

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-506788

(P2007-506788A)

(43) 公表日 平成19年3月22日(2007.3.22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 1	4 C O 5 0
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745	4 C O 6 5
C O 7 D 491/147 (2006.01)	C O 7 D 491/147 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 76 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-528300 (P2006-528300)	(71) 出願人	504294145
(86) (22) 出願日	平成16年9月27日 (2004.9.27)		ライジェル ファーマシューティカルズ,
(85) 翻訳文提出日	平成18年5月18日 (2006.5.18)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/031705		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
(87) 国際公開番号	W02005/030774		80, サウス サン フランシスコ,
(87) 国際公開日	平成17年4月7日 (2005.4.7)		ヴェテランズ ブールバード 1180
(31) 優先権主張番号	60/506,556	(74) 代理人	100107489
(32) 優先日	平成15年9月26日 (2003.9.26)		弁理士 大塩 竹志
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ソータ, サンバイアー
(31) 優先権主張番号	60/576,536		アメリカ合衆国 カリフォルニア 944
(32) 優先日	平成16年6月3日 (2004.6.3)		04, フォスター シティ, フォスター
(33) 優先権主張国	米国 (US)		シティ ブールバード 1059,
			アパートメント ビー
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 HCV感染阻害剤とその使用法

(57) 【要約】

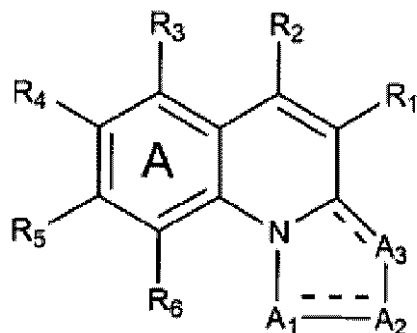
本発明はHCV感染の阻害剤であるテトラゾロキノリン化合物に関連する。それらの化合物と、薬剤として許容可能な担体との組み合わせからなる組成についても、特に哺乳動物においてのHCVの感染症を治療する薬剤型として、HCVの細胞感染を阻害するそれらの化合物とそれからなる薬物組成の使用法と同時に開示される。本発明のHCV阻害剤を、HCVの阻害が望まれる細胞に接触させることにより、細胞内でのHCVを阻害する方法が提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 I を有する化合物であって、または薬剤として許容可能なその塩であり、

【化 6】



10

I

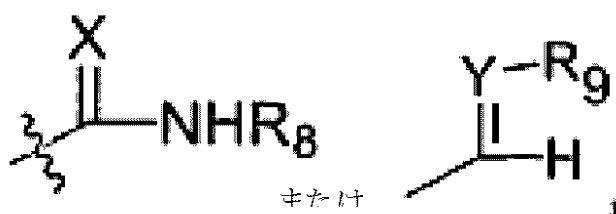
式中、

R_1 と R_2 は独立して、水素、 $C_1 - C_6$ -アルキル、複素環、 $C_1 - C_6$ -アルキル-OH, アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、シアノ、 $-CO-H$, $-CO-OH$, $-CO-OR_7$, $-CO-NH_2$, $-CO-NHR_7$, $-CO-NR_7R_7$, $-CO-NH-OH$, $-CO-NH-OR_7$, $-CO-N(R_7)-OR_7$, $-CO-R_7$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR_7$, $-SO_2NR_7R_7$, $-SO_2$ -ヘテロアリール, $-SO_2$ -アリール, $-NHR_7$, $C_1 - C_6$ -アルキル-NH(R_7)-アリール, $-NH(R_7)$ -アリール, $-CO$ -ヘテロアリール, $-NH-CO-O-R_7$ -アリール, $-NH-CO-NH-SO_2$ -アリール, $-NH-CO-OR_7$, $-NH-CO-NH-(C_1 - C_6$ -アルキル) または $-NH-CO-(C_1 - C_6$ -アルキル) であって、ここでヘテロアリールとアリール基はそれぞれ任意に、 $C_1 - C_6$ -アルキル、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $-CO-O-(C_1 - C_6$ -アルキル)、シアノ、 $-O$ -ハロ($C_1 - C_6$ -アルキル)、ハロ($C_1 - C_6$ -アルキル) またはハロゲンで任意に置換されるか、または R_1 と R_2 はつぎの構造式から選択される基であり、

20

30

【化 7】



または

40

式中、

R_8 は、水素またはヒドロキシであり、 X は $=NH$ または $=S-$ であり、 Y は $=N-$ であり、 R_9 はヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ -アルコキシまたはアリールで任意にヒドロキシまたは $C_1 - C_6$ -アルキルで置換され、または R_1 と R_2 は結合した炭素原子とともに、一環系のあるいは二環系のアリールまたはヘテロアリールを形成し、 R_3 、 R_4 、 R_5 と R_6 は、独立して水素、ニトロ、 $C_1 - C_6$ -アルキル、アリール、 $-O$ -ハロ($C_1 - C_6$ -アルキル)、ハロ($C_1 - C_6$ -アルキル)、 $-O-(C_3 - C_6$ -シクロアルキル)、 $-S-(C_1 - C_6$ -アルキル)、複素環、 $C_1 - C_6$ -アル

50

コキシ、 $-(C_1 - C_6 - \text{アルコキシ}) - \text{アリール}$ 、アジド、ハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO-H$ 、 $-CO-OH$ 、 $-CO-OR_7$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH$
 R_7 、 $-CO-NR_7R_7$ 、 $-CO-N(R_7)OR_7$ 、 $-CO-R_7$ 、 $-SO_2-(C_1 - C_6 - \text{アルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR_7$ 、 $-SO_2NR_7R_7$ 、
 $-CO-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_7$ 、 $-NR_7R_7$ 、 $-OH$ 、 $-N(R_7)$
 $-CO-R_7$ 、 $-NH-SO_2R_7$ 、 $-N(R_7)-CO-OR_7$ 、または、 $-N(R_7)$
 $-CO-NR_7R_7$ 、であり、 R_4 と R_5 は結合した炭素原子とともにヘテロアリールを
 形成し、 R_7 は陽イオン、 $C_0 - C_6 - \text{アルキル}$ 、 $-(C_1 - C_6 - \text{アルキル}) - O$
 H 、 $-(C_1 - C_6 - \text{アルキル}) - O - (C_1 - C_6 - \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_6 - \text{アルキル}) - CN$ 、 $-C_2 - C_6 - \text{アルケン}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール 10
 、または $-(C_1 - C_6 - \text{アルキル}) - \text{アリール}$ であり、ここでアリール、複素環そし
 てヘテロアリール基のそれぞれは任意に、 $C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ 、ニトロ、ヒドロキシ
 $C_1 - C_6 - \text{アルコキシ}$ 、 $-CO-O-(C_1 - C_6 - \text{アルキル})$ 、シアノ、 $-O$
 $-ハロ(C_1 - C_6 - \text{アルキル})$ 、ハロ $(C_1 - C_6 - \text{アルキル})$ 、またはハロゲン
 で置換されてもよく、 A_1 、 A_2 と A_3 は、独立して炭素、酸素、または窒素であり、こ
 こで炭素または窒素は任意にハロまたは $C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ で置換されてもよく、そ
 してA環は任意に一個から二個の窒素原子をもっているても良く、ただし、 A_1 、 A_2 と A
 3 がNの場合、 R_1 から R_6 がすべて水素ではないこと； R_2 から R_6 が水素の場合、 R
 1 が $-CH_3$ 、 $-CO-\text{フェニル}$ 、 $-CO-H$ またはクロロではないこと； R_1 と R_3 か
 ら R_6 が水素の場合、 R_2 がブロモ、 $-CH_2-OH$ 、シアノ、ヨード、 $-CO-OH$ 、 20
 $-CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、モルフォリノ、 $-CH_2NH-CH_2CH_3$ 、ビニル、 $-$
 CH_2CH_3 、クロロ、 $-CH_2NH_2$ 、またはアジドではないこと； R_1 から R_3 と R
 5 から R_6 が水素であり、 R_4 がクロロ、エチニルまたは $-CH_3$ でない場合、 R_1 から
 R_4 と R_6 が水素の場合、 R_5 が $-CH_3$ または $-CH_2NH-\text{イソプロピル}$ ではないこ
 と； R_1 から R_5 が水素の場合、 R_6 が $-CH_2Br$ 、クロロ、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-O$
 H 、 $-CO-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、アセタミド、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2-CN$
 、プロピル、ヨードまたは $-CH_2OCH_2CH_3$ ではない構造式Iの化合物であり、以
 下の組み合わせの一つでないものを提供する。

【表 1 - 1】

A ₁	A ₂	A ₃	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	
N	N	N	-CO-H	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	
N	N	N	-CO-O	-H	-H	-N ₃	-N ₃	-H	
			H						
N	N	N	-CO-O	-H	-H	-OCH ₃	-OC	-H	
			H				H ₃		
N	N	N	-CO-H	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	
N	N	N	-H	-CH ₃	-H	-H	-OC	-H	
							H ₃		10
N	N	N	-CN	ピペリジル	-H	-H	-H	-H	
N	N	N	-H	-C l	-H	-H	-H	-CH ₃	
N	N	N	-CN	-C l	-H	-H	-H	-H	
N	N	N	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	
C	N	N	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	
C	N	N	-H	-H	-H	-H	-H	-H	
N	N	N	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-F	
N	N	N	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-B r	
N	N	N	-CH ₃	-C l	-H	-H	-H	-H	
N	N	N	-CH ₂ C	-C l	-H	-H	-H	-H	20
			H ₃						
N	N	N	-H	-C l	-H	-H	-H	-CH ₂ N	
								HCH ₃	
N	N	N	-H	-C l	-H	-CH ₃	-H	-H	
N	N	N	-H	-C l	-H	-H	-H	-CH ₃	
N	N	N	-H	-C l	-H	-H	-H	-C l	
N	N	N	-H	-N ₃	-H	-CH ₃	-H	-H	
N	N	N	-H	-N ₃	-H	-H	-H	-C l	
N	N	N	-H	-N ₃	-H	-CH ₃	-H	-H	30
N	N	N	-CH ₃	-C l	-H	-H	-H	-CH ₃	
N	N	N	-H	-CH ₂ -C	-H	-H	-H	-CH ₂ -	
				l				C l	
N	N	N	-CH ₃	-C l	-H	-H	-H	-C l	
N	N	N	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-CH ₃	
N	N	N	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	-H	-H	
A ₁	A ₂	A ₃	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	
N	N	N	-H	-C l	-H	-H	-H	-F	
N	N	N	-H	-C l	-H	-H	-H	-F	
N	N	N	-H	-C l		-H	-H	-C l	40
N	N	N	-H	-C l	-H	-H	-H	-CH ₃	

【表 1 - 2】

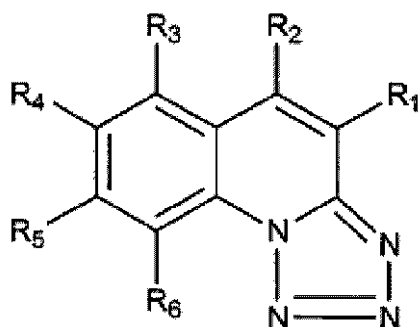
N	N	N	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-CH ₂ C H ₃
N	N	N	-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ C H ₃	-H	-H
N	N	N	-H	モルフォリ ノ	-H	-C 1	-H	-C 1
N	N	N	-H	-CH ₃	-H	-C 1	-H	-H
N	N	N	-C 1	-CH ₃	-H	-H	-H	-H
N	N	N	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-C 1

10

【請求項 2】

請求項 1 の化合物であって、構造式 I I に代表されるものとその薬剤として許容可能な塩であり、

【化 8】



20

I I

式中、

R₁ と R₂ は独立して、水素、C₁ - C₆ - アルキル、複素環、C₁ - C₆ - アルキル - OH, アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、シアノ、-CO-H, -CO-OH, -CO-OR₇, -CO-NH₂, -CO-NHR₇, -CO-NR₇ R₇, -CO-NH-OH, -CO-NH-OR₇, -CO-N(R₇)-OR₇, -CO-R₇, -SO₂ NH₂, -SO₂ NHR₇, -SO₂ NR₇ R₇, -SO₂ -ヘテロアリール, -SO₂ -アリール, -NHR₇, C₁ - C₆ - アルキル-NH(R₇)-アリール, -NH(R₇)-アリール, -CO-ヘテロアリール, -NH-CO-O-R₇-アリール, -NH-CO-NH-SO₂-アリール, -NH-CO-OR₇, -NH-CO-NH-(C₁ - C₆ - アルキル) または -NH-CO-(C₁ - C₆ - アルキル) であって、ここでヘテロアリールとアリール基はそれぞれ任意に、C₁ - C₆ - アルキル、ニトロ、ヒドロキシ、C₁ - C₆ - アルコキシ、-CO-O-(C₁ - C₆ - アルキル)、シアノ、-O-ハロ(C₁ - C₆ - アルキル)、ハロ(C₁ - C₆ - アルキル) またはハロゲンで置換されるか、または R₁ と R₂ はつぎの構造式から選択される基であり、

40

【化 9】



または

または

50

式中、

R_8 は、水素またはヒドロキシであり、 X は $=NH$ または $=S$ であり、 Y は $=N-$ であり、 R_9 はヒドロキシまたは $C_1 - C_6$ -アルコキシ任意に置換されるヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキルまたはアリールで、または R_1 と R_2 は結合した炭素原子とともに、一環系のあるいは二環系のアリールまたはヘテロアリールを形成し、 R_3 、 R_4 、 R_5 と R_6 は、独立して水素、ニトロ、 $C_1 - C_6$ -アルキル、アリール、 $-O-$ ハロ ($C_1 - C_6$ -アルキル)、ハロ ($C_1 - C_6$ -アルキル)、 $-O-$ ($C_3 - C_6$ -シクロアルキル)、 $-S-$ ($C_1 - C_6$ -アルキル)、複素環、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $-(C_1 - C_6$ -アルコキシ) -アリール、アジド、ハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO-H$ 、 $-CO-OH$ 、 $-CO-OR_7$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NHR_7$ 、 $-CO-NR_7R_7$ 、 $-CO-N(R_7)-OR_7$ 、 $-CO-R_7$ 、 $-SO_2-(C_1 - C_6$ -アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR_7$ 、 $-SO_2NR_7R_7$ 、 $-CO-$ ヘテロアリール、 $-NH_2$ 、 $-NHR_7$ 、 $-NR_7R_7$ 、 $-OH$ 、 $-N(R_7)-CO-R_7$ 、 $-NH-SO_2R_7$ 、 $-N(R_7)-CO-OR_7$ 、または、 $-N(R_7)-CO-NR_7R_7$ 、であり、 R_4 と R_5 は結合した炭素原子とともにヘテロアリールを形成し、 R_7 は陽イオン、 $C_0 - C_6$ -アルキル、 $-(C_1 - C_6$ -アルキル) -OH、 $-(C_1 - C_6$ -アルキル) -O- ($C_1 - C_6$ -アルキル)、 $-(C_1 - C_6$ -アルキル) -CN、 $-C_2 - C_6$ -アルケン、複素環、アリール、ヘテロアリール、または $-(C_1 - C_6$ -アルキル) -アリールであり、ここでアリール、複素環そしてヘテロアリール基のそれぞれは任意に、 $C_1 - C_6$ -アルキル、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $-CO-O-(C_1 - C_6$ -アルキル)、シアノ、 $-O-$ ハロ ($C_1 - C_6$ -アルキル)、ハロ ($C_1 - C_6$ -アルキル) またはハロゲンで置換されてもよく、そして R_1 から R_6 の全てが水素でなく、 R_2 から R_6 が水素の場合、 R_1 は $-CO-$ フェニル、 $-CO-H$ またはクロロではないこと R_1 と R_3 から R_6 が水素の場合、 R_2 がブロモ、 $-CH_2-OH$ 、シアノ、ヨード、 $-CO-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、モルフォリノ、 $-CH_2NH-CH_2CH_3$ 、ビニル、 $-CH_2CH_3$ 、クロロ、 $-CH_2NH_2$ 、またはアジドではないこと； R_1 から R_3 と R_5 から R_6 が水素の場合、 R_4 がクロロ、エチニルまたは $-CH_3$ ではないこと； R_1 から R_4 と R_6 が水素の場合、 R_5 が $-CH_3$ または $-CH_2NH-$ イソプロピルではないこと； R_1 から R_5 が水素の場合、 R_6 が $-CH_2Br$ 、クロロ、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-CO-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、アセタミド、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2-CN$ 、プロピル、ヨードまたは $-CH_2OCH_2CH_3$ ではないく構造式の I の化合物が以下の組み合わせの一つでないものを提供する。

【表 2】

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	
-CO-H	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	
-CO-OH	-H	-H	-N ₃	-N ₃	-H	
-CO-OH	-H	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	
-CO-H	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	
-H	-CH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-H	
-CN	ピペリジル	-H	-H	-H	-H	
-H	-C 1	-H	-H	-H	-CH ₃	
-CN	-C 1	-H	-H	-H	-H	10
-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-H	
-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-F	
-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-B r	
-CH ₃	-C 1	-H	-H	-H	-H	
-CH ₂ CH ₃	-C 1	-H	-H	-H	-H	
-H	-C 1	-H	-H	-H	-CH ₂ NHCH ₃	
-H	-C 1	-H	-CH ₃	-H	-H	
-H	-C 1	-H	-H	-H	-CH ₃	
-H	-C 1	-H	-H	-H	-C 1	
-H	-N ₃	-H	-CH ₃	-H	-H	20
-H	-N ₃	-H	-H	-H	-C 1	
-H	-N ₃	-H	-CH ₃	-H	-H	
-CH ₃	-C 1	-H	-H	-H	-CH ₃	
-H	-CH ₂ -C 1	-H	-H	-H	-CH ₂ -C 1	
-CH ₃	-C 1	-H	-H	-H	-C 1	
-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-CH ₃	
-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	-H	-H	
-CH ₃	-C 1	-H	-H	-H	-F	
-H	-C 1	-H	-H	-H	-F	
-H	-C 1	-C 1	-H	-H	-C 1	30
-H	-C 1	-H	-H	-H	-CH ₃	
-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	
-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-H	
-H	モルフォリノ	-H	-C 1	-H	-C 1	
-H	-CH ₃	-H	-C 1	-H	-H	
-C 1	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	
-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-C 1	

【請求項 3】

請求項 2 に記載の化合物であって、R₁ が -CO-NH-OR₇ であり、R₅ がハロゲンであり、R₂ から R₄ と R₆ が水素である化合物。 40

【請求項 4】

請求項 3 に記載の化合物であって、R₇ が水素で R₅ がクロロである化合物。

【請求項 5】

請求項 2 に記載の化合物であって、R₁ がアリールで、任意に一個またはそれ以上が、ハロ(C₁ - C₆-アルキル)、シアノ、-O-ハロ(C₁ - C₆-アルキル)またはハロゲンで置換され、R₅ がハロゲンであり、R₂ から R₄ と R₆ が水素である化合物。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の化合物であって、 R_1 が任意に一個またはそれ以上の $-CF_3$ または F で置換されたフェニルであり、 R_5 がクロロである化合物。

【請求項 7】

請求項 2 に記載の化合物であって、 R_1 が $-CO-NH-OR_7$ であり、 R_6 がハロゲンであり、 R_2 から R_5 が水素である化合物。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の化合物であって、 R_7 がイソブチル、プロピル、イソプロピルまたはエチルで、そして R_6 がクロロである化合物。

【請求項 9】

請求項 2 に記載の化合物であって、 R_1 が $-NH-CO-OR_7$ であり、 R_5 がハロゲンであり、 R_2 から R_4 と R_6 が水素である化合物。 10

【請求項 10】

請求項 9 に記載の化合物であって、 R_7 が第三級ブチルであり、 R_5 がクロロである化合物。

【請求項 11】

請求項 2 に記載の化合物であって、 R_1 が $-CO-OR_7$ であり、 R_6 がハロ ($C_1 - C_6$ - アルキル) であり、 R_2 から R_5 が水素である化合物。

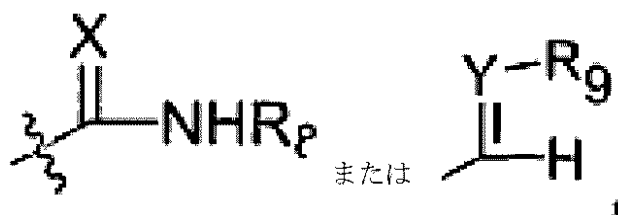
【請求項 12】

請求項 11 に記載の化合物であって、 R_7 が水素であり、 R_6 が $-CF_3$ である化合物。 20

【請求項 13】

請求項 2 に記載の化合物であって、 R_1 が $-NH-CO-NH-SO_2$ - アリール、 $-NH-CO-NH-(C_1 - C_6$ - アルキル)、 $C_1 - C_6$ - アルキル-OH、 $-CO-H$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH-R_7$ 、 $-CO-NH-OR_7$ 、 $-SO_2$ - アリール、 $-SO_2$ - ヘテロアリール、ヘテロアリール、 $-CO-OR_7$ 、または次の構造式によって代表される基であって、

【化 10】



30

または

式中、

R_8 は、水素またはヒドロキシであり、 X は $=N$ または $=S$ であり、 Y は $-N-$ であり、 R_9 はヒドロキシまたは $C_1 - C_6$ - アルコキシであり、 R_4 と R_5 は独立して水素、 $-S-(C_1 - C_6$ - アルキル)、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $-O-(C_3 - C_6$ - シクロアルキル)、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、ハロゲン、 $-SO_2-(C_1 - C_6$ - アルキル)、複素環、 $-O-$ ハロ ($C_1 - C_6$ - アルキル)、ハロ ($C_1 - C_6$ - アルキル)、 $-NH_2$ 、または結合した炭素原子とともにヘテロアリール基を形成し、 R_2 、 R_3 と R_6 が水素であり、ここで、アリール、ヘテロアリールそして複素環の基がそれぞれ任意に $-CO-O-(C_1 - C_6$ - アルキル)、 $C_1 - C_6$ - アルキル、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、シアノ、 $-O-$ ハロ ($C_1 - C_6$ - アルキル)、ハロ ($C_1 - C_6$ - アルキル) またはハロゲンで置換されてもよい化合物。 40

【請求項 14】

50

請求項 2 に記載の化合物であって、 R_1 と R_2 が独立して、 $-\text{NH}(R_7)-$ アリール、 $-\text{CO}-\text{OH}$ 、 $-\text{CO}-\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ -アルキル、アリールまたは結合した炭素原子と共に二環系ヘテロアリールを形成し、 R_3 から R_6 が水素であり、ここでアリールおよびヘテロアリール基のそれぞれが、任意に $-\text{CO}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル})$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル}$ 、ニトロ、ヒドロキシ、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルコキシ}$ 、シアノ、 $-\text{O}-\text{ハロ}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル})$ 、ハロ($\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル}$)またはハロゲンで置換されてもよい化合物。

【請求項 15】

請求項 2 に記載の化合物であって、 R_1 が $-\text{CO}-\text{OH}$ 、 $-\text{CO}-\text{OR}_7$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{OR}_7$ であり、 R_6 が $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル}$ 、ハロゲンまたは $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル})$ であり、 R_2 から R_5 が水素である化合物。 10

【請求項 16】

請求項 2 に記載の化合物であって、 R_1 が $-\text{CO}-\text{OR}_7$ であり、 R_3 がアジドまたは $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル}$ であり、 R_2 、 R_4 から R_6 が水素である化合物。

【請求項 17】

請求項 1 に記載の化合物であって、 A_1 、 A_2 と A_3 が独立して、それぞれが任意にハロまたは $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル}$ で置換された炭素または窒素である化合物。

【請求項 18】

請求項 17 に記載の化合物であって、 A_1 、 A_2 と A_3 のいずれか一つが、任意にハロまたは $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル}$ で置換された炭素である化合物。 20

【請求項 19】

請求項 18 に記載の化合物であって、 A_1 、 A_2 と A_3 のいずれか一つが、ハロで置換された化合物。

【請求項 20】

請求項 19 に記載の化合物であって、ハロがクロロである化合物。

【請求項 21】

請求項 18 に記載の化合物であって、 A_1 、 A_2 と A_3 のいずれか一つが、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル}$ で置換された化合物。

【請求項 22】

請求項 21 に記載の化合物であって、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル}$ がメチルである化合物。 30

【請求項 23】

請求項 1 に記載の化合物であって、

8-クロロ-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]テトラゾロ[1, 5-a]キノリン、

8-クロロ-テトラゾロ[1, 5-a]キノリン-カルボキサミド、

8-クロロ-4-(3, 4-ジフルオロフェニル)テトラゾロ[1, 5-a]キノリン、
(8-クロロテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル、

9-(トリフルオロメチル)テトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボン酸、

9-クロロ-N-イソプロポキシテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボキサミド 40

、
9-クロロ-N-プロポキシテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボキサミド、
9-クロロ-N-イソプロポキシテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボキサミド、

9-クロロ-N-エトキシテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボキサミド、

8-クロロ-N-ヒドロキシテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボキサミド、
と薬剤として許容可能なそれらの塩。

【請求項 24】

請求項 1 に記載の化合物であって、

8-クロロ-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]テトラゾロ[1, 5-a]キノリン 50

ノリン、
 8-クロロ-テトラゾロ [1, 5-a] キノリン-カルボキサミド、
 8-クロロ-4-(3, 4-ジフルオロフェニル) テトラゾロ [1, 5-a] キノリン、
 tert-ブチル (8-クロロテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-イル) カルバメ
 イト、
 9-(トリフルオロメチル) テトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボン酸、
 9-クロロ-N-イソブトキシテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボキサミド
 、
 9-クロロ-N-プロポキシテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボキサミド、
 9-クロロ-N-イソプロポキシテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボキサミ 10
 ド、
 9-クロロ-N-エトキシテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボキサミド、
 8-クロロ-N-ヒドロキシテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボキサミド、
 N-ベンジルテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-5-アミン、
 5-メチルテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボン酸、
 5-フェニルテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボン酸、
 8-クロロ-4-(ピリジン-2-イルスルフォニル) テトラゾロ [1, 5-a] キノリ
 ン、
 2-(8-クロロテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-イル) ベンゾニトリル、
 8-(シクロペンチルオキシ) テトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボアルデヒ 20
 ド、
 8-クロロ-7-メトキシテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボアルデヒド、
 8-クロロ-7-メトキシテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボン酸、
 テトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボキサミド、
 N-ヒドロキシテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボキシミダミド、
 テトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボキシミダミド、
 N-{[(8-クロロテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-イル) アミノ] カルボニ
 ル} ベンゼンスルフォンアミド、

