルアルキル) カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラールキルカルボニルアミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アシル

40

50

、メルカプト、アルキルスルファニル、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソまたはカルバモイル)で必要に応じて置換される。

【0069】

本明細書中で使用されるとき、「環式部分」および「環式基」とは、脂環式、ヘテロ脂環式、アリールまたはヘテロアリールを含む単環式、二環式および三環式環系のことを指し、それらの各々は、先に定義されたものである。

【0070】

本明細書中で使用されるとき、「架橋二環式環系」とは、環が架橋されている、二環式のヘテロ脂環式 (heterocyclic aliphatic) 環系または二環式の脂環式環系のことを指す。架橋二環式環系の例としては、アダマンタニル、ノルボルナニル、ビシクロ [3. 2. 1] オクチル、ビシクロ [2. 2. 2] オクチル、ビシクロ [3. 3. 1] ノニル、ビシクロ [3. 3. 2] デシル、2-オキサビシクロ [2. 2. 2] オクチル、1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチルおよび2, 6-ジオキサトリシクロ [3. 3. 1. 0^{3, 7}] ノニルが挙げられるが、これらに限定されない。架橋二環式環系は、1つまたはそれを超える置換基 (例えば、アルキル (カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキルおよびハロアルキル (例えば、トリフルオロメチル) を含む)、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、ヘテロシクロアルキル、(ヘテロシクロアルキル) アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、アロイル、ヘテロアロイル、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキルアルキル) カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル) カルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキルアルキル) カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アシル、メルカプト、アルキルスルファニル、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソまたはカルバモイル)で必要に応じて置換され得る。

【0071】

本明細書中で使用されるとき、「アシル」基とは、ホルミル基または $R^X-C(O)-$ (例えば、「アルキルカルボニル」とも称されるアルキル $-C(O)-$) のことを指し、ここで、 R^X および「アルキル」は、先に定義されたものである。アセチルおよびピバロイルは、アシル基の例である。

【0072】

本明細書中で使用されるとき、「アロイル」または「ヘテロアロイル」とは、アリール $-C(O)-$ またはヘテロアリール $-C(O)-$ のことを指す。アロイルまたはヘテロアロイルのアリールおよびヘテロアリール部分は、先に定義されたように必要に応じて置換される。

【0073】

本明細書中で使用されるとき、「アルコキシ」基とは、アルキル $-O-$ 基のことを指し、ここで、「アルキル」は、先に定義されたものである。

【0074】

本明細書中で使用されるとき、「カルバモイル」基とは、構造 $-O-CO-NR^X R^Y$ または $-NR^X-CO-O-R^Z$ を有する基のことを指し、ここで、 R^X および R^Y は、上で定義されたものであり、 R^Z は、脂肪族、アリール、芳香脂肪族、ヘテロ脂環式、ヘテロアリールまたはヘテロ芳香脂肪族であり得る。

【0075】

本明細書中で使用されるとき、「カルボキシ」基とは、末端基として使用されるとき、 $-COOH$ 、 $-COOR^X$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)R^X$; または内部基として使用されるとき、 $-OC(O)-$ もしくは $-C(O)O-$ のことを指す。

【0076】

本明細書中で使用されるとき、「ハロ脂肪族」基とは、1～3個のハロゲンで置換された脂肪族基のことを指す。例えば、用語ハロアルキルは、基 $-CF_3$ を含む。

【0077】

本明細書中で使用されるとき、「メルカプト」基とは、 $-SH$ のことを指す。

【0078】

本明細書中で使用されるとき、「スルホ」基とは、末端に使用されるとき、 $-SO_3H$ もしくは $-SO_3R^X$ 、または内部で使用されるとき、 $-S(O)_3-$ のことを指す。

【0079】

本明細書中で使用されるとき、「スルファミド」基とは、末端に使用されるとき、構造 $-NR^X-S(O)_2-NR^YR^Z$ 、および内部で使用されるとき、 $-NR^X-S(O)_2-NR^Y-$ のことを指し、ここで、 R^X 、 R^Y および R^Z は、上で定義されたものである。

10

【0080】

本明細書中で使用されるとき、「スルファモイル」基とは、構造 $-O-S(O)_2-NR^YR^Z$ のことを指し、ここで、 R^Y および R^Z は、上で定義されたものである。

【0081】

本明細書中で使用されるとき、「スルホンアミド」基とは、末端に使用されるとき、構造 $-S(O)_2-NR^XR^Y$ もしくは $-NR^X-S(O)_2-R^Z$ ；または内部で使用されるとき、 $-S(O)_2-NR^X-$ もしくは $-NR^X-S(O)_2-$ のことを指し、こ

20

【0082】

本明細書中で使用されるとき、「スルファニル」基とは、末端に使用されるとき、 $-S-R^X$ 、および内部で使用されるとき、 $-S-$ のことを指し、ここで、 R^X は、上で定義されたものである。スルファニルの例としては、脂肪族 $-S-$ 、脂環式 $-S-$ 、アリール $-S-$ などが挙げられる。

【0083】

本明細書中で使用されるとき、「スルフィニル」基とは、末端に使用されるとき、 $-S(O)-R^X$ 、および内部で使用されるとき、 $-S(O)-$ のことを指し、ここで、 R^X は、上で定義されたものである。例示的なスルフィニル基としては、脂肪族 $-S(O)-$ 、アリール $-S(O)-$ 、（脂環式（脂肪族）） $-S(O)-$ 、シクロアルキル $-S(O)-$ 、ヘテロ脂環式 $-S(O)-$ 、ヘテロアリール $-S(O)-$ などが挙げられる。

30

【0084】

本明細書中で使用されるとき、「スルホニル」基とは、末端に使用されるとき、 $-S(O)_2-R^X$ 、および内部で使用されるとき、 $-S(O)_2-$ のことを指し、ここで、 R^X は、上で定義されたものである。例示的なスルホニル基としては、脂肪族 $-S(O)_2-$ 、アリール $-S(O)_2-$ 、（脂環式（脂肪族）） $-S(O)_2-$ 、脂環式 $-S(O)_2-$ 、ヘテロ脂環式 $-S(O)_2-$ 、ヘテロアリール $-S(O)_2-$ 、（脂環式（アミド（脂肪族））） $-S(O)_2-$ などが挙げられる。

【0085】

本明細書中で使用されるとき、「スルホキシ」基とは、末端に使用されるとき、 $-O-S(O)-R^X$ または $-S(O)-O-R^X$ 、および内部で使用されるとき、 $-O-S(O)-$ または $-S(O)-O-$ のことを指し、ここで、 R^X は、上で定義されたものである。

40

【0086】

本明細書中で使用されるとき、「ハロゲン」または「ハロ」基とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素のことを指す。

【0087】

本明細書中で使用されるとき、単独でまたは別の基と接続して使用される、用語カルボキシによって包含される「アルコキシカルボニル」とは、アルキル $-O-C(O)-$ など

50

の基のことを指す。

【0088】

本明細書中で使用されるとき、「アルコシアルキル」とは、アルキル－O－アルキル－などのアルキル基のことを指し、ここで、アルキルは、上で定義されたものである。

【0089】

本明細書中で使用されるとき、「カルボニル」とは、－C(O)－のことを指す。

【0090】

本明細書中で使用されるとき、「オキソ」とは、＝Oのことを指す。

【0091】

本明細書中で使用されるとき、用語「ホスホ」とは、ホスフィネートおよびホスホネートのことを指す。ホスフィネートおよびホスホネートの例としては、－P(O)(R^P)₂が挙げられ、ここで、R^Pは、脂肪族、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、(脂環式)オキシ、(ヘテロ脂環式)オキシ、アリール、ヘテロアリール、脂環式またはアミノである。

10

【0092】

本明細書中で使用されるとき、「アミノアルキル」とは、構造(R^X)₂N－アルキル－のことを指す。

【0093】

本明細書中で使用されるとき、「シアノアルキル」とは、構造(NC)－アルキル－のことを指す。

20

【0094】

本明細書中で使用されるとき、「尿素」基とは、構造－NR^X－CO－NR^YR^Zのことを指し、「チオ尿素」基とは、末端に使用されるとき、構造－NR^X－CS－NR^YR^Z、および内部で使用されるとき、－NR^X－CO－NR^Y－または－NR^X－CS－NR^Y－のことを指し、ここで、R^X、R^YおよびR^Zは、上で定義されたものである。

【0095】

本明細書中で使用されるとき、「グアニジン」基とは、構造－N＝C(N(R^XR^Y))N(R^XR^Y)または－NR^X－C(＝NR^X)NR^XR^Yのことを指し、ここで、R^XおよびR^Yは、上で定義されたものである。

【0096】

30

本明細書中で使用されるとき、用語「アミジノ」基とは、構造－C＝(NR^X)N(R^XR^Y)のことを指し、ここで、R^XおよびR^Yは、上で定義されたものである。

【0097】

一般に、用語「ビシナル」とは、2つまたはそれを超える炭素原子を含む基上の置換基の配置のことを指し、ここで、それらの置換基は、隣接する炭素原子に結合されている。

【0098】

一般に、用語「ジェミナル」とは、2つまたはそれを超える炭素原子を含む基上の置換基の配置のことを指し、ここで、それらの置換基は、同じ炭素原子に結合されている。

【0099】

用語「末端に」および「内部で」とは、置換基内の基の位置のことを指す。ある基が、化学構造の残部にさらに結合されない置換基の末端に存在するとき、その基は、末端基である。カルボキシアルキル、すなわち、R^XO(O)C－アルキルは、末端に使用されるカルボキシ基の例である。ある基が、化学構造の置換基の中央に存在するとき、その基は、内部基である。アルキルカルボキシ(例えば、アルキル－C(O)O－またはアルキル－OC(O)－)およびアルキルカルボキシアリール(例えば、アルキル－C(O)O－アリール－またはアルキル－O(CO)－アリール－)は、内部で使用されるカルボキシ基の例である。

40

【0100】

本明細書中で使用されるとき、「相対保持時間」とは、ある物質の正味の保持時間と標準的な化合物の正味の保持時間との比のことを指す。

50

【0101】

本明細書中で使用されるとき、「脂肪族鎖」とは、分枝状または直鎖状の脂肪族基（例えば、アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基）のことを指す。直鎖状の脂肪族鎖は、構造－ $[\text{CH}_2]_v$ －を有し、ここで、 v は、1～12である。分枝状の脂肪族鎖は、1つまたはそれを超える脂肪族基で置換された直鎖状の脂肪族鎖である。分枝状の脂肪族鎖は、構造－ $[\text{CQQ}]_v$ －を有し、ここで、 Q は、独立して、水素または脂肪族基であるが；しかしながら、 Q は、少なくとも1つの場合において脂肪族基である。脂肪族鎖という用語は、アルキル鎖、アルケニル鎖およびアルキニル鎖を含み、ここで、アルキル、アルケニルおよびアルキニルは、上で定義されている。

【0102】

一般に、用語「置換される」は、用語「必要に応じて」がその前に置かれるか否かを問わず、特定の置換基のラジカルによる所与の構造における水素原子の置き換えのことを指す。特定の置換基は、上記の定義および下記の化合物の説明およびその実施例に記載される。別段示されない限り、必要に応じて置換される基は、その基の置換可能な各位置に置換基を有し得、任意の所与の構造における1つより多い位置が、特定の基から選択される1つより多い置換基で置換され得るとき、その置換基は、すべての位置において同じであり得るかまたは異なり得る。ヘテロシクロアルキルなどの環置換基は、シクロアルキルなどの別の環に結合されて、スピロ二環式環系を形成し得、例えば、両方の環が、1つの共通の原子を共有する。当業者が認識するように、本発明が想定する置換基の組み合わせは、安定した化合物または化学的にあり得る化合物の形成をもたらす組み合わせである。

【0103】

句「安定したまたは化学的にあり得る」は、本明細書中で使用されるとき、本明細書中に開示される1つまたはそれを超える目的のために、それらの生成、検出、および好ましくは、それらの回収、精製および使用を可能にする条件に供されたとき、実質的に変化しない化合物のことを指す。いくつかの実施形態において、安定した化合物または化学的にあり得る化合物は、40℃またはそれ未満の温度で、水分または他の化学的に反応性の条件の非存在下において、少なくとも1週間維持されたとき、実質的に変化しない化合物である。

【0104】

本明細書中で使用されるとき、「有効量」は、処置される患者に対して治療効果をもたらすのに必要とされる量と定義され、通常、患者の年齢、表面積、体重および症状に基づいて決定される。動物およびヒトに対する投与量の相互関係（体表面積の1平方メートルあたりのミリグラムに基づく）は、Freireichら、Cancer Chemother. Rep., 50:219 (1966)に記載されている。体表面積は、患者の身長および体重から概算で決定され得る。例えば、Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970)を参照のこと。本明細書中で使用されるとき、「患者」とは、ヒトを含む哺乳動物のことを指す。

【0105】

化学構造および命名法は、ChemDraw, バージョン11.0.1, Cambridge, MAから導き出される。

【0106】

「第1」、「第2」、「第3」などの記述語の使用は、別個の要素（例えば、溶媒、反応工程、プロセス、試薬など）を区別するために使用されており、記載されている要素の相対的な順序または相対的な時間順のことを指すこともあるし、指さないこともあることに注意する。

【0107】

本明細書中で使用されるとき、用語「薬学的に許容され得る塩」とは、適切な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激作用、アレルギー反応など無くヒトおよび下等動物の組織との接触において使用するために適した塩のことを指す。

【0108】

薬学的に許容され得る塩は、当該分野で周知である。例えば、S. M. Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 (参照により本明細書中に援用される) に、薬学的に許容され得る塩を詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に許容され得る塩には、好適な無機および有機の酸および塩基から得られる塩が含まれる。薬学的に許容され得る無毒性の酸付加塩の例は、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸）もしくは有機酸（例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸またはマロン酸）と形成されるか、またはイオン交換などの当該分野において使用される他の方法を使用することによって形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容され得る塩としては、アジペート、アルギネート、アスコルベート、アスパルテート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、ビスルフェート、ボレート、ブチレート、カンホレート、ショウノウスルホネート、シトレート、シクロペンタンプロピオネート、ジグルコネート、ドデシルスルフェート、エタンスルホネート、ホルメート、フマレート、グルコヘプトネート、グリセロホスフェート、グルコネート、ヘミスルフェート、ヘプタノエート、ヘキサノエート、ヒドロヨージド、2-ヒドロキシエタンスルホネート、ラクチオネート、ラクテート、ラウレート、ラウリルスルフェート、マレート、マレエート、マロネート、メタンスルホネート、2-ナフタレンスルホネート、ニコチネート、ニトレート、オレエート、オキサレート、パルミテート、パモエート、ペクチネート、ペルスルフェート、3-フェニルプロピオネート、ホスフェート、ピクレート、ピバレート、プロピオネート、ステアレート、スクシネート、スルフェート、タルトレート、チオシアネート、p-トルエンスルホネート、ウンデカノエート、バレレート塩などが挙げられる。適切な塩基から得られる塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})_4$ 塩が挙げられる。本発明は、本明細書中に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化も想定する。そのような四級化によって、水溶性もしくは油溶性または水分散性もしくは油分散性の生成物が得られる場合がある。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらに薬学的に許容され得る塩としては、適切な場合、対イオンを用いて形成される無毒性のアンモニウム、四級アンモニウムおよびアミンカチオン（例えば、ハロゲン化物、水酸化物、カルボキシレート、スルフェート、ホスフェート、ニトレート、低級アルキルスルホネートおよびアリールスルホネート）が挙げられる。

【0109】

本明細書中に記載されるように、「保護基」とは、その後の化学反応において化学選択性を得るために、官能基の化学修飾によって分子に導入される部分または官能性のことを指す。標準的な保護基は、Wuts and Greene: "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" 4th Ed, Wuts, P. G. M. and Greene, T. W., Wiley-Interscience, New York: 2006 (参照により本明細書中に援用される) に提供されている。

【0110】

窒素保護基の例としては、アシル、アロイルまたはカルバミル基（例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、2-クロロアセチル、2-ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、o-ニトロフェノキシアセチル、α-クロロブチリル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-ブロモベンゾイル、4-ニトロベンゾイル）およびキラル補助剤（例えば、保護されたまたは無保護のD、LまたはD, L-アミノ酸（例えば、アラニン、ロイシン、フェニルアラニンなど））；スルホニル基（例えば、ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニルなど）；カルバメート基（例えば、ベンジルオキシカルボニル、p-クロロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ブロモベンジルオキシカルボニル、3,

4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロ-4, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、1-(p-ビフェニル)-1-メチルエトキシカルボニル、 α , α -ジメチル-3, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル-9-メトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニルチオカルボニルなど)、アリーラルアルキル基(例えば、ベンジル、トリフェニルメチル、ベンジルオキシメチルなど)およびシリル基(例えば、トリメチルシリルなど)が挙げられる。好ましいN-保護基は、ベンゼンスルホニルクロリド p-トルエンスルホニルなどであり、これには、トシルが含まれるがこれに限定されない。

【0111】

別段述べられない限り、本明細書中に描かれる構造は、その構造のすべての異性体(例えば、鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体(または配座異性体));例えば、各不斉中心に対するRおよびS配置、(Z)および(E)二重結合異性体、ならびに(Z)および(E)配座異性体を含むとも意味される。ゆえに、本化合物の単一の立体化学異性体、ならびに鏡像異性体混合物、ジアステレオ異性体混合物および幾何異性体(または配座異性体)混合物が、本発明の範囲内である。別段述べられない限り、本発明の化合物の互変異性体のすべてが、本発明の範囲内である。さらに、別段述べられない限り、本明細書中に描かれる構造は、1つまたはそれを超える同位体的に富化された原子の存在だけが異なる化合物を含むとも意味される。例えば、重水素もしくは三重水素による水素の置き換え、または ^{13}C もしくは ^{14}C に富化された炭素による炭素の置き換え以外は本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。そのような化合物は、例えば、分析ツール、生物学的アッセイにおけるプローブ、または改善された治療的プロファイルを有するJAK阻害剤として有用である。

