

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6342011号
(P6342011)

(45) 発行日 平成30年6月13日 (2018. 6. 13)

(24) 登録日 平成30年5月25日 (2018. 5. 25)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 F 9/6558 (2006. 01)
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)
A 6 1 P 31/18 (2006. 01)
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)
A 6 1 K 31/661 (2006. 01)

C O 7 F 9/6558 C S P
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 P 43/00 1 2 3
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 K 45/00

請求項の数 14 (全 67 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-559867 (P2016-559867)
 (86) (22) 出願日 平成27年3月27日 (2015. 3. 27)
 (65) 公表番号 特表2017-512802 (P2017-512802A)
 (43) 公表日 平成29年5月25日 (2017. 5. 25)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/022868
 (87) 国際公開番号 W02015/153304
 (87) 国際公開日 平成27年10月8日 (2015. 10. 8)
 審査請求日 平成29年4月10日 (2017. 4. 10)
 (31) 優先権主張番号 61/973, 689
 (32) 優先日 平成26年4月1日 (2014. 4. 1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 596129215
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー
 ポレーション
 Merck Sharp & Dohme
 Corp.
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7 0 6 5 - 0 9 0 7 ローウェイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・1 2 6
 1 2 6 East Lincoln Av
 enue, Rahway, New Jer
 sey 0 7 0 6 5 - 0 9 0 7 U. S.
 A.

(74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠

最終頁に続く

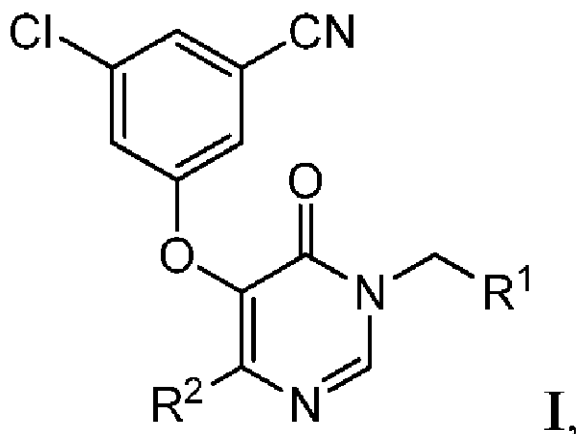
(54) 【発明の名称】 H I V 逆転写酵素阻害剤のプロドラッグ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

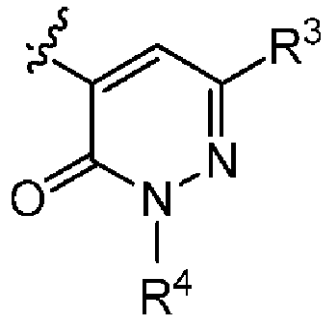
構造式 I の化合物または医薬として許容されるその塩。

【化 1】

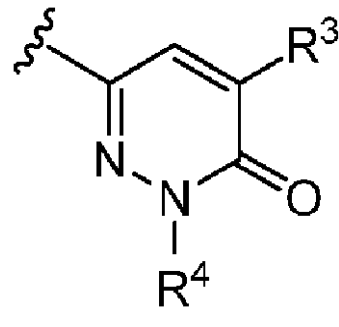


〔式中、
 R¹ は、

【化 2】



または



;

10

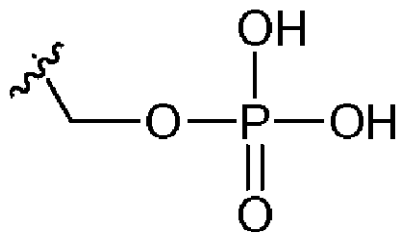
であり；

R^2 は、ハロまたは 1 から 3 個の $-F$ で置換された $-C_{1-3}$ アルキルであり；

R^3 は、(a) ハロ、(b) 1 から 3 個の $-F$ で置換された $-C_{1-3}$ アルキル、または (c) ハロで置換されたフェニルであり；

R^4 は、

【化 3】



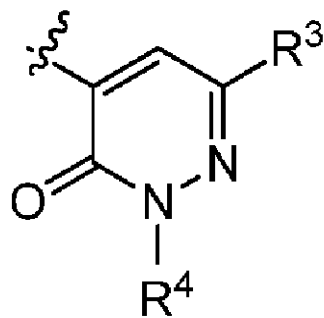
20

である。]

【請求項 2】

R^1 が

【化 4】



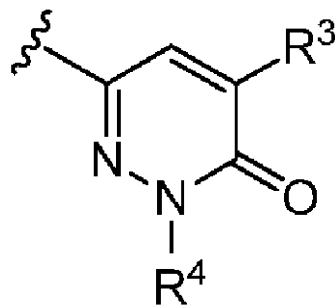
30

である請求項 1 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項 3】

R^1 が

【化 5】



40

である請求項 1 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

50

【請求項 4】

R^2 が、1、2もしくは3個の-Fで置換されたメチルであるか、または、1、2もしくは3個の-Fで置換されたエチルである、請求項1から3のいずれか1項に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項 5】

R^2 が $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ または $-CF_2CH_3$ である請求項4に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項 6】

R^3 が、-F；-Cl；1、2もしくは3個の-Fで置換されたメチル；1、2もしくは3個の-Fで置換されたエチル；または-Fで置換されたフェニルである、請求項1から5のいずれか1項に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

10

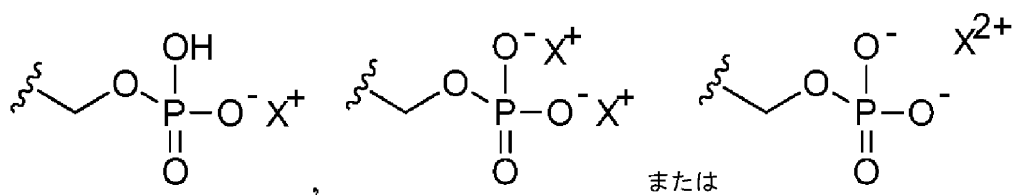
【請求項 7】

R^3 が-Cl、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、または-Fで置換されたフェニルである、請求項6に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項 8】

R^4 が、

【化 6】



20

であり、 X^+ および X^{2+} が陽対イオンである請求項1から7のいずれか1項に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項 9】

下記のものである請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【表 1】

1)	(5-(5-(3-クロロ-5-シアノフェノキシ)-4-(ジフルオロメチル)-6-オキソピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)メチル2水素ホスフェート；
2)	(3-クロロ-5-(5-(3-クロロ-5-シアノフェノキシ)-4-(ジフルオロメチル)-6-オキソピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)メチル2水素ホスフェート；
3)	3-クロロ-5-(5-(3-クロロ-5-シアノフェノキシ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)メチル2水素ホスフェート；
4)	(5-(5-(3-クロロ-5-シアノフェノキシ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)メチル2水素ホスフェート；
5)	(5-(5-(3-クロロ-5-シアノフェノキシ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-3-(1,1-ジフルオロエチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)メチル2水素ホスフェート；
6)	(3-(5-(3-クロロ-5-シアノフェノキシ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-1(6H)-イル)メチルホスフェート；
7)	(3-(5-(3-クロロ-5-シアノフェノキシ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)メチル2水素ホスフェート；または
8)	(5-(5-(3-クロロ-5-シアノフェノキシ)-4-(1,1-ジフルオロエチル)-6-オキソピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-3-(1,1-ジフルオロエチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)メチル2水素ホスフェート

10

20

30

【請求項 10】

有効量の請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物または医薬として許容されるその塩および医薬として許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物または医薬として許容されるその塩および医薬として許容される担体を含み、

H I V プロテアーゼ阻害剤、H I V 逆転写酵素阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、H I V 融合阻害剤、H I V 侵入阻害剤および H I V 変異阻害剤よりなる群から選択される、有効量の抗 H I V 剤をさらに含む医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物または医薬として許容されるその塩を有効成分として含む、H I V 複製の阻害剤。

【請求項 13】

有効量の請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物または医薬として許容されるそ

40

50

の塩を含む、H I Vによる感染の治療もしくは予防用の、またはA I D Sの治療、予防もしくは発症遅延用の医薬組成物。

【請求項 1 4】

H I V複製の阻害、H I Vによる感染の治療もしくは予防、またはA I D Sの治療、予防もしくは発症遅延に有用な医薬の製造における、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物または医薬として許容されるその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本願の配列リストは、作成日 2 0 1 4 年 4 月 1 日でサイズ 1 . 9 2 k b のファイル名「 2 3 7 4 4 - U S - P S P - S E Q L I S T - 0 1 A P R 2 0 1 4 」の A S C I I 書式の配列リストとして E F S - W e b を介して電子的に提出されている。E F S - W e b を介して提出されたこの配列リストは、本明細書の一部であり、参照によってその全体が本明細書に組み込まれるものである。

10

【背景技術】

【0 0 0 2】

ヒト免疫不全ウイルス (H I V) と称されるレトロウイルス、特に H I V 1 型 (H I V - 1) および 2 型 (H I V - 2) として知られる株は、後天性免疫不全症候群 (A I D S) として知られる免疫不全疾患に病因的に関連付けられてきた。H I V 血清陽性個体は最初は無症候であるが、典型的には A I D S 関連症候群 (A R C) を、次に A I D S を発症する。罹患した個体は、重篤な免疫抑制を示し、それによって衰弱性で、最終的に致死的な日和見感染に対する感受性が高くなる。宿主細胞による H I V の複製では、ウイルスゲノムの宿主細胞 D N A への組み込みが必要である。H I V はレトロウイルスであることから、H I V 複製サイクルには、逆転写酵素 (R T) として知られる酵素を介してのウイルス R N A ゲノムの D N A への転写が必要である。

20

【0 0 0 3】

逆転写酵素は、三つの既知の酵素機能を有する。その酵素は、R N A 依存性 D N A ポリメラーゼとして、リボヌクレアーゼとして、そして D N A 依存性 D N A ポリメラーゼとして作用する。R N A 依存性 D N A ポリメラーゼとしてのその役割において、R T は、ウイルス R N A の一本鎖 D N A コピーを転写する。リボヌクレアーゼとして、R T は元のウイルス R N A を破壊し、元の R N A から産生されたばかりの D N A を遊離させる。そして、D N A 依存性 D N A ポリメラーゼとして、R T は第 1 の D N A 鎖を鋳型として用いて第 2 の相補的 D N A 鎖を作る。その二つの鎖は二本鎖 D N A を形成し、それはインテグラーゼ酵素によって宿主細胞のゲノムに組み込まれる。

30

【0 0 0 4】

H I V R T の酵素機能を阻害する化合物が感染細胞における H I V 複製を阻害することが知られている。これらの化合物は、ヒトにおける H I V 感染の予防または治療において有用である。H I V 感染および A I D S の治療での使用に承認されている化合物の中には、R T 阻害剤 3 ' - アジド - 3 ' - デオキシチミジン (A Z T)、2 ' , 3 ' - ジデオキシイノシン (d d I)、2 ' , 3 ' - ジデオキシシチジン (d d C)、d 4 T、3 T C、ネビラピン、デラビルジン、エファビレンツ、アバカビル、エムトリシタビンおよびテノホビルがある。現行のケアの標準は、高活性抗レトロウイルス療法 (H A A R T) を用いることである。H A A R T 療法は、少なくとも 2 種類の異なる機序分類からの 3 薬剤の組み合わせと定義される。R T 阻害剤を用いる H A A R T に基づく治療法は H I V 感染および A I D S の治療において有効であるが、さらなる R T 阻害剤などのさらなる H I V 抗ウイルス薬を開発することがなおも必要とされている。特に問題なのは、公知の阻害剤に対して抵抗性である突然変異 H I V 株の開発である。A I D S を治療するための R T 阻害剤の使用によって、阻害剤に対する感受性が低いウイルスとなる場合が多い。この抵抗性は典型的には、p o l 遺伝子の逆転写酵素部分で生じる突然変異の結果である。H I V 感染を治療するための抗ウイルス化合物の継続使用は必然的に、H I V の新たな抵抗性株が

40

50

出現することになる。従って、突然変異H I V株に対して有効な新たなR T阻害剤が特に必要とされている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

WO2009/067166およびWO2011/126969には、ある種のR T阻害剤プロドラッグが開示されている。Clemo et al., J. Chem. Soc. 1954, pp. 2693-2702には、4-オキソ-3-(2-ピリジル)ピリドコリン系のある種の誘導体が開示されており、特に6-メチル-6'-フェノキシ-2, 2'-メチレンジピリジンが開示されている。Sweeney et al., Bioorganic & Medicinal Chem. Letters 2008, vol. 18, pp. 4348-4351には、非ヌクレオシドH I V逆転写酵素阻害剤であることが認められた一連のトリアゾリノン類が開示されている。WO2001/034578には、抗ピロリ菌活性を有するある種の置換されたアゾール類（例えば、ある種のイミダゾール類およびベンズイミダゾール類など）が開示されている。特に、WO'578には、1-[(3-メチル-4-フェノキシ-2-ピリジニル)メチル]-1H-ベンズイミダゾールが開示されている（40頁の化合物91を参照）。WO2004/085406および相当するUS7189718には、逆転写酵素阻害剤としてのある種のベンジルピリダジノン類が開示されている。WO2005/102989および相当するUS7166738には、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤であるある種のN-フェニル2-フェニルアセトアミド類が開示されている。WO2006/067587には、逆転写酵素の調節剤であるある種のビアリアルエーテル誘導体が開示されている。WO2007/045572およびWO2007/045573には、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤としてのある種の2-(2-フェノキシフェニル)N-フェニルアセトアミド類が開示されている。WO2008/076225には、H I V逆転写酵素阻害剤としてのある種のインダゾール類、ベンゾトリアゾール類および関連する二環系化合物が開示されている。WO2009/067166には、ある種のアリールオキシ、シクロアルキルオキシおよび複素環オキシピリジン類および関連化合物が開示されている。その化合物は、例えばH I Vによる感染の治療に好適なH I V逆転写酵素阻害剤である。開示の化合物の中には、ある種の3-(3, 5-ジ置換されたフェノキシ)-1-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルメチル)-4-(置換された)ピリジン-2(1H)-オン類がある。US2004/0192704には、ある種の3-(フェノキシ)ベンジル置換された5員トリアゾロン類、オキサジアゾロン類およびチアジアゾロン類が開示されている。それらの化合物は、H I V介在疾患の治療もしくは予防に有用な非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤であることが開示されている。US2007/0021442およびWO2007/015812には、ある種の置換された芳香族化合物が開示されている。それらの化合物は、例えばH I Vによる感染の治療に好適なH I V逆転写酵素阻害剤である。WO2009/067166およびWO2011/120133には、H I V非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤が開示されている。WO2011/126969には、H I V非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤のプロドラッグが開示されている。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、ある種の4-ピリミジノン類の誘導体に関する。式Iの化合物は、インビボで代謝されてH I V逆転写酵素の阻害剤である式I'の化合物（下記で定義）となり得るプロドラッグであると考えられている。式I'の化合物は、H I V-1逆転写酵素のポリメラーゼ機能を阻害し、詳細にはH I V-1逆転写酵素のRNA依存性DNAポリメラーゼ活性を阻害する。式I'の化合物は、薬剤抵抗型のH I V（例えば、逆転写酵素がリジン103→アスパラギン（K103N）および/またはチロシン181→システイン（Y181C）に突然変異を有するH I V-1の変異株）に対する活性も示す。従って、式I'の化合物の投与を助けるのに使用可能な式Iの化合物は、現在承認されている抗ウィル

ス療法に対する交差抵抗性の低下を示し得るものである。従って、式 I の化合物（その水和物および溶媒和物を含む）は、化合物自体としてまたは他の H I V 抗ウィルス剤、抗感染剤、免疫調節剤、抗生物質もしくはワクチンとの組み合わせの有無を問わず医薬組成物の成分として、例えば H I V 逆転写酵素の阻害、H I V による感染の予防、H I V による感染の治療、ならびに A I D S および／または A R C の発症もしくは進行の予防、治療および遅延において有用である。

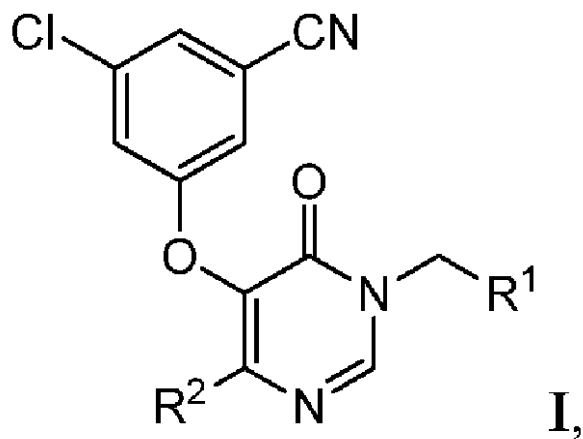
【発明を実施するための形態】

【0007】

本発明は、構造式 I の化合物または医薬として許容されるその塩を包含する。

【化1】

10



20

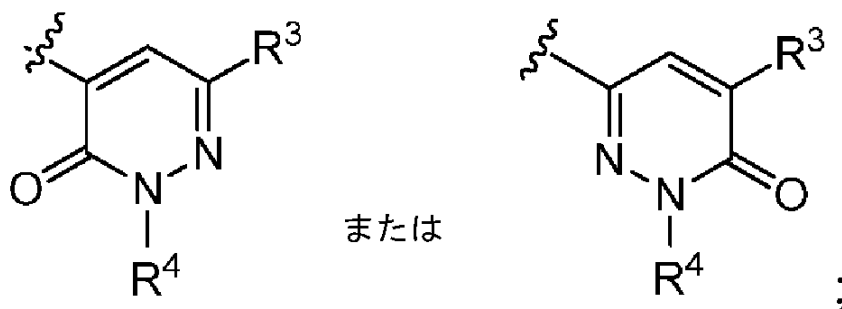
【0008】

式中、

R¹ は、

【化2】

30



40

【0009】

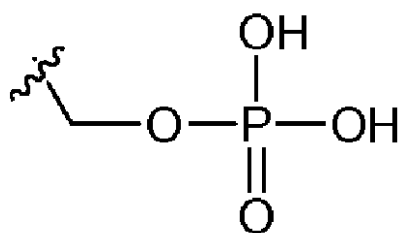
であり；

R² は、ハロまたは 1 から 3 個の -F で置換された -C₁₋₃ アルキルであり；

R³ は、(a) ハロ、(b) 1 から 3 個の -F で置換された -C₁₋₃ アルキル、または (3) ハロで置換されたフェニルであり；そして

R⁴ は、

【化 3】



10

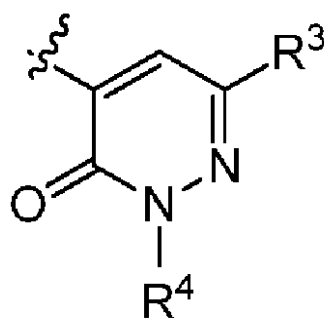
【0010】

である。

【0011】

本発明の実施形態 A では、 R^1 が

【化 4】



20

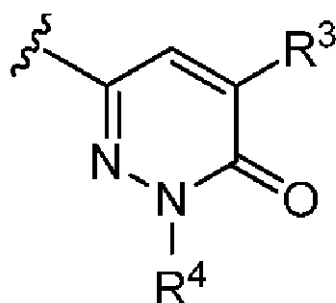
【0012】

である式 I の化合物または医薬として許容されるその塩である。

【0013】

本発明の実施形態 B において、 R^1 が

【化 5】



40

【0014】

である式 I の化合物または医薬として許容されるその塩である。

【0015】

本発明の別の実施形態において、 R^2 が、1、2もしくは3個の-Fで置換されたメチルであるか；または1、2もしくは3個の-Fで置換されたエチルであり；詳細には R^2 が $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ または $-CF_2CH_3$ である式 I の化合物または実施形態 A もしくは実施形態 B、または医薬として許容されるその塩である。

【0016】

50

本発明の別の実施形態において、 R^3 が、 $-F$ ； $-C_1$ ；1、2もしくは3個の $-F$ で置換されたメチル；1、2もしくは3個の $-F$ で置換されたエチル；または $-F$ で置換されたフェニルであり；詳細には、 R^3 が $-C_1$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、または $-F$ で置換されたフェニルである式 I の化合物または実施形態 A もしくは実施形態 B、または医薬として許容されるその塩である。

【0017】

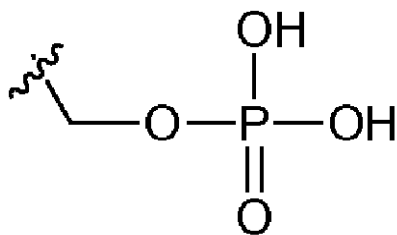
本発明の別の実施形態において、

R^2 が、1、2もしくは3個の $-F$ で置換されたメチルであるか；または1、2もしくは3個の $-F$ で置換されたエチルであり；詳細には、 R^2 が $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、または $-CF_2CH_3$ であり；

R^3 が、 $-F$ 、 $-C_1$ 、1、2もしくは3個の $-F$ で置換されたメチル；1、2もしくは3個の $-F$ で置換されたエチル；または $-F$ で置換されたフェニルであり；詳細には、 R^3 が $-C_1$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ または $-F$ で置換されたフェニルであり；

R^4 が、

【化6】



【0018】

である、

式 I の化合物または実施形態 A もしくは実施形態 B、または医薬として許容されるその塩である。

【0019】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、指定範囲内の炭素原子数を有する直鎖もしくは分岐の飽和脂肪族炭化水素基を指す。従って、例えば、「 $-C_{1-3}$ アルキル」は、指定数の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐のアルキル基を意味し、全ての異性体を包含するものであり、すなわち n -および i -プロピル (Pr = プロピル)、エチル (Et) およびメチル (Me) である。

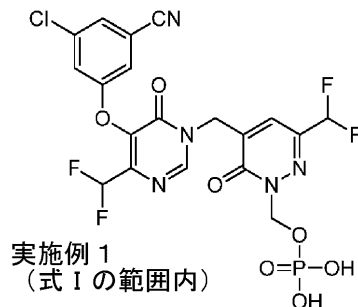
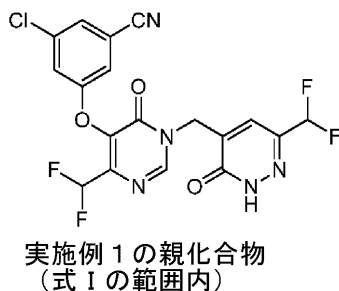
【0020】

「ハロゲン」（または「ハロ」）という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素（あるいはフルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードとも称される）を指す。フルオロまたはクロロが好ましい。

【0021】

式 I の化合物は、インビボで式 I' の医薬活性な対応物（式 I' は、 R^4 が $-H$ で置き換わっている以外は、式 I と同じである）に変換されるプロドラッグとして作用すると考えられている。具体的な式 I の化合物については、式 I' の相当する化合物が、「親」化合物（別段の記載がない限り、相当する化合物のいずれかもしくは両方が塩型であるか否かを問わず）、例えば

【化 7】



10

【0022】

と称することができる。

【0023】

式 I' の化合物は、HIV 逆転写酵素阻害剤である。実施例 1 から 8 の化合物についてのラット AUC データが、下記で表 3 に提供してある。

【0024】

本明細書に記載の全ての構造式、それらの実施形態および種類は、本明細書で定義の化合物の医薬として許容される塩を含む。本明細書において、式 I の化合物についての言及は、式 I の化合物ならびにその全ての実施形態および種類を包含するものである。具体的な式の化合物もしくは実施形態、例えば式 I もしくはその実施形態、または本明細書で記載もしくは特許請求されるいずれか他の一般的構造式もしくは具体的な化合物として本発明の化合物についての言及は、別段の断りがない限り、その式または実施形態の範囲に含まれる具体的な化合物もしくは複数化合物（その塩、特にそのような化合物の医薬として許容される塩、溶媒和物（水和物など）および可能である場合にはその溶媒和塩型を含む）を包含するものである。

20

【0025】

本発明は、本明細書に記載の実施例のそれぞれ、および医薬として許容されるその塩を含む。本発明はまた、有効量の本発明の化合物または医薬として許容されるその塩、および医薬として許容される担体を含む医薬組成物も包含する。

【0026】

逆の意味で明瞭に記載されていない限り、置換が化学的に許容され、安定な化合物を生じるのであれば、鎖または環中のいずれの原子上でも、指定の置換基による置換が許容される。「安定な」化合物は、製造および単離が可能であり、その構造および特性が維持され、本明細書に記載の目的（例えば、対象者への治療的または予防的投与）のために化合物を使用できるだけの期間にわたって実質的に変化せずに留まることができる化合物である。本発明の化合物は、式 I によって包含される安定な化合物およびその実施形態に限定される。