30

7-メトキシテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボア
 ルデヒドオキシム、
 4-(1H-テトラゾル-5-イル) テトラゾロ [1, 5-a] キノリン、
 9H-インドロ [3, 2-c] テトラゾロ [1, 5-a] キノリン、
 8-(メチルスルフォニル) テトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボン酸、
 8-エチルテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボン酸、
 8-エチルテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボアルデヒド O-メチルオキ
 シム、
 7-ブromoテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボン酸、 40
 8-イソプロピルテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボン酸、
 N-(8-クロロテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-イル) -N'-メチルウレア
 、
 8-クロロ-4-(1H-イミダゾル-1-イル) テトラゾロ [1, 5-a] キノリン、
 8-クロロ-4-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] テトラゾロ [1, 5-a]
 キノリン、
 8-クロロ-4-(3-フルオロフェニル) テトラゾロ [1, 5-a] キノリン、
 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル]-8-クロロテトラゾロ [1, 5
 -a] キノリン、
 メチル 2-[(8-クロロテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-イル) スルフォニル 50

] 安息香酸エステル、
 8-クロロ-4-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]テトラゾロ[1, 5-a]
 キノリン、
 エチル7-フルオロ-8-ピペリジン-1-イルテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-
 カルボン酸、
 8-(メチルチオ)テトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボアルデヒド、
 8-メトキシテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボアルデヒド、
 N-ベンジル-8-クロロテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボキサミド、
 8-(トリフルオロメトキシ)テトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボン酸、
 8、9-ジヒドロ[1, 4]ジオキシノ[2, 3-ジィ]テトラゾロ[1, 5-a]キノ 10
 リン-4-カルボン酸、
 7-クロロテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボン酸、
 8-クロロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)テトラゾロ[1, 5-
 a]キノリン-4-カルボキサミド、
 8-(トリフルオロメチル)テトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボン酸ナトリ
 ウム、
 8-(トリフルオロメトキシ)テトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボン酸ナト
 リウム、
 6-アジドテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボン酸エチルエステル、
 8-アミノテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボン酸メチルエステル、 20
 9-メチルテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボン酸、
 9-クロロテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボン酸ブチルエステル、
 6-メチルテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボン酸、
 N-(アリルオキシ)-9-クロロテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボキサ
 ミド、
 N-(tert-ブトキシ)-9-クロロテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カル
 ボキサミド、
 8-フルオロ-N-1H-テトラゾル-5-イルテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-
 カルボキサミド、
 7, 8-ジメチルテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボン酸、 30
 7, 8-ジメトキシテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボン酸、
 7, 8-ジメトキシテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボアルデヒド、
 9-メトキシテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボン酸、
 5-[(3-ヒドロキシフェニル)アミノ]8-(トリフルオロメチル)テトラゾロ[1
 , 5-a]キノリン-4-カルボン酸エチルエステル、
 N-ヒドロキシ-9-メチルテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボキサミド、
 9-クロロ-N-ヒドロキシテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボキサミド、
 8-クロロ-N-ヒドロキシテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボキサミド、
 7-クロロ-N-ヒドロキシテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボキサミド、
 N-ヒドロキシテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボキサミド、 40
 N-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメトキシ)テトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-
 カルボキサミド、
 8-クロロ-N-ヒドロキシ-7-メトキシテトラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カ
 ルボキサミド、
 8-クロロ-7-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)テト
 ラゾロ[1, 5-a]キノリン-4-カルボキサミド、
 8-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)テトラゾロ[1,
 5-a]キノリン-4-カルボキサミド、
 7-クロロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)テトラゾロ[1, 5
 -a]キノリン-4-カルボキサミド、 50

7, 8-ジメトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) テトラゾロ
 [1, 5-a] キノリン-4-カルボキサミド、
 9-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) テトラゾロ [1, 5-
 a] キノリン-4-カルボキサミド、
 テトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボン酸メチルエステル、
 N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) テトラゾロ [1, 5-a] キノリ
 ン-4-カルボキサミド、
 N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-8-(トリフルオロメトキシ)
 テトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボキサミド、
 8-クロロ-N-ヒドロキシ-N-メチルテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カル 10
 ボキサミド、
 9-クロロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) テトラゾロ [1, 5-
 a] キノリン-4-カルボキサミド、
 N-ヒドロキシ-8, 9-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノル [2, 3-g] テトラゾロ [1,
 5-a] キノリン-4-カルボキサミド、
 N-ヒドロキシ-7, 8-ジメトキシテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボキ
 サミド、
 N-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル) テトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-
 カルボキサミド、
 7-フルオロ-N-ヒドロキシテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボキサミド 20
 、
 N-ヒドロキシ-8-メトキシテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボキサミド
 、
 N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) テトラゾロ [1, 5-a] キノリ
 ン-5-カルボキサミド、
 N-ヒドロキシテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-5-カルボキサミド、
 テトラゾロ [1, 5-a] チエノ [2, 3-e] ピリジン-4-カルボキサミド、
 N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) テトラゾロ [1, 5-a] チエノ [2,
 3-e] ピリジン-4-カルボキサミド、
 N-ヒドロキシテトラゾロ [1, 5-a] チエノ [2, 3-e] ピリジン-4-カル 30
 ボキサミド、
 7, 9-ジメチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) テトラゾロ [1,
 5-a] キノリン-4-カルボキサミド、
 N-ヒドロキシ-7, 9-ジメチルテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボキサ
 ミド、
 7, 9-ジクロロ-N-ヒドロキシテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボキサ
 ミド、
 7, 9-ジクロロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) テトラゾロ [1,
 5-a] キノリン-4-カルボキサミド、
 8-フルオロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン-4-カルボン酸メチ 40
 ルエステル、
 8-フルオロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン-4-カルボン酸、
 7-クロロ-1-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン-4-カル
 ボンエチル酸エステル、
 7, 9-ジクロロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン-4-カルボン酸
 エチルエステル、
 7, 9-ジクロロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン-4-カルボン酸
 、
 7-クロロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン-4-カルボン酸エチル
 エステル、

7, 9-ジクロロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン-4-カルボキサミド、
 5-(5-(ジクロロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾル-2-イル) テトラゾロ [1, 5-a] キノリン、
 1-クロロ-8-フルオロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン-4-カルボキサミド、
 7-クロロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン-4-カルボキサミド、
 6-クロロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) トトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボキサミド、
 7-クロロ-N-ヒドロキシ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン-4-カルボキサミド、
 6-クロロ-N-ヒドロキシテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボキサミド、
 7, 9-ジクロロ-N-ヒドロキシ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン-4-カルボキサミド、
 7-クロロ-N-ヒドロキシ-1-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン-4-カルボキサミド、
 1-クロロ-8-フルオロ-N-ヒドロキシ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノリン-4-カルボキサミド
 と薬剤として許容可能なそれらの塩。

【請求項 25】

請求項 1 から 24 のいずれか一つに記載の化合物と、薬剤として許容可能な担体からなる組成。

【請求項 26】

請求項 1 から 25 のいずれか一つにおいて記載の化合物と、HCV 感染細胞との接触からなる HCV の増殖を阻害する方法。

【請求項 27】

HCV に感染した哺乳動物を治療する方法であって、請求項 25 に記載の組成の治療上の有効量を哺乳動物に投与する方法。

【請求項 28】

請求項 27 に記載の方法であって、哺乳動物が人である方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、HCV 感染の小分子阻害剤と HCV 感染を阻害するためにそれらを使用する方法の分野に属する。

【背景技術】

【0002】

(背景技術の概要)

(発明の背景)

C型肝炎ウイルス (HCV) は、米国における慢性肝疾患の、最も重要な原因の一つ (one of) である。急性ウイルス性肝炎の 15%、慢性肝炎の 60 から 70%、そして肝硬変、末期の肝疾患や肝臓の 50% までもが HCV に起因する。ほぼ 4 百万人のアメリカ人が、または米国人口の 1.8% が、HCV に対する抗体 (抗 HCV 抗体) を有することは、それらの人々のウイルスによる進行中の、あるいは以前の感染を示唆している。C型肝炎は、米国において、年間約 8,000 から 10,000 人の死をもたらす。

【0003】

C型肝炎の主要な、際立った特徴は、慢性肝疾患の原因になりがちであるということである。急性 C型肝炎の患者の少なくとも 75% において、結果的に慢性の感染に発展し、こ

10

20

30

40

50

これらの患者のほとんどがそれに伴う慢性肝疾患を患う。

【0004】

慢性C型肝炎は、その経過と結果において、多様である、広範な病態の一方では、肝疾患の徴候や症状が全くなく、血清中の肝酵素の測定値も完璧に正常であるような患者がいる。肝の生検は通常、ある程度の慢性肝炎を示すが、損傷の程度は、通常は、軽度なものであり、全体的な予後はおそらく悪くない。広範な病態の他方では、症状をもち、血清中にHCVのRNAが検出され、血清中の肝酵素のレベルが上昇し、結果的に肝硬変と末期肝疾患を発展させる重篤なC型肝炎の患者がいる。その中間には、症状がほとんど無いか全く無く、肝酵素の中程度の上昇を示し、予後が不確かな、多くの患者がいる。研究者の査定によると、慢性C型肝炎の患者の、少なくとも20%が、肝硬変へと発展し、その過程は10から20年かかる。20から40年後に、慢性疾患のある患者のうちの少数のパーセントが、肝癌へと発展する。慢性のC型肝炎の治療については、10年以上も前に、アルファインターフェロンが最初にこの疾患の治療薬として認可されて以来、着実な発展が見られる。現時点では、最適な治療法はポリエチレングリコール化（PEG化）したアルファインターフェロンとリバビリンの組み合わせによる24あるいは48週間の治療過程であるとされる。

【0005】

二通りの型のペグインターフェロンが開発され、大規模な臨床試験によって試されたがそれは、ペグインターフェロン アルファ-2a（ペガシス（登録商標）、ホフマン ロロッシュ社、ナトレイ市、ニュージャージー州）とペグインターフェロン アルファ-2b（ペジントロン（登録商標）、シェリングプラウ コーポレーション社、ケニルワース市、ニュージャージー州）である。これら二つの製品は薬効と安全性においてはほぼ同等であるが、治療のための投与量に違いがある。ペグインターフェロン アルファ-2aは一週あたり、180マイクログラムを皮下投与する。ペグインターフェロン アルファ-2bは、一週あたり、体重1kgにつき1.5マイクログラムを皮下投与する（従って、一週あたり75から150マイクログラム）。

【0006】

リバビリンは抗ウイルス経口薬で、幅広い範囲のウィルスに対する活性を持つ。それ自体では、リバビリンはHCV にほとんど効果がないが、インターフェロンに加えることで、継続的な反応率を2から3倍に増加させる。このために、現在では組み合わせによる治療が、C型肝炎には薦められており、インターフェロン単独療法は、リバビリンを使えない特別な理由があるときにのみ、適用される。

【0007】

リバビリンは、経口薬であり、一日投与量の総計が体重とペグインターフェロンの型に基づいて、800から1200 mgとなるように200 mgのカプセルを用いて一日二回投与する。ペグインターフェロン アルファ-2bと組み合わせるときには、一日当たり、800 mgのリバビリンが薦められる。ペグインターフェロン アルファ-2aと組み合わせるときには、リバビリンの量は、体重が75 kg（165 ポンド）以下の患者には1,000 mg、75 kg以上の人には1,200 mgである。全ての場合に、リバビリンは毎日、二回に分けて投与される。

【0008】

現時点では、ペグインターフェロン アルファ-2aは米国では、慢性C型肝炎への適用が認可されておらず、臨床試験においてのみ適用可能である。従って、一般的な適用にはペグインターフェロン アルファ-2bのみが入手可能である。

【0009】

組み合わせ療法は、患者の70%までに、急速な血清ALTのレベルの改善と検出可能なHCVのRNAの消失をもたらす。しかしながら、C型肝炎の長期的な改善は、もしもHCVのRNAが治療中に消失し、いったん治療が中止されても、検出できない状態が続く場合にのみ起こる。治療中にHCVのRNAが陰性になる患者のなかで、その一部は、治療が中止されると再発を起こす。再発の起こる比率は、単独療法に比較して、組み合わ

せの治療を受ける患者において低い。従って、ペグインターフェロンとリバビリンの組み合わせによる４８週間の治療過程は、ほぼ５５％の持続的な反応率を生じる。ペグインターフェロン単独による同様な治療過程は、持続的な反応率を３５％しか生じない。反応はもしもＨＣＶのＲＮＡが、治療中止後の６ヶ月またはそれ以上にわたって、検出されない場合に”持続的な”とみなされる。

【００１０】

治療の最適な期間は、ＨＣＶの遺伝子型のみでなく、インターフェロンの単独療法であるか、組み合わせ療法であるかによって異なる。ペグインターフェロンの単独療法によって治療を受ける患者には、ウィルスの遺伝子型には関わらず、４８週間の治療過程が薦められる。組み合わせ療法によって治療を受ける患者には、治療の最適期間はウィルスの遺伝子型に依存する。遺伝子型２および３のウィルスを持った患者は、組み合わせ治療に対する反応率が高く（７０から８０％）、２４週間の組み合わせ治療は、４８週間の治療過程の結果と同等な結果を生じる。それとは対照的に、遺伝子型１のウィルスをもった患者は組み合わせ治療に対してより低い反応率を持ち（４０から４５％）、４８週間の治療過程は有意に高い持続的な反応率を生じる。繰り返すが、治療法に対する反応が多様であるので、ＨＣＶの遺伝子型をテストすることは、組み合わせ治療を用いる時には、臨床的に有用である。

10

【００１１】

前述したことから考えて、ＨＣＶ感染の治療のために、代替となる、より効果的な薬物が熱望される。

20

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【００１２】

（発明の概要）

本発明は、ＨＣＶの感染を治療するための化合物とその使用法を提供する。本発明は新しいＨＣＶ感染の阻害剤を提供する。

【００１３】

最初の局面においては、本発明はＨＣＶ感染の阻害剤として有用な化合物を提供する。

【００１４】

二番目の局面においては、本発明は、本発明によるＨＣＶ感染阻害剤と薬剤として許容可能な担体、医薬品添加物または希釈剤との成分組成を提供する。

30

【００１５】

三番目の局面においては、本発明は、本発明のＨＣＶ阻害剤によって、ＨＣＶの阻害が望まれる細胞に接触することからなる細胞内でのＨＣＶを阻害する方法を提供する。

【００１６】

前述したことは単に本発明のある局面を要約しているにすぎず、その本質を限定することを意図したものではない。これらの局面とその他の局面や実施形態については、以下にさらに十分に説明される。

【発明を実施するための最良の形態】

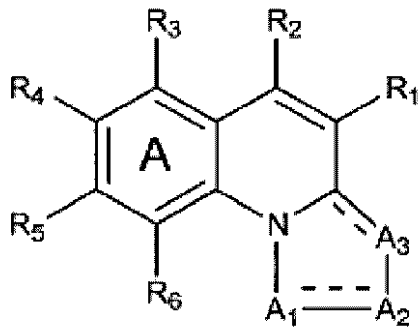
【００１７】

40

（好適な実施形態の詳細な説明）

本発明の最初の局面は構造式Ⅰに代表される化合物または薬剤として許容可能なその塩を提供し、

【化 1】



10

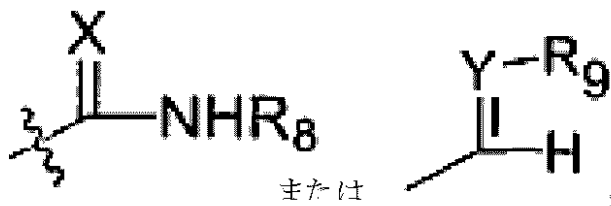
I

式中、

R_1 と R_2 は独立して、水素、 $C_1 - C_6$ -アルキル、複素環、 $C_1 - C_6$ -アルキル-OH, アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、シアノ、 $-CO-H$, $-CO-OH$, $-CO-OR_7$, $-CO-NH_2$, $-CO-NHR_7$, $-CO-NR_7R_7$, $-CO-NH-OH$, $-CO-NH-OR_7$, $-CO-N(R_7)-OR_7$, $-CO-R_7$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR_7$, $-SO_2NR_7R_7$, $-SO_2$ -ヘテロアリール, $-SO_2$ -アリール, $-NHR_7$, $C_1 - C_6$ -アルキル- $NH(R_7)$ -アリール, $-NH(R_7)$ -アリール, $-CO$ -ヘテロアリール, $-NH-CO-O-R_7$ -アリール, $-NH-CO-NH-SO_2$ -アリール, $-NH-CO-OR_7$, $-NH-CO-NH-(C_1 - C_6$ -アルキル) または $-NH-CO-(C_1 - C_6$ -アルキル) であって、ここでヘテロアリールとアリール基はそれぞれ任意に、 $C_1 - C_6$ -アルキル、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $-CO-O-(C_1 - C_6$ -アルキル)、シアノ、 $-O$ -ハロ ($C_1 - C_6$ -アルキル)、ハロ ($C_1 - C_6$ -アルキル) またはハロゲンであるか、または R_1 と R_2 はつぎの構造式から選択される基であり、

20

【化 2】



30

式中、

R_8 は、水素またはヒドロキシであり、 X は $=NH$ または $=S$ であり、 Y は $=N-$, そして R_9 は任意にヒドロキシまたは $C_1 - C_6$ -アルキルで置換されるヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ -アルコキシまたはアリールであり、または R_1 と R_2 は結合した炭素原子とともに、一環系のあるいは二環系のアリールまたはヘテロアリールを形成し、 R_3 、 R_4 、 R_5 と R_6 は独立して水素、ニトロ、 $C_1 - C_6$ -アルキル、アリール、 $-O$ -ハロ ($C_1 - C_6$ -アルキル)、ハロ ($C_1 - C_6$ -アルキル)、 $-O-(C_3 - C_6$ -シクロアルキル)、 $-S-(C_1 - C_6$ -アルキル)、複素環、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $-(C_1 - C_6$ -アルコキシ)-アリール、アジド、ハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO-H$ 、 $-CO-OH$ 、 $-CO-OR_7$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NHR_7$ 、 $-CO-NR_7R_7$ 、 $-CO-N(R_7)OR_7$ 、 $-CO-R_7$, $-SO_2-(C_1 - C_6$ -アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR_7$ 、 $-SO_2NR_7R_7$ 、 $-CO$ -ヘテロアリール、 $-NH_2$ 、 $-NHR_7$ 、 $-NR_7R_7$ 、 $-OH$ 、 $-N(R_7)-CO-R_7$ 、 $-NH-SO_2R_7$ 、 $-N(R_7)-CO-OR_7$ 、または、 $-N(R_7)-CO-NR_7R_7$ であり、 R_4 と R_5 は結合した炭素原子とともにヘテロアリールを形成し、 R_7 は陽イオン、 $C_0 - C_6$ -アルキル、 $-(C_1 - C_6$ -アルキル)-OH

40

50

、 $-(C_1 - C_6 - \text{アルキル}) - O - (C_1 - C_6 - \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 - C_6 - \text{アルキル}) - CN$ 、 $C_2 - C_6 - \text{アルケン}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、または $-(C_1 - C_6 - \text{アルキル}) - \text{アリール}$ であり、ここでアリール、複素環そしてヘテロアリール基のそれぞれは任意に、 $C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ 、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6 - \text{アルコキシ}$ 、 $-CO-O-(C_1 - C_6 - \text{アルキル})$ 、シアノ、 $-O-$ ハロ($C_1 - C_6 - \text{アルキル}$)、ハロ($C_1 - C_6 - \text{アルキル}$)またはハロゲンで置換されてもよく、 A_1 、 A_2 と A_3 は、独立して炭素、酸素、または窒素であり、ここで炭素または窒素は任意にハロまたは $C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ で置換されてもよく、そしてA環は任意に一個から二個の窒素原子をもっているても良く、ただし、 A_1 、 A_2 と A_3 がNの場合、 R_1 から R_6 がすべて水素ではないこと； R_2 から R_6 が水素の場合、 R_1 が $-CH_3$ 、 $-CO-$ フェニル、 $-CO-H$ またはクロロではないこと； R_1 と R_3 から R_6 が水素の場合、 R_2 がブロモ、 $-CH_2-OH$ 、シアノ、ヨード、 $-CO-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、モルフォリノ、 $-CH_2NH-CH_2CH_3$ 、ビニル、 $-CH_2CH_3$ 、クロロ、 $-CH_2NH_2$ 、またはアジドではないこと； R_1 から R_3 、そして R_5 から R_6 が水素の場合、 R_4 がクロロ、エチニルまたは $-CH_3$ ではないこと； R_1 から R_4 と R_6 が水素の場合、 R_5 が $-CH_3$ または $-CH_2NH-$ イソプロピルではないこと； R_1 から R_5 が水素の場合、 R_6 が $-CH_2Br$ 、クロロ、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-CO-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、アセタミド、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2-CN$ 、プロピル、ヨードまたは $-CH_2OCH_2CH_3$ ではない、そして構造式Iの化合物が以下の組み合わせの一つでないものを提供する。

【表3-1】

A_1	A_2	A_3	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6
N	N	N	CO II	II	II	II	CH ₃	II
N	N	N	-CO-O	-H	-H	-N ₃	-N ₃	-H
N	N	N	H CO O	II	II	OCH ₃	OC	II
N	N	N	H -CO-H	-H	-H	-H	H ₃ -CH ₃	-H
N	N	N	-H	-CH ₃	-H	-H	-OC	-H
N	N	N	-CN	ビベリジル	-H	-H	H ₃ -H	-H
N	N	N	-H	-C I	-H	-H	-H	-CH ₃
N	N	N	-CN	-C I	-H	-H	-H	-H
N	N	N	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-H
C	N	N	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-H
C	N	N	-H	-H	-H	-H	-H	-H
N	N	N	II	CH ₃	II	II	II	F
N	N	N	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-Br
N	N	N	CH ₃	C I	II	II	II	II
N	N	N	-CH ₂ C H ₃	-C I	-H	-H	-H	-H
N	N	N	-H	-C I	-H	-H	-H	-CH ₂ N HCH ₃
N	N	N	-H	-C I	-H	-CH ₃	-H	-H
N	N	N	-H	-C I	-H	-H	-H	-CH ₃
N	N	N	-H	-C I	-H	-H	-H	-C I
N	N	N	-H	-N ₃	-H	-CH ₃	-H	-H
N	N	N	-H	-N ₃	-H	-H	-H	-C I
N	N	N	-H	-N ₃	-H	-CH ₃	-H	-H
N	N	N	-CH ₃	-C I	-H	-H	-H	-CH ₃
N	N	N	-H	-CH ₂ -C I	-H	-H	-H	-CH ₂ - C I
N	N	N	CH ₃	C I	II	II	II	C I
N	N	N	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-CH ₃
N	N	N	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	-H	-H
A_1	A_2	A_3	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6
N	N	N	-H	-C I	-H	-H	-H	-F
N	N	N	-H	-C I	-H	-H	-H	-F
N	N	N	-H	-C I	-H	-H	-H	-C I
N	N	N	-H	-C I	-H	-H	-H	-CH ₃

【表 3 - 2】

N	N	N	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-CH ₂ C
N	N	N	H	CH ₃	H	CH ₂ C	H	H ₃
N	N	N	-H	モルフォリ	-H	H ₃	-H	-C I
N	N	N	-H	-CH ₃	-H	-C I	-H	-H
N	N	N	-C I	-CH ₃	-H	-H	-H	-H
N	N	N	H	CH ₃	H	H	H	C I

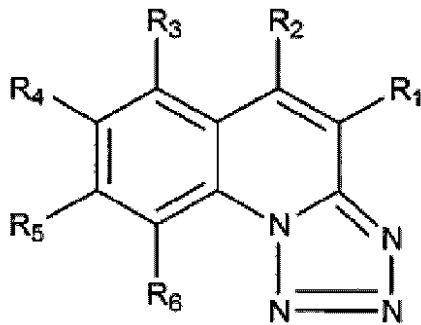
【0018】

本発明の実施形態の一例においては、構造式 I の化合物は、A₁、A₂ と A₃ が独立して、それぞれが任意にハロまたは C₁ - C₆ - アルキルで置換されても良い炭素または窒素である。好ましい実施形態においては、A₁、A₂ と A₃ の一つが任意にハロまたは C₁ - C₆ - アルキルで置換されても良い炭素である。好ましくは、ハロはクロロ、フルオロ、またはブロモで、C₁ - C₆ - アルキルはメチル、エチル、またはプロピルである。さらに好ましくは、ハロはクロロであり、C₁ - C₆ - アルキルはメチルである。

【0019】

本発明はまた、構造式 I I で代表される化合物、または薬剤として許容可能なそれらの塩を提供するが、

【化 3】

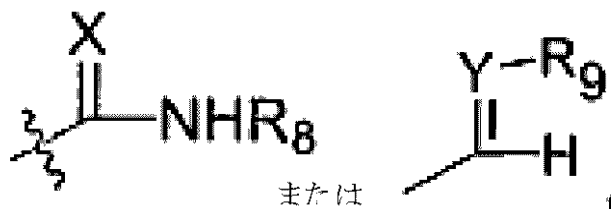


I I

式中、

R₁ と R₂ は独立して、水素、C₁ - C₆ - アルキル、複素環、C₁ - C₆ - アルキル - OH、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、シアノ、-CO-H、-CO-OH、-CO-OR₇、-CO-NH₂、-CO-NHR₇、-CO-NR₇R₇、-CO-NH-OH、-CO-NH-OR₇、-CO-N(R₇)-OR₇、-CO-R₇、-SO₂NH₂、-SO₂NHR₇、-SO₂NR₇R₇、-SO₂-ヘテロアリール、-SO₂-アリール、-NHR₇、C₁ - C₆ - アルキル-NH(R₇)-アリール、-NH(R₇)-アリール、-CO-ヘテロアリール、-NH-CO-O-R₇-アリール、-NH-CO-NH-SO₂-アリール、-NH-CO-O-R₇、-NH-CO-NH-(C₁ - C₆ - アルキル) または -NH-CO-(C₁ - C₆ - アルキル) であって、ここでヘテロアリールとアリール基はそれぞれ任意に、C₁ - C₆ - アルキル、ニトロ、ヒドロキシ、C₁ - C₆ - アルコキシ、-CO-O-(C₁ - C₆ - アルキル)、シアノ、-O-ハロ(C₁ - C₆ - アルキル)、ハロ(C₁ - C₆ - アルキル) またはハロゲンであるか、または R₁ あるいは R₂ はつぎの構造式から選択される基であり、

