

(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2005-526102

(P2005-526102A)

(43) 公表日 平成17年9月2日(2005.9.2)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 309/32	C O 7 D 309/32	4 C O 6 2
A 6 1 K 31/351	A 6 1 K 31/351	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/423	A 6 1 K 31/423	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/427	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/4433	A 6 1 K 31/4433	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 37 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-580314 (P2003-580314)	(71) 出願人	503053011
(86) (22) 出願日	平成15年3月21日 (2003.3.21)		ファイザー インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成16年11月9日 (2004.11.9)		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 100
(86) 国際出願番号	PCT/IB2003/001206		17-5755 ニューヨーク イースト
(87) 国際公開番号	W02003/082848		フォーティセカンド ストリート 23
(87) 国際公開日	平成15年10月9日 (2003.10.9)		5
(31) 優先権主張番号	60/369, 381	(74) 代理人	100091731
(32) 優先日	平成14年4月1日 (2002.4.1)		弁理士 高木 千嘉
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100127926
			弁理士 結田 純次
		(74) 代理人	100105290
			弁理士 三輪 昭次

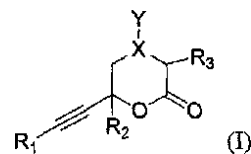
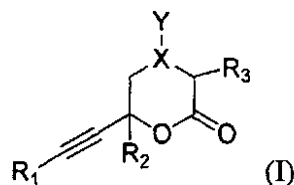
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C型肝炎ウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼのピラノンおよびピランジオン阻害剤

(57) 【要約】

式(I)で示される化合物は、C型肝炎ウイルス(HCV)RNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRp)阻害剤であり、C型肝炎ウイルスに感染したヒトの治療および予防的治療に有用である。

【化1】

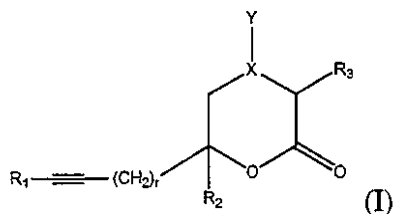


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

〔式中：

r は、0、1、2、3、4 または 5 であり；

Y は、= O、または、- O (C H_m)_n であり (m は 2 または 3 であり、n は 0 ~ 5 の整数である)；ここで Y が - O (C H_m)_n の場合、X は、

【化 2】



であり、Y が = O の場合、X は、

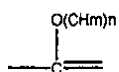
【化 3】



20

であり；または、X および Y が一緒になって、

【化 4】



を形成し；

R₁ は、水素、または、アリール基、ヘテロアリール基もしくはヘテロシクロアルキル基であり、該アリール基、ヘテロアリール基もしくはヘテロシクロアルキル基は、非置換でもよいし、または、ハロゲン；= O；= S；- CN；- NO₂；アルキル；ヘテロアルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；ヘテロアリール；アルコキシ；- (CH₂)_z CN (z は、1 ~ 4 の整数である)；= NH；- NHOH；- OH；- C(O)H；- OC(O)H；- C(O)OH；- OC(O)OH；- OC(O)OC(O)H；- OOH；- C(NH)NH₂；- NHC(NH)NH₂；- C(S)NH₂；- NHC(S)NH₂；- NHC(O)NH₂；- S(O₂)H；- S(O)H；- NH₂；- C(O)NH₂；- OC(O)NH₂；- NHC(O)H；- NHC(O)OH；- C(O)NHC(O)H；- OS(O₂)H；- OS(O)H；- OSH；- SC(O)H；- S(O)C(O)OH；- SO₂C(O)OH；- NHSH；- NHS(O)H；- NHSO₂H；- C(O)SH；- C(O)S(O)H；- C(O)S(O₂)H；- C(S)OH；- C(SO)OH；- C(SO₂)OH；- NH

