

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-510927

(P2011-510927A)

(43) 公表日 平成23年4月7日(2011.4.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07K 5/083 (2006.01)</b>	C07K 5/083	4C084
<b>A61K 45/00 (2006.01)</b>	A61K 45/00	4C086
<b>A61K 38/00 (2006.01)</b>	A61K 37/02	4C206
<b>A61K 38/55 (2006.01)</b>	A61K 37/64	4H045
<b>A61P 31/12 (2006.01)</b>	A61P 31/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-544412 (P2010-544412)  
 (86) (22) 出願日 平成21年1月22日 (2009.1.22)  
 (85) 翻訳文提出日 平成22年9月16日 (2010.9.16)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/031684  
 (87) 国際公開番号 W02009/094443  
 (87) 国際公開日 平成21年7月30日 (2009.7.30)  
 (31) 優先権主張番号 61/023, 245  
 (32) 優先日 平成20年1月24日 (2008.1.24)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

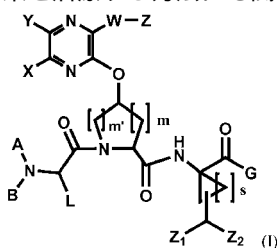
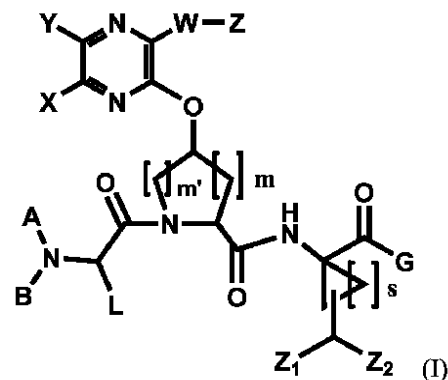
(71) 出願人 503323970  
 エナンタ ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウォータータウン アーセナル ストリート 500  
 (74) 代理人 110001173  
 特許業務法人川口国際特許事務所  
 (72) 発明者 ガイ, ヨンホワ  
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01536、ノース・グラフトン、バレー・ビユー・ドライブ・13

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 HCVセリンプロテアーゼ阻害剤としてのニフッ素化トリペプチド

## (57) 【要約】

本発明は、セリンプロテアーゼ活性、特にC型肝炎ウイルス(HCV) NS3-NS4Aプロテアーゼの活性を阻害する式Iの化合物、医薬として許容できるこれらの塩、エステルもしくはプロドラッグに関する。したがって、本発明の化合物は、C型肝炎ウイルスの生活環を妨害し、抗ウイルス剤としても有用である。本発明は、HCV感染を患う対象に投与するための前述の化合物を含む医薬組成物にさらに関する。本発明は、化合物を含む医薬組成物を投与することによって本発明の対象におけるHCV感染を治療する方法にも関する。

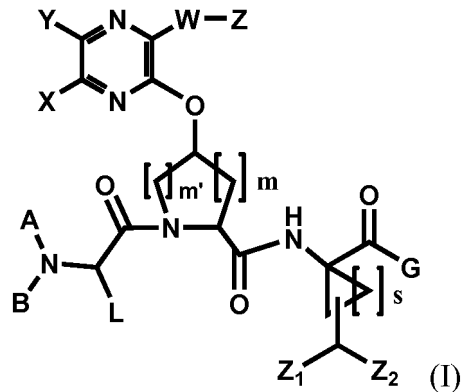


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I)

## 【化 1】



10

の化合物または医薬として許容できるこの塩、エステルもしくはプロドラッグ [式中、  
 A は、H、 $R_1$ 、 $-(C=O)-O-R_1$ 、 $-(C=O)-R_2$ 、 $-(C=O)-NR_4R_5$  または  $-S(O)_2-R_1$ 、 $-S(O)_2NR_4R_5$  からなる群から選択され、  
 B は、H または  $CH_3$  であり、

20

各  $R_1$  は、

(i) アリール；置換アリール；ヘテロアリール；置換ヘテロアリール、

(ii) ヘテロシクロアルキルまたは置換ヘテロシクロアルキル、

(iii) それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、 $-C_1-C_8$  アルキル、 $-C_2-C_8$  アルケニルまたは  $-C_2-C_8$  アルキニル；それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、置換  $-C_1-C_8$  アルキル、置換  $-C_2-C_8$  アルケニルまたは置換  $-C_2-C_8$  アルキニル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルキルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルキル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニル  
 からなる群から独立して選択され、

各  $R_2$  は、

(i) 水素、

(ii) アリール；置換アリール；ヘテロアリール；置換ヘテロアリール、

(iii) ヘテロシクロアルキルまたは置換ヘテロシクロアルキル、

(iv) それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、 $-C_1-C_8$  アルキル、 $-C_2-C_8$  アルケニルまたは  $-C_2-C_8$  アルキニル；それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、置換  $-C_1-C_8$  アルキル、置換  $-C_2-C_8$  アルケニルまたは置換  $-C_2-C_8$  アルキニル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルキルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルキル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニル  
 からなる群から独立して選択され、

40

各  $R_4$  および  $R_5$  は、

(i) 水素、

(ii) アリール；置換アリール；ヘテロアリール；置換ヘテロアリール、

(iii) ヘテロシクロアルキルまたは置換ヘテロシクロアルキル、

(iv) それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、 $-C_1-C_8$  アルキル、 $-C_2-C_8$  アルケニルまたは  $-C_2-C_8$  アルキニル；それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、置換  $-C_1-C_8$  アルキル、置換  $-C_2-C_8$  アルケニルまたは置換  $-C_2-C_8$  アルキニル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルキルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルキル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニル

50

からなる群から独立して選択され、

あるいは、 $R_4$  および  $R_5$  は、これらが結合している窒素と一緒にあって、複素環または置換複素環を形成することができ、

$G$  は、 $-OR_2$ 、 $-NR_4R_5$ 、 $-NH-C(O)-R_2$ 、 $-NH-S(O)_2-R_6$ 、 $-NH-S(O)_2NR_4R_5$  からなる群から選択され、

各  $R_6$  は、

(i) アリール；置換アリール；ヘテロアリール；置換ヘテロアリール、

(ii) ヘテロシクロアルキルまたは置換ヘテロシクロアルキル、

(iii) それぞれが  $O$ 、 $S$  または  $N$  から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、 $-C_1-C_8$  アルキル、 $-C_2-C_8$  アルケニルまたは  $-C_2-C_8$  アルキニル；それぞれが  $O$ 、 $S$  または  $N$  から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、置換  $-C_1-C_8$  アルキル、置換  $-C_2-C_8$  アルケニルまたは置換  $-C_2-C_8$  アルキニル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルキルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルキル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニル

からなる群から独立して選択され、

$L$  は、

(i) 水素、

(ii) アリール、

(iii) 置換アリール、

(iv) ヘテロアリール、

(v) 置換ヘテロアリール、

(vi) 複素環、

(vii) 置換複素環、

(viii) それぞれが  $O$ 、 $S$  または  $N$  から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、 $-C_1-C_8$  アルキル、 $-C_2-C_8$  アルケニルまたは  $-C_2-C_8$  アルキニル、

(ix) それぞれが  $O$ 、 $S$  または  $N$  から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、置換  $-C_1-C_8$  アルキル、置換  $-C_2-C_8$  アルケニルまたは置換  $-C_2-C_8$  アルキニル、

(x)  $-C_3-C_{12}$  シクロアルキルまたは  $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニル、

(xi) 置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルキルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニル

からなる群から選択され、

$Z_1$  および  $Z_2$  は、ハロゲン；好ましくは  $F$ 、 $Cl$  および  $Br$  から独立して選択され、

$X$  および  $Y$  は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールから選択される環式部分を形成し、

$W$  は存在しない、または  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(Me)-$ 、 $-C(O)NH-$  もしくは  $-C(O)N(Me)-$ ； $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_5)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_5)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R_5)C(O)-$ 、 $-NH(CO)NH-$ 、 $-N(R_5)SO_2-$ 、アルキレン、置換アルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、アルキニレン、置換アルキニレンから選択され、

$Z$  は、

(i) 水素、

(ii) ヒドロキシ、

(iii)  $-CN$ 、

(iv)  $-N_3$ 、

(v) ハロゲン、

(vi)  $-NH-N=CH(R_2)$  ( $R_2$  は、すでに上記で定義した通りである。)、

(vii) アリール、置換アリール、

(viii) ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、

10

20

30

40

50

(ix) -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、置換-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、

(x) 複素環、置換複素環、

(xi) それぞれがO、SまたはNから選択される0、1、2または3個のヘテロ原子を含有する、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニルまたは-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル；それぞれがO、SまたはNから選択される0、1、2または3個のヘテロ原子を含有する、置換-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、置換-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニルまたは置換-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル

からなる群から選択され、

mは、0、1、2または3であり、

m'は、0、1、2または3であり、

nは、0、1または2であり、ならびに

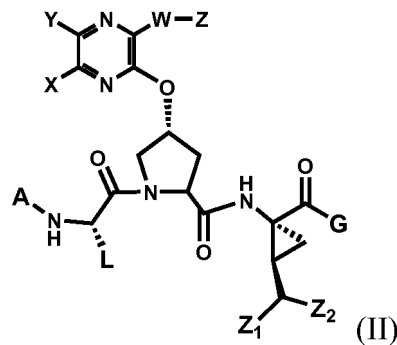
sは、1、2、3または4である。]

10

【請求項2】

式II

【化2】



20

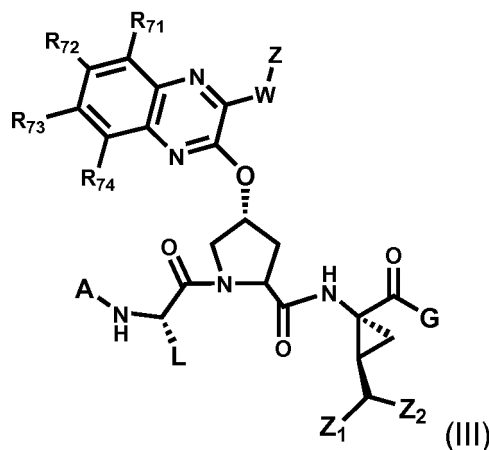
を有する、請求項1の化合物、または医薬として許容できるこの塩、エステルもしくはプロドラッグ（式中、A、L、X、Y、W、G、Z、Z<sub>1</sub>およびZ<sub>2</sub>は、請求項1において前に定義されている通りである。）。

【請求項3】

式III

30

【化3】



40

を有する、請求項1の化合物、または医薬として許容できるこの塩、エステルもしくはプロドラッグ [ 式中、

各R<sub>71</sub>、R<sub>72</sub>、R<sub>73</sub>およびR<sub>74</sub>は、

(i) 水素、

(ii) ハロゲン、

(iii) -NO<sub>2</sub>、

(iv) -CN、

50

(v) - M - R<sub>4</sub> (Mは存在しない、またはO、S、NH、N(R<sub>5</sub>)である。)、  
 (vi) アリール、  
 (vii) 置換アリール、  
 (viii) ヘテロアリール、  
 (ix) 置換ヘテロアリール、  
 (x) ヘテロシクロアルキル、および  
 (xi) 置換ヘテロシクロアルキル

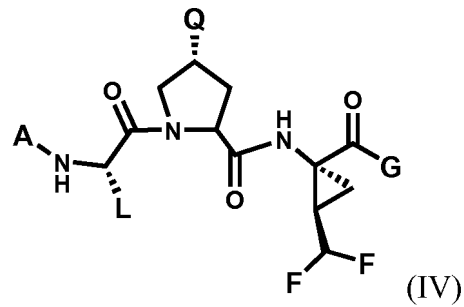
からなる群から独立して選択され、  
 A、L、G、W、Z、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は、請求項1において前に定義されている通りである。]

10

【請求項4】

式IV

【化4】



20

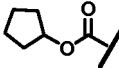

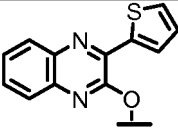
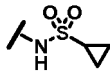
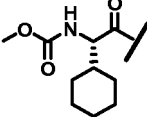

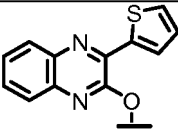
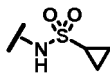
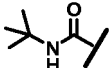

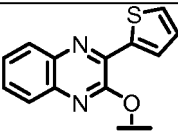
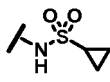
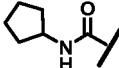

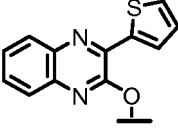
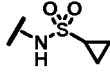
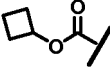

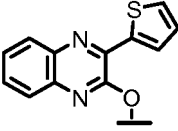
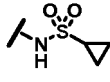
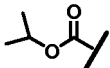

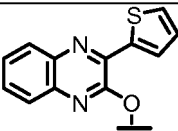
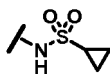
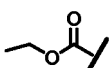

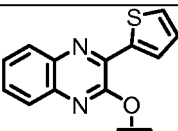
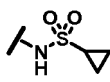
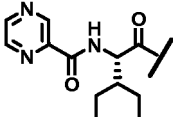

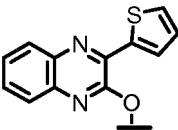
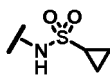


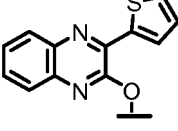
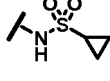


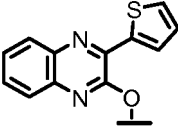
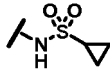


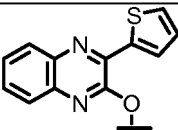
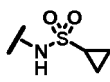
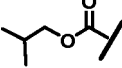

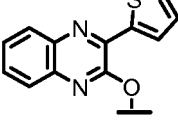
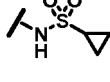
の化合物から選択される、請求項1に記載の化合物(式中、A、L、QおよびGは、表1に表されており、A、L、QおよびGは、表1における各例に表されている。)

【表1】

表1

例	A	L	Q	G
1)				
2)	-H			

30

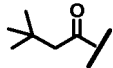

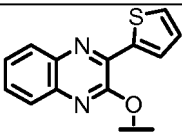
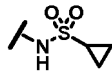


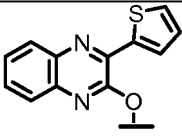
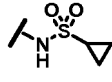
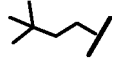

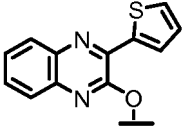
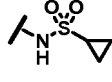
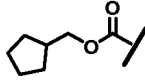

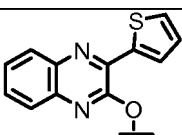
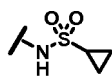
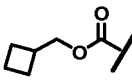

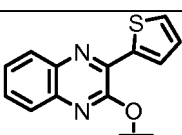
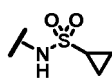
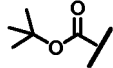

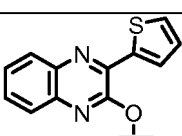
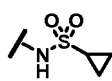

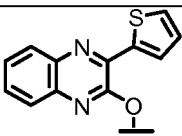
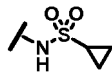
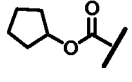

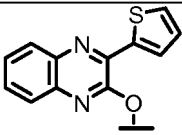
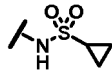
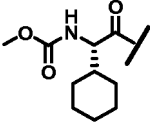

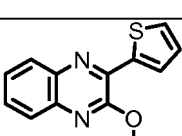
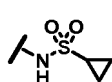
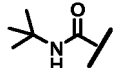

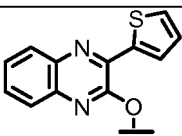
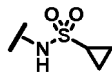
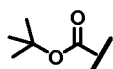

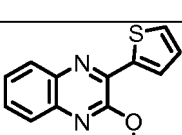

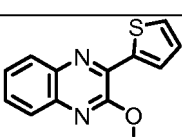
3)				
4)				
5)				
6)				
7)				
8)				
9)				
10)				
11)				
12)				
13)				
14)				

10

20

30

40

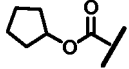

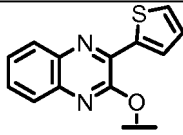
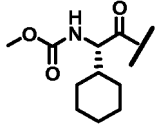

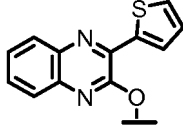
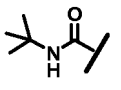

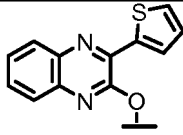
15)				
16)				
17)				
18)				
19)				
20)				
21)	-H			
22)				
23)				
24)				
25)				OH
26)	-H			OH

10

20

30

40

27)				OH
28)				OH
29)				OH

10

## 【請求項 5】

医薬として許容できる担体または賦形剤と組み合わせて、阻害量の請求項 1 に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩、エステルもしくはプロドラッグを含む医薬組成物。

## 【請求項 6】

阻害量の請求項 5 に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む、対象におけるウイルス感染を治療する方法。

20

## 【請求項 7】

ウイルス感染が C 型肝炎ウイルスである、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 8】

C 型肝炎ウイルス NS3 プロテアーゼ阻害量の請求項 5 の医薬組成物を供給することを含む、C 型肝炎ウイルスの複製を阻害する方法。

## 【請求項 9】

追加の抗 C 型肝炎ウイルス剤を同時に投与することをさらに含む、請求項 6 の方法。

## 【請求項 10】

前記追加の抗 C 型肝炎ウイルス剤が、インターフェロン、インターフェロン、リバリンおよびアダマンチンからなる群から選択される、請求項 9 の方法。

30

## 【請求項 11】

前記追加の抗 C 型肝炎ウイルス剤が、C 型肝炎ウイルスヘリカーゼ、ポリメラーゼ、メタロプロテアーゼまたは IRES の阻害剤である、請求項 9 の方法。

## 【請求項 12】

別の抗 HCV 剤をさらに含む、請求項 5 の医薬組成物。

## 【請求項 13】

インターフェロン、リバピリン、アマンタジン、別の HCV プロテアーゼ阻害剤、HCV ポリメラーゼ阻害剤、HCV ヘリカーゼ阻害剤または配列内リボソーム進入部位阻害剤から選択される薬剤をさらに含む、請求項 5 の医薬組成物。

## 【請求項 14】

ペグ化インターフェロンをさらに含む、請求項 5 の医薬組成物。

40

## 【請求項 15】

別の抗ウイルス剤、抗菌剤、抗真菌剤もしくは抗癌剤、または免疫調節因子をさらに含む、請求項 5 の医薬組成物。

## 【請求項 16】

シトクロム P450 モノオキシゲナーゼ阻害剤または医薬として許容できるこの塩をさらに含む、請求項 5 の組成物。

## 【請求項 17】

シトクロム P450 モノオキシゲナーゼ阻害剤がリトナビルである、請求項 16 の組成物。

50



## 【請求項 18】

シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ阻害剤または医薬として許容できるこの塩、および式 I の化合物または医薬として許容できるこの塩を含む、抗 C 型肝炎ウイルス治療を必要とする患者に同時投与する方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

(関連出願)

本出願は、2008年1月24日に出願した米国仮出願第61/023,254号の利益を主張する。上記出願の内容を参照により本明細書に組み込む。

10

## 【0002】

(技術分野)

本発明は、HCVに対する抗ウイルス活性を有し、HCV感染の治療に有用な、キノキサリンを含有する二フッ素化トリペプチドに関する。さらに特に、本発明は、新規なトリペプチド化合物、こうした化合物を含有する組成物、およびこれらを使用するための方法、ならびにこうした化合物を製造するための方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

(発明の背景)

HCVは、非A非B型肝炎の主な原因であり、先進および発展途上の両世界においてますます深刻な公衆衛生の問題である。該ウイルスは世界中で2億人を超える人々に感染し、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)に感染した個体の数をほぼ5倍上回ると推定されている。HCV感染患者は、慢性感染に苦しめられる個体の割合が高いため、肝硬変、それに続く肝細胞癌腫および末期肝疾患を発症するリスクが高い。HCVは西洋世界において肝細胞癌の最も一般的な原因であり、患者が肝臓移植を必要とする最も一般的な原因である。

20

## 【0004】

抗HCV治療法の開発には多くの障害があり、これらに限定されないが、該ウイルスの持続性、宿主における複製中の該ウイルスの遺伝的多様性、薬剤耐性変異体を発現する該ウイルスの高い発生率、ならびにHCV複製および病変形成のための再現可能な感染培養系および小動物モデルの不足が挙げられる。大多数の場合、緩やかな感染経過および肝臓の複雑な生態を考慮すると、重篤な副作用の恐れがある抗ウイルス薬について注意深く検討しなければならない。

30

## 【0005】

HCV感染に対して承認されている2つの治療薬だけが現在利用可能である。最初の治療計画は一般に、3-12カ月クール of 静脈内インターフェロン(IFN-)を伴うが、新規に承認された第二世代治療は、IFN- およびリバビリンのような一般的な抗ウイルスヌクレオシド模倣剤での同時治療を伴う。これらの治療の両方が、インターフェロン関連の副作用、ならびにHCV感染に対する低い有効性に悩まされている。既存の治療薬の乏しい耐容性および不満足な有効性のため、HCV感染の治療に有効な抗ウイルス剤の開発が必要である。