【化 4】



式中、

R_8 は、水素またはヒドロキシであり、 X は $=NH$ または $=S$ であり、 Y は $=N-$ 、そして
 R_9 はヒドロキシまたは $C_1 - C_6$ -アルキルで任意に置換されるヒドロキシ、 C_1 -
 C_6 -アルコキシまたはアリールであり、または R_1 と R_2 は結合した炭素原子とと
 もに、一環系のあるいは二環系のアリールまたはヘテロアリールを形成し、 R_3 、 R_4 、
 R_5 と R_6 は、独立して水素、ニトロ、 $C_1 - C_6$ -アルキル、アリール、 $-O-$ ハロ
 ($C_1 - C_6$ -アルキル)、ハロ ($C_1 - C_6$ -アルキル)、 $-O-$ ($C_3 - C_6$
 -シクロアルキル)、 $-S-$ ($C_1 - C_6$ -アルキル)、複素環、 $C_1 - C_6$ -アル
 コキシ、 $-(C_1 - C_6$ -アルコキシ)-アリール、アジド、ハロゲン、 $-OCF_3$ 、
 $-CF_3$ 、 $-CO-H$ 、 $-CO-OH$ 、 $-CO-OR_7$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH$
 R_7 、 $-CO-NR_7R_7$ 、 $-CO-N(R_7)OR_7$ 、 $-CO-R_7$ 、 $-SO_2-(C$
 $_1 - C_6$ -アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHR_7$ 、 $-SO_2NR_7R_7$ 、
 $-CO-$ ヘテロアリール、 $-NH_2$ 、 $-NHR_7$ 、 $-NR_7R_7$ 、 $-OH$ 、 $-N(R_7)-$
 $CO-R_7$ 、 $-NH-SO_2R_7$ 、 $-N(R_7)-CO-OR_7$ 、または、 $-N(R_7)-$
 $CO-NR_7R_7$ であり、 R_4 と R_5 は結合した炭素原子とともにヘテロアリールを形成
 し、 R_7 は陽イオン、 $C_0 - C_6$ -アルキル、 $-(C_1 - C_6$ -アルキル)- OH 、
 $-(C_1 - C_6$ -アルキル)- $O-(C_1 - C_6$ -アルキル)、 $-(C_1 - C_6$ -
 アルキル)- CN 、 $C_2 - C_6$ -アルケン、複素環、アリール、ヘテロアリール、また
 は $-(C_1 - C_6$ -アルキル)-アリールであり、ここでアリール、複素環そしてヘテ
 ロアリール基のそれぞれは任意に、 $C_1 - C_6$ -アルキル、ニトロ、ヒドロキシ、 C_1 -
 C_6 -アルコキシ、 $-CO-O-(C_1 - C_6$ -アルキル)、シアノ、 $-O-$ ハロ
 ($C_1 - C_6$ -アルキル)、ハロ ($C_1 - C_6$ -アルキル) またはハロゲンで置換さ
 れてもよく、そして R_1 から R_6 の全てが水素でなく、 R_2 から R_6 が水素の場合、 R_1
 は $-CO-$ フェニル、 $-CO-H$ またはクロロでないこと； R_1 と R_3 から R_6 が水素
 の場合、 R_2 がブromo、 $-CH_2-OH$ 、シアノ、ヨード、 $-CO-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-$
 CH_2OCH_3 、モルフォリノ、 $-CH_2NH-CH_2CH_3$ 、ビニル、 $-CH_2CH_3$
 、クロロ、 $-CH_2NH_2$ 、またはアジドでないこと； R_1 から R_3 と R_5 から R_6 が水
 素の場合、 R_4 がクロロ、エチニルまたは $-CH_3$ でないこと； R_1 から R_4 と R_6 が水
 素の場合、 R_5 が $-CH_3$ または $-CH_2NH-$ イソプロピルでないこと； R_1 と R_5 が
 水素の場合、 R_6 が $-CH_2Br$ 、クロロ、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-CO-H$ 、 $-$
 NO_2 、 $-NH_2$ 、アセタミド、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2-CN$ 、プロピル、ヨード
 または $-CH_2OCH_2CH_3$ でないことでの構造式 I I の化合物が以下の組み合わせの
 一つでないものを提供する。

【表 4】

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
CO II	II	II	II	CH ₃	II
-CO-OH	-H	-H	-N ₃	-N ₃	-H
-CO-OH	-H	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H
-CO-H	-H	-H	-H	-CH ₃	-H
-H	-CH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-H
-CN	ピペリジル	-H	-H	-H	-H
-H	-C I	-H	-H	-H	-CH ₃
-CN	-C I	-H	-H	-H	-H
-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-H
-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-F
-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-Br
-CH ₃	-C I	-H	-H	-H	-H
-CH ₂ CH ₃	-C I	-H	-H	-H	-H
-H	-C I	-H	-H	-H	-CH ₂ NHCH ₃
II	C I	II	CH ₃	II	II
-H	-C I	-H	-H	-H	-CH ₃
-H	-C I	-H	-H	-H	-C I
-H	-N ₃	-H	-CH ₃	-H	-H
-H	-N ₃	-H	-H	-H	-C I
II	N ₃	II	CH ₃	II	II
CH ₃	C I	II	II	II	CH ₃
-H	-CH ₂ -C I	-H	-H	-H	-CH ₂ -C I
CH ₃	C I	II	II	II	C I
-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-CH ₃
-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	-H	-H
-CH ₃	-C I	-H	-H	-H	-F
-H	-C I	-H	-H	-H	-F
-H	-C I	-C I	-H	-H	-C I
II	C I	II	II	II	CH ₃
-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-H
II	キルフォーリノ	II	C I	II	C I
-H	-CH ₃	-H	-C I	-H	-H
-C I	-CH ₃	-H	-H	-H	-H
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-C I

10

20

【0020】

本発明の実施形態の一例においては、構造式 I I の化合物は、R₁ が -CO-NH-OR₇ であり、R₅ がハロゲンであり、R₂ から R₄ と R₆ が水素である。さらに好ましくは、R₇ が水素で R₅ がクロロである。

30

【0021】

別の実施形態の一例では、構造式 I I の化合物は、R₁ がアリールで、任意に一個またはそれ以上が、ハロ (C₁ - C₆-アルキル)、シアノ、-O-ハロ (C₁ - C₆-アルキル) またはハロゲンで置換され、R₅ がハロゲンであり、R₂ から R₄ と R₆ が水素である。さらに好ましくは、R₁ が任意に一個またはそれ以上の -CF₃ または F で置換されたフェニルであり、R₅ がクロロである。

【0022】

さらに別の実施形態においては、構造式 I I の化合物は R₁ が -CO-NH-OR₇ であり、R₆ がハロゲンであり、R₂ から R₅ が水素である。この実施形態の好ましい化合物は R₇ がイソブチル、プロピル、イソプロピルまたはエチルで、そして R₆ がクロロである。

40

【0023】

実施形態の一例においては、構造式 I I の化合物は、R₁ が -NH-CO-OR₇ であり、R₅ がハロゲンであり、R₂ から R₄ と R₆ が水素であり、好ましくは R₇ が第三級ブチルであり、R₅ がクロロである。

【0024】

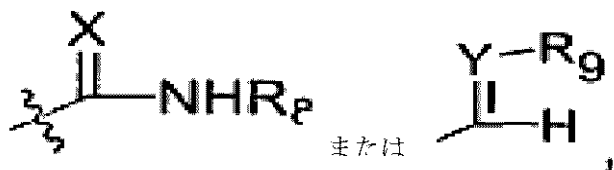
構造式 I I による別の実施形態では、化合物は、R₁ が -CO-OR₇ であり、R₆ がハロ (C₁ - C₆-アルキル) であり、R₂ から R₅ が水素であり、好ましくは R₇ が水素であり、R₆ が -CF₃ である化合物である。

【0025】

50

さらに別の実施形態においては、構造式 I I による化合物は、 R_1 が $-NH-CO-NH-SO_2-$ アリール、 $-NH-CO-NH-(C_1-C_6-$ アルキル)、 C_1-C_6- アルキル-OH、 $-CO-H$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH-R_7$ 、 $-CO-NH-OR_7$ 、 $-SO_2-$ アリール、 $-SO_2-$ ヘテロアリール、ヘテロアリール、 $-CO-OR_7$ 、または次の構造式によって代表される基であって、

【化 5】



10

式中、

R_8 は、水素またはヒドロキシであり、 X は $=N$ または $=S$ であり、 Y は $=N-$ であり、 R_9 はヒドロキシまたは C_1-C_6- アルコキシであり、 R_4 と R_5 は独立して水素、 $-S-(C_1-C_6-$ アルキル)、 C_1-C_6- アルキル、 $-O-(C_3-C_6-$ シクロアルキル)、 C_1-C_6- アルコキシ、ハロゲン、 $-SO_2-(C_1-C_6-$ アルキル)、複素環、 $-O-$ ハロ (C_1-C_6- アルキル)、ハロ (C_1-C_6- アルキル)、 $-NH_2$ 、または結合した炭素原子とともにヘテロアリール基を形成し、 R_2 、 R_3 と R_6 が水素であり、ここで、アリール、ヘテロアリールそして複素環の基がそれぞれ任意に $-CO-O-(C_1-C_6-$ アルキル)、 C_1-C_6- アルキル、ニトロ、ヒドロキシ、 C_1-C_6- アルコキシ、シアノ、 $-O-$ ハロ (C_1-C_6- アルキル)、ハロ (C_1-C_6- アルキル) またはハロゲンで置換されてもよい化合物である。

20

【0026】

また別の実施形態においては、構造式 I I による化合物は、 R_1 と R_2 が独立して、 $-NH(R_7)-$ アリール、 $-CO-OH$ 、 $-CO-OR_7$ 、 $-C_1-C_6-$ アルキル、アリールまたは結合した炭素原子と共に二環系ヘテロアリールを形成し、 R_3 から R_6 が水素であり、ここでアリールおよびヘテロアリール基のそれぞれが、任意に $-CO-O-(C_1-C_6-$ アルキル)、 C_1-C_6- アルキル、ニトロ、ヒドロキシ、 C_1-C_6- アルコキシ、シアノ、 $-O-$ ハロ (C_1-C_6- アルキル)、ハロ (C_1-C_6- アルキル) またはハロゲンで置換されてもよい化合物である。

30

【0027】

別の実施形態においては、構造式 I I の化合物は、 R_1 が $-CO-OH$ 、 $-CO-OR_7$ 、または $-CO-NH-OR_7$ であり、 R_6 が C_1-C_6- アルキル、ハロゲンまたは $-O-(C_1-C_6-$ アルキル) であり、 R_2 から R_5 が水素である。

【0028】

さらに別の実施形態では、構造式 I I による化合物は、 R_1 が $-CO-OR_7$ であり、 R_3 がアジドまたは C_1-C_6- アルキルであり、 R_2 と R_4 から R_6 が水素である。

【0029】

二番目の局面においては、本発明は [0017] - [0028] の項のいずれかで説明した化合物と、薬剤として許容可能な担体、医薬品添加物または希釈剤とからなる組成を含む。

40

【0030】

三番目の局面においては、本発明は細胞内で HCV 感染を阻害する方法であって、それは、[0017] - [0028] の項のいずれかで説明した化合物と [0029] の項による組成物による HCV の阻害剤と、HCV の阻害が望まれる細胞との接触を含む。本発明の化合物は HCV を阻害するので、それらはまた細胞内および細胞系での HCV 感染をインビトロで研究するための有用な研究材料でもある。

【0031】

50

三番めの局面の好ましい実施形態の一例においては、本発明は、哺乳動物、好ましくは人において、HCV感染を治療する方法からなり、それは[0029]の項による組成物の治療上薬効のある量を哺乳動物に投与することからなる。

【0032】

(定義)

そうでないと表明されない限り、以下の定義が本発明の全体にわたって一様に適用される。単純化のために、置換基は主として、一価の化合物部分として(例えば、アルキル、アリール等)定義される。それにもかかわらず、適当な構造上の状況においては、それらの用語は多価の化合物部分を意味するためにも使われる。全ての原子は結合形成のために正常な原子価を有すると了解される(すなわち、炭素は4、Nは3、Oは2、SはSの酸化状態によって2, 4または6)。また、化学構造に複数の互変異性体が存在する場合には、それらの全てが本発明の一部であると考えられる。

10

【0033】

炭化水素の'という用語は飽和された、および一または多不飽和の直鎖、分枝状、または環状の炭化水素であって、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、シクロペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、シクロヘキシル、3-メチルペンチル、2, 2-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、アセチレニル、プロピニル、シクロプロピル、および $C \equiv C - CH_2$ (アルキル) ($-C \equiv C - CH_2 (CH_3)$ を含めて)を含む。炭化水素部分は、" $C_0 - C_n$ -ハイドロカービル"または" $C_0 - C_n$ -アルキル"またはその類似体を意味し、ここで" $C_0 - C_3$ -アルキル"にみられるようにnは整数である。これらの場合に、" C_0 "の部分は直接の結合を意味する。従って、例えば、" $C_0 - C_3$ -アルキル"はアリールの部分(C_0 -アルキル)と同様にアリール- $C_1 - C_6$ -アルキルの部分も合わせて持つ。

20

【0034】

"アリール"基は、任意に置換された一個から三個の芳香族環からなる $C_6 - C_{14}$ の芳香族部分である。好ましくは、アリール基は $C_6 - C_{10}$ のアリール基である。好ましいアリール基には、制限はないが、フェニル、ナフチル、アントラセニル、そしてフルオレニル基が含まれる。"アラルキル"または"アリールアルキル"基はそのいずれかが独立して任意に置換されているかまたは置換されていないアルキル基に結合したアリール基からなる。好ましくは、アラルキル基は($C_6 - C_{10}$)アリール- $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、制限はないが、ベンジル、フェネチルおよびナフチルメチルが含まれる。

30

【0035】

ヘテロ原子という用語は、O, SまたはNを意味する。

【0036】

"ヘテロサイクリル(複素環)"基とは3個から14個の原子をもった一、二または三環系の構造であって、ここで、一個またはそれ以上の環状の原子がN, OそしてSからなるグループから選択されたものである。複素環からなる基は任意に、一つまたはそれ以上の位置の炭素において置換があってもよい。複素環からなる基はまた、独立して、任意に窒素においてアルキル、アリール、アラルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルフォニル、アリールカルボニル、アリールスルフォニル、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニルで置換され、硫黄原子においてオキソまたは低級アルキルで置換されてもよい。好ましい複素環からなる基には、制限はないが、エポキシ、アジリジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニルおよびモルフォリノが含まれる。好ましい実施形態のある例では、複素環からなる基はアリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキル基と縮合している。このような縮合した複素環には、制限はないが、テトラヒドロキノリンとジヒドロベンゾフランが含まれる。この用語から特異的に除外されたものは隣接する環状のOそして/またはSの原子を持つ化合物である。

40

50

【0037】

好ましい実施例のある例においては、複素環からなる基はヘテロアリール基である。ここで用いられるように、“ヘテロアリール”という用語は、5から14個の、好ましくは5、6、9、または10個の環をなす原子を有し、環状の配列に共有する6、10、または14πの電子を有し、炭素原子に加えて、N、OそしてSからなるグループから選択されたゼロから三個のヘテロ原子を一環あたり有する基を意味し、少なくとも一個のヘテロ原子をもったものが提供される。“ヘテロラルキル”または“ヘテロアリールアルキル”基はアルキル基に共有結合したヘテロアリール基からなり、そのうちのいずれかが独立して、任意に置換されたり、置換されなかったりする基である。好ましいヘテロアルキル基は、5、6、9または10個の環をなす原子をもった-(C₁-C₆)アルキル基とヘテロアリール基からなる。この用語の範囲から特異的に除外されたものは、隣接する環状のOそして/またはS原子を持った化合物である。

10

【0038】

簡明にするために、“C_n-C_m”ヘテロサイクリルまたは“C_n-C_m”ヘテロアリールに言及するときは、“n”と“m”が整数で“n”から“m”の環状の原子をもったヘテロサイクリルまたはヘテロアリールを意味する。従って、例えば、C₅-C₆ヘテロサイクリルは、少なくとも一個のヘテロ原子を有する5または6員環であって、ピロリジニル(C₅)とピペリジニル(C₆)を含み、C₆-ヘテロアリールは例えば、ピリジルおよびピリミジルを含む。

【0039】

好ましい複素環基およびヘテロアリールは、これらに制限されることはないが、アクリジニル、アゾシニル、ベンジミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンソチオフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾキサゾイル、ベンズチアゾイル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾイル、ベンズイミダゾリル、カルバゾリル、4aH-カルバゾイル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、モルフォリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナザニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾル、ピリドチアゾル、ピリドティアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリル、キノリニル、4H-キノリジニル、キニキサリニル、キノクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6H-1, 2, 5-チアジニル、1, 2, 3-チアジニル、1, 2, 4-チアジニル、1, 2, 5-チアジニル、1, 3, 4-チアジニル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チエニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリルおよびキサンテニル基を含む。

20

30

40

【0040】

ここで説明されたラジカル部分の開放された原子価は分子中のどの一個の(二価のラジカルについてはそれ以上の)原子にも起こり得るものである。例えば、C₃アルキル部分は

50

プロピルおよびイソプロピルの両方を含む。別の例においては、二価の C_4 アルキレン部分はテトラメチレン ($-CH_2-(CH_2)_2-CH_2-$) およびエチルエチレン ($-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$) の両方を含む。

【0041】

置換された部分は、一個またはそれ以上の水素が独立して別の化学置換基によって置き換えられたものである。制限のない例としては、置換フェニルには 2-フルロフェニル、3-、4-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-3-プロピルフェニルが含まれる。別の制限のない例としては、置換 n -オクチルには、2、4ジメチル-5-エチル-オクチルおよび 3-シクロペンチルオクチルが含まれる。別の例では、オキソ-置換部分は、メチレン ($-CH_2-$) の両方の水素が一個の酸素に置き換

10

【0042】

置換基は必要に応じて、保護されたり、脱保護されたりでき、それはその分野の熟練した専門家にはよく知られていて、また、例えば、グリーン (Green e) 等による『有機化学の保護基』、ジョン ワイリー アンド サンズ、第三版、1999 年、に教示されている。

【0043】

ここで用いられるように、'薬剤として許容可能な塩'とは上記の化合物の望ましい生物活性を保留し、望ましくない毒性効果が最小限であるか、全くない塩について言及する。それらの塩の例には、酸の添加によって無機酸との間に形成された塩に限定されず、(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸、硝酸や類似の酸)、酢酸、シュウ酸、酒石酸、サリチル酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモイン酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタルエンジサルフォニック酸、そしてポリガラクトロン酸のような有機酸との間に形成された塩も含む。別の好ましい実施形態においては、本発明は、その分野の熟練した専門家にはよく知られている、薬剤として許容可能な第四級の塩として投与ができる化合物を含み、特に、構造式 $-NR+Z-$ で代表され、ここで R が水素、アルキルまたはベンジルであり、Z が対イオンである化合物で、塩化物、臭化物、ヨウ化物、 $-O-$ アルキル、トルエンスルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、スルホン酸塩、燐酸塩またはカルボン酸塩 (安息香酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ケイ皮酸塩、マンデル酸塩、ベンジル酸塩およびジフェニル酢酸塩のような) を含む。明細書と請求項のために、塩という用語は複合体も同様に含むことを意図している。

20

30

【0044】

ここで使用されるように、ある部分 (例えば、シクロアルキル、ヒドロカービル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環の、尿素等) が "任意に置換された" と説明されるときは、その基が任意に一個から四個の、好ましくは、一個から三個の、さらに好ましくは一個から二個の、水素でない置換基を有するという意味である。適切な置換基は、制限はないが、ハロ、ヒドロキシ、オキソ (例えば、環状の $-CH-$ がオキソで置換されれば、 $-C(O)-$ である)、ニトロ、ハロヒドロカーボニル、ヒドロカービル、アリール、アラ

40

50

コキシ、 $C_1 - C_8$ - アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、 $C_2 - C_8$ - アシル、 $C_2 - C_8$ - アシルアミノ、 $C_1 - C_8$ - アルキルチオ、アリールアルキルチオ、アリールチオ、 $C_1 - C_8$ - アルキルスルフィニル、アリールアルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、 $C_1 - C_8$ - アルキルスルフォニル、アリールアルキルスルフォニル、アリールスルフォニル、 $C_0 - C_6$ N - アルキルカルバモイル、 $C_2 - C_{15}$ N、N - ジアルキルカルバモイル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、アロイル、アリールオキシ、アリールアルキルエーテル、アリール、シクロアルキルまたはヘテロ環または別のアリール環に縮合したアリール、 $C_3 - C_7$ - ヘテロ環、 $C_5 - C_{15}$ - ヘテロアリールまたはこれらのいずれかの環が、シクロアルキル、ヘテロシクリル、あるいはアリールに縮合またはスピロ縮合したもので、上記のそれぞれがさらに任意に、上記の (a) に表記されたもう一つの部分で置換されたものであり、そして、(c) $-(CH_2)_s - NR^{30}R^{31}$ であって、S が 0 (この場合、窒素が直接置換された部分に結合されている) から 6 であり、 R^{30} と R^{31} はそれぞれ独立して、水素、シアノ、オキシ、カルボキサミド、アミジノ、 $C_1 - C_8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_3$ アルキルアリール、アリール $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルケニル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_1 - C_8$ アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリール $C_1 - C_3$ アルコキシカルボニル、 $C_2 - C_8$ アシル、 $C_1 - C_8$ アルキルスルフォニル、アリールアルキルスルフォニル、アロイル、アリール、シクロアルキル、ヘテロサイクリルまたはヘテロアリールであって、前述のそれぞれがさらに任意に、上記の (a) に列記されたもう一つの部分で置換されているか、または R^{30} と R^{31} は結合した N と合わせて、それぞれ任意に、上記も (a) の一個から三個の置換基で置換されているものである。

【0045】

ここで用いられる "ハロゲン" または "ハロ" という用語は、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素を指す。ここで用いられるように、"アシル" という用語はアルキルカルボニルまたはアリールカルボニル置換基のことである。"アシルアミノ" という用語は窒素原子で結合したアミド基を指す (すなわち、 $R-CO-NH-$)。"カルバモイル" という用語はカルボニル炭素原子に結合したアミド基を指す (すなわち、 NH_2-CO-)。アシルアミノまたはカルバモイル置換基の窒素原子がさらに置換されている。"スルフォンアミド" という用語は硫黄または窒素原子のいずれかによって結合したスルフォンアミド置換基を指す。"アミノ" という用語は、 NH_2 、アルキルアミノ、アリールアミノそして環状のアミノ基を含むことを意図する。ここで用いられる "ウレイド" という用語は、置換された、または置換されていない尿素の分子をさす。

【0046】

ここで使われる "ラジカル" という用語は、一個またはそれ以上の不対電子からなる分子部分を意味する。

【0047】

置換された部分というのは、一個またはそれ以上の水素が独立して別の置換基によって置き換えられたものである。制限のない例としては、置換フェニルは、2-フルロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、そして2-フルオロ-3-プロピルフェニルを含む。別の制限のない例としては、置換 n-オクチルは2, 4ジメチル-5-エチル-オクチルそして3-シクロペンチルオクチルを含む。この定義に含まれるものは、酸素で置換されて、カルボニル ($-CO-$) を形成するメチレン ($-CH_2-$) である。

【0048】

上記のように定義された "置換されていない、未置換の" 部分は (例えば、未置換シクロアルキル、未置換ヘテロアルキル等)、その部分 (上記の) の定義がそれとは別のものであるとするような、任意の如何なる置換も持たない上記のように定義された部分である。従って、例えば、"アリール" はフェニルや一個のハロによって置換されたフェニルを含むが、"未置換アリール" はハロで置換されたフェニルを含まない。

【0049】

本発明の特定の種類の化合物に関する好ましい実施形態は、好ましい実施形態の組み合わせからなるものを含む。

【0050】

ここで用いられる「薬剤として許容可能な塩」という用語は、上記の同定された化合物の望ましい生物活性を保留し、望ましくない毒性作用が最小限であるか、全くない塩について言及する。それらの塩の例には、酸の添加によって無機酸との間に形成された塩に限定されず、（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸、硝酸や類似の酸）、酢酸、シュウ酸、酒石酸、サリチル酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモイン酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタルエンジサルフォニク酸、そしてポリガラクトロン酸のような有機酸との間に形成された塩も含む。本発明の化合物はまた、その分野の熟練した専門家にはよく知られている、薬剤として許容可能な第四級の塩として投与ができ、特に、構造式 $-NR+Z-$ で代表され、ここで R が水素、アルキルまたはベンジルであり、Z が対イオンである化合物で、塩化物、臭化物、ヨウ化物、 $-O-$ アルキル、トルエンスルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、sulfonate、燐酸塩またはカルボン酸塩（安息香酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、アルコルビン酸塩、安息香酸塩、ケイ皮酸塩、マンデル酸塩、ベンジル酸塩およびジフェニル酢酸塩のような）を含む。

10

【0051】

活性のある化合物は、薬剤として許容可能な担体や希釈剤中に、治療される患者に重度な副作用を起こすことなく、治療上の有効量を患者に送達するために十分な量として含まれる。「治療上の有効量」という用語は、患者におけるウィルスの増殖を阻害するために十分な投与量を表すことを意図している。前述の全ての疾患にたいして、活性化合物の好ましい投与量は、約 0.01 から 300 mg/kg の範囲にあり、好ましくは、一日あたり 0.1 から 100 mg/kg で、さらに一般的には、患者の体重あたり、そして一日あたり 0.5 から約 25 mg/kg である。典型的な外用投与量は適切な担体中の重量比で 0.01 - 3% wt/wt の範囲となる。薬剤として許容可能な誘導体の有効投与量の範囲は、到達されるべき親化合物の重量に基づいて計算できる。もしも誘導体それ自体が活性を示す場合には、その有効量は誘導体の重量を用いて上記のように算定するか、あるいは技術分野の専門家に知られている別の方法で算定する。

20

30

【0052】

本発明の化合物は、都合よく、適切な単位投与量のいずれによっても投与され、それには、制限はないが、1 から 3000 mg、好ましくは 5 から 500 mg の活性成分を単位投与量型あたり有するものが含まれる。1 - 500、好ましくは 10 - 250、さらに好ましくは 25 - 250 mg の経口投与量が適切である。

【0053】

活性成分は、活性化合物のピーク血漿中濃度が約 0.001 - 30 μ M、好ましくは約 0.01 - 10 μ M に達するように投与されるべきである。これは、例えば、任意で生理食塩水または水媒体を用いた活性成分の溶液や薬剤処方を静脈注射したり、静脈内一時投与することで達成できる。

40

【0054】

薬剤組成中の活性化合物の濃度は、技術分野の専門家には知られているその他の因子とともに、その薬物の吸収、分布、不活化および排泄の速度に依存する。投与量の値はまた、緩和されるべき症状の重篤度によっても異なることに注意するべきである。さらに、どの特定の患者に対しても、特異的な治療上の投与量は、個々の患者における必要と、薬剤を投与したり、投与を指導する人の職業的な判断によって、治療期間にわたって調節されるべきものであって、ここで設定された濃度の範囲は見本でしかなく、ここで請求される薬剤組成の適用の範囲や実施において制限する意図はないことを理解するべきである。活性成分は、一度に投与されてもよいし、複数の少い投与量に分けて、異なる時間間隔で投与されてもよい。

