

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6989509号  
(P6989509)

(45) 発行日 令和4年1月5日(2022.1.5)

(24) 登録日 令和3年12月6日(2021.12.6)

(51) Int.Cl.

F I

<b>C O 7 D 403/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 403/14	C S P
<b>C O 7 D 495/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 495/04	1 O 5 Z
<b>C O 7 D 487/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 487/04	1 4 4
<b>A 6 1 K 31/506</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/506	
<b>A 6 1 K 31/519</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/519	

請求項の数 7 (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-537626 (P2018-537626)
(86) (22) 出願日	平成29年1月19日 (2017.1.19)
(65) 公表番号	特表2019-507119 (P2019-507119A)
(43) 公表日	平成31年3月14日 (2019.3.14)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2017/051105
(87) 国際公開番号	W02017/125506
(87) 国際公開日	平成29年7月27日 (2017.7.27)
審査請求日	令和2年1月16日 (2020.1.16)
(31) 優先権主張番号	16152095.2
(32) 優先日	平成28年1月20日 (2016.1.20)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	510020022
	ヤンセン・サイエンシズ・アイルランド・ アンリミテッド・カンパニー アイルランド国 コーク州 リングスキデ ィ、バーナヒリー
(74) 代理人	100092783
	弁理士 小林 浩
(74) 代理人	100095360
	弁理士 片山 英二
(74) 代理人	100093676
	弁理士 小林 純子
(74) 代理人	100120134
	弁理士 大森 規雄
(74) 代理人	100149010
	弁理士 星川 亮

最終頁に続く

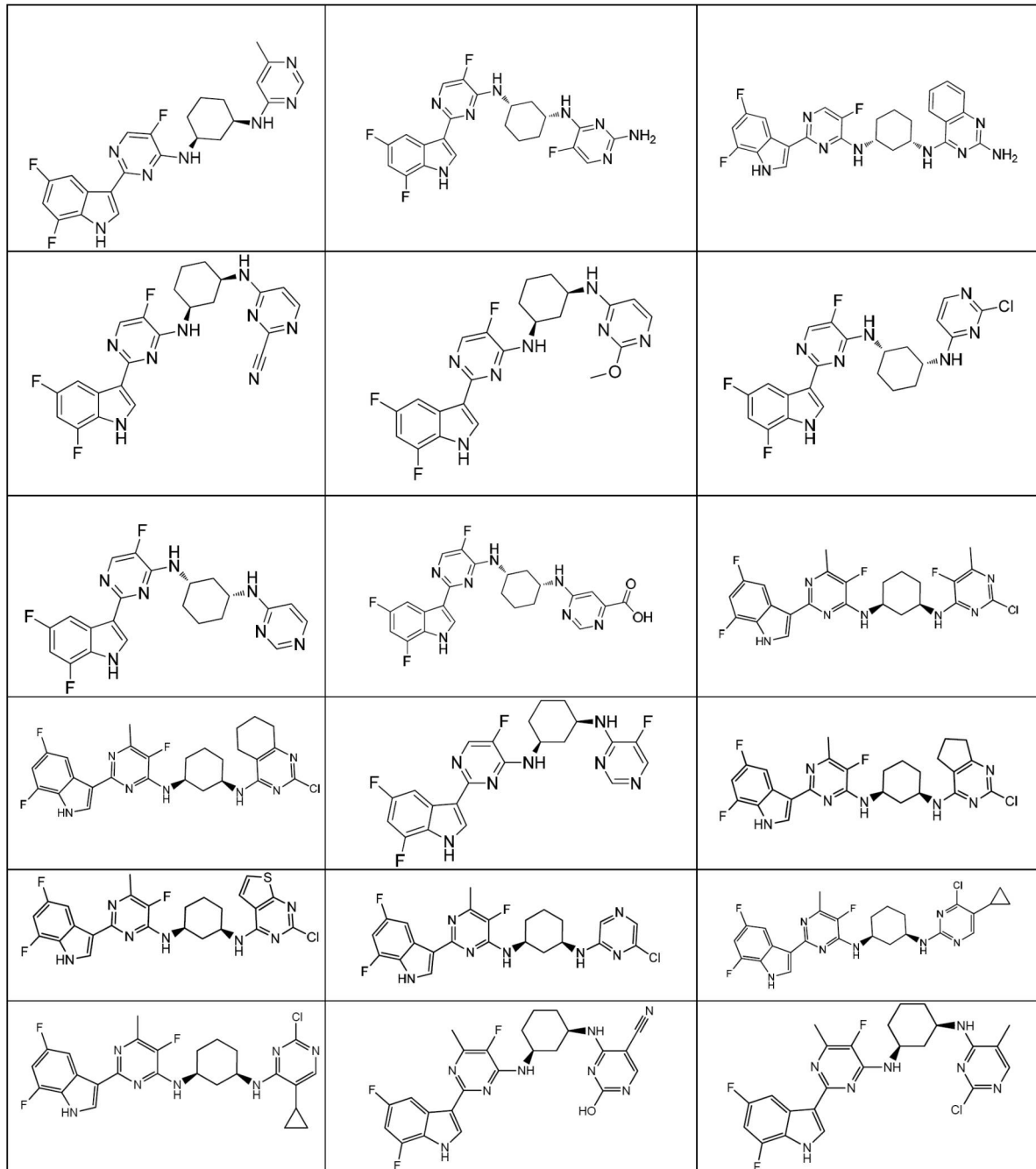
(54) 【発明の名称】 インフルエンザウイルス感染における使用のためのアリアル置換ピリミジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下：

## 【化 1 - 1】

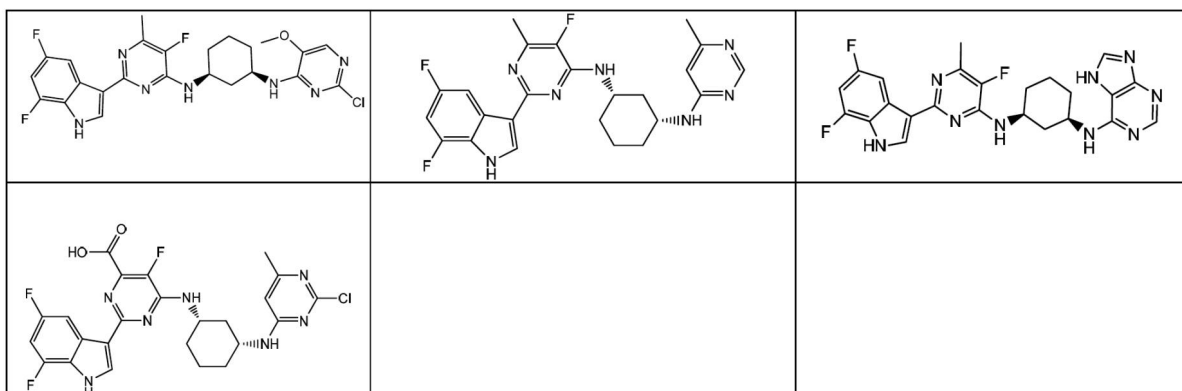


10

20

30

## 【化 1 - 2】



40

50

から選択される化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物または多形体。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは多形体とともに、1 種または複数種の薬学的に許容される添加剤、希釈剤または担体を含む医薬組成物。

【請求項 3】

医薬品として使用するための請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

インフルエンザの処置で使用するための請求項 2 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 5】

生体サンプル中または患者中におけるインフルエンザウイルスの複製を阻害するの<sup>1</sup>に使用する<sup>2</sup>ための、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物または多形体を含む医薬組成物。

【請求項 6】

追加の治療薬を共投与する<sup>1</sup>のに用いる<sup>2</sup>ための、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記追加の治療薬は、抗ウイルス剤もしくはインフルエンザワクチンまたは両方から選択される、請求項 6 に記載の医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

インフルエンザは、ヒト集団で発生率が高く罹患率および死亡率が定期的に大規模になる公衆衛生上の深刻な問題である。インフルエンザは、急性の発熱性疾患を引き起こす、感染性が高い空気感染性疾患である。全身症状は、軽度の倦怠感から呼吸不全および死亡まで重症度が異なる。WHOによれば、毎年<sup>1</sup>の流行の世界的負担の平均は毎年、10億例のオーダー、300万~500万例の重度疾患および300,000~500,000例の死亡であるだろう。毎年、インフルエンザウイルスがヒトで流行し、あらゆる年齢群の<sup>2</sup>個体群の5~20%に概して影響を及ぼし、この数字は大規模流行の間には30%まで上昇する。重病および死亡の割合は、66歳以上の人々、2歳未満の子供、ならびにインフルエンザの合併症のリスクが増大する医学的状態（例えば、慢性の心疾患、肺疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患もしくは代謝性疾患、または弱い免疫系）を有するあらゆる年齢の人々が最も高い。子供が死亡することは稀ではあるが、入院の割合は、併存する状態の有無に応じて、5歳未満の子供の場合には100,000例当たり約100~500例の範囲である。24ヶ月齢未満の子供の入院割合は、66歳以上の人々で報告されている割合と同程度である。

30

【背景技術】

【0002】

米国では、毎年のインフルエンザの流行により、約3000万人が外来患者となり、医療費が年間100億ドルに達する。病気および死亡による収入の損失は毎年150億ドルを超える経費と同等であり、毎年のインフルエンザ流行の米国の経済的負担の合計は850億ドル超に達する。

40

【0003】

インフルエンザを引き起こす病原体はマイナス鎖の一本鎖RNAウイルスであり、このウイルスはオルトミクソウイルス(Orthomyxoviridae)科に属する。インフルエンザウイルスにはA、BおよびCの3種の型が存在する。インフルエンザA型ウイルスは最も一般的な型であり、哺乳類および鳥類で伝播し得る。インフルエンザA型の亜型は、表面タンパク質ヘマグルチニン(H)およびノイラミニダーゼ(N)の型により命名される。18種の異なるヘマグルチニンおよび11種の既知のノイラミニダーゼが存

50

在する。ヒトで見出されている現在の季節性インフルエンザウイルスは、主にH1N1亜型およびH3N2亜型である。インフルエンザB型ウイルスは通常、ヒトにおいてのみ見出されている。インフルエンザB型ウイルスは亜型に分類されていないが、異なる株にさらに分類され得る。流行しているインフルエンザウイルスは毎年大きく変わり、インフルエンザA型およびインフルエンザB型の両方が世界中で季節性流行を引き起こす。インフルエンザC型ウイルスは非常に軽度の症状を与え、流行を引き起こすことがない。

#### 【0004】

3種の型のウイルス全てが類似のゲノム構造を有する。このゲノムは、型に応じて8種のセグメント(9~11種のタンパク質をコードする)を含む。インフルエンザA型は11種のタンパク質をコードし、これらのタンパク質として、表面タンパク質(ヘマグルチニン(HA)およびノイラミニダーゼ(NA)、ポリメラーゼ複合体(PA、PB1およびPB2)、核タンパク質(NP)、膜タンパク質(M1およびM2)、ならびに他のタンパク質(NS1、NS2、NEP)が挙げられる。3種のインフルエンザ型の中でも、インフルエンザA型が最も高い割合の変異を有する。インフルエンザB型はA型と比べて進化が遅いが、C型と比べて速い。セグメント化されたゲノムは異なるウイルス株間の遺伝子交換を可能にし、それによりインフルエンザウイルスの新しいバリエーションが生じる。

#### 【0005】

インフルエンザウイルスは、感染した個体またはウイルスに汚染された物質への直接接触により、ヒトの間で伝染され得る。ヒトはまた、空気中に浮遊するウイルス飛沫の吸入によっても感染され得る。この飛沫は、感染した個体の咳、くしゃみまたは会話により生じる。季節性インフルエンザは、急激な高熱、(通常は乾いた)咳、頭痛、筋肉および関節の疼痛、重度の倦怠感(気分がすぐれない感じ)、喉の痛みおよび鼻水を特徴とする。咳は、重度であり且つ2週間以上にわたり持続する可能性がある。ほとんどの人は、治療を必要とすることなく1週間以内に熱および他の症状から回復する。しかし、インフルエンザは、特に上述した高リスクの人で重病または死亡を引き起こす可能性がある。感染から病気までの時間(潜伏期間として知られている)は約2日である。

#### 【0006】

疾患および/または病気の重度の転帰を予防する最も有効な方法はワクチン接種である。安全且つ有効なワクチンが利用可能であり、60年を超えて使用されている。健康な成人では、インフルエンザワクチンは十分な保護を提供することができる。しかしながら、ワクチン接種はいくつかの制限がある。初めに、インフルエンザワクチンは高齢者では病気の予防に効果が少なく、疾患の重症度ならびに合併症および死亡の発生率を低下させ得るのみである。加えて、インフルエンザワクチン接種は、流行しているウイルスがワクチンウイルスと十分に一致している場合に最も有効であり、ワクチン接種の成功は、その季節の最も流行するウイルス型の良好な予測に大きく依存する。抗原連続変異によるインフルエンザウイルス株の急速且つ継続的な進化は、現在のインフルエンザワクチンに対するワクチン誘発性免疫応答の短命の性質と相まって、予防には季節的に適切な株のワクチン接種が毎年必要とされることを意味する。

#### 【0007】

インフルエンザの現在の処置は、直接抗ウイルス剤、またはインフルエンザが誘発する症状を除く薬剤を使用する。2種のインフルエンザ抗ウイルス剤:ノイラミニダーゼ阻害剤およびM2チャンネル阻害剤が市場で入手可能である。ノイラミニダーゼ阻害剤オセルタミビルまたはザナミビルは、インフルエンザの予防および処置に推奨される主要な抗ウイルス剤である。これらのノイラミニダーゼ阻害剤は、インフルエンザA型ウイルスおよびインフルエンザB型ウイルスの両方に対して有効である。これらの抗ウイルス剤に対する耐性の発生が、季節性インフルエンザの処置の間に且つ散発性のオセルタミビル耐性2009H1N1ウイルスにおいて特定されているが、これまで公衆の健康への影響は限定されている。M2チャンネル阻害剤(例えばアマンタジンおよびリマンタジン(アマンタダン))は、インフルエンザA型株に対して有効であるが、インフルエンザB型株に対しては有効ではない。流行しているインフルエンザA型ウイルス中におけるアマンタダン耐性は

10

20

30

40

50

、2003～2004年に始まり世界中に急速に増加した。従って、アマンタジンおよびリマンタジンは、現在流行しているインフルエンザA型ウイルス株の抗ウイルス処置または化学的予防には推奨されていない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

2009年、ヒト、ブタおよび鳥のH1N1ウイルスの遺伝子の再集合の結果として新規のブタH1N1株が、予期しないインフルエンザパンデミックを引き起こした。この過去のパンデミックは、高病原性鳥H5N1株の継続中の流行と、中国で単離され且つ死亡率40%の重度の呼吸器系疾患を伴う、鳥起源の新規の再集合体であるH7N9ウイルス(ヒトからヒトへの伝染に潜在的に適合し得た)の最近の出現と共に、新規のインフルエンザ株に対する世界人口の脆弱性を浮き彫りにした。ワクチン接種はインフルエンザ感染を制御する主要な予防戦略であり続けているが、新規のワクチンが入手可能になる前の期間を埋めるために、重度のインフルエンザ症例を処置するために、およびウイルス耐性の問題に立ち向かうために、抗インフルエンザ剤の幅広い選択が必要とされている。従って、新規の抗インフルエンザウイルス剤の開発が再び高い優先度を持つようになり、満たされていない医学的要求になっている。

10

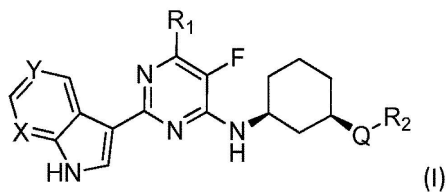
【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、インフルエンザウイルス感染の処置またはインフルエンザウイルス感染に対する処置に使用され得る下記式(I)：

20

【化1】



(式中、

30

Xは-CFまたはNから選択され、

Yは、N、-CF、-C-Cl、-C-CNまたは-C-CH<sub>3</sub>から選択され、

R<sub>1</sub>は、-H、-CH<sub>3</sub>、-COOH、-CF<sub>3</sub>、-シクロプロピル、-CONH<sub>2</sub>、-CONH(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル)または-CON(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル)<sub>2</sub>から選択され、

