(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2012-136546
(P2012-136546A)
(43)公開日　平成24年7月19日(2012.7.19)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 487/04	(2006.01)	C07D 487/04	157	4C050
A61P 31/14	(2006.01)	C07D 487/04	CSP	4C072
C07D 519/00	(2006.01)	A61P 31/14		4C086
A61K 31/437	(2006.01)	C07D 519/00	301	
A61K 31/498	(2006.01)	A61K 31/437		

審査請求 有　請求項の数 7　OL　外国語出願　（全 93 頁）　最終頁に続く

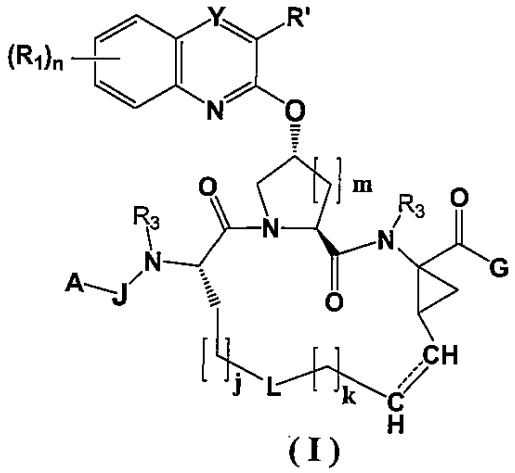
(21)出願番号　特願2012-46166 (P2012-46166)
(22)出願日　平成24年3月2日 (2012.3.2)
(62)分割の表示　特願2009-208935 (P2009-208935)の分割
原出願日　平成21年9月10日 (2009.9.10)
(31)優先権主張番号　61/191,725
(32)優先日　平成20年9月11日 (2008.9.11)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　61/209,689
(32)優先日　平成21年3月10日 (2009.3.10)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　391008788
アボット・ラボラトリーズ
ＡＢＢＯＴＴ　ＬＡＢＯＲＡＴＯＲＩＥＳ
アメリカ合衆国　イリノイ州　アボツト　パーク　アボツト　パーク　ロード　１０００
(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　100062007
弁理士　川口　義雄

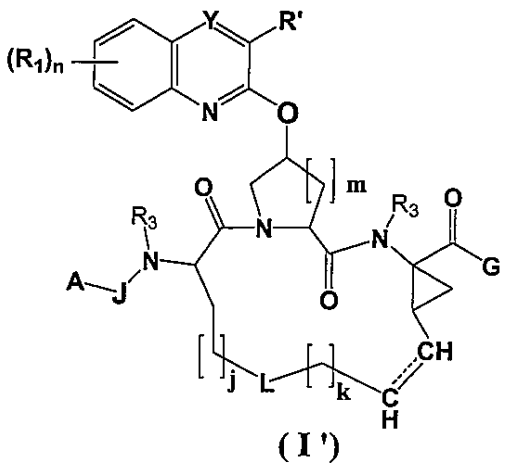
最終頁に続く

(54)【発明の名称】大環状Ｃ型肝炎セリンプロテアーゼ阻害薬

(57)【要約】　（修正有）
【課題】新規な大環状化合物、および前記大環状化合物の使用方法に関する。
【解決手段】下記一般式（Ｉ）、もしくは（Ｉ’）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグを、薬学的に許容できる担体または賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物。



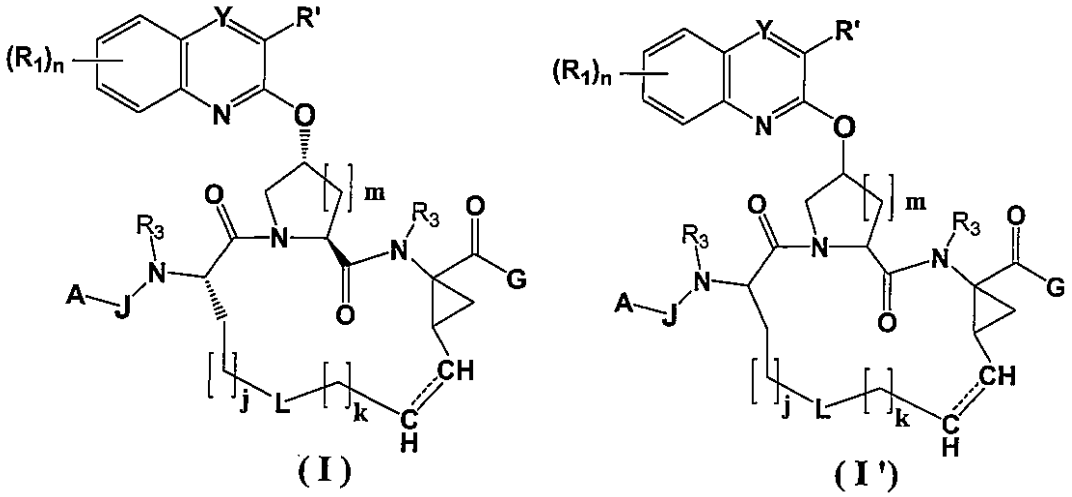
(I)



(I')

【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉもしくは式Ｉ’の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグ
【化１】



［式中、
Ｊは、存在しない、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ$_3$）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ$_4$）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ$_2$）－または－Ｎ（Ｒ$_3$）－であり；
Ａは、それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアルキニル；置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい複素環または置換されていてもよい炭素環であり；
各Ｒ$_1$は、独立に、
（ｉ）ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－Ｎ$_3$、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ$_4$、－ＳＲ$_4$、－ＳＯＲ$_4$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_4$、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ$_4$、－Ｎ（Ｒ$_3$）（ＳＯ$_2$）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$、－ＮＲ$_3$Ｒ$_4$、－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ$_4$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_4$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$または－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_4$；
（ｉｉ）置換されていてもよいアリール；
（ｉｉｉ）置換されていてもよいヘテロアリール；
（ｉｖ）置換されていてもよい複素環；
（ｖ）置換されていてもよい炭素環；または
（ｖｉ）それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアルキニル
から選択され、
Ｇは、－Ｅ－Ｒ$_5$であり；
Ｅは、存在しない；それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン；または－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ$_3$）－、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｓ（Ｏ$_p$）－、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｃ（Ｏ）Ｓ（Ｏ$_p$）－、－ＯＳ（Ｏ$_p$）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ（Ｏ$_p$）－もしくは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_3$）Ｓ（Ｏ$_p$）－であり；
ｐは、０、１または２であり、

R_5は、Ｈ；それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアルキニル；置換されていてもよい炭素環、置換されていてもよい複素環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R_3およびR_4は、それぞれ独立に、出現するごとに、
それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアルキニル；置換されていてもよいアリール；置換されていてもよいヘテロアリール；置換されていてもよい複素環；置換されていてもよい炭素環；または水素から選択され；

Ｌは、存在しない、またはそれぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレンまたは置換されていてもよいアルキニレンから選択され；

Ｙは、Ｎまたは－Ｃ（Ｒ”）－であり；

Ａ、R_1、Ｒ’および／またはＲ”は、一緒になって環を形成することができ；

ｊ＝０、１、２、３または４であり；

ｋ＝０、１、２または３であり；

ｍ＝０、１または２であり；

ｎは、０、１、２、３または４であり；ならびに

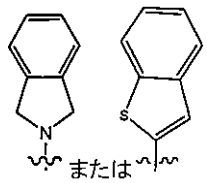
【化２】



は、炭素－炭素単結合または二重結合を表し、

ＹがＮであれば、Ｒ’は、置換されていてもよい複素環または置換されていてもよい炭素環であり、ならびに２つ以上の縮合環を含み、ならびにＲ’は、

【化３】



ではなく、

Ｙが－Ｃ（Ｒ”）－であれば、Ｒ’およびＲ”は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、それぞれの前記環は置換されていてもよい。］

但し、前記化合物は、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメートではない。

【請求項２】

Ｒ’がＨであり、Ｙがであり、ならびにｋ＝３、ｊ＝１であり、ならびにＬが存在しない、請求項１の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグ。

【請求項３】

R_1が、水素またはハロゲンであり、Ｅが、－ＮＨＳ（Ｏ）－または－ＮＨＳ（O_2）－であり、ならびにR_5が、それぞれが置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ピリジニル、ピリミジニル、

フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはイミダゾリルである、請求項２の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグ。

【請求項４】

Ｊが－Ｃ（Ｏ）－であり、ならびにＡが、Ｏ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよい－$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{8}$アルキル；置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい－$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{8}$アルコキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい－$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{12}$シクロアルキルまたは置換されていてもよい－$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{12}$ヘテロシクロアルキルである、請求項２の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグ。

【請求項５】

Ｙが－Ｃ（Ｒ”）－であり、ならびにＲ’およびＲ”が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、それぞれの前記環は置換されていてもよく、ならびにｋ＝３、ｊ＝１であり、ならびにＬが存在しない、請求項１の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグ。

【請求項６】

$Ｒ_{1}$が、水素またはハロゲンであり、Ｅが、－ＮＨＳ（Ｏ）－または－ＮＨＳ（$Ｏ_{2}$）－であり、ならびに$Ｒ_{5}$が、それぞれが置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはイミダゾリルである、請求項５の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグ。

【請求項７】

Ｊが－Ｃ（Ｏ）－であり、ならびにＡが、Ｏ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよい－$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{8}$アルキル；置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい－$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{8}$アルコキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい－$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{12}$シクロアルキルまたは置換されていてもよい－$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{12}$ヘテロシクロアルキルである、請求項５の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグ。

【請求項８】

Ｒ’およびＲ”が、一緒になって、置換されていてもよいアリールを形成する、請求項５の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグ。

【請求項９】

Ｒ’およびＲ”、ならびにそれぞれが結合している原子が、$（Ｒ_{2}）_{x}$で置換されたアリールを形成し、

各$Ｒ_{2}$が、独立に、

（ｉ）ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、－ＣＮ、－$ＣＦ_{3}$、－$Ｎ_{3}$、－$ＮＯ_{2}$、－$ＯＲ_{4}$、－$ＳＲ_{4}$、－$ＳＯＲ_{4}$、－$ＳＯ_{2}Ｒ_{4}$、－ＮＨＳ（$Ｏ_{2}$）－$Ｒ_{4}$、－ＮＨＳ（$Ｏ_{2}$）$ＮＲ_{3}Ｒ_{4}$、－$ＮＲ_{3}Ｒ_{4}$、－Ｃ（Ｏ）$ＯＲ_{4}$、－Ｃ（Ｏ）$Ｒ_{4}$、－Ｃ（Ｏ）$ＮＲ_{3}Ｒ_{4}$または－Ｎ（$Ｒ_{3}$）Ｃ（Ｏ）$Ｒ_{4}$；

（ｉｉ）置換されていてもよいアリール；

（ｉｉｉ）置換されていてもよいヘテロアリール；

（ｉｖ）置換されていてもよい複素環；

（ｖ）置換されていてもよい炭素環；または

（ｖｉ）それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアルキニル

から選択され；

ならびにｘが、０、１、２、３または４である、請求項５の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグ。

【請求項１０】
Ｒ$_1$が、水素またはハロゲンであり、Ｅが、－ＮＨＳ（Ｏ）－または－ＮＨＳ（Ｏ$_2$）－であり、ならびにＲ$_5$が、それぞれが置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはイミダゾリルである、請求項５の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグ。
【請求項１１】
以下から選択される、請求項１の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグ
（２）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（イソニコチンアミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（３）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（２－フルオロベンズアミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（４）Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イル）－５－メチルイソオキサゾール－３－カルボキサミド；
（５）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（５－メチルピラジン－２－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（６）Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イル）イソオキサゾール－５－カルボキサミド；
（７）Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
（８）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１

６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（９）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－６－（ピリミジン－４－カルボキサミド）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（１０）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（１１）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（３－フルオロベンズアミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（１２）ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾフラン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート；
（１３）Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾフラン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イル）－５－メチルイソオキサゾール－３－カルボキサミド；
（１４）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾフラン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（５－メチルピラジン－２－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（１５）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾフラン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（１６）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾフラン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；および

（１７）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾフラン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－６－（ピリミジン－４－カルボキサミド）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド。

【請求項１２】

以下から選択される、請求項１の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグ

（２４）ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート；

（２５）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－６－（ピラジン－２－カルボキサミド）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；

（２６）シクロペンチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート；

（２７）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；

（２８）Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イル）－５－メチルイソオキサゾール－３－カルボキサミド；

（２９）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（５－メチルピラジン－２－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；

（３０）Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イル）チアゾール－５－カルボキサミド；

（３１）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（２－フルオロベンズアミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，

１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（３２）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－６－（ピリダジン－４－カルボキサミド）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（３３）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－６－（ピリミジン－４－カルボキサミド）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（３４）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（３５）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロパンアミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（３６）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（３７）シクロペンチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－２－（２－フルオロフェナントリジン－６－イルオキシ）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート；
（３８）ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－２－（２，９－ジフルオロフェナントリジン－６－イルオキシ）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート；
（３９）ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＲ，１４ａＲ，１６ａＳ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）オクタデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート；
（４０）シクロペンチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＲ，１４ａＲ，１６ａＳ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）オクタデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート；および
（４１）ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＲ，１４ａＲ，１６ａＳ）－５，１６－

ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１４ａ－（チオフェン－２－イルスルホニルカルバモイル）オクタデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート。

【請求項１３】

請求項１の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグの治療有効量を、薬学的に許容できる担体または賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物。

【請求項１４】

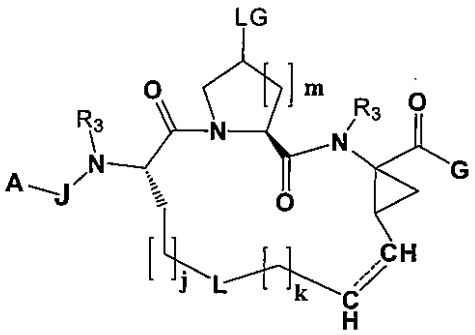
請求項１の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含む、対象におけるウイルス感染の治療方法。

【請求項１５】

請求項１の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグを製造する方法であり、

式ＩＩ：

【化４】



(II)

［式中、

Ｊは、存在しない、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ$_3$）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ$_4$）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ$_2$）－または－Ｎ（Ｒ$_3$）－であり；

Ａは、それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアルキニル；置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい複素環または置換されていてもよい炭素環であり；

Ｇは、－Ｅ－Ｒ$_5$であり；

Ｅは、存在しない；それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン；または－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ$_3$）－、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｓ（Ｏ$_p$）－、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｃ（Ｏ）Ｓ（Ｏ$_p$）－、－ＯＳ（Ｏ$_p$）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ（Ｏ$_p$）－もしくは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_3$）Ｓ（Ｏ$_p$）－であり；

ｐは、０、１または２であり、

Ｒ$_5$は、Ｈ；それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアルキニル；置換されていてもよい炭素環、置換されていてもよい複素環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり；

各Ｒ$_3$は、独立に、出現するごとに、それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキル、置換されていても

よいアルケニルまたは置換されていてもよいアルキニル；置換されていてもよいアリール；置換されていてもよいヘテロアリール；置換されていてもよい複素環；置換されていてもよい炭素環；または水素から選択され；

Ｌは、存在しない、またはそれぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレンまたは置換されていてもよいアルキニレンから選択され；

ｊ＝０、１、２、３または４であり；

ｋ＝０、１、２または３であり；

ｍ＝０、１または２であり；ならびに

【化５】

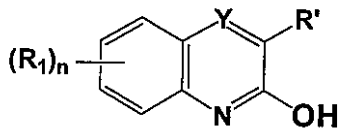


は、炭素－炭素単結合または二重結合を表し、ならびに

ＬＧは、脱離基である。］の化合物と、

式ＩＩＩ：

【化６】



(III)

［式中、

各Ｒ$_1$は、独立に、

（ｉ）ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－Ｎ$_3$、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ$_4$、－ＳＲ$_4$、－ＳＯＲ$_4$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_4$、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ$_4$、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｓ（Ｏ$_2$）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$、－ＮＲ$_3$Ｒ$_4$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_4$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_4$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$または－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_4$；

（ｉｉ）置換されていてもよいアリール；

（ｉｉｉ）置換されていてもよいヘテロアリール；

（ｉｖ）置換されていてもよい複素環；

（ｖ）置換されていてもよい炭素環；または

（ｖｉ）それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアルキニル

から選択され、

Ｒ$_3$およびＲ$_4$は、それぞれ独立に、出現するごとに、

それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアルキニル；置換されていてもよいアリール；置換されていてもよいヘテロアリール；置換されていてもよい複素環；置換されていてもよい炭素環；または水素から選択され；

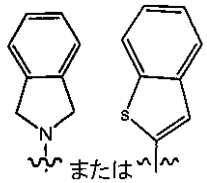
ｎは、０、１、２、３または４であり；

Ｙは、Ｎまたは－ＣＲ”であり；

Ａ、Ｒ$_1$、Ｒ’および／またはＲ”は、一緒になって環を形成することができ；

ＹがＮであれば、Ｒ’は、置換されていてもよい複素環、または置換されていてもよい炭素環であり、ならびに２つ以上の縮合環を含み、ならびにＲ’は、

【化７】



でなく；

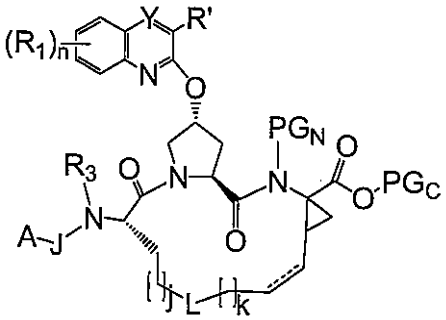
Ｙが－Ｃ（Ｒ”）－であれば、Ｒ’およびＲ”は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、それぞれの前記環は置換されていてもよい。］の化合物

（但し、前記化合物は、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメートではない。）とを反応させることによって式Ｉの化合物を製造する工程を含む、方法。

【請求項１６】

請求項１に記載の式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグの製造方法であり、

【化８】

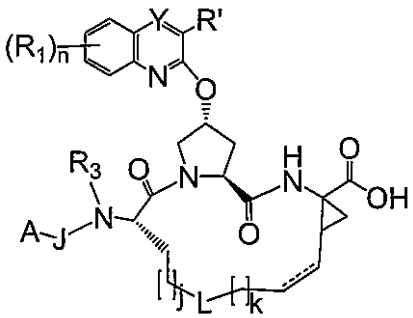


［式中、

PG_Nはアミノ保護基であり、PG_Cはカルボン酸保護基である。］

を脱保護して、

【化９】



を形成し、次いでそれをＨ－Ｇと反応させて、前記化合物を形成することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本出願は、２００８年９月１１日出願の米国仮特許出願逐次第６１／１９１，７２５号および２００９年３月１０日出願の米国仮特許出願逐次第６１／２０９，６８９号の利益

を主張するものである。前記特許出願は、全体が参照により本明細書に組み込まれている。

【０００２】

本発明は、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）に対する活性を有し、ＨＣＶ感染の治療に有用である新規な大環状化合物に関する。より詳細には、本発明は、大環状化合物、当該化合物を含む組成物、その使用方法、ならびに当該化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

【０００３】

ＨＣＶは、非Ａ型、非Ｂ型肝炎の主たる原因であり、先進国および発展途上国の両方において厳しさの増す公衆衛生問題である。該ウイルスは、世界中で２００万人の人に感染し、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）に感染した個人の数のほぼ５倍を超えると推定される。ＨＣＶ感染患者は、慢性感染症にかかった個人の割合が高いため、肝硬変、後の肝細胞癌および末期肝臓病を生じるリスクが高い。ＨＣＶは、西欧諸国において、肝細胞癌の最も大きな原因であり、患者が肝臓移植を必要とする最も大きな原因である。

【０００４】

抗ＨＣＶ治療薬の開発に対して、ウイルスの持続性、宿主における複製中のウイルスの遺伝子多様性、薬剤抵抗性突然変異株を生じるウイルスの高発生率、ＨＣＶ複製および病原に対する再現性のある感染培養システムおよび小動物モデルの欠如を含むが、それらに限定されない大きな障害が存在する。多くの場合において、感染の緩やかな過程および肝臓の複雑な生態を考慮すれば、大きな副作用を有することが見込まれる抗ウイルス薬に対して慎重な検討を行うべきである。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００５】

（発明の要旨）

本発明は、新規な大環状化合物、および前記大環状化合物を用いて、Ｃ型肝炎感染の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。本発明の化合物は、Ｃ型肝炎の生活環に干渉し、抗ウイルス薬として有用である。本発明は、さらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグを、薬学的に許容できる担体または賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物に関する。

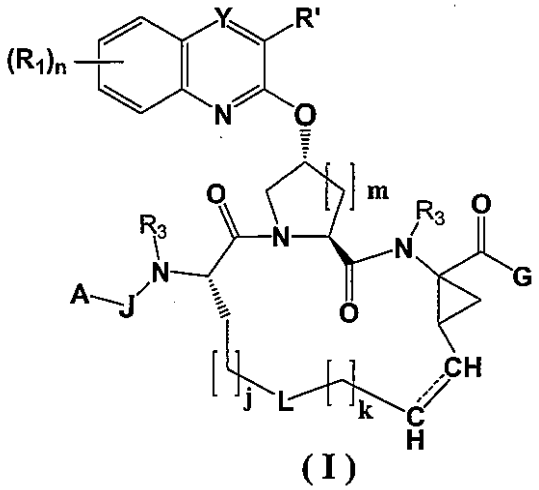
【課題を解決するための手段】

【０００６】

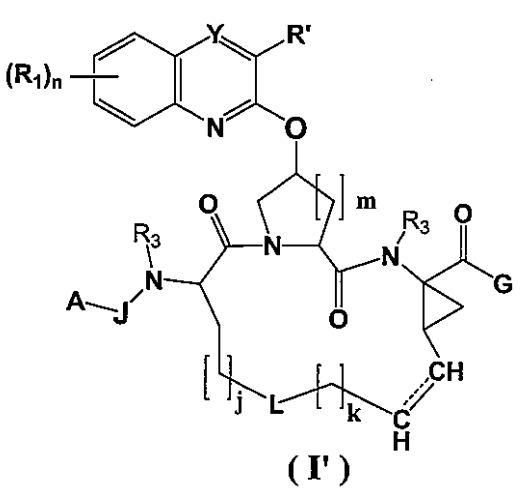
一態様において、本発明は、式Ｉもしくは式Ｉ’の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグを提供する。

【０００７】

【化１】



(I)



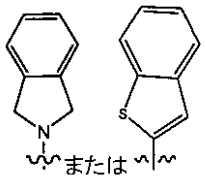
(I')

［式中、
Ｊは、存在しない、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ$_3$）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ$_4$）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ$_2$）－または－Ｎ（Ｒ$_3$）－であり；
Ａは、それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアルキニル；置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい複素環または置換されていてもよい炭素環であり；
各Ｒ$_1$は、独立に、
（ｉ）ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－Ｎ$_3$、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ$_4$、－ＳＲ$_4$、－ＳＯＲ$_4$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_4$、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｓ（Ｏ$_2$）－Ｒ$_4$、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｓ（Ｏ$_2$）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$、－ＮＲ$_3$Ｒ$_4$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_4$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_4$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$または－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_4$；
（ｉｉ）置換されていてもよいアリール；
（ｉｉｉ）置換されていてもよいヘテロアリール；
（ｉｖ）置換されていてもよい複素環；
（ｖ）置換されていてもよい炭素環；または
（ｖｉ）それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアルキニル
から選択され、
Ｇは、－Ｅ－Ｒ$_5$であり；
Ｅは、存在しない；それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン；または－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ$_3$）－、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｓ（Ｏ$_p$）－、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｃ（Ｏ）Ｓ（Ｏ$_p$）－、－ＯＳ（Ｏ$_p$）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ（Ｏ$_p$）－もしくは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_3$）Ｓ（Ｏ$_p$）－であり；
ｐは、０、１または２であり、
Ｒ$_5$は、Ｈ；それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアルキニル；置換されていてもよい炭素環、置換されていてもよい複素環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり；
Ｒ$_3$およびＲ$_4$は、それぞれ独立に、出現するごとに、
それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアルキニル；置換されていてもよいアリール；置換されていてもよいヘテロアリール；置換されていてもよい複素環；置換されていてもよい炭素環；または水素から選択され；
Ｌは、存在しない、またはそれぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレンまたは置換されていてもよいアルキニレンから選択され；
Ｙは、Ｎまたは－Ｃ（Ｒ”）－であり；
Ａ、Ｒ$_1$、Ｒ’および／またはＲ”は、一緒になって環を形成することができ；
ｊ＝０、１、２、３または４であり；
ｋ＝０、１、２または３であり；
ｍ＝０、１または２であり；

ｎは、０、１、２、３または４であり；
【０００８】
【化２】

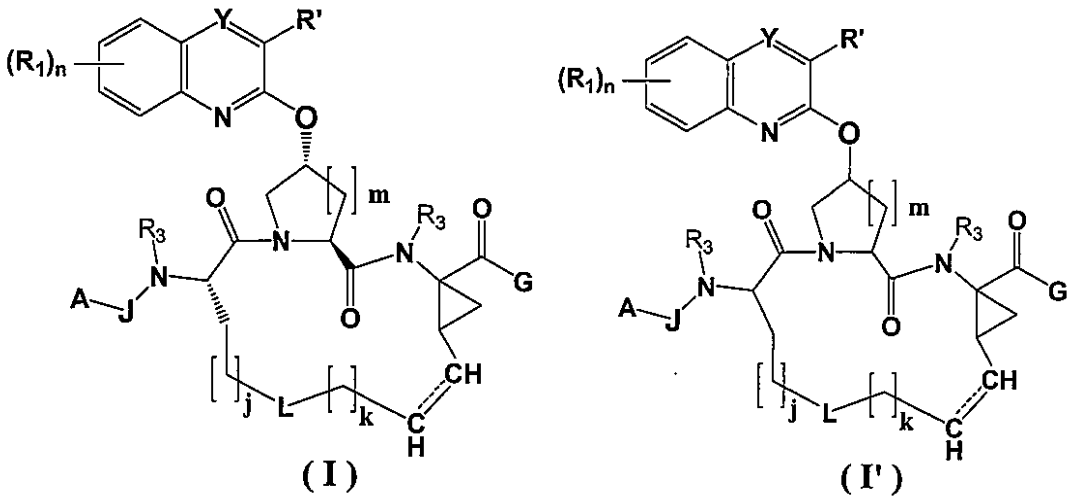


は、炭素－炭素単結合または二重結合を表し、
ＹがＮであれば、Ｒ’は、置換されていてもよい複素環、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい炭素環であり、２つ以上の縮合環を含み、Ｒ’は、
【０００９】
【化３】



でなく、
Ｙが－Ｃ（Ｒ”）－であれば、Ｒ’およびＲ”は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、それぞれが置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリール環を形成する。］
但し、前記化合物は、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメートではない。
【００１０】
別の態様において、本発明は、式ＩもしくはＩ’の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグの治療有効量を、薬学的に許容できる担体または賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物を提供する。
【００１１】
一態様において、本発明は、式ＩもしくはＩ’の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグの治療有効量、またはそれを含む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の治療方法を提供する。
【発明を実施するための形態】
【００１２】
本発明は、式Ｉもしくは式Ｉ’の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグを提供する。
【００１３】