C(S)H；- OC(S)H；- OC(S)OH；- OC(SO₂)H；- S(O₂)NH₂；- S(O)NH₂；- NHC S(O₂)H；- NHC(SO)H；- NHC(S)H；および、- SH 基からなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で置換されてもよく、該置換基は、非置換でもよいし、または、ハロゲン；= O；= S；- CN；- NO₂；アルキル；ヘテロアルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；ヘテロアリール；アルコキシ；- (CH₂)_z CN (z は、1 ~ 4 の整数である)；= NH；- NHOH；- OH；- C(O)H；- OC(O)H；- C(O)OH；- OC(O)OH；- OC(O)OC(O)H；- OOH；- C(NH)NH₂；- NHC(NH)NH₂；- C(S)NH₂；- NHC(S)NH₂；- NHC(O)NH₂；- S(O₂)H；- S(O)H；- NH₂；- C(O)NH₂；- OC(O)NH₂；- NHC(O)H；- NHC(O)OH；- C(O)

50

)NHCOH; -OS(O₂)H; -OS(O)H; -OSH; -SC(O)H; -S(O)C(O)OH; -SO₂C(O)OH; -NHSH; -NHS(O)H; -NHSO₂H; -C(O)SH; -C(O)S(O)H; -C(O)S(O₂)H; -C(S)H; -C(SO)OH; -C(SO₂)OH; -NHC(S)H; -OC(S)H; -OC(S)OH; -OC(SO₂)H; -S(O₂)NH₂; -S(O)NH₂; -SNH₂; -NHC(SO₂)H; -NHC(SO)H; -NHC(S)H; および、-SH基からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で置換されてもよく;

R₂は、シクロペンチル基であり、該シクロペンチル基は、非置換でもよいし、または、ハロゲン; =O; =S; -CN; -NO₂; アルキル; アルケニル; アルキニル; アリール; シクロアルキル; ヘテロシクロアルキル; ヘテロアリール; -(CH₂)_zCN(zは、1~4の整数である); =NH; -NHOH; -OH; -C(O)H; -OC(O)H; -C(O)OH; -OC(O)OH; -OC(O)OC(O)H; -OOH; -C(NH)NH₂; -NHC(NH)NH₂; -C(S)NH₂; -NHC(S)NH₂; -NHC(O)NH₂; -S(O₂)H; -S(O)H; -NH₂; -C(O)NH₂; -OC(O)NH₂; -NHC(O)H; -NHC(O)OH; -C(O)NHC(O)H; -OS(O₂)H; -OS(O)H; -OSH; -SC(O)H; -S(O)C(O)OH; -SO₂C(O)OH; -NHSH; -NHS(O)H; -NHSO₂H; -C(O)SH; -C(O)S(O)H; -C(O)S(O₂)H; -C(S)OH; -C(SO)OH; -C(SO₂)OH; -NHC(S)H; -OC(S)H; -OC(S)OH; -OC(SO₂)H; -S(O₂)NH₂; -S(O)NH₂; -SNH₂; -NHC(SO₂)H; -NHC(SO)H; -NHC(S)H; および、-SH基からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で置換されてもよく; および、

R₃は、水素、=SまたはSHであって、該SHは、非置換でもよいし、または、アリール基で置換されてもよい]

で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩もしくは活性代謝産物。

【請求項2】

R₂は、非置換のシクロペンチル基である、請求項1に記載の化合物、製薬上許容できる塩または活性代謝産物。

【請求項3】

R₃は水素である、請求項2に記載の化合物、製薬上許容できる塩または活性代謝産物。

【請求項4】

R₁は、ヘテロアリール基またはフェニル基であり、該ヘテロアリール基またはフェニル基は、非置換でもよいし、または、ハロゲン; =O; -OH; =S; -SH; -N; アルキル; アルケニル; アルキニル; および、-CH(CH₃)₂からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で置換されてもよく; または、2またはそれ以上の置換基が環化して、縮合した、もしくはスピロ多環式シクロアルキル; ヘテロシクロアルキル; アリール; または、ヘテロアリール基を形成する、請求項3に記載の化合物、製薬上許容できる塩または活性代謝産物。

【請求項5】

R₁は、フェニル基または非置換ヘテロアリール基である、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

R₁は、NおよびSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員環のヘテロアリールである、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