QはNまたはOから選択され、

R<sub>2</sub>は複素環であり、前記複素環は、ハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、ヒドロキシル、アミノ、メトキシ、-COOH、-CF<sub>3</sub>またはシクロアルキルで任意選択的に置換されている)

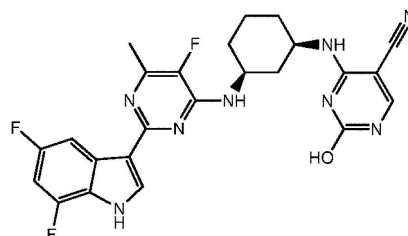
の化合物、その立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物または多形体に関する。

【0010】

40

本発明に係る好ましい化合物のうちの1つは下記構造：

【化2】



50

を有する。

【0011】

本発明の一部はまた、式(I)の化合物またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは多形体と、1種または複数種の薬学的に許容される添加剤、希釈剤または担体とを含む医薬組成物でもある。

【0012】

この医薬組成物はまた、別の抗ウイルス剤もしくはインフルエンザワクチンまたは両方のような追加の治療薬を含むこともできる。

【0013】

本発明には、医薬品としての使用のための式(I)の化合物またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは多形体または医薬組成物も属する。

【0014】

加えて、本発明は、インフルエンザの処置においての使用のための式(I)の化合物またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは多形体または医薬組成物に関する。

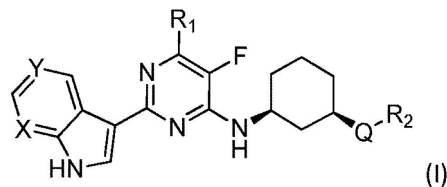
【0015】

前記使用はまた、追加の治療薬の共投与も含み得、前記追加の治療薬は、抗ウイルス剤もしくはインフルエンザワクチンまたは両方から選択される。

【0016】

本発明の一部は、生体サンプル中または患者中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の、下記構造式(I)

【化3】



(式中、

Xは-CFまたはNから選択され、

Yは、N、-CF、-C-Cl、-C-CNまたは-C-CH<sub>3</sub>から選択され、

R<sub>1</sub>は、-H、-CH<sub>3</sub>、-COOH、-CF<sub>3</sub>、-シクロプロピル、-CONH<sub>2</sub>、-CONH(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル)または-CON(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル)<sub>2</sub>から選択され、

QはNまたはOから選択され、

R<sub>2</sub>は複素環であり、前記複素環は、ハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、ヒドロキシル、アミノ、メトキシ、-COOH、-CF<sub>3</sub>またはシクロアルキルで任意選択的に置換されている)

で表される化合物、その立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物または多形体の使用である。

【発明を実施するための形態】

【0017】

用語「アルキル」は、特定の数の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖の飽和脂肪族炭化水素を指す。

【0018】

用語「シクロアルキル」は、特定の数の炭素原子を含む炭素環を指す。

【0019】

用語「ヘテロ環」は、N、OまたはS(特にNおよびO)から選択される1種または複数種のヘテロ原子を含む飽和または不飽和である分子を指す。前記ヘテロ環は4個、5個、6個または7個の環原子を有し得、別の環系に任意選択で縮合され得る。

10

20

30

40

50

## 【0020】

式(I)の化合物の薬学的に許容される塩として、その酸付加塩または塩基塩が挙げられる。好適な酸付加塩は、非毒性塩を形成する酸から形成されている。好適な塩基塩は、非毒性塩を形成する塩基から形成されている。

## 【0021】

本発明の化合物はまた、非溶媒和形態および溶媒和形態で存在することもできる。用語「溶媒和物」は、本明細書では、本発明の化合物と、1種または複数種の薬学的に許容される溶媒分子(例えばエタノール)とを含む分子複合体を説明するために使用される。

## 【0022】

用語「多形体」は、本発明の化合物の複数種の形態または結晶構造で存在する能力を指す。

10

## 【0023】

本発明の化合物は、結晶質または非結晶質の生成物として投与され得る。本発明の化合物を、例えば、沈殿、結晶化、凍結乾燥、噴霧乾燥または蒸発乾燥等の方法により固体プラグ、粉末またはフィルムとして得ることができる。本発明の化合物を、単独で、または本発明の1種もしくは複数種の他の化合物と組み合わせて、または1種もしくは複数種の他の薬剤と組み合わせて投与することができる。一般に、本発明の化合物を、1種または複数種の薬学的に許容される添加剤との製剤として投与される。用語「添加剤」は、本明細書では、本発明の化合物以外の任意の成分を説明するために使用される。添加剤の選択は、具体的な投与形態、溶解性および安定性への添加剤の影響、ならびに剤形の性質等の因子に大きく左右される。

20

## 【0024】

本発明の化合物またはその任意のサブグループを、投与目的のために様々な医薬品形態へと製剤化することができる。適切な組成物として、全身投与薬物に通常利用される全ての組成物を挙げるができる。本発明の医薬組成物を調製するために、活性成分としての特定の化合物(任意選択で付加塩の形態)の有効量を、薬学的に許容される担体と組み合わせて密接な混合物にし、この担体は、投与のために所望される製剤の形態に応じて多種多様な形態をとることができる。この医薬組成物は、例えば経口投与、直腸投与または経皮投与に好適な単一の剤形が望ましい。例えば、経口投与形態の組成物の調製では、懸濁液、シロップ、エリキシル剤、乳液および溶液等の経口液体製剤の場合には通常は医薬媒体(例えば、水、グリコール、油、アルコールおよび同類のもの)のいずれかを利用し得る、または粉末、丸剤、カプセルおよび錠剤の場合には固体担体(例えば、デンプン、糖、カオリン、希釈剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤および同類のもの)を利用し得る。投与の容易さから、錠剤およびカプセルが最も有利な経口投与単位剤形を代表し、この場合、固体医薬担体が明らかに利用される。使用直前に液体に変換され得る固形製剤も含まれる。経皮投与に好適な組成物では、担体は、浸透促進剤および/または好適な湿潤剤を、小さい割合の任意の性質の好適な添加剤と任意選択で組み合わせて任意選択で含み、この添加剤は皮膚への有意な悪影響を引き起こさない。前記添加剤は皮膚への投与を容易にし得、および/または所望の組成物の調製に有用であり得る。この組成物を様々な方法で投与し得、例えば経皮パッチとして、スポットオンとして、軟膏として投与し得る。吸入または吹送による投与のために当分野で用いられる方法および製剤により、本発明の化合物を吸入または吹送により投与することもできる。そのため、一般には、本発明の化合物を、溶液、懸濁液または乾燥粉末の形態で肺に投与することができる。

30

40

## 【0025】

投与の容易さおよび投与量の均一さのために、上述した医薬組成物を単位剤形で製剤化することが特に有利である。単位剤形は、本明細書で使用される場合、単位投与量として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位は、必要とされる医薬担体と関連して所望の治療効果を生じるように算出された所定量の活性成分を含む。そのような単位剤形の例は、錠剤(例えば分割錠またはコーティング錠)、カプセル、丸剤、粉末パッケージ、ウエハ、坐薬、注射液または懸濁液および同類のもの、ならびにそれらの分離複合剤である。

50

## 【0026】

感染性疾患の処置の当業者は、下記に示す試験結果から有効量を決定することができる。一般に、有効な日量は0.01mg/kg~50mg/体重kgであり、より好ましくは0.1mg/kg~10mg/体重kgであろうと考えられる。必要な用量を2つ、3つ、4つまたはより多いサブ用量として1日の間に適切な間隔で投与することが適切であり得る。前記サブ用量は、例えば単位剤形当たり1~1000mg(特に5~200mg)の活性成分を含む単位剤形として製剤化され得る。

## 【0027】

正確な投与量および投与頻度は、当業者に公知であるように、使用される式(I)の特定の化合物、処置される特定の状態、処置される状態の重症度、特定の患者の年齢、体重および全身的な身体状態、ならびに個体が服用している可能性がある他の薬剤に左右される。さらに、処置される対象の応答に応じて、および/または本発明の化合物を処方する医師の評価に応じて、有効量を減少させてもよいし増加させてもよいことは明らかである。従って、上述した有効量範囲は指針に過ぎず、本発明の範囲または使用を何らかの範囲に限定することを意図するものではない。

10

## 【0028】

本開示はまた、本発明の化合物中に存在する原子の任意の同位体を含むことも意図する。例えば、水素の同位体としてトリチウムおよび重水素が挙げられ、炭素の同位体としてC-13およびC-14が挙げられる。

## 【0029】

本発明で使用される本化合物は、その立体化学的異性体でも存在し得、同一の結合の配列で結合されるが異なる三次元構造を有する(互換的にではない)同一の原子で構成された全ての可能な化合物を定義する。別途言及しない限りまたは指示しない限り、化合物の化学的な命名は、前記化合物が有する可能性がある全ての可能な立体化学的異性体の混合物を包含する。

20

## 【0030】

前記混合物は、前記化合物の基本的な分子構造の全てのジアステレオマーおよび/またはエナンチオマーを含む場合がある。純粋な形態または互いの混合物のいずれかで本発明で使用される化合物の全ての立体化学的異性体は、任意のラセミ混合物またはラセミ体を含む本発明の範囲内に包含されることを意図する。

30

## 【0031】

本明細書で言及されている化合物および中間体の純粋な立体異性体は、前記化合物または中間体の同じ基本的な分子構造の他のエナンチオマー体またはジアステレオマー体を実質的に含まない異性体として定義される。具体的には、用語「立体異性体的に純粋な」は、少なくとも80%の立体異性体過剰率(stereoisomeric excess)(即ち、ある異性体が最小90%および他の可能な異性体が最大10%)~100%の立体異性体過剰率(即ち、ある異性体が100%および他はなし)を有する化合物または中間体に関し、より具体的には90%~100%の立体異性体過剰率を有する化合物または中間体に関し、さらにより具体的には94%~100%の立体異性体過剰率を有する化合物または中間体に関し、最も具体的には97%~100%の立体異性体過剰率を有する化合物または中間体に関する。用語「エナンチオマー的に純粋な」および「ジアステレオマー的に純粋な」を同様に理解すべきであるが、問題の混合物のそれぞれエナンチオマー過剰率(enantiomeric excess)、ジアステレオマー過剰率(diastereomeric excess)を考慮する。

40

## 【0032】

本発明で使用される化合物および中間体の純粋な立体異性体を、当分野で既知の手順の適用により得ることができる。例えば、エナンチオマーを、光学活性な酸または塩基とのジアステレオマー塩の選択的結晶化により互いに分離することができる。光学活性な酸の例は、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸およびカンファースルホン酸(camphorsulfonic acid)である。あるいは、キラル固定相を使用す

50



るクロマトグラフィー技術によりエナンチオマーを分離することができる。反応が立体異性体的に起こるならば、前記純粋な立体化学的異性体を適切な出発物質の対応する純粋な立体化学的異性体から得ることもできる。好ましくは、特定の立体異性体が望ましい場合、立体特異的な調製方法により前記化合物を合成する。この方法は、エナンチオマー的に純粋な出発物質を有利に利用する。

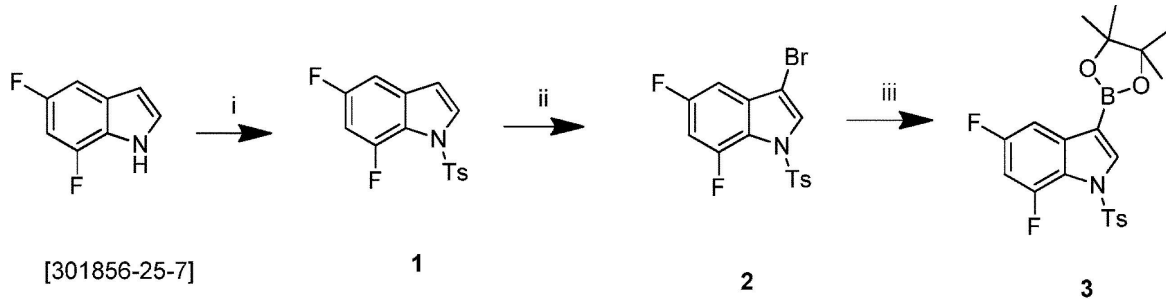
【実施例】

【0033】

スキーム1。

3の調製。

【化4】



10

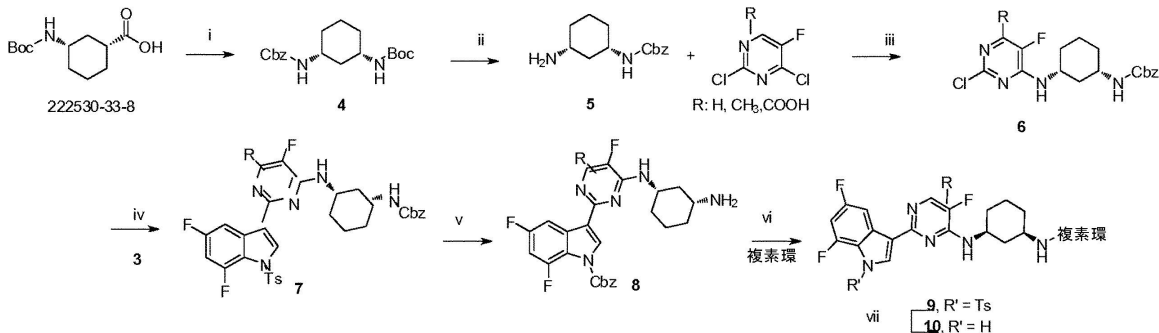
スキーム1： i) TBAHS、NaOH、トルエン ii) NBS、DMF iii) 4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>、KOAc、1,4-ジオキサン、90

【0034】

スキーム2. 式(I)の生成物への一般的なスキーム。

10の調製。

【化5】



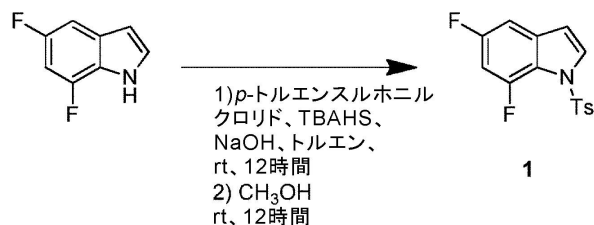
スキーム2： i) PhCH<sub>2</sub>OH、DPPA、Et<sub>3</sub>N、トルエン、100、12時間 ii) HCl、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>OH、rt、48時間 iii) DIPEA、CH<sub>3</sub>OH、THF、rt、12時間 iv) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、H<sub>2</sub>O、1,4-ジオキサン、80、12時間 v) Pd/C、H<sub>2</sub>、THF、vi) DIPEA、CH<sub>3</sub>OH、THF、80~90、2日 vii) LiOH、1,4-ジオキサン、H<sub>2</sub>O、還流

40

【0035】

1の調製

## 【化6】



5,7-ジフルオロ-1H-インドール (30 g、195.91 mmol) のトルエン (500 mL) 溶液を窒素下で撹拌した。TBAHS (5 g、14.7 mmol) を添加し、続いてNaOH (H<sub>2</sub>O中に50%) (105 mL) を添加し、この混合物を激しく撹拌した。*p*-トルエンスルホニルクロリド (63.5 g、333 mmol) を添加し、この混合物をrtで12時間にわたり撹拌した。結果として得られた溶液をトルエン250 mLで希釈し、水で2回洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、固体をろ過で除去し、ろ液の溶媒を減圧下で除去した。粗生成物 (crude) をメタノール中で粉碎し、rtで12時間にわたり撹拌した。沈殿物をろ過で回収し、真空中で乾燥させて5,7-ジフルオロ-1-トシル-1H-インドール、1を得た。