30

【0027】

置換基および置換基パターンが本発明の化合物における互変異体（例えば、ケト-エノール互変異体）の存在を提供する範囲で、個別に存在するか混合物で存在するかに拘わらず、これらの化合物の全ての互変異体は、本発明の範囲内である。互変異性を起こし得る化合物についての言及は、その範囲内に、各個々の互変異体およびそれらの組み合わせ、例えばケト型およびエノール型についての言及を包含することは明らかである。

40

【0028】

式 I の化合物において、原子は天然の同位体豊富物を示すことができ、または 1 以上の原子が、同じ原子番号を有するが天然で優占的に認められる原子質量もしくは質量数とは異なる原子質量もしくは質量数を有する特定の同位体に人為的に富化することができる。本発明は、式 I の化合物の全ての好適な同位体変形形態を包含するものである。例えば、水素 (H) の異なる同位体型には、プロチウム (^1H) および重水素 (^2H) などがある。プロチウムは、天然で見出される優占的な水素同位体である。重水素に富化することは

50

、インビボ半減期の延長または用量必要量の低減などのある種の治療的利点を提供し得るか、生体サンプルの特性決定用の標準として有用な化合物を提供することができる。式 I に包含される同位体富化化合物は、適切な同位体富化試薬および／または中間体を用いて、当業者に公知の従来の技術または本明細書中の図式および実施例に記載のものと同様の方法によって、過度の実験を行わずに製造することができる。

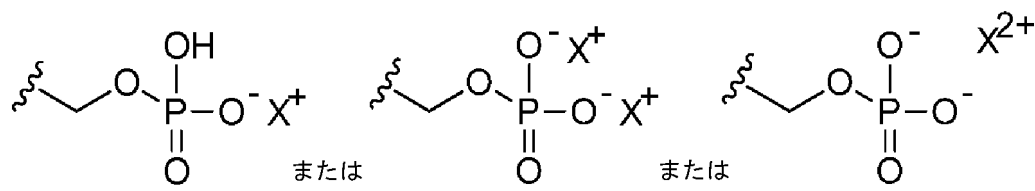
【0029】

本化合物は、医薬として許容される塩の形態で投与することができる。「医薬として許容される塩」という用語は、生理的その他の点で望ましくないものではない（例えば、その被投与者にとって毒性でなく、他の点でも有害でない）塩を指す。式 I の化合物が 1 以上の酸性もしくは塩基性基を含む場合、本発明は、相当する医薬として許容される塩も含む。従って、酸性基を含む式 I の化合物は、本発明に従って、例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩またはアンモニウム塩（これらに限定されるものではない）として用いることができる。そのような塩の例には、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩またはアンモニア、もしくは有機アミン類、例えばエチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミンもしくはアミノ酸類との塩などがあるが、それらに限定されるものではない。1 以上の塩基性基、すなわちプロトン化され得る基を含む式 I の化合物は、無機酸もしくは有機酸との酸付加塩の形態で、例えば塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸類、シュウ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、ピバリン酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、スルファミン酸、フェニルプロピオン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、イソニコチン酸、クエン酸、アジピン酸などとの塩（それらに限定されるわけではない）として本発明に従って用いることができる。式 I の化合物がその分子中に酸性基と塩基性基を同時に含む場合、本発明は、言及した塩以外に、医薬として許容される内部塩またはベタイン（両性イオン）も含む。当業者には公知である一般的方法によって、例えば溶媒もしくは分散剤中で有機もしくは無機酸もしくは塩基と組み合わせることで、または他の塩からのアニオン交換もしくはカチオン交換によって、式 I の化合物から塩を得ることができる。本発明は、生理的適合性が低いために医薬として直接使用するには好適ではないが、例えば化学反応または医薬として許容される塩製造における中間体として用いることが可能である式 I の化合物の全ての塩も含む。

【0030】

1 例として、式 I の化合物には、 R^4 のアルキルリン酸塩が、1 以上の陽性対イオン（例えば、アルカリ金属カチオン）によって均衡を取られた基からの少なくとも 1 個のプロトンの喪失によって表される医薬として許容される塩を指す塩基塩であることができる。そのような化合物などがあるが、それに限定されるものではない。 R^4 の塩基塩は、下記のように表すことができる。

【化 8】



【0031】

式中、 X^+ および X^{2+} は陽性対イオンである。当該塩基塩は、遊離型の式 I の化合物を好適な無機もしくは有機塩基で処理することで形成することができる。好適な無機塩基には、水酸化アンモニウム、アルカリ金属水酸化物（例えば、 $NaOH$ または KOH ）、アルカリ土類金属水酸化物などがあるが、これらに限定されるものではない。好適な有機塩基には、アルカリ金属アルキル炭酸塩（例えば、酢酸カリウムまたは酢酸ナトリウム）、アルキルアンモニウム水酸化物などがある。

【0032】

本発明の別の実施形態は、化合物またはその塩が実質的に純粋な形態である式 I の化合物である。本明細書で使用される場合、「実質的に純粋な」は、好適には少なくとも約 60 重量%、典型的には少なくとも約 70 重量%、好ましくは少なくとも約 80 重量%、より好ましくは少なくとも約 90 重量%（例えば、約 90 重量%から約 99 重量%）、さらにより好ましくは少なくとも約 95 重量%（例えば、約 95 重量%から約 99 重量%または約 98 重量%から 100 重量%）、最も好ましくは少なくとも約 99 重量%（例えば、100 重量%）の式 I の化合物もしくはその塩を含む生成物（例えば、当該化合物もしくは塩を与える反応混合物から単離される生成物）が当該化合物または塩からなることを意味する。当該化合物および塩の純度のレベルは、薄層クロマトグラフィー、ゲル電気泳動、高速液体クロマトグラフィーおよび／または質量分析などの標準的な分析方法を用いて測定することができる。複数の分析方法を用い、それらの方法が測定される純度のレベルに実験的に大きい差を生じる場合、最も高い純度レベルを提供する方法が優先される。100%純度の化合物または塩は、標準的な分析方法によって測定される検出可能な不純物を含まないものである。

10

【0033】

さらに、本発明の化合物は、非晶質型および／または 1 以上の結晶型で存在し得るものであり、従って、式 I の化合物の全ての非晶質型および結晶型ならびにそれらの混合物が本発明の範囲に包含されるものとする。さらに、本発明の化合物は、水（すなわち水和物）または一般的な有機溶媒と溶媒和物を形成することができる。溶媒和物には、化学量論的溶媒和物および非化学量論的溶媒和物の両方が含まれる。本発明の化合物のそのような溶媒和物および水和物、特に医薬として許容される溶媒和物および水和物は、同様に非溶媒和型および無水型とともに本発明の範囲に包含される。

20

【0034】

従って、一般的構造式に含まれる化合物、実施形態および本明細書に記載および特許請求される具体的な化合物は、別段の断りがない限り、可能である場合には、塩類、全ての可能な立体異性体および互変異体、物理的形態（例えば、非晶質型および結晶型）、その溶媒和物型および水和物型およびこれら形態の任意の組み合わせ、ならびにそれらの塩を包含するものである。

【0035】

本発明はまた、対象者に対して、有効量の本発明の化合物または医薬として許容されるその塩を投与することを含む、処置を必要とする対象者における HIV による感染の治療もしくは予防方法、HIV 逆転写酵素の阻害方法、または AIDS の治療、予防もしくは発症遅延方法を包含する。

30

【0036】

本発明はまた、処置を必要とする対象者における、HIV による感染の治療もしくは予防、HIV 逆転写酵素の阻害、または AIDS の治療、予防もしくは発症遅延のための医薬の製造において使用される、本発明の化合物または医薬として許容されるその塩を包含する。

【0037】

本発明はまた、有効量の本発明の化合物または医薬として許容されるその塩、および医薬として許容される担体を含み、そしてさらに有効量の HIV 抗ウイルス剤、免疫調節剤、および抗感染剤からなる群から選択される抗 HIV 剤を含む医薬組成物を包含する。この実施形態内で、抗 HIV 剤は、HIV プロテアーゼ阻害剤、HIV 逆転写酵素阻害剤、HIV インテグラーゼ阻害剤、HIV 融合阻害剤、HIV 侵入阻害剤、および HIV 変異阻害剤からなる群から選択される抗ウイルス剤である。

40

【0038】

本発明の他の実施形態には、下記のものなどがある。

【0039】

(a) 有効量の上記で定義の式 I の化合物または実施形態 A もしくは B またはそのプロ

50

ドラッグもしくは医薬として許容される塩、および医薬として許容される担体を含む医薬組成物；

(b) 有効量の上記で定義の式 I の化合物または実施形態 A もしくは B またはそのプロドラッグもしくは医薬として許容される塩と、医薬として許容される担体を組み合わせる（例えば、混合する）ことによって調製された生成物を含む医薬組成物；

(c) H I V 抗ウィルス剤、免疫調節剤および抗感染剤からなる群から選択される有効量の抗 H I V 剤をさらに含む (a) または (b) の医薬組成物；

(d) 前記抗 H I V 剤が、H I V プロテアーゼ阻害剤、ヌクレオシド H I V 逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド H I V 逆転写酵素阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、H I V 融合阻害剤および H I V 侵入阻害剤からなる群から選択される抗ウィルス剤である、(c) の医薬組成物；

10

(e) (i) 上記で定義の式 I の化合物または実施形態 A もしくは B またはそのプロドラッグもしくは医薬として許容される塩、および、(i i) H I V 抗ウィルス剤、免疫調節剤および抗感染剤からなる群から選択される抗 H I V 薬、との組合せ（ここで、化合物 (I) とその抗 H I V 剤は、それぞれ、H I V 逆転写酵素の阻害、H I V による感染の治療もしくは予防、または、A I D S の治療もしくは予防もしくはその発症もしくは進行の遅延に対して、当該組合せを有効なものとする量で用いられる。）；

(f) 前記抗 H I V 剤が H I V プロテアーゼ阻害剤、ヌクレオシド H I V 逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド H I V 逆転写酵素阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、H I V 融合阻害剤および H I V 侵入阻害剤からなる群から選択される抗ウィルス剤である、(e) の組合せ；

20

(g) 対象者に有効量の式 I の化合物または実施形態 A もしくは B またはそのプロドラッグもしくは医薬として許容される塩を投与することを含む、処置を必要とする対象者における H I V 逆転写酵素の阻害方法；

(h) 対象者に有効量の式 I の化合物または実施形態 A もしくは B またはそのプロドラッグもしくは医薬として許容される塩を投与することを含む、H I V（例えば、H I V-1）による感染を予防または治療することが必要な対象者において H I V（例えば、H I V-1）による感染を予防または治療する方法；

(i) 式 I の化合物または実施形態 A もしくは B を、H I V プロテアーゼ阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、非ヌクレオシド H I V 逆転写酵素阻害剤、ヌクレオシド H I V 逆転写酵素阻害剤、H I V 融合阻害剤および H I V 侵入阻害剤からなる群から選択される有効量の少なくとも一つの他の H I V 抗ウィルス剤と組み合わせて投与する、(h) の方法；

30

(j) 対象者に有効量の式 I の化合物または実施形態 A もしくは B またはそのプロドラッグもしくは医薬として許容される塩を投与することを含む、処置を必要とする対象者において A I D S を予防もしくは治療するまたは発症もしくは進行を遅延させる方法；

(k) 前記化合物を、H I V プロテアーゼ阻害剤、非ヌクレオシド H I V 逆転写酵素阻害剤、ヌクレオシド H I V 逆転写酵素阻害剤、H I V 融合阻害剤および H I V 侵入阻害剤からなる群から選択される有効量の少なくとも一つの別の H I V 抗ウィルス剤と組み合わせて投与する、(j) の方法；

40

(l) 対象者に、(a)、(b)、(c) もしくは (d) の医薬組成物または (e) もしくは (f) の組合せを投与することを含む、処置を必要とする対象者における H I V 逆転写酵素の阻害方法；

(m) 対象者に、(a)、(b)、(c) もしくは (d) の医薬組成物または (e) もしくは (f) の組合せを投与することを含む、処置を必要とする対象者における H I V（例えば、H I V-1）による感染の予防または治療方法；

(n) 対象者に、(a)、(b)、(c) もしくは (d) の医薬組成物または (e) もしくは (f) の組合せを投与することを含む、処置を必要とする対象者における A I D S を予防または治療するまたはその発症もしくは進行を遅延させる方法。

本発明は、さらにまた、(a) 治療（例えば、人体の治療）、(b) 医薬、(c) H I V逆転写酵素の阻害、(d) H I Vによる感染の治療または予防、または、(e) A I D Sの治療、予防またはその発症もしくは進行の遅延、(i) において使用するための、(i i) そのための医薬として使用するための、または、(i i i) そのための医薬の製造／調製において使用するための、式 I の化合物または実施形態 A もしくは B またはそのプロドラッグもしくは医薬として許容される塩も包含する。これらの使用において、本発明の化合物は、H I V抗ウィルス剤、抗感染剤および免疫調節剤から選択される 1 以上の他の抗 H I V剤と組み合わせて使用しても良い。

【0041】

本発明のさらなる実施形態は、上記 (a) から (n) に記載の医薬組成物、組合せおよび方法、ならびに、先行段落において記載されている使用 (i) (a) - (e) から (i i i) (a) - (e) を包含し、ここで、そこにおいて使用される本発明の化合物は、上記で記載されている実施形態、態様、分類、下位分類もしくは特徴のうちの一つの化合物である。これらの実施形態などの全てにおいて、その化合物は、医薬として許容される塩の形態で使用しても良い。

【0042】

本発明のさらなる実施形態は、先行段落において記載されている医薬組成物、組合せ、方法および使用のそれぞれを含むものであり、これらにおいて使用される本発明の化合物またはその塩は、実質的に純粋である。式 I の化合物または医薬として許容される担体を含み、場合により 1 以上の賦形剤を含んでも良い医薬組成物に関して、「実質的に純粋な」という用語が式 I の化合物またはその塩自体に関連しているということは明らかである。

【0043】

本発明のさらに別の実施形態には、対象の H I V が H I V - 1 である上記の (a) - (n) に記載の医薬組成物、組み合わせおよび方法、ならびに上記の使用 (i) (a) - (e) から (i i i) (a) - (e) を含む。従って、例えば、医薬組成物 (d) において、式 I の化合物を、H I V - 1 に対して有効量で用い、抗 H I V 剤は、H I V - 1 プロテアーゼ阻害剤、H I V - 1 逆転写酵素阻害剤、H I V - 1 インテグラーゼ阻害剤、H I V - 1 融合阻害剤および H I V - 1 侵入阻害剤からなる群から選択される H I V - 1 抗ウィルス剤である。

【0044】

反する内容が明瞭に記載されていない限り、本明細書に挙げられている全ての範囲は包括的である。さらにまた、本明細書中で挙げられている範囲がその範囲内の下位範囲の全てをその範囲内に包含するということも理解すべきである。例えば、「1 から 3 個の置換基」で置換されていても良いと記載された部分は、その態様として、1 から 3 個の置換基、2 個もしくは 3 個の置換基、3 個の置換基、1 個もしくは 2 個の置換基、2 個の置換基、または 1 個の置換基で置換されたそのような部分を含むものである。別の例としては、1 から 500 ミリグラムの範囲の用量は、その用量が、1 m g または 500 m g であることができ、またはその中間のいずれの量であっても良いことを意味する。

【0045】

本発明の方法には、H I V逆転写酵素（例えば、野生型 H I V - 1 および他の株）の阻害、H I Vによる感染の予防もしくは治療、および A I D Sなどの引き続く病的症状の予防、治療または発症もしくは進行の遅延での本発明の化合物の使用を含む。A I D Sの予防、A I D Sの治療、A I D Sの発症もしくは進行の遅延、または H I Vによる感染の治療もしくは予防は、広範囲の H I V感染症状：A I D S、A R C（症候性および無症候性の両方）、および H I Vへの実際の曝露もしくは可能性のある曝露の治療など（これらに限定されるものではない）と定義される。例えば、本発明を用いて、輸血、体液交換、咬傷、偶発的針刺し、または手術時の患者血液への曝露などの手段による H I Vへの過去の疑わしい曝露後の H I V感染を治療することができる。別の例として、本発明を用いて、有効量の式 I の化合物の投与により、H I Vに感染した妊婦から胎児への、または子供を

養育している（すなわち、母乳栄養）H I V感染女性からの子供へのH I Vの伝染を阻害することができる。

【0046】

式Iの化合物に関して、「投与」という用語およびその変形形態（例えば、化合物を「投与する」）は、治療または予防を必要としている個体に、当該化合物を与えることを意味し、自己投与および別人による患者への投与の両方を含む。化合物が1種以上の他の活性薬剤（例えば、H I V感染またはA I D Sの治療または予防に有用な抗ウィルス剤）と組み合わせて提供されるとき、「投与」およびその変形はそれぞれ、本化合物と他の薬剤を同時にまたは異なる時点で提供することを含むものと理解される。ある組み合わせの薬剤が同時に投与されるとき、それらは単一の組成物として一緒に投与することができ、または個別に投与することもできる。

10

【0047】

本明細書で使用される場合、「組成物」という用語は、指定の成分を含む生成物、ならびに指定の成分を合わせることによって得られる任意の生成物を包含することが意図される。

【0048】

「医薬として許容される」とは、医薬組成物の成分が互いに適合性であって、その投与を受ける者に有害であってはならないことを意味する。

【0049】

本明細書で使用される場合、「対象者」または「患者」という用語は、治療、観察または実験の対象となった動物、好ましくは哺乳動物、もっとも好ましくはヒトを指す。

20

【0050】

本明細書で使用される「有効量」という用語は、H I V逆転写酵素を阻害し、H I V複製を阻害し、予防効果を発揮し、および／または投与後の治療効果を発揮するのに十分な量を意味する。「有効量」の一実施形態は、患者におけるH I V複製（本明細書では「阻害有効量」とも称することができる）を阻害し、H I V感染を治療し、A I D Sを治療し、A I D Sの発症を遅延させ、および／またはA I D Sの進行を遅らせる上で有効な化合物の量である「治療上有効量」である。「有効量」の別の実施形態は、患者でのH I V感染の予防またはA I D Sの予防に有効な化合物の量である「予防上有効量」である。有効量は、同時に、例えばH I V感染の治療のための治療上有効量、および例えばA I D S発症の予防もしくはリスク低下のための予防上有効量の両方であり得ることは明らかである。式Iの化合物を塩として投与する場合、化合物の量についての言及は、その化合物の遊離型（すなわち、非塩型）についての言及である。

30

【0051】

本発明の方法（例えば、H I V逆転写酵素の阻害、H I V感染の治療もしくは予防、H I V複製の阻害、A I D Sの治療もしくは予防、A I D Sの発症遅延、またはA I D Sの遅延もしくは進行遅延）において、場合により塩の形態である式Iの化合物は、活性薬剤とその薬剤の作用部位とを接触させる手段によって投与することができる。それらの化合物は、個々の治療薬として、または治療薬の組み合わせとして、医薬と併せて用いるために利用可能な従来手段によって投与することができる。それらの化合物は、単独で投与することができるが、典型的には選択された投与経路および標準的な医薬上の慣例に基づいて選択される医薬担体と共に投与される。例えば、本発明の化合物は、有効量の本化合物と医薬として許容される通常の非毒性の担体、補助剤、およびビヒクルを含有する単位用量の医薬組成物の形態で、経口、非経口（皮下注射、静脈、筋肉、胸骨内注射または注入法を含む）、吸入噴霧により、または経直腸的に投与することができる。経口投与に適した液体製剤（例えば、懸濁剤、シロップ、エリキシル剤など）は、当分野で知られている技法に従って製造することができ、水、グリコール、油、アルコールなど通常の任意の媒体を用いることができる。経口投与に適した固体製剤（例えば、散剤、丸剤、カプセル剤、および錠剤）は、当分野で知られている技法に従って製造することができ、デンプン、糖、カオリン、滑剤、結合剤、崩壊剤などの固体賦形剤を用いることができる。非経口

40

50

組成物は、当分野で知られている技法に従って製造することができ、典型的には、担体として滅菌水を用い、場合により溶解補助剤などの他の成分を用いる。注射液は、当分野で知られている方法に従って製造することができ、担体は、生理食塩水、グルコース溶液、または生理食塩水とグルコースの混合物を含有する溶液を含む。本発明に使用する医薬組成物の製造に用いるのに適した方法、およびその組成物に用いるのに適した成分に関するさらなる説明は、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、A. R. Gennaro編、Mack Publishing Co. , 1990、およびRemington-The Science and Practice of Pharmacy、第22版、Pharmaceutical Press and Philadelphia College of Pharmacy at University of the Sciences刊行、2012、ISBN 978 0 85711-062-6および以前の版に記載されている。

10

【0052】

式Iの化合物は、単回投与または分割投与で、1日当たり0.001から1000mg／哺乳動物（例えば、ヒト）の体重kgの用量範囲で経口的に投与することができる。1つの好ましい用量範囲は、単回投与または分割投与で、経口的に1日当たり0.01から500mg／体重kgである。別の好ましい用量範囲は、単回投与または分割投与で、経口的に1日当たり0.1から100mg／体重kgである。経口投与の場合、組成物は、本発明の化合物1から500ミリグラム、特に治療される患者の症状に合わせて用量を調節するために、1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、および500ミリグラムを含有する錠剤またはカプセル剤の形態で提供することができる。任意の具体的な患者に対する特定の用量レベルおよび投与回数は多様であってよく、用いられる特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用期間、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与様式および時間、排出速度、併用薬物、具体的な症状の重度、ならびに治療を受ける受容者を含む様々な要因によって決まる。本発明の化合物は、単一用量として、1日1回またはそれより低頻度で投与することができる。

20

【0053】

逆の意味で明瞭に記載されていない限り、以前の段落または本明細書における他の箇所におけるある分量の本発明の化合物の投与についての言及は、相当する式Iの塩を含まない化合物の分量（すなわち、量）についての言及である。

30

【0054】

上述のとおり、本発明はさらに、1種以上の抗HIV剤と組み合わせた式Iの化合物の使用に関する。「抗HIV剤」は、HIV逆転写酵素またはHIV複製もしくは感染に必要とされる別の酵素もしくはタンパク質の阻害、HIV感染の治療もしくは予防、および／またはAIDSの治療、予防、もしくはその発症もしくは進行の遅延に直接または間接的に有効な任意の薬剤である。抗HIV剤は、HIV感染、またはAIDS、および／またはそれに起因する、もしくはそれに伴う疾患もしくは症状の治療、予防、またはその発症もしくは進行の遅延に有効であることが理解される。例えば、本発明の化合物は、暴露前および／または暴露後のいずれの段階であっても、HIV感染またはAIDSの治療に有用なHIV抗ウイルス剤、免疫調節剤、抗感染剤、またはワクチンから選択された有効量の1種以上の抗HIV剤と組み合わせて、有効に投与することができる。本発明の化合物と組み合わせて用いるのに適したHIV抗ウイルス剤には、例えば、下記の表1に記載するものが含まれる。

40

【0055】

表1

【表 1】

名称	種類	
アバカビル、A B C、Z i a g e n（登録商標）	nRTI	
アバカビル+ラミブジン、E p z i c o m（登録商標）	nRTI	
アバカビル+ラミブジン+ジドブジン、T r i z i v i r（登録商標）	nRTI	
アンプレナビル、A g e n e r a s e（登録商標）	PI	
アタザナビル、R e y a t a z（登録商標）	PI	
A Z T、ジドブジン、アジドチミジン、R e t r o v i r（登録商標）	nRTI	10
カプラビリン	nnRTI	
ダルナビル、P r e z i s t a（登録商標）	PI	
d d C、ザルシタビン、ジデオキシシチジン、H i v i d（登録商標）	nRTI	
d d I、ジダノシン、ジデオキシイノシン、V i d e x（登録商標）	nRTI	
d d I（腸溶コート）、V i d e x E C（登録商標）	nRTI	20
デラビルジン、D L V、R e s c r i p t o r（登録商標）	nnRTI	
ドルテグラビル、T i v i c a y（登録商標）	InI	
ドラビリン、M K - 1 4 3 9	nnRTI	
エファビレンツ、E F V、S u s t i v a（登録商標）、S t o c r i n（登録商標）	nnRTI	
エファビレンツ+エムトリシタビン+テノホビルDF、A t r i p l a（登録商標）	nnRTI+nRTI	
E F d A（4' - エチニル - 2 - フルオロ - 2' - デオキシアデノシン）	nRTI	30
エルビテグラビル	InI	
エムトリシタビン、F T C、E m t r i v a（登録商標）	nRTI	
エムトリシタビン+テノホビルDF、T r u v a d a（登録商標）	nRTI	
エムビルン（e m v i r i n e）、C o a c t i n o n（登録商標）	nnRTI	
エンフュービルタイド、F u z e o n（登録商標）	FI	
腸溶コーティングジダノシン、V i d e x E C（登録商標）	nRTI	40
エトラビリン、T M C - 1 2 5、I n t e l e n c e（登録商標）	nnRTI	
ホスアンプレナビル、L e x i v a（登録商標）	PI	
インジナビル、C r i x i v a n（登録商標）	PI	
ラミブジン、3 T C、E p i v i r（登録商標）	nRTI	
ラミブジン+ジドブジン、C o m b i v i r（登録商標）	nRTI	