【0112】

本明細書中で使用されるとき、用語「溶媒」は、溶媒の混合物も含む。

【0113】

III. 化合物の調製

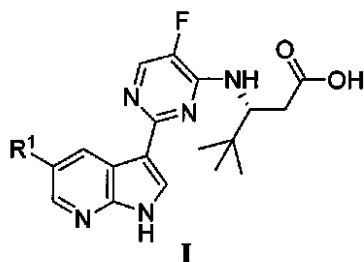
【0114】

本明細書中に列挙される工程は、工程の文字または番号に関係なく、任意の経時的な順序で行われ得ることに注意する。例えば、工程(v)は、工程(g)、工程(e)、工程(f)または工程(s)に先行することもあるし、それらの後に続くこともある。同様に、工程(i)は、工程(ii)、工程(iii)、工程(iv)または工程(v)に先行することもあるし、それらの後に続くこともある。

【0115】

式(I)の化合物は、以下の構造:

【化18】



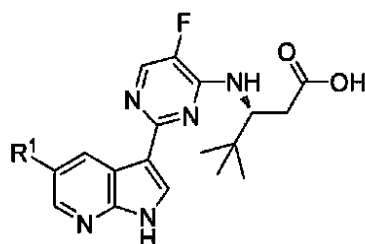
を有し、ここで、R¹は、-Clまたは-Fである。式(I)の化合物およびその薬学的

に許容され得る塩は、インフルエンザウイルスの複製の阻害剤であり、WO 2 0 1 3 / 0 1 9 8 2 8 に記載されているように患者においてインフルエンザを処置するために使用され得る。1つの具体的な実施形態において、 R^1 は、 $-F$ である。別の具体的な実施形態において、 R^1 は、 $-Cl$ である。

【0116】

1つの実施形態において、本発明は、式 I の化合物：

【化19】

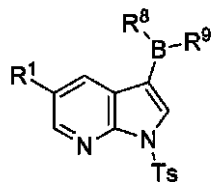


I

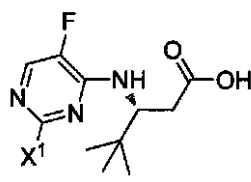
またはその薬学的に許容され得る塩を調製するためのプロセスに関し、ここで、 R^1 は、 $-Cl$ または $-F$ であり、そのプロセスは、

i) 式 1 の化合物を式 2 の化合物と、

【化20】



1



2

水、有機溶媒、塩基および遷移金属触媒の存在下において反応させることにより、式 I の化合物を生成する工程

を含み、ここで、

R^8 および R^9 の各々は、 $-OH$ 、 R^{11} の 1～5 個の存在で必要に応じて置換される $-O-C_{1-4}$ 脂肪族であるか、または

R^8 および R^9 は、それらが結合しているホウ素原子と一体となって、 R^{11} の 1～6 個の存在で必要に応じて置換される 5～9 員単環式もしくは二環式環系または BF_3K を形成し；

各 R^{11} は、独立して、ハロゲン、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CN$ 、 $=O$ または非置換 $-C_{1-2}$ 脂肪族から選択され；

X^1 は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OTs$ 、 $-OMs$ 、 $-OH$ または $-NH_2$ であり；

遷移金属触媒は、 Pd を含む。

【0117】

いくつかの実施形態において、工程 i) の塩基は、有機塩基である。例えば、有機塩基は、第三級アミンを含む。また、いくつかの場合、第三級アミンは、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、トリエチレンジアミンまたはそれらの任意の組み合わせを含む。

【0118】

いくつかの実施形態において、工程 i) の有機溶媒は、非プロトン性溶媒である。例えば、非プロトン性溶媒は、アセトニトリル、トルエン、 N,N -ジメチルホルムアミド、 N,N -ジメチルアセトアミド、アセトン、メチル *tert*-ブチルエーテルまたはそれらの任意の組み合わせである。

【0119】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-F$ である。他の実施形態において、 R^1 は、 $-Cl$ である。

【0120】

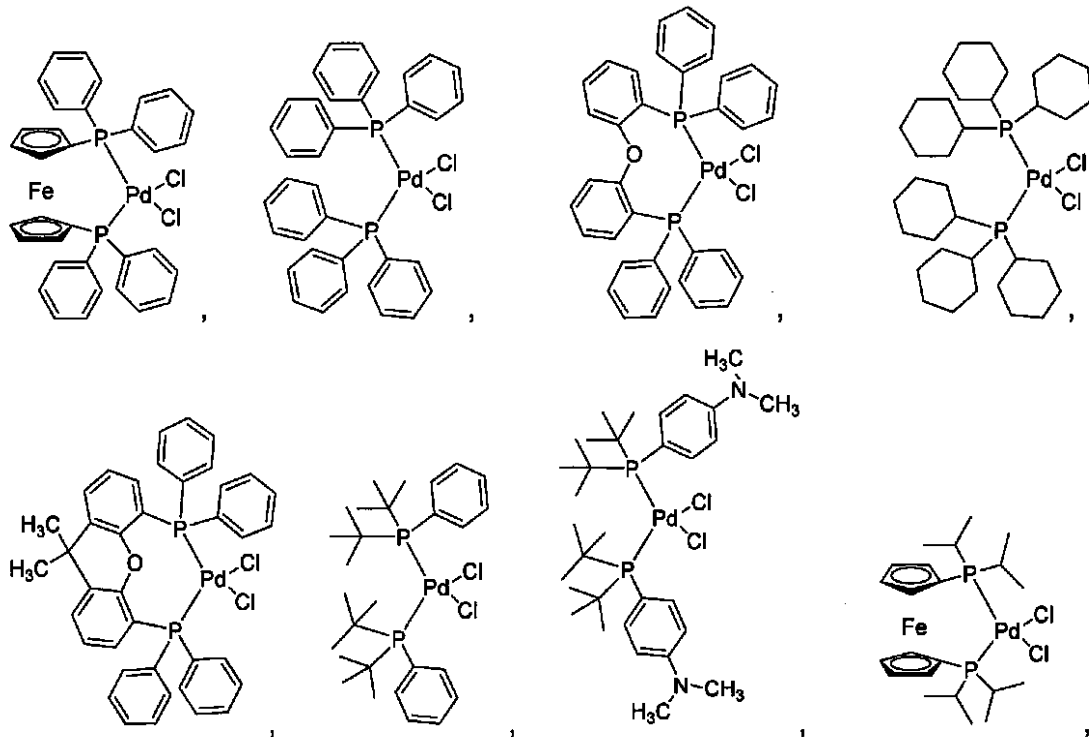
いくつかの実施形態において、 X^1 は、 $-Cl$ である。

【0121】

いくつかの実施形態において、遷移金属触媒は、パラジウム (II) アセテート、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、遷移金属触媒は、パラジウム (II) アセテートである。Pd を含む遷移金属触媒の他の例としては、

10

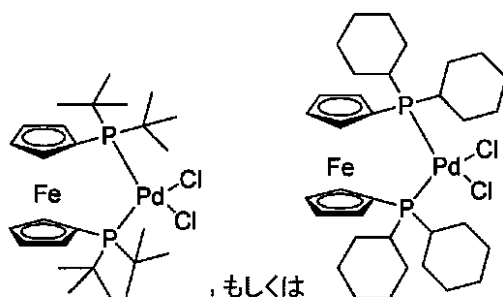
【化21】



20

30

【化22】



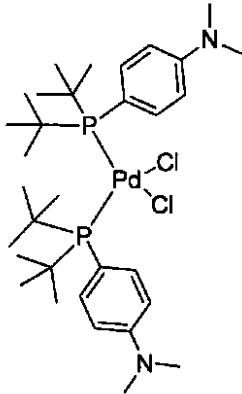
40

またはそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0122】

いくつかの実施形態において、遷移金属触媒は、

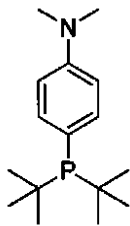
【化 2 3】



10

であるか、または遷移金属触媒は、Pdおよび

【化 2 4】



20

を含むリガンドを含む。

【0 1 2 3】

いくつかの実施形態において、パラジウム触媒は、インサイチュで形成される。

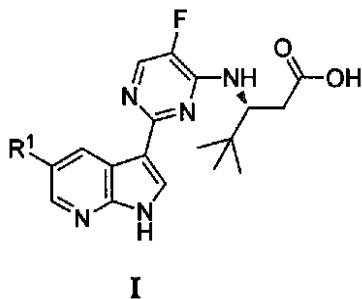
【0 1 2 4】

いくつかの実施形態において、工程 i) の反応は、約 50℃～約 110℃の温度で行われる。例えば、工程 i) の反応は、約 60℃～約 95℃の温度で行われる。他の例において、工程 i) の反応は、約 65℃～約 80℃の温度で行われる。

【0 1 2 5】

本発明の別の実施形態は、式 I の化合物

【化 2 5】

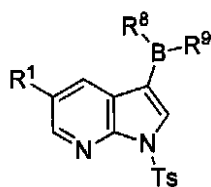
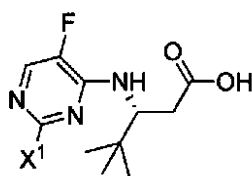


40

またはその薬学的に許容され得る塩を調製する方法を提供し、ここで、R¹ は、-Cl または -F であり、その方法は、

x) 式 1 の化合物を式 2 の化合物と、

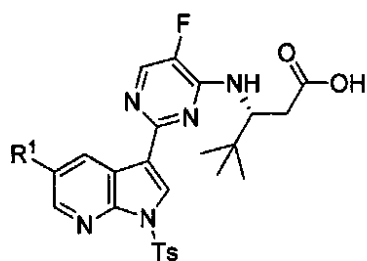
【化 2 6】

**1****2**

水、有機溶媒、塩基および遷移金属触媒の存在下において反応させることにより、式 3 の化合物

10

【化 2 7】

**3**

20

を生成する工程（ここで、

R^8 および R^9 の各々は、 $-OH$ 、 R^{11} の 1～5 個の存在で必要に応じて置換される $-O-C_{1-4}$ 脂肪族であるか、または

R^8 および R^9 は、それらが結合しているホウ素原子と一体となって、 R^{11} の 1～6 個の存在で必要に応じて置換される 5～9 員単環式もしくは二環式環系または BF_3K を形成し；

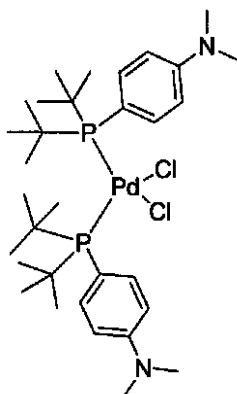
各 R^{11} は、独立して、ハロゲン、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CN$ 、 $=O$ または非置換 $-C_{1-2}$ 脂肪族から選択され；

30

X^1 は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OTs$ 、 $-OMs$ 、 $-OH$ または $-NH_2$ であり；

遷移金属触媒は、

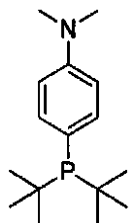
【化 2 8】



40

であるか、または遷移金属触媒は、Pd および

【化 2 9】



を含むリガンドを含む) ; および

i i) 式 3 の化合物を脱保護することにより、式 I の化合物を形成する工程を含む。

10

【0126】

いくつかの実施形態において、工程 i) または x) のいずれかのパラジウム触媒は、インサイチュで形成される。また、他の実施形態において、パラジウム-AmPhos 錯体は、予め調製された触媒として使用される。Pd (0) または Pd (II) 源の代表例としては、Pd₂ (dba)₃、Pd (OAc)₂ および PdCl₂ が挙げられ、ここで、dba は、ジベンジリデンアセトンであり、OAc は、アセテートである。1 つの具体的な実施形態において、パラジウム-AmPhos 錯体は、PdCl₂ および AmPhos を混合することによってインサイチュで調製される。

20

【0127】

いくつかの実施形態において、工程 i) または x) のいずれかの反応は、約 50 °C ~ 約 110 °C の温度で行われる。例えば、工程 i) または x) のいずれかの反応は、約 60 °C ~ 約 95 °C の温度で行われる。他の例において、工程 i) または x) のいずれかの反応は、約 70 °C ~ 約 80 °C の温度で行われる。

【0128】

いくつかの実施形態において、工程 i) または x) のいずれかの塩基は、有機塩基である。例えば、有機塩基は、第三級アミンを含む。また、いくつかの場合、第三級アミンは、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、トリエチレンジアミンまたはそれらの任意の組み合わせを含む。アルカリ金属水酸化物 (例えば、NaOH および / または KOH)、アルカリ金属炭酸塩 (例えば、K₂CO₃ および / または Na₂CO₃) またはアルカリ金属アルコキシド (例えば、NaO^tBu および / または KO^tBu) も、工程 i) または x) のいずれかの反応のための塩基として使用され得る。

30

【0129】

工程 i) または x) のいずれかの反応は、任意の好適な溶媒系の存在下において行われ得る。好適な溶媒系の例としては、水性溶媒系が挙げられる。いくつかの実施形態において、工程 i) または x) のいずれかの有機溶媒は、非プロトン性溶媒である。例えば、非プロトン性溶媒は、アセトニトリル、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N-ジメチルアセトアミド (DMA)、アセトン、メチル tert-ブチルエーテルまたはそれらの任意の組み合わせである。別の例では、溶媒は、水ならびに DMF、IPA、トルエン、アセトニトリル、THF、DME およびジオキサンから選択される少なくとも 1 つの有機溶媒を含む。

40

【0130】

いくつかの実施形態は、1 つまたはそれを超える再結晶工程をさらに含む。いくつかの場合は、工程 x i) 式 3 の化合物を p-トルエンスルホン酸 (TsOH) または他の酸と、溶媒系の存在下において反応させることにより、式 3 の化合物の p-トルエンスルホン酸 (TsOH) 塩を生成する工程 ; および工程 x i i) 式 3 の化合物の p-トルエンスルホン酸 (TsOH) 塩を無機塩基で処理することにより、式 I の化合物を生成する工程をさらに含む。

【0131】

脱保護工程 i i) は、トシル保護基を脱保護するための当該分野で公知の任意の好適な

50

条件において行われ得る。1つの具体的な実施形態において、脱保護工程は、式3の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を無機水酸化物で処理する工程を用いる。好適な無機水酸化物の代表例としては、 LiOH 、 NaOH および KOH が挙げられる。1つの具体的な実施形態において、 LiOH が使用される。別の具体的な実施形態において、脱保護工程(i)は、THFまたはメチル-THF（例えば、2-MeTHF）を含む溶媒系において LiOH を用いる。

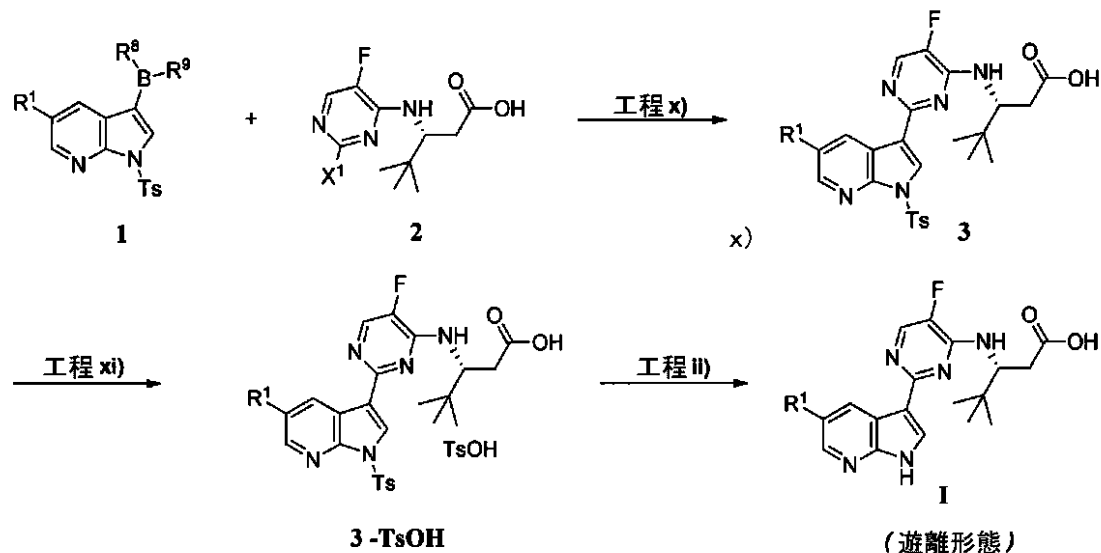
【0132】

合成スキーム：

【0133】

スキーム1：

【化30】



【0134】

このスキームでは、式1および2の化合物は、工程x)において、パラジウムによって触媒されるクロスカップリングを起こして、式3の化合物を生成する。式3の化合物は、工程xi)において再結晶を受け、ここで、それは、トシレート塩3-TsOHに変換される。トシレート塩3-TsOHは、工程ii)において、無機塩基（例えば、 LiOH ）を用いる脱保護およびワークアップを受けて、式Iの化合物（遊離形態）を生成する。