10

## 【0036】

## 2の調製

20

## 【化7】



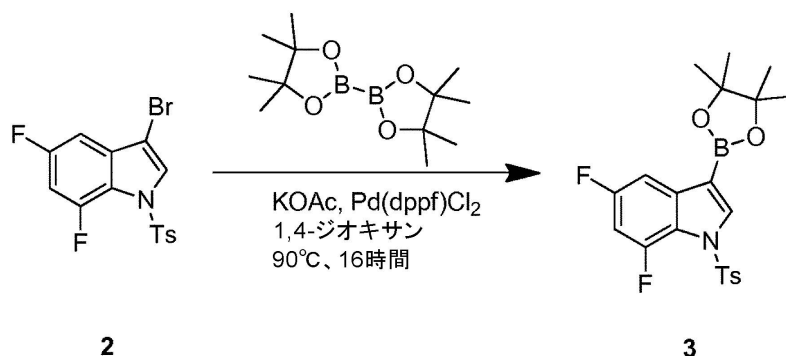
5,7-ジフルオロ-1-トシル-1H-インドール、1 (50.85 g、165.46 mmol) のDMF (330 mL) 溶液に、NBS (35.34 g、198.56 mmol) を少量ずつ (portion wise) 添加した。1時間にわたり50 で撹拌し続けた。この混合物を、NaOH (1N、200 mL) の氷水 (1 L) 撹拌溶液に滴下し、一晚撹拌した。沈殿物をろ過で回収し、真空中で乾燥させて3-プロモ-5,7-ジフルオロ-1-トシル-1H-インドール、2を得た。

30

## 【0037】

## 3の調製

## 【化8】



40

1,4-ジオキサン (1.5 L) 中の3-プロモ-5,7-ジフルオロ-1-トシル-1H-インドール、2 (60 g、155.35 mmol)、4,4,4',4',5,5

50

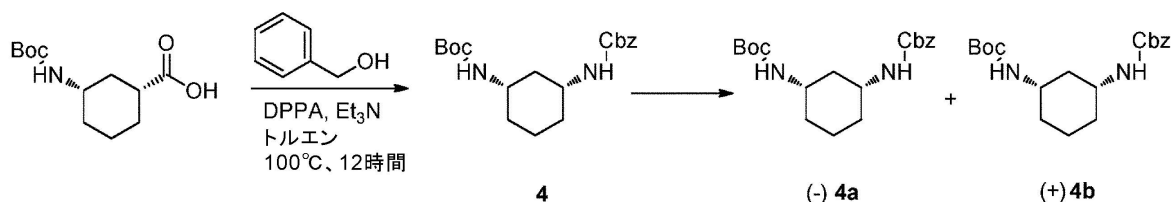
、5'、5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン(118.35g、466.06mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(22.74g、31.07mmol)およびKOAc(45.74g、466.06mmol)の混合物を、N<sub>2</sub>下一晩90℃に加熱した。ろ過および濃縮後、粗生成物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>からヘプタンへの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋な生成物を含む画分をプールし、溶媒を減圧下で除去して5,7-ジフルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-トシル-1H-インドール、3を得た。

【0038】

4の調製

10

【化9】



トリエチルアミン(35mL、251.6mmol)およびジフェニルホスホリルアジド(39mL、181mmol)を、cis-3-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸(39g、160.25mmol)のトルエン(600mL)攪拌溶液に添加し、結果として得られた混合物を3時間にわたりrtで攪拌した。ベンジルアルコール(33.167mL、320.51mmol)を添加し、この混合物を100℃に加熱した。12時間後、この反応混合物をrtまで冷却し、EtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、固体をろ過で除去し、ろ液を真空中で濃縮した。精製を順相キラル分離(固定相：Daicel Chiralpak AD 2kg、移動相：80%ヘプタン、20%エタノールから80%ヘプタン、20%エタノールへの勾配)で実施して、(+)-ベンジルt-ブチル((cis)-シクロヘキサン-1,3-ジイル)ジカルバメート、[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>+10.9(c0.52,DMF)4bおよび(-)-ベンジルt-ブチル((cis)-シクロヘキサン-1,3-ジイル)ジカルバメート、[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>-10.9(c0.47,DMF)4aを得た。

20

30

【0039】

5の調製

【化10】



40

磁気攪拌子を備えた500mK丸底フラスコに、4a(10g、28.7mmol)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)およびメタノール(100mL)を入れた。48時間にわたり室温で攪拌しつつ、イソプロパノール中の6M HClを緩やかに添加した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をジイソプロピルエーテル含有イソプロパノール中で攪拌した。白色沈殿物をろ過で単離し、真空中で乾燥させて(-)-5を得た。<sup>1</sup>H NMR(360MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.01-1.13(m, 1H) 1.16-1.36(m, 3H) 1.66-1.80(m, 2H) 1.86-1.99(m, 1H) 2.14

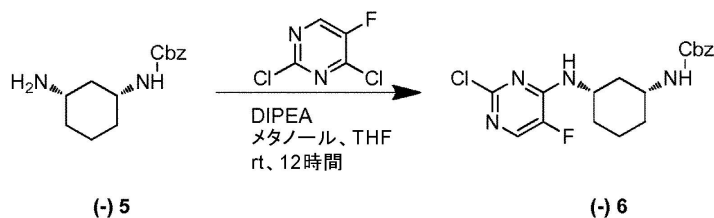
50

(m, 1H) 2.95 - 3.17 (m, 1H) 3.28 - 3.51 (m, 1H) 4.95 - 5.08 (m, 2H) 7.27 - 7.45 (m, 5H) 8.21 (s, 3H). LC-MS E S<sup>+</sup> m/z = 249.3; R t: 1.48分, 方法C.

【0040】

6の調製

【化11】



10

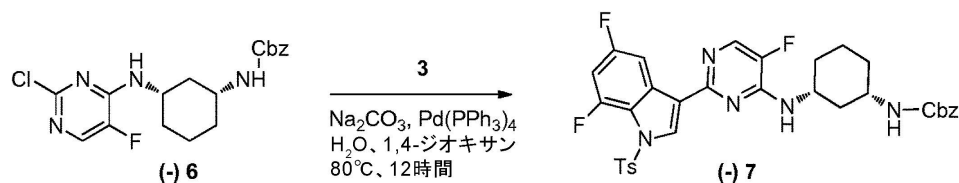
5 (40 g、140.46 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA、72.61 mL、421.37 mmol) の溶液を、CH<sub>3</sub>OH (100 mL) および THF (400 mL) 中にて室温で撹拌した。この反応混合物に、2,4 - ジクロロ - 5 - フルオロピリミジン (23.5 g、141 mmol) を少量ずつ添加した。この反応混合物を室温で18時間にわたり撹拌した。溶媒を蒸発させ、酢酸エチルに溶解させ、水およびブラインで洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、固体をろ過で除去し、ろ液の溶媒を減圧下で除去した。残渣を、約5%アセトニトリルを含むジイソプロピルエーテル中において週末にわたり撹拌しつつ結晶化させた。この結晶をろ過で回収し、真空中で乾燥させて6を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : 7.99 - 8.14 (m, 2H), 7.24 - 7.45 (m, 6H), 5.01 (s, 2H), 3.82 - 3.99 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.67 - 1.85 (m, 3H), 1.17 - 1.44 (m, 3H), 1.00 - 1.15 (m, 1H). LC - MS E S<sup>+</sup> m/z = 379.2; R t: 1.94分, 方法C.

20

【0041】

7の調製

【化12】



30

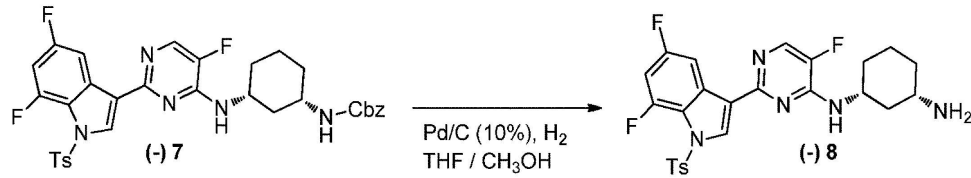
磁気撹拌子を備えた250 mL丸底フラスコに、H<sub>2</sub>O (10 mL) および1,4 - ジオキサン (80 mL) 中の3 (5 g、11.54 mmol)、6 (3.64 g、9.62 mmol) および Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.70 g、16.03 mmol) の混合物を入れ、10分にわたりN<sub>2</sub>の気流で脱気した。Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (463 mg、0.40 mmol) を添加し、この混合物を12時間にわたり80 で加熱した。この混合物を減圧下で濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解させた。沈殿物をろ過で除去し、ろ液を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> から CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH への勾配を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。最良画分の溶媒を減圧下で除去して7を得た。LC - MS E S<sup>+</sup> m/z = 650.2; R t: 2.55分, 方法C.

40

【0042】

8の調製

## 【化13】



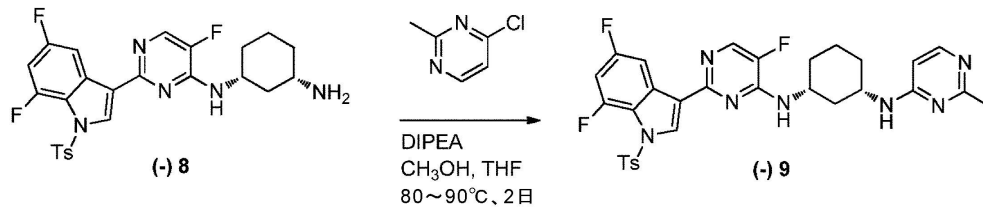
Pd/C (10%) (2.90 g、2.71 mmol) を、N<sub>2</sub> 下で CH<sub>3</sub>OH (240 mL) および THF (240 mL) の混合物に添加した。その後、(-)-7 (11.75 g、18.09 mmol) を添加し、この反応混合物を、1 当量の水素が消費されるまで H<sub>2</sub> 下で rt にて撹拌した。触媒を、ダイカライト (Dicalite) によるろ過によって除去した。ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解させ、イソプロパノール中の 6N HCl で処理した。沈殿物を真空中で乾燥させて 8 を得た。LC-MS ES<sup>+</sup> m/z = 516.1; Rt: 2.10 分、方法 C。

10

## 【0043】

9 の調製

## 【化14】



20

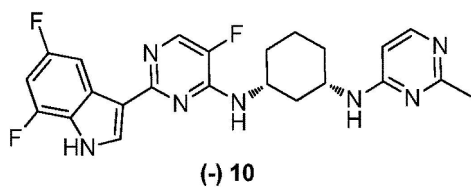
8 (250 mg、0.49 mmol) および DIPEA (0.25 mL、1.46 mmol) の CH<sub>3</sub>OH (1 mL) 溶液を室温で撹拌した。この反応混合物に 4-クロロ-2-メチルピリミジン (62 mg、0.49 mmol) を少量ずつ添加し、80 で 18 時間にわたり撹拌した。4-クロロ-2-メチルピリミジン (62 mg、0.49 mmol) の過剰当量を添加し、混合物全体を 24 時間にわたり 90 で加熱した。この混合物を蒸発させ、粗生成物 9 を、さらに精製することなく次の工程で使用した。LC-MS ES<sup>+</sup> m/z = 607.7; Rt: 2.38 分、方法 D。

30

## 【0044】

10 の調製

## 【化15】



40

100 mL フラスコ中で、LiOH (62 mg、2.61 mmol) の水 (1 mL) 溶液を添加しつつ、9 (300 mg、0.26 mmol) を 60 にて 1, 4-ジオキサン (9 mL) 中で撹拌した。この混合物を 1 時間にわたり還流させ、周囲温度で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を CH<sub>3</sub>OH (30 mL) に取り、撹拌し、そして濃 HCl で中和した。この溶液を分取 (preparatory) HPLC (固定相: RP X Bridge Prep C18 ODB-5 μm、30 × 250 mm、移動相: 0.25% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 水溶液、CH<sub>3</sub>OH) で精製した。所望の画分を回収し、蒸発乾固させた

50

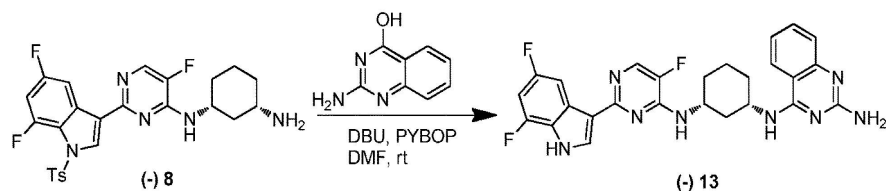
。CH<sub>3</sub>OHの添加後、この溶液を再度濃縮して10を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.14 - 1.42 (m, 3H) 1.48 - 1.59 (m, 1H) 1.80 - 1.92 (m, 1H) 1.94 - 2.09 (m, 2H) 2.24 (s, 3H) 2.26 - 2.31 (m, 1H) 4.05 - 4.30 (m, 2H) 6.22 - 6.30 (m, 1H) 7.02 - 7.08 (m, 1H) 7.20 (m, 1H) 7.50 (m, 1H) 7.88 (m, 1H) 8.04 (m, 1H) 8.12 - 8.17 (m, 2H) 12.17 (s, 1H)。LC-MS ESI<sup>+</sup> m/z = 453.8; Rt: 1.86分, 方法D

【0045】

13の調製

【化16】

10



8 (65 mg, 0.40 mmol) を DMF 10 mL に分注し、DBU (0.12 mL, 0.81 mmol) および PYBOP (252 mg, 0.49 mmol) を添加した。この混合物を、均一溶液が得られるまで rt で攪拌した。2-アミノキノゾリン-4-オール (250 mg, 0.49 mmol) を添加し、この反応混合物を rt で16時間にわたり攪拌した。DBU、PYBOP および 2-アミノキノゾリン-4-オールの過剰当量を添加し、混合物全体を周囲温度で週末にわたり攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を分取 HPLC (固定相: RP X Bridge Prep C18 ODB-5 μm, 30 × 250 mm, 移動相: 0.25% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 水溶液、CH<sub>3</sub>OH) で精製した。所望の画分を回収し、蒸発乾固させた。CH<sub>3</sub>OH の添加後、この溶液を再度濃縮して13を得た。LC-MS ESI<sup>+</sup> m/z = 505.5; Rt: 1.80分, 方法D

20

【0046】

17の調製

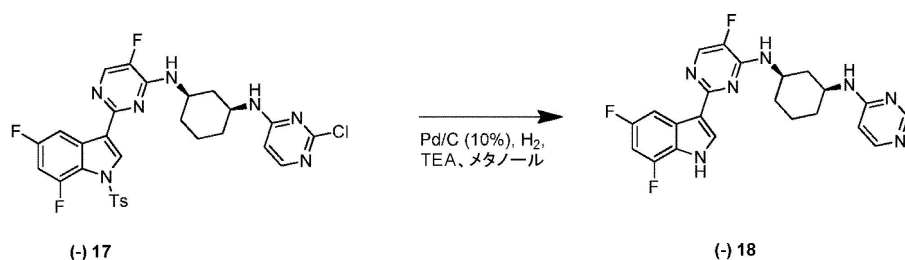
9を調製する方法に従って17を調製した。LC-MS ESI<sup>+</sup> m/z = 627.9; Rt: 1.82分, 方法C。

【0047】

18の調製

【化17】

30



40

Pd/C (10%) (0.02 g, 0.18 mmol) を N<sub>2</sub> 下で CH<sub>3</sub>OH (5 mL) の混合物に添加した。その後、17 (183 mg, 0.29 mmol) を添加し、この反応混合物を、1当量の H<sub>2</sub> が消費されるまで H<sub>2</sub> 下で rt にて攪拌した。触媒を、Dicallite によるろ過によって除去した。ろ液を減圧下で濃縮した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を、50% [25 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>] - 50% [MeCN: CH<sub>3</sub>OH 1