40

## 【0006】

個体の大多数が慢性感染し、無症状であり、予後が不明である患者集団において、有効な薬物は、現在利用可能な治療より副作用が有意に少なくなければならない。C型肝炎非構造タンパク質3(NS3)は、ウイルスポリタンパク質のプロセッシングおよびその結果としてウイルス複製に必要なタンパク分解酵素である。HCV感染に関連するウイルス変異株数が膨大にもかかわらず、NS3プロテアーゼの活性部位は高度に保存されたままであり、したがって、これを阻害することは魅力的な治療介入方法となる。プロテアーゼ阻害剤を用いるHIV治療における近年の成功は、NS3の阻害がHCVとの戦いにおける重要な標的であるという概念を支持するものである。

## 【0007】

50

HCVは、フラビリダエ(flaviridae)型RNAウイルスである。HCVゲノムはエンベロープに包まれており、およそ9600個の塩基対から構成される単鎖RNA分子を含有している。これは、約3010個のアミノ酸から構成されるポリペプチドをコードしている。

【0008】

HCVポリタンパク質は、ウイルスおよび宿主ペプチダーゼによって、様々な機能を果たす10個の別々のペプチドに処理される。3種の構造タンパク質、C、E1およびE2がある。P7タンパク質は機能が不明であり、非常に可変な配列で構成されている。6個の非構造タンパク質がある。NS2は、NS3タンパク質の一部とともに機能する亜鉛依存性メタロプロテイナーゼである。NS3は、(NS2との会合を除いて)2つの触媒機能：補助因子としてNS4Aを必要とするN末端におけるセリンプロテアーゼ、およびカルボキシル末端におけるATPアーゼ依存性ヘリカーゼの機能を併せ持つ。NS4Aは、密接に関連しているが共有結合していないセリンプロテアーゼの補助因子である。

10

【0009】

NS3-NS4Aプロテアーゼは、ウイルスポリタンパク質上の4つの部位を切断するのに関与している。NS3-NS4A切断は自己触媒であり、シスで生じる。残りの3つの加水分解NS4A-NS4B、NS4B-NS5AおよびNS5A-NS5Bは全てトランスで生じる。NS3はキモトリプシン様プロテアーゼとして構造的に分類されるセリンプロテアーゼである。NSセリンプロテアーゼがそれ自体タンパク分解活性を有する一方、HCVプロテアーゼ酵素はポリタンパク質の切断を触媒する点で有効な酵素ではない。NS4Aタンパク質の中央の疎水性領域は、この増強に必要であることが示された。NS4AとのNS3タンパク質の複合体形成はプロセッシング現象に必要と思われ、該部位の全てにおいてタンパク分解能を増強する。

20

【0010】

抗ウイルス剤開発のための一般的戦略は、ウイルスの複製に不可欠である、NS3を含めたウイルスコード酵素を不活性化することである。NS3プロテアーゼ阻害剤の発見を対象とする現在の成果が、S.Tan、A.Pause、Y.Shi、N.Sonenberg、Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies、Nature Rev. Drug Discov.、1巻、867-881頁(2002年)によって概説された。

30

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】S.Tan、A.Pause、Y.Shi、N.Sonenberg、Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies、Nature Rev. Drug Discov.、1巻、867-881頁(2002年)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

40

(発明の要旨)

本発明は、新規なトリペプチド化合物、および前記トリペプチド化合物を用いて、こうした治療を必要とする対象におけるC型肝炎感染を治療する方法に関する。本発明は、単独または医薬として許容できる担体もしくは賦形剤と組み合わせた、本発明の化合物、または医薬として許容できるこれらの塩、エステルもしくはプロドラッグを含む医薬組成物にさらに関する。

【課題を解決するための手段】

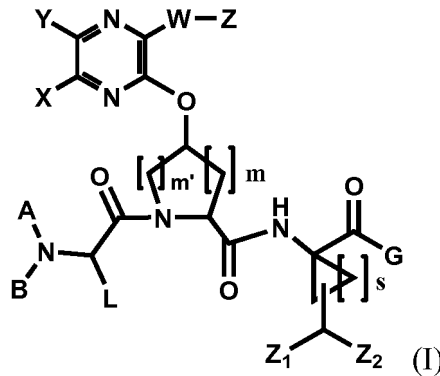
【0013】

本発明の一実施形態において、式I

【0014】

50

## 【化 1】



10

によって表される化合物または医薬として許容できるこれらの塩、エステルおよびプロドラッグが開示されており、式中、

A は、H、 $R_1$ 、 $-(C=O)-O-R_1$ 、 $-(C=O)-R_2$ 、 $-(C=O)-NR_4R_5$  または  $-S(O)_2-R_1$ 、 $-S(O)_2NR_4R_5$  からなる群から選択され、

B は、H または  $CH_3$  であり、

各  $R_1$  は、

(i) アリール；置換アリール；ヘテロアリール；置換ヘテロアリール、

(ii) ヘテロシクロアルキルまたは置換ヘテロシクロアルキル、

(iii) それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、 $-C_1-C_8$  アルキル、 $-C_2-C_8$  アルケニルまたは  $-C_2-C_8$  アルキニル；それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、置換  $-C_1-C_8$  アルキル、置換  $-C_2-C_8$  アルケニルまたは置換  $-C_2-C_8$  アルキニル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルキルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルキル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニルからなる群から独立して選択され、

20

各  $R_2$  は、

(i) 水素、

(ii) アリール；置換アリール；ヘテロアリール；置換ヘテロアリール、

(iii) ヘテロシクロアルキルまたは置換ヘテロシクロアルキル、

(iv) それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、 $-C_1-C_8$  アルキル、 $-C_2-C_8$  アルケニルまたは  $-C_2-C_8$  アルキニル；それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、置換  $-C_1-C_8$  アルキル、置換  $-C_2-C_8$  アルケニルまたは置換  $-C_2-C_8$  アルキニル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルキルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルキル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニルからなる群から独立して選択され、

30

各  $R_4$  および  $R_5$  は、

(i) 水素、

(ii) アリール；置換アリール；ヘテロアリール；置換ヘテロアリール、

(iii) ヘテロシクロアルキルまたは置換ヘテロシクロアルキル、

(iv) それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、 $-C_1-C_8$  アルキル、 $-C_2-C_8$  アルケニルまたは  $-C_2-C_8$  アルキニル；それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、置換  $-C_1-C_8$  アルキル、置換  $-C_2-C_8$  アルケニルまたは置換  $-C_2-C_8$  アルキニル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルキルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルキル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニルからなる群から独立して選択され、

40

あるいは、 $R_4$  および  $R_5$  は、これらが結合している窒素と一緒にあって、複素環または置換複素環を形成することができ、

50

G は、 $-OR_2$ 、 $-NR_4R_5$ 、 $-NH-C(O)-R_2$ 、 $-NH-S(O)_2-R_6$ 、 $-NH-S(O)_2NR_4R_5$  からなる群から選択され、

各  $R_6$  は、

(i) アリール；置換アリール；ヘテロアリール；置換ヘテロアリール、

(ii) ヘテロシクロアルキルまたは置換ヘテロシクロアルキル、

(iii) それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、 $-C_1-C_8$  アルキル、 $-C_2-C_8$  アルケニルまたは  $-C_2-C_8$  アルキニル；それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、置換  $-C_1-C_8$  アルキル、置換  $-C_2-C_8$  アルケニルまたは置換  $-C_2-C_8$  アルキニル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルキルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルキル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニルからなる群から独立して選択され、

10

L は、

(i) 水素、

(ii) アリール、

(iii) 置換アリール、

(iv) ヘテロアリール、

(v) 置換ヘテロアリール、

(vi) 複素環、

(vii) 置換複素環、

20

(viii) それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、 $-C_1-C_8$  アルキル、 $-C_2-C_8$  アルケニルまたは  $-C_2-C_8$  アルキニル、

(ix) それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、置換  $-C_1-C_8$  アルキル、置換  $-C_2-C_8$  アルケニルまたは置換  $-C_2-C_8$  アルキニル、

(x)  $-C_3-C_{12}$  シクロアルキルまたは  $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニル、

(xi) 置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルキルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニル

からなる群から選択され、

30

$Z_1$  および  $Z_2$  は、ハロゲン；好ましくは F、Cl および Br から独立して選択され、

X および Y は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールから選択される環式部分を形成し、

W は存在しない、またはアルキレン、置換アルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、アルキニレン、置換アルキニレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(Me)-$ 、 $-C(O)NH-$  もしくは  $-C(O)N(Me)-$  から選択され、

Z は、

(i) 水素、

(ii) ヒドロキシ、

(iii)  $-CN$ 、

(iv)  $-N_3$ 、

(v) ハロゲン、

(vi)  $-NH-N=CH(R_2)$  ( $R_2$  は、すでに上記で定義した通りである。)、

(vii) アリール、置換アリール、

(viii) ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、

(ix)  $-C_3-C_{12}$  シクロアルキル、置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、

40

(x) 複素環、置換複素環、

(xi) それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、 $-C_1-C_8$  アルキル、 $-C_2-C_8$  アルケニルまたは  $-C_2-C_8$  アルキ

50

ニル；それぞれがO、SまたはNから選択される0、1、2または3個のヘテロ原子を含有する、置換-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、置換-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニルまたは置換-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル

からなる群から選択され、

mは、0、1、2または3であり、

m'は、0、1、2または3であり、

nは、0、1または2であり、

sは、1、2、3または4である。

【0015】

別の実施形態において、本発明は、本発明の化合物、または医薬として許容できるこの塩、エステルもしくはプロドラッグを含む医薬組成物を特色とする。本発明のさらに別の実施形態において、医薬として許容できる担体または賦形剤と組み合わせて、治療有効量の本発明の化合物、または医薬として許容できるこの塩、エステルもしくはプロドラッグを含む医薬組成物が開示されている。本発明のまた別の実施形態は、前記医薬組成物を用いて、こうした治療を必要とする対象におけるC型肝炎感染を治療する方法である。

10

【発明を実施するための形態】

【0016】

(発明の詳細な記述)

本発明の第一の実施形態は、単独または医薬として許容できる担体もしくは賦形剤と組み合わせた、上記した通りの式Iによって表される化合物、または医薬として許容できるこの塩、エステルもしくはプロドラッグである。

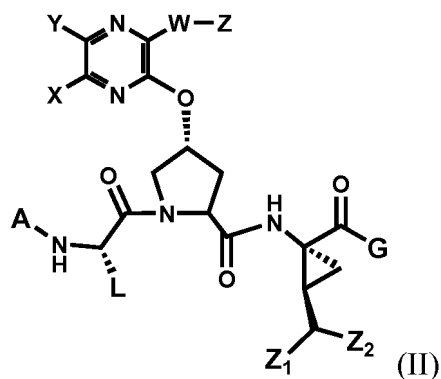
20

【0017】

本発明の別の実施形態は、単独または医薬として許容できる担体もしくは賦形剤と組み合わせた、式II

【0018】

【化2】



30

によって表される化合物、または医薬として許容できるこの塩、エステルもしくはプロドラッグであり、式中、A、L、X、Y、W、G、Z、Z<sub>1</sub>およびZ<sub>2</sub>は、前の実施形態において定義されている通りである。

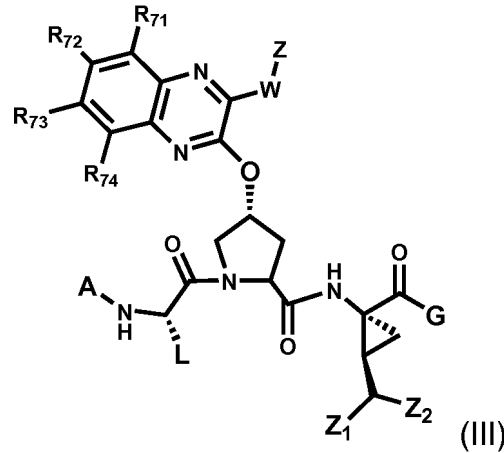
【0019】

40

本発明の別の実施形態は、単独または医薬として許容できる担体もしくは賦形剤と組み合わせた、式III

【0020】

## 【化3】



10

20

30

40

50

によって表される化合物、または医薬として許容できるこの塩、エステルもしくはプロドラッグであり、式中、各  $R_{71}$ 、 $R_{72}$ 、 $R_{73}$  および  $R_{74}$  は、

- (i) 水素、
- (ii) ハロゲン、
- (iii)  $-NO_2$ 、
- (iv)  $-CN$ 、
- (v)  $-M-R_4$  ( $M$ は存在しない、または  $O$ 、 $S$ 、 $NH$ 、 $N(R_5)$  である。)、
- (vi) アリール、
- (vii) 置換アリール、
- (viii) ヘテロアリール、
- (ix) 置換ヘテロアリール、
- (x) ヘテロシクロアルキル、および
- (xi) 置換ヘテロシクロアルキル

からなる群から独立して選択され、

$A$ 、 $L$ 、 $G$ 、 $W$ 、 $Z$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は、第一実施形態において前に定義されている通りである。

## 【0021】

一例において、 $A$  は、 $H$ 、 $R_1$ 、 $-(C=O)-O-R_1$  からなる群から選択され、式中、 $R_1$  は、アリール；置換アリール；ヘテロアリール；置換ヘテロアリール；ヘテロシクロアルキルまたは置換ヘテロシクロアルキル；それぞれが  $O$ 、 $S$  または  $N$  から選択される  $0$ 、 $1$ 、 $2$  または  $3$  個のヘテロ原子を含有する  $-C_1-C_8$  アルキル、 $-C_2-C_8$  アルケニルまたは  $-C_2-C_8$  アルキニル；それぞれが  $O$ 、 $S$  または  $N$  から選択される  $0$ 、 $1$ 、 $2$  または  $3$  個のヘテロ原子を含有する置換  $-C_1-C_8$  アルキル、置換  $-C_2-C_8$  アルケニルまたは置換  $-C_2-C_8$  アルキニル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルキル、または置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルキル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニルから選択される。 $R_6$  は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される。 $J$  は存在しない。 $G$  は、 $-NH-SO_2-NR_4R_5$  または  $-NHSO_2-R_3$  であってよく、式中、 $R_3$  は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、 $-C_3-C_{12}$  シクロアルキル、 $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニル、置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルキルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニルから選択され、 $R_4$  および  $R_5$  は、水素、 $-C_1-C_8$  アルキル、 $-C_2-C_8$  アルケニル、 $-C_2-C_8$  アルキニル、置換  $-C_1-C_8$  アルキル、置換  $-C_2-C_8$  アルケニル、置換  $-C_2-C_8$  アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、 $-C_3-C_{12}$  シクロアルキル、 $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニル、置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルキルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニルからそれぞれ独立して選択さ

れる。各  $R_{71}$ 、 $R_{72}$ 、 $R_{73}$  および  $R_{74}$  は、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-M-R_4$  (式中、 $M$  は存在しない、または  $O$ 、 $S$ 、 $NH$ 、 $N(R_5)$  である。)、アリアル、置換アリアル、ヘテロアリアル、置換ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキルおよび置換ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される。 $Z_1$  および  $Z_2$  は、 $F$ 、 $Cl$  および  $Br$  から独立して選択することができる。

【0022】

さらに別の例において、 $A$  は、 $H$ 、 $R_1$  からなる群から選択され、式中、 $R_1$  は、それぞれが  $O$ 、 $S$  または  $N$  から選択される  $0$ 、 $1$ 、 $2$  または  $3$  個のヘテロ原子を含有する  $-C_{1-8}$  アルキル、 $-C_{2-8}$  アルケニルまたは  $-C_{2-8}$  アルキニル；それぞれが  $O$ 、 $S$  または  $N$  から選択される  $0$ 、 $1$ 、 $2$  または  $3$  個のヘテロ原子を含有する置換  $-C_{1-8}$  アルキル、置換  $-C_{2-8}$  アルケニルまたは置換  $-C_{2-8}$  アルキニル； $-C_{3-12}$  シクロアルキルまたは置換  $-C_{3-12}$  シクロアルキル； $-C_{3-12}$  シクロアルケニルまたは置換  $-C_{3-12}$  シクロアルケニルから選択される。 $R_6$  は、アリアル、置換アリアル、ヘテロアリアルおよび置換ヘテロアリアルからなる群から選択される。 $J$  は存在しない。 $G$  は  $-NH-SO_2-R_3$  であり、式中、 $R_3$  は、アリアル、置換アリアル、ヘテロアリアル、置換ヘテロアリアル、複素環、置換複素環、 $-C_{3-12}$  シクロアルキル、 $-C_{3-12}$  シクロアルケニル、置換  $-C_{3-12}$  シクロアルキルまたは置換  $-C_{3-12}$  シクロアルケニルから選択される。各  $R_{71}$ 、 $R_{72}$ 、 $R_{73}$  および  $R_{74}$  は、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$  および  $-O-R_4$  からなる群から独立して選択され、式中、 $R_4$  は直ぐ上の例に定義されている通りである。 $Z_1$  および  $Z_2$  は、 $F$ 、 $Cl$  および  $Br$  から独立して選択することができる。

10

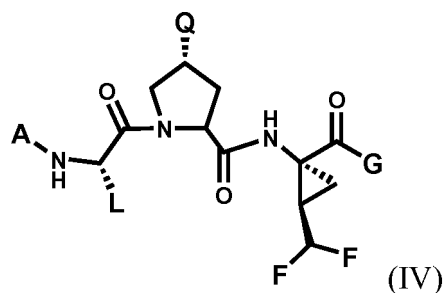
20

【0023】

本発明の代表的な化合物として、これらに限定されないが、式 IV に従った以下の化合物 (表 1) が挙げられ、

【0024】

【化 4】



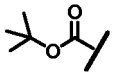

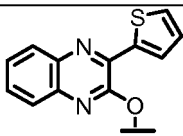
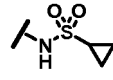

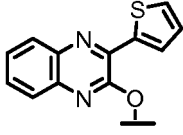
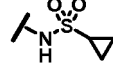
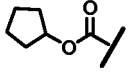

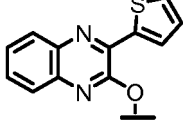
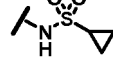
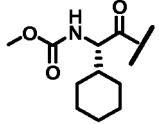

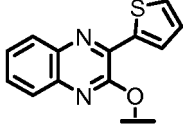
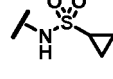
30

式中、 $A$ 、 $L$ 、 $Q$  および  $G$  は、表 1 における各例に表されている。

【0025】

【表 1】

表 1

例	A	L	Q	G
1)				
2)	-H			
3)				
4)				

10

20



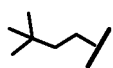

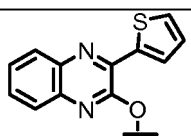
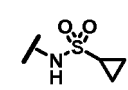
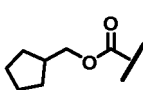

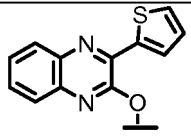
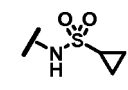
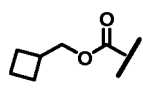

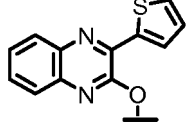
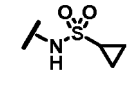
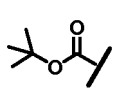

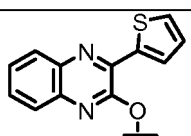
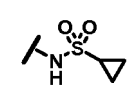

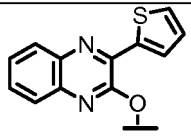
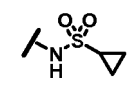
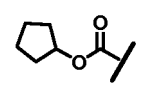

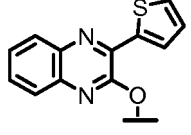
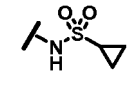
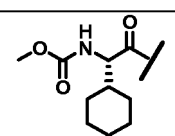

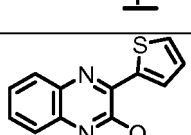
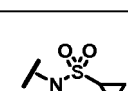
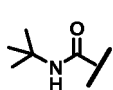

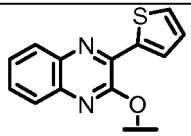
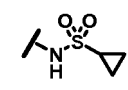
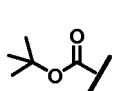

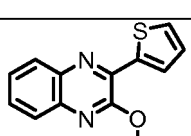

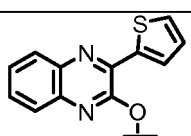
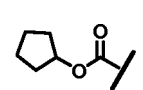

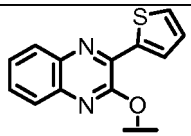
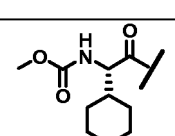

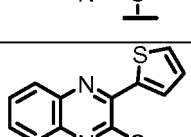
5)				
6)				
7)				
8)				
9)				
10)				
11)				
12)				
13)				
14)				
15)				
16)				

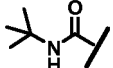

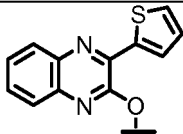
10

20

30

40

17)					
18)					
19)					10
20)					
21)	-H				20
22)					
23)					
24)					30
25)				OH	
26)	-H			OH	
27)				OH	40
28)				OH	