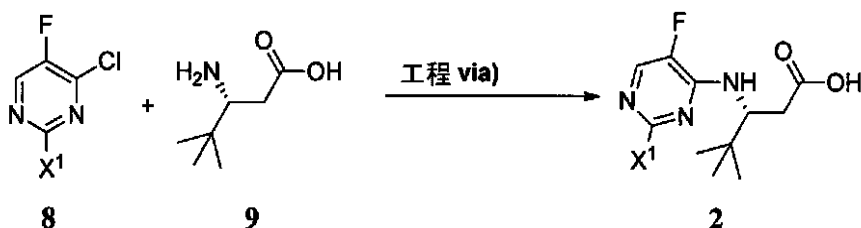
【0135】

別の実施形態において、式2の化合物およびその薬学的に許容され得る塩は、下記のスキーム2に従って調製される。

【0136】

スキーム2：

【化31】



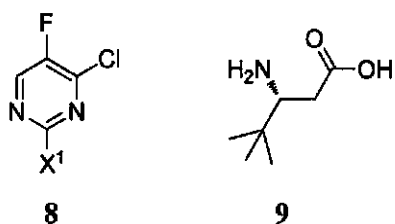
【0137】

工程via)において、式8および9の化合物は、求核置換反応を受けることにより、式2の化合物（ここで、 X^1 は、上で定義されている）を生成する。

【0138】

いくつかの実施形態は、

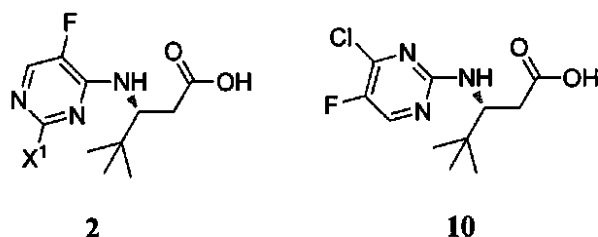
v i a) 式 8 の化合物を式 9 の化合物と、
【化 3 2】



10

塩基および有機溶媒の存在下において反応させることにより、式 2 の化合物および式 1 0
の化合物：

【化 3 3】



20

を含む混合物を生成する工程
を含む。

【0 1 3 9】

これらの実施形態のうちのいくつかは、

v i i) 式 2 の化合物および式 1 0 の化合物を含む混合物を H C l と、有機溶媒の存在下
において反応させることにより、式 2 の化合物および式 1 0 の化合物の塩酸塩の混合物を
生成する工程；および

v i i i) 式 2 の化合物および式 1 0 の化合物の塩酸塩の混合物を再結晶させることによ
り、式 2 の化合物の塩酸塩を生成する工程

をさらに含む。

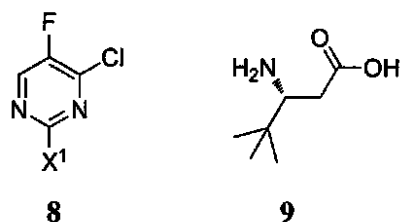
30

【0 1 4 0】

いくつかの代替の実施形態は、

v i b) 式 8 の化合物を式 9 の化合物と、溶媒および塩基の存在下において反応させるこ
とにより、式 2 の化合物を生成する工程

【化 3 4】



40

を含む。

【0 1 4 1】

いくつかの実施形態において、工程 v i b) の塩基は、リン酸三カリウム、リン酸水素
二カリウム、炭酸二カリウム、炭酸二ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素二ナ
トリウムまたはそれらの任意の組み合わせから選択される無機塩基である。

【0 1 4 2】

いくつかの実施形態において、工程 v i b) の溶媒は、水を含む。また、いくつかの実

50

施形態において、工程 v i b) の溶媒は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、t e r t -ブタノールまたはそれらの任意の組み合わせから選択されるアルコールをさらに含む。

【0143】

いくつかの実施形態において、工程 v i b) の反応は、約 50℃～約 100℃の温度で行われる。例えば、工程 v i b) の反応は、約 60℃～約 80℃の温度で行われる。

【0144】

式 9 の化合物および薬学的に許容され得る塩は、商業的に入手可能である。

【0145】

1 つの具体的な実施形態において、式 1 の化合物を式 2 の化合物と反応させる工程 i) は、Pd-AmPhos 触媒および塩基の存在下において行われる。いくつかの実施形態において、式 1 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を式 2 の化合物と反応させる工程 i) は、水および 2-メチル THF もしくは THF またはそれらの組み合わせから選択される有機溶媒を含む溶媒系において行われる。なおも別の具体的な実施形態において、脱保護工程 i i) は、式 3 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を LiOH、NaOH および KOH からなる群より選択される無機水酸化物で処理する工程を含む。なおも別の具体的な実施形態において、脱保護工程 i i) は、THF を含む溶媒系において式 3 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を LiOH で処理する工程を含む。なおも別の具体的な実施形態において、式 4-2 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩をアセトアルデヒドと反応させる工程 (f) のパラジウム触媒は、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウムおよび第三級ホスフィンリガンド PR_3 (ここで、R は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{5-6} シクロアルキルである) の混合物を含む。なおも別の具体的な実施形態において、第三級ホスフィンリガンドは、 $P(tBu)_3$ を含む。

【0146】

なおも別の実施形態において、本発明の方法は、上記脱保護工程 i i) の後の式 I の化合物を、有機溶媒および水を含む溶媒系で処理することにより、式 I の化合物の一水和物を形成する工程をさらに用いる。1 つの具体的な実施形態において、上記溶媒系の有機溶媒は、1 つまたはそれを超える有機溶媒を含み、その有機溶媒は、独立して、クロロベンゼン、シクロヘキサン、1, 2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、1, 2-ジメトキシエタン、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、2-エトキシエタノール、ホルムアミド、ヘキサン、2-メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、N-メチルピロリドン、ニトロメタン、ピリジン、スルホラン、テトラヒドロフラン (THF)、テトラリン、トルエン (toluene)、1, 1, 2-トリクロロエタンおよびキシレンからなる群より選択されるクラス I I の有機溶媒、または酢酸、アセトン、アニソール、1-ブタノール、2-ブタノール、酢酸ブチル、t e r t -ブチルメチルエーテル、クメン、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3-メチル-1-ブタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、2-メチル-1-プロパノール、酢酸エチル、エチルエーテル、ギ酸エチル、ペンタン、1-ペンタノール、1-プロパノール、2-プロパノールおよび酢酸プロピルからなる群より選択されるクラス I I I の有機溶媒から選択される。別の具体的な実施形態において、上記溶媒系の有機溶媒は、クロロベンゼン、シクロヘキサン、1, 2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、1, 2-ジメトキシエタン、ホルムアミド、ヘキサン、2-メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、ニトロメタン、テトラリン、キシレン、トルエン、1, 1, 2-トリクロロエタン、アセトン、アニソール、1-ブタノール、2-ブタノール、酢酸ブチル、t -ブチルメチルエーテル、クメン、エタノール、酢酸エチル、エチルエーテル、ギ酸エチル、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3-メチル-1-ブタノール、メチルエチルケトン、2-メチル-1-プロパノール (2-methyl-1-propanol)、ペンタン、1-プロパノール、1-ペンタノール、2-プロパノール、酢酸プロピル、テトラヒドロフランおよびメチルテトラヒドロフランからなる群より選択される。別の具体的

10

20

30

40

50

な実施形態において、上記溶媒系の有機溶媒は、2-エトキシエタノール、エチレングリコール、メタノール、2-メトキシエタノール、1-ブタノール、2-ブタノール、3-メチル-1-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、エタノール、1-ペンタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、メチルブチルケトン、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、ピリジン、トルエンおよびキシレンからなる群より選択される。なおも別の具体的な実施形態において、上記溶媒系は、水およびアセトン、または水およびイソプロパノールを含む。

【0147】

いくつかの実施形態において、式I aの化合物の一水和物（水和物2）は、粉末X線回折パターンにおいて 6.9 ± 0.2 、 7.9 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 および 23.4 ± 0.2 度の単位で計測された2-シータ値に対応する1つまたはそれを超えるピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、この一水和物は、粉末X線回折パターンにおいて 17.1 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 および 29.2 ± 0.2 度の単位で計測された2-シータ値に対応する1つまたはそれを超えるピークをさらに特徴とする。他の実施形態において、この化合物の一水和物は、 178.5 ppm 、 137.2 ppm 、 126.8 ppm 、 107.0 ppm および 35.3 ppm の ^{13}C SSNMRスペクトルを特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物（1）の水和物2は、 27.1 ppm の ^{13}C SSNMRスペクトルをさらに特徴とする。

【0148】

スキーム1～4Dの各工程に適した具体的で例示的な条件は、下記の実施例に提供されるように、本発明の方法において独立して使用され得る。

【0149】

本明細書中に記載される化合物は、本明細書中においてそれらの化学構造および／または化学名によって定義される。ある化合物が、化学構造と化学名の両方によって言及され、その化学構造と化学名とが矛盾する場合、その化学構造が、その化合物が何であるかを決定する。

【0150】

本発明のプロセスにおいて、出発試薬または中間体化合物におけるある特定の官能基（例えば、ヒドロキシル基またはアミノ基）は、保護基によって保護される必要がある場合があることが、当業者によって認識される。したがって、上に記載された化合物の調製法は、様々な段階において、1つまたはそれを超える保護基の付加および除去を含み得る。官能基の保護および脱保護は、“Protective Groups in Organic Chemistry.” J. W. F. McOmie編, Plenum Press (1973) および “Protective Groups in Organic Synthesis,” 3rd edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley Interscience および “Protecting Groups,” 3rd edition, P. J. Kocienski, Thieme (2005) に記載されている。

【0151】

本発明が想定する置換基および置換基の組み合わせの選択は、安定した化合物または化学的にあり得る化合物の形成をもたらすものである。用語「安定した」は、本明細書中で使用されるとき、本明細書中に開示される1つまたはそれを超える目的のために、それらの生成、検出、および具体的には、それらの回収、精製および使用を可能にする条件に供されたとき、実質的に変化しない化合物のことを指す。いくつかの実施形態において、安定した化合物または化学的にあり得る化合物は、 40°C またはそれ未満の温度で、水分または他の化学的に反応性の条件の非存在下において、少なくとも1週間維持されたとき、実質的に変化しない化合物である。安定した構造をもたらす置換基の選択および組み合わせだけが、企図される。そのような選択および組み合わせは、当業者に明らかであり、過

度の実験を行うことなく決定され得る。

【0152】

用語「保護基 (protecting group)」および「保護性基 (protective group)」は、本明細書中で使用されるとき、相互交換可能であり、複数の反応性部位を有する化合物における1つまたはそれを超える所望の官能基を一時的にブロックするために使用される作用物質のことを指す。ある特定の実施形態において、保護基は、以下の特色：a) 良好な収率で官能基に選択的に付加されることにより、保護された基質をもたらす特色、b) 1つまたはそれを超える他の反応性部位において生じる反応に対して安定している特色；およびc) 再生され脱保護された官能基を攻撃しない試薬によって、良好な収率で選択的に取り除くことができる特色のうちの1つまたはそれを超える特色または明確にすべての特色を有する。当業者が理解するように、場合によっては、それらの試薬は、その化合物における他の反応基を攻撃しない。他の場合、それらの試薬は、その化合物における他の反応基とも反応し得る。保護基の例は、Greene, T. W., Wuts, P. G. "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999 (およびこの書籍の他の版) (この全内容が参照により本明細書に援用される) に詳述されている。用語「窒素保護基」は、本明細書中で使用されるとき、多官能性化合物における1つまたはそれを超える所望の窒素反応性部位を一時的にブロックするために使用される作用物質のことを指す。好ましい窒素保護基も、上で保護基に対して例証された特色を有し、ある特定の例示的な窒素保護基も、Greene, T. W., Wuts, P. G. "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999のChapter 7 (この全内容が参照により本明細書に援用される) に詳述されている。

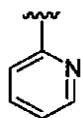
【0153】

本明細書中で使用されるとき、用語「置換可能な部分」または「脱離基」とは、本明細書中で定義されるような脂肪族基または芳香族基と結合しており、求核剤による求核攻撃によって置換される状況にさらされている基のことを指す。

【0154】

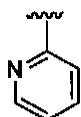
別段示されない限り、本明細書中に描かれる構造は、その構造のすべての異性体 (例えば、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、cis-trans異性体、配座異性体および回転異性体) を含むとも意味される。例えば、各不斉中心に対するRおよびS配置、(Z) および (E) 二重結合異性体、ならびに (Z) および (E) 配座異性体のうちの1つしか、明確に描かれていない限り、それらの異性体は、本発明に含まれる。当業者には理解され得るように、置換基は、任意の回転可能な結合の周りを自由に回転し得る。例えば、

【化35】



として描かれる置換基は、

【化36】



にも相当する。

【0155】

ゆえに、本化合物の単一の立体化学異性体、ならびに鏡像異性体混合物、ジアステレオ異性体混合物、*cis/trans*異性体の混合物、配座異性体の混合物および回転異性体の混合物が、本発明の範囲内である。

【0156】

別段示されない限り、本発明の化合物の互変異性体のすべてが、本発明の範囲内である。

【0157】

さらに、別段示されない限り、本明細書中に描かれる構造は、1つまたはそれを超える同位体的に富化された原子の存在だけが異なる化合物を含むとも意味される。例えば、重水素もしくは三重水素による水素の置き換え、または¹³Cもしくは¹⁴Cに富化された炭素による炭素の置き換え以外は本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。そのような化合物は、例えば、分析ツールまたは生物学的アッセイにおけるプローブとして有用である。そのような化合物、特に、重水素アナログは、治療的にも有用であり得る。

10

【0158】

本発明に係る化合物がキラル中心を含み得ることは、当業者によって認識される。したがって、それらの式の化合物は、2つの異なる光学異性体（すなわち、（+）または（-）鏡像異性体）の形態で存在し得る。そのようなすべての鏡像異性体およびラセミ混合物を含むそれらの混合物が、本発明の範囲内に含まれる。単一の光学異性体または鏡像異性体は、当該分野で周知の方法（例えば、キラルHPLC、酵素的分割およびキラル補助剤）によって得ることができる。

20

【0159】

1つの実施形態において、本発明に係る化合物は、対応する鏡像異性体を含まず、少なくとも95%、少なくとも97%および少なくとも99%の単一の鏡像異性体の形態で提供される。

【0160】

さらなる実施形態において、本発明に係る化合物は、対応する（-）鏡像異性体を含まず、少なくとも95%の（+）鏡像異性体の形態で存在する。

【0161】

さらなる実施形態において、本発明に係る化合物は、対応する（-）鏡像異性体を含まず、少なくとも97%の（+）鏡像異性体の形態で存在する。

30

【0162】

さらなる実施形態において、本発明に係る化合物は、対応する（-）鏡像異性体を含まず、少なくとも99%の（+）鏡像異性体の形態で存在する。

【0163】

さらなる実施形態において、本発明に係る化合物は、対応する（+）鏡像異性体を含まず、少なくとも95%の（-）鏡像異性体の形態で存在する。

【0164】

さらなる実施形態において、本発明に係る化合物は、対応する（+）鏡像異性体を含まず、少なくとも97%の（-）鏡像異性体の形態で存在する。

40

【0165】

さらなる実施形態において、本発明に係る化合物は、対応する（+）鏡像異性体を含まず、少なくとも99%の（-）鏡像異性体の形態で存在する。

【0166】

IV. 化合物の使用

【0167】

本明細書中に開示される化合物は、生物学的サンプルまたは患者におけるインフルエンザウイルスの複製を阻害するため、生物学的サンプルまたは患者におけるインフルエンザウイルスの量を減少させるため（ウイルス価を低下させるため）、および患者におけるインフルエンザを処置するために使用され得る。1つの実施形態において、本発明は、概し

50

て、上で特定された使用法のいずれかのための、本明細書中に開示される化合物（例えば、薬学的に許容され得る組成物中の化合物）の使用に関する。

【0168】

なおも別の実施形態において、本明細書中に開示される化合物は、生物学的サンプル（例えば、感染した細胞培養物）中のウイルス価またはヒトにおけるウイルス価（例えば、患者における肺のウイルス価）を低下させるために使用され得る。

【0169】

用語「インフルエンザウイルスによって媒介される症状」、「インフルエンザ感染」または「インフルエンザ」は、本明細書中で使用されるとき、インフルエンザウイルスによる感染によって引き起こされる疾患を意味するために相互交換可能に使用される。

10

【0170】

インフルエンザは、インフルエンザウイルスによって引き起こされる、鳥類および哺乳動物が発症する感染症である。インフルエンザウイルスは、5つの属：インフルエンザウイルスA、インフルエンザウイルスB、インフルエンザウイルスC、ISAウイルスおよびトゴトウイルスを含むオルトミクソウイルス科のRNAウイルスである。インフルエンザウイルスA属は、1つの種、インフルエンザAウイルスを有し、それは、これらのウイルスに対する抗体応答に基づいて異なる血清型に細分され得る：H1N1、H2N2、H3N2、H5N1、H7N7、H1N2、H9N2、H7N2、H7N3およびH10N7。インフルエンザAウイルスのさらなる例としては、H3N8およびH7N9が挙げられる。インフルエンザウイルスB属は、1つの種、インフルエンザBウイルスを有する。インフルエンザBは、ほとんどもっぱらヒトに感染し、インフルエンザAよりも一般的でない。インフルエンザウイルスC属は、1つの種、インフルエンザCウイルスを有し、これは、ヒトおよびブタに感染し、重症の疾病および地域的流行を引き起こし得る。しかしながら、インフルエンザウイルスCは、他のタイプよりも一般的でなく、通常、小児において軽症の疾患を引き起こすとみられる。