ロピナビル	PI
ロピナビル+リトナビル、K a l e t r a (登録商標)	PI
マラビロック、S e l z e n t r y (登録商標)	EI
ネルフィナビル、V i r a c e p t (登録商標)	PI
ネビラピン、N V P、V i r a m u n e (登録商標)	nnRTI
P P L-100 (P L-462とも称される) (アンプ リリア)	PI
ラルテグラビル、M K-0518、アイセントレス (商標 名)	InI
リルピビリン	nnRTI
リトナビル、N o r v i r (登録商標)	PI
サクイナビル、I n v i r a s e (登録商標)、F o r t o v a s e (登録商標)	PI
スタブジン、d 4 T、ジデヒドロデオキシチミジン、Z e r i t (登録商標)	nRTI
テノホビルDF (DF=ジソプロキシルフマレート)、T D F、V i r e a d (登録商標)	nRTI
テノホビル、ヘキサデシルオキシプロピル (C M X-1 57)	nRTI
チプラナビル、A p t i v u s (登録商標)	PI
ビクリビロック	EI

E I = 侵入阻害薬; F I = 融合阻害薬; I n I = インテグラーゼ阻害薬; P I = プロテアーゼ阻害薬; n R T I = ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤; n n R T I = 非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤。表に記載の薬物の一部は塩形態で使用される。例えば硫酸アバカビル、メシル酸デラベルジン、硫酸インジナビル、硫酸アタザナビル、メシル酸ネルフィナビル、メシル酸サクイナビルである。

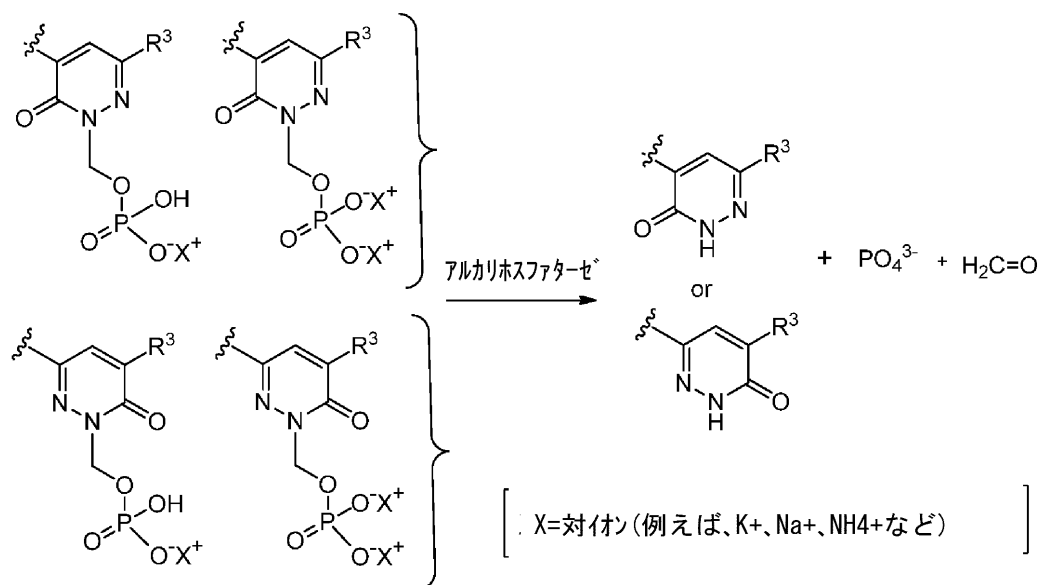
【0056】

本発明の化合物と抗H I V剤との組み合わせの範囲は、表Aに挙げたH I V抗ウィルス剤に限定されず、原則的にA I D Sの治療または予防に有用な任意の医薬組成物との任意の組み合わせが含まれることが理解される。H I V抗ウィルス剤および他の薬剤は、典型的に当分野で報告されている通常の用量範囲およびレジメに従ってこれらの組み合わせで用いられ、例えば、P h y s i c i a n s ' D e s k R e f e r e n c e、T h o m s o n P D R、T h o m s o n P D R、第57版(2003)、第58版(2004)、または第59版(2005)および現在のP h y s i c i a n s ' D e s k R e f e r e n c e (第68版)。(2014)、M o n t v a l e, N J : P D R N e t w o r kに記載の用量が含まれる。これらの組み合わせにおいて、本発明の化合物の用量範囲は、上に記載されたものと同じであることができる。

【0057】

いずれか特定の理論に拘束されるものではないが、本発明の化合物はプロドラッグとして作用し、その化合物は低pH(例えばpH=1から3)で比較的安定であるが、生理pH(例えば、pH約7)では加水分解もしくは環化によってその遊離塩基に変換することで、インビボで活性物質を放出すると考えられている。R⁴のリン酸基が、最初に腸において、管腔でのホスファターゼ酵素によって、次に刷子縁でホスファターゼによって開裂されて、インビボで活性物質を放出すると考えられている。その変換は次のように描くことができる。

【化 9】



10

【0058】

本明細書で使用する略称および頭字語には、以下のものなどがある。

【表 2】

A c O H = 酢酸	m H z = メガヘルツ
A C N = アセトニトリル	m i n = 分
A I D S = 後天性免疫不全症候群	m L = ミリリットル
A R C = エイズ関連症候群	m m o l = ミルモル
B S A = ウシ血清アルブミン	M s = S O ₂ C H ₃
C A N = 硝酸セリウムアンモニウム	M S (E S) = 質量分析 (電気スプレーイオン化)
D A S T = (ジエチルアミノ) 硫黄・トリフルオリド	N B S = N-ブロモコハク酸イミド
D C E = 1, 2-ジクロロエタン	N H S = 正常ヒト血清
D C M = ジクロロメタン	n M = ナノモル濃度
D E A D = ジエチルアゾジカルボキシレート	N M P = N-メチル-2-ピロリジノン
デス-マーチンペルヨージナン = 1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードキソール-3 (1 H) -オン	N M R = 核磁気共鳴
D H P = 3, 4-ジヒドロ-2 H-ピラン	P B S = リン酸緩衝生理食塩水
D I P E A = ジイソプロピルエチルアミン	P E G = ポリエチレングリコール
d p p f = 1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン	P M B = 4-メトキシ (m e t h y o x y) ベンジル
D M F = N, N-ジメチルホルムアミド	P M B C l = 4-メトキシベンジルクロリド
D M S O = ジメチルスルホキシド	P P T S = 4-トルエンスルホン酸
D N A = デオキシリボ核酸	R N A = リボ核酸
E D T A = エチレンジアミン四酢酸	r . t . = 室温

10

20

30

E G T A = エチレングリコール四酢酸	T B A F = フッ化テトラブチルアンモニウム
E t = エチル	T B D P S = t e r t - ブチルジフェニルシリル
E t O A c = 酢酸エチル	T B S = t e r t - ブチルジメチルシリル
E t O H = エタノール	T B S - C l = t e r t - ブチルジメチルシリルクロリド
F B S = ウシ胎仔血清	T H P = テトラヒドロピラン
H I V = ヒト免疫不全ウイルス	t - B u = t e r t - ブチル
H P L C = 高速液体クロマトグラフィー	t - B u O H = t e r t - ブタノール
h r = 時間	T E A = トリエチルアミン
L C A P = 液体クロマトグラフィー面積パーセント	T G A = 熱重量分析
L C - M S = 液体クロマトグラフィー質量分析	T H F = テトラヒドロフラン
L i H M D S = リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	T F A = トリフルオロ酢酸
m - C P B A = 3 - クロロ過安息香酸	T F A A = 無水トリフルオロ酢酸
M e = メチル	T L C = 薄層クロマトグラフィー
M e O H = メタノール	T M S C l = トリメチルシリルクロリド
M e - T H F = 2 - メチルテトラヒドロフラン	

10

20

【0059】

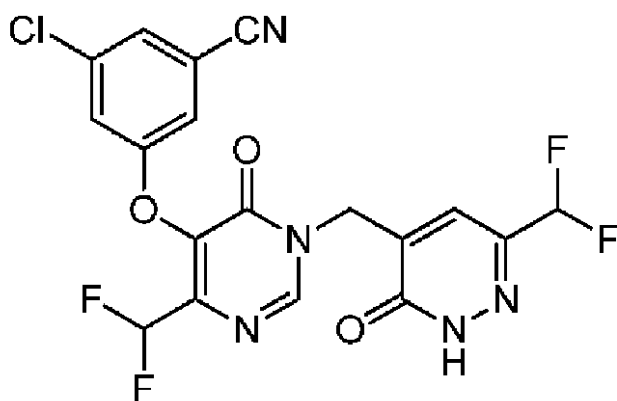
下記の実施例は、本発明およびその実施の説明のみを目的とするものである。当該実施例は、本発明の範囲または精神に対する限定と解釈すべきではない。これらの実施例において、「室温」という用語は、約20℃から約25℃の範囲の温度を指す。

30

【0060】

中間体A

【化10】



40

【0061】

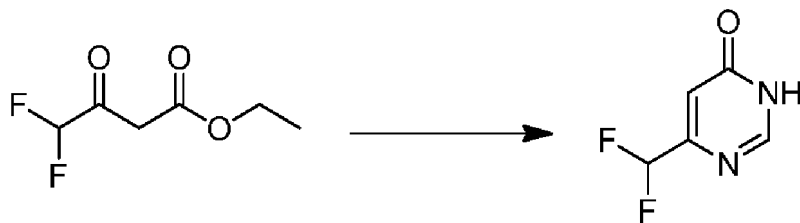
3-クロロ-5-((4-(1,1-ジフルオロエチル)-1-((6-(ジフルオロエチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)メチル)-6-オキソ

50

ー1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル) オキシ) ベンゾニトリル

段階1: 6-(ジフルオロメチル)ピリミジン-4(3H)-オン

【化11】



10

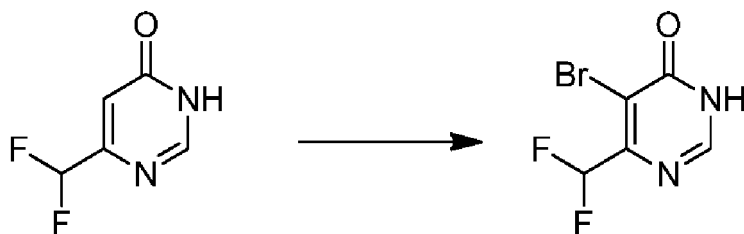
【0062】

ナトリウム (2.91 g、126.5 mmol) のメタノール (70 mL) 中混合物を室温で30分間攪拌し、次にホルムアミジンアセテート (6.3 g、60 mmol) およびエチル 4, 4-ジフルオロ-3-オキソブタノエート (5.0 g、30.1 mmol) を加えた。混合物を80℃で4時間攪拌した。環境温度に冷却後、混合物をHClで酸性化してpH=6とし、酢酸エチルで抽出した (200 mLで5回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、6-(ジフルオロメチル)ピリミジン-4(3H)-オンを得た。MS (ESI) : m/z 147 (M+H)⁺。

【0063】

段階2: 6-(ジフルオロメチル)ピリミジン-4(3H)-オン

【化12】



20

【0064】

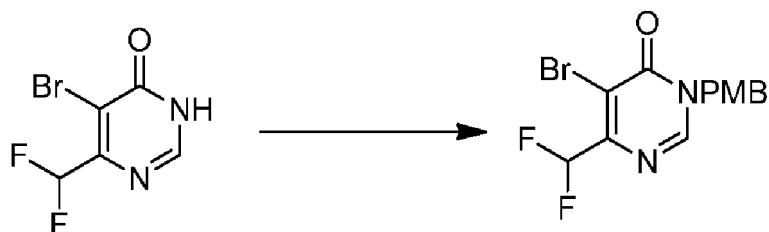
化合物 6-(ジフルオロメチル)ピリミジン-4(3H)-オン (2.0 g、13.7 mmol) および酢酸カリウム (4.0 g、41.4 mmol) の酢酸 (20 mL) 中混合物に、窒素雰囲気下に臭素 (3.3 g、20.5 mmol) を加えた。得られた混合物を80℃で4時間攪拌した。次に、混合物を氷水に投入し、沈澱を濾取して、5-ブロモ-6-(ジフルオロメチル)ピリミジン-4(3H)-オンを得た。MS (ESI) : m/z 225、227 (M+H)⁺。

30

【0065】

段階3: 5-ブロモ-6-(ジフルオロメチル)-3-(4-メトキシベンジル)ピリミジン-4(3H)-オン

【化13】



40

【0066】

5-ブロモ-6-(ジフルオロメチル)ピリミジン-4(3H)-オン (1.01 g、4.49 mmol)、PMBCl (735 mg、4.71 mmol)、炭酸カリウム (1

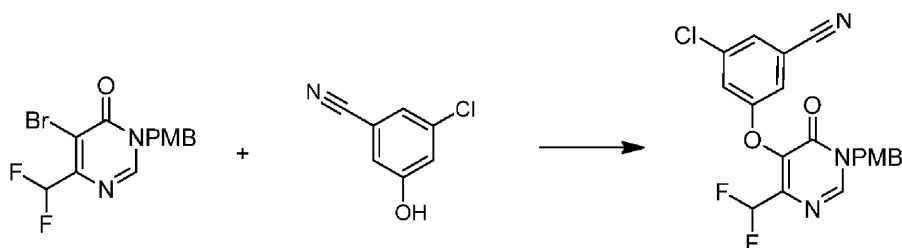
50

． 24 g、8.98 mmol) の DMF (10 mL) 中混合物を、窒素雰囲気下に環境温度で4時間撹拌した。水15 mLを加え、沈澱を濾取して、5-ブロモ-6-(ジフルオロメチル)-3-(4-メトキシベンジル)ピリミジン-4(3H)-オンを得た。MS (ESI) : m/z 345、347 (M+H)⁺。

【0067】

段階4：3-クロロ-5-((4-(ジフルオロメチル)-1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンズニトリル

【化14】



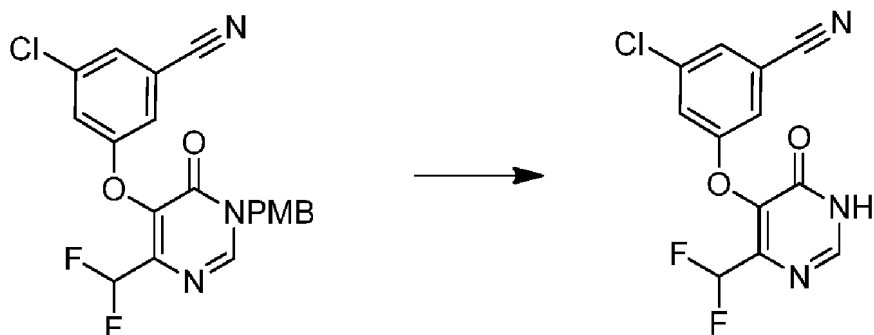
【0068】

3-クロロ-5-ヒドロキシベンズニトリル (1.57 g、11.6 mmol)、5-ブロモ-6-(ジフルオロメチル)-3-(4-メトキシベンジル)ピリミジン-4(3H)-オン (2.0 g、5.81 mmol) および t-BuOK (1.43 g、12.8 mmol) の NMP (10 mL) 中混合物を120℃で終夜撹拌した。環境温度に冷却後、混合物を水20 mLで希釈し、酢酸エチルで抽出した(100 mLで3回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。次に、メタノール(10 mL)を加え、沈澱を濾取して、3-クロロ-5-((4-(ジフルオロメチル)-1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンズニトリルを得た。MS (ESI) : m/z 418、420 (M+H)⁺。

【0069】

段階5：3-クロロ-5-((4-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンズニトリル

【化15】



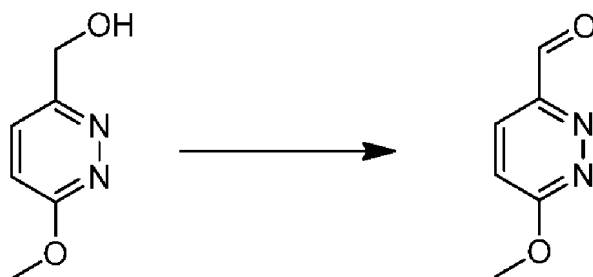
【0070】

化合物 3-クロロ-5-((4-(ジフルオロメチル)-1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンズニトリル (400 mg、0.96 mmol) の TFA (5 mL) 中溶液を、マイクロ波照射下に100℃で10分間撹拌した。環境温度に冷却後、混合物を減圧下に濃縮した。次に、メタノール(10 mL)を加え、沈澱を濾取して、3-クロロ-5-((4-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンズニトリルを得た。MS (ESI) : m/z 298、300 (M+H)⁺。

【0071】

段階6：6-メトキシピリダジン-3-カルボアルデヒド

【化16】



10

【0072】

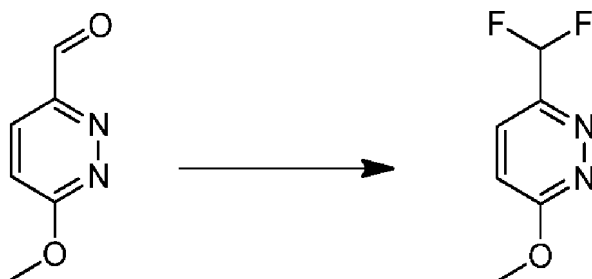
(6-メトキシピリダジン-3-イル)メタノール(13g、93mmol)の脱水ジクロロメタン(500mL)中の攪拌溶液に、デスマーチンペルヨージナン(59g、139mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、シリカゲルでのクロマトグラフィー(溶離液として石油エーテル：酢酸エチル(15：1から10：1))によって精製して、6-メトキシピリダジン-3-カルボアルデヒドを得た。MS(ESI) m/z 139 (M+H)⁺。

20

【0073】

段階7：3-(ジフルオロメチル)-6-メトキシピリダジン

【化17】



30

【0074】

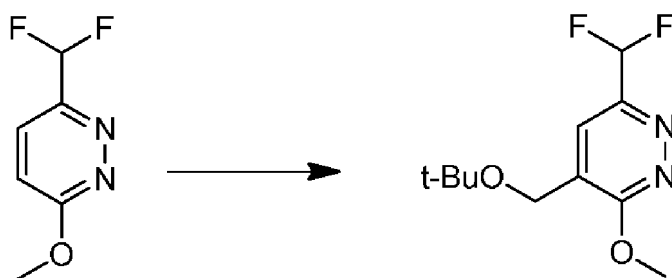
6-メトキシピリダジン-3-カルボアルデヒド(6.0g、43.4mmol)の脱水ジクロロメタン(100mL)中の攪拌溶液に、DAST(22.7g、141.3mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液(0.5N、100mL)、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、シリカゲルでのクロマトグラフィー(溶離液として石油エーテル／酢酸エチル(15：1から10：1))によって精製して、3-(ジフルオロメチル)-6-メトキシピリダジンを得た。MS(ESI) m/z 161 (M+H)⁺。

40

【0075】

段階8：4-(tert-ブトキシメチル)-6-(ジフルオロメチル)-3-メトキシピリダジン

【化 1 8】



10

【0076】

tert-ブトキシ酢酸 (0.92 g、6.88 mmol) の THF/水 (20 mol %、7.76 mL) 中溶液に、3-(ジフルオロメチル)-6-メトキシピリダジン (0.7 g、4.3 mmol) および AgNO_3 (74 mg、0.43 mmol) を加えた。混合物を、室温で攪拌下 N_2 によって脱気した。次に、混合物を 70°C に加熱し、次に $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1.7 g、7.31 mmol) の水 (10 mL) 溶液を滴下した。添加後、混合物を 70 から 80°C で 40 分間攪拌した。室温に冷却後、混合物を酢酸エチルで抽出した (10 mL で 3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、シリカゲルでのクロマトグラフィー (溶離液として石油エーテル/酢酸エチル (15:1 から 10:1)) によって精製して、4-(tert-ブトキシメチル)-6-(ジフルオロメチル)-3-メトキシピリダジンを得た。

20

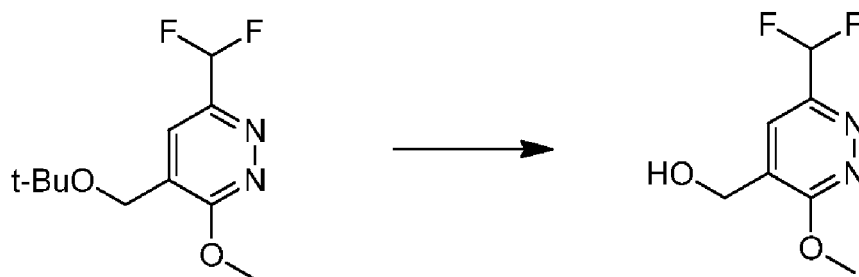
【0077】

MS (ESI) m/z 247 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0078】

段階 9: (6-(ジフルオロメチル)-3-メトキシピリダジン-4-イル) メタノール

【化 1 9】



30

【0079】

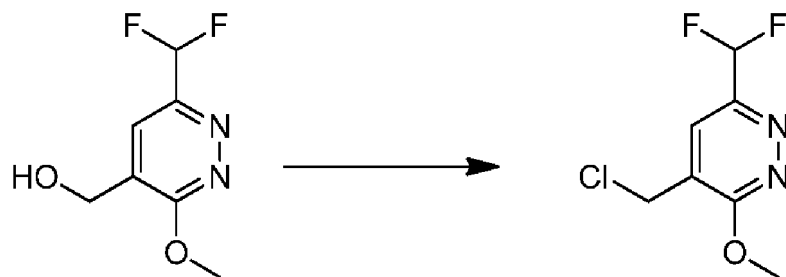
4-(tert-ブトキシメチル)-6-(ジフルオロメチル)-3-メトキシピリダジン (480 mg、1.95 mmol) の THF/DCE (1.3 mL/4.5 mL) 中溶液を 60°C で 1 時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を減圧下に濃縮した。残留物を分取 TLC (溶離液として石油エーテル/酢酸エチル (2:1)) によって精製して、(6-(ジフルオロメチル)-3-メトキシピリダジン-4-イル) メタノールを得た。MS (ESI) m/z 191 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

40

【0080】

段階 10: 4-(クロロメチル)-6-(ジフルオロメチル)-3-メトキシピリダジン

【化 20】



10

【0081】

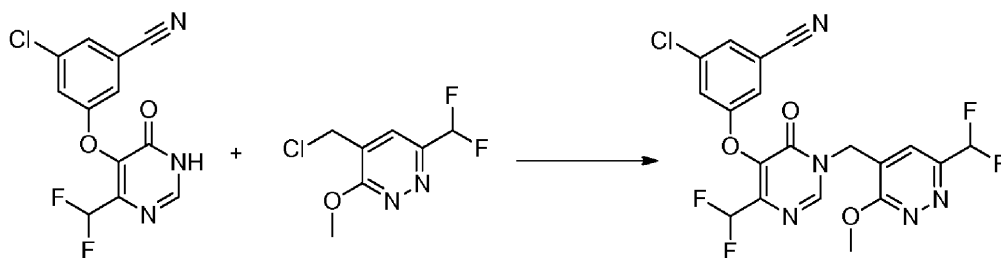
化合物（6-（ジフルオロメチル）-3-メトキシピリダジン-4-イル）メタノール（600mg、3.1mmol）の脱水ジクロロメタン（20mL）中溶液に、メタンスルホンクロライド（1.08g、9.4mmol）およびDIPEA（1.22g、9.4mmol）をそれぞれ0℃で滴下した。混合物を室温で4時間攪拌した。次に、混合物を水で反応停止し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、4-（クロロメチル）-6-（ジフルオロメチル）-3-メトキシピリダジンを得た。MS（ESI）m/z 209、211（M+H）⁺。

20

【0082】

段階11：3-クロロ-5-（（4-（ジフルオロメチル）-1-（（6-（ジフルオロメチル）-3-メトキシピリダジン-4-イル）メチル）-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-5-イル）オキシ）ベンゾニトリル