29)				OH
-----	---	---	---	----

## 【 0 0 2 6 】

本発明は、本発明の化合物、または医薬として許容できるこの塩、エステルもしくはプロドラッグを含む医薬組成物も特色とする。

## 【 0 0 2 7 】

本発明の化合物は、単独の活性医薬品として投与する、または1つ以上の薬剤と組み合わせて使用して、C型肝炎感染またはHCV感染に伴う症状を治療または予防することができる。本発明の1つの化合物または複数の化合物と組み合わせて投与される他の薬剤として、直接または間接的機序によってHCVウイルスの複製を抑制する、HCV感染によって引き起こされる疾患の治療薬が挙げられる。これらとして、宿主免疫調節因子（例えば、インターフェロン、ペグ化インターフェロン、インターフェロン、インターフェロンおよびCpGオリゴヌクレオチドなど）などの薬剤、またはイノシン酸デヒドロゲナーゼ（例えば、リバビリンなど）など、宿主細胞機能を阻害する抗ウイルス剤化合物が挙げられる。免疫機能を調節するサイトカインも挙げられる。HCV抗原を含むワクチン、またはHCVを対象とする抗原アジュバントの組合せも挙げられる。宿主細胞成分と相互作用して、HCVウイルス複製の翻訳段階を開始する配列内リボソーム進入部位（IRES）を阻害することによってウイルスタンパク質の合成を阻止する、または例えば、HCV P7等膜タンパク質のピロポリンファミリーを標的とする薬剤とともにウイルス粒子の成熟および放出を阻止する薬剤も挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて投与される他の薬剤は、ウイルス複製に関与しているウイルスゲノムのタンパク質を標的にすることによってHCVの複製を阻害する任意の薬剤または薬剤の組合せが挙げられる。これらの薬剤として、例えば、WO0190121（A2）もしくは米国特許第6,348,587号B1もしくはWO0160315もしくはWO0132153に記載されているヌクレオシド型ポリメラーゼ阻害剤または例えばEP1162196A1もしくはWO0204425に記載されているベンズイミダゾールポリメラーゼ阻害剤などの非ヌクレオシド阻害剤などHCV RNA依存性RNAポリメラーゼの他の阻害剤、または例えばBILN2061等などのペプチド模倣型阻害剤などHCVプロテアーゼの阻害剤、またはHCVヘリカーゼの阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【 0 0 2 8 】

本発明の化合物と組み合わせて投与される他の薬剤として、同時感染した個体に対する他のウイルスの複製を阻害する任意の薬剤または薬剤の組合せが挙げられる。これらの薬剤として、例えばアデホビル、ラミブジンおよびテノホビルなどB型肝炎（HBV）感染によって引き起こされる疾患の治療剤、または例えばプロテアーゼ阻害剤などヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染によって引き起こされる疾患の治療剤：リトナビル、ロピナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、アンブレナビル、アタザナビル、チプラナビル、TMC-114、ホスアンブレナビル；逆転写酵素阻害剤：ジドブジン、ラミブジン、ジダノシン、スタブジン、テノホビル、ザルシタピン、アバカビル、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、TMC-125；インテグラーゼ阻害剤：L-870812、S-1360または侵入阻害剤：エンフビルチド（T-20）、T-1249が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【 0 0 2 9 】

すなわち、本発明の一態様は、宿主免疫調節因子および第二抗ウイルス剤、またはこれらの組合せからなる群から選択される1つ以上の薬剤を、治療有効量の本発明化合物もしくは化合物同士の組合せ、または医薬として許容できる塩、立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、プロドラッグの塩、またはこれらの組合せとともに、こうした治療を必要とする患者に同時投与することを含む、RNA含有ウイルスによって引き起こされる感染を

治療または予防するための方法を対象とする。宿主免疫調節因子の例は、これらに限定されないが、インターフェロン、ペグ化インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、サイトカイン、ワクチン、ならびに抗原およびアジュバントを含むワクチンであり、前記第二抗ウイルス剤は、ウイルス複製に関係する宿主細胞機能を阻害すること、またはウイルスゲノムのタンパク質を標的とすることのいずれかによってHCVの複製を阻害する。

#### 【0030】

本発明のさらなる態様は、治療有効量の本発明の化合物もしくは化合物同士の組合せまたは医薬として許容できる塩、立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、プロドラッグの塩、またはこれらの組合せとともに、肝臓の硬変および炎症を含めたHCV感染の症状を治療または軽減する薬剤または薬剤の組合せを、こうした治療を必要とする患者に同時投与することを含む、RNA含有ウイルスによって引き起こされる感染を治療または予防する方法を対象とする。本発明のまた別の態様は、治療有効量の本発明の化合物もしくは化合物同士の組合せまたは医薬として許容できる塩、立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、プロドラッグの塩、またはこれらの組合せとともに、B型肝炎(HBV)感染によって引き起こされる疾患の患者を治療する1つ以上の薬剤を、こうした治療を必要とする患者に同時投与することを含む、RNA含有ウイルスによって引き起こされる感染を治療または予防する方法を提供する。B型肝炎(HBV)感染によって引き起こされる疾患の患者を治療する薬剤は、これらに限定されないが、例えば、L-デオキシチミジン、アデホビル、ラミブジンまたはテンホビル、またはこれらの任意の組合せであってよい。RNA含有ウイルスの例として、これらに限定されないが、C型肝炎ウイルス(HCV)が挙げられる。

10

20

#### 【0031】

本発明の別の態様は、治療有効量の本発明の化合物もしくは化合物同士の組合せまたは医薬として許容できる塩、立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、プロドラッグの塩、またはこれらの組合せとともに、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染によって引き起こされる疾患の患者を治療する1つ以上の薬剤を、こうした治療を必要とする患者に同時投与することを含む、RNA含有ウイルスによって引き起こされる感染を治療または予防する方法を提供する。ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染によって引き起こされる疾患の患者を治療する薬剤は、これらに限定されないが、リトナビル、ロピナビル、インジナビル、ネルフマビル、サキナビル、アンブレナビル、アタザナビル、チプラナビル、TMC-114、ホスアンブレナビル、ジドブジン、ラミブジン、ジダノシン、スタブジン、テノホビル、ザルシタピン、アバカビル、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、TMC-125、L-870812、S-1360、エンフィルチド(T-20)またはT-1249、またはこれらの任意の組合せを挙げることができる。RNA含有ウイルスの例として、これらに限定されないが、C型肝炎ウイルス(HCV)が挙げられる。さらに、本発明は、患者におけるRNA含有ウイルス、特にC型肝炎ウイルスによって引き起こされる感染の治療用薬物を調製するため、本発明の化合物もしくは化合物同士の組合せまたは治療上許容できる塩の形態、立体異性体もしくは互変異性体、プロドラッグ、プロドラッグの塩、またはこれらの組合せ、ならびに宿主免疫調節因子および第二抗ウイルス剤またはこれらの組合せからなる群から選択される1つ以上の薬剤の使用を提供する。宿主免疫調節因子の例は、これらに限定されないが、インターフェロン、ペグ化インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、サイトカイン、ワクチン、ならびに抗原およびアジュバントを含むワクチンであり、前記第二抗ウイルス剤は、ウイルス複製に関係する宿主細胞機能を阻害すること、またはウイルスゲノムのタンパク質を標的とすることのいずれかによってHCVの複製を阻害する。

30

40

#### 【0032】

上記または他の治療において使用される場合、本発明の化合物もしくは化合物同士の組合せは、本明細書において上記で定義されている通りの1つ以上の薬剤と一緒に、純粋な形態で、またはこうした形態が存在する場合医薬として許容できる塩の形態、プロドラッ

50

グ、プロドラッグの塩、またはこれらの組合せで用いることができる。あるいは、治療剤のこうした組合せは、本明細書において上記で定義されている通りの1つ以上の薬剤および医薬として許容できる担体と組み合わせて、治療有効量の興味対象の化合物もしくは化合物の組合せまたは医薬として許容できるこれらの塩の形態、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩を含有する医薬組成物として投与することができる。こうした医薬組成物は、RNA含有ウイルス、特にC型肝炎ウイルス(HCV)の複製を、前記ウイルスを前記医薬組成物と接触させることによって阻害するのに使用することができる。さらに、こうした組成物は、RNA含有ウイルス、特にC型肝炎ウイルス(HCV)によって引き起こされる感染の治療または予防に有用である。

【0033】

したがって、本発明のさらなる態様は、本発明の化合物もしくは化合物同士の組合せまたは医薬として許容できる塩、立体異性体もしくは互変異性体、プロドラッグ、プロドラッグの塩またはこれらの組合せ、本明細書において上記で定義されている通りの1つ以上の薬剤、および医薬として許容できる担体を含む医薬組成物を、こうした治療を必要とする患者に投与することを含む、RNA含有ウイルス、特にC型肝炎ウイルス(HCV)によって引き起こされる感染を治療または予防する方法を対象とする。

【0034】

組合せとして投与される場合、該治療剤は、同時もしくは所定の時間内に投与する別々の組成物として処方することができ、または該治療剤は、単一の単位剤形として投与することができる。

【0035】

こうした併用療法における使用が考慮される抗ウイルス剤として、これらに限定されないが、哺乳動物におけるウイルスの形成および/または複製に必要な宿主またはウイルス機構のいずれかを妨害する薬剤を含めて、哺乳動物におけるウイルスの形成および/または複製を阻害するために有効である薬剤(化合物または生物剤)が挙げられる。こうした薬剤は、別の抗HCV薬剤; HIV阻害剤; HAV阻害剤; およびHBV阻害剤から選択することができる。

【0036】

他の抗HCV薬剤として、C型肝炎関連の症状または疾患の進行を軽減または予防するのに有効である薬剤が挙げられる。こうした薬剤として、これらに限定されないが、免疫調節剤、HCV NS3プロテアーゼの阻害剤、HCVポリメラーゼの他の阻害剤、HCV生活環における別の標的の阻害剤、ならびにこれらに限定されないがリバビリン、アマンタジン、レボピリンおよびピラミジンを含めた他の抗HCV薬剤が挙げられる。

【0037】

該免疫調節剤として、哺乳動物における免疫系応答を増強または強化するのに有効である薬剤(化合物または生物剤)が挙げられる。該免疫調節剤として、これらに限定されないが、VX-497(メリメポジブ、Vertex Pharmaceuticals)などのイノシナーリン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、クラスIインターフェロン、クラスIIインターフェロン、コンセンサスインターフェロン、アシアロ-インターフェロンペグ化インターフェロン、およびこれらに限定されないが、これに限定されないヒトアルブミンを含めた他のタンパク質と結合したインターフェロンを含めた結合インターフェロンが挙げられる。クラスIインターフェロンは、天然および合成に産生されるクラスIインターフェロンを含めて、全てI型受容体に結合しているインターフェロンの群であるが、クラスIIインターフェロンは、全てII型受容体に結合している。クラスIインターフェロンの例として、これらに限定されないが、[ ]-、[ ]-、[ ]-、[ ]-および[ ]-インターフェロンが挙げられ、一方クラスIIインターフェロンの例として、これらに限定されないが[ ]-インターフェロンが挙げられる。

【0038】

HCV NS3プロテアーゼの阻害剤として、哺乳動物におけるHCV NS3プロテアーゼの機能を阻害するのに有効である薬剤(化合物または生物剤)が挙げられる。HCV

10

20

30

40

50

V NS3プロテアーゼの阻害剤として、これらに限定されないが、WO 99/07733、WO 99/07734、WO 00/09558、WO 00/09543、WO 00/59929、WO 03/064416、WO 03/064455、WO 03/064456、WO 2004/030670、WO 2004/037855、WO 2004/039833、WO 2004/101602、WO 2004/101605、WO 2004/103996、WO 2005/028501、WO 2005/070955、WO 2006/000085、WO 2006/007700 およびWO 2006/007708 (全てBoehringer Ingelheimによる)、WO 02/060926、WO 03/053349、WO 03/099274、WO 03/099316、WO 2004/032827、WO 2004/043339、WO 2004/094452、WO 2005/046712、WO 2005/051410、WO 2005/054430 (全てBMSによる)、WO 2004/072243、WO 2004/093798、WO 2004/113365、WO 2005/010029 (全てEnantaによる)、WO 2005/037214 (Intermune) およびWO 2005/051980 (Schering) に記載されている化合物、ならびにVX-950、ITMN-191 およびSCH503034として同定される候補が挙げられる。

#### 【0039】

HCVポリメラーゼの阻害剤として、HCVポリメラーゼの機能を阻害するのに有効である薬剤(化合物または生物剤)が挙げられる。こうした阻害剤として、これらに限定されないが、HCV NS5Bポリメラーゼの非ヌクレオシドおよびヌクレオシド阻害剤が挙げられる。HCVポリメラーゼの阻害剤の例として、これらに限定されないが、WO 02/04425、WO 03/007945、WO 03/010140、WO 03/010141、WO 2004/064925、WO 2004/065367、WO 2005/080388 およびWO 2006/007693 (全てBoehringer Ingelheimから)、WO 2005/049622 (日本たばこ)、WO 2005/014543 (日本たばこ)、WO 2005/012288 (Genelabs)、WO 2004/087714 (IRBM)、WO 03/101993 (Neogenesiss)、WO 03/026587 (BMS)、WO 03/000254 (日本たばこ) およびWO 01/47883 (日本たばこ) に記載されている化合物、ならびに臨床的候補XTL-2125、HCV796、R-1626 およびNM283が挙げられる。

#### 【0040】

HCV生活環における別の標的の阻害剤として、HCV NS3プロテアーゼの機能を阻害する以外で、HCVの形成および/または複製を阻害するのに有効である薬剤(化合物または生物剤)が挙げられる。こうした薬剤は、HCVの形成および/または複製に必要な宿主またはHCVウイルス機構のいずれかを妨害することができる。HCV生活環における別の標的の阻害剤として、これらに限定されないが、侵入阻害剤、ヘリカーゼ、NS2/3プロテアーゼおよび配列内リボソーム進入部位(IRES)から選択される標的を阻害する薬剤、ならびにこれらに限定されないがNS5Aタンパク質およびNS4Bタンパク質を含めた他のウイルスの標的の機能を妨害する薬剤が挙げられる。

#### 【0041】

患者は、C型肝炎ウイルス、ならびにこれらに限定されないがヒト免疫不全ウイルス(HIV)、A型肝炎ウイルス(HAV) およびB型肝炎ウイルス(HBV)を含めて他の1つ以上のウイルスに同時感染している恐れがあることが起こり得る。したがって、本発明による化合物を、HIV阻害剤、HAV阻害剤およびHBV阻害剤の少なくとも1つとともに同時投与することによってこうした同時感染を治療するための併用療法も考えられる。

#### 【0042】

また別の実施形態によると、本発明の医薬組成物は、これらに限定されないが、ヘリカ

10

20

30

40

50

ーゼ、ポリメラーゼ、メタロプロテアーゼおよび配列内リボソーム進入部位 (IRES) を含めて、HCV生活環における他の標的の阻害剤 (単数または複数) をさらに含むことができる。

【0043】

別の実施形態によると、本発明の医薬組成物は、別の抗ウイルス剤、抗菌剤、抗真菌剤もしくは抗癌剤、または免疫調節因子、または別の治療剤をさらに含むことができる。

【0044】

さらに別の実施形態によると、本発明は、これに限定されないが、こうした治療を必要とする対象におけるC型肝炎感染などのウイルス感染を、有効量の本発明の化合物または医薬として許容できるこの塩、エステルもしくはプロドラッグを前記対象に投与することによって治療する方法を含める。

【0045】

さらなる実施形態によると、本発明は、こうした治療を必要とする対象におけるC型肝炎感染を、抗HCVウイルス有効量または阻害量の本発明の医薬組成物を前記対象に投与することによって治療する方法を含める。

【0046】

本発明の追加の実施形態は、生物学的試料を本発明の化合物と接触させることによって生物学的試料を治療する方法を含める。

【0047】

また、本発明のさらなる態様は、本明細書に表されている合成手段のいずれかを用いて本明細書に表されている化合物を製造する方法である。

【0048】

本発明において使用されるシトクロムP450モノオキシゲナーゼ阻害剤は、本発明の化合物の代謝を阻害すると想定される。したがって、シトクロムP450モノオキシゲナーゼ阻害剤は、プロテアーゼ阻害剤の代謝を阻害するのに有効な量となる。すなわち、CYP阻害剤は、CYP阻害剤が存在しない生物学的利用能と比較して、プロテアーゼ阻害剤の生物学的利用能が増加する量で投与される。

【0049】

一実施形態において、本発明は、本発明の化合物の薬物動態を改善するための方法を提供する。薬物の薬物動態を改善する利点は、当技術分野において認められている (US 2004/0091527; US 2004/0152625; US 2004/0091527)。すなわち、本発明の一実施形態は、CYP3A4の阻害剤および本発明の化合物を投与するための方法を提供する。本発明の別の実施形態は、本発明の化合物およびアイソザイム3A4 (「CYP3A4」)、アイソザイム2C19 (「CYP2C19」)、アイソザイム2D6 (「CYP2D6」)、アイソザイム1A2 (「CYP1A2」)、アイソザイム2C9 (「CYP2C9」) またはアイソザイム2E1 (「CYP2E1」) の阻害剤を投与するための方法を提供する。好ましい実施形態において、CYP阻害剤は、CYP3A4を阻害するのが好ましい。関係するNS3/4Aプロテアーゼの薬物動態を改善する任意のCYP阻害剤が、本発明の方法において使用することができる。これらのCYP阻害剤として、これらに限定されないが、リトナビル (WO 94/14436)、ケトコナゾール、トロレアンドマイシン、4-メチルピラゾール、シクロスポリン、クロメチアゾール、シメチジン、イトラコナゾール、フルコナゾール、ミコナゾール、フルボキシアミン、フルオキセチン、ネファゾドン、セルトラリン、インジナビル、ネルフィナビル、アンブレナビル、ホスアンブレナビル、サキナビル、ロピナビル、デラビルジン、エリスロマイシン、VX-944およびVX-497が挙げられる。好ましいCYP阻害剤として、リトナビル、ケトコナゾール、トロレアンドマイシン、4-メチルピラゾール、シクロスポリンおよびクロメチアゾールが挙げられる。

【0050】

患者が本発明を正しく使用するように指示する添付文書を収納している、各処方物の患者用単一包装および患者用 (複数の) 包装の手段による本発明の組合せの投与は、本発明

10

20

30

40

50

の望ましい追加の特徴であることを理解されよう。

【0051】

本発明のさらなる態様によるのは、少なくとも本発明の化合物および本発明のCYP阻害剤、ならびに本発明の組合せの使用に対する説明書を収納している案内添付書を含む包装である。本発明の代替実施形態において、医薬品包装は、本明細書に記載されている通りの1つ以上の追加の薬剤をさらに含む。追加の1つ以上の薬剤は、同一の包装または別々の包装で提供することができる。

【0052】

この別の態様は、各医薬成分の単一または複数の医薬製剤；保管中および投与前の医薬製剤（単数または複数）を収容する容器；およびHCV感染を治療または予防するのに有効な方法で薬物投与を実行するための指示を含む、患者がHCV感染の治療またはHCV感染の予防に使用する包装キットを含める。

10

【0053】

すなわち、本発明は、本発明のNS3/4Aプロテアーゼ阻害剤およびCYP阻害剤（および必要に応じて追加の薬剤）、または従来の方法で調製されるこれらの誘導体の同時または逐次投与用キットを提供する。通常、こうしたキットは、医薬として許容できる担体（および1つまたは複数の医薬製剤）中の例えば各阻害剤の組成物および必要に応じて追加の薬剤（単数または複数）、ならびに同時または逐次投与用指示書を含む。

【0054】

別の実施形態において、自己投与のための1つ以上の剤形；保管中および使用前の剤形を収容するための、好ましくは密閉されている容器手段；ならびに患者が薬物投与を実行するための指示を収納している包装キットが提供される。該指示は通常、該キットの添付文書、標識および/または他の構成要素上の指示書であり、該剤形または形態は、本明細書に記載されている通りである。各剤形は、個々のセルまたは気泡内で各剤形を他の剤形から単離されて金属箔-プラスチック積層シートの中に個々に収容することができ、または該剤形は、プラスチック瓶のような単一の容器内に収容することができる。本キットは通常、個々のキット構成要素、すなわち剤形、容器手段、および使用のための指示書を包装するための手段も含める。こうした包装手段は、段ボールまたは紙の箱、プラスチックまたは箔の小袋などの形態をとることができる。

20

【0055】

定義

下記に列挙されているのは、本発明を説明するのに使用される様々な用語の定義である。これらの定義は、特別な例において限定されていない限り、個々に、またはより大きな群の一部のいずれかとして、この明細書および特許請求の範囲を通して使用されている用語に適用される。

30

【0056】

「ウイルス感染」という用語は、細胞または組織へのウイルス、例えばC型肝炎ウイルス（HCV）の侵入を指す。一般に慢性肝疾患ウイルスの侵入は複製にも関係する。ウイルス感染は、例えば酵素免疫アッセイを使用し、血液などの体液の試料中のウイルス抗体価を測定することによって決定することができる。他の適当な診断法として、RT-PCR、直接ハイブリッド捕捉アッセイおよび核酸配列ベース増幅等など、分子に基づく技術が挙げられる。ウイルスは、器官、例えば肝臓に感染し、疾患、例えば肝炎、肝硬変、慢性肝疾患および肝細胞癌腫を引き起こす恐れがある。

40

【0057】

「抗癌剤」という用語は、癌の進行を予防または阻害することができる化合物または薬物を指す。こうした薬剤の例として、シス-プラチン、アクチノマイシンD、ドキシソルビン、ピンクリスチン、ピンプラスチン、エトポシド、アムサクリン、ミトキサントロン、テニポシド、タキソール、コルヒチン、シクロスポリンA、フェノチアジンまたはチオキサテンが挙げられる。