20

【0171】

本発明のいくつかの実施形態において、インフルエンザまたはインフルエンザウイルスは、インフルエンザウイルスAまたはBに関連する。本発明のいくつかの実施形態において、インフルエンザまたはインフルエンザウイルスは、インフルエンザウイルスAに関連する。本発明のいくつかの具体的な実施形態において、インフルエンザウイルスAは、H1N1、H2N2、H3N2またはH5N1である。本発明のいくつかの具体的な実施形態において、インフルエンザウイルスAは、H1N1、H3N2、H3N8、H5N1およびH7N9である。本発明のいくつかの具体的な実施形態において、インフルエンザウイルスAは、H1N1、H3N2、H3N8およびH5N1である。

30

【0172】

ヒトでは、インフルエンザの一般的な症候は、悪寒、発熱、咽頭炎、筋痛、重度の頭痛、咳嗽、脱力および全体的な不快感である。より重症の場合、インフルエンザは、肺炎を引き起こし、それは、特に低年齢小児および高齢者において致死的であり得る。インフルエンザは、感冒と混同されることが多いが、さらにいっそう重症の疾患であり、異なるタイプのウイルスによって引き起こされる。インフルエンザは、特に、小児では悪心および嘔吐を生じさせ得るが、これらの症候は、無関係な胃腸炎に特徴的であり、それは、時折、「ウイルス性胃腸炎（stomach flu）」または「24時間インフルエンザ（24-hour flu）」と呼ばれる。

40

【0173】

インフルエンザの症候は、感染の1～2日後にかなり突然始まり得る。通常、最初の症候は、悪寒または寒気であるが、感染の初期では発熱も一般的であり、体温は、38℃～39℃（およそ100°F～103°F）である。多くの人は、全身にわたる痛みおよび疼痛（背中および脚においてより不良）を伴って、数日間にわたって病床に伏せるほど不調である。インフルエンザの症候としては、身体の痛み、特に、関節および咽頭の痛み、極度の冷感および発熱、疲労、頭痛、刺激されて涙が出ている眼、赤くなった眼、皮膚（

50

特に、顔面)、口、咽頭および鼻、腹痛(インフルエンザBを有する小児において)が挙げられ得る。インフルエンザの症候は、非特異的であり、多くの病原体と重複する(「インフルエンザ様疾病」)。通常、診断を確定するためには、検査データが必要である。

【0174】

用語「疾患」、「障害」および「症状」は、インフルエンザウイルスによって媒介される医学的または病理学的な症状のことを指すために交換可能に本明細書中で使用され得る。

【0175】

本明細書中で使用されるとき、用語「被験体」および「患者」は、交換可能に使用される。用語「被験体」および「患者」とは、動物(例えば、鳥類、例えば、ニワトリ、ウズラもしくはシチメンチョウ、または哺乳動物)、具体的には、非霊長類(例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ウサギ、モルモット、ラット、ネコ、イヌおよびマウス)および霊長類(例えば、サル、チンパンジーおよびヒト)を含む「哺乳動物」、より具体的にはヒトのことを指す。1つの実施形態において、被験体は、非ヒト動物、例えば、家畜(例えば、ウマ、ウシ、ブタまたはヒツジ)またはペット(例えば、イヌ、ネコ、モルモットまたはウサギ)である。好ましい実施形態において、被験体は、「ヒト」である。

10

【0176】

用語「生物学的サンプル」は、本明細書中で使用されるとき、細胞培養物またはその抽出物;哺乳動物から得られた生検材料またはその抽出物;血液、唾液、尿、便、精液、涙液もしくは他の体液またはそれらの抽出物を含むがこれらに限定されない。

20

【0177】

本明細書中で使用されるとき、「感染効率」または「MOI」は、感染性物質(例えば、ファージまたはウイルス)と感染の標的(例えば、細胞)との比である。例えば、感染性ウイルス粒子を接種された細胞の群について言及しているとき、感染効率またはMOIは、ウェル内に沈着した感染性ウイルス粒子の数をそのウェルの中に存在する標的細胞の数で除算することによって定義される比である。

【0178】

本明細書中で使用されるとき、用語「インフルエンザウイルスの複製の阻害」は、ウイルス複製の量の減少(例えば、少なくとも10%減少)とウイルス複製の完全な停止(すなわち、ウイルス複製の量の100%減少)の両方を含む。いくつかの実施形態において、インフルエンザウイルスの複製は、少なくとも50%、少なくとも65%、少なくとも75%、少なくとも85%、少なくとも90%または少なくとも95%阻害される。

30

【0179】

インフルエンザウイルスの複製は、当該分野で公知の任意の好適な方法によって計測され得る。例えば、生物学的サンプル(例えば、感染した細胞培養物)中のインフルエンザウイルス価またはヒトにおけるインフルエンザウイルス価(例えば、患者における肺のウイルス価)が、計測され得る。より具体的には、細胞ベースのアッセイの場合、各場合において、細胞をインビトロで培養し、試験物質の存在下または非存在下において、その培養物にウイルスを加え、好適な長さの時間が経過した後、ウイルスに依存するエンドポイントを評価する。代表的なアッセイの場合、Madin-Darbyイヌ腎臓細胞(MDCK)および標準的な組織培養に適合されたインフルエンザ株であるA/Puerto Rico/8/34が使用され得る。本発明において使用され得る第1のタイプの細胞アッセイは、細胞変性効果(CPE)と呼ばれるプロセス(ここで、ウイルス感染は、細胞資源の消耗およびその細胞の最終的な溶解を引き起こす)である、感染した標的細胞の死滅に依存する。この第1のタイプの細胞アッセイでは、マイクロタイタープレートのウェルの中の低い割合の細胞を感染させ(通常、1/10~1/1000)、ウイルスを、48~72時間にわたって数回複製させ、そして非感染のコントロールと比べたときの細胞のATP含有量の減少を用いて、細胞死の量を計測する。本発明において使用され得る第2のタイプの細胞アッセイは、感染した細胞におけるウイルス特異的RNA分子の分裂増殖に依存し、ここで、RNAレベルは、分枝鎖DNAハイブリダイゼーション法(bDN

40

50

A)を用いて直接計測される。この第2のタイプの細胞アッセイでは、はじめにマイクロタイタープレートのウェルの中の少数の細胞を感染させ、そのウイルスを、感染した細胞の中で複製させてさらなる世代の細胞にまで広げ、そして、それらの細胞を溶解してウイルスRNA含有量を計測する。このアッセイは、すべての標的細胞が生存可能である間に、早期に、通常、18～36時間後に停止される。ウイルスRNAは、アッセイプレートのウェルに固定された特異的なオリゴヌクレオチドプローブへのハイブリダイゼーション、次いで、レポーター酵素に連結されたさらなるプローブとのハイブリダイゼーションによるシグナルの増幅によって定量される。

【0180】

本明細書中で使用されるとき、「ウイルス価（または力価）」は、ウイルス濃度の尺度である。力価の試験は、段階希釈を使用することにより、陽性または陰性とだけ本質的に評価する分析手順からおおよそその定量的情報を得ることができる。この力価は、なおも陽性の読み取りをもたらし最も高い希釈係数に対応する；例えば、2倍の段階希釈物の最初の8つにおける陽性の読み取りは、1：256という力価に言い換えられる。具体的な例は、ウイルス価である。その力価を測定するために、いくつかの希釈物（例えば、 10^{-1} 、 10^{-2} 、 10^{-3} 、 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} 、 10^{-7} 、 10^{-8} ）が調製される。なおも細胞に感染する最も低いウイルス濃度が、ウイルス価である。

【0181】

本明細書中で使用されるとき、用語「処置する（treat）」、「処置」および「処置する（treating）」とは、治療的な処置と予防的な処置の両方のことを指す。例えば、治療的な処置には、インフルエンザウイルスによって媒介される症状の進行、重症度および／もしくは持続時間の減少もしくは回復、または1つもしくはそれを超える治療（例えば、1つまたはそれを超える治療薬、例えば、本発明の化合物または組成物）の投与に起因する、インフルエンザウイルスによって媒介される症状の1つもしくはそれを超える症候（具体的には、1つまたはそれを超える識別可能な症候）の回復が含まれる。特定の実施形態において、治療的な処置には、インフルエンザウイルスによって媒介される症状の少なくとも1つの計測可能な身体的パラメータの回復が含まれる。他の実施形態において、治療的な処置には、身体的（例えば、識別可能な症候の安定化によるもの）、生理的（例えば、身体的パラメータの安定化によるもの）またはその両方による、インフルエンザウイルスによって媒介される症状の進行の阻害が含まれる。他の実施形態において、治療的な処置には、インフルエンザウイルスによって媒介される感染症の減少または安定化が含まれる。抗ウイルス薬は、症候の重症度を低下させるためおよび体調の悪い日数を減少させるために、すでにインフルエンザを有する人々を処置するために社会環境において使用され得る。

【0182】

用語「化学療法」とは、障害または疾患を処置するための薬剤、例えば、小分子薬物（「ワクチン」ではないもの）の使用のことを指す。

【0183】

用語「予防法」または「予防的使用」および「予防的な処置」は、本明細書中で使用されるとき、目的が疾患を処置または治療することではなく予防することである、任意の医学的なまたは公衆衛生上の手順のことを指す。本明細書中で使用されるとき、用語「予防する（prevent）」、「予防」および「予防する（preventing）」とは、現在は病気ではないが、その疾患を有していた人の近くにいたことがあるかまたは近くにいる可能性がある被験体における、所与の症状を獲得するかもしれない発症するリスクの低下、または再発もしくは前記症状の減少もしくは阻害のことを指す。用語「化学的予防法」とは、障害または疾患を予防するための、薬剤、例えば、小分子薬物（「ワクチン」ではないもの）の使用のことを指す。

【0184】

本明細書中で使用されるとき、予防的使用には、重度のインフルエンザ合併症のリスクが高い多数の人々が互いに密接に接触して生活している場所（例えば、病棟、デイケアセ

10

20

30

40

50

ンター、刑務所、ナーシングホームなど）において接触感染または感染の広がりを防ぐために、大流行が検出された状況において使用することが含まれる。予防的使用には、インフルエンザからの保護を必要とするが、ワクチン接種後に保護されていない（例えば、免疫系が弱いことに起因して）集団の間で使用する、またはその集団がワクチンを手でできないとき、もしくはその集団が副作用のせいでワクチンを受けられないとき、その集団の間で使用することも含まれる。ワクチン接種後の2週間の間は、ワクチンがまだ無効である時間であるので、予防的使用には、その2週間の間に使用することも含まれる。予防的使用には、インフルエンザにかかっていないかまたは合併症のリスクが高いと考えられない人がインフルエンザに感染する確率を低下させるため、およびその人（例えば、医療従事者、ナーシングホームの労働者など）と密接に接触する高リスク者に伝染させる確率を低下させるために、そのインフルエンザにかかっていないかまたは合併症のリスクが高いと考えられない人を処置することも含まれることがある。

10

【0185】

米国のCDCによると、インフルエンザの「大流行」は、互いに近接している人々の群（例えば、介護付き老人ホームの同じ区域にいる人々、同じ世帯の人々など）において、正常なバックグラウンドの割合を超えて、または解析された集団内のいずれかの被験体がインフルエンザの検査で陽性と出たとき、48～72時間以内に生じる急性熱性呼吸器疾患（AFRI）の急増と定義される。任意の検査方法によって確定されたインフルエンザの1例は、大流行と考えられる。

【0186】

20

「クラスター」は、互いに近接している人々の群（例えば、介護付き老人ホームの同じ区域にいる人々、同じ世帯の人々など）において48～72時間以内に生じる3例またはそれを超える症例のAFRIの群として定義される。

【0187】

本明細書中で使用されるとき、「インデックスケース」、「最初の症例」または「患者第1号」は、疫学的調査の集団サンプルにおける最初の患者である。疫学的調査におけるそのような患者のことを指すために広く使用されるとき、その用語は、大文字で書かれない。その用語が、具体的な調査に関する報告の中でその人の名前の代わりに特定人物のことを指すために使用されるとき、その用語は、患者第1号（Patient Zero）と大文字で書かれる。しばしば、科学者らは、その疾患がどのように広がるか、およびどの貯蔵所が大流行の間にその疾患を保持しているかを明らかにするために、インデックスケースを探し求める。インデックスケースは、大流行の出現を示す1番目の患者であることに注意されたい。それより早い症例が見つかる場合があり、それらは、第1、第2、第3などと名称がつけられる。

30

【0188】

1つの実施形態において、本発明の方法は、インフルエンザウイルスによる感染に起因する合併症の素因を有する患者、具体的にはヒトに対する予防的なまたは「先制」の措置である。例えば、先制の使用、「先制的に」などにおけるような、用語「先制」は、本明細書中で使用されるとき、「インデックスケース」または「大流行」が確認された状況における、コミュニティまたは集団群の残りの部分への感染の広がりを予防するための予防的な使用である。

40

【0189】

別の実施形態において、本発明の方法は、感染の広がりを予防するために、コミュニティまたは集団群のメンバー、具体的にはヒトに「先制」の措置として利用される。

【0190】

本明細書中で使用されるとき、「有効量」とは、所望の生物学的応答を誘発するのに十分な量のことを指す。本発明において、所望の生物学的応答は、インフルエンザウイルスの複製を阻害すること、インフルエンザウイルスの量を減少させること、またはインフルエンザウイルスの感染の重症度、期間、進行もしくは発生を減少させるかもしくは回復させること、インフルエンザウイルスの感染の進行を妨げること、インフルエンザウイルス

50

の感染に関連する症候の再発、発症、発生もしくは進行を妨げること、またはインフルエンザの感染に対して使用される別の治療の予防もしくは治療効果（単数または複数）を増強するかもしくは改善することである。被験体に投与される化合物の正確な量は、投与様式、感染のタイプおよび重症度、ならびに被験体の特色（例えば、全般的な健康状態、年齢、性別、体重および薬物に対する耐性）に依存する。当業者は、これらの因子および他の因子に応じて適切な投与量を決定することができる。他の抗ウイルス剤と共投与されるとき、例えば、抗インフルエンザ薬と共投与されるとき、その第2の薬剤の「有効量」は、使用される薬物のタイプに依存する。好適な投与量は、承認された薬剤については公知であり、被験体の症状、処置されている症状（単数または複数）のタイプおよび使用されている本明細書中に記載される化合物の量に従って、当業者によって調整され得る。量が明白に述べられていない場合、有効量が想定されるべきである。例えば、本明細書中に開示される化合物は、治療的な処置または予防的な処置のために、およそ0.01～100 mg/kg体重/日の投与量の範囲内で被験体に投与され得る。

10

【0191】

一般に、投与レジメンは、処置されている障害およびその障害の重症度；使用されている具体的な化合物の活性；使用されている具体的な組成物；患者の年齢、体重、全般的な健康状態、性別および食事；使用されている具体的な化合物の投与時間、投与経路および排出速度；被験体の腎臓および肝臓の機能；ならびに使用されている特定の化合物またはその塩、処置の期間；使用されている具体的な化合物と併用してまたは同時に使用される薬物、ならびに医学分野において周知の同様の因子を含む種々の因子に従って選択され得る。当業者は、その疾患を処置するため、予防するため、阻害するため（完全にまたは部分的に）またはその疾患の進行を停止するために必要な本明細書中に記載される化合物の有効量を容易に決定することおよび処方することができる。

20

【0192】

本明細書中に記載される化合物の投与量は、0.01 mg/kg～100 mg/kg体重/日、0.01 mg/kg～50 mg/kg体重/日、0.1 mg/kg～50 mg/kg体重/日または1 mg/kg～25 mg/kg体重/日の範囲であり得る。1日あたりの総量は、単回用量で投与され得るか、または複数回用量（例えば、1日2回（例えば、12時間毎）、1日3回（例えば、8時間毎）または1日4回（例えば、6時間毎））で投与され得ると理解される。

30

【0193】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物（例えば、式Iの化合物およびその薬学的に許容され得る塩（様々な固体の形態を含む））の投与量は、100 mg～1,600 mg（例えば、400 mg～1,600 mgまたは400 mg～1,200 mg）の範囲内である。各用量は、1日1回（QD）、1日あたり2回（例えば、およそ12時間毎（BID））または1日あたり3回（例えば、およそ8時間毎（TID））で取り入れられ得る。所望であれば、QD、BIDおよびTIDの任意の組み合わせ（例えば、1日目のBIDに続いてその後はQD）を使用することができることに注意する。

【0194】

1つの具体的な実施形態において、本明細書中に記載される化合物の投与量は、1日1回の400 mg～1,600 mg、400 mg～1,200 mgまたは600 mg～1,200 mgである。別の具体的な実施形態において、本明細書中に記載される化合物の投与量は、1日2回の400 mg～1,600 mg、400 mg～1,200 mgまたは300 mg～900 mgである。なおも別の具体的な実施形態において、本明細書中に記載される化合物の投与量は、1日1回の400 mg～1,000 mgである。なおも別の具体的な実施形態において、本明細書中に記載される化合物の投与量は、1日1回の600 mg～800 mgである。なおも別の具体的な実施形態において、本明細書中に記載される化合物の投与量は、1日2回の400 mg～800 mg（例えば、12時間毎の400 mg～800 mg）である。なおも別の具体

