

(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2012-513410  
(P2012-513410A)

(43) 公表日 平成24年6月14日(2012.6.14)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>C07D 519/00</b> (2006.01)	C07D 519/00	311
<b>A61P 31/14</b> (2006.01)	C07D 519/00	C S P
<b>A61K 31/519</b> (2006.01)	A61P 31/14	
<b>A61K 31/4375</b> (2006.01)	A61K 31/519	
	A61K 31/4375	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 82 頁)

(21) 出願番号	特願2011-542571 (P2011-542571)	(71) 出願人	391008788 アボット・ラボラトリーズ A B B O T T   L A B O R A T O R I E S アメリカ合衆国 イリノイ州 アボット パーク アボット パーク ロード 10 O
(86) (22) 出願日	平成21年12月22日 (2009.12.22)	(74) 代理人	110001173 特許業務法人川口國際特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成23年7月21日 (2011.7.21)	(72) 発明者	デイゴーイ, ディビット・エイ アメリカ合衆国、ウイスコンシン・531 68、セーラム、トウーハンドレッドトウ エンティシックス・アベニュー・864 9
(86) 國際出願番号	PCT/US2009/069188		
(87) 國際公開番号	W02010/075380		
(87) 國際公開日	平成22年7月1日 (2010.7.1)		
(31) 優先権主張番号	61/140,318		
(32) 優先日	平成20年12月23日 (2008.12.23)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗ウイルス化合物

## (57) 【要約】

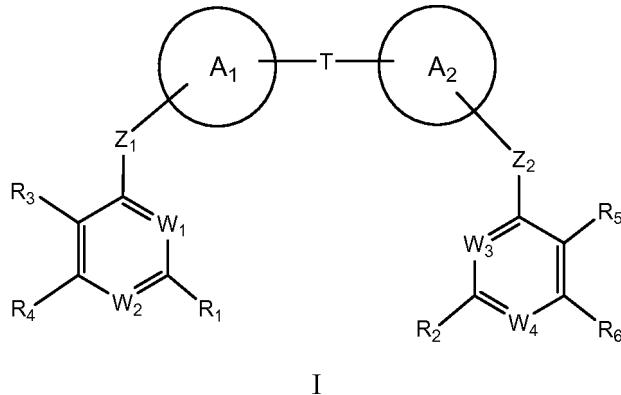
C型肝炎ウイルス(“HCV”)の複製を阻害するのに有効な化合物が記載されている。本発明は、前記化合物の製造方法、前記化合物を含む組成物、及び前記化合物のHCV感染を治療するための使用方法にも関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I

## 【化 1】



10

[式中、

$A_1$  は  $C_5 - C_{10}$  カルボシクリルまたは 5 ~ 10 員ヘテロシクリルであり、-  $X_1$  -  $R_7$  で置換されており、前記した  $C_5 - C_{10}$  カルボシクリル及び 5 ~ 10 員ヘテロシクリルは場合により 1 個以上の  $R_A$  で置換されており；

$A_2$  は  $C_5 - C_{10}$  カルボシクリルまたは 5 ~ 10 員ヘテロシクリルであり、-  $X_2$  -  $R_8$  で置換されており、前記した  $C_5 - C_{10}$  カルボシクリル及び 5 ~ 10 員ヘテロシクリルは場合により 1 個以上の  $R_A$  で置換されており；

$X_1$  及び  $X_2$  は各々独立して結合、-  $L_S$  -、-  $O$  -、-  $S$  - または -  $N(R_B)$  - から選択され；

$R_7$  及び  $R_8$  は各々独立して水素、-  $L_A$ 、 $C_5 - C_{10}$  カルボシクリルまたは 5 ~ 10 員ヘテロシクリルから選択され、前記した  $C_5 - C_{10}$  カルボシクリル及び 5 ~ 10 員ヘテロシクリルは毎回各々独立して場合により 1 個以上の  $R_A$  で置換されており；

$Z_1$  及び  $Z_2$  は各々独立して結合、-  $C(R_C R_C)$  -、-  $O$  -、-  $S$  - または -  $N(R_B)$  - から選択され；

$W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_3$  及び  $W_4$  は各々独立して  $N$  または  $C(R_D)$  (ここで、 $R_D$  は独立して毎回水素または  $R_A$  から選択される) から選択され；

$R_1$  及び  $R_2$  は各々独立して水素または  $R_A$  から選択され；

$R_3$  及び  $R_4$  は各々独立して水素または  $R_A$  から選択され；または  $R_3$  及び  $R_4$  はこれらが結合している炭素原子と一緒に  $C_5 - C_{10}$  炭素環式または 5 ~ 10 員ヘテロ環式環を形成し、前記した  $C_5 - C_{10}$  炭素環式及び 5 ~ 10 員ヘテロ環式環は場合により 1 個以上の  $R_A$  で置換されており；

$R_5$  及び  $R_6$  は各々独立して水素または  $R_A$  から選択され；または  $R_5$  及び  $R_6$  はこれらが結合している炭素原子と一緒に  $C_5 - C_{10}$  炭素環式または 5 ~ 10 員ヘテロ環式環を形成し、前記した  $C_5 - C_{10}$  炭素環式及び 5 ~ 10 員ヘテロ環式環は場合により 1 個以上の  $R_A$  で置換されており；

$T$  は結合、-  $L_S$  -、-  $L_S$  -  $M$  -  $L_S$  - -、-  $L_S$  -  $M$  -  $L_S$  - -  $M'$  -  $L_S$  - - (ここで、 $M$  及び  $M'$  は各々独立して結合、-  $O$  -、-  $S$  -、-  $N(R_B)$  -、-  $C(O)$  -、-  $S(O)_2$  -、-  $S(O)$  -、-  $OS(O)$  -、-  $OS(O)_2$  -、-  $S(O)_2O$  -、-  $S(O)O$  -、-  $C(O)O$  -、-  $OC(O)O$  -、-  $OC(O)O$  -、-  $C(O)N(R_B)$  -、-  $N(R_B)C(O)$  -、-  $N(R_B)C(O)O$  -、-  $OC(O)N(R_B)$  -、-  $N(R_B)S(O)$  -、-  $N(R_B)S(O)_2$  -、-  $S(O)N(R_B)$  -、-  $S(O)_2N(R_B)$  -、-  $C(O)N(R_B)C(O)$  -、-  $N(R_B)C(O)N(R_B)$  -、-  $N(R_B)SO_2N(R_B)$  -、-  $N(R_B)S(O)N(R_B)$  -、-  $C_5 - C_{10}$  炭素環または 5 ~ 10 員ヘテロ環から選択される) から選択され、 $T$  は場合により 1 個以上の  $R_A$  で置換されており；

10

20

30

40

50

$R_A$  は独立して毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミル、シアノ、-  $L_A$  または-  $L_S$  -  $R_E$  から選択され；

$R_B$  及び  $R_B'$  は各々独立して毎回水素；或いは  $C_1$  -  $C_6$  アルキル、 $C_2$  -  $C_6$  アルケニル、 $C_2$  -  $C_6$  アルキニル、 $C_3$  -  $C_6$  カルボシクリル、 $C_3$  -  $C_6$  カルボシクリル  $C_1$  -  $C_6$  アルキル、3 ~ 6員ヘテロシクリルまたは(3または6員ヘテロシクリル)  $C_1$  -  $C_6$  アルキル(これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている)から選択され；

$R_C$  及び  $R_C'$  は各々独立して毎回水素；ハロゲン；ヒドロキシ；メルカプト；アミノ；カルボキシ；ニトロ；ホスフェート；オキソ；チオキソ；ホルミル；シアノ；或いは  $C_1$  -  $C_6$  アルキル、 $C_2$  -  $C_6$  アルケニル、 $C_2$  -  $C_6$  アルキニルまたは  $C_3$  -  $C_6$  カルボシクリル(これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている)から選択され；

$L_A$  は独立して毎回  $C_1$  -  $C_6$  アルキル、 $C_2$  -  $C_6$  アルケニルまたは  $C_2$  -  $C_6$  アルキニル(これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、-  $O$  -  $R_S$ 、-  $S$  -  $R_S$ 、-  $N$ ( $R_S$   $R_S'$ )、-  $O$   $C$ ( $O$ )  $R_S$ 、-  $C$ ( $O$ )  $O$   $R_S$ 、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている)から選択され；

$L_S$ 、 $L_S'$  及び  $L_S''$  は各々独立して毎回結合；或いは  $C_1$  -  $C_6$  アルキレン、 $C_2$  -  $C_6$  アルケニレンまたは  $C_2$  -  $C_6$  アルキニレン(これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、-  $O$  -  $R_S$ 、-  $S$  -  $R_S$ 、-  $N$ ( $R_S$   $R_S'$ )、-  $O$   $C$ ( $O$ )  $R_S$ 、-  $C$ ( $O$ )  $O$   $R_S$ 、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている)から選択され；

$R_E$  は独立して毎回-  $O$  -  $R_S$ 、-  $S$  -  $R_S$ 、-  $C$ ( $O$ )  $R_S$ 、-  $O$   $C$ ( $O$ )  $R_S$ 、-  $C$ ( $O$ )  $O$   $R_S$ 、-  $N$ ( $R_S$   $R_S'$ )、-  $S$ ( $O$ )  $R_S$ 、-  $SO_2$   $R_S$ 、-  $C$ ( $O$ )  $N$ ( $R_S$   $R_S'$ )、-  $N$ ( $R_S$ )  $C$ ( $O$ )  $R_S$ 、-  $N$ ( $R_S$ )  $C$ ( $O$ )  $N$ ( $R_S$   $R_S''$ )、-  $N$ ( $R_S$ )  $SO_2$   $R_S$ 、-  $SO_2$   $N$ ( $R_S$   $R_S'$ )、-  $N$ ( $R_S$ )  $SO_2$   $N$ ( $R_S$   $R_S''$ )、-  $N$ ( $R_S$ )  $S$ ( $O$ )  $N$ ( $R_S$   $R_S'$ )、-  $OS$ ( $O$ ) -  $R_S$ 、-  $OS$ ( $O$ )<sub>2</sub> -  $R_S$ 、-  $S$ ( $O$ )<sub>2</sub>  $OR_S$ 、-  $S$ ( $O$ )  $OR_S$ 、-  $O$   $C$ ( $O$ )  $OR_S$ 、-  $N$ ( $R_S$ )  $C$ ( $O$ )  $OR_S$ 、-  $O$   $C$ ( $O$ )  $N$ ( $R_S$   $R_S'$ )、-  $N$ ( $R_S$ )  $S$ ( $O$ ) -  $R_S$ 、-  $S$ ( $O$ )  $N$ ( $R_S$   $R_S'$ )、-  $C$ ( $O$ )  $N$ ( $R_S$ )  $C$ ( $O$ ) -  $R_S$ 、 $C_3$  -  $C_6$  カルボシクリルまたは3 ~ 6員ヘテロシクリルから選択され、前記した  $C_3$  -  $C_6$  カルボシクリル及び3 ~ 6員ヘテロシクリルは各々独立して場合により毎回  $R_S$  (水素を除く)、ハロゲン、-  $O$  -  $R_B$ 、-  $S$  -  $R_B$ 、-  $N$ ( $R_B$   $R_B'$ )、-  $O$   $C$ ( $O$ )  $R_B$ 、-  $C$ ( $O$ )  $OR_B$ 、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されており；

$R_S$ 、 $R_S'$  及び  $R_S''$  は各々独立して毎回水素；或いは  $C_1$  -  $C_6$  アルキル、 $C_2$  -  $C_6$  アルケニル、 $C_2$  -  $C_6$  アルキニル、 $C_3$  -  $C_6$  カルボシクリル、 $C_3$  -  $C_6$  カルボシクリル  $C_1$  -  $C_6$  アルキル、3 ~ 6員ヘテロシクリルまたは(3 ~ 6員ヘテロシクリル)  $C_1$  -  $C_6$  アルキル(これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、-  $O$  -  $R_B$ 、-  $S$  -  $R_B$ 、-  $N$ ( $R_B$   $R_B'$ )、-  $O$   $C$ ( $O$ )  $R_B$ 、-  $C$ ( $O$ )  $OR_B$ 、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている)から選択される】

を有する化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

【請求項 2】

$A_1$  は  $C_5$  -  $C_6$  カルボシクリルまたは5 ~ 6員ヘテロシクリルであり、-  $X_1$  -  $R_7$  で置換されており、前記した  $C_5$  -  $C_6$  カルボシクリル及び5 ~ 6員ヘテロシクリルは場合により1個以上の  $R_A$  で置換されており；

10

20

30

40

50

$A_2$  は  $C_5 - C_6$  カルボシクリルまたは 5 ~ 6 員ヘテロシクリルであり、 $-X_2 - R_8$  で置換されており、前記した  $C_5 - C_6$  カルボシクリル及び 5 ~ 6 員ヘテロシクリルは場合により 1 個以上の  $R_A$  で置換されており；

$R_3$  及び  $R_4$  は各々独立して水素または  $R_A$  から選択され；または  $R_3$  及び  $R_4$  はこれらが結合している炭素原子と一緒に  $C_5 - C_6$  炭素環式または 5 ~ 6 員ヘテロ環式環を形成し、前記した  $C_5 - C_6$  炭素環式及び 5 ~ 6 員ヘテロ環式環は場合により 1 個以上の  $R_A$  で置換されており；

$R_5$  及び  $R_6$  は各々独立して水素または  $R_A$  から選択され；または  $R_5$  及び  $R_6$  はこれらが結合している炭素原子と一緒に  $C_5 - C_6$  炭素環式または 5 ~ 6 員ヘテロ環式環を形成し、前記した  $C_5 - C_6$  炭素環式及び 5 ~ 6 員ヘテロ環式環は場合により 1 個以上の  $R_A$  で置換されている

請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 3】

$R_7$  及び  $R_8$  の少なくとも 1 つは  $C_5 - C_6$  カルボシクリルまたは 5 ~ 6 員ヘテロシクリルであり、場合により 1 個以上の  $R_A$  で置換されている請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 4】

$R_7$  及び  $R_8$  の少なくとも 1 つはフェニルであり、場合により 1 個以上の  $R_A$  で置換されている請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 5】

$R_7$  及び  $R_8$  は独立して  $C_5 - C_6$  カルボシクリルまたは 5 ~ 6 員ヘテロシクリルから選択され、前記した  $C_5 - C_6$  カルボシクリル及び 5 ~ 6 員ヘテロシクリルは毎回各々独立して場合により 1 個以上の  $R_A$  で置換されている請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 6】

$R_7$  及び  $R_8$  はフェニルであり、各々独立して場合により 1 個以上の  $R_A$  で置換されている請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 7】

$A_1$  及び  $A_2$  はフェニルであり、各々独立して場合により 1 個以上の  $R_A$  で置換されている請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

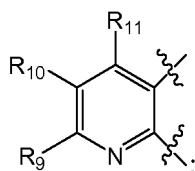
【請求項 8】

$W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_3$  及び  $W_4$  は N であり； $Z_1$  及び  $Z_2$  は独立して  $-N(R_B)$  - である請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 9】

$R_3$  及び  $R_4$  は各々独立して水素または  $R_A$  から選択され；または  $R_3$  及び  $R_4$  はこれらが結合している炭素原子と一緒に

【化 2】



を形成し；

$R_5$  及び  $R_6$  は各々独立して水素または  $R_A$  から選択され；または  $R_5$  及び  $R_6$  はこれらが結合している炭素原子と一緒に

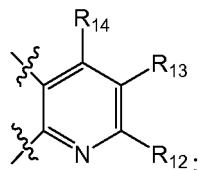
10

20

30

40

## 【化3】



を形成し；

R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は各々独立して水素またはR<sub>A</sub>から選択される

請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物または塩。

10

## 【請求項10】

W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、W<sub>3</sub>及びW<sub>4</sub>はNであり；

Z<sub>1</sub>及びZ<sub>2</sub>は独立して-N(R<sub>B</sub>)-であり；

X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>の少なくとも1つは-CH<sub>2</sub>-、-O-または-S-である

請求項9に記載の化合物または塩。

## 【請求項11】

W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、W<sub>3</sub>及びW<sub>4</sub>はNであり；

Z<sub>1</sub>及びZ<sub>2</sub>は-NH-であり；

X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>の少なくとも1つは-CH<sub>2</sub>-、-O-または-S-であり；

R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>の少なくとも1つはフェニルであり、場合により1個以上のR<sub>A</sub>で置換されており；

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は水素であり；

R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は各々独立して水素；ハロゲン；あるいはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル（これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカブト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている）から選択される

請求項9に記載の化合物または塩。

20

## 【請求項12】

30

W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、W<sub>3</sub>及びW<sub>4</sub>はNであり；

Z<sub>1</sub>及びZ<sub>2</sub>は-NH-であり；

X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>は各々独立して-CH<sub>2</sub>-、-O-または-S-から選択され-；

R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>はフェニルであり、各々独立して場合により1個以上のR<sub>A</sub>で置換されており；

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は水素であり；

R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は各々独立して水素；ハロゲン；あるいはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル（これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカブト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている）から選択される

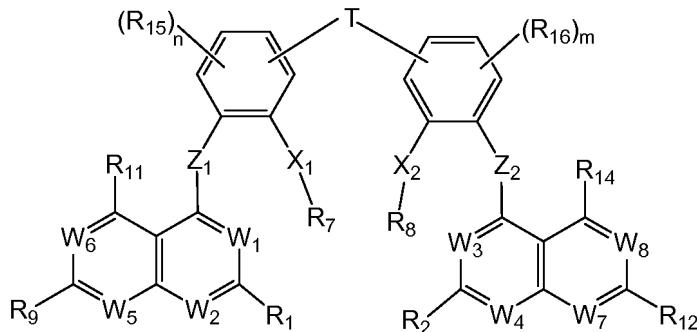
40

請求項9に記載の化合物または塩。

## 【請求項13】

式II

【化4】



II

[式中、

$X_1$  及び  $X_2$  は各々独立して結合、-  $L_S$  -、-  $O$  -、-  $S$  - または-  $N(R_B)$  - から選択され；

$R_7$  及び  $R_8$  は各々独立して水素、-  $L_A$ 、 $C_5-C_{10}$  カルボシクリルまたは5~10員ヘテロシクリルから選択され、前記した  $C_5-C_{10}$  カルボシクリル及び5~10員ヘテロシクリルは毎回各々独立して場合により1個以上の  $R_A$  で置換されており；

$Z_1$  及び  $Z_2$  は各々独立して結合、-  $C(R_cR_c)$  -、-  $O$  -、-  $S$  - または-  $N(R_B)$  - から選択され；

$W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_3$ 、 $W_4$ 、 $W_5$ 、 $W_6$ 、 $W_7$  及び  $W_8$  は各々独立してNまたはC( $R_D$ ) (ここで、 $R_D$  は独立して毎回水素または  $R_A$  から選択される) から選択され；

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$  及び  $R_{16}$  は各々独立して毎回水素または  $R_A$  から選択され；

$m$  及び  $n$  は各々独立して0、1、2または3から選択され；

$T$  は結合、-  $L_S$  -、-  $L_S$  -  $M$  -  $L_S$  -、-  $L_S$  -  $M$  -  $L_S$  -、-  $M'$  -  $L_S$  - (ここで、 $M$  及び  $M'$  は各々独立して結合、-  $O$  -、-  $S$  -、-  $N(R_B)$  -、-  $C(O)$  -、-  $S(O)_2$  -、-  $S(O)$  -、-  $OS(O)$  -、-  $OS(O)_2$  -、-  $S(O)_2O$  -、-  $S(O)O$  -、-  $C(O)O$  -、-  $OC(O)$  -、-  $OC(O)O$  -、-  $C(O)N(R_B)$  -、-  $N(R_B)C(O)$  -、-  $N(R_B)C(O)O$  -、-  $OC(O)N(R_B)$  -、-  $N(R_B)S(O)$  -、-  $N(R_B)S(O)_2$  -、-  $S(O)N(R_B)$  -、-  $S(O)_2N(R_B)$  -、-  $C(O)N(R_B)C(O)$  -、-  $N(R_B)C(O)N(R_B)$  -、-  $N(R_B)SO_2N(R_B)$  -、-  $N(R_B)S(O)N(R_B)$  -、-  $C_5-C_{10}$  炭素環または5~10員ヘテロ環から選択される) から選択され、 $T$  は場合により1個以上の  $R_A$  で置換されており；

$R_A$  は独立して毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミル、シアノ、-  $L_A$  または-  $L_S$  -  $R_E$  から選択され；

$R_B$  及び  $R_{B'}$  は各々独立して毎回水素；或いは  $C_1-C_6$  アルキル、 $C_2-C_6$  アルケニル、 $C_2-C_6$  アルキニル、 $C_3-C_6$  カルボシクリル、 $C_3-C_6$  カルボシクリル  $C_1-C_6$  アルキル、3~6員ヘテロシクリルまたは(3または6員ヘテロシクリル)  $C_1-C_6$  アルキル (これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている) から選択され；

$R_c$  及び  $R_{c'}$  は各々独立して毎回水素；ハロゲン；ヒドロキシ；メルカプト；アミノ；カルボキシ；ニトロ；ホスフェート；オキソ；チオキソ；ホルミル；シアノ；或いは  $C_1-C_6$  アルキル、 $C_2-C_6$  アルケニル、 $C_2-C_6$  アルキニルまたは  $C_3-C_6$  カルボシクリル (これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている) から選択され；

$L_A$  は独立して毎回  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニルまたは  $C_2 - C_6$  アルキニル（これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、-O-R<sub>S</sub>、-S-R<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-OC(O)R<sub>S</sub>、-C(O)OR<sub>S</sub>、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている）から選択され；

$L_S$ 、 $L_S'$  及び  $L_S''$  は各々独立して毎回結合；或いは  $C_1 - C_6$  アルキレン、 $C_2 - C_6$  アルケニレンまたは  $C_2 - C_6$  アルキニレン（これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、-O-R<sub>S</sub>、-S-R<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-OC(O)R<sub>S</sub>、-C(O)OR<sub>S</sub>、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている）から選択され；

$R_E$  は独立して毎回 -O-R<sub>S</sub>、-S-R<sub>S</sub>、-C(O)R<sub>S</sub>、-OC(O)R<sub>S</sub>、-C(O)OR<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-S(O)R<sub>S</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>、-C(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-N(R<sub>S</sub>)C(O)R<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>)C(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-N(R<sub>S</sub>)S(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-OS(O)-R<sub>S</sub>、-OS(O)R<sub>S</sub>、-S(O)OR<sub>S</sub>、-S(O)OR<sub>S</sub>、-OC(O)OR<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>)C(O)OR<sub>S</sub>、-OC(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-N(R<sub>S</sub>)S(O)-R<sub>S</sub>、-S(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-C(O)N(R<sub>S</sub>)C(O)-R<sub>S</sub>、 $C_3 - C_6$  カルボシクリルまたは3~6員ヘテロシクリルから選択され、前記した  $C_3 - C_6$  カルボシクリル及び3~6員ヘテロシクリルは各々独立して場合により毎回  $R_S$ （水素を除く）、ハロゲン、-O-R<sub>B</sub>、-S-R<sub>B</sub>、-N(R<sub>B</sub>R<sub>B</sub>)、-OC(O)R<sub>B</sub>、-C(O)OR<sub>B</sub>、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されており；

$R_S$ 、 $R_S'$  及び  $R_S''$  は各々独立して毎回水素；或いは  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、 $C_3 - C_6$  カルボシクリル、 $C_3 - C_6$  カルボシクリル  $C_1 - C_6$  アルキル、3~6員ヘテロシクリルまたは（3~6員ヘテロシクリル） $C_1 - C_6$  アルキル（これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、-O-R<sub>B</sub>、-S-R<sub>B</sub>、-N(R<sub>B</sub>R<sub>B</sub>)、-OC(O)R<sub>B</sub>、-C(O)OR<sub>B</sub>、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている）から選択される】

を有する化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

#### 【請求項14】

$X_1$  及び  $X_2$  の少なくとも1つは -CH<sub>2</sub>-、-O- または -S- から選択され；

$R_7$  及び  $R_8$  の少なくとも1つは  $C_5 - C_6$  カルボシクリルまたは5~6員ヘテロシクリルから選択され、前記した  $C_5 - C_6$  カルボシクリル及び5~6員ヘテロシクリルは場合により1個以上の  $R_A$  で置換されており；

$Z_1$  及び  $Z_2$  は各々独立して -N(R<sub>B</sub>) - である

請求項13に記載の化合物または塩。

#### 【請求項15】

$X_1$  及び  $X_2$  は各々独立して -CH<sub>2</sub>-、-O- または -S- から選択され；

$R_7$  及び  $R_8$  は各々独立して  $C_5 - C_6$  カルボシクリルまたは5~6員ヘテロシクリルから選択され、前記した  $C_5 - C_6$  カルボシクリル及び5~6員ヘテロシクリルは毎回各々場合により1個以上の  $R_A$  で置換されており；

$Z_1$  及び  $Z_2$  は各々独立して -N(R<sub>B</sub>) - である

請求項13~14のいずれか1項に記載の化合物または塩。

#### 【請求項16】

$W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_3$ 、 $W_4$ 、 $W_5$  及び  $W_7$  はNであり、 $W_6$  及び  $W_8$  は各々独立して C(R<sub>D</sub>) であり；

$R_1$  及び  $R_2$  は水素であり；

$R_7$  及び  $R_8$  はフェニルであり、各々独立して場合により1個以上の  $R_A$  で置換されて

10

20

30

40

50

おり；

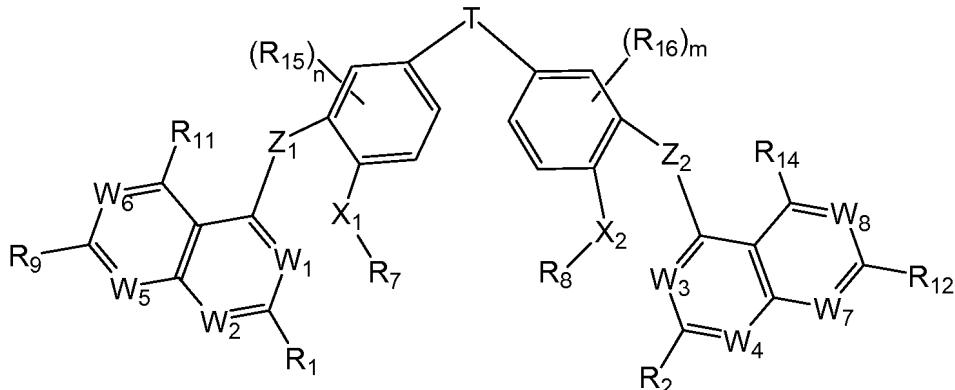
$R_9$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{14}$ 及び $R_D$ は各々独立して毎回水素；ハロゲン；或いは $C_1$ ~ $C_6$ アルキル、 $C_2$ ~ $C_6$ アルケニル、 $C_2$ ~ $C_6$ アルキニル、 $C_3$ ~ $C_6$ カルボシクリルまたは $C_3$ ~ $C_6$ カルボシクリル $C_1$ ~ $C_6$ アルキル（これらは各々独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカブト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている）から選択される

請求項13~15のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項17】

式I I I

【化5】



III

〔式中、

$X_1$ 及び $X_2$ は各々独立して結合、 $-L_S-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R_B)-$ から選択され；

$R_7$ 及び $R_8$ は各々独立して水素、 $-L_A$ 、 $C_5$ ~ $C_{10}$ カルボシクリルまたは5~10員ヘテロシクリルから選択され、前記した $C_5$ ~ $C_{10}$ カルボシクリル及び5~10員ヘテロシクリルは毎回各々独立して場合により1個以上の $R_A$ で置換されており；

$Z_1$ 及び $Z_2$ は各々独立して結合、 $-C(R_C R_C)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R_B)-$ から選択され；

$W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_3$ 、 $W_4$ 、 $W_5$ 、 $W_6$ 、 $W_7$ 及び $W_8$ は各々独立してNまたはC( $R_D$ )（ここで、 $R_D$ は独立して毎回水素または $R_A$ から選択される）から選択され；

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 及び $R_{16}$ は各々独立して毎回水素または $R_A$ から選択され；

$m$ 及び $n$ は各々独立して0、1、2または3から選択され；

$T$ は結合、 $-L_S-$ 、 $-L_S-M-L_S-$ 、 $-L_S-M-L_S-$ 、 $-M'-L_S-$ （ここで、 $M$ 及び $M'$ は各々独立して結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_B)-$ 、 $-C(O)$ 、 $-S(O)_2$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-OS(O)_2$ 、 $-S(O)_2$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R_B)-$ 、 $-S(O)_2N(R_B)-$ 、 $-C(O)N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)SO_2N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)S(O)N(R_B)-$ 、 $C_5$ ~ $C_{10}$ 炭素環または5~10員ヘテロ環から選択される）から選択され、 $T$ は場合により1個以上の $R_A$ で置換されており；

$R_A$ は独立して毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカブト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $-L_A$ または $-L_S-R_E$ から選択され；

10

20

30

40

50

$R_B$  及び  $R_B'$  は各々独立して毎回水素；或いは  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、 $C_3 - C_6$  カルボシクリル、 $C_3 - C_6$  カルボシクリル、 $C_1 - C_6$  アルキル、3~6員ヘテロシクリルまたは(3または6員ヘテロシクリル)  $C_1 - C_6$  アルキル(これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカブト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている)から選択され；

$R_C$  及び  $R_C'$  は各々独立して毎回水素；ハロゲン；ヒドロキシ；メルカブト；アミノ；カルボキシ；ニトロ；ホスフェート；オキソ；チオキソ；ホルミル；シアノ；或いは  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニルまたは  $C_3 - C_6$  カルボシクリル(これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカブト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている)から選択され；

$L_A$  は独立して毎回  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニルまたは  $C_2 - C_6$  アルキニル(これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、-O-R<sub>S</sub>、-S-R<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>R<sub>S'</sub>)、-OC(O)R<sub>S</sub>、-C(O)OR<sub>S</sub>、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている)から選択され；

$L_S$ 、 $L_S'$  及び  $L_S''$  は各々独立して毎回結合；或いは  $C_1 - C_6$  アルキレン、 $C_2 - C_6$  アルケニレンまたは  $C_2 - C_6$  アルキニレン(これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、-O-R<sub>S</sub>、-S-R<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>R<sub>S'</sub>)、-OC(O)R<sub>S</sub>、-C(O)OR<sub>S</sub>、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている)から選択され；

$R_E$  は独立して毎回-O-R<sub>S</sub>、-S-R<sub>S</sub>、-C(O)R<sub>S</sub>、-OC(O)R<sub>S</sub>、-C(O)OR<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>R<sub>S'</sub>)、-S(O)R<sub>S</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>、-C(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S'</sub>)、-N(R<sub>S</sub>)C(O)R<sub>S'</sub>、-N(R<sub>S</sub>)C(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S'</sub>)、-N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>S'</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>R<sub>S'</sub>)、-N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>R<sub>S'</sub>)、-N(R<sub>S</sub>)S(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S'</sub>)、-OS(O)-R<sub>S</sub>、-OS(O)R<sub>S</sub>、-S(O)OR<sub>S</sub>、-S(O)OR<sub>S</sub>、-OC(O)OR<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>)C(O)OR<sub>S'</sub>、-OC(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S'</sub>)、-N(R<sub>S</sub>)S(O)-R<sub>S</sub>、-S(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S'</sub>)、-C(O)N(R<sub>S</sub>)C(O)-R<sub>S'</sub>、 $C_3 - C_6$  カルボシクリルまたは3~6員ヘテロシクリルから選択され、前記した  $C_3 - C_6$  カルボシクリル及び3~6員ヘテロシクリルは各々独立して場合により毎回  $R_S$  (水素を除く)、ハロゲン、-O-R<sub>B</sub>、-S-R<sub>B</sub>、-N(R<sub>B</sub>R<sub>B'</sub>)、-OC(O)R<sub>B</sub>、-C(O)OR<sub>B</sub>、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されており；

$R_S$ 、 $R_S'$  及び  $R_S''$  は各々独立して毎回水素；或いは  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、 $C_3 - C_6$  カルボシクリル、 $C_3 - C_6$  カルボシクリル  $C_1 - C_6$  アルキル、3~6員ヘテロシクリルまたは(3~6員ヘテロシクリル)  $C_1 - C_6$  アルキル(これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、-O-R<sub>B</sub>、-S-R<sub>B</sub>、-N(R<sub>B</sub>R<sub>B'</sub>)、-OC(O)R<sub>B</sub>、-C(O)OR<sub>B</sub>、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている)から選択される]

を有する化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

#### 【請求項 18】

$X_1$  及び  $X_2$  の少なくとも1つは-CH<sub>2</sub>-、-O-または-S-から選択され；

$R_7$  及び  $R_8$  の少なくとも1つは  $C_5 - C_6$  カルボシクリルまたは5~6員ヘテロシクリルから選択され、前記した  $C_5 - C_6$  カルボシクリル及び5~6員ヘテロシクリルは場合により1個以上の  $R_A$  で置換されおり；