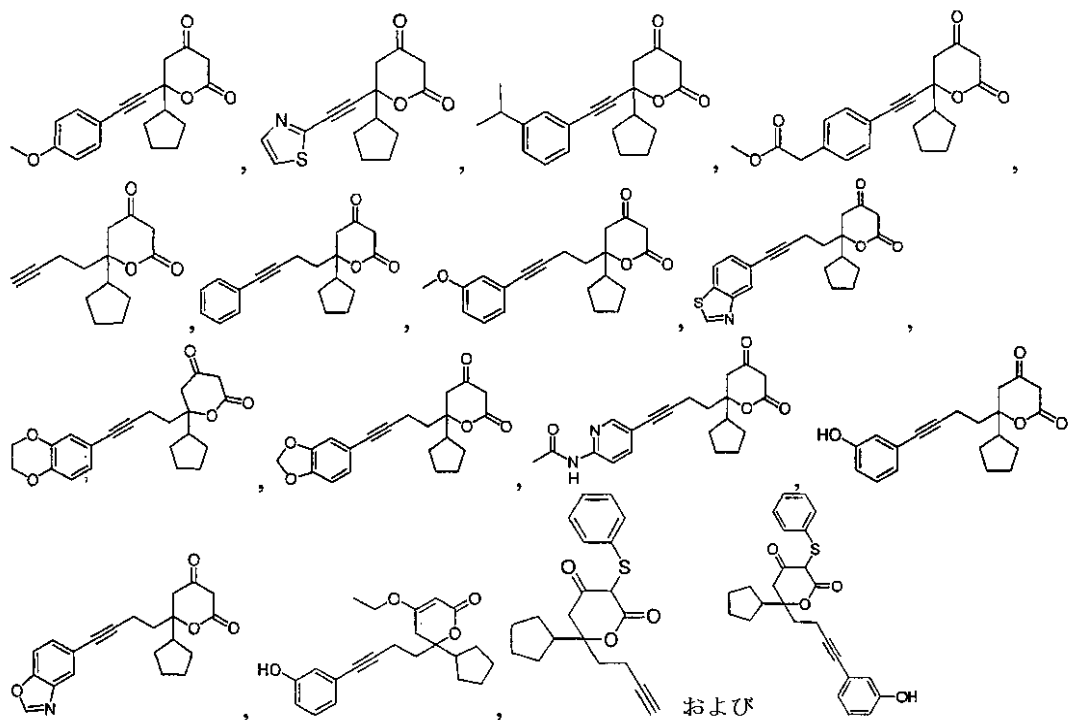
10

20

30

40

【化 5】



10

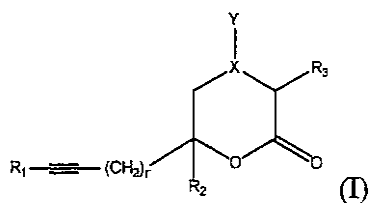
20

からなる群より選択される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩もしくは活性代謝産物。

【請求項 8】

式 (I) :

【化 6】



30

〔式中：

r は、0、1、または、2 であり；

Y は、 $=O$ 、または、 $-O(CH_2)_m$ であり (m は 2 または 3 であり、 n は 0 ~ 5 の整数である)；

ここで Y が $-O(CH_2)_m$ の場合、 X は、

【化 7】



40

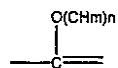
であり、 Y が $=O$ の場合、 X は、

【化 8】



であり；または、 X および Y が一緒になって、

【化 9】



を形成し；

R_1 は、水素、または、アリールもしくはヘテロアリールであり、該アリールもしくは

50

ヘテロアリールは、非置換でもよいし、または、アルキル；アルコキシ；-OH；-NH
C(O)H；および、-SH基からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で置換
されてもよく、該置換基は、非置換でもよいし、または、=O；アルキル；および、アル
コキシ基からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で置換されてもよく；

R₂は、シクロペンチル基であり；および、

R₃は、水素である]