50

【0055】

経口用の薬剤組成は、一般的に不活性な希釈剤と食用の担体を含む。それらはゼラチンカプセルに包埋されたり、圧搾することで錠剤とされてもよい。治療用の経口投与の目的で、活性化化合物は医薬品添加物に組み込まれ、錠剤、トローチ剤またはカプセル剤の剤型で使用される。薬剤適合性のある結合剤そして／または補佐剤も組成の一部として含まれてもよい。

【0056】

錠剤、丸薬、カプセル剤、トローチ剤やその類似物は以下の組成材、または同様な性質の化合物を含むことができ、それらはすなわち微細結晶セルロース、トラガカントゴムまたはゼラチンのような結合剤、デンプンまたはラクトースのような添加物、アルギン酸、プリモゲルまたはコーンスターチのような分散剤、ステアリン酸マグネシウムまたはストレロスのような潤滑剤、コロイド状のシリコンジオキシドのような潤滑剤、ショ糖やサッカリンのような甘味料、またはペッパーミント、メチルサリチル酸あるいはオレンジ風味料のような風味剤などである。投与量の単位剤型がカプセル剤である場合は、上記のタイプの添加物に加えて、脂肪油のような液状担体を含むことが出来る。さらに、投与量の単位剤型はその物理的な形体を修正する多様な他の物質を含むことがあり、例えば、砂糖、シェラックまたは腸溶剤によるコーティングがそれである。一般的知識については、『レミントンの薬剤科学』、マックパブリッシング社、イーストン市、ペンシルバニア州、を参照のこと。

10

【0057】

活性化化合物または薬剤として許容可能なその塩は、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウェファース、チューイングガムまたはその類似物の組成として投与されることが出来る。シロップは活性化化合物に加えて、甘味料としてのショ糖やある種の保存剤、染料、着色剤そして風味剤を含んでも良い、

20

【0058】

活性化化合物または薬剤として許容可能なその塩は、望ましい活性を損なわない他の活性物質または抗生物質、抗真菌性物質、他の抗炎症剤または抗ウィルス化合物などの、望ましい活性を補充する物質を混合することも出来る。

【0059】

非経口、皮内、皮下または外用投与のための溶液または懸濁液は、以下の組成成分を含むことができるが、それらは注入用の水、生理食塩水、所定のオイル、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒のような滅菌希釈剤、ベンジルアルコールやメチルパラベンスなどの抗菌剤、アスコルビン酸または亜硫酸ナトリウムのような抗酸化剤、エチレンジアミンテトラ酢酸のようなキレート剤、酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩のような緩衝剤、そして塩化ナトリウムやデキストロースのような等張性の調節のための化学物質などである。非経口用の調剤は、ガラスまたはプラスチックで作られたアンプル、使い捨て注射器または複数の投与量のバイアルなどに充填されることが出来る。

30

【0060】

静脈内投与される場合には、好ましい担体は生理学的食塩水または磷酸緩衝生理食塩水（PBS）である。

40

【0061】

実施形態の一例においては、活性化化合物は、移植やマイクロカプセルによる送達系を含め、放出制御薬剤処方のような体外への急速な排泄から化合物を保護する担体で調剤される。エチレンビニル酢酸、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルソエステルそしてポリ酢酸のような生体内分解可能な、生体適合性のポリマーが使用できる。このような処方の調製法はその分野の専門家には、よく知られている。これらの組成材はまた、アルザコーポレーション社（Alza Corporation）（カリフォルニア州）やギルフォードファーマシューティカル社（Gilford Pharmaceutical）（バルチモア市、メリーランド州）からも販売されていて、入手できる。リポソ

50

ームの懸濁液もまた薬剤として許容可能でありうる。これらはその分野の専門家には知られる方法で調製できるが、例えば、米国特許番号4,522,811（その全体を文献としてここに掲載してある）に記載がある。例えば、リポソームの処方は、適切な脂肪を（ステアロイルフォスファチジルエタノールアミン、ステアロイルフォスファチジルコリン、アラカドイルフォスファチジルコリンそしてコレステロール）を無機溶媒に溶解させた後に溶媒を蒸発させ、容器の表面に乾燥した脂肪の薄いフィルムを残す。活性化合物またはその一リン酸、二リン酸そして／または三リン酸誘導体の水溶液を容器に導入する。容器を次に手で回転させ、脂肪物質を容器壁から遊離させて脂肪の集合体を分散させてリポソームの懸濁液を形成させる。

【実施例】

10

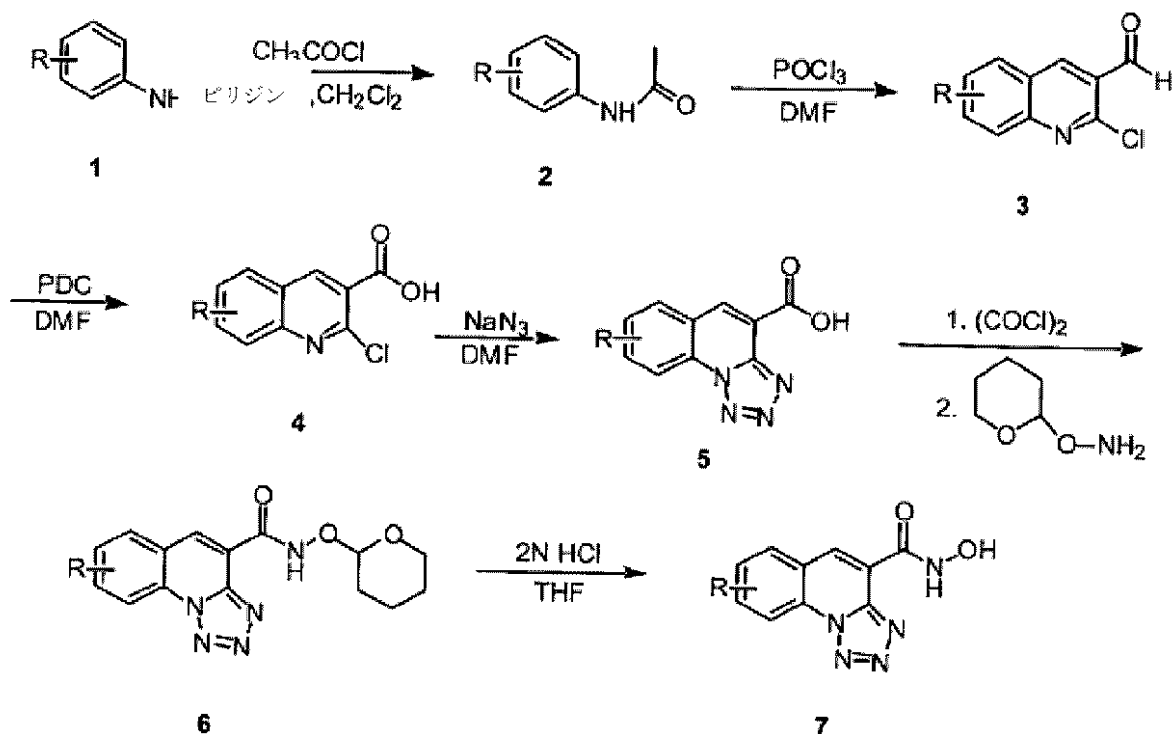
【0062】

（合成）

本発明の化合物は以下に表示された合成方法案によって、技術分野の専門家にはよく知られている方法で合成できる。例えば、本発明の化合物の合成に使用できる方法は、シェハラ（Shehara）等による月刊化学（Monatshefte für Chemie）、121、1017-1021頁、とメスコーン（Meth-Corn）等、J. C. S. Perkin I、2509-2517頁に説明があり、この両方の全体を文献としてここに掲載してある。その技術分野の専門家は、出発化合物1の置換基はよく知られる合成方法を用いて変えられることを認識できるであろう。例えば、多様なタイプの置換反応が化合物1のフェニル基に起こりえて、アルコキシ、アルキル、ハロアルキルまたはスルフォニルアルキル生成物を生じる。同様に、合成方法案1のいずれかの化合物においての多様な置換あるいは縮合反応は、本発明に説明した多様な化合物を生じる。例えば、化合物5は $H_2N-OTHP$ の代わりに、適切な、どのアミンとも反応できる。

20

【化 1 2】



3-4について

- a: R = 7-OMe
 b: R = 7-OCF₃
 c: R = 7-Cl
 d: R = 6-Cl
 e: R = 6-F
 f: R = H
 g: R = 5-Cl

5-7について

- a: R = 8-OMe
 b: R = 8-OCF₃
 c: R = 8-Cl
 d: R = 7-Cl
 e: R = 7-F
 f: R = H
 g: R = 6-Cl

合成方法案 1

【0063】

2, 7-ジクロロキノリン-3-カルボキシアルデヒド (3c) の代表的調製法
 還流冷却器、磁気攪拌棒と N₂ ガス導入口をもったゴム製の隔壁を装備した乾燥した反応フラスコに、3-クロロアセトアニリド (2, 8.45 g, 50 mmol) と POCl₃ (34 mL, 365 mmol) を入れた。反応混合物を 0℃まで冷却し、それに DMF (10.5 mL, 135 mmol) を 20 分間かけて加えた。その温度で一時間攪拌し、65-75℃で 24 時間攪拌した。その結果生じたスラリーを室温まで冷まし、砕いた氷 (1 kg) 上にそそぎ、一時間熟成させ、その結果として生じた固体をろ過し、水でよく洗浄し乾燥させて、5.26 g (47%) の希望した 2, 7-ジクロロキノリン-3-カルボキシアルデヒド (3c) が得られた。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.54 (s, 1H)、8.74 (s, 1H)、8.07 (d, 1H, J = 2.1 Hz)、7.93 (d, 1H, J = 9.0 Hz)、7.61 (dd, 1H, J = 2.4 と 8.7 Hz); LCMS (m/z): 226 (M⁺)。 40

【0064】

2, 7-ジクロロキノリン-3-カルボン酸 (4c) の代表的な調製方法
 磁気攪拌棒とゴム製の隔壁を装備した乾燥した反応フラスコに、2, 7-ジクロロキノリン-3-カルボキシアルデヒド (3c, 1.1 g, 5 mmol)、PDC (3.76 g, 10 mmol) と乾燥した DMF (5 mL) を入れ、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を水 (500 mL) で希釈し、ろ過し、ろ液を NaCl で飽和させ、その結果の溶液を EtOAc (3 x 200 mL) で抽出した。EtOAc 抽出液を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて溶媒を除き、1.02 g (85%) の希望する 2, 7-ジクロロ 50

キノリン-3-カルボン酸 (4c) を得た。TLC Rf: 0.12 (20% MeOH/EtOAc); ¹H NMR (アセトン d₆, 300 MHz): 8.96 (s, 1H)、8.22 (d, 1H, J = 9.0 Hz)、8.04 (d, 1H, J = 1.8 Hz)、7.97 (bs, 1H)、7.74 (dd, 1H, J = 1.8 と 8.7 Hz); LCMS (m/z): 241 (MH⁺)。

【0065】

8-クロロテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボン酸 (5c) の代表的な調製法

ねじぶた付きの乾燥した反応バイアルに、2, 7-ジクロロキノリン-3-カルボン酸 (0.241 g、1 mmol)、アジ化ナトリウム (0.078 g、1.2 mmol) と乾燥 DMF (3 mL) を加え、65-75 °C で 24 時間振蕩した。反応混合物は水 (100 mL) で希釈し、NaCl で飽和して、結果として得られた固体をろ過し乾燥して 0.100 g (41%) のカルボキシテトラゾル 5c を得た。TLC Rf: 0.06 (20% MeOH/EtOAc); ¹H NMR (DMSO d₆ + CDCl₃, 300 MHz): δ 8.71 (bs, 1H)、8.60 (s, 1H)、8.30 (d, 1H, J = 7.8 Hz)、7.79 (d, 1H, J = 7.5 Hz); LCMS (m/z): 249 (MH⁺)。

【0066】

8-クロロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシル) テトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボキシアミド (6c) の代表的調製法

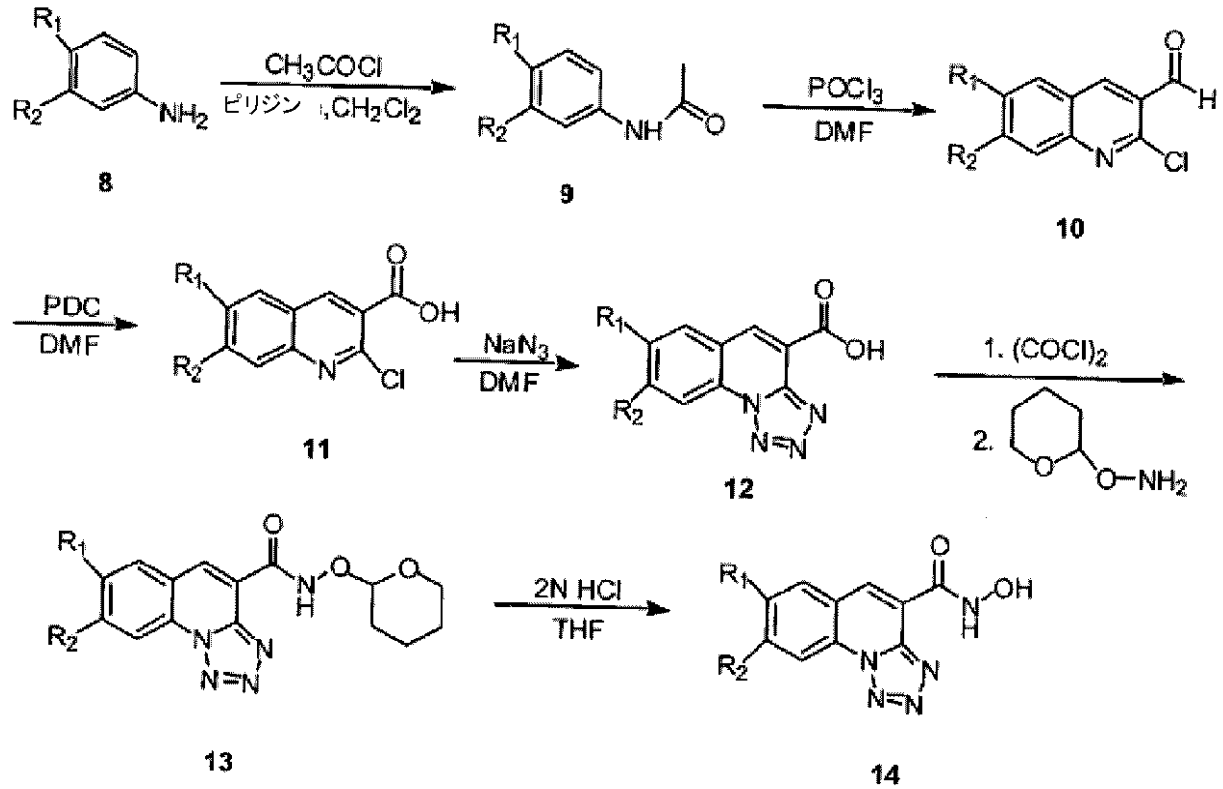
カルボキシテトラゾル (5c、0.05 g、0.2 mmol) の CH₂Cl₂ (5 mL) 懸濁液に、0 °C で N₂ 気流下に DMF (4 滴) を加え、続いて、(COCl)₂ (1 M CH₂Cl₂、0.15 mL、0.3 mmol) を加えて、一時間攪拌して反応させた。反応溶媒を除き、結果として生じた酸の塩化物を高真空中で乾燥させた。酸の塩化物を次に CH₂Cl₂ (5 mL) に懸濁させ、0 °C まで冷やしてピリジン (0.033 mL、0.4 mmol) を加え、続いて H₂N-OTHP (0.035 g、0.3 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。CH₂Cl₂ 溶液を水で洗って乾燥させ、溶媒を蒸発させた。必要とするオキサミド酸エステル 6c を得るために、結果として生じた残渣をシリカゲルのろ紙を通して濾過した。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 11.58 (s, 1H)、8.92 (s, 1H)、8.74 (d, 1H, J = 1.8 Hz)、8.10 (d, 1H, J = 8.1 Hz)、7.77 (dd, 1H, J = 1.8 Hz と 8.7 Hz)、5.26 (m, 1H)、4.15 (m, 1H)、3.76 (m, 1H)、2.10-1.50 (m, 6H); LCMS (m/z): 347 (MH⁺)。

【0067】

8-クロロ-N-ヒドロキシテトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボキシアミド (7c) の代表的な調製法

THP オキサミン酸 6c (0.035 g、0.1 mmol) の THF (1 mL) 溶液に 2 N HCl (1 mL) を加えて室温で 6 時間攪拌した。反応溶媒は、減圧下に除去し、結果としての水溶液を水で希釈した。沈殿した固体をろ過し、水で洗って乾燥させ、希望するオキサミン酸 7c を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.80 (s, 1H)、8.64 (bd, 1H)、8.06 (d, 1H, J = 8.1 Hz)、7.70 (dd, 1H, J = 2.4 Hz と 8.7 Hz); LCMS (m/z): 264 (MH⁺)。

【化 1 3】



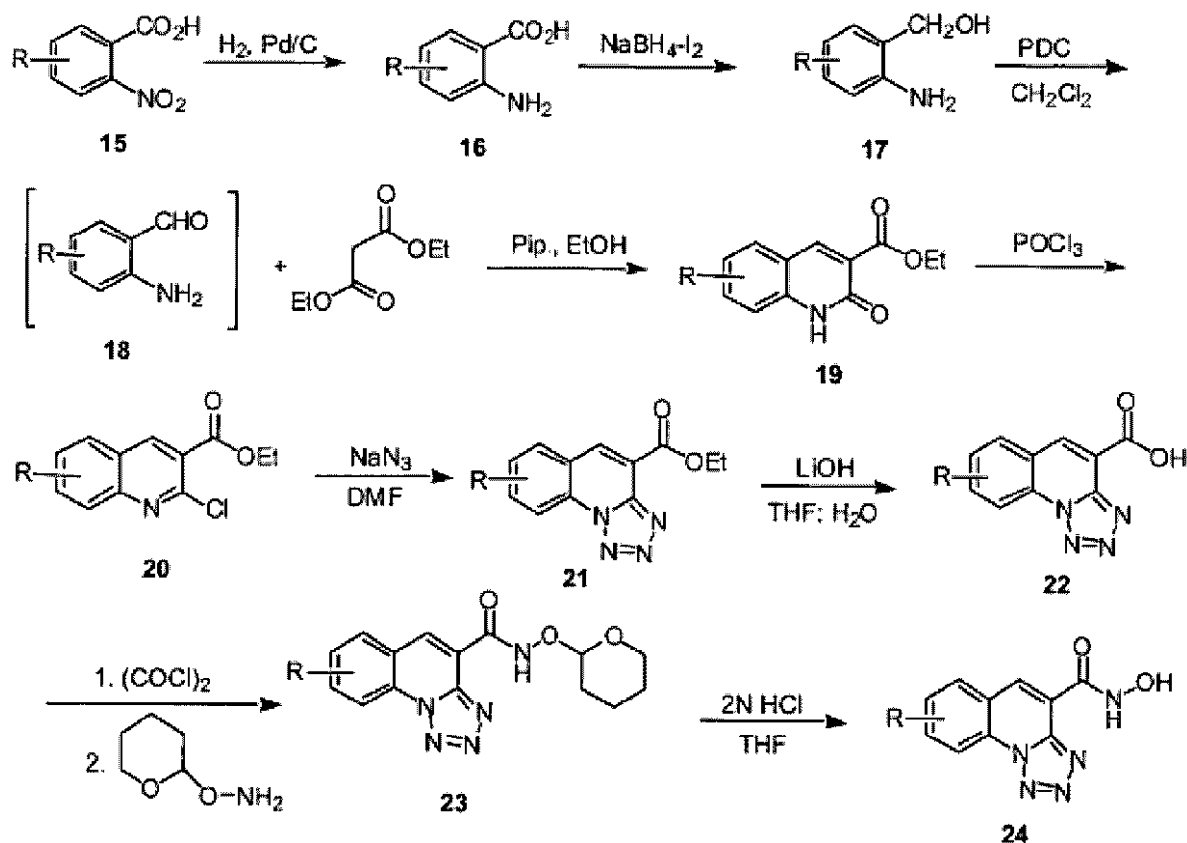
8-14 について a: $R_1 = R_2 = -\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$
 b: $R_1 = R_2 = \text{OMe}$
 c: $R_1 = \text{OMe}, R_2 = \text{Cl}$

合成方法案 I I

【0068】

上記の代表的な方法で、化合物 10 - 14 が調製された。

【化 1 4】



10

20

合成方法案 I I I

【0069】

2-アミノ-4-(トリフルオロ)ベンジルアルコール(17a)の代表的調製法
 アントラニル酸16a(2.04 g、10 mmol)とNaBH₄(0.912 g、24 mmol)のTFH(10 mL)懸濁液に、N₂気流下に0℃で、I₂(2.54 g、10 mmol)のTFH(10 mL)溶液を10-15分間かけて加えた。その結果の反応混合物を室温で30分間攪拌し、次に24時間還流した。その反応混合物を室温まで冷やして、MeOHを、清澄な溶液ができるまでゆっくりと加えた。溶媒を除去し、残渣を室温で4時間、20%のKOH(20 mL)と攪拌し、CH₂Cl₂(3x100 mL)で抽出し、乾燥させて(Na₂SO₄)溶媒を除き、1.91 g(100%)の必要とするアルコール17aを得た。¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ 7.15(d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.94(d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.91(s, 1H), 4.71(s, 2H)。

40

【0070】

2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(18a)の代表的調製法
 攪拌棒とゴムの隔壁を装備した乾燥した反応フラスコに、2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ベンジルアルコール(17a、1.91 g、10 mmol)、PDC(4.51 g、12 mmol)とCH₂Cl₂(20 mL)を加えた。その結果の混合物を室温で4時間攪拌し、CH₂Cl₂(100 mL)で希釈し、セライトの小さな紙を通して濾過した。合わせた濾液を濃縮し乾燥させて、1.54 g(81%)の希望するアミノアルデヒド18aを得た。¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ 9.94(s, 1H), 7.61(d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.95(d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.91(s, 1H), 4.71(s, 2H)。

50

4 H z)、6.91 (s、1 H)。

【0071】

7-(トリフルオロメチル)-2-キノロン-3-カルボン酸エチルエステル (19a)

乾燥した反応フラスコに、アルデヒド18a (1.54 g、8.14 mmol)、ジエチルマロン酸 (12.73 mL、81.4 mmol)、ピペリジン (3.22 mL、32.59 mmol) と EtOH (25 mL) を加えた。その結果の混合物を24時間還流し、濃縮し、n-ヘキサン (100 mL) で希釈し、生成物を沈殿させた。希望する生成物をろ過し、追加量のn-ヘキサンで洗って乾燥させ、0.738 gの2-キノロン19aを得た。¹H NMR (CDCl₃、300 MHz) : δ 8.58 (s、1 H)、7.81 (d、1 H、J = 8.7 Hz)、7.67 (s、1 H)、7.49 (d、1 H、J = 8.1 Hz)、4.47 (q、2 H、J = 7.2 Hz)、1.47 (t、3 H、J = 7.5 Hz)。

【0072】

2-クロロ-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボン酸エチルエステル (20a) の代表的調製法

乾燥した反応フラスコに、キノリン19a (1 g、3.5 mmol) と POCl₃ (7 mL) を入れ、24時間80-90℃に加熱した。反応混合物を室温まで冷やして、砕いた氷に注ぎ、1時間熟成させ、NaClで飽和して、0.948 g (89%) の希望する生成物をろ過とフラッシュクロマトグラフィーに (シリカゲル、10% EtOAc / Hex) よって単離した。¹H NMR (CDCl₃、300 MHz) : δ 8.70 (s、1 H)、8.37 (s、1 H)、8.04 (d、1 H、J = 8.7 Hz)、7.80 (dd、1 H、J = 1.5 Hz と 8.7 Hz)、4.50 (q、2 H、J = 7.2 Hz)、1.47 (t、3 H、J = 6.9 Hz) ; LCMS (m/z) : 304 (MH⁺)。

【0073】

8-(トリフルオロメチル)トトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボン酸エチルエステル (21a) の代表的調製法

乾燥した反応フラスコに、2-クロロ-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルボン酸エチルエステル (20a、0.065 g、0.21 mmol)、NaN₃ (0.017 g、0.26 mmol) と DMF (1.5 mL) を入れ、8時間65-75℃に加熱した。その結果の混合物を水 (100 mL) に注ぎ、NaClで飽和させて、固体をろ過し、水で洗って乾燥させ0.038 g (58%) の希望する化合物 (21a) を得た。¹H NMR (CDCl₃、300 MHz) : δ 9.04 (s、1 H)、8.79 (s、1 H)、8.27 (d、1 H、J = 8.1 Hz)、8.02 (bd、1 H、J = 8.4 Hz)、4.63 (q、2 H、J = 7.2 Hz)、1.54 (t、3 H、J = 7.2 Hz) ; LCMS (m/z) : 311 (MH⁺)。

【0074】

8-(トリフルオロメチル)テトラゾロ [1, 5-a] キノリン-4-カルボン酸 (22a) の代表的調製法

21a (0.03 g、0.1 mmol) と LiOH·H₂O (0.021 g、0.5 mmol) の THF : H₂O (1 : 1、2 mL) 懸濁液を室温で3時間攪拌し、濃縮して水で洗い、ろ過した。濾液を酸性化 (冷2N HCl) して固体を得、それをろ過して乾燥させ0.02 g (71%) の希望する生成物22aを得た。¹H NMR (CD₃OD + CDCl₃、300 MHz) : δ 8.99 (s、1 H)、8.81 (s、1 H)、8.25 (d、1 H、J = 9.0 Hz)、7.98 (bd、1 H、J = 6.9 Hz) ; LCMS (m/z) : 282 (MH⁺)。