【化４】

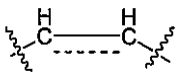


［式中、
Ｊは、存在しない、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ$_3$）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ$_4$）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ$_2$）－または－Ｎ（Ｒ$_3$）－であり；
Ａは、それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアルキニル；置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい複素環または置換されていてもよい炭素環であり；
各Ｒ$_1$は、独立に、
（ｉ）ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－Ｎ$_3$、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ$_4$、－ＳＲ$_4$、－ＳＯＲ$_4$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_4$、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｓ（Ｏ$_2$）－Ｒ$_4$、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｓ（Ｏ$_2$）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$、－ＮＲ$_3$Ｒ$_4$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_4$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_4$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$または－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_4$；
（ｉｉ）置換されていてもよいアリール；
（ｉｉｉ）置換されていてもよいヘテロアリール；
（ｉｖ）置換されていてもよい複素環；
（ｖ）置換されていてもよい炭素環；または
（ｖｉ）それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアルキニル
から選択され、
Ｇは、－Ｅ－Ｒ$_5$であり；
Ｅは、存在しない；それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン；または－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ$_3$）－、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｓ（Ｏ$_p$）－、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｃ（Ｏ）Ｓ（Ｏ$_p$）－、－ＯＳ（Ｏ$_p$）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ（Ｏ$_p$）－もしくは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_3$）Ｓ（Ｏ$_p$）－であり；
ｐは、０、１または２であり、
Ｒ$_5$は、Ｈ；それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアルキニル；置換されていてもよい炭素環、置換されていてもよい複素環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであ

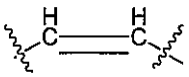
り；
　R_3およびR_4は、それぞれ独立に、出現するごとに、
それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアルキニル；置換されていてもよいアリール；置換されていてもよいヘテロアリール；置換されていてもよい複素環；置換されていてもよい炭素環；または水素から選択され；
　Ｌは、存在しない、またはそれぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレンまたは置換されていてもよいアルキニレンから選択され；
　Ｙは、Ｎまたは－Ｃ（Ｒ”）－であり；
　Ａ、R_1、Ｒ’および／またはＲ”は、一緒になって環を形成することができ；
　ｊ＝０、１、２、３または４であり；
　ｋ＝０、１、２または３であり；
　ｍ＝０、１または２であり；
　ｎは、０、１、２、３または４であり；
【００１４】
【化５】



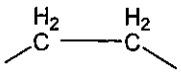
は、炭素－炭素単結合または二重結合を表し（すなわち、
【００１５】
【化６】



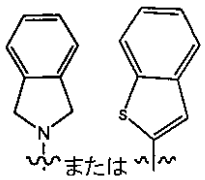
は、
【００１６】
【化７】



または、
【００１７】
【化８】



を指す。）、
　ＹがＮであれば、Ｒ’は、置換されていてもよい複素環、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい炭素環であり、２つ以上の縮合環を含み、Ｒ’は、
【００１８】
【化９】



でなく、
Ｙが－Ｃ（Ｒ”）－であれば、Ｒ’およびＲ”は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、それぞれが置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリール環を形成する。］
但し、前記化合物は、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメートではない。

【００１９】
好適な可変選択肢に関して以下で説明する本発明の実施形態を、単独で、または各組合せが本明細書に明確に列挙されているかの如く、本発明の１つ以上の他の実施形態または好適な可変選択肢と組み合わせて捉えることができることが理解される。

【００２０】
一態様において、本発明は、式Ｉもしくは式Ｉ’（式中、Ｙは、ＣＲ”であり、Ｒ’およびＲ”は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール環を形成する。）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグを提供する。

【００２１】
別の態様において、本発明は、式Ｉもしくは式Ｉ’（式中、Ｙは、ＣＲ”であり、Ｒ’およびＲ”は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、置換されていてもよいアリール環、好ましくはフェニルを形成する。）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグを提供する。

【００２２】
代替的または追加的に、ｋ＝３、ｊ＝１であり、Ｌは存在しない。

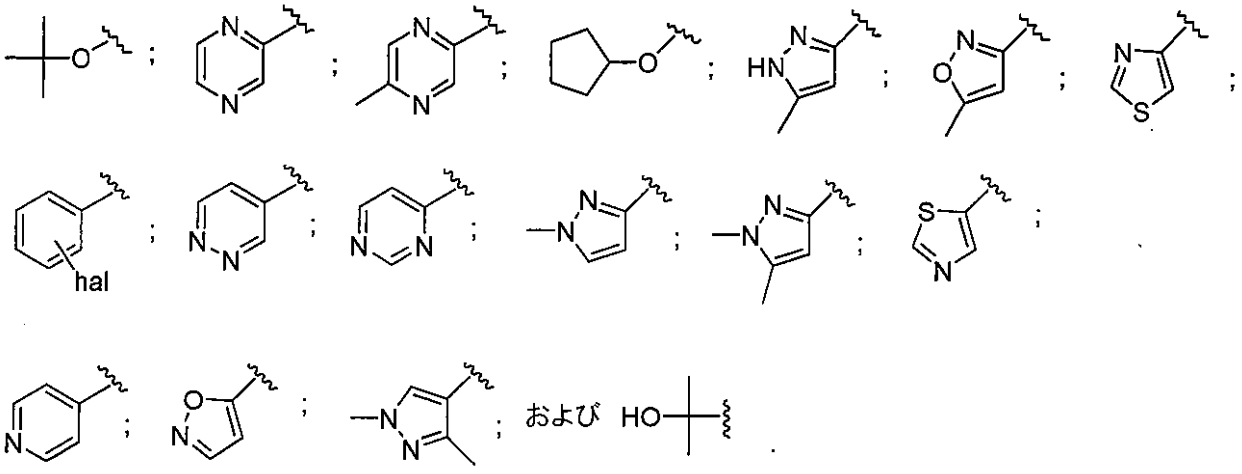
【００２３】
代替的または追加的に、Ｒ’およびＲ”、ならびにそれぞれが結合している原子は、$(R_2)_x$で置換されたアリールを形成し、各R_2は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、－ＣＮ、－CF_3、－N_3、－NO_2、－OR_4、－SR_4、－SOR_4、－SO_2R_4、－Ｎ（R_3）Ｓ（O_2）－R_4、－Ｎ（R_3）Ｓ（O_2）NR_3R_4、－NR_3R_4、－Ｃ（Ｏ）OR_4、－Ｃ（Ｏ）R_4、－Ｃ（Ｏ）NR_3R_4または－Ｎ（R_3）Ｃ（Ｏ）R_4；置換されていてもよいアリール；置換されていてもよいヘテロアリール；置換されていてもよい複素環；置換されていてもよい炭素環；またはそれぞれＯ、Ｓもしくは Ｎから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアルキニルから選択され；ｘは、０、１、２、３または４である。

【００２４】
代替的または追加的に、R_1は、存在しない（すなわちｎ＝０）、またはハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、－ＣＮ、－CF_3、－N_3、－NO_2、－OR_4、－SR_4、－SOR_4、－SO_2R_4、－Ｎ（R_3）Ｓ（O_2）－R_4、－Ｎ（R_3）Ｓ（O_2）NR_3R_4、－NR_3R_4、－Ｃ（Ｏ）OR_4、－Ｃ（Ｏ）R_4、－Ｃ（Ｏ）NR_3R_4または－Ｎ（R_3）Ｃ（Ｏ）R_4である。

【００２５】
代替的または追加的に、Ｒ’およびＲ”、ならびにそれぞれが結合している原子は、$(R_2)_x$で置換されたアリールを形成し、各R_2は、独立に、存在しない（すなわちｘ＝０）、またはハロゲンである。

【００２６】
代替的または追加的に、R_1は、存在しない（すなわちｎ＝０）、またはハロゲンである。

【００２７】
代替的または追加的に、Ｅは、－ＮＨ－、－ＮＨＳ（Ｏ$_p$）－または－ＮＨ（ＣＯ）Ｓ（Ｏ$_p$）－であり、ｐは２である。
【００２８】
代替的または追加的に、Ｅは－ＮＨＳ（Ｏ$_p$）であり、ｐは２である。
【００２９】
代替的または追加的に、Ｒ$_5$は、それぞれが置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはイミダゾリルである。さらなる実施形態において、Ｒ$_5$は、置換されていてもよいシクロプロピルまたは置換されていてもよいチエニルであり、好ましくはシクロプロピルまたはチエニルである。
【００３０】
代替的または追加的に、Ｊは、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ$_4$）－、－Ｓ（Ｏ）－または－Ｓ（Ｏ$_2$）－である。好ましくは、Ｊは－Ｃ（Ｏ）－である。
【００３１】
代替的または追加的に、ｍは１である。
【００３２】
代替的または追加的に、各Ｒ$_3$はＨである。
【００３３】
代替的または追加的に、Ａは、Ｏ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよい－Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル；置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい－Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルコキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい－Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$シクロアルキルまたは置換されていてもよい－Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$ヘテロシクロアルキルである。さらなる実施形態において、Ａは、
【００３４】
【化１０】



から選択される。
【００３５】
好ましくは、Ａは、５－メチル－ピラジン－２－イルである。
【００３６】
さらに他の態様において、本発明は、式Ｉもしくは式Ｉ’（式中、Ｙは、ＣＲ”であり、Ｒ’およびＲ”は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、置換されていてもよいヘテロアリール環を形成する。）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグを提供する。代替的または好適な実施形態を含む残りの可変要素は、本明細書に繰り返されているかの如く、以上に定義した通りである。

【００３７】
本発明は、また、式Ｉもしくは式Ｉ’（好ましくは式Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグを特徴とする（式中、Ｙは、ＣＲ”であり、Ｒ’およびＲ”は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、１つ以上の$Ｒ_{2}$で置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリール環、好ましくはフェニルを形成し；
ｋ＝０、ｊ＝０、ｍ＝１、ｎ＝０、１、２、３または４であり、Ｌは、$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{6}$アルキレン、$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{6}$アルケニレンまたは$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{6}$アルキニレンであり、１つ以上の$Ｒ_{7}$（好ましくはブチレン）で場合によって置換されており；
Ｊは、－Ｃ（Ｏ）－または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－（好ましくは－Ｃ（Ｏ）－）であり；
Ａは、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキル、$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{6}$アルケニル、$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{6}$アルキニル、$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{10}$炭素環、アリール、ヘテロアリール、または５から１０個の環原子を含む複素環であり、Ａは、１つ以上の$Ｒ_{6}$で場合によって置換されており；
Ｇは－Ｅ－$Ｒ_{5}$であり、Ｅは－ＮＨＳ（$Ｏ_{2}$）－であり；$Ｒ_{5}$は、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキル、$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{6}$アルケニル、$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{6}$アルキニル、$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{10}$炭素環（好ましくはシクロプロピル）、ヘテロアリール（好ましくはチエニル）、または５から１０個の環原子を含む複素環であり、$Ｒ_{5}$は、１つ以上の$Ｒ_{7}$で場合によって置換されており；
各$Ｒ_{1}$および$Ｒ_{2}$は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、－ＣＮ、－$ＣＦ_{3}$、－$Ｎ_{3}$、－$ＮＯ_{2}$、－$ＯＲ_{4}$、－$ＳＲ_{4}$、－Ｓ（Ｏ）$Ｒ_{4}$、－$Ｓ（Ｏ_{2}）Ｒ_{4}$、－$ＮＲ_{3}Ｒ_{4}$、－Ｃ（Ｏ）$ＯＲ_{4}$、－Ｃ（Ｏ）$Ｒ_{4}$、－Ｃ（Ｏ）$ＮＲ_{3}Ｒ_{4}$、－Ｎ（$Ｒ_{3}$）Ｃ（Ｏ）$Ｒ_{4}$、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキル、$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{6}$アルケニル、$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{6}$アルキニル、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$ハロアルキル、$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{6}$ハロアルケニル、$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{6}$ハロアルキニル、１つ以上の$Ｒ_{7}$で置換されていてもよい$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{10}$炭素環、または５から１０個の環原子を含み、１つ以上の$Ｒ_{7}$で置換されていてもよい複素環から選択され；
各$Ｒ_{6}$および$Ｒ_{7}$は、独立に、出現するごとに、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、－$ＣＦ_{3}$、－ＣＮ、－$Ｎ_{3}$、－$ＮＯ_{2}$、－$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキル（好ましくはメチル）、$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{6}$アルケニル、$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{6}$アルキニル、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$ハロアルキル、$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{6}$ハロアルケニルまたは$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{6}$ハロアルキニルから選択され（好ましくは、$Ｒ_{1}$および$Ｒ_{2}$は、それぞれの場合において存在しない。）；
$Ｒ_{3}$および$Ｒ_{4}$は、それぞれ独立に、出現するごとに、水素、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキル、$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{6}$アルケニルまたは$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{6}$アルキニルから選択され、$Ｒ_{3}$は、好ましくは水素である。）。

【００３８】
本発明は、さらに、式Ｉもしくは式Ｉ’（好ましくは式Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグを特徴とする（式中、Ｙは、ＣＲ”であり、Ｒ’およびＲ”は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、１つ以上の$Ｒ_{2}$で置換されていてもよいフェニルを形成し；
ｋ＝３、ｊ＝１、ｍ＝１、ｎ＝０、１、２、３または４であり、Ｌは、存在せず；
Ｊは、－Ｃ（Ｏ）－または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－であり；
Ａは、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキル、アリール、ヘテロアリール、$Ｃ_{5}$－$Ｃ_{6}$炭素環、または５から６個の環原子を含む複素環であり、１つ以上の$Ｒ_{6}$で場合によって置換されており；
Ｇは－Ｅ－$Ｒ_{5}$であり、Ｅは－ＮＨＳ（$Ｏ_{2}$）－であり；$Ｒ_{5}$は、$Ｃ_{3}$－$Ｃ_{6}$炭素環またはヘテロアリールであり、１つ以上の$Ｒ_{7}$で場合によって置換されており；一実施形態において、$Ｒ_{5}$は、それぞれが１つ以上の$Ｒ_{7}$で置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはイミダゾリルから選択され；好ましくは、$Ｒ_{5}$はシクロプロピルであり；
各$Ｒ_{1}$および$Ｒ_{2}$は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、－ＣＮ、－$Ｎ_{3}$、－$ＣＦ_{3}$、－$ＮＯ_{2}$、－$ＯＲ_{4}$、－$ＳＲ_{4}$、－Ｓ（Ｏ）$Ｒ_{4}$、－$Ｓ（Ｏ_{2}）Ｒ_{4}$、－$ＮＲ_{3}Ｒ$

$_4$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_4$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_4$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_4$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$ハロアルケニルまたはＣ$_2$－Ｃ$_6$ハロアルキニルから選択され；

Ｒ$_3$は水素であり；各Ｒ$_4$は、独立に、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニルまたはＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニルから選択され；

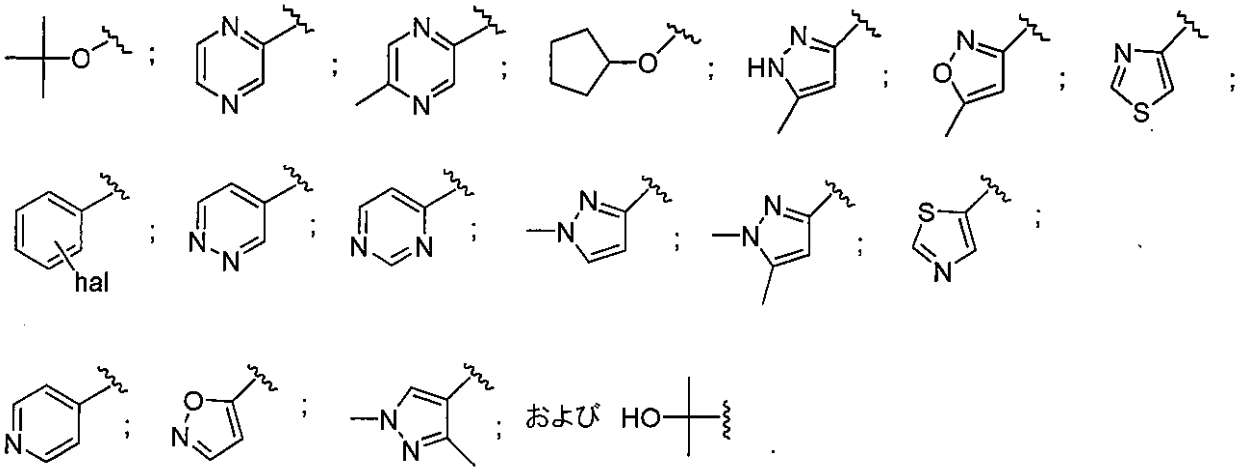
Ｒ$_6$およびＲ$_7$は、独立に、出現するごとに、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、－ＣＦ$_3$、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－ＮＯ$_2$、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（好ましくはメチル）、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$ハロアルケニルまたはＣ$_2$－Ｃ$_6$ハロアルキニルから選択される。）。

【００３９】

Ａは、例えば、各基が１つ以上のＲ$_6$で置換されていてもよい以下の基から選択され得る。

【００４０】

【化１１】

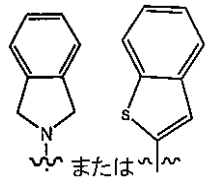


【００４１】

さらに別の態様において、本発明は、式Ｉもしくは式Ｉ’（式中、Ｒ’は、置換されていてもよい複素環、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい炭素環であり、２つ以上の縮合環を含み、Ｒ’は、

【００４２】

【化１２】



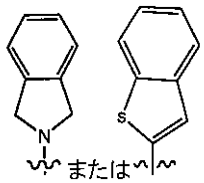
でなく；ＹはＮである。）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグを提供する。

【００４３】

さらに別の態様において、本発明は、式Ｉもしくは式Ｉ’（式中、Ｒ’は、置換されていてもよい複素環または置換されていてもよいヘテロアリールであり、２つ以上の縮合環を含み、Ｒ’は、

【００４４】

【化１３】



でなく；ＹはＮである。）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグを提供する。好ましくは、Ｒ’は、置換されていてもよい縮合二環式複素環または縮合二環式ヘテロアリールである。代替的または追加的に、Ｒ’は、１つ以上のR_2で、好ましくはアルキルまたはアリールで場合によって置換されている。

【００４５】

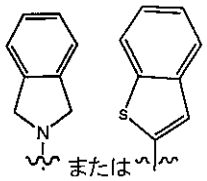
好適または代替的な実施形態を含む残りの可変要素は、以上に定義した通りである。

【００４６】

別の態様において、本発明は、式Ｉもしくは式Ｉ’（式中、Ｒ’は、置換されていてもよい複素環、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい炭素環であり、２つ以上の縮合環を含み、Ｒ’は、

【００４７】

【化１４】



でなく；ＹはＮであり；ｋ＝３、ｊ＝１であり、Ｌは、存在しない）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグを提供する。

【００４８】

好ましくは、該化合物は、式Ｉを有する。

【００４９】

代替的または追加的に、ｍは１である。

【００５０】

代替的または追加的に、R_3はＨである。

【００５１】

代替的または追加的に、R_1およびR_2は、独立に、水素またはハロゲンである。

【００５２】

代替的または追加的に、Ｅは－ＮＨＳ（O_p）－であり、ｐは２である。

【００５３】

代替的または追加的に、R_5は、それぞれが置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはイミダゾリルである。さらなる実施形態において、R_5は、置換されていてもよいクロロプロピルまたは置換されていてもよいチエニルであり、好ましくはシクロプロピルまたはチエニルである。

【００５４】

代替的または追加的に、Ｊは－Ｃ（Ｏ）－である。

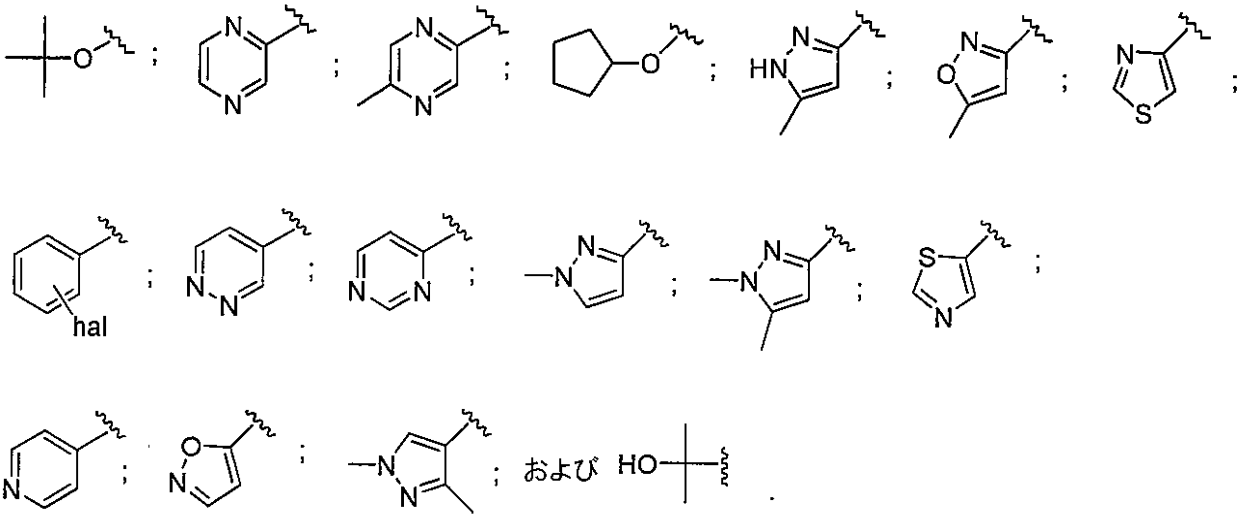
【００５５】

代替的または追加的に、Ａは、Ｏ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよい－C_1－C_8アルキル；置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい－C_1－C_8アルコキシ、置換されていてもよいヘテ

ロアリール、置換されていてもよい－Ｃ３－Ｃ１２シクロアルキルまたは置換されていてもよい－Ｃ３－Ｃ１２ヘテロシクロアルキルである。さらなる実施形態において、Ａは、

【００５６】

【化１５】



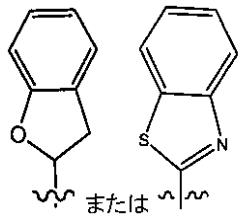
から選択される。

【００５７】

別の態様において、本発明は、式Ｉもしくは式Ｉ’の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグを提供し、ここで、ＹはＮであり、Ｒ’は、

【００５８】

【化１６】



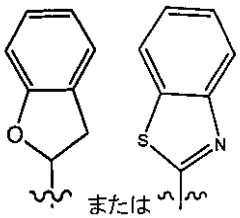
であり、場合によって置換されており、但し、前記化合物は、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメートではない。

【００５９】

本発明は、また、式Ｉもしくは式Ｉ’（好ましくは式Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグを特徴し、ここで、ＹはＮであり、Ｒ’は、

【００６０】

【化１７】



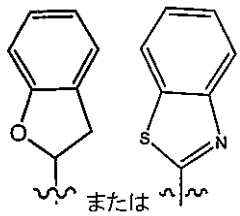
であり、１つ以上のＲ$_2$で場合によって置換されており；
ｋ＝０、ｊ＝０、ｍ＝１、ｎ＝０、１、２、３または４であり、Ｌは、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$アルキレン、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$アルケニレンまたはＣ$_3$－Ｃ$_6$アルキニレンであり、１つ以上のＲ$_7$で場合によって置換されており；
Ｊは、－Ｃ（Ｏ）－または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－であり；
Ａは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$炭素環、アリール、ヘテロアリール、または５から１０個の環原子を含む複素環であり、Ａは、１つ以上のＲ$_6$で場合によって置換されており；
Ｇは－Ｅ－Ｒ$_5$であり、Ｅは－ＮＨＳ（Ｏ$_2$）－であり；Ｒ$_5$は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$炭素環、アリール、ヘテロアリール、または５から１０個の環原子を含む複素環であり、Ｒ$_5$は、１つ以上のＲ$_7$で場合によって置換されており；
各Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－Ｎ$_3$、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ$_4$、－ＳＲ$_4$、－Ｓ（Ｏ）Ｒ$_4$、－Ｓ（Ｏ$_2$）Ｒ$_4$、－ＮＲ$_3$Ｒ$_4$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_4$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_4$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_4$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$ハロアルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$ハロアルキニル、１つ以上のＲ$_7$で置換されていてもよいＣ$_3$－Ｃ$_{10}$炭素環、または５から１０個の環原子を含み、１つ以上のＲ$_7$で置換されていてもよい複素環から選択され；
各Ｒ$_6$およびＲ$_7$は、独立に、出現するごとに、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－Ｎ$_3$、－ＮＯ$_2$、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$ハロアルケニルまたはＣ$_2$－Ｃ$_6$ハロアルキニルから選択され；Ｒ$_3$またはＲ$_4$は、それぞれ独立に、出現するごとに、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニルまたはＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニルから選択され、但し、前記化合物は、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメートではない。

【００６１】

本発明は、さらに、式Ｉもしくは式Ｉ’（好ましくは式Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグを特徴とし、ここで、ＹはＮであり、Ｒ’は、

【００６２】

【化１８】



であり、１つ以上のＲ$_2$で場合によって置換されており；
ｋ＝０、ｊ＝０、ｍ＝１、ｎ＝０、１、２、３または４であり、Ｌは、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$アルキレン、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$アルケニレンまたはＣ$_3$－Ｃ$_6$アルキニレンであり、１つ以上のハロで場合によって置換されており；
Ｊは、－Ｃ（Ｏ）－または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－であり；Ａは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$炭素環、または５から１０個の環原子を含む複素環であり、１つ以上のＲ$_6$で場合によって置換されており；
Ｇは－Ｅ－Ｒ$_5$であり、Ｅは－ＮＨＳ（Ｏ$_2$）－であり；Ｒ$_5$は、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$炭素環

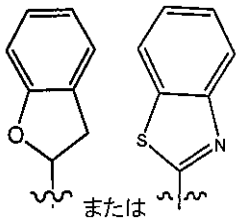
またはヘテロアリールであり、１つ以上のＲ$_7$で場合によって置換されており；
各Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－Ｎ$_3$、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ$_4$、－ＳＲ$_4$、－Ｓ（Ｏ）Ｒ$_4$、－Ｓ（Ｏ$_2$）Ｒ$_4$、－ＮＲ$_3$Ｒ$_4$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_4$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_4$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_4$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$ハロアルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$ハロアルキニル、１つ以上のＲ$_7$で置換されていてもよいＣ$_3$－Ｃ$_{10}$炭素環、または５から１０個の環原子を含み、１つ以上のＲ$_7$で置換されていてもよい複素環から選択され；
各Ｒ$_6$およびＲ$_7$は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－Ｎ$_3$、－ＮＯ$_2$、－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$ハロアルケニルまたはＣ$_2$－Ｃ$_6$ハロアルキニルから選択され；Ｒ$_3$は水素であり；各Ｒ$_4$は、独立に、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニルまたはＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニルから選択され、但し、前記化合物は、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメートではない。

【００６３】

加えて、本発明は、式Ｉもしくは式Ｉ’（好ましくは式Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグを特徴とし、ここで、ＹはＮであり、Ｒ’は、