40

50

的な実施形態において、本明細書中に記載される化合物の投与量は、1日2回の400mg～600mgである。

【0195】

いくつかの実施形態において、負荷投与レジメンが用いられる。1つの具体的な実施形態において、400mg～1,600mgの負荷量が、処置の1日目に用いられる。別の具体的な実施形態において、600mg～1,600mgの負荷量が、処置の1日目に用いられる。別の具体的な実施形態において、800mg～1,600mgの負荷量が、処置の1日目に用いられる。なおも別の具体的な実施形態において、900mg～1,600mgの負荷量が、処置の1日目に用いられる。なおも別の具体的な実施形態において、900mg～1,200mgの負荷量が、処置の1日目に用いられる。なおも別の具体的な実施形態において、900mgの負荷量が、処置の1日目に用いられる。なおも別の具体的な実施形態において、1,000mgの負荷量が、処置の1日目に用いられる。なおも別の具体的な実施形態において、1,200mgの負荷量が、処置の1日目に用いられる。

10

【0196】

1つの具体的な実施形態において、本明細書中に記載される化合物の投与レジメンは、1日目に600mg～1,600mgの負荷投与量、およびその処置期間の残りの期間にわたって300mg～1,200mgの定まった投与量を使用する。定まった各用量は、1日1回、1日2回もしくは1日3回またはそれらの任意の組み合わせで取り入れられ得る。さらに具体的な実施形態において、900mg～1,600mg（例えば、900mg、1,200mgまたは1,600mg）の負荷投与量が用いられる。別のさらに具体的な実施形態において、900mg～1,200mg（例えば、900mgまたは1,200mg）の負荷投与量が用いられる。なおも別のさらに具体的な実施形態において、400mg～1,200mg（400mg、600mgまたは800mg）の定まった投与量が、その処置期間の残りの期間にわたって用いられる。なおも別のさらに具体的な実施形態において、その処置の残りの期間にわたる400mg～1,000mgの定まった投与量。なおも別のさらに具体的な実施形態において、400mg～800mgの定まった投与量が、その処置期間の残りの期間にわたって用いられる。なおも別のさらに具体的な実施形態において、1日2回の300mg～900mgの定まった投与量が用いられる。なおも別のさらに具体的な実施形態において、1日1回の600mg～1,200mgの定まった投与量が用いられる。なおも別のさらに具体的な実施形態では、2日目に1日2回の600mgの定まった投与量の後、その処置期間の残りの期間にわたって1日1回の600mg。

20

30

【0197】

治療的な処置のために、本明細書中に記載される化合物は、例えば、症候（例えば、鼻閉、咽喉炎、咳、痛み、疲労、頭痛および悪寒／発汗）の発生の48時間以内（または40時間以内、または2日未満、または1.5日未満、または24時間以内）に患者に投与され得る。あるいは、治療的な処置のために、本明細書中に記載される化合物は、例えば、症候の発生の96時間以内に患者に投与され得る。その治療的な処置は、任意の好適な期間、例えば、3日間、4日間、5日間、7日間、10日間、14日間などにわたって継続し得る。地域社会の大流行の間の予防的な処置のために、本明細書中に記載される化合物は、インデックスケースにおいて、例えば、症候の発生の2日以内に患者に投与され得る、任意の好適な期間、例えば、7日間、10日間、14日間、20日間、28日間、35日間、42日間などにわたって、インフルエンザシーズン全体まで、続けられ得る。インフルエンザシーズンは、インフルエンザの大流行の蔓延を特徴とする、毎年繰り返し発生する時期である。インフルエンザの活動は、時折、予測することができ、地理的に追跡することさえもできる。各シーズンにおける主要なインフルエンザの活動の開始は、場所によって異なるが、いずれの具体的な場所においても、これらの小さい流行は、通常、ピークを迎えるまでに3～4週間を要し、著しく減少するまでにさらに3～4週間を要する。代表的には、Centers for Disease Control (CDC) が、

40

50

米国において一年中、インフルエンザの活動に関する情報を収集し、集計し、および解析し、10月から5月中旬まで週報を作成する。

【0198】

1つの実施形態において、治療的な処置は、1日間からインフルエンザシーズン全体にわたって継続する。1つの具体的な実施形態において、治療的な処置は、3日間～14日間継続する。別の具体的な実施形態において、治療的な処置は、5日間～14日間継続する。別の具体的な実施形態において、治療的な処置は、3日間～10日間継続する。なおも別の具体的な実施形態において、治療的な処置は、4日間～10日間継続する。なおも別の具体的な実施形態において、治療的な処置は、5日間～10日間継続する。なおも別の具体的な実施形態において、治療的な処置は、4日間～7日間（例えば、4日間、5日間、6日間または7日間）継続する。なおも別の具体的な実施形態において、治療的な処置は、5日間～7日間（例えば、5日間、6日間または7日間）継続する。1つの具体的な実施形態において、予防的な処置は、インフルエンザシーズン全体まで継続する。

10

【0199】

1つの具体的な実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、3日間～14日間（例えば、5日間～14日間）にわたって、1日目に900mg～1,600mgの負荷投与量、およびその処置期間の残りの期間にわたって300mg～1,200mgの定まった投与量で患者に投与される。別の具体的な実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、3日間～14日間（例えば、5日間～14日間）にわたって、1日目に900mg～1,200mgの負荷投与量、およびその処置期間の残りの期間にわたって400mg～1,000mgの定まった投与量で患者に投与される。なおも別の具体的な実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、3日間～14日間（例えば、5日間～14日間）にわたって、1日目に900mg～1,200mgの負荷投与量、およびその処置期間の残りの期間にわたって400mg～800mgの定まった投与量で患者に投与される。なおも別の具体的な実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、3日間～14日間（例えば、5日間～14日間）にわたって、1日目に900mg～1,200mgの負荷投与量、およびその処置期間の残りの期間にわたって400mg～800mgの定まった投与量で患者に投与される。各用量は、1日1回、1日2回もしくは1日3回またはそれらの任意の組み合わせで取り入れられ得る。

20

【0200】

1つの具体的な実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、3日間～14日間にわたって、1日目に900mg～1,600mgの負荷投与量、およびその処置期間の残りの期間にわたって1日1回の600mg～1,000mgの定まった投与量で患者に投与される。別の具体的な実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、3日間～14日間にわたって、1日目に900mg～1,200mgの負荷投与量、およびその処置期間の残りの期間にわたって1日1回の600mg～800mg（例えば、600mg、650mg、700mg、750mgまたは800mg）の定まった投与量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、処置期間は、4日間～10日間、5日間～10日間または5日間～7日間である。

30

【0201】

1つの具体的な実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、3日間～14日間にわたって、1日目に900mg～1,600mgの負荷投与量、およびその処置期間の残りの期間にわたって1日2回の400mg～800mgの定まった投与量で患者に投与される。別の具体的な実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、3日間～14日間にわたって、1日目に900mg～1,200mgの負荷投与量、およびその処置期間の残りの期間にわたって1日2回の400mg～600mg（例えば、400mg、450mg、500mg、550mgまたは600mg）の定まった投与量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、その期間は、4日間～10日間、5日間～10日間または5日間～7日間である。

40

【0202】

50

1つの具体的な実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、4日間または5日間にわたって、1日目に900mg～1,200mg（例えば、900mgまたは1,200mg）の負荷投与量、およびその処置の残りの期間（例えば、2～4日目または2～5日目）にわたって1日2回の400mg～600mg（例えば、400mgまたは600mg）の定まった投与量で患者に投与される。別の具体的な実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、4日間または5日間にわたって、1日目に900mg～1,200mg（例えば、900mgまたは1,200mg）の負荷投与量、およびその処置期間の残りの期間にわたって1日1回の600mg～800mg（例えば、600mgまたは800mg）の定まった投与量で患者に投与される。

【0203】

様々なタイプの投与方法が、本発明において使用することができ、それは、下記の「投与方法」という標題の項に詳細に記載されている。

【0204】

V. 併用療法

【0205】

有効量は、本発明の化合物（薬学的に許容され得る塩または溶媒和物（例えば、水和物）を含む）を単独でまたは好適なさらなる治療薬、例えば、抗ウイルス剤もしくはワクチンと併用して使用する本発明の方法または薬学的組成物において達成され得る。「併用療法」が用いられるとき、有効量は、第1の量の本発明の化合物および第2の量の好適なさらなる治療薬（例えば、抗ウイルス剤またはワクチン）を使用して達成され得る。

【0206】

本発明の別の実施形態において、本発明の化合物およびさらなる治療薬は、各々、有効量で（すなわち、各々が単独で投与される場合に治療的に有効である量で）投与される。別の実施形態において、本発明の化合物およびさらなる治療薬は、各々、単独では治療効果をもたらさない量（治療用量以下の用量）で投与される。なおも別の実施形態において、本発明の化合物は、有効量で投与され得、さらなる治療薬は、治療用量以下の用量で投与される。なおも別の実施形態において、本発明の化合物は、治療用量以下の用量で投与され得、さらなる治療薬、例えば、好適な癌治療薬は、有効量で投与される。

【0207】

本明細書中で使用されるとき、用語「併用して」または「共投与」は、1つより多い治療（例えば、1つまたはそれを超える予防薬および／または治療薬）の使用のことを指すために交換可能に使用され得る。それらの用語の使用は、治療（例えば、予防薬および／または治療薬）が被験体に投与される順序を限定しない。

【0208】

共投与は、本質的に同時の様式（例えば、第1の量と第2の量の固定された比率を有する単一の薬学的組成物、例えば、カプセル剤または錠剤）における、または各々に対して別個の複数のカプセル剤もしくは錠剤における、第1の量および第2の量の化合物の共投与を包含する。さらに、そのような共投与は、いずれかの順序での連続した様式での各化合物の使用も包含する。

【0209】

1つの実施形態において、本発明は、本明細書中に記載される化合物を使用して、生物学的サンプルもしくは患者においてインフルエンザウイルスの複製を阻害するため、または患者におけるインフルエンザウイルスの感染を処置するためもしくは予防するための併用療法の方法に関する。したがって、本発明の薬学的組成物には、本発明のインフルエンザウイルスの複製の阻害剤を、抗インフルエンザウイルス活性を示す抗ウイルス化合物とともに含む組成物も含まれる。

【0210】

本明細書中に記載される化合物および本発明の組成物を使用する方法は、化学療法と本発明の化合物もしくは組成物との併用、または本発明の化合物もしくは組成物と別の抗ウイルス剤およびインフルエンザワクチンによるワクチン接種との併用も含む。

【0211】

共投与が、第1の量の本発明の化合物および第2の量のさらなる治療薬の別個の投与を含むとき、それらの化合物は、所望の治療効果をもたらすのに十分に近い時点において投与される。例えば、所望の治療効果をもたらし得る各投与の間の時間の長さは、数分から数時間の範囲であり得、各化合物の特性（例えば、効力、溶解度、バイオアベイラビリティ、血漿半減期および動態学的プロファイル）を考慮に入れて決定され得る。例えば、本発明の化合物および第2の治療薬は、互いの24時間以内に、互いの16時間以内に、互いの8時間以内に、互いの4時間以内に、互いの1時間以内に、または互いの30分以内に、任意の順序で投与され得る。

【0212】

より具体的には、第1の治療（例えば、予防薬または治療薬、例えば、本発明の化合物）は、被験体に第2の治療（例えば、予防薬または治療薬、例えば、抗癌剤）を投与する前（例えば、5分前、15分前、30分前、45分前、1時間前、2時間前、4時間前、6時間前、12時間前、24時間前、48時間前、72時間前、96時間前、1週間前、2週間前、3週間前、4週間前、5週間前、6週間前、8週間前または12週間前）、その投与と同時、またはその投与の後（例えば、5分後、15分後、30分後、45分後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、12時間後、24時間後、48時間後、72時間後、96時間後、1週間後、2週間後、3週間後、4週間後、5週間後、6週間後、8週間後または12週間後）に投与され得る。

【0213】

第1の量の本発明の化合物と第2の量のさらなる治療薬との共投与の方法は、増強された治療効果または相乗的な治療効果をもたらし得ることが理解され、ここで、その組み合わせられた効果は、第1の量の本発明の化合物と第2の量のさらなる治療薬との別個の投与から生じる相加効果より大きい。

【0214】

本明細書中で使用されるとき、用語「相乗的な」とは、本発明の化合物と別の治療（例えば、予防薬または治療薬）との組み合わせのことを指し、それは、それらの治療の相加効果よりも効果的である。治療の併用（例えば、予防薬または治療薬の併用）の相乗効果は、1つまたはそれを超えるそれらの治療をより低い投与量で使用すること、および／または前記治療を被験体により低い頻度で投与することを可能にし得る。より低い投与量の治療（例えば、予防薬または治療薬）を使用することおよび／またはより低い頻度で前記治療を投与することができることにより、障害の予防、管理または処置において前記治療の有効性を低下させることなく、被験体への前記治療の投与に関連する毒性を減少させることができる。さらに、相乗効果は、障害の予防、管理または処置における薬剤の有効性の改善をもたらし得る。最終的には、治療の併用（例えば、予防薬または治療薬の併用）の相乗効果は、いずれかの治療を単独で使用するのに関連する有害なまたは望まれない副作用を回避し得るか、または減少させ得る。

【0215】

本発明の化合物を使用する併用療法が、インフルエンザワクチンと併用されるとき、各投与間の時間を、より長くすることができるように（例えば、数日間、数週間または数ヶ月間）、両方の治療薬が投与され得る。

【0216】

相乗効果の存在は、薬物の相互作用を評価するのに適した方法を用いて判定され得る。好適な方法としては、例えば、Sigmoid-Emax方程式（Holford, N. H. G. and Scheiner, L. B., Clin. Pharmacokinet. 6:429-453 (1981)）、Loewe加算方程式（Loewe, S. and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114:313-326 (1926)）および半有効方程式（median-effect equation）（Chou, T. C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22:27-55 (1984)）が挙げられる。上で言及し

た各方程式は、実験データに利用することにより、対応するグラフを作成することができ、薬物の併用の効果の評価に役立つ。上で言及した方程式に関連する対応するグラフは、それぞれ、濃度－効果曲線、アイソボログラム曲線および併用指数曲線である。

【0217】

本明細書中に記載される化合物と共投与され得る具体的な例としては、ノイラミニダーゼ阻害剤（例えば、オセルタミビル（Tamiflu（登録商標））およびザナミビル（Relenza（登録商標）））、ウイルスイオンチャネル（M2タンパク質）遮断剤（例えば、アマンタジン（Symmetrel（登録商標））およびリマンタジン（Flumadine（登録商標）））、および日本の富山化学工業が開発中のT-705を含むWO2003/015798に記載されている抗ウイルス薬（Rurutarā, Antiviral Research, 82:95-102 (2009), “T-705 (flavipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections”も参照のこと）が挙げられる。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、従来のインフルエンザワクチンと共投与され得る。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、ザナミビルと共投与され得る。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、オセルタミビルと共投与され得る。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、T-705と共投与され得る。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、アマンタジンまたはリマンタジンと共投与され得る。オセルタミビルは、そのラベルに明記された投与レジメンで投与され得る。いくつかの具体的な実施形態において、オセルタミビルは、75mgを1日2回または150mgを1日1回投与される。

【0218】

VI. 薬学的組成物

【0219】

本明細書中に記載される化合物は、薬学的に許容され得るキャリア、希釈剤、佐剤またはビヒクルをさらに含む薬学的組成物に製剤化され得る。1つの実施形態において、本発明は、上に記載された本発明の化合物、および薬学的に許容され得るキャリア、希釈剤、佐剤またはビヒクルを含む薬学的組成物に関する。1つの実施形態において、本発明は、有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および薬学的に許容され得るキャリア、希釈剤、佐剤またはビヒクルを含む薬学的組成物である。薬学的に許容され得るキャリアとしては、例えば、意図される投与形式に関して適切に選択され、従来の業務に一致する、薬学的希釈剤、賦形剤またはキャリアが挙げられる。

【0220】

「有効量」は、「治療有効量」および「予防有効量」を含む。用語「治療有効量」とは、インフルエンザに感染した患者におけるインフルエンザウイルスの感染を処置する際および／または回復させる際に有効な量のことを指す。用語「予防有効量」とは、インフルエンザウイルスの感染の大流行を予防する際および／またはその確率もしくはサイズを実質的に減少させる際に有効な量のことを指す。有効量の具体的な例は、開示される化合物の使用という標題の項において上に記載された量である。

【0221】

薬学的に許容され得るキャリアは、化合物の生物学的活性を過度に阻害しない不活性な成分を含み得る。薬学的に許容され得るキャリアは、生体適合性、例えば、無毒性、非炎症性、非免疫原性であるべきであるか、または被験体に投与した際に他の望まれない反応もしくは副作用を欠くべきである。標準的な薬学的製剤化の手法が使用され得る。

【0222】

薬学的に許容され得るキャリア、佐剤またはビヒクルは、本明細書中で使用されるとき、所望の特定の剤形にふさわしい任意のおよびすべての溶媒、希釈剤または他の液状のビヒクル、分散助剤または懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、保存剤、固体結合剤、滑沢剤などを含む。Remington's Pharmaceutica

l Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) には、薬学的に許容され得る組成物を製剤化する際に使用される様々なキャリア、およびそれを調製するための公知の手法が開示されている。任意の従来のキャリア媒体が、本明細書中に記載される化合物と適合しない場合を除いて（例えば、任意の望ましくない生物学的作用をもたらすことによって、またはそうでなければ、薬学的に許容され得る組成物の他の任意の構成要素（単数または複数）と有害な様式で相互作用することによって）、その使用は、本発明の範囲内であると企図される。本明細書中で使用されるとき、句「副作用」は、治療（例えば、予防薬または治療薬）の望まれない作用および有害作用を包含する。副作用は、常に望まれないが、望まれない効果は、必ずしも有害ではない。治療（例えば、10 予防薬または治療薬）からの有害作用は、害を及ぼすものであり得るか、または不快なものであり得るか、または危険なものであり得る。副作用としては、発熱、悪寒、嗜眠、胃腸毒性（胃および腸管の潰瘍およびびらんを含む）、悪心、嘔吐、神経毒性、腎毒性（nephrotoxicities）、腎毒性（renal toxicities）（乳頭部壊死および慢性間質性腎炎のような症状を含む）、肝毒性（血清肝臓酵素レベルの上昇を含む）、骨髓毒性（白血球減少、骨髓抑制、血小板減少および貧血を含む）、口渇、金気、妊娠期間の延長、脱力、傾眠、疼痛（筋痛、骨痛および頭痛を含む）、脱毛、無力症、眩暈、錐体外路症状、静座不能、心血管障害および性機能障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0223】