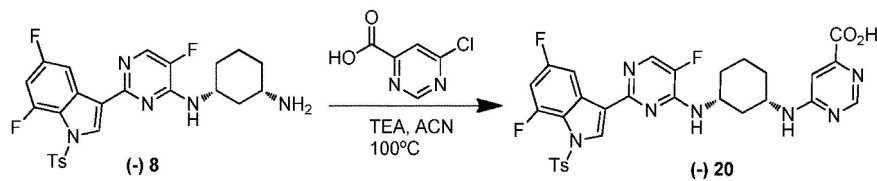
50

: 1 ] から 25% [ 25 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  ] - 75% [  $\text{MeCN} : \text{CH}_3\text{OH}$  1 : 1 ] への分取 HPLC で精製した。所望の画分を回収し、蒸発乾固させた。 $\text{CH}_3\text{OH}$  の添加後、この溶液を再度濃縮して 18 を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz , メタノール -  $d_4$  ) ppm 1.23 - 1.55 ( m , 3 H ) 1.59 - 1.82 ( m , 1 H ) 1.89 - 2.64 ( m , 4 H ) 3.96 - 4.19 ( m , 1 H ) 4.26 - 4.39 ( m , 1 H ) 6.47 ( b r d ,  $J = 6.0$  Hz , 1 H ) 6.76 - 6.86 ( m , 1 H ) 7.89 - 8.00 ( m , 2 H ) 8.04 - 8.11 ( m , 2 H ) 8.31 ( s , 1 H ) . LC - MS E S  $^+ m/z = 440.1$  ; R t : 1.98 分 , 方法 C

【 0048 】

20 の調製

【 化 18 】



ACN ( 2 mL ) 中の 8 ( 76 mg , 0.21 mmol ) 、 6 - クロロピリミジン - 4 - カルボン酸 ( 0.05 g , 0.31 mmol ) および TEA ( 0.06 mL , 0.42 20  
1 mmol ) の混合物を、12 時間にわたり 100 で攪拌した。6 - クロロピリミジン - 4 - カルボン酸 ( 0.05 g , 0.315 mmol ) の添加を、3 日の期間にわたり 3 回繰り返し、100 で加熱した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を逆相分取 HPLC で精製した。所望の画分を回収し、蒸発乾固させて 20 を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz , メタノール -  $d_4$  ) ppm 1.24 - 1.73 ( m , 4 H ) 1.90 - 2.52 ( m , 4 H ) 3.97 - 4.21 ( m , 1 H ) 4.23 - 4.45 ( m , 1 H ) 6.66 - 6.93 ( m , 1 H ) 7.04 ( s , 1 H ) 7.99 ( d ,  $J = 4.1$  Hz , 1 H ) 8.04 ( b r d ,  $J = 12.1$  Hz , 1 H ) 8.08 ( s , 1 H ) 8.21 ( s , 1 H ) . LC - MS E S  $^+ m/z = 483.9$  ; R t : 2.10 分 , 方法 C

【 0049 】

21 の調製

【 化 19 】



5 - ブロモ - 7 - フルオロ - 1 H - インドール ( 4 g , 18.68 mmol ) 、シアン 40  
化亜鉛 ( 1.31 g , 11.21 mmol ) 、  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  ( 0.86 g , 0.93 mmol ) 、  $\text{Zn}$  ( 0.31 g , 4.67 mmol ) および  $\text{dppf}$  ( 1.04 g , 1.87 mmol ) の混合物を DMA ( 60 mL ) に溶解させ、 $\text{N}_2$  下で 12 時間にわたり還流させた。この混合物を室温まで冷却し、ろ過し、ろ液を真空中で濃縮した。粗生成物を EtOAc で抽出し、まとめた有機層をブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、固体をろ過で除去し、ろ液の溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、 $n$  - ヘプタンから酢酸エチルへの勾配を使用するシリカカラムクロマトグラフィーで精製した。所望の画分を回収し、減圧下で濃縮して 21 を得た。LC - MS E S  $^+ m/z = 161.0$  ; R t : 0.579 分、方法 C。

【 0050 】

10

20

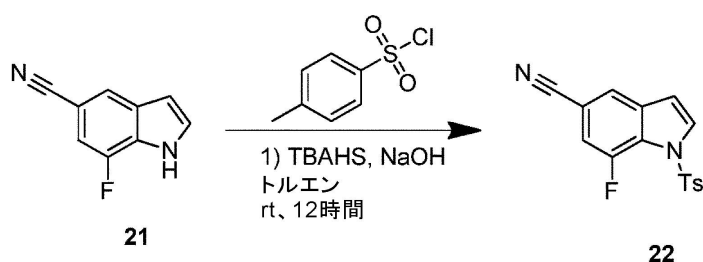
30

40

50

## 2 2 の調製

## 【化 2 0】



10

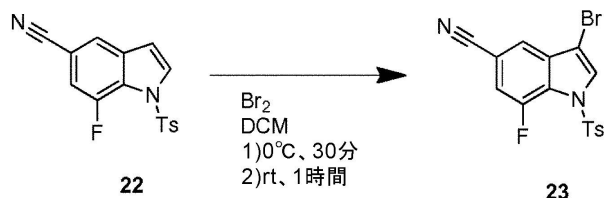
窒素流下で撹拌しつつ、21 (1.9 g、11.86 mmol) をトルエン (30 mL) に添加した。次いで、TBAHS (402 mg、1.19 mmol) を添加し、続いて NaOH (H<sub>2</sub>O 中に 10%) (10 mL) を添加し、この混合物を激しく撹拌した。p-トルエンスルホニルクロリド (3.39 g、17.80 mmol) のトルエン (30 mL) 溶液を添加し、この混合物全体を 12 時間にわたり室温で撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルを添加した。有機層を水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、固体をろ過で除去し、ろ液の溶媒を減圧下で除去した。結果として得られた粗生成物を、n-ヘキサンから EtOAc への勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。純粋な生成物を含む画分をプールし、溶媒を減圧下で除去して 22 を得た。LC-MS ES<sup>+</sup> m/z = 315.0; Rt: 1.01 分、方法 C。

20

## 【0051】

## 2 3 の調製

## 【化 2 1】



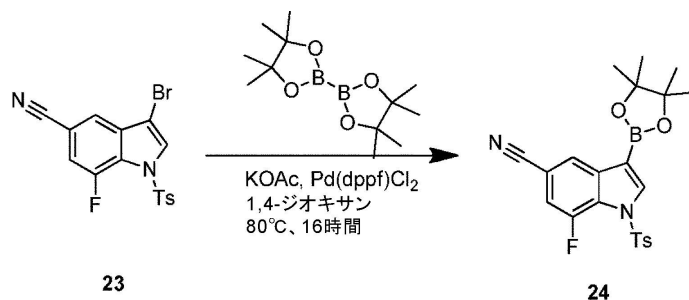
30

22 (1.7 mg、5.41 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) 溶液に、0 で臭素 (0.33 mL、6.49 mmol) を滴下した。この混合物を 30 分にわたり 0 で撹拌し、次いでさらに 1 時間にわたり室温で撹拌した。この反応混合物を NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液で処理した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液、水およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、固体をろ過で除去し、ろ液の溶媒を減圧下で除去して 23 を得、さらに精製することなく次の工程で使用した。LC-MS ES<sup>+</sup> m/z = 394.0; Rt: 1.15 分、方法 C。

## 【0052】

## 2 4 の調製

## 【化 2 2】



40

50

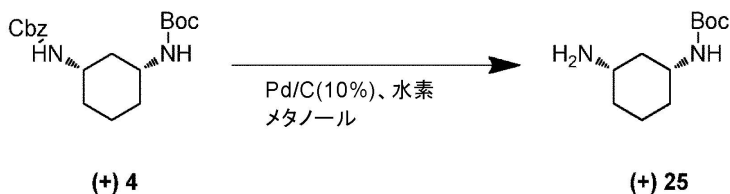


溶媒 1, 4 - ジオキサン ( 10 mL ) を 10 分にわたり脱気した。23 ( 1.10 g、2.80 mmol )、ピス ( ピナコラート ) ジボロン ( 2.13 g、8.39 mmol )、Pd ( dppf ) Cl<sub>2</sub> ( 204 mg、0.28 mmol ) および KOAc ( 1.24 g、12.59 mmol ) を、不活性雰囲気下で rt にて添加した。この混合物を 80 で加熱して 16 時間にわたり撹拌した。結果として得られた混合物を室温まで冷却し、セライトのパッドに通してろ過し、EtOAc で洗浄した。ろ過および濃縮の後、粗生成物を、n - ヘプタンから EtOAc への勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。純粋な生成物を含む画分をプールし、溶媒を減圧下で除去して 24 を得た。

【 0053 】

25 の調製

【 化 23 】

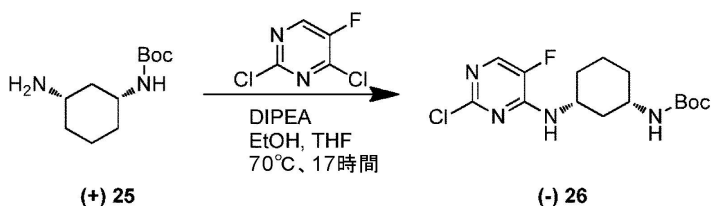


Pd / C ( 10 % ) ( 3.05 g、2.87 mmol ) を、窒素ガス下で CH<sub>3</sub>OH ( 350 mL ) に添加した。4 ( 10 g、28.70 mmol ) を添加した。この反応混合物を、1 当量の H<sub>2</sub> が吸収されるまで H<sub>2</sub> 下で rt にて撹拌した。触媒を、N<sub>2</sub> 流下にてダイカライトによるろ過によって除去した。ろ液を減圧下で濃縮して 25 を得、この 25 を精製することなくさらに使用した。

【 0054 】

26 の調製

【 化 24 】



EtOH ( 130 mL ) および THF ( 130 mL ) 中の 25 ( 6.15 g、28.70 mmol )、2, 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - ピリミジン ( 4.79 g、28.70 mmol )、DIPEA ( 29.7 mL、172.2 mmol ) の混合物を撹拌し、17 時間にわたり 70 で加熱した。この反応混合物の溶媒を減圧下で蒸発させた。結果として得られた残渣を水に取り、EtOAc で 2 回抽出した。まとめた有機層を水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、固体をろ過で除去し、ろ液の溶媒を減圧下で除去した。結果として得られた粗生成物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> から CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH への勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。純粋な生成物を含む画分をプールし、溶媒を減圧下で除去して 26 を得た。LC - MS ES<sup>+</sup> m / z = 345.0 ; Rt : 1.97 分、方法 C。

【 0055 】

27 の調製

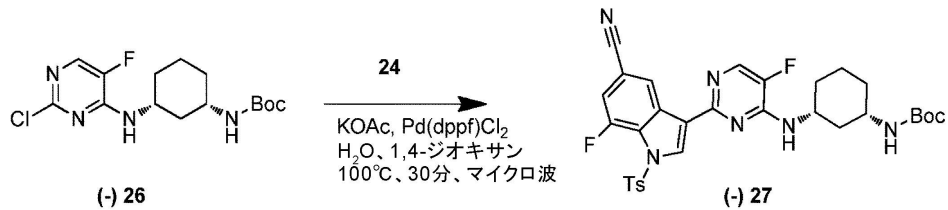
10

20

30

40

## 【化25】



1,4-ジオキサン(3 mL)およびH<sub>2</sub>O(0.3 mL)中の24(1.10 g、2.50 mmol)、26(0.86 g、2.50 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(1.62 mg、0.25 mmol)およびKOAc(1.59 g、7.50 mmol)の混合物をN<sub>2</sub>で脱気し、マイクロ波照射下で30分にわたり100 に加熱した。この反応混合物をセライトでろ過し、濃縮した。次いで、この混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解させ、水で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、固体をろ過で除去し、ろ液の溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、n-ヘプタンからEtOAcへの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。純粋な生成物を含む画分をプールし、溶媒を減圧下で除去して27を得た。LC-MS ES<sup>+</sup> m/z = 623; Rt: 1.34分、方法C。

10

## 【0056】

## 28の調製

## 【化26】



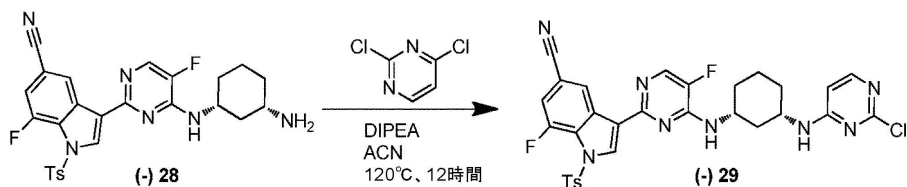
27(400 mg、0.64 mmol)を1,4-ジオキサン(2.5 mL)に溶解させ、次いで1,4-ジオキサン(2.41 mL、9.64 mmol)中の4 M HClを緩やかに添加した。結果として得られた混合物を一晚60 で攪拌した。次いで、この反応混合物を蒸発乾固させ、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液の添加によりクエンチし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、固体をろ過で除去し、ろ液の溶媒を減圧下で除去して28を得、この28を精製することなく次の工程で使用した。LC-MS ES<sup>+</sup> m/z = 523; Rt: 0.89分、方法C。

30

## 【0057】

## 29の調製

## 【化27】



40

ACN(5 mL)中の28(0.2 g、0.38 mmol)、2,4-ジクロロピリミジン(0.10 g、0.70 mmol)およびDIPEA(0.2 mL、1.15 mmol)の混合物を、12時間にわたり120 で攪拌した。この反応混合物の溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、H<sub>2</sub>Oで洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、固体をろ過で除去し、ろ液の溶媒を減圧下で除去して29を得、この29をさらに精製することなく次の工程で使用した。LC-MS ES<sup>+</sup> m/z = 634.9;

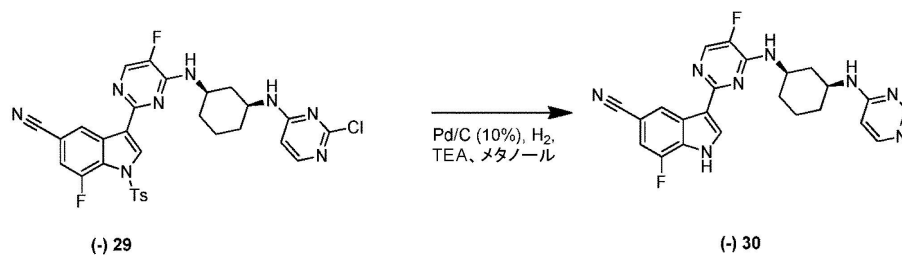
50

Rt : 1.78分、方法C。

【0058】

30の調製

【化28】



10

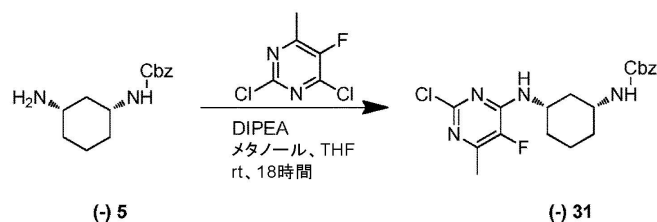
19を調製する方法に従って30を調製した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 1.29 - 1.49 (m, 3H) 1.66 - 1.84 (m, 1H) 1.93 - 2.16 (m, 2H) 2.19 - 2.30 (m, 1H) 2.49 - 2.61 (m, 1H) 3.96 - 4.18 (m, 1H) 4.19 - 4.37 (m, 1H) 6.42 - 6.53 (m, 1H) 7.24 - 7.32 (m, 1H) 7.87 - 7.95 (m, 1H) 7.97 - 8.03 (m, 1H) 8.15 - 8.24 (m, 2H) 8.82 (s, 1H). LC-MS E S<sup>+</sup> m/z = 446.7; Rt : 2.05分, 方法C。