【００６４】

【化１９】



であり、１つ以上のＲ$_2$で場合によって置換されており；
ｋ＝３、ｊ＝１、ｍ＝１、ｎ＝０、１、２、３または４であり、Ｌは、存在せず；Ｊは、－Ｃ（Ｏ）－または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－であり；Ａは、Ｃ$_5$－Ｃ$_6$炭素環、または５から６個の環原子を含む複素環であり、１つ以上のＲ$_6$で場合によって置換されており；
Ｇは－Ｅ－Ｒ$_5$であり、Ｅは－ＮＨＳ（Ｏ$_2$）－であり；Ｒ$_5$は、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$炭素環またはヘテロアリールであり、１つ以上のＲ$_7$で場合によって置換されており；
各Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－Ｎ$_3$、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ$_4$、－ＳＲ$_4$、－Ｓ（Ｏ）Ｒ$_4$、－Ｓ（Ｏ$_2$）Ｒ$_4$、－ＮＲ$_3$Ｒ$_4$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_4$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_4$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_4$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$ハロアルケニルまたはＣ$_2$－Ｃ$_6$ハロアルキニルから選択され；
Ｒ$_3$は水素であり；各Ｒ$_4$は、独立に、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニルまたはＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニルから選択され、Ｒ$_6$およびＲ$_7$は、以上に定義した通りであり、但し、前記化合物は、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，

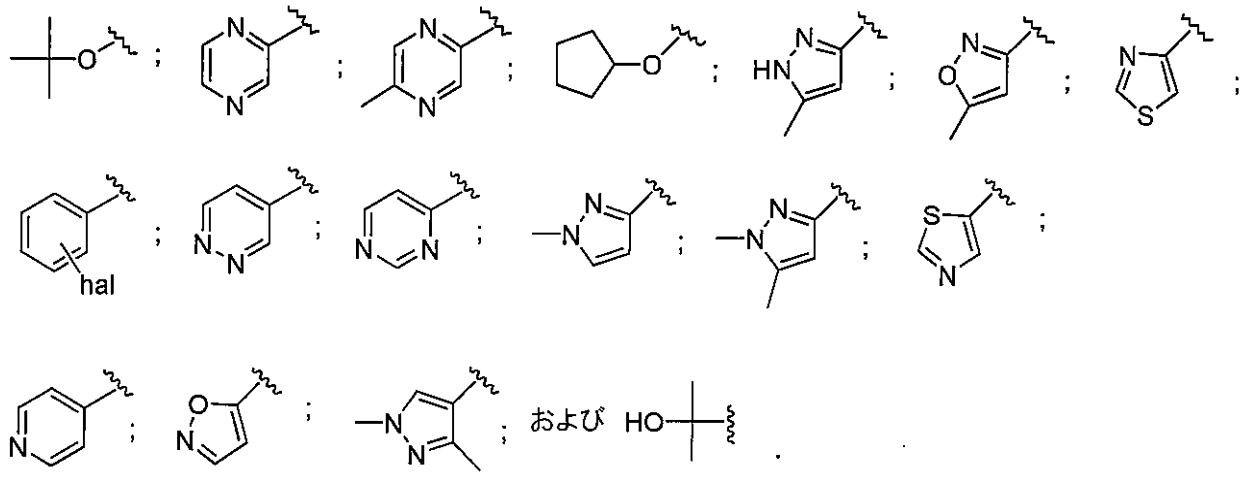
１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメートではない。

【００６５】

一実施形態において、R_5は、それぞれが１つ以上のR_7で置換されていてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはイミダゾリルから選択される。Ａは、例えば、以下の基から選択され、１つ以上のR_6で場合によって置換され得る。

【００６６】

【化２０】



【００６７】

代表的な化合物としては、以下の化合物が挙げられるが、それらに限定されない。

（１）ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート；

（２）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（イソニコチンアミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；

（３）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（２－フルオロベンズアミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａカルボキサミド；

（４）Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イル）－５－メチルイソオキサゾール－３－カルボキサミド；

（５）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］

チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（５－メチルピラジン－２－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（６）Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イル）イソオキサゾール－５－カルボキサミド；
（７）Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
（８）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（９）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－６－（ピリミジン－４－カルボキサミド）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（１０）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（１１）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（３－フルオロベンズアミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（１２）ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾフラン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート；
（１３）Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾフラン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，

１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イル）－５－メチルイソオキサゾール－３－カルボキサミド；
（１４）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾフラン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（５－メチルピラジン－２－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（１５）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾフラン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（１６）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾフラン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（１７）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾフラン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－６－（ピリミジン－４－カルボキサミド）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（１８）ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート；
（１９）Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イル）－５－メチルイソオキサゾール－３－カルボキサミド；
（２０）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（５－メチルピラジン－２－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（２１）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジ

アザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（２２）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（２３）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－６－（ピリミジン－４－カルボキサミド）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（２４）ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート；
（２５）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－６－（ピラジン－２－カルボキサミド）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（２６）シクロペンチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート；
（２７）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（２８）Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イル）－５－メチルイソオキサゾール－３－カルボキサミド；
（２９）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（５－メチルピラジン－２－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（３０）Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１

，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イル）チアゾール－５－カルボキサミド；
（３１）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（２－フルオロベンズアミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（３２）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－６－（ピリダジン－４－カルボキサミド）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（３３）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－６－（ピリミジン－４－カルボキサミド）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（３４）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（３５）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロパンアミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（３６）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（３７）シクロペンチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－２－（２－フルオロフェナントリジン－６－イルオキシ）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート；
（３８）ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－２－（２，９－ジフルオロフェナントリジン－６－イルオキシ）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート；
（３９）ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＲ，１４ａＲ，１６ａＳ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）オクタデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート；
（４０）シクロペンチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＲ，１４ａＲ，１６ａＳ）－１４ａ－（シ

クロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）オクタデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート；
（４１）ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＲ，１４ａＲ，１６ａＳ）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１４ａ－（チオフェン－２－イルスルホニルカルバモイル）オクタデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート；
（４２）（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド；
（４３）シクロペンチル（１ａＲ，３ａＳ，５Ｒ，９Ｓ，１６ａＳ，Ｚ）－１ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５－（２－フルオロフェナントリジン－６－イルオキシ）－３，８－ジオキソ－１，１ａ，２，３，３ａ，４，５，６，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－９－イルカルバメート；
（４４）ｔｅｒｔ－ブチル（１ａＲ，３ａＳ，５Ｒ，９Ｓ，１６ａＳ，Ｚ）－１ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５－（９－フルオロフェナントリジン－６－イルオキシ）－３，８－ジオキソ－１，１ａ，２，３，３ａ，４，５，６，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－９－イルカルバメート；
（４５）ｔｅｒｔ－ブチル（１ａＲ，３ａＳ，５Ｒ，９Ｓ，１６ａＳ，Ｚ）－１ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５－（８－フルオロフェナントリジン－６－イルオキシ）－３，８－ジオキソ－１，１ａ，２，３，３ａ，４，５，６，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－９－イルカルバメート；
（４６）（１ａＲ，３ａＳ，５Ｒ，９Ｓ，１６ａＲ，Ｚ）－５－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－９－（イソニコチンアミド）－３，８－ジオキソ－
１，１ａ，２，３，３ａ，４，５，６，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１ａ－カルボキサミド；
（４７）（１ａＲ，３ａＳ，５Ｒ，９Ｓ，１６ａＲ，Ｚ）－５－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－９－（５－メチルピラジン－２－カルボキサミド）－３，８－ジオキソ－１，１ａ，２，３，３ａ，４，５，６，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１ａ－カルボキサミド；
（４８）シクロペンチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＲ，１４ａＲ，１６ａＳ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）オクタデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート；
（４９）ｔｅｒｔ－ブチル（１ａＲ，３ａＳ，５Ｒ，９Ｓ，１６ａＳ，Ｚ）－１ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５－（２，９－ジフルオロフェナントリジン－６－イルオキシ）－３，８－ジオキソ－１，１ａ，２，３，３ａ，４，５，６，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－９－イルカルバメート；
（５０）ｔｅｒｔ－ブチル（１ａＲ，３ａＳ，５Ｒ，９Ｓ，１６ａＳ，Ｚ）－１ａ－（シ

クロプロピルスルホニルカルバモイル）－５－（２，１０－ジフルオロフェナントリジン－６－イルオキシ）－３，８－ジオキソ－１，１ａ，２，３，３ａ，４，５，６，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－９－イルカルバメート；
（５１）ｔｅｒｔ－ブチル（１ａＲ，３ａＳ，５Ｒ，９Ｓ，１６ａＲ，Ｚ）－１ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５－（３－（ナフタレン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－３，８－ジオキソ－１，１ａ，２，３，３ａ，４，５，６，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－９－イルカルバメート；
（５２）ｔｅｒｔ－ブチル（１ａＲ，３ａＳ，５Ｒ，９Ｓ，１６ａＲ，Ｚ）－１ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５－（３－（ナフタレン－１－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－３，８－ジオキソ－１，１ａ，２，３，３ａ，４，５，６，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－９－イルカルバメート；
（５３）ｔｅｒｔ－ブチル（１ａＲ，３ａＳ，５Ｒ，９Ｓ，１６ａＲ，Ｚ）－５－（３－（１Ｈ－インドール－５－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－３，８－ジオキソ－１，１ａ，２，３，３ａ，４，５，６，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－９－イルカルバメート；
（５４）ｔｅｒｔ－ブチル（１ａＲ，３ａＳ，５Ｒ，９Ｓ，１６ａＲ，Ｚ）－５－（３－（１Ｈ－インドール－６－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－３，８－ジオキソ－１，１ａ，２，３，３ａ，４，５，６，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－９－イルカルバメート；
（５５）ｔｅｒｔ－ブチル（１ａＲ，３ａＳ，５Ｒ，９Ｓ，１６ａＲ，Ｚ）－１ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－３，８－ジオキソ－５－（３－（キノリン－３－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１，１ａ，２，３，３ａ，４，５，６，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－９－イルカルバメート；
（５６）ｔｅｒｔ－ブチル（１ａＲ，３ａＳ，５Ｒ，９Ｓ，１６ａＲ，Ｚ）－５－（３－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－３，８－ジオキソ－１，１ａ，２，３，３ａ，４，５，６，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－９－イルカルバメート；
（５７）（１ａＲ，３ａＳ，５Ｒ，９Ｓ，１６ａＲ，Ｚ）－５－（３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－９－（５－メチルピラジン－２－カルボキサミド）－３，８－ジオキソ－１，１ａ，２，３，３ａ，４，５，６，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１ａ－カルボキサミド；および
（５８）ｔｅｒｔ－ブチル（１ａＲ，３ａＳ，５Ｒ，９　Ｓ，１６ａＳ，Ｚ）－１ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－３，８－ジオキソ－５－（チアゾロ［４，５－ｃ］キノリン－４－イルオキシ）－１，１ａ，２，３，３ａ，４，５，６，８，９，１０，１１，１２，１３，１４，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－９－イルカルバメート；および
（５９）ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－２－（３，９－ジフルオロフェナントリ

ジン－６－イルオキシ）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート。

【００６８】

別の態様において、本発明は、本明細書に記載の式ＩもしくはＩ’の化合物、または上記実施形態、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグの治療有効量を、薬学的に許容できる担体または賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物を提供する。

【００６９】

別の実施形態によれば、本発明の医薬組成物は、１つ以上の他の抗ＨＣＶ薬をさらに含むことができる。抗ＨＣＶ薬の例としては、α－インターフェロン；β－インターフェロン；ペグ化インターフェロン－α；ペグ化インターフェロン－ラムダ；リバビリン；ビラミジン；Ｒ－５１５８；ニタゾキサニド；アマンタジン；デビオ－０２５、ＮＩＭ－８１１；Ｒ７１２８、Ｒ１６２６、Ｒ４０４８、Ｔ－１１０６、ＰＳＩ－７８５１、ＰＦ－００８６８５５４、ＡＮＡ－５９８、ＩＤＸ１８４、ＩＤＸ１０２、ＩＤＸ３７５、ＧＳ－９１９０、ＶＣＨ－７５９、ＶＣＨ－９１６、ＭＫ－３２８１、ＢＣＸ－４６７８、ＭＫ－３２８１、ＶＢＹ７０８、ＡＮＡ５９８、ＧＬ５９７２８またはＧＬ６０６６７などのＨＣＶポリメラーゼ阻害薬；ＢＭＳ－７９００５２；ＢＭＳ－７９１３２５；ＢＭＳ－６５００３２；ＨＣＶエントリー、ヘリカーゼまたは内部リボソーム進入部位阻害薬；またはＧＳ－９１３２、ＡＣＨ－１０９５、ＡＰ－Ｈ００５、Ａ－８３１、Ａ－６８９、ＡＺＤ２８３６などの他のＨＣＶ複製阻害薬が挙げられるが、それらに限定されない。さらに詳細については、Ｓ．Ｔａｎ，Ａ．Ｐａｕｓｅ、Ｙ．Ｓｈｉ，Ｎ．Ｓｏｎｅｎｂｅｒｇ、Ｈｅｐａｔｉｔｉｓ Ｃ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ：Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｓｔａｔｕｓ ａｎｄ Ｅｍｅｒｇｉｎｇ Ｓｔｒａｔｅｇｉｅｓ、Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ．、１、８６７－８８１頁（２００２年）；国際公開第００／５９９２９号パンフレット（２０００年）；国際公開第９９／０７７３３号パンフレット（１９９９年）；　国際公開第００／０９５４３号パンフレット（２０００年）；国際公開第９９／５０２３０号パンフレット（１９９９年）；米国特許第５８６１２９７号明細書（１９９９年）；および米国特許出願公開第２００２／００３７９９８号明細書（２００２年）を参照されたい。

【００７０】

さらなる実施形態によれば、本発明の医薬組成物は、テラプレビル、ボセプレビル、ＩＴＭＮ－１９１、ＢＩ－２０１３３５、ＴＭＣ－４３５、ＭＫ－７００９、ＶＢＹ－３７６、ＶＸ－５００、ＶＸ－８１３、ＰＨＸ－Ｂ、ＡＣＨ－１６２５、ＩＤＸ１３６または１ＤＸ３１６などの別のＨＣＶプロテアーゼ阻害薬をさらに含むことができる。

【００７１】

他の実施形態において、本発明は、ペグ化インターフェロン、別の抗ウイルス薬、抗菌薬、抗真菌薬もしくは抗癌薬または免疫変調薬をさらに含み、および／またはシトクロムＰ４５０モノオキシゲナーゼ阻害薬またはその薬学的に許容できる塩をさらに含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態において、シトクロムＰ４５０モノオキシゲナーゼ阻害薬は、リトナビルである。

【００７２】

別の態様において、本発明は、ウイルス感染を予防または治療するための薬剤を製造するための本発明の化合物の使用に対応する。別の態様において、本発明は、Ｃ型肝炎感染を予防または治療するための薬剤を製造するための本発明の化合物の使用に対応する。本発明は、また、Ｃ型肝炎感染を予防または治療するための医薬組成物を製造するための本発明の化合物の溶媒和物（例えば水和物）の使用を企図する。本明細書に用いられているように、「溶媒和物」は、有機または無機にかかわらず、本発明の化合物と１つ以上の溶媒分子との物理的結合を指す。この物理的結合は、水素結合をしばしば含む。場合によっ

ては、溶媒和物は、例えば、１つ以上の溶媒和物分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれたときに単離可能である。

【００７３】

別の実施形態において、本発明の化合物または医薬組成物はリトナビルとともに同時に、または順次投与される。一部の実施形態において、本発明の化合物または医薬組成物は、リトナビルと同じ組成物で投与される。別の実施形態において、本発明の化合物またはその医薬組成物は、リトナビルと異なる組成物で投与される。

【００７４】

さらに別の実施形態によれば、本発明の医薬組成物は、ヘリカーゼ、ポリメラーゼ、メタロプロテアーゼ、ＣＤ８１、ＮＳ５Ａ、シクロフィリンおよび内部リボソーム進入部位（ＩＲＥＳ）を含むが、それらに限定されないＨＣＶ生活環における他の標的の阻害薬（複数可）をさらに含むことができる。

【００７５】

一態様において、本発明は、本明細書に記載の式ＩもしくはＩ’の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグ、またはそれを含む医薬組成物の治療有効量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の治療方法を提供する。

【００７６】

さらなる実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物または医薬組成物の抗ＨＣＶウイルス有効量または阻害量を対象に投与することによって、Ｃ型肝炎感染の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を含む。

【００７７】

別の実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物または医薬組成物を対象に投与することによって、Ｃ型肝炎感染の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を含む。該方法は、以上に記載されている別の抗ウイルス薬または抗ＨＣＶ薬を含むさらなる治療薬の投与をさらに含むことができる。さらなる薬剤を本発明の化合物（その薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグ）または医薬組成物と共投与（同時投与または順次投与）することができる、さらなる薬剤（複数可）および本発明の化合物（またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグ）を同じ組成物で処方することができ、または異なる組成物で処方して、同時もしくは順次投与することができる。本明細書における方法は、対象がＣ型肝炎感染に対する治療を必要とすることを確認する工程をさらに含むことができる。確認は、主観的（例えば医療従事者の判断）または客観的（例えば診断試験）手段であり得る。

【００７８】

一態様において、本発明は、Ｃ型肝炎ウイルスと、本発明の化合物または医薬組成物の有効量とを接触させることを含むＣ型肝炎ウイルスの複製の阻害方法を提供する。

【００７９】

別の実施形態において、本発明は、さらなる抗Ｃ型肝炎ウイルス薬を投与することをさらに含む上記の方法を提供する。抗Ｃ型肝炎ウイルス薬の例としては、α－インターフェロン；β－インターフェロン；ペグ化インターフェロン－α；ペグ化インターフェロン－ラムダ；リバビリン；ビラミジン；Ｒ－５１５８；ニタゾキサニド；アマンタジン；デビオ－０２５、ＮＩＭ－８１１；Ｒ７１２８、Ｒ１６２６、Ｒ４０４８、Ｔ－１１０６、ＰＳＩ－７８５１、ＰＦ－００８６８５５４、ＡＮＡ－５９８、ＩＤＸ１８４、ＩＤＸ１０２、ＩＤＸ３７５、ＧＳ－９１９０、ＶＣＨ－７５９、ＶＣＨ－９１６、ＭＫ－３２８１、ＢＣＸ－４６７８、ＭＫ－３２８１、ＶＢＹ７０８、ＡＮＡ５９８、ＧＬ５９７２８またはＧＬ６０６６７などのＨＣＶポリメラーゼ阻害薬；ＢＭＳ－７９００５２；ＢＭＳ－７９１３２５；ＢＭＳ－６５００３２；ＨＣＶエントリー、ヘリカーゼまたは内部リボソーム進入部位阻害薬；またはＧＳ－９１３２、ＡＣＨ－１０９５、ＡＰ－Ｈ００５、Ａ－８３１、Ａ－６８９、ＡＺＤ２８３６などの他のＨＣＶ複製阻害薬が挙げられるが、それらに限定されない。さらに詳細については、Ｓ．Ｔａｎ，Ａ．Ｐａｕｓｅ、Ｙ．Ｓｈｉ，

Ｎ．Ｓｏｎｅｎｂｅｒｇ、Ｈｅｐａｔｉｔｉｓ Ｃ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ：Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｓｔａｔｕｓ ａｎｄ Ｅｍｅｒｇｉｎｇ Ｓｔｒａｔｅｇｉｅｓ、Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ．、１、８６７－８８１頁（２００２年）；国際公開第００／５９９２９号パンフレット（２０００年）；国際公開第９９／０７７３３号パンフレット（１９９９年）；国際公開第００／０９５４３号パンフレット（２０００年）；国際公開第９９／５０２３０号パンフレット（１９９９年）；米国特許第５８６１２９７号明細書（１９９９年）；および米国特許出願公開第２００２／００３７９９８号明細書（２００２年）を参照されたい。好ましくは、本発明の化合物または医薬組成物は、ペグ化インターフェロン（例えばペグ化インターフェロンアルファ－２ａまたは２ｂ）およびリバビリンと共投与、または併用される。本発明の化合物の薬物動態を向上させるために、リトナビルまたは別のシトクロムＰ４５０モノオキシゲナーゼ阻害薬を使用することもできる。治療される患者は、好ましくは、ＨＣＶ遺伝型１（例えば、遺伝型１ａまたは１ｂ）に感染している。遺伝型２、３、４、５または６などの他のＨＣＶ遺伝型に感染した患者を本発明の化合物または医薬組成物で治療することもできる。

【００８０】

別の実施形態において、本発明は、テラプレビル、ボセプレビル、ＩＴＭＮ－１９１、ＢＩ－２０１３３５、ＴＭＣ－４３５、ＭＫ－７００９、ＶＢＹ－３７６、ＶＸ－５００、ＶＸ－８１３、ＰＨＸ－Ｂ、ＡＣＨ－１６２５、ＩＤＸ１３６、ＩＤＸ３１６、ペグ化インターフェロン、別の抗ウイルス薬、抗菌薬、抗真菌薬もしくは抗癌薬または免疫変調薬などの、および／またはシトクロム４５０モノオキシゲナーゼ阻害薬またはその薬学的に許容できる塩を投与することをさらに含む別のＨＣＶプロテアーゼ阻害薬、ＨＣＶポリメラーゼ阻害薬、ＨＣＶヘリカーゼ阻害薬または内部リボソーム進入部位（ＩＲＥＳ）阻害薬を投与することをさらに含む上記の方法を提供する。

【００８１】

本発明のさらなる実施形態は、生体サンプルと本発明の化合物とを接触させることによって生体サンプルを治療する方法を含む。

【００８２】

本発明のさらに別の態様は、本明細書に示されている合成手段のいずれかを採用して、本明細書に示されている化合物のいずれかを製造する方法である。

【００８３】

定義

本発明を説明するのに使用されている様々な用語の定義を以下で列記する。これらの定義は、個々にまたはより大きいグループの一部として、特定の場合において他に限定する場合を除いて、本明細書および請求項全体を通じて用いられている用語に適用される。ヒドロカルビル置換基における炭素原子の数を、ｘが置換基における炭素原子の最小数であり、ｙが最大数である接頭辞「C_x－C_y」で示すことができる。

【００８４】

接頭辞「ハロ」は、該接頭辞が結合している置換基が１つ以上の独立に選択されたハロゲンラジカルで置換されていることを示す。例えば、「ハロアルキル」は、少なくとも１つの水素ラジカルがハロゲンラジカルで置換されたアルキル置換基を指す。

【００８５】

示された構造に結合要素が「存在しない」場合は、示された構造における左側の要素が、示された構造における右側の要素に直接結合されている。例えば、化学構造がＸ－Ｌ－Ｙで示され、Ｌが存在しない場合は、化学構造はＸ－Ｙである。

【００８６】

本明細書に用いられている「アルキル」という用語は、典型的には１－２０個の炭素原子を含む飽和直鎖または分枝鎖炭化水素ラジカルを指す。例えば、「C_1－C_6アルキル」または「C_1－C_8アルキル」は、それぞれ１から６個または１から８個の炭素原子を含む。アルキルラジカルの例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ネオペンチル、ｎ－ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルラジ

カル等が挙げられるが、それらに限定されない。

【００８７】

本明細書に用いられている「アルケニル」という用語は、１つ以上の二重結合を含み、典型的には２から２０個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖炭化水素ラジカルを指す。例えば、「C_2－C_6アルケニル」または「C_2－C_8アルケニル」は、それぞれ２から６個または２から８個の炭素原子を含む。アルケニル基としては、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等が挙げられるが、それらに限定されない。

【００８８】

本明細書に用いられている「アルキニル」という用語は、１つ以上の三重結合を含み、典型的には２から２０個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖炭化水素ラジカルを指す。例えば、「C_2－C_6アルキニル」または「C_2－C_8アルキニル」は、それぞれ２から６個または２から８個の炭素原子を含む。代表的なアルキニル基としては、例えば、エチニル、１－プロピル、１－ブチニル、ヘプチニルおよびオクチニル等が挙げられるが、それらに限定されない。

【００８９】

「アルキレン」という用語は、典型的には１から２０個の炭素原子を含み、より典型的には１から８個の炭素原子を含み、さらにより典型的には１から６個の炭素原子を含む直鎖状または分枝状の飽和ヒドロカルビル鎖から誘導された二価の基を指す。アルキレンの代表的な例としては、－CH_2－、－CH_2CH_2－、－$CH_2CH_2CH_2$－、－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－および－$CH_2CH(CH_3)CH_2$－が挙げられるが、それらに限定されない。

【００９０】

「アルケニレン」という用語は、直鎖状または分枝状であってよく、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を有する二価の不飽和ヒドロカルビル基を指す。アルケニレン基は、典型的には２から２０個の炭素原子を含み、より典型的には２から８個の炭素原子を含み、さらにより典型的には２から６個の炭素原子を含む。アルケニレン基の非限定的な例としては、－C（H）＝C（H）－、－C（H）＝C（H）－CH_2－、－C（H）＝C（H）－CH_2－CH_2－、－CH_2－C（H）＝C（H）－CH_2－、－C（H）＝C（H）－CH（CH_3）－および－CH_2－C（H）＝C（H）－CH（CH_2CH_3）－が挙げられる。

【００９１】

「アルキニレン」という用語は、直鎖状または分枝状であってよく、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を有する二価の不飽和炭化水素基を指す。代表的なアルキニレン基としては、例として、－C≡C－、－C≡C－CH_2－、－C≡C－CH_2－CH_2－、－CH_2－C≡C－CH_2－、－C≡C－CH（CH_3）－および－CH_2－C≡C－CH（CH_2CH_3）－が挙げられる。

【００９２】

「シクロアルキル」という用語は、単環式または多環式飽和炭素環式環状化合物から誘導された一価の基を指す。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチルおよびビシクロ［２．２．２］オクチル等が挙げられるが、それらに限定されない。

【００９３】

「炭素環」または「炭素環式」または「カルボシクリル」という用語は、ヘテロ原子環原子を含まず、典型的には３から１８個の炭素環原子を含む飽和（例えば「シクロアルキル」）、部分飽和（例えば「シクロアルケニル」または「シクロアルキニル」）または完全不飽和（例えば「アリール」）環系を指す。カルボシクリルは、限定することなく、単環、または２つ以上の縮合環、または架橋もしくはスピロ環であってよい。カルボシクリルは、例えば、３から１４個の環員（すなわち、C_3－C_{14}シクロアルキルなどのC_3－C_{14}カルボシクリル）、３から１０個の環員（すなわち、C_3－C_{10}シクロアルキ

ルなどのC_3－C_{10}カルボシクリル）、３ら８個の環員（すなわち、C_3－C_8シクロアルキルなどのC_3－C_8カルボシクリル）または３から６個の環員（すなわち、C_3－C_6シクロアルキルなどのC_3－C_6カルボシクリル）を含むことができる。置換カルボシクリルは、シスまたはトランス幾何構造を有することができる。カルボシクリル基の代表例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキサジエニル、アダマンチル、デカヒドロ－ナフタレニル、オクタヒドロ－インデニル、シクロヘキセニル、フェニル、ナフチル、フルオレニル、インダニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－ナフチル、インデニル、イソインデニル、ビシクロデカニル、アントラセニル、フェナントレン、ベンゾナフテニル（「フェナレニル」としても知られる。）、デカリニルおよびノルピナニル等が挙げられるが、それらに限定されない。カルボシクリル基は、基の任意の置換炭素原子を介して親分子成分に結合され得る。

【００９４】

「アリール」という用語は、６から１４個の炭素環原子を含む芳香族カルボシクリルを指す。アリールの非限定的な例としては、フェニル、ナフタレニル、アントラセニルおよびインデニル等が挙げられる。アリール基は、基の任意の置換炭素原子を介して親分子成分に結合され得る。

【００９５】

「アラルキル」または「アリールアルキル」という用語は、アリール環に結合しているアルキル残基を指す。アラルキルの例としては、ベンジルおよびフェネチル等が挙げられるが、それらに限定されない。