$Z_1$  及び  $Z_2$  は各々独立して-N(R<sub>B</sub>)-である

請求項 17 に記載の化合物または塩。

## 【請求項 19】

X<sub>1</sub> 及び X<sub>2</sub> は各々独立して - C H<sub>2</sub> - 、 - O - または - S - から選択され；

R<sub>7</sub> 及び R<sub>8</sub> は各々独立して C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub> カルボシクリルまたは 5 ~ 6 員ヘテロシクリルから選択され、前記した C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub> カルボシクリル及び 5 ~ 6 員ヘテロシクリルは毎回各々場合により 1 個以上の R<sub>A</sub> で置換されており；

Z<sub>1</sub> 及び Z<sub>2</sub> は各々独立して - N ( R<sub>B</sub> ) - である

請求項 17 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

## 【請求項 20】

W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、W<sub>3</sub>、W<sub>4</sub>、W<sub>5</sub> 及び W<sub>7</sub> は N であり、W<sub>6</sub> 及び W<sub>8</sub> は各々独立して C ( R<sub>D</sub> ) であり；

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は水素であり；

R<sub>7</sub> 及び R<sub>8</sub> はフェニルであり、各々独立して場合により 1 個以上の R<sub>A</sub> で置換されており；

R<sub>9</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>14</sub> 及び R<sub>D</sub> は各々独立して毎回水素；ハロゲン；或いは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> カルボシクリルまたは C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> カルボシクリル C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル（これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカブト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 個以上の置換基で置換されている）から選択される

請求項 17 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

## 【請求項 21】

請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩を含む医薬組成物。

## 【請求項 22】

HCV に感染している細胞を請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩と接触させることを含む HCV ウィルス複製の阻害方法。

## 【請求項 23】

HCV 患者に対して請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩を投与することを含む HCV 感染の治療方法。

## 【請求項 24】

本明細書中に記載されているスキームの 1 つに記載されているステップを含む請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、C型肝炎ウイルス（“HCV”）の複製を阻害するのに有効な化合物に関する。本発明は、前記化合物を含む組成物及び HCV 感染を治療するための前記化合物の使用方法にも関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

HCV は、フラビウイルス科のヘパシウイルス属に属する RNA ウィルスである。HCV は、1 つの単一の連続オーブンリーディングフレーム中のすべての公知のウイルス特異的タンパク質をコードするプラス鎖 RNA ゲノムを含む包膜ビリオンを有している。前記オーブンリーディングフレームは約 3000 アミノ酸の 1 つの大きなポリタンパク質をコードする約 9500 ヌクレオチドを含む。前記ポリタンパク質はコアタンパク質、被膜タンパク質 E1 及び E2、膜結合タンパク質 p7、並びに非構造タンパク質 NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 及び NS5B を含む。

## 【0003】

HCV 感染は肝硬変や肝細胞癌を含めた進行性肝臓病理を伴う。慢性 C 型肝炎はペゲインターフェロン - アルファとリバビリンの組合せで治療され得る。多くの使用者が副作用を経験し、身体からのウイルス排除がしばしば不十分であるので、有効性及び耐容性が実

10

20

30

40

50

質的に制限されたままである。従って、HCV感染を治療するための新しい薬物が要望されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明は、式I、II及びIIIを有する化合物及びその医薬的に許容され得る塩に関する。これらの化合物及び塩はHCVの複製を阻害することができる。

【0005】

本発明は、本発明の化合物または塩を含む組成物にも関する。この組成物は他の治療剤、例えばHCVヘリカーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、HCVプロテアーゼ阻害剤、NS5A阻害剤、CD81阻害剤、シクロフィリン阻害剤または内部リボソーム進入部位(IREs)阻害剤をも含み得る。

10

【0006】

更に、本発明は、HCV複製を阻害するための本発明の化合物または塩の使用方法に関する。この方法は、HCVウイルスに感染している細胞を本発明の化合物または塩と接触させ、これにより前記細胞中のHCVウイルスの複製を阻害することを含む。

【0007】

加えて、本発明は、HCV感染を治療するための本発明の化合物または塩、或いは前記化合物を含む組成物の使用方法に関する。この方法は、治療を要する患者に対して本発明の化合物または塩、或いは前記化合物を含む医薬組成物を投与し、これにより前記患者におけるHCVウイルスの血液または組織レベルを低下させることを含む。

20

【0008】

本発明は、HCV感染の治療用薬剤を製造するための本発明の化合物または塩の使用にも関する。

【0009】

更に、本発明は、本発明の化合物または塩の製造方法に関する。

【0010】

本発明の他の要件、目的及び作用効果は以下の詳細説明で明白である。しかしながら、本発明の好ましい実施形態を示している詳細説明は単なる例示として提示されており、限定的でない。本発明の範囲内の各種変化及び修飾は詳細説明から当業者に自明であろう。

30

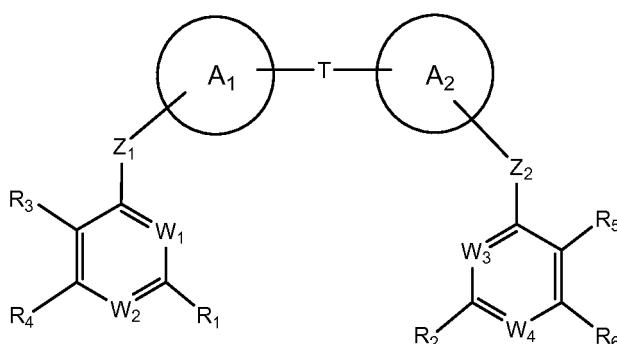
【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、式I

【0012】

【化1】



I

40

[式中、

A<sub>1</sub>はC<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>カルボシクリルまたは5~10員ヘテロシクリルであり、-X<sub>1</sub>-R<sub>7</sub>で置換されており、前記したC<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>カルボシクリル及び5~10員ヘテロシクリルは場合により1個以上のR<sub>A</sub>で置換されており；

50

$A_2$  は  $C_5 - C_{10}$  カルボシクリルまたは 5 ~ 10 員ヘテロシクリルであり、 $-X_2 - R_8$  で置換されており、前記した  $C_5 - C_{10}$  カルボシクリル及び 5 ~ 10 員ヘテロシクリルは場合により 1 個以上の  $R_A$  で置換されており；

$X_1$  及び  $X_2$  は各々独立して結合、 $-L_S -$ 、 $-O -$ 、 $-S -$  または  $-N(R_B) -$  から選択され；

$R_7$  及び  $R_8$  は各々独立して水素、 $-L_A$ 、 $C_5 - C_{10}$  カルボシクリルまたは 5 ~ 10 員ヘテロシクリルから選択され、前記した  $C_5 - C_{10}$  カルボシクリル及び 5 ~ 10 員ヘテロシクリルは毎回各々独立して場合により 1 個以上の  $R_A$  で置換されており；

$Z_1$  及び  $Z_2$  は各々独立して結合、 $-C(R_C R_{C'}) -$ 、 $-O -$ 、 $-S -$  または  $-N(R_B) -$  から選択され；

$W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_3$  及び  $W_4$  は各々独立して  $N$  または  $C(R_D)$  (ここで、 $R_D$  は独立して毎回水素または  $R_A$  から選択される) から選択され；

$R_1$  及び  $R_2$  は各々独立して水素または  $R_A$  から選択され；

$R_3$  及び  $R_4$  は各々独立して水素または  $R_A$  から選択され；または  $R_3$  及び  $R_4$  はこれらが結合している炭素原子と一緒に  $C_5 - C_{10}$  炭素環式または 5 ~ 10 員ヘテロ環式環を形成し、前記した  $C_5 - C_{10}$  炭素環式及び 5 ~ 10 員ヘテロ環式環は場合により 1 個以上の  $R_A$  で置換されており；

$R_5$  及び  $R_6$  は各々独立して水素または  $R_A$  から選択され；または  $R_5$  及び  $R_6$  はこれらが結合している炭素原子と一緒に  $C_5 - C_{10}$  炭素環式または 5 ~ 10 員ヘテロ環式環を形成し、前記した  $C_5 - C_{10}$  炭素環式及び 5 ~ 10 員ヘテロ環式環は場合により 1 個以上の  $R_A$  で置換されており；

$T$  は結合、 $-L_S -$ 、 $-L_S - M - L_S -$ 、 $-L_S - M - L_S - M' - L_S -$  (ここで、 $M$  及び  $M'$  は各々独立して結合、 $-O -$ 、 $-S -$ 、 $-N(R_B) -$ 、 $-C(O) -$ 、 $-S(O)_2 -$ 、 $-S(O) -$ 、 $-OS(O) -$ 、 $-OS(O)_2 -$ 、 $-S(O)_2 O -$ 、 $-S(O)O -$ 、 $-C(O)O -$ 、 $-OC(O) -$ 、 $-OC(O)O -$ 、 $-C(O)N(R_B) -$ 、 $-N(R_B)C(O) -$ 、 $-N(R_B)C(O)O -$ 、 $-OC(O)N(R_B) -$ 、 $-S(O)_2 N(R_B) -$ 、 $-C(O)N(R_B)C(O) -$ 、 $-N(R_B)C(O)N(R_B) -$ 、 $-N(R_B)SO_2 N(R_B) -$ 、 $-N(R_B)S(O)N(R_B) -$ 、 $C_5 - C_{10}$  炭素環または 5 ~ 10 員ヘテロ環から選択される) から選択され、 $T$  は場合により 1 個以上の  $R_A$  で置換されており；

$R_A$  は独立して毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $-L_A$  または  $-L_S - R_E$  から選択され；

$R_B$  及び  $R_{B'}$  は各々独立して毎回水素；或いは  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、 $C_3 - C_6$  カルボシクリル、 $C_3 - C_6$  カルボシクリル  $C_1 - C_6$  アルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクリルまたは (3 または 6 員ヘテロシクリル)  $C_1 - C_6$  アルキル (これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 個以上の置換基で置換されている) から選択され；

$R_C$  及び  $R_{C'}$  は各々独立して毎回水素；ハロゲン；ヒドロキシ；メルカプト；アミノ；カルボキシ；ニトロ；ホスフェート；オキソ；チオキソ；ホルミル；シアノ；或いは  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニルまたは  $C_3 - C_6$  カルボシクリル (これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 個以上の置換基で置換されている) から選択され；

$L_A$  は独立して毎回  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニルまたは  $C_2 - C_6$  アルキニル (これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、 $-O - R_S$ 、 $-S - R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 個以上の置換基で置換されている)

) から選択され；

$L_S$ 、 $L_{S'}$  及び  $L_{S''}$  は各々独立して毎回結合；或いは  $C_1 - C_6$  アルキレン、 $C_2 - C_6$  アルケニレンまたは  $C_2 - C_6$  アルキニレン（これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、-O-R<sub>S</sub>、-S-R<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>R<sub>S'</sub>）、-OC(O)R<sub>S</sub>、-C(O)OR<sub>S</sub>、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている）から選択され；

$R_E$  は独立して毎回 -O-R<sub>S</sub>、-S-R<sub>S</sub>、-C(O)R<sub>S</sub>、-OC(O)R<sub>S</sub>、-C(O)OR<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>R<sub>S'</sub>）、-N(R<sub>S</sub>)C(O)R<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>)C(O)N(R<sub>S</sub>,R<sub>S''</sub>)、-N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>R<sub>S'</sub>）、-N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>R<sub>S''</sub>)、-N(R<sub>S</sub>)S(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S'</sub>）、-OS(O)-R<sub>S</sub>、-OS(O)R<sub>S</sub>、-S(O)OR<sub>S</sub>、-S(O)OR<sub>S</sub>、-OC(O)OR<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>)C(O)OR<sub>S</sub>、-OC(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S'</sub>）、-N(R<sub>S</sub>)S(O)-R<sub>S</sub>、-S(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S'</sub>）、-C(O)N(R<sub>S</sub>)C(O)-R<sub>S</sub>、 $C_3 - C_6$  カルボシクリルまたは3～6員ヘテロシクリルから選択され、前記した  $C_3 - C_6$  カルボシクリル及び3～6員ヘテロシクリルは各々独立して場合により毎回  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、R<sub>S</sub>（水素を除く）、ハロゲン、-O-R<sub>B</sub>、-S-R<sub>B</sub>、-N(R<sub>B</sub>R<sub>B'</sub>）、-OC(O)R<sub>B</sub>、-C(O)OR<sub>B</sub>、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されており；

$R_S$ 、 $R_{S'}$  及び  $R_{S''}$  は各々独立して毎回水素；或いは  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、 $C_3 - C_6$  カルボシクリル、 $C_3 - C_6$  カルボシクリル  $C_1 - C_6$  アルキル、3～6員ヘテロシクリルまたは（3～6員ヘテロシクリル） $C_1 - C_6$  アルキル（これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、-O-R<sub>B</sub>、-S-R<sub>B</sub>、-N(R<sub>B</sub>R<sub>B'</sub>）、-OC(O)R<sub>B</sub>、-C(O)OR<sub>B</sub>、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている）から選択される】

を有する化合物及びその医薬的に許容され得る塩に関する。

#### 【0013】

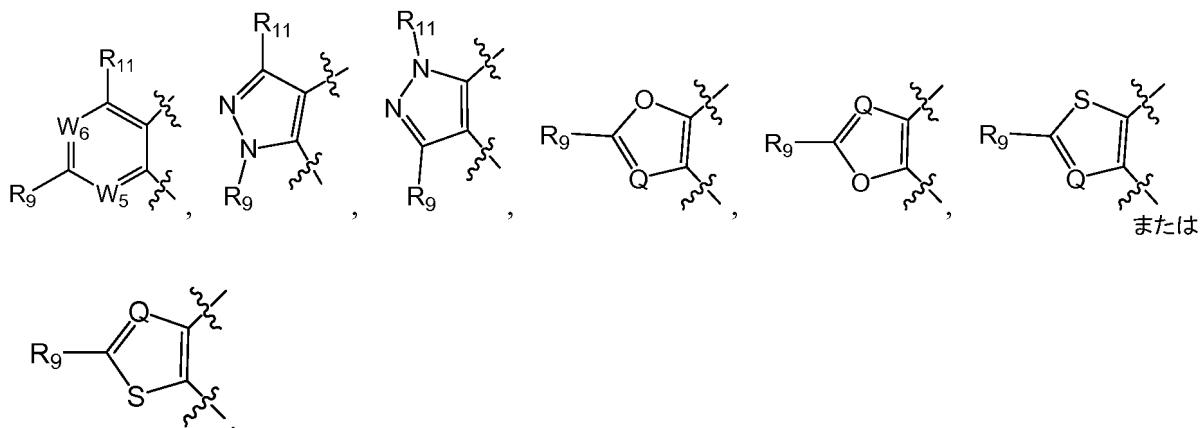
好ましくは、 $A_1$  及び  $A_2$  は独立して  $C_3 - C_6$  炭素環または5～6員ヘテロ環（例えば、フェニル、チアゾリル、チエニル、ピロリジニルまたはピペリジニル）から選択され、各々独立して場合により1個以上のR<sub>A</sub>で置換されている。 $A_1$  及び  $A_2$  はそれぞれ-X<sub>1</sub>-R<sub>7</sub> 及び-X<sub>2</sub>-R<sub>8</sub>で置換されている。 $A_1$  中の環系が  $A_2$  中の環系と同一でも異なっていてもよい。例えば、 $A_1$  及び  $A_2$  の両方がフェニルであっても、1つがフェニルであり、他がチアゾリルでもよい。 $Z_1$  及び  $T$  が  $A_1$  上の2個の置換可能な環原子を介して  $A_1$  に結合してもよく、 $Z_2$  及び  $T$  が  $A_2$  上の2個の置換可能な環原子を介して  $A_2$  に結合してもよい。 $A_1$ （または、 $A_2$ ）上の2つの隣接するR<sub>A</sub>がこれらが結合している環原子と一緒に、 $C_5 - C_6$  炭素環または5～6員ヘテロ環を形成してもよい。

#### 【0014】

好ましくは、R<sub>3</sub> 及び R<sub>4</sub> はこれらが結合している炭素原子と一緒に場合により1個以上のR<sub>A</sub>で置換されている  $C_5 - C_6$  炭素環または5～6員ヘテロ環を形成する。適当な5～6員炭素環またはヘテロ環の非限定例には、

#### 【0015】

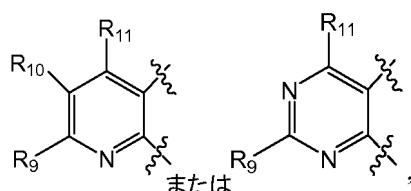
## 【化2】



(ここで、W<sub>5</sub> 及びW<sub>6</sub> は独立してNまたはC(R<sub>D</sub>)であり、QはNまたはC(R<sub>D</sub>)であり、R<sub>D</sub>、R<sub>9</sub>及びR<sub>11</sub>は各々独立して水素またはR<sub>A</sub>から選択される)が含まれる。適当な5~6員ヘテロ環の好ましい例には、

## 【0016】

## 【化3】



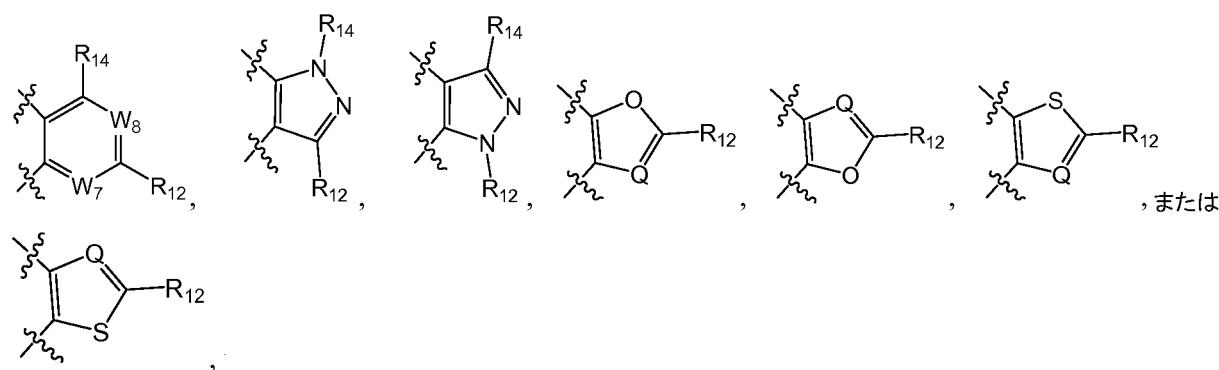
(ここで、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>及びR<sub>11</sub>は各々独立して水素またはR<sub>A</sub>から選択される)が含まれる。

## 【0017】

好ましくは、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>もこれらが結合している炭素原子と一緒に場合により1個以上のR<sub>A</sub>で置換されているC<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>炭素環また5~6員ヘテロ環を形成する。適当な5~6員炭素環またはヘテロ環の非限定例には、

## 【0018】

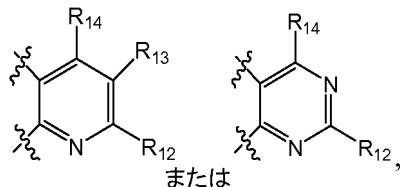
## 【化4】



(ここで、W<sub>7</sub>及びW<sub>8</sub>はNまたはC(R<sub>D</sub>)であり、QはNまたはC(R<sub>D</sub>)であり、R<sub>D</sub>、R<sub>12</sub>及びR<sub>14</sub>は各々独立して水素またはR<sub>A</sub>から選択される)が含まれる。適当な5~6員ヘテロ環の好ましい例には、

## 【0019】

【化5】



(ここで、R<sub>1~2</sub>、R<sub>1~3</sub>及びR<sub>1~4</sub>は各々独立して水素またはR<sub>A</sub>から選択される)が含まれる。

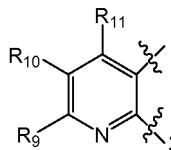
【0020】

10

より好ましくは、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>はこれらが結合している炭素原子と一緒に

【0021】

【化6】

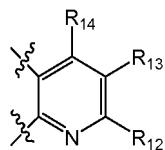


を形成し、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>はこれらが結合している炭素原子と一緒に

【0022】

20

【化7】



を形成し、ここでR<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は各々独立して水素またはR<sub>A</sub>から選択される。好ましくは、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は各々独立して水素；ハロゲン；或いはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル（これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカブト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている）から選択される。非常に好ましくは、R<sub>9</sub>及びR<sub>12</sub>は各々独立してC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリル（例えば、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル）またはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル（例えば、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル）（これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカブト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている）から選択され；R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は水素である。

【0023】

40

好ましくは、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は独立してC<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>炭素環または5~6員ヘテロ環から選択され、各々独立して場合により1個以上のR<sub>A</sub>で置換されている。R<sub>7</sub>中の環系はR<sub>8</sub>中の環系と同一でも異なっていてもよい。より好ましくは、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>の両方がフェニルであり、各々独立して場合により1個以上のR<sub>A</sub>（例えば、-NH<sub>2</sub>のような-N(R<sub>5</sub>R<sub>6</sub>.)）で置換されている。

【0024】

好ましくは、X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>は独立して-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-、-O-または-S-から選択される。

【0025】

50

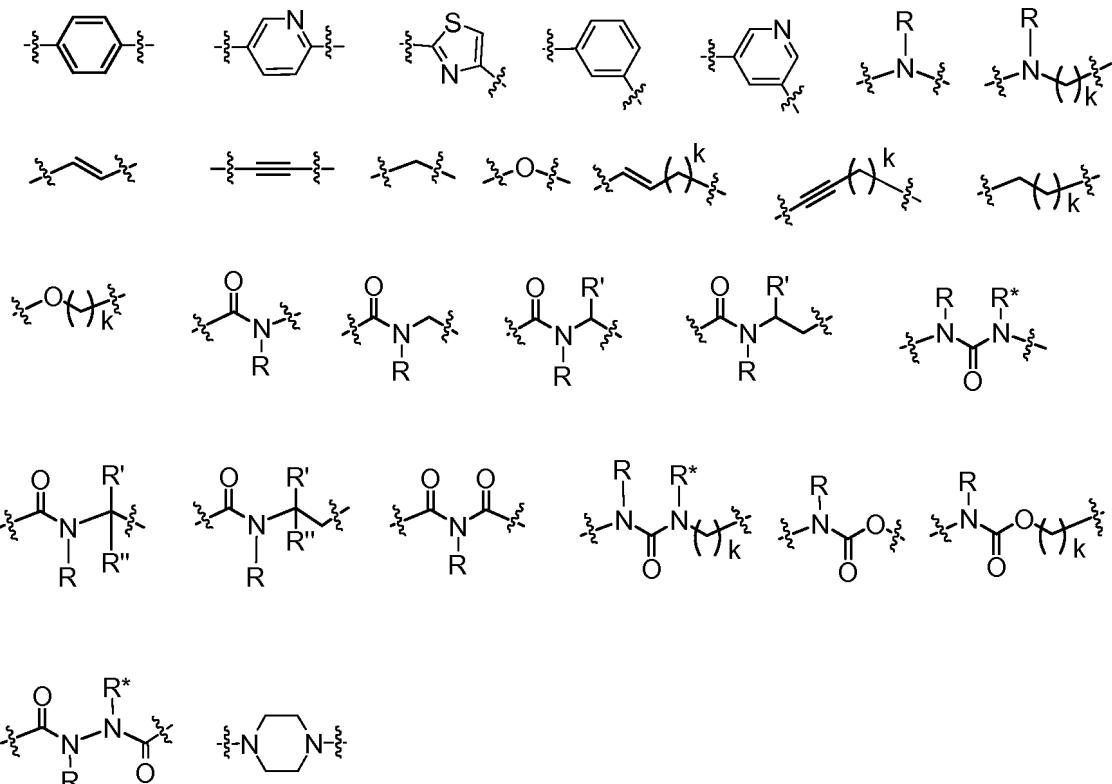
好ましくは、 $Z_1$  及び  $Z_2$  は独立して  $-N(R_B)-$  (例えば、 $-NH-$  または  $-N(C_1-C_6\text{アルキル})-$ ) である。

【0026】

$T$  は、非限定的に、次の部分：

【0027】

【化8】



(ここで、 $k$  は 1 または 2 であり、 $R$  及び  $R^*$  は独立して水素または  $C_1-C_6\text{アルキル}$  であり、 $R'$  及び  $R''$  は独立して  $C_1-C_6\text{アルキル}$  または  $C_6-C_{10}\text{アリール}$  である)

から選択され得る。

【0028】

好ましくは、 $T$  は下表4から選択される。

【0029】

より好ましくは、 $T$  は  $-L_S-N(R_T)-L_S-$  (例えば、 $-CH_2-N(R_T)-CH_2-$  または  $-L_S-C(R_T)R_T-L_S-$  (例えば、 $-CH_2-C(R_T)R_T-CH_2-$  ) である。 $R_T$  は  $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$  または  $C_2-C_6\text{アルキニル}$  (これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 個以上の置換基で置換されている) であり; または  $R_T$  は  $C_3-C_6\text{カルボシクリル}$ 、 $C_3-C_6\text{カルボシクリル}$   $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、3~6員ヘテロシクリルまたは (3 または 6 員ヘテロシクリル)  $C_1-C_6\text{アルキル}$  (これらの各々は独立して場合により毎回  $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルキニル}$ 、 $R_S$  (水素を除く)、ハロゲン、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B)R_B$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 個以上の置換基で置換されている) である。 $R_T$  は  $R_A$  であり、好ましくは  $R_T$  は水素である。 $L_S$ 、 $L_S$ 、 $R_A$ 、 $R_B$ 、 $R_B$ 、 $R_S$  及び  $R_S$  は上に定義した通りである。

【発明を実施するための形態】

【0030】

10

20

30

40

50

1つの実施形態において、 $A_1$  は  $-X_1-R_7$  で置換されており、場合により1個以上の $R_A$  で置換されている5~6員炭素環またはヘテロ環（例えば、フェニル、チアゾリル、チエニル、ピロリジニルまたはピペリジニル）であり； $A_2$  は  $-X_2-R_8$  で置換されており、場合により1個以上の $R_A$  で置換されている5~6員炭素環またはヘテロ環（例えば、フェニル、チアゾリル、チエニル、ピロリジニルまたはピペリジニル）である。 $R_3$  及び $R_4$  はこれらが結合している炭素原子と一緒に場合により1個以上の $R_A$  で置換されている5~6員炭素環またはヘテロ環を形成する。 $R_5$  及び $R_6$  もこれらが結合している炭素原子と一緒に場合により1個以上の $R_A$  で置換されている。5~6員炭素環またはヘテロ環を形成する。好ましくは、 $A_1$  及び $A_2$  の両方がフェニルであり、それぞれ  $-X_1-R_7$  及び  $-X_2-R_8$ （ここで、 $X_1$  及び $X_2$  は好ましくは独立して  $-CH_2-$ 、 $-O-$  または  $-S-$  から選択され、 $R_7$  及び $R_8$  は好ましくはフェニルであり、各々独立して場合により1個以上の $R_A$  で置換されている）で置換されている。

10

## 【0031】

別の実施形態において、 $R_7$  及び $R_8$  の少なくとも1つは場合により1個以上の $R_A$  で置換されている5~6員炭素環またはヘテロ環（例えば、フェニル）である。更に別の実施形態において、 $R_7$  及び $R_8$  は各々独立して5~6員炭素環またはヘテロ環から選択され、各々独立して場合により1個以上の $R_A$  で置換されている。

## 【0032】

更なる実施形態において、 $W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_3$  及び $W_4$  はNであり、 $Z_1$  及び $Z_2$  は独立して  $-N(R_B)$  - である。好ましくは、 $Z_1$  及び $Z_2$  は独立して  $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_6\text{アルキル})-$ 、 $-N(C_2-C_6\text{アルケニル})-$ 、 $-N(C_2-C_6\text{アルキニル})-$ 、 $-N(C_1-C_6\text{ハロアルキル})-$ 、 $-N(C_2-C_6\text{ハロアルケニル})-$  または  $-N(C_2-C_6\text{ハロアルキニル})-$  から選択される。より好ましくは、 $Z_1$  及び $Z_2$  は独立して  $-NH-$  または  $-N(C_1-C_6\text{アルキル})-$  から選択される。

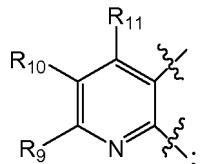
20

## 【0033】

更に別の実施形態において、 $R_3$  及び $R_4$  はこれらが結合している炭素原子と一緒に

## 【0034】

## 【化9】

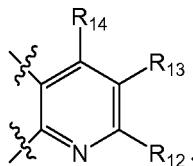


30

を形成し； $R_5$  及び $R_6$  はこれらが結合している炭素原子と一緒に

## 【0035】

## 【化10】



40

を形成し； $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  及び $R_{14}$  は各々独立して水素または $R_A$  から選択され； $W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_3$  及び $W_4$  はNであり； $Z_1$  及び $Z_2$  は独立して  $-N(R_B)$  -（例えば、 $-NH-$  または  $-N(C_1-C_6\text{アルキル})-$ ）であり； $X_1$  及び $X_2$  の少なくとも1つは  $-CH_2-$ 、 $-O-$  または  $-S-$  である。好ましくは、 $R_7$  及び $R_8$  の少なくとも1つはフェニルであり、場合により1個以上の $R_A$  で置換されている。より好ましくは、 $R_1$  及び $R_2$  は水素であり； $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  及び $R_{14}$  は各々独立して水素；ハロゲン；或いは $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルキニル}$ 、 $C_3-C_6\text{カルボシクリル}$ または $C_3-C_6\text{カルボシクリル}$  $C_1-C_6\text{アルキル}$ （これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、

50

メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている)から選択される。非常に好ましくは、R<sub>9</sub>及びR<sub>12</sub>は各々独立してC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリル(例えば、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)またはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル(例えば、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている)から選択され; R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は水素である。

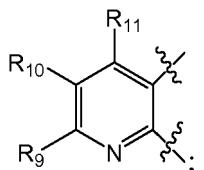
【0036】

10

なお別の実施形態において、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>はこれらが結合している炭素原子と一緒に

【0037】

【化11】

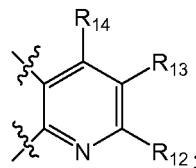


を形成し; R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>はこれらが結合している炭素原子と一緒に

【0038】

20

【化12】



を形成し; R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は各々独立して水素またはR<sub>A</sub>から選択され; W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、W<sub>3</sub>及びW<sub>4</sub>はNであり; Z<sub>1</sub>及びZ<sub>2</sub>は独立して-N(R<sub>B</sub>)-(例えば、-NH-または-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-)であり; X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>は各々独立して-CH<sub>2</sub>-、-O-または-S-から選択される。好ましくは、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>はフェニルであり、各々場合により1個以上のR<sub>A</sub>で置換されている。より好ましくは、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は水素であり; R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は各々独立して水素; ハロゲン; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル(これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている)から選択される。非常に好ましくは、R<sub>9</sub>及びR<sub>12</sub>は各々独立してC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリル(例えば、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)またはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル(例えば、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)(これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている)であり; R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は水素である。

【0039】

30

別の実施形態において、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は各々独立して水素またはR<sub>A</sub>から選択され及び/またはR<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は各々独立して水素またはR<sub>A</sub>から選択され; R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>の少なくとも1つは場合により1個以上のR<sub>A</sub>で置換されている5~6員炭素環またはヘテロ環(例えば、フェニル)である。好ましくは、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は各々独立して5~6員炭素環またはヘテロ環から選択され、各々独立して場合により1個以上のR<sub>A</sub>で置換されている