【0058】

50



「抗真菌剤」という用語は、本発明による 3 - A P、3 - A M P または 3 - A P および 3 - A M P のプロドラッグ以外の、真菌感染を治療するのに使用することができる化合物を記載するのに使用される。本発明による抗真菌剤として、例えば、テルビナフィン、フルコナゾール、イトラコナゾール、ポサコナゾール、クロトリマゾール、グリセオフルビン、ナイスタチン、トルナフテート、カスポファンギン、アンフォテリシン B、リボソームアンフォテリシン B およびアンフォテリシン B 脂質複合体が挙げられる。

【0059】

「抗菌剤」という用語は、他の微生物の成長を抑制する、微生物によって産生される自然発生抗生物質、ならびに殺菌性活性または静菌性活性のいずれかを有する、実験室にて合成または修飾される薬剤の両方、例えば - ラクタム抗菌剤、糖ペプチド、マクロライド、キノロン、テトラサイクリンおよびアミノグリコシドを指す。一般に、抗菌剤が静菌性であれば、該薬剤は本質的に細菌細胞の成長を止める（が、細菌を死滅させない）ことを意味し、該薬剤が殺菌性であれば、該薬剤は細菌細胞を死滅させる（および細菌を死滅させる前に成長を止めることもある）ことを意味する。

【0060】

「免疫調節因子」という用語は、対象の体液性または細胞性の免疫系の働きを変化させることを意味する任意の物質を指す。こうした免疫調節因子として、肥満細胞媒介炎症の阻害剤、インターフェロン、インターロイキン、プロスタグランジン、ステロイド、副腎皮質ステロイド、コロニー刺激因子、走化性因子などが挙げられる。

【0061】

「C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル」または「C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、1 個から 6 個の間、または 1 個から 8 個の間の炭素原子をそれぞれ含有する飽和直鎖または分枝鎖炭化水素基を指す。C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基の例として、これらに限定されないが、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、tert - ブチル基、ネオペンチル基、n - ヘキシル基が挙げられ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル基の例として、これらに限定されないが、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、tert - ブチル基、ネオペンチル基、n - ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基が挙げられる。

【0062】

「C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル」または「C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、炭化水素成分から誘導される基を示し、ここで該炭化水素成分は、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を有し、2 個から 6 個、または 2 個から 8 個の炭素原子をそれぞれ含有する。アルケニル基として、これらに限定されないが、例えばエテニル、プロペニル、ブテニル、1 - メチル - 2 - ブテン - 1 - イル、ヘプテニルおよびオクテニルなどが挙げられる。

【0063】

「C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル」または「C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、炭化水素成分から誘導される基を示し、ここで該炭化水素成分は、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を有し、2 個から 6 個、または 2 個から 8 個の炭素原子をそれぞれ含有する。代表的なアルキニル基として、これらに限定されないが、例えばエチニル、1 - プロピニル、1 - ブチニル、ヘプチニルおよびオクチニルなどが挙げられる。

【0064】

「C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - シクロアルキル」または「C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub> - シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、単環式または多環式の飽和炭素環化合物から誘導される基を示し、ここで該飽和炭素環化合物は、3 個から 8 個、または 3 個から 12 個の環原子をそれぞれ有する。C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - シクロアルキルの例として、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンチルおよびシクロオクチルが挙げられ、C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub> - シクロアルキルの例として、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスク

10

20

30

40

50

口 [ 2 . 2 . 1 ] ヘプチルおよびビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクチルが挙げられる。

【 0 0 6 5 】

「 $C_3 - C_8$  - シクロアルケニル」または「 $C_3 - C_{12}$  - シクロアルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を有する単環式または多環式の炭素環化合物から誘導される基を示し、ここで該炭素環化合物は、3個から8個、または3個から12個の環原子をそれぞれ有する。 $C_3 - C_8$  - シクロアルケニルの例として、これらに限定されないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルおよびシクロオクテニルなどが挙げられ、 $C_3 - C_{12}$  - シクロアルケニルの例として、これらに限定されないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルおよびシクロオクテニルなどが挙げられる。

10

【 0 0 6 6 】

「アリール」という用語は、本明細書で使用される場合、これらに限定されないが、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニルおよびイデニルなどを含めて、1個または2個の芳香環を有する一環式または二環式の炭素環系を指す。

【 0 0 6 7 】

「アリーラルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、アリール環に結合している $C_1 - C_3$ アルキル残基または $C_1 - C_6$ アルキル残基を指す。例として、これらに限定されないが、ベンジルおよびフェネチルなどが挙げられる。

【 0 0 6 8 】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1個の環原子がS、OおよびNから選択される5個から10個の環原子を有する一環式、二環式または三環式芳香族基または芳香族環を指し、ここで該環内に含有されるNまたはSはいずれも酸化されていてもよい。ヘテロアリールとして、これらに限定されないが、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリルおよびキノキサリニルなどが挙げられる。

20

【 0 0 6 9 】

「ヘテロアリーラルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、ヘテロアリール環に結合している $C_1 - C_3$ アルキル残基または $C_1 - C_6$ アルキル残基を指す。例として、これらに限定されないが、ピリジニルメチルおよびピリミジニルエチルなどが挙げられる。

30

【 0 0 7 0 】

「置換される」という用語は、本明細書で使用される場合、これらに限定されないが、  
 - F、- Cl、- Br、- I、- OH、保護ヒドロキシ、- NO<sub>2</sub>、- CN、- NH<sub>2</sub>、  
 N<sub>3</sub>、保護アミノ、アルコキシ、チオアルキル、オキソ、- 八口 -  $C_1 - C_{12}$  - アルキル、  
 - 八口 -  $C_2 - C_{12}$  - アルケニル、- 八口 -  $C_2 - C_{12}$  - アルキニル、- 八口 -  $C_3 - C_{12}$  - シクロアルキル、  
 - NH -  $C_1 - C_{12}$  - アルキル、- NH -  $C_2 - C_1$  - アルケニル、- NH -  $C_2 - C_{12}$  - アルキニル、- NH -  $C_3 - C_{12}$  - シクロアルキル、  
 - NH - アリール、- NH - ヘテロアリール、- NH - ヘテロシクロアルキル、  
 - ジアルキルアミノ、- ジアリールアミノ、- ジヘテロアリールアミノ、- O -  $C_1 - C_{12}$  - アルキル、  
 - O -  $C_2 - C_{12}$  - アルケニル、- O -  $C_2 - C_{12}$  - アルキニル、  
 - O -  $C_3 - C_{12}$  - シクロアルキル、- O - アリール、- O - ヘテロアリール、- O - ヘテロシクロアルキル、  
 - C(O) -  $C_1 - C_{12}$  - アルキル、- C(O) -  $C_2 - C_1$  - アルケニル、- C(O) -  $C_2 - C_{12}$  - アルキニル、- C(O) -  $C_3 - C_{12}$  - シクロアルキル、  
 - C(O) - アリール、- C(O) - ヘテロアリール、- C(O) - ヘテロシクロアルキル、  
 - CONH<sub>2</sub>、- CONH -  $C_1 - C_{12}$  - アルキル、- CONH -  $C_2 - C_{12}$  - アルケニル、  
 - CONH -  $C_2 - C_{12}$  - アルキニル、- CONH -  $C_3 - C_{12}$  - シクロアルキル、- CONH - アリール、- CONH - ヘテロアリール、-

40

50

CONH - ヘテロシクロアルキル、 - OCO<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキル、 - OCO<sub>2</sub> - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルケニル、 - OCO<sub>2</sub> - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキニル、 - OCO<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> - C<sub>1 2</sub> - シクロアルキル、 - OCO<sub>2</sub> - アリール、 - OCO<sub>2</sub> - ヘテロアリール、 - OCO<sub>2</sub> - ヘテロシクロアルキル、 - OCONH<sub>2</sub>、 - OCONH - C<sub>1</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキル、 - OCONH - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルケニル、 - OCONH - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキニル、 - OCONH - C<sub>3</sub> - C<sub>1 2</sub> - シクロアルキル、 - OCONH - アリール、 - OCONH - ヘテロアリール、 - OCONH - ヘテロシクロアルキル、 - NHC(O) - C<sub>1</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキル、 - NHC(O) - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルケニル、 - NHC(O) - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキニル、 - NHC(O) - C<sub>3</sub> - C<sub>1 2</sub> - シクロアルキル、 - NHC(O) - アリール、 - NHC(O) - ヘテロアリール、 - NHC(O) - ヘテロシクロアルキル、 - NHC(O) - C<sub>1</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキル、 - NHC(O) - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルケニル、 - NHC(O) - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキニル、 - NHC(O) - C<sub>3</sub> - C<sub>1 2</sub> - シクロアルキル、 - NHC(O) - アリール、 - NHC(O) - ヘテロアリール、 - NHC(O) - ヘテロシクロアルキル、 - NHC(O)NH<sub>2</sub>、 - NHC(O)NH - C<sub>1</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキル、 - NHC(O)NH - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルケニル、 - NHC(O)NH - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキニル、 - NHC(O)NH - C<sub>3</sub> - C<sub>1 2</sub> - シクロアルキル、 - NHC(O)NH - アリール、 - NHC(O)NH - ヘテロアリール、 - NHC(O)NH - ヘテロシクロアルキル、 - NHC(S)NH<sub>2</sub>、 - NHC(S)NH - C<sub>1</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキル、 - NHC(S)NH - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルケニル、 - NHC(S)NH - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキニル、 - NHC(S)NH - C<sub>3</sub> - C<sub>1 2</sub> - シクロアルキル、 - NHC(S)NH - アリール、 - NHC(S)NH - ヘテロアリール、 - NHC(S)NH - ヘテロシクロアルキル、 - NHC(NH)NH<sub>2</sub>、 - NHC(NH)NH - C<sub>1</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキル、 - NHC(NH)NH - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルケニル、 - NHC(NH)NH - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキニル、 - NHC(NH)NH - C<sub>3</sub> - C<sub>1 2</sub> - シクロアルキル、 - NHC(NH)NH - アリール、 - NHC(NH)NH - ヘテロアリール、 - NHC(NH)NH - ヘテロシクロアルキル、 - NHC(NH) - C<sub>1</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキル、 - NHC(NH) - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルケニル、 - NHC(NH) - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキニル、 - NHC(NH) - C<sub>3</sub> - C<sub>1 2</sub> - シクロアルキル、 - NHC(NH) - アリール、 - NHC(NH) - ヘテロアリール、 - NHC(NH) - ヘテロシクロアルキル、 - C(NH)NH - C<sub>1</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキル、 - C(NH)NH - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルケニル、 - C(NH)NH - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキニル、 - C(NH)NH - C<sub>3</sub> - C<sub>1 2</sub> - シクロアルキル、 - C(NH)NH - アリール、 - C(NH)NH - ヘテロアリール、 - C(NH)NH - ヘテロシクロアルキル、 - S(O) - C<sub>1</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキル、 - S(O) - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルケニル、 - S(O) - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキニル、 - S(O) - C<sub>3</sub> - C<sub>1 2</sub> - シクロアルキル、 - S(O) - アリール、 - S(O) - ヘテロアリール、 - S(O) - ヘテロシクロアルキル - SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、 - SO<sub>2</sub>NH - C<sub>1</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキル、 - SO<sub>2</sub>NH - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルケニル、 - SO<sub>2</sub>NH - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキニル、 - SO<sub>2</sub>NH - C<sub>3</sub> - C<sub>1 2</sub> - シクロアルキル、 - SO<sub>2</sub>NH - アリール、 - SO<sub>2</sub>NH - ヘテロアリール、 - SO<sub>2</sub>NH - ヘテロシクロアルキル、 - NHSO<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキル、 - NHSO<sub>2</sub> - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルケニル、 - NHSO<sub>2</sub> - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキニル、 - NHSO<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> - C<sub>1 2</sub> - シクロアルキル、 - NHSO<sub>2</sub> - アリール、 - NHSO<sub>2</sub> - ヘテロアリール、 - NHSO<sub>2</sub> - ヘテロシクロアルキル、 - CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、 - CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、 - アリール、 - アリールアルキル、 - ヘテロアリール、 - ヘテロアリールアルキル、 - ヘテロシクロアルキル、 - C<sub>3</sub> - C<sub>1 2</sub> - シクロアルキル、 ポリアルコキシアルキル、 ポリアルコキシ、 - メトキシメトキシ、 - メトキシエトキシ、 - SH、 - S - C<sub>1</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキル、 - S - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルケニル、 - S - C<sub>2</sub> - C<sub>1 2</sub> - アルキニル、 - S - C<sub>3</sub> - C<sub>1 2</sub> - シクロアルキル、 - S - アリール、 - S - ヘテロアリール、 - S - ヘテロシクロアルキル、 メチルチオメチルまたは - L' - R' (式中、L' は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレン、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニレンまたはC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニレンであり、R' は、アリール、ヘテロアリール、複素環、C<sub>3</sub> - C<sub>1 2</sub> シクロアルキルまたはC<sub>3</sub> - C

10

20

30

40

50

1<sub>2</sub>シクロアルケニルである。)を含めた置換基によって、1個、2個もしくは3個以上の水素原子が独立して置き換えられていることを指す。アリール、ヘテロアリールおよびアルキルなどは、さらに置換されていてよいと理解される。一部の例において、置換されている成分における各置換基は、追加として1つ以上の基で置換されていてよく、各基は、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NO<sub>2</sub>、-CNまたは-NH<sub>2</sub>から独立して選択される。

#### 【0071】

本発明によると、本明細書に記載されているアリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリのいずれもが、任意の芳香族基であってよい。芳香族基は置換または非置換であってよい。

#### 【0072】

本明細書に記載されている任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびシクロアルケニル成分は、脂肪族基、脂環式基または複素環式基であってもよいと理解される。「脂肪族基」は、炭素原子、水素原子、ハロゲン原子、酸素、窒素または他の原子の任意の組合せを含有してよく、1つ以上の単位の不飽和結合、例えば二重および/または三重結合を含有してよい非芳香族成分である。脂肪族基は、直鎖、分枝または環式であってよく、約1個から約24個の間の炭素原子、より通常には約1個から約12個の間の炭素原子を含有するのが好ましい。脂肪族炭化水素基に加えて、脂肪族基として、例えばポリアルキレングリコール、ポリアミンおよびポリイミンなどの例えばポリアルコキシアルキルが挙げられる。こうした脂肪族基は、さらに置換されていてよい。脂肪族基は、本明細書に記載されているアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキレン基、アルケニレン基およびアルキニレン基の代わりに使用できると理解される。

#### 【0073】

「脂環式」という用語は、本明細書で使用される場合、単環式または多環式の飽和炭素環化合物から誘導される基を示す。例として、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、およびビスシクロ[2.2.2]オクチルが挙げられる。こうした脂環式基は、さらに置換されていてよい。

#### 【0074】

「ヘテロシクロアルキル」および「複素環」という用語は、互いに交換して使用することができ、非芳香族の3員、4員、5員、6員もしくは7員環またはビ-もしくはトリ-環式基の縮合系を指し、ここで、(i)各環は、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1個から3個の間のヘテロ原子を含有し、(ii)各5員環は0から1つの二重結合を有し、各6員環は0から2つの二重結合を有し、(iii)窒素ヘテロ原子および硫黄ヘテロ原子は、酸化していてもよく、(iv)窒素ヘテロ原子は、4級化されていてよく、(v)上記環のいずれもが、ベンゼン環に縮合することができ、(v)残りの環原子は、オキソ置換されていてよい炭素原子である。代表的なヘテロシクロアルキル基として、これらに限定されないが、[1,3]ジオキサラン、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、キノキサリニル、ピリダジノニルおよびテトラヒドロフリルが挙げられる。こうした複素環式基は、さらに置換されて置換複素環であってよい。

#### 【0075】

本発明の各種実施形態において、置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、一価または二価であると意図されるのは明らかである。したがって、アルキレン基、アルケニレン基およびアルキニレン基、シクロアルキレン基、シクロアルケニレン基、シクロアルキニレン基、アリールアルキレン基、ヘテロアリールアルキレン基およびヘテロシクロアルキレン基は、上記定義に含まれるべきであり、本発明の式に適切な価を与えるために適用され得る。

10

20

30

40

50

## 【0076】

「ヒドロキシ活性化基」という用語は、本明細書で使用される場合、置換反応または除去反応などにおける合成手順中に離脱するようにヒドロキシ基を活性化するための、当技術分野において知られている不安定な化学成分を指す。ヒドロキシ活性化基の例として、これらに限定されないが、メシレート、トシレート、トリフレート、p - ニトロベンゾエートおよびホスホネートなどが挙げられる。

## 【0077】

「活性化ヒドロキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、例えばメシレート基、トシレート基、トリフレート基、p - ニトロベンゾエート基、ホスホネート基を含めて、上記で定義されている通りのヒドロキシ活性化基で活性化されたヒドロキシ基を指す。

10

## 【0078】

「保護ヒドロキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、ベンゾイル基、アセチル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、メトキシメチル基を含めて、上記で定義されている通りのヒドロキシ保護基で保護されたヒドロキシ基を指す。

## 【0079】

「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、本明細書で使用される場合、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択される原子を指す。

## 【0080】

本明細書に記載されている化合物は、1つ以上の不斉中心を含有し、したがって、エナンチオマー、ジアステレオマー、および絶対立体化学の観点から、(R) - もしくは(S) - として、またはアミノ酸に関して(D) - もしくは(L) - として定義することができる他の立体異性体の形態を生じさせる。本発明は、全てのこうした可能な異性体、ならびにこれらのラセミ形態および光学的に純粋な形態を含めることが意味される。光学異性体は、上述されている手順によって、またはラセミ混合物を分割することによって、これらのそれぞれの光学活性な前駆体から調製することができる。該分割は、分割剤の存在下で、当業者に知られているクロマトグラフィーもしくは反復結晶化またはこれらの技術の組合せによって実行することができる。分割に関するさらなる詳細は、Jacquesら、Enantiomers, Racemates, and Resolutions (John Wiley & Sons, 1981年)で見ることができる。本明細書に記載されている化合物は、オレフィン性二重結合または幾何学的非対称の他の中心を含有し、特に記載のない限り、該化合物はEおよびZ幾何異性体の両方を含めることが意図される。同様に、全ての互変異性型が含まれることも意図される。本発明に現れる任意の炭素 - 炭素二重結合の配置は利便性だけで選択され、本文に記載のない限り、特定の配置を設計することを意図するものではなく、したがって、トランスとして本明細書において適宜示される炭素 - 炭素二重結合は、シス、トランス、または任意の割合における該2つの混合物であってよい。

20

30

## 【0081】

「対象」という用語は、本明細書で使用される場合、哺乳動物を指す。対象は、したがって、例えばイヌ、ネコ、ウマ、雌ウシ、ブタおよびモルモットなどを指す。好ましくは、対象はヒトである。対象がヒトである場合、該対象は本明細書において患者と称することがある。

40

## 【0082】

本明細書で使用される場合、「医薬として許容できる塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激およびアレルギー応答などが無いヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに適切であり、妥当な効果/リスク比に見合う、本発明の方法によって形成される化合物の塩を指す。医薬として許容できる塩は当技術分野においてよく知られている。

## 【0083】

「ヒドロキシ保護基」という用語は、本明細書で使用される場合、合成手順中の望ましくない反応に対してヒドロキシ基を保護するための、当技術分野において知られている不

50

安定な化学成分を指す。前記合成手順（単数または複数）の後、本明細書に記載されている通りのヒドロキシ保護基は、選択的に除去することができる。当技術分野において知られているヒドロキシ保護基は、T. H. Greene and P. G. S. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、John Wiley & Sons、New York（1999年）に概ね記載されている。ヒドロキシ保護基の例として、ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-プロモベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、メトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、アセチル、ホルミル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチル、ベンゾイル、メチル、t-ブチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、1,1-ジメチル-2-プロペニル、3-メチル-3-ブテニル、アリル、ベンジル、パラメトキシベンジルジフェニルメチル、トリフェニルメチル(トリチル)、テトラヒドロフリル、メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、メタンスルホニル、パラ-トルエンスルホニル、トリメチルシリル、トリエチルシリルおよびトリイソプロピルシリルなどが挙げられる。本発明のための好ましいヒドロキシ保護基は、アセチル(Acまたは-C(O)CH<sub>3</sub>)、ベンゾイル(Bzまたは-C(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)およびトリメチルシリル(TMSまたは-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)である。Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences、66巻：1-19頁(1977年)において、医薬として許容できる塩を詳細に記載している。該塩は、本発明の化合物の最終単離および精製中にその場で調製する、または遊離塩基官能基を適当な有機酸と反応させることによって別々に調製することができる。医薬として許容できる塩の例として、これらに限定されないが、無毒性酸付加塩、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸、または酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸を用いて、またはイオン交換など、当技術分野において使用されている他の方法を使用することによって形成されるアミノ基の塩が挙げられる。他の医薬として許容できる塩として、これらに限定されないが、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、半硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフトレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩および吉草酸塩などが挙げられる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩として、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムなどが挙げられる。さらなる医薬として許容できる塩として、適当な場合、無毒性アンモニウム、第4級アンモニウム、ならびにハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、1個から6個の炭素原子を有するアルキル、スルホン酸塩およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成されるアミンのカチオンが挙げられる。

#### 【0084】

「アミノ保護基」という用語は、本明細書で使用される場合、合成手順中の望ましくない反応に対してアミノ基を保護するための、当技術分野において知られている不安定な化学成分を指す。前記合成手順（単数または複数）の後、本明細書に記載されている通りの