【化 21】



30

【0083】

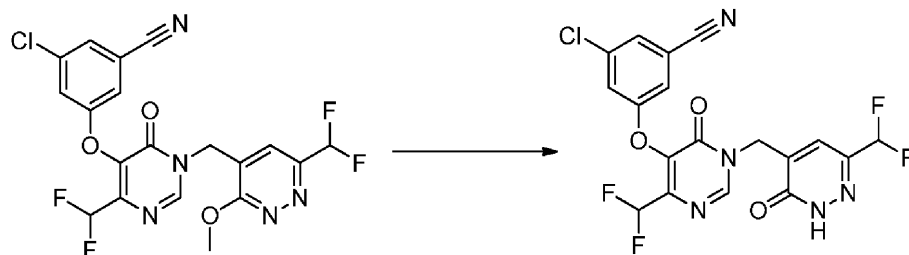
3-クロロ-5-（（4-（ジフルオロメチル）-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-5-イル）オキシ）ベンゾニトリル（150mg、0.5mmol）のDMF（15mL）中溶液に、K₂CO₃（139mg、1.0mmol）、LiBr（88mg、1.0mmol）および4-（クロロメチル）-6-（ジフルオロメチル）-3-メトキシピリダジン（105mg、0.5mmol）を加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、それ以上精製せずに3-クロロ-5-（（4-（ジフルオロメチル）-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-5-イル）オキシ）ベンゾニトリルを得た。MS（ESI）m/z 470、472（M+H）⁺。

40

【0084】

段階12：3-クロロ-5-（（4-（1，1-ジフルオロエチル）-1-（（6-（ジフルオロエチル）-3-オキソ-2，3-ジヒドロピリダジン-4-イル）メチル）-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-5-イル）オキシ）ベンゾニトリル

【化 2 2】



【0085】

10

化合物 3-クロロ-5-((4-(ジフルオロメチル)-1-((6-(ジフルオロメチル)-3-メトキシピリダジン-4-イル)メチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル (200 mg、0.42 mmol) および KI (142 mg、0.84 mmol) のアセトニトリル (3 mL) 中混合物に、室温で TMSCl (93 mg、0.84 mmol) を加えた。得られた混合物を 70℃ で 1.5 時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を EtOAc で希釈し、Na₂S₂O₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を分取 HPLC によって精製して、所望の生成物 3-クロロ-5-((4-(ジフルオロメチル)-1-((6-(ジフルオロメチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)メチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリルを得た。¹H NMR: (メタノール-d₄、400 MHz) δ 13.60 (s、1H)、8.66 (s、1H)、7.71 (s、1H)、7.62 (s、2H)、7.59 (s、1H)、6.98 (t、J = 52.0 Hz、1H)、6.77 (t、J = 54.0 Hz、1H)、4.97 (s、2H)。MS (ESI) m/z 456、458 (M+H)⁺。

20

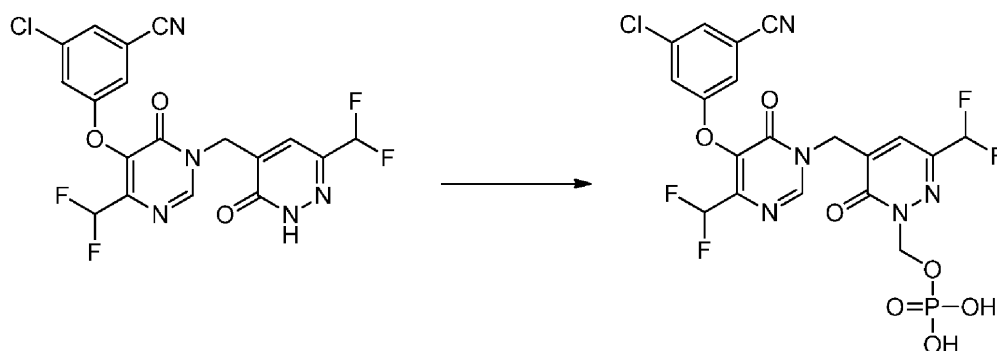
【0086】

実施例 1

(5-((5-(3-クロロ-5-シアノフェノキシ)-4-(ジフルオロメチル)-6-オキソピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)メチル 2 水素ホスフェート

30

【化 2 3】



40

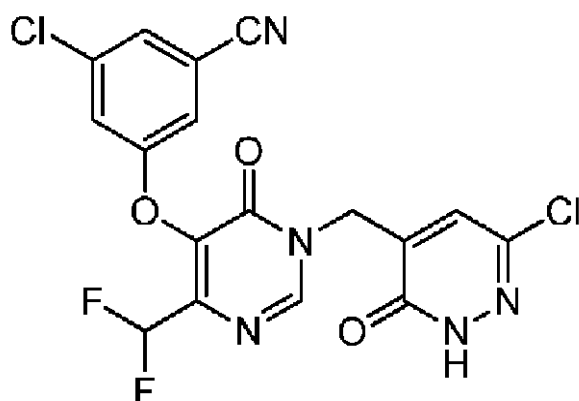
【0087】

実施例 7 段階 1 から 2 に記載のものと同様の手順に従うことで、上記化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.70 (s、1H)、7.65-7.75 (m、4H)、6.74-7.02 (m、2H)、5.71 (d、J = 7.8 Hz、2H)、5.06 (s、2H)。MS: 566 (M+H)⁺。

【0088】

中間体 B

【化 2 4】



10

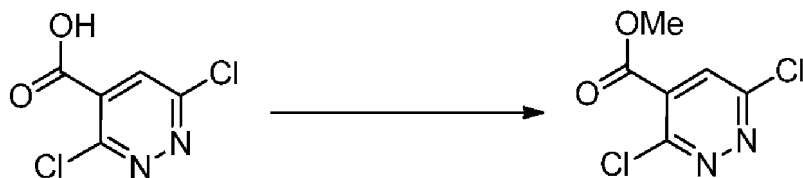
【0089】

3-クロロ-5-((1-((6-クロロ-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)メチル)-4-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル

段階1: メチル3,6-ジクロロピリダジン-4-カルボキシレート

【化 2 5】

20



【0090】

3,6-ジクロロピリダジン-4-カルボン酸 (5.5 g、28.5 mmol) の DCM (50.0 mL) および MeOH (10 mL) 中懸濁液に、トリメチルシリルジアゾメタン (2 M ヘキサン中溶液、15 mL、30.0 mmol) を 0℃ でゆっくり加えた。それは添加後に透明溶液となった。それを 30 分間攪拌し、追加のトリメチルシリルジアゾメタン 15 mL を加え、30 分間攪拌した。それを酢酸 2 mL で反応停止し、濃縮し、ISCO (80 g、0% から 40% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。MS (ESI): m/z 206 (M+H)⁺。

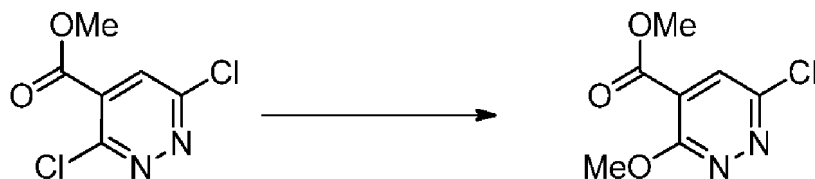
30

【0091】

段階2: メチル6-クロロ-3-メトキシピリダジン-4-カルボキシレート

【化 2 6】

40



【0092】

磁気攪拌バーを入れた透明乾燥フラスコに、メチル3,6-ジクロロピリダジン-4-カルボキシレート (2 g、9.66 mmol) を秤取した。それを密閉し、窒素で2回パージし、脱水 THF (40 mL) に溶かした。その溶液を氷水浴で冷却し、ナトリウムメ

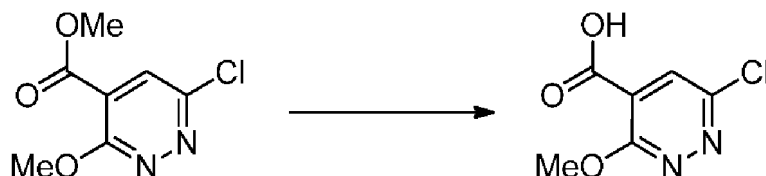
50

トキシド (0.69 g、12.77 mmol) を1回で加えた。それを30分間攪拌した。LC-MSは、反応完結を示した。それを飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) で反応停止した。混合物を酢酸エチルで抽出した (40 mLで3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をISCO (80 g、0%から30%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。MS (ESI) : m/z 203 (M+H)⁺。

【0093】

段階3：6-クロロ-3-メトキシピリダジン-4-カルボン酸

【化27】



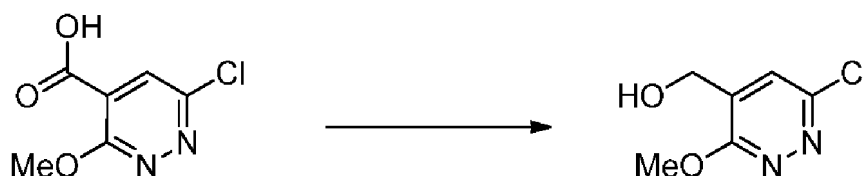
【0094】

メチル6-クロロ-3-メトキシピリダジン-4-カルボキシレート (510 mg、2.52 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) およびメタノール (5.00 mL) 中溶液を、4 M LiOH水溶液 (5 mL、20.00 mmol) で15分間処理した。それを1 N HClによって中和し、濃縮した。残留物を真空乾燥し、精製せずに用いた。MS (ESI) : m/z 189 (M+H)⁺。

【0095】

段階4：(6-クロロ-3-メトキシピリダジン-4-イル) メタノール

【化28】



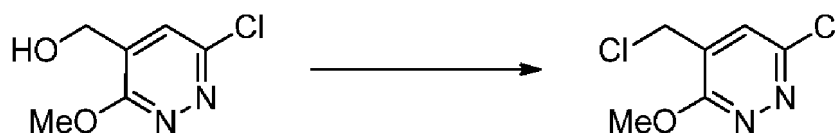
【0096】

6-クロロ-3-メトキシピリダジン-4-カルボン酸 (270 mg、1.432 mmol) およびカルボニルジイミダゾール (697 mg、4.30 mmol) のTHF (12 mL) 中混合物を、室温で1時間攪拌した。溶液を0℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (271 mg、7.16 mmol) と次に水 (4 mL) を加えた。それを15分間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液 5 mLで反応停止し、酢酸エチルで抽出した (20 mLで4回)。合わせた有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をISCO (40 g、0%から50%酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。MS (ESI) : m/z 175 (M+H)⁺。

【0097】

段階5：6-クロロ-4-(クロロメチル)-3-メトキシピリダジン

【化29】



【0098】

10

20

30

40

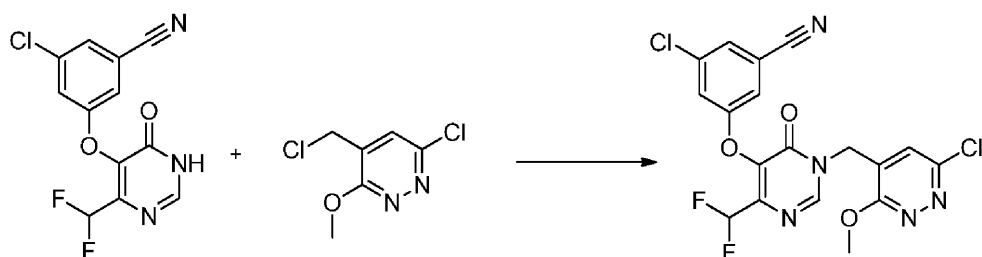
50

(6-クロロ-3-メトキシピリダジン-4-イル)メタノール(100mg、0.573mmol)のDCM(5mL)中溶液に、0℃でメタンスルホニルクロライド(0.134mL、1.718mmol)およびヒューニツヒ塩基(0.300mL、1.718mmol)を加えた。それを0℃で15分間攪拌し、終夜で室温まで昇温させた。それを減圧下に濃縮した。残留物をISCO(24g、0%から30%EtOAc/ヘキサン勾配)によって精製して、標題化合物を得た。MS(ESI):m/z192(M+H)。

【0099】

段階6: 3-クロロ-5-((1-((6-クロロ-3-メトキシピリダジン-4-イル)メチル)-4-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル

【化30】



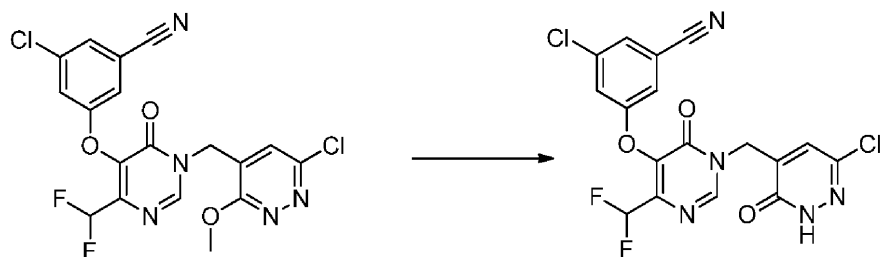
【0100】

化合物を、中間体A段階11と同じ方法で製造した。

【0101】

段階7: 3-クロロ-5-((1-((6-クロロ-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)メチル)-4-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル

【化31】



【0102】

化合物を、中間体A段階12と同じ方法で製造した。

【0103】

¹H NMR: (DMSO-d₆, 500MHz) δ 8.66 (s, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.65 (m, 1H)、7.54 (s, 1H)、7.02 (t, J=52.0Hz, 1H)、4.96 (s, 2H)。MS(ESI)m/z440.1(M+H)⁺。

【0104】

実施例2

(3-クロロ-5-((5-(3-クロロ-5-シアノフェノキシ)-4-(ジフルオロメチル)-6-オキソピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)メチル2水素ホスフェート

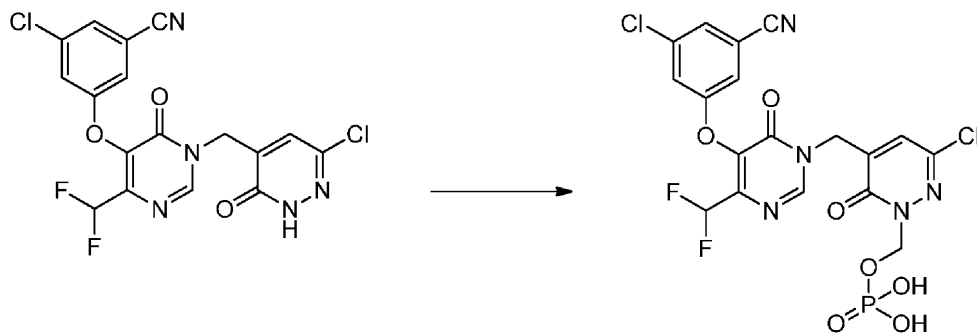
10

20

30

40

【化 3 2】



10

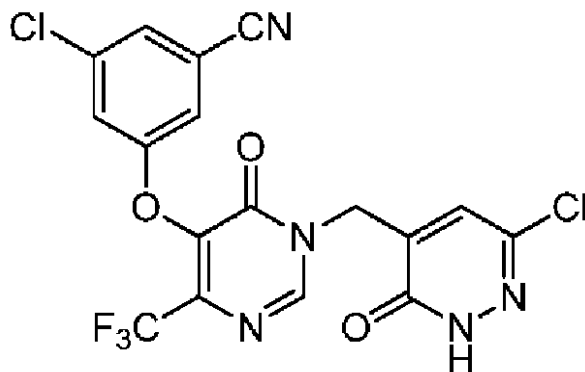
【0105】

実施例 7 段階 1 から 2 に記載のものと同様の手順に従うことで、上記化合物を製造した。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 8.66 (s、1H)、7.64–7.75 (m、4H)、7.03 (t、 $J=5.5$ Hz、1H)、5.63 (d、 $J=8.0$ Hz、2H)、5.01 (s、2H)。MS: 550 ($M+H$) $^+$ 。

【0106】

中間体 C

【化 3 3】



20

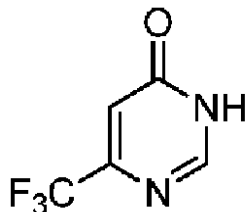
30

【0107】

3-クロロ-5-((1-((6-クロロ-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル

段階 1:

【化 3 4】



40

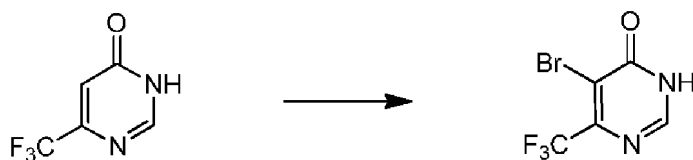
【0108】

Eur. J. Org. Chem. 2004, 3714–37188。

【0109】

段階 2: 5-ブromo-6-(トリフルオロメチル)-4(3H)-ピリミジノン

【化 3 5】



【0 1 1 0】

6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4(3H)-オン(0.3g、1.8mmol)の酢酸(2mL)中溶液に、 CH_3COOK (0.54g、5.5mmol)を加えた。次に、その混合物に Br_2 の酢酸中溶液(1mL)を滴下した。混合物を80℃に加熱し、終夜攪拌した。室温に冷却後、混合物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、溶媒留去して、5-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4(3H)-オンを得た。

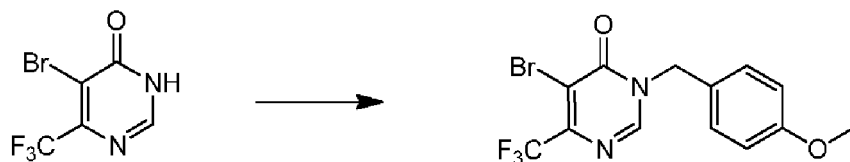
10

【0 1 1 1】

段階3：5-ブロモ-3-(4-メトキシベンジル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4(3H)-オン

【化 3 6】

20



【0 1 1 2】

5-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4(3H)-オン(190mg、0.91mmol)のDMF(2mL)中溶液に、 K_2CO_3 (250mg、1.82mmol)およびPMBCl(210mg、1.3mmol)を加えた。混合物を室温で5時間攪拌した。混合物を水に投入し、EtOAcで抽出した(40mLで3回)。有機層を水およびブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液として石油エーテル/酢酸エチル(5:1から1:1))によって精製して、1 5-ブロモ-3-(4-メトキシベンジル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4(3H)-オンを得た。 $^1\text{H-NMR}$ J000159069H11896-016-3 CDCl_3 、400MHz δ 7.97(s、1H、ArH)、7.27(d、 $J=8.8$ 、2H、ArH)、6.87(d、 $J=8.8$ 、2H、ArH)、5.04(s、2H、CH)、3.78(s、3H、CH)。

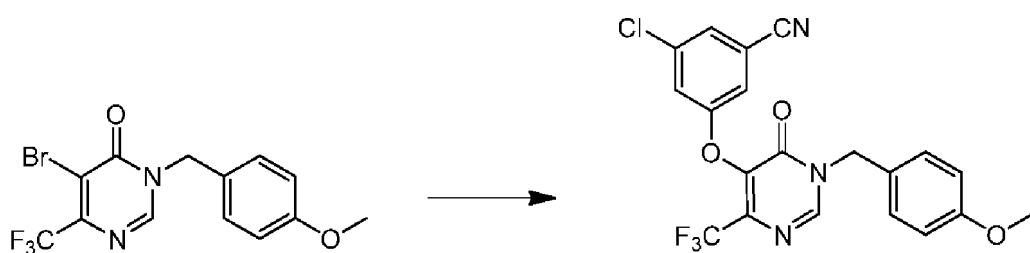
30

【0 1 1 3】

段階4：3-クロロ-5-(1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イルオキシ)ベンズニトリル

40

【化 3 7】



10

【0114】

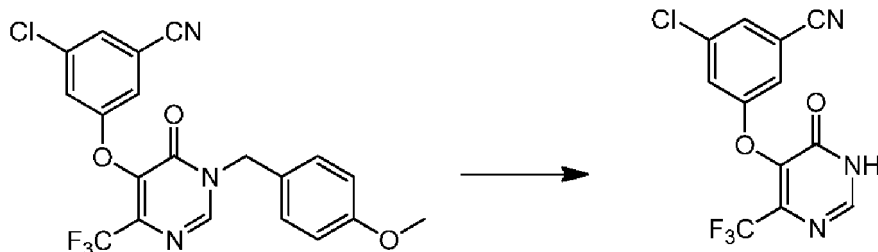
5-ブromo-3-(4-メトキシベンジル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4(3H)-オン(5g、13.8mmol)のNMP(50mL)中溶液に、 K_2CO_3 (5.7g、41.3mmol)および3-クロロ-5-ヒドロキシ-ベンゾニトリル(3.2g、20.7mmol)を加えた。混合物を120℃で20時間攪拌した。混合物を水に投入し、EtOAcで抽出した(60mLで3回)。有機層を水およびブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液として石油エーテル/酢酸エチル(5:1から1:1))によって精製して、3-クロロ-5-(1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イルオキシ)ベンゾニトリルを得た。 ^1H-NMR J000169946 H11896-128-3 DMSO、400MHz δ 8.86(s, 1H, ArH)、7.76(s, 1H, ArH)、7.70(s, 1H, ArH)、7.68(s, 1H, ArH)、7.34(d, J=8.6, 2H, ArH)、6.90(d, J=8.6, 2H, ArH)、5.10(s, 2H, CH)、3.72(s, 3H, CH)。

20

【0115】

段階5: 3-クロロ-5-(6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イルオキシ)ベンゾニトリル

【化 3 8】



30

【0116】

3-クロロ-5-(1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イルオキシ)ベンゾニトリル(2g、4.6mmol)の CH_3CN (20mL)および H_2O (8mL)中溶液に、 $Ce(NH_4)_2(NO_3)_6$ (10g、18.4mmol)を少量ずつ加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、水に投入し、EtOAcで抽出した(60mLで3回)。有機層を水およびブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液として石油エーテル/酢酸エチル(5:1から1:1))によって精製して、3-クロロ-5-(6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イルオキシ)ベンゾニトリルを得た。 ^1H-NMR J000170654 H11896-138-3 DMSO、400MHz δ 13.59(s, 1H, NH)、8.36(s, 1H, ArH)、7.76(s, 1H, ArH)、7.