【0059】

20

31の調製

【化29】



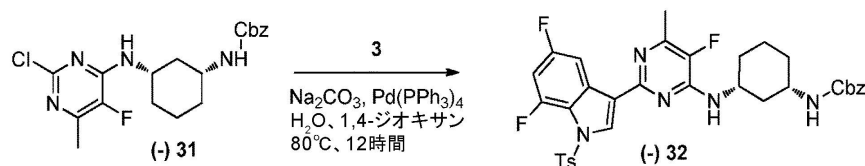
30

6を調製する方法に従って31を調製した。LC-MS E S<sup>+</sup> m/z = 393.2; Rt : 2.02分、方法C。

【0060】

32の調製

【化30】



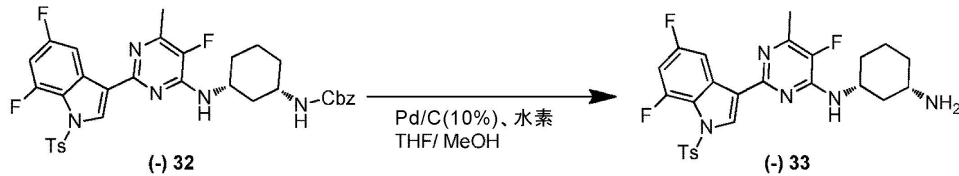
40

7を調製する方法に従って32を調製した。LC-MS E S<sup>+</sup> m/z = 664.3; Rt : 1.05分、方法A。

【0061】

33の調製

## 【化31】



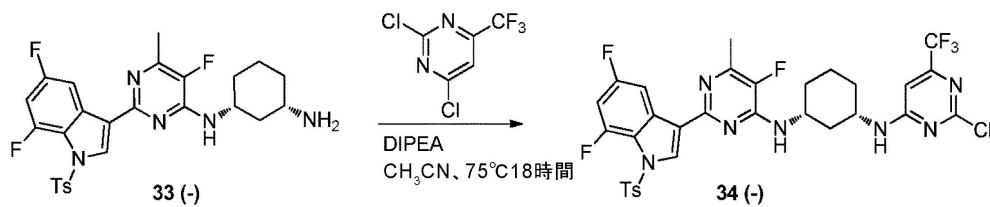
8を調製する方法に従って33を調製した。LC-MS ES<sup>+</sup> m/z = 496.2 ; R<sub>t</sub> : 0.89分、方法A。

10

## 【0062】

34の調製

## 【化32】



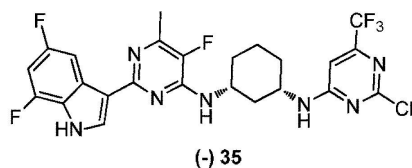
20

磁気攪拌子を備え且つ窒素で曝気した20 mL試験管に、33 (350 mg、0.66 mmol)、ACN (7 mL)、DIPEA (0.29 mL、1.65 mmol) および 2,4-ジクロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン (150.6 mg、0.70 mmol) を入れた。このフラスコを密閉し、この混合物を18時間にわたり75 で攪拌した。34を含む粗溶液を、さらに精製することなく次の工程で使用した。LC-MS ES<sup>+</sup> m/z = 710.3 ; R<sub>t</sub> : 2.65分、方法C。

## 【0063】

35の調製

## 【化33】



30

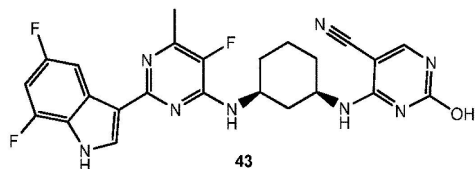
34を含む粗反応混合物に、1,4-ジオキサン (8 mL)、水 (1 mL) および LiOH (10 当量) を添加した。この混合物を60 まで加熱し、2日にわたり攪拌した。この溶液を濃HClで中和した後、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を分取HPLC (固定相: RP X Bridge Prep C18 ODB 5 μm、30 × 250 mm、移動相: 0.25% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 水溶液、CH<sub>3</sub>OH) で精製した。所望の画分を回収し、蒸発乾固させた。CH<sub>3</sub>OHの添加後、この溶液を再度濃縮して35を得た。LC-MS ES<sup>+</sup> m/z = 556.2 ; R<sub>t</sub> : 2.31分、方法C。

40

## 【0064】

43の調製

## 【化34】



磁気攪拌子を備え且つ窒素で曝気した20 mL試験管に、(-)33(0.3 g、0.465 mmol)、ACN(5 mL)、DIPEA(0.24 mL、1.39 mmol)および2,4-ジクロロ-5-シアノピリミジン(162 mg、0.93 mmol)を入れた。このフラスコを密閉し、この混合物を18時間にわたり70 で攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(移動相勾配 ヘプタン/AcOEt 75/25から50/50へ)で精製して、240 mgの白色固体2-クロロ-4-((cis)-3-(2-(5,7-ジフルオロ-1-トシル-1H-インドール-3-イル)-5-フルオロ-6-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。この白色固体に、水(0.54 mL)、LiOH(0.72 g、3.0 mmol)およびTHF(1.6 mL)を添加した。この混合物を72時間にわたり60 で攪拌した。酢酸エチルを添加し、この混合物をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、固体をろ過で除去し、ろ液の溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(移動相勾配 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 98/2から94/6へ)で精製した。純粋な画分をブールし、溶媒を減圧下で除去した。結果として得られた白色固体をエーテル中で粉碎し、次いでろ過で単離して白色固体43を得た。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -219.2(c0.25, DMF)。

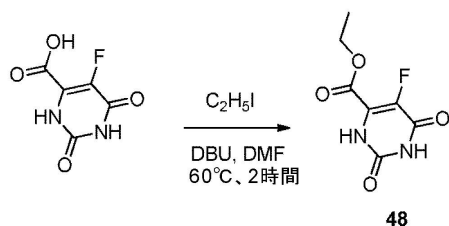
10

20

## 【0065】

48の調製

## 【化35】



30

DBU(2.58 mL、17.2 mmol)を、5-フルオロウラチン酸(3 g、17.2 mmol)のDMF(10 mL)溶液に添加した。30分にわたる攪拌後、この溶液にヨードエタン(2.69 mg、17.2 mmol)を添加し、この混合物を2時間にわたり60 に加熱した。この混合物に水(100 mL)を添加し、結果として得られた沈殿物をろ過で回収し、水で洗浄し、乾燥させて48(エチル5-フルオロウラチン酸)を得た。LC-MS ES<sup>-</sup> m/z = 200.9; Rt: 0.91分、方法D。

40

## 【0066】

49の調製

## 【化36】

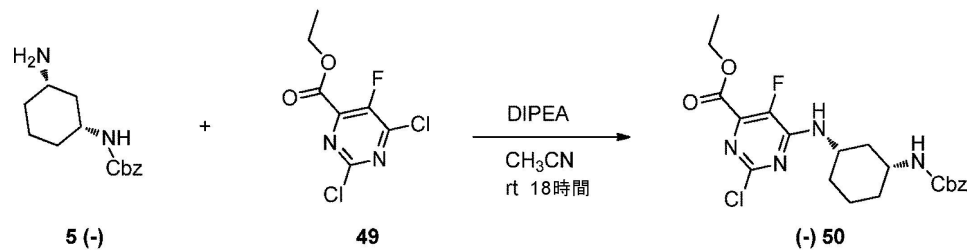


エチル5-フルオロオロテート48(2.13g、10.54mmol)を、90℃でN,N-ジエチルアニリン(1.09mL、7.16mmol)およびPOCl<sub>3</sub>(2.64mL、28.45mmol)の混合物に添加し、この混合物を4時間にわたり還流させた。この溶液を氷水に注ぎ、次いで、pH8まで重炭酸ナトリウムを添加した。この反応混合物を酢酸エチルで抽出し、5%重硫酸カリウム水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物を、n-ヘプタンからn-ヘプタン/EtOAc 8/2への勾配を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。所望の画分をプールし、蒸発乾固させて49(エチル2,6-ジクロロ-5-フルオロピリミジン-4-カルボキシレート)を得た。

## 【0067】

50の調製

## 【化37】

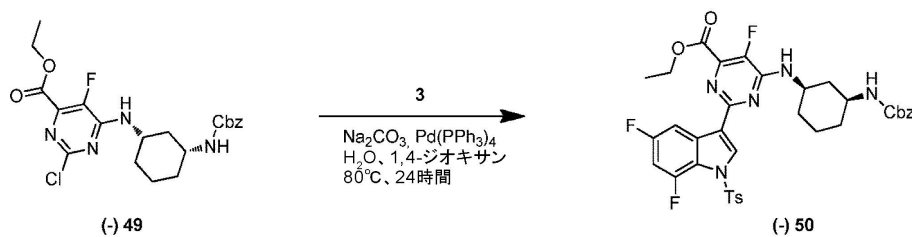


34を調製する方法に従って50を調製した。LC-MS ESI<sup>+</sup> m/z = 451.2; Rt: 1.09分、方法A

## 【0068】

51の調製

## 【化38】



32を調製する方法に従って51を調製した。LC-MS ESI<sup>+</sup> m/z = 722.4; Rt: 2.56分、方法B

## 【0069】

52の調製

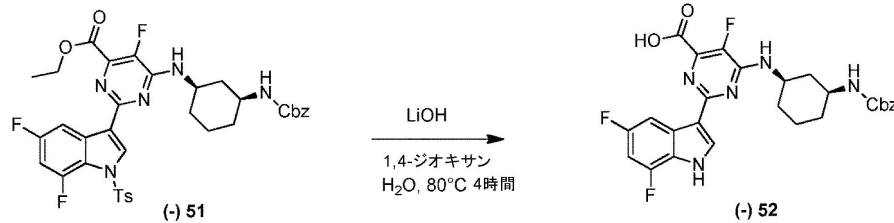
10

20

30

40

## 【化39】

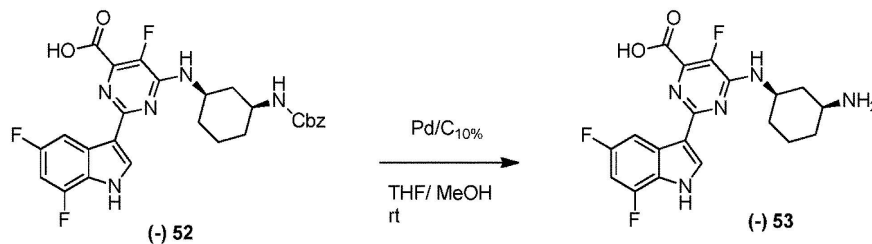


250 mL フラスコ中で、LiOH (374 mg、15.63 mmol) の水 (5 mL) 溶液を添加しつつ、51 (1 g、1.56 mmol) を rt にて 1,4-ジオキサン (45 mL) 中で撹拌した。この混合物を、約 4 時間にわたり 80 ~ 90 °C で加熱した。この反応混合物を HCl 37% で中和し、溶媒を減圧下で除去した。水層を EtOAc で抽出し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、固体をろ過で除去し、ろ液の溶媒を減圧下で除去して 52 を得た。LC-MS ES<sup>+</sup> m/z = 540.2; Rt: 0.83 分、方法 A

## 【0070】

## 53 の調製

## 【化40】

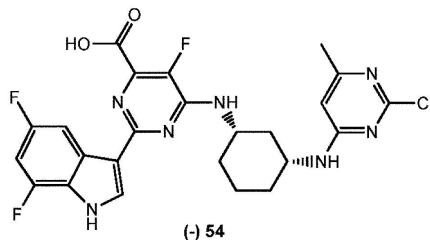


Pd/C (10%) (172 mg、0.16 mmol) を、N<sub>2</sub> 下で CH<sub>3</sub>OH (15 mL) および THF (15 mL) の混合物に添加した。その後、52 (580 mg、1.08 mmol) を添加し、この反応混合物を、1 当量の H<sub>2</sub> が消費されるまで H<sub>2</sub> 雰囲気下で室温にて撹拌した。触媒を、ダイカライトによるろ過によって除去した。ろ液を減圧下で濃縮して 53 を得た。LC-MS ES<sup>+</sup> m/z = 406.3; Rt: 1.03 分、方法 B。

## 【0071】

## 54 の調製

## 【化41】



34 を調製する方法に従って 54 を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.07 - 1.63 (m, 4H) 1.93 (m, 3H) 2.14 (s, 3H) 2.17 - 2.26 (m, 1H) 3.86 - 4.04 (m, 1H) 4.12 - 4.30 (m, 1H) 6.22 (brs, 1H) 6.96 - 7.14 (m, 1H) 7.54 - 7.69 (m, 1H) 7.75 (brs, 1H) 8.06 (brd, J = 11.9 Hz, 1H) 8.18 (s, 1H) 12.18 (brs, 1H) LC-MS ES<sup>+</sup> m/z = 532.1; Rt: 1.41 分、方法 B。

10

20

30

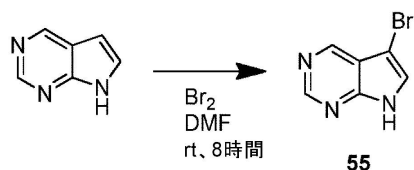
40

50

## 【0072】

55の調製

## 【化42】

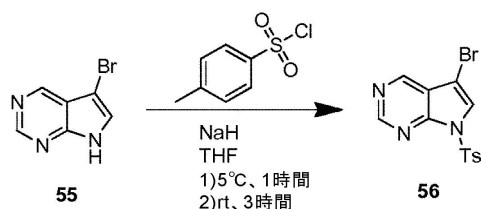


7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(11.5g、73.92mmol)のDMF(350mL)攪拌溶液に、0で臭素(11.8g、73.84mmol)のDMF(50mL)溶液を添加した。冷却浴を取り除き、この反応物を8時間にわたり20で攪拌し、次いでこの反応混合物を氷水に注ぎ、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ で塩基性化した。この混合物を酢酸エチルで抽出した。まとめた有機層を10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、固体をろ過で除去し、ろ液を減圧下で濃縮して55(5-ブromo-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン)を黄色固体として得、この55をさらに精製することなく次の工程で使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 7.84(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.92(s, 1H), 12.57(br, 1H).

## 【0073】

56の調製

## 【化43】



5-ブromo-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(12.8g、55.11mmol)のTHF攪拌溶液に、窒素下で0にて $\text{NaH}$ (4.48g、112.01mmol)を少量ずつ添加した。この混合物を1時間にわたり5で攪拌し、次いでp-トルエンスルホニルクロリド(11.6g、60.85mmol)を少量ずつ添加した。この反応混合物を20まで温め、3時間にわたり攪拌した。この反応混合物を、攪拌しつつ氷および1Mの $\text{HCl}$ 水溶液の混合物に注いだ。この混合物を酢酸エチルで抽出した。まとめた有機層をブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、固体をろ過で除去し、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を酢酸エチルからの結晶化により精製し、56(5-ブromo-7-トシル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 2.36(s, 3H), 7.47(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 8.06(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 8.31(s, 1H), 9.03(s, 1H), 9.06(s, 1H). LC-MS  $\text{ES}^+ m/z = 351.8$ ; Rt: 2.02分, 方法D.