40

50

。

## 【0040】

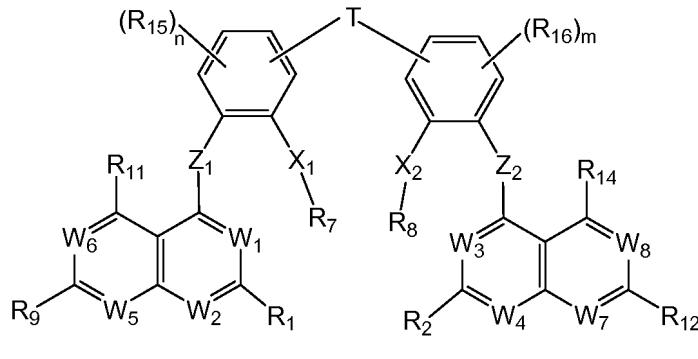
更に別の実施形態において、 $R_3$  及び  $R_4$  は各々独立して水素または  $R_A$  から選択され及び / または  $R_5$  及び  $R_6$  は各々独立して水素または  $R_A$  から選択され；  $A_1$  は  $-X_1$  -  $R_7$  で置換されており、場合により 1 個以上の  $R_A$  で置換されている 5 ~ 6 員炭素環またはヘテロ環（例えば、フェニル、チアゾリル、チエニル、ピロリジニルまたはピペリジニル）であり；  $A_2$  は  $-X_2$  -  $R_8$  で置換されており、場合により 1 個以上の  $R_A$  で置換されている 5 ~ 6 員炭素環またはヘテロ環（例えば、フェニル、チアゾリル、チエニル、ピロリジニルまたはピペリジニル）である。好ましくは、 $A_1$  及び  $A_2$  の両方がフェニルであり、それぞれ  $-X_1$  -  $R_7$  及び  $-X_2$  -  $R_8$  で置換されている。好ましくは、 $X_1$  及び  $X_2$  は独立して  $-CH_2-$ 、 $-O-$  または  $-S-$  から選択される。好ましくは、 $R_7$  及び  $R_8$  は各々独立して 5 ~ 6 員炭素環またはヘテロ環から選択され、各々独立して場合により 1 個以上の  $R_A$  で置換されている。より好ましくは、 $R_7$  及び  $R_8$  はフェニルであり、各々独立して場合により 1 個以上の  $R_A$  で置換されている。好ましくは、 $W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_3$  及び  $W_4$  は N である。好ましくは、 $Z_1$  及び  $Z_2$  は独立して  $-N(R_B)-$ 、例えば  $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_6\text{アルキル})-$ 、 $-N(C_2-C_6\text{アルケニル})-$ 、 $-N(C_2-C_6\text{アルキニル})-$ 、 $-N(C_1-C_6\text{ハロアルキル})-$ 、 $-N(C_2-C_6\text{ハロアルケニル})-$  または  $-N(C_2-C_6\text{ハロアルキニル})-$  である。より好ましくは、 $Z_1$  及び  $Z_2$  は独立して  $-NH-$  または  $-N(C_3-C_6\text{アルキル})-$  から選択される。

## 【0041】

また、本発明は、式 I I

## 【0042】

## 【化13】



II

## [式中、

$X_1$  及び  $X_2$  は各々独立して結合、 $-L_S-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$  または  $-N(R_B)-$  から選択され；

$R_7$  及び  $R_8$  は各々独立して水素、 $-L_A$ 、 $C_5-C_{10}$  カルボシクリルまたは 5 ~ 10 員ヘテロシクリルから選択され、前記した  $C_5-C_{10}$  カルボシクリル及び 5 ~ 10 員ヘテロシクリルは毎回各々独立して場合により 1 個以上の  $R_A$  で置換されており；

$Z_1$  及び  $Z_2$  は各々独立して結合、 $-C(R_cR_c)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$  または  $-N(R_B)-$  から選択され；

$W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_3$ 、 $W_4$ 、 $W_5$ 、 $W_6$ 、 $W_7$  及び  $W_8$  は各々独立して N または  $C(R_D)$  (ここで、 $R_D$  は独立して毎回水素または  $R_A$  から選択される) から選択され；

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$  及び  $R_{16}$  は各々独立して毎回水素または  $R_A$  から選択され；

$m$  及び  $n$  は各々独立して 0、1、2 または 3 から選択され；

$T$  は結合、 $-L_S-$ 、 $-L_S-M-L_S-$ 、 $-L_S-M-L_S-$ 、 $-M'-L_S-$  (ここで、 $M$  及び  $M'$  は各々独立して結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_B)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-$ )

10

20

30

40

50

O - 、 - S (O) O - 、 - C (O) O - 、 - OC (O) - 、 - OC (O) O - 、 - C (O) N (R<sub>B</sub>) - 、 - N (R<sub>B</sub>) C (O) - 、 - N (R<sub>B</sub>) C (O) O - 、 - OC (O) N (R<sub>B</sub>) - 、 - N (R<sub>B</sub>) S (O) - 、 - N (R<sub>B</sub>) S (O) <sub>2</sub> - 、 - S (O) N (R<sub>B</sub>) - 、 - S (O) <sub>2</sub> N (R<sub>B</sub>) - 、 - C (O) N (R<sub>B</sub>) C (O) - 、 - N (R<sub>B</sub>) C (O) N (R<sub>B</sub>) - 、 - N (R<sub>B</sub>) SO<sub>2</sub> N (R<sub>B</sub>) - 、 - N (R<sub>B</sub>) S (O) N (R<sub>B</sub>) - 、 C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub> 炭素環または5～10員ヘテロ環から選択される)から選択され、Tは場合により1個以上のR<sub>A</sub>で置換されており;

R<sub>A</sub>は独立して毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカブト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミル、シアノ、-L<sub>A</sub>または-L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>から選択され;

R<sub>B</sub>及びR<sub>B</sub>'は各々独立して毎回水素；或いはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、3～6員ヘテロシクリルまたは(3または6員ヘテロシクリル)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル(これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカブト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている)から選択され;

R<sub>C</sub>及びR<sub>C</sub>'は各々独立して毎回水素；ハロゲン；ヒドロキシ；メルカブト；アミノ；カルボキシ；ニトロ；ホスフェート；オキソ；チオキソ；ホルミル；シアノ；或いはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリル(これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカブト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている)から選択され;

L<sub>A</sub>は独立して毎回C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルまたはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル(これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、-O-R<sub>S</sub>、-S-R<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'),-OC(O)R<sub>S</sub>、-C(O)OR<sub>S</sub>、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている)から選択され;

L<sub>S</sub>、L<sub>S</sub>'及びL<sub>S</sub>"は各々独立して毎回結合；或いはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレンまたはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニレン(これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、-O-R<sub>S</sub>、-S-R<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'),-OC(O)R<sub>S</sub>、-C(O)OR<sub>S</sub>、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている)から選択され;

R<sub>E</sub>は独立して毎回-O-R<sub>S</sub>、-S-R<sub>S</sub>、-C(O)R<sub>S</sub>、-OC(O)R<sub>S</sub>、-C(O)OR<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'),-S(O)R<sub>S</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>、-C(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'),-N(R<sub>S</sub>)C(O)R<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>)C(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'),-N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'),-N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'),-N(R<sub>S</sub>)S(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'),-OS(O)-R<sub>S</sub>、-OS(O)R<sub>S</sub>、-S(O)<sub>2</sub>OR<sub>S</sub>、-S(O)OR<sub>S</sub>、-OC(O)OR<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>)C(O)OR<sub>S</sub>、-OC(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'),-N(R<sub>S</sub>)S(O)-R<sub>S</sub>、-S(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>'),-C(O)N(R<sub>S</sub>)C(O)-R<sub>S</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリルまたは3～6員ヘテロシクリルから選択され、前記したC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリル及び3～6員ヘテロシクリルは各々独立して場合により毎回C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、R<sub>S</sub>(水素を除く)、ハロゲン、-O-R<sub>B</sub>、-S-R<sub>B</sub>、-N(R<sub>B</sub>R<sub>B</sub>'),-OC(O)R<sub>B</sub>、-C(O)OR<sub>B</sub>、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されており；

R<sub>S</sub>、R<sub>S</sub>'及びR<sub>S</sub>"は各々独立して毎回水素；或いはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、3～6員ヘテロシクリルまたは(3～6員ヘテロシクリル)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル(これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、-O-R<sub>B</sub>、

- S - R<sub>B</sub>、- N ( R<sub>B</sub> R<sub>B</sub> · )、- O C ( O ) R<sub>B</sub>、- C ( O ) O R<sub>B</sub>、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 個以上の置換基で置換されている) から選択される]

を有する化合物及びその医薬的に許容され得る塩にも関する。

【0043】

好ましくは、Z<sub>1</sub> 及び Z<sub>2</sub> は独立して - N ( R<sub>B</sub> ) - ( 例えば、- NH - または - N ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル ) - ) である。

【0044】

好ましくは、X<sub>1</sub> 及び X<sub>2</sub> は独立して - C H<sub>2</sub> - 、- O - または - S から選択される。

【0045】

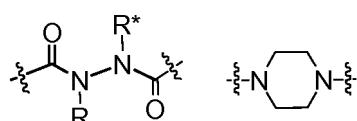
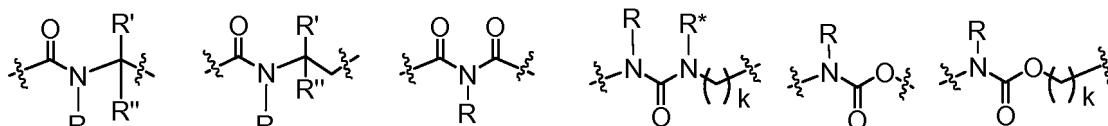
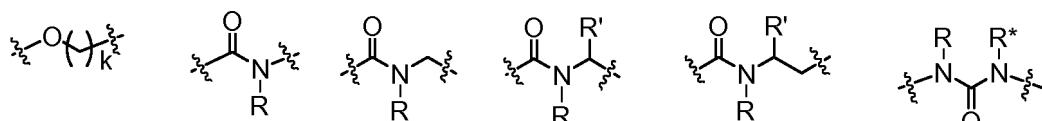
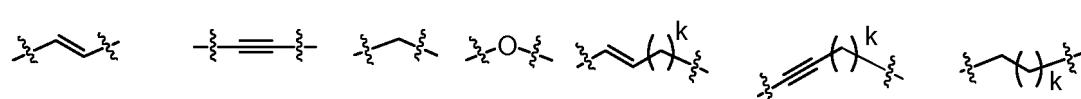
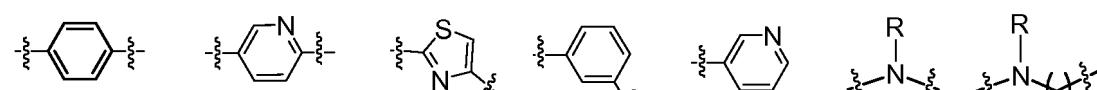
好ましくは、R<sub>7</sub> 及び R<sub>8</sub> は独立して C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub> 炭素環または 5 ~ 6 員ヘテロ環から選択され、各々独立して場合により 1 個以上の R<sub>A</sub> で置換されている。R<sub>7</sub> 中の環系は R<sub>8</sub> 中の環系と同一でも異なっていてもよい。より好ましくは、R<sub>7</sub> 及び R<sub>8</sub> の両方がフェニルであり、各々独立して場合により 1 個以上の R<sub>A</sub> ( 例えば、- N H<sub>2</sub> のような - N ( R<sub>S</sub> R<sub>S</sub> · ) ) で置換されている。

【0046】

T は、非限定的に次の部分 :

【0047】

【化14】



(ここで、k は 1 または 2 であり、R 及び R<sup>\*</sup> は独立して水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、R' 及び R'' は独立して C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルまたは C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールである )

から選択され得る。

【0048】

好ましくは、T は下表 4 から選択される。

【0049】

より好ましくは、T は - L<sub>S</sub> - N ( R<sub>T</sub> ) - L<sub>S</sub> · - ( 例えば、- C H<sub>2</sub> - N ( R<sub>T</sub> ) - C H<sub>2</sub> - ) または - L<sub>S</sub> - C ( R<sub>T</sub> R<sub>T</sub> · ) - L<sub>S</sub> · - ( 例えば、- C H<sub>2</sub> - C ( R<sub>T</sub> R<sub>T</sub> · ) - C H<sub>2</sub> - ) である。R<sub>T</sub> は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニルまたは

10

20

30

40

50

$C_2 - C_6$  アルキニル（これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、-O-R<sub>S</sub>、-S-R<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-OC(O)R<sub>S</sub>、-C(O)OR<sub>S</sub>、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている）であり；またはR<sub>T</sub>は $C_3 - C_6$  カルボシクリル、 $C_3 - C_6$  カルボシクリル $C_1 - C_6$  アルキル、3~6員ヘテロシクリルまたは（3または6員ヘテロシクリル） $C_1 - C_6$  アルキル（これらの各々は独立して場合により毎回 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、R<sub>S</sub>（水素を除く）、ハロゲン、-O-R<sub>B</sub>、-S-R<sub>B</sub>、-N(R<sub>B</sub>R<sub>B</sub>)、-OC(O)R<sub>B</sub>、-C(O)OR<sub>B</sub>、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている）である。R<sub>T</sub>はR<sub>A</sub>であり、好ましくはR<sub>T</sub>は水素である。

L<sub>S</sub>、L<sub>S</sub>、R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub>、R<sub>B</sub>、R<sub>S</sub>及びR<sub>S</sub>は上に定義した通りである。 10

1つの実施形態において、X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>の少なくとも1つは-C<sub>H</sub><sub>2</sub>-、-O-または-S-から選択され；R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>の少なくとも1つは5~6員炭素環またはヘテロ環から選択され、場合により1個以上のR<sub>A</sub>で置換されており；Z<sub>1</sub>及びZ<sub>2</sub>は各々独立して-N(R<sub>B</sub>)-（例えば、-NH-または-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-）である。

#### 【0050】

別の実施形態において、X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>は各々独立して-C<sub>H</sub><sub>2</sub>-、-O-または-S-から選択され；R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は各々独立してC<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>炭素環または5~6員ヘテロ環から選択され、各々独立して場合により1個以上のR<sub>A</sub>で置換されており；Z<sub>1</sub>及びZ<sub>2</sub>は各々独立して-N(R<sub>B</sub>)-（例えば、-NH-または-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-）である。 20

#### 【0051】

更に別の実施形態において、W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、W<sub>3</sub>、W<sub>4</sub>、W<sub>5</sub>及びW<sub>7</sub>はNであり、W<sub>6</sub>及びW<sub>8</sub>は各々独立してC(R<sub>D</sub>)であり；R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は水素であり；R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>はフェニルであり、各々独立して場合により1個以上のR<sub>A</sub>で置換されており；R<sub>9</sub>、R<sub>1</sub>、R<sub>1</sub><sub>2</sub>、R<sub>1</sub><sub>4</sub>及びR<sub>D</sub>は各々独立して毎回水素；ハロゲン；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリル $C_1 - C_6$  アルキル（これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている）から選択される。好ましくは、R<sub>9</sub>及びR<sub>1</sub><sub>2</sub>は各々独立してC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリル（例えば、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル）またはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリル $C_1 - C_6$  アルキル（例えば、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル $C_1 - C_6$  アルキル）（これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている）であり；R<sub>1</sub><sub>1</sub>、R<sub>1</sub><sub>4</sub>及びR<sub>D</sub>は水素である。 30

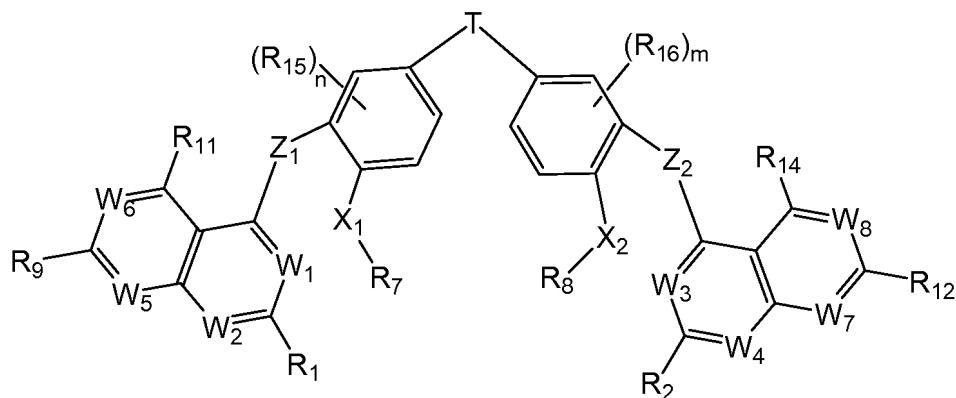
#### 【0052】

更に、本発明は、式III

#### 【0053】

40

【化15】



10

III

[式中、

$X_1$  及び  $X_2$  は各々独立して結合、-  $L_S$  -、-  $O$  -、-  $S$  - または-  $N(R_B)$  - から選択され；

$R_7$  及び  $R_8$  は各々独立して水素、-  $L_A$ 、 $C_5-C_{10}$  カルボシクリルまたは5~10員ヘテロシクリルから選択され、前記した  $C_5-C_{10}$  カルボシクリル及び5~10員ヘテロシクリルは毎回各々独立して場合により1個以上の  $R_A$  で置換されており；

$Z_1$  及び  $Z_2$  は各々独立して結合、-  $C(R_cR_c)$  -、-  $O$  -、-  $S$  - または-  $N(R_B)$  - から選択され；

$W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_3$ 、 $W_4$ 、 $W_5$ 、 $W_6$ 、 $W_7$  及び  $W_8$  は各々独立してNまたはC( $R_D$ ) (ここで、 $R_D$  は独立して毎回水素または  $R_A$  から選択される) から選択され；

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$  及び  $R_{16}$  は各々独立して毎回水素または  $R_A$  から選択され；

$m$  及び  $n$  は各々独立して0、1、2 または 3 から選択され；

$T$  は結合、-  $L_S$  -、-  $L_S$  -  $M$  -  $L_S$  -、-  $L_S$  -  $M$  -  $L_S$  -、-  $M'$  -  $L_S$  - (ここで、 $M$  及び  $M'$  は各々独立して結合、-  $O$  -、-  $S$  -、-  $N(R_B)$  -、-  $C(O)$  -、-  $S(O)_2$  -、-  $S(O)$  -、-  $OS(O)$  -、-  $OS(O)_2$  -、-  $S(O)_2O$  -、-  $S(O)_2S(O)O$  -、-  $C(O)O$  -、-  $OC(O)$  -、-  $OC(O)O$  -、-  $C(O)N(R_B)$  -、-  $N(R_B)C(O)$  -、-  $N(R_B)C(O)O$  -、-  $OC(O)N(R_B)$  -、-  $S(O)_2N(R_B)$  -、-  $C(O)N(R_B)C(O)$  -、-  $N(R_B)C(O)N(R_B)$  -、-  $N(R_B)SO_2N(R_B)$  -、-  $N(R_B)S(O)N(R_B)$  -、 $C_5-C_{10}$  炭素環または5~10員ヘテロ環から選択される) から選択され、 $T$  は場合により1個以上の  $R_A$  で置換されており；

$R_A$  は独立して毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミル、シアノ、-  $L_A$  または-  $L_S$  -  $R_E$  から選択され；

$R_B$  及び  $R_{B'}$  は各々独立して毎回水素；或いは  $C_1-C_6$  アルキル、 $C_2-C_6$  アルケニル、 $C_2-C_6$  アルキニル、 $C_3-C_6$  カルボシクリル、 $C_3-C_6$  カルボシクリル  $C_1-C_6$  アルキル、3~6員ヘテロシクリルまたは(3または6員ヘテロシクリル)  $C_1-C_6$  アルキル(これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている) から選択され；

$R_c$  及び  $R_{c'}$  は各々独立して毎回水素；ハロゲン；ヒドロキシ；メルカプト；アミノ；カルボキシ；ニトロ；ホスフェート；オキソ；チオキソ；ホルミル；シアノ；或いは  $C_1-C_6$  アルキル、 $C_2-C_6$  アルケニル、 $C_2-C_6$  アルキニルまたは  $C_3-C_6$  カルボシクリル(これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト

30

40

50

、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている)から選択され;

$L_A$ は独立して毎回 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル(これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、-O-R<sub>S</sub>、-S-R<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-OC(O)R<sub>S</sub>、-C(O)OR<sub>S</sub>、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている)から選択され;

$L_S$ 、 $L_{S'}$ 及び $L_{S''}$ は各々独立して毎回結合;或いは $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレンまたは $C_2 - C_6$ アルキニレン(これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、-O-R<sub>S</sub>、-S-R<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-OC(O)R<sub>S</sub>、-C(O)OR<sub>S</sub>、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている)から選択され;

$R_E$ は独立して毎回-O-R<sub>S</sub>、-S-R<sub>S</sub>、-C(O)R<sub>S</sub>、-OC(O)R<sub>S</sub>、-C(O)OR<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-S(O)R<sub>S</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>、-C(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-N(R<sub>S</sub>)C(O)R<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>)C(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-N(R<sub>S</sub>)S(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-OS(O)-R<sub>S</sub>、-OS(O)R<sub>S</sub>、-S(O)<sub>2</sub>OR<sub>S</sub>、-S(O)OR<sub>S</sub>、-OC(O)OR<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>)C(O)OR<sub>S</sub>、-OC(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-N(R<sub>S</sub>)S(O)-R<sub>S</sub>、-S(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-C(O)N(R<sub>S</sub>)C(O)-R<sub>S</sub>、 $C_3 - C_6$ カルボシクリルまたは3~6員ヘテロシクリルから選択され、前記した $C_3 - C_6$ カルボシクリル及び3~6員ヘテロシクリルは各々独立して場合により毎回 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、R<sub>S</sub>(水素を除く)、ハロゲン、-O-R<sub>B</sub>、-S-R<sub>B</sub>、-N(R<sub>B</sub>R<sub>B</sub>)、-OC(O)R<sub>B</sub>、-C(O)OR<sub>B</sub>、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されており;

$R_S$ 、 $R_{S'}$ 及び $R_{S''}$ は各々独立して毎回水素;或いは $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ カルボシクリル、 $C_3 - C_6$ カルボシクリル $C_1 - C_6$ アルキル、3~6員ヘテロシクリルまたは(3~6員ヘテロシクリル)C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル(これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、-O-R<sub>B</sub>、-S-R<sub>B</sub>、-N(R<sub>B</sub>R<sub>B</sub>)、-OC(O)R<sub>B</sub>、-C(O)OR<sub>B</sub>、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている)から選択される]

を有する化合物及びその医薬的に許容され得る塩に関する。

#### 【0054】

好ましくは、Z<sub>1</sub>及びZ<sub>2</sub>は各々独立して-N(R<sub>B</sub>)- (例えば、-NH-または-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-)である。

#### 【0055】

好ましくは、X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>は独立して-CH<sub>2</sub>-、-O-または-Sから選択される。

#### 【0056】

好ましくは、R<sub>7</sub>及びR<sub>S</sub>は独立してC<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>炭素環または5~6員ヘテロ環から選択され、各々独立して場合により1個以上のR<sub>A</sub>で置換されている。R<sub>7</sub>中の環系はR<sub>8</sub>中の環系と同一でも異なっていてもよい。より好ましくは、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は共にフェニルであり、各々独立して場合により1個以上のR<sub>A</sub>(例えば、-NH<sub>2</sub>のような-N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>))で置換されている。

#### 【0057】

Tは、非限定的に、次の部分:

#### 【0058】

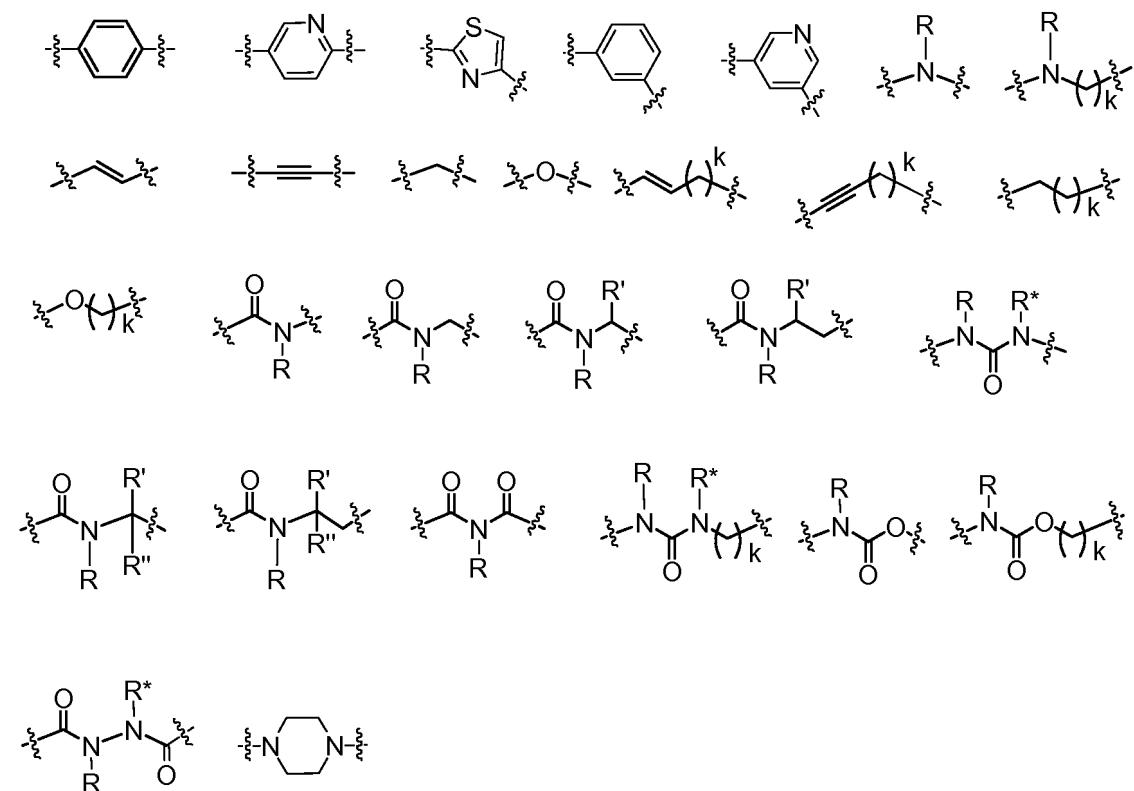
10

20

30

40

## 【化16】



10

20

30

40

(ここで、 $k$ は1または2であり、 $R$ 及び $R^*$ は独立して水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり、 $R'$ 及び $R''$ は独立して $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_6 - C_{10}$ アリールである)

から選択され得る、

好ましくは、 $T$ は下表4から選択される。

## 【0059】

より好ましくは、 $T$ は、 $-L_S - N(R_T) - L_S$ 、 $-$ （例えば、 $-CH_2 - N(R_T) - CH_2 -$ ）または $-L_S - C(R_T R_T) - L_S$ 、 $-$ （例えば、 $-CH_2 - C(R_T R_T) - CH_2 -$ ）である。 $R_T$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル（これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、 $-O - R_S$ 、 $-S - R_S$ 、 $-N(R_S R_S)$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている）であり；または $R_T$ は $C_3 - C_6$ カルボシクリル、 $C_3 - C_6$ カルボシクリル $C_1 - C_6$ アルキル、3~6員ヘテロシクリルまたは（3または6員ヘテロシクリル） $C_1 - C_6$ アルキル（これらの各々は独立して場合により毎回 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $R_S$ （水素を除く）、ハロゲン、 $-O - R_B$ 、 $-S - R_B$ 、 $-N(R_B R_B)$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている）である。 $R_T$ は $R_A$ であり、好ましくは $R_T$ は水素である。 $L_S$ 、 $L_S$ 、 $R_A$ 、 $R_B$ 、 $R_B$ 、 $R_S$ 及び $R_S$ は上に定義した通りである。

## 【0060】

1つの実施形態において、 $X_1$ 及び $X_2$ の少なくとも1つは $-CH_2 -$ 、 $-O -$ または $-S -$ から選択され； $R_7$ 及び $R_8$ の少なくとも1つは5~6員炭素環またはヘテロ環から選択され、場合により1個以上の $R_A$ で置換されており； $Z_1$ 及び $Z_2$ は各々独立して $-N(R_B)$ （例えば、 $-NH -$ または $-N(C_1 - C_6$ アルキル）-）である。

## 【0061】

別の実施形態において、 $X_1$ 及び $X_2$ は各々独立して $-CH_2 -$ 、 $-O -$ または $-S -$ から選択され； $R_7$ 及び $R_8$ は各々独立して $C_5 - C_6$ 炭素環または5~6員ヘテロ環か

50

ら選択され、各々独立して場合により1個以上のR<sub>A</sub>で置換されており；Z<sub>1</sub>及びZ<sub>2</sub>は各々独立して-N(R<sub>B</sub>)-（例えば、-NH-または-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-）である。

#### 【0062】

更に別の実施形態において、W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、W<sub>3</sub>、W<sub>4</sub>、W<sub>5</sub>及びW<sub>7</sub>はNであり、W<sub>6</sub>及びW<sub>8</sub>は各々独立してC(R<sub>D</sub>)であり；R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は水素であり；R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>はフェニルであり、各々独立して場合により1個以上のR<sub>A</sub>で置換されており；R<sub>9</sub>、R<sub>1</sub><sub>1</sub>、R<sub>1</sub><sub>2</sub>、R<sub>1</sub><sub>4</sub>及びR<sub>D</sub>は各々独立して毎回水素；ハロゲン；或いはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリルアルキルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル（これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている）から選択される。好ましくは、R<sub>9</sub>及びR<sub>1</sub><sub>2</sub>は各々独立してC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリル（例えば、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル）またはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル（例えば、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル）（これらの各々は独立して場合により毎回ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、ホスフェート、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1個以上の置換基で置換されている）であり；R<sub>1</sub><sub>1</sub>、R<sub>1</sub><sub>4</sub>及びR<sub>D</sub>は水素である。

#### 【0063】

本発明の化合物は塩の形態で使用され得る。具体的化合物に応じて、化合物の塩は、1つ以上の塩の物性、例えば特定条件下での高い医薬的安定性、或いは所望の水または油中溶解性のために有利であり得る。幾つかの場合には、化合物の塩は化合物を単離または精製するために有用であり得る。

#### 【0064】

塩を患者に投与しようとする場合、その塩が医薬的に許容され得ることが好ましい。医薬的に許容され得る塩には、酸付加塩、塩基付加塩及びアルカリ金属塩が含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0065】

医薬的に許容され得る酸付加塩は無機または有機酸から製造され得る。適当な無機酸の例には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸及びリン酸が含まれるが、これらに限定されない。適当な有機酸の例には、有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族、ヘテロシクリル、カルボン酸及びスルホン酸クラスが含まれるが、これらに限定されない。適当な有機酸の具体例には、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、ジグルコン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、グルクロン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、ピルビン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、安息香酸塩、アントラニル酸、メシル酸塩、ステアリン酸塩、サリチル酸塩、p-ヒドロキシ安息香酸塩、フェニル酢酸塩、マンデル酸塩、エンボン酸塩（パモ酸塩）、メタヌルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パントテン酸塩、トルエンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、スルファニル酸塩、シクロヘキシルアミノスルホン酸塩、アルギン酸、b-ヒドロキシ酪酸、ガラクタル酸塩、ガラクツロン酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、シクロペニタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、グリコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、半硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パルモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、チオシアノ酸塩、トシリ酸塩及びウンデカン酸塩が含まれる。

#### 【0066】

医薬的に許容され得る塩基付加塩には金属塩及び有機塩が含まれるが、これらに限定されない。適当な金属塩の非限定例には、アルカリ金属（Ia族）塩、アルカリ土類金属（

10

20

30

40

50

I I a 族) 塩及び他の医薬的に許容され得る金属塩が含まれる。前記塩は、非限定的にアルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムまたは亜鉛から作成され得る。適當な有機塩の非限定例は第3級アミン及び第4級アミン、例えばトロメタミン、ジエチルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)及びプロカインから作成され得る。塩基性窒素含有基は、ハロゲン化アルキル(例えば、塩化/臭化/ヨウ化メチル、エチル、プロピル、ブチル、デシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリル)、硫酸ジアルキル(例えば、硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチル及びジアミル)、ハロゲン化アルアルキル(例えば、臭化ベンジル及びフェネチル)等のような物質を用いて4級化され得る。

10

## 【0067】

本発明の化合物または塩は溶媒和物の形態で、例えば水(すなわち、水和物)、或いは有機溶媒(例えば、それぞれメタノラート、エタノラートまたはアセトニトリレートを形成すべくメタノール、エタノールまたはアセトニトリル)との溶媒和物の形態で存在し得る。

## 【0068】

本発明の化合物または塩はプロドラッグの形態でも使用され得る。幾つかのプロドラッグは本発明の化合物上の酸性基から誘導される脂肪族または芳香族エステルである。他は本発明の化合物上のヒドロキシルまたはアミノ基の脂肪族または芳香族エステルである。ヒドロキシル基のホスフェートプロドラッグが好ましいプロドラッグである。

20

## 【0069】

本発明の化合物はキラル中心として公知の非対称的に置換される炭素原子を含み得る。これらの化合物は、非限定的に单一立体異性体(例えば、单一エナンチオマーまたは单一ジアステレオマー)、立体異性体の混合物(例えば、エナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物)またはラセミ混合物として存在し得る。本明細書中で单一立体異性体として同定されている化合物は、実質的に他の立体異性体を含まない(例えば、実質的に他のエナンチオマーまたはジアステレオマーを含まない)形態で存在する化合物を指すと解される。「実質的に含まない」とは、組成物中の化合物の少なくとも80%が記載されている立体異性体であること、好ましくは組成物中の化合物の少なくとも90%が記載されている立体異性体であること、より好ましくは組成物中の化合物の少なくとも95%、96%、97%、98%または99%が記載されている立体異性体であることを意味する。キラル炭素の立体化学が化合物の化学構造中で特定されていない場合、化学構造はキラル中心のいずれかの立体異性体を含む化合物を包含すると意図される。