40

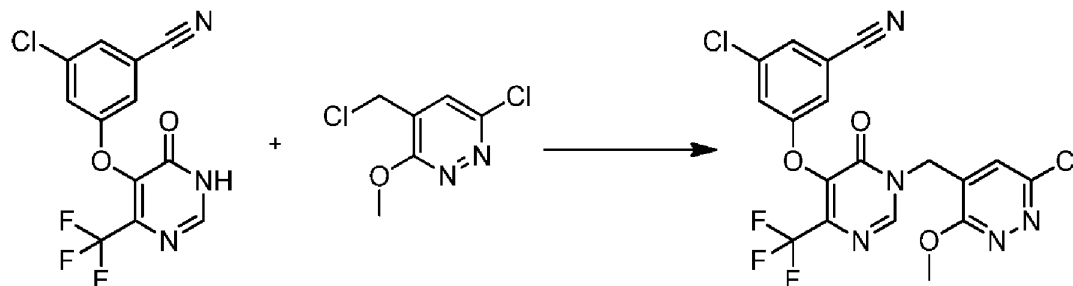
50

7.3 (s, 1H, ArH)、7.70 (s, 1H, ArH)。

【0117】

段階6：3-クロロ-5-((1-((6-クロロ-3-メトキシピリダジン-4-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンズニトリル

【化39】



10

【0118】

3-クロロ-5-((6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンズニトリル (100 mg、0.32 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液に、6-クロロ-4-(クロロメチル)-3-メトキシピリダジン (55 mg、0.29 mmol、実施例2、段階5) および K_2CO_3 (80 mg、0.58 mmol) を加えた。得られた混合物を 80℃ で 2 時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、所望の生成物 3-クロロ-5-((1-((6-クロロ-3-メトキシ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンズニトリルを得て、それをそれ以上精製せずに次の段階に用いた。MS (ESI) m/z 472、474、476 ($M+H$)⁺。

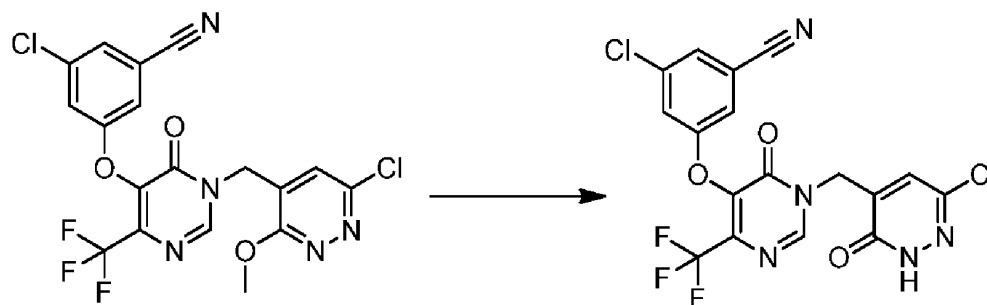
20

【0119】

段階7：3-クロロ-5-((1-((6-クロロ-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンズニトリル

30

【化40】



40

【0120】

化合物 3-クロロ-5-((1-((6-クロロ-3-メトキシピリダジン-4-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンズニトリル (110 mg、0.23 mmol) および KI (77 mg、0.46 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 中混合物に、室温で TMSCl (50 mg、0.46 mmol) を加えた。得られた混合物を 70℃ で 1 時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を EtOAc で希釈し、 $Na_2S_2O_3$ 水溶液およびブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を分取 HPLC によって精製して、3-クロロ-5-((1-((6-クロロ-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリ

50

ダジシン-4-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリルを得た。¹H NMR(メタノール-d₄、400MHz): δ 8.60(s、1H)、7.68(s、1H)、7.47(s、1H)、7.28(s、1H)、7.24(s、1H)、5.07(s、2H)、1.92(t、J=18.4Hz、6H)。

【0121】

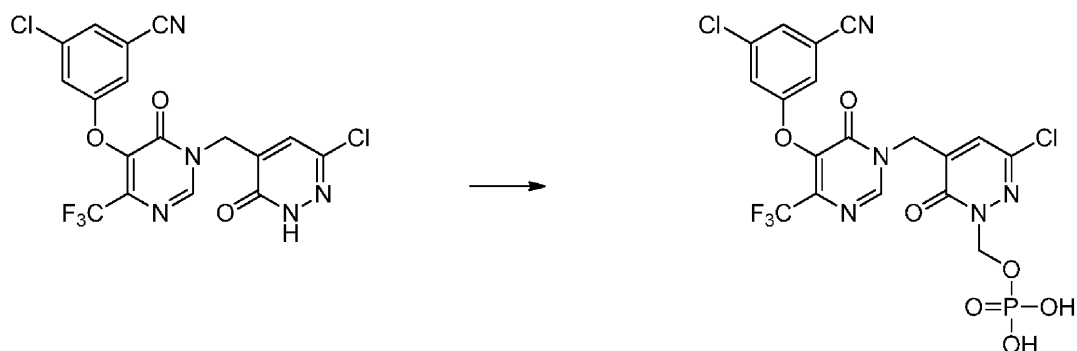
MS(ESI)m/z 458、460、462(M+H)⁺。

【0122】

実施例3

(3-クロロ-5-((5-(3-クロロ-5-シアノフェノキシ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-6-オキソピリダジシン-1(6H)-イル)メチル2水素ホスフェート

【化41】



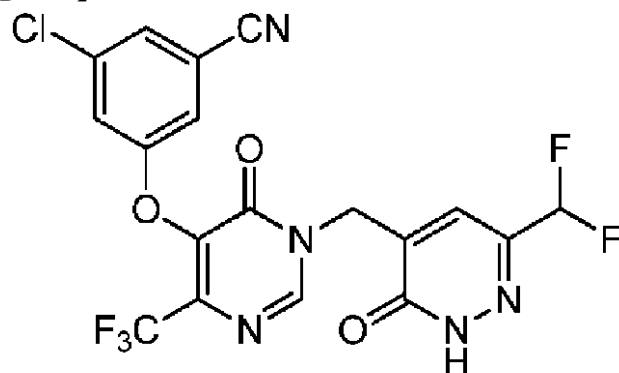
【0123】

実施例7段階1から2に記載のものと同様の手順に従うことで、上記化合物を製造した。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 8.79(s、1H)、7.80-7.70(m、3H)、7.70(s、1H)、5.60(d、2H)、5.00(s、2H)。MS: 568(M+H)⁺。

【0124】

中間体D

【化42】

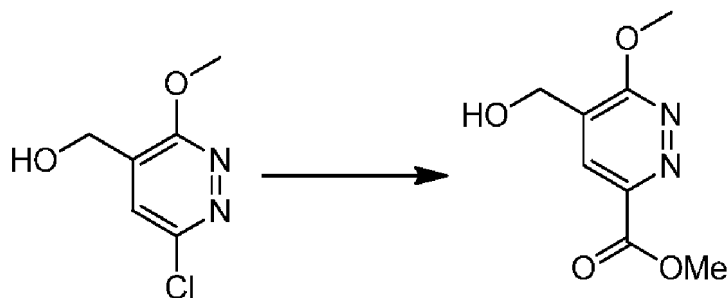


【0125】

3-クロロ-5-((1-((6-(ジフルオロメチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジシン-4-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル

段階1:メチル5-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシピリダジシン-3-カルボキシレート

【化 4 3】



10

【0126】

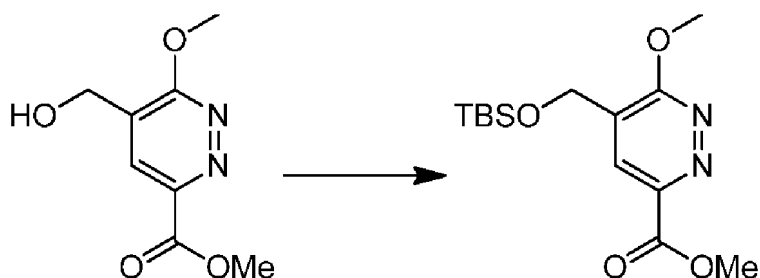
(6-クロロ-3-メトキシピリダジン-4-イル)メタノール(4.6g、26.4mmol)、トリエチルアミン(7.4mL)およびPd(dppf)₂Cl₂(0.5g、1mmol)のメタノール(30mL)および酢酸エチル(10mL)中溶液を、一酸化炭素下に(約0.34MPa(50psi))、70℃で終夜撹拌した。次に、反応混合物を水に投入し、酢酸エチルで抽出した(15mLで3回)。有機抽出液を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をカラム(溶離液として石油エーテル/酢酸エチル(5:1から2:1))によって精製して、メチル5-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシピリダジン-3-カルボキシレートを得た。MS(E SI)m/z 199(M+H)⁺。

20

【0127】

段階2:メチル5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-6-メトキシピリダジン-3-カルボキシレート

【化 4 4】



30

【0128】

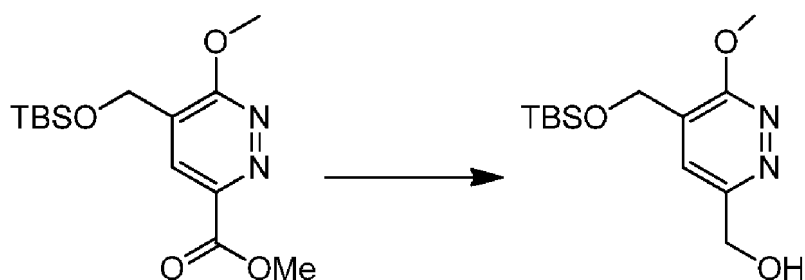
メチル5-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシピリダジン-3-カルボキシレート(2.1g、10.6mmol)のTHF(150mL)中溶液に、TBSCl(4.55g、30.2mmol)およびイミダゾール(2.05g、30.2mmol)を室温で加えた。次に、得られた反応を室温で終夜撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、メチル5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-6-メトキシピリダジン-3-カルボキシレートを得た。MS(E SI)m/z 313(M+H)⁺。

40

【0129】

段階3:(5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-6-メトキシピリダジン-3-イル)メタノール

【化 4 5】



10

【0130】

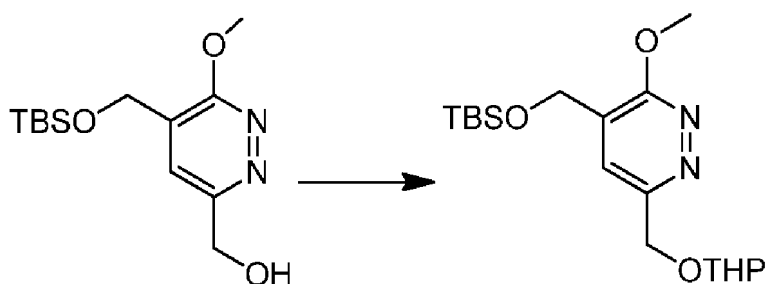
メチル5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-6-メトキシピリダジン-3-カルボキシレート(2.1g、6.7mmol)のエタノール(15mL)中溶液に、 NaBH_4 (0.38g、10.0mmol)および CaCl_2 (0.37g、3.4mmol)を0℃で加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、水(20mL)を加えることで反応停止し、HCl溶液(2M)を用いて酸性化してpH=8とし、酢酸エチルで抽出した(15mLで3回)。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-6-メトキシピリダジン-3-イル)メタノールを得た。MS(ESI)m/z 285 (M+H)⁺。

20

【0131】

段階4：4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3-メトキシ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ピリダジン

【化 4 6】



30

【0132】

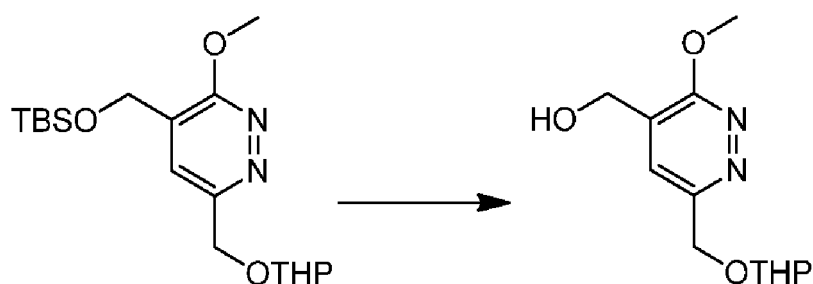
(5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-6-メトキシピリダジン-3-イル)メタノール(1.5g、5.3mmol)のアセトニトリル(10mL)中溶液に、室温でDHP(0.53g、6.3mmol)およびPPTS(126mg、0.5mmol)を加えた。混合物を80℃で16時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液として石油エーテル/酢酸エチル(10:1))によって精製して、4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3-メトキシ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ピリダジンを得た。MS(ESI)m/z 369 (M+H)⁺。

40

【0133】

段階5：(3-メトキシ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ピリダジン-4-イル)メタノール

【化 4 7】



10

【0134】

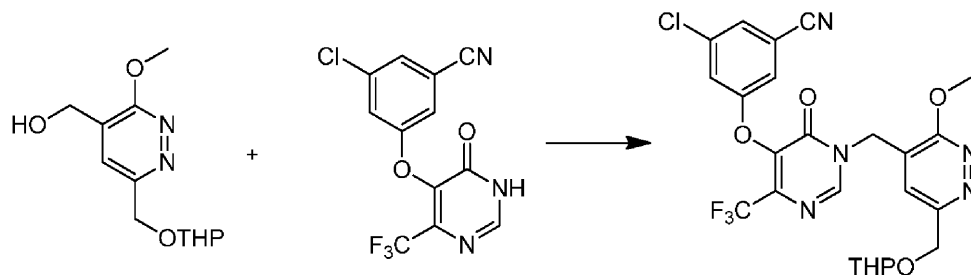
4-((tert-butyldimethylsilyl)オキシ)メチル)-3-メトキシ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ピリダジン(0.9g、2.4mmol)およびTBAF(3.2g、12.2mmol)のTHF(20.0mL)中溶液を、室温で1.0時間攪拌した。水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を分取TLC(溶離液として石油エーテル/酢酸エチル(1:2))によって精製して、(3-メトキシ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ピリダジン-4-イル)メタノールを得た。MS(ESI)m/z 255(M+H)⁺。

【0135】

20

段階6: 3-クロロ-5-((1-((3-メトキシ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ピリダジン-4-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル

【化 4 8】



30

【0136】

(3-メトキシ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ピリダジン-4-イル)メタノール(0.6g、2.4mmol)、3-クロロ-5-((6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル(0.76g、2.4mmol、実施例3、段階5)およびトリフェニルホスフィン(1.3g、4.8mmol)のジクロロメタン(10.0mL)中溶液に、窒素雰囲気下に0℃でDEAD(0.84g、4.8mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、水(10mL)で反応停止し、ジクロロメタンで抽出した(20mLで3回)。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を分取TLC(溶離液として石油エーテル/酢酸エチル(1:1))によって精製して、3-クロロ-5-((1-((3-メトキシ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ピリダジン-4-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリルを得た。MS(ESI)m/z 552、554(M+H)⁺。

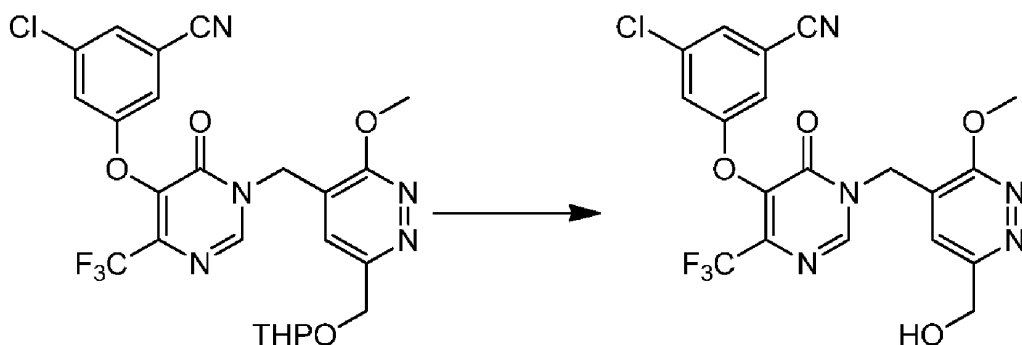
40

【0137】

段階7: 3-クロロ-5-((1-((6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシピリダジン-4-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒ

50

ドロピリミジン-5-イル) オキシ) ベンゾニトリル
【化49】



10

【0138】

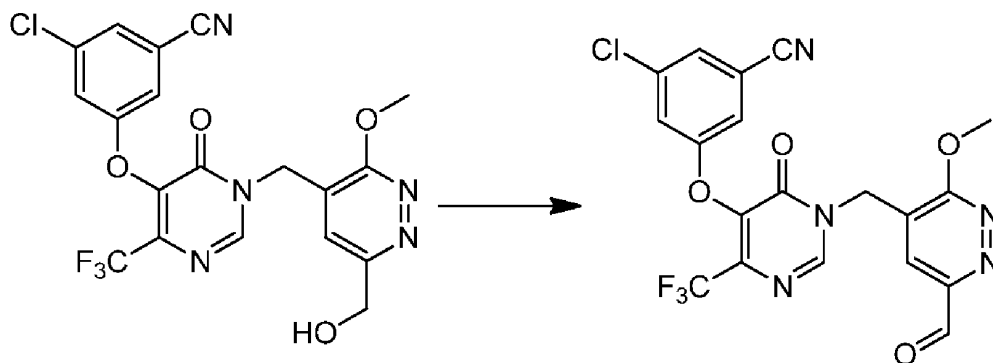
3-クロロ-5-((1-((3-メトキシ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) ピリダジン-4-イル) メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル) オキシ) ベンゾニトリル (1.2 g、2.2 mmol) のメタノール (10 mL) 中溶液に、室温で HCl / メタノール (1 N、10 mL) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下に濃縮して、3-クロロ-5-((1-((6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシピリダジン-4-イル) メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル) オキシ) ベンゾニトリルを得た。MS (ESI) m/z 468、470 (M+H)⁺。

20

【0139】

段階8：3-クロロ-5-((1-((6-ホルミル-3-メトキシピリダジン-4-イル) メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル) オキシ) ベンゾニトリル

【化50】



30

【0140】

3-クロロ-5-((1-((6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシピリダジン-4-イル) メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル) オキシ) ベンゾニトリル (1.0 g、2.1 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 中溶液に、窒素雰囲気下に 0℃ でデスマーチンペルヨージナン (1.36 g、3.2 mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、水 (10 mL) で反応停止し、ジクロロメタンで抽出した (20 mL で3回)。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を分取 TLC (溶離液として石油エーテル/酢酸エチル (1:1)) によって精製して、3-クロロ-5-((1-((6-ホルミル-3-メトキシピリダジン-4-イル) メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル) オキシ) ベンゾニトリルを得た。MS (ESI) m/z 466、468 (M+H)⁺。

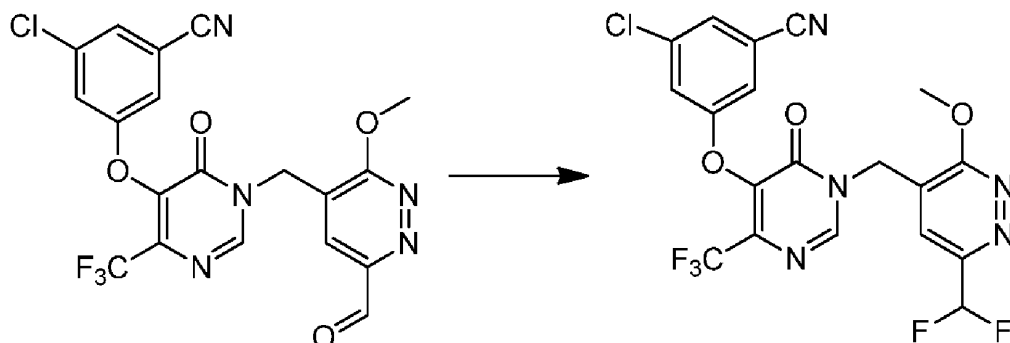
40

50

【0141】

段階9：3-クロロ-5-((1-((6-(ジフルオロメチル)-3-メトキシピリダジン-4-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル

【化51】



10

【0142】

3-クロロ-5-((1-((6-ホルミル-3-メトキシピリダジン-4-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル (0.14 g、0.3 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の攪拌混合物に、室温で DAST (0.43 g、1.6 mmol) を加え、混合物を窒素雰囲気下に16時間攪拌した。混合物を H₂O で反応停止し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、シリカゲルでのクロマトグラフィー (溶離液として石油エーテル/酢酸エチル (2:1)) によって精製して、3-クロロ-5-((1-((6-(ジフルオロメチル)-3-メトキシピリダジン-4-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリルを得た。MS (ESI) m/z 488、490 (M+H)⁺。

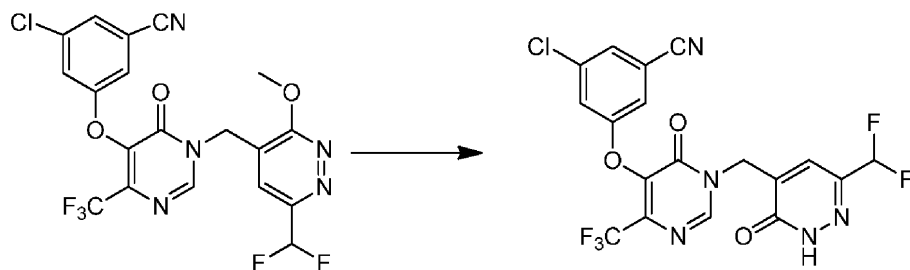
20

【0143】

段階10：3-クロロ-5-((1-((6-(ジフルオロメチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル

30

【化52】



40

【0144】

3-クロロ-5-((1-((6-(ジフルオロメチル)-3-メトキシピリダジン-4-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル (90 mg、0.2 mmol) および KI (100 mg、0.6 mmol) のアセトニトリル (3 mL) 中混合物に、TMSCl (33 mg、0.3 mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、水で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を分取 HPLC によって精製して、3-クロロ-5-((1-((6-(ジフルオロメチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリ

50

ミジン-5-イル) オキシ) ベンゾニトリルを得た。 ^1H NMR (メタノール- d_4 、400MHz) δ 13.62 (s、1H)、8.72 (s、1H)、7.73 (s、1H)、7.71 (s、1H)、7.68 (s、1H)、7.66 (s、1H)、6.78 (t、 $J=56.0\text{Hz}$ 、1H)、4.99 (s、2H)。MS (ESI) m/z 474、476 ($M+H$) $^+$ 。

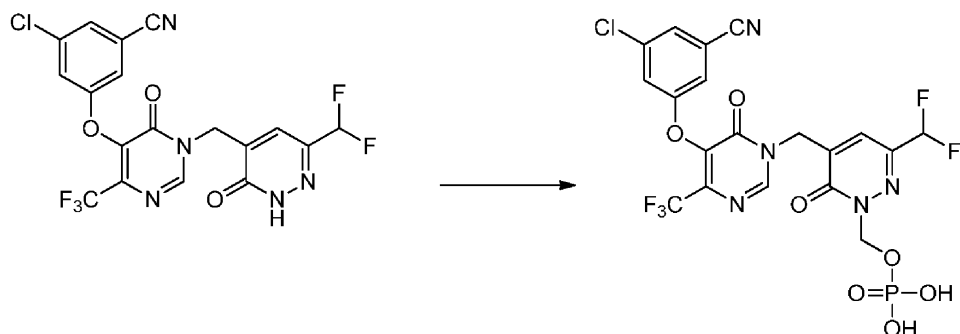
【0145】

実施例4

(5-(5-(3-クロロ-5-シアノフェノキシ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-3-(ジフルオロメチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)メチル2水素ホスフェート

10

【化53】



20

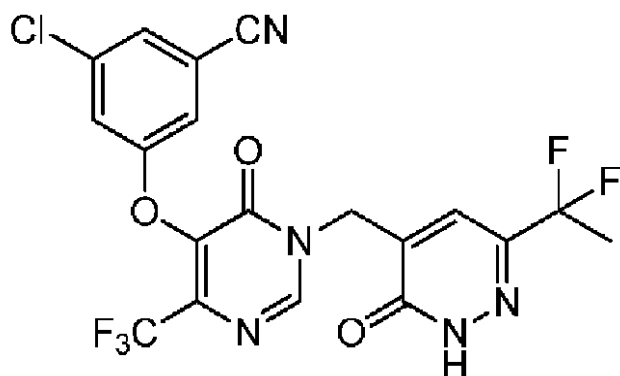
【0146】

実施例7段階1から2に記載のものと同様の手順に従うことで、上記化合物を製造した。 ^1H NMR (500MHz、DMSO- d_6) δ 8.76 (s、1H)、7.72-7.78 (m、4H)、6.85 (t、 $J=53\text{Hz}$ 、1H)、5.71 (d、 $J=7.81\text{Hz}$ 、2H)、5.08 (s、2H)。MS: 584 ($M+H$) $^+$ 。

【0147】

中間体E

【化54】



30

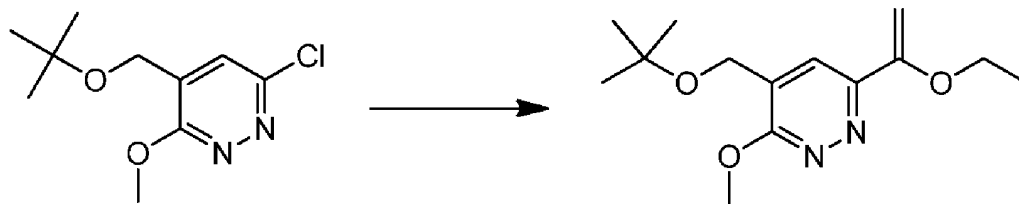
40

【0148】

3-クロロ-5-(1-(6-(1,1-ジフルオロエチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル) オキシ) ベンゾニトリル

段階1: 4-(tert-ブトキシメチル)-6-(1-エトキシビニル)-3-メトキシピリダジン

【化 5 5】



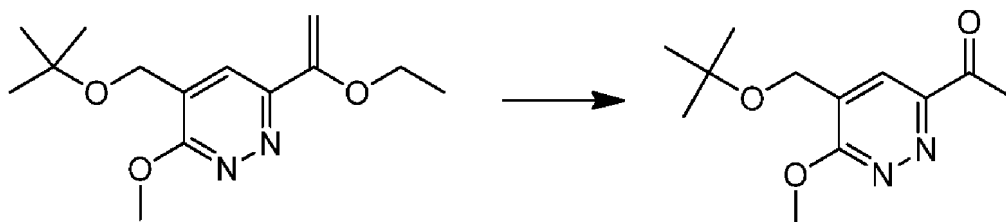
【0149】

4-(tert-butoxymethyl)-6-chloro-3-methoxypyridazine (1 g, 5.7 mmol)、トリブチル(1-エトキシビニル)スタンナン(6.2 g, 17.2 mmol)のトルエン(10 mL)中混合物に、N₂下にPd(PPh₃)₄(0.6 g, 0.57 mmol)を加えた。得られた懸濁液を窒素雰囲気下に120℃で終夜撹拌した。室温に冷却後、混合物を氷水に投入し、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液として石油エーテル/酢酸エチル(5:1から2:1))によって精製して、4-(tert-butoxymethyl)-6-(1-エトキシビニル)-3-methoxypyridazineを得た。MS(ESI): m/z 267 (M+H)⁺。