薬学的に許容され得るキャリアとして機能し得る材料のいくつかの例としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝物質（例えば、twin 80、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸またはソルビン酸カリウム）、植物性飽和脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質（例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウムまたは亜鉛塩）、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ろう、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、羊毛脂、糖（例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース）；デンプン（例えば、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン）；セルロースおよびその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース）；トラガント粉末；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤（例えば、カカオバターおよび坐剤ろう）；油（例えば、落花生油、綿実油；ベニバナ油；ゴマ油；オリーブ油；トウモロコシ油およびダイズ油）；グリコール；例えば、（such a）プロピレングリコールまたはポリエチレングリコール；エステル（例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル）；寒天；緩衝剤（例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム）；アルギン酸；発熱物質非含有水；等張食塩水；リンガー溶液；エチルアルコールおよびホスフェート緩衝液、ならびに他の無毒性で適合性の滑沢剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム）が挙げられるが、これらに限定されず、ならびに着色剤、放出剤（releasing agents）、コーティング剤、甘味料、香料および芳香料、40 保存剤および酸化防止剤もまた、配合者の判断に従って組成物中に存在してもよい。

【0224】

VII. 投与方法

【0225】

上に記載された化合物および薬学的に許容され得る組成物は、処置される感染症の重症度に応じて、ヒトおよび他の動物に、経口的に、直腸に、非経口的に、槽内に、腔内に、腹腔内に、局所的に（散剤、軟膏剤または液滴によって）、頬側に（buccally）、経口スプレー剤または点鼻薬などとして、投与され得る。

【0226】

経口投与用の液体剤形としては、薬学的に許容され得る乳剤、マイクロエマルジョン、50

液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられるが、これらに限定されない。液体剤形は、有効な化合物に加えて、当該分野において通常使用される不活性な希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含み得る。経口組成物は、不活性な希釈剤のほかに、佐剤（例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味料、香料および芳香料）も含み得る。

10

【0227】

注射可能な調製物、例えば、滅菌された注射可能な水性または油性の懸濁剤は、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて公知の技術に従って製剤化され得る。滅菌された注射可能な調製物は、無毒性の非経口的に許容され得る希釈剤または溶媒中の滅菌された注射可能な液剤、懸濁剤または乳剤、例えば、1, 3-ブタンジオール中の液剤でもあり得る。使用され得る許容され得るビヒクルおよび溶媒は、水、リンガー溶液、U. S. P. および等張性塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌された固定油が、溶媒または懸濁媒として従来法で使用される。この目的のために、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含む任意の非刺激性の固定油が、使用され得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が、注射可能物の調製において使用される。

20

【0228】

注射可能な製剤は、使用前に、例えば、細菌保持フィルターで濾過することによって、または滅菌水もしくは他の滅菌された注射可能な媒体に溶解され得るかもしくは分散され得る滅菌された固体組成物の形態に滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。

【0229】

本明細書中に記載される化合物の効果を延長するために、皮下注射または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅らせることが望ましいことが多い。これは、水溶性に乏しい結晶性材料または非晶質材料の液体懸濁剤を使用することによって達成され得る。化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、さらにその溶解速度は、結晶サイズおよび結晶形に依存し得る。あるいは、非経口的に投与される化合物の形態の吸収の遅延は、その化合物を油性ビヒクルに溶解するかまたは懸濁することによって達成される。注射可能なデポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中にその化合物のマイクロカプセルマトリックス (microencapsule matrices) を形成することによって作製される。化合物とポリマーとの比および使用される特定のポリマーの性質に応じて、化合物の放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。注射可能なデポー製剤は、体組織と適合性であるリポソームまたはマイクロエマルジョンの中に化合物を封入することによっても調製される。

30

【0230】

直腸投与用または腔投与用の組成物は、具体的には、周囲温度において固体であるが体温では液体であるがゆえに直腸または腔において融解して有効な化合物を放出する好適な非刺激性の賦形剤またはキャリア（例えば、カカオバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤ろう）と本明細書中に記載される化合物を混合することによって調製され得る坐剤である。

40

【0231】

経口投与用の固形剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が挙げられる。そのような固形剤形では、有効な化合物は、少なくとも1つの不活性な薬学的に許容され得る賦形剤もしくはキャリア（例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム）ならびに／またはa) 充填剤または増量剤（例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸）、b) 結合剤（例えば、カルボキシ

50

メチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロースおよびアカシア)、c) 保水剤(例えば、グリセロール)、d) 崩壊剤(例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケートおよび炭酸ナトリウム)、e) 溶解遅延剤(例えば、パラフィン)、f) 吸収促進剤(例えば、四級アンモニウム化合物)、g) 湿潤剤(例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール)、h) 吸収剤(例えば、カオリンおよびベントナイト粘土)、およびi) 滑沢剤(例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびそれらの混合物)と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、その剤形は、緩衝剤も含み得る。

【0232】

類似のタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用する軟および硬ゼラチンカプセルにおいて充填剤としても使用され得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固形剤形は、コーティングおよびシェル(例えば、腸溶コーティングおよび製剤配合の分野において周知の他のコーティング)を用いて調製され得る。それらは、必要に応じて不透明化剤を含むことがあり、ある特定の腸管部分において、必要に応じて遅延様式で、有効成分(単数または複数)だけを放出するかまたは有効成分(単数または複数)を優先的に放出する組成物でもあり得る。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質およびろうが挙げられる。類似のタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレン(polethylene)グリコールなどのような賦形剤を使用する軟および硬ゼラチンカプセルにおいて充填剤としても使用され得る。

【0233】

有効な化合物は、上で述べたような1つまたはそれを超える賦形剤を有するマイクロカプセル化された形態でもあり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固形剤形は、コーティングおよびシェル(例えば、腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび製剤配合の分野において周知の他のコーティング)を用いて調製され得る。そのような固形剤形において、有効な化合物は、少なくとも1つの不活性な希釈剤(例えば、スクロース、ラクトースまたはデンプン)と混和され得る。そのような剤形は、通常の慣行のように、不活性な希釈剤以外のさらなる物質、例えば、打錠滑沢剤および他の打錠助剤(例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロース)も含み得る。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、それらの剤形は、緩衝剤も含み得る。それらは、必要に応じて不透明化剤を含むことがあり、ある特定の腸管部分において、必要に応じて遅延様式で、有効成分(単数または複数)だけを放出するかまたは有効成分(単数または複数)を優先的に放出する組成物でもあり得る。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質およびろうが挙げられる。

【0234】

本明細書中に記載される化合物の局所的投与用または経皮的投与用の剤形としては、軟膏剤、ペースト、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、液剤、スプレー剤、吸入剤または貼付剤が挙げられる。有効な構成要素は、必要とされ得るとき、薬学的に許容され得るキャリアおよび任意の必要とされる保存剤または緩衝剤と、滅菌された条件下において混和される。眼科用製剤、点耳剤および点眼剤もまた、本発明の範囲内であると企図される。さらに、本発明は、化合物を身体に制御して送達するという追加の利点を有する経皮貼付剤の使用を企図する。そのような剤形は、化合物を適切な媒体に溶解するかまたは分散することによって作製され得る。吸収促進剤もまた、皮膚を越える化合物の流入を増加させるために使用され得る。その速度は、速度制御された膜を提供することによって、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散することによって、制御され得る。

【0235】

本明細書中に記載される組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレー剤によって、局所的に、直腸に、経鼻的に、頬側に、経膈的にまたは埋め込まれたレザバーを介して、

10

20

30

40

50

投与され得る。用語「非経口的」は、本明細書中で使用されるとき、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、鞘内、肝臓内、病巣内および頭蓋内の注射または注入の手法を含むが、これらに限定されない。具体的には、それらの組成物は、経口的に、腹腔内に、または静脈内に投与される。

【0236】

本明細書中に記載される組成物の滅菌された注射可能な形態は、水性懸濁剤または油性懸濁剤であり得る。これらの懸濁剤は、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いる当該分野で公知の手法に従って製剤化され得る。滅菌された注射可能な調製物は、無毒性の非経口的に許容され得る希釈剤または溶媒中の滅菌された注射可能な液剤または懸濁剤、例えば、1, 3-ブタンジオール中の液剤でもあり得る。使用され得る許容され得る10
ビヒクルおよび溶媒は、水、リンガー溶液および等張性塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌された固定油が、溶媒または懸濁媒として従来法で使用される。この目的のために、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含む任意の非刺激性の固定油が、使用され得る。オレイン酸などの脂肪酸およびそのグリセリド誘導体は、薬学的に許容され得る天然の油（例えば、オリーブ油またはひまし油、特に、それらのポリオキシエチル化されたバージョン）と同様に、注射可能物の調製において有用である。これらの油性の液剤または懸濁剤は、長鎖アルコール希釈剤もしくは分散剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、または乳剤および懸濁剤を含む薬学的に許容され得る剤形の製剤化において通常使用される類似の分散剤も含み得る。他の通常使用される界面活性剤（例えば、Tweens、Spansおよび他の乳化剤）、または薬学的に許容され得る固体剤形、液体剤形20
もしくは他の剤形の製造において通常使用されるバイオアベイラビリティ向上剤もまた、製剤化の目的で使用され得る。

【0237】

本明細書中に記載される薬学的組成物は、カプセル剤、錠剤、水性懸濁剤または液剤を含むがこれらに限定されない任意の経口的に許容され得る剤形で、経口的に投与され得る。経口で使用するための錠剤の場合、通常使用されるキャリアとしては、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが挙げられるが、これらに限定されない。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も通常加えられる。カプセルの形態での経口投与の場合、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥トウモロコシデンプンが挙げられる。水性懸濁剤が経口で使用するために必要とされるとき、有効成分は、乳化剤および懸濁化剤と混和される。30
所望であれば、ある特定の甘味料、香味料または着色料も加えてよい。

【0238】

あるいは、本明細書中に記載される薬学的組成物は、直腸投与用の坐剤の形態で投与され得る。これらは、室温において固体であるが直腸温度では液体であるがゆえに直腸で融解して薬物を放出する好適な非刺激性賦形剤と薬剤を混合することによって、調製され得る。そのような材料としては、カカオバター、蜜ろうおよびポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0239】

本明細書中に記載される薬学的組成物は、特に処置の標的が、局所的付与によって容易に接近可能な領域または器官（眼、皮膚または下部腸管の疾患を含む）を含むとき、局所的にも投与され得る。好適な局所的製剤は、これらの領域または器官の各々に対して容易に調製される。40

【0240】

下部腸管に対する局所的付与は、直腸坐剤製剤（上記を参照のこと）または好適な浣腸製剤において実施され得る。局所経皮貼付剤もまた使用され得る。

【0241】

局所的付与の場合、薬学的組成物は、1つまたはそれを超えるキャリアに懸濁されたまたは溶解された有効な構成要素を含む好適な軟膏剤として製剤化され得る。本発明の化合物の局所的投与用のキャリアとしては、鉱油、流動石油、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ろうおよび水が挙げら50

れるが、これらに限定されない。あるいは、薬学的組成物は、1つまたはそれを超える薬学的に許容され得るキャリアに懸濁されたまたは溶解された有効な構成要素を含む好適なローション剤またはクリーム剤として製剤化され得る。好適なキャリアとしては、鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。

【0242】

眼科的使用の場合、薬学的組成物は、pHが調整され滅菌された等張性の食塩水中に微粒子化された懸濁剤として、または具体的には、塩化ベンジルアルコニウム (benzylalkonium chloride) などの保存剤を含むもしくは含まない、pHが調整され滅菌された等張性食塩水中の液剤として、製剤化され得る。あるいは、眼科的使用の場合、薬学的組成物は、ワセリンなどの軟膏剤として製剤化され得る。

10

【0243】

薬学的組成物は、鼻エアロゾルまたは吸入によっても投与され得る。そのような組成物は、薬学的製剤化の分野で周知の手法に従って調製され、ベンジルアルコールまたは他の好適な保存剤、バイオアベイラビリティを向上させる吸収促進剤、フルオロカーボンおよび／または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を使用して、食塩水中の液剤として調製され得る。

【0244】

化合物は、単位剤形で製剤化され得る。用語「単位剤形」とは、処置を受けている被験体に対する単位投与量として好適な物理的に別個の単位のことを指し、各単位は、所望の治療効果をもたらすと算出された所定の量の有効物質を、必要に応じて好適な薬学的キャリアとともに含む。単位剤形は、1日あたり1回の投薬または1日あたり複数回（例えば、1日あたり1～4回またはそれを超える回数）の投薬のうちの1回に対するものであり得る。1日あたり複数回の投薬が用いられる場合、単位剤形は、各投薬に対して同じであり得るか、または異なり得る。

20

【実施例】

【0245】

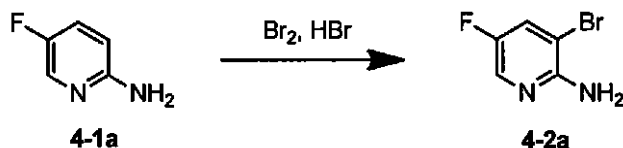
VIII. 実施例

【0246】

実施例1：2-アミノ-3-ブロモ-5-フルオロピリジン（4-2a）の調製

30

【化37】



【0247】

手順A：14℃の水（24 L）中の2-アミノ-5-フルオロピリジン（6 kg，53.6 mol）のスラリーに、10分間にわたって48%臭化水素酸（18.5 kg，110 mol）を加えた。その反応は、発熱性であり、温度が24℃まで上昇した。その混合物を12℃まで再冷却し、次いで、臭素（9 kg，56.3 mol）を、50分間にわたって9回に分けて加えた（発熱性、20℃で維持）。その混合物を22℃で一晩攪拌し、クエンチされたアリコートの¹H NMRによってモニターした（1 mlの20% K₂CO₃、0.3 mlの10% Na₂S₂O₃ および0.7 mlのDCMの混合物に5滴でクエンチした。有機層を蒸発させ、アッセイした）。その混合物を10℃に冷却し、次いで、水（2 L）における重亜硫酸ナトリウム（560 g，5.4 mol）を加えることによってクエンチし、さらに0℃に冷却した。この混合物を、DCM（18 L）と5.4 M水酸化ナトリウム（35 L，189 mol）との低温（-4℃）の混合物に加えた。底部の約

40

50

35 Lをセライトパッドで濾過したところ、相の分離が生じた。水層をDCM（10 L）で再抽出した。有機相を、DCM（8 L）で洗浄しながら3 kgのマグネゾール（magnesol）のパッドで濾過した。濾液を蒸発させ、ヘキサンを用いて摩砕し（trituated）、濾過した。

【0248】

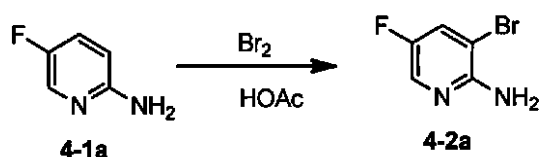
工程中のアッセイが97%の完了を示したにも関わらず、全4回からのこの最初の生成物は、代表的には約10%のSM（出発原料）を含んでいた。これらを合わせ、50℃のヘキサン（物質1 kgあたり2 L）で摩砕し、次いで15℃に冷却し、濾過することにより、化合物2aを得た（30.0 kg，約95%純度，149 mol，67%）。最初の摩砕および再精製からの母液をクロマトグラフィー（20 kgシリカ，ヘキサン中25～50% EtOAcの溶離剤）にかけることにより、さらなる化合物2aを得た（4.7 kg，約99%純度，24.4 mol，11%）。

10

【0249】

手順B：

【化38】



20

【0250】

あるいは、HBrの代わりにHOAcを使用することによって、臭素化を行った。1つの具体的な例において、アミノピリジン（952 g，8.49 mmol）をHOAc（7 L）に溶解し、NaOAc（1.04 kg，12.7 mmol）で処理した後、 Br_2 を滴下して添加（滴下漏斗を使用し、反応物を冷却するために氷を使用した）。 Br_2 を添加した後、その反応物を室温で一晩攪拌した。その反応混合物を水に注ぎ込み、6N NaOHを加えることによって塩基性にした。その反応物をEtOAcで抽出した。かなりの量の固体が、有機相または水相に溶解しなかった。全混合物を濾過したところ、相が分離した。有機層を乾燥し（ MgSO_4 ）、EtOAcで溶出しながら SiO_2 プラグで濾過した。濾液を蒸発させることにより、茶色固体，889 gを得た。