30

## 【0070】

本発明の化合物の個々の立体異性体は当業界で公知の各種方法を用いて製造され得る。これらの方法には、立体特異的合成、ジアステレオマーのクロマトグラフィー分離、エナンチオマーのクロマトグラフィー分割、エナンチオマー混合物中のエナンチオマーのジアステレオマーへの変換後ジアステレオマーのクロマトグラフィー分離及び個々のエナンチオマーの再生、及び酵素分割が含まれるが、これらに限定されない。

40

## 【0071】

立体特異的合成は、典型的には適切な光学的に純粋な(エナンチオマー的に純粋な)または実質的に光学的に純粋な材料の使用及びキラル中心での立体化学のラセミ化または反転を生じさせない合成反応を伴う。合成反応から生ずるラセミ混合物を含めた化合物の立体異性体の混合物は、例えば当業者が認識しているクロマトグラフィー技術により分離され得る。エナンチオマーのクロマトグラフィー分割はキラルクロマトグラフィー樹脂を用いて実施され得、前記樹脂の多くは市販されている。非限定例では、ラセミ化合物を溶解させ、キラル固定相を収容しているカラムに充填する。その後、エナンチオマーはHPLCにより分離され得る。

## 【0072】

エナンチオマーの分割は、混合物中のエナンチオマーをキラル助剤との反応によりジア

50

ステレオマーに変換させることによっても実施され得る。生じたジアステレオマーはカラムクロマトグラフィーまたは結晶化／再結晶化により分離され得る。この技術は、分離しようとする化合物がキラル助剤と塩または共有結合を形成するカルボキシル、アミノまたはヒドロキシル基を含有しているときに有用である。適当なキラル助剤の非限定例には、キラル的に純粋なアミノ酸、有機カルボン酸または有機スルホン酸が含まれる。ジアステレオマーをクロマトグラフィーにより分離したら、個々のエナンチオマーを再生し得る。多くの場合、キラル助剤を回収し、再使用し得る。

## 【0073】

酵素（例えば、エステラーゼ、ホスファターゼまたはリパーゼ）はエナンチオマー混合物中のエナンチオマーの誘導体を分割するために有用であり得る。例えば、分離しようとする化合物中のカルボキシル基のエステル誘導体を混合物中のエナンチオマーの1つのみを選択的に加水分解する酵素で処理し得る。その後、生じたエナンチオマー的に純粋な酸は加水分解されていないエステルから分離され得る。

10

## 【0074】

或いは、混合物中のエナンチオマーの塩は、カルボン酸を適当な光学的に純粋な塩基（例えば、アルカロイドまたはフェネチルアミン）で処理した後エナンチオマー的に純粋な塩を沈殿または結晶化／再結晶化することを含めた当業界で公知の方法を用いて作成され得る。ラセミ混合物を含めた立体異性体の混合物を分割／分離するための適当な方法は、ENANTIOMERS, RACEMATES, AND RESOLUTIONS (Jacquesら, 1981, John Wiley and Sons, New York, NY) 中に見つけることができる。

20

## 【0075】

本発明の化合物は1つ以上の不飽和炭素-炭素二重結合を有し得る。他の方法で特定されていらない限り、シス(Z)及びトランス(E)異性体のようなすべての二重結合異性体及びその混合物が詳述されている化合物の範囲内に包含されると意図される。加えて、化合物が各種互変異性体で存在する場合、詳述されている化合物は1つの特定の互変異性体に限定されず、むしろすべての互変異性体を包含すると意図される。

## 【0076】

本発明のある化合物は分離可能な各種の安定な配座異性体で存在し得る。非対称単結合の周りの限定された回転のための、例えば立体障害または環ひずみのためのねじれ非対称により、各種配座異性体を分離し得る。本発明の化合物はこれらの化合物の各配座異性体及びその混合物を含む。

30

## 【0077】

本発明のある化合物は両性イオン形態でも存在し得、本発明はこれらの化合物の各両性イオン形態及びその混合物を含む。

## 【0078】

本発明の化合物は、標準命名法を用いて本明細書中に包括的に記載されている。詳述されている化合物が不斉中心を有している場合、他の方法で特定されていらない限り化合物のすべての立体異性体及びその混合物が本発明に包含されると解されるべきである。立体異性体の非限定例には、エナンチオマー、ジアステレオマー及びシス-トランス異性体が含まれる。詳述されている化合物が各種互変異性体で存在する場合、化合物はすべての互変異性体を包含すると意図される。ある化合物は変数（例えば、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、R<sub>1</sub>またはR<sub>2</sub>）を含む一般式を用いて本明細書中に記載されている。他の方法で特定されていらない限り、前記式中の各変数は他の変数と独立して定義されており、式中に2回以上現れる変数は毎回独立して定義されている。部分が群から「独立して」選択されると記載されているならば、各部分は他と独立して選択される。従って、各部分は他の部分と同一であっても異なっていてもよい。

40

## 【0079】

ヒドロカルビル部分中の炭素原子の数は、接頭語「C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>」（ここで、xは部分中の炭素原子の最小数であり、yは最大数である）により示され得る。よって、例えば「C

50

$C_1 - C_6$  アルキル」は 1 ~ 6 個の炭素原子を含有するアルキル置換基を指す。更に例示すると、 $C_3 - C_6$  シクロアルキルは 3 ~ 6 個の炭素環原子を含有する飽和ヒドロカルビル環を意味する。複数成分置換基に付けられている接頭語はその接頭語の直ぐ後の第 1 成分に対してのみ当てはまる。例示すると、用語「カルボシクリルアルキル」はカルボシクリルとアルキルの 2 つの成分を含む。よって、例えば、 $C_3 - C_6$  カルボシクリル  $C_1 - C_6$  アルキルは、 $C_1 - C_6$  アルキル基を介して親分子部分に結合している  $C_3 - C_6$  カルボシクリルを指す。

#### 【0080】

単語が詳述されている化学構造の 2 つの他のエレメント間の連結エレメントを指すために使用されている場合、連結エレメントの最左成分は詳述されている構造中の左エレメントに結合している成分である。例示すると、化学構造が  $A_1 - T - A_2$  であり、T が  $-N(R_B)S(O) -$  として記載されているならば、化学構造は  $A_1 - N(R_B) - S(O) - A_2$  であろう。

10

#### 【0081】

詳述されている構造中の連結エレメントが結合ならば、詳述されている構造中の左エレメントは詳述されている構造中の右エレメントに直接連結している。例えば、化学構造が  $-L_S - M - L_S -$  (ここで、M は結合として選択される) として記載されているならば、その化学構造は  $-L_S - L_S -$  であろう。別の例として、化学部分が  $-L_S - R_E$  (ここで、 $L_S$  は結合として選択される) として記載されているならば、その化学部分は  $-R_E$  であろう。

20

#### 【0082】

化学式を部分を記載するために使用するとき、' ( " ) は遊離原子価を有する部分の一部を示す。

#### 【0083】

部分が「場合により置換されている」と記載されているならば、その部分は置換されても未置換でもよい。部分が場合により特定数以下の非水素ラジカルで置換されていると記載されているならば、その部分は未置換でも、或いは特定数以下の非水素ラジカルまたは部分上の最大数以下の置換可能な位置のいずれか小さい方により置換され得る。よって、例えば部分が場合により 3 個以下の非水素ラジカルで置換されているヘテロ環と記載されているならば、3 個未満の置換可能な位置を有するヘテロ環は場合によりヘテロ環が有している置換可能な位置と同じ数以下の非水素ラジカルでしか置換されない。説明すると、(たった 1 つの置換可能な位置しか有していない) テトラゾリルは場合により 1 個以下の非水素ラジカルで置換される。更に説明すると、アミノ窒素が場合により 2 個以下の非水素ラジカルで置換されていると記載されているならば、第 1 級アミノ窒素は場合により 2 個以下の非水素ラジカルで置換され、第 2 級アミノ窒素は場合により 1 個以下の非水素ラジカルで置換される。

30

#### 【0084】

用語「アルケニル」は、1 つ以上の二重結合を含む直鎖状または分岐状ヒドロカルビル鎖を意味する。各炭素 - 炭素二重結合は、アルケニル部分内で二重結合炭素上で置換されている基に対してシスまたはトランス配置のいずれかを有し得る。アルケニル基の非限定例には、エテニル(ビニル)、2 - プロペニル、3 - プロペニル、1, 4 - ペンタジエニル、1, 4 - ブタジエニル、1 - プテニル、2 - プテニル及び 3 - プテニルが含まれる。

40

#### 【0085】

用語「アルケニレン」は、直鎖状でも分岐状でもよく、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を有する二価不飽和ヒドロカルビル鎖を指す。アルケニレン基の非限定例には、 $-C(H) = C(H) -$ 、 $-C(H) = C(H) - CH_2 -$ 、 $-C(H) = C(H) - CH_2 - CH_3 -$  及び  $-CH_2 - C(H) = C(H) - CH(CH_2 CH_3) -$  が含まれる。

#### 【0086】

用語「アルキル」は、直鎖または分岐状飽和ヒドロカルビル鎖を意味する。アルキル基

50

の非限定例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソアミル及びヘキシルが含まれる。

【0087】

用語「アルキレン」は、直鎖状でも分岐状でもよい二価飽和ヒドロカルビル鎖を示す。アルキレンの代表例には、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-及び-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-が含まれるが、これらに限定されない。

【0088】

用語「アルキニル」は、1つ以上の三重結合を含む直鎖または分岐状ヒドロカルビル鎖を意味する。アルキニルの非限定例には、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、3-プロピニル、デシニル、1-ブチニル、2-ブチニル及び3-ブチニルが含まれる。

【0089】

用語「アルキニレン」は、直鎖状でも分岐状でもよく、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する二価の不飽和炭化水素基を指す。代表的アルキニレン基には、例えば-CH-、-C-C-CH<sub>2</sub>-、-C-C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-C-C-CH<sub>2</sub>-、-C-C-CH(CH<sub>3</sub>)-及び-CH<sub>2</sub>-C-C-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-が含まれる。

【0090】

用語「炭素環」、「炭素環式」または「カルボシクリル」は、ヘテロ原子環原子を含有していない飽和（例えば、「シクロアルキル」）、部分飽和（例えば、「シクロアルケニル」または「シクロアルキニル」）、または完全不飽和（例えば、「アリール」）環系を指す。「環原子」または「環員」は1つ以上の環を形成するように一緒に結合している原子である。カルボシクリルは、非限定的に単環、2つの縮合環、或いは架橋またはスピロ環であり得る。置換カルボシクリルはシスまたはトランス配置のいずれかを有し得る。カルボシクリル基の代表例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキサジエニル、アダマンチル、デカヒドロナフタレニル、オクタヒドロインデニル、シクロヘキセニル、フェニル、ナフチル、インダニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、インデニル、イソインデニル、デカリニル及びノルピナニルが含まれるが、これらに限定されない。カルボシクリル基は置換可能な炭素環原子を介して親分子部分に結合してもよい。カルボシクリル基が式I中のA<sub>1</sub>及びA<sub>2</sub>のように二価部分の場合、これは2個の置換可能な環原子を介して残りの分子部分に結合し得る。

【0091】

用語「カルボシクリルアルキル」は、アルキレン基を介して親分子部分に結合しているカルボシクリル基を指す。例えば、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンを介して親分子部分に結合しているC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>カルボシクリル基を指す。

【0092】

用語「シクロアルケニル」は、ヘテロ原子環員を有していない非芳香族の部分不飽和カルボシクリル部分を指す。シクロアルケニル基の代表例には、シクロブテニル、シクロペニル、シクロヘキセニル及びオクタヒドロナフタレニルが含まれるが、これらに限定されない。

【0093】

用語「シクロアルキル」は、ヘテロ原子環員を含有していない飽和カルボシクリル基を指す。シクロアルキルの非限定例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、デカリニル及びノルピナニルが含まれる。

【0094】

接頭語「ハロ」は、この接頭語が付いている置換基が1個以上の独立して選択されるハロゲンラジカルで置換されていることを示す。例えば、「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル」は、

10

20

30

40

50

1個以上の水素原子が独立して選択されるハロゲンラジカルで置換されているC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル置換基を意味する。C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ハロアルキルの非限定例には、クロロメチル、1-ブロモエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル及び1,1,1-トリフルオロエチルが含まれる。置換基が2個以上のハロゲンラジカルで置換されているならば、これらのハロゲンラジカルが（他の方法で言及されていない限り）同一でも異なっていてもよいことを認識すべきである。

#### 【0095】

用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクロ」または「ヘテロシクリル」は、環原子の少なくとも1個がヘテロ原子（すなわち、窒素、酸素または硫黄）であり、残りの環原子が炭素、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立してから選択される飽和（例えば、「ヘテロシクロアルキル」）、部分不飽和（例えば、「ヘテロシクロアルケニル」または「ヘテロシクロアルキニル」）、または完全不飽和（例えば、「ヘテロアリール」）環系を指す。ヘテロシクリル基が基中の置換可能な炭素または窒素原子を介して親分子部分に連結されてもよい。ヘテロシクリル基が式I中のA<sub>1</sub>及びA<sub>2</sub>のように二価部分の場合、これは2個の置換可能な環原子を介して残りの分子部分に結合し得る。

10

#### 【0096】

ヘテロシクリルは、非限定的に1つの環を含む単環であり得る。単環の非限定例には、フラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、イソピロリル、ピロニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イソイミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ジチオリル、オキサチオリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、チオジアゾリル、オキサチアゾリル、オキサジアゾリル（1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル（「アゾキシミル」としても公知）、1,2,5-オキサジアゾリル（「フラザニル」としても公知）及び1,3,4-オキサジアゾリルを含む）、オキサトリアゾリル（1,2,3,4-オキサトリアゾリル及び1,2,3,5-オキサトリアゾリルを含む）、ジオキサゾリル（1,2,3-ジオキサゾリル、1,2,4-ジオキサゾリル、1,3,2-ジオキサゾリル及び1,3,4-ジオキサゾリルを含む）、オキサチオラニル、ピラニル（1,2-ピラニル及び1,4-ピラニルを含む）、ジヒドロピラニル、ピリジニル、ピペリジニル、ジアジニル（ピリダジニル（「1,2-ジアジニル」としても公知）、ピリミジニル（「1,3-ジアジニル」としても公知）及びピラジニル（「1,4-ジアジニル」としても公知）を含む）、ピペラジニル、トリアジニル（s-トリアジニル（「1,3,5-トリアジニル」としても公知）、a s-トリアジニル（「1,2,4-トリアジニル」としても公知）及びv-トリアジニル（「1,2,3-トリアジニル」としても公知）を含む）、オキサジニル（1,2,3-オキサジニル、1,3,2-オキサジニル、1,3,6-オキサジニル（「ペントオキサゾリル」としても公知）、1,2,6-オキサジニル及び1,4-オキサジニルを含む）、イソオキサジニル（o-イソオキサジニル及びp-イソオキサジニルを含む）、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、オキサチアジニル（1,2,5-オキサチアジニルまたは1,2,6-オキサチアジニルを含む）、オキサジアジニル（1,4,2-オキサジアジニル及び1,3,5,2-オキサジアジニルを含む）、モルホリニル、アゼピニル、オキセピニル、チエピニル及びジアゼピニルが含まれる。

20

#### 【0097】

ヘテロシクリルは、非限定的に2つの縮合環を含む二環、例えばナフチリジニル（[1,8]ナフチリジニル及び[1,6]ナフチリジニルを含む）、チアゾルピリミジニル、チエノピリミジニル、ピリミドピリミジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、インドリジニル、ピリンジニル、ピラノピロリル、4H-キノリジニル、ブリニル、ピリドピリジニル（ピリド[3,4-b]-ピリジニル、ピリド[3,2-b]-ピリジニル及びピリド[4,3-b]-ピリジニルを含む）、ピリドピリミジン及びブテリジニルでもあり得る。縮合環ヘテロ環の他の非限定例には、ベンゾ縮合ヘテロシクリル、例え

40

50

ばインドリル、イソインドリル、インドレニル（「シュードインドリル」としても公知）、イソインダゾリル（「ベンズピラゾリル」としても公知）、ベンザジニル（キノリニル（「1-ベンザジニル」としても公知）及びイソキノリニル（「2-ベンザジニル」としても公知）を含む）、フタラジニル、キノキサリニル、ベンゾジアジニル（シンノリニル（「1,2-ベンゾジアジニル」としても公知）及びキナゾリニル（「1,3-ベンゾジアジニル」としても公知）を含む）、ベンゾピラニル（「クロメニル」及び「イソクロメニル」を含む）、ベンゾチオピラニル（「チオクロメニル」としても公知）、ベンゾオキサゾリル、インドオキサジニル（「ベンゾイソオキサゾリル」としても公知）、アントラニリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾフラニル（「クマロニル」としても公知）、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル（「ベンゾチオフェニル」、「チオナフテニル」及び「ベンゾチオフラニル」としても公知）、イソベンゾチエニル（「イソベンゾチオフェニル」、「イソチオナフテニル」及び「イソベンゾチオフラニル」としても公知）、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジニル（1,3,2-ベンゾオキサジニル、1,4,2-ベンゾオキサジニル、2,3,1-ベンゾオキサジニル及び3,1,4-ベンゾオキサジニルを含む）、ベンゾイソオキサジニル（1,2-ベンゾイソオキサジニル及び1,4-ベンゾイソオキサジニルを含む）及びテトラヒドロイソキノリニルが含まれる。

10

## 【0098】

ヘテロシクリルは環員として1個以上の硫黄原子を含み得、幾つかの場合には硫黄原子はSOまたはSO<sub>2</sub>に酸化されている。ヘテロシクリル中の窒素ヘテロ原子は4級化されてもいなくてもよく、N-オキシドに酸化されていてもいなくてもよい。加えて、窒素ヘテロ原子がN-保護されていてもいなくてもよい。

20

## 【0099】

用語「医薬的に許容され得る」は、修飾されている名詞が医薬品として、または医薬品の一部として使用するのに適していることを意味すべく形容詞的に使用される。

## 【0100】

用語「治療有効量」は、有意義な患者利益（例えば、ウイルス量の低減）を示すのに十分な各活性物質の総量を指す。

30

## 【0101】

用語「プロドラッグ」は、化学的または代謝的に切断可能な基を有し、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボで医薬的に活性な本発明の化合物となる本発明の化合物の誘導体を指す。化合物のプロドラッグは、化合物の官能基（例えば、アミノ、ヒドロキシまたはカルボキシ基）の反応により慣用方法で形成され得る。プロドラッグはしばしば哺乳動物において溶解性、組織適合性または遅い放出の利点を与える（Bungard, H., DESIGN OF PRODRUGS, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam, 1985を参照されたい）。プロドラッグには当業者に公知の酸誘導体、例えば親酸性化合物の適当なアルコールとの反応により製造されるエステル、または親酸化合物の適当なアミンとの反応により製造されるアミドが含まれる。プロドラッグの例には、本発明の化合物内のアルコールまたはアミン官能基の酢酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩または他のアシル化誘導体が含まれるが、これらに限定されない。

40

## 【0102】

用語「溶媒和物」は、本発明の化合物の1つ以上の有機または無機溶媒分子との物理的会合を指す。この物理的会合にはしばしば水素結合が含まれる。ある場合には、溶媒和物は、例えば1つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に取り込まれたときに単離され得る。「溶媒和物」は溶液相及び単離可能溶媒和物の両方を包含する。溶媒和物の例には、水和物、エタノラート及びメタノラートが含まれるが、これらに限定されない。

## 【0103】

用語「N-保護基」または「N-保護されている」は、アミノ基を望ましくない反応から保護し得る基を指す。慣用されているN-保護基は、Greene and Wuts

50

, PROTECTING GROUPS IN CHEMICAL SYNTHESIS (第3版, John Wiley & Sons, NY (1999) に記載されている。N-保護基の非限定例には、アシル基、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、2-クロロアセチル、2-ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、o-ニトロフェノキシアセチル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-ブロモベンゾイルまたは4-ニトロベンゾイル;スルホニル基、例えばベンゼンスルホニルまたはp-トルエンスルホニル;スルフェニル基、例えばフェニルスルフェニル(フェニル-S-)またはトリフェニルメチルスルフェニル(トリチル-S-) ;スルフィニル基、例えばp-メチルフェニルスルフィニル(p-メチルフェニル-S(0)-)またはt-ブチルスルフィニル(t-Bu-S(0)-) ;カルバメート形成基、例えばベンジルオキシカルボニル、p-クロロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ブロモベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロ-4,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,4,5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、1-(p-ビフェニルイル)-1-メチルエトキシカルボニル、ジメチル-3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロ-エトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、4-ニトロ-フェノキシカルボニル、シクロベンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニルまたはフェニルチオカルボニル;アルキル基、例えばベンジル、p-メトキシベンジル、トリフェニルメチルまたはベンジルオキシメチル; p-メトキシフェニル;及びシリル基、例えばトリメチルシリルが含まれる。好ましいN-保護基にはホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、t-ブチルオキシカルボニル(BoC)及びベンジルオキシカルボニル(Cbz)が含まれる。

## 【0104】

本発明の化合物は、スキームIに示すように、式IVを有する化合物を式Vを有する化合物にカップリングすることにより製造され得る。スキームI中、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、W<sub>3</sub>、W<sub>4</sub>、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びTは上に定義されている通りである。式IV及びVを有する化合物は、米国特許出願公開No.s. 20070232627、20070197558及び20070232645、並びにWO2008/133753に記載されている方法に従って製造され得る。

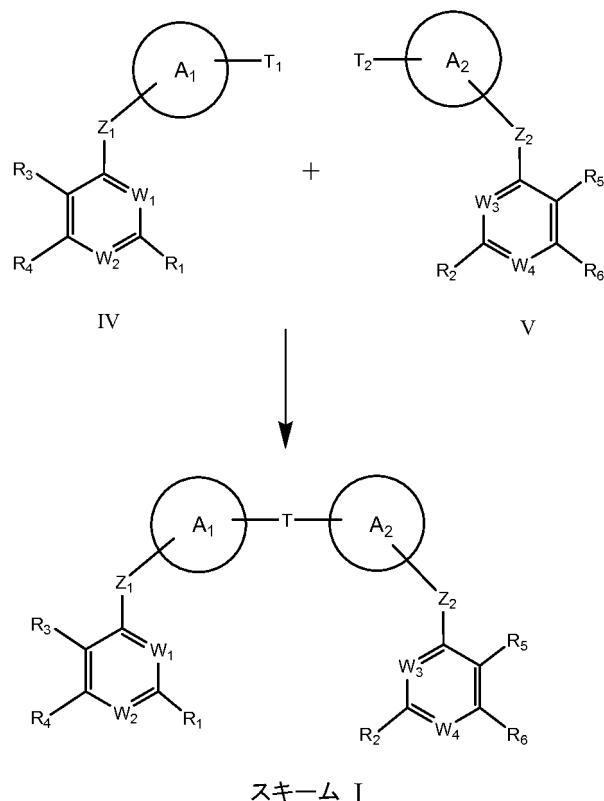
## 【0105】

10

20

30

## 【化17】



スキーム I

## 【0106】

非限定例として、本発明の化合物は、スキーム I I に示すように、式 I V を有する化合物を式 V を有する化合物にカップリングすることにより製造され得る。スキーム I I 中、T<sub>1</sub> は示されているカルボン酸、或いは酸クロリドまたは活性化エステル（例えば、N-ヒドロキシスクシンイミドまたはペンタフルオロフェニルエステル）のような活性化誘導体であり、T<sub>2</sub> はアミンまたは置換アミンである。アミド結合カップリング試薬（例えば、D C C、E D A C、P y B O P 及びH A T U）を溶媒（例えば、D M F、D M S O、T H F またはジクロロメタン）中、場合によりアミン塩基（例えば、トリエチルアミンまたはヒューニッヒ塩基）を添加して使用してもよい。

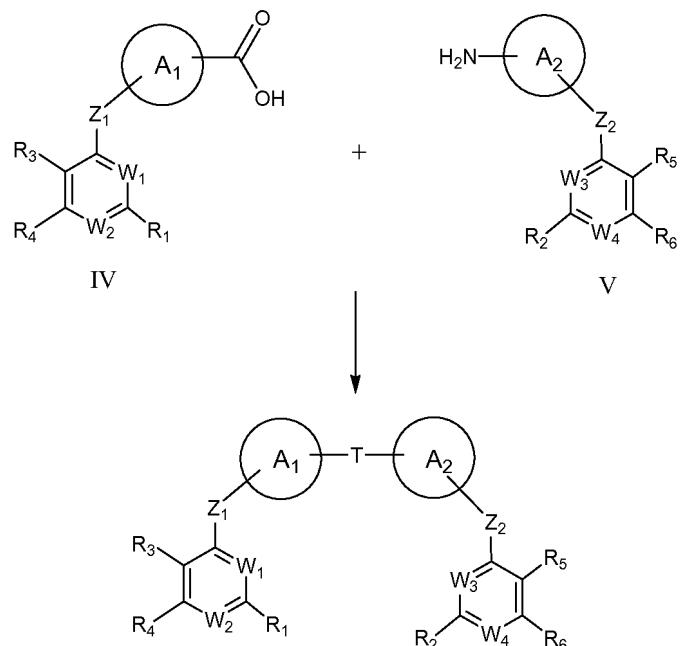
## 【0107】

10

20

30

## 【化18】



10

20

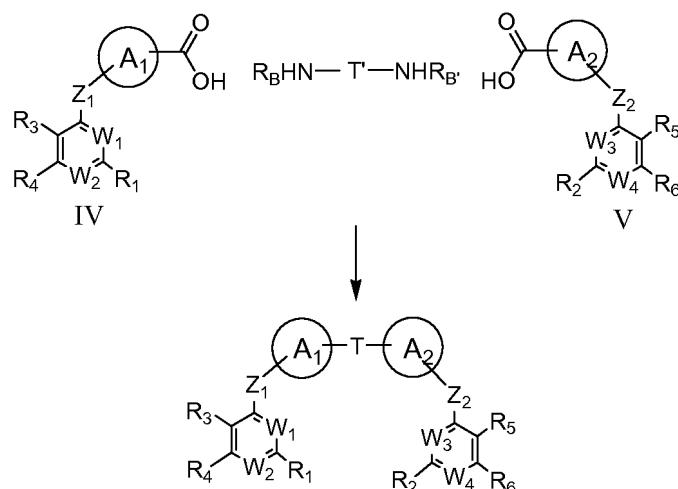
## 【0108】

別の非限定例として、本発明の化合物は、スキームIIに示すように、示されているアミンまたは置換アミンと反応させることにより式IVを有する化合物を式Vを有する化合物にカップリングすることにより製造され得る。スキームII中、T<sub>1</sub>及びT<sub>2</sub>はカルボン酸、或いは酸クロリドまたは活性化エステル（例えば、N-ヒドロキシスクシンイミドまたはペンタフルオロフェニルエステル）のような活性化誘導体である。アミド結合カップリング試薬（例えば、DCC、EDAC、PyBOP及びHATU）を溶媒（例えば、DMF、DMSO、THFまたはジクロロメタン）中、場合によりアミン塩基（例えば、トリエチルアミンまたはヒューニッヒ塩基）を添加して使用してもよい。カップリングを同時に実施して対称生成物を得ても、または順次実施して非対称生成物を得てもよい。R<sub>B</sub>及びR<sub>B'</sub>は上に定義されている通りであり、-C(O)N(R<sub>B</sub>)-T'-N(R<sub>B'</sub>)C(O)-はTである。

30

## 【0109】

## 【化19】



40

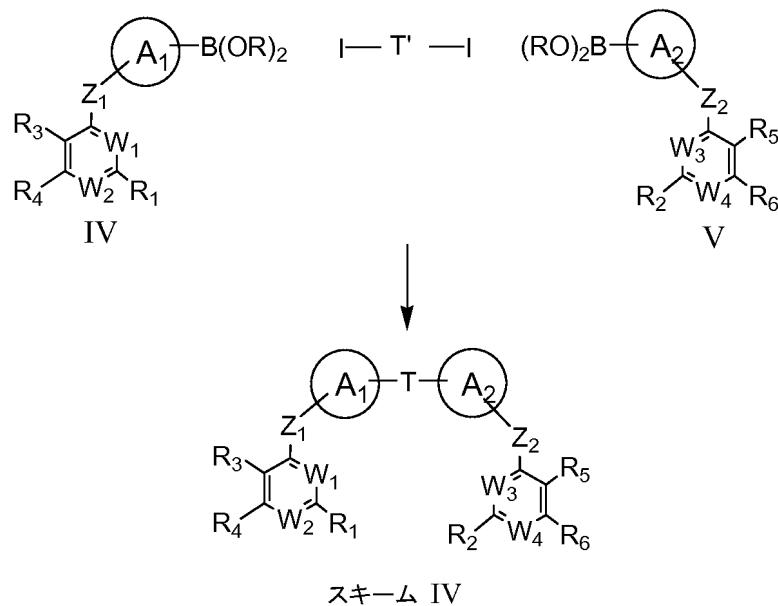
## 【0110】

50

なお別の非限定例として、本発明の化合物は、スキームIVに示すように、ヘテロ環式または炭素環式ハライド（スキームIVではヨージドが示されている）またはトリフレート及び遷移金属触媒と反応させることにより式IVを有する化合物を式Vを有する化合物にカップリングすることにより製造され得る。スキームIV中、T<sub>1</sub>及びT<sub>2</sub>は独立して示されているボロン酸またはエステルである。T'はヘテロ環式または炭素環式であり、Rは非限定的に独立して毎回水素またはL<sub>A</sub>（ここで、L<sub>A</sub>は上に定義されている通りである）から選択され得る。或いは、ボロネートの代わりにアルキルスタンナン（例えば、トリプチルまたはトリメチルスタンナン）を使用し、ハライドまたはトリフレートと類似条件下でカップリングさせてもよい。Pd触媒（例えば、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>またはPd(dppf)Cl<sub>2</sub>）を使用しても、またはPd(I)触媒（例えば、Pd(OAc)<sub>2</sub>またはPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>）及び有機リンリガンド（例えば、PPh<sub>3</sub>またはP(t-Bu)<sub>3</sub>）を用いてその場で生成させてよい。反応は、溶媒（例えば、THFまたはDMF）中、塩基（例えば、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>またはK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>）を添加して実施され得る。カップリングを同時に実施して対称生成物を得ても、順次実施して非対称生成物を得てもよい。

【0111】

【化20】

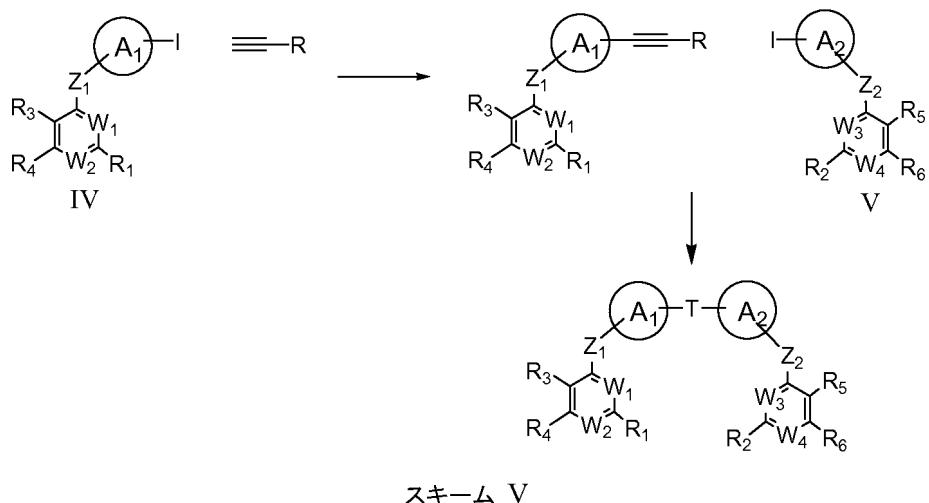


【0112】

更に別の非限定例として、本発明の化合物は、スキームVに示すように、Rがトリメチルシリル（TMS）または別の適当な保護基であり得る場合にはアルキンとの反応により、適当な触媒を用いるソノガシラ反応により式IVを有する化合物を式Vを有する化合物にカップリングすることにより製造され得る。スキームV中、T<sub>1</sub>及びT<sub>2</sub>はハライド（ヨージドが示されている）である。Pd触媒（例えば、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>またはPd(dppf)Cl<sub>2</sub>）を使用しても、またはPd(I)触媒（例えば、Pd(OAc)<sub>2</sub>またはPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>）及び有機リンリガンド（例えば、PPh<sub>3</sub>またはP(t-Bu)<sub>3</sub>）を用いてその場で生成させてよい。或いは、Cu(I)触媒（例えば、ヨウ化Cu(I)）を使用してもよい。反応は、溶媒（例えば、THFまたはDMF）中、塩基（例えば、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>またはK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>）またはアミン塩基（例えば、トリエチルアミンまたはヒューニッヒ塩基）を添加して実施され得る。TMS保護基は、溶媒（例えば、メタノールまたはTHF）中で塩基（例えば、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>）を用いて除去され得る。Vとの第2のソノガシラ反応は第1のカップリングと類似の条件下で実施され得る。カップリングを同時に実施して対称生成物を得ても、順次実施して非対称生成物を得てもよい。