アミノ保護基は、選択的に除去することができる。当技術分野において知られているアミノ保護基は、T. H. Greene and P. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、John Wiley & Sons、New York (1999年)に概ね記載されている。アミノ保護基の例として、これらに限定されないが、t-ブトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルおよびベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。

【0085】

本明細書で使用される場合、「医薬として許容できるエステル」という用語は、インビボで加水分解する、本発明の方法によって形成される化合物を指し、人体中で容易に分解して親化合物またはこの塩から脱離するものを含める。適当なエステル基として、例えば医薬として許容できる脂肪族カルボン酸、特にアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸およびアルカン二酸から誘導されるものが挙げられ、ここで各アルキルまたはアルケニル成分は、6個以下の炭素原子を有するのが有利である。特定のエステルの例として、これらに限定されないが、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、酪酸エステル、アクリル酸エステルおよびエチルコハク酸エステルが挙げられる。

10

【0086】

「医薬として許容できるプロドラッグ」という用語は、本明細書で使用される場合、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激およびアレルギー応答などがあるヒトおよび下等動物の組織に接触する使用に適切であり、妥当な効果/リスク比に見合い、これらの使用目的に有効であり、ならびに可能な場合本発明の化合物の両性イオン型である、本発明の方法によって形成される化合物のプロドラッグを指す。「プロドラッグ」は、本明細書で使用される場合、本発明の式によって表されている任意の化合物を得るために代謝手段によって(例えば加水分解によって)インビボで変換可能である化合物を意味する。例えば、Bundgaard (編集)、Design of Prodrugs、Elsevier (1985年); Widderら (編集)、Methods in Enzymology、第4巻、Academic Press (1985年); Krosggaard-Larsenら (編集)「Design and Application of Prodrugs、Textbook of Drug Design and Development」、第5章、113-191頁(1991年); Bundgaardら、Journal of Drug Deliver Reviews、8巻: 1-38頁(1992年); Bundgaard、J. of Pharmaceutical Sciences、77巻: 285頁以下参照(1988年); Higuchi and Stella (編集) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems、American Chemical Society (1975年); および Bernard Testa & Joachim Mayer、「Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry、Biochemistry And Enzymology」、John Wiley and Sons、Ltd. (2002年)において考察されている通り、プロドラッグの様々な形態が当技術分野において知られている。

20

30

【0087】

「アシル」という用語は、これらに限定されないが、カルボン酸、カルバミン酸、炭酸、スルホン酸および亜リン酸を含めた酸から誘導される残基を含める。例として、脂肪族カルボニル、芳香族カルボニル、脂肪族スルホニル、芳香族スルフィニル、脂肪族スルフィニル、芳香族ホスフェートおよび脂肪族ホスフェートが挙げられる。脂肪族カルボニルの例として、これらに限定されないが、アセチル、プロピオニル、2-フルオロアセチル、ブチリルおよび2-ヒドロキシアセチルなどが挙げられる。

40

【0088】

「非プロトン性溶媒」という用語は、本明細書で使用される場合、プロトン活性に対して比較的不活性、すなわち、プロトン供与体として作用しない溶媒を指す。例として、これらに限定されないが、ヘキサンおよびトルエンなどの炭化水素、例えば塩化メチレン、

50

塩化エチレンおよびクロロホルム等などの例えばハロゲン化炭化水素、例えばテトラヒドロフランおよびN-メチルピロリジノンなどの複素環化合物、ならびにジエチルエーテル、ビス-メトキシメチルエーテルなどのエーテルが挙げられる。こうした溶媒は当業者によく知られており、個々の溶媒またはこれらの混合物は、例えば試薬の溶解性、試薬の反応性および好ましい温度範囲などの要因に依存して、特定の化合物および反応条件にとって好ましいものであってよい。非プロトン性溶媒のさらなる考察は、有機化学教科書または専門研究書、例えば、Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification、第4版、John A. Riddickらにより編集、第II巻、the Techniques of Chemistry Series、John Wiley & Sons、NY、1986年において見ることができる。

10

**【0089】**

「プロトン性有機溶媒」または「プロトン性溶媒」という用語は、本明細書で使用される場合、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールおよびt-ブタノールなどのアルコールなど、プロトンを供給する傾向がある溶媒を指す。こうした溶媒は当業者によく知られており、個々の溶媒またはこれらの混合物は、例えば試薬の溶解性、試薬の反応性および好ましい温度範囲などの要因に依存して、特定の化合物および反応条件にとって好ましいものであってよい。プロトン性溶媒のさらなる考察は、有機化学教科書または専門研究書、例えば、Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification、第4版、John A. Riddickらにより編集、第II巻、the Techniques of Chemistry Series、John Wiley & Sons、NY、1986年において見ることができる。

20

**【0090】**

本発明によって想定される置換基および可変物の組合せは、安定な化合物の形成をもたらすものだけである。「安定な」という用語は、本明細書で使用される場合、製造を可能にするのに十分な安定性を有し、十分な期間において化合物の完全性を維持して本明細書に詳述されている目的（例えば、対象への治療または予防的な投与）に有用である化合物を指す。

**【0091】**

合成化合物は反応混合物から分離し、カラムクロマトグラフィー、高圧液体クロマトグラフィーまたは再結晶などの方法によってさらに精製することができる。さらに、様々な合成ステップを代替の順序または順番で行って所望の化合物を得ることができる。本明細書に表されている溶媒、温度、反応時間などは例示の目的に過ぎず、反応条件の変更により、本発明の所望の架橋大環状生成物を生成することができる。本明細書に記載されている化合物を合成する際に有用な合成化学変形および保護基方法論（保護および脱保護）は、例えば、R. Larock、Comprehensive Organic Transformations、VCH Publishers（1989年）；T. W. Greene and P. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第2版、John Wiley and Sons（1991年）；L. Fieser and M. Fieser、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis、John Wiley and Sons（1994年）；およびL. Paquette編集、Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis、John Wiley and Sons（1995年）に記載されているものが挙げられる。

30

40

**【0092】**

本発明の化合物は、本明細書に表されている合成手段を介して様々な官能基を付加させることによって改質し、選択的な生物学的特性を増強することができる。こうした改質として、所定の生物系（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）への生物学的浸透を増加さ

50



せ、経口利用可能性を増加し、溶解性を増加して注射による投与を可能にし、代謝を変化させ、排出速度を変化させることが挙げられる。

#### 【0093】

##### 医薬組成物

本発明の医薬組成物は、1つ以上の医薬として許容できる担体と一緒に処方される治療有効量の本発明の化合物を含む。本明細書で使用される場合、「医薬として許容できる担体」という用語は、無毒性不活性な固体、半固体または液体の充填剤、希釈剤、封入材料または任意の種類製の製剤助剤を意味する。医薬として許容できる担体として働くことができる物質の一部の例は、ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖類；コーンスターチおよびパレイショデンブンのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロースならびにこの誘導體；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオ脂および座薬ワックスなどの賦形剤；落花生油、綿実油などの油；ベニバナ油；ゴマ油；オリーブ油；コーン油および大豆油；プロピレングリコールなどのグリコール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；ピロゲンフリー水；等張生理食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝溶液、ならびにラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなどの他の無毒性の適合性潤滑剤、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味料、香料および香料剤であり、保存料および抗酸化剤も、処方者の判断に従って組成物に存在することができる。本発明の医薬組成物は、ヒトおよび他の動物に対して、経口投与、直腸投与、非経口投与、大槽内投与、腔内投与、腹腔投与、局所投与（粉末、軟膏剤または点滴剤による）、口腔投与、または経口もしくは経鼻スプレーとして投与することができる。

10

20

#### 【0094】

本発明の医薬組成物は、経口投与、非経口投与、吸入スプレーによる投与、局所投与、直腸投与、経鼻投与、口腔投与、経腔的投与、または埋め込みリザーバーを介して投与することができる。経口投与または注射による投与が好ましい。本発明の医薬組成物は、任意の従来の無毒性の医薬として許容できる担体、アジュバントまたはビヒクルを含有することができる。一部の例において、処方物のpHは、処方化合物またはこの送達形態の安定性を増強するために、医薬として許容できる酸、塩基または緩衝剤で調節することができる。非経口という用語は、本明細書で使用される場合、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑膜内、胸骨内、くも膜下腔内、病巣内および頭蓋内の注射または注入技術を含める。

30

#### 【0095】

経口投与のための液体剤形として、医薬として許容できる乳濁液、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルが挙げられる。活性化化合物に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒など当技術分野において一般に使用されている不活性希釈剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルなどの可溶化剤および乳化剤、ならびにこれらの混合物を含有することができる。不活性希釈剤の他に、該経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味料、香料、ならびに香料剤などのアジュバントも含むことができる。

40

#### 【0096】

注射用製剤、例えば、滅菌注射可能な水性または油の懸濁液は、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用する既知技術に従って処方することができる。滅菌注射可能な製剤は、例えば1,3-ブタンジオール中溶液として、無毒性の非経口に許容できる希釈剤または溶媒中における滅菌注射可能な溶液、懸濁液または乳濁液であってもよい。用いてもよい許容できるビヒクルおよび溶媒の中に、水、リンゲル溶液、U.S.P.および等張

50

塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌固定油は、溶媒媒体または懸濁媒体として従来から用いられている。この目的のため、合成のモノまたはジグリセリドを含めた任意の無刺激性固定油が用いられ得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射可能物の調製に使用される。

【0097】

該注射可能な処方物は、例えば、細菌保持フィルターを通る濾過によって、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射可能媒体中に溶解または分散することができる滅菌固体組成物の形態に滅菌剤を組み入れることによって滅菌することができる。

【0098】

薬物の効果を延長させるため、皮下注射または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅くすることがしばしば望ましい。これは、難水溶性である結晶質または非晶質の物質の液体懸濁液の使用によって達成することができる。該薬物の吸収速度は、次いで、この溶解速度に依存し、これは順じて結晶サイズおよび結晶形に依存することがある。あるいは、非経口投与薬物形態の遅延吸収は、該薬物を油性媒体中に溶解または懸濁することによって達成される。注射可能なデポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に該薬物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって製造される。ポリマーに対する薬物の割合および特定の使用ポリマーの性質に依存して、薬物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例として、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が挙げられる。デポー注射可能処方物は、体組織と適合性のあるリポソームまたはマイクロエマルジョン中に該薬物を封入することによって調製することもできる。

10

20

【0099】

直腸投与または腔内投与のための組成物は、周囲温度では固体であるが体温では液体であり、したがって直腸または腔腔中で融解し、活性化化合物を放出する、カカオ脂、ポリエチレングリコールまたは座薬ワックスなどの適当な非刺激性賦形剤または担体と本発明の化合物を混合することによって調製することができる坐剤が好ましい。

【0100】

経口投与のための固体剤形として、カプセル、錠剤、丸薬、粉末および顆粒が挙げられる。こうした固体剤形において、該活性化化合物は、クエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウムおよび/または a) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸などの充填剤または増量剤、 b) 例えばカルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシアなどのバインダー、 c) グリセロールなどの保湿剤、 d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケート、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、 e) パラフィンなどの溶解遅延剤、 f) 第4級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、 g) 例えばセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤、 h) カオリンおよびベントナイト粘土などの吸収剤、ならびに i) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物などの潤滑剤など、少なくとも1種の不活性な医薬として許容できる賦形剤または担体と混合される。カプセル、錠剤および丸薬の場合、該剤形は緩衝剤も含むことができる。

30

40

【0101】

同様の種類の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用する軟および硬充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤として用いることもできる。

【0102】

該活性化化合物は、上記で言及されている通りの1種以上の賦形剤とともにマイクロカプセル化形態であってもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬および顆粒の固体剤形は、医薬品製剤技術においてよく知られている腸溶コーティング剤、放出制御コーティング剤および他のコーティング剤などのコーティング剤ならびに外殻で調製することができる。こ

50

うした固体剤形において、該活性化合物は、スクロース、ラクトースまたはデンプンなどの少なくとも1種の不活性希釈剤と添加混合することができる。こうした剤形は、通常の慣行通り、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶セルロースなどの錠剤化潤滑剤および他の錠剤化補助剤も含むことができる。カプセル、錠剤および丸薬の場合、該剤形は緩衝剤も含むことができる。これらは乳白剤を含有することができ、これらが活性成分（単数または複数）だけを放出する、または腸管の特定部分に、遅延方法で優先的に放出する組成物であってもよい。使用することができる包埋組成物の例として、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。

#### 【0103】

本発明の化合物の局所投与または経皮投与のための剤形として、軟膏剤、ペースト剤、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー剤、吸入剤またはパッチが挙げられる。該活性成分は、医薬として許容できる担体および任意の必要な保存料または必要とされ得る緩衝剤と、滅菌条件下で添加混合される。眼科用製剤、点耳薬、眼軟膏、粉末および溶液も本発明の範囲内であると考えられる。

10

#### 【0104】

軟膏剤、ペースト剤、クリームおよびゲルは、本発明の活性化合物に加えて、動物性および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはこれらの混合物などの賦形剤を含有することができる。

20

#### 【0105】

粉末およびスプレー剤は、本発明の化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、カルシウムシリケートおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などの賦形剤を含有することができる。スプレー剤は、クロロフルオロ炭化水素などの慣例の噴霧剤を追加として含有することができる。

#### 【0106】

経皮パッチは、身体への化合物の制御送達を可能にするという付加された利点を有する。こうした剤形は適切な媒体中に該化合物を溶解または分注することによって製造することができる。吸収増強剤は皮膚中に化合物の流出を増加するのに使用することもできる。該速度は速度制御膜を供給することによって、または該化合物をポリマーマトリックスまたはゲル中に分散することのいずれかによって制御することができる。

30

#### 【0107】

##### 抗ウイルス活性

本発明の化合物の阻害量または用量は、約0.01mg/Kgから約500mg/Kg、あるいは約1から約50mg/Kgの範囲であってよい。阻害量または用量は、投与経路ならびに他の薬剤との共使用の可能性に依存して変動する。

#### 【0108】

本発明の治療方法に従って、ウイルス感染は、ヒトまたは下等哺乳動物などの対象において、所望の結果を達成するのに必要である量および期間、抗C型肝炎ウイルス有効量または阻害量の本発明の化合物を対象に投与することによって治療または予防される。本発明の追加の方法は、所望の結果を達成するのに必要である量および時間、阻害量の本発明の組成物の化合物を用いる生物学的試料の治療である。

40

#### 【0109】

本発明の化合物の「抗C型肝炎ウイルス有効量」という用語は、本明細書で使用される場合、生物学的試料または対象におけるウイルス負荷を減少する（例えば、少なくとも10%、好ましくは少なくとも50%、より好ましくは少なくとも80%、および最も好ましくは少なくとも90%または95%のウイルス負荷における低減をもたらす）のに十分な量の化合物を意味する。医療技術においてよく理解されている通り、抗C型肝炎ウイルス有効量の本発明の化合物は、任意の医学的治療に適用可能な妥当な効果/リスク比である。

#### 【0110】

50

本発明の化合物の「阻害量」という用語は、生物学的試料または対象におけるC型肝炎ウイルス負荷を減少する（例えば、少なくとも10%、好ましくは少なくとも50%、より好ましくは少なくとも80%、および最も好ましくは少なくとも90%または95%のウイルス負荷における低減をもたらす）のに十分な量を意味する。前記阻害量の本発明の化合物が対象に投与される場合、これは医師によって決定される通りの任意の医学的治療に適用可能な妥当な効果/リスク比であると理解される。「生物学的試料（単数または複数）」という用語は、本明細書で使用される場合、対象への投与を意図される生物由来の物質を意味する。生物学的試料の例として、これらに限定されないが、血液、ならびに血漿、血小板および血液細胞の垂集団等などこの成分；腎臓、肝臓、心臓および肺等などの器官；精子および卵子；骨髄およびこの成分；または幹細胞が挙げられる。したがって、本発明の別の実施形態は、前記生物学的試料を阻害量の本発明の化合物または医薬組成物と接触させることによって生物学的試料を治療する方法である。

10

## 【0111】

対象の状態の改善に、必要であれば、維持量の本発明の化合物、組成物または組合せが投与され得る。その後、投与量もしくは投与頻度または両方は、症状が所望のレベルまで軽減された場合、症状の関数として改善された状態が保持されるレベルまで低減することができ、治療は終わるはずである。該対象はしかし、疾患症状の任意の再発に対して長期ベースの間欠的治療を必要とすることがある。

## 【0112】

しかし、本発明の化合物および組成物の総1日量は、健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることは理解されよう。任意の特定の患者の具体的な阻害用量は、治療される障害および障害の重症度；用いられる特定の化合物の活性；用いられる特定の組成物；患者の年齢、体重、全般的な健康、性別および食事療法；用いられる特定の化合物の投与時間、投与経路および排出速度；治療の持続期間；および用いられる特定の化合物と組み合わせ、または同時に使用される薬物；などの医療技術においてよく知られている要因を含めた様々な要因に依存する。

20

## 【0113】

単回用量または分割用量で対象に投与される本発明の化合物の総1日阻害用量は、例えば、0.01から50mg/kg体重、またはより通常には0.1から25mg/kg体重の量であってよい。単回用量組成物は、日用量を構成するこうした量またはこれらの約数量を含有することができる。一般に、本発明による治療計画は、こうした治療を必要とする患者に対し、単数回または複数回の用量において1日当たり約10mgから約1000mgの本発明の化合物（単数または複数）の投与を含む。

30

## 【0114】

特に定義されていない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、当業者に通常知られている意味と一致している。本明細書に記述されている全ての出版物、特許、公表された特許出願および他の参考文献を、これらの全てを参照により本明細書に組み込む。

## 【0115】

略語

40

スキームおよびそれに続く実施例の記載において使用されている略語は以下の通りである。

ACNはアセトニトリル、

BMEは2-メルカプトエタノール、

BOPはベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、

CODはシクロオクタジエン、

DASTは三フッ化ジエチルアミノ硫黄、

DABCYLは6-(N-4'-カルボキシ-4-(ジメチルアミノ)アゾベンゼン)-アミノヘキシル-1-O-(2-シアノエチル)-(N,N-ジイソプロピル)-ホスホ

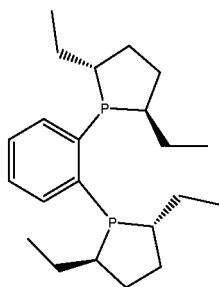
50

ラミダイト、  
 D C M はジクロロメタン、  
 D I A D はジイソプロピルアゾジカルボキシレート、  
 D I B A L - H は水素化ジイソプロチルアルミニウム、  
 D I E A はジイソプロピルエチルアミン、  
 D M A P は N , N - ジメチルアミノピリジン、  
 D M E はエチレングリコールジメチルエーテル、  
 D M E M はダルベッコ変法イーグル培地、  
 D M F は N , N - ジメチルホルムアミド、  
 D M S O はジメチルスルホキシド、

D U P H O S は

【 0 1 1 6 】

【 化 5 】



E D A N S は 5 - ( 2 - アミノ - エチルアミノ ) - ナフタレン - 1 - スルホン酸、  
 E D C I または E D C は、 1 - ( 3 - ジエチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイ  
 ミドヒドロクロリド、  
 E t O A c は酢酸エチル、  
 H A T U は O ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テトラ  
 メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、  
 H o v e y d a ' s C a t . はジクロロ ( - イソプロポキシフェニルメチレン ) ( ト  
 リシクロヘキシルホスフィン ) ルテニウム ( I I ) 、  
 K H M D S はカリウムビス ( トリメチルシリル ) アミドであり、

M s はメシル、

N M M は N - 4 - メチルモルホリン、

P y B r O P はプロモ - トリ - ピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、

P h はフェニル、

R C M は閉環メタセシス、

R T は逆転写、

R T - P C R は逆転写 - ポリメラーゼ連鎖反応、

T E A はトリエチルアミン、

T F A はトリフルオロ酢酸、

T H F はテトラヒドロフラン、

T L C は薄層クロマトグラフィー、

T P P または P P h <sub>3</sub> は、トリフェニルホスフィン、

t B O C または B o c は、 t e r t - ブチルオキシカルボニル、および

キサントホスは 4 , 5 - ビス - ジフェニルホスファニル - 9 , 9 - ジメチル - 9 H - キサ  
 ンテンである。

【 0 1 1 7 】

合成方法

本発明の化合物および方法は、本発明の化合物が調製され得る方法を例示する以下の合  
 成スキームとの関連においてさらによく理解されようが、これらは例示を意図しているに  
 過ぎず、本発明の範囲を制限するものではない。開示されている実施形態に対する様々な