【0075】

23-24の化合物は、化合物6と7の代表的な調製法を用いて調製された。

【0076】

10

20

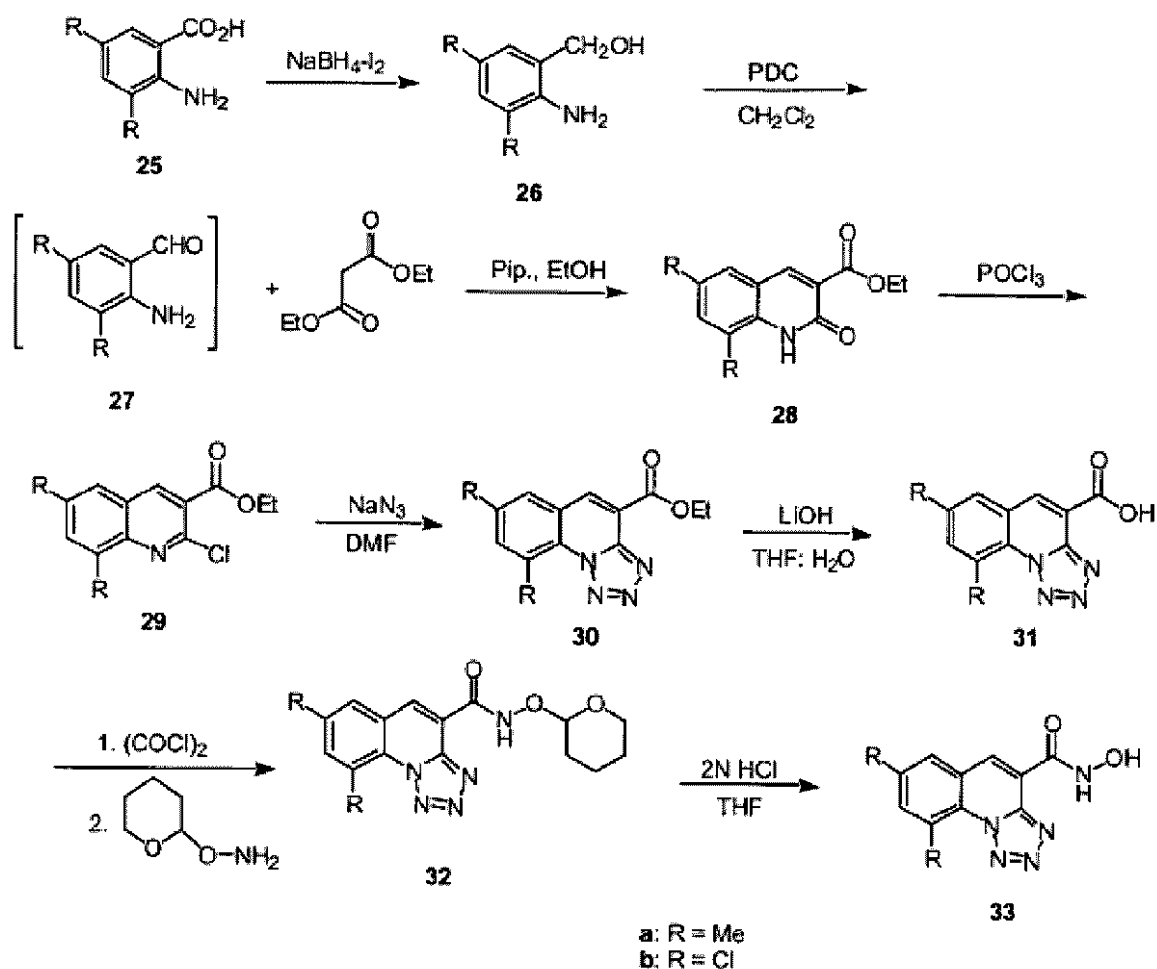
30

40

50

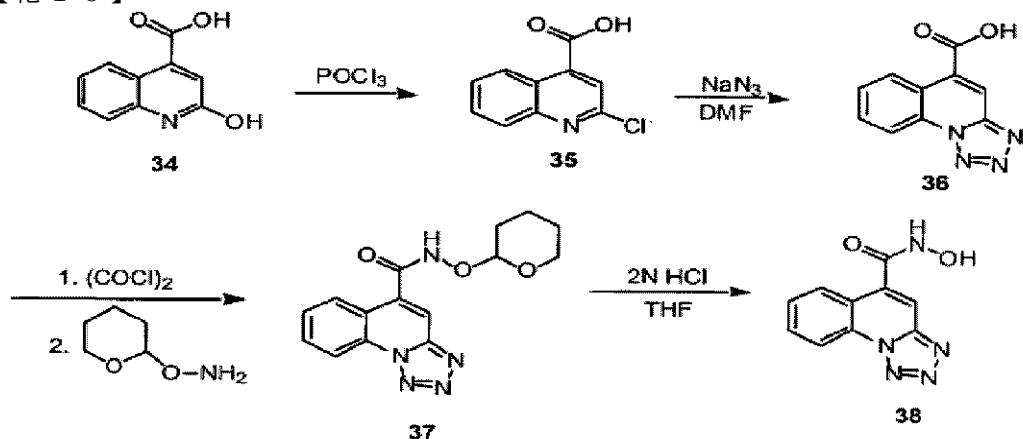
26-33の化合物は上記の代表的な調製法を用いて調製された。

【化15】



合成方法案 I V

【化16】



合成方法案 V

【0077】

2-クロロキノリン-4-カルボン酸 (35) の調製法

2-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸 (34、2.57 g、13.6 mmol) と POCl_3 (25 mL) を24時間還流した。反応混合物を砕いた氷 (300 g) 上に注いだ。分離した固体をろ過し、水で洗って、高真空下でよく乾燥させ、2.47 g (87%) の希望する白い生成物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 、300 MHz) : δ 8.67 (d、1H、 $J = 8.4 \text{ Hz}$)、7.91 (d、1H、 $J = 8.1 \text{ Hz}$)、7

10

20

30

40

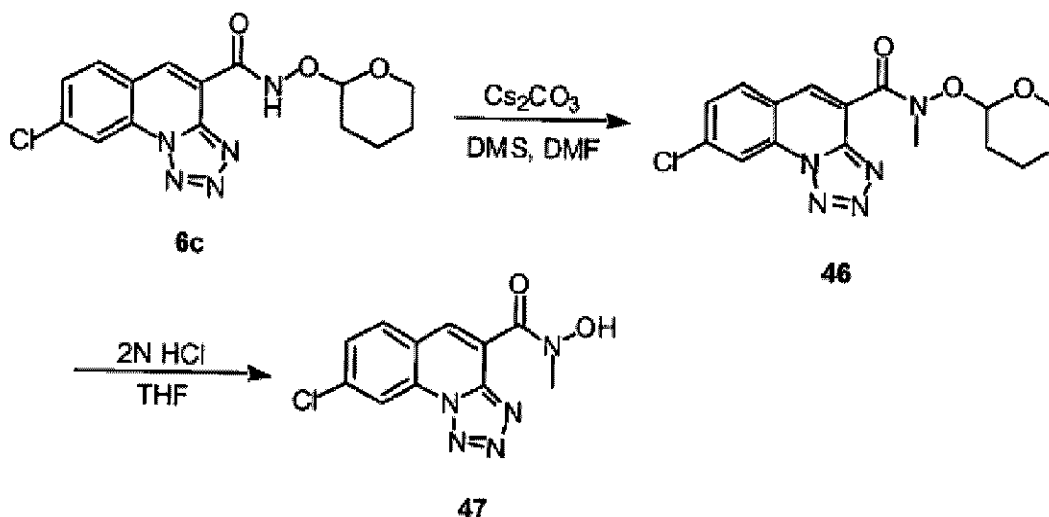
50

． 8 3 (s、1 H)、7． 6 7 (t、1 H、J = 7． 2 H z)、7． 5 4 (t、1 H、J = 7． 2 H z)；L C M S (m/z)：2 0 8 (M H⁺)。

【 0 0 7 8 】

3 6－3 8 の化合物は、上記の 5－7 の化合物の代表的な調製法を用いて調製された。

【化 1 7】



10

合成方法案 V I

20

【 0 0 7 9 】

8－クロロ－N－メチル－N－（テトラヒドロ－2 H－ピラン－2－イルオキシ）テトラゾロ [1, 5－a] キノリン－4－カルボキサミド（4 6）の調製

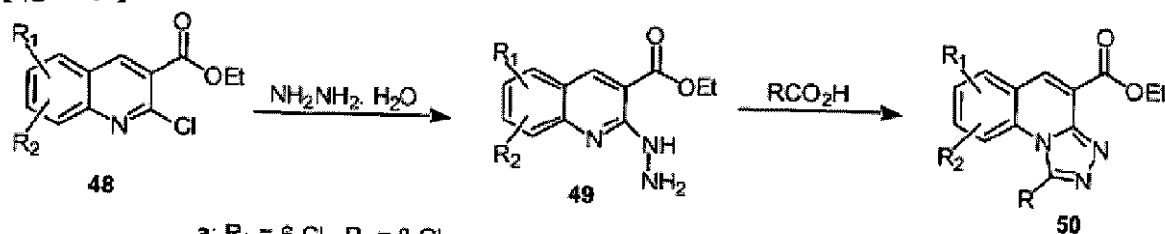
化合物 6 c（6 5 mg、0． 1 9 mmol）を乾燥させた DMF（1． 0 mL）に溶かし、C s₂ C O₃（1 2 1 mg、0． 3 7 mmol）を加え、室温で 1 5 分間攪拌し、次にジメチル硫酸エステル（2 1 □ 1）を加えた。反応混合物を室温で 2 4 時間攪拌し水に注ぎ、1 時間放置して、分離された固体をろ過し、乾燥させて 3 2 mg（4 7 %）の希望する生成物を無色の液体として提供した。¹ H N M R（C D C l₃、3 0 0 M H z）：8 8． 6 6（s、1 H）、8． 2 5（s、1 H）、7． 9 3（d、1 H、J = 8． 4 H z）、7． 6 7（dd、1 H、J = 2． 1 と 8． 5 H z）、5． 3 6（t、1 H、J = 3． 6 H z）、4． 2 6（s、3 H）、3． 9 7（m、1 H）、3． 7 0（m、1 H）、1． 9 0（m、3 H）、1． 6 6（m、3 H）；L C M S（m/z）：2 7 8（M－8 4）。

30

【 0 0 8 0 】

化合物 4 7 は上記の化合物 7 の調整法を用いて調製された。

【化 18】

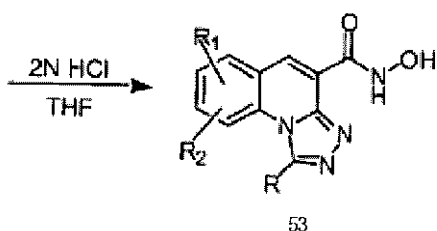
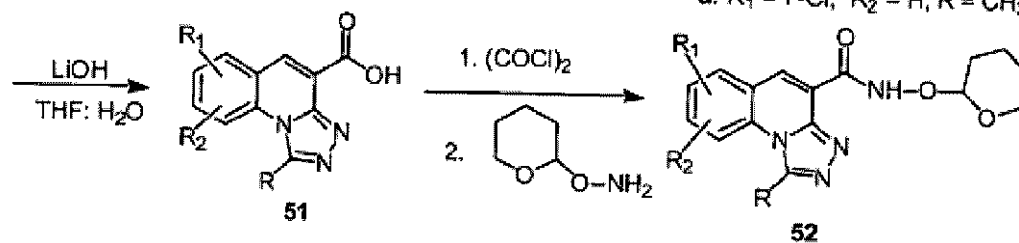


48-49 について

a: $R_1 = 6\text{-Cl}$, $R_2 = 8\text{-Cl}$
 b: $R_1 = 7\text{-F}$, $R_2 = \text{H}$
 c: $R_1 = 6\text{-Cl}$, $R_2 = \text{H}$

50-51 について

a: $R_1 = 7\text{-Cl}$, $R_2 = 9\text{-Cl}$, $R = \text{H}$
 b: $R_1 = 8\text{-F}$, $R_2 = \text{H}$, $R = \text{H}$
 c: $R_1 = 7\text{-Cl}$, $R_2 = \text{H}$, $R = \text{H}$
 d: $R_1 = 7\text{-Cl}$, $R_2 = \text{H}$, $R = \text{CH}_3$



52-53 について

a: $R_1 = 7\text{-Cl}$, $R_2 = 9\text{-Cl}$, $R = \text{H}$
 b: $R_1 = 8\text{-F}$, $R_2 = \text{H}$, $R = \text{Cl}$
 c: $R_1 = 7\text{-Cl}$, $R_2 = \text{H}$, $R = \text{H}$
 d: $R_1 = 7\text{-Cl}$, $R_2 = \text{H}$, $R = \text{CH}_3$

合成方法案 V I I

【0081】

6, 8-ジクロロ-2-ヒドラジノキノリン-4-カルボン酸エチルエステル (49a) の代表的調製法

化合物 48a (0.6848 g, 2.26 mmol) の温かい (40℃) エタノール (100 mL) 溶液にヒドラジン水和物 (0.11 mL, 2.26 mmol) を加え、40℃で一夜、加熱した。再びヒドラジン水和物 (0.11 mL, 2.26 mmol) を加えて同じ温度で24時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、最少量のシリカゲルに吸収させて、クロマトグラフィーを行って (シリカゲル、フラッシュ、n-ヘキサンの10%から20%から50%のEtOAc溶液) 0.5765 g (85%) の無色で固体の希望する生成物を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.89 (s, 1H)、8.51 (s, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.55 (s, 1H)、4.40 (q, 2H, J = 7.2 Hz)、4.35 (br s, 2H)、1.43 (t, 3H, J = 7.2 Hz); LCMS (m/z): 300 (MH⁺)。 30

【0082】

7, 9-ジクロロ-s-トリアゾロ [4, 3-a] キノリン-4-カルボン酸エチルエステル (50a)

化合物 49a (0.288 g, 0.96 mmol) と蟻酸 (5 mL) を24時間還流した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、固体の重碳酸ナトリウムで中和した。固体をろ過し、水で洗ってよく乾燥させ、0.2783 g (93%) の無色で固体の希望する生成物を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.29 (s, 1H)、8.22 (s, 1H)、7.85 (m, 2H)、4.57 (q, 2H, J = 6.9 Hz)、1.50 (t, 3H, J = 7.2 Hz); LCMS (m/z): 309 (MH⁺)。 40

【0083】

化合物 51-53 は上記の化合物 22a と 6-7 の代表的な調製法によって調製された。

【0084】

実施例に用いられた省略語や頭字語はつぎのものを含む。POCl₃、オキシ塩化リン；PDC、二クロム酸ピリジウム；CH₂Cl₂、ジクロロメタン；DMF、N，N-ジメチルフォルムアミド；I₂、ヨウ素；EtOAc、エチル酢酸；EtOH、エチルアルコール；h、時間；LiOH・H₂O、水酸化リチウム一水和物；HPLC、高速液体クロマトグラフィー；LCMS、液体クロマトグラフィー質量スペクトル（HPLCを用いた）；エーテル、ジエチルエーテル；MeOH、メタノール；Na₂SO₄、硫酸ナトリウム；Cs₂CO₃、カルボン酸セシウム；NaN₃、アジ化ナトリウム；KOH、水酸化カリウム；NaOH、水酸化ナトリウム；NaBH₄、水素化ホウ素ナトリウム；NMR、核磁気共鳴分光法；(COCl)₂、塩化オキサリル；hex、ヘキサン；NaCl、塩化ナトリウム；THF、テトラヒドロフラン；TLC、薄層クロマトグラフィー。

10

【0085】

（生物学的アッセイ）

以下のアッセイ実施例は、本発明の化合物のHCV阻害作用を例証する。

（アッセイ実施例）

HCVレプリコンアッセイ

【0086】

活発に分裂している5-2Lucレプリコン細胞を96ウェルプレートに、ウェルあたり90μlの容量で、5000-7500個の細胞を培養した。細胞は37℃で5% CO₂の条件下に24時間インキュベートした。5-2細胞はレプリコン細胞で、ラルフバーテンシュラガー（Ralf Bartenschlager）（ドイツ）から許可をう

20

けたもので、自己複製するRNA分子をHuh7細胞中にもったものであり、そのRNAはHCVの自己複製を可能にする非構造蛋白質を含んでいる。

【0087】

細胞培養の24時間後に、多様な濃度の化合物（10μlの容量で）が各ウェルに加えられた。細胞は、ルシフェラーゼのアッセイの前にさらに24時間、化合物とインキュベートされた。

【0088】

5-2Lucレプリコン細胞を化合物と24時間インキュベートした後に、各ウェルから培養液を吸引し、ブライトグロー（Bright-Glo）（ファーマシア社）ルシフェラーゼアッセイ試薬を、製造業者の取り扱い説明書に従って、各ウェルに加えた。簡単に

30

いえば、ブライトグロー試薬を等量のPBSで希釈し、その一部（100μl）を各ウェルに加えた。室温で5分間インキュベートした後に、ルシフェラーゼの測定をルミノメーターを用いて行った。

（アッセイ実施例2）

ルシフェラーゼカウンターアッセイ

【0089】

活発に分裂しているCMV-Luc細胞（CMVプロモーターに続けてルシフェラーゼの遺伝子をもったDNAコンストラクトがHuh7細胞の染色体に永久的に組み込まれたLuc細胞）を、96ウェルプレートに、ウェルあたり90μlの容量で、5000-7500個の細胞を培養した。細胞は37℃で5% CO₂の条件下に24時間インキュベ

40

ートされた。

【0090】

細胞培養の24時間後に、多様な濃度の化合物（10μlの容量で）が各ウェルに加えられた。細胞は、ルシフェラーゼのアッセイの前にさらに24時間、化合物とインキュベートされた。

【0091】

CMV-Luc細胞を化合物と24時間インキュベートした後に、各ウェルから培養液を吸引し、ブライトグロー（Bright-Glo）（ファーマシア社）ルシフェラーゼアッセイ試薬を、製造業者の取り扱い説明書に従って、各ウェルに加えた。ルシフェラーゼの測定をルミノメーターを用いて行った。

50

【0092】

ルシフェラーゼアッセイによって測定された、本発明による多数の化合物の活性を表1に示した。

(アッセイ実施例3)

免疫ブロットアッセイ

【0093】

活発に分裂している9-13レプリコン細胞(HCVレプリコンからなるHu h7細胞)を6ウェルプレートに、ウェルあたり、容量にして2 mlで、 1×10^5 の細胞を培養した。細胞は続いて、37℃で5% CO₂の条件下で24時間インキュベートされた。

【0094】

細胞培養の24時間後に、多様な濃度の化合物(10 μlの容量で)が各ウェルに加えられた。細胞は、さらに48時間、化合物とインキュベートされた。

【0095】

蛋白質サンプルは、培養細胞から調製され、SDS-PAGEゲルで分離された。

【0096】

電気泳動の後に、SDS-PAGEゲル上の蛋白質サンプルはニトロセルロース膜に移された。

【0097】

その膜を5%無脂肪ミルクの入ったPBSを使って、室温で1時間ブロックした。

【0098】

第一抗体とのインキュベーションを室温で1時間行った後に、膜をPBST(PBSに0.1%のトウィーン20を加えたもの)で、15分ごと3回洗った。

【0099】

第二抗体と複合体を形成させたホースラディッシュ過酸化酵素と室温で1時間インキュベートした後に、膜をPBST(PBSに0.1%のトウィーン20を加えたもの)で、15分ごと3回洗った。

【0100】

その膜を次に基質の溶液(ピラス社)に浸し、フィルムを感光させた。

(アッセイ実施例4)

タックマンRT-PCRアッセイ

【0101】

活発に分裂している9-13レプリコン細胞を、24ウェルプレートに、ウェルあたり、容量にして1 mlで、 3×10^4 の細胞を培養した。細胞は続いて、37℃で5% CO₂の条件下で24時間インキュベートされた。

【0102】

細胞培養の24時間後に、多様な濃度の化合物(10 μlの容量で)が各ウェルに加えられた。細胞は、さらに24時間、化合物とインキュベートされた。

【0103】

9-13レプリコン細胞を化合物と24時間インキュベートした後に、各ウェルから培養液を吸引し、各細胞からのRNAサンプルが調製された。

【0104】

RNAサンプルを用いて、タックマン(TaqMan(登録商標))(ロッシュ モレキュラー システムズ社)によるワンステップRT-PCRが製造業者の取り扱い説明書に従って、行われた。簡単に言えば、適当に希釈されたRNAサンプル、上流プライマー、下流プライマー、FAM標識プローブオリゴを混合し、水を加えて25 μlとした。等量の2Xタックマンマスターミックスを加えて、反応はABIプリズム7700配列検出器(アプライド バイオシステムズ社)で行った。

【0105】

引き続き以下に示す表1から3の化合物は、ここで説明し合成方法案に図示した方法を用いて調製された。ここで適用される全ての化合物は、ケムドロウウルトラ6.0.2版、

10

20

30

40

50

(ケンブリッジソフト社、ケンブリッジ パーク ドライブ、100番地、ケンブリッジ市、マサチューセッツ州02140から入手)、ネームプロ5.09版、(ACDラボ社、アデレイド ストリート ウェスト、90番地、トロント市、オンタリオ州、M5H、3V9、カナダから入手)あるいはそれらに基づくソフトウェアを使って、名称した。

【0106】

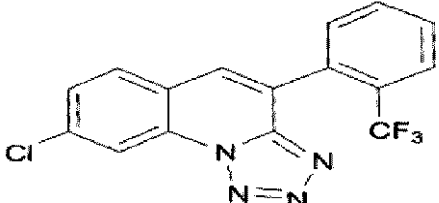
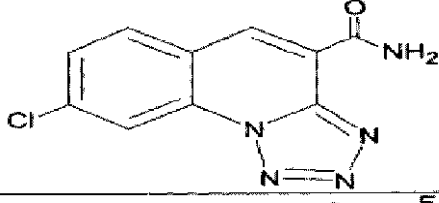
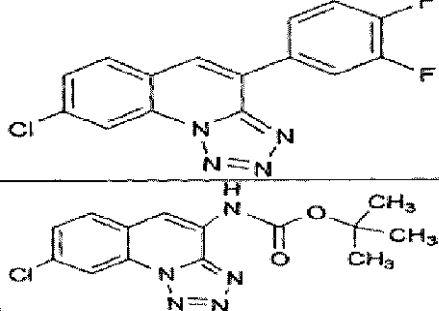
下記の表1の化合物は、20%以上の阻害活性を示した。

名称

構造

表1

【表5-1】

構造	名称
	8-クロロ-4-[2-(トリフルオロメチル)]フェニル]テト
	8-クロロ-テトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボキサミド
	tert-ブチル(8-クロロテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-

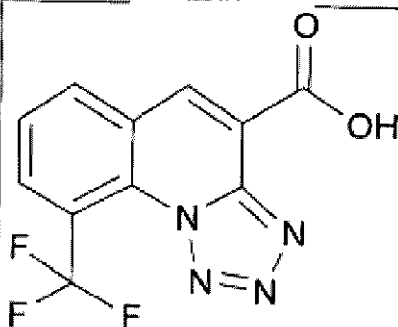
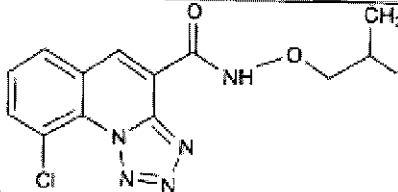
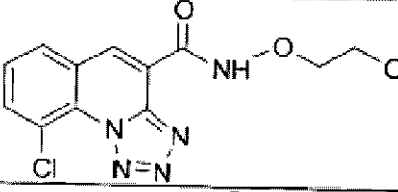
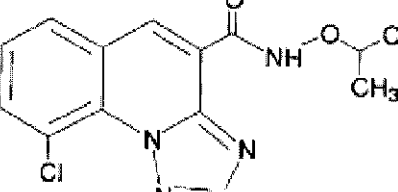
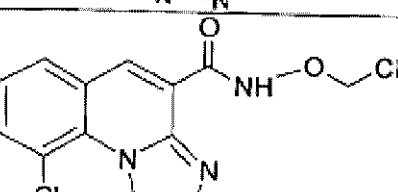
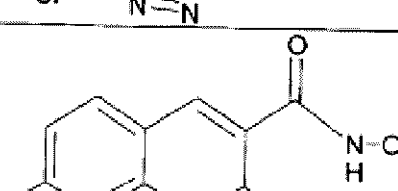
10

20

30

40

【表 5 - 2】

構造	名称
	9-(トリフルオロメチル)テ トラゾロ[1,5-a]キノリン 4-カルボン酸
	9-クロロ-N-イソブトキシテ トラゾロ[1,5-a]キノリン 4-カルボキサミド
	9-クロロ-N-プロポキシテ トラゾロ[1,5-a]キノリン-4- カルボキサミド
	9-クロロ-N-イソプロポキ シテトラゾロ[1,5-a]キノ リン-4-カルボキサミド
	9-クロロ-N-エトキシテ トラゾロ[1,5-a]キノリン-4- カルボキサミド
	8-クロロ-N-ヒドロキシテ トラゾロ[1,5-a]キノリン 4-カルボキサミド

10

20

30

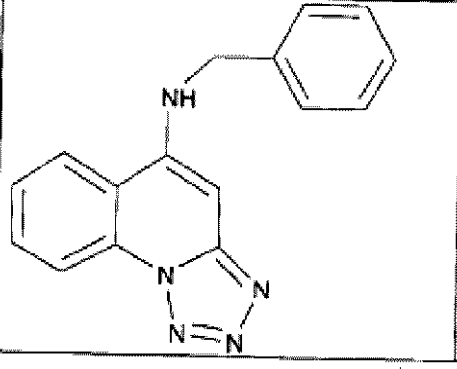
40

【0107】

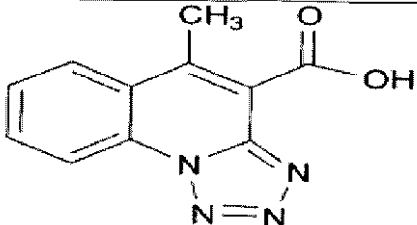
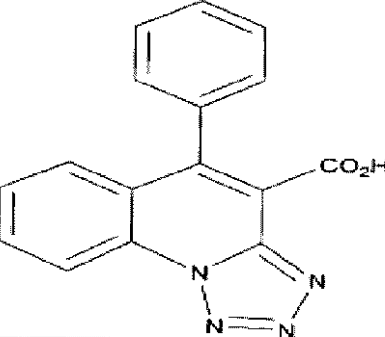
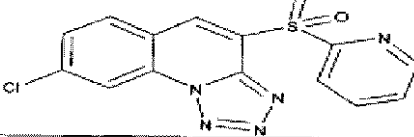
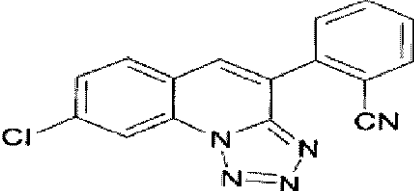
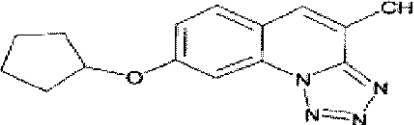
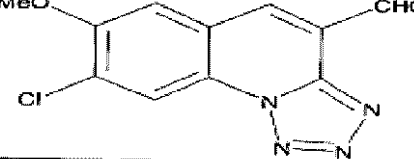
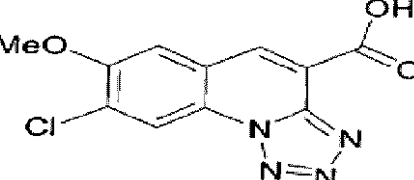
表 2 の化合物は、5 % から 20 % の阻害活性を示した。