【0113】

## 【化21】



10

20

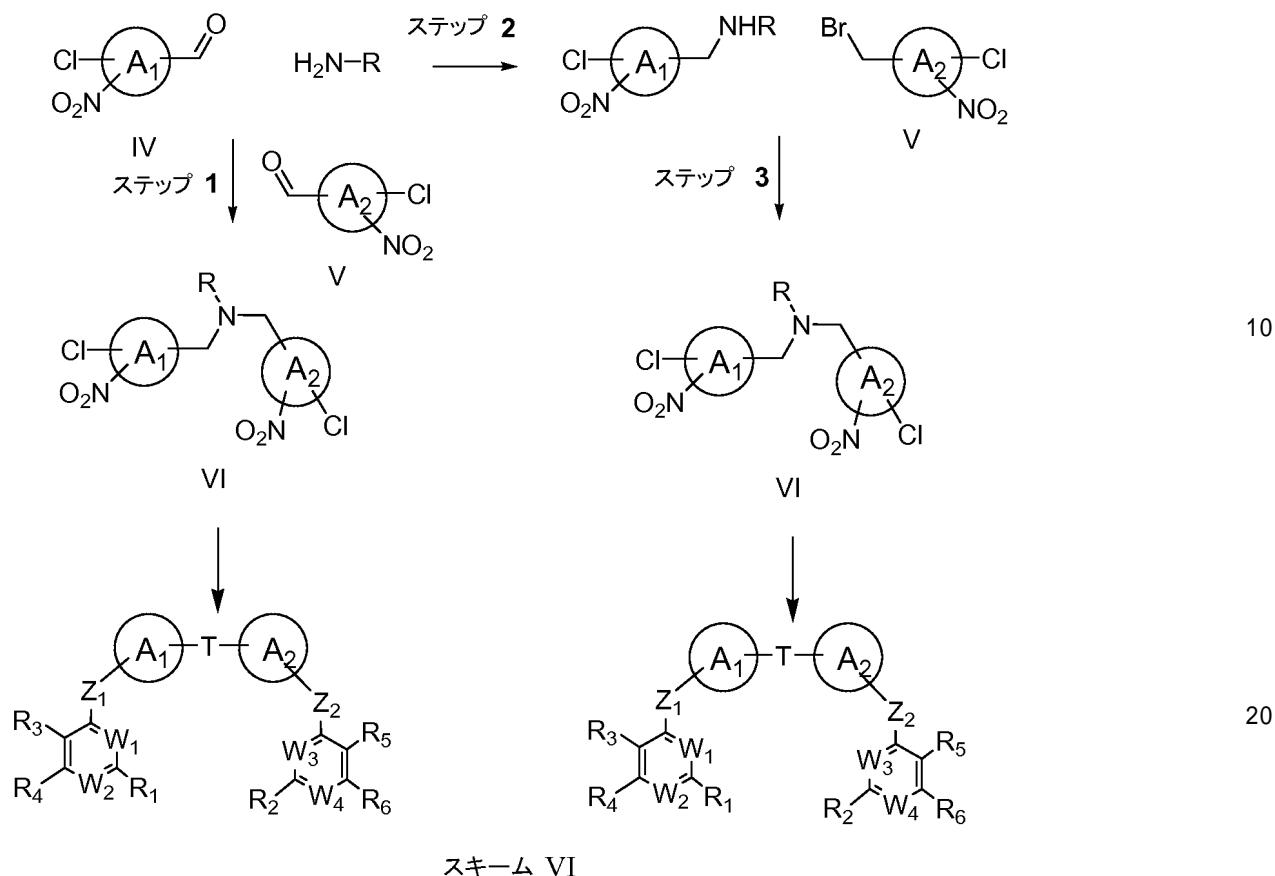
30

## 【0114】

更なる非限定例として、本発明の化合物は、スキームV Iに示すように、式IV Vを有する化合物を式Vを有する化合物にカップリングすることにより製造され得る。式IV V及びVは共にアルデヒドであり、溶媒（例えば、THFまたはエタノール）中、場合により酢酸を添加して適当な還元剤（例えば、NaCNBH<sub>3</sub>またはNaBH(OAc)<sub>3</sub>）を用いて還元アミノ化することによりアミンと反応させると、式V Iが形成され得る（ステップ1）。Rは、非限定的にC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル（例えば、tert-ブチルまたはイソブロピル）、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>炭素環（例えば、フェニル）、または6 ~ 10員ヘテロ環であり得る。或いは、Rは保護基（例えば、ベンジルまたは2,4-ジメトキシベンジル）であり得、この保護基は水素化分解により、または酸（例えば、TFAまたはHCl）で処理することによりV Iから除去され得る。或いは、Vはアルキルハライド（例えば、ブロミドが示されている）を含み得、アルデヒドIVをアミンを用いて還元アミノ化（ステップ2）した生成物と反応させてV Iを形成してもよい（ステップ3）。ハライドVを用いるアルキル化は、溶媒（例えば、THFまたはDMF）中、塩基（例えば、NaH、NaOH、ヒューニッヒ塩基またはNaHMDS）の存在下で実施され得る。ハライド及びニトロ置換化合物V Iを溶媒（例えば、THFまたはDMF）中、塩基（例えば、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>またはヒューニッヒ塩基）を用いてアルキル、アリールまたはヘテロアリールアルコール、チオール、フェノールまたはチオフェノールと反応させてもよい。ニトロ基をPdまたはラネ-Ni触媒を用いる水素化を用いて、またはNH<sub>4</sub>Cl、HClまたは酢酸の存在下でFeを用いてアミノ基に還元し、更に米国特許出願公開No.s. 20070232627、20070197558及び20070232645、並びにWO2008/133753に記載されている方法を用いて化合物Iに官能化させてもよい。Tは-C(H<sub>2</sub>)-N(R)-C(H<sub>2</sub>)-または-C(H<sub>2</sub>)-NH-C(H<sub>2</sub>)-である。

## 【0115】

## 【化22】

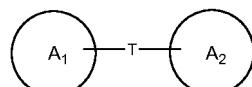


## 【0116】

加えて、式Ⅰを有する化合物は、

## 【0117】

## 【化23】



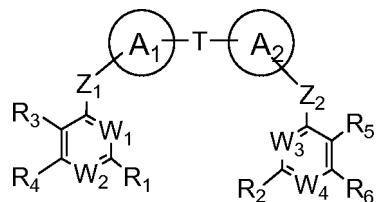
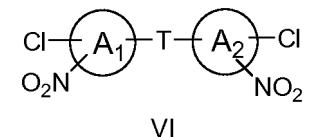
30

またはその活性化誘導体から直接製造され得る。例えば、本発明の化合物は、スキームⅤⅠに示すように、式ⅤⅠを有する化合物から製造され得る。式ⅤⅠを有する化合物はⅤⅥ及びⅤⅡをクロロ及びニトロに置換することによりスキームⅤⅠ～ⅤⅡを介して製造され得るハライド及びニトロ置換化合物ⅤⅠを溶媒（例えば、THFまたはDMF）中、塩基（例えば、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>またはヒューニッヒ塩基）を用いてアルキル、アリールまたはヘテロアリールアルコール、チオール、フェノールまたはチオフェノールと反応させてもよい。ニトロ基をPdまたはラネーNi触媒を用いる水素化を用いて、またはNH<sub>4</sub>Cl、HClまたは酢酸の存在下でFeを用いてアミノ基に還元し、更に米国特許出願No.s. 20070232627、20070197558及び20070232645、並びにWO2008/133753に記載されている方法を用いて化合物Ⅰに官能化させてもよい。

## 【0118】

40

【化24】



スキームVII

10

【0119】

式I I 及びI I I を有する化合物は、当業者が認識しているように上記スキームに従つて同様に製造され得る。

【0120】

本明細書中に記載されている部分（例えば、- NH<sub>2</sub> または - OH）が合成方法に適合しないならば、この部分を当該方法で使用される反応条件に対して安定な適当な保護基を用いて保護してもよい。保護基を反応シーケンス中の適当な時点で除去すると、所望の中間体または標的化合物が得られ得る。適当な保護基及び部分を保護または脱保護するための方法は当業界で公知であり、この例は上掲した Greene and Wuts 中に見つけることができる。個々の各ステップに対する最適な反応条件及び反応時間は使用する具体的な反応物質及び使用する反応物質中に存在する置換基に応じて異なり得る。溶媒、温度及び他の反応条件は本発明に基づいて当業者により容易に選択され得る。

20

【0121】

上記した実施形態及びスキーム、並びに下記実施例は例示として提示されており、非限定的であると理解されるべきである。本発明の範囲内の各種変化及び修飾は本発明の記載から当業者に自明であろう。

30

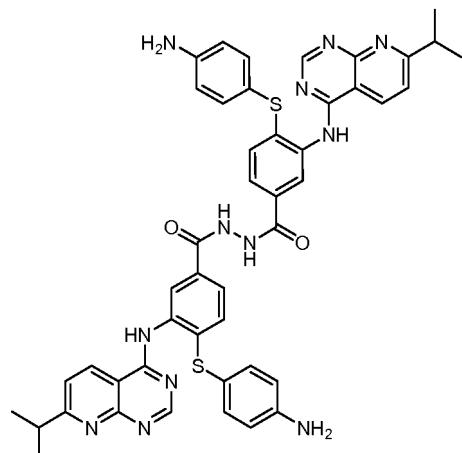
【0122】

#### 実施例 1

4 - (4 - アミノフェニルチオ) - N ' - (4 - (4 - アミノフェニルチオ) - 3 - (7 - イソプロピルピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ベンゾイル) - 3 - (7 - イソプロピルピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ベンゾヒドライド

【0123】

【化25】



10

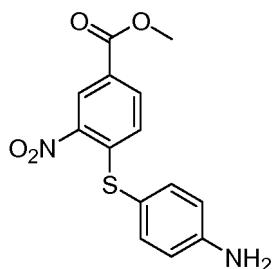
【0124】

実施例1A

4-(4-アミノ-フェニルスルファニル)-3-ニトロ-安息香酸メチルエステル

【0125】

【化26】



20

【0126】

4-クロロ-3-ニトロ安息香酸メチルエステル (15.0 g, 68 mmol)、4-アミノチオフェノール (8.8 g, 68 mmol) 及び  $K_2CO_3$  (11.8 g, 85 mmol) を DMF (150 mL) 中に含む混合物を 90 度で 1.5 時間加熱し、室温まで冷却した後、攪拌しながら  $H_2O$  (450 mL) に注いだ。水性混合物を酢酸エチル (400 mL) で抽出した。抽出物を  $H_2O$  (3回) 及びブラインで洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥し、蒸発させると、粗な生成物が橙色結晶として生じた。粗な生成物を  $i-Pr_2O$  (150 mL) 中に懸濁し、室温で 1 時間攪拌した。結晶を濾過により集め、 $i-Pr_2O$  で洗浄し、減圧下 60 度で 3 日間乾燥して、精製した標記化合物を橙色結晶 (18.6 g, 収率 90%) として得た。

30

【0127】

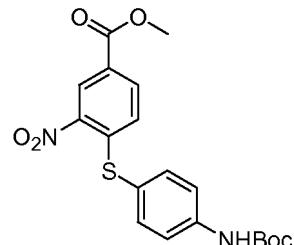
実施例1B

4-(4-tert-ブтокシカルボニルアミノ-フェニルスルファニル)-3-ニトロ-安息香酸メチルエステル

40

【0128】

【化27】



【0129】

50

実施例 1 A からの生成物 (18.5 g, 61 mmol) 及びジ炭酸ジ-tert-ブチル (26.8 g, 122 mmol) を p-ジオキサン (280 mL) 中に含む溶液を 90 度で 3 時間加熱した。追加のジ炭酸ジ-tert-ブチル (26.8 g, 122 mmol) を添加し、混合物を 90 度で 3 時間加熱した。第 2 の追加ジ炭酸ジ-tert-ブチル (13.4 g, 61 mmol) を添加し、混合物を 90 度で 4 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した後、蒸発させた。残渣を i-Pr<sub>2</sub>O (250 mL) で希釈し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。生じた結晶を濾過により集め、i-Pr<sub>2</sub>O で洗浄し、減圧下 60 度で一晩乾燥して、標記化合物を黄色結晶 (22.8 g, 収率 93%) として得た。

【0130】

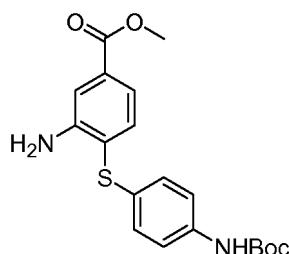
10

実施例 1 C

3-アミノ-4-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニルスルファニル)-安息香酸メチルエステル

【0131】

【化28】



20

【0132】

実施例 1 B からの生成物 (22.8 g, 56 mmol)、Fe 粉 (16.4 g, 282 mmol) 及び NH<sub>4</sub>Cl (15.1 g, 282 mmol) を水性 EtOH [EtOH (228 mL) 及び H<sub>2</sub>O (228 mL) から調製] 中に含む懸濁液を還流まで徐々に加熱し、2 時間緩やかに還流させた。反応混合物を室温まで冷却し、セライトパッドを介して濾過した。濾液を蒸発させた。水性残渣を酢酸エチルと H<sub>2</sub>O に分配し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用いて pH 9 まで塩基性とした後、セライトパッドを介して濾過した。有機層を分離し、H<sub>2</sub>O 及びブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させた。油状残渣を i-Pr<sub>2</sub>O (200 mL) 中で処理して結晶化し、室温で 30 分間攪拌した。生じた結晶を濾過により集め、i-Pr<sub>2</sub>O で洗浄し、減圧下 60 度で一晩乾燥して、標記化合物を無色結晶 (13.9 g, 収率 66%) として得た。

30

【0133】

30

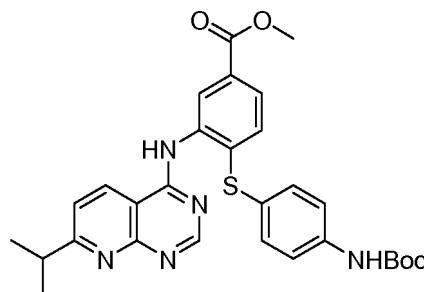
実施例 1 D

4-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニルスルファニル)-3-(7-イソプロピル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-安息香酸メチルエステル

【0134】

40

【化29】



【0135】

50

N'-(3-シアノ-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチル-

ホルムアミジン (2.00 g, 9.3 mmol) 及び実施例1Cからの生成物 (3.46 g, 9.3 mmol) をAcOH (40 mL) 中に含む懸濁液をN<sub>2</sub>下120°で20分間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を酢酸エチル (150 mL) とH<sub>2</sub>O (200 mL) に分配し、次いで攪拌しながらK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を用いてpH 9の塩基性とした。有機層を分離し、10% NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O及びブライൻで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発させると、薄褐色油状物が生じた。この油状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン = 5/1)により分離して、黄色結晶を得た。冷酢酸エチル (15 mL) で洗浄することにより更に精製して、標記化合物を僅かに黄色の結晶 (3.27 g, 収率 65%) として得た。

【0136】

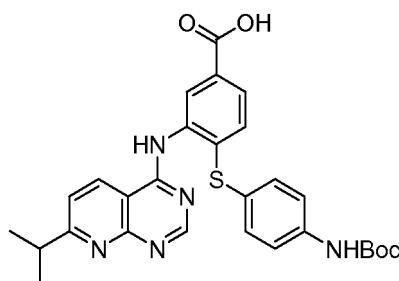
10

実施例1E

4-(4-tert-ブトキカルボニルアミノ-フェニルスルファニル)-3-(7-イソプロピル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-安息香酸

【0137】

【化30】



20

【0138】

実施例1Dからの生成物 (3.25 g, 6.0 mmol) をTHF (32.5 mL) 中に含む溶液に室温で水性LiOH [LiOH-水和物 (1.02 g, 24 mmol) 及びH<sub>2</sub>O (10 mL) から調製] を一滴ずつ添加した。混合物を室温で26時間攪拌した後、蒸発させた。水性混合物をH<sub>2</sub>O (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL) で洗浄した後、5°で攪拌しながら10% HClを用いてpH 4~5に注意深く酸性化した。生じた固体を濾過により集め、H<sub>2</sub>Oで洗浄し、減圧下60°で一晩乾燥して、標記化合物を薄黄色結晶 (3.09 g, 収率 98%) として得た。

30

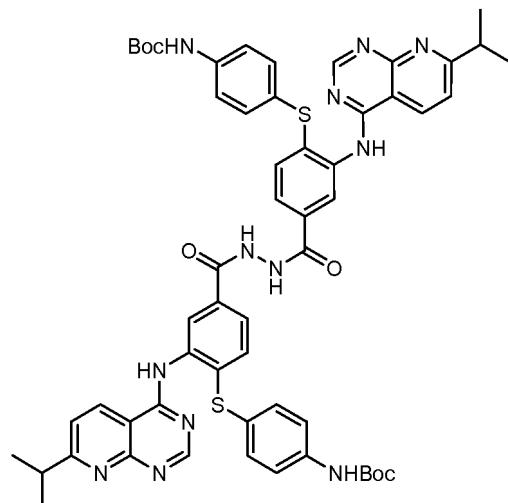
【0139】

実施例1F

4,4'-(4,4'-(ヒドラジン-1,2-ジイルビス(オキソメチレン))ビス(2-(7-イソプロピルピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-4,1-フェニレン))ビス(スルファンジイル)ビス(4,1-フェニレン)ジカルバミン酸tert-ブチル

【0140】

## 【化31】



10

## 【0141】

実施例1Eからの生成物(106mg, 0.200mmol)をDMSO(1.0mL)中に含む溶液に室温でヒューニッヒ塩基(87μl, 0.499mmol)、ヒドラジン水和物(5.0mg, 0.100mmol)及びHATU(118mg, 0.310mmol)を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。水で希釈し、濾過により固体を単離した。ジクロロメタン中0~10%メタノールで溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(50mg, 収率47%)を得た。

## 【0142】

## 実施例1G

4-(4-アミノフェニルチオ)-N'-(4-(4-アミノフェニルチオ)-3-(7-イソプロピルピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾイル)-3-(7-イソプロピルピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ベンゾヒドラジド

## 【0143】

実施例1Fからの生成物(50mg, 0.047mmol)をTHF(1.0mL)中に溶解し、ジオキサン(0.5m)中4M HClを添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。生成物を濾過により集め、メタノール中に溶解し、NaHCO<sub>3</sub>溶液に添加し、酢酸エチルで抽出した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、蒸発させた。ジクロロメタン中0~10%メタノールで溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を黄色固体(6mg, 収率15%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.33(d, J=6.99Hz, 12H), 3.16-3.29(m, 2H), 5.60(s, 4H), 6.63(d, J=8.46Hz, 4H), 6.84(d, J=8.09Hz, 2H), 7.14(d, J=8.46Hz, 4H), 7.63(d, J=8.46Hz, 2H), 7.73(d, J=8.46Hz, 2H), 7.87(s, 2H), 8.58(s, 2H), 8.87(d, J=8.46Hz, 2H), 10.13(s, 2H), 10.45(s, 2H)。MS(ESI) m/z 859(M+H)<sup>+</sup>。

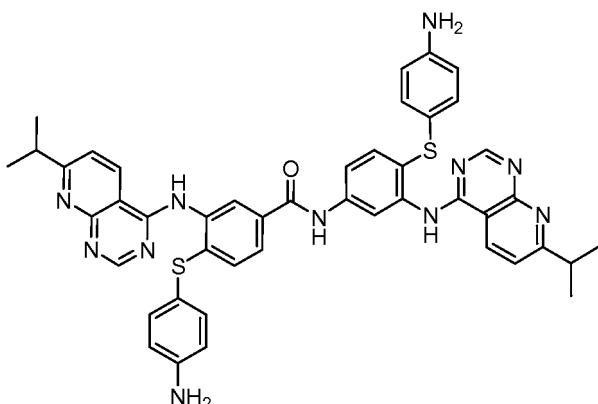
## 【0144】

## 実施例2

4-(4-アミノフェニルチオ)-N-(4-(4-アミノフェニルチオ)-3-(7-イソプロピルピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)-3-(7-イソプロピルピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ベンズアミド

## 【0145】

## 【化32】



10

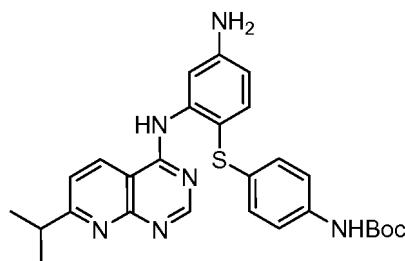
## 【0146】

実施例2A

4-(4-アミノ-2-(7-イソプロピルピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)フェニルチオ)フェニルカルバミン酸tert-ブチル

## 【0147】

## 【化33】



20

## 【0148】

実施例1Eからの生成物(0.5g, 0.941mmol)をDMSO(5.0mL)中に含む溶液に室温でヒュニッヒ塩基(0.493mL, 2.82mmol)、ナトリウムアジド(0.153g, 2.351mmol)及びHATU(0.465g, 1.223mmol)を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗な生成物を更に精製することなく使用した。

30

## 【0149】

第1ステップからの生成物(0.524g, 0.941mmol)をトルエン(50mL)中に含む溶液を100℃で30分間攪拌した。反応物を冷却し、2-(トリメチルシリル)エタノール(1.349mL, 9.41mmol)を添加し、混合物を50℃で1.5時間加熱した。反応物を冷却し、蒸発させた。粗な生成物を更に精製することなく使用した。

40

## 【0150】

第2ステップからの粗な生成物をTHF(9.41mL)中に含む溶液に室温でTBAF(4.71mL, 4.71mmol)を添加し、反応物を室温で5時間攪拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮した。生成物をジクロロメタンから始め、酢酸エチルで終わる勾配で溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を黄色固体(340mg, 収率72%)として得た。

## 【0151】

実施例2B

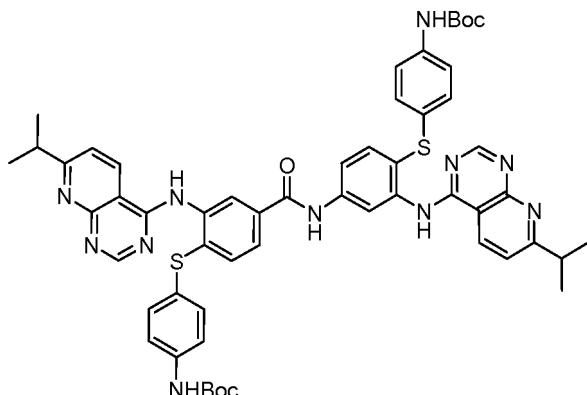
4-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニルチオ)-N-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニルチオ)-3-(7-イソプロピルピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)-3-(7-イソプロピル

50

ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ) ベンズアミド

〔 0 1 5 2 〕

【化 3 4】



10

[ 0 1 5 3 ]

実施例 1 E からの生成物 (50 mg, 0.094 mmol) を DMSO (0.5 mL) 中に含む溶液に室温でヒューニッヒ塩基 (49.3  $\mu$ l, 0.282 mmol)、実施例 2 A からの生成物 (47.3 mg, 0.094 mmol) 及び HATU (42.9 mg, 0.113 mmol) を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機物を  $MgSO_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗な生成物を更に精製することなく使用した。

20

[ 0 1 5 4 ]

### 实施例 2 C

4 - ( 4 - アミノフェニルチオ ) - N - ( 4 - ( 4 - アミノフェニルチオ ) - 3 - ( 7 - イソプロピルピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ) フェニル ) - 3 - ( 7 - イソプロピルピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ) ベンズアミド

[ 0 1 5 5 ]

反応物質 1 ( 96 mg, 0.094 mmol ) をジクロロメタン ( 2 ml ) 中に含む溶液に室温で TFA ( 2 ml ) を添加し、反応物を室温で 30 分間攪拌した。反応物を蒸発させた。

2

[ 0 1 5 6 ]

粗な生成物を逆相カラムに添加し、水(0.1%TFA)中5%アセトニトリルから始め、水(0.1%TFA)中75%アセトニトリルで終わる勾配で溶離させた。溶媒の大部分を蒸発させた。酢酸エチルで抽出し、飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、蒸発させ、濃縮して、標記化合物(15.7mg, 収率20%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.33(d, J=6.62Hz, 1H), 3.12-3.27(m, 2H), 5.43(s, 2H), 5.59(s, 2H), 6.54(d, J=8.46Hz, 2H), 6.63(d, J=8.82Hz, 2H), 6.87(d, J=8.46Hz, 1H), 6.92(d, J=8.82Hz, 1H), 7.06(d, J=8.46Hz, 2H), 7.13(d, J=8.46Hz, 2H), 7.52-7.66(m, 3H), 7.78(d, J=8.09Hz, 1H), 7.88(d, J=2.21Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.84(d, J=8.82Hz, 1H), 8.87(d, J=8.46Hz, 1H), 10.04(s, 1H), 10.16(s, 1H), 10.27(s, 1H)。MS(ESI) m/z 816(M+H)<sup>+</sup>。

[ 0 1 5 7 ]

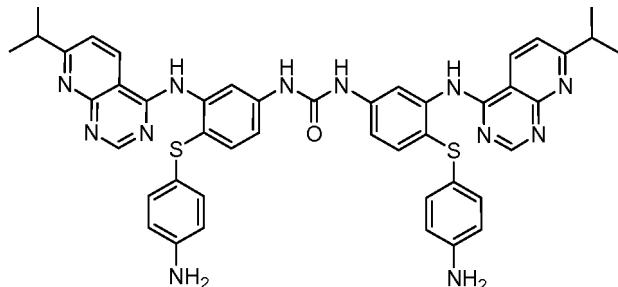
### 実施例 3

1,3-ビス(4-(4-アミノフェニルチオ)-3-(7-イソプロピルピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)尿素

[ 0 1 5 8 ]

50

【化 3 5】



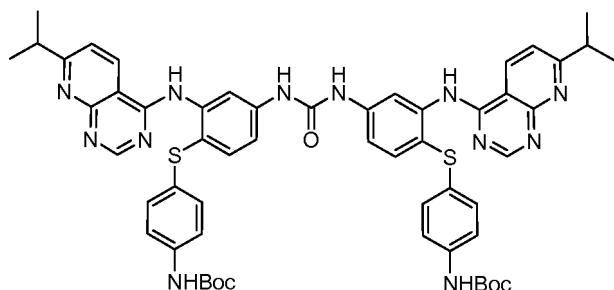
【 0 1 5 9 】

### 実施例 3 A

4 , 4 ' - ( 4 , 4 ' - カルボニルビス ( アザンジイル ) ビス ( 2 - ( 7 - イソプロピルピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ) - 4 , 1 - フェニレン ) ) ビス ( スルファンジイル ) ビス ( 4 , 1 - フェニレン ) ジカルバミン酸 tert - プチル

[ 0 1 6 0 ]

【化 3 6】



【 0 1 6 1 】

実施例 1 E からの生成物 (0.05 g, 0.094 mmol) を DMSO (0.5 mL) 中に含む溶液に室温でヒューニッヒ塩基 (0.049 mL, 0.282 mmol)、ナトリウムアジド (0.015 g, 0.235 mmol) 及び HATU (0.046 g, 0.122 mmol) を添加し、反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水 (2 ×) 及びブラインで洗浄した。有機物を  $MgSO_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗な生成物を更に精製することなく使用した。

【 0 1 6 2 】

第1ステップからの生成物(0.052g, 0.094mmol)をトルエン(4.70ml)中に含む溶液を100℃で30分間攪拌した。反応物を冷却し、蒸発させた。THF(1mL)及び実施例2Aからの生成物(0.047g, 0.094mmol)を添加し、混合物を50℃で1.5時間加熱した。反応物を冷却し、蒸発させて、標記化合物を得た。これを更に精製することなく使用した。

【 0 1 6 3 】

### 実施例 3 B

1,3-ビス(4-(4-アミノフェニルチオ)-3-  
3-d1ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)尿素

【 0 1 6 4 】

実施例 3 A からの生成物 (97 mg, 0.094 mmol) をジクロロメタン (1 mL) 中に含む溶液に室温で TFA (1 mL) を添加し、反応物を室温で 30 分間攪拌した。反応物を蒸発させた。95:5 水 (0.1% TFA) : アセトニトリルから始め、1:1 水 (0.1% TFA) : アセトニトリルで終わる勾配で溶離させる逆相 (C18) クロマトグラフィーにより精製した。溶媒の大部分を蒸発させた。酢酸エチルで抽出し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  で洗浄した。 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濾過し、蒸発させ、濃縮して、標記化合物 (35.5 mg, 収率 45%) を得た。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.33 (d,  $J = 6.99\text{ Hz}$ , 6H), 3.13-3.29 (

m, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 6.51 (d, J = 8.46 Hz, 2 H), 6.94 (d, J = 8.46 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 8.46 Hz, 2 H), 7.23 (dd, J = 8.82, 2.21 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 8.82 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 2.21 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.74-8.92 (m, 2 H), 9.97 (s, 1 H)。MS (ESI) m/z 831 (M+H)<sup>+</sup>。

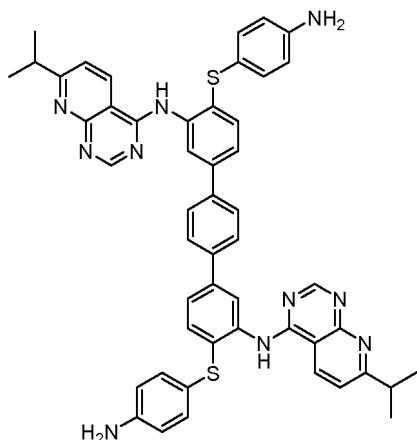
【0165】

実施例4

4,4"-(4-アミノ-フェニルスルファニル)-N<sup>\*</sup>3<sup>\*</sup>,N<sup>\*</sup>3<sup>"</sup>\*-(7-イソプロピルピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-[1,1';4',1"]ターフェニル-3,3"-ジアミン 10

【0166】

【化37】



20

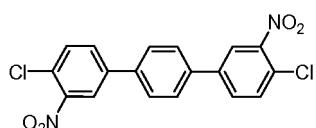
【0167】

実施例4A

4,4"-(ジクロロ-3,3"-ジニトロ-[1,1';4',1"]ターフェニル

【0168】

【化38】 30



【0169】

1,4-ジヨードベンゼン(200 mg, 0.606 mmol)、4-クロロ-3-ニトロフェニルボロン酸(256 mg, 1.273 mmol)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(35 mg, 0.03 mmol)をフラスコに添加した後、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(321 mg, 3.03 mmol)を添加した。DMF(6.0 mL)及び水(1.0 mL)を添加し、混合物にN<sub>2</sub>を10分間通気した。マイクロ波反応器において溶液を110℃に30分間加熱した。大量の沈殿が形成された。水及びジクロロメタンを添加し、混合物をジクロロメタンで抽出した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して、標記化合物を明褐色固体(250 mg)として得た。これを更に精製することなく使用した。 40

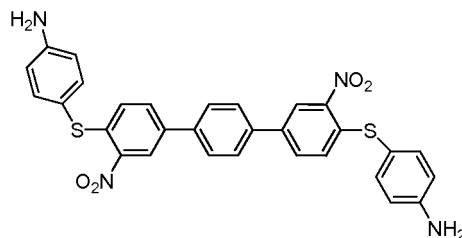
【0170】

実施例4B

4,4"-(4-アミノ-フェニルスルファニル)-3,3"-ジニトロ-[1,1';4',1"]ターフェニル

【0171】

## 【化39】



## 【0172】

実施例4Aからの生成物(250mg, 0.642mmol)をD MF(3.0mL)中に含む溶液に4-アミノベンゼンチオール(161mg, 1.285mmol)及び炭酸カリウム(266mg, 1.927mmol)を添加し、混合物を90℃に1.5時間加熱した後、室温で一晩攪拌した。混合物をジクロロメタンで抽出し、水で洗浄した。ジクロロメタン抽出溶液中に沈殿が形成され、この褐色固体を濾過により集め、風乾して、標記化合物(90mg, 収率25%)を得た。