10

20

30

40

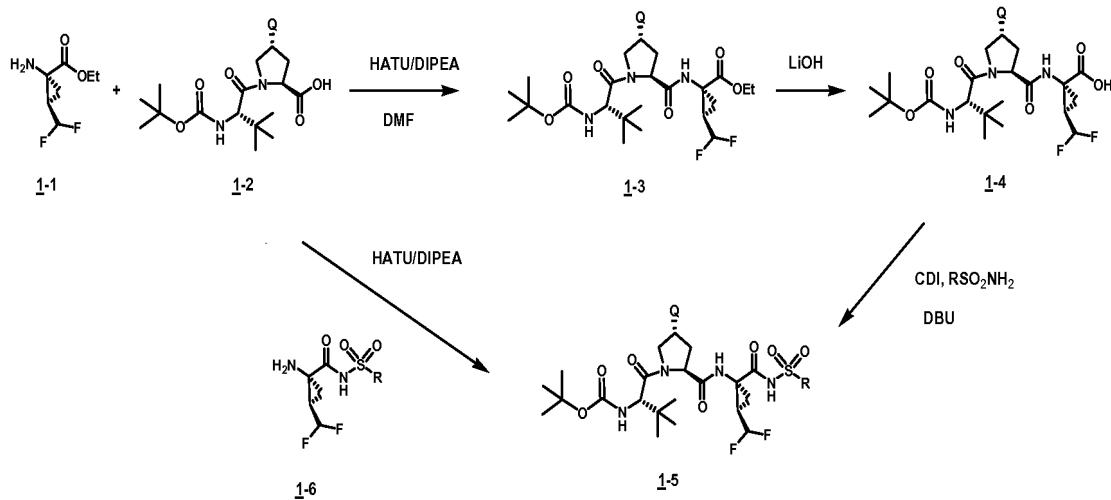
50

変更および修正は当業者に明らかであり、本発明の化学構造、置換基、誘導体および/または方法に関連するものを制限なく含めたこうした変更および修正は、本発明の趣旨および添付の特許請求の範囲から逸脱せずに行うことができる。

【0118】

【化6】

スキーム1

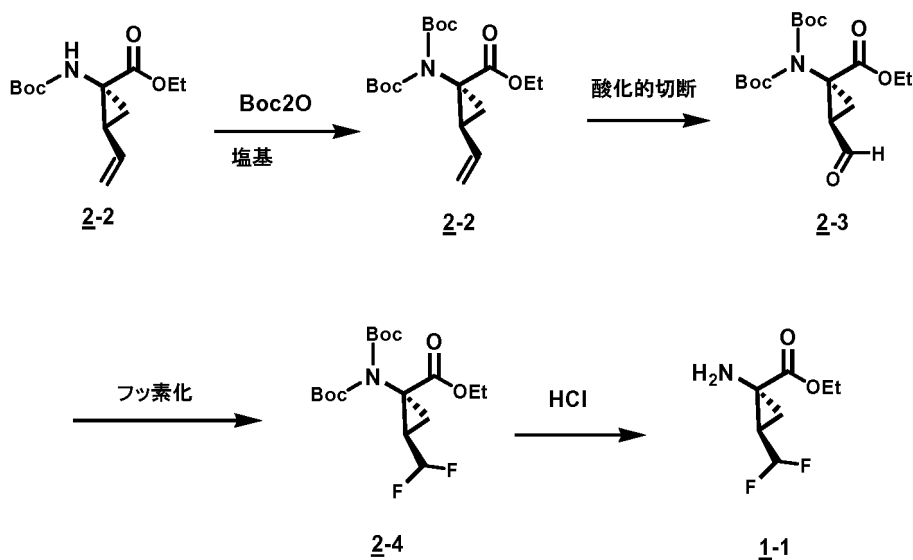


本発明の化合物の一般的合成戦略をスキーム1に示す。ジフルオロメチルP1アミノ酸化合物1-1をP2-P3中間体1-2とカップリングしてエステル1-3を生成し、これを加水分解してカルボン酸1-4を生成した。スルホンイミド化合物1-5への酸1-4の変換を、CDIおよびスルホンアミド $\text{RSO}_2\text{NH}_2$ を使用して達成した。最終化合物1-5も、ジフルオロメチルP1スルホンイミド化合物1-6とのP2-P3中間体1-2の直接カップリングを介して調製した。ジフルオロメチルP1誘導体およびP2-P3中間体の合成は以下のスキームに記載されている。

【0119】

【化7】

スキーム2



ジフルオロメチルP1(1-1)の合成をスキーム2に概略する。モノBocアミノ酸エステルをビスBocアミノ酸エステル2-2としてさらに保護した。化合物2-2の酸化的切断によりアルデヒド2-3になり、これを次いで、ジエチルアミノ硫黄トリフルオ

10

20

30

40

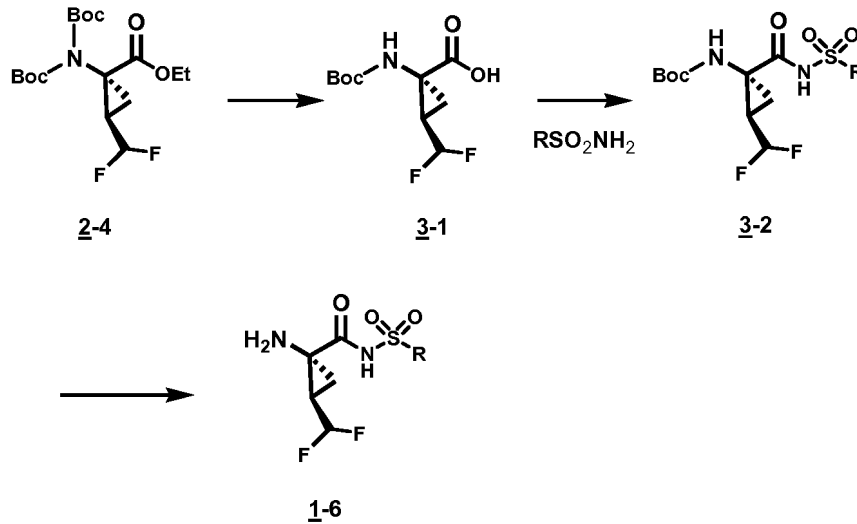
50

リド (DAST) などのアミノ硫黄トリフルオリド誘導体を使用してジフルオロメチル化合物 2 - 4 に変換した。HCl を使用する 2 - 4 の脱保護により、所望のジフルオロメチル P 1 化合物 1 - 1 を得た。

【 0 1 2 0 】

【 化 8 】

スキーム 3



10

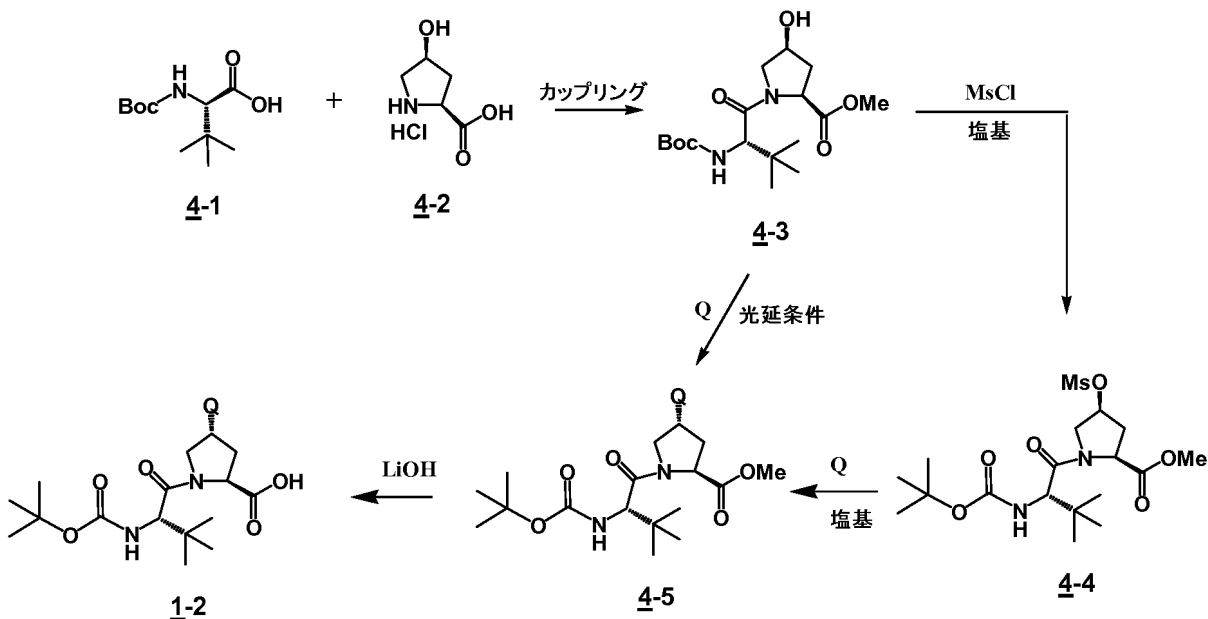
20

ジフルオロメチル P 1 スルホンイミド誘導体 1 - 6 をスキーム 3 に示されている通りに調製した。化合物 2 - 4 の加水分解により酸 3 - 1 を生成し、これを、CDI / RSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> / DBU または HATU / DIPEA / RSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> を使用して 3 - 2 に変換した。3 - 2 の脱保護により所望の中間体 1 - 6 を得た。

【 0 1 2 1 】

【 化 9 】

スキーム 4



30

40

中間体 1 - 2 を調製するための一般的な方法をスキーム 4 に例示する。環状ジペプチド前駆体 4 - 3 を、Boc - L - tert - ロイシン 4 - 1 およびシス - L - ヒドロキシプロリンメチルエステル 4 - 2 から合成した。光延条件下における求核性 W との化合物 4 - 3 のカップリングにより、化合物 4 - 5 を生成した。光延反応のさらなる詳細は、O . M i

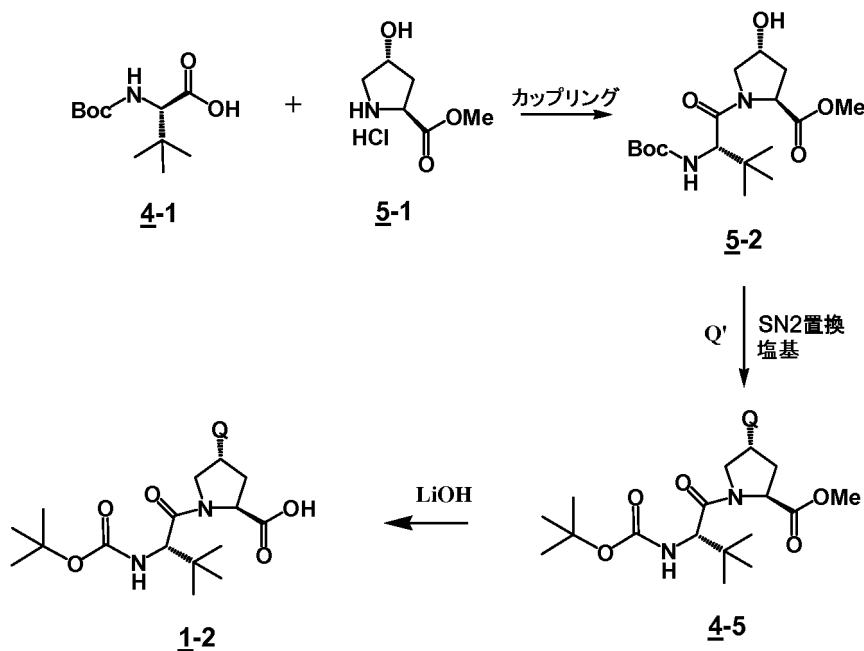
50

tsunobu、Synthesis 1981年、1-28頁；D.L.Hughes、Org.React.29巻、1-162頁(1983年)；D.L.Hughes、Organic Preparations and Procedures Int.28巻、127-164頁(1996年)；およびJ.A.Dodge、S.A.Jones、Recent Res.Dev.Org.Chem.1巻、273-283頁(1997年)を参照されたい。あるいは、(トリエチルアミンなどの)塩基の存在下におけるMscIとの化合物4-3の反応により、化合物4-4を生成した。(Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>などの)塩基の存在下における求核性WによるMsO基の置換により、化合物4-5を得た。それに続く化合物4-5からの酸保護基の除去により、式1-2の化合物を得た。

【0122】

【化10】

スキーム5



中間体1-2を調製するための別の一般的な方法をスキーム5に例示する。環状ジペプチド前駆体5-2を、Boc-L-tert-ロイシン4-1およびトランス-L-ヒドロキシピロリンメチルエステル5-1から合成した。塩基の存在下、化合物5-2を(SN2置換で)Q'と反応させ化合物4-5を生成した。それに続く化合物4-5からの酸保護基の除去により、式1-2の化合物を得た。

【0123】

印刷、電子、コンピューター可読の記憶媒体または他の形態であっても、本明細書において引用されている全ての文献は、これらに限定されないが抄録、記事、学術誌、文献、教科書、論文、インターネットウェブサイト、データベース、特許および特許公報を含めて、これらの内容を参照により全て組み込む。

【実施例】

【0124】

本発明の化合物および方法は、以下の実施例との関連においてさらによく理解されよう。これらは例示を意図しているに過ぎず、本発明の範囲を制限するものではない。開示されている実施形態に対する様々な変更および修正は当業者に明らかであり、本発明の化学構造、置換基、誘導体、処方物および/または方法に関連するものを制限なく含めたこうした変更および修正は、本発明の趣旨および添付の特許請求の範囲から逸脱せずに行うことができる。

【0125】

実施例1. 式VIの化合物(式中、A =

10

20

30

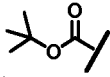
40

50



【 0 1 2 6 】

【 化 1 1 】



L =

【 0 1 2 7 】

【 化 1 2 】

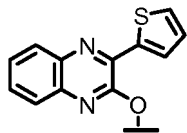


10

Q =

【 0 1 2 8 】

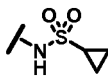
【 化 1 3 】



および G =

【 0 1 2 9 】

【 化 1 4 】



20

)

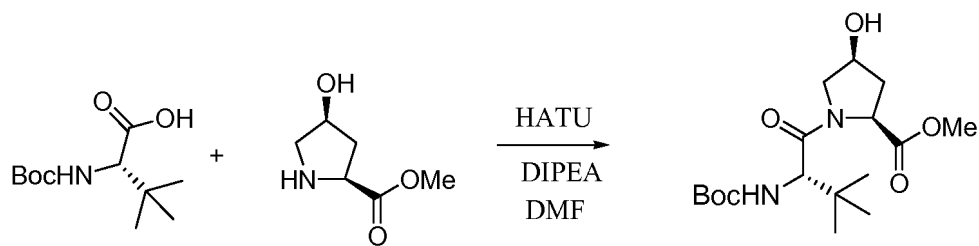
【 0 1 3 0 】

工程 1 A

【 0 1 3 1 】

【 化 1 5 】

30



1a

Boc-L-tert-ロイシン (4.544 g、19.65ミリモル)、シス-L-ヒドロキシピロリンメチルエステル (19.65ミリモル) および DIPEA (10.3 ml、59.1ミリモル) の DMF (80 ml) 中溶液に、0 において、HATU (7.84 g、20.6ミリモル) は分割添加された。混合物は、室温において18時間攪拌され、EtOAcで希釈され、半飽和水性 NaClで4回洗浄された。有機相は、無水 MgSO<sub>4</sub>で乾燥され、濾過され、次いで、真空において濃縮された。残留物は、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc = 1:1 から 1:2) によって精製され、化合物 1a (7.8 g) が得られた。MS (ESI) : m/e 359.24 (M+H)

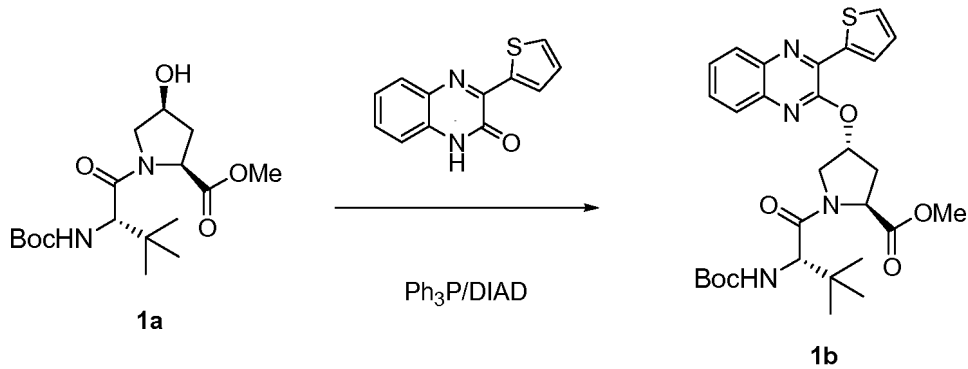
40

【 0 1 3 2 】

工程 1 B

【 0 1 3 3 】

## 【化16】



10

上記1a (1.363g、3.803ミリモル)、3-(チオフェン-2-イル)-1H-キノキサリン-2-オン(0.868g、3.803ミリモル)およびトリフェニルホスフィン(2.0g、7.6ミリモル)のTHF中混合物へ、0において、DIAD(1.5ml、7.6ミリモル)は滴状添加された。得られた混合物は、室温まで温める前に、0において、15分間保持された。18時間後に、混合物は、真空下で濃縮され、残留物は、クロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc=9:1から7:3)によって精製され、1b(1.8g)が得られた。MS(ESI): m/e 569.27(M+H)。

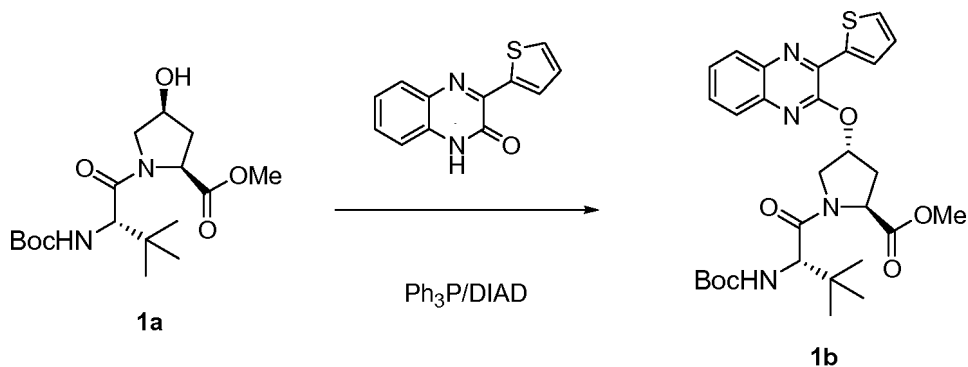
20

## 【0134】

工程1C

## 【0135】

## 【化17】



30

化合物1b(1.77g、3.11ミリモル)のTHF/MeOH/H<sub>2</sub>O(36ml-18ml-18ml)中溶液に、水酸化リチウム1水和物(0.783g、18.6ミリモル)は添加された。混合物は、室温において20時間攪拌された。殆どの有機溶媒は、真空において蒸発され、得られた残留物は、水で希釈され、pH5から6まで酸性化された。混合物は、EtOAcで3回抽出された。合わせた有機抽出物は、乾燥され(MgSO<sub>4</sub>)、濾過され、真空において濃縮され、1c(95%)が得られた。MS(ESI): m/e 555.26(M+H)。

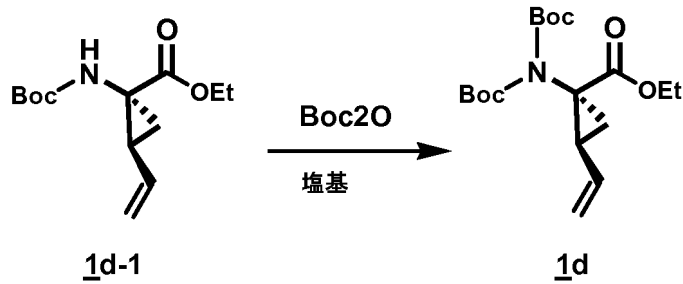
40

## 【0136】

工程1D

## 【0137】

## 【化18】



化合物 1 d - 1 ( 6 . 6 g 、 2 5 . 8 5 ミリモル ) の T H F ( 1 1 5 m l ) 中溶液に、  
 - 7 8 において、NaHMDS ( T H F 中 1 . 0 M 、 2 8 . 5 m l 、 2 8 . 5 ミリモル )  
 ) はゆっくりと添加された。混合物は、- 7 8 において 1 時間攪拌された後、T H F ( 1 5 m l ) 中の B o c 2 O ( 6 . 8 g 、 1 . 2 当量 ) は添加された。得られた混合物は、攪拌され、温度は、一晩掛けて室温まで徐々に上昇させた。反応混合物は、E t O A c で希釈され、ブラインで洗浄され ( 2 x ) 、乾燥され ( M g S O 4 ) 、真空において濃縮された。残留物は、シリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン / E t O A c = 1 : 0 から 8 5 : 1 5 ) によって精製され、1 d ( 8 . 0 5 g ) が得られた。

10

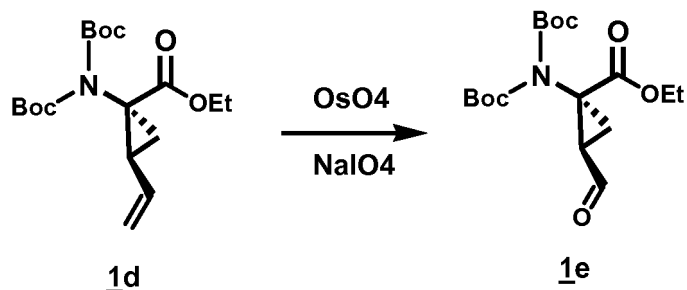
## 【0138】

工程 1 E

## 【0139】

20

## 【化19】



化合物 1 d ( 0 . 5 g 、 1 . 4 ミリモル ) のイソプロパノール ( 5 m l ) 中溶液に、N a I O 4 ( 0 . 9 g 、 4 . 2 ミリモル ) は添加され、次いで、水 ( 5 m l ) が添加された。この激しく攪拌した混合物へ、O s O 4 ( 0 . 4 % 水溶液、0 . 2 2 m l 、 2 . 5 % 当量 ) は添加された。得られた混合物は、室温において 4 時間攪拌され、E t O A c で希釈され、水性 N a H C O 3 、水性 N a 2 S 2 O 3 、ブラインで洗浄され、乾燥され ( M g S O 4 ) 、真空において濃縮された。残留物は、シリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン / E t O A c = 1 : 0 から 8 5 : 1 5 ) によって精製され、1 e ( 0 . 3 7 g ) が得られた。

30

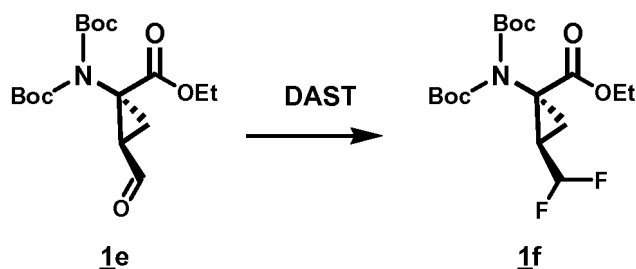
## 【0140】

工程 1 F

## 【0141】

40

## 【化20】



化合物 1 e ( 2 . 9 g 、 8 . 1 ミリモル ) のジクロロメタン ( 2 5 m l ) 中溶液に、-

50

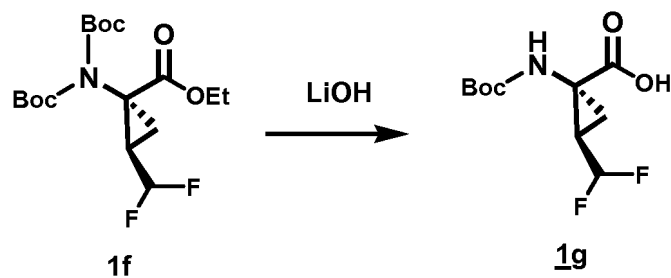
78 において、ジエチルアミノサルファートリフルオリド (DAST) (2.7 ml、20.25 ミリモル) は添加された。得られた混合物は、78 において1時間攪拌され、次いで、温度は、6時間掛けて室温まで徐々に上昇され、EtOAcで希釈され、水性NaHCO<sub>3</sub> (2x)、ラインで洗浄され、乾燥され (MgSO<sub>4</sub>)、真空において濃縮された。残留物は、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc = 1:0 から85:15) によって精製され、1f (1.49 g) が得られた。出発物質1f (1.2 g) が回収された。

【0142】

工程1G

【0143】

【化21】



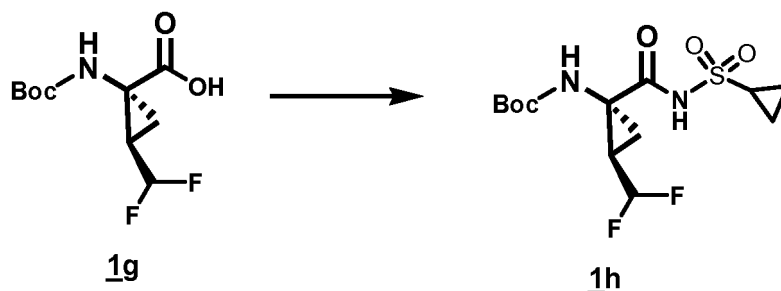
化合物1f (381 mg、1.41 ミリモル) のTHF/MeOH (24 ml - 12 ml) 中溶液に、水性水酸化リチウム水和物 (1.0 M、12 ml、12 ミリモル) は添加された。混合物は、室温において2日間攪拌された。殆どの有機溶媒は、真空において蒸発され、得られた残留物は、水で希釈され、pH5から6まで酸性化された。混合物は、EtOAcで3回抽出された。合わせた有機抽出物は、乾燥され (MgSO<sub>4</sub>)、濾過され、真空において濃縮され、化合物1g (約100%) が得られ、次工程で直接使用された。

【0144】

工程1H

【0145】

【化22】



化合物1g (1.33 ミリモル) およびカルボニルジイミダゾール (323 mg、2 ミリモル) は、5 ml の無水DMFに溶解され、得られた溶液は、40 において1時間攪拌された。シクロプロピルスルホンアミド (483 mg、4 ミリモル) は、反応混合物へ添加され、次いで、DBU (0.26 ml、1.7 ミリモル) が添加された。反応混合物は、40 において18時間攪拌された。反応混合物は、酢酸エチルで希釈され、半飽和水性NaCl溶液で4回洗浄された。有機層は、無水 (MgSO<sub>4</sub>) で乾燥され、真空において濃縮され、化合物1hが得られ、これは、次工程で直接使用された。

【0146】

工程1I

【0147】

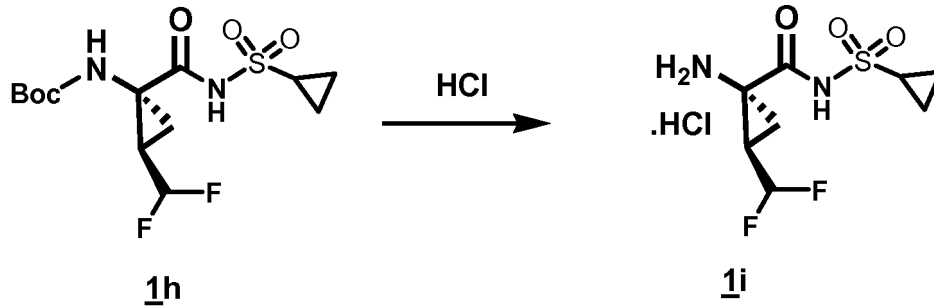
10

20

30

40

【化 2 3】



10

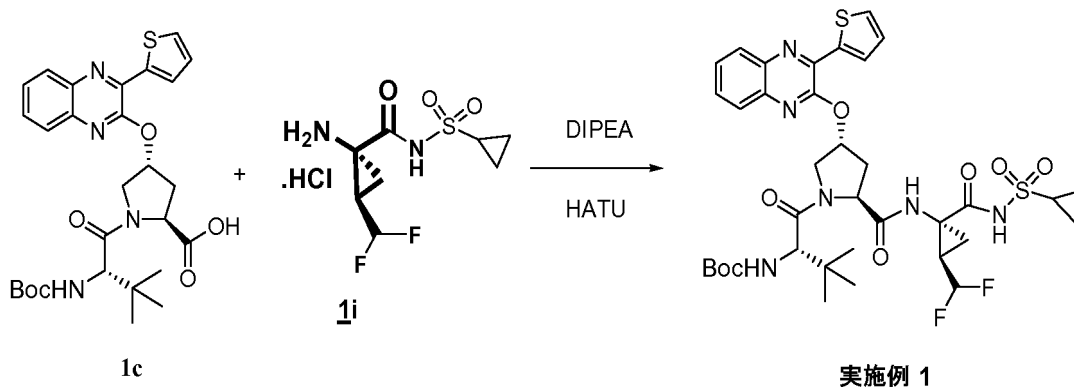
上記化合物 1 h のジクロロメタン ( 1 m l ) 中溶液は、1 , 4 - ジオキサン ( 4 m l 、 1 6 ミリモル ) 中の 4 N H C l で処理された。混合物は、室温において 1 時間攪拌され、濃縮乾固され、1 i が得られ、次工程で直接使用された。

【 0 1 4 8 】

工程 1 J

【 0 1 4 9 】

【化 2 4】



20

化合物 1 c ( 0 . 0 7 5 ミリモル ) 、 1 i ( 1 当量 ) および D I P E A ( 0 . 7 8 m l 、 0 . 4 4 8 ミリモル ) の D M F ( 3 m l ) 中溶液に、0 において、H A T U ( 3 7 m g 、 0 . 0 9 7 ミリモル ) は添加された。混合物は、室温において 1 8 時間攪拌され、E t O A c で希釈され、半飽和水性 N a C l で 4 回洗浄された。有機相は、無水 M g S O <sub>4</sub> で乾燥され、濾過され、次いで、真空において濃縮された。残留物は、分取 H P L C によって精製され、標題化合物 ( 1 0 m g ) が得られた。M S ( E S I ) ; m / z 7 9 1 . 3 6 ( M + H ) 。

30

【 0 1 5 0 】

実施例 2 . 式 V I の化合物 ( 式中、A = H 、

L =

【 0 1 5 1 】

【化 2 5】

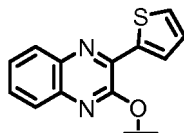


40

Q =

【 0 1 5 2 】

【化 2 6】

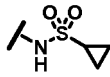


および G =

50

【 0 1 5 3 】

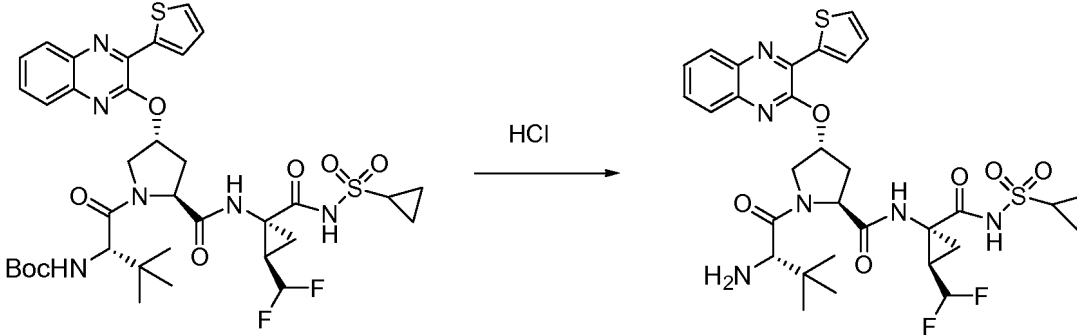
【 化 2 7 】



)

【 0 1 5 4 】

【 化 2 8 】



10

実施例 1

実施例 2

化合物実施例 1 ( 7 m g ) のジクロロメタン ( 0 . 5 m l ) 中溶液は、1 , 4 - ジオキサン ( 1 m l 、 4 ミリモル ) 中の 4 N H C l で処理された。混合物は、室温において 1 時間攪拌され、濃縮乾固され、標題化合物 ( H C l 塩 ) が得られた。MS ( E S I ) : 6 9 1 . 2 9 ( M + H ) 。

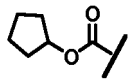
20

【 0 1 5 5 】

実施例 3 . 式 V I の化合物 ( 式中、 A =

【 0 1 5 6 】

【 化 2 9 】



30

L =

【 0 1 5 7 】

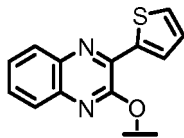
【 化 3 0 】



Q =

【 0 1 5 8 】

【 化 3 1 】

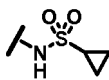


40

および G =

【 0 1 5 9 】

【 化 3 2 】

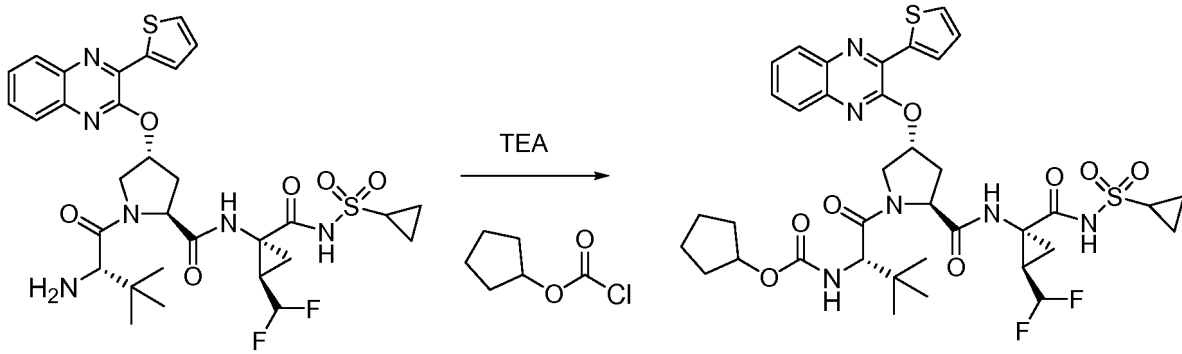


)

【 0 1 6 0 】

50

## 【化 3 3】



10

## 実施例 2

## 実施例 3

化合物実施例 2 (0.002 ミリモル) およびトリエチルアミン (0.04 ml、35 当量) の DMF (1 ml) 中溶液に、0 において、シクロペンチルクロロホルメート (トルエン中 1.5 M、0.02 ml、0.03 ミリモル) は添加された。次いで、得られた混合物は、室温において 0.5 から 2 時間攪拌され、EtOAc で希釈され、ブラインで洗浄され (2 x)、乾燥され (MgSO<sub>4</sub>)、真空において濃縮された。残留物は、分取 HPLC によって精製され、標題化合物 (2 mg) が得られた。MS (ESI); m/z 803.36 (M+H)。

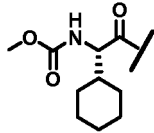
20

## 【0161】

実施例 4 . 式 III の化合物 (式中、A =

## 【0162】

## 【化 3 4】



L =

## 【0163】

## 【化 3 5】

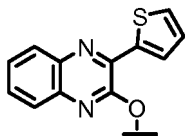


30

Q =

## 【0164】

## 【化 3 6】

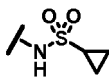


および G =

40

## 【0165】

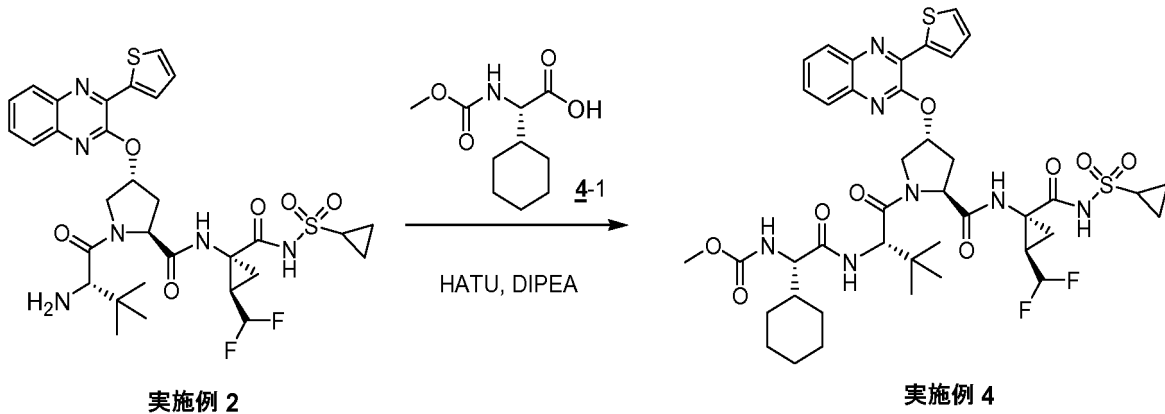
## 【化 3 7】



)

## 【0166】

## 【化 3 8】



10

化合物 4 - 1 ( 2 m g 、 0 . 0 0 9 ミリモル ) 、 化合物実施例 2 ( 0 . 0 0 4 ミリモル ) および D I P E A ( 0 . 0 2 m l 、 0 . 1 2 ミリモル ) の D M F ( 1 m l ) 中溶液に、 0 において、 H A T U ( 4 m g 、 0 . 0 1 ミリモル ) は添加された。混合物は、室温において 1 8 時間攪拌され、 E t O A c で希釈され、半飽和水性 N a C l で 4 回洗浄された。有機相は、無水 M g S O <sub>4</sub> で乾燥され、濾過され、次いで、真空において濃縮された。残留物は、分取 H P L C によって精製され、標題化合物 ( 2 m g ) が得られた。 M S ( E S I ) ; m / z 8 8 8 . 4 4 ( M + H ) 。

20

## 【 0 1 6 7 】

実施例 5 から 2 9 : 表 1 における式 V I の化合物は、実施例 1 から 4 および「合成方法」の項に記載の手順に従って作製される。

## 【 0 1 6 8 】

本発明の化合物は、 H C V N S 3 プロテアーゼに対する強力な阻害特性を呈する。以下の実施例により、本発明の化合物の抗 H C V 効果を試験することができるアッセイについて説明する。

## 【 0 1 6 9 】

## 実施例 3 0 . N S 3 / N S 4 a プロテアーゼ酵素アッセイ

H C V プロテアーゼの活性および阻害を、内部クエンチした蛍光発生基質を使用してアッセイする。 D A B C Y L 基および E D A N S 基を短ペプチドの反対端に結合する。 D A B C Y L 基による E D A N S 蛍光のクエンチは、タンパク分解切断で軽減される。 3 5 5 n m の励起波長および 4 8 5 n m の発光波長を使用する M o l e c u l a r D e v i c e s F l u o r o m a x ( または同等物 ) で蛍光を測定する。

30

## 【 0 1 7 0 】

該アッセイは、 C o r n i n g の白いハーフエリア 9 6 ウェルプレート ( V W R 2 9 4 4 4 - 3 1 2 [ C o r n i n g 3 6 9 3 ] ) 中にて、 N S 4 A 補助因子 ( 最終酵素濃度 1 から 1 5 n M ) を繫留した全長の N S 3 H C V プロテアーゼ 1 b を用いて行う。該アッセイ緩衝液を、 1 0 μ M の N S 4 A 補助因子 P e p 4 A ( アナスペック 2 5 3 3 6 または自家製、 M W 1 4 2 4 . 8 ) で補完する。 R E T S 1 ( A c - A s p - G l u - A s p ( E D A N S ) - G l u - G l u - A b u - [ C O O ] A l a - S e r - L y s - ( D A B C Y L ) - N H <sub>2</sub> ( S E Q I D N O : 4 ) 、 アナスペック 2 2 9 9 1 、 M W 1 5 4 8 . 6 ) を蛍光発生ペプチド基質として使用する。該アッセイ緩衝液は、 p H 7 . 5 で 5 0 m M の H e p e s 、 3 0 m M の N a C l および 1 0 m M の B M E を含有する。酵素反応を、 3 0 分の時間経過にわたり室温にて阻害剤の非存在下および存在下で追跡する。

40

## 【 0 1 7 1 】

ペプチド阻害剤 H C V I n h 1 ( アナスペック 2 5 3 4 5 、 M W 7 9 6 . 8 ) A c - A s p - G l u - M e t - G l u - G l u - C y s - O H 、 ( S E Q I D N O : 5 ) [ - 2 0 ] および H C V I n h 2 ( アナスペック 2 5 3 4 6 、 M W 9 1 3 . 1 ) A c - A s p - G l u - D i f - C h a - C y s - O H 、 ( S E Q I D N O . 6 ) を、 対

50



照化合物として使用する。

【0172】

IC50値は、等式205： $y = A + ((B - A) / (1 + ((C / x)^D)))$ を使用するActivityBase (IDBS)のXLフィットを使用して算出する。

【0173】

実施例31 - 細胞ベースレプリコンアッセイ

HCVレプリコンRNA (HCV細胞ベースアッセイ)の定量化は、Huh11-7細胞株 (Lohmannら、Science 285巻：110-113頁、1999年)を使用して達成する。細胞を $4 \times 10^3$ 細胞/ウェルで96ウェルプレートに播種し、DMEM (高グルコース)、10%ウシ胎児血清、ペニシリン-ストレプトマイシンおよび非必須アミノ酸を含有する培地を与える。細胞を7.5%CO<sub>2</sub>のインキュベーターにて37でインキュベートする。インキュベーション期間の終わりに、Ambion RNAqueous 96 Kit (カタログNo. AM1812)を使用し、細胞から全RNAを抽出および精製する。十分な物質をHCV特異的プローブ (下記)によって検出することができるようにHCV RNAを増幅するため、HCVに特異的なプライマー (下記)は、TaqMan One-Step RT-PCR Master Mix Kit (アプライドバイオシステムズのカタログNo. 4309169)を使用するポリメラーゼ連鎖反応 (PCR)によるHCV RNAの逆転写およびcDNAの増幅の両方に介在する。HCVゲノムのNS5B領域に位置するRT-PCRプライマーのヌクレオチド配列は以下の通りである。

HCVフォワードプライマー「RBNS5bfor」  
5' GCTGCGGCCTGTCGAGCT (SEQ ID NO: 1) ;  
HCVリバースプライマー「RBNS5Brev」  
5' CAAGGTCGTCTCCGCATAC (SEQ ID NO2)。

【0174】

RT-PCR生成物の検出を、蛍光レポーター色素および消光剤色素で標識化されているプローブがPCR反応中に分解すると発光する蛍光を検出するアプライドバイオシステムズ (ABI) Prism 7500 Sequence Detection System (SDS)を使用して達成する。蛍光量の増加をPCRの各サイクル中に測定し、RT-PCR生成物が増加する量を反映させる。特に、定量化は、増幅プロットが定められた蛍光閾値を越える閾値サイクルに基づく。試料の閾値サイクルを既知の標準品と比較することにより、異なる試料 (ABI User Bulletin # 2、1997年12月11日)における相対的鑄型濃度の高感度が測定される。該データを、ABI SDSプログラムバージョン1.7を使用して分析する。該相対的鑄型濃度は、既知のコピー数 (ABI User Bulletin # 2、1997年12月11日)を持つHCV RNA標準の標準曲線を用いることによってRNAのコピー数に変換することができる。

【0175】

RT-PCR生成物を、以下の標識化プローブを使用して検出した。

5' FAM-CGAAGCTCCAGGACTGCACGATGCT-TAMRA (SEQ ID NO: 3)

FAM = 蛍光レポーター色素。

TAMRA = 消光剤色素。

【0176】

RT反応を48で30分間行い、続いてPCRを行う。ABI Prism 7500 Sequence Detection SystemでのPCR反応に使用される熱サイクルパラメータは、95で10分間の1サイクル、続いてそれぞれのサイクルが95で15秒間の第1回インキュベーションおよび60で1分間の第2回インキュベーションを含める40サイクルである。

【0177】

10

20

30

40

50

該データを細胞RNA内の内部対照分子に規格化するため、RT-PCRを細胞メッセンジャーRNAグリセルアルデヒド-3-ホスフェートデヒドロゲナーゼ(GAPDH)で行う。GAPDHのコピー数は、使用された細胞株中で非常に安定である。GAPDHのRT-PCRを、HCVのコピー数が決定されるのと同じRNA試料で行った。GAPDHのプライマーおよびプローブは、ABI Pre-Developed TaqMan Assay Kit(カタログNo. 4310884E)に含有されている。HCV/GAPDHのRNA比を使用して、HCV RNAの複製の阻害を評価される化合物の活性を算出する。

【0178】

Huh-7細胞株を含有するレプリコンにおけるHCV複製(細胞ベースアッセイ)の阻害剤としての化合物活性

10

Huh-11-7細胞中のHCVレプリコンRNAレベルにおける特異的抗ウイルス化合物の効果は、化合物曝露細胞対DMSOビヒクル(陰性対照)曝露細胞における、GAPDHに規格化されたHCV RNAの量(例えばHCV/GAPDH比)を比較することによって決定する。具体的には、細胞を $4 \times 10^3$ 細胞/ウェルで96ウェルプレート中に播種し、1) 1% DMSO(0%阻害対照)を含有する培地、または2) 所定濃度の化合物を含有する培地/1% DMSOのいずれかでインキュベートする。上記した通りの96ウェルプレートを次いで、37°Cで4日間インキュベートする(EC50決定)。パーセント阻害率を以下の通りに定義する。

$$\% \text{阻害} = 100 - 100 * S / C1$$

20

ここで

S = 試料におけるHCV RNAコピー数 / GAPDH RNAコピー数比、

C1 = 0%阻害対照(培地/1% DMSO)におけるHCV RNAコピー数 / GAPDH RNAコピー数比。

【0179】

該阻害剤の用量反応曲線を、特定の化合物の最高濃度1.5 μMで出発し、最低濃度0.23 nMで終わるウェルに、3対数を超える3倍の希釈度で順に化合物を添加することによって作成する。EC50値の位置が該曲線上で明確に示されない場合、さらなる希釈系列(例えば、500 nMから0.08 nM)を行う。EC50を、4パラメータの非線形回帰フィット(4.2.1バージョンのモデル# 205、16型)を使用するIDBS Activity Baseプログラム「XL Fit」で決定する。

30

【配列表】

[2011510927000001.app](#)

【手続補正書】

【提出日】平成22年9月27日(2010.9.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

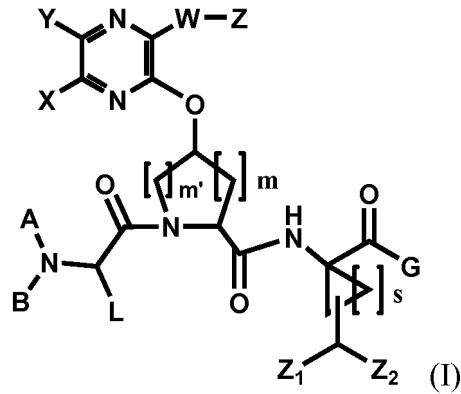
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

## 【化 1】



の化合物、または医薬として許容できるこの塩、エステルもしくはプロドラッグ〔式中、  
 A は、H、 $R_1$ 、 $-(C=O)-O-R_1$ 、 $-(C=O)-R_2$ 、 $-(C=O)-NR_4$   
 $R_5$  または  $-S(O)_2-R_1$ 、 $-S(O)_2NR_4R_5$  からなる群から選択され、  
 B は、H または  $CH_3$  であり、

各  $R_1$  は、

(i) アリール；置換アリール；ヘテロアリール；置換ヘテロアリール、

(ii) ヘテロシクロアルキルまたは置換ヘテロシクロアルキル、

(iii) それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、 $-C_1-C_8$  アルキル、 $-C_2-C_8$  アルケニルまたは  $-C_2-C_8$  アルキニル；それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、置換  $-C_1-C_8$  アルキル、置換  $-C_2-C_8$  アルケニルまたは置換  $-C_2-C_8$  アルキニル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルキルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルキル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニルからなる群から独立して選択され、

各  $R_2$  は、

(i) 水素、

(ii) アリール；置換アリール；ヘテロアリール；置換ヘテロアリール、

(iii) ヘテロシクロアルキルまたは置換ヘテロシクロアルキル、

(iv) それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、 $-C_1-C_8$  アルキル、 $-C_2-C_8$  アルケニルまたは  $-C_2-C_8$  アルキニル；それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、置換  $-C_1-C_8$  アルキル、置換  $-C_2-C_8$  アルケニルまたは置換  $-C_2-C_8$  アルキニル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルキルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルキル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニルからなる群から独立して選択され、

各  $R_4$  および  $R_5$  は、

(i) 水素、

(ii) アリール；置換アリール；ヘテロアリール；置換ヘテロアリール、

(iii) ヘテロシクロアルキルまたは置換ヘテロシクロアルキル、

(iv) それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、 $-C_1-C_8$  アルキル、 $-C_2-C_8$  アルケニルまたは  $-C_2-C_8$  アルキニル；それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、置換  $-C_1-C_8$  アルキル、置換  $-C_2-C_8$  アルケニルまたは置換  $-C_2-C_8$  アルキニル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルキルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルキル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニルからなる群から独立して選択され、

あるいは、 $R_4$  および  $R_5$  は、これらが結合している窒素と一緒にあって、複素環または置換複素環を形成することができ、

Gは、 $-OR_2$ 、 $-NR_4R_5$ 、 $-NH-C(O)-R_2$ 、 $-NH-S(O)_2-R_6$ 、 $-NH-S(O)_2NR_4R_5$  からなる群から選択され、

各  $R_6$  は、

(i) アリール；置換アリール；ヘテロアリール；置換ヘテロアリール、

(ii) ヘテロシクロアルキルまたは置換ヘテロシクロアルキル、

(iii) それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、 $-C_1-C_8$  アルキル、 $-C_2-C_8$  アルケニルまたは  $-C_2-C_8$  アルキニル；それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、置換  $-C_1-C_8$  アルキル、置換  $-C_2-C_8$  アルケニルまたは置換  $-C_2-C_8$  アルキニル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルキルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルキル； $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニルからなる群から独立して選択され、

L は、

(i) 水素、

(ii) アリール、

(iii) 置換アリール、

(iv) ヘテロアリール、

(v) 置換ヘテロアリール、

(vi) 複素環、

(vii) 置換複素環、

(viii) それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、 $-C_1-C_8$  アルキル、 $-C_2-C_8$  アルケニルまたは  $-C_2-C_8$  アルキニル、

(ix) それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、置換  $-C_1-C_8$  アルキル、置換  $-C_2-C_8$  アルケニルまたは置換  $-C_2-C_8$  アルキニル、

(x)  $-C_3-C_{12}$  シクロアルキルまたは  $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニル、

(xi) 置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルキルまたは置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルケニル

からなる群から選択され、

$Z_1$  および  $Z_2$  は、ハロゲン；好ましくは F、Cl および Br から独立して選択され、

X および Y は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールから選択される環式部分を形成し、

W は存在しない、または  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(Me)-$ 、 $-C(O)NH-$  もしくは  $-C(O)N(Me)-$ ； $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_5)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_5)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R_5)C(O)-$ 、 $-NH(CO)NH-$ 、 $-N(R_5)SO_2-$ 、アルキレン、置換アルキレン、アルケニレン、置換アルケニレン、アルキニレン、置換アルキニレンから選択され、

Z は、

(i) 水素、

(ii) ヒドロキシ、

(iii)  $-CN$ 、

(iv)  $-N_3$ 、

(v) ハロゲン、

(vi)  $-NH-N=CH(R_2)$  ( $R_2$  は、すでに上記で定義した通りである。)、

(vii) アリール、置換アリール、

(viii) ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、

(ix)  $-C_3-C_{12}$  シクロアルキル、置換  $-C_3-C_{12}$  シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、

(x) 複素環、置換複素環、

(xi) それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、 $-C_1-C_8$  アルキル、 $-C_2-C_8$  アルケニルまたは  $-C_2-C_8$  アルキニル；それぞれが O、S または N から選択される 0、1、2 または 3 個のヘテロ原子を含有する、置換  $-C_1-C_8$  アルキル、置換  $-C_2-C_8$  アルケニルまたは置換  $-C_2-C_8$  アルキニル

からなる群から選択され、

m は、0、1、2 または 3 であり、

m' は、0、1、2 または 3 であり、

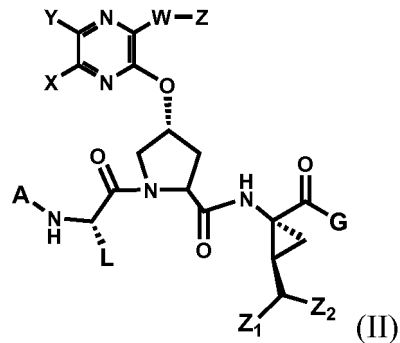
n は、0、1 または 2 であり、ならびに

s は、1、2、3 または 4 である。]

【請求項 2】

式 I I

【化 2】

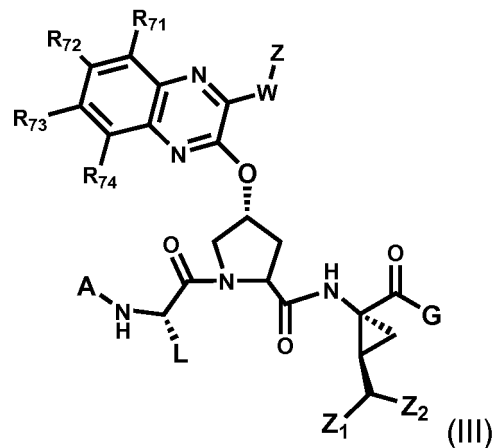


を有する、請求項 1 の化合物、または医薬として許容できるこの塩、エステルもしくはプロドラッグ（式中、A、L、X、Y、W、G、Z、Z<sub>1</sub> および Z<sub>2</sub> は、請求項 1 において前に定義されている通りである。）。

【請求項 3】

式 I I I

【化 3】



を有する、請求項 1 の化合物、または医薬として許容できるこの塩、エステルもしくはプロドラッグ [ 式中、

各 R<sub>71</sub>、R<sub>72</sub>、R<sub>73</sub> および R<sub>74</sub> は、

(i) 水素、

(ii) ハロゲン、

(iii)  $-NO_2$ 、

(iv)  $-CN$ 、

(v)  $-M-R_4$  (M は存在しない、または O、S、NH、N(R<sub>5</sub>) である。)、

(vi) アリール、

(vii) 置換アリール、

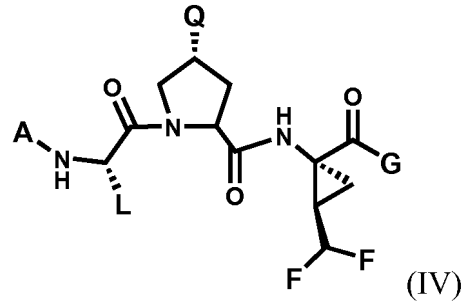
(viii) ヘテロアリール、  
 (ix) 置換ヘテロアリール、  
 (x) ヘテロシクロアルキル、および  
 (xi) 置換ヘテロシクロアルキル  
 からなる群から独立して選択され、

A、L、G、W、Z、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は、請求項 1 において前に定義されている通りである。]

【請求項 4】

式 I V

【化 4】

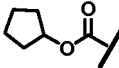

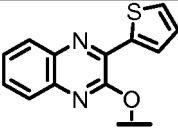
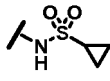
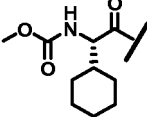

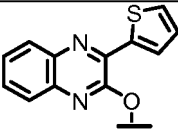
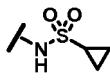
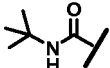

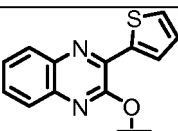
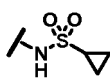
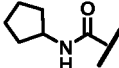

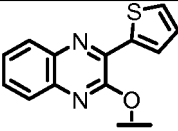
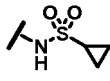
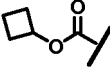

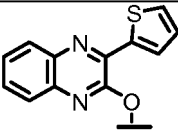
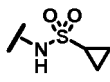
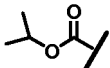

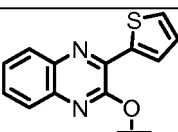
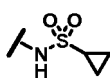
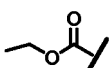

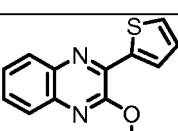
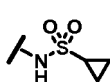
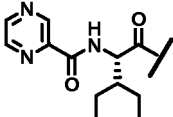

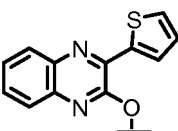
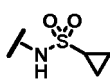


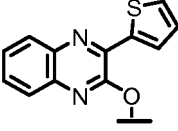
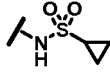


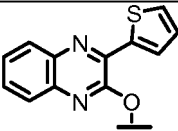
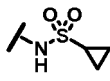


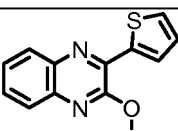
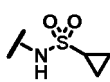
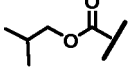

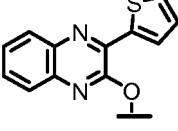
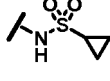


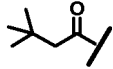

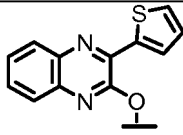
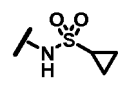


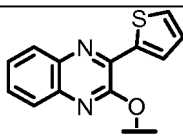
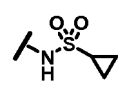
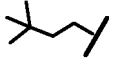

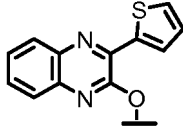
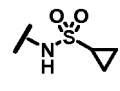
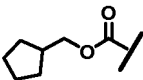

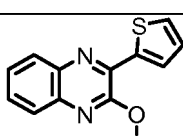
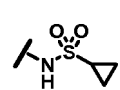
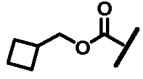

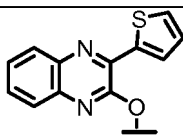
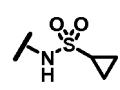
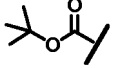

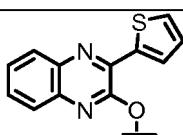
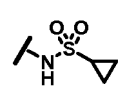

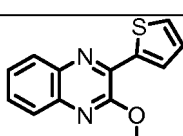
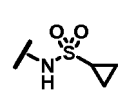
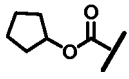

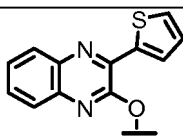
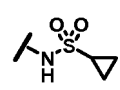
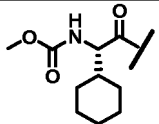

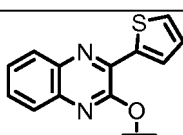
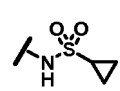
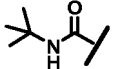

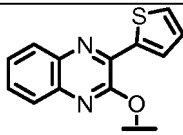
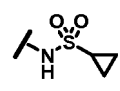
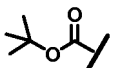

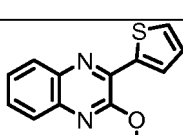

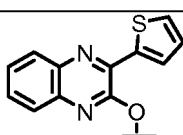
の化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物（式中、A、L、Q および G は、表 1 に表されており、A、L、Q および G は、表 1 における各例に表されている。）。

【表 1】

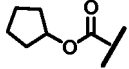

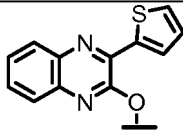
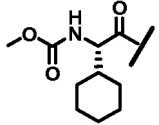

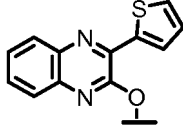
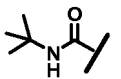

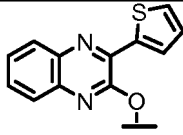
表 1

例	A	L	Q	G
1)				
2)	-H			

3)				
4)				
5)				
6)				
7)				
8)				
9)				
10)				
11)				
12)				
13)				
14)				

15)				
16)				
17)				
18)				
19)				
20)				
21)	-H			
22)				
23)				
24)				
25)				OH
26)	-H			OH



27)				OH
28)				OH
29)				OH

## 【請求項 5】

医薬として許容できる担体または賦形剤と組み合わせて、阻害量の請求項 1 に記載の化合物または医薬として許容できるこの塩、エステルもしくはプロドラッグを含む医薬組成物。

## 【請求項 6】

対象におけるウイルス感染を治療するための、請求項 5 の医薬組成物。

## 【請求項 7】

ウイルス感染が C 型肝炎ウイルスである、請求項 6 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 8】

医薬として許容できる担体または賦形剤と組み合わせて、C 型肝炎ウイルス NS 3 プロテアーゼ阻害量の請求項 1 の化合物または医薬として許容できるこの塩、エステルもしくはプロドラッグを含む、C 型肝炎ウイルスの複製を阻害するための医薬組成物。

## 【請求項 9】

追加の抗 C 型肝炎ウイルス剤をさらに含む、請求項 6 の医薬組成物。

## 【請求項 10】

前記追加の抗 C 型肝炎ウイルス剤が、インターフェロン、インターフェロン、リバビリンおよびアダマンチンからなる群から選択される、請求項 9 の医薬組成物。

## 【請求項 11】

前記追加の抗 C 型肝炎ウイルス剤が、C 型肝炎ウイルスヘリカーゼ、ポリメラーゼ、メタロプロテアーゼまたは IRES の阻害剤である、請求項 9 の医薬組成物。

## 【請求項 12】

別の抗 HCV 剤をさらに含む、請求項 5 の医薬組成物。

## 【請求項 13】

インターフェロン、リバビリン、アマンタジン、別の HCV プロテアーゼ阻害剤、HCV ポリメラーゼ阻害剤、HCV ヘリカーゼ阻害剤または配列内リボソーム進入部位阻害剤から選択される薬剤をさらに含む、請求項 5 の医薬組成物。

## 【請求項 14】

ペグ化インターフェロンをさらに含む、請求項 5 の医薬組成物。

## 【請求項 15】

別の抗ウイルス剤、抗菌剤、抗真菌剤もしくは抗癌剤、または免疫調節因子をさらに含む、請求項 5 の医薬組成物。

## 【請求項 16】

シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ阻害剤または医薬として許容できるこの塩をさらに含む、請求項 5 の組成物。

## 【請求項 17】

シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ阻害剤がリトナビルである、請求項 16 の組成物。

**【請求項 18】**

シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ阻害剤または医薬として許容できるこの塩、および式 I の化合物または医薬として許容できるこの塩を含む、抗 C 型肝炎ウイルス治療のための医薬組成物。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 09/31684
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - C07D 225/00, 295/00 (2009.01) USPC - 540/450 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 540/450  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 424/85.2, 85.8; 435/107; 514/17-18, 225.1, 226.5; 540/460-461, 469 (see search terms below)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST(USPT,PGPB,EPAB,JPAB); GoogleScholar Search hepatitis C virus, HCV, serine protease inhibitor, tripeptide, quinoxaline, non-structural protein, NS3, combination therapy		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2007/0161575 A1 (MIAO et al.) 12 July 2007 (12.077.2007) abstract; para [0011]-[0013], p[0016]-[0018], [0040]-[0043], [0062]	1-18
Y	US 2008/0008681 A1 (NIU et al.) 10 January 2008 (10.01.2008) para [0013], [0070]	1-18
Y	US 2005/0137139 A1 (PERNI et al.) 23 June 2005 (23.06.2005) para [0327]	16-18
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 8 June 2009 (08.06.2009)		Date of mailing of the international search report <b>17 JUN 2009</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young  PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3
A 6 1 K 38/21 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/13 (2006.01)	A 6 1 K 37/66	G
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/13	
C 0 7 K 5/087 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
C 0 7 K 5/097 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 1 2 N 9/99 (2006.01)	C 0 7 K 5/087	
	C 0 7 K 5/097	
	C 1 2 N 9/99	

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

(72) 発明者 オア, ヤット・スン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 4 7 2、ウオータータウン、ファイエット・ストリート  
・ 1 6 9

(72) 発明者 ワン, ジャー

アメリカ合衆国、デラウェア・1 9 7 0 7、ホツケシン、ウエストウツズ・ブルバード・6 7

F ターム (参考) 4C084 AA01 AA02 AA07 AA19 AA23 AA24 BA01 BA15 BA32 BA44  
CA59 DA21 DA22 DA23 DC32 MA02 NA14 NA15 ZB331 ZC201  
ZC751  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 GA10 MA01 MA02 MA03 MA04 NA14  
NA15 ZB33 ZC20 ZC75  
4C206 AA01 AA02 AA03 FA29 MA01 MA02 MA03 MA04 NA14 NA15  
ZB33 ZC20 ZC75  
4H045 AA10 AA30 BA12 BA51 CA02 DA55 EA29 FA10