表 2

【表 6 - 1】

構造	名称
	N-ベンジルテトラゾロ[1,5-a]キノリン-5-アミン

【表 6 - 2】

	5-メチルテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸
	5-フェニルテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸
	8-クロロ-4-(ピリジン-2-イルスルフォニル)テトラゾロ[1,5-a]キノリン
	2-(8-クロロテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-イル)ベンズニトリル
	8-(シクロペンチルオキシ)テトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボアルデヒド
	8-クロロ-7-メトキシテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボアルデヒド
	8-クロロ-7-メトキシテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸

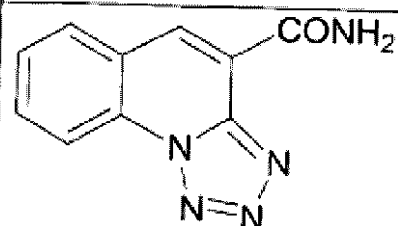
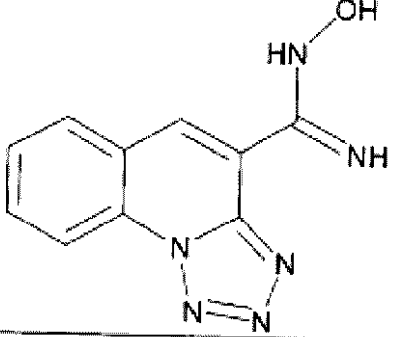
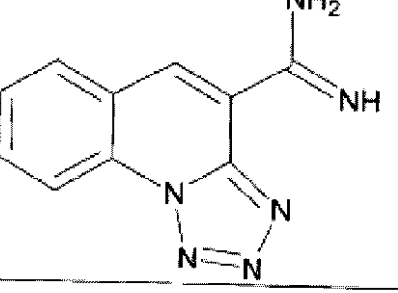
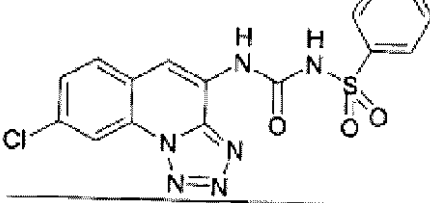
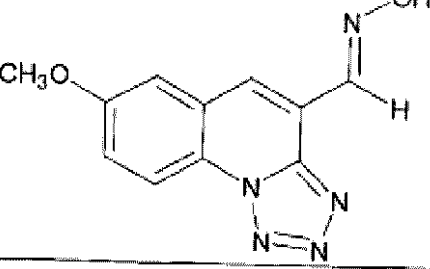
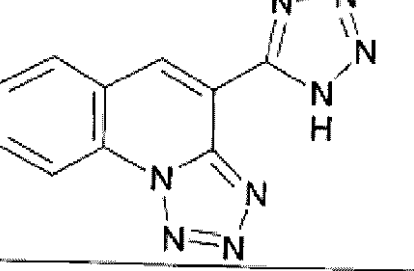
10

20

30

40

【表 6 - 3】

構造	名称
	テトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボキサミド
	N-ヒドロキシテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボ
	テトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボキシミダミド
	N- {[(8-クロロテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-イル)アミノ]カルボニル} ベンゼン
	7-メトキシテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボアルデヒド オキシム
	4-(1H-テトラゾル-5-イル)テトラゾロ[1,5-a]キノリン

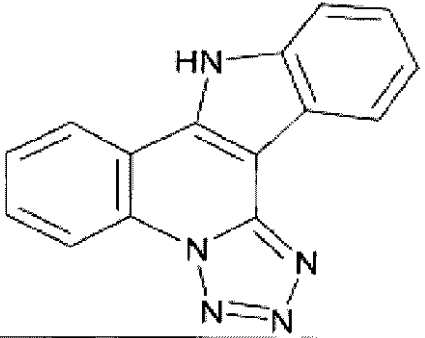
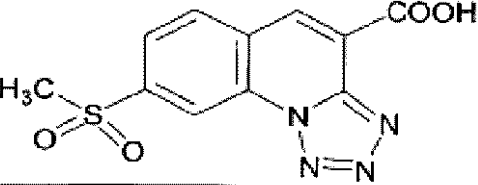
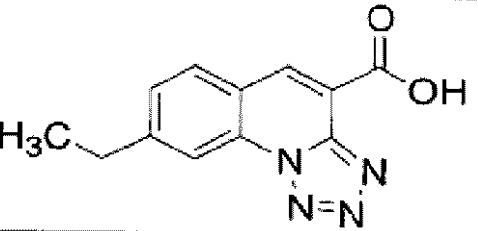
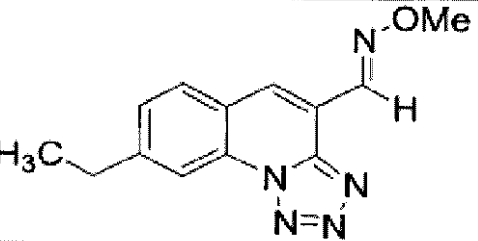
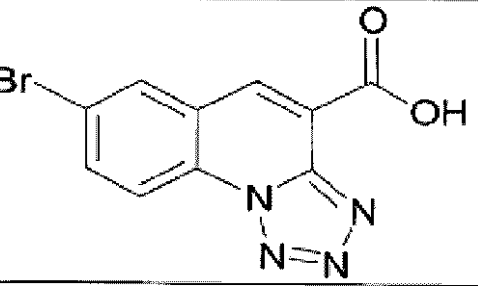
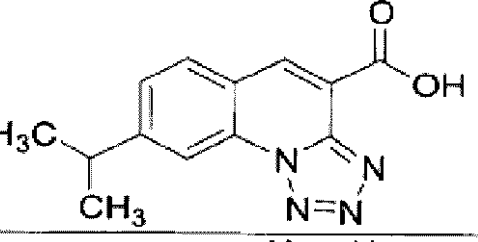
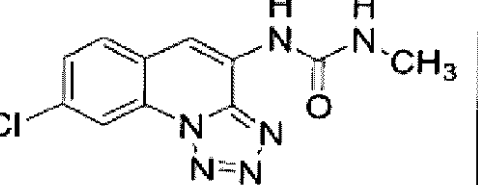
10

20

30

40

【表 6 - 4】

構造	名称
	9H-インドロ[3,2-c]テトラゾ ロ[1,5-a]キノリン
	8-(メチルスルフォニル)テト ラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カ ルボン酸
	8-エチルテトラゾロ[1,5-a]キノ リン-4-カルボン酸
	8-エチルテトラゾロ[1,5-a]キノ リン-4-カルボアルデヒド O-メ チルオキシム
	7-ブロモテトラゾロ[1,5-a]キノ リン-4-カルボン酸
	8-イソプロピルテトラゾロ [1,5-a]キノリン-4-カルボ ン酸
	N-(8-クロロテトラゾロ [1,5-a]キノリン-4-イル)- N'-メチルウレア

10

20

30

40

【表 6 - 5】

構造	名称
	8-クロロ 4-(1H-イミダ ゾル-1-イル)テトラゾロ キノリン
	8-クロロ-4-[4-(トリフ ルオロメトキシ)フェニル] テトラゾコ[1,5-a]キノリ ン
	8-クロロ-4-(3-フ ルオロフェニル)テト ラゾロ[1,5-a]キノリ ン
	4-[3,5-ビス(トリフルオロ メチル)フェニル]-8-クロロ テトラゾコ[1,5-a]キノリン
	メチル2-[(8-クロロテト ラゾロ[1,5-a]キノリン-4- イル)スルフォニル]安息香 酸メチル
	8-クロロ-4-[3-(トリフ ルオロメトキシ)フェニル] テトラゾロ[1,5-a]キノリン
	7-フルオロ-8-ピペリジ ン-1-イルテトラゾロ [1,5-a]キノリン-4-カ ルボキシ酸エチル
	8-(メチルチオ)テトラゾ ロ[1,5-a]キノリン-4- カルボアルデヒド

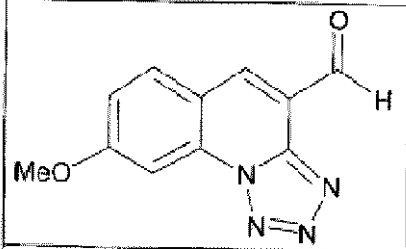
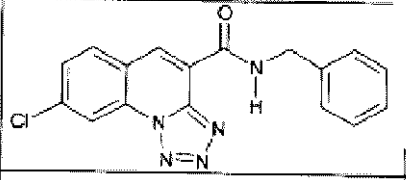
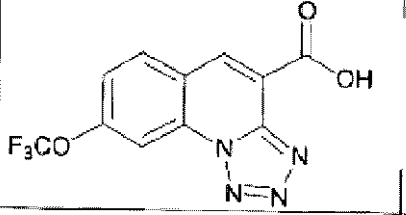
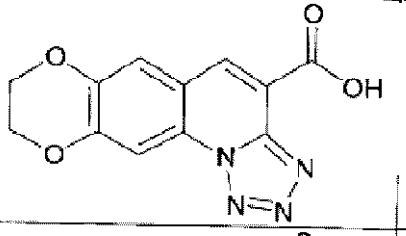
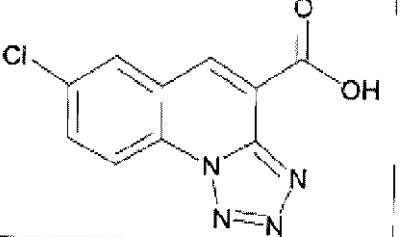
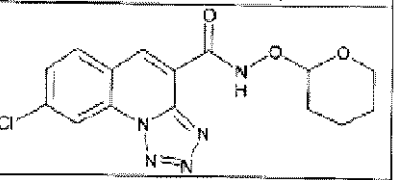
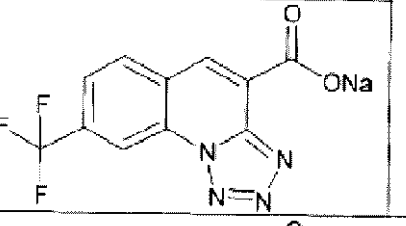
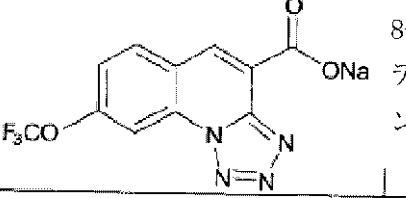
10

20

30

40

【表 6 - 6】

構造	名称
	8-メトキシテトラゾロ [1,5-a]キノリン-4- カルボアルデヒド
	N-ベンジル-8-クロロテト ラゾロ[1,5-a]キノリン-4 -カルボキサミド
	8-(トリフルオロメトキシ) テトラゾロ[1,5-a]キノリン -4-カルボン酸
	8,9-ジヒドロ[1,4]ジオキ シノ[2,3-ジ]テトラゾ ロ[1,5-a]キノリン-4-カル ボン酸
	7-クロロテトラゾロ[1,5- a]キノリン-4-カルボン酸
	8-クロロ-N-(テトラヒド ロ-2H-ピラン-2-イルオキ シ)テトラゾロ[1,5-a]キノ リン-4-カルボキサミド
	8-(トリフルオロメチル) テトラゾロ[1,5-a]キノ リン-4-カルボン酸ナト リウム
	8-(トリフルオロメトキシ) テトラゾロ[1,5-a]キノリ ン-4-カルボン酸ナトリウム

10

20

30

40

【表 6 - 7】

構造	名称
	6-アジドテトラゾロ [1,5-a]キノリン-4-カル ボン酸エチルエステル
	8-アミノテトラゾロ [1,5-a]キノリン-4-カル ボン酸メチルエステル
	9-メチルテトラゾロ[1,5- a]キノリン-4-カルボン酸
	9-クロロテトラゾロ[1,5 a]キノリン-4-カルボン酸
	6-メチルテトラゾロ[1,5- a]キノリン-4-カルボン酸
	N-(アリルオキシ)-9-クロ ロテトラゾロ[1,5-a]キノ リン-4-カルボキサミド
	N-(tert-ブトキシ)-9-クロ ロテトラゾロ[1,5-a]キノリ
	8-フルオロ-N-1H-テトラ ゾル-5-イルテトラゾロ [1,5-a]キノリン-4-カルボ

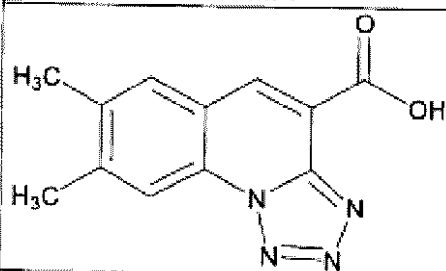
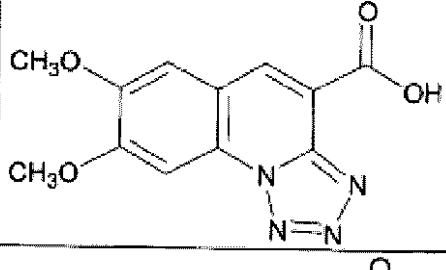
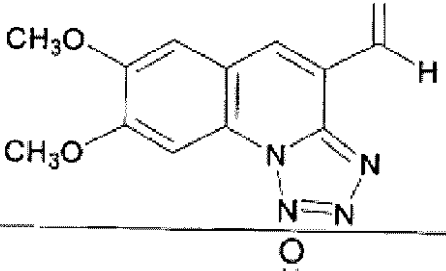
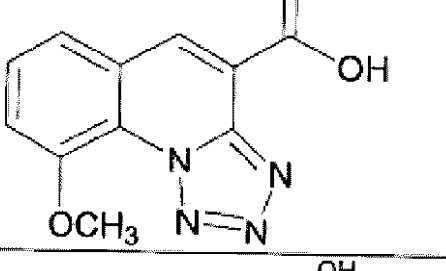
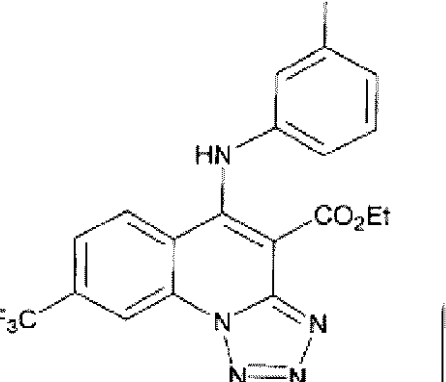
10

20

30

40

【表 6 - 8】

構造	名称
	7,8-ジメチルテトラゾロ [1,5-a]キノリン-4-カルボ ン酸
	7,8-ジメトキシテトラゾロ [1,5-a]キノリン-4-カルボ ン酸
	7,8-ジメトキシテトラゾロ [1,5-a]キノリン-4-カルボ アルデヒド
	9-メトキシテトラゾロ [1,5-a]キノリン-4-カルボ ン酸
	5-[(3-ヒドロキシフェニル)ア ミノ]8-(トリフルオロメチル) テトラゾロ[1,5-a]キノリン- 4-カルボン酸エチルエステル

10

20

30

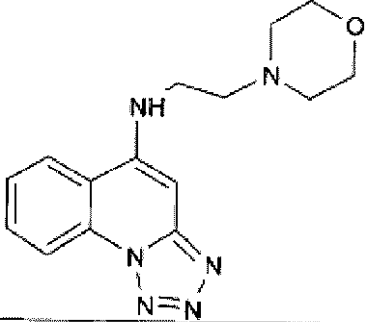
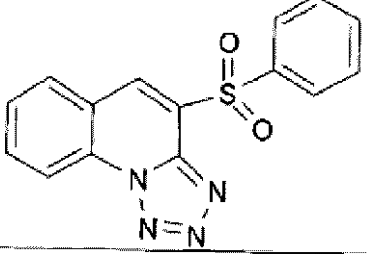
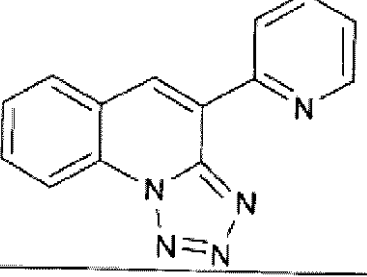
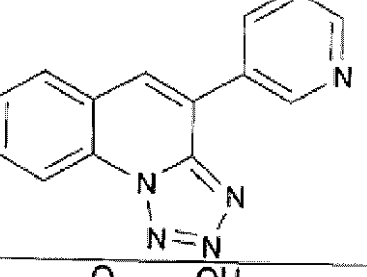
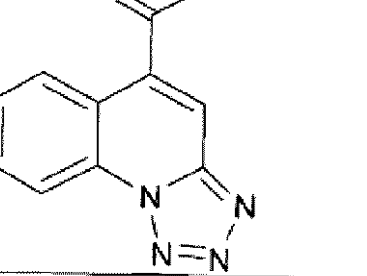
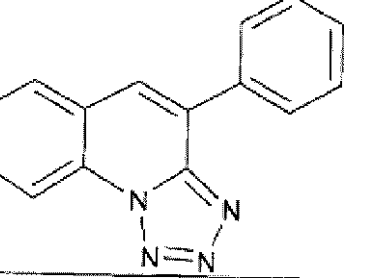
40

【0108】

5%以下の阻害作用を示した化合物を下記の表3に示す。

表 3

【表 7 - 1】

	N-(2-モルフォリン-4-イル エチル)テトラゾロ[1,5-a] キノリン-5-アミン
	4-(フェニルスルフォニル) テトラゾロ[1,5-a]キノリ ン
	4-ピリジン-2-イルテト ラゾロ[1,5-a]キノリン
	4-ピリジン-3-イルテト ラゾロ[1,5-a]キノリン
	テトラゾロ[1,5-a]キノリ ン-5-カルボン酸
	4-フェニルテトラゾロ[1,5- a]キノリン

10

20

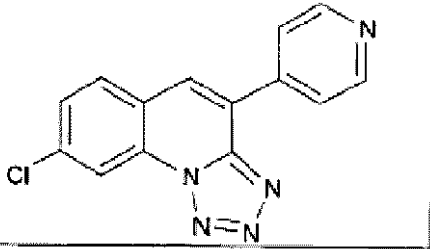
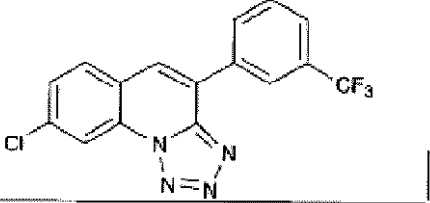
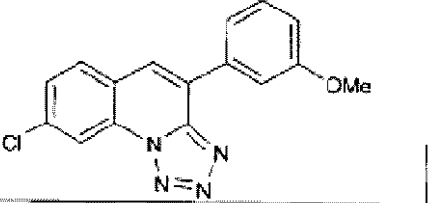
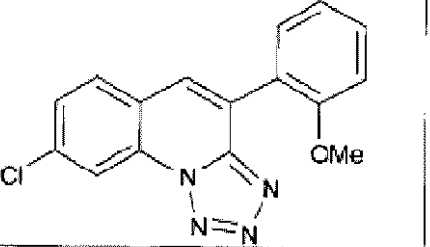
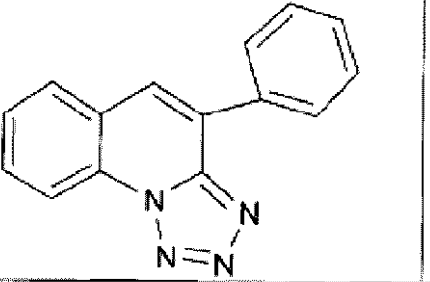
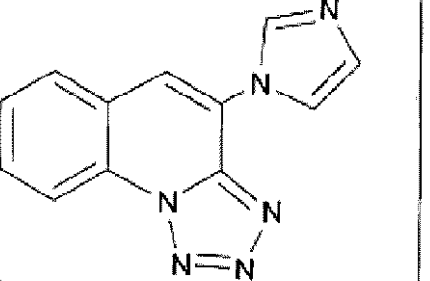
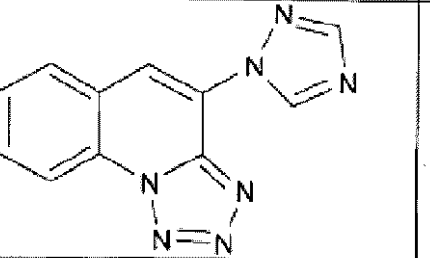
30

40

【表 7 - 2】

#0774

PCT/US2004/0

	8-クロロ-4-ピリジン-4-イルテトラゾロ[1,5-a]キノリン
	8-クロロ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]テトラゾロ[1,5-a]キノリン
	8-クロロ-4-(3-(メトキシフェニル)テトラゾロ[1,5-a]キノリン
	8-クロロ-4-(2-メトキシフェニル)テトラゾロ[1,5-a]キノリン
	4-フェニルテトラゾロ[1,5-a]キノリン
	4-(1H-イミダゾール-1-イル)テトラゾロ[1,5-a]キノリン
	4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)テトラゾロ[1,5-a]キノリン

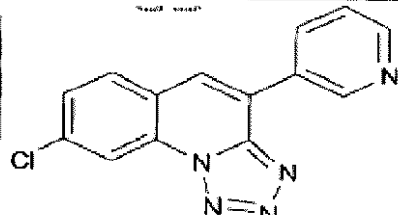
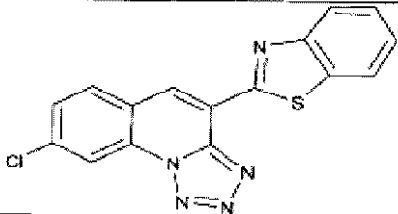
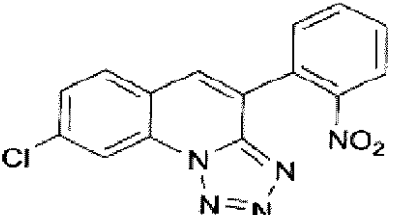
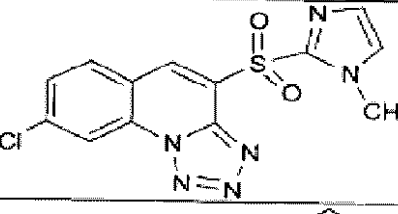
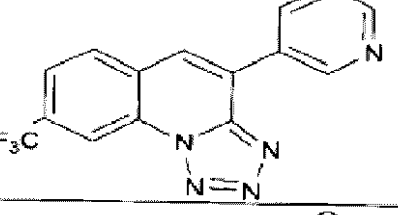
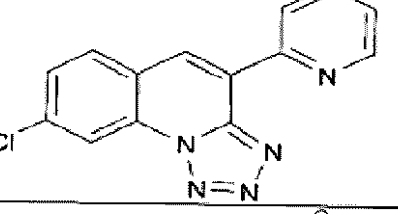
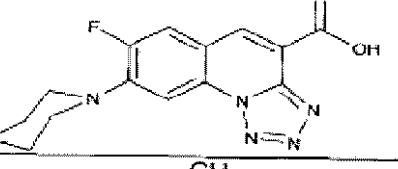
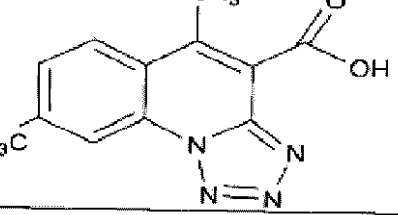
10

20

30

40

【表 7 - 3】

	8-クロロ-4-ピリジン-3-イルテトラゾロ[1,5-a]キノリ
	4-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-8-クロロテトラゾ
	8-クロロ-4-(2-ニトロフェニル)テトラゾロ[1,5-a]キノリン
	8-クロロ-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)スルフォニル]テトラゾロ[1,5-a]キノリン
	4-ピリジン-3-イル-8-(トリフルオロメチル)テトラゾロ[1,5-a]キノリン
	8-クロロ-4-ピリジン-2-イルテトラゾロ[1,5-a]キノリン
	7-フルオロ-8-ピペリジン-1-イルテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸
	5-メチル-8-(トリフルオロメチル)テトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸

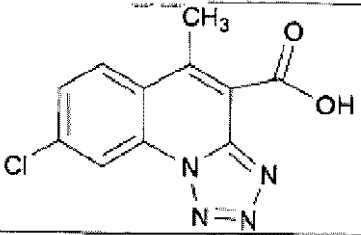
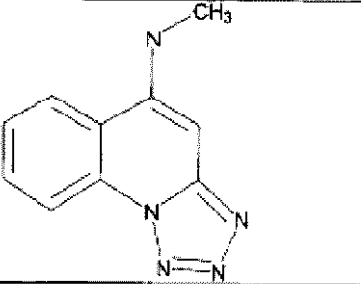
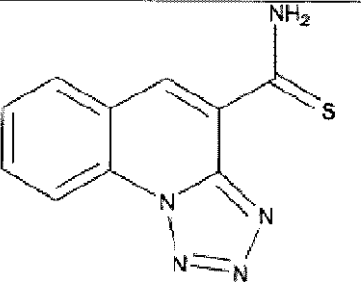
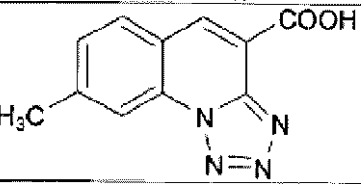
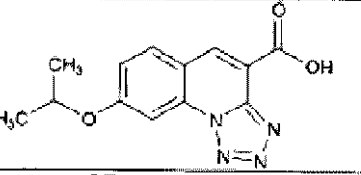
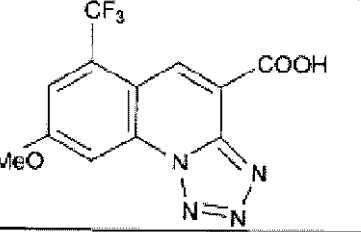
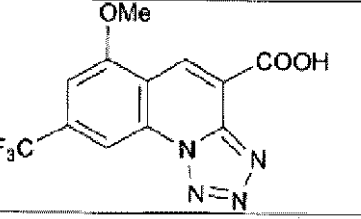
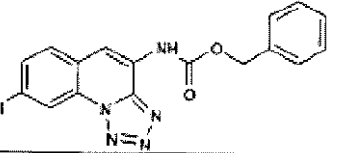
10

20

30

40

【表 7 - 4】

	8-クロロ-5-メチルテトラ ゾロ[1,5-a]キノリン-4-カ ルボン酸
	N-メチルテトラゾロ[1,5- a]キノリン-5-アミン
	テトラゾロ[1,5-a]キノリ ン-4-カルボチアミド
	8-メチルテトラゾロ[1,5-a] キノリン-4-カルボン酸
	8-イソプロポキシテトラゾ ロ[1,5-a]キノリン-4-カル ボン酸
	8-メトキシ-6-(トリフルオ ロメチル)テトラゾロ[1,5- a]キノリン-4-カルボン酸
	6-メトキシ-8-(トリフルオ ロメチル)テトラゾロ[1,5- a]キノリン-4-カルボン酸
	(8-クロロテトラゾロ[1,5- a]キノリン-4-イル)カルバ ミン酸ベンジルエステル