30

【0251】

手順C：

【化39】



【0252】

あるいは、 H_2SO_4 を使用することによって、臭素化を行った。1つの具体的な例において、50 Lの反応容器内の水（26 L）中の93%硫酸（12.5 kg，119 mol）に、2-アミノ-5-フルオロピリジン（6.5 kg，58 mol）を加えた。温度を30℃に調整し、次いで、臭素（10 kg，63 mol）を、3時間にわたって10回に分けて加えた〔発熱性、温度を30℃～40℃に維持し、出入口を、NaOH/Na₂S₂O₃水溶液を使って洗うために備えた〕。その混合物を45℃で18時間攪拌し、次いで、50℃で5時間攪拌した。その混合物を、ワークアップに向けて400 Lの反応容器内で15℃に冷却した。

40

【0253】

4つの上記反応物（4×6.5 kg）を合わせ、-3℃の水（100 L）中の50%水酸化ナトリウム（110 kg，1375 mol）とチオ硫酸ナトリウム（1.8 kg，1

50

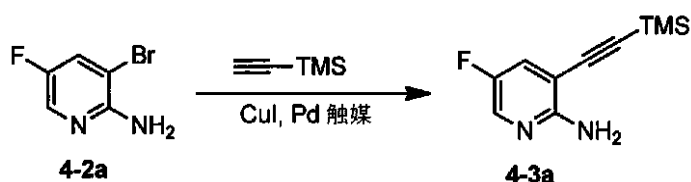
1. 4 mol) との混合物中で1時間にわたってクエンチした。温度を32℃に調整し、スラリーを濾過し、水(80 L)で洗浄することにより、水で湿った粗生成物(62 kg)を得た。2回目の3つの反応物(3×6.5 kg SM)を同様に行うことにより、水で湿った粗生成物(41 kg)を得た。それらの粗生成物(103 kg)を25℃~30℃のトルエン(280 kg)に溶解した(いくつかの不溶性物)。ブライン(20 kg)を加えたが、固体のせいで、相分離は生じ得なかった。その混合物を、トルエンで洗浄しながらセライトパッドで濾過したところ、層が分離した。化合物4-3aの調製において使用するために、有機相を347 Lの体積まで濃縮して、残留水を共沸した(azeotrope)。アリコートを使用して、生成物の濃度が溶液1リットルあたり181 gであると測定された。収量=62.8 kg。水/ブライン層を酢酸エチル(10 L)で抽出し、続いてマグネゾールのパッドで濾過し、蒸発させ、ヘキサンで摩砕することによって、さらなる600 gを単離した。総収率は、82%である。

10

【0254】

実施例2：5-フルオロ-3-((トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-アミン(4-3a)の調製

【化40】



20

【0255】

手順A：不活性な400 Lの反応容器に、4-2a(27.5 kg, 96%純度, 138 mol)、Pd(PPh₃)₄(1044 g, 0.90 mol)およびCuI(165 g, 0.87 mol)を投入した後、トルエン(90 kg)を投入した。その混合物を3回の真空-窒素サイクルによって脱酸素し、次いで、トリエチルアミン(19.0 kg, 188 mol)を加えた。その混合物を、もう1回の真空-窒素サイクルによって脱酸素し、次いで、TMS-アセチレン(16.5 kg, 168 mol)を加えた。その混合物を23時間にわたって48℃に加熱し(最初の発熱(exotherm)によって、その温度が53℃の最高値になった)、次いで18℃に冷却した。スラリーをセライトパッドで濾過し、トルエン(80 kg)で洗浄した。濾液を12%Na₂HPO₄(75 L)で洗浄し、次いで、1:1ヘキサン:MTBE(120 L)で洗浄しながらシリカ(25 kg)のパッドで濾過した。この濾液を茶色油状物になるまで蒸発させ、次いで、次の工程に向けてNMPに溶解した。化合物4-3aの溶液の重量-58 kg, 約50 wt%, 138 mol, 100%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.90 (s, 1H); 7.33-7.27 (m, 1H); 4.92 (s, NH₂), 0.28 (s, 9H) ppm.

30

【0256】

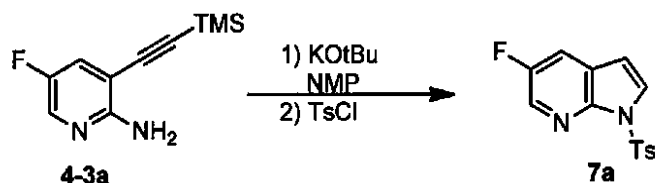
手順B：2-アミノ-3-ブロモ-5-フルオロピリジン(4-2a: 10.7 g, 56 mmol)をCuI(1.72 g, 9.03 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(2.87 g, 3.92 mmol)、TMSアセチレン(8.25 g, 11.8 mL, 84 mmol)、THF(200 mL)およびEt₃N(190 mL)で処理し、一晚、加温して還流した。その反応は、TLCによって完了したと判定され、その反応物を水(200 mL)に注ぎ込んだ。相が分離し、それらの相をEtOAcで抽出した(3×200 mL)。有機相を合わせ、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濾液を真空中で濃縮することにより、油状物が得られ、それは、真空にしたところ凝固した。その固体をCH₂Cl₂に溶解し、CH₂Cl₂で溶出しながらSiO₂のプラグに通すことにより、黄色固体を得た。11.7 g, 93%収率。

40

【0257】

50

実施例 3：5-フルオロ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(7a)の調製
【化41】



10

【0258】

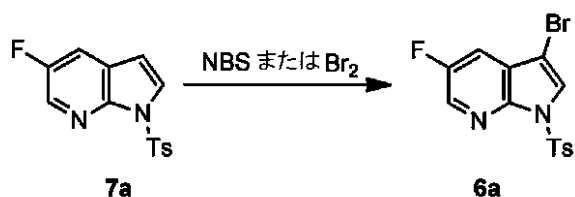
不活性な400Lの反応容器に、カリウムt-ブトキシド(17.5kg, 156mol)およびNMP(45kg)を投入した。その混合物を54℃に加熱し、次いで、NMP(38kg)中の化合物3a(29kg, 138mol)の溶液を2.75時間にわたって加え、NMP(6kg)ですすいだ(発熱性、70℃~77℃で維持)。その反応物を74℃で2時間攪拌し、次いで30℃に冷却し、NMP(30kg)中の塩化トシル(28.5kg, 150mol)の溶液を1.5時間にわたって加え、NMP(4kg)ですすいだ。その反応は、発熱性であり、その反応物を30℃~43℃で維持した。その反応物を20℃に冷却しながら1時間攪拌し、次いで、水(220L)を35分間にわたって加えた(発熱性、18℃~23℃で維持)。その混合物を20℃で30分間攪拌し、次いで、濾過し、水(100L)で洗浄した。固体を、DCM(250kg)を用いてフィルターから溶解し、残留水から分離し、有機相を追加のDCM(280kg)で洗浄しながら、マグネズール(15kg, 上層)およびシリカ(15kg, 下層)のパッドで濾過した。濾液を濃厚なスラリーになるまで濃縮し(約50Lの体積)、次いで、一定の体積で蒸留を続けながらMTBE(30kg)を加えた(51℃という最終的な留出物温度)。さらにMTBE(10kg)を加え、そのスラリーを15℃に冷却し、濾過し、MTBE(40L)で洗浄することにより、化合物7aを得た(19.13kg, 95%純度, 62.6mol, 45%)。濾液の部分的な濃縮により、第2の収穫物を得た(2.55kg, 91%純度, 8.0mol, 6%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.28-8.27 (m, 1H); 8.06-8.02 (m, 2H); 7.77 (d, J = 4.0 Hz, 1H); 7.54-7.50 (m, 1H); 7.28-7.26 (m, 2H); 6.56 (d, J = 4.0 Hz, 1H); 2.37 (s, 3H) ppm.

20

30

【0259】

実施例 4：3-ブロモ-5-フルオロ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(6a)の調製
【化42】



40

【0260】

手順A：15℃のDCM(30kg)中のN-ブロモスクシンイミド(14.16kg, 79.6mol)のスラリーに、DCM(115kg)中の化合物7a(19.13kg, 95%純度および2.86kg, 91%純度, 71.6mol)の溶液を、DCM(20kg)ですすぎながら投入した。その混合物を25℃で18時間攪拌し、次いで9℃に冷却し、水(130L)中のチオ硫酸ナトリウム(400g)および50%水酸化ナト

50

10

20

30

【化 4 3】

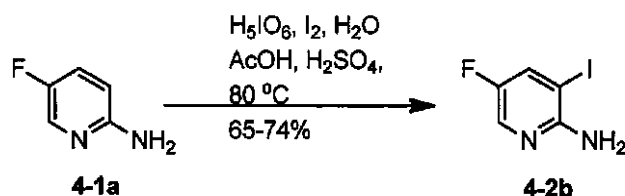


50

ン (564 g, 2.15 mol) を投入した後、ジオキサン (172 kg) を投入した (それらは、真空-窒素サイクル (×3) を用いて別々に脱酸素しておいた)。その混合物を攪拌し、真空-窒素サイクル (×2) を用いて脱酸素し、次いで、15 時間にわたって 100 °C に加熱した。その混合物を 35 °C に冷却し、次いで、30 °C の THF (75 kg) で洗浄しながら濾過した。濾液を蒸発させ、残渣を DCM (約 90 L) に溶解した。その溶液を 1 kg の炭素および 2 kg のマグネズールとともに 45 分間攪拌し、次いで、DCM (160 kg) で洗浄しながらシリカ (22 kg, 下層) およびマグネズール (10 kg, 上層) のパッドで濾過した。濾液を濃厚なスラリー (約 40 L の体積) になるまで濃縮し、次いで、35 °C で摩砕し、ヘキサン (26 kg) を加えた。そのスラリーを 20 °C に冷却し、濾過し、DCM (5.3 kg) とヘキサン (15 kg) との混合物で洗浄し、次いで、ヘキサン (15 kg) で洗浄し、フィルター上で窒素下において乾燥することにより、化合物 1a (23.31 kg, 56.0 mol, 81%) を白色固体として得た。¹H-NMR は、所望の生成物と一致し、HPLC 99.5%, パラジウムアッセイ 2 ppm。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.25 (s, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.09–8.02 (m, 2H); 7.91–7.83 (m, 1H); 7.30–7.23 (m, 2H); 2.39 (s, 3H); 1.38 (s, 12H) ppm.

【0264】

実施例 6: 5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-アミン (4-2b) の調製
【化 44】



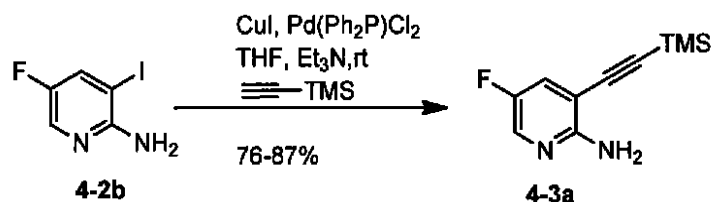
【0265】

H₂SO₄ (120 mL) を、AcOH (4 L) および H₂O (1 L) 中の 2-アミノ-5-フルオロピリジン (4-1a) (1 kg, 8.9 mol) の溶液に、5 分間にわたって滴下して加えた。過ヨウ素酸 (H₅IO₆; 450 g, 1.97 mol, 0.22 eq) および I₂ (1 kg, 3.94 mol, 0.44 eq) を加え、その反応混合物を 82 °C (内部) で一晩攪拌した。サンプル (H₂O で希釈し、30% NaOH でアルカリ性にし、濃 EtOAc で抽出したもの) は、13~15% の出発物質を示した。さらなる H₅IO₆ (80 g) および I₂ (180 g) を加え、攪拌を 80 °C で一晩続けた。外部加熱を取り除き、その反応混合物を室温で一晩攪拌した。その反応混合物を氷水 (8 L) の上に注ぎ、33% NaOH 水溶液でアルカリ性にし (約 6.5 L 必要)、2 時間攪拌した。沈殿した生成物を濾過により回収し、熱 H₂O で洗浄した (8×3 L)。フィルター洗液を一晩放置し、その後、生成物をヘプタン類で洗浄した (3×)。生成物を、45 °C の乾燥室で週末にわたって乾燥した。化合物 2b (1390 g, 65% 収率) を黒色固体として得た。H₂O をヘプタン類層に加え、それを週末にわたって放置した。暗い色の水層を淡黄色の有機層から分離し、それを濃縮乾固した。このようにして、より多くの化合物 2b (95 g, 70% 総収率) を黄色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.95–7.90 (m, 1H); 7.68–7.62 (m, 1H); 4.85 (s, NH₂) ppm.

【0266】

実施例 7: 5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-アミン (4-3a)

【化 4 5】



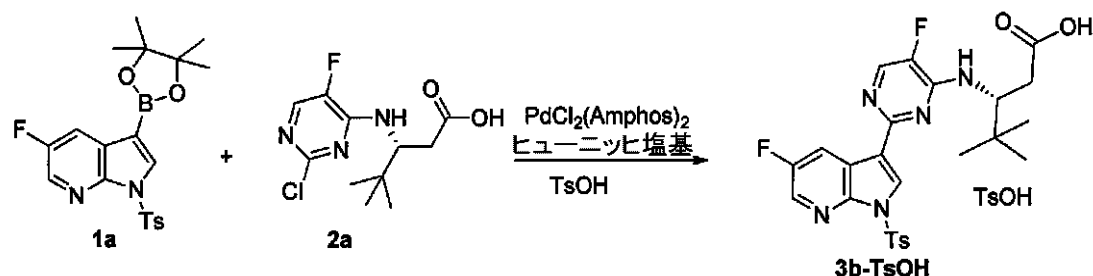
【0267】

THF (2.9 L) 中の化合物 4-2b (790 g, 3.3 mol) の溶液を、N₂ (g) / 真空サイクルを用いて脱気した (3×)。N₂ (g) によるパージを開始した後、CuI (6.32 g, 0.01 eq)、PdCl₂(PPh₃)₂ (23.4 g, 0.01 eq) および Et₃N (1.4 L, 3 eq) を加えた。パージを 10 分間続け、その反応混合物を一度脱気した後、40~45 分間にわたってトリメチルシリルアセチレン (605 mL, 1.3 eq) を滴下して添加した。添加中、発熱反応は自然に開始せず、その反応物を約 45℃ に加熱した。外部加熱を取り除いた。この時までには発熱反応は開始しており、温度は、約 66℃ に達した (添加が終了した 40 分後)。その反応混合物をさらに 2 時間攪拌し、その後、温度は 26℃ に低下した。サンプル (セライトで濾過したもの、濃厚) は、完全な変換を示し、その反応混合物を EtOAc (3 L) で希釈した。EtOAc (合計 9 L) で溶出しながら、その溶液をシリカ (2 Kg) で濾過した。溶媒を減圧下で除去することにより、化合物 4-3a (642 g, 93% 収率) を暗い色の油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.90 (s, 1H); 7.33-7.27 (m, 1H); 4.92 (s, NH₂), 0.28 (s, 9H) ppm.

【0268】

実施例 8: (R)-3-((5-フルオロ-2-(5-フルオロ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4,4-ジメチルペンタン酸のトシレート塩 (3b-TsOH) の調製

【化 4 6】



【0269】

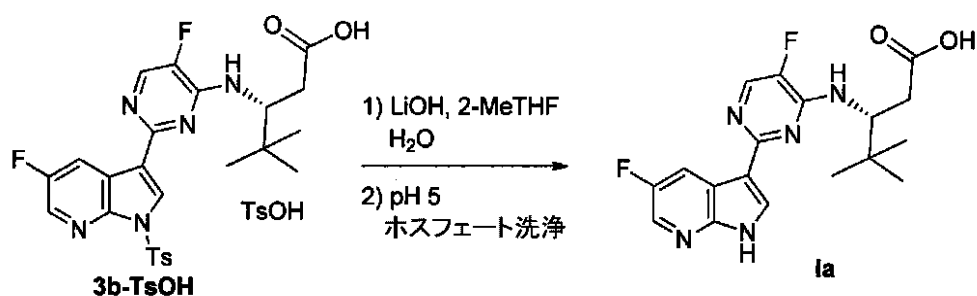
まず、クロロピリミジン 2a (1.73 kg) およびボロン酸エステル 1a (3.26 kg) を 9 vol の CH₃CN および 1 vol の水に溶かすことによって、鈴木カップリングを N₂ 雰囲気下で行った。堅いスラリーに N₂ を 30 分間スパージした後、触媒として 0.5 mol% PdCl₂(Amphos)₂ を加えた。ヒューニツヒ塩基 (3 当量) を 30 分間にわたって加え、今では希薄なスラリーを 71℃ に一晩加熱した。その反応は、99.3% AUC において完了したと判定され、混合物を 20℃ に冷却した。セライト (590 g) を反応混合物と 1 時間スラリー化し、次いで、セライトのパッドに通すことにより、Pd の大部分を除去した。ケーキを i-PrOAc で洗浄し、溶液の溶媒を 6 体積の i-PrOAc に交換した。NaCl の 5 wt% 水溶液 (3 vol) を加え、混合物を 6N HCl で pH 5 に調整した。水層を流して廃棄し、有機層を 1.21 kg の MP-TMT (理論上の生成物量に基づいて 35 wt%) で一晩処理した。Pd レベルが < 1 ppm 未満になった状態で、樹脂を濾過により除去した。その濾過が遅かったため、その

混合物を4.3 Lのi-PrOAcで希釈した。混合物の体積を、真空蒸留によって8体積にした後、1.4体積の2-MeTHFにおけるTsOH溶液を加えることにより、堅いスラリーを得た。TBME (20 vol) を20~25℃で1時間にわたって加え、スラリーを一晩攪拌した。固体を吸引濾過によって回収し、漏斗上で2日間乾燥することにより、4240 g (97%収率; 1 ppm Pd; 99.31% AUC、化合物(Ia) - 0.31% AUC、化合物(2a) - 0.12% AUC、RRT 1.01 - 2.08% AUC、RRT 1.06 - 0.36% AUC) の3b-TsOHを得た。