で示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩もしくは活性代謝産物。

【請求項9】

治療上有効にHCVを阻害する量の請求項1に記載の化合物、塩または活性代謝産物、
および、製薬上許容できるキャリアーを含む医薬組成物。

10

【請求項10】

HCVポリメラーゼと、有効量の請求項1に記載の化合物、塩または活性代謝産物とを
接触させることを含む、HCVポリメラーゼ活性を阻害する方法。

【請求項11】

有効量の請求項1に記載の化合物、塩または活性代謝産物を哺乳動物組織に投与するこ
とにより、哺乳動物組織においてHCVポリメラーゼ活性を阻害する方法。

【請求項12】

哺乳動物組織がヒト組織である、請求項10に記載の方法。

【請求項13】

化合物、塩または活性代謝産物が、経口投与または静脈投与される、請求項10に記載
の方法。

20

【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)RNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRp)
阻害剤に関する。本発明はまた、HCV複製阻害に有用な医薬組成物および治療的処置に
おけるこのような化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

C型肝炎ウイルス(HCV)は、フラビウイルス科ヘパシウイルス属のメンバーである
。これは、非A非Bウイルス性肝炎の主要な原因因子であり、輸血後肝炎の主要な原因で
あり、世界的に肝炎の原因のかなりの割合を占める。急性HCV感染はしばしば無症状で
あるが、原因のほぼ80%が慢性肝炎にあると解明されている。HCV感染の持続性の特
性は、エンベロープタンパク質E2で露出した領域の高い変異可能性によって宿主の免疫
監視から逃れる能力によって説明されてきた(Weiner等, *Virology* 18
0:842~848(1991年); Weiner等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:3468~3472(1992年)。患者の約60%は、無症状
の保因状態から、慢性活性肝炎や肝硬変(患者の約20%で発症する)に至る様々な臨床
的な結果を伴う肝臓病を発症し、肝臓病は、肝細胞ガンの発症に高い関連を示す(患者の
約1~5%で発症する)(総論としては、Cuthbert, *Clin. Microbi*
ol. Rev. 7:505~532(1994年); 世界保健機関(World Hea
lth Organization)のランセット(*Lancet*)351:1415(
1998年)を参照)。世界保健機関は、1億7000万人が慢性的にHCVに感染して
おり、このうち400万人が米国に居住していると推測している。HCVは、長さ約9.
5kbの一本鎖ポジティブセンスRNAゲノムを含むエンベロープを有するRNAウイル
スである(Choo等, *Science* 244:359~362(1989年))。こ
のRNAゲノムは、341個のヌクレオチドからなる5'-非翻訳領域(5'NTR)(
Brown等, *Nucl. Acids Res.* 20:5041~5045(1992年)
; Bukh等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:4942~4
946(1992年))、3,010~3,040個のアミノ酸からなる1つのポリペプチ

30

40

50

ドをコードする大きいオープンリーディングフレーム (ORF) (上述の Choo 等, (1989年)), および、約230個のヌクレオチドからなる可変長の3'-非翻訳領域 (3'-NTR) (Kolykhalov 等, J. Virol. 70:3363~3371 (1996年); Tanaka 等, J. Virol. 70:3307~3312 (1996年)) を含む。その他のプラス鎖RNAウイルスと同様に、3'非翻訳領域が、ウイルス性のRNA合成に重要な役割を果たすと推測される。HCVは、アミノ酸配列やゲノム構成がフラビウイルスやベスチウイルスに類似しており (Miller 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2057~2061 (1990年)), それゆえに、HCVは、フラビウイルス科ファミリーの第三の属として分類されている (Franccki 等, Arch. Virol. 2:223~233 (1991年))。

10

【0003】

HCV複製の研究や特異的な抗HCV剤の探索は、HCV増殖に効率的な組織培養系がないこと、HCV感染に適切な小動物モデルがないこと、低いレベルのウイルス複製、および、ウイルスに関する相当な遺伝的な不均質性のために妨げられてきた (Bartenschlager, Antivir. Chem. Chemother. 8:281~301 (1997年); Simmonds 等, J. Gen. Virol. 74:2391~2399 (1993年))。HCVゲノムおよびコードされたタンパク質の構造および機能に関する現在の認識は、主として様々な組換え系を用いたインビトロでの研究で得られたものである (上述の Bartenschlager (1997年))。