## 【0074】

57の調製

10

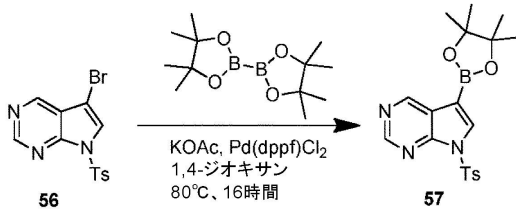
20

30

40



## 【化44】

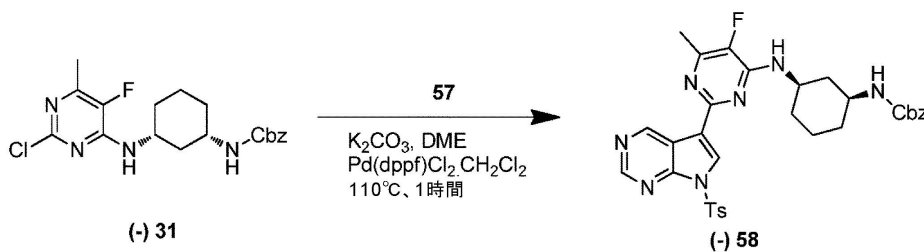


1,4-ジオキサン(170 mL、窒素で脱気済)中の5-ブromo-7-トシル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(10 g、28.39 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(14.42 g、56.79 mmol)、酢酸カリウム(8.36 g、85.18 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(1 g、1.37 mmol)の混合物を、還流冷却器を備えた500 mL丸底フラスコ中において窒素下で16時間にわたり80℃にて加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、パックしたセライトに通してろ過し、固体を酢酸エチルで濯いだ。ろ液を減圧下で濃縮し、粗生成物を、n-ヘプタンから酢酸エチルへの勾配を使用するシリカカラムクロマトグラフィーで精製した。所望の画分を回収し、減圧下で濃縮して57(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-7-トシル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.33(s, 12H) 2.37(s, 3H) 7.47(d, J = 8.36 Hz, 2H) 8.11(d, J = 8.58 Hz, 2H) 8.14(s, 1H) 9.00(s, 1H) 9.10(s, 1H)。LC-MS ES<sup>+</sup> m/z = 318.1; Rt: 0.74分, 方法A。

## 【0075】

58の調製

## 【化45】

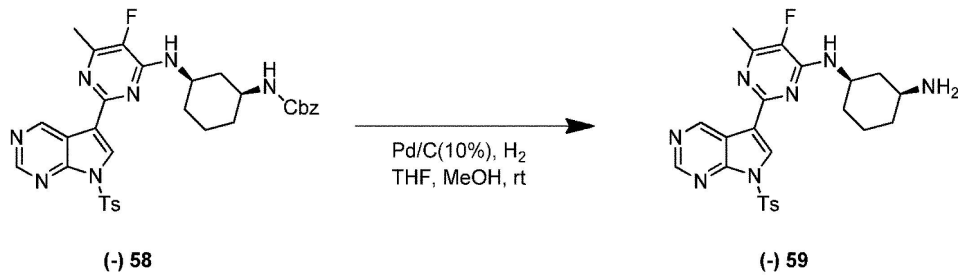


密閉管中で、57(1.525 g、3.82 mmol)、31(1.6 g、4.07 mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.73 mL、2 M、11.46 mmol)のDME(24 mL)溶液を5分にわたりN<sub>2</sub>でパージし、次いでPd(dppf)Cl<sub>2</sub>・CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(313 mg、0.38 mmol)を添加した。この混合物を攪拌し、60分にわたり110℃にてオートクレーブ中で加熱し、次いでダイカライトでろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、n-ヘプタンからn-ヘプタン中の25% EtOAcへの勾配を使用するシリカカラムクロマトグラフィーで精製した。最良画分の溶媒を減圧下で除去して58を得た。LC-MS ES<sup>+</sup> m/z = 630.2; Rt: 1.28分, 方法A

## 【0076】

59の調製

## 【化46】



10

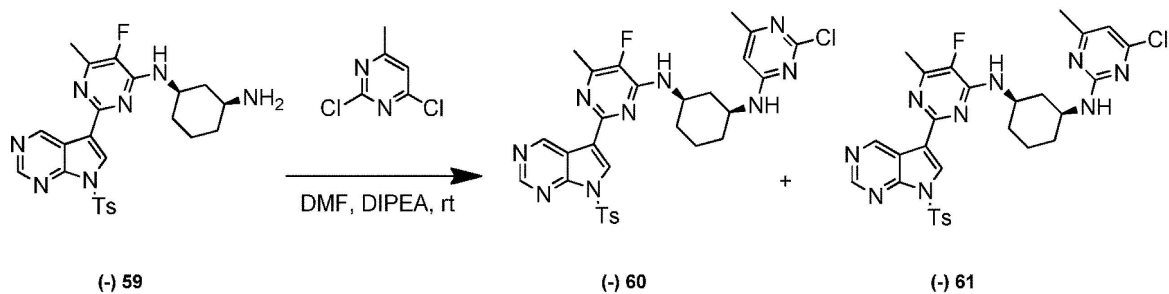
Pd/C(10%) (173 mg、0.16 mmol) を、N<sub>2</sub> 下でCH<sub>3</sub>OH (15 mL) およびTHF (15 mL) の混合物に添加した。その後、58 (410 mg、0.65 mmol) を添加し、この反応混合物を、1当量のH<sub>2</sub>が消費されるまでH<sub>2</sub>雰囲気下でrtにて撹拌した。触媒をダイカライトによるろ過によって除去した。ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解させ、IPA中の6N HClの混合物で処理した。形成された沈殿物をろ過で単離し、次いで真空中で乾燥させて59を得た。LC-MS ESI<sup>+</sup> m/z = 496.2; Rt: 0.89分、方法A。

## 【0077】

60および61の調製

20

## 【化47】



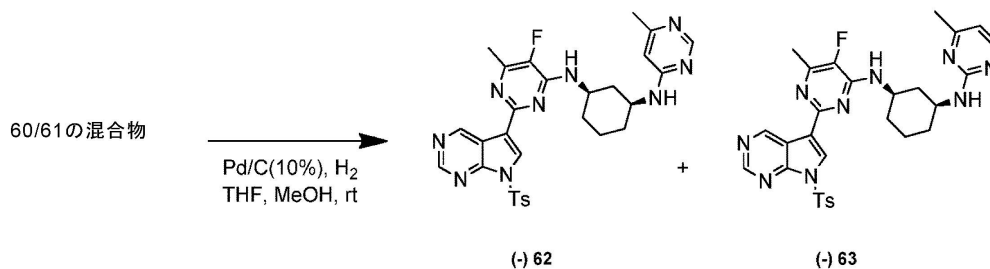
30

2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジン (303 mg、1.86 mmol) およびDIPEA (0.53 mL、3.10 mmol) のDMF (15 mL) 溶液を、窒素下で室温にて撹拌した。次いで59 (330 mg、0.62 mmol) を添加し、約60°Cで4時間にわたり撹拌し続けた。この混合物を氷水に注ぎ、一晩撹拌した。沈殿物をろ過で回収し、真空中で乾燥させて60および61の混合物を得た。

## 【0078】

62および63の調製

## 【化48】



40

Pd/C(10%) (102 mg、0.10 mmol) を、N<sub>2</sub> 雰囲気下でCH<sub>3</sub>OH (30 mL) およびTHF (15 mL) の混合物に添加した。その後、60および61の

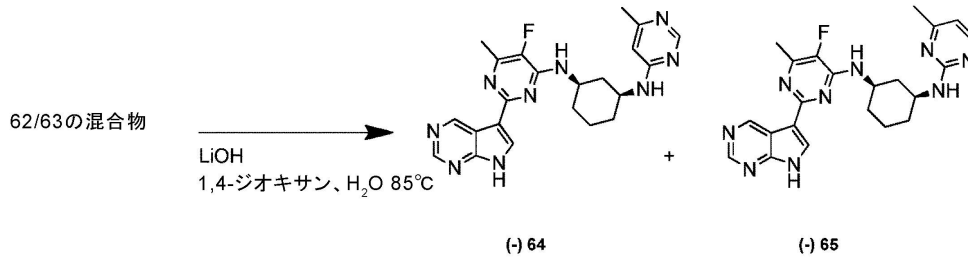
50

混合物 (240 mg, 0.39 mmol) を添加し、この反応混合物を、1当量の水素が消費されるまで  $H_2$  雰囲気下で *rt* にて攪拌した。触媒を、ダイカライトによるろ過によって除去した。ろ液を減圧下で濃縮して62および63の混合物を得た。

【0079】

64および65の調製

【化49】



10

100 mL フラスコ中で、LiOH (90 mg, 3.74 mmol) の水 (2 mL) 溶液を添加しつつ、62および63の混合物 (110 mg, 0.19 mmol) を85で1,4-ジオキサン (18 mL) 中にて攪拌した。この混合物を1時間にわたり還流させ、周囲温度で一晩攪拌した。1,4-ジオキサンを蒸発させ、粗生成物を酢酸エチル (20 mL) で再構成し、攪拌し、そして濃HClで中和した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、分取HPLC (固定相: RP X Bridge Prep C18 ODB 5  $\mu\text{m}$ , 30  $\times$  250 mm、移動相: 0.25%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  水溶液、 $\text{CH}_3\text{CN}$ ) で精製した。所望の画分を回収し、蒸発乾固させて64を得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 1.10 - 1.45 (m, 3H) 1.50 - 1.59 (m, 1H) 1.81 - 1.92 (m, 1H) 1.93 - 2.07 (m, 2H) 2.16 (s, 3H) 2.29 - 2.37 (m, 1H) 2.33 (d,  $J = 3.2\text{ Hz}$ , 3H) 3.84 - 4.03 (m, 1H) 4.07 - 4.31 (m, 1H) 6.33 (s, 1H) 7.00 (brd,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 1H) 7.12 - 7.33 (m, 1H) 8.09 (s, 1H) 8.29 (s, 1H) 8.78 (s, 1H) 9.66 (s, 1H) 12.19 (brs, 1H). LC-MS/ES $^+$   $m/z = 434.3$ ; *Rt*: 0.72分, 方法A. および65  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 1.15 - 1.43 (m, 3H) 1.43 - 1.57 (m, 1H) 1.81 - 1.88 (m, 1H) 1.90 - 2.01 (m, 2H) 2.17 (s, 3H) 2.27 (m, 1H) 2.33 (d,  $J = 2.9\text{ Hz}$ , 3H) 3.84 - 4.00 (m, 1H) 4.08 - 4.22 (m, 1H) 6.39 (d,  $J = 5.0\text{ Hz}$ , 1H) 7.00 (brd,  $J = 7.7\text{ Hz}$ , 1H) 7.36 (m, 1H) 8.08 (d,  $J = 5.0\text{ Hz}$ , 1H) 8.14 (s, 1H) 8.80 (s, 1H) 9.66 (s, 1H). LC-MS/ES $^+$   $m/z = 434.3$ ; *Rt*: 1.64分, 方法B.

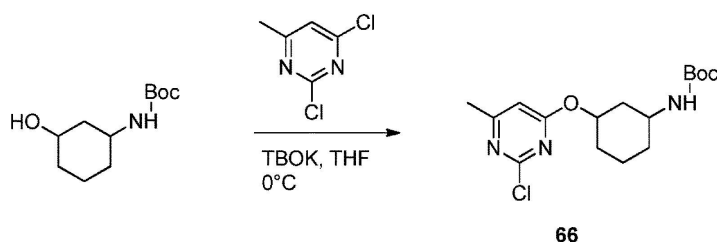
20

30

【0080】

66の調製

【化50】



40

適切に乾燥させて不活性状態の乾燥THF (20 mL) 中の *t*-ブチル (3-ヒドロキ

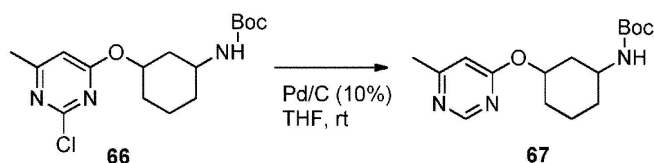
50

シシクロヘキシル)カルバメート(3.0 g、16.5 mmol)の混合物に、2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジン(2.781 g、16.72 mmol)を窒素雰囲気下で少量ずつ添加した。この反応混合物を室温で15~20分にわたり攪拌し、続いてカリウムt-ブトキシドを0で少量ずつ添加した。1時間後、この反応を0にて冷水でクエンチし、水をEtOAcで抽出してブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して粗物質を得た。この粗生成物を、n-ヘプタンからEtOAcへの勾配を使用するシリカカラムクロマトグラフィーで精製した。最良画分の溶媒を減圧下で除去して66を得た。LC-MS ES<sup>+</sup> m/z = 342.2; Rt: 2.14分、方法C

【0081】

67の調製

【化51】

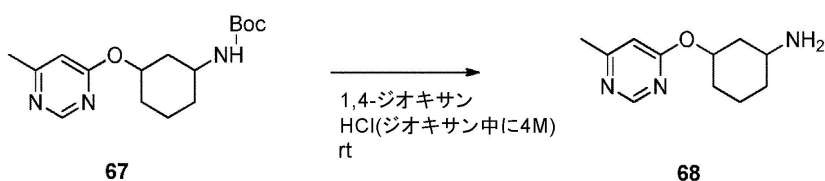


Pd/C(10%)(934 mg、0.88 mmol)をN<sub>2</sub>下でTHF(80 mL)の混合物に添加した。その後、66(3 g、8.78 mmol)を添加し、この反応混合物を、1当量の水素が消費されるまでH<sub>2</sub>下で室温にて攪拌した。触媒を、ダイカライトによるろ過によって除去した。ろ液を減圧下で濃縮して67の混合物を得た。LC-MS ES<sup>+</sup> m/z = 308.2; Rt: 0.96分、方法A

【0082】

68の調製

【化52】

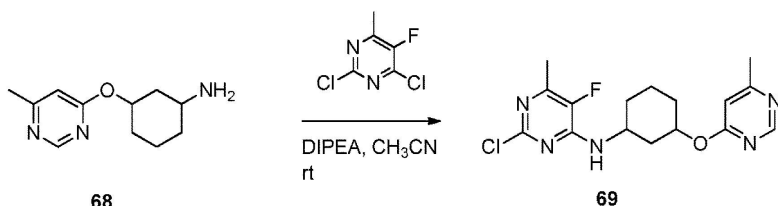


磁気攪拌子を備えた100 mL丸底フラスコに、1,4-ジオキサン(25 mL)中の67(3 g、9.76 mmol)を入れた。18時間にわたり室温で攪拌しつつ、1,4-ジオキサン(12 mL)中の4M HClを緩やかに添加した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物68を次の工程で使用した。

【0083】

69の調製

【化53】



2,4-ジクロロ-5-フルオロ-6-メチルピリミジン(0.78 g、4.31 mmol)およびDIPEA(1.77 mL、10.26 mmol)のCH<sub>3</sub>CN(20 mL)溶液を、N<sub>2</sub>下でrtにて攪拌した。次いで68(1 g、4.10 mmol)を添加し

10

20

30

40

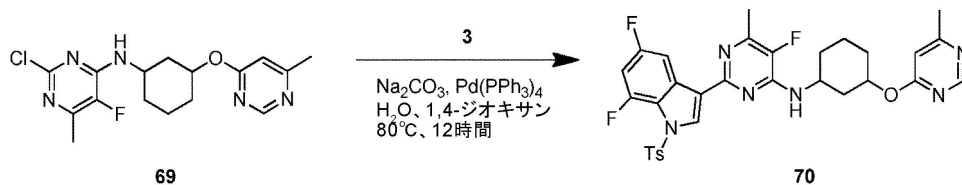
50

、室温で16時間にわたり攪拌し続けた。この反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を、*n*-ヘプタンから酢酸エチルへの勾配を使用するシリカカラムクロマトグラフィーで精製した。所望の画分を回収し、減圧下で濃縮して69を得た。

【0084】

70の調製

【化54】



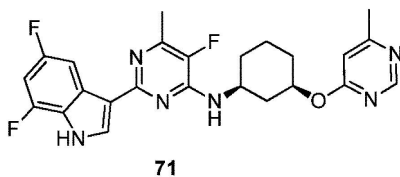
10

7を調製する方法に従って70を調製した。LC-MS ES<sup>+</sup> m/z = 623.2; Rt: 2.73分、方法D。

【0085】

71の調製

【化55】



20

64を調製する方法に従って71を調製した。分取SFC(固定相: Chiralpak Diacel AD-H 20mm×250mm、移動相: CO<sub>2</sub>、イソプロパノール+0.4%イソプロピルアミン)で精製を実施して71を得た。<sup>1</sup>H NMR(600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.33-1.42(m, 1H) 1.34-1.42(m, 1H) 1.51-1.59(m, 2H) 1.89(m, 1H) 2.03(m, 1H) 2.15(m, 1H) 2.27(m, 1H) 2.32(d, J=2.8 Hz, 3H) 2.46-2.53(m, 1H) 4.20(m, 1H) 5.20(m, 1H) 6.76(s, 1H) 7.04(m, 1H) 7.34(d, 1H) 8.06(m, 1H) 8.14(s, 1H) 8.59(s, 1H) 12.18(brs, 1H)。LC-MS ES<sup>+</sup> m/z = 469.2; Rt: 2.30分、方法D。分析SFC-MS Rt: 3.79分、m/z = 469.1。(分析SFC条件: 固定相: Chiralpak Diacel AD-H 4.6mm×250mm、移動相A: CO<sub>2</sub>、B: EtOH+0.2%イソプロピルアミン、勾配: 4分にわたり25% Bを保持、次いで1分で50% Bへ、2分にわたり保持。流速は5 mL/分であり、カラム温度は40であった)。