【0270】

実施例8: ((R)-3-((5-フルオロ-2-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4,4-ジメチルペンタン酸(Ia)の調製

【化47】



【0271】

3b-TsOH (4.14 kg) を6 volの2-MeTHFにスラリーとして溶かし、そのスラリーに、4 volの水における5当量のLiOHを20℃~25℃で15分間にわたって加えた。その溶液を、53℃に一晩、完全変換まで加熱した。その混合物を23℃に冷却した後、6N HClでpHを5.5~6に調整し、層を分離し、水層を2 volの2-MeTHFで抽出した。合わせた有機層を3.6 volのpH6リン酸カリウム緩衝液で2回洗浄した。有機溶液を40℃での真空蒸留によって4 vol (16 L) に濃縮した。ヘプタン (8 vol, 33 L) を加え、スラリーを5時間にわたって20℃に冷却し、一晩保持した。固体を吸引濾過により回収し、反応容器およびケーキをフィルター上で一晩乾燥することにより、2068 g (93%収率; 0 ppm残留TsOH; 99.6% AUC、RRT 1.17 - 0.36% AUC、RRT 0.74 - <0.05% AUC) の粗Ia遊離形態を得た。

【0272】

実施例9: 化合物Iaを調製するための触媒スクリーニング

【0273】

表1および2に記載されているような触媒を、化合物1aおよび2aが関わる鈴木クロスカップリング反応における活性についてスクリーニングした。

【0274】

10

20

30

40

【表 1】

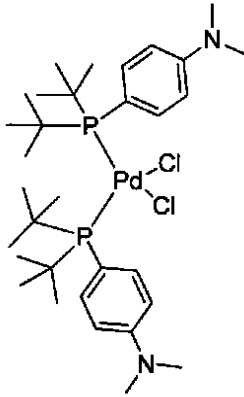
表1: 75℃～80℃で行われた鈴木スクリーニング反応

触媒	リガンド	塩基	溶媒 ^a	添加剤	3bの生成率
Pd-132	—	K ₂ CO ₃	DMF/H ₂ O	—	—
Pd-132	—	Cs ₂ CO ₃	DMF/H ₂ O	—	—
Pd-132	—	Na ₂ CO ₃	IPA/H ₂ O	—	33%
Pd-132	—	K ₂ CO ₃	IPA/H ₂ O	—	28%
Pd-132	—	Cs ₂ CO ₃	IPA/H ₂ O	—	2%
Pd-132	—	NaO ^t Bu	IPA/H ₂ O	—	6%
Pd-132	—	KO ^t Bu	IPA/H ₂ O	—	—
Pd-132	—	Et ₃ N	PhMe/H ₂ O	—	4%
Pd-132	—	Et ₃ N	DME/H ₂ O	—	1%
Pd-132	—	Et ₃ N	CH ₃ CN/H ₂ O	—	82%
Pd-132	—	Et ₃ N	DMF/H ₂ O	—	11%
Pd-132	—	Et ₃ N	IPA/H ₂ O	—	75%
Pd-132	—	DIPEA	PhMe	—	—
Pd-132	—	DIPEA	PhMe/H ₂ O	—	5%
Pd-132	—	DIPEA	THF	—	—
Pd-132	—	DIPEA	THF/H ₂ O	—	61%
Pd-132	—	DIPEA	DME	—	—
Pd-132	—	DIPEA	DME/H ₂ O	—	54%
Pd-132	—	DIPEA	CH ₃ CN/H ₂ O	—	86%
Pd-132	—	DIPEA	DMF	—	2%
Pd-132	—	DIPEA	DMF/H ₂ O	—	80%
Pd-132	—	DIPEA	IPA/H ₂ O	—	64%
Pd-132	—	K ₃ PO ₄	PhMe/H ₂ O	—	1%
Pd-132	—	K ₃ PO ₄	THF/H ₂ O	—	6%
Pd-132	—	K ₃ PO ₄	CH ₃ CN/H ₂ O	—	3%
Pd-132	—	K ₃ PO ₄	DMF/H ₂ O	—	24%
Pd(OAc) ₂	Ph ₃ P	K ₃ PO ₄	CH ₃ CN/H ₂ O	—	48%
Pd(OAc) ₂	Ph ₃ P	ヒューニツヒ	CH ₃ CN/H ₂ O	—	56%
Pd(OAc) ₂	Ph ₃ P	K ₃ PO ₄	THF/H ₂ O	—	3%
Pd(OAc) ₂	Ph ₃ P	ヒューニツヒ	THF/H ₂ O	—	12%
Pd(OAc) ₂	X-Phos	K ₂ CO ₃	THF/H ₂ O	—	79%
Pd(OAc) ₂	X-Phos	DIPEA	THF/H ₂ O	—	66%
Pd(OAc) ₂	X-Phos	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN/H ₂ O	—	47%
Pd(OAc) ₂	X-Phos	DIPEA	CH ₃ CN/H ₂ O	—	42%
PdCl ₂ (dppf)	—	K ₃ PO ₄	CH ₃ CN/H ₂ O	—	20%
PdCl ₂ (dppf)	—	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN/H ₂ O	—	28%
PdCl ₂ (dppf)	—	DIPEA	CH ₃ CN/H ₂ O	—	27%
PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂	—	K ₃ PO ₄	CH ₃ CN/H ₂ O	—	38%
PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂	—	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN/H ₂ O	—	64%
PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂	—	DIPEA	CH ₃ CN/H ₂ O	—	66%
Pd ₂ (dba) ₃	[H ^t Bu ₃ P]BF ₄	K ₂ CO ₃	ジオキサン/H ₂ O	—	2%
Pd ₂ (dba) ₃	[H ^t Bu ₃ P]BF ₄	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN/H ₂ O	—	4%
Pd ₂ (dba) ₃	[H ^t Bu ₃ P]BF ₄	DIPEA	ジオキサン/H ₂ O	—	0%
Pd ₂ (dba) ₃	[H ^t Bu ₃ P]BF ₄	DIPEA	CH ₃ CN/H ₂ O	—	2%

【 0 2 7 5 】

表 1 において、P d - 1 3 2 とは、以下の構造

【化 4 8】



10

を有するパラジウム触媒 $\text{PdCl}_2(\text{AmPhos})_2$ のことを指す。また、 X-Phos とは、パラジウム触媒のリガンドである 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニルのことを指す。

【0276】

【表 2】

表2: CsF添加剤を用いて24℃で行われた鈴木スクリーニング反応

触媒	リガンド	塩基	溶媒 ^a	添加剤	3bの生成率
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	$[\text{H}^t\text{Bu}_3\text{P}]\text{BF}_4$	K_3PO_4	THF/ H_2O	CsF	10%
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	$[\text{H}^t\text{Bu}_3\text{P}]\text{BF}_4$	DIPEA	THF/ H_2O	CsF	14%
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	$[\text{H}^t\text{Bu}_3\text{P}]\text{BF}_4$	K_3PO_4	$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$	CsF	17%
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	$[\text{H}^t\text{Bu}_3\text{P}]\text{BF}_4$	DIPEA	$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$	CsF	5%
Pd-132	—	DIPEA	$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$	CsF	1%
$\text{PdCl}_2(\text{Hex}_3\text{P})_2$	—	DIPEA	$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$	CsF	1%
$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$	—	DIPEA	$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$	CsF	2%
$\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$	—	DIPEA	$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$	CsF	18%

20

他の実施形態

【0277】

30

本開示において言及された刊行物および特許のすべてが、各個別の刊行物または特許出願が明確にかつ個々に参照により援用されると示されたのと同程度に、本明細書に参照により援用される。参照により援用される任意の特許または刊行物における用語の意味が、本開示において使用される用語の意味と矛盾する場合、本開示における用語の意味が支配すると意図される。さらに、前述の議論は、本発明の単なる例示的な実施形態を開示し、記載している。当業者は、そのような議論ならびに添付の図面および特許請求の範囲から、様々な変更、改変およびバリエーションが、添付の特許請求の範囲において定義されるような本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、その中で行われ得ることを容易に認識する。

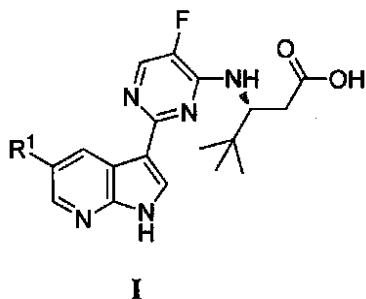
本発明の好ましい実施形態によれば、例えば、以下が提供される。

40

(項 1)

式 I の化合物：

【化 4 9】

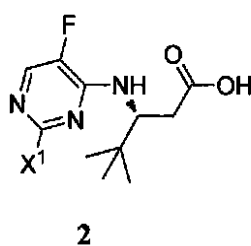
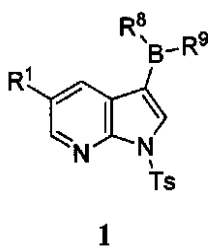


10

またはその薬学的に許容され得る塩を調製するためのプロセスであって、ここで、 R^1 は、 $-Cl$ または $-F$ であり、該プロセスは、

i) 式 1 の化合物を式 2 の化合物と、

【化 5 0】



20

水、有機溶媒、塩基および遷移金属触媒の存在下において反応させることにより、式 I の化合物を生成する工程

を含み、ここで、

R^8 および R^9 の各々は、 $-OH$ 、 R^{11} の 1～5 個の存在で必要に応じて置換される $-O-C_{1-4}$ 脂肪族であるか、または

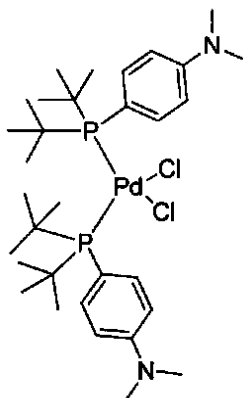
R^8 および R^9 は、それらが結合しているホウ素原子と一体となって、 R^{11} の 1～6 個の存在で必要に応じて置換される 5～9 員単環式もしくは二環式環系または BF_3K を形成し；

各 R^{11} は、独立して、ハロゲン、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CN$ 、 $=O$ または非置換 $-C_{1-2}$ 脂肪族から選択され；

X^1 は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OTs$ 、 $-OMs$ 、 $-OH$ または $-NH_2$ であり；

該遷移金属触媒は、

【化 5 1】

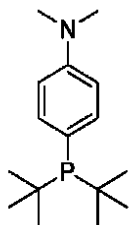


40

であるか、または該遷移金属触媒は、 Pd および

50

【化 5 2】



を含むリガンドを含む、
プロセス。

10

(項 2)

工程 i) の前記塩基が、有機塩基である、上記項 1 に記載のプロセス。

(項 3)

前記有機塩基が、第三級アミンを含む、上記項 2 に記載のプロセス。

(項 4)

前記第三級アミンが、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、トリエチレンジアミンまたはそれらの任意の組み合わせを含む、上記項 3 に記載のプロセス。

(項 5)

工程 i) の前記有機溶媒が、非プロトン性溶媒である、上記項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

20

(項 6)

前記非プロトン性溶媒が、アセトニトリル、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、アセトン、メチルtert-ブチルエーテルまたはそれらの任意の組み合わせである、上記項 5 に記載のプロセス。

(項 7)

R¹ が、-F である、上記項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

(項 8)

R¹ が、-Cl である、上記項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

(項 9)

X¹ が、-Cl である、上記項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

30

(項 10)

工程 i) の前記反応が、約 50 °C ～ 約 110 °C の温度で行われる、上記項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

(項 11)

工程 i) の前記反応が、約 60 °C ～ 約 95 °C の温度で行われる、上記項 10 に記載のプロセス。

(項 12)

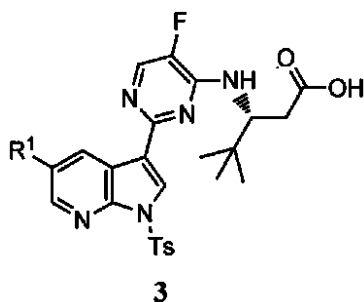
工程 i) の前記反応が、約 65 °C ～ 約 80 °C の温度で行われる、上記項 11 に記載のプロセス。

40

(項 13)

ii) 式 3 の化合物を脱保護することにより、式 I の化合物を生成する工程：

【化 5 3】



10

をさらに含む、上記項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

(項 1 4)

工程 i i) が、塩基の存在下において前記式 3 の化合物を脱保護することを含む、上記項 1 3 に記載のプロセス。

(項 1 5)

前記塩基が、無機塩基を含む、上記項 1 4 に記載のプロセス。

(項 1 6)

前記無機塩基が、アルカリ金属水酸化物である、上記項 1 5 に記載のプロセス。

20

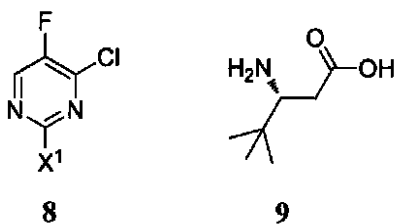
(項 1 7)

前記アルカリ金属水酸化物が、LiOH、NaOH、KOH またはそれらの任意の組み合わせである、上記項 1 6 に記載のプロセス。

(項 1 8)

v i a) 式 8 の化合物を式 9 の化合物と、

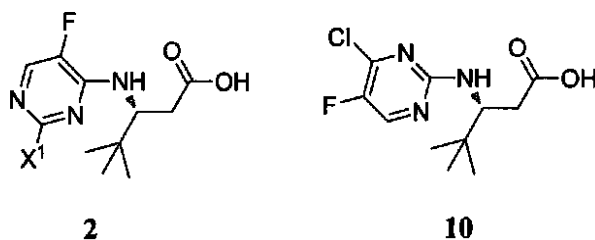
【化 5 4】



30

塩基および有機溶媒の存在下において反応させることにより、式 2 の化合物および式 1 0 の化合物：

【化 5 5】



40

を含む混合物を生成する工程

をさらに含む、上記項 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

50

(項 19)

v i i) 前記式 2 の化合物および前記式 10 の化合物を含む前記混合物を HCl と、有機溶媒の存在下において反応させることにより、該式 2 の化合物および該式 10 の化合物の塩酸塩の混合物を生成する工程；および

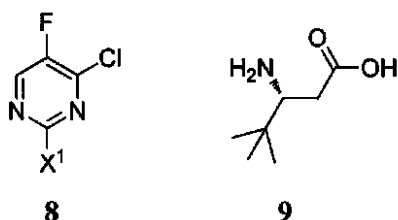
v i i i) 該式 2 の化合物および該式 10 の化合物の該塩酸塩の該混合物を再結晶させることにより、該式 2 の化合物の該塩酸塩を生成する工程

をさらに含む、上記項 18 に記載のプロセス。

(項 20)

v i b) 式 8 の化合物を式 9 の化合物と、溶媒および塩基の存在下において反応させることにより、式 2 の化合物を生成する工程

【化 56】



をさらに含む、上記項 1～17 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

(項 21)

工程 v i b) の前記塩基が、リン酸三カリウム、リン酸水素二カリウム、炭酸二カリウム、炭酸二ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素二ナトリウムまたはそれらの任意の組み合わせから選択される無機塩基である、上記項 20 に記載のプロセス。

(項 22)

工程 v i b) の前記溶媒が、水を含む、上記項 20 または 21 のいずれかに記載のプロセス。

(項 23)

工程 v i b) の前記溶媒が、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノールまたはそれらの任意の組み合わせから選択されるアルコールをさらに含む、上記項 22 に記載のプロセス。

(項 24)

工程 v i b) の前記反応が、約 50℃～約 100℃の温度で行われる、上記項 20～23 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

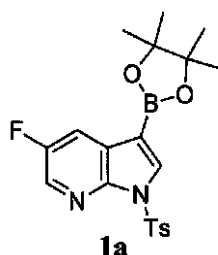
(項 25)

工程 v i b) の前記反応が、約 60℃～約 80℃の温度で行われる、上記項 24 に記載のプロセス。

(項 26)

前記式 1 の化合物が、1a

【化 57】



10

20

30

40

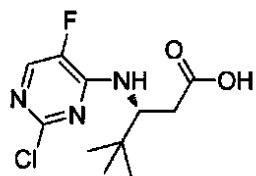
50

である、上記項 1 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

(項 2 7)

前記式 2 の化合物が、 2 a

【化 5 8】



2a

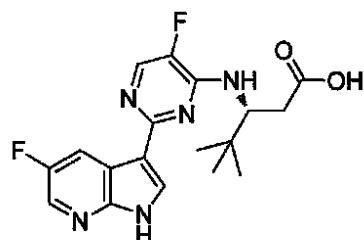
10

である、上記項 1 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

(項 2 8)

前記式 I の化合物が、 I a

【化 5 9】



Ia

20

である、上記項 1 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

フロントページの続き

- (72)発明者 ファーマー, ルーク ジェイ.
カナダ国 エイチ3エックス 2ピー5 ケベック, モントリオール, アーンズクリフ 51
86
- (72)発明者 ボイド, マイケル ジョン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02067, シャロン, ランターン レーン 33
- (72)発明者 ミラー, デイビッド ビー. ジュニア
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02453, ウォルサム, サウス ストリート 218
, ナンバー11
- (72)発明者 クウィナー, バレリー アン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01826, ドラカット, バーナム アベニュー 90

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 特表2014-521688 (JP, A)
特表2014-520815 (JP, A)
国際公開第2014/201332 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 471/04
CAplus/REGISTRY (STN)