【００９６】

「ヘテロアリール」という用語は、典型的には５から１８個の環原子を含む芳香族ヘテロシクリルを指す。ヘテロアリールは、単一環、または２つ以上の縮合環であってよい。５員ヘテロアリールの非限定的な例としては、イミダゾリル；フラニル；チオフェニル（またはチエニルもしくはチオフラニル）；ピラゾリル；オキサゾリル；イソオキサゾリル；チアゾリル；１，２，３－、１，２，４－、１，２，５－および１，３，４－オキサジアゾリル；およびイソチアゾリルが挙げられる。６員ヘテロアリールの非限定な例としては、ピリジニル；ピラジニル；ピリミジニル；ピリダジニル；ならびに１，３，５－、１，２，４－および１，２，３－トリアジニルが挙げられる。６／５員縮合環ヘテロアリールの非限定的な例としては、ベンゾチオフラニル、イソベンゾチオフラニル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、プリニルおよびアントラニリルが挙げられる。６／６員縮合環ヘテロアリールの非限定的な例としては、キノリニル；イソキノリニル；およびベンゾオキサジニル（シノリニルおよびキナゾリニルを含む。）が挙げられる。

【００９７】

「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリールアルキル」という用語は、ヘテロアリール環に結合しているアルキル残基を指す。例としては、ピリミジルメチルおよびピリミジルエチル等が挙げられるが、それらに限定されない。

【００９８】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、（ｉ）各環が、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される１から３個のヘテロ原子を含み、（ｉｉ）各５員環が０から１個の二重結合を有し、各６員環が０から２個の二重結合を有し、（ｉｉｉ）窒素および硫黄ヘテロ原子が場合によって酸化されていてもよく、（ｉｖ）窒素ヘテロ原子が場合によって四級化されていてもよく、（ｉｖ）上記環のいずれかがベンゼン環に縮合されていてもよい非芳香族３、４、５、６もしくは７員環または二もしくは三環式基縮合系を指す。代表的なヘテロシクロアルキル基としては、［１，３］ジオキソラン、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、ピペリジニル、ピペラジニル、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およびテトラヒドロフリル等が挙げられるが、それらに限定されない。

【００９９】

「複素環式」または「複素環」または「ヘテロシクリル」という用語は、環原子の少なくとも１つがヘテロ原子（すなわち窒素、酸素または硫黄）であり、残りの環原子が、炭素、窒素、酸素および硫黄からなる群から独立に選択される、典型的には３から１８個の環原子を含む飽和（例えば「ヘテロシクロアルキル」）、部分不飽和（例えば、「ヘテロシクロアルケニル」もしくは「ヘテロシクロアルキニル」）または完全不飽和（例えば「ヘテロアリール」）環系を指す。ヘテロシクリル基は、安定な分子が得られることを条件として、基内の任意の置換可能炭素または窒素原子を介して親分子成分に結合され得る。ヘテロシクリルは、限定することなく、典型的には、３から１４個の環原子、３から８個の環原子、３から６個の環原子、または５から６個の環原子を含む単環であってよい。単環ヘテロシクリルの非限定的な例としては、フラニル、ジヒドロフラニル、ピロリル、イソピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イソイミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ジチオリル、オキサチオリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、チオジアゾリル、オキサチアゾリル、オキサジアゾリル、ピラニル、ジヒドロピラニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジニル、トリアジニル、イソオキサジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、オキサチアジニル、オキサジアジニル、モルホリニル、アゼピニル、オキセピニル、チエピニルまたはジアゼピニルが挙げられる。ヘテロシクリルは、限定することなく、例えば、ナフトリジニル、チアゾルピリミジニル、チエノピリミジニル、ピリミドピリミジニルまたはピリドピリミジニルなどの、互いに縮合された２つ以上の環を含むこともできる。ヘテロシクリルは、環員として１つ以上の硫黄原子を含むことができ、場合によっては、硫黄原子（複数可）は、ＳＯまたはＳＯ$_2$に酸化されている。ヘテロシクリルにおける窒素ヘテロ原子（複数可）は、四級化されていてもいなくてもよく、Ｎ酸化物に酸化されていてもいなくてもよい。さらに、窒素ヘテロ原子（複数可）はＮ保護されていてもいなくてもよい。

【０１００】

「置換されていてもよい」、「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよい炭素環」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよい複素環」という用語、および本明細書に用いられている任意の他の置換された基は、以下の置換基を含むが、それらに限定されない置換基により、その上の水素原子のうちの１個、２個または３個以上の独立的な置換によって置換された、または置換されていない基を指す。

【０１０１】

－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、

－ＯＨ、保護ヒドロキシ、アルコキシ、オキソ、チオオキソ、

－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、ＣＦ$_3$、Ｎ$_3$、

－ＮＨ$_2$、保護アミノ、－ＮＨアルキル、－ＮＨアルケニル、－ＮＨアルキニル、－ＮＨシクロアルキル、－ＮＨ－アリール、－ＮＨ－ヘテロアリール、－ＮＨ－複素環、－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－アルキル、－Ｏ－アルケニル、－Ｏ－アルキニル、－Ｏ－シクロアルキル、－Ｏ－アリール、－Ｏ－ヘテロアリール、－Ｏ－複素環、

－Ｃ（Ｏ）－アルキル、－Ｃ（Ｏ）－アルケニル、－Ｃ（Ｏ）－アルキニル、－Ｃ（Ｏ）－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$_2$、－ＣＯＮＨ－アルキル、－ＣＯＮＨ－アルケニル、－ＣＯＮＨ－アルキニル、－ＣＯＮＨ－シクロアルキル、－ＣＯＮＨ－アリール、－ＣＯＮＨ－ヘテロアリール、－ＣＯＮＨ－ヘテロシクロアルキル、

－ＯＣＯ$_2$－アルキル、－ＯＣＯ$_2$－アルケニル、－ＯＣＯ$_2$－アルキニル、－ＯＣＯ

$_2$－シクロアルキル、－ＯＣＯ$_2$－アリール、－ＯＣＯ$_2$－ヘテロアリール、－ＯＣＯ$_2$－ヘテロシクロアルキル、－ＯＣＯＮＨ$_2$、－ＯＣＯＮＨ－アルキル、－ＯＣＯＮＨ－アルケニル、－ＯＣＯＮＨ－アルキニル、－ＯＣＯＮＨ－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）－アルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）－アルケニル、－ＮＨＣ（Ｏ）－アルキニル、－ＮＨＣ（Ｏ）－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、－ＮＨＣＯ$_2$－アルキル、－ＮＨＣＯ$_2$－アルケニル、－ＮＨＣＯ$_2$－アルキニル、－ＮＨＣＯ$_2$－シクロアルキル、－ＮＨＣＯ$_2$－アリール、－ＮＨＣＯ$_2$－ヘテロアリール、－ＮＨＣＯ$_2$－ヘテロシクロアルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－アルキル、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－アルケニル、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－アルケニル、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－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$_2$、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ－アルキル、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ－アルケニル、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ－アルキニル、－ＮＨＣ（Ｓ）ＮＨ－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$_2$、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－アルキル、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－アルケニル、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－アルケニル、－ＮＨＣ（ＮＨ）ＮＨ－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）－アルキル、－ＮＨＣ（ＮＨ）－アルケニル、－ＮＨＣ（ＮＨ）－アルケニル、－ＮＨＣ（ＮＨ）－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－アルキル、－Ｃ（ＮＨ）ＮＨ－アルケニル、－Ｃ（ＮＨ）ＮＨ－アルキニル、－Ｃ（ＮＨ）ＮＨ－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）－アルキル、－Ｓ（Ｏ）－アルケニル、－Ｓ（Ｏ）－アルキニル、－Ｓ（Ｏ）－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$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ－アルキル、－ＳＯ$_2$ＮＨ－アルケニル、－ＳＯ$_2$ＮＨ－アルキニル、－ＳＯ$_2$ＮＨ－シクロアルキル、－ＳＯ$_2$ＮＨ－アリール、－ＳＯ$_2$ＮＨ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$ＮＨ－ヘテロシクロアルキル、

－ＮＨＳＯ$_2$－アルキル、－ＮＨＳＯ$_2$－アルケニル、－ＮＨＳＯ$_2$－アルキニル、－ＮＨＳＯ$_2$－シクロアルキル、－ＮＨＳＯ$_2$－アリール、－ＮＨＳＯ$_2$－ヘテロアリール、－ＮＨＳＯ$_2$－ヘテロシクロアルキル、

－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－アルキル、－アルケニル、－アルキニル、－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、－シクロアルキル、－炭素環、－複素環、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－アルキル、－Ｓ－アルケニル、－Ｓ－アルキニル、－Ｓ－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またはメチルチオメチル。

【０１０２】

アリール、ヘテロアリール、炭素環、複素環およびアルキルをさらに置換することができることが理解される。

【０１０３】

本明細書に用いられている「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、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。

【０１０４】

本明細書に用いられている「対象」という用語は、哺乳動物を指す。したがって、対象は、例えばイヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタおよびモルモットを指す。好ましくは、対象はヒトである。対象がヒトである場合は、対象は、患者または健康なヒトである。

【０１０５】

本明細書に用いられている「ヒドロキシ活性化基」という用語は、置換または脱離反応などの合成処理時にヒドロキシ基が脱離するように該基を活性化させることが当技術分野で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は、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等が挙げられるが、それらに限定されない。

【０１０６】

本明細書に用いられている「脱離基」または「ＬＧ」という用語は、該基を必要とする化学反応の途中で脱離する基を指し、例えば、ハロゲン、ブロシレート、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、ホスホネート基を含むが、それらに限定されない。

【０１０７】

本明細書に用いられている「保護ヒドロキシ」という用語は、例えば、ベンゾイル、アセチル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、メトキシメチル基を含む、以上に定義したヒドロキシ保護基で保護されたヒドロキシ基を指す。

【０１０８】

本明細書に用いられている「ヒドロキシ保護基」という用語は、合成処理時に望ましくない反応からヒドロキシ基を保護することが当技術分野で知られている不安定な化学成分を指す。前記合成処理（複数可）後に、本明細書に記載のヒドロキシ保護基を選択的に除去することができる。当技術分野で知られているヒドロキシ保護基は、全般的に、Ｔ．Ｈ．ＧｒｅｅｎｅおよびＰ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、第３版、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９９９）に記載されている。ヒドロキシ保護基の例としては、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－ブ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等が挙げられる。本発明に対する好適なヒドロキシ保護基は、アセチル（ＡｃまたはＣ（Ｏ）CH_3）、ベンゾイル（ＢｚまたはＣ（Ｏ）C_6H_5）およびトリメチルシリル（ＴＭＳまたは$Si(CH_3)_3$）である。

【０１０９】

本明細書に用いられている「アミノ保護基」という用語は、合成処理時に望ましくない反応からアミノ基を保護することが当技術分野で知られている不安定な化学成分を指す。前記合成処理（複数可）後に、本明細書に記載のアミノ保護基を選択的に除去することができる。当技術分野で知られているアミノ保護基は、全般的に、Ｔ．Ｈ．ＧｒｅｅｎｅおよびＰ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、第３版、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９９９）に記載されている。アミノ保護基の例としては、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等が挙げられるが、それらに限定されない。

【０１１０】

本明細書に用いられている「保護されたアミノ基」という用語は、以上に定義したアミノ保護基で保護されたアミノ基を指す。

【０１１１】
「アルキルアミノ」という用語は、R_aおよびR_bが独立にＨまたはアルキルである構造－Ｎ（R_aR_b）を有する基を指す。
【０１１２】
「アシル」という用語は、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むが、それらに限定されない酸から誘導された残基を含む。例としては、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は、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等が挙げられるが、それらに限定されない。
【０１１３】
本明細書に用いられているように、「薬学的に許容できる塩」という用語は、適切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反応等を伴わずに、ヒトおよびより低級の動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、合理的な便益／リスク比に対応する、本発明の方法によって形成された化合物の塩を指す。薬学的に許容できる塩は、当技術分野で良く知られている。例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅらは、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、６６：１－１９（１９７７）において薬学的に許容できる塩を詳細に記載している。それらの塩を本発明の化合物の最終的な単離および精製時にインサイツで、または遊離塩基官能基と好適な有機酸とを反応させることによって個別に調製することができる。薬学的に許容できる塩の例としては、無毒性酸付加塩、または塩化水素酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸により、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により、またはイオン交換などの当技術分野で用いられている他の方法を用いることにより形成されたアミノ基の塩が挙げられるが、それらに限定されない。他の薬学的に許容できる塩としては、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、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、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、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、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－ナフタレンスルホン酸塩、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等が挙げられるが、それらに限定されない。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としてはナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩またはマグネシウム塩等が挙げられる。さらなる薬学的に許容できる塩としては、適切な場合は、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無毒性アンモニウムカチオン、四級アンモニウムカチオンおよびアミンカチオンが挙げられる。
【０１１４】
本明細書に用いられているように、「薬学的に許容できるエステル」という用語は、インビボで加水分解し、ヒトの体内で容易に分解して、親化合物またはその塩を残すものを含む、本発明の方法によって形成される化合物のエステルを指す。好適なエステル基としては、例えば、薬学的に許容できる脂肪族カルボン酸、特に、各アルキルまたはアルケニル成分が、有利には、６個以下の炭素原子を有するアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸およびアルカンジオン酸が挙げられる。特定のエステルの例としては、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、アクリル酸塩およびエチルコハク酸塩が挙げられるが、それらに限定されない。

【０１１５】
本明細書に用いられている「薬学的に許容できるプロドラッグ」という用語は、適切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反応等を示し、ヒトおよびより低級の動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、合理的な便益／リスク比に対応し、それらの意図する使用に有効である、本発明の方法によって形成された化合物のプロドラッグ、ならびに可能な場合は、本発明の化合物の双性イオンの形を指す。本明細書に用いられている「プロドラッグ」は、本発明の式によって示される任意の化合物を提供するための代謝手段（例えば加水分解）によってインビボで変換可能な化合物を指す。プロドラッグの様々な形は、例えば、Ｂｕｎｄｇａａｒｄ、（編）、Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ、Ｅｌｓｅｖｉｅｒ（１９８５）；Ｗｉｄｄｅｒら、（編）、Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ、第４巻、Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ（１９８５）；Ｋｒｏｇｓｇａａｒｄ－Ｌａｒｓｅｎら、（編）、「Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ，Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ」、第５章、１１３－１９１頁（１９９１）；Ｂｕｎｄｇａａｒｄら、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒ Ｒｅｖｉｅｗｓ、８：１－３８頁（１９９２）；Ｂｕｎｄｇａａｒｄ、Ｊ．ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、７７：２８５頁以下（１９８８）；Ｈｉｇｕｃｈｉ ａｎｄ Ｓｔｅｌｌａ（編）、Ｐｒｏｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ（１９７５）；およびＢｅｒｎａｒｄ Ｔｅｓｔａ＆Ｊｏａｃｈｉｍ Ｍａｙｅｒ、「Ｈｙｄｒｏｌｙｓｉｓ Ｉｎ Ｄｒｕｇ Ａｎｄ Ｐｒｏｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ：Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ａｎｄ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ」、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｌｔｄ．（２００２）に記載されているように当技術分野で良く知られている。

【０１１６】
本発明は、本発明の化合物の薬学的に許容できるプロドラッグを含む医薬組成物、および該プロドラッグを投与することによるウイルス感染の治療方法も包括する。例えば、遊離アミノ、アミド、ヒドロキシまたはカルボン酸基を有する本発明の化合物をプロドラッグに変換することができる。プロドラッグは、アミノ酸残基、または２つ以上（例えば２つ、３つもしくは４つ）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が、アミドまたはエステル結合を介して本発明の化合物の遊離アミノ、ヒドロキシまたはカルボン酸基と共有結合している化合物を含む。アミノ酸残基は、一般的に三文字符号で表される２０個の天然アミノ酸を含むが、それらに限定されず、４－ヒドロキシプロリン、ヒドロキシイシン、デモシン、イソデモシン、３－メチルヒスチジン、ノルバリン、ベーターアラニン、ガンマーアミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチンおよびメチオニンスルホンも含む。さらなる種類のプロドラッグも包括される。例えば、遊離カルボキシル基をアミドまたはアルキルエステルとして誘導体化することができる。Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ、１９９６、１９、１ １５に示されているように、ヘミコハク酸塩、リン酸エステル、ジメチルアミノ酢酸塩およびホスホリルオキシメチルオキシカルボニルを含むが、それらに限定されない基を使用して遊離ヒドロキシ基を誘導体化することができる。ヒドロキシおよびアミノ基のカルバメートプロドラッグも、ヒドロキシ基のカーボネートプロドラッグ、スルホン酸エステルおよび流酸エステルのように含められる。アシル基が、エーテル、アミンおよびカルボン酸官能基を含むが、それらに限定されない基で置換されていてもよいアルキルエステルであってよく、またはアシル基が以上に記載されているアミノ酸エステルである（アシルオキシ）メチルおよび（アシルオキシ）エチルエーテルとしてのヒドロキシ基の誘導体化も包括される。この種のプロドラッグは、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９９６、３９、１０に記載されている。遊離アミンをアミド、スルホンアミドまたはホスホンアミドとして誘導体化することもできる。これらのプロドラッグ成分の全てが、エーテル、アミンおよびカルボン酸官能基を含むが、それらに限定されない基を組み込むことができる。

【０１１７】
本発明によって想定される置換基および可変要素の組合せは、安定な化合物の形成もたらすもののみである。本明細書に用いられている「安定な」という用語は、製造を可能にするのに十分な安定性を有し、本明細書に詳述されている目的（例えば、対象に対する治療または予防的投与）に有用である十分な時間にわたって化合物の完全性を維持する化合物を指す。
【０１１８】
医薬組成物
本発明の医薬組成物は、１つ以上の薬学的に許容できる担体とともに処方された本発明の化合物の治療有効量を含む。本明細書に用いられているように、「薬学的に許容できる担体」という用語は、無毒性の不活性な固体、半固体または液体充填材、希釈剤、カプセル化材料または任意の種類の製剤助剤を指す。本発明の医薬組成物をヒトおよび他の動物に経口投与、直腸投与、非経口投与、嚢内投与、膣内投与、腹腔内投与、（粉剤、軟膏剤または滴剤による。）局部投与、頬投与、または経口もしくは鼻内スプレーとして投与することができる。
【０１１９】
経口投与のための液体剤形としては、薬学的に許容できるエマルジョン剤、ミクロエマルジョン剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。液体剤形は、活性化合物に加えて、水、アルコールまたは他の溶媒、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、ポリソルベート、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、胚油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、モノまたはジグリセリド、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、ならびにそれらの混合物などの当技術分野で広く使用されている不活性希釈剤を含むことができる。経口組成物は、不活性希釈剤に加えて、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、酸化防止剤、甘味料、香料ならびに芳香剤などの補助剤を含むこともできる。本発明の化合物を、例えば、１つ以上の可溶化剤（例えば、ポリソルベート８０ならびにモノおよびジグリセリド）および他の好適な賦形剤（例えば、パルミチン酸アスコルビルなどの酸化防止剤、または甘味料もしくは香料）を含む薬学的に許容できる担体に溶解させることができるゼラチンカプセルに封入することもできる。
【０１２０】
好適な分散または湿潤剤および懸濁剤を使用して、既知の技術に従って、注射可能製剤、例えば、無菌の注射可能水性または油性懸濁剤を処方することができる。無菌の注射可能製剤は、無毒性の非経口的に許容し得る希釈剤または溶媒中の、例えば１，３－ブタンジオール中溶液としての無菌注射可能液剤、懸濁剤またはエマルジョン剤であってもよい。採用できる許容し得る媒体および溶媒は、水、リンゲル液、Ｕ．Ｓ．Ｐ．および等張性塩化ナトリウム溶液である。加えて、無菌の不揮発性油が、溶媒または懸濁媒体として従来採用されている。この目的に対しては、合成モノまたはジグリセリドを含む任意のブランドの不揮発性油を採用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を注射剤の調製に使用する。
【０１２１】
薬物の効果を長引かせるために、皮下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。これを、水溶性が劣る結晶質または非晶質材料の懸濁液の使用によって達成することができる。次いで、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、溶解速度は、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。代替的に、非経口投与剤形の吸収の遅延が、薬物を油媒体に溶解または懸濁させることによって達成される。即時放出形も本発明によって企図される。
【０１２２】
直腸または膣投与のための組成物は、好ましくは、本発明の化合物と、室温で固体であ

るが、体温で液体であるため、直腸または膣内で溶融し、活性化合物を放出するココアバター、ポリエチレングリコールまたは坐薬蝋などの好適な非刺激性賦形剤または担体とを混合することによって調製できる坐薬である。

【０１２３】

同様のタイプの固体組成物を、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコール等の賦形剤を使用した軟および硬ゼラチンカプセル中の充填材として採用することができる。

【０１２４】

活性化合物は、また、上述の１つ以上の賦形剤を含むマイクロカプセルの形であり得る。

【０１２５】

錠剤、糖剤、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固体剤形を、腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび医薬製剤技術分野で良く知られている他のコーティングなどのコーティングおよび殻を用いて調製することができる。当該固体剤形において、活性化合物をスクロース、ラクトースまたはデンプンなどの少なくとも１つの不活性希釈剤と混合することができる。当該剤形は、通常の慣例のように、不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えば、錠剤化潤滑剤、ならびに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他の錠剤化助剤を含むことができる。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合は、剤形は、緩衝剤を含むこともできる。

【０１２６】

本発明の化合物の局部または経皮投与のための剤形としては、軟膏剤、糊剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、粉剤、液剤、スプレー剤、吸入剤または貼付剤が挙げられる。活性成分は、薬学的に許容できる担体、および必要に応じて任意の必要な防腐剤または緩衝剤と混合される。眼科製剤、耳滴剤、眼軟膏剤、粉剤および液剤も本発明の範囲内にあるものと考えられる。

【０１２７】

軟膏剤、糊剤、クリーム剤およびゲル剤は、本発明の活性化合物に加えて、動物および植物脂、油、蝋、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、シリコーン、ベントナイト、珪酸、タルクならびに酸化亜鉛またはそれらの混合物などの賦形剤を含むことができる。

【０１２８】

粉剤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、珪酸、水酸化アルミニウム、珪酸カルシウム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むことができる。スプレー剤は、さらに、クロロフルオロ炭化水素などの慣例の噴射剤を含むことができる。

【０１２９】

経皮貼付剤は、化合物の体への送達を制御する追加的な利点を有する。化合物を適正な媒体に溶解または分散させることによって当該剤形を製造することができる。吸収エンハンサを使用して、化合物の皮膚全体にわたる流動を向上させることもできる。速度制御膜を設けることによって、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させることによって速度を制御することができる。

【０１３０】

本発明の治療方法によれば、ウイルス感染は、ヒトまたは別の動物などの対象において、本発明の化合物（またはその薬学的に許容できる塩、エステルもしくはプロドラッグ）の治療有効量を、所望の結果を達し得するのに必要な量で、および必要な時間にわたって該対象に投与することによって治療または予防される。本明細書に用いられている本発明の化合物の「治療有効量」という用語は、対象におけるウイルス量を減少させ、および／または対象のＨＣＶ症状を軽減するのに十分な化合物の量を指す。医薬技術分野で良く理解されているように、本発明の化合物の治療有効量は、任意の医薬治療に適用可能な合理的な便益／リスク比である。

【０１３１】
抗ウイルス活性
本発明の化合物の阻害量または投与量は、約０．１ｍｇ／Ｋｇから約５００ｍｇ／Ｋｇ、あるいは約１から約５０ｍｇ／Ｋｇの範囲である。阻害量または投与量は、投与経路ならびに他の薬剤との併用の可能性に応じても異なる。
【０１３２】
本発明の治療方法によれば、ウイルス感染は、ヒトまたはより低級な動物などの対象において、本発明の化合物の抗Ｃ型肝炎ウイルス有効量または阻害量を、所望の結果を達し得るのに必要な量で、および必要な時間にわたって該対象に投与することによって治療または予防される。本発明のさらなる方法は、所望の結果を達し得るのに必要な量で、および必要な時間にわたって、生体サンプルを本発明の組成物の化合物の阻害量で治療することである。
【０１３３】
本明細書に用いられている本発明の化合物の「抗Ｃ型肝炎ウイルス有効量」という用語は、生体サンプルまたは対象におけるウイルス量を減少させるのに十分な化合物の量を指す。医薬技術分野で良く理解されているように、本発明の化合物の抗Ｃ型肝炎ウイルス有効量は、任意の医薬治療に適用可能な合理的な便益／リスク比にある。
【０１３４】
本発明の化合物の「阻害量」という用語は、生体サンプルまたは対象におけるＣ型肝炎ウイルス量を減少させるのに十分な量を指す。本発明の化合物の前記阻害量は、対象に投与される場合に、医師によって判断される任意の医薬治療に適用可能な合理的な便益／リスク比であることが理解される。本明細書に用いられている「生体サンプル（複数可）」という用語は、対象に対する投与を目的とする生体起源の物質を指す。生体サンプルの例としては、血液、ならびに血漿、血小板、および血液細胞の小集団等の血液の成分；腎臓、肝臓、心臓および肺等の器官；精子および卵子；骨髄およびその成分；または幹細胞が挙げられるが、それらに限定されない。したがって、本発明の別の実施形態は、生体サンプルと、本発明の化合物または医薬組成物の阻害量とを接触させることによって生体サンプルを治療する方法である。
【０１３５】
対象の状態が改善されると、必要な場合は、本発明の化合物、組成物または組合せの維持投与量を投与することができる。続いて、投与量もしくは投与頻度またはその両方を、症状と相関させて、改善された状態が維持されるレベルまで減少させることができ、症状が所望のレベルまで軽減されたときに、治療を止めるべきである、しかし、対象は、疾患の症状が再発すると、長期的に断続的な治療を必要とし得る。
【０１３６】
しかし、本発明の化合物および組成物の全日投与量は、適切な医学的判断の範囲内で担当医師によって判断されることが理解される。任意の特定の患者に対する具体的な阻害投与量は、治療される障害および障害の重度；採用される具体的な化合物の活性；採用される具体的な組成物；患者の年齢、体重、全体的な健康状態、性別および食事；投与時間、投与経路および採用される具体的な化合物の排泄速度；治療持続時間；採用される具体的な化合物と併用または同時投与される薬物；ならびに医薬技術分野で良く知られている同様の要因を含む様々な要因に左右される。
【０１３７】
単一または分割投与量で対象に投与される本発明の化合物の全日阻害投与量は、例えば、体重１ｋｇ当たり０．０１から５０ｍｇ、またはより一般的には体重１ｋｇ当たり０．１から２５ｍｇである。単一投与組成物は、日投与量を構成する量またはその分量を含むことができる。一実施形態において、本発明による治療投薬は、１日当たり約１０ｍｇから約１０００ｍｇの本発明の化合物を単一以上投与で、当該治療を必要とする患者に投与することを含む。別の実施形態において、治療投薬は、リトナビルなどのシトクロムＰ４５０モノオキシゲナーゼ阻害薬と併用して、または併用せずに、１日当たり約２５ｍｇか

ら約６０００ｍｇの本発明の化合物を単一以上投与で、当該治療を必要とする患者に投与することを含む。共投与されるシトクロムＰ４５０モノオキシゲナーゼ阻害薬（例えばリトナビル）の好適な日投与量は、限定することなく、１０から２００ｍｇの範囲であり得る。好ましくは、所望の日投与量を達成するために、本発明の化合物または本発明の化合物とリトナビルの組合せは、１日１回または１日２回投与される。例えば、リトナビルと併用されないときは、全日投与量を４０００、４２００、４４００、４６００、４８００または５０００ｍｇとして、本発明の化合物を患者に１日２回投与することができる。別の場合について、リトナビルと併用されるときは、全日投与量を２００、４００、６００または８００ｍｇとして、本発明の化合物を患者に１日１回または２回投与することができ、リトナビルは、２５、５０または１００ｍｇ毎投与であり得る。