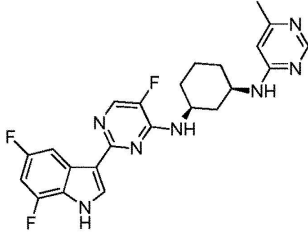
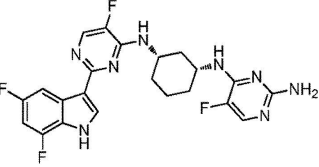
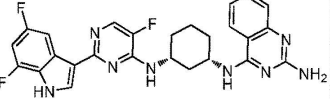
30

【0086】

40

【表 1】

表1. 式(1)の化合物および対応する分析データ。化合物を、上記で説明した方法およびその類似の方法に従って調製した。Rt = 保持時間(分)。

化合物番号	構造	<sup>1</sup> H NMR	Rt (分)	LC法	LC-MS 調べた質量 [M+H] <sup>+</sup>	MP °C
11		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.17 - 1.59 (m, 3 H) 1.83 - 2.35 (m, 5 H) 3.17 (s, 3 H) 4.06 - 4.22 (m, 2 H) 6.28 (s, 1 H) 7.05 (m, 1 H) 7.20 (d, <i>J</i> =7.92 Hz, 1 H) 7.50 (m, 1 H) 8.04 (m, 1 H) 8.14 (d, <i>J</i> =3.96 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 11.02 - 13.04 (m, 1 H)	1.86	B	453.0	
12		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.21 - 1.42 (m, 2 H) 1.53 (m, 2 H) 1.83 - 1.96 (m, 2 H) 2.06 - 2.24 (m, 2 H) 4.00 - 4.17 (m, 2 H) 5.75 (s, 2 H) 6.99 - 7.09 (m, 2 H) 7.54 (m, 1 H) 7.61 (m, 1 H) 7.99 - 8.04 (m, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.14 (d, <i>J</i> =3.96 Hz, 1 H) 12.16 (br s, 1 H)	1.88	B	473.1	
13			1.80	D	505.5	

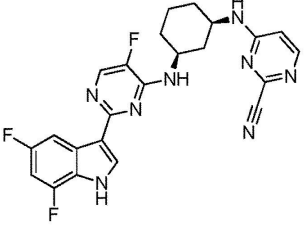
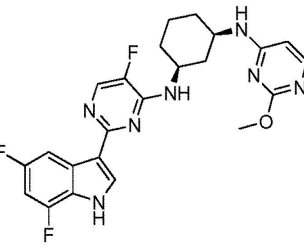
10

20

30

【 0 0 8 7 】

【表 2】

化合物 番号	構造	<sup>1</sup> H NMR	Rt (分)	LC法	LC-MS 調べた 質量 [M+H] <sup>+</sup>	MP °C
14		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) δ ppm 1.21 - 1.42 (m, 4 H) 1.62 - 1.76 (m, 1 H) 1.99 - 2.26 (m, 3 H) 2.86 (m, 1 H) 4.01 - 4.34 (m, 2 H) 4.86 (m, 1 H) 6.44 (m, 1 H) 6.72 - 6.85 (m, 1 H) 8.03 - 8.05 (m, 1 H) 8.03 - 8.11 (m, 1 H) 8.13 - 8.20 (m, 1 H) 8.89 (m, 1 H)	2.79	C	464.9	215.6
15		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, メタノール- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 1.10 - 1.51 (m, 5 H) 1.64 - 1.74 (m, 1 H) 1.94 - 2.02 (m, 1 H) 2.16 (s, 1 H) 2.46 - 2.52 (m, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 3.95 - 4.14 (m, 1 H) 4.37 (m, 1 H) 5.99 (m, 1 H) 6.75 - 6.86 (m, 1 H) 7.90 (m, 1 H) 7.97 (m, 1 H) 8.03 - 8.09 (m, 2 H)	2.25	C	469.2	139.6

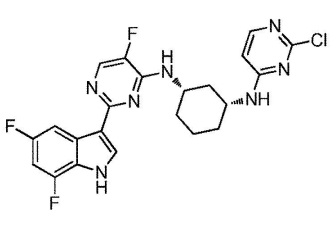
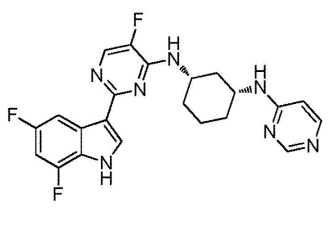
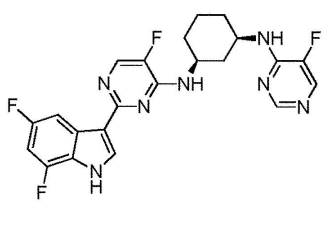
10

20

30

【 0 0 8 8 】

【表 3】

化合物 番号	構造	$^1\text{H}$ NMR	Rt (分)	LC法	LC-MS 調べた 質量 [M+H] <sup>+</sup>	MP °C
16		$^1\text{H}$ NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1.01 - 1.05 (m, 1 H) 1.14 - 1.38 (m, 2 H) 1.40 - 1.60 (m, 2 H) 1.86 (m, 1 H) 1.94 - 2.10 (m, 2 H) 2.20 - 2.32 (m, 1 H) 3.89 - 4.02 (m, 1 H) 4.14 - 4.25 (m, 1 H) 6.40 (m, 1 H) 7.02 - 7.10 (m, 1 H) 7.54 (m, 1 H) 7.88 (m, 1 H) 7.94 (m, 1 H) 8.02 (m, 1 H) 8.14 - 8.16 (m, 1 H) 12.19 (br s, 1 H)	1.26	B	473.4	
18		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, メタノール- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ppm 1.23 - 1.55 (m, 3 H) 1.59 - 1.82 (m, 1 H) 1.89 - 2.64 (m, 4 H) 3.96 - 4.19 (m, 1 H) 4.26 - 4.39 (m, 1 H) 6.47 (m, 1 H) 6.76 - 6.86 (m, 1 H) 7.89 - 8.00 (m, 2 H) 8.04 - 8.11 (m, 2 H) 8.31 (s, 1 H)	1.98	C	440.1	166.5
19		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, メタノール- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ ppm 1.36 - 1.81 (m, 4 H) 1.93 - 2.62 (m, 4 H) 4.30 (m, 2 H) 6.80 (m, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.91 - 8.01 (m, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.03 - 8.12 (m, 1 H) 8.16 (br s, 1 H)	2.25	C	457.9	215.6

10

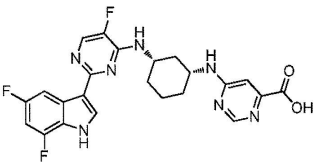
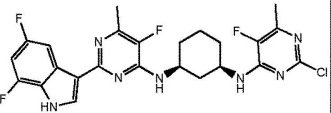
20

30

40



【表4】

化合物 番号	構造	<sup>1</sup> H NMR	Rt (分)	LC法	LC-MS 調べた 質量 [M+H] <sup>+</sup>	MP °C
20		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, メタノール- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 1.24 - 1.73 (m, 4 H) 1.90 - 2.52 (m, 4 H) 3.97 - 4.21 (m, 1 H) 4.23 - 4.45 (m, 1 H) 6.66 - 6.93 (m, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.99 (d, <i>J</i> =4.1 Hz, 1 H) 8.04 (m, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H)	2.10	C	483.9	
36		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.26 - 1.41 (m, 2 H) 1.46 - 1.61 (m, 2 H) 1.82 - 1.94 (m, 2 H) 1.98 - 2.06 (m, 1 H) 2.15 - 2.18 (m, 1 H) 2.21 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H), 2.32 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 4.02 (m, 1 H) 4.16 (m, 1 H) 7.02 (m, 1 H) 7.32 (m, 1 H) 7.92 (m, 1 H) 8.04 (d, <i>J</i> =9.9 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 12.11 (br s, 1 H)	1.21	A	520.2	

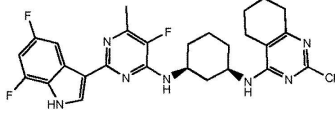
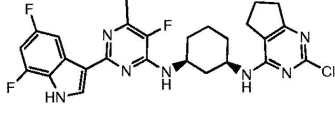
10

20

30

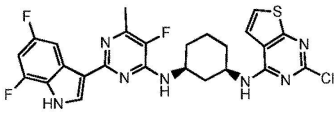
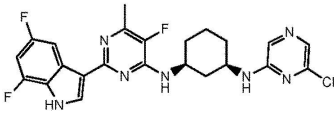
【0090】

【表5】

化合物 番号	構造	<sup>1</sup> H NMR	Rt (分)	LC法	LC-MS 調べた 質量 [M+H] <sup>+</sup>	MP °C
37		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm -0.01 - 0.01 (m, 1 H) 1.25 - 1.42 (m, 2 H) 1.47 - 1.60 (m, 2 H) 1.67 - 1.77 (m, 4 H) 1.83 - 1.98 (m, 2 H) 2.03 - 2.11 (m, 1 H) 2.23 - 2.31 (m, 3 H) 2.32 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 2.50 - 2.53 (m, 2 H) 4.05 - 4.20 (m, 2 H) 6.41 (m, 1 H) 6.85 (m, 1 H) 6.91 (m, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.02 - 8.06 (m, 1 H) 11.78 (br s, 1 H)	2.34	C	542.2	10
38		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.24 - 1.37 (m, 2 H) 1.46 - 1.59 (m, 2 H) 1.82 - 2.07 (m, 5 H) 2.18 (m, <i>J</i> =11.7 Hz, 1 H) 2.32 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 2.61 (m, 2 H) 2.69 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 2 H) 4.01 - 4.11 (m, 1 H) 4.11 - 4.21 (m, 1 H) 7.03 (m, 1 H) 7.19 (m, 1 H) 7.30 (m, 1 H) 8.05 (d, <i>J</i> =9.9 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 12.11 (br s, 1 H)	2.25	C	528.2	30

【0091】

【表 6】

化合物 番号	構造	<sup>1</sup> H NMR	Rt (分)	LC法	LC-MS 調べた 質量 [M+H] <sup>+</sup>	MP °C
39		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.29 - 1.43 (m, 2 H) 1.50 - 1.65 (m, 2 H) 1.86 - 1.97 (m, 1 H) 2.00 - 2.12 (m, 2 H) 2.28 (m, 1 H) 2.33 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 4.14 - 4.29 (m, 2 H) 7.03 (m, 1 H) 7.36 (br s, 1 H) 7.57 (m, 1 H) 7.68 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1 H) 8.06 (m, 1 H) 8.13 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 1 H) 8.24 (m, 1 H) 12.13 (br s, 1 H)	1.25	A	544.2	
40		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.20 - 1.29 (m, 1H) 1.35 - 1.42 (m, 1H) 1.42 - 1.53 (m, 1H) 1.54 - 1.65 (m, 1H) 1.88 - 1.96 (m, 1H) 2.05 - 2.14 (m, 2H) 2.30 - 2.36 (m, 1H) 2.38 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 3.83 - 3.92 (m, 1H) 4.19 - 4.28 (m, 1H) 7.06 - 7.12 (m, 1H) 7.38 (m, 1H) 7.64 (m, 1H) 7.71 (s, 1H) 7.91 (s, 1H) 8.11 (m, 1H) 8.18 (s, 1H) 12.2 (br s, 1H)	3.37	B	488.1	201.8

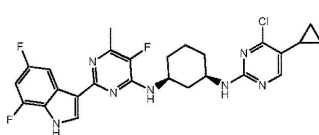
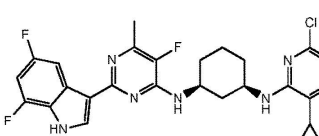
10

20

30

【 0 0 9 2 】

【表 7】

化合物 番号	構造	<sup>1</sup> H NMR	Rt (分)	LC法	LC-MS 調べた 質量 [M+H] <sup>+</sup>	MP °C
41		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.55 – 0.62 (m, 2H) 0.81 – 0.87 (m, 2H) 1.16 – 1.54 (m, 4H) 1.69 – 1.77 (m, 1H) 1.78 – 1.87 (m, 1H) 1.90 – 2.04 (m, 2H) 2.20 – 2.26 (m, 1H) 2.30 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 3.76 – 3.88 (m, 1H) 4.06 – 4.18 (m, 1H) 6.97 – 7.07 (m, 1H) 7.25 – 7.32 (m, 1H) 7.49 (m, 1H) 7.98 (s, 1H) 8.01 – 8.07 (m, 1H) 8.10 (s, 1H) 12.12 (br s, 1H)	3.70	B	528.2	222.7
42		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.50 – 0.60 (m, 2H) 0.84 – 0.91 (m, 2H) 1.26 – 1.65 (m, 5H) 1.83 – 1.98 (m, 2H) 2.02 – 2.09 (m, 1H) 2.17 – 2.25 (m, 1H) 2.32 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 4.09 – 4.22 (m, 2H) 6.97 – 7.10 (m, 2H) 7.32 (d, 1H) 7.67 (s, 1H) 8.05 (m, 1H) 8.11 (d, 1H) 12.1 (m, 1H)	3.43	B	528.2	

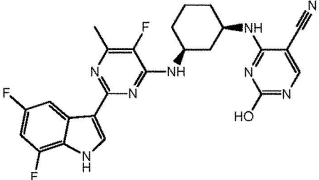
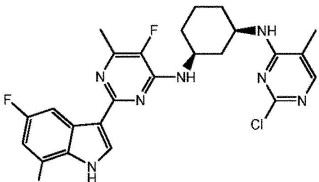
10

20

30

【 0 0 9 3 】

【表 8】

化合物 番号	構造	<sup>1</sup> H NMR	Rt (分)	LC法	LC-MS 調べた 質量 [M+H] <sup>+</sup>	MP °C
43		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.23 - 1.40 (m, 2H) 1.44 - 1.58 (m, 2H) 1.84 - 1.91 (m, 1H) 2.00 (m, 1H) 2.07 (m, 1H) 2.32 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 2.31 - 2.38 (m, 1H) 3.95 - 4.04 (m, 1H) 4.09 - 4.18 (m, 1H) 6.95 - 7.03 (m, 2H) 7.36 (br s, 1H) 8.05 (m, 1H) 8.08 (d, 1H) 8.19 (s, 1H) 11.07 (br s, 1H) 11.93 (br s, 1H)	2.76	B	495.1	
44		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.28 - 1.42 (m, 2H) 1.49 - 1.61 (m, 2H) 1.83 - 1.89 (m, 1H) 1.93 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H) 1.97 (s, 3H) 2.05 (m, 1H) 2.19 (m, 1H) 2.32 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 4.08 - 4.21 (m, 2H) 7.00 - 7.07 (m, 2H) 7.35 (m, 1H) 7.78 (s, 1H) 8.05 (m, 1H) 8.12 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H) 12.14 (m, 1H)	3.18	B	502.1	185.4

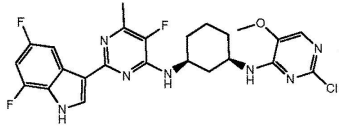
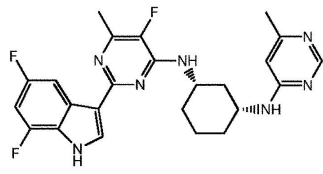
10

20

30

【 0 0 9 4 】

【表 9】

化合物 番号	構造	<sup>1</sup> H NMR	Rt (分)	LC法	LC-MS 調べた 質量 [M+H] <sup>+</sup>	MP °C
45		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.26 - 1.35 (m, 1H) 1.35 - 1.46 (m, 1H) 1.48 - 1.63 (m, 2H) 1.81 - 1.91 (m, 2H) 2.03 (m, 1H) 2.15 (m, 1H) 2.32 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 3.83 (s, 3H) 4.00 - 4.10 (m, 1H) 4.10 - 4.20 (m, 1H) 7.01 - 7.07 (m, 1H) 7.35 (m, 1H) 7.42 (m, 1H) 7.65 (s, 1H) 8.05 (m, 1H) 8.11 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H) 12.14 (br s, 1H)	3.18	B	518.1	246.6
46		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm -0.01 - 0.01 (m, 1 H) 1.14 - 1.39 (m, 3 H) 1.46 - 1.59 (m, 1 H) 1.82 - 1.90 (m, 1 H) 1.94 - 2.08 (m, 2 H) 2.13 (s, 3 H) 2.27 - 2.30 (m, 1 H) 2.32 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 3.84 - 4.04 (m, 1 H) 4.12 - 4.19 (m, 1 H) 6.27 (s, 1 H) 7.01 - 7.08 (m, 1 H) 7.19 (m, 1 H) 7.29 (m, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.06 (m, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 12.15 (s, 1 H)	1.00	A	468.3	