10

20

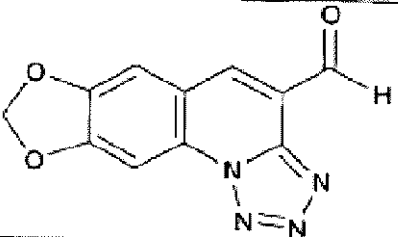
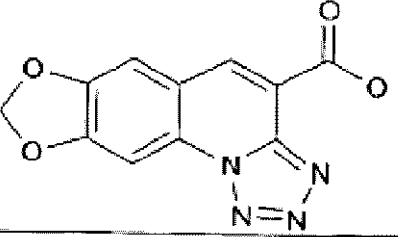
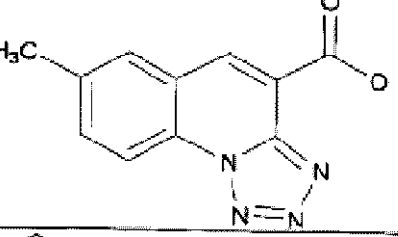
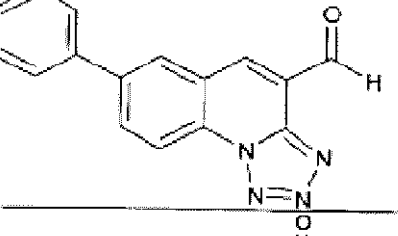
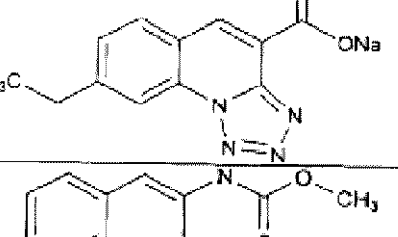
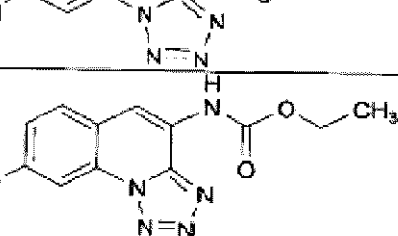
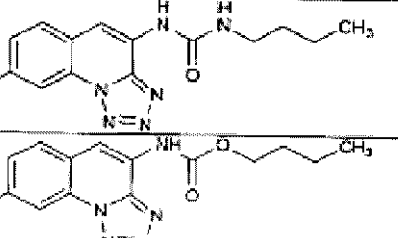
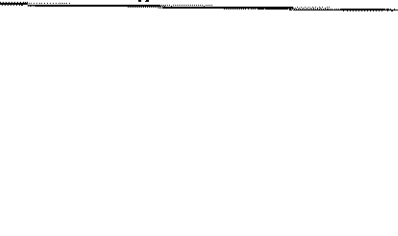
30

40

【表 7 - 5】

774

PCT/US200

	[1,3]ジオキソロ[4,5-g]テトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボアルデヒド
	[1,3]ジオキソロ[4,5-g]テトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸
	7-メチルテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸
	7-フェニルテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボアルデヒド
	8-エチルテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸ナトリウム
	(8-クロロテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-イル)カルバミン酸メチルエステル
	(8-クロロテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-イル)カルバ
	N-ブチル-N'-(8-クロロテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-イル)カルバ
	(8-クロロテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-イル)カルバミン酸ブ

10

20

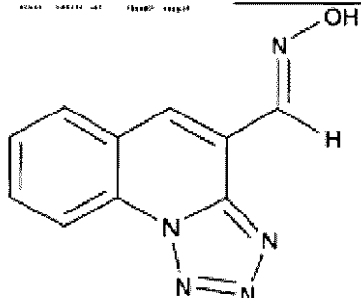
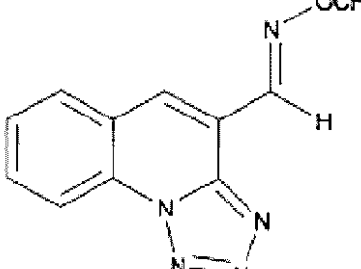
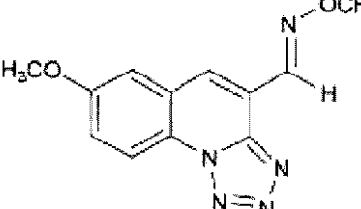
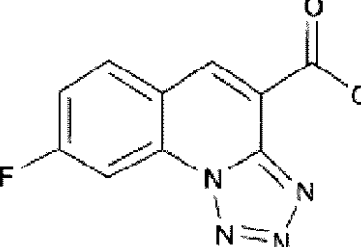
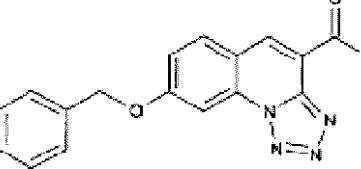
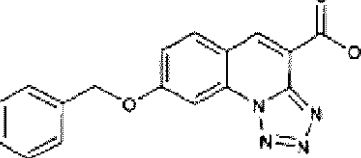
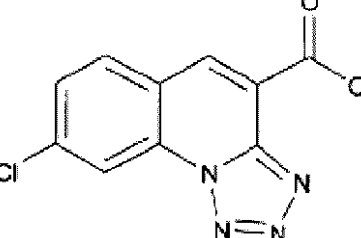
30

40

【表 7 - 6】

100 / 14

FC1/US2004/1

	エチルテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボアルデヒドオキシム
	テトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボアルデヒド O-メチルオキシム
	7-メトキシテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボアルデヒド O-メチルオキシム
	8-フルオロテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸
	8-(ベンジルオキシ)テトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボアルデヒド
	8-(ベンジルオキシ)テトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸
	8-クロロテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸

10

20

30

40

【表 7-7】

01/14

PC 1/US2004/0.

	8-メトキシテトラゾロ [1,5-a]キノリン-4-カルボ ン酸
	7-フルオロテトラゾロ[1,5-a] キノリン 4-カルボン酸
	8-クロロ-N-1H-テトラゾル-5-イ ルテトラゾロ[1,5-a]キノリン- 4-カルボキシアミド
	7-フルオロ-N-1H-テトラゾル- 5-イルテトラゾロ[1,5-a]キノ リン-4-カルボキシアミド
	8-クロロ-N-[4-(トリフルオロ メチル)フェニル]テトラゾロ [1,5-a]キノリン-4-カルボキ ン酸
	8-クロロ-N、N'-ジメチルテト ラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カル ボキシアミド
	8-クロロテトラゾロ[1,5-a]キノ リン-4-カルボアルデヒド O-メ チルオキシム
	8-クロロテトラゾロ[1,5-a]キノ リン-4-カルボアルデヒド オキ シム

10

20

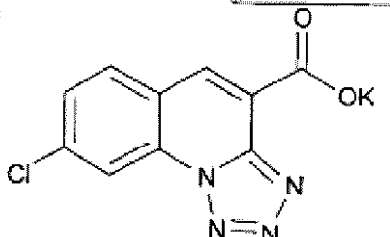
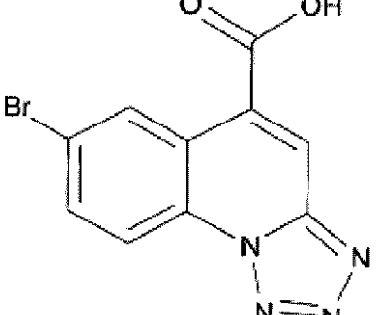
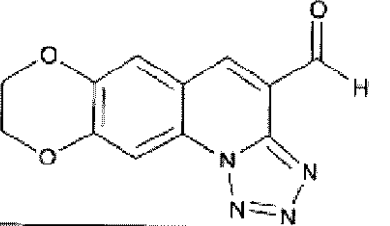
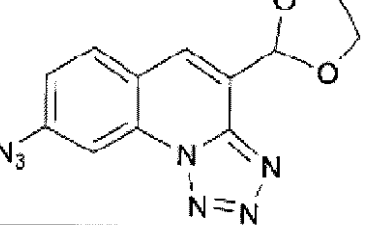
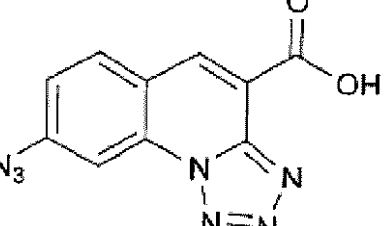
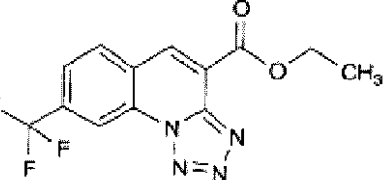
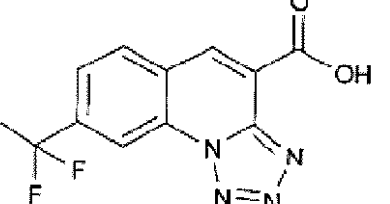
30

40

【表 7 - 8】

030774

PCT/US2004/03

	8-クロロテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸 カリウム
	7-ブロモテトラゾロ[1,5-a]キノリン-5-カルボン酸
	8,9-ジヒドロ[1,4]ジオキノノ[2,3-g]テトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボアルデ
	8-アジド-4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)テトラゾロ[1,5-a]キノリン
	8-アジドテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸
	8-(トリフルオロメチル)テトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸エチルエステ
	8-(トリフルオロメチル)テトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸

10

20

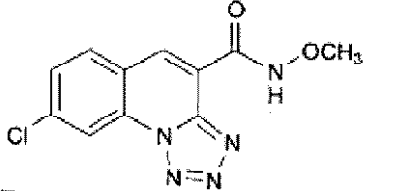
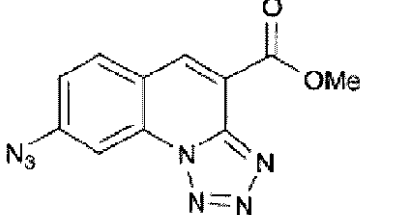
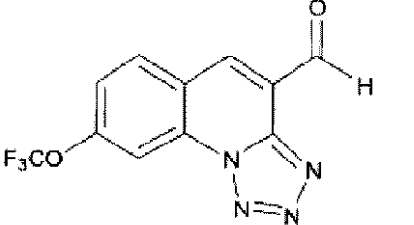
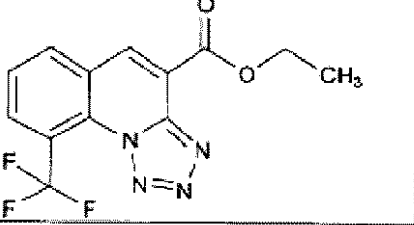
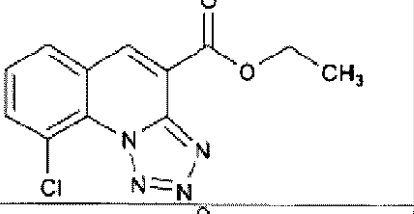
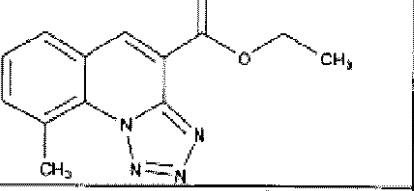
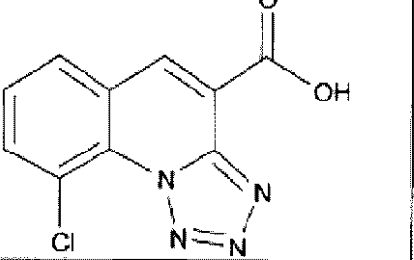
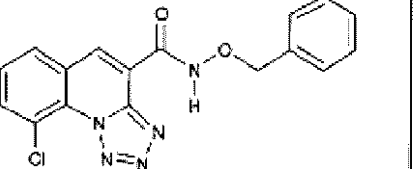
30

40

【表 7 - 9】

1774

PCT/US2004/03

	8-クロロ-N-メトキシテトラ ゾロ[1,5-a]キノリン-4-カ ルボキサミド
	8-アジドテトラゾロ[1,5-a] キノリン-4-カルボン酸メチ ルエステル
	8-(トリフルオロメトキシ) テトラゾロ[1,5-a]キノリ ン-4-カルボアルデヒド
	9-(トリフルオロメチル)テ トラゾロ[1,5-a]キノリン- 4-カルボン酸エチルエステ ル
	9-クロロテトラゾロ[1,5-a] キノリン-4-カルボン酸エチ ルエステル
	9-メチルテトラゾロ[1,5-a] キノリン-4-カルボン酸エチ ルエステル
	9-クロロテトラゾロ[1,5- a]キノリン-4-カルボン酸
	N-(ベンジルオキシ)-9-ク ロロテトラゾロ[1,5-a]キノ リン-4-カルボキサミド

10

20

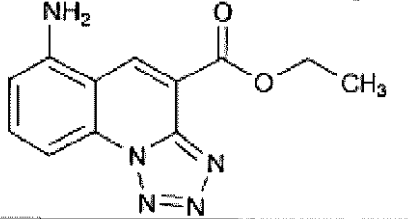
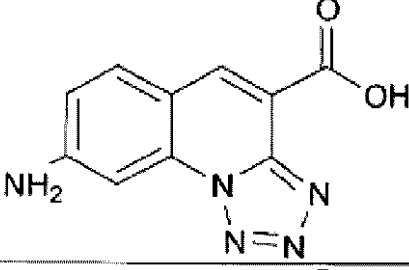
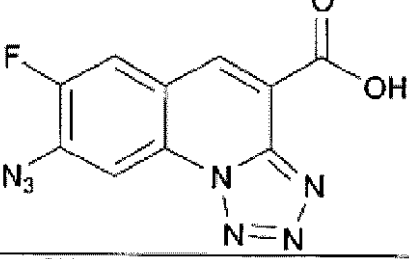
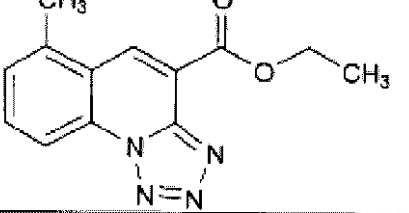
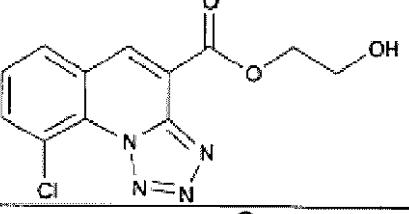
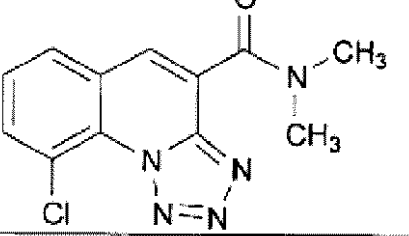
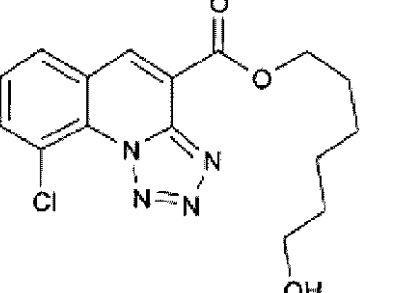
30

40

【表 7-10】

30/14

PC1/US2004/031

	6-アミノテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸
	8-アミノテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸
	8-アジド-7-フルオロテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸
	6-メチルテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸エチルエステル
	9-クロロテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸 2-ヒドロキシエチルエステル
	9-クロロ-N,N'-ジメチルテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボキサミド
	9-クロロテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸 6-ヒドロキシヘキシルエステル

10

20

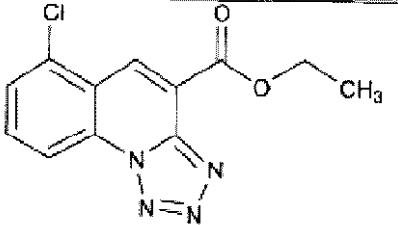
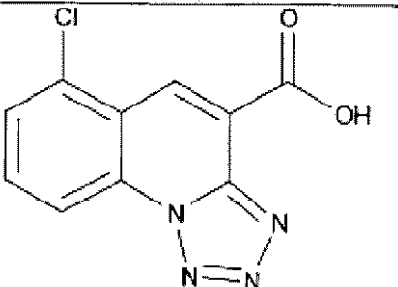
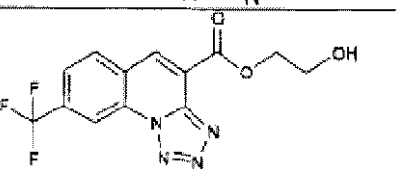
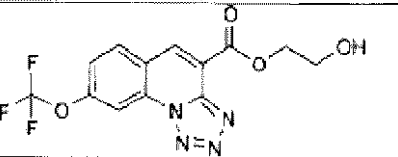
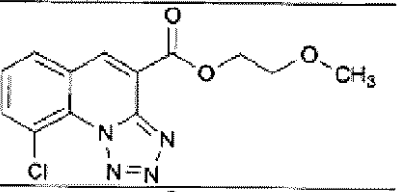
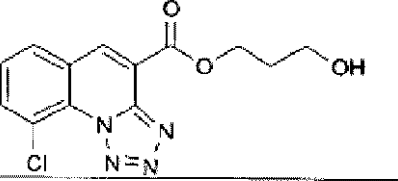
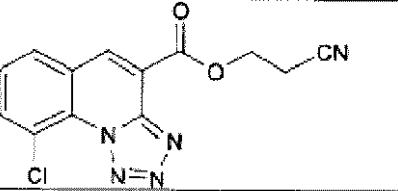
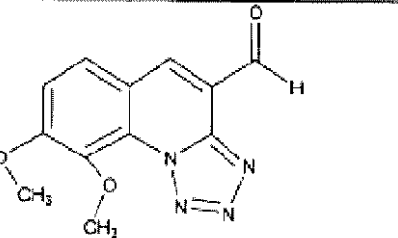
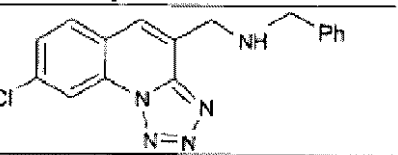
30

40

【表 7 - 1 1】

1/14

PC 1/US2004/0317

	6-クロロテトラゾロ[1,5-a] キノリン-4-カルボン酸 エチルエステル
	6-クロロテトラゾロ[1,5-a] キノリン-4-カルボン酸
	8-(トリフルオロメチル)テトラゾ ロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸 2-ヒドロキシエチルエステル
	8-(トリフルオロメトキシ)テトラ ゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン 酸2-ヒドロキシエチルエステル
	9-クロロテトラゾロ[1,5-a] キノリン-4-カルボン酸 2-メ carboxylate
	9-クロロテトラゾロ[1,5-a]キノ リン-4-カルボン酸 3-ヒドロキシ プロピルエステル
	9-クロロテトラゾロ[1,5-a]キノ リン-4-カルボン酸 2-シアノ carboxylate
	8,9-ジメトキシテトラゾロ [1,5-a]キノリン-4-カルボア ルデヒド
	N-ベンジル-1-(8-クロロテ トラゾロ[1,5-a]キノリン-

10

20

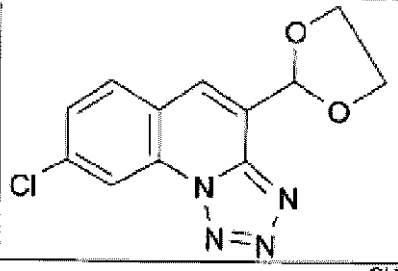
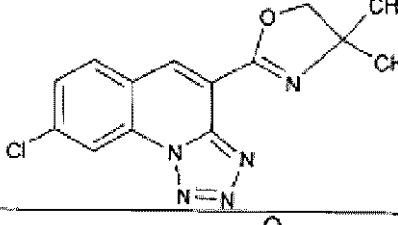
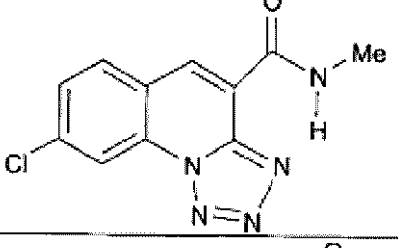
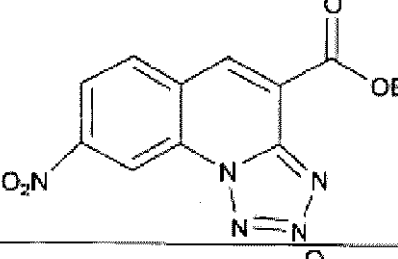
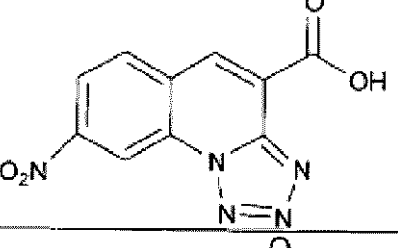
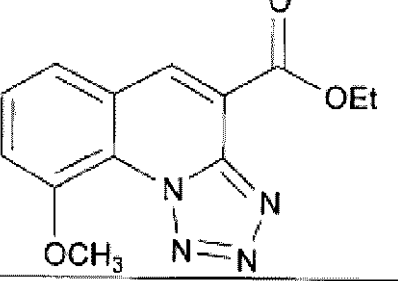
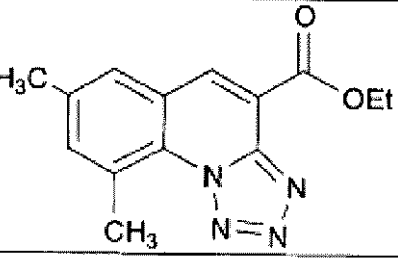
30

40

【表 7 - 1 2】

774

PCT/US2004/03171

	8-クロロ-4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)テトラゾロ[1,5-a]キノリン
	8-クロロ-4-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾル-2-イル)テトラゾロ[1,5-a]キノリン
	8-クロロ-N-メチルテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボキサミド
	8-ニトロテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸エチルエステル
	8-ニトロテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸
	9-メトキシテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸エチルエステル
	7,9-ジメチルテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸エチルエステル

10

20

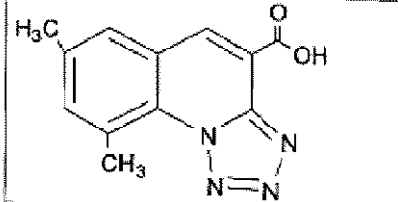
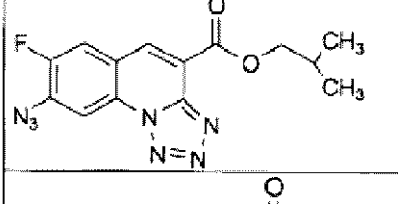
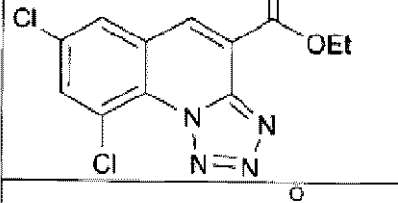
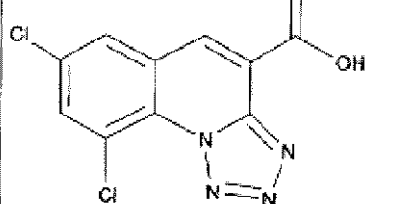
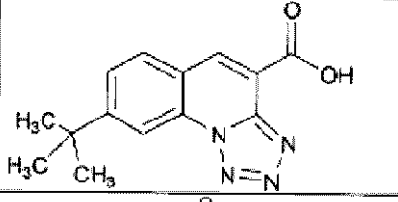
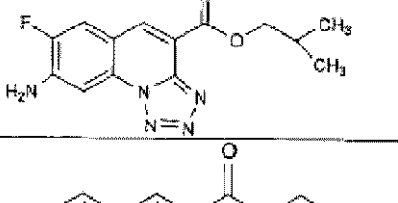
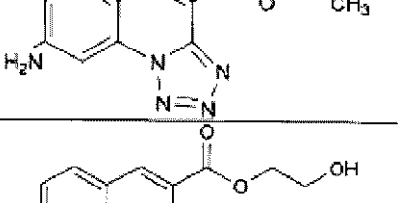
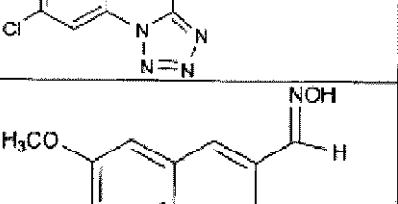
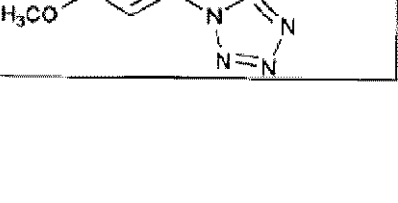
30

40

【表 7 - 1 3】

74

PCT/US2004/02

	7,9-ジメチルテトラゾロ [1,5-a]キノリン-4-カルボ
	8-アジド-7-フルオロテトラ ゾロ[1,5-a]キノリン-4-カ
	7,9-ジクロロテトラゾロ[1,5- a]キノリン-4-カルボン酸エチ ルエステル
	7,9-ジクロロテトラゾロ [1,5-a]キノリン-4-カルボ ン酸
	8-tert-ブチルテトラゾロ [1,5-a]キノリン-4-カルボン 酸
	8-アミノ-7-フルオロテトラゾロ [1,5-a]キノリン-4-カルボン酸 イソブチルエステル
	8 アミノテトラゾロ[1,5 a] キノリン-4-カルボン酸エチ ルエステル
	8-クロロテトラゾロ[1,5-a] キノリン-4-カルボン酸 2-ヒ ドロキシエチルエステル
	4-[(ヒドロキシアミノ)メ チル]-7,8-ジメトキシテ トラゾロ[1,5-a]キノリン

10

20

30

40

【表 7 - 1 4】

74	PCT/US2000
	3-[(1E)-(7,8-ジメトキシテ トラゾロ[1,5-a]キノリン-4- イル)メチレン]アミノ}フェノ
	3-[(7,8-ジメトキシテトラゾ ロ[1,5-a]キノリン-4-イル)メ チル]アミノ}フェノール