【0150】

段階2: 1-(5-(tert-butoxymethyl)-6-methoxypyridazin-3-yl)エタノン

【化 5 6】



【0151】

4-(tert-butoxymethyl)-6-(1-エトキシビニル)-3-methoxypyridazine (400 mg, 1.5 mmol)の1,4-ジオキサン(6 mL)中溶液にHCl/1,4-ジオキサン(3 N, 6 mL)を加え、溶液を室温で終夜撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を分取TLC(溶離液として石油エーテル/酢酸エチル(1:1))によって精製して、1-(5-(tert-butoxymethyl)-6-methoxypyridazin-3-yl)エタノンを得た。MS(ESI) m/z 239 (M+H)⁺。

【0152】

段階3: 4-(tert-butoxymethyl)-6-(1,1-ジフルオロエチル)-3-methoxypyridazine

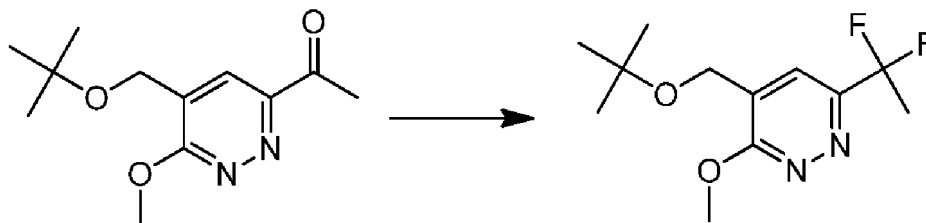
10

20

30

40

【化 5 7】



【0 1 5 3】

10

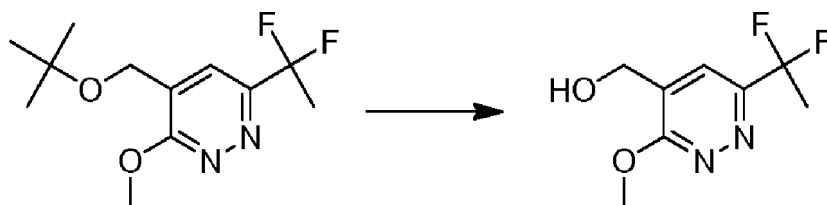
1- (5- (tert-ブトキシメチル) -6-メトキシピリダジン-3-イル) エタノン (240 mg、1.0 mmol) のジクロロメタン (8 mL) 中溶液に、DAST (0.8 mL、6.1 mmol) を加えた。混合物を室温で4時間攪拌した。LCMSにより、反応完結が示された。混合物を水で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、4- (tert-ブトキシメチル) -6- (1, 1-ジフルオロエチル) -3-メトキシピリダジンを得た。MS (ESI) m/z 261 (M+H)⁺。

【0 1 5 4】

段階4： (6- (1, 1-ジフルオロエチル) -3-メトキシピリダジン-4-イル) メタノール

20

【化 5 8】



【0 1 5 5】

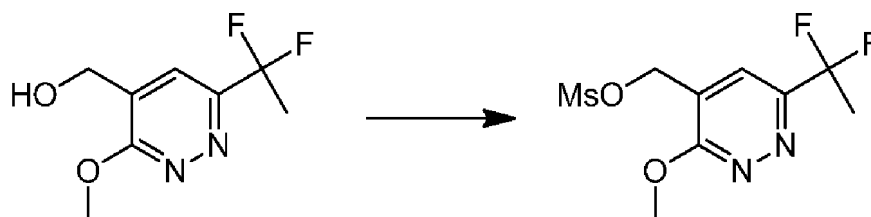
4- (tert-ブトキシメチル) -6- (1, 1-ジフルオロエチル) -3-メトキシピリダジン (150 mg、0.58 mmol) のジクロロメタン (8 mL) 中溶液に、4N HCl / メタノール (3 mL) を加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、水で反応停止し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮し、分取TLC (溶離液として石油エーテル / 酢酸エチル (1 : 1.5)) によって精製して、(6- (1, 1-ジフルオロエチル) -3-メトキシピリダジン-4-イル) メタノールを得た。MS (ESI) m/z 205 (M+H)⁺。

30

【0 1 5 6】

段階5： (6- (1, 1-ジフルオロエチル) -3-メトキシピリダジン-4-イル) メチルメタンスルホネート

【化 5 9】



40

【0 1 5 7】

(6- (1, 1-ジフルオロエチル) -3-メトキシピリダジン-4-イル) メタノール

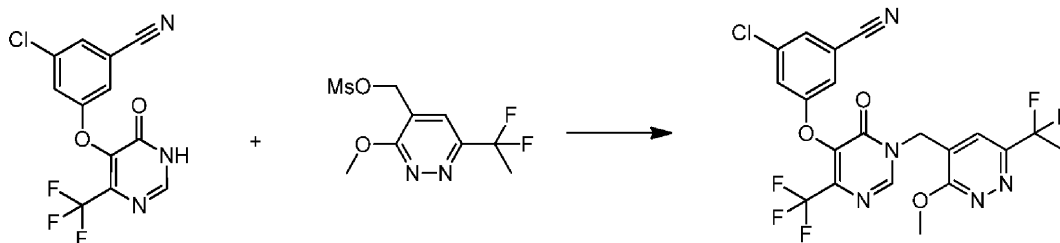
50

ル (110mg、0.54mmol) のジクロロメタン (6mL) 中溶液に、DIEA (209mg、1.6mmol) およびメタンスルホニルクロライド (75mg、0.62mmol) を滴下した。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、(6-(1,1-ジフルオロエチル)-3-メトキシピリダジン-4-イル)メチルメタンスルホネートを得た。MS (ESI) m/z 283 ($M+H$)⁺。

【0158】

段階6：3-クロロ-5-((1-((6-(1,1-ジフルオロエチル)-3-メトキシピリダジン-4-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル

【化60】



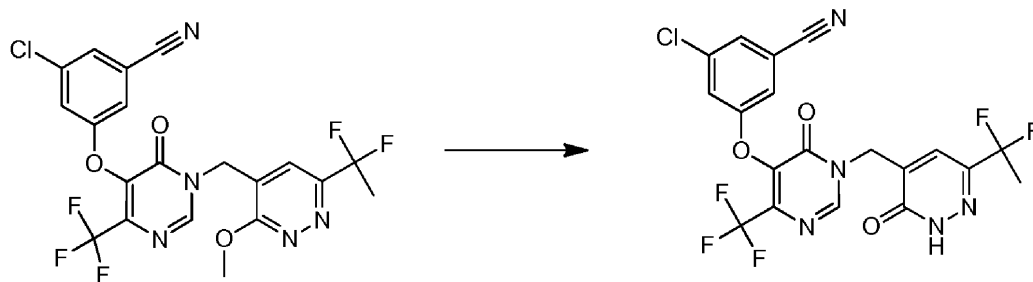
【0159】

(6-(1,1-ジフルオロエチル)-3-メトキシピリダジン-4-イル)メチルメタンスルホネート (120mg、0.54mmol) のDMF (5mL) 中溶液に、3-クロロ-5-((6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル (187mg、0.59mmol、実施例3、段階5)、TEA (0.23mL、1.6mmol) を加えた。混合物を30℃で2時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、3-クロロ-5-((1-((6-(1,1-ジフルオロエチル)-3-メトキシピリダジン-4-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリルを得た。MS (ESI) m/z 502、504 ($M+H$)⁺。

【0160】

段階7：3-クロロ-5-((1-((6-(1,1-ジフルオロエチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル

【化61】



【0161】

3-クロロ-5-((1-((6-(1,1-ジフルオロエチル)-3-メトキシピリダジン-4-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル (120mg、0.24mmol) およびKI (79.5mg、0.48mmol) のアセトニトリル (4mL) 中混合物に、室温でTMSCl (51.7mg、0.48mmol) を滴下した。添加後、混合物を

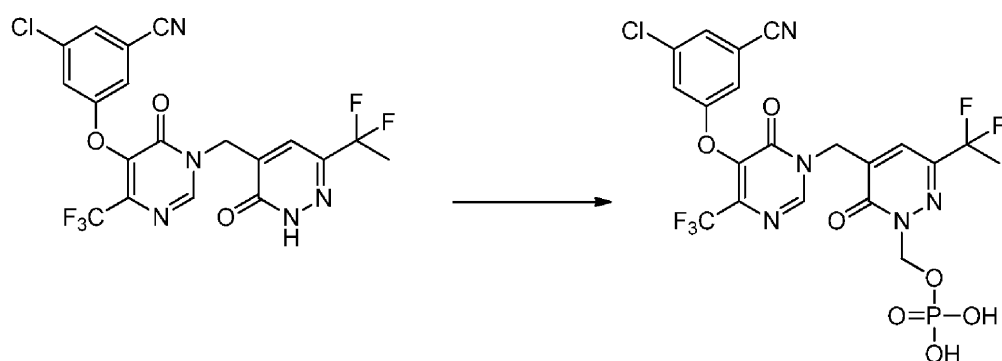
30℃で3時間攪拌した。室温に冷却後、混合物をMeOHで反応停止し、減圧下に濃縮した。残留物を分取HPLCによって精製して、3-クロロ-5-((1-((6-(1,1-ジフルオロエチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリルを得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 13.53 (s, 1H)、8.72 (s, 1H)、7.67-7.72 (m, 4H)、5.10 (s, 2H)、1.85-1.90 (m, 3H)。MS (ESI): m/z 488、490 (M+H)⁺。

【0162】

実施例5

(5-((5-(3-クロロ-5-シアノフェノキシ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-3-(1,1-ジフルオロエチル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)メチル 2 水素ホスフェート

【化62】



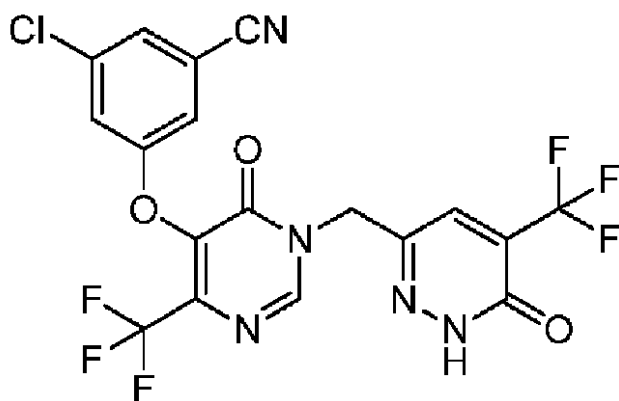
【0163】

実施例7段階1から2に記載のものと同様の手順に従うことで、上記化合物を製造した。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.90 (s, 1H)、7.80-7.70 (m, 4H)、5.70 (d, 2H)、5.05 (s, 2H)、2.0-1.95 (t, 3H)。MS: 598 (M+H)⁺。

【0164】

中間体F

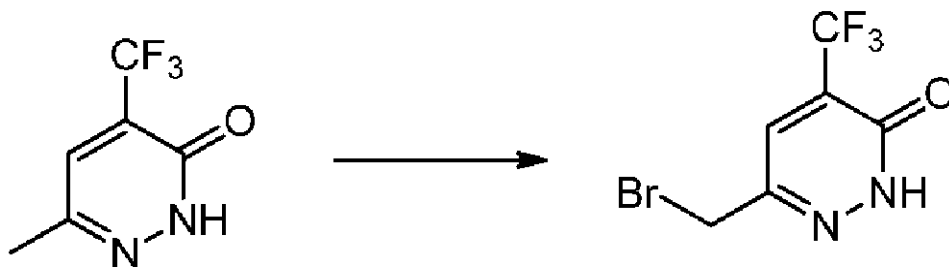
【化63】



【0165】

3-クロロ-5-((6-オキソ-1-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル

段階 1 : 6- (ブロモメチル) - 4- (トリフルオロメチル) ピリダジン- 3 (2 H)
- オン
【化 6 4】



10

【0166】

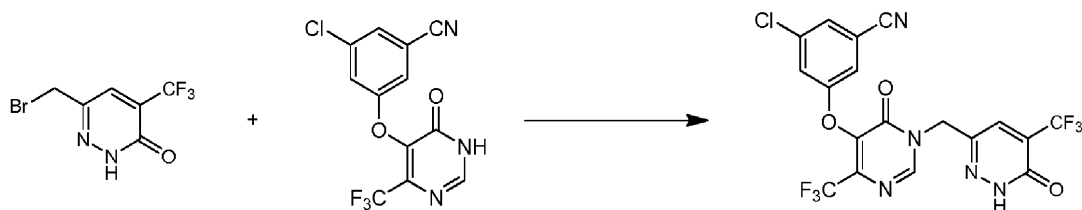
6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン (2 g、11.2 mmol) の CCl_4 (20 mL) 中混合物に、室温で NBS (3 g、17.2 mmol) および過酸化ベンゾイル (100 mg) を加えた。得られた混合物を 18 時間加熱還流した。LCMS により反応完結が示され、混合物を氷水に投入し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた抽出液を脱水し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液として石油エーテル/酢酸エチル (5 : 1)) によって精製して、6-(ブロモメチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オンを得た。

20

【0167】

段階 2 : 3-クロロ-5-((6-オキソ-1-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル

【化 6 5】



30

【0168】

3-クロロ-5-((6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イルオキシ)ベンゾニトリル (400 mg、1.27 mmol、実施例 3、段階 5)、6-(ブロモメチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3(2H)-オン (260 mg、1.0 mmol) および炭酸カリウム (170 mg、1.23 mmol) の DMF (6 mL) 中混合物を、室温で 18 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濾過した。残留物を分取 HPLC によって精製して、3-クロロ-5-((6-オキソ-1-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリルを得た。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 、400 MHz) : δ 13.72 (s、1H)、8.77 (s、1H)、8.02 (s、1H)、7.78 (s、1H)、7.71 (s、1H)、7.68 (s、1H)、5.19 (s、2H)。MS (ESI) m/z 492、494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

40

【0169】

実施例 6

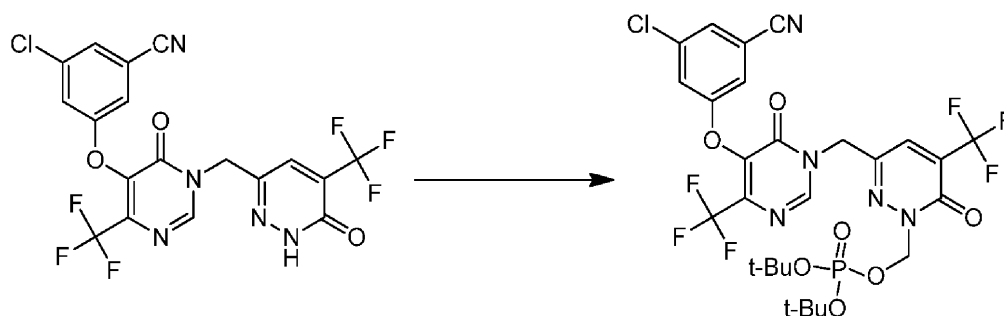
ナトリウム (3-((5-(3-クロロ-5-シアノフェノキシ)-6-オキソ-4-

50

(トリフルオロメチル)ピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-1(6H)-イル)メチルホスフェート

段階1: ジーtert-ブチル((3-((5-(3-クロロ-5-シアノフェノキシ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-1(6H)-イル)メチル)ホスフェート

【化66】



10

【0170】

3-クロロ-5-((6-オキソ-1-((6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル(1.5g、3.05mmol)のジオキサン:DMF(5:1、25mL)中溶液に、炭酸カリウム(0.843g、6.1mol)を加えた。反応混合物を室温で0.5時間攪拌した。リン酸ジーtert-ブチルエステルクロロメチルエステル(1.19g、4.58mmol)を-30℃で加えた。得られた混合物を、マイクロ波下に40℃で2.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を水に投入し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を分取HPLCによって精製して、所望の生成物ジーtert-ブチル((3-((5-(3-クロロ-5-シアノフェノキシ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-1(6H)-イル)メチル)ホスフェートを得た。MS(ESI):m/z 736(M+Na)⁺。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 8.75(s、1H)、8.13(s、1H)、7.63-7.74(m、3H)、5.59(d、J=8.0Hz、2H)、5.21(s、2H)。

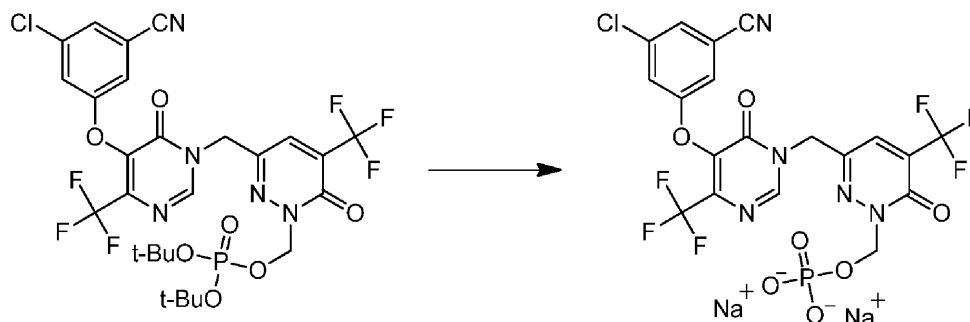
20

30

【0171】

段階2: ナトリウム(3-((5-(3-クロロ-5-シアノフェノキシ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-1(6H)-イル)メチルホスフェート

【化67】



40

【0172】

ジーtert-ブチル((3-((5-(3-クロロ-5-シアノフェノキシ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-6-オ

50

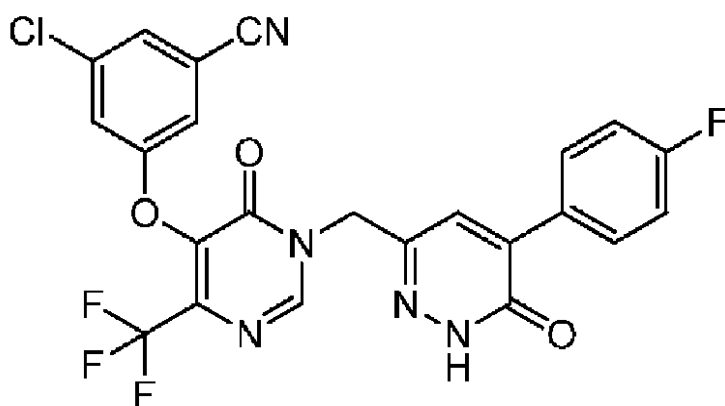
キソ-5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-1(6H)-イル)メチル)ホスフェート(260mg、0.36mmol)のジクロロメタン(7mL)中溶液に、 CF_3COOH (0.14mL)のジクロロメタン(0.5mL)中溶液を加えた。室温で2時間攪拌後、混合物を減圧下に濃縮した。残留物をメタノール(5mL)に溶かし、メタノール(0.6mL)中の酢酸ナトリウム(59.8mg、0.73mmol)を加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を凍結乾燥し、固体をメタノールで洗浄し、真空乾燥して、ナトリウム(3-(5-(3-クロロ-5-シアノフェノキシ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-1(6H)-イル)メチルホスフェートを得た。 ^1H NMR(DMSO- d_6 、400MHz) δ 8.65(s, 1H)、7.95(s, 1H)、7.60-7.69(m, 3H)、5.59(d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H)、5.14(s, 2H)。

10

【0173】

中間体G

【化68】



20

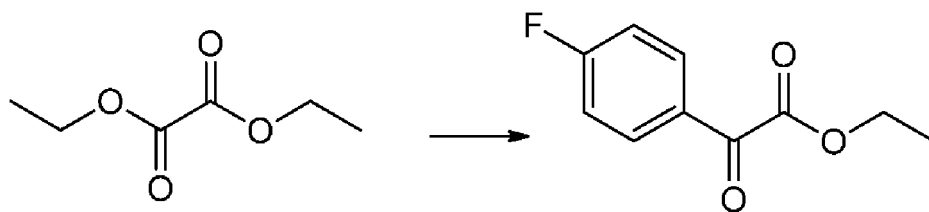
【0174】

3-クロロ-5-(1-(5-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル

30

段階1: 2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ酢酸エチル

【化69】



40

【0175】

窒素の不活性雰囲気下でパージおよび維持した10リットル丸底フラスコに、シュウ酸ジエチル(360g、2.46mol、1.00当量)のテトラヒドロフラン(3000mL)溶液を入れた。その後、 -78°C で攪拌しながら2.5時間以内に4-フルオロフェニルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン中溶液(1.9リットル、1N 0.78当量)を滴下した。得られた溶液を -78°C で30分間攪拌し、ゆっくり昇温させて -20°C とした。次に、2M HCl 500mLを加えることで反応停止した。得られた溶液を酢酸エチル500mLで2回抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブライン200mLで2回洗浄した。混合物を無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮し

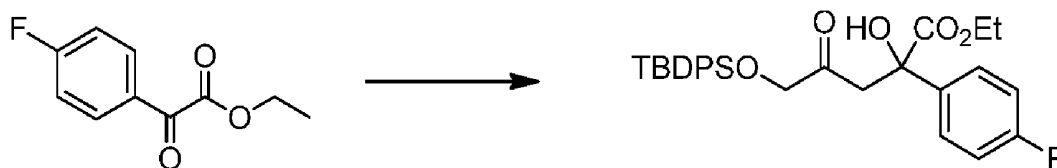
50

た。粗生成物を真空蒸留（5 mmHg）によって精製し、106℃の留分を回収して、2-（4-フルオロフェニル）-2-オキソ酢酸エチルを得た。

【0176】

段階2：エチル5-（（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ）-2-（4-フルオロフェニル）-2-ヒドロキシ-4-オキソペンタノエート

【化70】



10

【0177】

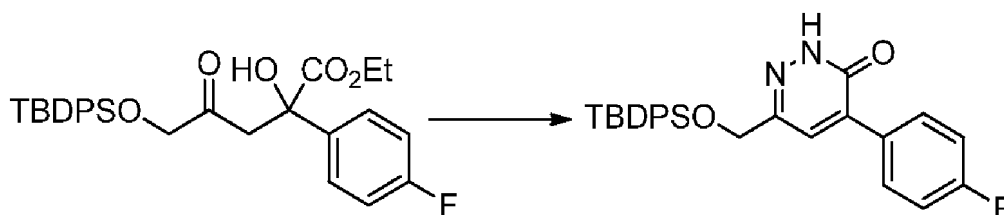
窒素の不活性雰囲気下でパージおよび維持した250 mL封管に、2-（4-フルオロフェニル）-2-オキソ酢酸エチル（55 g、280 mmol、1.00当量）、1-〔（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ〕プロパン-2-オン（110 g、352 mmol、1.26当量）、酢酸（33 g、550 mmol、1.96当量）、ピロリジン（7.8 g、93 mmol、0.33当量）を入れた。得られた溶液を85℃で終夜攪拌し、酢酸エチル／石油エーテル（1：60から1：10）を用いてシリカゲルカラムに付し、エチル5-〔（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ〕-2-（4-フルオロフェニル）-2-ヒドロキシ-4-オキソペンタノエートを得た。

20

【0178】

段階3：6-〔〔（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ〕メチル〕-4-（4-フルオロフェニル）-2,3-ジヒドロピリダジン-3-オン

【化71】



30

【0179】

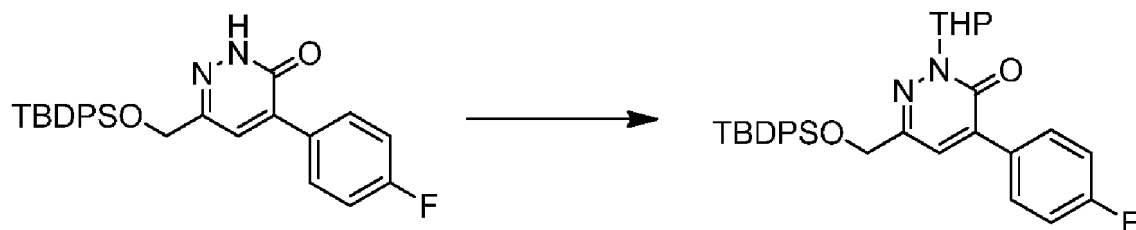
窒素の不活性雰囲気下でパージおよび維持した1000 mL四頸丸底フラスコに、エチル5-〔（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ〕-2-（4-フルオロフェニル）-2-ヒドロキシ-4-オキソペンタノエート（292 g、574 mmol）の酢酸（520 mL）中溶液を入れた。次に、30℃以下で攪拌下、30分でヒドラジン水和物（115 g、2.30 mmol）を滴下した。得られた溶液を室温で3時間攪拌し、次に2時間で80℃に加熱した。反応混合物を水／氷2000 mLに投入した。得られた溶液を酢酸エチル1000で3回抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を5% NaHCO₃ 2000 mLおよびブライン1000 mLで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。粗生成物をn-ヘキサンからの再結晶によって精製して、6-〔〔（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ〕メチル〕-4-（4-フルオロフェニル）-2,3-ジヒドロピリダジン-3-オンを得た。

40

【0180】

段階4：6-〔〔（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ〕メチル〕-4-（4-フルオロフェニル）-2-（オキサン-2-イル）-2,3-ジヒドロピリダジン-3-オン

【化 7 2】



【0181】

10

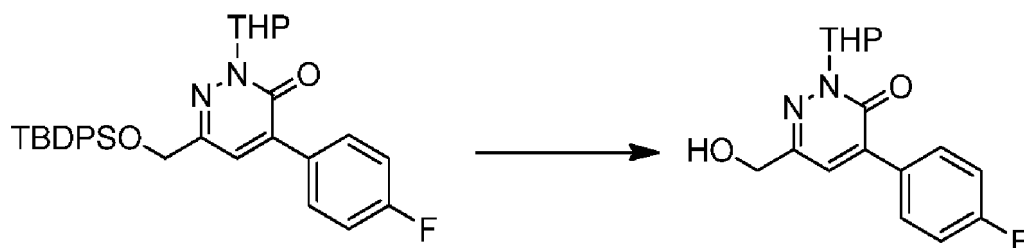
窒素の不活性雰囲気下でパージおよび維持した2000 mL丸底フラスコに、6-[[[(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル]-4-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロピリダジン-3-オン(150 g、327 mmol、1.00当量)のトルエン(1.2 L)中溶液、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(80 g、951 mmol、2.91当量)、PPTS(15 g、59.8 mmol、0.18当量)を入れた。得られた溶液を90℃で5時間攪拌した。これに、追加のDHP(55 g、654 mmol)を加え、混合物を90℃で終夜攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、5% NaHCO₃ 1000 mLに投入した。得られた溶液を酢酸エチル500 mLで2回抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブライン500 mLで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。これによって、(粗)6-[[[(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル]-4-(4-フルオロフェニル)-2-(オキサン-2-イル)-2,3-ジヒドロピリダジン-3-オンを得た。

20

【0182】

段階5：4-(4-フルオロフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-(オキサン-2-イル)-2,3-ジヒドロピリダジン-3-オン

【化 7 3】



30

【0183】

窒素の不活性雰囲気下でパージおよび維持した2000 mL丸底フラスコに、6-[[[(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル]-4-(4-フルオロフェニル)-2-(オキサン-2-イル)-2,3-ジヒドロピリダジン-3-オン(220 g、324 mmol、1.00当量、80%)のテトラヒドロフラン(1.1 L)溶液を入れた。次に、20℃でTBAF(87 g、333 mmol、1.03当量)を数回に分けて5分で加えた。得られた溶液を室温で30分間攪拌し、5% NaHCO₃ 1000 mLに投入した。得られた溶液を酢酸エチル500 mLで2回抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブライン1000 mLで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル(1:10から1:1)を用いてシリカゲルカラムに付し、4-(4-フルオロフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-(オキサン-2-イル)-2,3-ジヒドロピリダジン-3-オンを得た。

40

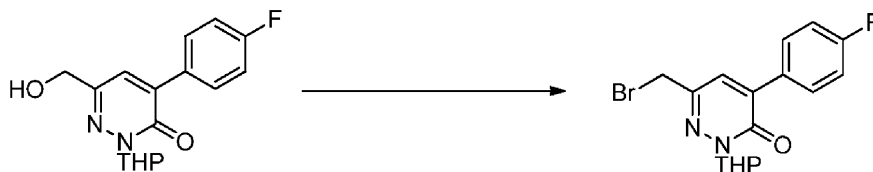
【0184】

MS(ESI) m/z 305 (M+H)⁺。

【0185】

50

段階 6 : 6-(ブロモメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オン
【化 7 4】



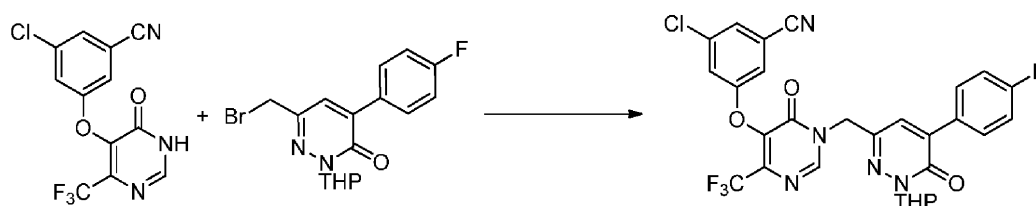
【0186】

4-(4-フルオロフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オン(10g、32.9mmol)のDCM(40mL)中の攪拌溶液に、0℃で、四臭化炭素(13.08g、39.4mmol)を加え、次にトリフェニルホスフィン(10.34g、39.4mmol)のDCM(10mL)中溶液をゆっくり加えた。得られた混合物を0℃で1時間攪拌し、減圧下に濃縮した。粗混合物にジエチルエーテル(500mL)を加え、固体を濾去した。濾液を減圧下に濃縮し、粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液として酢酸エチル/ヘキサン(0%から60%))によって精製して、6-(ブロモメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オンを得た。MS(E SI) m/z 367、369(M+H)⁺。

【0187】

段階 7 : 3-クロロ-5-(1-(5-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル

【化 7 5】



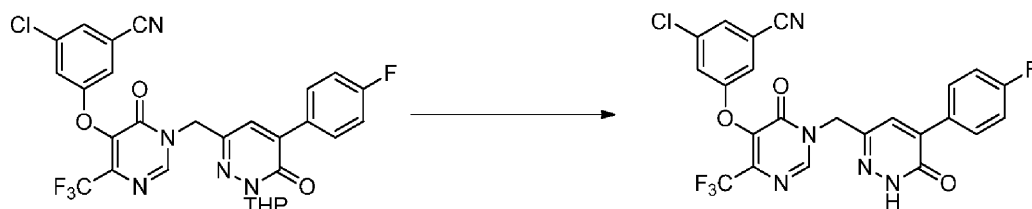
【0188】

6-(ブロモメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オン(10.59g、28.8mmol)、および3-クロロ-5-(6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル(9.10g、28.8mmol、実施例3、段階5)のDMF(35mL)中混合物に、0℃でDIPEA(6.55mL、37.5mmol)を加えた。30分後、反応混合物を室温に昇温させ、攪拌をさらに1時間続けた。混合物を減圧下に濃縮し、水(200mL)を加えた。得られた沈澱を濾取し、水(50mLで2回)、次にジエチルエーテル(50mLで3回)で洗浄して、3-クロロ-5-(1-(5-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリルを得た。MS(E SI) m/z 601、602(M+H)⁺。

【0189】

段階 8 : 3-クロロ-5-(1-(5-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル

【化 7 6】



【0190】

3-クロロ-5-((1-((5-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル (15.78 g、26.2 mmol) の TFA (40.4 mL、524 mmol) 中溶液を、室温で1時間攪拌した。TFAを減圧下に除去し、ジエチルエーテル (250 mL) を加えた。得られた固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して (125 mL で2回)、3-クロロ-5-((1-((5-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリルを得た。MS (ESI) m/z 518、520 ($M+H$)⁺。¹H NMR: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 13.13 (s, 1H)、8.74 (s, 1H)、7.87 (t, $J=6.8$ Hz, 2H)、7.62–7.72 (m, 4H)、7.26 (t, $J=6.8$ Hz, 2H)、5.14 (s, 2H)。

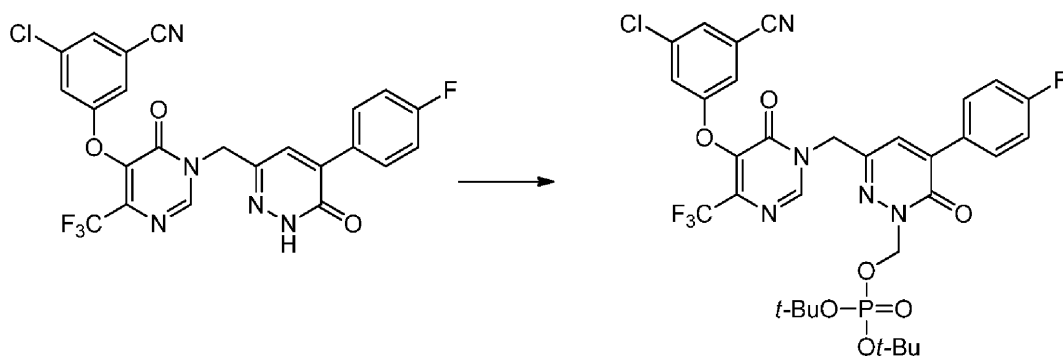
【0191】

実施例 7

(3-((5-(3-クロロ-5-シアノフェノキシ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)メチル 2 水素ホスフェート

段階1: ジ-tert-ブチル ((3-((5-(3-クロロ-5-シアノフェノキシ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)メチル)ホスフェート

【化 7 7】



【0192】

3-クロロ-5-((1-((5-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)メチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル (250 mg、0.48 mmol) およびヨウ化ナトリウム (94 mg、0.63 mmol) の THF (3.8 mL) 中スラリーに、0℃でリチウム tert-ブトキシド (1M THF 中溶液) (0.56 mL、0.56 mmol)、次にジ-tert-ブチルクロロメチルホスフェート

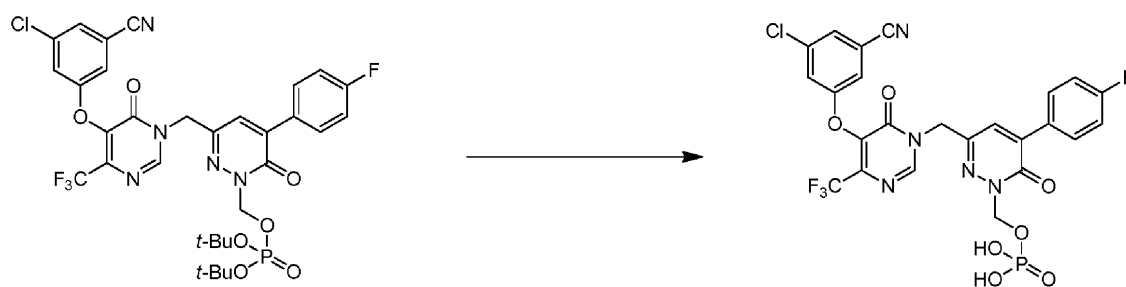
(0.13 mL、0.63 mmol)を加えた。反応混合物を室温に昇温させ、さらに16時間攪拌した。反応完了したら、それを0℃に冷却し、水数滴で反応停止した。水浴の温度が25℃を超えないように維持しながら、ロータリーエバポレータによって溶媒を除去した。残留物をDCM(25 mL)に溶かし、飽和NaHCO₃(5 mLで1回)、ブライン(5 mLで1回)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、水浴の温度が25℃を超えないように維持しながらロータリーエバポレータによって濃縮して、ジ-tert-ブチル((3-((5-(3-クロロ-5-シアノフェノキシ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)メチル)ホスフェートを得て、それを精製せずに次の段階で用いた。

10

【0193】

段階2：(3-((5-(3-クロロ-5-シアノフェノキシ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)メチル2水素ホスフェート

【化78】



20

【0194】

ジ-tert-ブチル((3-((5-(3-クロロ-5-シアノフェノキシ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)メチル)ホスフェート(357 mg、0.48 mmol)のジクロロメタン(5.8 mL)中粗溶液に、0℃でトリフルオロ酢酸(149 μL、1.932 mmol)を加えた。反応混合物を环境温度まで昇温させ、さらに16時間攪拌した。反応完了したら、混合物を濾過し、逆相HPLC(ACN/水(0.1% TFA調整剤含有))によって精製して、(3-((5-(3-クロロ-5-シアノフェノキシ)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1(6H)-イル)メチル)-5-(4-フルオロフェニル)-6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)メチル2水素ホスフェートを得た。MS: 628 (M+H)⁺。

30

【0195】

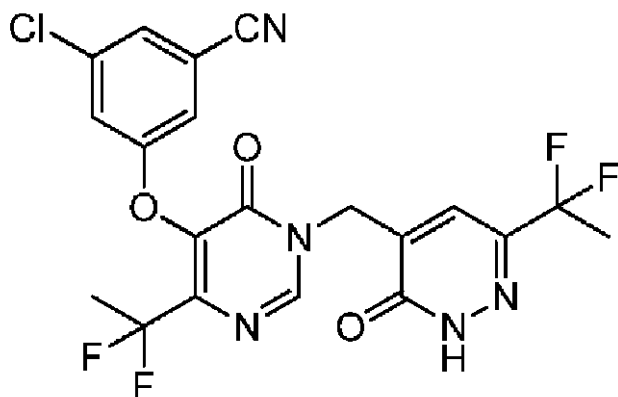
¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.76(s、1H)、7.71-7.86(m、6H)、7.33(t、J=8.7 Hz、2H)、5.71(d、J=7.7 Hz、2H)、5.19(s、2H)。

【0196】

中間体H

40

【化 7 9】



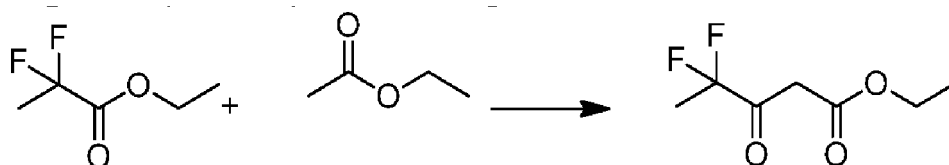
10

【0197】

3-クロロ-5-((4-(1,1-ジフルオロエチル)-1-((6-(1,1-ジフルオロエチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)メチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンズニトリル

段階1: エチル 4,4-ジフルオロ-3-オキソペンタノエート

【化 8 0】



20

【0198】

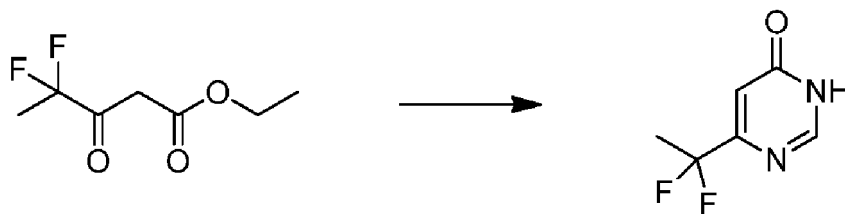
化合物 2, 2-ジフルオロプロパン酸エチル (10.6 g, 76.8 mmol) および酢酸エチル (8.11 g, 92.1 mmol, MgSO_4 で脱水) の THF (100 mL) 中溶液に、 N_2 保護下に -78°C で LiHMDS (92 mL, 92.1 mmol) を加えた。混合物を -78°C で 1 時間攪拌した。次に、混合物を 20°C でさらに 1.5 時間攪拌した。HCl 溶液 (1N) でゆっくり反応停止した。混合物を EtOAc で抽出し (100 mL で 3 回)、ブライン (200 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して所望の生成物を得た。残留物をそれ以上精製せずに直接用いた。

30

【0199】

段階 2: 6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリミジン-4(3H)-オン

【化 8 1】



40

【0200】

ホルムイミドアセテート (16.0 g, 153.6 mmol) およびナトリウムメトキシド (16.6 g, 307 mmol) のメタノール (140 mL) 中溶液を室温で 20 分間攪拌し、エチル 4,4-ジフルオロ-3-オキソペンタノエート (粗物 14 g, 76.8 mmol) を加えた。得られた混合物を 70°C で 14 時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を水 (200 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (200 mL で 3 回)。合わせた有機層を MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、所望の生成物を得た。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 1.90 (t, $J=18.8$ Hz, 3H)。MS (ESI) m/z 161.2

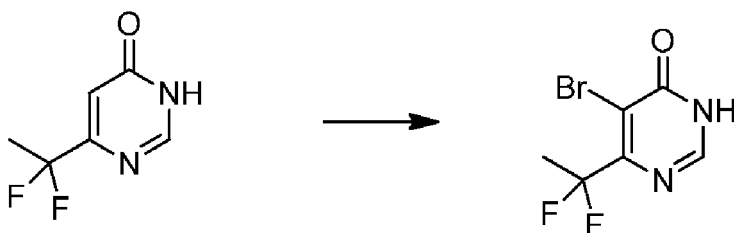
50

1 (M+H)⁺。

【0201】

段階3：5-ブロモ-6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリミジン-4(3H)-オン

【化82】



10

【0202】

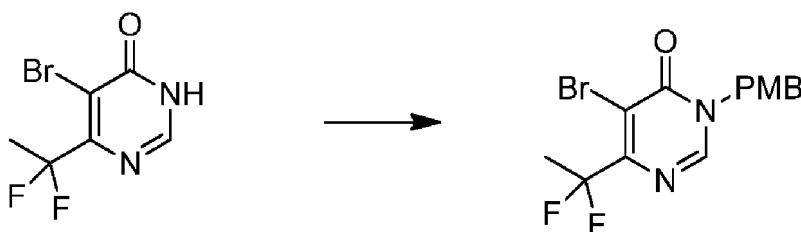
化合物6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリミジン-4(3H)-オン(9.5g、59mmol)および酢酸カリウム(11.6g、119mmol)の酢酸(100mL)中溶液を室温で30分間攪拌し、次にBr₂(11.2g、71mmol)を室温で滴下した。得られた混合物を2時間還流攪拌した。室温に冷却後、混合物を、色が明黄色になるまでNa₂SO₃(飽和)で反応停止し、EAで抽出した(200mLで3回)。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、所望の生成物を得た。MS(ESI)m/z 238.8、240.8(M+H)⁺。

20

【0203】

段階4：5-ブロモ-6-(1,1-ジフルオロエチル)-3-(4-メトキシベンジル)ピリミジン-4(3H)-オン

【化83】



30

【0204】

化合物5-ブロモ-6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリミジン-4(3H)-オン(15.0g、59mmol)のDMF(150mL)中溶液に、K₂CO₃(17.4g、126mmol)およびPMBCl(108.g、69mmol)を加えた。反応混合物を80℃で3時間攪拌した。室温に冷却後、混合物をH₂O(100mL)で希釈し、EtOAcで抽出した(200mLで3回)。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(PE/EA=10/1から5/1)によって精製して、所望の生成物を得た。¹H NMR:(400MHz、CDCl₃)δ 8.09(s、1H)、7.96(s、1H)、7.28(d、2H、J=8.4Hz)、6.85(s、2H、J=8.4Hz)、5.04(s、2H)、3.75(s、2H)、1.92(t、J=18.4Hz、3H)。MS(ESI)m/z 359.1、361.1(M+H)⁺。

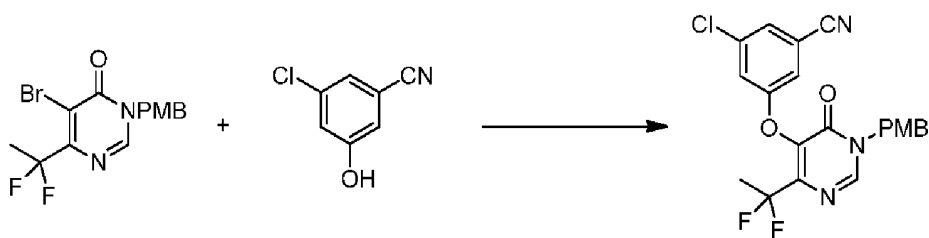
40

【0205】

段階5：3-クロロ-5-((4-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンゾニトリル

50

【化 8 4】



【0206】

10

化合物 5-ブromo-6-(1,1-ジフルオロエチル)-3-(4-メトキシベンジル)ピリミジン-4(3H)-オン (3.0 g、8.56 mmol) の NMP (50 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (2.31 g、16.70 mmol) および 3-クロロ-5-ヒドロキシベンズニトリル (3.86 g、25.07 mmol) を加えた。混合物を 6 時間で 140℃ に加熱し、次に 130℃ に冷却し、混合物を 130℃ で終夜攪拌した。冷却後、混合物を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (100 mL で 3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液として石油エーテル: 酢酸エチル (20:1 から 8:1)) によって精製して、3-クロロ-5-(4-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ

20

【0207】

MS (ESI) m/z 432、434 ($M+H$)⁺。

【0208】

段階 6: 3-クロロ-5-(4-(1,1-ジフルオロエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンズニトリル

【化 8 5】



30

【0209】

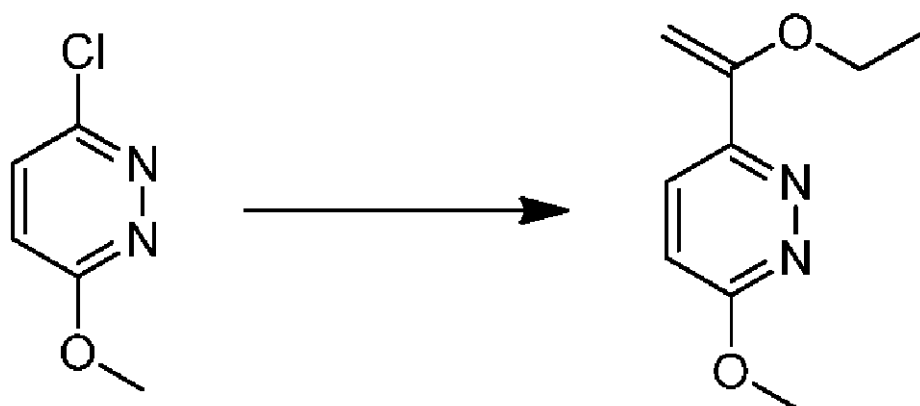
3-クロロ-5-(4-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンズニトリル (10 g、23.2 mmol) の混合溶媒 (TFA/TFAA = 48 mL/24 mL) 中溶液を 100℃ で 4 時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を減圧下に濃縮して、粗生成物 3-クロロ-5-(4-(1,1-ジフルオロエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)オキシ)ベンズニトリルを得て、それをそれ以上精製せずに用いた。MS (ESI) m/z 312、314 ($M+H$)⁺。

40

【0210】

段階 7: 3-(1-エトキシビニル)-6-メトキシピリダジン

【化 8 6】



10

【0 2 1 1】

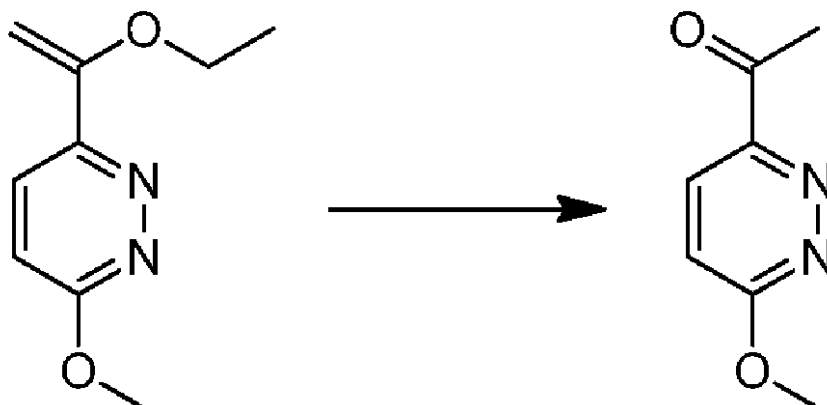
3-クロロ-6-メトキシピリダジン (15 g、103.8 mmol)、トリブチル (1-エトキシビニル) スタンナン (82.44 g、228.3 mmol) のトルエン (200 mL) 中混合物に、窒素雰囲気下に Pd (PPh₃)₄ (6 g、5.19 mmol) を加えた。得られた懸濁液に窒素を3回流し、110℃で36時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を氷水に投入し、Celite (登録商標) で濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液として石油エーテル/酢酸エチル (15:1 から 10:1)) によって精製して、所望の生成物 3-(1-エトキシビニル)-6-メトキシピリダジンを得た。MS (ESI) m/z 181 (M+H)⁺。