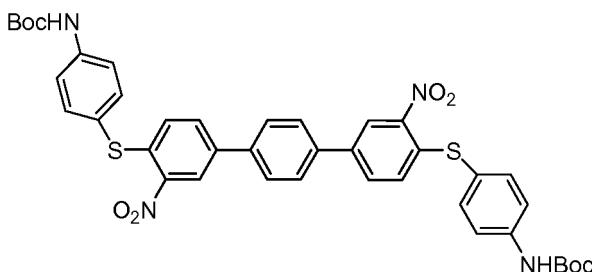
## 【0173】

## 実施例4C

4,4'-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニルスルファニル)-3,3'ジニトロ-[1,1';4',1"]ターフェニル

## 【0174】

## 【化40】



## 【0175】

実施例4Bからの生成物(75mg, 0.132mmol)をジオキサン(4.0mL)中に懸濁させ、ジ炭酸ジ-tert-ブチル(100mg, 0.457mmol)を添加し、混合物を90℃に加熱した。2時間後、更にジ炭酸ジ-tert-ブチル(190mg, 0.867mmol)を添加し、混合物を90℃で一晩加熱した。反応物を蒸発させて、標記化合物を褐色半固体として得た。これを更に精製することなく使用した。

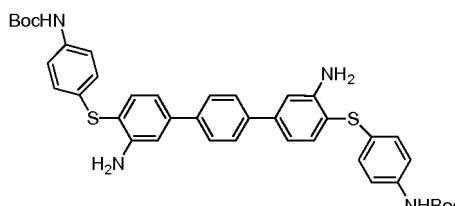
## 【0176】

## 実施例4D

4,4'-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニルスルファニル)-[1,1';4',1"]ターフェニル-3,3'ジアミン

## 【0177】

## 【化41】



## 【0178】

実施例4Cからの生成物(100mg, 0.130mmol)をT HF(2.0mL)、E t O H(2.0mL)及び水(0.6mL)混合物中に含む懸濁液にF e(72.8

10

20

40

50

m g , 1 . 3 0 4 m m o l ) 及び塩化アンモニウム ( 3 4 . 9 m g , 0 . 6 5 2 m m o l ) を添加し、混合物を 9 0 で 1 . 5 時間加熱した。D M F を添加し、混合物を 5 0 ~ 6 0 に加熱し、混合物を濾過し、固体を温 D M F で濯いだ。次いで、D M F 濾液を蒸発させると、褐色半固体が生じた。この固体を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。M g S O 4 で乾燥し、濾過し、蒸発させて、標記化合物を褐色固体 ( 9 0 m g ) として得、この生成物を更に精製することなく使用した。

## 【 0 1 7 9 】

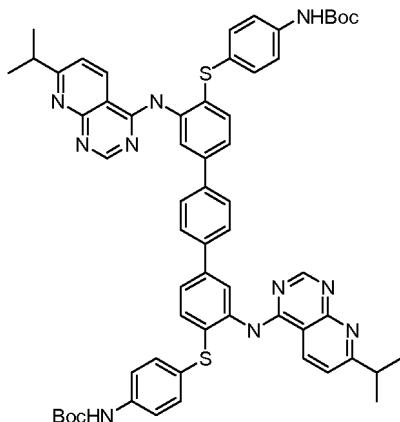
## 実施例 4 E

4 , 4 " - ( 4 - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - フェニルスルファニル ) - N \* 3 \* , N \* 3 " \* - ( 7 - イソプロピルピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - [ 1 , 1 ' ; 4 ' , 1 " ] ターフェニル - 3 , 3 " - ジアミン

10

## 【 0 1 8 0 】

## 【 化 4 2 】



20

## 【 0 1 8 1 】

実施例 4 D からの生成物 ( 8 0 m g , 0 . 1 1 3 m m o l ) を A c O H ( 3 . 0 m L ) 中に含む懸濁液に ( E ) - N ' - ( 3 - シアノ - 6 - イソプロピルピリジン - 2 - イル ) - N , N - ジメチルホルムイミドアミド ( 5 3 . 8 m g , 0 . 2 4 9 m m o l ) を添加し、混合物を 1 2 0 の予加熱油浴に 1 5 分間入れた。反応物を冷却し、混合物をジクロロメタンで抽出し、飽和 N a 2 C O 3 で洗浄した。M g S O 4 で乾燥し、濾過し、蒸発させて、標記化合物を褐色固体 ( 1 1 0 m g ) として得、この生成物を更に精製することなく使用した。

30

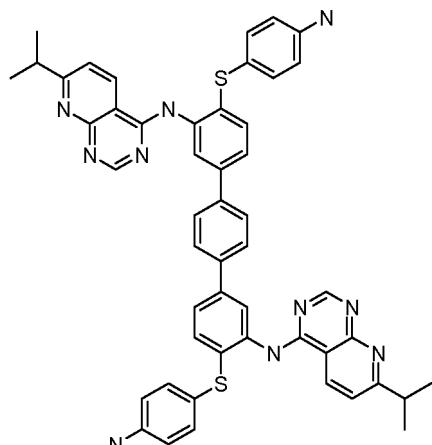
## 【 0 1 8 2 】

## 実施例 4 F

4 , 4 " - ( 4 - アミノ - フェニルスルファニル ) - N \* 3 \* , N \* 3 " \* - ( 7 - イソプロピルピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - [ 1 , 1 ' ; 4 ' , 1 " ] ターフェニル - 3 , 3 " - ジアミン

## 【 0 1 8 3 】

## 【化43】



10

## 【0184】

実施例4Eの生成物(110mg, 0.105mmol)をジクロロメタン(0.3mL)及びTFA(2.7mL)中に溶解し、溶液を室温で30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をジクロロメタン中30% MeOHで抽出し、1N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、蒸発させた。ジクロロメタン中0~10% MeOHで溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を明黄色固体(22mg, 収率25%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 20  
10.10(s, 2H), 8.88(d, J = 8.1Hz, 2H), 8.56(s, 2H), 7.78(m, 2H), 7.73(s, 4H), 7.61(m, 4H), 7.14(d, J = 8.5Hz, 4H), 6.91(d, J = 7.7Hz, 2H), 6.61(d, J = 8.2Hz, 4H), 5.53(s, 4H), 3.20(m, 2H), 1.34(d, J = 7.0Hz, 12H)。MS(ESI) m/z 849(M+H)<sup>+</sup>。

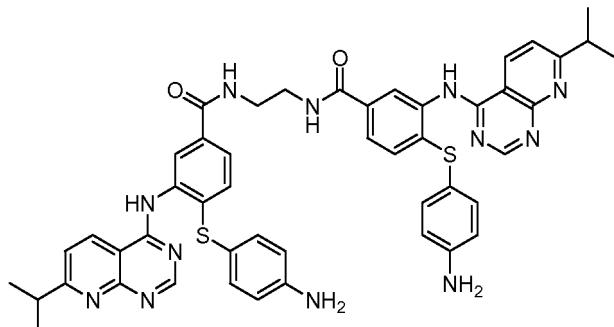
## 【0185】

## 実施例5

N, N'-(エタン-1,2-ジイル)ビス(4-(4-アミノフェニルチオ)-3-(7-イソプロピルピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ベンズアミド)

## 【0186】

## 【化44】



30

## 【0187】

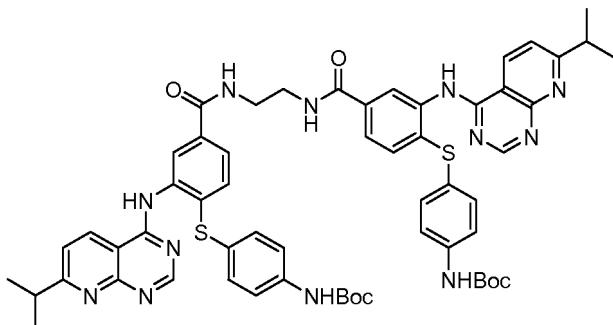
## 実施例5A

4,4'-(4,4'-(エタン-1,2-ジイル)ビス(アザンジイル))ビス(オキソメチレン)ビス(2-(7-イソプロピルピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-4,1-フェニレン)ビス(スルファンジイル)ビス(4,1-フェニレン)ジカルバミン酸tert-ブチル

## 【0188】

40

## 【化45】



10

## 【0189】

実施例1Eからの生成物(50mg, 0.094mmol)をDMSO(2.0mL)中に含む溶液にエチレンジアミン(6.4μL, 0.095mmol)、HATU(39.5mg, 0.104mmol)、ヒューニッヒ塩基(50μL, 0.282mmol)を添加し、出発物質が消費されるまで混合物を室温で攪拌した。実施例1Eからの追加生成物(50mg, 0.094mmol)、HATU(39.5mg, 0.104mmol)及びヒューニッヒ塩基(50μL, 0.282mmol)を添加し、反応物を2時間攪拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、HCl(水性1M)で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、蒸発させた。(ジクロロメタン中4~7%メタノール)で溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(100mg, 収率91%)を明黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.32(d, J=6.87Hz, 12H), 1.46(s, 18H), 3.39(s, 4H), 6.94(d, J=8.09Hz, 2H), 7.30(d, J=8.70Hz, 4H), 7.48(d, J=8.54Hz, 4H), 7.59(d, J=8.09Hz, 2H), 7.66(d, J=8.09Hz, 2H), 7.84(s, 2H), 8.54(s, 2H), 8.56(s, 2H), 8.81(d, J=8.39Hz, 2H), 9.53(s, 2H), 10.12(s, 2H)。MS(ESI) m/z 1088(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0190】

## 実施例5B

30

N,N'-(エタン-1,2-ジイル)ビス(4-(4-アミノフェニルチオ)-3-(7-イソプロピルピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ベンズアミド)

## 【0191】

実施例5Aからの生成物をジクロロメタン(2.0mL)及びTFA(2.0mL)中に溶解し、混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、NH<sub>4</sub>OHを添加し、混合物を蒸発乾固させた。分取TLC(ジクロロメタン中10%メタノール)により精製して、標記化合物(28mg, 収率36%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.32(d, J=6.99Hz, 12H), 5.55(s, 4H), 6.60(d, J=8.46Hz, 4H), 6.75(d, J=8.09Hz, 2H), 7.10(d, J=8.46Hz, 4H), 7.57(s, 4H), 7.76(s, 2H), 8.50(s, 4H), 8.80(d, J=5.52Hz, 2H)。MS(ESI) m/z 888(M+H)<sup>+</sup>。

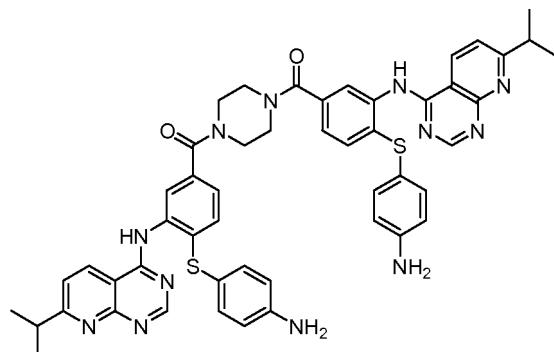
## 【0192】

## 実施例6

ピペラジン-1,4-ジイルビス((4-(4-アミノフェニルチオ)-3-(7-イソプロピルピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)メタノン)

## 【0193】

【化46】



10

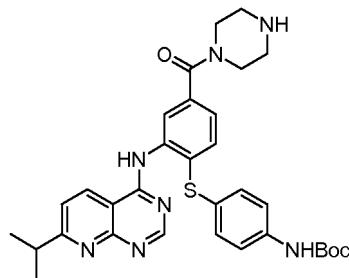
【0194】

実施例6A

4-(2-(7-イソプロピルピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニルチオ)フェニルカルバミン酸tert-ブチル

【0195】

【化47】



20

【0196】

実施例1Eからの生成物(100mg, 0.188mmol)をDMSO(2.0mL)中に含む溶液にピペラジン(16mg, 0.188mmol)、HATU(79mg, 0.207mmol)及びヒューニッヒ塩基(100μL, 0.564mmol)を添加し、出発物質が消費されるまで混合物を室温で攪拌した。実施例1Eからの追加生成物(100mg, 0.188mmol)、HATU(79mg, 0.212mmol)及びヒューニッヒ塩基(100μL, 0.564mmol)を添加し、反応物を2時間攪拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、蒸発させた。(ジクロロメタン中10%メタノール)で溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(150mg)を黄色固体として得た。

30

【0197】

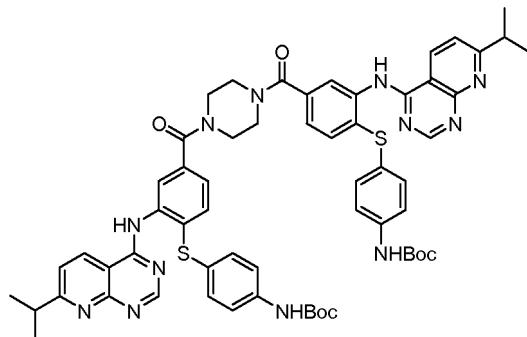
実施例6B

4,4'--(4,4'--(ピペラジン-1,4-ジイルビス(オキソメチレン))ビス(2-(7-イソプロピルピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-4,1-フェニレン))ビス(スルファンジイル)ビス(4,1-フェニレン)ジカルバミン酸tert-ブチル

40

【0198】

## 【化48】



10

## 【0199】

実施例6Aからの生成物(20mg, 0.033mmol)をDMF(1.0mL)及びピリジン(1.0mL)中に含む溶液にEDAC(32mg, 0.167mmol)及び実施例1Eからの生成物(17.7mg, 0.033mmol)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をメタノール中に懸濁させた。固体を遠心を用いて集めて、標記化合物(22mg, 収率57%)を得た。

## 【0200】

実施例6C

ピペラジン-1,4-ジイルビス((4-(4-アミノフェニルチオ)-3-(7-イソプロピルピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)メタノン) 20

## 【0201】

実施例6Bからの生成物をTFA(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)中に溶解した後、混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、NH<sub>4</sub>OHを添加し、混合物を蒸発乾固した。メタノールから沈殿させることにより精製して、標記化合物(12mg, 収率94%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.32(d, J=6.62Hz, 12H), 3.14-3.24(m, 2H), 3.54(s, 8H), 5.60(s, 4H), 6.61(d, J=8.46Hz, 4H), 6.79(d, J=5.15Hz, 2H), 7.13(d, J=8.46Hz, 4H), 7.23(s, 2H), 7.41(s, 2H), 7.61(d, J=6.99Hz, 2H), 8.56(s, 2H), 8.84(d, J=6.25Hz, 2H), 10.11(s, 2H)。MS(ESI) m/z 914(M+H)<sup>+</sup>。 30

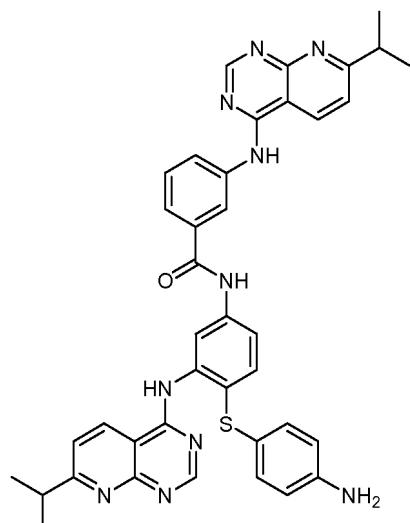
## 【0202】

実施例7

N-(4-(4-アミノフェニルチオ)-3-(7-イソプロピルピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)-3-(7-イソプロピルピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ベンズアミド

## 【0203】

【化49】



10

【0204】

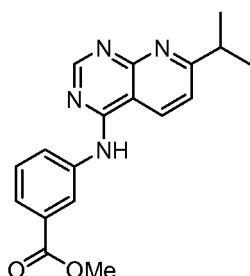
実施例7A

3-(7-(4-((2-(4-aminophenyl)thio)phenyl)amino)-2-methyl-4-yl)-1-(4-aminophenyl)propan-1-one  
メチル

20

【0205】

【化50】



30

【0206】

酢酸(10mL)中の3-アミノ安息香酸メチル(0.50g, 3.31mmol)に(E)-N'-(3-シアノ-6-イソプロピルピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド(0.71g, 3.31mmol)を添加し、混合物を120で25分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、固体が形成された。水を添加し、固体を濾過により集めた。ジクロロメタン中0~30%メタノールで溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(1.05g, 収率98%)を得た。

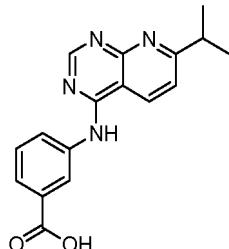
【0207】

実施例7B

3-(7-(4-((2-(4-((2-methoxyethyl)amino)phenyl)thio)phenyl)amino)-2-methyl-4-yl)-1-(4-((2-methoxyethyl)amino)phenyl)propan-1-one  
【0208】

40

【化51】



【0209】

50

実施例 7 A からの生成物 (1.0 g, 3.26 mmol) を T H F (12.0 mL) 及び水 (12.0 mL) 中に溶解し、L i O H (390 mg, 16.29 mmol) を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を 1 N H C l で中和し、酢酸エチルで抽出した。N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して、標記化合物 (1.5 g) を得た。

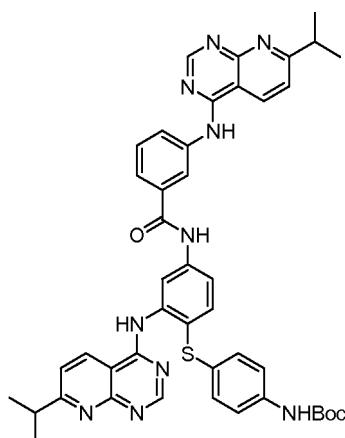
## 【0210】

## 実施例 7 C

4 - (2 - (7 - イソプロピルピリド [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 4 - (3 - (7 - イソプロピルピリド [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ベンズアミド) フェニルチオ) フェニルカルバミン酸 t e r t - ブチル

## 【0211】

## 【化 52】



10

20

## 【0212】

実施例 7 B からの生成物 (25.8 mg, 0.084 mmol) を D M S O (2.0 mL) 中に含む溶液に実施例 2 A からの生成物 (40 mg, 0.084 mmol)、H A T U (31.8 mg, 0.084 mmol) 及びヒューニッヒ塩基 (56  $\mu$  L, 0.318 mmol) を添加し、混合物を室温で 24 時間攪拌した。追加の H A T U (39.5 mg, 0.104 mmol) 及びヒューニッヒ塩基 (50  $\mu$  L, 0.282 mmol) を添加し、反応物を 48 時間攪拌した。更に H A T U (39.5 mg, 0.104 mmol) を添加し、45 度で 8 時間加熱した。更に H A T U (39.5 mg, 0.104 mmol) を添加し、室温で一晩攪拌した。水を添加し、生成物を濾過により集めた。(ジクロロメタン中 0 ~ 5% メタノール) で溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (40 mg, 収率 63%) を得た。

30

## 【0213】

## 実施例 7 D

N - (4 - (4 - アミノフェニルチオ) - 3 - (7 - イソプロピルピリド [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル) - 3 - (7 - イソプロピルピリド [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) ベンズアミド

## 【0214】

実施例 7 C からの生成物 (40 mg, 0.050 mmol) をジオキサン (2.0 mL) 中に溶解し、ジオキサン (0.25 mL) 中 4 M H C l を添加した。この溶液を室温で一晩攪拌した。生成物の固体 H C l 塩を濾別した後、メタノール中に溶解し、飽和 N a H C O <sub>3</sub> に添加した。酢酸エチルで抽出し、蒸発させた。(ジクロロメタン中 0 ~ 30% メタノール) で溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (13 mg, 収率 37%) を得た。 <sup>1</sup> H N M R (300 MHz, D M S O - d <sub>6</sub>) p p m 1.36 (d d, J = 6.80, 4.23 Hz, 12 H), 3.20 - 3.30 (m, 2 H), 6.57 (d, J = 8.46 Hz, 2 H), 7.04 - 7.12 (m, 3 H), 7.60 - 7.70 (m, 2 H), 7.82 - 7.95 (m, 3 H), 8.00 - 8.08 (m, 2 H), 8.29 (s, 1 H), 8.83 - 8.93 (m, 2 H), 9.

40

50

0.9 (d,  $J = 12.50$  Hz, 1H), 9.17 (d,  $J = 7.72$  Hz, 1H), 10.58 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 11.69 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 693 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

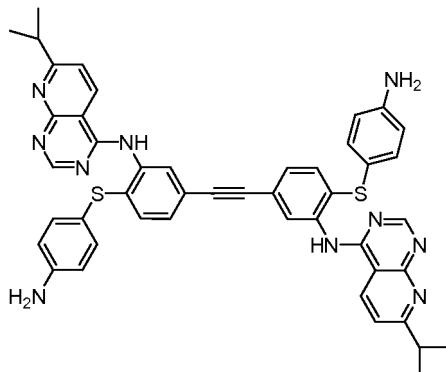
【0215】

実施例8

N, N' - (5, 5' - (エチル-1, 2 -ジイル)ビス(2 - (4 -アミノフェニルチオ) - 5, 1 -フェニレン) )ビス(7 - イソプロピルピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン)

【0216】

【化53】



10

20

【0217】

標記化合物は、適当な触媒を用いるソノガシラ反応により1 - フルオロ - 4 - ヨード - 2 - ニトロベンゼンをエチニルトリメチルシランと第1カップリングすることにより製造され得る。Pd触媒(例えば、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>またはPd(dppf)Cl<sub>2</sub>)を使用しても、またはPd(II)触媒(例えば、Pd(OAc)<sub>2</sub>またはPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>)及び有機リンリガンド(例えば、PPh<sub>3</sub>またはP(t-Bu)<sub>3</sub>)を用いてその場で生成してもよい。或いは、Cu(I)触媒(例えば、ヨウ化Cu(I))を使用してもよい。反応は溶媒(例えば、THFまたはDMF)中塩基(例えば、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>またはK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)またはアミン塩基(例えば、トリエチルアミンまたはヒューニッヒ塩基)を添加して実施され得る。トリメチルシリル(TMS)保護基を溶媒(例えば、メタノールまたはTHF)中塩基(例えば、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)を用いて除去すると、4 - エチニル - 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼンが生成され得る。1 - フルオロ - 4 - ヨード - 2 - ニトロベンゼンと4 - エチニル - 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼンの第2ソノガシラ反応を第1カップリングと同様の条件下で実施すると、1, 2 - ビス(4 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル)エチレンが形成され得る。カップリングを同時に実施すると対称生成物が得られ、順次実施すると非対称生成物が得られ得る。フルオリド及びニトロ置換生成物を溶媒(例えば、THFまたはDMF)中、塩基(例えば、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>またはヒューニッヒ塩基)を用いてアルキル、アリールまたはヘテロアリールアルコール、チオール、フェノールまたはチオフェノールを反応させてもよい。ニトロ基をPdまたはラネーNi触媒を用いる水素化を用いて、またはNH<sub>4</sub>Cl、HClまたは酢酸の存在下でFeを用いてアミノ基に還元してもよく、更に米国特許出願公開No. 20070232627、20070197558及び20070232645、並びにWO2008/133753に記載されている方法を用いて標記化合物に官能化させてもよい。また、1 - クロロ - 4 - ヨード - 2 - ニトロベンゼンを本実施例の標記化合物を製造するための出発物質として使用し得る。

30

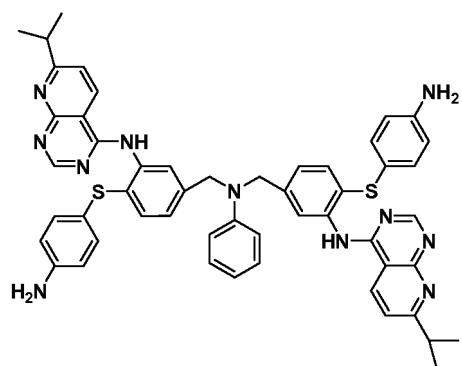
40

【0218】

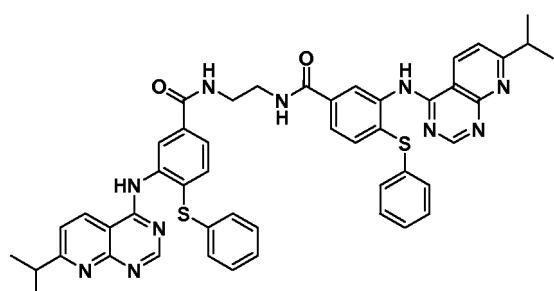
以下の化合物も本明細書中に記載されている方法に従って製造した。

【0219】

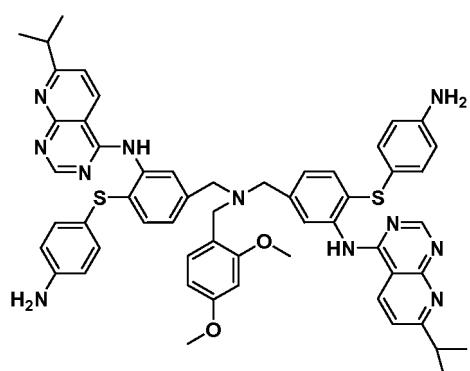
【化 5 4】



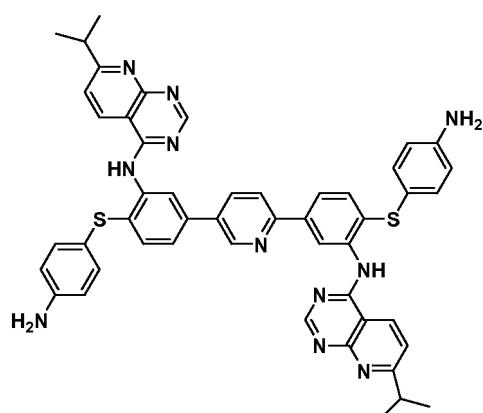
実施例 9



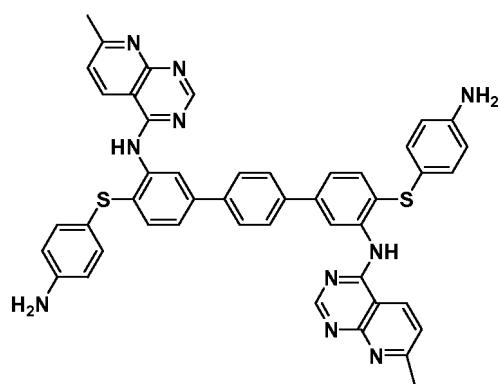
実施例 10



実施例 11

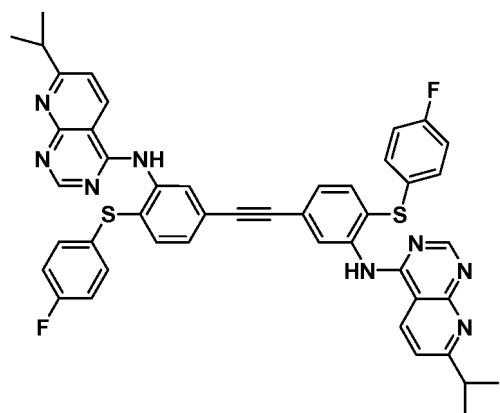


実施例 12



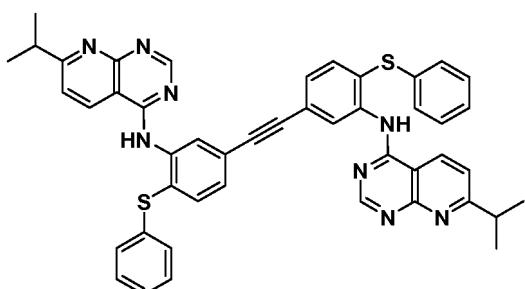
実施例 13

10



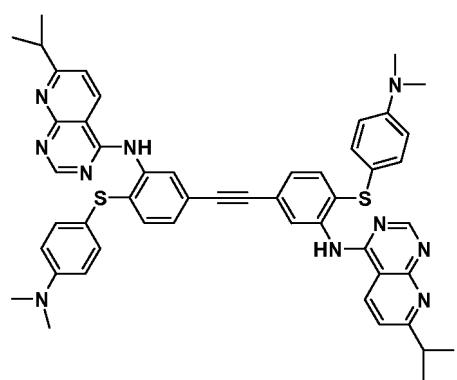
実施例 14

20



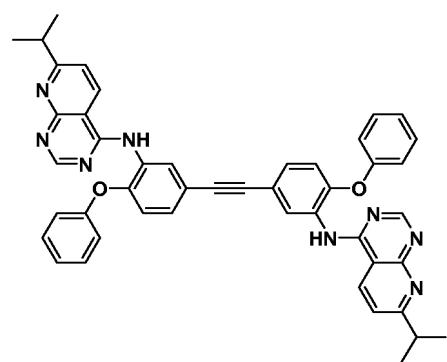
実施例 15

30



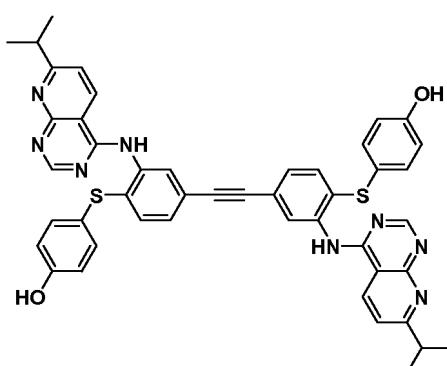
実施例 16

40



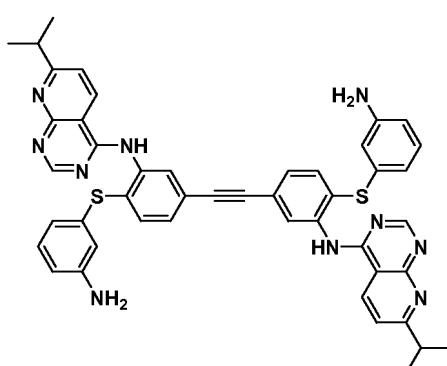
実施例 17

10



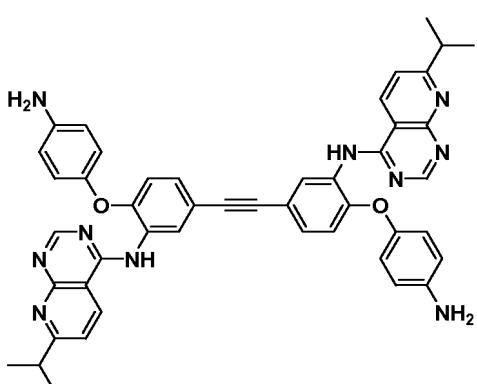
実施例 18

20



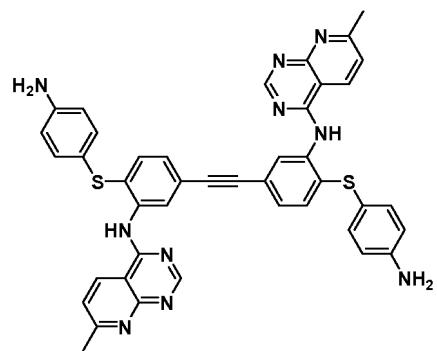
実施例 19

30



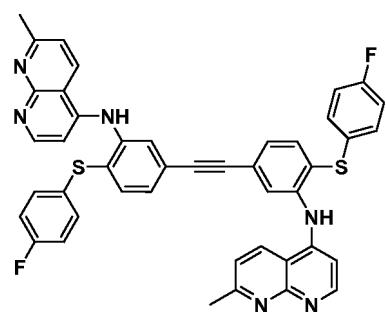
実施例 20

40



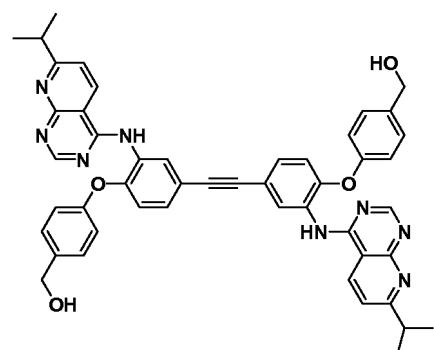
## 実施例 21

10



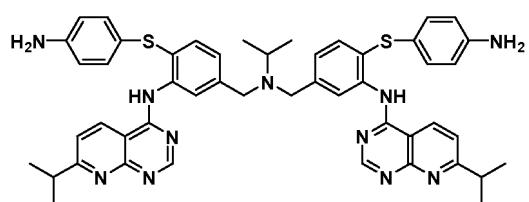
## 実施例 22

20



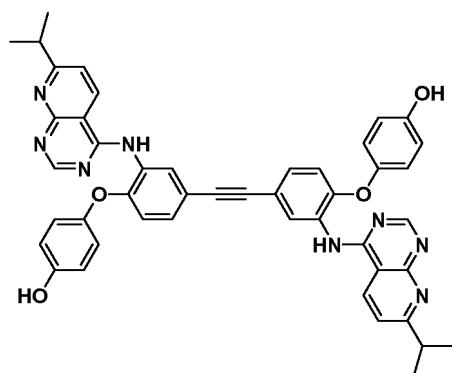
### 実施例 23

30



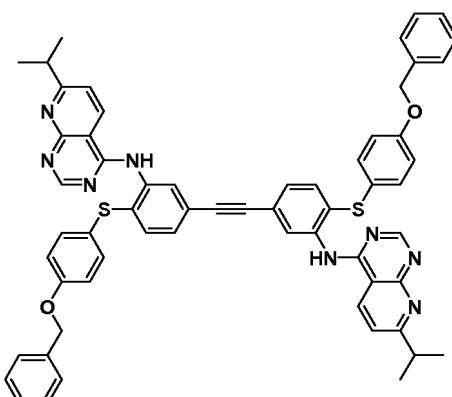
## 実施例 24

40



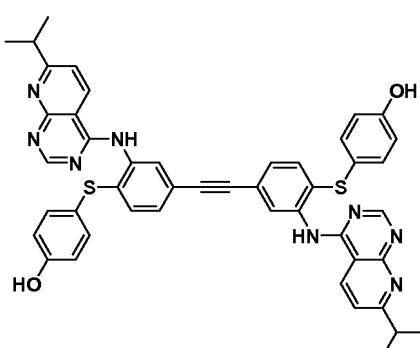
実施例 25

10



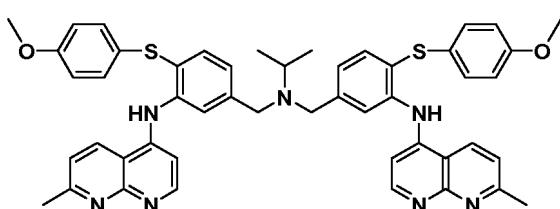
実施例 26

20



実施例 27

30



実施例 28

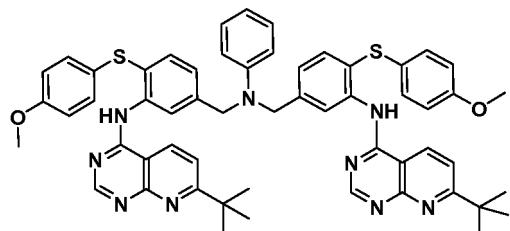
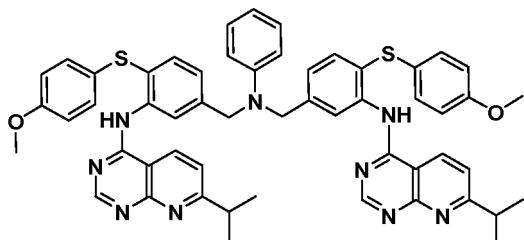
40

【0220】

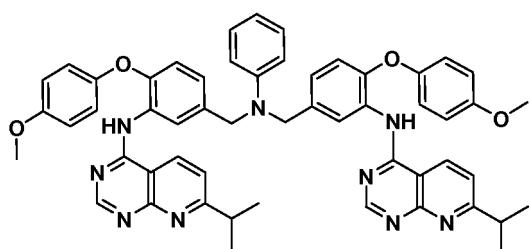
加えて、以下の化合物は本発明に従って製造され得る。

【0221】

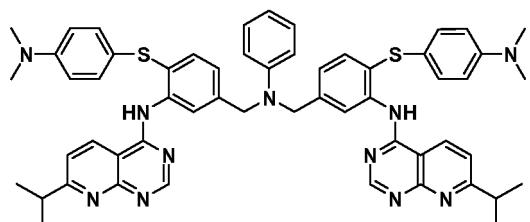
【化55】



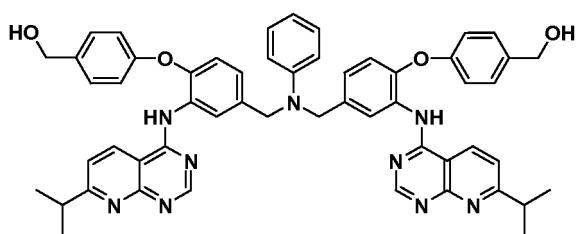
10



20



30



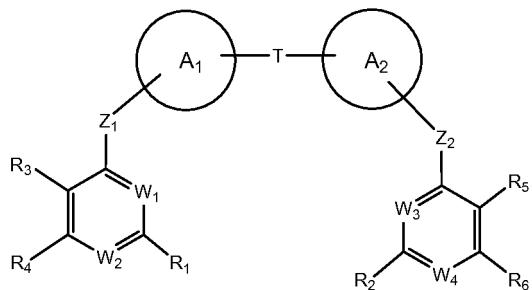
【0222】

同様に、式I

【0223】

【化56】

40



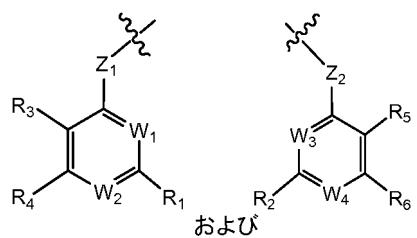
I

50

(式中、

【0 2 2 4】

【化5 7】



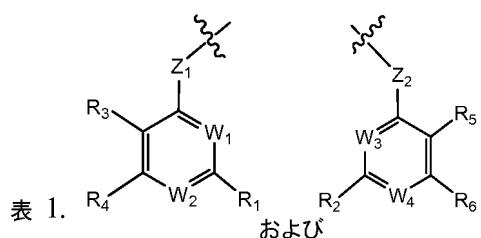
10

は各々独立して表1から選択され；-X<sub>1</sub>-R<sub>7</sub>及び-X<sub>2</sub>-R<sub>8</sub>は各々独立して表2から選択され；A<sub>1</sub>及びA<sub>2</sub>は各々独立して表3から選択され；またはA<sub>1</sub>は表3aから選択され、A<sub>2</sub>は表3bから選択され；Tは表4から選択される)

を有する以下の化合物も本発明に従って製造され得る。

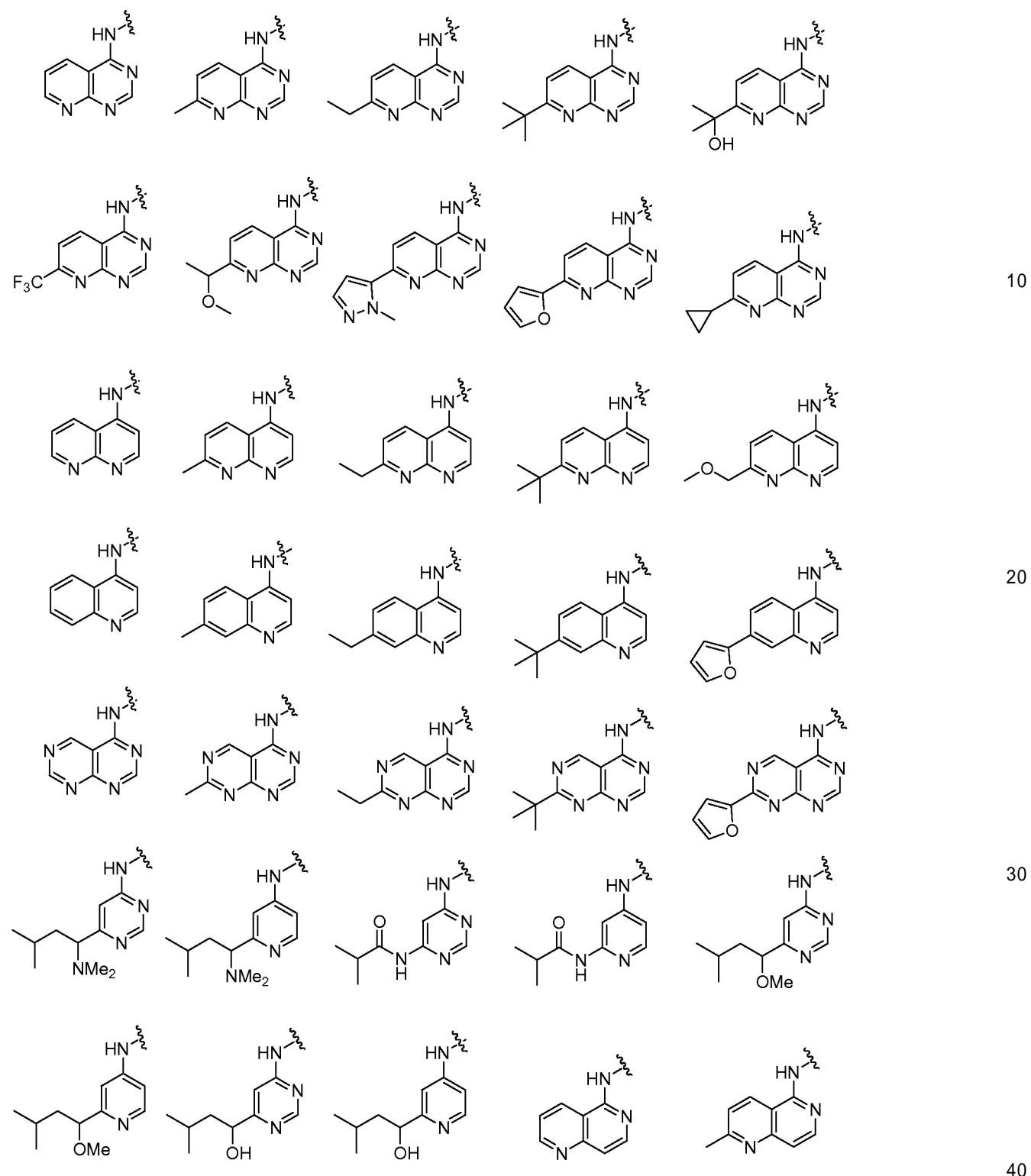
【0 2 2 5】

【表1】



20

表1. および

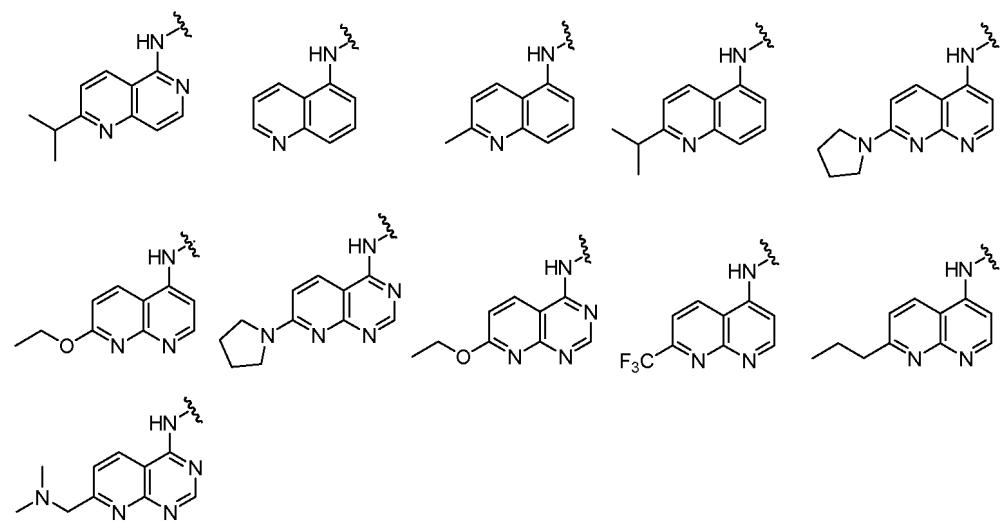


10

20

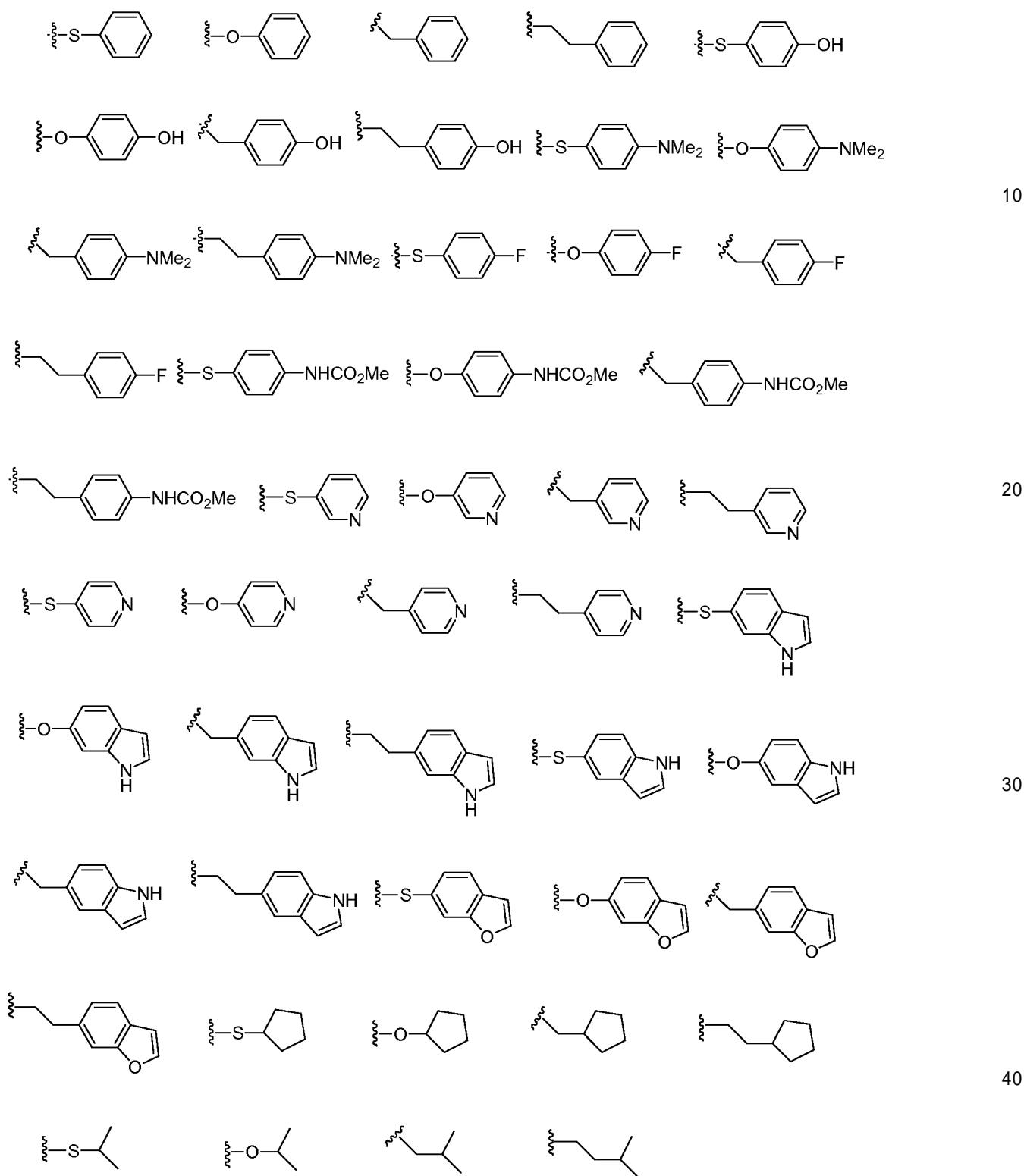
30

40



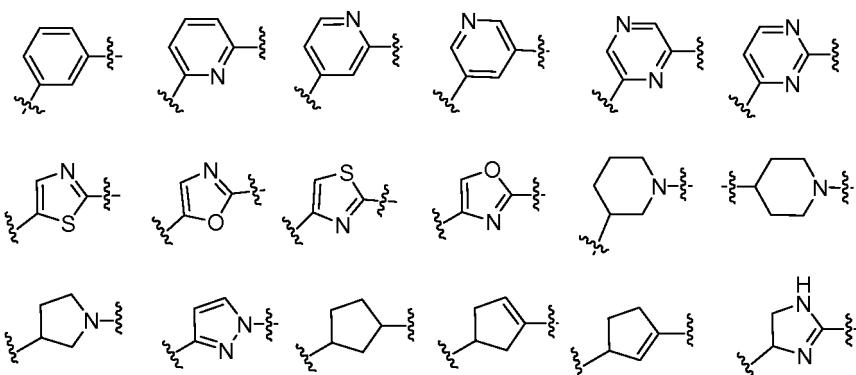
【 0 2 2 6 】

【表2】

表 2.  $-X_1-R_7$  および  $-X_2-R_8$ 

【0 2 2 7】

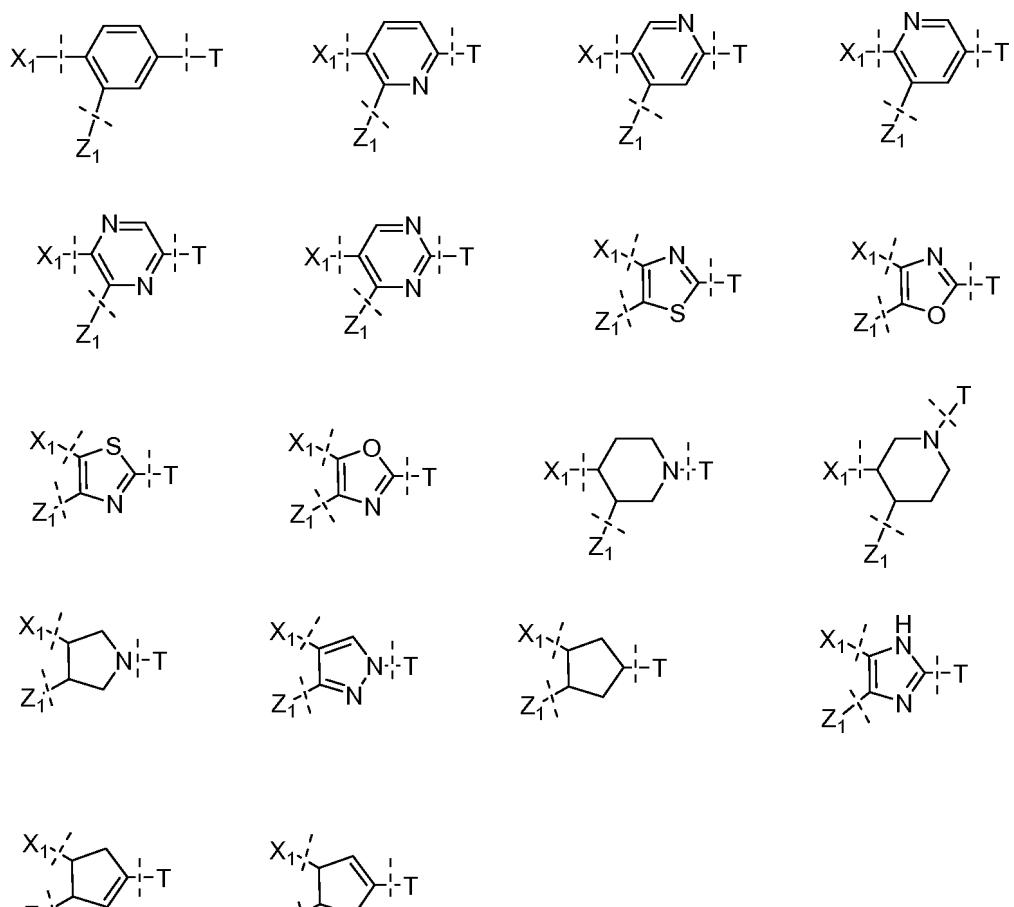
【表3】

表 3.  $A_1$ および $A_2$ 

10

【0 2 2 8】

【表4】

表 3a.  $A_1$ 

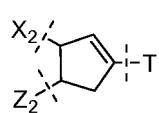
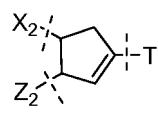
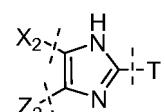
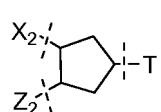
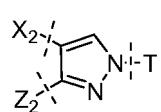
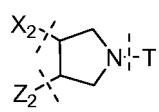
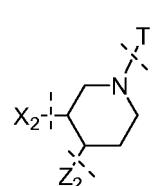
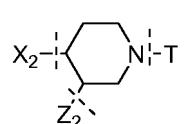
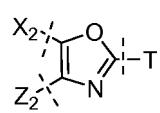
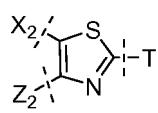
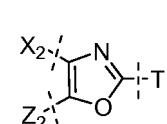
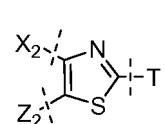
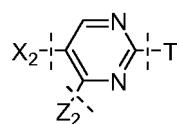
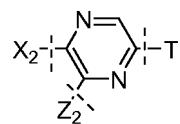
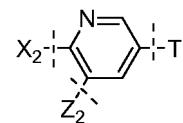
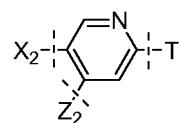
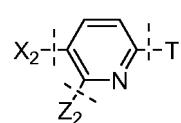
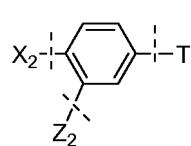
20

30

40

【0 2 2 9】

【表 5】

表 3b. A<sub>2</sub>

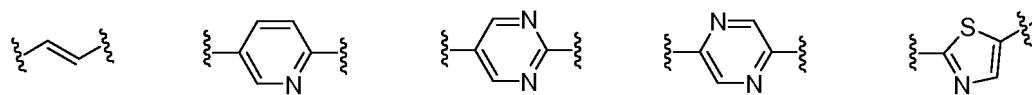
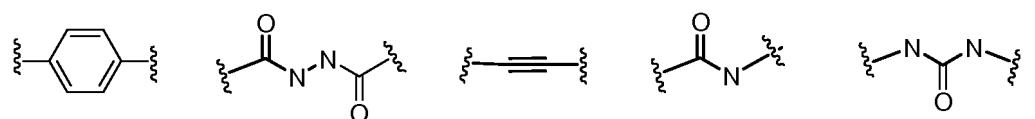
【0 2 3 0】

10

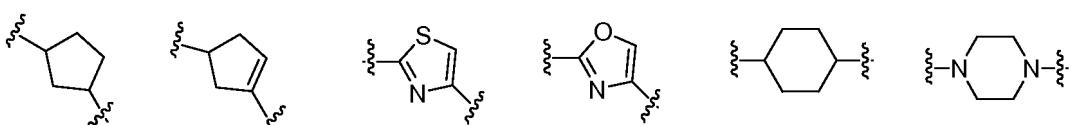
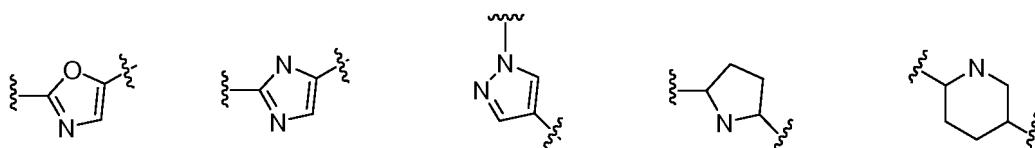
20

【表6】

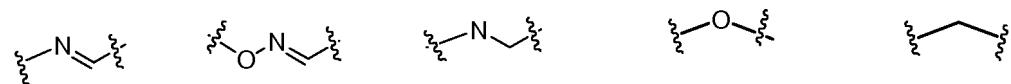
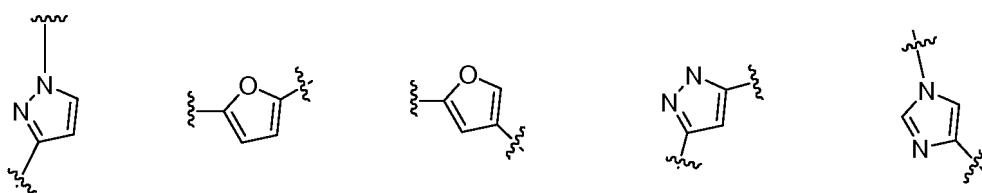
表4. -T-



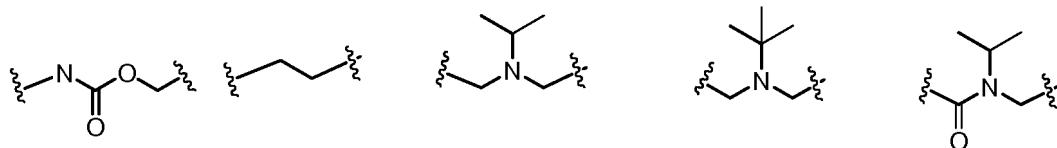
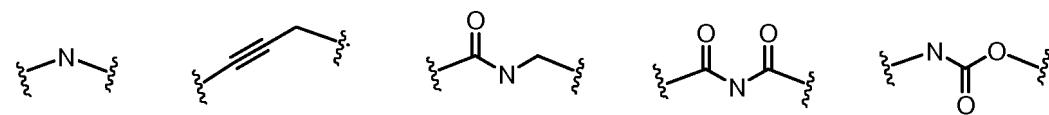
10



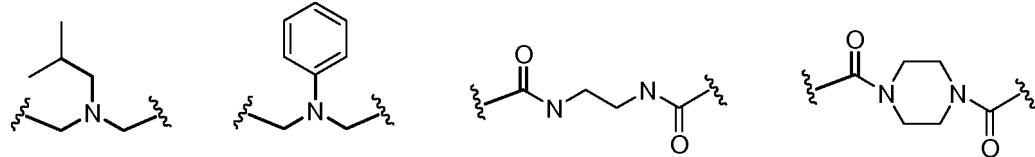
20



30



40



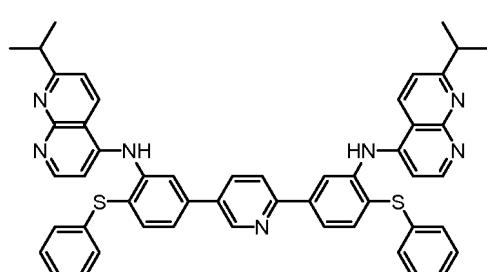
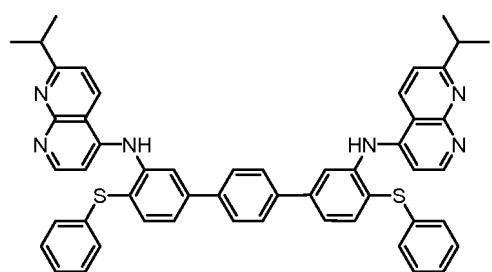
【0231】

同様に、表5中の化合物も本発明に従って製造され得る。

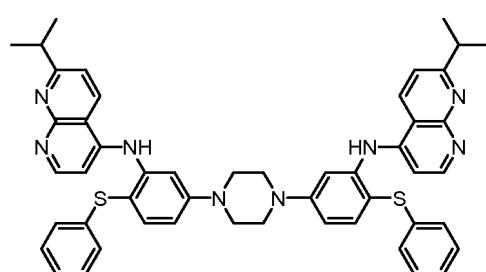
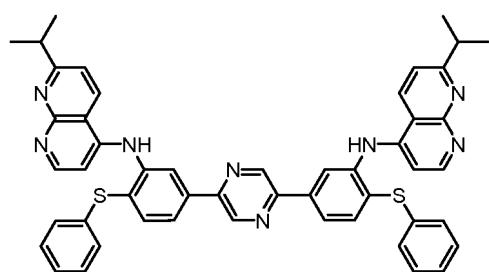
【0232】

【表 7】

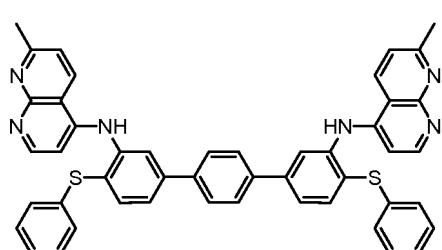
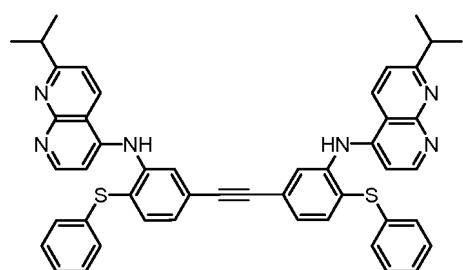
表 5



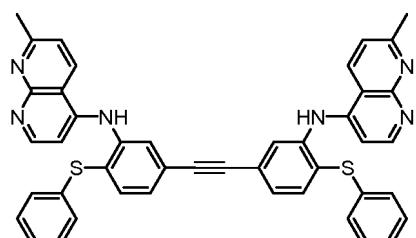
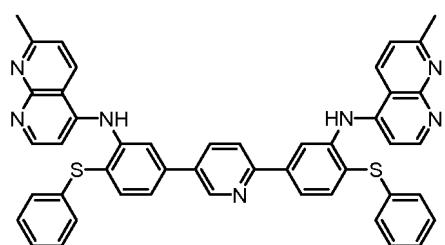
10



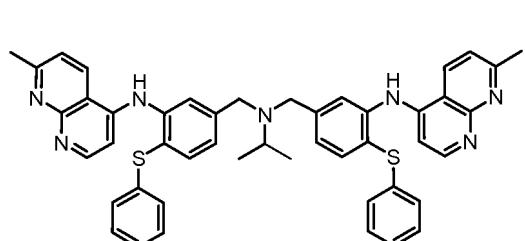
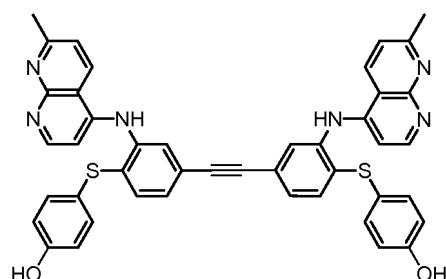
20

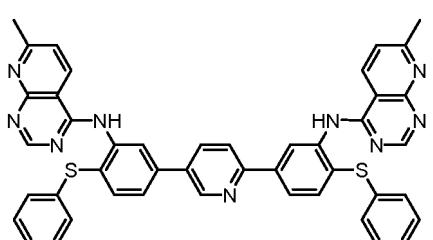
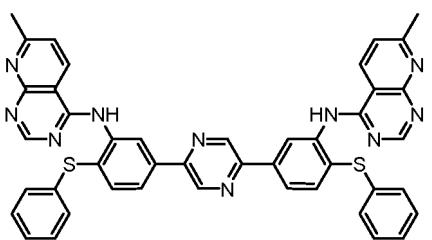
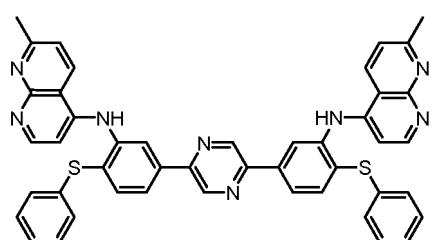
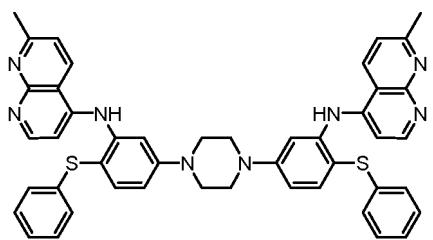


30

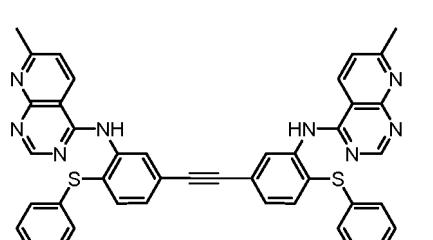
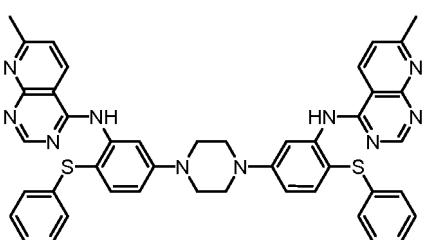


40

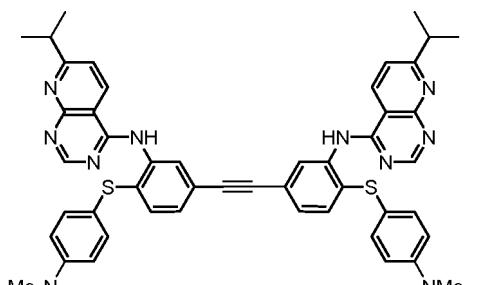
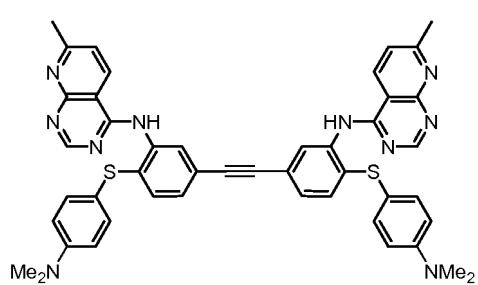




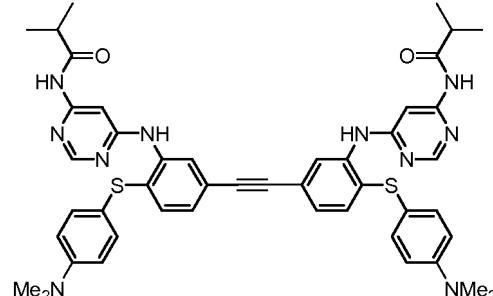
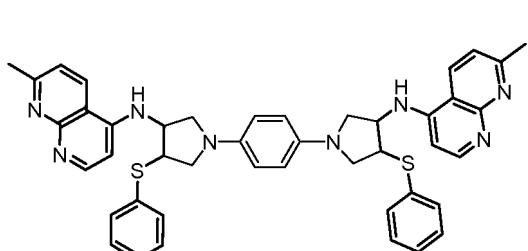
10



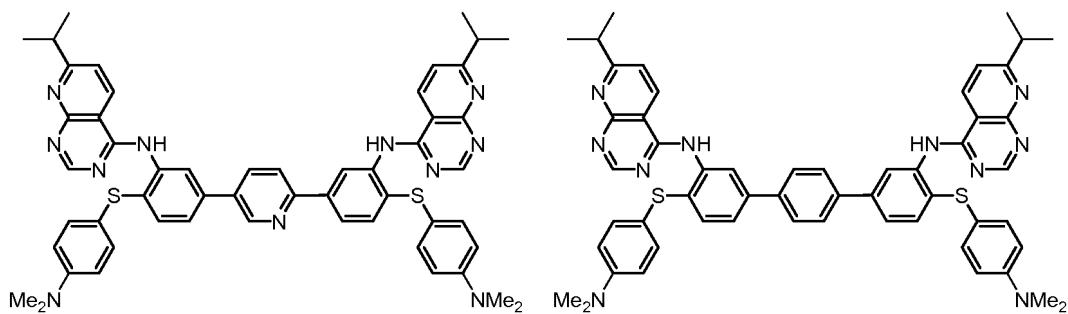
20



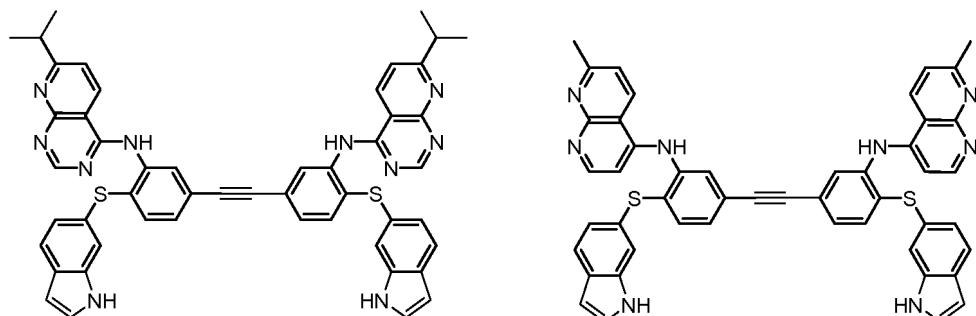
30



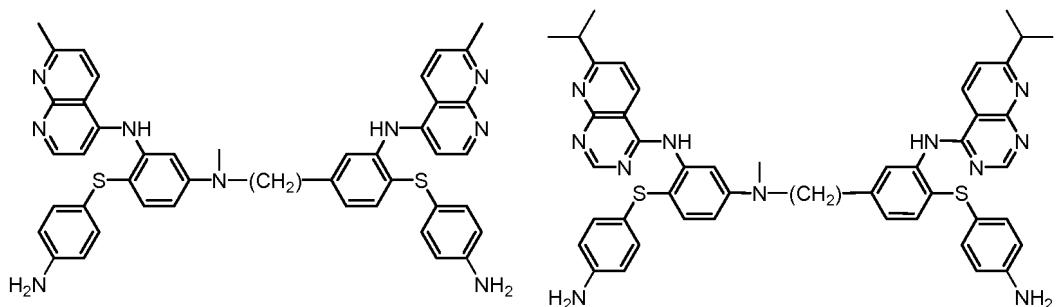
40



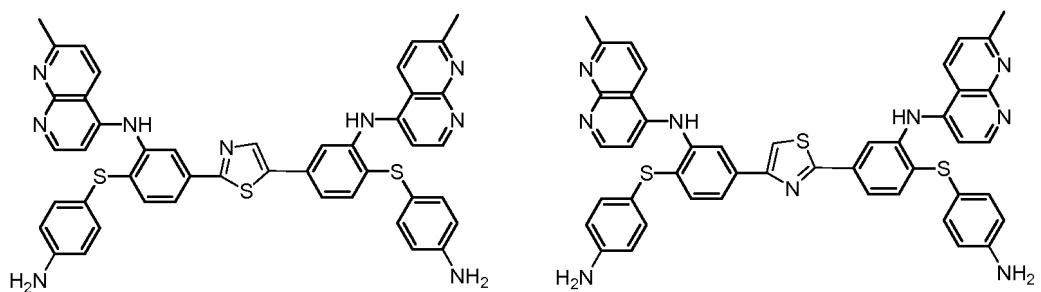
10



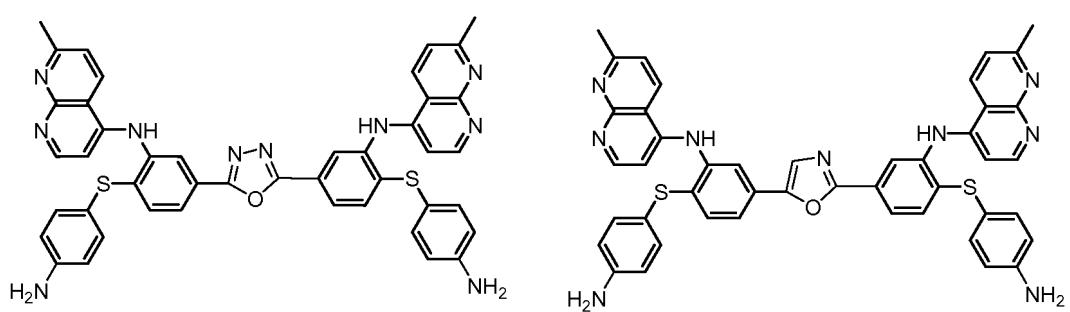
20

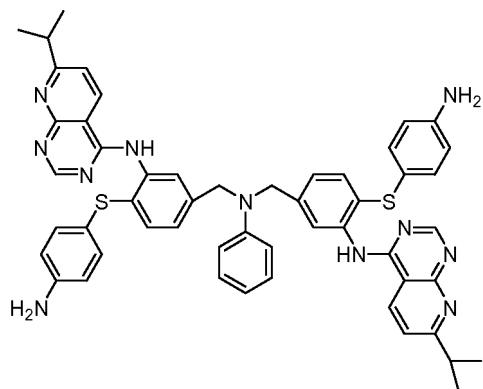


30



40





10

## 【0233】

本発明の化合物の阻害活性は当業界で公知の各種アッセイを用いて評価され得る。例えば、細胞培養での化合物の特性決定のために2つの安定なサブゲノムレプリコン細胞株、1つは遺伝子型1a-H77に由来するもの及び他は遺伝子型1b-Con1に由来するものを使用し得る。レプリコン構築物はバイシストロニックなサブゲノムレプリコンであり得る。遺伝子型1aレプリコン構築物はHCVのH77株(1a-H77)に由来するNS3-NS5Bコード領域を含む。このレプリコンはホタルルシフェラーゼレポーター及びネオマシンホスホトランスフェラーゼ(Neo)選択マーカーをも有している。FMDV 2aプロテアーゼにより分離されているこれら2つのコード領域はバイシストロニックなレプリコン構築物の第1シストロン、及び適応変異が付加されているNS3-NS5Bコード領域を含有している第2シストロンからなる。1b-Con1レプリコン構築物は、NS3-NS5Bコード領域が1b-Con1株に由来し、レプリコンが別の適応変異を含有していることを除いて、1b-Con1レプリコンと同一である。レプリコン細胞株は、10%(v/v)ウシ胎児血清(FBS)、100m1ペニシリン、100mg/m1ストレプトマイシン(Invitrogen)及び200mg/m1G418(Invitrogen)を含有するダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)において維持され得る。

20

## 【0234】

本発明の化合物のHCV複製に対する阻害効果は、ルシフェラーゼレポーター遺伝子の活性を測定することにより調べられ得る。例えば、レプリコン含有細胞を96ウェルプレートにおいて100μlの5%FBS含有DMEM中に5000個の細胞/ウェルの密度で接種し得る。翌日化合物を一連の8半対数希釈で200×ストックを生成するようジメチルスルホキシド(DMSO)で希釈し得る。次いで、希釈シリーズは更に5%FBS含有培地で100倍希釈し得る。既に100μlの5%FBS含有DMEMを含有している一晩細胞培養プレートに阻害剤を含む培地を添加する。ヒト血漿の存在下で阻害活性を測定するアッセイでは、一晩細胞培養プレートからの培地を40%ヒト血清及び5%FBSを含有するDMEMと置換し得る。細胞を組織培養インキュベータにおいて3日間インキュベートし得、その後RNA抽出のために溶解させる。ルシフェラーゼアッセイの場合には、30μlのPassive Lysis Buffer(Promega)を各ウェルに添加し得、その後プレートを揺らしながら15分間インキュベートして細胞を溶解させる。ルシフェリン溶液(100μl, Promega)を各ウェルに添加し得、ルシフェラーゼ活性はVictor II Lumino-meter(Perkin-Elmer)を用いて調べられ得る。各化合物濃度毎にHCV RNA複製の阻害パーセントを計算し得、IC<sub>50</sub>及び/またはEC<sub>50</sub>値は4パラメータロジスティック式に適合させる非線形回帰及びGraphPad Prism 4ソフトウェアを用いて計算し得る。

30

## 【0235】

上記方法を用いて評価したとき、本発明の代表的化合物は、約0.1nM～約100μMの範囲のIC<sub>50</sub>値でHCVレプリコン複製を阻害した。IC<sub>50</sub>は50%阻害濃度を指す。本発明の化合物の細胞毒性も当業界で公知の方法を用いて評価し得る。試験したと

40

50

き、本発明の代表的化合物の  $TC_{50}$  値は多くの場合化合物の対応する  $IC_{50}$  値よりも大きかった。 $TC_{50}$  は 50 % 毒性濃度を指す。表 6 に HCV レプリコンを用いて試験したときの実施例 1 ~ 28 の化合物の  $IC_{50}$  値がリストされている。

## 【0236】

## 【表 8】

表6

実施例	$レブリコン1b-Con1$ に対する $IC_{50}$
1	0.1 nM – 10 nM
2	0.1 nM – 10 nM
3	10 nM – 100 nM
4	0.1 nM – 10 nM
5	0.1 nM – 10 nM
6	0.1 nM – 10 nM
7	100 nM – 10 $\mu$ M
8	未満 0.1 nM
9	未満 0.1 nM
10	100 nM – 10 $\mu$ M
11	0.1 nM – 10 nM
12	0.1 nM – 10 nM
13	0.1 nM – 10 nM
14	0.1 nM – 10 nM
15	0.1 nM – 10 nM
16	0.1 nM – 10 nM
17	0.1 nM – 10 nM
18	0.1 nM – 10 nM
19	0.1 nM – 10 nM
20	0.1 nM – 10 nM
21	0.1 nM – 10 nM
22	10 nM – 100 nM
23	0.1 nM – 10 nM
24	0.1 nM – 10 nM
25	0.1 nM – 10 nM
26	0.1 nM – 10 nM
27	0.1 nM – 10 nM
28	10 nM – 100 nM

10

20

30

## 【0237】

本発明は、本発明の化合物を含む医薬組成物にも関する。本発明の医薬組成物は、各々が式 I、II または III から独立して選択される式を有する本発明の化合物を 1 つ以上含み得る。

## 【0238】

加えて、本発明は、本発明の化合物の医薬的に許容され得る塩、溶媒和物またはプロドラッグを含む医薬組成物に関する。非限定的に、医薬的に許容され得る塩は両性イオン性であっても、医薬的に許容され得る無機または有機の酸または塩基から誘導されてもよい。好ましくは、医薬的に許容され得る塩は過度の毒性、刺激またはアレルギー反応なしで化合物の遊離酸または塩基の生物学的有効性を維持し、適当な利益 / リスク比を有し、意図する用途に対して有効であり、生物学的にまたは他の方法で有害でない。

## 【0239】

更に、本発明は、本発明の化合物（或いは、その塩、溶媒和物またはプロドラッグ）及び別の治療剤を含む医薬組成物に関する。非限定的例として、これらの他の治療剤は、抗ウイルス剤（例えば、抗 H1V 剤、抗 HBV 剤、或いは HCV プロテアーゼ阻害剤、HCV ポリメラーゼ阻害剤、HCV ヘリカーゼ阻害剤、IRES 阻害剤または NS5A 阻害剤のような他の抗 HCV 剤）、抗細菌剤、抗真菌剤、免疫調節剤、抗癌または化学療法剤、抗炎症剤、アンチセンス RNA、siRNA、抗体、或いは肝硬変または肝臓炎症の治療剤から選択され得る。これらの他の治療剤の具体例には、リバビリン、- インターフェ

40

50

ロン、 - インターフェロン、ペグ化インターフェロン - 、ペグ化インターフェロン - ラムダ、リバビリン、ビラミジン、R - 5158、ニタゾキサニド、アマンタジン、De bio - 025、NIM - 811、R7128、R1626、R4048、T - 1106、PSI - 7851、PF - 00868554、ANA - 598、IDX184、IDX102、IDX375、GS - 9190、VCH - 759、VCH - 916、MK - 3281、BCX - 4678、MK - 3281、VBY708、ANA598、GL59728、GL60667、BMS - 790052、BMS - 791325、BMS - 650032、GS - 9132、ACH - 1095、AP - H005、A - 831、A - 689、AZD2836、テラプレビル、ボセプレビル、ITMN - 191、BI - 201335、VBY - 376、VX - 500 (Vertex)、PHX - B、ACH - 1625、IDX136、IDX316、VX - 813 (Vertex)、SCH 900518 (Schering - Plough)、TMC - 435 (Tibotec)、ITMN - 191 (Intermune, Roche)、MK - 7009 (Merck)、IDX - PI (Novartis)、BI - 201335 (Boehringer Ingelheim)、R7128 (Roche)、PSI - 7851 (Pharmasset)、MK - 3281 (Merck)、PF - 868554 (Pfizer)、IDX - 184 (Novartis)、IDX - 375 (Pharmasset)、BILB - 1941 (Boehringer Ingelheim)、GS - 9190 (Gilead)、BMS - 790052 (BMS)、アルブフェロン (Novartis)、リトナビル、別のシクロムP450モノオキシゲナーゼ阻害剤またはその組合せが含まれるが、これらに限定されない。  
10

#### 【0240】

1つの実施形態において、本発明の医薬組成物は1つ以上の本発明の化合物（或いは、その塩、溶媒和物またはプロドラッグ）及び1つ以上の他の抗ウイルス剤を含む。

#### 【0241】

別の実施形態において、本発明の医薬組成物は1つ以上の本発明の化合物（或いは、その塩、溶媒和物またはプロドラッグ）及び1つ以上の他の抗HCV剤を含む。例えば、本発明の医薬組成物は、本発明の式I、IIまたはIIIを有する化合物（或いは、その塩、溶媒和物またはプロドラッグ）及び（ヌクレオシド及び非ヌクレンシド型のポリメラーゼ阻害剤を含めた）HCVポリメラーゼ阻害剤、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVヘリカーゼ阻害剤、CD81阻害剤、シクロフィリン阻害剤、IRES阻害剤またはNS5A阻害剤から選択される物質を含み得る。  
30

#### 【0242】

更に別の実施形態において、本発明の医薬組成物は1つ以上の本発明の化合物（或いは、その塩、溶媒和物またはプロドラッグ）及び1つ以上の他の抗ウイルス剤、例えば抗HBV剤、抗HIV剤、或いは抗A型肝炎剤、抗D型肝炎剤、抗E型肝炎剤または抗G型肝炎剤を含む。抗HBV剤の非限定例には、アデフォビル、ラミブジン及びテノフォビルが含まれる。抗HIV剤の非限定例には、リトナビル、ロピナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サクイナビル、アンプレナビル、アタザナビル、チプラナビル、TMC - 114、ホサンプレナビル、ジドブジン、ラミブジン、ジダノシン、スタブジン、テノフォビル、ザルシタビン、アバカビル、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、TMC - 125、L - 870812、S - 1360、エンフィルチド、T - 1249、或いは他のHIVプロテアーゼ、逆転写酵素、インテグラーゼまたは融合阻害剤が含まれる。当業者が認識しているように、本発明の医薬組成物中に他の望ましい抗ウイルス剤を配合してもよい。  
40

#### 【0243】

本発明の医薬組成物は、典型的には医薬的に許容され得る担体または賦形剤を含む。適当な医薬的に許容され得る担体／賦形剤の非限定例には、糖類（例えば、ラクトース、グルコースまたはスクロース）、デンプン類（例えば、トウモロコシデンプンまたはジャガイモデンプン）、セルロースまたはその誘導体類（例えば、ナトリウムカルボキシメチル

10

20

30

40

50

セルロース、エチルセルロースまたは酢酸セルロース)、油類(例えば、落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油または大豆油)、グリコール類(例えば、プロピレングリコール)、緩衝剤(例えば、水酸化マグネシウムまたは水酸化アルミニウム)、寒天、アルギン酸、トラガカント末、麦芽、ゼラチン、タルク、カカオ脂、発熱物質非含有水、等張性食塩液、リンガー液、エタノールまたはリン酸緩衝溶液が含まれる。滑沢剤、着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、着香または芳香剤、保存剤または抗酸化剤を本発明の医薬組成物中に配合してもよい。

## 【0244】

本発明の医薬組成物は、投与ルートに基づいて当業者に公知の方法を用いて製剤化され得る。例えば、滅菌注射剤は、適当な分散または湿潤剤及び懸濁化剤を用いて滅菌の注射可能な水性または油性懸濁液として調製され得る。直腸投与用座剤は、薬物を常温で固体であるが直腸温度で液体であり、よって直腸中で溶融して薬物を放出する適当な非刺激性賦形剤(例えば、カカオ脂またはポリエチレングリコール)と混合することにより調製され得る。経口投与用固体剤形はカプセル剤、錠剤、ビル剤、散剤または顆粒剤であり得る。このような固体剤形では、活性化合物は少なくとも1つの不活性希釈剤(例えば、スクロース、ラクトースまたはデンプン)と混合され得る。固体剤形は不活性希釈剤に加えて滑沢剤のような他の物質をも含み得る。カプセル剤、錠剤及びビル剤の場合、剤形は緩衝剤をも含み得る。錠剤及びビル剤に更に腸溶性コーティングを作成してもよい。経口投与用液体剤形には、当業界で慣用されている不活性希釈剤を含有している医薬的に許容され得るエマルジョン剤、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤またはエリキシル剤が含まれ得る。液体剤形は湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、着香剤または芳香剤をも含み得る。本発明の医薬組成物は、米国特許No. 6,703,403に記載されているリポソームの形態でも投与され得る。本発明に適用され得る薬物の製剤化は、例えばHoover, John E., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE (Mack Publishing Co., Easton, PA: 1975) 及びLachman, L.編, PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS (Marcel Decker, New York, N.Y., 1980) 中に包括的に検討されている。

## 【0245】

本明細書中に記載されている化合物またはその医薬的に許容され得る塩が本発明の医薬組成物を製造するために使用され得る。

## 【0246】

更に、本発明は、HCV複製を阻害するための本発明の化合物(或いは、その塩、溶媒和物またはプロドラッグ)の使用方法に関する。この方法は、HCVウイルスに感染している細胞を有効量の本発明の化合物(或いは、その塩、溶媒和物またはプロドラッグ)と接触させ、これにより前記細胞におけるHCVウイルスの複製を阻害することを含む。本明細書中で使用されている「阻害する」は、阻害しようとする活性(例えば、ウイルス複製)を有意に低下または無効にすることを意味する。多くの場合、本発明の代表的化合物は(例えば、上記したHCVレプリコンアッセイにおいて)HCVウイルスの複製を少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%またはそれ以上低下させ得る。

## 【0247】

本発明の化合物はすべてのHCVサブタイプを阻害し得る。本発明に従うHCVサブタイプの例には、HCV遺伝子型1a、1b、2a、2b、2cまたは3aを含めたHCV遺伝子1、2、3、4、5及び6が含まれるが、これらに限定されない。1つの実施形態において、本発明の化合物(或いは、その塩、溶媒和物またはプロドラッグ)がHCV遺伝子型1aの複製を阻害するために使用される。別の実施形態において、本発明の化合物(或いは、その塩、溶媒和物またはプロドラッグ)がHCV遺伝子型1bの複製を阻害するために使用される。更に別の実施形態において、本発明の化合物(或いは、その塩、溶媒和物またはプロドラッグ)がHCV遺伝子型1a及び1bの両方の複製を阻害するため

10

20

30

40

50

に使用される。

【0248】

本発明は、HCV感染を治療するための本発明の化合物（或いは、その塩、溶媒和物またはプロドラッグ）の使用方法に関する。この方法は、典型的には治療有効量の本発明の化合物（或いは、その塩、溶媒和物またはプロドラッグ）または本発明の化合物を含む医薬組成物をHCV患者に投与し、これにより前記患者の血液または肝臓中のHCVウイルスレベルを低下させることを含む。本明細書中で使用されている用語「治療する」は、障害または状態、或いは当該用語が当てはまる障害または状態の1つ以上の症状の進行の逆転、回復または抑制、或いはこれらの予防を指す。用語「治療」は治療行為を指す。1つの実施形態において、この方法は、治療有効量の2つ以上の本発明の化合物（或いは、その塩、溶媒和物またはプロドラッグ）または前記化合物を含む医薬組成物をHCV患者に投与し、これにより前記患者の血液または肝臓中のHCVウイルスレベルを低下させることを含む。

10

【0249】

本発明の化合物（或いは、その塩、溶媒和物またはプロドラッグ）を単一の活性薬剤として投与しても、または別の所望薬物（例えば、他の抗HCV剤、抗HIV剤、抗HBV剤、抗A型肝炎剤、抗D型肝炎剤、抗E型肝炎剤、抗G型肝炎剤または他の抗ウイルス剤）と組み合わせて投与してもよい。本明細書中に記載されている化合物またはその医薬的に許容され得る塩が本発明の方法において使用され得る。

20

【0250】

本発明の化合物（或いは、その塩、溶媒和物またはプロドラッグ）は患者に対して1回用量または分割用量で投与され得る。典型的な1日用量は、非限定的に0.1～200mg/kg体重、例えば0.25～100mg/kg体重の範囲であり得る。1回投与組成物は前記量または1日用量を構成するその約量を含有し得る。好ましくは、各用量は患者の血液または肝臓中のHCVウイルス量を低減させるのに有効な十分量の本発明の化合物を含有している。単一剤形を生ずるような活性成分または組み合わされる活性成分の量は治療対象の宿主及び投与の具体的モードに応じて変更可能である。特定患者に対する具体的投与レベルは、使用する具体的化合物の活性、年齢、体重、全身健康状態、性別、食事、投与時間、投与ルート、排泄率、薬物の組合せ及び治療を受ける具体的疾患の重症度を含めた各種要因に依存する。

30

【0251】

更に、本発明は、HCV感染を治療するための本発明の医薬組成物の使用方法に関する。この方法は、典型的には本発明の医薬組成物をHCV患者に投与し、これにより前記患者の血液または肝臓中のHCVレベルを低下させることを含む。本明細書中に記載されている医薬組成物が本発明の方法において使用され得る。

【0252】

加えて、本発明は、本発明の化合物または塩のHCV感染の治療用薬剤を作成するための使用に関する。本明細書中に記載されている化合物またはその医薬的に許容され得る塩が本発明の薬剤を作成するために使用され得る。

40

【0253】

本発明の先の記載は例示及び説明を与えるが、網羅的であるとも本発明を開示されている寸分違わぬものに限定するとも意図されない。修飾及び改変が上記教示にてらして可能であり、また本発明の実施から得ることができる。よって、本発明の範囲は特許請求の範囲及びその均等物により定義されると留意されたい。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2009/069188															
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D471/04 A61K31/4375 A61K31/519 A61P31/14 ADD.																	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K																	
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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data																	
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2007/081517 A2 (ABBOTT LAB [US]; BETEBENNER DAVID A [US]; DEGOEY DAVID A [US]; MARING) 19 July 2007 (2007-07-19) claims 9,17; example 33</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-4, 7, 9, 21-24</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2007/076035 A2 (ABBOTT LAB [US]; ROCKWAY TODD W [US]; BETEBENNER DAVID A [US]; KRUEGER) 5 July 2007 (2007-07-05) claims 1,12-17; example 123</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-7, 9, 13-15, 17-19, 21-24 11, 12, 16, 20</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2007/076034 A2 (ABBOTT LAB [US]; BETEBENNER DAVID A [US]; DEGOEY DAVID A [US]; MARING) 5 July 2007 (2007-07-05) claims 1,4,15,18; examples 98,101,251</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-4, 7-11, 13, 21-24 11, 12, 16, 20</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">-----</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">-/-</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2007/081517 A2 (ABBOTT LAB [US]; BETEBENNER DAVID A [US]; DEGOEY DAVID A [US]; MARING) 19 July 2007 (2007-07-19) claims 9,17; example 33	1-4, 7, 9, 21-24	X	WO 2007/076035 A2 (ABBOTT LAB [US]; ROCKWAY TODD W [US]; BETEBENNER DAVID A [US]; KRUEGER) 5 July 2007 (2007-07-05) claims 1,12-17; example 123	1-7, 9, 13-15, 17-19, 21-24 11, 12, 16, 20	X	WO 2007/076034 A2 (ABBOTT LAB [US]; BETEBENNER DAVID A [US]; DEGOEY DAVID A [US]; MARING) 5 July 2007 (2007-07-05) claims 1,4,15,18; examples 98,101,251	1-4, 7-11, 13, 21-24 11, 12, 16, 20	Y	-----	-/-
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	WO 2007/081517 A2 (ABBOTT LAB [US]; BETEBENNER DAVID A [US]; DEGOEY DAVID A [US]; MARING) 19 July 2007 (2007-07-19) claims 9,17; example 33	1-4, 7, 9, 21-24															
X	WO 2007/076035 A2 (ABBOTT LAB [US]; ROCKWAY TODD W [US]; BETEBENNER DAVID A [US]; KRUEGER) 5 July 2007 (2007-07-05) claims 1,12-17; example 123	1-7, 9, 13-15, 17-19, 21-24 11, 12, 16, 20															
X	WO 2007/076034 A2 (ABBOTT LAB [US]; BETEBENNER DAVID A [US]; DEGOEY DAVID A [US]; MARING) 5 July 2007 (2007-07-05) claims 1,4,15,18; examples 98,101,251	1-4, 7-11, 13, 21-24 11, 12, 16, 20															
Y	-----	-/-															
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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 doubt 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																	
Date of the actual completion of the international search 26 May 2010		Date of mailing of the international search report 08/06/2010															
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Krische, Detlef															

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2009/069188

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/133753 A2 (ABBOTT LAB [US]; BETEBENNER DAVID A [US]; MARING CLARENCE J [US]; ROCK) 6 November 2008 (2008-11-06) cited in the application paragraph [0002]; example 61	1-4, 7-9, 13, 21-24
X	WO 2008/064218 A2 (GENELABS TECH INC [US]; LEIVERS MARTIN ROBERT [US]; SCHMITZ FRANZ ULRI) 29 May 2008 (2008-05-29) claims 1,37,38; compounds 7003-7017, 7026-7064, 7080-7087, 7096-7109, 7120, 7137	1, 2, 9, 21-24
X	WO 2006/033703 A1 (GILEAD SCIENCES INC [US]; KIM CHOUNG U [US]; NEYTS JOHAN [US]; OARE DA) 30 March 2006 (2006-03-30) claims 1,70-72; examples 5,6	1, 9, 21-24
X	SHUZO TAKAGI ET AL: "ANTIMICROBAL AGENTS FROM BLETILLA STRIATA" PHYTOCHEMISTRY, PERGAMON PRESS, GB LNKD-DOI:10.1016/0031-9422(83)85044-4, vol. 22, no. 4, 1983, pages 1011-1015, XP000646538 ISSN: 0031-9422 the whole document	1-4, 7, 9, 21, 24
X	SAWYER J S ET AL: "SYNTHESIS AND STRUCTURE/ACTIVITY STUDIES ON ACID-SUBSTITUTED 2-ARYLPHENOLS: DISCOVERY OF 2- not 2-PROPYL-3 not 3- not 2-ETHYL-4-(4-FLUOROPHENYL)-5-HYDROXYPHENOXY 3/4-PROPOX 3/4 PHENOX 3/4 BENZOIC ACID, HIGH-AFFINITY LEUKOTRIENE D4 RECEPTOR ANTAGONIST" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US LNKD-DOI:10.1021/JM00022A006, vol. 38, 1995, pages 4411-4432, XP000939042 ISSN: 0022-2623 abstract; compound 43k	1-4, 7, 9, 21, 24
X	SMITH DAVID C ET AL: "Reissert compound chemistry. XXVI. The syntheses of bis-benzylisoquinolines" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, WILEY-BLACKWELL PUBLISHING, INC, US LNKD-DOI:HTTP://WWW.JHETCHEMA.COM/, vol. 13, no. 3, June 1976 (1976-06), pages 573-576, XP002512004 ISSN: 0022-152X compounds 10a,b,d, 13a,b, 15a,b,d	1, 2, 9, 13, 24

-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2009/069188

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 75 755 C (DAHL & COMP.) 14 June 1894 (1894-06-14) the whole document -----	1, 3-6, 9, 24

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2009/069188

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007081517 A2	19-07-2007	EP 1971611 A1 US 2007197558 A1	24-09-2008 23-08-2007
WO 2007076035 A2	05-07-2007	CA 2633760 A1 EP 1979349 A2 JP 2009521480 T US 2007232645 A1	05-07-2007 15-10-2008 04-06-2009 04-10-2007
WO 2007076034 A2	05-07-2007	AU 2006330924 A1 CA 2633757 A1 EP 1979348 A2 JP 2009521479 T KR 20080080395 A US 2007232627 A1	05-07-2007 05-07-2007 15-10-2008 04-06-2009 03-09-2008 04-10-2007
WO 2008133753 A2	06-11-2008	CA 2672737 A1 EP 2094276 A2	06-11-2008 02-09-2009
WO 2008064218 A2	29-05-2008	EP 2099778 A2 US 2008181866 A1	16-09-2009 31-07-2008
WO 2006033703 A1	30-03-2006	AU 2005287407 A1 BR PI0513811 A CA 2574220 A1 CN 101027303 A EP 1781658 A1 JP 2008508296 T KR 20070106601 A US 2009208456 A1	30-03-2006 15-07-2008 30-03-2006 29-08-2007 09-05-2007 21-03-2008 02-11-2007 20-08-2009
DE 75755 C		NONE	

## フロントページの続き

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

- (72)発明者 ドナー, パメラ・エル  
アメリカ合衆国、イリノイ・60060、マンデレイン、マクレイ・レイン・1901
- (72)発明者 ケイティ, ウォーレン・エム  
アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガーニー、ノブ・ヒル・レイン・152
- (72)発明者 ハツチンス, チヤールズ・ダブリュ  
アメリカ合衆国、イリノイ・60048、グリーン・オーカス、プレイリー・リツジ・ロード・31005
- (72)発明者 クリューガー, アラン・シー  
アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガーニー、ブレジデンシヤル・ドライブ・7260
- (72)発明者 ランドルフ, ジヨン・ティー  
アメリカ合衆国、イリノイ・60064、リバティビル、ブロードウェイ・アベニュー・304
- (72)発明者 モツター, クリストファー・イー  
アメリカ合衆国、ウイスコンシン・53154、オーク・クリーク、サウス・ウォリツク・ドライブ・10135
- (72)発明者 クリシュナン, ブリーシ  
アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガーニー、ウエスト・ランニング・クリーク・コート・17718
- (72)発明者 ミストリー, ニータ・シー  
アメリカ合衆国、イリノイ・60060、マンデレイン、ハンチントン・ドライブ・1440
- (72)発明者 パイロット・マティアス, タミ・ジエイ  
アメリカ合衆国、イリノイ・60048、グリーン・オーカス、クランブルツク・ロード・2100
- (72)発明者 パテル, サツチン・ブイ  
アメリカ合衆国、イリノイ・60085、ウォーキガン、サウス・ホワイト・オーク・ドライブ・1325、ナンバー・1725
- (72)発明者 リー, シヤオヤン  
アメリカ合衆国、イリノイ・60085、ウォーキガン、サウス・ホワイト・オーク・ドライブ・1220、ナンバー・1018
- (72)発明者 ソルトウェデル, トッド・エヌ  
アメリカ合衆国、イリノイ・60630、シカゴ、ウエスト・ストロング・ストリート・4808、ファースト・フロア
- (72)発明者 ネルソン, リサ・ティー  
アメリカ合衆国、イリノイ・60035、ハイランド・パーク、ブロードビュー・アベニュー・640

F ターム(参考) 4C072 MM02 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 MA01 MA04 NA14 ZB33