10

【0109】

下記の表 4 に記載される化合物もまた阻害作用を示した。

表 4

【表 8 - 1】

20

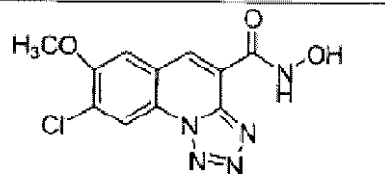
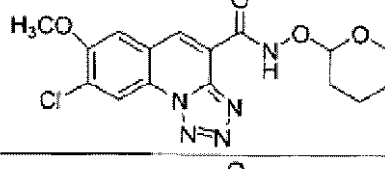
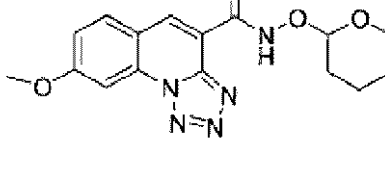
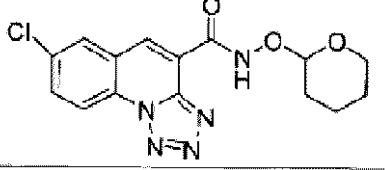
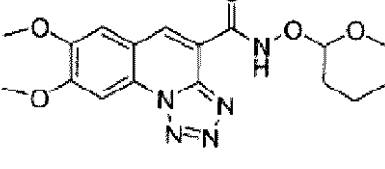
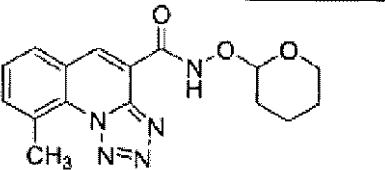
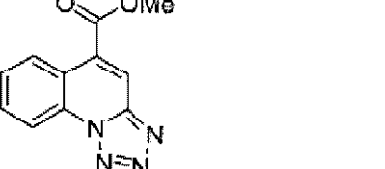
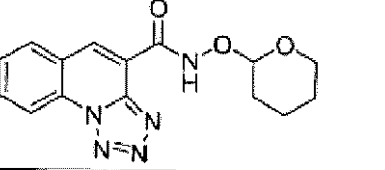
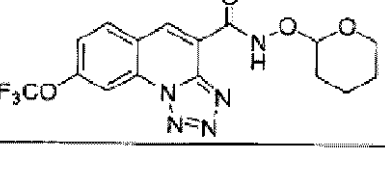
構造	名称	活性 Activity (IC50)	M-H ⁺
	N-ヒドロキシ-9-メチルテトラゾ ロ[1,5-a]キノリン-4-カルボキ	+++	244
	9-クロロ-N-ヒドロキシテトラゾ ロ[1,5-a]キノリン-4-カルボキ	+++	264
	8-クロロ-N-ヒドロキシテトラゾ ロ[1,5-a]キノリン-4-カルボキ	+++	264
	7-クロロ-N-ヒドロキシテトラゾ ロ[1,5-a]キノリン-4-	+++	264
	N-ヒドロキシテトラゾロ [1,5-a]キノリン-4-カルボ	+++	230
	N-ヒドロキシ-8-(トリフルオロ メトキシ)テトラゾロ[1,5-a]キ	+++	312

30

40

50

【表 8 - 2】

構造 Structure	名称 Name	活性 Activity (IC50)	2004/031705 M-H*
	8-クロロ-N-ヒドロキシ-7-メトキシテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボキサミド	+++	292
	8-クロロ-7-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)テトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボキサミド	+	294
	8-メトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)テトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボキサミド	+	342
	7-クロロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)テトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボキサミド	+	346
	7,8-ジメトキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)テトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボキサミド	+++	372
	9-ミチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)テトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボキサミド	+	326
	テトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボン酸メチルエステル	+	229
	N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)テトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボキサミド	+	313
	N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-8-(トリフルオロメトキシ)テトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボキサミド	+	396

10

20

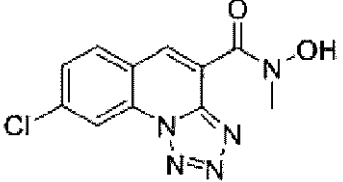
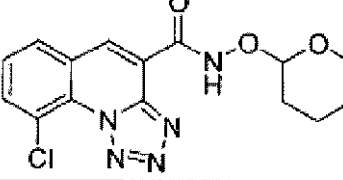
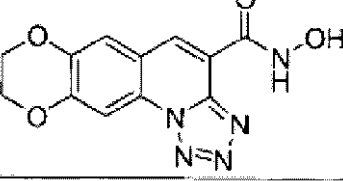
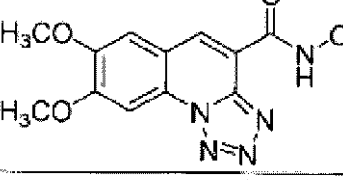
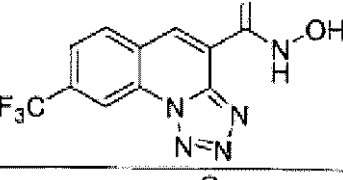
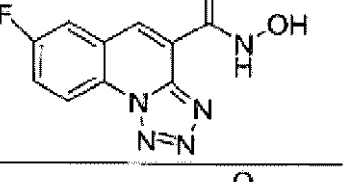
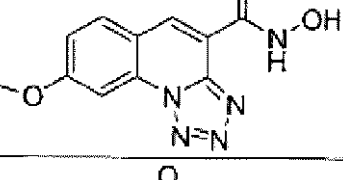
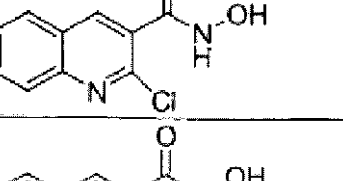
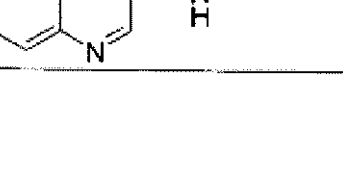
30

40

【表 8 - 3】

WO 2005/030

2004/031705

構造	名称	活性 (IC50)	M-H ⁺
	8-クロロ-N-ヒドロキシ-N-メチルテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボキサミド	+	278
	9-クロロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)テトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボキサミド	+	346
	N-ヒドロキシ-8,9-ジヒドロ[1,4]ジオキシノル[2,3-g]テトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボキサミド	+++	286
	N-ヒドロキシ-7,8-ジメトキシテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボキサミド	+++	288
	N-ヒドロキシ-8-(トリフルオロメチル)テトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボキサミド	+++	298
	7-フルオロ-N-ヒドロキシテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボキサミド	+++	246
	N-ヒドロキシ-8-メトキシテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボキサミド	+	260
	2-クロロ-N-ヒドロキシキノリン-3-カルボキサミド	+	
	N-ヒドロキシキノリン-3-カルボキサミド	+	

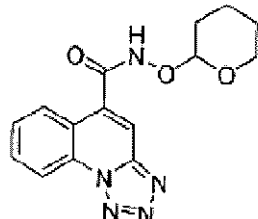
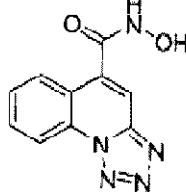
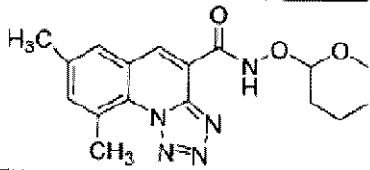
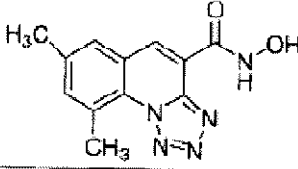
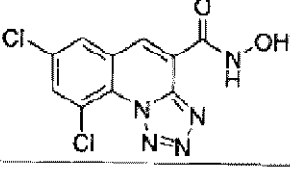
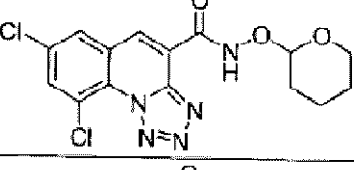
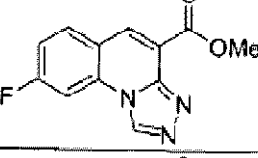
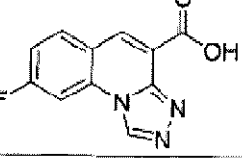
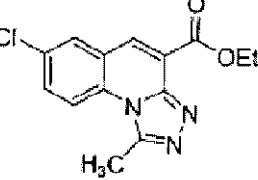
10

20

30

40

【表 8 - 4】

WO 2005/0307	構造 Structure	名称 Name	活性 Activity (IC50)	2004/031705 M-H*
		N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)テトラゾロ[1,5-a]キノリン-5-カルボキサミド	+	314
		N-ヒドロキシテトラゾロ[1,5-a]キノリン-5-カルボキサミド	+	230
		7,9-ジメチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)テトラゾロ[1,5-a]キノリン-5-カルボキサミド	+	340
		N-ヒドロキシ-7,9-ジメチルテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボキサミド	+++	258
		7,9-ジクロロ-N-ヒドロキシテトラゾロ[1,5-a]キノリン-4-カルボキサミド	+++	298
		7,9-ジクロロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)テトラゾロ[1,5-a]キノリン-5-カルボキサミド	+	380
		8-フルオロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-4-カルボン酸メチルエステル	+	246
		8-フルオロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-4-カルボン酸	+	232
		7-クロロ-1-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノリン-4-カルボン酸エチルエステル	+	290

10

20

30

40

【表 8 - 5】

WO 2005/030

権造

Structure

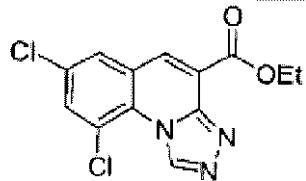
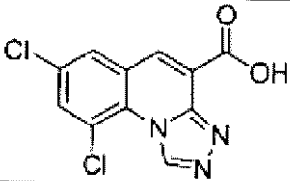
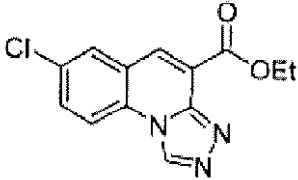
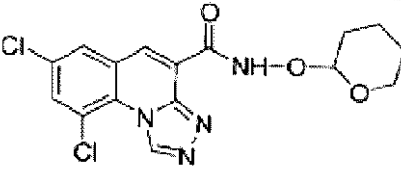
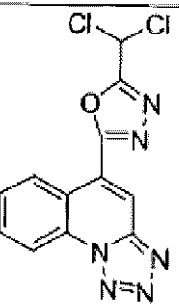
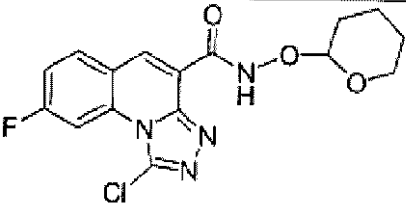
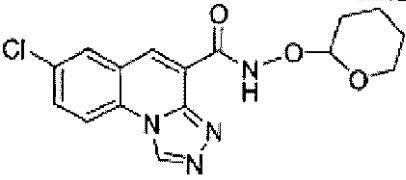
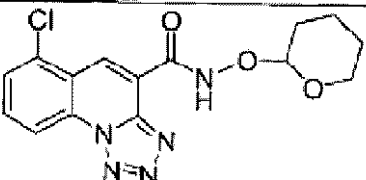
名称

Name

活性

52004/031705

Activity
(IC50)M-H⁺

	7,9-ジクロロ-[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a] キノリン-4-カルボン酸エチルエステル Carboxylate	+	310
	7,9-ジクロロ-[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a] キノリン-4-カルボン酸	+	282
	7-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a] キノリン-4-カルボン酸エチルエステル	+	276
	7,9-ジクロロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) -[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a] キノリン-4-カル	+	379
	5-(5-(ジクロロメチル)-1,3,4-オキサジアゾル-2-イル)テトラゾロ [1,5-a]キノ	+	321
	1-クロロ-8-フルオロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) -[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a] キノリン-4-	+	365
	7-クロロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) -[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a] キノリン-4-カ	+	345
	6-クロロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) トトラゾロ [1,5-a] キノ	+	348

10

20

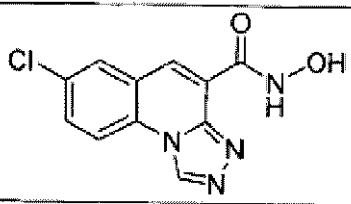
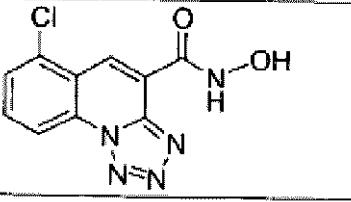
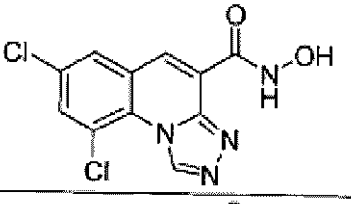
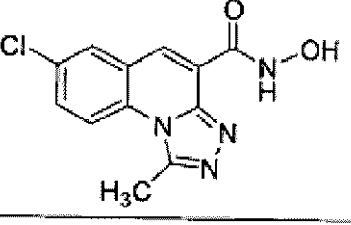
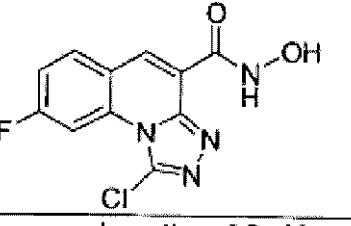
30

40

【表 8 - 6】

WO 2005/030774

PCT/US2004/03170

構造	名称	活性 (IC50)	M-H*
	7-クロロ-N-ヒドロキシ [1,2,4]トリアゾロ [4,3- a] キノリン-4-カルボキサ ミド	+++	263
	6-クロロ-N-ヒドロキシテトラ ゾロ [1,5-a] キノリン-4-カ ルボキサミド	+++	264
	7,9-ジクロロ-N-ヒドロキシ [1,2,4]トリアゾロ [4,3-a] キノリン-4-カル ボキサミド	+++	297
	7-クロロ-N-ヒドロキシ-1- メチル-[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a] キノリン-4-カル ボキサミド	+++	277
	1-クロロ-8-フルオロ-N-ヒ ドロキシ-[1,2,4]トリアゾ ロ [4,3-a] キノリン-4-カ ルボキサミド	+++	281

+++は10 μM以下を意味する。

+は10 μM以上を意味する。

10

20

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US2004/031705																		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D471/04 C07D471/14 C07D491/14 C07D215/54 A61K31/4709 A61K31/4745 A61P31/12																				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D																				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>FR 2 149 467 A1 (ELI LILLY AND CO.) 30 March 1973 (1973-03-30) examples 1-3, 9-11, 16-46</td> <td>1, 17, 18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 95/26348 A1 (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC., USA) 5 October 1995 (1995-10-05) claims 2, 5, 6</td> <td>1, 2, 13, 17, 25</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 97/48704 A1 (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING CO., USA) 24 December 1997 (1997-12-24) examples 5, 6, 8, 9, 11, 12, 17, 20, 21</td> <td>1, 2, 14, 17, 25</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 02/28837 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BELG.) 11 April 2002 (2002-04-11) page 82; table 5; compounds 411, 413</td> <td>1, 2, 14, 17, 25</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">-/-</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	FR 2 149 467 A1 (ELI LILLY AND CO.) 30 March 1973 (1973-03-30) examples 1-3, 9-11, 16-46	1, 17, 18	X	WO 95/26348 A1 (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC., USA) 5 October 1995 (1995-10-05) claims 2, 5, 6	1, 2, 13, 17, 25	X	WO 97/48704 A1 (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING CO., USA) 24 December 1997 (1997-12-24) examples 5, 6, 8, 9, 11, 12, 17, 20, 21	1, 2, 14, 17, 25	X	WO 02/28837 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BELG.) 11 April 2002 (2002-04-11) page 82; table 5; compounds 411, 413	1, 2, 14, 17, 25	-/-		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
X	FR 2 149 467 A1 (ELI LILLY AND CO.) 30 March 1973 (1973-03-30) examples 1-3, 9-11, 16-46	1, 17, 18																		
X	WO 95/26348 A1 (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC., USA) 5 October 1995 (1995-10-05) claims 2, 5, 6	1, 2, 13, 17, 25																		
X	WO 97/48704 A1 (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING CO., USA) 24 December 1997 (1997-12-24) examples 5, 6, 8, 9, 11, 12, 17, 20, 21	1, 2, 14, 17, 25																		
X	WO 02/28837 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BELG.) 11 April 2002 (2002-04-11) page 82; table 5; compounds 411, 413	1, 2, 14, 17, 25																		
-/-																				
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.																				
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family																				
Date of the actual completion of the international search 24 January 2005		Date of mailing of the international search report 07/02/2005																		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schuemacher, A																		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US2004/031705

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 120 484 A (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS, INC., USA) 3 October 1984 (1984-10-03) examples 12,13	1,2,13, 17,25
X	US 4 000 151 A (HESTER, JACKSON B., JR.) 28 December 1976 (1976-12-28) examples 2,12,18,21,24,27,30,33,36	1,17,18, 25
X	DATABASE BEILSTEIN XP002313584 Database accession no. BEILSTEIN REGISTRY NUMBER : 13090-43-2 s-triazolo[1,5-a]quinoxaline & HETEROCYCLES, vol. 31, no. 2, 1990, pages 289-304,	1,17,18
X	TETRAHEDRON, vol. 54, 1998, pages 3913-3918, XP002313579 compound 15	1,17,18
X	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 44, no. 2, 1979, pages 285-287, XP002313578 page 286; compound 7	1,17,18
X	TETRAHEDRON LETTERS, vol. 21, 1980, pages 3723-3726, XP002313580 page 3724; compound 12	1,17,18
X	JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 27, no. 263, 1990, pages 263-268, XP002313581 scheme 4, compound 10a, p264	1,17,18
X	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 20, 1955, pages 1443-1447, XP002313582 compound IV	1,17,18
X	DE 22 06 012 A (ASPRO-NICHOLAS LTD, SLOUGH, GB) 24 August 1972 (1972-08-24) claim 2; examples 1,20	1,17,18
A	JOURNAL OF VIRAL HEPATITIS, 2003, pages 405-412, XP002313583 page 409; figure 4	1-28
A	WO 03/064456 A (GORYS VIDA J ; LLINAS-BRUNET MONTSE (CA); BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE) 7 August 2003 (2003-08-07) claim 1	1-28

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/031705

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 162 196 A (JAPAN TOBACCO INC) 12 December 2001 (2001-12-12) claim 1	1-28
A	WO 03/007945 A (BEAULIEU PIERRE LOUIS ; BOEHRINGER INGELHEIM CA LTD (CA); GOULET SYLVI) 30 January 2003 (2003-01-30) claims 1,47,48	1-28
A	WO 03/040112 A (RIGEL PHARMACEUTICALS INC ; GOFF DANE (US); LU HENRY (US); SINGH RAJIN) 15 May 2003 (2003-05-15) claims 1,22	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/031705

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 26-28 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 International Application No.
 PCT/US2004/031705

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2149467	A1	30-03-1973	AR 195289 A1 28-09-1973
			AR 215825 A1 15-11-1979
			AT 326651 B 29-12-1975
			AT 445174 A 15-03-1975
			AT 324767 B 25-09-1975
			AU 461057 B2 15-05-1975
			AU 4539772 A 14-02-1974
			BE 787536 A1 14-02-1973
			BG 19623 A1 10-10-1975
			BG 20354 A3 05-11-1975
			BG 24409 A3 10-02-1978
			CA 997766 A1 28-09-1976
			CA 1016068 A2 23-08-1977
			CH 564016 A5 15-07-1975
			CH 552942 A 30-08-1974
			CS 190371 B2 31-05-1979
			DD 104176 A5 05-03-1974
			DD 107462 A5 05-08-1974
			DE 2239892 A1 01-03-1973
			DK 139832 B 30-04-1979
			EG 10668 A 31-03-1976
			ES 405899 A1 01-08-1975
			GB 1374369 A 20-11-1974
			HU 167272 B 27-09-1975
			IE 36916 B1 30-03-1977
			IL 40060 A 31-08-1976
			IT 962096 B 20-12-1973
			JP 48028642 A 16-04-1973
			JP 57060321 B 18-12-1982
			KR 7900421 A 14-05-1979
			MY 20078 A 31-12-1978
			NL 7210957 A , B, 20-02-1973
			PH 10204 A 27-09-1976
			PL 94442 B1 31-08-1977
			RO 63409 A1 15-09-1978
			RO 79165 A1 25-06-1982
			SE 405313 B 04-12-1978
			SE 422059 B 15-02-1982
			SE 7507384 A 27-06-1975
			SU 554815 A3 15-04-1977
			US 3839569 A 01-10-1974
			YU 204372 A1 18-06-1982
			ZA 7205365 A 27-03-1974
WO 9526348	A1	05-10-1995	AT 167863 T 15-07-1998
			AU 686761 B2 12-02-1998
			AU 1845495 A 17-10-1995
			CA 2184694 A1 05-10-1995
			CN 1144527 A , B 05-03-1997
			DE 69503229 D1 06-08-1998
			DE 69503229 T2 24-12-1998
			DK 751945 T3 12-04-1999
			EP 0751945 A1 08-01-1997
			ES 2120185 T3 16-10-1998
			FI 963808 A 24-09-1996
			GR 3027563 T3 30-11-1998
			HU 9602614 A 28-11-1996
			JP 9510968 T 04-11-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US2004/031705

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9526348	A1	NO 964009 A	22-11-1996
		NZ 281496 A	26-02-1998
		ZA 9502287 A	09-01-1996
WO 9748704	A1 24-12-1997	US 5741908 A	21-04-1998
		AT 264326 T	15-04-2004
		AU 721036 B2	22-06-2000
		AU 3956597 A	07-01-1998
		CA 2257846 A1	24-12-1997
		DE 69632207 D1	19-05-2004
		DK 912565 T3	09-08-2004
		EP 0912565 A1	06-05-1999
		ES 2215203 T3	01-10-2004
		JP 2000512995 T	03-10-2000
		KR 2000016783 A	25-03-2000
		NO 986002 A	18-12-1998
		NO 20032132 A	18-12-1998
		NO 20032133 A	18-12-1998
		NO 20032134 A	18-12-1998
		NZ 333169 A	25-08-2000
		PT 912565 T	31-08-2004
		US 5998619 A	07-12-1999
		US 2002188127 A1	12-12-2002
		US 2003130516 A1	10-07-2003
		US 2003153762 A1	14-08-2003
		US 6150523 A	21-11-2000
		US 2004019213 A1	29-01-2004
		US 6437131 B1	20-08-2002
WO 0228837	A1 11-04-2002	AU 9384701 A	15-04-2002
		BG 107672 A	30-01-2004
		BR 0114253 A	01-07-2003
		CA 2421782 A1	11-04-2002
		CZ 20031145 A3	17-12-2003
		EP 1332133 A1	06-08-2003
		HR 20030229 A1	30-06-2003
		HU 0302167 A2	28-10-2003
		JP 2004510764 T	08-04-2004
		MX PA03002907 A	24-06-2003
		NO 20031474 A	05-05-2003
		PL 360677 A1	20-09-2004
		SK 5212003 A3	02-03-2004
		US 2004082592 A1	29-04-2004
EP 0120484	A 03-10-1984	US 4496569 A	29-01-1985
		AT 26717 T	15-05-1987
		AU 558762 B2	05-02-1987
		AU 2595384 A	27-09-1984
		CA 1252100 A1	04-04-1989
		DE 3463271 D1	27-05-1987
		DK 165584 A ,B,	26-09-1984
		EP 0120484 A1	03-10-1984
		ES 8601970 A1	01-03-1986
		GR 81463 A1	11-12-1984
		IE 57072 B1	22-04-1992
		IL 71318 A	30-11-1986
		JP 1735334 C	17-02-1993
		JP 4015791 B	19-03-1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US2004/031705

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0120484	A	JP 59176287 A	05-10-1984
		KR 9003649 B1	28-05-1990
		MX 9203341 A1	01-08-1992
		NO 841156 A ,B,	26-09-1984
		NZ 207582 A	08-10-1986
		PH 20353 A	04-12-1986
		PT 78288 A ,B	01-04-1984
		ZA 8402067 A	31-10-1984
US 4000151	A	28-12-1976	NONE
DE 2206012	A	24-08-1972	AU 7420774 A
			15-04-1976
			BE 779128 A1
			30-05-1972
			CH 539643 A
			31-07-1973
			CH 539644 A
			14-09-1973
			DE 2206012 A1
			24-08-1972
			FR 2125378 A5
			29-09-1972
WO 03064456	A	07-08-2003	GB 1347493 A
			27-02-1974
			IE 36079 B1
			18-08-1976
			PH 9467 A
			16-12-1975
			SE 7413349 A
			23-10-1974
			US 3887566 A
			03-06-1975
EP 1162196	A	12-12-2001	CA 2370396 A1
			01-08-2003
			BR 0307408 A
			28-12-2004
			WO 03064456 A1
			07-08-2003
			CA 2474156 A1
			07-08-2003
			EP 1474441 A1
			10-11-2004
			US 2003187018 A1
			02-10-2003
			AU 763356 B2
			17-07-2003
			AU 2401701 A
			09-07-2001
WO 03007945	A	30-01-2003	BR 0008525 A
			02-01-2002
			CA 2363274 A1
			05-07-2001
			EP 1162196 A1
			12-12-2001
			HU 0202263 A2
			28-12-2002
			NO 20014134 A
			22-10-2001
			NZ 514403 A
			25-10-2002
			SK 13752001 A3
			02-07-2002
			US 2004097438 A1
			20-05-2004
			US 2003050320 A1
WO 03040112	A	15-05-2003	13-03-2003
			CN 1342145 T
			27-03-2002
			CZ 20013424 A3
			13-02-2002
			ID 30204 A
			15-11-2001
			WO 0147883 A1
			05-07-2001
			JP 2001247550 A
			11-09-2001
			RU 2223761 C2
			20-02-2004
			TR 200103147 T1
			21-06-2002
			ZA 200107870 A
			25-09-2002
WO 03007945	A	30-01-2003	WO 03007945 A1
			30-01-2003
			CA 2448737 A1
			30-01-2003
WO 03040112	A	15-05-2003	EP 1411928 A1
			28-04-2004
			US 2003236251 A1
			25-12-2003
WO 03040112	A	15-05-2003	BR 0206266 A
			30-12-2003
			CA 2465189 A1
			15-05-2003
WO 03040112	A	15-05-2003	EP 1451162 A1
			01-09-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/031705

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03040112	A	WO 03040112 A1	15-05-2003
		US 2003165561 A1	04-09-2003
		US 2004236112 A1	25-11-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード (参考)
C O 7 D 471/14 (2006.01) C O 7 D 471/14 1 0 2
A 6 1 K 31/5377 (2006.01) A 6 1 K 31/5377

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

(72)発明者 アーゲイド, アンクッシュ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, カタマラン ストリート 6 3 9-1

(72)発明者 シング, ラジンダー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 0 2, ベルモント, ヒルマン アベニュー 1 8 3 2

(72)発明者 ルー, ヘンリー エイチ.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, フライニング フィッシュ ストリート 1 0 3 1

(72)発明者 フアン, ペイヨン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 7, サニーベール, ブルックライン ドライブ 8 5 5-アイ

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA08 BB03 CC07 DD07 DD08 EE04 FF03 GG01 HH01
 4C065 AA03 BB03 CC01 CC03 DD03 DD04 DD05 EE02 EE03 HH02
 HH03 HH04 HH05 HH08 JJ01 JJ07 JJ09 KK01 LL01 PP01
 PP03 PP07 PP09 PP12 PP16 PP17
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB22 MA02 MA05 NA14 ZA75 ZB33