20

【0 2 1 2】

段階 8: 1-(6-メトキシピリダジン-3-イル) エタノン

【化 8 7】



30

【0 2 1 3】

3-(1-エトキシビニル)-6-メトキシピリダジン (12 g、66.59 mmol) の 1,4-ジオキサン (120 mL) 中溶液に、HCl / 1,4-ジオキサン (24 mL、4 M) を 0℃ で滴下した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を水で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液として石油エーテル/酢酸エチル (10:1 から 8:1)) によって精製して、1-(6-メトキシピリダジン-3-イル) エタノンを得た。MS (ESI) m/z 153 (M+H)⁺。

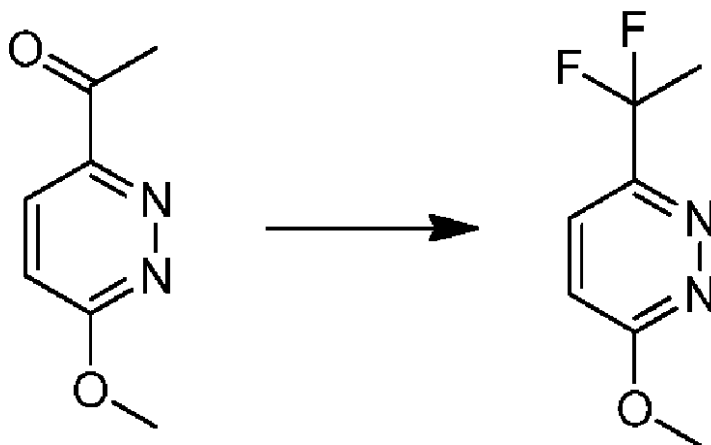
40

50

【0214】

段階9：3-(1, 1-ジフルオロエチル)-6-メトキシピリダジン

【化88】



10

【0215】

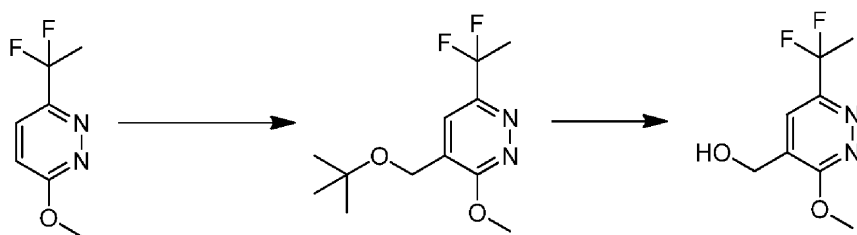
1-(6-メトキシピリダジン-3-イル)エタノン(4.2g、27.6mmol)のジクロロメタン(45mL)中溶液に、DAST(13.35mg、82.81mmol)を0℃で滴下した。混合物を40℃で24時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を水で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液として石油エーテル/酢酸エチル(15:1から10:1))によって精製して、3-(1, 1-ジフルオロエチル)-6-メトキシピリダジンを得た。MS(ESI)m/z 175(M+H)⁺。

20

【0216】

段階10：(6-(1, 1-ジフルオロエチル)-3-メトキシピリダジン-4-イル)メタノール

【化89】



30

【0217】

tert-ブトキシ-酢酸(4.23g、32.04mmol)のTFA/水(20mol%, 30mL)中混合物に、3-(1, 1-ジフルオロエチル)-6-メトキシピリダジン(3.1g、17.8mmol)およびAgNO₃(303mg、1.78mmol)を加えた。攪拌下、室温で混合物に窒素を流し、混合物を70℃に加熱し、(NH₄)₂S₂O₈(8.12g、35.6mmol)の水(40mL)溶液を滴下した。添加後、混合物を75℃で40分間攪拌した。室温に冷却後、混合物を酢酸エチルで抽出し(20mLで3回)、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して粗生成物を得た。4-(tert-ブトキシメチル)-6-(1, 1-ジフルオロエチル)-3-メトキシピリダジンのTFA/DCE(10mL/40mL)中溶液を60℃で1時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチル(20mL)に溶かし、炭酸カリウム水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナ

40

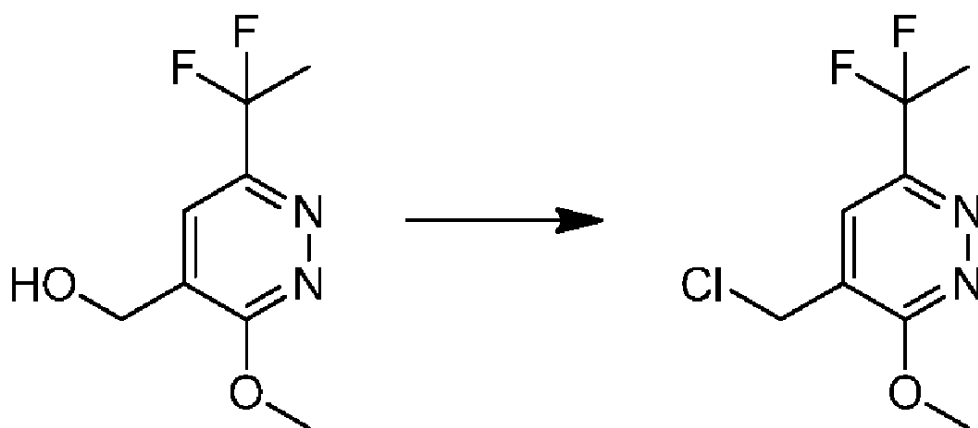
50

トリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（溶離液として石油エーテル／酢酸エチル（8：1から5：1））によって精製して、（6-（1，1-ジフルオロエチル）-3-メトキシピリダジン-4-イル）メタノールを得た。MS（ESI） m/z 205（M+H）⁺。

【0218】

段階11：4-（クロロメチル）-6-（1，1-ジフルオロエチル）-3-メトキシピリダジン

【化90】



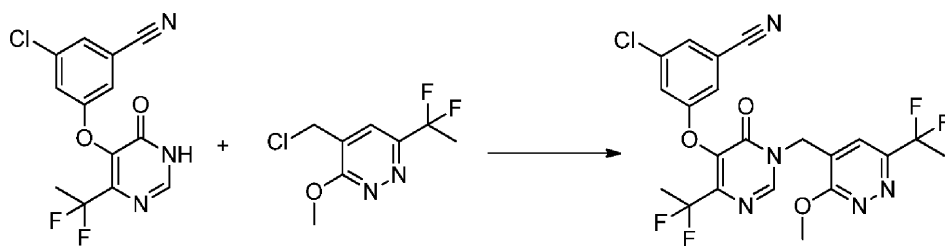
【0219】

（6-（1，1-ジフルオロエチル）-3-メトキシピリダジン-4-イル）メタノール（180mg、0.88mmol）のジクロロメタン（3mL）中溶液に、0℃でトリエチルアミン（268mg、2.64mmol）およびメタンスルホニルクロライド（303mg、2.64mmol）を加えた。混合物を室温で24時間攪拌し、水で反応停止し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を分取TLC（溶離液として石油エーテル／酢酸エチル（2：1））によって精製して、4-（クロロメチル）-6-（1，1-ジフルオロエチル）-3-メトキシピリダジンを得た。MS（ESI） m/z 223（M+H）⁺。

【0220】

段階12：3-クロロ-5-（（4-（1，1-ジフルオロエチル）-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-5-イル）オキシ）ベンゾニトリル

【化91】



【0221】

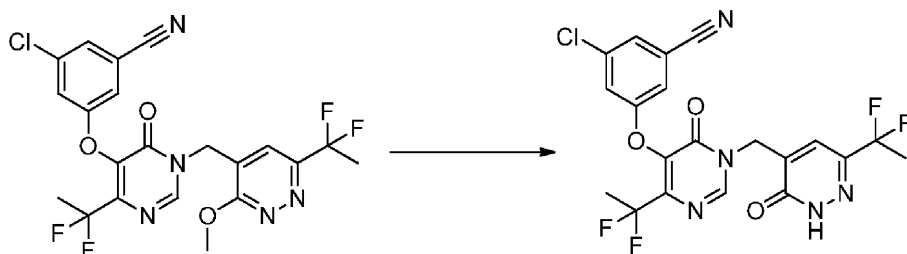
3-クロロ-5-（（4-（1，1-ジフルオロエチル）-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-5-イル）オキシ）ベンゾニトリル（500mg、1.60mmol）のDMF（2mL）中溶液に、炭酸カリウム（443mg、3.21mmol）および4-（クロロメチル）-6-（1，1-ジフルオロエチル）-3-メトキシピリダジン（実施例178の段階1から5に記載）（82mg、0.27mmol）を加えた。得られた混合物を80℃で3時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を水で希釈し、EtOAcで抽

出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を分取TLC（石油エーテル／EtOAc＝1：1）によって精製して、所望の生成物3-クロロ-5-（（4-（1，1-ジフルオロエチル）-1-（（6-（1，1-ジフルオロエチル）-3-メトキシピリダジン-4-イル）メチル）-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-5-イル）オキシ）ベンゾニトリルを得た。MS（ESI）m/z 498、500（M+H）⁺。

【0222】

段階13：3-クロロ-5-（（4-（1，1-ジフルオロエチル）-1-（（6-（1，1-ジフルオロエチル）-3-オキソ-2，3-ジヒドロピリダジン-4-イル）メチル）-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-5-イル）オキシ）ベンゾニトリル
【化92】

10



【0223】

20

化合物3-クロロ-5-（（4-（1，1-ジフルオロエチル）-1-（（6-（1，1-ジフルオロエチル）-3-メトキシピリダジン-4-イル）メチル）-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-5-イル）オキシ）ベンゾニトリル（250mg、0.50mmol）およびKI（166mg、1.0mmol）のアセトニトリル（3mL）中混合物に、TMSCl（109mg、1mmol）を室温に加えた。得られた混合物を70℃で1時間加熱攪拌した。室温に冷却後、混合物をEtOAcで希釈し、Na₂S₂O₃水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を分取HPLCによって精製して、3-クロロ-5-（（4-（1，1-ジフルオロエチル）-1-（（6-（1，1-ジフルオロエチル）-3-オキソ-2，3-ジヒドロピリダジン-4-イル）メチル）-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリミジン-5-イル）オキシ）ベンゾニトリルを得た。¹H NMR（メタノール-d₄、400MHz）：δ 8.60（s、1H）、7.68（s、1H）、7.47（s、1H）、7.28（s、1H）、7.24（s、1H）、5.07（s、2H）、1.92（m、6H）。MS（ESI）m/z 484、486（M+H）⁺。

30

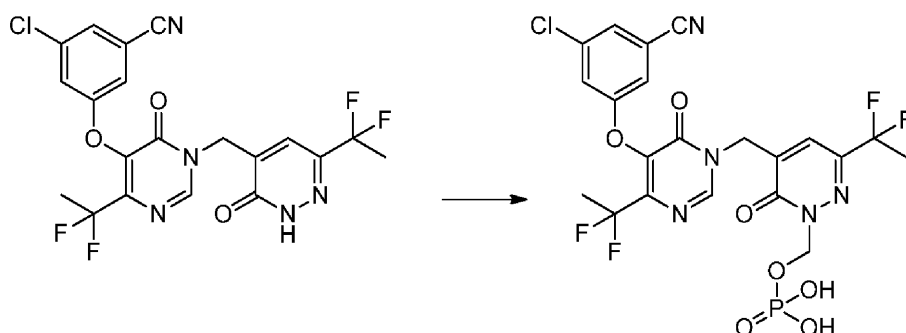
【0224】

実施例8

（5-（（5-（3-クロロ-5-シアノフェノキシ）-4-（1，1-ジフルオロエチル）-6-オキソピリミジン-1（6H）-イル）メチル）-3-（1，1-ジフルオロエチル）-6-オキソピリダジン-1（6H）-イル）メチル2水素ホスフェート

【化93】

40



50

【0225】

実施例7段階1から2に記載のものと同様の手順に従うことで、上記化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.68 (s、1H)、7.61–7.75 (m、4H)、5.70 (d、J = 8.2 Hz、2H)、5.06 (s、2H)、1.90–1.99 (m、6H)。MS: 594 (M+H)⁺。

【0226】

HIV-1 逆転写酵素阻害活性の測定

HIV-1 RTポリメラーゼ反応で用いられるヘテロダイマー核酸基質は、DNAプライマー、ビオチン標識pD500 (Sigma Aldrich、USA、5'-ビオチン-ttg a a a t g a c t g c g g t a c g g c-3') (配列番号1) のヌクレオチドRNA鋳型t500 (C型肝炎ウイルス [HCV] 配列由来、IBA、ドイツ、5'-GAG GUU CAG GUG GUU UCC ACC GCA A CA CAA UCC UUC CUG GCG ACC UGC GUC AAC G GC GUG UGU UGG ACC GUU UAC CAU GGU GCU G GC UCA AAG ACC UUA GCC GGC CCA AAG GGG C CA AUC ACC CAG AUG UAC ACU AAU GUG GAC C AG GAC CUC GUC GGC UGG CAG GCG CCC CCC G GG GCG CGU UCC UUG ACA CCA UGC ACC UGU G GC AGC UCA GAC CUU UAC UUG GUC ACG AGA C AU GCU GAC GUC AUU CCG GUG CCG CGG CGG G GC GAC AGU AGG GGG AGC CUG CUC UCC CCC A GG CCU GUC UCC UAC UUG AAG GGC UCU UCG G GU GGU CCA CUG CUC UGC CCU UCG GGG CAC G CU GUG GGC AUC UUC CGG GCU GCC GUA UGC A CC CGG GGG GUU GCG AAG GCG GUG GAC UUU G UG CCC GUA GAG UCC AUG GAA ACU ACU AUG C GG UCU CCG GUC UUC ACG GAC AAC UCA UCC C CC CCG GCC GUA CCG CAG UCA UUU CAA-3') (配列番号2) へのアニーリングによって発生させた。HIV-1 RT野生型酵素 (最終濃度83 pM) を、アッセイ緩衝液 (62.5 mM Tris-HCl [pH 7.8]、1.25 mM ジチオスレイトール、7.5 mM MgCl₂、100 mM KCl、0.03% CHAPS および125 μM EGTA) 中の阻害剤またはジメチルスルホキシド (DMSO、最終反応混合物中10%) と組み合わせた。次に、混合物を、マイクロタイタープレート (Costar 3365、Corning、USA) において室温で30分間、オービタルシェーカーで前インキュベートした。RNA鋳型/pD500 DNAプライマーハイブリッド (RNA/DNAハイブリッド最終濃度16.6 nM) およびdNTP類 (2 μM dATP、dGTP、dCTP および66.6 nM Ru-dUTP (Meso Scale Discovery、USA)) を加えることで、重合反応を開始した。プレートを密閉し、オービタルシェーカーで室温にて5から10分間インキュベートした。次に、プレートを37℃で90分間インキュベートし、クエンチ緩衝液 (50 mM EDTA、0.7% BSA、0.7% Tween-20、0.017% アジ化ナトリウム/PBS) 60 μL で失活させた。得られた溶液を室温でさらに5分間インキュベートし、50 μL を前ブロッキングしたアビジンプレート (L15AA、Meso Scale Discovery) に移した。アビジンプレートの各ウェルを、5% BSA/PBS 100 μL で室温にて1時間ブロッキングした。濾紙上で激しく叩くことで全ての過剰な液体を除去することにより、ブロッキング液を除去した。前ブロッキング済みアビジンプレート上の反応を室温で60分間進行させ、次に濾紙上で激しく叩くことで全ての過剰な液体を除去することにより、内容物を除去した。1×PBS 150 μL でプレートを3回洗浄し、サイクル間で乾式ブロッキングを行った後、1×リードバッファT (4×リードバッファT、Meso Scale Discovery) 150 μL を加

10

20

30

40

50

え、室温で5分間インキュベートしてから、Sector Imager S6000 (Meso Scale Discovery) でカウンティングを行った。標準的手順に従って4パラメータ論理適合を用いて、滴定曲線およびIC₅₀値を計算した。すなわち、阻害% = $100 \times ((\text{サンプル生データ値}) - (\text{低抑制または0\%阻害の平均値})) / ((100\%阻害を示すウェルの平均値) - (0\%阻害の平均値))$ 。このアッセイでは、低抑制ウェルはDMSO (0%阻害) を含み、および100%阻害ウェルは1 μMエファビレンツを含む。

【0227】

上記アッセイで調べた本発明の化合物の結果を下記の表2に示す。

【表3】

10

表2

親化合物番号	IC ₅₀ (nM)
実施例番号1	6.0
実施例番号2	3.3
実施例番号3	2.7
実施例番号4	3.2
実施例番号5	4.6
実施例番号6	7.9
実施例番号7	3.7
実施例番号8	4.7

20

【0228】

薬物動態試験

全ての動物試験は、非臨床実験室検査のためのグッドラボラトリープラクティス下で行った。全ての動物飼育およびケア手順は、連邦動物福祉法および研究用動物資源協会に従った。動物について行った手順はいずれも、施設内動物実験委員会が精査および承認した。動物施設は、国際実験動物ケア評価認証協会によって完全に認証された。

30

【0229】

供給業者設置の頸動脈カテーテルを取り付けた体重250から350グラムの雄ウィスター・ハノーバーラット2匹もしくは3匹を、Charles River (Raleigh, North Carolina, U.S.A.) から入手した。換気されたプラスチックケージにおいて最低限3日間にわたり、12時間明/暗サイクルで動物を馴致させ、飼料および飲料水は自由に摂取させた。24時間以内の指定の間隔でInstech自動採血装置 (ABS, Plymouth Meeting, PA) を用いて自動的に採血を行い、24時間後に手動で採血した。

40

【0230】

動物を終夜絶食させてから、実施例1から8の親化合物 (式I') または実施例1から8の化合物 (式I) を、表3に記載の用量および媒体での強制経口投与によってラットに投与した。動物は、飲料水は自由に摂取させたが、飼料は投与から4時間後に戻した。

【0231】

採血は、全ての化合物について投与前ならびに投与から0.25、0.5、1、2、4、8、12、18、24、30および48時間後、そしてさらに実施例1、3、4、5および7の化合物の場合は72時間後に、頸動脈 (carotid vein) に取り付けられたカテーテルから行った。血漿を遠心 (10000 rpmで2分間) によって分離し、さ

50

らに分析を行うまで -70°C で保存した。

【0232】

化合物の定量分析は、液体クロマトグラフィーおよびタンデム型質量分析法（LC-MS/MS）を用いて行った。血漿サンプルは、必要に応じて抽出前に安定化させた。標準および品質管理サンプルとともに各未知サンプル $50\mu\text{L}$ を、Hamiltonワークステーションで自動タンパク質沈澱手順を用いて抽出した。抽出物を遠心し、上清を分析に回した。逆相カラム例えば、Waters XSelect HSS T3 XP（ $50\times 2.1\text{mm}\times 2.5\mu$ ）またはPhenomenex Beta Test Column（ $50\times 2.1\text{mm}$ ）でThermo Aria LX-2 LCシステムにより分離が可能であった。陽または陰イオン化モードでのAB Sciex API5000質量分析装置による選択された反応モニタリング（SRM）法を用いて化合物の検出を行った。さらに、実施例1から8の親化合物（式I'）および実施例1から8の化合物（式I）についてのクロマトグラフィーピークを、基底線ごとに分離してクロマトグラフィー的に分割した。

10

【0233】

非コンパートメント法（Watson（登録商標））を用いて薬物動態パラメータを得た。血漿濃度-時間曲線下の面積（ AUC_{0-t} ）を、線形台形または線形/対数-線形台形規則を用い、測定可能薬剤濃度（すなわち、親化合物および実施例化合物それぞれの投与後に得られた親（式I'化合物）の濃度）で第1の時間点（0分）から最終時間点まで計算した。最終時間点での観察濃度を排出速度定数によって割ることで、血漿濃度-時間曲線下の残りの面積（ $\text{AUC}_{t-\infty}$ ）を推算した。この値を AUC_{0-t} に加えて、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ を推算した。最大血漿濃度（ C_{max} ）および最大濃度が生じた時間（ T_{max} ）を、血漿濃度-時間データを調べることによって得た。

20

【0234】

表3は、これらの試験で得られたAUC値を提供するものである。表3において、各実施例番号の親は、 R^4 を-Hに代えた前記実施例番号化合物の親対応化合物を指す。

【表 4】

表 3 : PK試験の結果

	用量	ラットAUC _(0-∞)	媒体
実施例 1	6. 2 m g / k g P O	1 4. 3 μ M・時	0. 5 %メチルセルロース
実施例 2 の親	5 m g / k g P O	1 5. 3 μ M・時	4 0 % P E G 4 0 0 / 1 0 % T w e e n - 8 0 / 5 0 %水
実施例 2	6. 2 5 m g / k g P O	1 6. 0 μ M・時	0. 5 %メチルセルロース
実施例 3 の親	5 m g / k g P O	1 0. 2 μ M・時	4 0 % P E G 4 0 0 / 1 0 % T w e e n - 8 0 / 5 0 %水
実施例 3	6. 2 m g / k g P O	1 4. 0 μ M・時	0. 5 %メチルセルロース
実施例 4 の親	5 m g / k g P O	2 1. 0 μ M・時	4 0 % P E G 4 0 0 / 1 0 % T w e e n - 8 0 / 5 0 %水
実施例 4	6. 2 m g / k g P O	1 5. 0 μ M・時	0. 5 %メチルセルロース
実施例 5 の親	5 m g / k g P O	2 9. 1 μ M・時	4 0 % P E G 4 0 0 / 1 0 % T w e e n - 8 0 / 5 0 %水
実施例 5	6. 2 m g / k g P O	2 8. 2 μ M・時	0. 5 %メチルセルロース
実施例 6 の親	5 m g / k g P O	2. 0 μ M・時	4 0 % P E G 4 0 0 / 1 0 % T w e e n - 8 0 / 5 0 %水
実施例 6	6. 6 m g / k g P O	5. 7 μ M・時	4 0 % P E G 4 0 0 / 1 0 % T w e e n - 8 0 / 5 0 %水
実施例 7 の親	5 m g / k g P O	8. 2 μ M・時	4 0 % P E G 4 0 0 / 1 0 % T w e e n - 8 0 / 5 0 %水
実施例 7	6. 2 m g / k g P O	1 1. 6 μ M・時	0. 5 %メチルセルロース
実施例 8 の親	5 m g / k g P O	1 3. 9 μ M・時	4 0 % P E G 4 0 0 / 1 0 % T w e e n - 8 0 / 5 0 %水
実施例 8	5 m g / k g P O	2 1. 6 μ M・時	0. 5 %メチルセルロース

上記の記載は、説明を目的として提供される実施例によって本発明の原理を説明するものであるが、本発明の実施は、添付の特許請求の範囲に含まれる通常の変形形態、改変および／または修正を包含するものである。具体的な立体配置の指定のない、または全てより少ないキラル中心についてのそのような指定のある、特許請求の範囲（すなわち、種）における特定の化合物の記述または描写は、1以上の不斉中心の存在に起因して各種形態が可能である場合に、当該化合物のラセミ体、ラセミ混合物、各個々のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物および各個々のジアステレオマーを包含するものである。本明細書において引用されている全ての刊行物、特許および特許出願は、参照によってそれらの全体が本開示に組み込まれるものである。

【配列表】

0006342011000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 1 2 N	9/12	(2006.01)	A 6 1 K 31/661
C 1 2 N	7/00	(2006.01)	C 1 2 N 9/12
C 1 2 N	9/99	(2006.01)	C 1 2 N 7/00
			C 1 2 N 9/99 Z N A

(74)代理人 100119253
弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100151448
弁理士 青木 孝博

(74)代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483
弁理士 川崎 洋祐

(74)代理人 100203035
弁理士 五味渕 琢也

(74)代理人 100185959
弁理士 今藤 敏和

(74)代理人 100160749
弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255
弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100202267
弁理士 森山 正浩

(74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文

(72)発明者 バーギー, クリストファー・エス
アメリカ合衆国、1 9 4 8 6 ・ペンシルバニア、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・
7 7 0

(72)発明者 フリッツェン, ジェフリー・エフ
アメリカ合衆国、1 9 4 6 4 ・ペンシルバニア、ポッツタウン、ミックリッツ・ドライブ・1 5 4

(72)発明者 バルセルズ, ジャウメ
アメリカ合衆国、1 9 4 8 6 ・ペンシルバニア、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・
7 7 0

(72)発明者 パテール, メユール
アメリカ合衆国、1 9 4 8 6 ・ペンシルバニア、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・
7 7 0

審査官 桜田 政美

- (56)参考文献 特表2015-533123 (JP, A)
特表2011-509292 (JP, A)
特表2011-503230 (JP, A)
特表2013-510800 (JP, A)
米国特許出願公開第2013/0040914 (US, A1)
特表2007-530477 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07F 9/6512
A61K 31/661
A61K 45/00
A61P 31/18
A61P 43/00
C12N 7/00
C12N 9/12
C12N 9/99
CAplus/REGISTRY (STN)