【０１３８】

合成方法

本発明の化合物および方法は、本発明の化合物を調製することができる方法を図解する以下の合成スキームを参照するとより良く理解される。

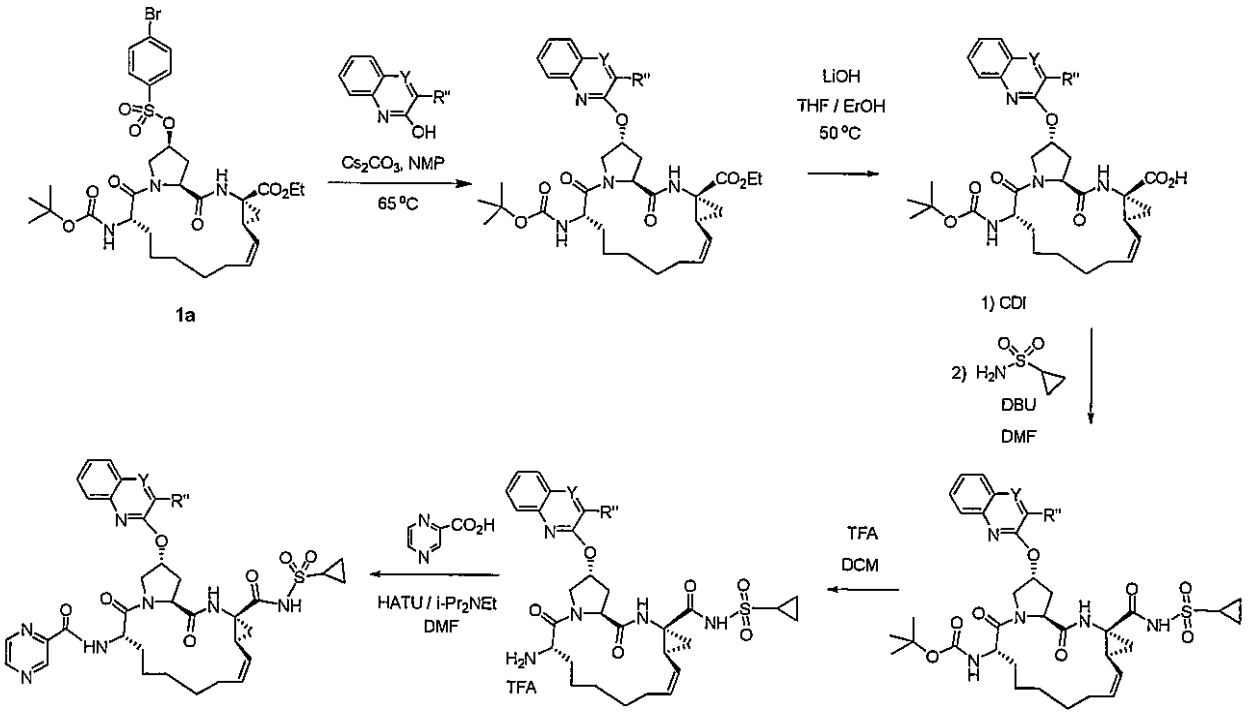
【０１３９】

本明細書のスキームにおける構造における可変要素の定義は、本明細書に示されている式における対応する位置の定義と一致する。

【０１４０】

【化２１】

スキーム1



【０１４１】

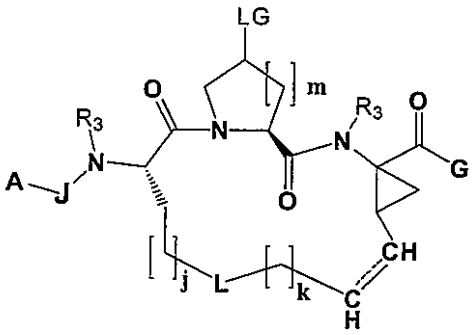
スキーム１は、本発明の様々な化合物の合成を説明するものである。出発材料は、求核試薬との反応によって脱離基が置換されて、求核置換大環状分子が得られた。エステルの酸への塩基加水分解の後に、スルホンアミド誘導体がカップリングされた。次いで、保護窒素が脱保護され、別の基で置換された。

【０１４２】

一態様において、本発明は、式ＩＩ：

【０１４３】

【化２２】

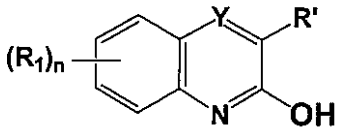


(II)

［式中、
Ｊは、存在しない、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ$_3$）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ$_4$）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ$_2$）－または－Ｎ（Ｒ$_3$）－であり；
Ａは、それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアルキニル；置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい複素環または置換されていてもよい炭素環であり；
Ｇは、－Ｅ－Ｒ$_5$であり；
Ｅは、存在しない；それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、置換されていてもよいアルキニレン；または－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ$_3$）－、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｓ（Ｏ$_p$）－、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ$_3$）Ｃ（Ｏ）Ｓ（Ｏ$_p$）－、－ＯＳ（Ｏ$_p$）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ（Ｏ$_p$）－もしくは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_3$）Ｓ（Ｏ$_p$）－であり；
ｐは、０、１または２であり、
Ｒ$_5$は、Ｈ；それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアルキニル；置換されていてもよい炭素環、置換されていてもよい複素環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであり；
各Ｒ$_3$およびＲ$_4$は、独立に、出現するごとに、
それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアルキニル；置換されていてもよいアリール；置換されていてもよいヘテロアリール；置換されていてもよい複素環；置換されていてもよい炭素環；または水素から選択され；
Ｌは、存在しない、またはそれぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレンまたは置換されていてもよいアルキニレンから選択され；
ｊ＝０、１、２、３または４であり；
ｋ＝０、１、２または３であり；
ｍ＝０、１または２であり；
ｎは、０、１、２、３または４であり；
【０１４４】

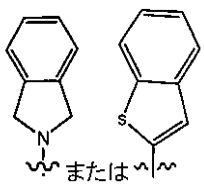
【化２３】

は、炭素－炭素単結合または二重結合を表し、
ＬＧは、脱離基である。］の化合物と、
式ＩＩＩ：
【０１４５】
【化２４】



(III)

［式中、
各R_1は、独立に、
（ｉ）ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、－ＣＮ、－CF_3、－N_3、－NO_2、－OR_4、－SR_4、－SOR_4、－SO_2R_4、－Ｎ（R_3）Ｓ（O_2）－R_4、－Ｎ（R_3）（SO_2）NR_3R_4、－NR_3R_4、－Ｃ（Ｏ）OR_4、－Ｃ（Ｏ）R_4、－Ｃ（Ｏ）NR_3R_4または－Ｎ（R_3）Ｃ（Ｏ）R_4；
（ｉｉ）置換されていてもよいアリール；
（ｉｉｉ）置換されていてもよいヘテロアリール；
（ｉｖ）置換されていてもよい複素環；
（ｖ）置換されていてもよい炭素環；または
（ｖｉ）それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアルキニル
から選択され、
R_3およびR_4は、それぞれ独立に、出現するごとに、それぞれＯ、ＳもしくはＮから選択される０、１、２もしくは３個のヘテロ原子を含む置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアルキニル；置換されていてもよいアリール；置換されていてもよいヘテロアリール；置換されていてもよい複素環；置換されていてもよい炭素環；または水素から選択され；
Ｙは、ＮまたはＣ（Ｒ”）であり；
ＹがＮであれば、Ｒ’は、置換されていてもよい複素環、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい炭素環であり、２つ以上の縮合環を含み、Ｒ’は、
【０１４６】
【化２５】



でなく；さらに、前記化合物は、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキ

ソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメートではないことを条件とし；

Ｙが－Ｃ（Ｒ”）－であれば、Ｒ’およびＲ”は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、それぞれが置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリール環を形成し；

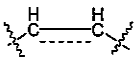
Ａ、R_1、Ｒ’および／またはＲ”は、一緒になって環を形成することができる。］の化合物とを反応させることによって式ＩまたはＩ’の化合物を製造する工程を含む式Ｉの化合物の製造方法を提供する。

【０１４７】

式Ｉの化合物を、スキーム２（Ａ、Ｊ、Ｌ、Ｇ、Ｙ、Ｒ’、R_1、R_3、ｎ、ｍ、ｊおよびｋは、以上に定義されている通りであり、

【０１４８】

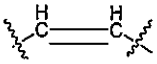
【化２６】



は、

【０１４９】

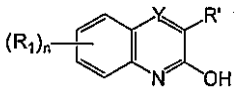
【化２７】



であり、Ｑは、ハロゲンまたは脱離基であり、ＰＧおよびPG_Nは、それぞれ独立に、アミノ保護基であり、PG_Cは、カルボン酸保護基である。）に示されている方法に従って調製することもできる。

【０１５０】

【化２８】

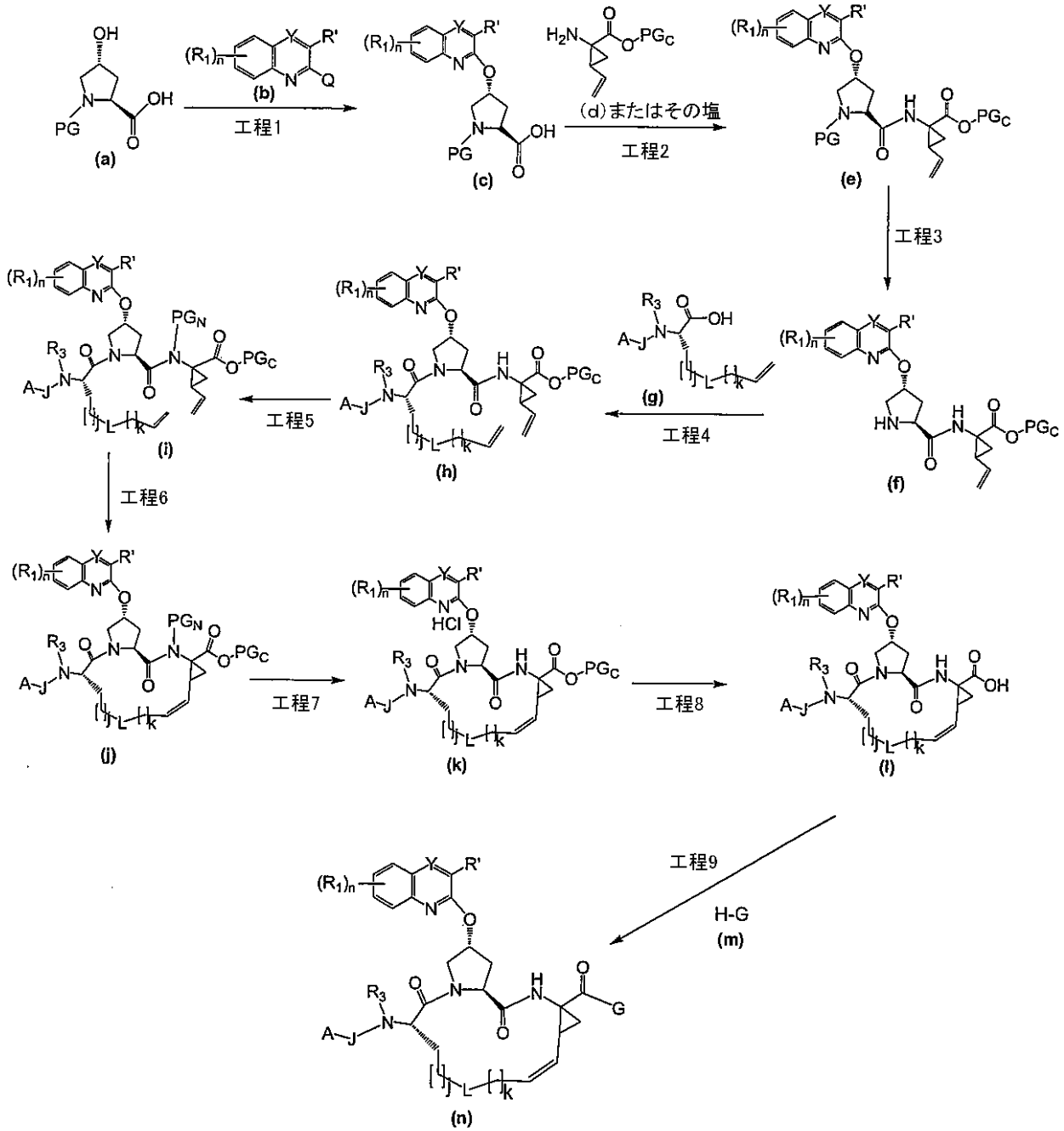


と、$POCl_3$などのハロゲン化剤とを反応させることによって化合物（ｂ）を調製することができる。アミノ保護基の非限定的な例としては、C_1－C_6アルコキシカルボニル（例えばｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルまたはＢｏｃ）、カルボキシベンジル、ｐ－メトキシベンジルカルボニル、９－フルオレニルメチルオキシカルボニル、ベンジル、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、ｐ－メトキシフェニル、ベンゾイルもしくはトシル、または他の好適なスルホンアミドが挙げられる。カルボン酸保護基の非限定的な例としては、いずれもエステルの形でカルボン酸成分を保護するC_1－C_6アルキル（例えば、ｔｅｒｔ－ブチル、メチルまたはエチル）、ベンジルまたはシリルが挙げられる。

【０１５１】

【化２９】

スキーム2



【０１５２】

工程１において、化合物（ａ）は、化合物（ｂ）と反応して、化合物（ｃ）を形成し、該反応は、非限定的な例として、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシドまたはカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドの存在下で実施され得る。好ましくは、該反応は、ランタンの不在下で実施される。また、好ましくは、この反応の収率は、少なくとも５０％である。より好ましくは、該反応の収率は、少なくとも６０％、７０％または８０％である。大いに好ましくは、該反応の収率は、少なくとも９０％または９５％である。好適なＰＧは、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルまたはＢｏｃなどのＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシカルボニルである。

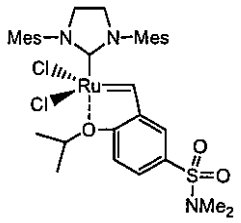
【０１５３】

次いで、化合物（ｃ）を化合物（ｄ）またはＴｓＯＨなどのその塩と反応させて、化合物（ｅ）を形成した（工程２）後、アミノ基を脱保護して、化合物（ｆ）またはその塩（例えばＨＣｌ塩）を形成する（工程３）。好適なＰＧ$_C$は、エチルなどのＣ$_1$－Ｃ$_6$アル

キルを含むが、それに限定されない。次いで、化合物（ｆ）を化合物（ｇ）と反応させて、化合物（ｈ）を形成し（工程４）、続いてそれをアミノ保護して化合物（ｉ）を形成し（工程５）、次いで閉環メタセシスを施して化合物（ｊ）を形成する（工程６）。好適なPG_Nは、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルまたはＢｏｃなどのC_1－C_6アルコキシカルボニルを含むが、それに限定されない。一般的な閉環メタセシス（ＲＣＭ）のための方法は、当技術分野で良く知られている。好適な方法は、米国特許第６，９２１，７５３号明細書および米国特許出願公開第２００７００４３１８０号明細書に記載されているものなどの遷移金属触媒の使用を含む。好適な触媒の非限定的な例としては、Ｚｈａｎ触媒－１Ｂ：

【０１５４】

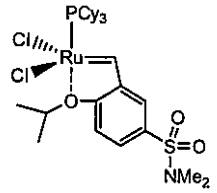
【化３０】



（式中、Ｍｅｓは、Ｚｈａｎ－Ｂとしても知られる２，４，６－トリメチルフェニルである。）およびＺｈａｎ触媒－Ｃ：

【０１５５】

【化３１】



（式中、Ｃｙはシクロヘキシルである。）が挙げられ、それらは、いずれもＺａｎｎａｎ Ｐｈａｒｍａ，Ｌｔｄ社（上海、中国）から市販されている。化合物（ｊ）におけるアミノ成分の脱保護により、化合物（ｋ）（またはその遊離塩基）が得られる（工程７）。特定の場合において、化合物（ｈ）を、アミノ保護および脱保護工程を経ずに、そのまま閉環メタセシス反応させて、化合物（ｋ）（またはその遊離塩基）を製造することができる。

【０１５６】

次いで、化合物（ｋ）におけるカルボン酸成分を脱保護して、化合物（Ｉ）を形成することができ（工程８）、それが化合物（ｍ）と反応して、化合物（ｎ）を形成する（工程９）。化合物（ｍ）におけるＧは、－Ｅ－R_5と定義され、ＥおよびR_5は、以上に定義されている。

【０１５７】

本明細書に記載されている式Ｉ’の化合物をスキーム２に従って同様に調製することができる。

【０１５８】

本明細書に記載の化合物は、１つ以上の非対称中心を含むため、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、および絶対立体化学の観点で、アミノ酸に対する（Ｒ）－もしくは（Ｓ）－として、または（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を生じる。本発明は、考えられる全ての当該異性体、ならびにそれらのラセミ体および光学的に純粋な形を含むことを意図する。光学異性体を、上記の処理によって、またはラセミ混合物を分解することによって、それらのそれぞれの光学的に活性な前駆体から調製することができる。該分解を、クロマトグラフィーによって、または反復結晶化によって、ま

たは当業者に知られているこれらの技術の何らかの組合せによって、分解剤の存在下で実施することができる。分解に関するさらなる詳細をＪａｃｑｕｅｓら、Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ，Ｒａｃｅｍａｔｅｓ，ａｎｄ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，１９８１）に見いだすことができる。本明細書に記載の化合物が、オレフィン二重結合または幾何学的非対称の他の中心を含む場合であって、他に指定する場合を除いては、該化合物は、ＥおよびＺ幾何異性体の両方を含むことが意図される。同様に、全ての互変異性体も含まれることが意図される。本明細書に記載されている任意の炭素－炭素二重結合の構成は、便宜上選択されているにすぎず、明細書に記載がない限り、特定の構成を示すものではないため、トランスとして本明細書に任意に示されている炭素－炭素二重結合は、シス、トランス、または両者の任意の割合の混合物であってよい。

【０１５９】

合成化合物を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。当業者が理解できるように、本明細書の式の化合物を合成するさらなる方法が当業者に明らかになる。また、所望の化合物を得るために、様々な合成工程を交互の順番または順序で実施することができる。加えて、本明細書に示されている溶媒、温度、反応持続時間等は、例示のみを目的としており、反応条件を変化させることで、本発明の所望の架橋大環状生成物を製造できることを当業者は認識する。本明細書に記載の化合物を合成するのに有用な合成化学変換および基保護手法（保護および脱保護）は、当技術分野で知られており、例えば、Ｒ．Ｌａｒｏｃｋ、Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ、ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ（１９８９）；Ｔ．Ｗ．ＧｒｅｅｎｅおよびＰ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、第２版、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９１）；Ｌ．ＦｉｅｓｅｒおよびＭ．Ｆｉｅｓｅｒ、Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｆｉｅｓｅｒ’ｓ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９４）；およびＬ．Ｐａｑｕｅｔｔｅ編、Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９５）、およびその後の版に記載されているようなものを含む。

【０１６０】

本明細書に示されている任意の合成手段を介して様々な官能基を追加することによって本発明の化合物を改質して、選択的な生物学的特性を向上させることができる。当該改質は、当技術分野で知られており、所定の生体系（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）への生物学的浸透を向上させ、経口可用性を向上させ、注射による投与を可能にするための溶解性を向上させ、代謝を変化させ、排泄速度を変化させるものを含む。

【０１６１】

本明細書の可変要素の任意の定義における化学基のリストの列挙は、任意の単一の基またはリストされた基の組合せとしての可変要素の定義を含む。本明細書の可変要素に対する実施形態の列挙は、任意の単一の実施形態としての、または任意の他の実施形態もしくはその一部と組み合わせた実施形態を含む。

【実施例】

【０１６２】

本発明の化合物および方法は、以下の実施例を勘案することによってよりよく理解されるものであるが、これらの実施例は説明のためだけのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。以下の実施例は、上記したスキーム１またはスキーム２のいずれかに従って調製できる。開示されている実施例に対する多くの変更および改変は当業者には明らかなものであり、本発明の化学構造、置換基、誘導体、式および／または方法（これらに限定はされるものではないが）に関する変更および改変は、本発明の精神および添付の特許請求の範囲を逸脱することなく行うことができる。

【０１６３】

実施例１
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート
【０１６４】
実施例１ａ
（２Ｓ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－エチル２－（４－ブロモフェニルスルホニルオキシ）－６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキシレート
（２Ｓ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－エチル６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－ヒドロキシ－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキシレートおよびＤＡＢＣＯのトルエン中溶液を室温（ｒｔ）で撹拌した。この溶液に、４－ブロモベンゼン－１－スルホニルクロリドのトルエン中溶液を加えた。添加完了後、反応混合物を１０％炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、混合物を１５分間撹拌した。テトラヒドロフランを加え、混合物を０．５ＭのＨＣｌ、水、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させ、乾燥させて、標題化合物を得た。
【０１６５】
実施例１ｂ
（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＲ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－エチル６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（３－クロロキノキサリン－２－イルオキシ）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキシレート（ｌｂ）
化合物１ａ（１５．０ｇ、２１．０ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（５５ｍｌ）中溶液に、３－クロロキノキサリン－２－オール（４．５６ｇ、２５．３ｍｍｏｌ）を加え、続いてCs_2CO_3（１７．１ｇ、５２．６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を７０℃に１８時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで酢酸エチル（３００ｍｌ）と１ＮのＨＣｌ（１００ｍｌ）との間で分配した。有機層を分離し、ブライン（１００ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製の生成物を固体として得た。シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ－ヘキサン濃度勾配）により固体を精製して、標題化合物を固体として得た（６．２ｇ、収率４５％）；ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６５６．３［Ｍ＋Ｈ］。
【０１６６】
実施例１ｃ
（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＲ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－エチル６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５，１６－ジオキソ－２－（３－フェニルキノキサリン－２－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキシレート（１ｃ）
マイクロ波容器に、１ｂからの生成物（７００ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）、２－（トリブチルスタンニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール（９０５ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）、パラジウム－テトラキス（トリフェニルホスフィン）（１１３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）および

ジオキサン（５ｍｌ）を加えた。容器を脱気して窒素を導入し、これを２回繰り返した。混合物をマイクロ波反応器中１１０℃で１時間反応させた。反応物をＭｅＣＮで希釈し、ヘキサンで３回洗浄した。ＭｅＣＮ層を蒸発させ、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$－ＥｔＯＡｃ濃度勾配）により精製して、標題化合物を得た（６９２ｍｇ、収率８６％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７５５．２［Ｍ＋Ｈ］。

【０１６７】

実施例１ｄ

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＲ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボン酸（１ｄ）

実施例１ｃの生成物（６９２ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍｌ）／エタノール（２．５ｍｌ）／水（２．５ｍｌ）中溶液に、水酸化リチウム一水和物（１５４ｍｇ、３．７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を５０℃に１時間加熱し、室温に冷却した。有機溶媒を減圧下で殆ど除去し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍｌ）を加え、次いで１ＮのＨＣｌ（３０ｍｌ）で洗浄した。有機層を分離し、ブライン（２０ｍｌ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して、生成物１ｄを６６６ｍｇ得た。

【０１６８】

実施例１ｆ

実施例１ｄの生成物（６６６ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロエタン（９ｍｌ）中溶液に、１，１’－カルボニルジイミダゾール（２４６ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を４０℃で２時間撹拌した。次いで上記溶液に、シクロプロパンスルホンアミド（１８４ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）を加え、続いてＤＢＵ（０．２３ｍｌ、１．５２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍｌ）で希釈し、１ＮのＨＣｌ（２０ｍｌ）で次いで飽和塩化ナトリウム（２０ｍｌ）で洗浄した。有機層を分離し、無水$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$／ＥｔＯＡｃ濃度勾配）により残渣を精製して、標題化合物を得た（３２２ｍｇ、収率３８％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝８３０．０［Ｍ＋Ｈ］。

【０１６９】

実施例１は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して２５－５０ｎＭの間のIC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のEC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎ１レプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭのEC_{50}値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて＜１ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＡ１５６Ｔ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１０－２５ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｅ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２０－５０ｎＭの間のEC_{50}を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５－５０ｎＭの間のEC_{50}を与えた。実施例１はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、１００ｕｌ／分／ｍｇ未満の安定度も示した。

【０１７０】

実施例２

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（イソニコチンアミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプ

ロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

【０１７１】

実施例２ａ

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－６－アミノ－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

実施例１の生成物（３２０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）中懸濁液に、ＨＣｌのジオキサン中４Ｍ溶液（１．９ｍＬ、７．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２０時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた固体を真空下で乾燥させて、（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＲ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－６－アミノ－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド、塩酸塩（２９５ｍｇ、定量的収率）を得た。

【０１７２】

実施例２ｂ

実施例２ａ（２８ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．５ｍＬ）中溶液に、イソニコチン酸（５．０ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１６．７ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．０２１ｍＬ、０．１２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２５℃で２時間撹拌し、蒸発させた。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。

【０１７３】

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝８３５．０［Ｍ＋Ｈ］。

【０１７４】

実施例２は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して２５－５０ｎＭの間のIC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて２．５－５．０ｎＭの間のEC_{50}値を与え、および５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎｌレプリコンアッセイにおいて５－１０ｎＭのEC_{50}値を与えた。

【０１７５】

実施例３

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（２－フルオロベンズアミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

イソニコチン酸を２－フルオロ安息香酸に代え、実施例２の調製に利用した手順に従って実施例３を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。

【０１７６】

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝８５１．９［Ｍ＋Ｈ］。

【０１７７】

実施例３は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して２５－５０ｎＭの間のIC_{50}値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６

８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５－５０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５０－１０００ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与えた。実施例２９はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、１００ｕｌ／分／ｍｇ未満の安定度も示した。

【０１７８】

実施例４

Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イル）－５－メチルイソオキサゾール－３－カルボキサミド

イソニコチン酸を５－メチルイソオキサゾール－３－カルボン酸に代え、実施例２の調製に利用した手順に従って実施例４を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。

【０１７９】

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝８３８．９［Ｍ＋Ｈ］。

【０１８０】

実施例４は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して２５－５０ｎＭの間のＩＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のＥＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎｌレプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭのＥＣ$_{50}$値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＡ１５６Ｔ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｅ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて３－２０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて＜２５ｎＭのＥＣ$_{50}$を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与えた。実施例４はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、１００ｕｌ／分／ｍｇ未満の安定度も示した。

【０１８１】

実施例５

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（５－メチルピラジン－２－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

イソニコチン酸を５－メチルピラジン－２－カルボン酸に代え、実施例２の調製に利用した手順に従って実施例５を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。

【０１８２】

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝８４９．９［Ｍ＋Ｈ］。

【０１８３】

実施例５は、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて２．５－５．０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎｌレプリコンアッセイにおいて２．５－５．０ｎＭのＥＣ$_{50}$値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突

然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５－５０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＡ１５６Ｔ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５－５０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５０－１０００ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与えた。実施例５はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、１００ｕｌ／分／ｍｇ未満の安定度も示した。

【０１８４】

実施例６

Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イル）イソオキサゾール－５－カルボキサミド

イソニコチン酸をイソオキサゾール－５－カルボン酸に代え、実施例２の調製に利用した手順に従って実施例６を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝８２４．９［Ｍ＋Ｈ］。

【０１８５】

実施例６は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して２５－５０ｎＭの間のＩＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて２．５－５．０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎｌレプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭのＥＣ$_{50}$値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５－５０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて５０－２５０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与えた。実施例６はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、１００ｕｌ／分／ｍｇ未満の安定度も示した。

【０１８６】

実施例７

Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イル）チアゾール－４－カルボキサミド

イソニコチン酸をチアゾール－４－カルボン酸に代え、実施例２の調製に利用した手順に従って実施例７を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝８４０．９［Ｍ＋Ｈ］。

【０１８７】

実施例７は、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のＥＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎｌレプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭのＥＣ$_{50}$値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＡ１５６Ｔ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５－５０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５－５０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて５０－２５０ｎＭ

の間のＥＣ$_{50}$を与えた。実施例７はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、１００－１５０ｕｌ／分／ｍｇ未満の安定度も示した。

【０１８８】

実施例８

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

イソニコチン酸を１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸に代え、実施例２の調製に利用した手順に従って実施例８を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝８３８．０［Ｍ＋Ｈ］。

【０１８９】

実施例８は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して５０－１００ｎＭの間のＩＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて２．５－５．０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎ１レプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭのＥＣ$_{50}$値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５－５０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５０－１０００ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与えた。実施例８はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、１００ｕｌ／分／ｍｇ未満の安定度も示した。

【０１９０】

実施例９

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－６－（ピリミジン－４－カルボキサミド）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

イソニコチン酸をピリミジン－４－カルボン酸に代え、実施例２の調製に利用した手順に従って実施例９を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝８３５．９［Ｍ＋Ｈ］。

【０１９１】

実施例９は、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて５－１０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎ１レプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭのＥＣ$_{50}$値を与えた。実施例９はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、１００ｕｌ／分／ｍｇ未満の安定度も示した。

【０１９２】

実施例１０

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

イソニコチン酸を１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸に代え、実施例２の調製に利用した手順に従って実施例１０を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝８５２．０［Ｍ＋Ｈ］。

【０１９３】

実施例１１

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（３－フルオロベンズアミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

イソニコチン酸を３－フルオロベンゾイルクロリドに代え、実施例２の調製に利用した手順に従って実施例１１を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝８３８．０［Ｍ＋Ｈ］。

【０１９４】

実施例１１は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して１０－２５ｎＭの間のIC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のEC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎ１レプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭのEC_{50}値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＡ１５６Ｔ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１０－２５ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５－５０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｅ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２０－５０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて５０－２５０ｎＭの間のEC_{50}を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５－５０ｎＭの間のEC_{50}を与えた。実施例１１はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、１５０－２００ｕｌ／分／ｍｇの安定度も示した。

【０１９５】

実施例１２

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾフラン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート

【０１９６】

実施例１２ａ

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－２－ヒドロキシ－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イリデンアミノオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１

，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート（２０．０ｇ、２６．８ｍｍｏｌ）の酢酸（８０ｍｌ）中溶液に、４０℃で撹拌しながら、亜鉛粉末（１０．５２ｇ、１６６ｍｍｏｌ）を加えた。添加完了後、反応混合物を４０℃で１時間撹拌した。次いで混合物を室温に冷却し、トルエンで希釈し、セライトを通して濾過した。母液を水、１ＮのＨＣｌ、および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。次いで濾液を減圧下で蒸発させて、標題化合物１２ａを得た（１４．８ｇ、収率９７％）。

【０１９７】

実施例１２ｂ

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－クロロキノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート

化合物１２ａ（１０．０ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１７．２、５２．８ｍｍｏｌ）、および２，３－ジクロロキノキサリン（３．５０ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（１７５ｍｌ）中溶液を７０℃に１８時間加熱した。さらに２，３－ジクロロキノキサリン（０．７０ｇ、３．５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を７０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで酢酸エチル（３００ｍｌ）と１ＮのＨＣｌ（１００ｍｌ）との間で分配した。有機層を分離し、ブライン（１００ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製の生成物を固体として得た。シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ－ヘキサン濃度勾配）により固体を精製して、標題化合物を固体として得た（４．７ｇ、収率３７％）；ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７３１．１［Ｍ＋Ｈ］。

【０１９８】

実施例１２ｃ

マイクロ波容器に、１２ｂからの生成物（０．４０ｇ、０．５４７ｍｍｏｌ）、ベンゾフラン－２－イルトリブチルスタンナン（０．２４５ｇ、０．６０２ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）二パラジウム（０）（５０ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）、１，３，５，７－テトラメチル－２，４，８－トリオキサ－６－フェニル－６－ホスファアダマンタン（３２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、炭酸水素ナトリウム（４６ｍｇ、０．５４７ｍｍｏｌ）およびジオキサン（３ｍＬ）を加えた。容器を脱気して窒素を導入した。混合物をマイクロ波反応器中１１０℃で１時間反応させた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、１ＮのＨＣｌで続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。セライトを通して混合物を濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣をアセトニトリルに溶解し、ヘキサンで（５回）洗浄し、次いで減圧下で蒸発させた。シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$－ＥｔＯＡｃ濃度勾配）により残渣を精製して、標題化合物を得た（３８６ｍｇ、収率８７％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝８１３．０［Ｍ＋Ｈ］。

【０１９９】

実施例１２は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して１０－２５ｎＭの間のIC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて＜０．５ｎＭのEC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎ１レプリコンアッセイにおいて＜０．５ｎＭのEC_{50}値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＡ１５６Ｔ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｅ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２０－５０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体

を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて＜２５ｎＭのＥＣ$_{50}$を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与えた。実施例１２はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、１５０－２００ｕｌ／分／ｍｇの安定度も示した。

【０２００】

実施例１３

Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾフラン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イル）－５－メチルイソオキサゾール－３－カルボキサミド

【０２０１】

実施例１３ａ

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－６－アミノ－２－（３－（ベンゾフラン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド塩酸塩

実施例１２の生成物（０．３８６ｇ、０．４７５ｍｍｏｌ）を、酢酸エチル（２．４ｍＬ）とジオキサン中４ＮのＨＣｌ（２．４ｍＬ）との混合物に溶解し、室温で１時間撹拌した。次いで混合物を減圧下で蒸発させて、標題化合物を得た（０．３３８ｍｇ、収率１００％）。

【０２０２】

実施例１３ｂ

実施例１３ａの生成物（３０ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）、５－メチルイソオキサゾール－３－カルボン酸（５．１ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（１５．６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（１８．３ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．５ｍＬ）中混合物を、室温で１時間撹拌し、次いで蒸発させた。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た（１４ｍｇ、収率４２％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝８２２．０［Ｍ＋Ｈ］。

【０２０３】

実施例１３は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して＜１０ｎＭのＩＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて＜０．５ｎＭのＥＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎｌレプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のＥＣ$_{50}$値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて＜１ｎＭのＥＣ$_{50}$を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＡ１５６Ｔ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて＜１ｎＭのＥＣ$_{50}$を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｅ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて＜３ｎＭのＥＣ$_{50}$を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて＜２５ｎＭのＥＣ$_{50}$を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与えた。

【０２０４】

実施例１４

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾフラン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（５

－メチルピラジン－２－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

５－メチルイソオキサゾール－３－カルボン酸を５－メチルピラジン－２－カルボン酸に代え、実施例１３の調製に利用した手順に従って実施例１４を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。

【０２０５】

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝８３３．０［Ｍ＋Ｈ］。

【０２０６】

実施例１４は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して５０－１００ｎＭの間のIC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のEC_{50}値を与え、および５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎｌレプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のEC_{50}値を与えた。実施例１４はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、１００ｕｌ／分／ｍｇ未満の安定度も示した。

【０２０７】

実施例１５

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾフラン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

５－メチルイソオキサゾール－３－カルボン酸を１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸に代え、実施例１３の調製に利用した手順に従って実施例１５を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。

【０２０８】

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝８２１．１［Ｍ＋Ｈ］。

【０２０９】

実施例１５は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して１０－２５ｎＭの間のIC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のEC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎｌレプリコンアッセイにおいて＜０．５ｎＭのEC_{50}値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＡ１５６Ｔ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１０－２５ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｅ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて３－２０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５－５０ｎＭのEC_{50}を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５－５０ｎＭの間のEC_{50}を与えた。実施例１５はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、１００ｕｌ／分／ｍｇ未満の安定度も示した。

【０２１０】

実施例１６

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾフラン－２－

イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

５－メチルイソオキサゾール－３－カルボン酸を１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸に代え、実施例１３の調製に利用した手順に従って実施例１６を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。

【０２１１】

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝８３５．０［Ｍ＋Ｈ］。

【０２１２】

実施例１６は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して２５－５０ｎＭの間のIC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のEC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎ１レプリコンアッセイにおいて＜０．５ｎＭの間のEC_{50}値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＡ１５６Ｔ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１０－２５ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｅ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて３－２０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５－５０ｎＭのEC_{50}を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１０－２５ｎＭの間のEC_{50}を与えた。実施例１６はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、１５０－２００ｕｌ／分／ｍｇの安定度も示した。

【０２１３】

実施例１７

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾフラン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－６－（ピリミジン－４－カルボキサミド）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

５－メチルイソオキサゾール－３－カルボン酸をピリミジン－４－カルボン酸に代え、実施例１３の調製に利用した手順に従って実施例１７を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。

【０２１４】

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝８１８．９［Ｍ＋Ｈ］。

【０２１５】

実施例１７は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して２５－５０ｎＭの間のIC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のEC_{50}値を与え、および５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎ１レプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のEC_{50}値を与えた。

【０２１６】

実施例１８

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロ

プロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート

ベンゾフラン－２－イルトリブチルスタンナンをベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イルトリブチルスタンナンに代え、実施例１２の調製に利用した手順に従って実施例１８を調製した。ヘキサン／酢酸エチル（１：２）で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。

【０２１７】

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝８２９．１［Ｍ＋Ｈ］。

【０２１８】

実施例１８は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して５０－１００ｎＭの間のIC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて５－１０ｎＭの間のEC_{50}値を与え、および５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎ１レプリコンアッセイにおいて２．５－５．０ｎＭの間のEC_{50}値を与えた。

【０２１９】

実施例１９

Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イル）－５－メチルイソオキサゾール－３－カルボキサミド

【０２２０】

実施例１９ａ

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－６－アミノ－２－（３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド塩酸塩

実施例１８の生成物（０．２９６ｇ、０．３５７ｍｍｏｌ）を、酢酸エチル（１．７ｍＬ）とジオキサン中４ＮのＨＣｌ（１．７ｍＬ）との混合物に溶解し、室温で１時間撹拌した。次いで混合物を減圧下で蒸発させて、標題化合物を得た（０．２６２ｍｇ、収率９６％）。

【０２２１】

実施例１９ｂ

実施例１９ａの生成物（３０ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）、５－メチルイソオキサゾール－３－カルボン酸（５．０ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（１５．２ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（１７．９ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．５ｍＬ）中混合物を、室温で１時間撹拌し、次いで蒸発させた。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た（１８ｍｇ、収率５３％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝８３７．９［Ｍ＋Ｈ］。

【０２２２】

実施例１９は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して＜１０ｎＭのIC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のEC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎ１レプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のEC_{50}値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイ

において１－１０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＡ１５６Ｔ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｅ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて３－２０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて５０－２５０ｎＭのＥＣ$_{50}$を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１０－２５ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与えた。

【０２２３】

実施例２０

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（５－メチルピラジン－２－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

５－メチルイソオキサゾール－３－カルボン酸を５－メチルピラジン－２－カルボン酸に代え、実施例１９の調製に利用した手順に従って実施例２０を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。

【０２２４】

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝８４８．７［Ｍ＋Ｈ］。

【０２２５】

実施例２０は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して５０－１００ｎＭの間のＩＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて５－１０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎｌレプリコンアッセイにおいて２．５－５．０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５－５０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＡ１５６Ｔ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１０－２５ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５－５０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５０－１０００ｎＭのＥＣ$_{50}$を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５－５０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与えた。

【０２２６】

実施例２１

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

５－メチルイソオキサゾール－３－カルボン酸を１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸に代え、実施例１９の調製に利用した手順に従って実施例２１を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。

【０２２７】

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝８３６．９［Ｍ＋Ｈ］。

【０２２８】

実施例２１は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して１０－２５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のＥＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎｌレプリコンアッセイにおいて＜０．５ｎＭのＥＣ$_{50}$値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１０－２５ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１０－２５ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｅ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて３－２０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５０－１０００ｎＭのＥＣ$_{50}$を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５－５０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与えた。実施例２１はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、１００－１５０ｕｌ／分／ｍｇの安定度も示した。

【０２２９】

実施例２２

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

５－メチルイソオキサゾール－３－カルボン酸を１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸に代え、実施例１９の調製に利用した手順に従って実施例２２を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。

【０２３０】

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝８５１．０［Ｍ＋Ｈ］。

【０２３１】

実施例２２は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して２５－５０ｎＭの間のＩＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のＥＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎｌレプリコンアッセイにおいて＜０．５ｎＭのＥＣ$_{50}$値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１０－２５ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＡ１５６Ｔ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５－５０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１０－２５ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｅ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２０－５０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて５０－２５０ｎＭのＥＣ$_{50}$を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５－５０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与えた。実施例２２はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、１５０－２００ｕｌ／分／ｍｇの安定度も示した。

【０２３２】

実施例２３

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－６－（ピリミジン－４－カルボキサミド）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１

４ａ－カルボキサミド
５－メチルイソオキサゾール－３－カルボン酸をピリミジン－４－カルボン酸に代え、実施例１９の調製に利用した手順に従って実施例２３を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。
【０２３３】
ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝８３５．１［Ｍ＋Ｈ］。
【０２３４】
実施例２３は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して５０－１００ｎＭの間のIC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて５－１０ｎＭの間のEC_{50}値を与え、および５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎ１レプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のEC_{50}値を与えた。実施例２３はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、１００－１５０ｕｌ／分／ｍｇの安定度も示した。
【０２３５】
実施例２４
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート
【０２３６】
実施例２４ａ
（２Ｓ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－エチル２－（４－ブロモフェニルスルホニルオキシ）－６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキシレート
（２Ｓ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－エチル６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－ヒドロキシ－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキシレート（２２．１ｇ、４４．８ｍｍｏｌ）およびＤＡＢＣＯ（８．５ｇ、７６．７ｍｍｏｌ）のトルエン（８８ｍＬ）中溶液を室温で撹拌した。この溶液に、４－ブロモベンゼン－１－スルホニルクロリド（１７．２ｇ、６７．２ｍｍｏｌ）のトルエン（４４ｍＬ）中溶液を加えた。添加完了後、反応混合物を１０％炭酸ナトリウム水溶液（１１０ｍＬ）でクエンチし、混合物を１５分間撹拌した。テトラヒドロフラン（４４ｍＬ）を加え、混合物を０．５ＭのＨＣｌ、水、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させ、乾燥させて、標題化合物を得（２７．７ｇ、収率８７％）、これをさらには精製せずに使用した。
【０２３７】
実施例２４ｂ
（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－エチル６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキシレート
実施例２４ａの化合物（１１．０ｇ、１５．４ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（１００ｍｌ）中溶液に、フェナントリジン－６（５Ｈ）－オン（３．１５ｇ、１６．２ｍｍｏｌ）を、続いてCs_2CO_3（７．５３ｇ、２３．１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を５５℃に４時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで酢酸エチル（２５０ｍｌ）と５％炭

酸水素ナトリウム水溶液（２００ｍｌ）との間で分配した。有機層を分離し、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２００ｍｌ）で続いてブライン（１５０ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製の生成物を固体として得た。次いで固体をメチルｔ－ブチルエーテル（２００ｍｌ）に溶解し、得られた懸濁液を室温で１時間撹拌し、濾過した。所望の生成物を含む濾液を減圧下で濃縮して、生成物２４ｂ（７．９５ｇ）を固体として得た；ＭＳ－ＤＣＩ／NH_3：６７１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２３８】

実施例２４ｃ

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボン酸（２４ｃ）

実施例２４ｂの生成物（７．８ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４０ｍｌ）／エタノール（４０ｍｌ）中溶液に、水酸化リチウム水溶液（H_2O４０ｍｌ中水酸化リチウム０．８４ｇ）を加えた。得られた混合物を５０℃に２時間加熱し、室温に冷却した。有機溶媒を減圧下で殆ど除去し、得られた残渣を１０％クエン酸水溶液で酸性化し、酢酸エチル（２００ｍｌ）で抽出した。有機層を分離し、ブライン（２００ｍｌ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、薄黄色固体を得、これを真空乾燥機中４５℃で１８時間さらに乾燥させて、生成物２４ｃ（７．５ｇ）を薄黄色固体として得た；ＭＳ－ＤＣＩ／NH_3：６４３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２３９】

実施例２４ｄ

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート

実施例２４ｃの生成物（７．４６ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８０ｍｌ）中溶液に、１，１’－カルボニルジイミダゾール（５．６４ｇ、３４．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で６時間撹拌した。次いで上記溶液に、シクロプロパンスルホンアミド（４．２１ｇ、３４．８ｍｍｏｌ）を、続いてＤＢＵ（５．７３ｍｌ、３６．０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で１４時間撹拌した。反応混合物にＥｔＯＡｃ（２００ｍｌ）、１０％クエン酸水溶液（２００ｍｌ）および飽和塩化ナトリウム水溶液（５０ｍｌ）を加えた。有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍｌ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン濃度勾配）により残渣を精製して、標題化合物を白色固体として得た（６．４０ｇ、収率７４％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７４６．１［Ｍ＋Ｈ］。

【０２４０】

実施例２４は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して＜１０ｎＭの間のIC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて＜０．５ｎＭのEC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎ１レプリコンアッセイにおいて＜０．５ｎＭのEC_{50}値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＡ１５６Ｔ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｅ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて＜３ｎＭのEC_{50}を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる

過渡レプリコンアッセイにおいて５０－２５０ｎＭのＥＣ$_{50}$を与えた。

【０２４１】

実施例２５

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－６－（ピラジン－２－カルボキサミド）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

【０２４２】

実施例２５ａ

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－６－アミノ－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド塩酸塩

実施例２４の生成物（０．３５ｇ、０．４７ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（５ｍＬ）中懸濁液に、ＨＣｌのジオキサン中４Ｍ溶液（０．６ｍＬ、２．４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で４時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた固体を真空乾燥させて、標題化合物を得た（０．３２ｇ、定量的収率）。

【０２４３】

実施例２５ｂ

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－６－（ピラジン－２－カルボキサミド）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

実施例２５ａ（３２０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中溶液に、ピラジンカルボン酸（０．０６５ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２１４ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．２ｍＬ、１．１８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２５℃で２時間撹拌し、次いで５％炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を酢酸エチル／ヘキサンから結晶化させることにより精製して、所望の生成物（１５５ｍｇ、収率４４％）を灰白色固体として得た。

【０２４４】

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７５２．０［Ｍ＋Ｈ］。

【０２４５】

実施例２５は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して１０－２５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のＥＣ$_{50}$値を与え、および５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎｌレプリコンアッセイにおいて＜０．５ｎＭのＥＣ$_{50}$値を与えた。実施例２５はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、１５０－２００ｕｌ／分／ｍｇの安定度も示した。

【０２４６】

実施例２６

シクロペンチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート

【０２４７】

実施例２６ａ
（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－エチル６－（シクロペンチルオキシカルボニルアミノ）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキシレート
実施例２４ａの化合物を化合物（２Ｓ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－エチル２－（４－ブロモフェニルスルホニルオキシ）－６－（シクロペンチルオキシカルボニルアミノ）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキシレートに代え、実施例２４ｂの調製に利用した手順に従って実施例２６ａを調製して、標題化合物を得た。

【０２４８】
ＭＳ（ＤＣＩ／NH_3）：ｍ／ｚ＝６８３．０［Ｍ＋Ｈ］。

【０２４９】
実施例２６ｂ
（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－６－（シクロペンチルオキシカルボニルアミノ）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボン酸
化合物２４ｂを化合物２６ａに代え、実施例２４ｃの調製に利用した手順に従って実施例２６ｂを調製した。

【０２５０】
ＭＳ（ＤＣＩ／NH_3）：ｍ／ｚ＝６５５．０［Ｍ＋Ｈ］。

【０２５１】
実施例２６ｃ
シクロペンチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート
化合物２４ｃを化合物２６ｂに代え、実施例２４の調製に利用した手順に従って実施例２６の標題化合物を調製した。

【０２５２】
ＭＳ（ＤＣＩ／NH_3）：ｍ／ｚ＝７５８．０［Ｍ＋Ｈ］。

【０２５３】
実施例２６は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して＜１０ｎＭのIC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のEC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎ１レプリコンアッセイにおいて＜０．５ｎＭのEC_{50}値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＡ１５６Ｔ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のEC_{50}を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｅ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて＜３ｎＭのEC_{50}を与えた。

【０２５４】
実施例２７

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

２－ピラジンカルボン酸を５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸に代え、実施例２５の調製に利用した手順に従って実施例２７を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。

【０２５５】

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７５４．２［Ｍ＋Ｈ］。

【０２５６】

実施例２７は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して１０－２５ｎＭの間のIC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて２．５－５．０ｎＭの間のEC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎｌレプリコンアッセイにおいて＜０．５ｎＭのEC_{50}値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１０－２５ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＡ１５６Ｔ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１０－２５ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５－５０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｅ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて３－２０ｎＭの間のEC_{50}を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５０－１０００ｎＭのEC_{50}を与えた。実施例２７はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、１００－１５０ｕｌ／分／ｍｇの安定度も示した。

【０２５７】

実施例２８

Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イル）－５－メチルイソオキサゾール－３－カルボキサミド

２－ピラジンカルボン酸を５－メチルイソオキサゾール－３－カルボン酸に代え、実施例２５の調製に利用した手順に従って実施例２８を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。

【０２５８】

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７５５．１［Ｍ＋Ｈ］。

【０２５９】

実施例２８は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して＜１０ｎＭのIC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて＜０．５ｎＭのEC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎｌレプリコンアッセイにおいて＜０．５ｎＭのEC_{50}値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＡ１５６Ｔ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて＜１ｎＭのEC_{50}を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｅ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて＜３ｎＭのEC_{50}を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて５０－２５０ｎＭのEC_{50}を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＲ１５５

Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与えた。実施例２８はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、２００－３００ｕｌ／分／ｍｇの安定度も示した。

【０２６０】

実施例２９

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（５－メチルピラジン－２－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

２－ピラジンカルボン酸を５－メチルピラジン－２－カルボン酸に代え、実施例２５の調製に利用した手順に従って実施例２９を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。

【０２６１】

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７６６．１［Ｍ＋Ｈ］。

【０２６２】

実施例２９は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して１０－２５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のＥＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎ１レプリコンアッセイにおいて＜０．５ｎＭのＥＣ$_{50}$値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１０－２５ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＡ１５６Ｔ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１０－２５ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｅ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２０－５０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて５０－２５０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与えた。実施例２９はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、１００ｕｌ／分／ｍｇ未満の安定度も示した。

【０２６３】

実施例３０

Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イル）チアゾール－５－カルボキサミド

２－ピラジンカルボン酸をチアゾール－５－カルボン酸に代え、実施例２５の調製に利用した手順に従って実施例３０を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。

【０２６４】

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７５７．１［Ｍ＋Ｈ］。

【０２６５】

実施例３０は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して＜１０ｎＭのＩＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のＥＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎ１レプリコンアッセイにおいて＜０．５ｎＭのＥＣ$_{50}$値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＡ１５６Ｔ突然変異体を用いる過渡

レプリコンアッセイにおいて＜１ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて＜１ｎＭのＥＣ$_{50}$を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｅ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて＜３ｎＭのＥＣ$_{50}$を与えた。実施例３０はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、２００－３００ｕｌ／分／ｍｇの安定度も示した。

【０２６６】

実施例３１

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（２－フルオロベンズアミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

２－ピラジンカルボン酸を２－フルオロ安息香酸に代え、実施例２５の調製に利用した手順に従って実施例３１を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。

【０２６７】

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７６８．１［Ｍ＋Ｈ］。

【０２６８】

実施例３１は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して＜１０ｎＭのＩＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のＥＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎ１レプリコンアッセイにおいて＜０．５ｎＭのＥＣ$_{50}$値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＡ１５６Ｔ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて＜１ｎＭのＥＣ$_{50}$を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて＜１ｎＭのＥＣ$_{50}$を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｅ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて＜３ｎＭのＥＣ$_{50}$を与えた。実施例３１はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、１５０－２００ｕｌ／分／ｍｇの安定度も示した。

【０２６９】

実施例３２

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－６－（ピリダジン－４－カルボキサミド）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

２－ピラジンカルボン酸をピリダジン－４－カルボン酸に代え、実施例２５の調製に利用した手順に従って実施例３２を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。

【０２７０】

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７５２．１［Ｍ＋Ｈ］。

【０２７１】

実施例３２は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して１０－２５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて５－１０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$値を与え、および５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎ１レプリコンアッセイにおいて５－１０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$値を与えた。実施例３２はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、１００－１５０ｕｌ／分／ｍｇの安定度も示した。

【０２７２】

実施例３３

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－６－（ピリミジン－４－カルボキサミド）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

２－ピラジンカルボン酸をピリミジン－４－カルボン酸に代え、実施例２５の調製に利用した手順に従って実施例３３を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。

【０２７３】

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７５２．１［Ｍ＋Ｈ］。

【０２７４】

実施例３３は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して１０－２５ｎＭの間のIC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のEC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎ１レプリコンアッセイにおいて＜０．５ｎＭのEC_{50}値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＡ１５６Ｔ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて＜１ｎＭのEC_{50}を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のEC_{50}を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｅ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて３－２０ｎＭの間のEC_{50}を与えた。実施例３３はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、２００－３００ｕｌ／分／ｍｇの安定度も示した。

【０２７５】

実施例３４

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

２－ピラジンカルボン酸を１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸に代え、実施例２５の調製に利用した手順に従って実施例３４を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。

【０２７６】

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７５４．２［Ｍ＋Ｈ］。

【０２７７】

実施例３４は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して１０－２５ｎＭの間のIC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて＜０．５ｎＭのEC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎ１レプリコンアッセイにおいて＜０．５ｎＭのEC_{50}値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１０－２５ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＡ１５６Ｔ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて＜１ｎＭのEC_{50}を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｅ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて＜３ｎＭのEC_{50}を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて５０－２５０ｎＭのEC_{50}を与えた。実施例３４はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、１００－１５０ｕｌ／分／ｍｇの安定度も示した。

【０２７８】
実施例３５
（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロパンアミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド
２－ピラジンカルボン酸を２－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸に代え、実施例２５の調製に利用した手順に従って実施例３５を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。
【０２７９】
ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７３２．２［Ｍ＋Ｈ］。
【０２８０】
実施例３５は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して２５－５０ｎＭの間のIC_{50}値を与えた。実施例３５はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、１００－１５０ｕｌ／分／ｍｇの安定度も示した。
【０２８１】
実施例３６
（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド
２－ピラジンカルボン酸を１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸に代え、実施例２５の調製に利用した手順に従って実施例３６を調製した。アセトニトリル／水／ＴＦＡで溶離する逆相クロマトグラフィーにより粗製物を精製して、標題化合物を得た。
【０２８２】
ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７６８．１［Ｍ＋Ｈ］。
【０２８３】
実施例３６は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して２５－５０ｎＭの間のIC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて＜０．５ｎＭのEC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎ１レプリコンアッセイにおいて＜０．５ｎＭのEC_{50}値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて２５－５０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＡ１５６Ｔ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のEC_{50}を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｅ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて＜３ｎＭのEC_{50}を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて５０－２５０ｎＭのEC_{50}を与えた。実施例３６はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、１００ｕｌ／分／ｍｇ未満の安定度も示した。
【０２８４】
実施例３７
シクロペンチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－２－（２－フルオロフェナントリジン－６－イルオキシ）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，

１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート

【０２８５】

実施例３７ａ

５’－フルオロ－２’－ニトロビフェニル－２－カルボキシレート

マイクロ波容器に、２－（メトキシカルボニル）フェニルボロン酸（６３．４ｍｇ、０．３５２ｍｍｏｌ）、２－ブロモ－４－フルオロ－１－ニトロベンゼン（７７ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、ジアセトキシパラジウム（０．９３ｍｇ、４．１μｍｏｌ）およびジシクロヘキシル（２’，６’－ジメトキシビフェニル－２－イル）ホスフィン（３．４７ｍｇ、８．４５μｍｏｌ）を加えた。エタノール（１７６０μｌ）および炭酸ナトリウム（１７６μｌ、０．３５２ｍｍｏｌ）を加え、混合物をマイクロ波反応器中１００℃で３０分間反応させた。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。分取薄層クロマトグラフィー（溶離液：９：１ヘキサン／酢酸エチル）により残渣を精製して、メチル５’－フルオロ－２’－ニトロビフェニル－２－カルボキシレートを得た（３７ａ、５４．８ｍｇ、０．１９９ｍｍｏｌ、収率５６．６％）。

【０２８６】

実施例３７ｂ

２－フルオロ－５－ヒドロキシフェナントリジン－６（５Ｈ）－オン

実施例３７ａの生成物（メチル５’－フルオロ－２’－ニトロビフェニル－２－カルボキシレート、５６．７９ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）のメタノール（９ｍＬ）中溶液に、炭素担持１０％パラジウム（１５．６ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）を加えた。フラスコに水素の風船を装着し、水素で３回脱気した。反応混合物を撹拌し、ジメチルホルムアミドで希釈し、濾過した。濾液を濃縮して、２－フルオロ－５－ヒドロキシフェナントリジン－６（５Ｈ）－オンを得た（３７ｂ、４６．３６ｍｇ、０．２０２ｍｍｏｌ、収率９８％）。

【０２８７】

実施例３７ｃ

２－フルオロフェナントリジン－６（５Ｈ）－オン

実施例３７ｂの生成物（２－フルオロ－５－ヒドロキシフェナントリジン－６（５Ｈ）－オン、４６．４ｍｇ、０．２０２ｍｍｏｌ）、酢酸（３ｍＬ）、および亜鉛（９９ｍｇ、１．５１７ｍｍｏｌ）の混合物を、１時間１３０℃で加熱還流させた。混合物をジメチルホルムアミドで希釈し、濾過し、濾液を濃縮して、黄褐色固体を得た（１００ｍｇ）。固体をジクロロメタン／ジメチルホルムアミド（２／１、５０ｍＬ）と炭酸ナトリウム（１０ｍｌ）との間で分配した。有機層を水（２×１０ｍｌ）で洗浄し、濃縮して、２－フルオロフェナントリジン－６（５Ｈ）－オンを得た（３７ｃ、３８．２ｍｇ、収率８８％）。

【０２８８】

実施例３７ｄ

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－エチル６－（シクロペンチルオキシカルボニルアミノ）－２－（２－フルオロフェナントリジン－６－イルオキシ）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキシレート

１ａを（２Ｓ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－エチル２－（４－ブロモフェニルスルホニルオキシ）－６－（シクロペンチルオキシカルボニルアミノ）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキシレートに置き換え、フェナントリジン－６（５Ｈ）－オンを２－フルオロフェナントリジン－６（５Ｈ）－オン（８０ｃ）に

置き換えて、実施例３７ｂの調製に使用した手順に従って実施例３７ｄを調製し、標題化合物を収率４８％で得た。

【０２８９】

実施例３７ｅ

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－６－（シクロペンチルオキシカルボニルアミノ）－２－（２－フルオロフェナントリジン－６－イルオキシ）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボン酸

実施例２４ｂの生成物を実施例３７ｄの生成物に置き換え、実施例６７ｃの調製に使用した手順に従って実施例３７ｅを調製した。

【０２９０】

実施例３７ｆ

シクロペンチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－２－（２－フルオロフェナントリジン－６－イルオキシ）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート

実施例２４ｃの生成物を実施例３７ｅの生成物に置き換え、実施例２４の調製に使用した手順に従って実施例３７の化合物を調製した（１４．６ｍｇ、収率７８％）。

【０２９１】

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７７６．１［Ｍ＋Ｈ］。

【０２９２】

実施例３７は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して２５－５０ｎＭの間のIC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のEC_{50}値を与え、および５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎｌレプリコンアッセイにおいて＜０．５ｎＭのEC_{50}値を与えた。

【０２９３】

実施例３８

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－２－（２，９－ジフルオロフェナントリジン－６－イルオキシ）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート

【０２９４】

実施例３８ａ

メチル５，５’－ジフルオロ－２’－ニトロビフェニル－２－カルボキシレート

２－ブロモ－４－フルオロ－１－ニトロベンゼン（１８５．１６ｍｇ、０．８４２ｍｍｏｌ）に、Pd_2dba_3（２３．１２ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）および銅粉（２７１ｍｇ、４．２６ｍｍｏｌ）を加えた。ジメチルスルホキシド（２．３ｍｌ）およびメチル２－ブロモ－４－フルオロベンゾエート（０．１２２ｍｌ、０．８４２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１００℃で２時間激しく撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（２０ｍｌ）で希釈し、濾過した。濾液を水で洗浄し、乾燥（無水Na_2SO_4）させ、濃縮して、黄色油を得た（２７９．８ｍｇ）。この油を精製せずに実施例３８ｂの調製に使用した。

【０２９５】

実施例３８ｂ

２，９－ジフルオロ－５－ヒドロキシフェナントリジン－６（５Ｈ）－オン

実施例３８ａの生成物（２７９．８ｍｇ）に、メタノール（７．５ｍＬ）および炭素担

持１０％パラジウム（７６ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）を加えた。フラスコに水素の風船を装着し、混合物を脱気し、水素で３回逆充填した。混合物を水素下１６時間撹拌し、ジメチルホルムアミドで希釈し、濾過した。濾液を濃縮して赤色固体を得た。この物質をジクロロメタン／ヘキサン（９／１）で摩砕し、濾過して、標題化合物を得た（実施例３８ｂ、４３．１５ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ、定量的収率）。

【０２９６】

実施例３８ｃ

２，９－ジフルオロフェナントリジン－６（５Ｈ）－オン

実施例８０ｂの生成物を実施例３８ｂの生成物に置き換え、実施例３７ｃの調製に使用した手順に従って実施例３８ｃを調製した。

【０２９７】

実施例３８ｄ

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－エチル６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（２，９－ジフルオロフェナントリジン－６－イルオキシ）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキシレート

フェナントリジン－６（５Ｈ）－オンを実施例３８ｃの生成物に置き換え、実施例２４ｃの調製に使用した手順に従って実施例３８ｄを調製した。

【０２９８】

実施例３８ｅ

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（２，９－ジフルオロフェナントリジン－６－イルオキシ）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボン酸

実施例２４ｂの生成物を実施例３８ｄの生成物に置き換え、実施例２４ｃの調製に使用した手順に従って実施例３８ｅを調製した。

【０２９９】

実施例３８ｆ

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－２－（２，９－ジフルオロフェナントリジン－６－イルオキシ）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート

実施例２４ｃの生成物を実施例３８ｅの生成物に置き換え、実施例２４の調製に使用した手順に従って実施例３８を調製した。

【０３００】

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７８２．１［Ｍ＋Ｈ］。

【０３０１】

実施例３８は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して２５－５０ｎＭの間のIC_{50}値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて２．５－５．０ｎＭの間のEC_{50}値を与え、および５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎｌレプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のEC_{50}値を与えた。実施例３８はまた、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）安定度アッセイを用いて試験した際に、２００－３００ｕｌ／分／ｍｇの安定度も示した。

【０３０２】

実施例３９

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＲ，１４ａＲ，１６ａＳ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－

イルオキシ）オクタデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート
アルゴンで脱気したエタノール（０．８ｍｌ）を、４ｍＬの耐圧瓶中で実施例２４の生成物（７９．１ｍｇ、０．１０６ｍｍｏｌ）およびＣｒａｂｔｒｅｅ触媒（３．４５ｍｇ、４．２４μｍｏｌ）（４ｍｏｌ％）に加えた。容器をアルゴンで３回スパージし、次いで水素（５０ｐｓｉ）で加圧した。混合物を水素下５０℃に加熱し、５０℃で４．５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、アセトニトリル（１％ＴＦＡ）／水濃度勾配で溶離する逆相クロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を白色固体として得た（７０．４１ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ、収率８９％）。

【０３０３】
ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７４８．２［Ｍ＋Ｈ］。

【０３０４】
実施例３９は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して＜１０ｎＭのＩＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて＜０．５ｎＭのＥＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎｌレプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のＥＣ$_{50}$値を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１０－２５ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＡ１５６Ｔ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ｂ－Ｎ背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて＜１ｎＭのＥＣ$_{50}$を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｅ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて３－２０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与え、１ａ－Ｈ７７背景でのＤ１６８Ｖ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて５０－２５０ｎＭのＥＣ$_{50}$を与え、および１ａ－Ｈ７７背景でのＲ１５５Ｋ突然変異体を用いる過渡レプリコンアッセイにおいて１－１０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$を与えた。

【０３０５】
実施例４０
シクロペンチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＲ，１４ａＲ，１６ａＳ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）オクタデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート
実施例２４の生成物を実施例２６の生成物に代え、実施例３９の調製に利用した手順に従って実施例４０を調製した。

【０３０６】
ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７６０．２［Ｍ＋Ｈ］。

【０３０７】
実施例４０は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して＜１０ｎＭのＩＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて＜０．５ｎＭのＥＣ$_{50}$値を与え、および５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎｌレプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のＥＣ$_{50}$値を与えた。

【０３０８】
実施例４１
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＲ，１４ａＲ，１６ａＳ）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１４ａ－（チオフェン－２－イルスルホニルカルバモイル）オクタデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート
シクロプロパンスルホンアミドをチオフェン－２－スルホンアミドに代え、実施例２４の調製に利用した手順に従って実施例４１を調製した。

【０３０９】

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝７８８．０［Ｍ＋Ｈ］。

【０３１０】

実施例４１は、ＨＣＶ遺伝子型３ａに由来する組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼに対する阻害活性に関して１０－２５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$値を与え、５％ＦＢＳ存在下での１ａ－Ｈ７７レプリコンアッセイにおいて５－１０ｎＭの間のＥＣ$_{50}$値を与え、および５％ＦＢＳ存在下での１ｂ－Ｃｏｎｌレプリコンアッセイにおいて０．５－２．５ｎＭの間のＥＣ$_{50}$値を与えた。

【０３１１】

実施例４２

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（２－メチルピリミジン－５－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

【０３１２】

実施例４２ａ

（Ｓ）－２－（２－メチルピリミジン－５－カルボキサミド）ノン－８－エン酸

Ｂｏｃ－２（Ｓ）－アミノ－ノン－８－エン酸ジシクロヘキシルアミン塩を酢酸イソプロピルに懸濁し、クエン酸水溶液で数回、次いで水で１回洗浄できる。洗浄した生成物を濃縮し、次いで酢酸イソプロピルで再度希釈し、ＨＣｌと反応させて、２（Ｓ）－アミノ－ノン－８－エン酸ＨＣｌ塩を得ることができる。２－メチルピリミジン－５－カルボン酸、Ｎ，Ｎ’－ジスクシンイミジルカルボネート、およびＮ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンをＮ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ）に溶解し、撹拌できる。その後２（Ｓ）－アミノ－ノン－８－エン酸ＨＣｌ塩を、続いてトリエチルアミンを加え、撹拌して、実施例４２ａの標題化合物を得、これはＨＣｌを続いて水を加えることにより結晶化できる。

【０３１３】

実施例４２ｂ

（１Ｒ，２Ｓ）－エチル－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－（（Ｓ）－２－（２－メチルピリミジン－５－カルボキサミド）ノン－８－エノイル）－４－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）ピロリジン－２－カルボキサミド）－２－ビニルシクロプロパンカルボキシレート

（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－Ｂｏｃ－４－ヒドロキシプロリンをナトリウムｔ－ブトキシドの存在下でＮＭＰ中の２－クロロ－３－（チオフェン－２－イル）キノキサリンと反応させて、（２Ｓ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）ピロリジン－２－カルボン酸を得ることができる。次いでメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ）および水を加えることができる。水層を分離し、洗浄し、次いでＨＣｌを加え、続いてＭＴＢＥで抽出する。抽出された生成物をジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）およびＨＡＴＵ（ＣＡＳ番号１４８８９３－１０－１）と混合し、次いでジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）およびトルエン中の（１Ｒ，２Ｓ）－エチル－１－アミノ－２－ビニルシクロプロパンカルボキシレートトシレート塩と反応させることができる。反応により（２Ｓ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－（エトキシカルボニル）－２－ビニルシクロプロピルカルバモイル）－４－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）ピロリジン－１－カルボキシレートが得られ、これをＭＴＢＥで抽出し、ＨＣｌで洗浄し、さらに抽出し、洗浄し、乾燥させ、２－プロパノールに溶解することができる。

【０３１４】

ＨＣｌを２－プロパノール溶液に加えて、（１Ｒ，２Ｓ）－エチル１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）

ピロリジン－２－カルボキサミド）－２－ビニルシクロプロパンカルボキシレートを得、これをＮａＯＨで中和することにより結晶化できる。

【０３１５】

（１Ｒ，２Ｓ）－エチル１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）ピロリジン－２－カルボキサミド）－２－ビニルシクロプロパンカルボキシレート、実施例４２ａの標題化合物、Ｎ－ヒドロキシ－５－ノルボルネン－２，３－ジカルボキシイミド、およびＮ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩を混合し、ＤＭＦ中数時間撹拌し、続いてＮ，Ｎ－ジメチルエチレンジアミンを加えることができる。反応により（１Ｒ，２Ｓ）－エチル１－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－メチルピリミジン－５－カルボキサミド）ノン－８－エノイル）－４－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）ピロリジン－２－カルボキサミド）－２－ビニルシクロプロパンカルボキシレートが得られ、これを酢酸イソプロピルに溶解し、H_3PO_4水溶液で抽出し、次いでK_2HPO_4水溶液で抽出できる。生成物をジメチルアミノピリジンの存在下でジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネートと反応させ、続いてクエン酸溶液と塩化ナトリウム溶液との混合物で抽出して、実施例４２ｂの標題化合物を得ることができる。

【０３１６】

実施例４２ｃ

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－エチル－６－（２－メチルピリミジン－５－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキシレート塩酸塩

実施例４２ｂの生成物を、トルエン中Ｚｈａｎ－Ｂ触媒の存在下で閉環メタセシスして、（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１５－ｔｅｒｔ－ブチル１４ａ－エチル６－（２－メチルピリミジン－５－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，ｌ４，１４ａ，１６，１６ａ－テトラデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ，１５（１Ｈ）－ジカルボキシレートを得ることができる。反応後に触媒をイミダゾールでクエンチできる。

【０３１７】

トルエン中の閉環生成物の溶媒をアセトニトリルに変換し、続いてジオキサン中の塩酸を加え、加熱して、実施例４２ｃの標題化合物を得ることができる。

【０３１８】

実施例４２ｄ

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（２－メチルピリミジン－５－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

単離した実施例４２ｃの生成物を、テトラヒドロフラン、水およびＬｉＯＨ・H_2Oと混合し、次いで加熱し、撹拌できる。反応混合物を後に冷却し、H_3PO_4水溶液、ＮａＣｌ水溶液および２－メチルテトラヒドロフランを加え、有機層を分離し、洗浄し、濾過できる。ＭｅＣＮを濃縮した有機層に加え、加熱し、冷却し、次いでジエチルアミンを加える。スラリー液を加熱し、冷却して、（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－６－（２－メチルピリミジン－５－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１，２

，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキシレートジエチルアミン塩を得、これをさらに洗浄し、乾燥できる。

【０３１９】

ジエチルアミン塩をテトラヒドロフラン、２－メチルテトラヒドロフランおよびH_3PO_4水溶液と混合できる。有機層を分離し、ＮａＣｌ水溶液で洗浄し、次いで濃縮および／または精製する。その後生成物をＮＭＰと混合し、続いてカルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）、次いで１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）を加えることができる。その後シクロプロピルスルホンアミドを加えることができる。反応混合物を数時間撹拌する。次いで酢酸イソプロピルを加え、続いてKH_2PO_4水溶液、次いでH_3PO_4水溶液を加えることができる。有機層を単離し、洗浄し、精製して、実施例４２ｄの標題化合物を得ることができる。

【０３２０】

実施例４３

Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イル）－３－メチルイソオキサゾール－５－カルボキサミド

実施例４２ａからの２－メチルピリミジン－５－カルボン酸を実施例４３ａにおける３－メチルイソオキサゾール－５－カルボン酸に代え、実施例４２の調製に記載した手順に従って実施例４３を調製し、（Ｓ）－２－（３－メチルイソオキサゾール－５－カルボキサミド）ノン－８－エン酸を得ることができる。引き続く全ての工程は実施例４２と同様の方法で行い、実施例４３を得ることができる。

【０３２１】

実施例４４

Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イル）－５－メチルイソオキサゾール－３－カルボキサミド

実施例４２ａからの２－メチルピリミジン－５－カルボン酸を実施例４４ａにおける５－メチルイソオキサゾール－３－カルボン酸に代え、実施例４２の調製に記載した手順に従って実施例４４を調製し、（Ｓ）－２－（５－メチルイソオキサゾール－３－カルボキサミド）ノン－８－エン酸を得ることができる。引き続く全ての工程は実施例４２と同様の方法で行い、実施例４４を得ることができる。

【０３２２】

実施例４５

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（３－フルオロベンズアミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

実施例４２ａからの２－メチルピリミジン－５－カルボン酸を実施例４５ａにおける３－フルオロ安息香酸に代え、実施例４２の調製に記載した手順に従って実施例４５を調製し、（Ｓ）－２－（３－フルオロベンズアミド）ノン－８－エン酸を得ることができる。

引き続く全ての工程は実施例４２と同様の方法で行い、実施例４５を得ることができる。

【０３２３】

実施例４６

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－６－（ピリミジン－４－カルボキサミド）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

実施例４２ａからの２－メチルピリミジン－５－カルボン酸を実施例４６ａにおけるピリミジン－４－カルボン酸に代え、実施例４２の調製に記載した手順に従って実施例４６を調製し、（Ｓ）－２－（ピリミジン－４－カルボキサミド）ノン－８－エン酸を得ることができる。引き続く全ての工程は実施例４２と同様の方法で行い、実施例４６を得ることができる。

【０３２４】

実施例４７

Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イル）イソオキサゾール－５－カルボキサミド

実施例４２ａからの２－メチルピリミジン－５－カルボン酸を実施例４７ａにおけるイソオキサゾール－５－カルボン酸に代え、実施例４２の調製に記載した手順に従って実施例４７を調製し、（Ｓ）－２－（イソオキサゾール－５－カルボキサミド）ノン－８－エン酸を得ることができる。引き続く全ての工程は実施例４２と同様の方法で行い、実施例４７を得ることができる。

【０３２５】

実施例４８

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－２－（３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）キノキサリン－２－イルオキシ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（５－メチルピラジン－２－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

実施例４２ａからの２－メチルピリミジン－５－カルボン酸を実施例４８ａにおける５－メチルピラジン－２－カルボン酸に代え、実施例４２の調製に記載した手順に従って実施例４８を調製し、（Ｓ）－２－（５－メチルピラジン－２－カルボキサミド）ノン－８－エン酸を得ることができる。引き続く全ての工程は実施例４２と同様の方法で行い、実施例４８を得ることができる。

【０３２６】

実施例４９

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（５－メチルピラジン－２－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

【０３２７】

実施例４９ａ

（Ｓ）－２－（５－メチルピラジン－２－カルボキサミド）ノン－８－エン酸

Ｂｏｃ－２（Ｓ）－アミノ－ノン－８－エン酸ジシクロヘキシルアミン塩を酢酸イソプロピルに懸濁し、クエン酸水溶液で数回、次いで水で１回洗浄できる。洗浄した生成物を濃縮し、次いで酢酸イソプロピルで再度希釈し、ＨＣｌと反応させて、２（Ｓ）－アミノ－ノン－８－エン酸ＨＣｌ塩を得ることができる。５－メチル－２－ピラジンカルボン酸、Ｎ，Ｎ’－ジスクシンイミジルカルボネート、およびＮ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンをＮ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ）に溶解し、撹拌できる。その後２（Ｓ）－アミノ－ノン－８－エン酸ＨＣｌ塩を、続いてトリエチルアミンを加え、撹拌して、実施例４９ａの標題化合物を得、これはＨＣｌを続いて水を加えることにより結晶化できる。

【０３２８】

実施例４９ｂ

（１Ｒ，２Ｓ）－エチル－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－（（Ｓ）－２－（５－メチルピラジン－２－カルボキサミド）ノン－８－エノイル）－４－（フェナントリジン－６－イルオキシ）ピロリジン－２－カルボキサミド）－２－ビニルシクロプロパンカルボキシレート

（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－Ｂｏｃ－４－ヒドロキシプロリンをナトリウムｔ－ブトキシドの存在下でＮＭＰ中の６－クロロフェナントリジンと反応させて、（２Ｓ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－（フェナントリジン－６－イルオキシ）ピロリジン－２－カルボン酸を得ることができる。次いでメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ）および水を加えることができる。水層を分離し、洗浄し、次いでＨＣｌを加え、続いてＭＴＢＥで抽出する。抽出された生成物をジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）およびＨＡＴＵ（ＣＡＳ番号１４８８９３－１０－１）と混合し、次いでジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）およびトルエン中の（１Ｒ，２Ｓ）－エチル－１－アミノ－２－ビニルシクロプロパンカルボキシレートトシレート塩と反応させることができる。反応により（２Ｓ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－（エトキシカルボニル）－２－ビニルシクロプロピルカルバモイル）－４－（フェナントリジン－６－イルオキシ）ピロリジン－１－カルボキシレートが得られ、これをＭＴＢＥで抽出し、ＨＣｌで洗浄し、さらに抽出し、洗浄し、乾燥させ、２－プロパノールに溶解することができる。

【０３２９】

ＨＣｌを２－プロパノール溶液に加えて、（１Ｒ，２Ｓ）－エチル１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－（フェナントリジン－６－イルオキシ）ピロリジン－２－カルボキサミド）－２－ビニルシクロプロパンカルボキシレートを得、これをＮａＯＨで中和することにより結晶化できる。

【０３３０】

（１Ｒ，２Ｓ）－エチル１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－（フェナントリジン－６－イルオキシ）ピロリジン－２－カルボキサミド）－２－ビニルシクロプロパンカルボキシレート、実施例４９ａの標題化合物、Ｎ－ヒドロキシ－５－ノルボルネン－２，３－ジカルボキシイミド、およびＮ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩を混合し、ＤＭＦ中撹拌し、続いてＮ，Ｎ－ジメチルエチレンジアミンを加えることができる。反応により（１Ｒ，２Ｓ）－エチル１－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（５－メチルピラジン－２－カルボキサミド）ノン－８－エノイル）－４－（フェナントリジン－６－イルオキシ）ピロリジン－２－カルボキサミド）－２－ビニルシクロプロパンカルボキシレートが得られ、これを酢酸イソプロピルに溶解し、H_3PO_4水溶液で抽出し、次いでK_2HPO_4水溶液で抽出できる。生成物をジメチルアミノピリジンの存在下でジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネートと反応させ、続いてクエン酸溶液と塩化ナトリウム溶液との混合物で抽出して、実施例４９ｂの標題化合物を得ることができる。

【０３３１】

実施例４９ｃ

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－エチル－６－（５－メチルピラジン－２－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，

１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキシレート塩酸塩

実施例４９ｂの生成物を、トルエン中のＺｈａｎ－Ｂ触媒の存在下で閉環メタセシスして、（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１５－ｔｅｒｔ－ブチル１４ａ－エチル６－（５－メチルピラジン－２－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１６，１６ａ－テトラデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ，１５（１Ｈ）－ジカルボキシレートを得ることができる。反応後に触媒をイミダゾールでクエンチできる。

【０３３２】

トルエン中の閉環生成物の溶媒をアセトニトリルに変換し、続いてジオキサン中の塩酸を加え、加熱して、実施例４９ｃの標題化合物を得ることができる。

【０３３３】

実施例４９ｄ

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（５－メチルピラジン－２－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド

単離した実施例４９ｃの生成物を、テトラヒドロフラン、水およびＬｉＯＨ・H_2Oと混合し、次いで加熱し、撹拌できる。反応混合物を後に冷却し、H_3PO_4水溶液、ＮａＣｌ水溶液および２－メチルテトラヒドロフランを加え、有機層を分離し、洗浄し、濾過できる。ＭｅＣＮを濃縮した有機層に加え、加熱し、冷却し、次いでジエチルアミンを加える。スラリー液を加熱し、冷却して、（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－６－（５－メチルピラジン－２－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキシレートジエチルアミン塩を得、これをさらに洗浄し、乾燥できる。

【０３３４】

ジエチルアミン塩をテトラヒドロフラン、２－メチルテトラヒドロフランおよびH_3PO_4水溶液と混合できる。有機層を分離し、ＮａＣｌ水溶液で洗浄し、次いで濃縮および／または精製する。その後生成物をＮＭＰと混合し、続いてカルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）、次いで１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）を加えることができる。その後シクロプロピルスルホンアミドを加えることができる。反応混合物を数時間撹拌する。次いで酢酸イソプロピルを加え、続いてKH_2PO_4水溶液、次いでH_3PO_4水溶液を加えることができる。有機層を単離し、洗浄し、精製して、実施例４９ｄの標題化合物を得ることができる。単離した生成物をさらに酢酸イソプロピルに溶解でき、次いで溶液をエタノールで希釈する。水を得られた溶液に、添加後の過飽和が確実に緩和するに適切な保持時間で少しずつ加えることができる。酢酸イソプロピル、エタノール、水溶媒系が部分的に混和しなくなるために三成分溶媒系が二相になると同時に、水の添加を終了する。スラリー液を数時間撹拌でき、次いで濾過により固体を単離し、乾燥させて、標題化合物の結晶性水和物を得る。

【０３３５】

実施例５０

（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボ

キサミド
実施例４９ａからの５－メチルピラジン－２－カルボン酸を実施例５０ａにおける－１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸に代え、実施例４９の調製に記載した手順に従って実施例５０を調製し、（Ｓ）－２－（１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）ノン－８－エン酸を得ることができる。引き続く全ての工程は実施例４９と同様の方法で行い、実施例５０を得ることができる。
【０３３６】
実施例５１
（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド
実施例４９ａからの５－メチルピラジン－２－カルボン酸を実施例５１ａにおける５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸に代え、実施例４９の調製に記載した手順に従って実施例５１を調製し、（Ｓ）－２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）ノン－８－エン酸を得ることができる。引き続く全ての工程は実施例４９と同様の方法で行い、実施例５１を得ることができる。
【０３３７】
実施例５２
（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（２－フルオロベンズアミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド
実施例４９ａからの５－メチルピラジン－２－カルボン酸を実施例５２ａにおける２－フルオロ安息香酸に代え、実施例４９の調製に記載した手順に従って実施例５２を調製し、（Ｓ）－２－（２－フルオロベンズアミド）ノン－８－エン酸を得ることができる。引き続く全ての工程は実施例４９と同様の方法で行い、実施例５２を得ることができる。
【０３３８】
実施例５３
（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－６－（ピラジン－２－カルボキサミド）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド
実施例４９ａからの５－メチルピラジン－２－カルボン酸を実施例５３ａにおけるピラジンカルボン酸に代え、実施例４９の調製に記載した手順に従って実施例５３を調製し、（Ｓ）－２－（ピラジン－２－カルボキサミド）ノン－８－エン酸を得ることができる。引き続く全ての工程は実施例４９と同様の方法で行い、実施例５３を得ることができる。
【０３３９】
実施例５４
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－２－（チアゾロ［４，５－ｃ］キノリン－４－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イルカルバメート
５－ブロモチアゾール－４－カルボン酸メチルエステル（０．５２１ｇ、２．３５ｍｍｏｌ）、２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イ

ル）アニリン（０．５１４ｇ、２．３５ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジ－ｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（０．０６０ｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）、および炭酸ナトリウム（２Ｍ水溶液１．１７ｍＬ）のテトラヒドロフラン（１２ｍＬ）中混合物を、窒素下室温で４８時間撹拌した。次いで反応混合物を５０℃でさらに１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン（１２０ｍＬ）およびジメチルホルムアミド（４０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）で洗浄した。得られた固体を真空濾過により単離して、標題化合物を得た（０．２５１ｍｇ、収率５３％、チアゾロ［４，５－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン）。

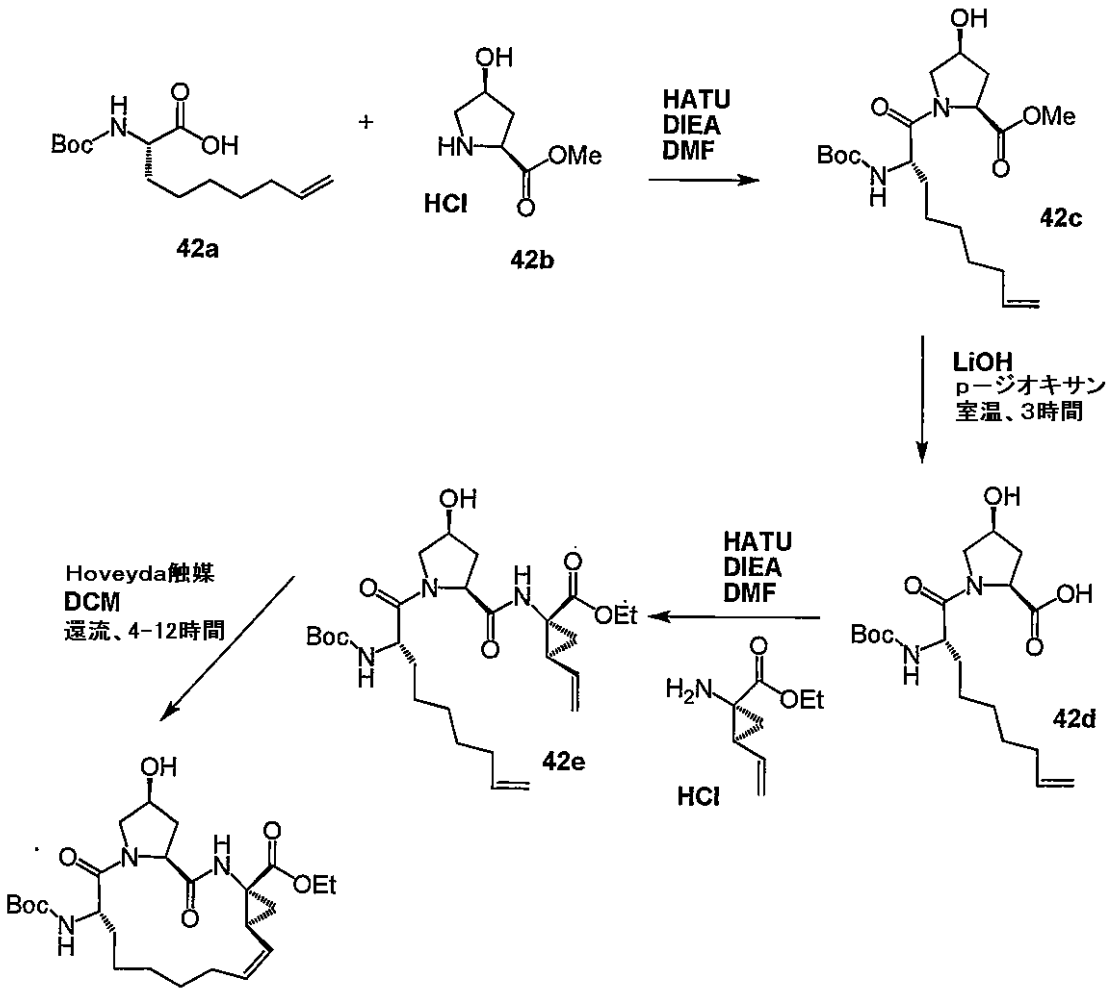
【０３４０】

実施例５５

環状ペプチド前駆体の合成

【０３４１】

【化３２】



【０３４２】

Ｂｏｃ－Ｌ－２－アミノ－８－ノネン酸４２ａ（１．３６ｇ、５ｍｏｌ）および市販されているｃｉｓ－Ｌ－ヒドロキシプロリンメチルエステル４２ｂ（１．０９ｇ、６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍｌ）中溶液に、ＤＩＥＡ（４ｍｌ、４当量）およびＨＡＴＵ（４ｇ、２当量）を加えた。０℃で１時間かけてカップリングを行った。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、続いて５％クエン酸２×２０ｍｌ、水２×２０ｍｌ、１Ｍの$NaHCO_3$ ４×２０ｍｌおよびブライン２×１０ｍｌでそれぞれ洗浄した。有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、次いで蒸発させて、ジペプチド４２ｃ（１．９１ｇ、９５．８％）を得、これをＨＰＬＣ（保持時間＝８．９分、３０－７０％、９０％Ｂ）、およびＭＳ（実測値４２１．３７、Ｍ＋Na^+）により同定した。

【０３４３】

ジペプチド４２ｃ（１．９１ｇ）をジオキサン１５ｍＬおよび１ＮのＬｉＯＨ水溶液１５ｍＬに溶解し、加水分解反応を室温で４時間行った。反応混合物を５％クエン酸により酸性化し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出し、続いて水２×２０ｍｌ、およびブライン２×２０ｍｌでそれぞれ洗浄した。有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、次いで真空で除去して、遊離のカルボン酸化合物４２ｄ（１．７９ｇ、９７％）を得、これをさらなる精製を必要とせずに次の工程の合成に使用した。

【０３４４】

上記得られた遊離酸（１．７７、４．６４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍｌ）中溶液に、Ｄ－β－ビニルシクロプロパンアミノ酸エチルエステル（０．９５ｇ、５ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（４ｍｌ、４当量）およびＨＡＴＵ（４ｇ、２当量）を加えた。０℃で５時間かけてカップリングを行った。反応混合物をＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）で希釈し、続いて５％クエン酸２×２０ｍｌ、水２×２０ｍｌ、１Ｍの$NaHCO_3$４×２０ｍｌおよびブライン２×１０ｍｌでそれぞれ洗浄した。有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、次いで蒸発させた。溶離相としてヘキサン類：ＥｔＯＡｃの異なる比（５：１→３：１→１：１→１：２→１：５）を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製した。溶離溶媒を除去後、直鎖のトリペプチド４２ｅを油として単離し（１．５９ｇ、６５．４％）、ＨＰＬＣ（保持時間＝１１．４３分）およびＭＳ（実測値５４４．８４、$M+Na^+$）により同定した。

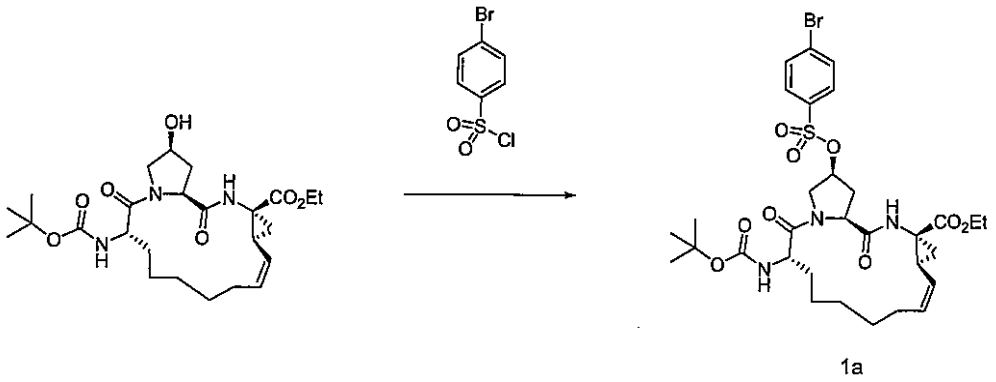
【０３４５】

N_2を吹き込むことにより、直鎖のトリペプチド４２ｅ（１．５１ｇ、２．８９ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（２００ｍｌ）中溶液を脱酸素した。次いでＨｏｖｅｙｄａの第一世代触媒（５ｍｏｌ％当量）を固体として加えた。反応物をN_2雰囲気下１２時間還流させた。溶媒を蒸発させ、溶離相としてヘキサン類：ＥｔＯＡｃの異なる比（９：１→５：１→３：１→１：１→１：２→１：５）を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製した。溶離溶媒を除去後、環状ペプチド前駆体を白色粉体として単離し（１．２４ｇ、８７％）、ＨＰＬＣ（保持時間＝７．８４分、３０－７０％、９０％Ｂ）、およびＭＳ（実測値５１６．２８、$M+Na^+$）により同定した。

（２Ｓ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－エチル２－（４－ブロモフェニルスルホニルオキシ）－６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキシレート

【０３４６】

【化３３】



1a

【０３４７】

（２Ｓ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－エチル６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－ヒドロキシ－５，１６－ジオキソ－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキシレート（２２．１ｇ、４４．８ｍｍｏｌ）およびＤＡＢＣＯ（８．５ｇ、７

６．７ｍｍｏｌ）のトルエン（８８ｍＬ）中溶液を室温で撹拌した。この溶液に、４－ブロモベンゼン－１－スルホニルクロリド（１７．２ｇ、６７．２ｍｍｏｌ）のトルエン（４４ｍＬ）中溶液を加えた。添加完了後、反応混合物を１０％炭酸ナトリウム水溶液（１１０ｍＬ）でクエンチし、混合物を１５分間撹拌した。テトラヒドロフラン（４４ｍＬ）を加え、混合物を０．５ＭのＨＣｌ、水、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させ、乾燥させて、標題化合物を得（２７．７ｇ、収率８７％）、これをさらには精製せずに使用した。

【０３４８】

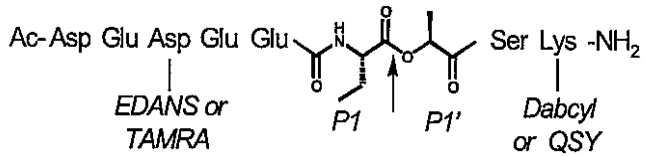
実施例５６

精製ＮＳ３プロテアーゼ酵素での阻害能の測定

遺伝子型１、２、３または４に相当する分離物から誘導された組換え型ＨＣＶ　ＮＳ３プロテアーゼの活性を、以下のペプチド基質を開裂させることにより測定した。

【０３４９】

【化３４】



【０３５０】

基質を蛍光および蛍光発光クエンチャーで標識した。開裂によりクエンチャーが遊離し、蛍光発光が増加した。ＮＳ３プロテアーゼを、０．０１％ドデシルマルトシドと共にまたはなしで、１５０ｍＭのＮａＣｌ、１０％グリセリン、５ｍＭのＤＴＴ中、一連の希釈率での阻害薬と共に、３０分間または３００分間のいずれかで温置した。基質を濃度５ｕＭで加えて反応を開始し、蛍光発光を２分間隔で３０分間測定した。酵素濃度は界面活性剤の不存在下で１０から１００ｎＭの範囲であり、または界面活性剤の存在下で１０倍低い範囲であった。基質ペプチドを、ＥＤＡＮＳとＤＡＢＣＹＬ（励起３５５ｎｍ、発光４８５ｎｍ）またはＴＡＭＲＡとＱＳＹ（励起５４４ｎｍ、発光５９０ｎｍ）のいずれかで標識した。定型のＩＣ５０定量において、初期濃度が１００μＭ、２００μＭ、または２ｍＭで開始する一連の３倍希釈を用いた。酵素濃度に近いかまたはより低いK_i値を有する化合物において、０から１００ｎＭの阻害薬範囲を補う阻害薬の２４の希釈で、強束縛算出フォーマットを使用した。以下の式に従い、強束縛アッセイフォーマットを用いてK_i値を算出した：

Ｖ＝Ａ｛［（Ｋ＋Ｉ－Ｅ）^{2}＋４ＫＥ］）$^{1/2}$－（Ｋ＋Ｉ－Ｅ）｝、式中Ｉ＝全阻害薬濃度、Ｅ＝活性酵素濃度、Ｋ＝見かけのK_i値およびＡ＝［k_{cat}］Ｓ／２］［K_m＝（Ｓ）］。

【０３５１】

レプリコン細胞系

２つのサブゲノムレプリコン細胞系、すなわち遺伝子型１ａから誘導されたものおよび遺伝子型１ｂから誘導されたものを細胞培養における化合物特性決定に使用した。両レプリコン構造体は、Ｂａｒｔｅｎｓｃｈｌａｇｅｒおよび共同研究者（Ｌｏｈｍａｎｎら、Ｓｃｉｅｎｃｅ（１９９９）２８５（５４２４）：１１０－１１３頁）によって記載されているものと実質的に同様のビシストロンサブゲノムレプリコンであった。遺伝子型１ａレプリコン構造体は、ＨＣＶのＨ７７系（１ａ－Ｈ７７）から誘導されたＮＳ３－ＮＳ５Ｂコード化領域を含んでいた（Ｂｌｉｇｈｔら、Ｊ　Ｖｉｒｏｌ（２００３）７７（５）：３１８１－３１９０頁）。該構造体の第１のシストロンは、ホタルルシフェラーゼレポーターおよびネオマイシンホスホトランスフェラーゼ（Ｎｅｏ）選択マーカーに融合されたＨＣＶ１ａ－Ｈ７７コア遺伝子の第１の３６ヌクレオチドからなっていた。ルシフェラーゼとＮｅｏコード化領域は、ＦＭＤＶ２ａプロテアーゼによって分離した。第２のシストロンは、適応突然変異ＮＳ３中Ｅ１２０２Ｇ、ＮＳ４Ａ中Ｋ１６９１ＲならびにＮＳ５

Ａ中Ｋ２０４０ＲおよびＳ２２０４Ｉの付加により１ａ－Ｈ７７から誘導されたＮＳ３－ＮＳ５Ｂコード化領域を含んでいた。１ｂ－Ｃｏｎ－１レプリコン構造体は、５’および３’ＮＴＲおよびＮＳ３－ＮＳ５Ｂコード化領域を１ｂ－Ｃｏｎ－１系から誘導し（Ｂｌｉｇｈｔら、Ｓｃｉｅｎｃｅ（２０００）２９０（５４９８）：１９７２－１９７４頁）、適応突然変異が、ＮＳ3中Ｅ１２０２ＧおよびＴ１２８０ＩならびにＮＳ５Ａ中Ｓ２２０４Ｉであった点を除いては、１ａ－Ｈ７７レプリコンと同一であった。

【０３５２】

レプリコン化合物の試験

１００ＩＵ／ｍｌのペニシリン、１００ｍｇ／ｍｌのストレプトマイシン（インビトロゲン）、２００ｍｇ／ｍｌのＧ４１８（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）および１０％（ｖ／ｖ）のウシ胎児血清（ＦＢＳ）を含むダルベッコ改変イーグル培地中にレプリコン細胞系を維持した。レプリコン含有細胞を、５％のＦＢＳを含む１００μｌのＤＭＥＭ中１ウェル当たり５０００個の細胞の濃度で９６ウェルプレートに播いた。翌日、最初に化合物をジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）で希釈して、一連の８つの半対数希釈率の阻害薬の２００倍原液を生成した。次いで、該希釈系列を、５％ＦＢＳを含む培地で１００倍に希釈した。５％ＦＢＳとともに１００μｌのＤＭＥＭを既に含む終夜細胞培養プレートの各ウェルに、阻害薬を含む１００マイクロリットルの培地を添加した。阻害薬の効力に対するタンパク質結合の影響を評価したアッセイにおいて、終夜細胞培養プレートからの培地を、４０％のヒト血漿（Ｉｎｎｏｖａｔｉｖｅ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ社）＋５％ＦＢＳならびに化合物を含む２００μｌのＤＭＥＭと取り換えた。細胞を組織培養インキュベータ中で４日間成長させた。ルシフェラーゼまたはＨＣＶＲＮＡのレベルを測定することによって、レプリコンに対する化合物の阻害効果を測定した。ルシフェラーゼアッセイシステムキット（Ｐｒｏｍｅｇａ社）を製造元の説明書に従って使用して、ルシフェラーゼアッセイを実施した。簡潔に、細胞培地を除去し、ウェルを２００μｌのリン酸緩衝食塩水で洗浄した。各ウェルに受動的溶解バッファー（Ｐｒｏｍｅｇａ社、ウィスコンシン州）を添加し、プレートを揺動させながら３０分間温置して、細胞を溶解させた。ルシフェラーゼ溶液（５０μｌ、Ｐｒｏｍｅｇａ社）を添加し、ルシフェラーゼ活性をビクターＩＩルミノメータ（Ｐｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒ社）で測定した。ＨＣＶＲＮＡレベルを測定するために、ＣｅｌｌｓＤｉｒｅｃｔキット（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）を使用してＲＮＡ抽出を実施し、ＳｕｐｅｒＳｃｒｉｐｔＩＩＩプラチナワンステップｑＲＴ－ＰＣＲシステム（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）およびＨＣＶ５’の非翻訳領域に特異的なプライマーを使用してＨＣＶＲＮＡコピー数を測定した。細胞毒性を以下のような３－［４，５－ジメチルチアゾール－２－イル］－２，５－ジフェニルテトラゾリウム臭化物（ＭＴＴ）比色アッセイによって測定した。レプリコン細胞を９６ウェルプレートに播き（１ウェル当たり４０００個の細胞）、翌日、活性アッセイのように化合物希釈物を添加し、細胞を阻害薬の存在下で４日間成長させた。５％ＦＢＳを含むＤＭＥＭでＭＴＴ溶液を希釈し、該溶液の６０μｌを細胞に添加した。４時間後、３０μｌのＳＤＳ（０．０２ＮのＨＣｌ中２０％）を添加することによって細胞を溶解させた。プレートを終夜温置し、５７０ｎｍにおける光学密度を測定した。化合物のEC_{50}およびTD_{50}を測定するために、ＧｒａｐｈＰａｄプリズム４ソフトウェア（等式：Ｓ字形投与量応答－変数勾配）を使用して、ルシフェラーゼ、ＲＮＡ阻害およびＭＴＴデータを解析した。

【０３５３】

過渡レプリコンにおける突然変異株

抵抗選択試験で検出された突然変異を、遺伝子型１ａ－Ｈ７７および１ｂ－Ｎに基づく野生型過渡レプリコン構造体に導入した。両レプリコンは、上記のものと同様のホタルルシフェラーゼレポーターを含むビシストロンサブゲノム構造体であったが、それらは、Ｎｅｏ選択マーカーを含まなかったため、過渡複製アッセイにのみに好適であった。過渡アッセイについての１ａ－Ｈ７７レプリコンは、さらに、第２のシストロンにＮＳ２からＮＳ５Ｂを含んでいた点で安定な細胞系におけるレプリコンと異なる。１ｂ－Ｎ系レプリコンは、第２のシストロンにＮＳ３からＮＳ５Ｂを含み、適応突然変異は、ＮＳ３中Ｅ１２

０２ＧおよびＮＳ５Ａ中Ｓ２２０４Ｉであった。ストラタジーンＱｕｉｋＣｈａｎｇｅＸＬＩＩ部位指向突然変異誘発キットを使用して突然変異誘発を行った。突然変異株の配列を確認し、プラスミドをＸｂａＩ制限酵素で線形化し、インビトロ転写反応のための鋳型として使用して、過渡形質移入のための突然変異レプリコンＲＮＡを製造した。Ｔ７メガスクリプトキット（Ａｍｂｉｏｎ社）を用いてインビトロ転写を実施した。

【０３５４】

過渡レプリコン形質移入を、わずかな改造を加えて実質的にＭｏら（Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂ Ａｇｅｎｔｓ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ（２００５）４９（１０）：４３０５－４３１４頁）によって記載されているように実施した。１５マイクログラムの鋳型ＲＮＡを使用して、０．２ｃｍキュベット中２００μｌの容量で3×10^{6}個の細胞を電気穿孔した。過渡形質移入に使用される細胞は、レプリコン含有細胞をＩＦＮとともに硬化することによって得られるＨｕｈ７細胞であり得る（Ｍｏら、前出）。２つのマニュアルパルスを使用して、４８０Ｖおよび２５μＦにて遺伝子パルサーＩＩ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ社、カリフォルニア州）により電気穿孔を実施した。形質移入細胞を１ｍｌ当たり7.5×10^{4}個細胞まで希釈し、５％ＦＢＳおよび１００ＩＵ／ｍｌペニシリン、１００ｍｇ／ｍｌストレプトマイシン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）を含むＤＭＥＭ中１ウェル当たり7.5×10^{3}個細胞で９６ウェルプレートに播いた。形質移入の４時間後に、１つのプレートをルシフェラーゼ測定のために収穫した。このプレートは、翻訳した入力ＲＮＡの量の測度を与えることができるため、形質移入効率の測度を与えることができる。残りのプレートに試験化合物の一連のＤＭＳＯ希釈物（ＤＭＳＯ最終濃度０．５％）を添加し、プレートを４日間温置した。

【０３５５】

本発明の例示的な化合物をそれらの抗ＨＣＶ活性について試験した。試験された化合物の多くは、様々なＨＣＶ遺伝子型を示すＨＣＶプロテアーゼに対する生化学アッセイにおける優れた活性を含む予期しなかった抗ＨＣＶ活性を示し、４０％ヒト血漿の不在または存在下での１ａ－Ｈ７７および１ｂ－ｃｏｎ１ＨＣＶ系に対する活性を含む標準ＨＣＶレプリコンアッセイにおける優れた活性を示し、および／またはいくつかの異なるＨＣＶ遺伝子背景における薬物耐性突然変異株に対する過渡レプリコンアッセイにおいて優れた活性を示した。

【０３５６】

本出願全体を通じて引用されている（論文、登録特許、公開特許出願および同時係属特許出願を含む。）全ての参考文献の内容は、全体が参照により本明細書に明確に組み込まれている。他に指定する場合を除いて、本明細書に用いられている全ての技術用語および科学用語は、当業者に広く知られていると一致している。

【０３５７】

当業者は、慣例の実験を用いて、本明細書に記載の発明の具体的な実施形態の多くの同等物を認識し、または確認することができる。当該同等物は、以下の請求項に包括されることを意図する。

【手続補正書】

【提出日】平成24年3月9日(2012.3.9)

【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】

対象におけるＨＩＶ感染の治療用の化合物：（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－６－（ピラジン－２－カルボキサミド）－１，２，３，５

，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項２】

対象におけるＨＩＶ感染の治療用の化合物：Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イル）－５－メチルイソオキサゾール－３－カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項３】

対象におけるＨＩＶ感染の治療用の化合物：（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（５－メチルピラジン－２－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項４】

対象におけるＨＩＶ感染の治療用の化合物：Ｎ－（（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－１４ａ－（シクロプロピルスルホニルカルバモイル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－６－イル）チアゾール－５－カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項５】

対象におけるＨＩＶ感染の治療用の化合物：（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－６－（ピリダジン－４－カルボキサミド）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項６】

対象におけるＨＩＶ感染の治療用の化合物：（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項７】

対象におけるＨＩＶ感染の治療用の化合物：（２Ｒ，６Ｓ，１３ａＳ，１４ａＲ，１６ａＳ，Ｚ）－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－５，１６－ジオキソ－２－（フェナントリジン－６－イルオキシ）－１，２，３，５，６，７，８，９，１０，１１，１３ａ，１４，１４ａ，１５，１６，１６ａ－ヘキサデカヒドロシクロプロパ［ｅ］ピロロ［１，２－ａ］［１，４］ジアザシクロペンタデシン－１４ａ－カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　31/473　(2006.01)	Ａ６１Ｋ　31/498	
	Ａ６１Ｋ　31/473	

(74)代理人　100140523
弁理士　渡邉　千尋
(74)代理人　100103920
弁理士　大崎　勝真
(72)発明者　イーイン・クー
アメリカ合衆国、イリノイ・６００８９、バツフアロー・グローブ、リバー・２３
(72)発明者　キース・エフ・マクダニエル
アメリカ合衆国、イリノイ・６００８４、ウオーコンダ、ウエスト・ローレル・コート・２６０２９
(72)発明者　ホイーチユイ・チエン
アメリカ合衆国、イリノイ・６００３０、グレイズレイク、クロウズ・ネスト・コート・４
(72)発明者　ジエイソン・ピー・シヤンレイ
アメリカ合衆国、イリノイ・６０６２２、シカゴ、ノース・ウインチエスター・アベニユー・９０２、フロア・３
(72)発明者　デイル・ジエイ・ケンプ
アメリカ合衆国、イリノイ・６００４８、リバテイビル、タイラー・コート・２５６
(72)発明者　デイビツド・ジエイ・グランポブニク
アメリカ合衆国、イリノイ・６００８７、ウオーキーガン、ノース・ウオールナツト・ストリート・２５００
(72)発明者　イン・スン
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０２４５１、ウオルサム、スクール・ストリート・２２０、エス・テイー・６
(72)発明者　ドン・リウ
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０２４５１、ニユートン、リツチ・ストリート・２０、アパートメント・２
(72)発明者　ヨンホワ・ガイ
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０１５３６、ノース・グラフトン、バレー・ビユー・ドライブ・１３
(72)発明者　ヤツト・スン・オア
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０２４７２、ウオータータウン、フエーエツト・ストリート・１６９
(72)発明者　シーベル・エイチ・ワゴー
アメリカ合衆国、イリノイ・６０２０１、エバンストン、リツジウエイ・２３１１
(72)発明者　ケン・エングストローム
アメリカ合衆国、イリノイ・６００６０、マンデライン、アレクサンドラ・コート・９６
(72)発明者　テイム・グリーム
アメリカ合衆国、イリノイ・６０６０４、シカゴ、ウインチエスター・アベニユー・４９４２、アパートメント・２

Ｆターム(参考)　4C050 AA01　AA07　BB04　CC12　EE02　FF03　GG03　GG04　HH03　HH04
4C072 MM02　UU01
4C086 AA01　AA02　CB14　MA01　MA04　NA14　ZB33

【外国語明細書】
2012136546000001.pdf