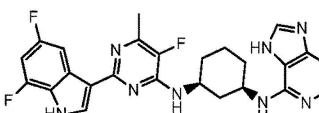
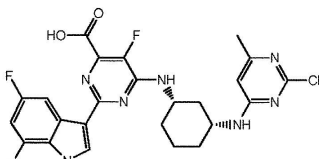
10

20

30

【 0 0 9 5 】

【表 10】

化合物 番号	構造	<sup>1</sup> H NMR	Rt (分)	LC法	LC-MS 調べた 質量 [M+H] <sup>+</sup>	MP °C
47		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.29 - 1.62 (m, 4 H) 1.84 - 1.92 (m, 1 H) 1.94 - 2.11 (m, 2 H) 2.30 - 2.34 (m, 1 H) 2.31 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 4.09 - 4.22 (m, 1 H) 4.23 - 4.44 (m, 1 H) 6.95 - 7.10 (m, 1 H) 7.31 (m, 1 H) 7.51 (m, 1 H) 8.01 (m, 1 H) 7.93 - 8.10 (m, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.16 (br s, 1 H) 12.17 (br s, 1 H)	1.80	C	494.3	
54		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.07 - 1.63 (m, 4 H) 1.93 (m, 3 H) 2.14 (s, 3 H) 2.17 - 2.26 (m, 1 H) 3.86 - 4.04 (m, 1 H) 4.12 - 4.30 (m, 1 H) 6.22 (br s, 1 H) 6.96 - 7.14 (m, 1 H) 7.54 - 7.69 (m, 1 H) 7.75 (br s, 1 H) 8.06 (m, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 12.18 (br s, 1 H)	1.41	B	532.1	

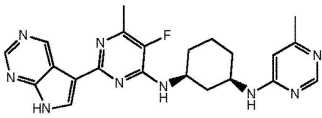
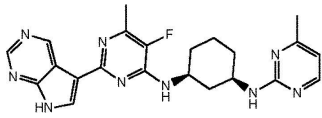
10

20

30

【 0 0 9 6 】

【表 1 1】

化合物 番号	構造	<sup>1</sup> H NMR	Rt (分)	LC法	LC-MS 調べた 質量 [M+H] <sup>+</sup>	MP °C
64		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.10 - 1.45 (m, 3 H) 1.50 - 1.59 (m, 1 H) 1.81 - 1.92 (m, 1 H) 1.93 - 2.07 (m, 2 H) 2.16 (s, 3 H) 2.29 - 2.37 (m, 1 H) 2.33 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 3.84 - 4.03 (m, 1 H) 4.07 - 4.31 (m, 1 H) 6.33 (s, 1 H) 7.00 (m, 1 H) 7.12 - 7.33 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.78 (s, 1 H) 9.66 (s, 1 H) 12.19 (br s, 1 H)	0.72	A	434.3	
65		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.15 - 1.43 (m, 3 H) 1.43 - 1.57 (m, 1 H) 1.81 - 1.88 (m, 1 H) 1.90 - 2.01 (m, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.27 (m, 1 H) 2.33 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 3 H) 3.84 - 4.00 (m, 1 H) 4.08 - 4.22 (m, 1 H) 6.39 (m, 1 H) 7.00 (m, 1 H) 7.36 (m, 1 H) 8.08 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.80 (s, 1 H) 9.66 (s, 1 H)	1.64	B	434.2	

10

20

30

## 【 0 0 9 7 】

LCポンプ、ダイオードアレイ (DAD) またはUV検出器、およびそれぞれの方法で規定したカラムを使用して、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 測定を実施した。必要な場合には、追加の検出器を含めた (下記の方法についての表を参照されたい)。

## 【 0 0 9 8 】

カラムからの流れを、大気圧イオン源で構成された質量分析計 (MS) に導いた。化合物の名目上のモノイソトピック分子量 (MW) の同定を可能にするイオンを得るために調整パラメーター (例えば、操作範囲、滞留時間等) の設定を行なうことは、当業者の知識の範囲内である。適切なソフトウェアでデータ取得を実施した。

40

## 【 0 0 9 9 】

化合物を、その実験保持時間 ( $R_t$ ) およびイオンで説明する。データについての表で別に指定しない場合、報告した分子イオンは、 $[M+H]^+$  (プロトン化分子) および/または  $[M-H]^-$  (脱プロトン化分子) に対応する。化合物を直接イオン化できなかった場合には、付加物の種類を特定する (即ち、 $[M+NH_4]^+$ 、 $[M+HCOO]^-$  等)。複数の同位体パターン (Br、Cl 等) を有する分子の場合、報告した値は、最も低い同位体質量で得られたものである。全ての結果を、使用した方法に通常関連する実験の

50



不確実性を伴って得た。

【 0 1 0 0 】

【 表 1 2 】

方法コード	機器	カラム	移動相	勾配	流量	実行時間 (分)	
					カラム T (°C)		
A	Waters: Acquity® UPLC® -DAD および SQD	Waters : BEH C18 (1.7µm, 2.1x50mm)	A: 95% H <sub>2</sub> O + 5% CH <sub>3</sub> CN 中 の 10mM CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> B: CH <sub>3</sub> CN	1.3 分で 95% A から 5% A へ、 0.7 分にわたり 保持。	0.8 ----- 55	2	10
B	Waters: Acquity UPLC® - DAD および Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1.7µm, 2.1x100mm)	A: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 7mM / 5% CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	0.49 分にわたり 84.2% A、2.18 分で 10.5% A へ、1.94 分にわ たり保持、0.73 分で 84.2% AB に戻す、0.73 分 にわたり保持。	0.343 ----- 40	6.2	20
C	Waters: Acquity® UPLC® -DAD および SQD	Waters : HSS T3 (1.8µm, 2.1x100 mm)	A: 95% H <sub>2</sub> O + 5% CH <sub>3</sub> CN 中 の 10mM CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> B: CH <sub>3</sub> CN	2.10 分で 100% A から 5% A へ、0.90 分で 0% A へ、 0.5 分で 5% A へ	0.7 ----- 55	3.5	
D	Waters: Acquity® UPLC® - DAD および SQD	Waters : HSS T3 (1.8µm, 2.1x100mm)	A: 95% H <sub>2</sub> O + 5% CH <sub>3</sub> CN 中の 10mM CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> B: CH <sub>3</sub> CN	2.10 分で 100% A から 5% A へ、 0.90 分で 0% A へ、 0.5 分で 5% A へ	0.8 ----- 55	3.5	30

“SQD” シングル四重極検出器、“RT” 室温、“BEH” 架橋エチルシロキサン/シリカハイブリッド、“HSS” 高強度シリカ、“DAD” ダイオードアレイ検出器。mL/分で表す流量; カラム温度(T)(°C); 実行時間(分)。

【 0 1 0 1 】

式 ( I ) の化合物の生物学的活性

これらの化合物の *in vitro* での抗ウイルス活性を、細胞ベースの抗ウイルスアッセイを使用して決定した。このアッセイでは、インフルエンザウイルス A / Taiwan / 1 / 86 ( H 1 N 1 ) に感染した Madin - Darby イヌ腎臓 ( MDCK ) 細胞における細胞変性効果 ( CPE ) を、化合物の存在下または非存在下でモニタリングした。echo liquid handler ( Labcyte、Sunnyvale、California ) を使用する音響液滴放出 ( acoustic drop ejection ) により、白色 384 ウェルマイクロタイターアッセイプレート ( Greiner ) を充填した。このアッセイプレートに、200 ナノリットルの化合物原液 ( 100 % DMSO ) を移した。このプレートに、25,000 個または 6,000 個の細胞 / ウェルの最終密度で MDCK 細胞を分注した。次いで、インフルエンザ A / Taiwan /

40

50

1 / 8 6 ( H 1 N 1 ) ウイルスをそれぞれ 0 . 0 0 1 または 0 . 0 1 の感染多重度で添加した。ウェルは、1 体積当たり 0 . 5 % D M S O を含む。各試験には、ウイルス感染および偽感染のコントロールを含めた。このプレートを 5 % C O <sub>2</sub> 中で 3 7 ° にてインキュベートした。ウイルス曝露の 3 日後、A T P l i t e ( 商標 ) キット ( P e r k i n E l m e r 、 Z a v e n t e m 、 B e l g i u m ) を製造業者の使用説明書に従って使用して A T P レベルの低下を測定することにより、細胞変性効果を定量化した。I C <sub>5 0</sub> を 5 0 % 阻害濃度として定義した。並行して、化合物を白色 3 8 4 ウェルマイクロタイタープレート中で 3 日にわたりインキュベートし、A T P l i t e ( 商標 ) キット ( P e r k i n E l m e r 、 Z a v e n t e m 、 B e l g i u m ) を製造業者の使用説明書に従って使用して細胞の A T P 含有量を測定することにより、M D C K 細胞中の化合物の *i n v i t r o* での細胞毒性を決定した。細胞毒性を O C <sub>5 0</sub> ( 細胞生存率の 5 0 % 低下を引き起こす濃度 ) として報告した。

【 0 1 0 2 】

【表 1 3】

表 2.式(I)の化合物の生物学的活性。

化合物番号	インフルエンザ A/Taiwan/1/86 IC <sub>50</sub> μM	TOX MDCK CC <sub>50</sub> μM
10	0.02	2.88
11	0.008	5.97
12	0.006	>1
13	0.02	11.55
14	0.008	3.15
15	0.075	3.19
16	0.008	2.17
17	0.009	5.57
18	0.008	8.34
19	0.14	>25
29	0.008	3.05
35	0.03	0.89
36	0.002	>25
37	0.011	>25
38	0.001	>25
39	0.003	>25
40	0.024	>25
41	0.039	>25
42	0.041	>25
43	0.0006	>25
44	0.01	>25
45	0.036	>25
46	0.002	>25
47	0.0007	11
54	0.061	>25
64	0.008	>25
65	0.007	>25
71	0.013	2.2

10

20

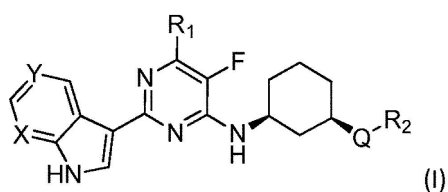
30

40

以下の態様を包含し得る。

[ 1 ] 式 ( I )

【化 5 6 - 1】



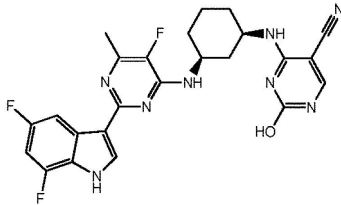
(式中、

50

Xは - CF または N から選択され、  
 Yは、N、- CF、- C - Cl、- C - CN または - C - CH<sub>3</sub> から選択され、  
 R<sub>1</sub>は、- H、- CH<sub>3</sub>、- COOH、- CF<sub>3</sub>、- シクロプロピル、- CONH<sub>2</sub>、  
 - CONH(C<sub>1-3</sub>アルキル) または - CON(C<sub>1-3</sub>アルキル)<sub>2</sub> から選択され、  
 QはNまたはOから選択され、  
 R<sub>2</sub>は複素環であり、前記複素環は、ハロゲン、シアノ、C<sub>1-3</sub>アルキル、ヒドロキシル、アミノ、メトキシ、- COOH、- CF<sub>3</sub> またはシクロアルキルで任意選択的に置換されている )  
 の化合物、その立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物または多形体。

[ 2 ] 下記構造式

【化 5 6 - 2】



を有する上記 [ 1 ] に記載の化合物。

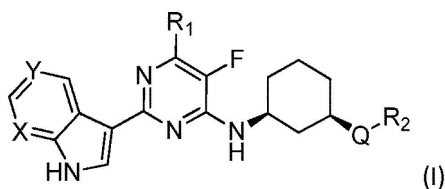
[ 3 ] 上記 [ 1 ] または [ 2 ] に記載の式 ( I ) の化合物またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは多形体とともに、1種または複数種の薬学的に許容される添加剤、希釈剤または担体を含む医薬組成物。

[ 4 ] 医薬品として使用するための上記 [ 1 ] に記載の式 ( I ) の化合物またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは多形体または上記 [ 3 ] に記載の医薬組成物。

[ 5 ] インフルエンザの処置で使用するための上記 [ 1 ] に記載の式 ( I ) の化合物またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは多形体または上記 [ 3 ] に記載の医薬組成物。

[ 6 ] 生体サンプル中または患者中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の、下記構造式 ( I )

【化 5 6 - 3】



( 式中、

Xは - CF または N から選択され、  
 Yは、N、- CF、- C - Cl、- C - CN または - C - CH<sub>3</sub> から選択され、  
 R<sub>1</sub>は、- H、- CH<sub>3</sub>、- COOH、- CF<sub>3</sub>、- シクロプロピル、- CONH<sub>2</sub>、  
 - CONH(C<sub>1-3</sub>アルキル) または - CON(C<sub>1-3</sub>アルキル)<sub>2</sub> から選択され、  
 QはNまたはOから選択され、  
 R<sub>2</sub>は複素環であり、前記複素環は、ハロゲン、シアノ、C<sub>1-3</sub>アルキル、ヒドロキシル、アミノ、メトキシ、- COOH、- CF<sub>3</sub> またはシクロアルキルで任意選択的に置換されている )

で表される化合物、その立体異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物または多形体の使用。

[ 7 ] 追加の治療薬を共投与することをさらに含む上記 [ 6 ] に記載の使用。

[ 8 ] 前記追加の治療薬は、抗ウイルス剤もしくはインフルエンザワクチンまたは両方

10

20

30

40

50

から選択される、上記 [ 7 ] に記載の使用。

## フロントページの続き

- (51) Int.Cl. F I
- |                          |                |       |
|--------------------------|----------------|-------|
| A 6 1 P 31/16 (2006.01)  | A 6 1 P 31/16  |       |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)  | A 6 1 P 43/00  | 1 2 1 |
| A 6 1 P 37/04 (2006.01)  | A 6 1 P 37/04  |       |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01)  | A 6 1 K 45/00  |       |
| A 6 1 K 39/145 (2006.01) | A 6 1 K 39/145 |       |
- (74)代理人 100104282  
弁理士 鈴木 康仁
- (72)発明者 ヨンカーズ, ティム ヒューゴ マリア  
ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 3 0, ヤンセン ファーマシューティ  
カ エヌ.ペー.内
- (72)発明者 エムシー ゴーワン, デイビッド クレイグ  
ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 3 0, ヤンセン ファーマシューティ  
カ エヌ.ペー.内
- (72)発明者 ギーユモン, ジェローム, エミール, ジョルジュ  
フランス国 9 2 7 8 7 イシ-レ-ムリノー セデックス 9, テーエスアー 9 1 0 0 3, 1  
リュ カミーユ デムーラン, ヤンセン-シラグ内
- (72)発明者 エンプレッツ, ヴェルナー, コンスタント, ジェー  
ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 3 0, ヤンセン ファーマシューティ  
カ エヌ.ペー.内
- (72)発明者 マーシー, ギヨーム, ジーン, モーリス  
フランス国 9 2 7 8 7 イシ-レ-ムリノー セデックス 9, テーエスアー 9 1 0 0 3, 1  
リュ カミーユ デムーラン, ヤンセン-シラグ内
- (72)発明者 バイク, クリストフ フランシス ロバート ネスター  
ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 3 0, ヤンセン ファーマシューティ  
カ エヌ.ペー.内
- (72)発明者 バレマンズ, ウエンディー, ミア, アルバート  
ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 3 0, ヤンセン ファーマシューティ  
カ エヌ.ペー.内
- (72)発明者 ラボイソン, ピエール ジャン-マリー ベルナルド  
ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 3 0, ヤンセン ファーマシューティ  
カ エヌ.ペー.内

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 特表2012-530713(JP, A)  
特表2013-545818(JP, A)  
国際公開第2013/184985(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C 0 7 D  
A 6 1 K  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )