

(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 I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C O 7 D 519/00 3 1 1	4 C O 7 2
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	C O 7 D 519/00 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
	A 6 1 K 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
(86) (22) 出願日	平成21年12月22日 (2009.12.22)		アボット・ラボラトリーズ
(85) 翻訳文提出日	平成23年7月21日 (2011.7.21)		ABBOTT LABORATORIES
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/069188		アメリカ合衆国 イリノイ州 アボット
(87) 国際公開番号	W02010/075380		パーク アボット パーク ロード 1 0
(87) 国際公開日	平成22年7月1日 (2010.7.1)		O
(31) 優先権主張番号	61/140, 318	(74) 代理人	110001173
(32) 優先日	平成20年12月23日 (2008.12.23)		特許業務法人川口国際特許事務所
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	デイゴイー, デイビッド・エイ
			アメリカ合衆国、ウイスコンシン・5 3 1
			6 8、セーラム、トウーハンドレッドトウ
			エンテイシツクス・アベニュー・8 6 4
			9
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 抗ウイルス化合物

(57) 【要約】

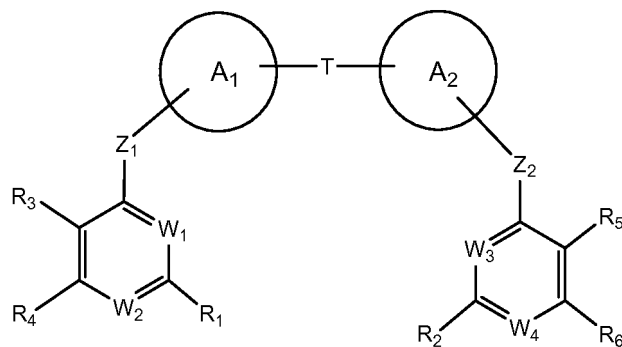
C型肝炎ウイルス(“HCV”)の複製を阻害するのに有効な化合物が記載されている。本発明は、前記化合物の製造方法、前記化合物を含む組成物、及び前記化合物のHCV感染を治療するための使用方法にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



I

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；

20

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；

30

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；

40

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；

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、 $-O - R_S$ 、 $-S - R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、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、 $-O - R_S$ 、 $-S - R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、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；

R_E は独立して毎回 $-O - R_S$ 、 $-S - R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-S(O)R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-N(R_S)C(O)R_S$ 、 $-N(R_S)C(O)N(R_{S'}, R_{S''})$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_S$ 、 $-SO_2 N(R_S R_{S'})$ 、 $-N(R_S)SO_2 N(R_{S'}, R_{S''})$ 、 $-N(R_S)S(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-OS(O) - R_S$ 、 $-OS(O)_2 - R_S$ 、 $-S(O)_2 OR_S$ 、 $-S(O)OR_S$ 、 $-OC(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S$ 、 $-OC(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-N(R_S)S(O) - R_S$ 、 $-S(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-C(O)N(R_S)C(O) - R_S$ 、 $C_3 - C_6$ 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、 $-O - R_B$ 、 $-S - R_B$ 、 $-N(R_B R_{B'})$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、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、 $-O - R_B$ 、 $-S - R_B$ 、 $-N(R_B R_{B'})$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、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)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

A₂ は C₅ - C₆ カルボシクリルまたは 5 ~ 6 員ヘテロシクリルであり、- X₂ - R₈ で置換されており、前記した C₅ - C₆ 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；

R₃ 及び R₄ は各々独立して水素または R_A から選択され；または R₃ 及び R₄ はこれらが結合している炭素原子と一緒に C₅ - C₆ 炭素環式または 5 ~ 6 員ヘテロ環式環を形成し、前記した C₅ - C₆ 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；

R₅ 及び R₆ は各々独立して水素または R_A から選択され；または R₅ 及び R₆ はこれらが結合している炭素原子と一緒に C₅ - C₆ 炭素環式または 5 ~ 6 員ヘテロ環式環を形成し、前記した C₅ - C₆ 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】

R₇ 及び R₈ の少なくとも 1 つは C₅ - C₆ 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】

R₇ 及び R₈ 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】

R₇ 及び R₈ は独立して C₅ - C₆ 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 C₅ - C₆ 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】

R₇ 及び R₈ 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】

A₁ 及び A₂ 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。

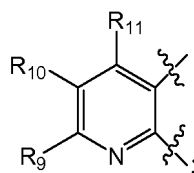
【請求項 8】

W₁、W₂、W₃ 及び W₄ は N であり；Z₁ 及び Z₂ 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】

R₃ 及び R₄ は各々独立して水素または R_A から選択され；または R₃ 及び R₄ 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；

R₅ 及び R₆ は各々独立して水素または R_A から選択され；または R₅ 及び R₆ はこれらが結合している炭素原子と一緒に

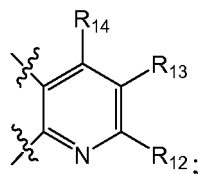
10

20

30

40

【化 3】



を形成し；

R_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_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

請求項 9 に記載の化合物または塩。

【請求項 11】

W_1 、 W_2 、 W_3 及び W_4 は N であり；

Z_1 及び Z_2 は $-NH-$ であり；

X_1 及び X_2 の少なくとも 1 つは $-CH_2-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり；

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 で置換されており；

20

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 $C_1 - C_6$ 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

請求項 9 に記載の化合物または塩。

【請求項 12】

30

W_1 、 W_2 、 W_3 及び W_4 は N であり；

Z_1 及び Z_2 は $-NH-$ であり；

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 で置換されており；

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 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_2 - C_6$ 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

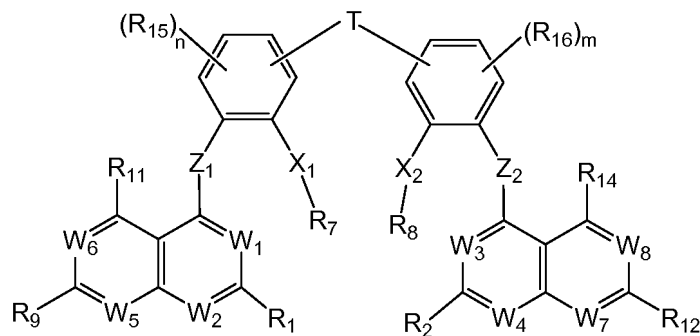
40

請求項 9 に記載の化合物または塩。

【請求項 13】

式 I I

【化 4】



II

10

[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；

20

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；

30

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；

40

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；

50

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、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S \cdot)$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、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 、 $L_{S \cdot}$ 及び $L_{S \cdot}$ 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、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S \cdot)$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、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；

R_E は独立して毎回 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_S \cdot)$ 、 $-S(O)R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_S \cdot)$ 、 $-N(R_S)C(O)R_S \cdot$ 、 $-N(R_S)C(O)N(R_S \cdot R_S \cdot)$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_S \cdot$ 、 $-SO_2 N(R_S R_S \cdot)$ 、 $-N(R_S)SO_2 N(R_S \cdot R_S \cdot)$ 、 $-N(R_S)S(O)N(R_S \cdot R_S \cdot)$ 、 $-OS(O)-R_S$ 、 $-OS(O)_2 - R_S$ 、 $-S(O)_2 OR_S$ 、 $-S(O)OR_S$ 、 $-OC(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S \cdot$ 、 $-OC(O)N(R_S R_S \cdot)$ 、 $-N(R_S)S(O)-R_S \cdot$ 、 $-S(O)N(R_S R_S \cdot)$ 、 $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S \cdot$ 、 $C_3 - C_6$ 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、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_B \cdot)$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、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おり；

R_S 、 $R_{S \cdot}$ 及び $R_{S \cdot}$ 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、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_B \cdot)$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、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）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 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 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 $C_5 - C_6$ 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 $-N(R_B)-$ 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 $-CH_2-$ 、 $-O-$ または $-S-$ から選択され；

R_7 及び R_8 は各々独立して $C_5 - C_6$ 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 $-N(R_B)-$ 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 $C(R_D)$ 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

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

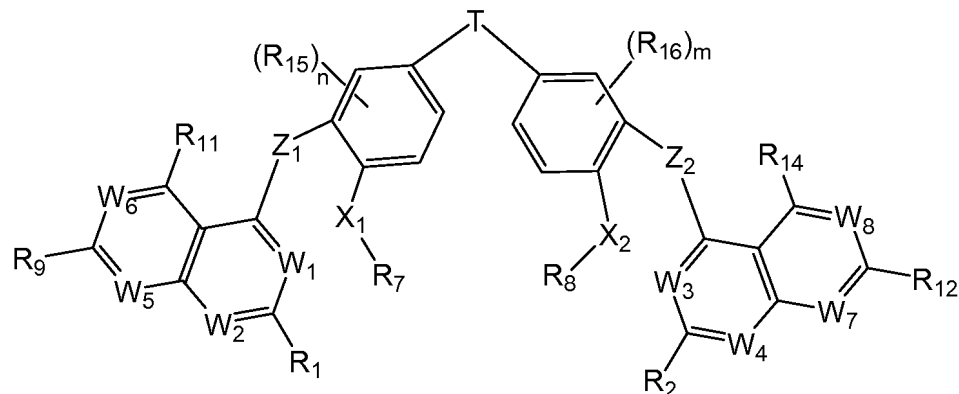
請求項 13 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 17】

式 III

10

【化 5】



20

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；

30

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、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_B)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)S(O)-$ 、 $-N(R_B)S(O)_2-$ 、 $-S(O)N(R_B)-$ 、 $-S(O)_2N(R_B)-$ 、 $-C(O)N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)SO_2N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)S(O)N(R_B)-$ 、 $C_5 - C_{10}$ 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；

40

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；

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、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、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；

R_E は独立して毎回 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-S(O)R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-N(R_S)C(O)R_S$ 、 $-N(R_S)C(O)N(R_{S'}, R_{S''})$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_S$ 、 $-SO_2 N(R_S R_{S'})$ 、 $-N(R_S)SO_2 N(R_{S'}, R_{S''})$ 、 $-N(R_S)S(O)N(R_{S'}, R_{S''})$ 、 $-OS(O)-R_S$ 、 $-OS(O)_2-R_S$ 、 $-S(O)_2 OR_S$ 、 $-S(O)OR_S$ 、 $-OC(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S$ 、 $-OC(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-N(R_S)S(O)-R_S$ 、 $-S(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S$ 、 $C_3 - C_6$ 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、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_{B'})$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、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、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_{B'})$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、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)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 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 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 $C_5 - C_6$ 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 $-N(R_B)-$ である

請求項17に記載の化合物または塩。

10

20

30

40

50

【請求項 19】

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 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 - $N(R_B)$ - 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_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 $C(R_D)$ であり；

10

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

請求項 17 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

20

【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 ウイ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。

30

【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 ウイルスである。HCV は、1 つの単一の連続オープ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。前記オープ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。

40

【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 型肝炎はペグインターフェロン - 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

50

質的に制限されたままである。従って、H C V 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、I I 及び I I I 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 H C V 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 H C V ヘリカーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤、H C V プロテアーゼ阻害剤、N S 5 A 阻害剤、C D 8 1 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 (I R E S) 阻害剤をも含み得る。

10

【0006】

更に、本発明は、H C V 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、H C V 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での H C V 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、H C V 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 H C V 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、H C V 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

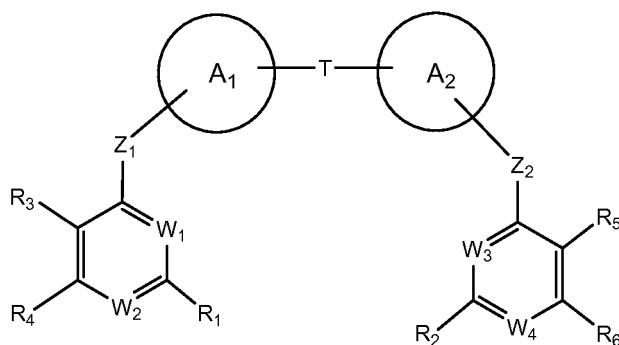
【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、式 I

【0012】

【化 1】



40

I

[式中、

A₁ は C₅ - C₁₀ カルボシクリルまたは 5 ~ 10 員ヘテロシクリルであり、- X₁ - R₇ で置換されており、前記した C₅ - C₁₀ 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；

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；

10

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；

20

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、 $-O -$ 、 $-S -$ 、 $-N(R_B) -$ 、 $-C(O) -$ 、 $-S(O)_2 -$ 、 $-S(O) -$ 、 $-OS(O) -$ 、 $-OS(O)_2 -$ 、 $-S(O)_2 O -$ 、 $-S(O)O -$ 、 $-C(O)O -$ 、 $-OC(O) -$ 、 $-OC(O)O -$ 、 $-C(O)N(R_B) -$ 、 $-N(R_B)C(O) -$ 、 $-N(R_B)C(O)O -$ 、 $-OC(O)N(R_B) -$ 、 $-N(R_B)S(O) -$ 、 $-N(R_B)S(O)_2 -$ 、 $-S(O)N(R_B) -$ 、 $-S(O)_2 N(R_B) -$ 、 $-C(O)N(R_B)C(O) -$ 、 $-N(R_B)C(O)N(R_B) -$ 、 $-N(R_B)SO_2 N(R_B) -$ 、 $-N(R_B)S(O)N(R_B) -$ 、 $C_5 - C_{10}$ 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；

30

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；

40

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

50

）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、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、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；

R_E は独立して毎回 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-S(O)R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-N(R_S)C(O)R_{S'}$ 、 $-N(R_S)C(O)N(R_{S'}, R_{S''})$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_{S'}$ 、 $-SO_2 N(R_S R_{S'})$ 、 $-N(R_S)SO_2 N(R_{S'}, R_{S''})$ 、 $-N(R_S)S(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-OS(O)-R_S$ 、 $-OS(O)_2 - R_S$ 、 $-S(O)_2 OR_S$ 、 $-S(O)OR_S$ 、 $-OC(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_{S'}$ 、 $-OC(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-N(R_S)S(O)-R_{S'}$ 、 $-S(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-C(O)N(R_S)C(O)-R_{S'}$ 、 $C_3 - C_6$ 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 $C_1 - C_6$ 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、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_{B'})$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、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）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】

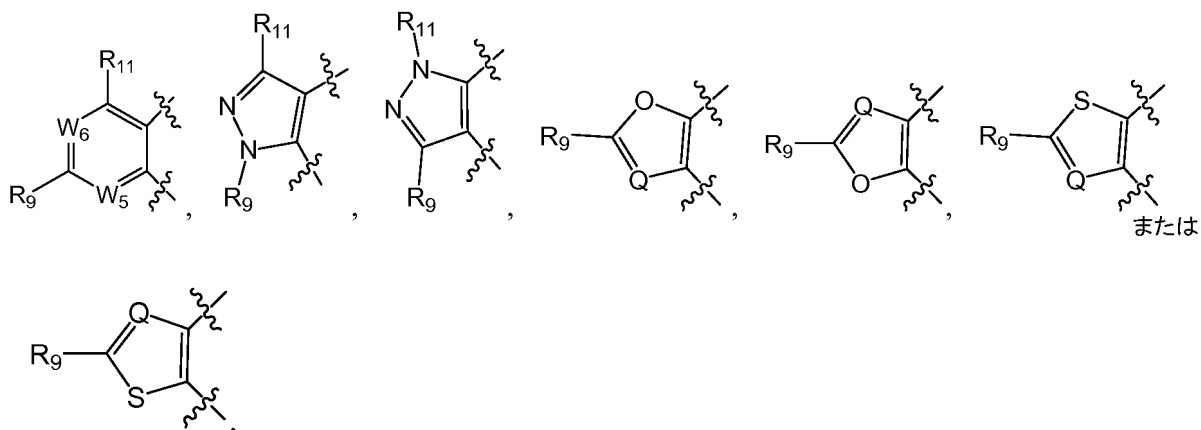
好ましくは、 A_1 及び A_2 は独立して $C_3 - C_6$ 炭素環または 5 ~ 6 員ヘテロ環（例えば、フェニル、チアゾリル、チエニル、ピロリジニルまたはピペリジニル）から選択され、各々独立して場合により 1 個以上の R_A で置換されている。 A_1 及び A_2 はそれぞれ $-X_1 - R_7$ 及び $-X_2 - R_8$ で置換されている。 A_1 中の環系が A_2 中の環系と同一でも異なってもよい。例えば、 A_1 及び A_2 の両方がフェニルであっても、1 つがフェニルであり、他がチアゾリルでもよい。 Z_1 及び T が A_1 上の 2 個の置換可能な環原子を介して 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_A 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_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 $C_5 - C_6$ 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】

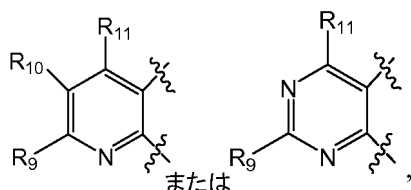


10

(ここで、 W_5 及び W_6 は独立して N または C (R_D) であり、 Q は N または C (R_D) であり、 R_D 、 R_9 及び R_{11} は各々独立して水素または R_A 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】



20

(ここで、 R_9 、 R_{10} 及び R_{11} は各々独立して水素または R_A から選択される) が含まれる。

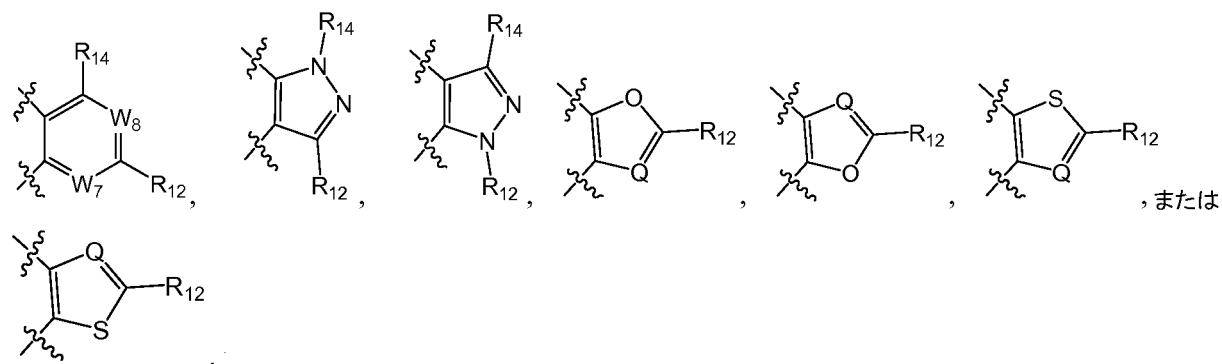
【0017】

好ましくは、 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 $C_5 - C_6$ 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、

30

【0018】

【化 4】

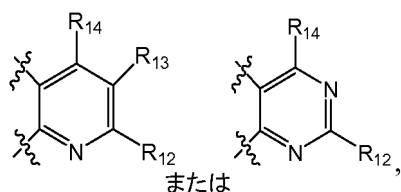


40

(ここで、 W_7 及び W_8 は N または C (R_D) であり、 Q は N または C (R_D) であり、 R_D 、 R_{12} 及び R_{14} は各々独立して水素または R_A 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_{12} 、 R_{13} 及び R_{14} は各々独立して水素または R_A から選択される) が含まれる。

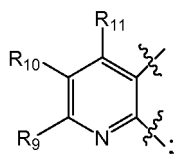
【0020】

10

より好ましくは、 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

【0021】

【化 6】

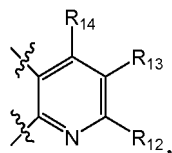


を形成し、 R_5 及び R_6 はこれらが結合している炭素原子と一緒に

【0022】

20

【化 7】



を形成し、ここで 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 から選択される。好ましくは、 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 $C_1 - C_6$ 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_9 及び R_{12} は各々独立して $C_1 - C_6$ 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（例えば、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル）または $C_3 - C_6$ カルボシクリル $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、 $C_3 - C_6$ 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）から選択され； R_{10} 、 R_{11} 、 R_{13} 及び R_{14} は水素である。

30

40

【0023】

好ましくは、 R_7 及び R_8 は独立して $C_5 - C_6$ 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_A で置換されている。 R_7 中の環系は R_8 中の環系と同一でも異なってもよい。より好ましくは、 R_7 及び R_8 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_A （例えば、 $-NH_2$ のような $-N(R_S R_S)$ ）で置換されている。

【0024】

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。

【0025】

50

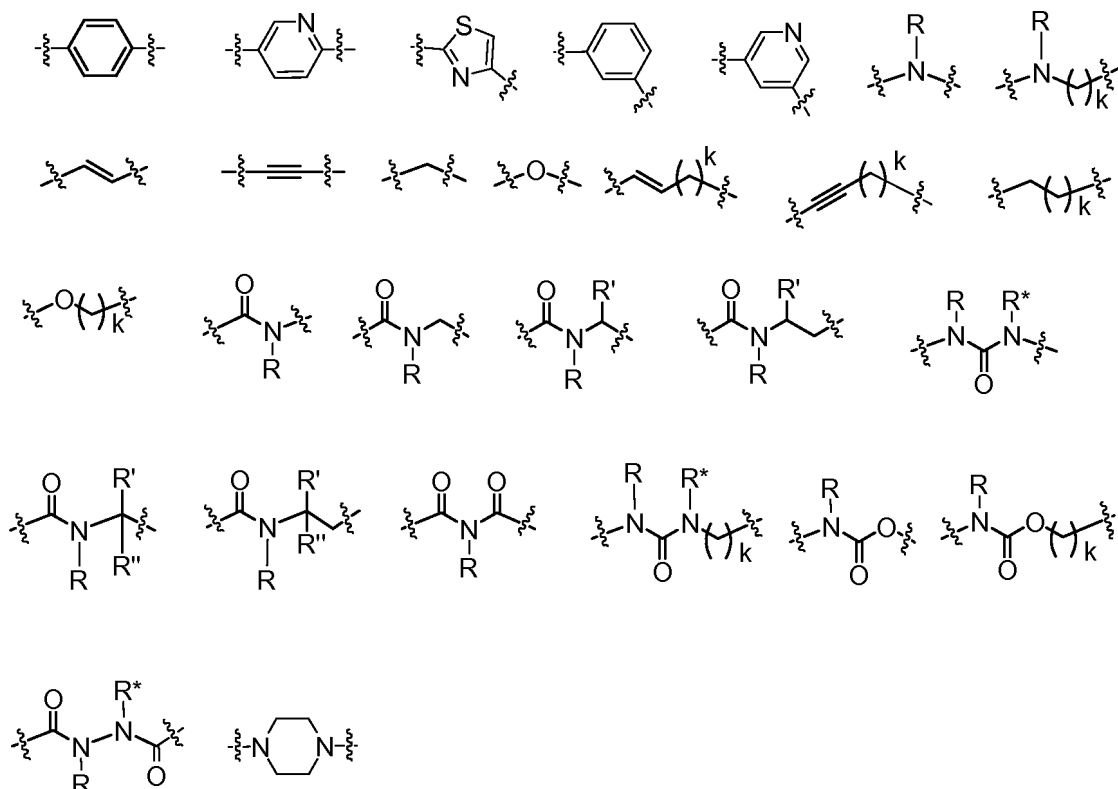
好ましくは、 Z_1 及び Z_2 は独立して - N (R_B) - (例えば、 - NH - または - N ($C_1 - C_6$ アルキル) -) である。

【 0 0 2 6 】

T は、非限定的に、次の部分：

【 0 0 2 7 】

【化 8】



10

20

(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 C₁ - C₆ アルキルであり、R' 及び R'' は独立して C₁ - C₆ アルキルまたは C₆ - C₁₀ アリールである)

から選択され得る。

【 0 0 2 8 】

好ましくは、Tは下表4から選択される。

【 0 0 2 9 】

より好ましくは、 T は $-L_S - N(R_T) - L_S$ 、 $-CH_2 - N(R_T) - CH_2 -$ または $-L_S - C(R_T R_T) - L_S$ 、 $-CH_2 - C(R_T R_T) - CH_2 -$ 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。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 3 0 】

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。

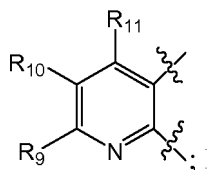
20

【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】

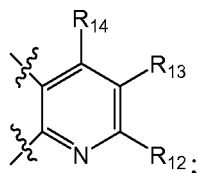


30

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 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_9 及び R_{12} は各々独立して $C_1 - C_6$ 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 (例えば、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル) または $C_3 - C_6$ カルボシクリル $C_1 - C_6$ アルキル (例えば、 $C_3 - C_6$ 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) から選択され; R_{10} 、 R_{11} 、 R_{13} 及び R_{14} は水素である。

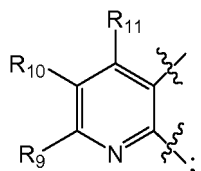
【0036】

10

なお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

【0037】

【化11】

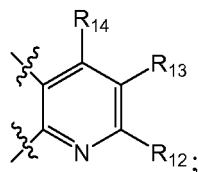


を形成し; R_5 及び R_6 はこれらが結合している炭素原子と一緒に

【0038】

20

【化12】



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 は各々独立して $-CH_2-$ 、 $-O-$ または $-S-$ から選択される。好ましくは、 R_7 及び R_8 はフェニルであり、各々場合により 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; $C_1 - C_6$ 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_9 及び R_{12} は各々独立して $C_1 - C_6$ 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 (例えば、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル) または $C_3 - C_6$ カルボシクリル $C_1 - C_6$ アルキル (例えば、 $C_3 - C_6$ 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_{10} 、 R_{11} 、 R_{13} 及び R_{14} は水素である。

30

40

【0039】

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; 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。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

50

。

【 0 0 4 0 】

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。

10

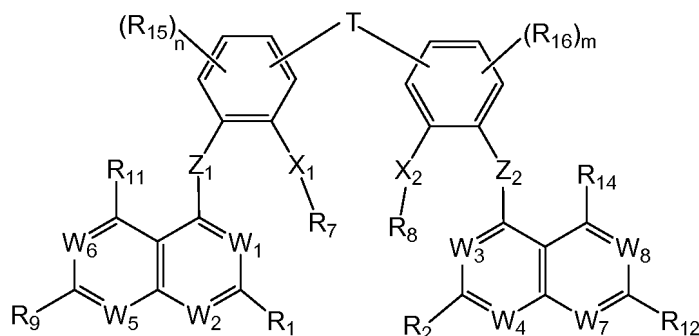
20

【 0 0 4 1 】

また、本発明は、式 I I

【 0 0 4 2 】

【 化 1 3 】



II

30

40

50

[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、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_B)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2$

O -、 - S (O) O -、 - C (O) O -、 - O C (O) -、 - O C (O) O -、 - C (O) N (R_B) -、 - N (R_B) C (O) -、 - N (R_B) C (O) O -、 - O C (O) N (R_B) -、 - N (R_B) S (O) -、 - N (R_B) S (O)₂ -、 - S (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) S O₂ N (R_B) -、 - N (R_B) S (O) N (R_B) -、 C₅ - C₁₀ 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 C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₃ - C₆ カルボシクリル、C₃ - C₆ カルボシクリル C₁ - C₆ 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) C₁ - C₆ 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 C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニルまたは C₃ - C₆ 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 C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニルまたは C₂ - C₆ 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 C₁ - C₆ アルキレン、C₂ - C₆ アルケニレンまたは C₂ - C₆ 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、 - S O₂ 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) S O₂ R_S・、 - S O₂ N (R_S R_S・)、 - N (R_S) S O₂ N (R_S・ R_S・)、 - N (R_S) S (O) N (R_S・ R_S・)、 - O S (O) - R_S、 - O S (O)₂ - R_S、 - S (O)₂ O R_S、 - S (O) O R_S、 - O C (O) O R_S、 - N (R_S) C (O) O R_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・、C₃ - C₆ 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 C₃ - C₆ 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 C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ 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・)、 - O C (O) R_B、 - C (O) O R_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 C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₃ - C₆ カルボシクリル、C₃ - C₆ カルボシクリル C₁ - C₆ 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) C₁ - C₆ 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、

10

20

30

40

50

- 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) 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。

【 0 0 4 3 】

好ましくは、Z₁ 及び Z₂ は独立して - N (R_B) - (例えば、- NH - または - N (C₁ - C₆ アルキル) -) である。

【 0 0 4 4 】

好ましくは、X₁ 及び X₂ は独立して - CH₂ - 、- O - または - S から選択される。

【 0 0 4 5 】

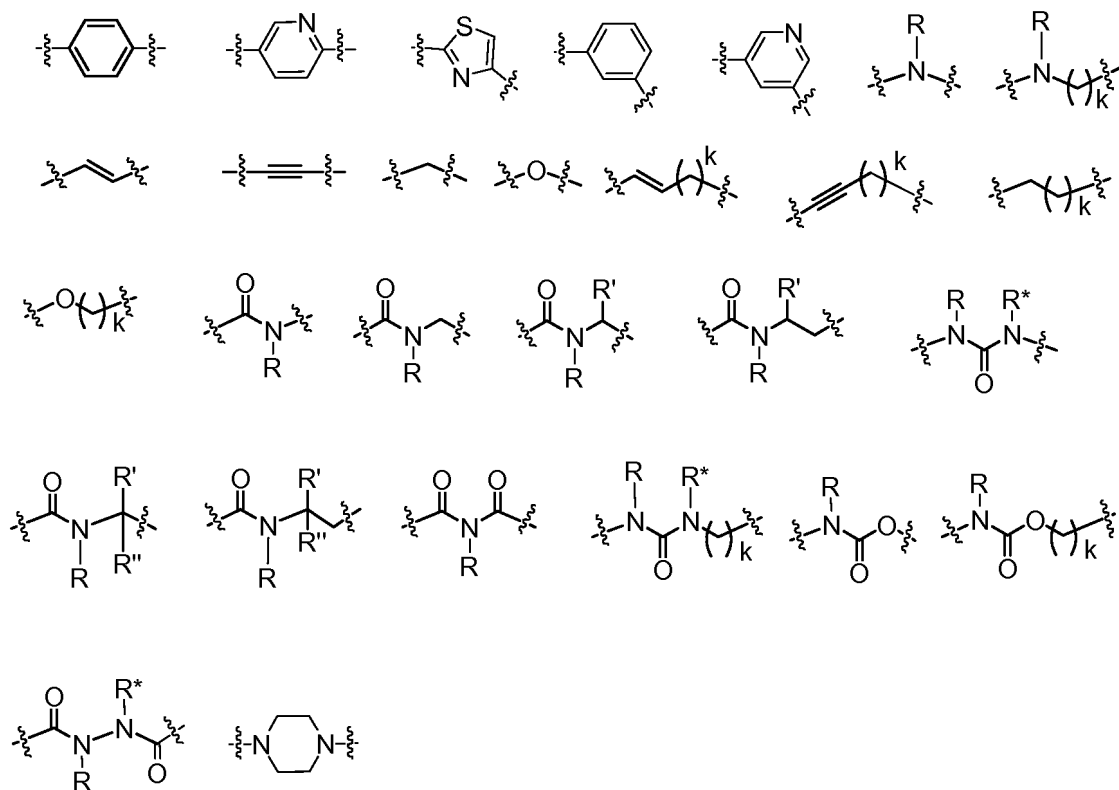
好ましくは、R₇ 及び R₈ は独立して C₅ - C₆ 炭素環または 5 ~ 6 員ヘテロ環から選択され、各々独立して場合により 1 個以上の R_A で置換されている。R₇ 中の環系は R₈ 中の環系と同一でも異なってもよい。より好ましくは、R₇ 及び R₈ の両方がフェニルであり、各々独立して場合により 1 個以上の R_A (例えば、- NH₂ のような - N (R_S R_S ·)) で置換されている。

【 0 0 4 6 】

T は、非限定的に次の部分 :

【 0 0 4 7 】

【 化 1 4 】



(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 C₁ - C₆ アルキルであり、R' 及び R'' は独立して C₁ - C₆ アルキルまたは C₆ - C₁₀ アリールである)

から選択され得る。

【 0 0 4 8 】

好ましくは、T は下表 4 から選択される。

【 0 0 4 9 】

より好ましくは、T は - L_S - N (R_T) - L_S · - (例えば、- CH₂ - N (R_T) - CH₂ -) または - L_S - C (R_T R_T ·) - L_S · - (例えば、- CH₂ - C (R_T R_T ·) - CH₂ -) である。R_T は C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ 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、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S \cdot)$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、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、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_B \cdot)$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、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。 $R_T \cdot$ は R_A であり、好ましくは $R_T \cdot$ は水素である。

L_S 、 $L_{S \cdot}$ 、 R_A 、 R_B 、 $R_{B \cdot}$ 、 R_S 及び $R_{S \cdot}$ は上に定義した通りである。

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 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})-$) である。

【0050】

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 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})-$) である。

【0051】

更に別の実施形態において、 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 $C(R_D)$ 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; $C_1 - C_6$ 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_9 及び R_{12} は各々独立して $C_1 - C_6$ 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 (例えば、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル) または $C_3 - C_6$ カルボシクリル $C_1 - C_6$ アルキル (例えば、 $C_3 - C_6$ 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_{11} 、 R_{14} 及び R_D は水素である。

【0052】

更に、本発明は、式 I I I

【0053】

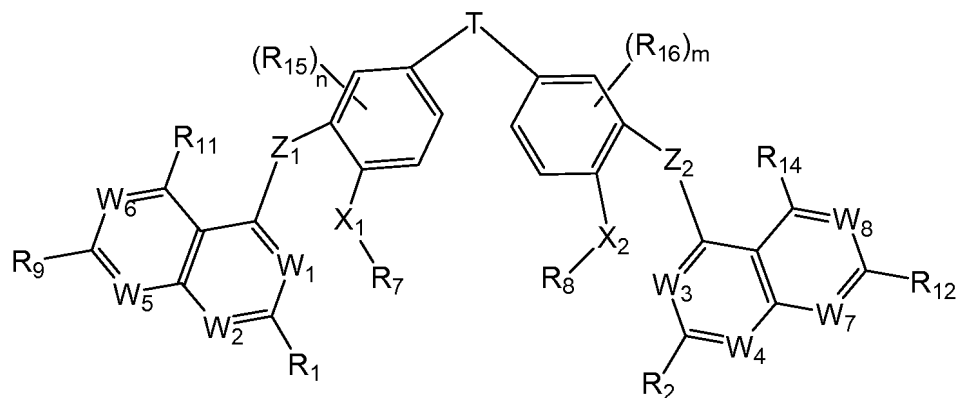
10

20

30

40

【化 15】



III

10

[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；

20

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、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_B)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)S(O)-$ 、 $-N(R_B)S(O)_2-$ 、 $-S(O)N(R_B)-$ 、 $-S(O)_2N(R_B)-$ 、 $-C(O)N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)SO_2N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)S(O)N(R_B)-$ 、 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；

30

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；

40

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

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、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、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、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C$ 10
(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;

R_E は独立して毎回 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-S(O)R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-N(R_S)C(O)R_{S'}$ 、 $-N(R_S)C(O)N(R_{S'}, R_{S''})$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_{S'}$ 、 $-SO_2 N(R_S R_{S'})$ 、 $-N(R_S)SO_2 N(R_{S'}, R_{S''})$ 、 $-N(R_S)S(O)N(R_{S'}, R_{S''})$ 、 $-OS(O)-R_S$ 、 $-OS(O)_2 - R_S$ 、 $-S(O)_2 OR_S$ 、 $-S(O)OR_S$ 、 $-OC(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_{S'}$ 、 $-OC(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-N(R_S)S(O)-R_S$ 、 $-S(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-C(O)N(R_S)C(O)-R_{S'}$ 、 $C_3 - C_6$ カ
20
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_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、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_{B'})$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、ニトロ、ホス
30
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_1 及び Z_2 は各々独立して $-N(R_B)-$ (例えば、 $-NH-$ または $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})-$) である。

【0055】

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。

【0056】

好ましくは、 R_7 及び R_8 は独立して $C_5 - C_6$ 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_A で置換されている。 R_7 中の環系は R_8 中の環系と同一でも異なってもよい。より好ましくは、 R_7 及び R_8 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_A (例えば、 $-NH_2$ のような $-N(R_S R_{S'})$) で置換されている。

【0057】

T は、非限定的に、次の部分:

【0058】

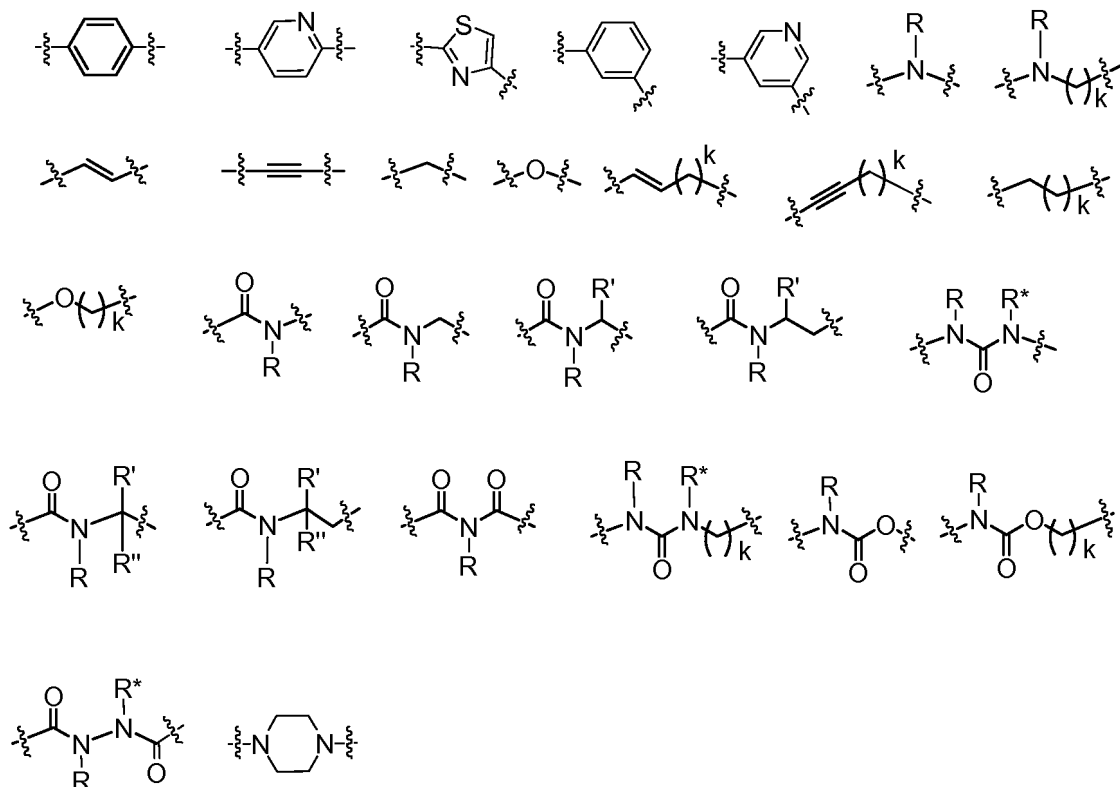
10

20

30

40

【化 16】



10

20

(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。

30

40

【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 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) -$) 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_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 - $N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ -) である。

【0062】

更に別の実施形態において、 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 $C(R_D)$ 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、 $C_3 - C_6$ カルボシクリルアルキルまたは $C_3 - C_6$ 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_9 及び R_{12} は各々独立して $C_1 - C_6$ 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 (例えば、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル) または $C_3 - C_6$ カルボシクリル $C_1 - C_6$ アルキル (例えば、 $C_3 - C_6$ 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_{11} 、 R_{14} 及び R_D は水素である。

10

【0063】

20

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】

30

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)、メタンスルホン酸塩、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、ガラクトアル酸塩、ガラクトツロン酸塩、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、シクロペン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、チオシアン酸塩、トシル酸塩及びウンデカン酸塩が含まれる。

40

【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 (

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。適当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、非限定的に単一立体異性体 (例えば、単一エナンチオマーまたは単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。本明細書中で単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。

【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。

40

【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_1 、 A_2 、 Z_1 、 Z_2 、 R_1 または R_2 ）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「 $C_x - C_y$ 」（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い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 - ブテニル、2 - ブテニル及び 3 - ブテニルが含まれる。

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、 $-C(H)=C(H)-$ 、 $-C(H)=C(H)-CH_2-$ 、 $-C(H)=C(H)-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(H)=C(H)-CH_2-$ 、 $-C(H)=C(H)-CH(CH_3)-$ 及び $-CH_2-C(H)=C(H)-CH(CH_2CH_3)-$ 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、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 及び $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 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。

10

【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 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-C\equiv C-CH(CH_3)-$ 及び $-CH_2-C\equiv C-CH(CH_2CH_3)-$ 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_1 及び A_2 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。

20

30

【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_3-C_6 カルボシクリル C_1-C_6 アルキルは、 C_1-C_6 アルキレン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、シクロペンテニル、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。

40

【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_1-C_6 ハロアルキル」は、

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 $C_1 - C_6$ アルキル置換基を意味する。 $C_1 - C_6$ 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いてもよい。ヘテロシクリル基が式 I 中の A_1 及び A_2 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、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イソイミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ジチオリル、オキサチオリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、チオジアゾリル、オキサチアゾリル、オキサジアゾリル（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

30

40

【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、4 H - キノリジニル、プリニル、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プ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

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）、アントラニル、ベンゾジオキサソリル、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（「ベンゾチオフエニル」、「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（「イソベンゾチオフエニル」、「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SO₂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級化されてい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。

【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。

30

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-メチルスルフェニル(p-メチルフェニル-S(O)-)またはt-ブチルスルフィニル(t-Bu-S(O)-)；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、シクロペ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。

10

20

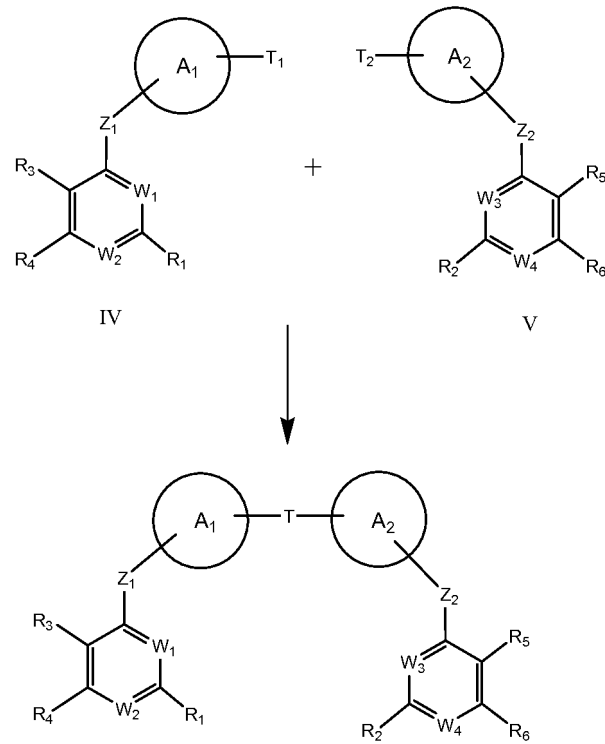
30

【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_1 、 A_2 、 Z_1 、 Z_2 、 W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 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Nos. 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】

【化 1 7】



10

20

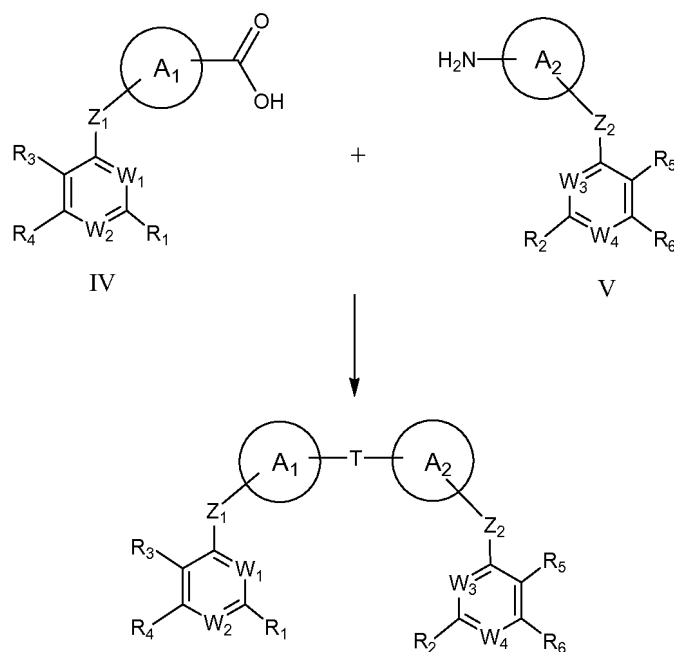
【0106】

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_1 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_2 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、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。

30

【0107】

【化 1 8】



スキーム II

10

20

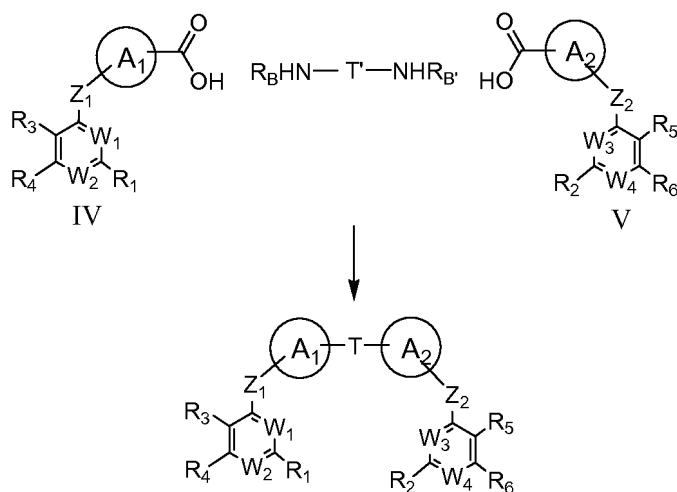
【0108】

別の非限定例として、本発明の化合物は、スキーム I I I 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 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 I 中、 T_1 及び T_2 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ツヒ塩基）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。

30

【0109】

【化 1 9】



スキーム III

40

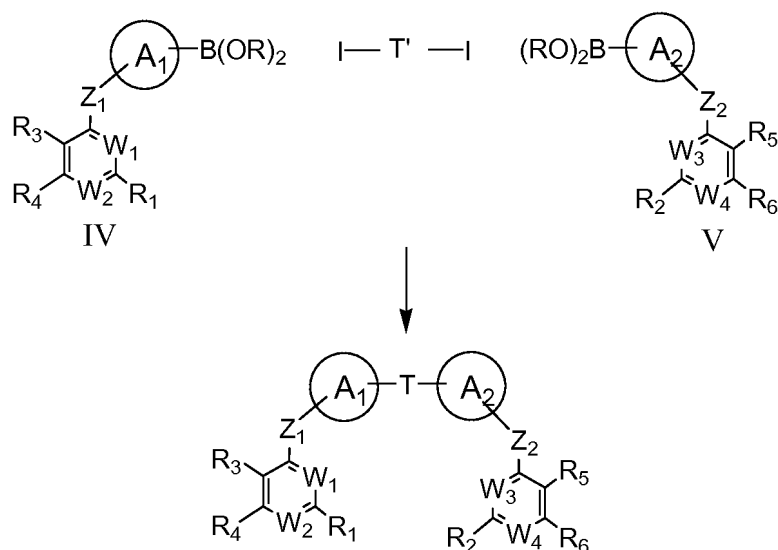
【0110】

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_1 及び T_2 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_A （ここで、 L_A 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ナン（例えば、トリブチルまたはトリメチルスタナン）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、 $Pd(PPh_3)_4$ または $Pd(dppf)Cl_2$ ）を使用しても、または $Pd(II)$ 触媒（例えば、 $Pd(OAc)_2$ または $Pd_2(dba)_3$ ）及び有機リンリガンド（例えば、 PPh_3 または $P(t-Bu)_3$ ）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_2CO_3 または K_3PO_4 ）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】



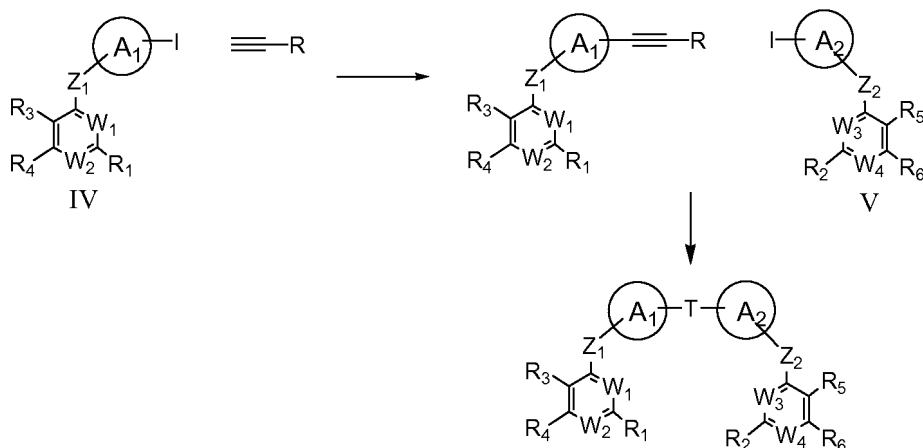
スキームⅣ

【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_1 及び T_2 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、 $Pd(PPh_3)_4$ または $Pd(dppf)Cl_2$ ）を使用しても、または $Pd(II)$ 触媒（例えば、 $Pd(OAc)_2$ または $Pd_2(dba)_3$ ）及び有機リンリガンド（例えば、 PPh_3 または $P(t-Bu)_3$ ）を用いてその場で生成させてもよい。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_2CO_3 または K_3PO_4 ）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_2CO_3 ）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 2 1】



10

【0114】

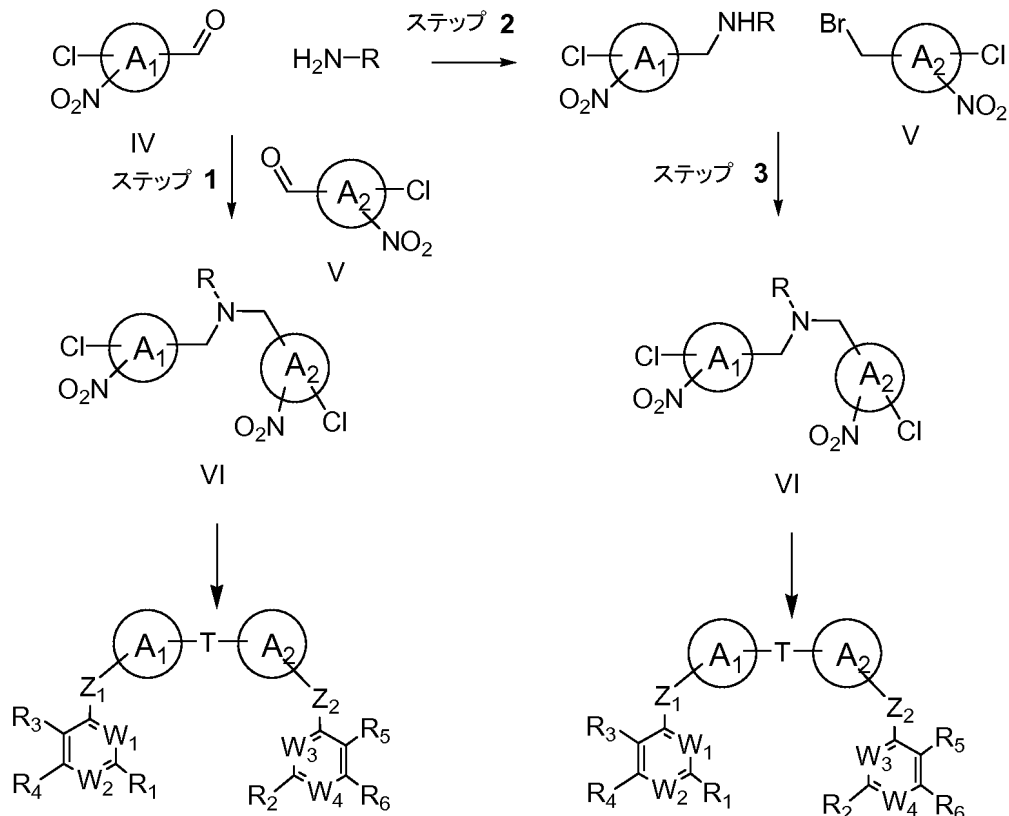
更なる非限定例として、本発明の化合物は、スキームVIに示すように、式IVを有する化合物を式Vを有する化合物にカップリングすることにより製造され得る。式IV及びVは共にアルデヒドであり、溶媒（例えば、THFまたはエタノール）中、場合により酢酸を添加して適当な還元剤（例えば、 NaCNBH_3 または NaBH(OAc)_3 ）を用いて還元アミノ化することによりアミンと反応させると、式VIが形成され得る（ステップ1）。Rは、非限定的に $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル（例えば、tert-ブチルまたはイソプロピル）、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ 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VIから除去され得る。或いは、Vはアルキルハライド（例えば、プ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VI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VIを溶媒（例えば、THFまたはDMF）中、塩基（例えば、 K_2CO_3 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_4Cl 、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Nos. 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 $-\text{CH}_2 - \text{N(R)} - \text{CH}_2 -$ または $-\text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CH}_2 -$ である。

20

30

【0115】

【化 2 2】



10

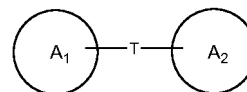
20

【 0 1 1 6】

加えて、式 I を有する化合物は、

【 0 1 1 7】

【化 2 3】



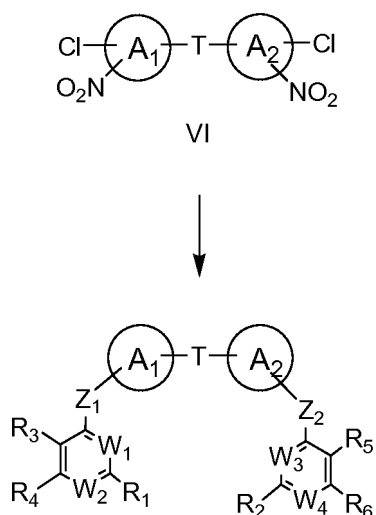
30

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 V I I に示すように、式 V I を有する化合物から製造され得る。式 V I を有する化合物は I V 及び V をクロロ及びニトロに置換することによりスキーム I ~ V を介して製造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、T H F または D M F）中、塩基（例えば、 K_2CO_3 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 P d または ラネー N i 触媒を用いる水素化を用いて、または NH_4Cl 、 HCl または酢酸の存在下で F e を用いてアミノ基に還元し、更に米国特許出願公開 N o s . 2 0 0 7 0 2 3 2 6 2 7、2 0 0 7 0 1 9 7 5 5 8 及び 2 0 0 7 0 2 3 2 6 4 5、並びに W O 2 0 0 8 / 1 3 3 7 5 3 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。

40

【 0 1 1 8】

【化 2 4】



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って同様に製造され得る。

【0120】

20

本明細書中に記載されている部分（例えば、 $-NH_2$ 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。

【0121】

30

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。

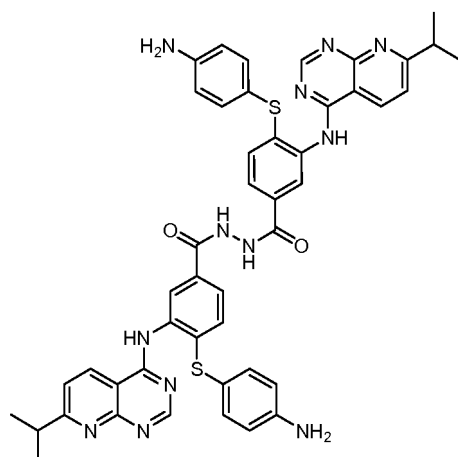
【0122】

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) ベンゾヒドラジド

【0123】

【化 2 5】



10

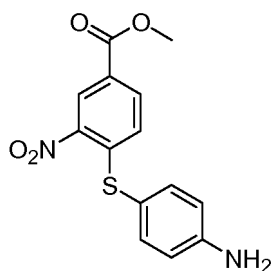
【 0 1 2 4】

実施例 1 A

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

【 0 1 2 5】

【化 2 6】



20

【 0 1 2 6】

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 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 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

【 0 1 2 7】

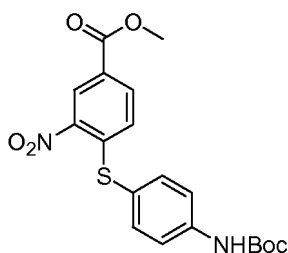
実施例 1 B

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 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル

40

【 0 1 2 8】

【化 2 7】



50

【 0 1 2 9】

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 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 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 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 - Pr₂O (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 - Pr₂O で洗浄し、減圧下 60 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 】

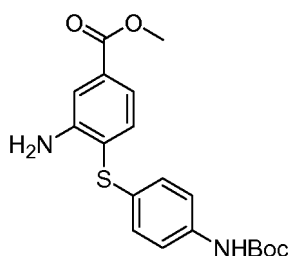
10

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 NH₄Cl (15 . 1 g , 282 mmol) を水性 EtOH [EtOH (228 mL) 及び H₂O (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 H₂O に分配し、K₂CO₃ 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、H₂O 及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、蒸発させた。油状残渣を i - Pr₂O (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 - Pr₂O で洗浄し、減圧下 60 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

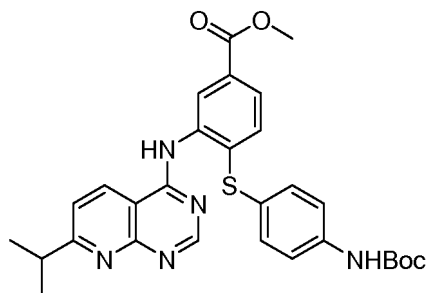
【 0133 】

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 】

【 化 29 】



40

【 0135 】

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 -

50

ホルムアミジン (2.00 g, 9.3 mmol) 及び実施例 1 C 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_2 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_2O (200 mL) に分配し、次いで攪拌しながら K_2CO_3 を用いて pH 9 の塩基性とした。有機層を分離し、10% $NaHCO_3$ 、 H_2O 及びブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 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】

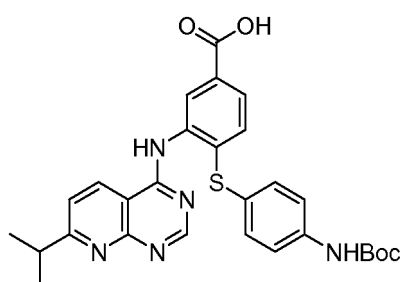
10

実施例 1 E

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

【0137】

【化30】



20

【0138】

実施例 1 D 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_2O (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_2O (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_2O 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

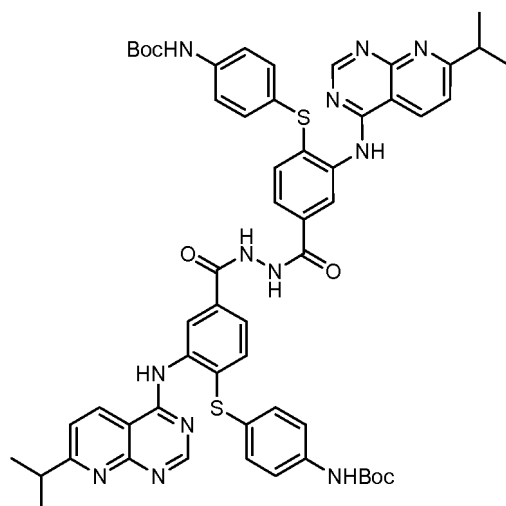
【0139】

実施例 1 F

4, 4' - (4, 4' - (ヒドラジン - 1, 2 - ジイルビス (オキシメチレン)) 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 3 1】



10

【0141】

実施例 1 E からの生成物 (106 mg, 0.200 mmol) を DMSO (1.0 mL) 中に含む溶液に室温でヒューニツヒ塩基 (87 μ l, 0.499 mmol)、ヒドラジン水和物 (5.0 mg, 0.100 mmol) 及び HATU (118 mg, 0.310 mmol) 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 (50 mg, 収率 47 %) を得た。

20

【0142】

実施例 1 G

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 1 F からの生成物 (50 mg, 0.047 mmol) を THF (1.0 mL) 中に溶解し、ジオキサン (0.5 mL) 中 4 M 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、NaHCO₃ 溶液に添加し、酢酸エチルで抽出した。MgSO₄ 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 (6 mg, 収率 15 %) として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.33 (d, J = 6.99 Hz, 12 H), 3.16 - 3.29 (m, 2 H), 5.60 (s, 4 H), 6.63 (d, J = 8.46 Hz, 4 H), 6.84 (d, J = 8.09 Hz, 2 H), 7.14 (d, J = 8.46 Hz, 4 H), 7.63 (d, J = 8.46 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 8.46 Hz, 2 H), 7.87 (s, 2 H), 8.58 (s, 2 H), 8.87 (d, J = 8.46 Hz, 2 H), 10.13 (s, 2 H), 10.45 (s, 2 H)。MS (ESI) m/z 859 (M + H)⁺。

30

40

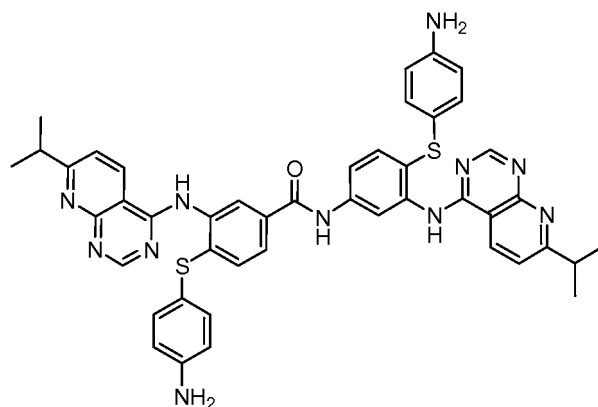
【0144】

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 3 2】



10

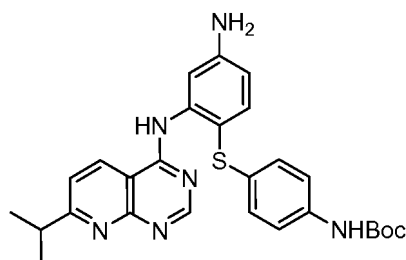
【 0 1 4 6 】

実施例 2 A

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

【 0 1 4 7 】

【化 3 3】



20

【 0 1 4 8 】

実施例 1 E からの生成物 (0 . 5 g , 0 . 9 4 1 m m o l) を D M S O (5 . 0 m L) 中に含む溶液に室温でヒューニツヒ塩基 (0 . 4 9 3 m l , 2 . 8 2 m m o l) 、ナトリウムアジド (0 . 1 5 3 g , 2 . 3 5 1 m m o l) 及び H A T U (0 . 4 6 5 g , 1 . 2 2 3 m m o l) 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 M g S O 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。

30

【 0 1 4 9 】

第 1 ステップからの生成物 (0 . 5 2 4 g , 0 . 9 4 1 m m o l) をトルエン (5 0 m l) 中に含む溶液を 1 0 0 で 3 0 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 . 3 4 9 m l , 9 . 4 1 m m o l) を添加し、混合物を 5 0 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。

【 0 1 5 0 】

第 2 ステップからの粗な生成物を T H F (9 . 4 1 m l) 中に含む溶液に室温で T B A F (4 . 7 1 m l , 4 . 7 1 m m o l) 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 M g S O ₄ 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 (3 4 0 m g , 収率 7 2 %) として得た。

40

【 0 1 5 1 】

実施例 2 B

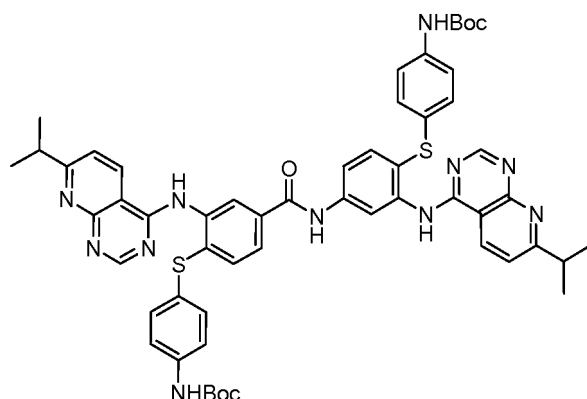
4 - (4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) フェニルチオ) - N - (4 - (4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) フェニルチオ) - 3 - (7 - イソプロピルピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル) - 3 - (7 - イソプロピル

50

ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ベンズアミド

【0152】

【化34】



10

【0153】

実施例1Eからの生成物(50mg, 0.094mmol)をDMSO(0.5mL)中に含む溶液に室温でヒューニツヒ塩基(49.3μl, 0.282mmol)、実施例2Aからの生成物(47.3mg, 0.094mmol)及びHATU(42.9mg, 0.113mmol)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MgSO₄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

【0154】

実施例2C

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

【0155】

反応物質1(96mg, 0.094mmol)をジクロロメタン(2mL)中に含む溶液に室温でTFA(2mL)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。

30

【0156】

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NaHCO₃で洗浄した。MgSO₄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。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) ppm 1.33(d, J = 6.62Hz, 12H), 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)⁺。

40

【0157】

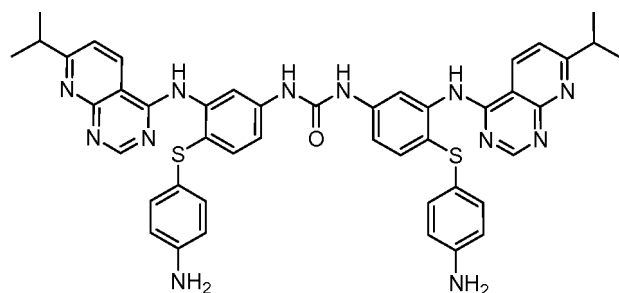
実施例3

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

【0158】

50

【化 3 5】



【 0 1 5 9 】

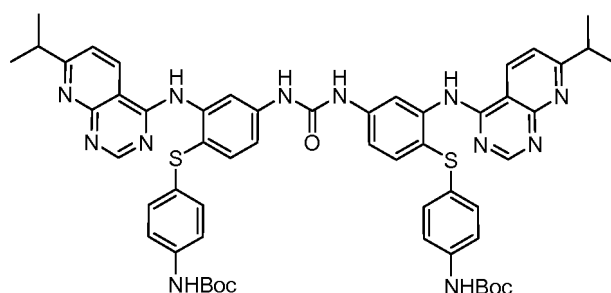
10

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 - ブチル

【 0 1 6 0 】

【化 3 6】



20

【 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ツヒ塩基 (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。

30

【 0 1 6 2 】

第 1 ステップからの生成物 (0.052 g, 0.094 mmol) をトルエン (4.7 mL) 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 (1 mL) 及び実施例 2 A からの生成物 (0.047 g, 0.094 mmol) 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 - (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

40

【 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 $NaHCO_3$ で洗浄した。 $MgSO_4$ 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。 1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6) ppm 1.33 (d, $J = 6.99$ Hz, 6H), 3.13 - 3.29 (

50

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)⁺。

【0165】

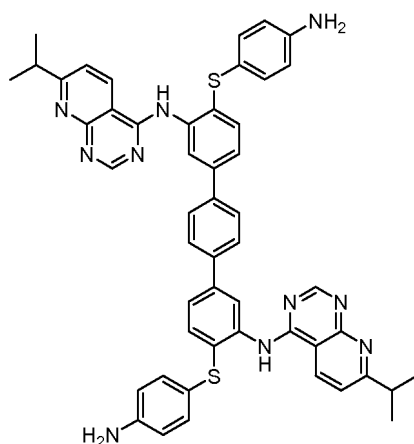
実施例 4

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

10

【0166】

【化37】



20

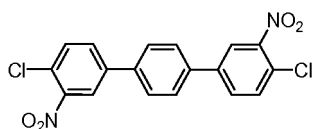
【0167】

実施例 4 A

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(PPh₃)₄ (35 mg, 0.03 mmol) をフラスコに添加した後、Na₂CO₃ (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 N₂ 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。MgSO₄ 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

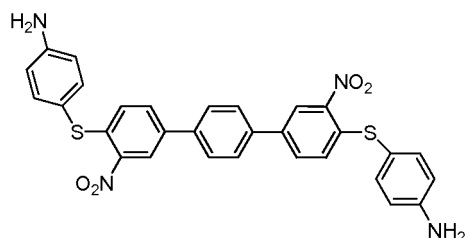
【0170】

実施例 4 B

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 3 9】



【0 1 7 2】

実施例 4 A からの生成物 (2 5 0 m g , 0 . 6 4 2 m m o l) を D M F (3 . 0 m L) 中に含む溶液に 4 - アミノベンゼンチオール (1 6 1 m g , 1 . 2 8 5 m m o l) 及び炭酸カリウム (2 6 6 m g , 1 . 9 2 7 m m o l) を添加し、混合物を 9 0 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 (9 0 m g , 収率 2 5 %) を得た。

10

【0 1 7 3】

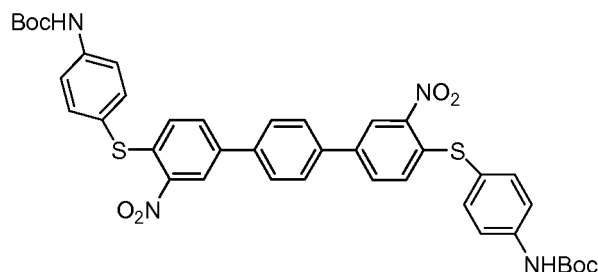
実施例 4 C

4 , 4 '' - (4 - t e r t - 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

【0 1 7 4】

20

【化 4 0】



【0 1 7 5】

30

実施例 4 B からの生成物 (7 5 m g , 0 . 1 3 2 m m o l) をジオキサン (4 . 0 m L) 中に懸濁させ、ジ炭酸ジ - t e r t - ブチル (1 0 0 m g , 0 . 4 5 7 m m o l) を添加し、混合物を 9 0 に加熱した。2 時間後、更にジ炭酸ジ - t e r t - ブチル (1 9 0 m g , 0 . 8 6 7 m m o l) を添加し、混合物を 9 0 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。

【0 1 7 6】

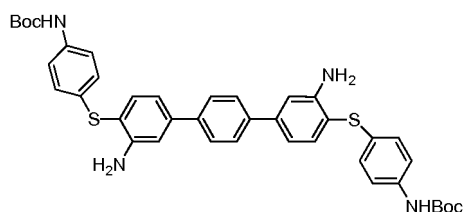
実施例 4 D

4 , 4 '' - (4 - t e r t - 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

【0 1 7 7】

40

【化 4 1】



【0 1 7 8】

実施例 4 C からの生成物 (1 0 0 m g , 0 . 1 3 0 m m o l) を T H F (2 . 0 m L) 、 E t O H (2 . 0 m L) 及び水 (0 . 6 m L) 混合物中に含む懸濁液に F e (7 2 . 8

50

mg, 1.304 mmol) 及び塩化アンモニウム (34.9 mg, 0.652 mmol) を添加し、混合物を 90 で 1.5 時間加熱した。DMF を添加し、混合物を 50 ~ 60 に加熱し、混合物を濾過し、固体を温 DMF で濯いだ。次いで、DMF 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。MgSO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発させて、標記化合物を褐色固体 (90 mg) として得、この生成物を更に精製することなく使用した。

【0179】

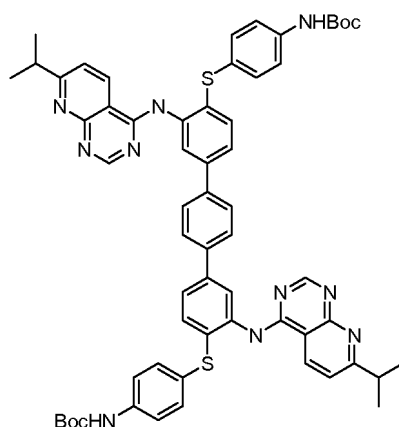
実施例 4 E

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) - 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

【0180】

【化 4 2】



20

【0181】

実施例 4 D からの生成物 (80 mg, 0.113 mmol) を AcOH (3.0 mL) 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 (53.8 mg, 0.249 mmol) を添加し、混合物を 120 の予加熱油浴に 15 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 Na₂CO₃ で洗浄した。MgSO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発させて、標記化合物を褐色固体 (110 mg) 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

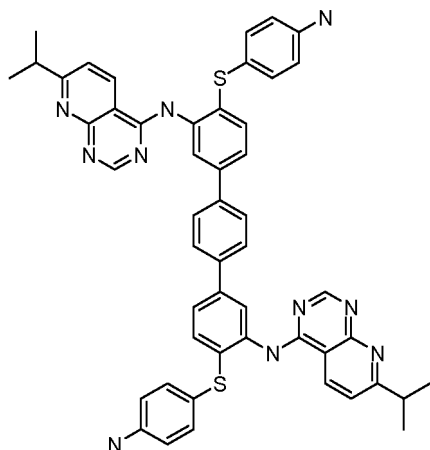
【0182】

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

【0183】

【化 4 3】



10

【0184】

実施例 4 E の生成物 (110 mg , 0.105 mmol) をジクロロメタン (0.3 mL) 及び TFA (2.7 mL) 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、1 N Na₂CO₃ で洗浄した。MgSO₄ 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 (22 mg , 収率 25 %) として得た。¹H NMR (300 MHz , DMSO - d₆)

20

10.10 (s , 2 H) , 8.88 (d , J = 8.1 Hz , 2 H) , 8.56 (s , 2 H) , 7.78 (m , 2 H) , 7.73 (s , 4 H) , 7.61 (m , 4 H) , 7.14 (d , J = 8.5 Hz , 4 H) , 6.91 (d , J = 7.7 Hz , 2 H) , 6.61 (d , J = 8.2 Hz , 4 H) , 5.53 (s , 4 H) , 3.20 (m , 2 H) , 1.34 (d , J = 7.0 Hz , 12 H) 。 MS (ESI) m/z 849 (M + H)⁺。

【0185】

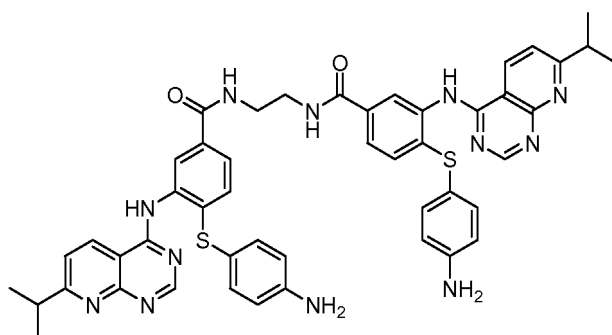
実施例 5

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】

30

【化 4 4】



40

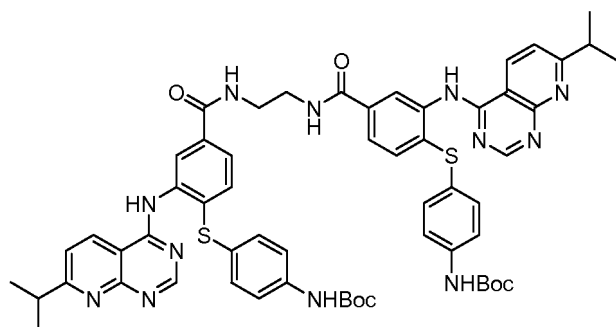
【0187】

実施例 5 A

4 , 4' - (4 , 4' - (エタン - 1 , 2 - ジイルビス (アザンジイル)) ビス (オキシソメチレン) 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】

【化 4 5】



10

【0189】

実施例 1 E からの生成物 (50 mg, 0.094 mmol) を DMSO (2.0 mL) 中に含む溶液にエチレンジアミン (6.4 μ L, 0.095 mmol)、HATU (39.5 mg, 0.104 mmol)、ヒューニツヒ塩基 (50 μ L, 0.282 mmol) 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 1 E からの追加生成物 (50 mg, 0.094 mmol)、HATU (39.5 mg, 0.104 mmol) 及びヒューニツヒ塩基 (50 μ L, 0.282 mmol) 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 1 M) で洗浄した。Na₂SO₄ 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 (100 mg, 収率 91 %) を明黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.32 (d, J = 6.87 Hz, 12 H), 1.46 (s, 18 H), 3.39 (s, 4 H), 6.94 (d, J = 8.09 Hz, 2 H), 7.30 (d, J = 8.70 Hz, 4 H), 7.48 (d, J = 8.54 Hz, 4 H), 7.59 (d, J = 8.09 Hz, 2 H), 7.66 (d, J = 8.09 Hz, 2 H), 7.84 (s, 2 H), 8.54 (s, 2 H), 8.56 (s, 2 H), 8.81 (d, J = 8.39 Hz, 2 H), 9.53 (s, 2 H), 10.12 (s, 2 H)。MS (ESI) m/z 1088 (M + H)⁺。

20

【0190】

実施例 5 B

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 5 A からの生成物をジクロロメタン (2.0 mL) 及び TFA (2.0 mL) 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、NH₄OH 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 (28 mg, 収率 36 %) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.32 (d, J = 6.99 Hz, 12 H), 5.55 (s, 4 H), 6.60 (d, J = 8.46 Hz, 4 H), 6.75 (d, J = 8.09 Hz, 2 H), 7.10 (d, J = 8.46 Hz, 4 H), 7.57 (s, 4 H), 7.76 (s, 2 H), 8.50 (s, 4 H), 8.80 (d, J = 5.52 Hz, 2 H)。MS (ESI) m/z 888 (M + H)⁺。

40

【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】

CC1=CC=C2N=CN=C(N2C1=CC=C3SC(=O)N(C3)C(=O)N4CCN(CC4)C(=O)C5=CC=C(NC6=NC=NC7=CC=C(C)N7C6=CC=C8SC(=O)N(C8)C(=O)N9CCN(CC9)C(=O)C10=CC=C(NC11=NC=NC12=CC=C(C)N12C11=CC=C13SC(=O)N(C13)C(=O)N14CCN(CC14)C(=O)C15=CC=C(NC16=NC=NC17=CC=C(C)N17C16=CC=C18SC(=O)N(C18)C(=O)N19CCN(CC19)C(=O)C20=CC=C(NC21=NC=NC22=CC=C(C)N22C21=CC=C23SC(=O)N(C23)C(=O)N24CCN(CC24)C(=O)C25=CC=C(NC26=NC=NC27=CC=C(C)N27C26=CC=C28SC(=O)N(C28)C(=O)N29CCN(CC29)C(=O)C30=CC=C(NC31=NC=NC32=CC=C(C)N32C31=CC=C33SC(=O)N(C33)C(=O)N34CCN(CC34)C(=O)C35=CC=C(NC36=NC=NC37=CC=C(C)N37C36=CC=C38SC(=O)N(C38)C(=O)N39CCN(CC39)C(=O)C40=CC=C(NC41=NC=NC42=CC=C(C)N42C41=CC=C43SC(=O)N(C43)C(=O)N44CCN(CC44)C(=O)C45=CC=C(NC46=NC=NC47=CC=C(C)N47C46=CC=C48SC(=O)N(C48)C(=O)N49CCN(CC49)C(=O)C50=CC=C(NC51=NC=NC52=CC=C(C)N52C51=CC=C53SC(=O)N(C53)C(=O)N54CCN(CC54)C(=O)C55=CC=C(NC56=NC=NC57=CC=C(C)N57C56=CC=C58SC(=O)N(C58)C(=O)N59CCN(CC59)C(=O)C60=CC=C(NC61=NC=NC62=CC=C(C)N62C61=CC=C63SC(=O)N(C63)C(=O)N64CCN(CC64)C(=O)C65=CC=C(NC66=NC=NC67=CC=C(C)N67C66=CC=C68SC(=O)N(C68)C(=O)N69CCN(CC69)C(=O)C70=CC=C(NC71=NC=NC72=CC=C(C)N72C71=CC=C73SC(=O)N(C73)C(=O)N74CCN(CC74)C(=O)C75=CC=C(NC76=NC=NC77=CC=C(C)N77C76=CC=C78SC(=O)N(C78)C(=O)N79CCN(CC79)C(=O)C80=CC=C(NC81=NC=NC82=CC=C(C)N82C81=CC=C83SC(=O)N(C83)C(=O)N84CCN(CC84)C(=O)C85=CC=C(NC86=NC=NC87=CC=C(C)N87C86=CC=C88SC(=O)N(C88)C(=O)N89CCN(CC89)C(=O)C90=CC=C(NC91=NC=NC92=CC=C(C)N92C91=CC=C93SC(=O)N(C93)C(=O)N94CCN(CC94)C(=O)C95=CC=C(NC96=NC=NC97=CC=C(C)N97C96=CC=C98SC(=O)N(C98)C(=O)N99CCN(CC99)C(=O)C100=CC=C(NC101=NC=NC102=CC=C(C)N102C101=CC=C103SC(=O)N(C103)C(=O)N104CCN(CC104)C(=O)C105=CC=C(NC106=NC=NC107=CC=C(C)N107C106=CC=C108SC(=O)N(C108)C(=O)N109CCN(CC109)C(=O)C110=CC=C(NC111=NC=NC112=CC=C(C)N112C111=CC=C113SC(=O)N(C113)C(=O)N114CCN(CC114)C(=O)C115=CC=C(NC116=NC=NC117=CC=C(C)N117C116=CC=C118SC(=O)N(C118)C(=O)N119CCN(CC119)C(=O)C120=CC=C(NC121=NC=NC122=CC=C(C)N122C121=CC=C123SC(=O)N(C123)C(=O)N124CCN(CC124)C(=O)C125=CC=C(NC126=NC=NC127=CC=C(C)N127C126=CC=C128SC(=O)N(C128)C(=O)N129CCN(CC129)C(=O)C130=CC=C(NC131=NC=NC132=CC=C(C)N132C131=CC=C133SC(=O)N(C133)C(=O)N134CCN(CC134)C(=O)C135=CC=C(NC136=NC=NC137=CC=C(C)N137C136=CC=C138SC(=O)N(C138)C(=O)N139CCN(CC139)C(=O)C140=CC=C(NC141=NC=NC142=CC=C(C)N142C141=CC=C143SC(=O)N(C143)C(=O)N144CCN(CC144)C(=O)C145=CC=C(NC146=NC=NC147=CC=C(C)N147C146=CC=C148SC(=O)N(C148)C(=O)N149CCN(CC149)C(=O)C150=CC=C(NC151=NC=NC152=CC=C(C)N152C151=CC=C153SC(=O)N(C153)C(=O)N154CCN(CC154)C(=O)C155=CC=C(NC156=NC=NC157=CC=C(C)N157C156=CC=C158SC(=O)N(C158)C(=O)N159CCN(CC159)C(=O)C160=CC=C(NC161=NC=NC162=CC=C(C)N162C161=CC=C163SC(=O)N(C163)C(=O)N164CCN(CC164)C(=O)C165=CC=C(NC166=NC=NC167=CC=C(C)N167C166=CC=C168SC(=O)N(C168)C(=O)N169CCN(CC169)C(=O)C170=CC=C(NC171=NC=NC172=CC=C(C)N172C171=CC=C173SC(=O)N(C173)C(=O)N174CCN(CC174)C(=O)C175=CC=C(NC176=NC=NC177=CC=C(C)N177C176=CC=C178SC(=O)N(C178)C(=O)N179CCN(CC179)C(=O)C180=CC=C(NC181=NC=NC182=CC=C(C)N182C181=CC=C183SC(=O)N(C183)C(=O)N184CCN(CC184)C(=O)C185=CC=C(NC186=NC=NC187=CC=C(C)N187C186=CC=C188SC(=O)N(C188)C(=O)N189CCN(CC189)C(=O)C190=CC=C(NC191=NC=NC192=CC=C(C)N192C191=CC=C193SC(=O)N(C193)C(=O)N194CCN(CC194)C(=O)C195=CC=C(NC196=NC=NC197=CC=C(C)N197C196=CC=C198SC(=O)N(C198)C(=O)N199CCN(CC199)C(=O)C200=CC=C(NC201=NC=NC202=CC=C(C)N202C201=CC=C203SC(=O)N(C203)C(=O)N204CCN(CC204)C(=O)C205=CC=C(NC206=NC=NC207=CC=C(C)N207C206=CC=C208SC(=O)N(C208)C(=O)N209CCN(CC209)C(=O)C210=CC=C(NC211=NC=NC212=CC=C(C)N212C211=CC=C213SC(=O)N(C213)C(=O)N214CCN(CC214)C(=O)C215=CC=C(NC216=NC=NC217=CC=C(C)N217C216=CC=C218SC(=O)N(C218)C(=O)N219CCN(CC219)C(=O)C220=CC=C(NC221=NC=NC222=CC=C(C)N222C221=CC=C223SC(=O)N(C223)C(=O)N224CCN(CC224)C(=O)C225=CC=C(NC226=NC=NC227=CC=C(C)N227C226=CC=C228SC(=O)N(C228)C(=O)N229CCN(CC229)C(=O)C230=CC=C(NC231=NC=NC232=CC=C(C)N232C231=CC=C233SC(=O)N(C233)C(=O)N234CCN(CC234)C(=O)C235=CC=C(NC236=NC=NC237=CC=C(C)N237C236=CC=C238SC(=O)N(C238)C(=O)N239CCN(CC239)C(=O)C240=CC=C(NC241=NC=NC242=CC=C(C)N242C241=CC=C243SC(=O)N(C243)C(=O)N244CCN(CC244)C(=O)C245=CC=C(NC246=NC=NC247=CC=C(C)N247C246=CC=C248SC(=O)N(C248)C(=O)N249CCN(CC249)C(=O)C250=CC=C(NC251=NC=NC252=CC=C(C)N252C251=CC=C253SC(=O)N(C253)C(=O)N254CCN(CC254)C(=O)C255=CC=C(NC256=NC=NC257=CC=C(C)N257C256=CC=C258SC(=O)N(C258)C(=O)N259CCN(CC259)C(=O)C260=CC=C(NC261=NC=NC262=CC=C(C)N262C261=CC=C263SC(=O)N(C263)C(=O)N264CCN(CC264)C(=O)C265=CC=C(NC266=NC=NC267=CC=C(C)N267C266=CC=C268SC(=O)N(C268)C(=O)N269CCN(CC269)C(=O)C270=CC=C(NC271=NC=NC272=CC=C(C)N272C271=CC=C273SC(=O)N(C273)C(=O)N274CCN(CC274)C(=O)C275=CC=C(NC276=NC=NC277=CC=C(C)N277C276=CC=C278SC(=O)N(C278)C(=O)N279CCN(CC279)C(=O)C280=CC=C(NC281=NC=NC282=CC=C(C)N282C281=CC=C283SC(=O)N(C283)C(=O)N284CCN(CC284)C(=O)C285=CC=C(NC286=NC=NC287=CC=C(C)N287C286=CC=C288SC(=O)N(C288)C(=O)N289CCN(CC289)C(=O)C290=CC=C(NC291=NC=NC292=CC=C(C)N292C291=CC=C293SC(=O)N(C293)C(=O)N294CCN(CC294)C(=O)C295=CC=C(NC296=NC=NC297=CC=C(C)N297C296=CC=C298SC(=O)N(C298)C(=O)N299CCN(CC299)C(=O)C300=CC=C(NC301=NC=NC302=CC=C(C)N302C301=CC=C303SC(=O)N(C303)C(=O)N304CCN(CC304)C(=O)C305=CC=C(NC306=NC=NC307=CC=C(C)N307C

10

CC1=CNC2=C(N1)N=CN=C2NC(=O)c3ccc(Sc4ccc(NC(=O)OC5C=CC=C5)cc4)cc3

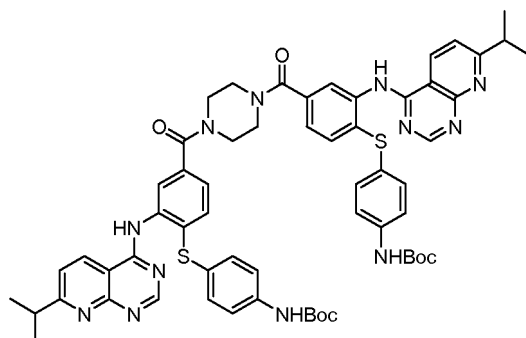
20

30

40

【 0 1 9 8 】

【化 4 8】



10

【0199】

実施例 6 A からの生成物 (20 mg, 0.033 mmol) を DMF (1.0 mL) 及びピリジン (1.0 mL) 中に含む溶液に EDC (32 mg, 0.167 mmol) 及び実施例 1 E からの生成物 (17.7 mg, 0.033 mmol) 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 (22 mg, 収率 57%) を得た。

【0200】

実施例 6 C

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 6 B からの生成物を TFA (1.0 mL) 及びジクロロメタン (1.0 mL) 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、NH₄OH 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 (12 mg, 収率 94%) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.32 (d, J = 6.62 Hz, 12 H), 3.14 - 3.24 (m, 2 H), 3.54 (s, 8 H), 5.60 (s, 4 H), 6.61 (d, J = 8.46 Hz, 4 H), 6.79 (d, J = 5.15 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 8.46 Hz, 4 H), 7.23 (s, 2 H), 7.41 (s, 2 H), 7.61 (d, J = 6.99 Hz, 2 H), 8.56 (s, 2 H), 8.84 (d, J = 6.25 Hz, 2 H), 10.11 (s, 2 H)。MS (ESI) m/z 914 (M + H)⁺。

30

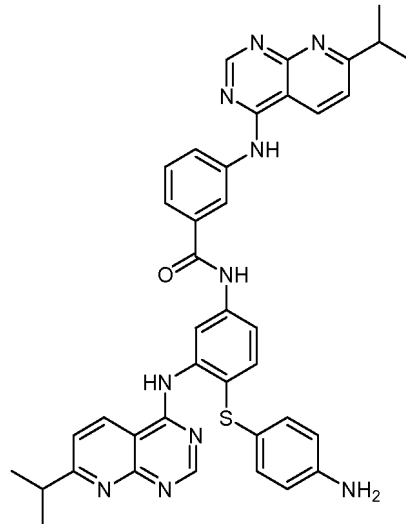
【0202】

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 4 9】



10

【0204】

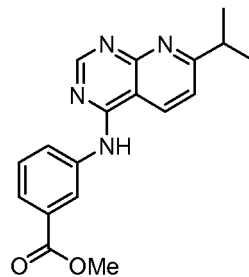
実施例 7 A

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

20

【0205】

【化 5 0】



30

【0206】

酢酸 (1 0 m L) 中の 3 - アミノ安息香酸メチル (0 . 5 0 g , 3 . 3 1 m m o l) 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 . 7 1 g , 3 . 3 1 m m o l) を添加し、混合物を 1 2 0 で
2 5 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 ~ 3 0 % 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 . 0 5 g , 収率 9 8 %) を得た。

【0207】

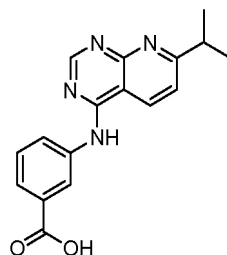
実施例 7 B

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

40

【0208】

【化 5 1】



【0209】

50

実施例 7 A からの生成物 (1 . 0 g , 3 . 2 6 m m o l) を T H F (1 2 . 0 m L) 及び水 (1 2 . 0 m L) 中に溶解し、L i O H (3 9 0 m g , 1 6 . 2 9 m m o l) 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 ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、標記化合物 (1 . 5 g) を得た。

【 0 2 1 0 】

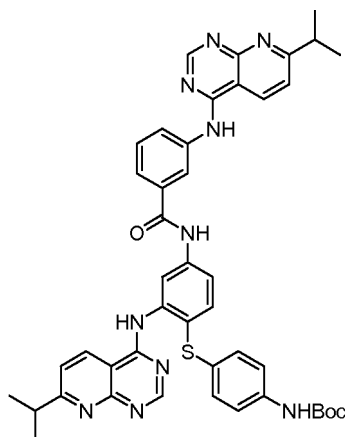
実施例 7 C

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

【 0 2 1 1 】

10

【 化 5 2 】



20

【 0 2 1 2 】

実施例 7 B からの生成物 (2 5 . 8 m g , 0 . 0 8 4 m m o l) を D M S O (2 . 0 m L) 中に含む溶液に実施例 2 A からの生成物 (4 0 m g , 0 . 0 8 4 m m o l) 、 H A T U (3 1 . 8 m g , 0 . 0 8 4 m m o l) 及びヒューニツヒ塩基 (5 6 μ L , 0 . 3 1 8 m m o l) を添加し、混合物を室温で 2 4 時間攪拌した。追加の H A T U (3 9 . 5 m g , 0 . 1 0 4 m m o l) 及びヒューニツヒ塩基 (5 0 μ L , 0 . 2 8 2 m m o l) を添加し、反応物を 4 8 時間攪拌した。更に H A T U (3 9 . 5 m g , 0 . 1 0 4 m m o l) を添加し、4 5 ° で 8 時間加熱した。更に H A T U (3 9 . 5 m g , 0 . 1 0 4 m m o l) 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 (4 0 m g , 収率 6 3 %) を得た。

30

【 0 2 1 3 】

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

【 0 2 1 4 】

40

実施例 7 C からの生成物 (4 0 m g , 0 . 0 5 0 m m o l) をジオキサン (2 . 0 m L) 中に溶解し、ジオキサン (0 . 2 5 m L) 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 ₃ 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 ~ 3 0 % 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 3 m g , 収率 3 7 %) を得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 1 . 3 6 (d d , J = 6 . 8 0 , 4 . 2 3 H z , 1 2 H) , 3 . 2 0 - 3 . 3 0 (m , 2 H) , 6 . 5 7 (d , J = 8 . 4 6 H z , 2 H) , 7 . 0 4 - 7 . 1 2 (m , 3 H) , 7 . 6 0 - 7 . 7 0 (m , 2 H) , 7 . 8 2 - 7 . 9 5 (m , 3 H) , 8 . 0 0 - 8 . 0 8 (m , 2 H) , 8 . 2 9 (s , 1 H) , 8 . 8 3 - 8 . 9 3 (m , 2 H) , 9 .

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)⁺。

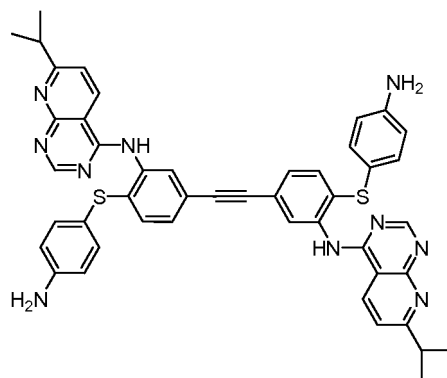
【0215】

実施例 8

N, N' - (5, 5' - (エチン - 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 (PPh₃)₄ または Pd (dppf) Cl₂) を使用しても、または Pd (II) 触媒 (例えば、Pd (OAc)₂ または Pd₂ (dba)₃) 及び有機リンリガンド (例えば、PPh₃ または P (t-Bu)₃) 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、K₂CO₃ または K₃PO₄) 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ツヒ塩基) 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、K₂CO₃) 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、K₂CO₃ またはヒューニツヒ塩基) 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 NH₄Cl、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 Nos. 20070232627、20070197558 及び 20070232645、並びに WO 2008/133753 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

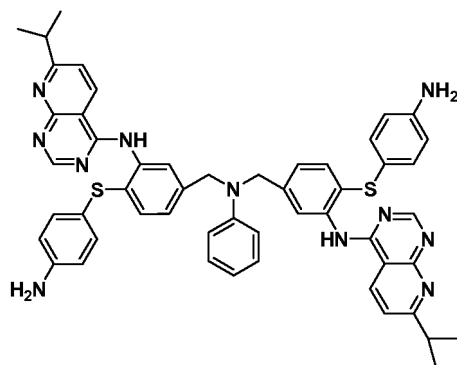
40

【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。

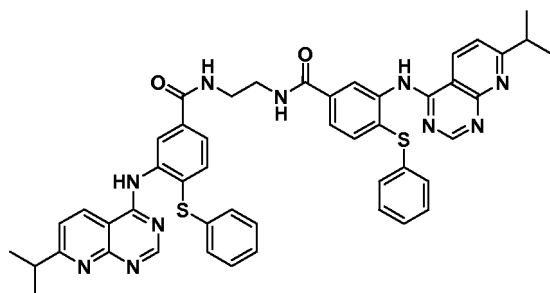
【0219】

【化 5 4】



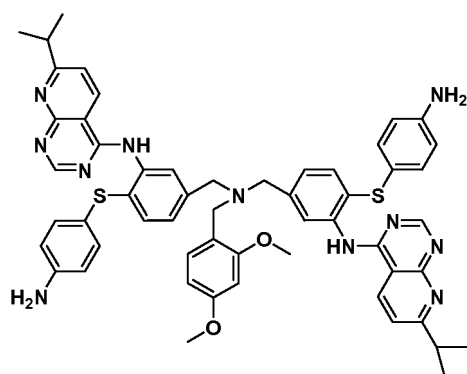
実施例 9

10



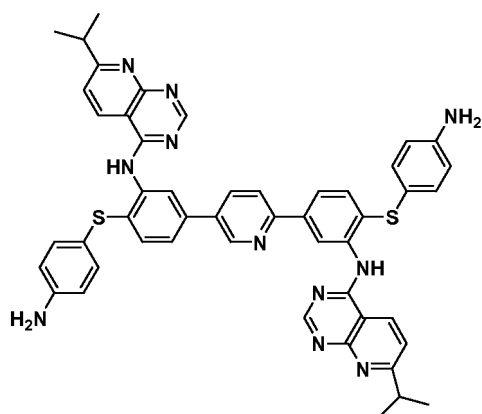
実施例 10

20



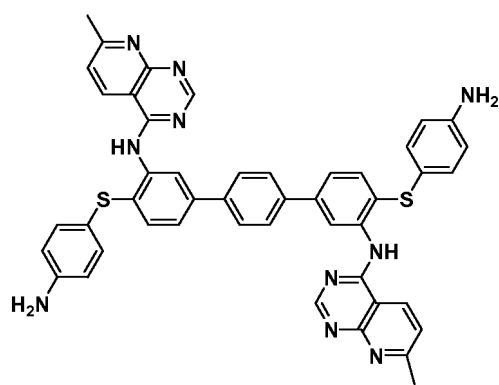
実施例 11

30



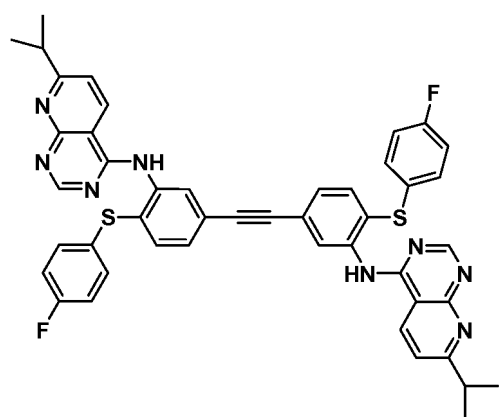
実施例 12

40



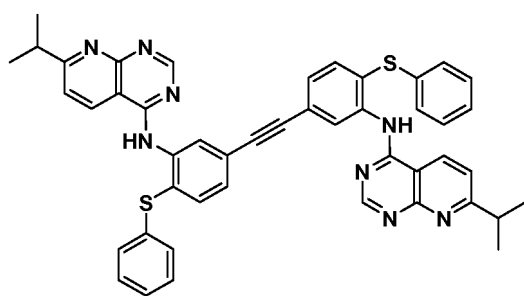
実施例 13

10



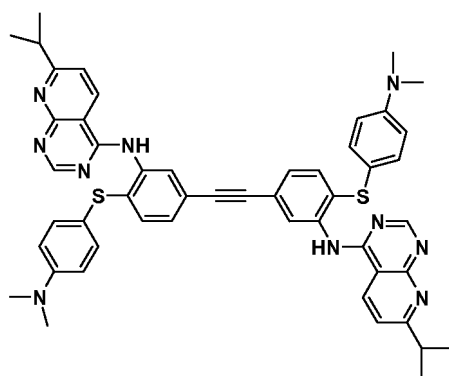
実施例 14

20



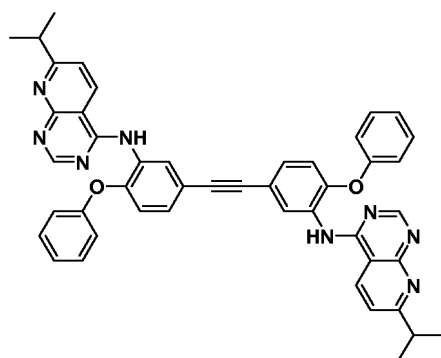
実施例 15

30



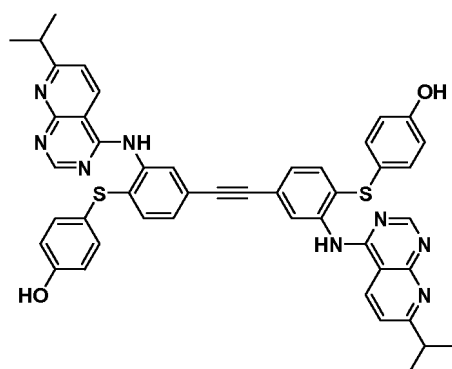
実施例 16

40



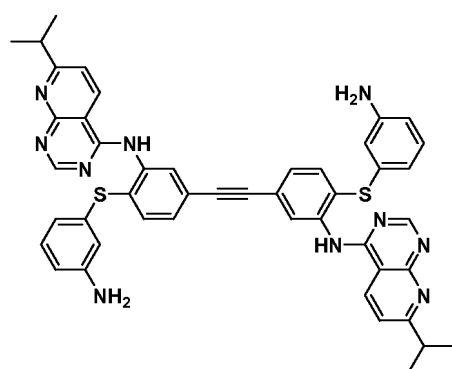
実施例 17

10



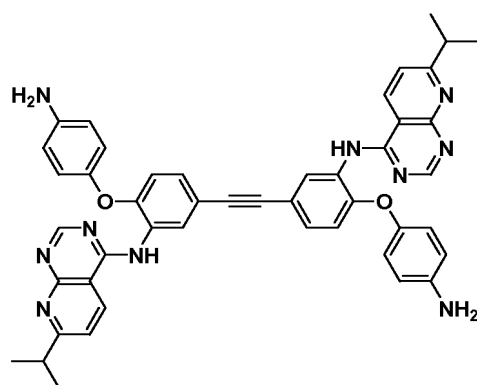
実施例 18

20



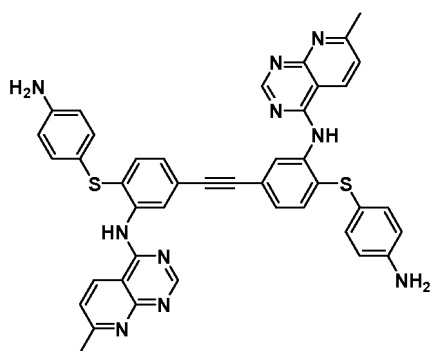
実施例 19

30



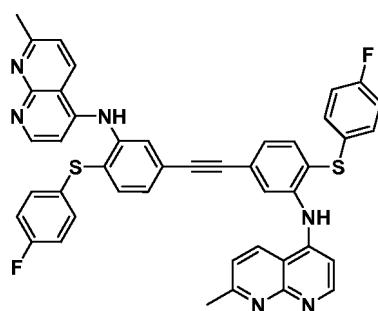
実施例 20

40



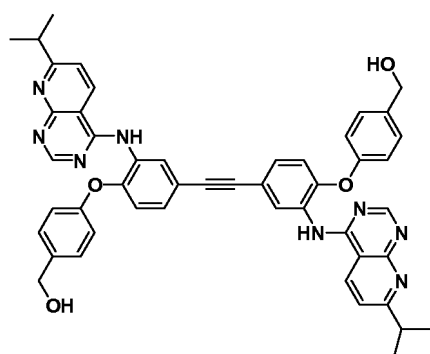
実施例 21

10



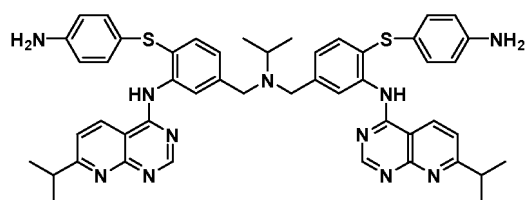
実施例 22

20



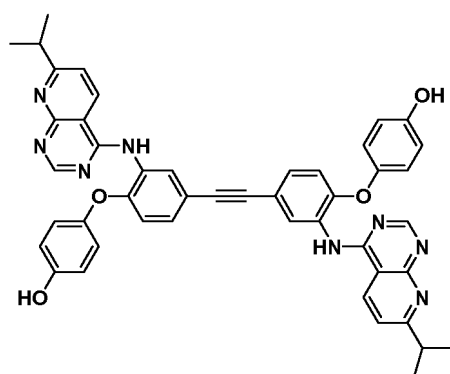
実施例 23

30



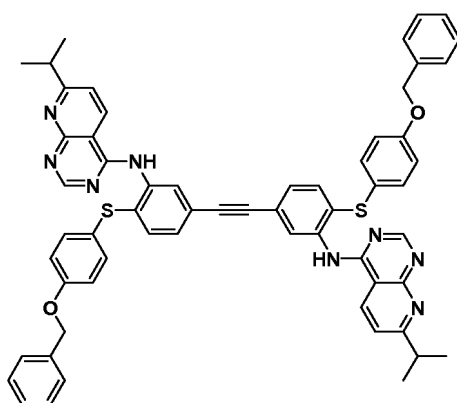
実施例 24

40



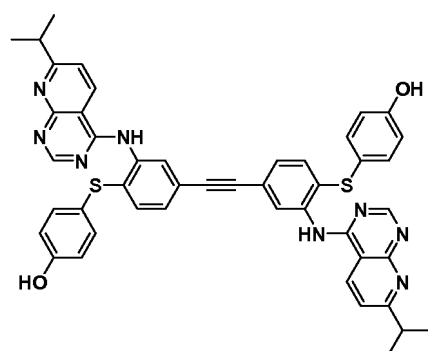
実施例 25

10



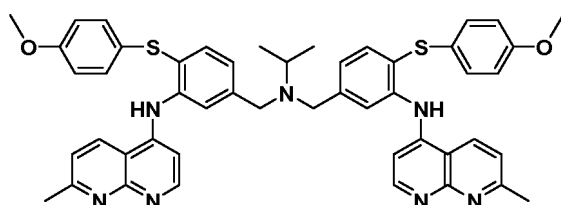
実施例 26

20



実施例 27

30



実施例 28

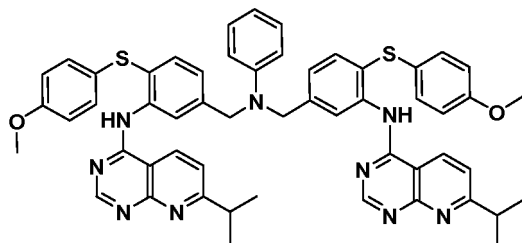
40

【 0 2 2 0 】

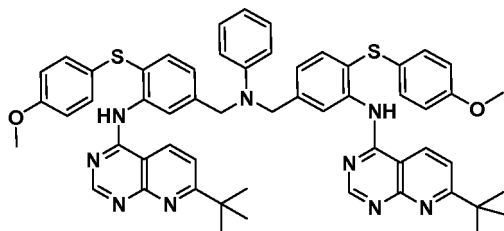
加えて、以下の化合物は本発明に従って製造され得る。

【 0 2 2 1 】

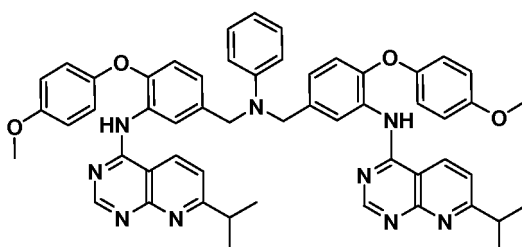
【化 5 5】



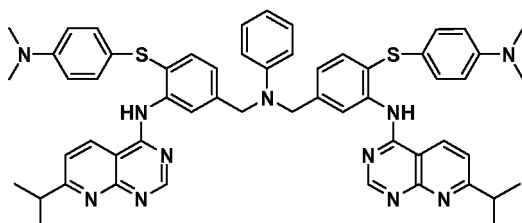
10



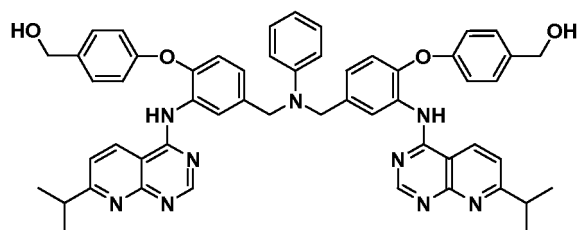
20



30



40



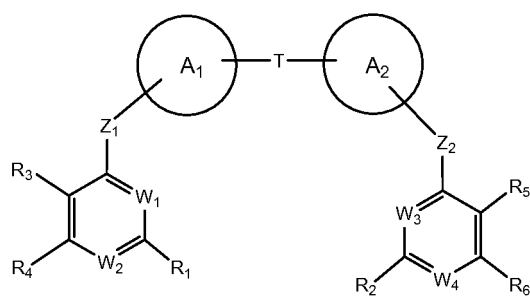
50

【 0 2 2 2 】

同様に、式 I

【 0 2 2 3 】

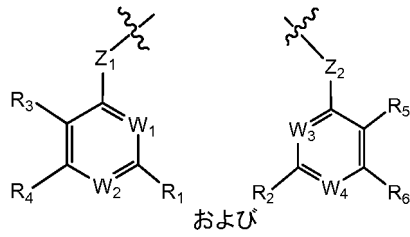
【化 5 6】



I

50

(式中、
 【 0 2 2 4 】
 【 化 5 7 】

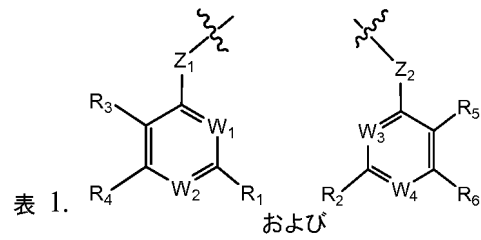


10

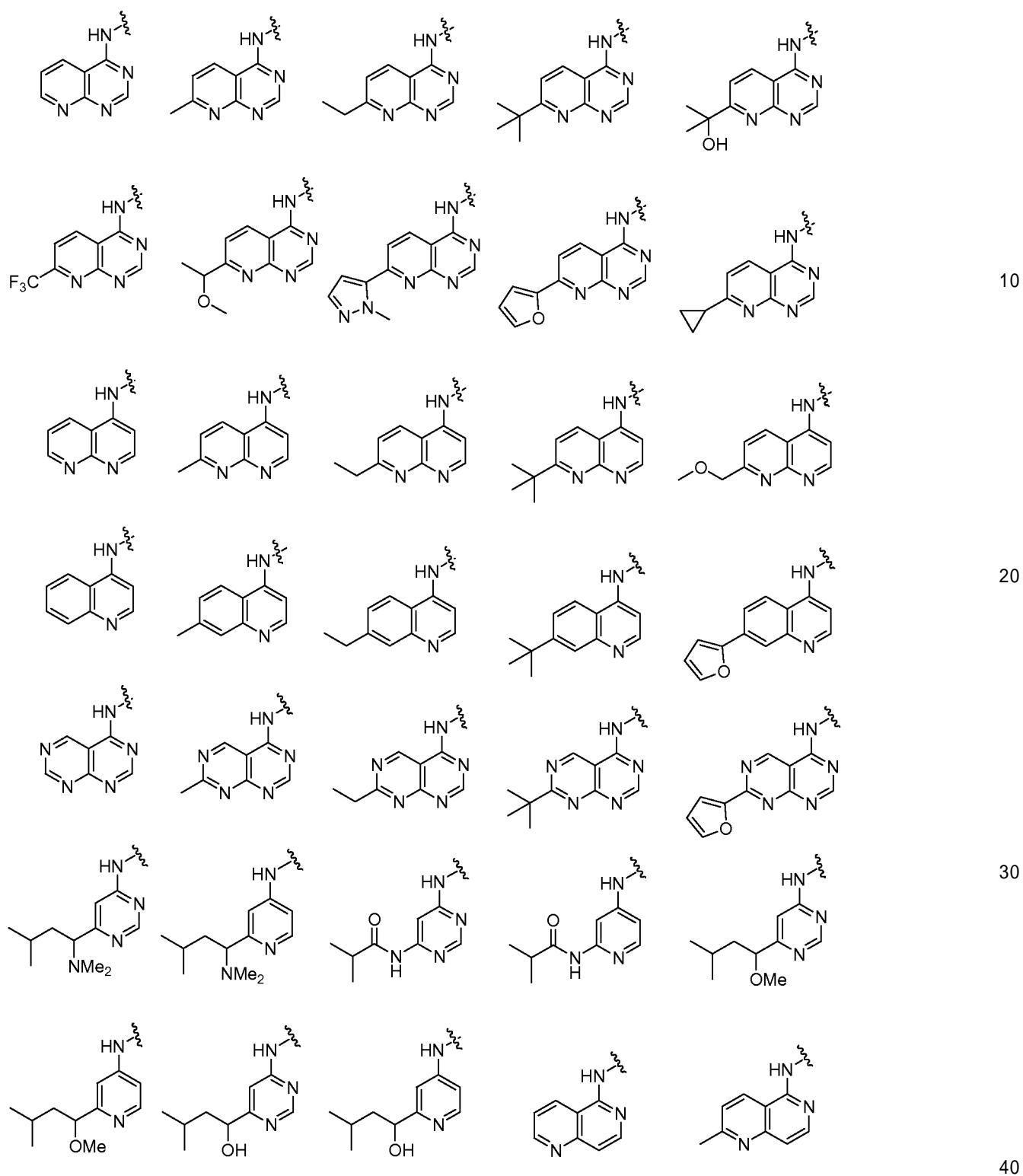
は各々独立して表 1 から選択され； - X₁ - R₇ 及び - X₂ - R₈ は各々独立して表 2 から選択され； A₁ 及び A₂ は各々独立して表 3 から選択され；または A₁ は表 3 a から選択され、A₂ は表 3 b から選択され；T は表 4 から選択される）
 を有する以下の化合物も本発明に従って製造され得る。

【 0 2 2 5 】

【 表 1 】



20

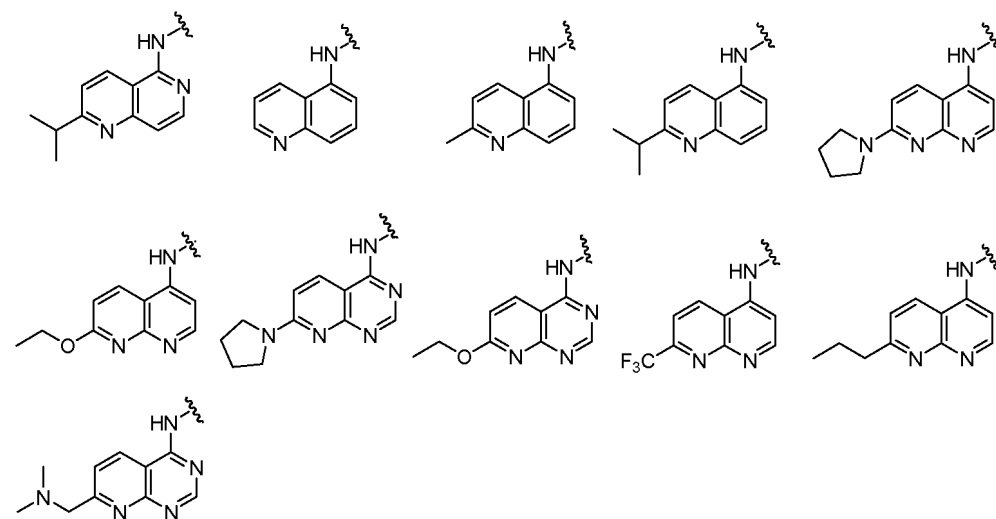


10

20

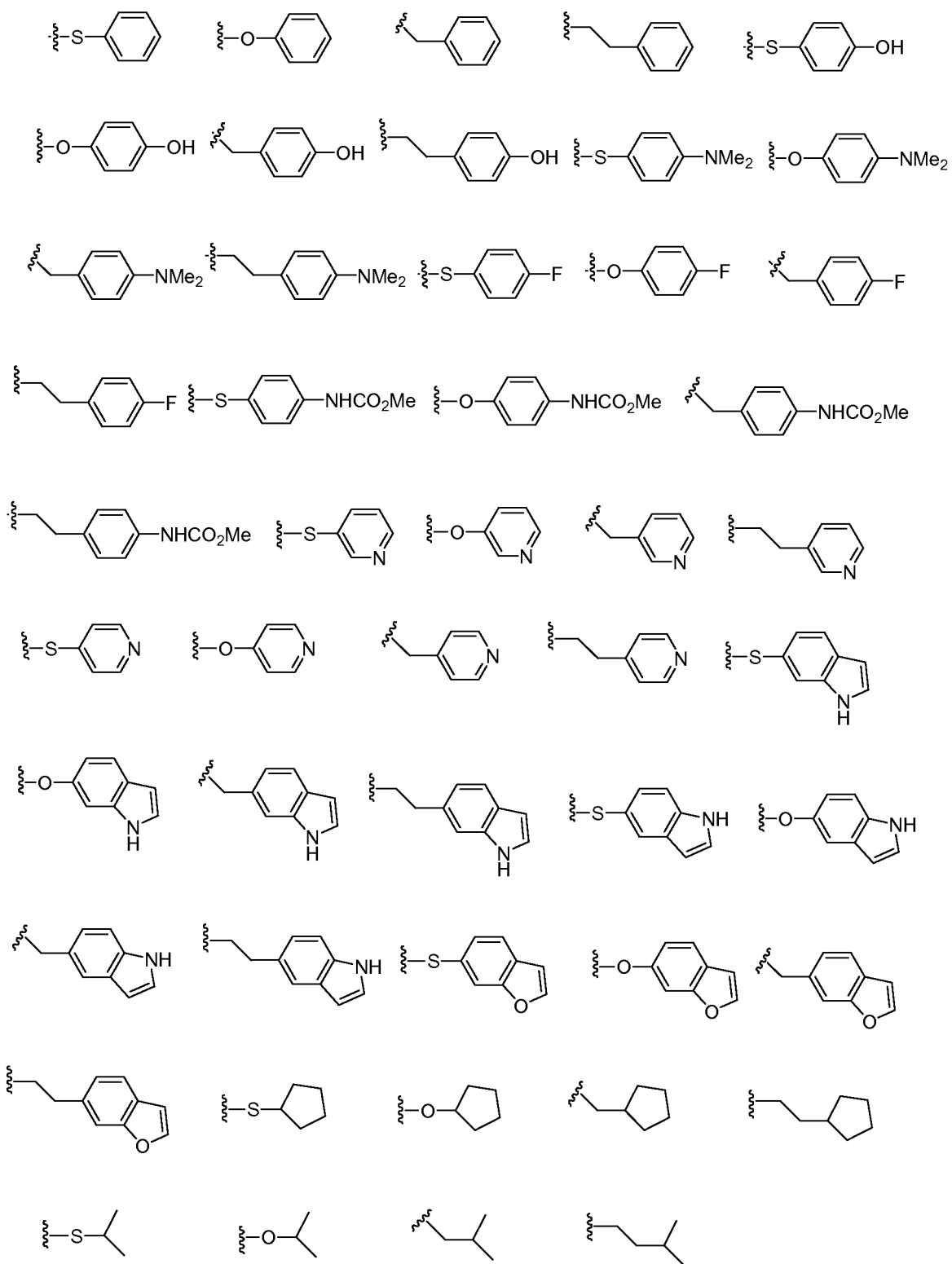
30

40



【 0 2 2 6 】

【表 2】

表 2. $-X_1-R_7$ および $-X_2-R_8$ 

10

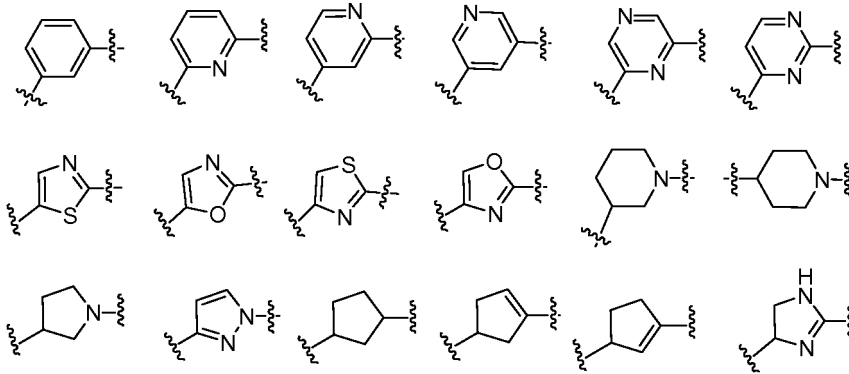
20

30

40

【 0 2 2 7 】

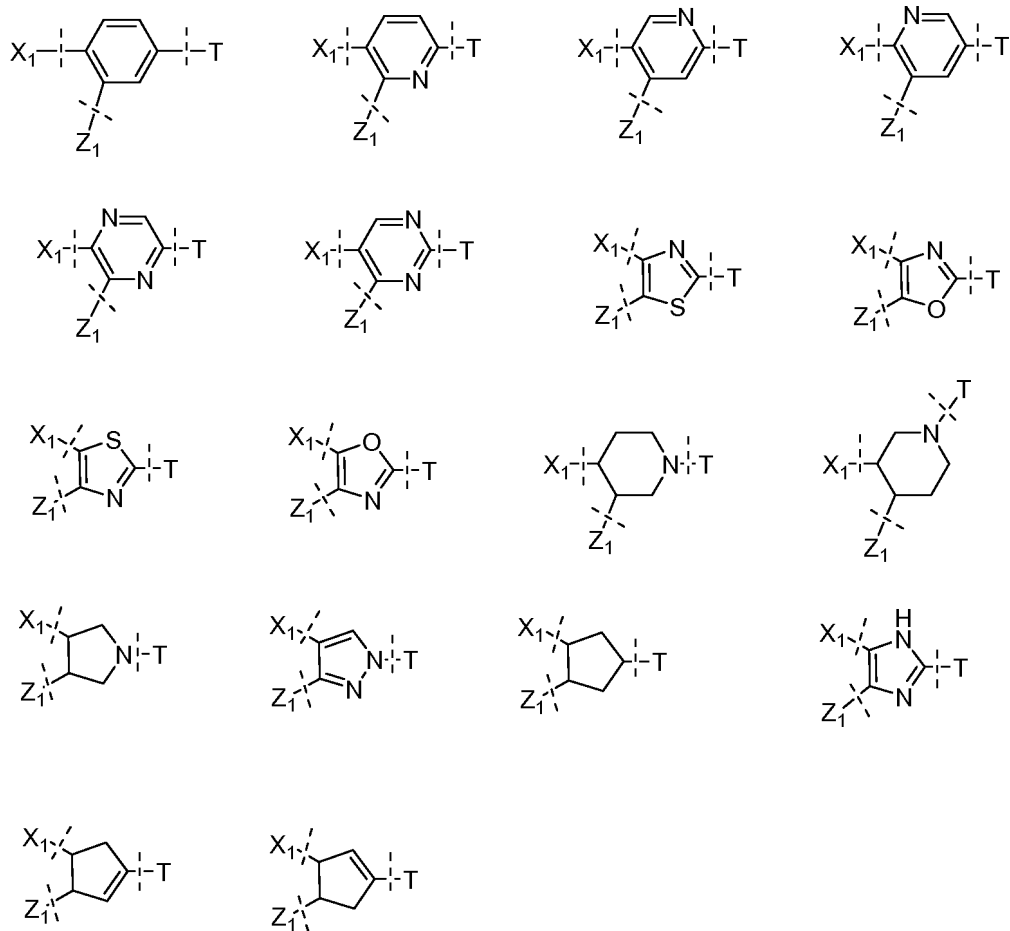
【表 3】

表 3. A_1 および A_2 

10

【0228】

【表 4】

表 3a. A_1 

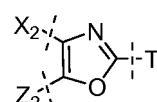
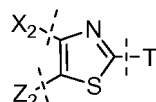
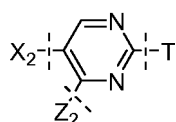
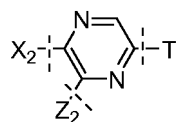
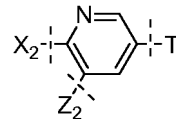
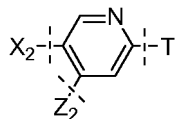
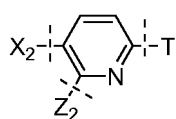
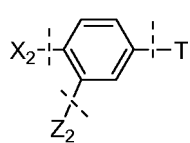
20

30

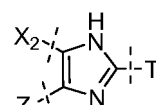
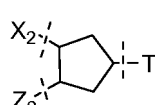
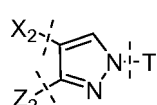
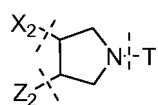
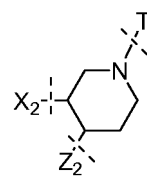
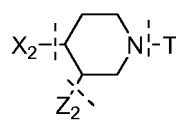
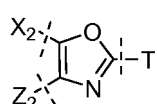
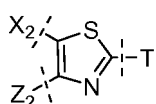
40

【0229】

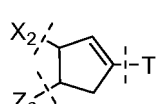
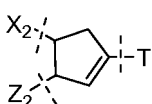
【表 5】

表 3b. A₂

10



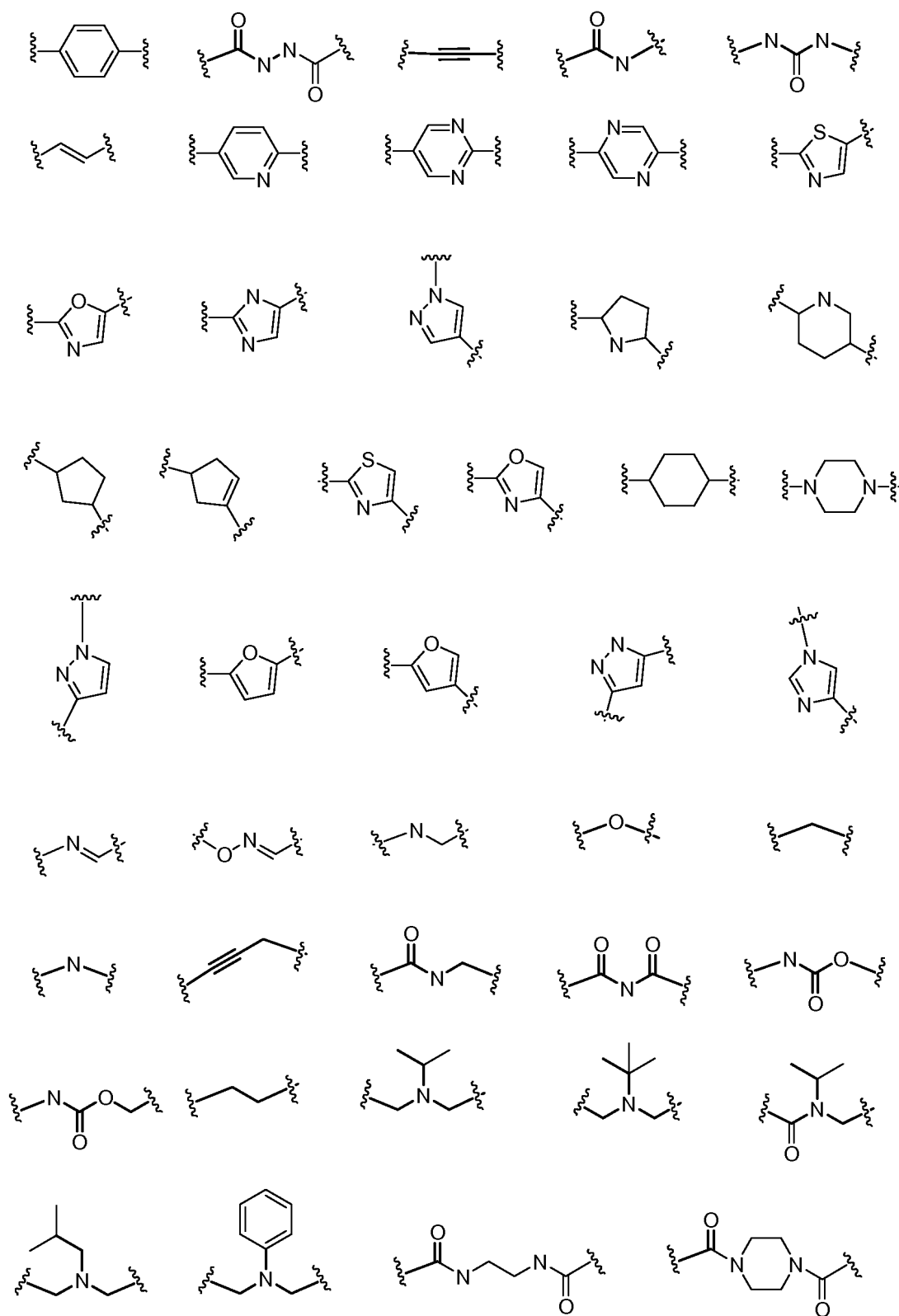
20



【 0 2 3 0 】

【表 6】

表 4. -T-



10

20

30

40

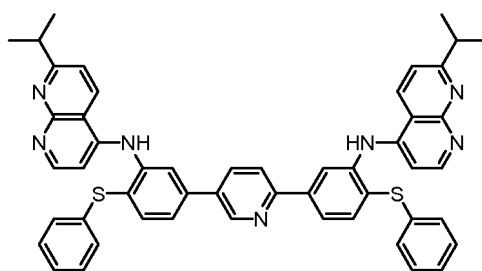
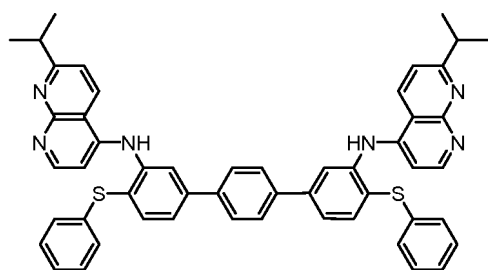
【0231】

同様に、表 5 中の化合物も本発明に従って製造され得る。

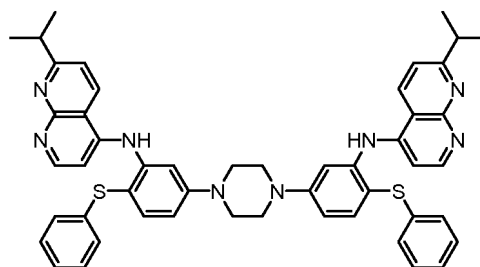
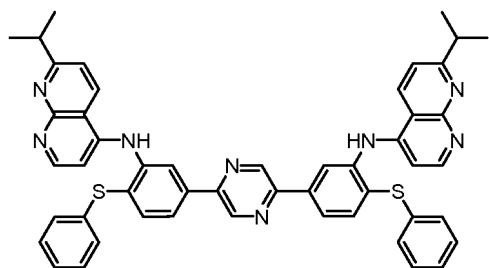
【0232】

【表 7】

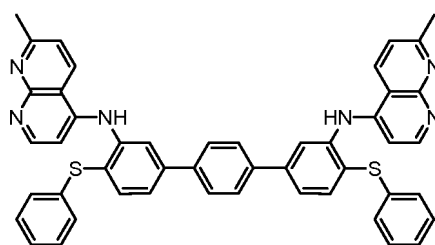
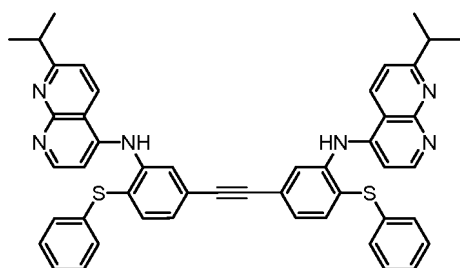
表 5



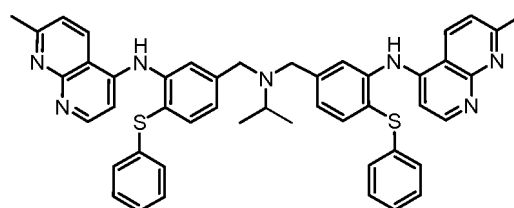
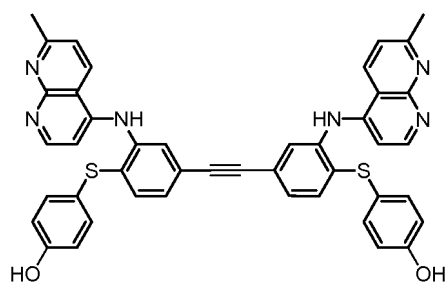
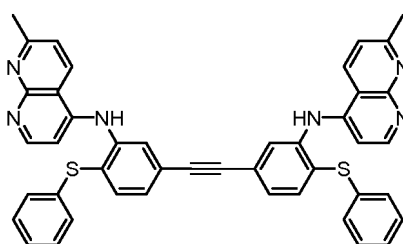
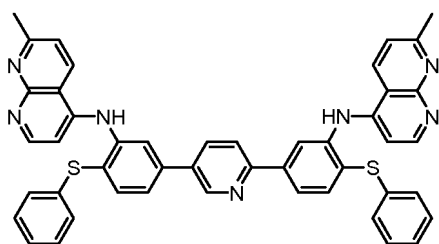
10



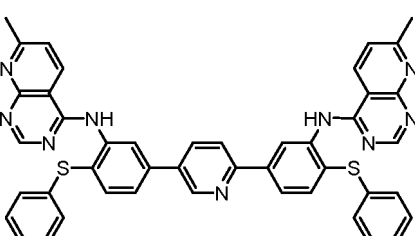
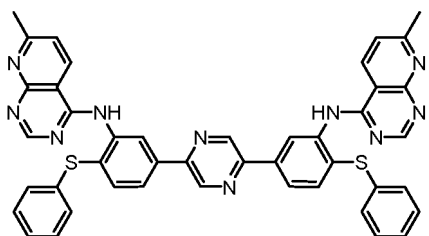
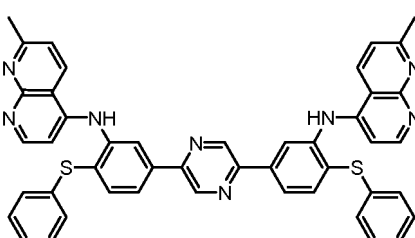
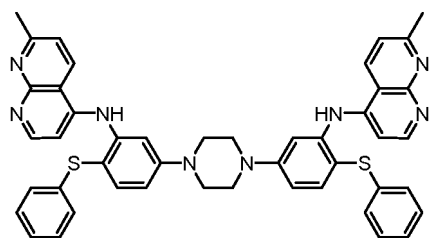
20



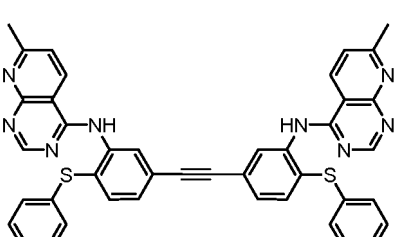
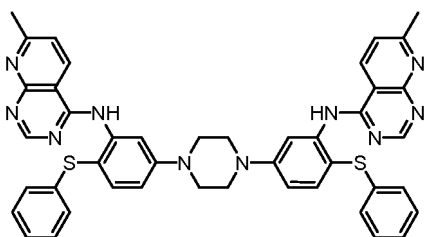
30



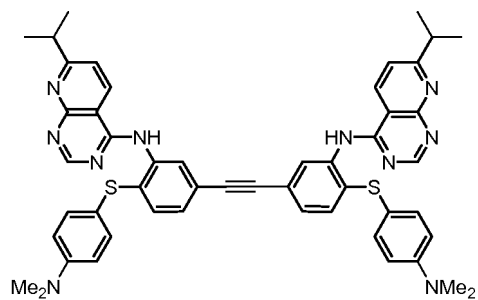
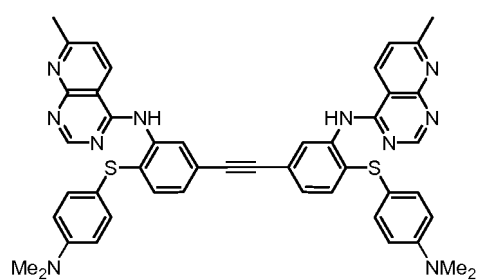
40



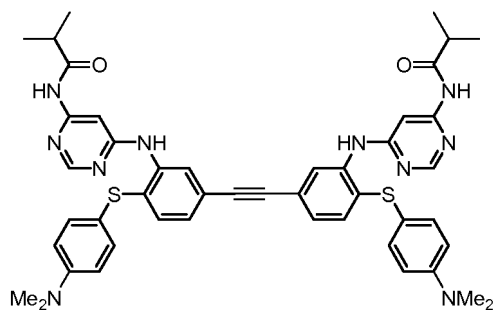
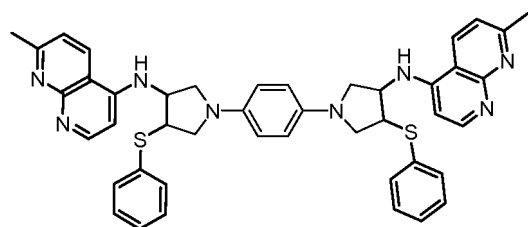
10



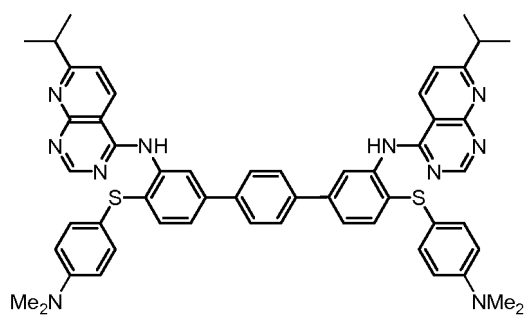
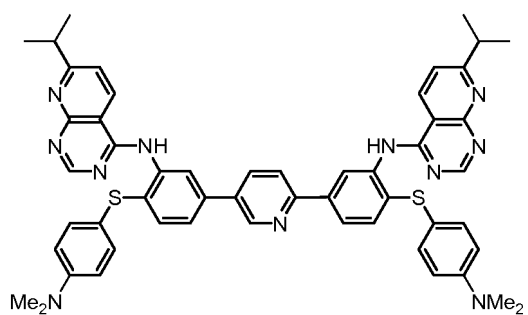
20



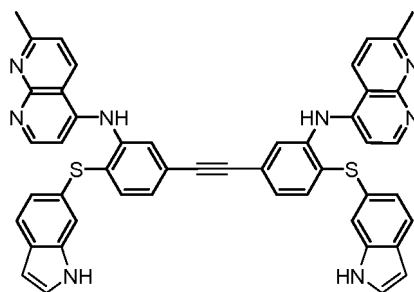
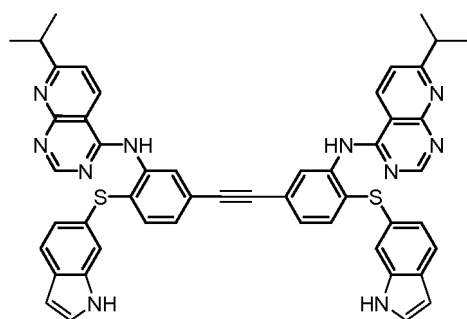
30



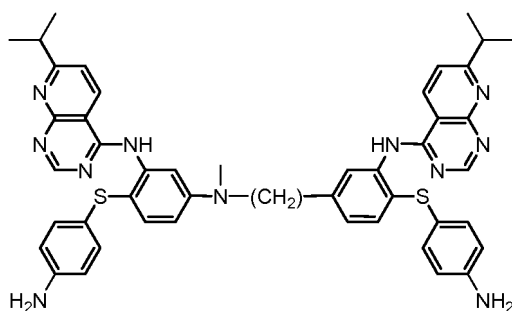
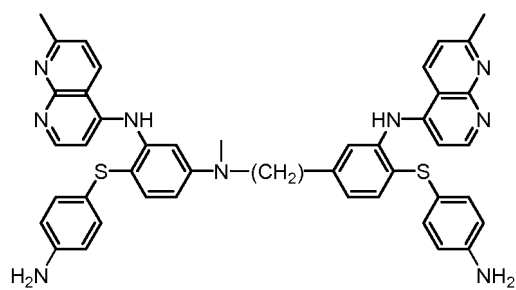
40



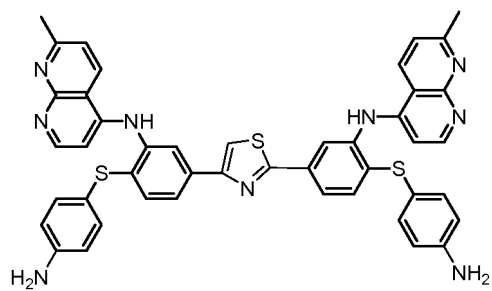
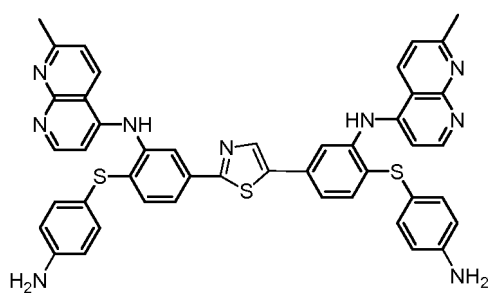
10



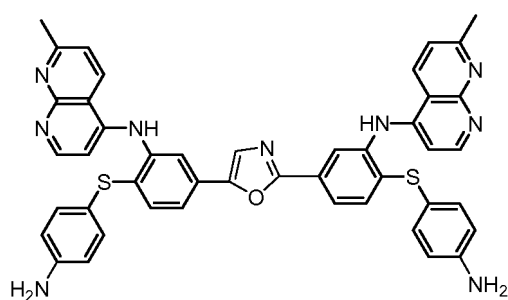
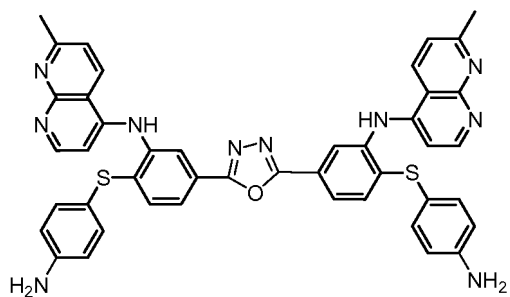
20

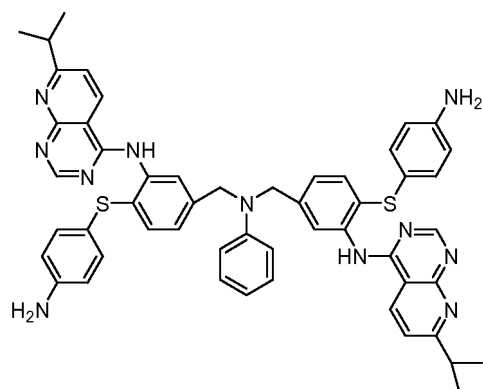


30



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ニンホスホトランスフェラーゼ(Neo)選択マーカースをも有している。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)、100ml ペニシリン、100mg/ml ストレプトマイシン(Invitrogen)及び200mg/ml G418(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100 μ l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 \times ストックを生成するように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100 μ lの5% FBS含有DMEMを含有している一晚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、一晚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、30 μ lのPassive Lysisバッファー(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(100 μ l, Promega)を各ウェルに添加し得、ルシフェラーゼ活性はVictor IIルミノメーター(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、IC₅₀及び/またはEC₅₀値は4パラメーター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

40

【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100 μ Mの範囲のIC₅₀値でHCVレプリコン複製を阻害した。IC₅₀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

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。

【 0 2 3 6 】

【 表 8 】

表6

実施例	レプリコン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 μ M
8	未満 0.1 nM
9	未満 0.1 nM
10	100 nM – 10 μ 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

【 0 2 3 7 】

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。

【 0 2 3 8 】

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。

40

【 0 2 3 9 】

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 HIV 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

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、ピラミジン、R - 5158、ニタゾキサニド、アマンタジン、Debio - 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。

【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オ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。

【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、アンブレナビル、アタザナビル、チブラナビル、TMC - 114、ホサンブレナビル、ジドブジン、ラミブジン、ジダノシン、スタブジン、テノフォビル、ザルシタピン、アパカビル、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、TMC - 125、L - 870812、S - 1360、エンフビルチド、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。

【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

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-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、ピル剤、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、錠剤及びピル剤の場合、剤形は緩衝剤をも含み得る。錠剤及びピ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ボ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 S (Mack Publishing Co., Easton, PA: 1975) 及びLachman, L. 編, PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS (Marcel Dekker, 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

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。

【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むし得る。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むしている。単一剤形を生ずるような活性成分または組み合わせら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。

20

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。

【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。

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/069188

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61K31/4375 A61K31/519 A61P31/14 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) 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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
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)	1-7,9, 13-15, 17-19, 21-24
Y	claims 1,12-17; example 123	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)	1-4, 7-11,13, 21-24
Y	claims 1,4,15,18; examples 98,101,251	11,12, 16,20
-/--		
<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 doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
26 May 2010		08/06/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Krische, Detlef

International application No
PCT/US2009/069188

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,SK,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 ハッチンス, チャールズ・ダブリュ

アメリカ合衆国、イリノイ・60048、グリーン・オークス、プレイリー・リッジ・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、プレジデンシャル・ドライブ・7260

(72)発明者 ランドルフ, ジョン・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 モッター, 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・ウオリック・ドライブ・10135

(72)発明者 クリシュナン, プリーシ

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・オークス、克蘭ブルック・ロード・2100

(72)発明者 バテル, 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 ソルトウエデル, 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・フロアー

(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