【0004】

20

5'NTRは、ウイルスゲノムのなかでも最も保存された領域の1つであり、ウイルスのポリタンパク質翻訳の開始において中心的な役割を果たす (上述の Bartenschlager (1997年))。1つの長いORFは、共翻訳または翻訳後に、細胞のプロテイナーゼまたはウイルスのプロテイナーゼのいずれかにより構造的 (コア、E1、および、E2)、および、非構造的 (NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、および、NS5B) ウイルスタンパク質に、プロセッシングされるポリタンパク質をコードする (上述の Bartenschlager (1997年))。3'NTRは、3つの別個の領域: ポリタンパク質の停止コドンに続く約38個のヌクレオチドからなる可変領域、シチジンが分散して置換された可変長のポリウリジン領域、および、様々なHCV分離菌で高度に保存されている3'末端にある98個のヌクレオチド (nt) からなる。ゲノム内 30
での遺伝子の順番は、NH₂-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOHである (Grakoui 等, J. Virol. 67:1385~1395 (1993年))。

【0005】

構造タンパク質コア (C)、エンベロープタンパク質1および (E1、E2)、ならびに、p7領域のプロセッシングは、宿主のシグナルペプチダーゼにより仲介される。それとは異なり、非構造的な (NS) 領域の成熟は、2つのウイルス性酵素により達成される。HCVポリタンパク質は、まず宿主シグナルペプチダーゼにより切断され、構造タンパク質C/E1、E1/E2、E2/p7、および、p7/NS2が生産される (Hijikata 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:5547~5551 (1991年); Lin 等, J. Virol. 68:5063~5073 (1994年))。次に、メタロプロテアーゼであるNS2~3プロテイナーゼが、NS2/NS3のジャンクションを切断する。次に、NS3/4Aプロテイナーゼ複合体 (NS3はセリンプロテアーゼであり、NS4AはNS3プロテアーゼの補因子として作用する) が、残りの全ての部位でのプロセッシングに関与する (Bartenschlager 等, J. Virol. 67:3835~3844 (1993年); 上述の Bartenschlager (1997年))。RNAヘリカーゼおよびNTPアーゼ活性はまた、NS3タンパク質においても同定されている。NS3タンパク質のN末端の3分の1は、プロテアーゼとして機能し、残りの分子の3分の2は、HCV複製に関与すると考えられるヘリカーゼ/A 50
TTPアーゼとして作用する (上述の Bartenschlager (1997年))。N

NS5Aは、リン酸化され、推定上のNS5Bの補因子として作用する可能性がある。第四のウイルス酵素であるNS5Bは、RNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRp)であり、ウイルスRNAゲノムの複製を引き起こす重要な成分である(Lohmann等, J. Virol. 71: 8416~8428(1997年))。NS5Bは、「GDD」配列モチーフを含み、このモチーフは、これまで特徴付けられた全てのRdRpで高度に保存されている(Poch等, EMBO J. 8: 3867~3874(1989年))。

【0006】

HCV複製は、膜結合型複製複合体で生じると考えられる。その中で、ゲノムのプラス鎖RNAはマイナス鎖RNAに転写され、次々に次世代のゲノムと鎖の合成のためのテンプレートとして使用することができる。少なくとも2種のウイルスタンパク質が、この反応に関与すると考えられる：NS3タンパク質(カルボキシ末端の3分の2にヌクレオシドトリホスファターゼ/RNAヘリカーゼを有する)、および；NS5Bタンパク質(RNA依存性RNAポリメラーゼ活性(RdRp)を有する膜結合型リントタンパク質である)(Hwang等, J. Virol. 227: 439~446(1997年))。RNA複製におけるNS3の役割が不明確であるが、NS5Bは、次世代のRNA鎖合成を引き起こす重要な酵素と考えられる。昆虫細胞でNS5Bと基質として合成非ウイルスRNAを発現させるために組換えバキュロウイルスを用いることによって、関連する以下の2種の酵素活性が同定された：プライマー依存性RdRp、および、末端トランスフェラーゼ(TNTアーゼ)活性。続いて、基質としてHCVのRNAゲノムを用いることによって確認され、さらに特徴付けられた(Lohmann等, Virology 249: 108~118(1998年))。近年の研究によれば、エシェリキア・コリで発現されたC末端の21個のアミノ酸がトランシェーションされたNS5Bも、インビトロでのRNA合成に関して活性であることが示された(Ferrari等, J. Virol. 73: 1649~1654(1999年); Yamashita等, J. Biol. Chem. 273: 15479~15486(1998年))。

【0007】

持続的なHCV感染は、慢性肝炎に関連し、ついには肝発ガンに及ぶため、HCV複製は、HCV繁殖を根絶し、肝細胞ガンを予防するための標的の1つである。遺憾ながら、現在のHCV感染の治療アプローチは、比較的低い有効性、および、好ましくない副作用プロファイルを特徴とする。それゆえに、この病気を治療するための分子の発見に集中的に努力が注がれている。これらの新しいアプローチとしては、予防ワクチンや治療ワクチンの開発、改善された薬物動態学的特徴を有するインターフェロンの同定、および、3種の主要なウイルスタンパク質：プロテアーゼ、ヘリカーゼ、および、ポリメラーゼの機能を阻害するように設計された薬物の発見、が挙げられる。また、HCVのRNAゲノムそれ自体、特にIRESエレメントが、抗ウイルス性の標的として、アンチセンス分子と触媒性のリボザイムを用いて活発に開発されている。総論としては、Wang等, Prog. Drug Res. 55: 1~32(2000年)を参照。

【0008】

HCV感染のための特定の治療としては、-インターフェロン単独、および、-インターフェロンとリバビリンとの組み合わせが挙げられる。このような治療は、慢性的なHCV感染に罹った患者の一部において有効であることが示されている(Marcellin等, Ann. Intern. Med. 127: 875~881(1997年); Zeuzem等, Hepatology 28: 245~252(1998年))。また、HCV感染治療のためのアンチセンスオリゴヌクレオチドの使用(Anderesen等, 米国特許第6,174,868号(2001年))、同様に、遊離胆汁酸の使用(例えばウルソデオキシコール酸や、ケノデオキシコール酸)、または、抱合型胆汁酸(例えばタウロウルソデオキシコール酸)の使用も提唱されている(Ozeki, 米国特許第5,846,964号(1998年))。HCVなどの多数のウイルス感染を標的とするのに有用であるとして、ホスホノギ酸エステルが提唱されている(Helgstrand等, 米国特許第4,591,583号(1986年))。ワクチンの開発は、同じ接種材料を用いた

としても生じる高度な免疫回避と再感染に対する防御の欠如により妨げられてきた (Wyatt 等, J. Virol. 72: 1725 ~ 1730 (1998 年))。

【0009】

特異的なウイルス標的に向けられた低分子阻害剤の開発は、抗 HCV 研究の焦点となっておりつつある。NS3 プロテアーゼの結晶構造決定 (Kim 等, Cell 87: 343 ~ 355 (1996 年); Love 等, Cell 87: 331 ~ 342 (1996 年))、および、NS3 の RNA ヘリカーゼの結晶構造決定 (Kim 等, Structure 6: 89 ~ 100 (1998 年)) により、特異的な阻害剤の合理的な設計のための重要な構造的な識見が提供されている。

【発明の開示】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

NS5B (RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ) はまた、低分子阻害剤の有用なウイルス標的である。ペスチウイルスを用いた研究によれば、低分子化合物 VP32947 (3-[((2-ジプロピルアミノ)エチル)チオ]-5H-1,2,4-トリアジノ[5,6-b]インドール) がペスチウイルス複製の強力な阻害剤である可能性があり、耐性株が NS5B 酵素の遺伝子に突然変異を有するために、NS5B 酵素を阻害する可能性が最も高いことが示された (Baginski 等, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 97: 7981 ~ 7986 (2000 年))。また、(-)-L-2',3'-ジデオキシ-3'-チアシチジン 5'-三リン酸 (3TC; ラミブジン三リン酸) およびホスホノ酢酸による RdRp 活性の阻害も観察されている (Ishii 等, Hepatology 29: 1227 ~ 1235 (1999 年))。それにもかかわらず、HCV の RdRp 阻害剤であり、医薬的な適用に適した望ましい、または改善された物理的および化学的特性を有する、非ペプチドの低分子化合物の必要性がなお存在する。

20

【課題を解決するための手段】

【0011】

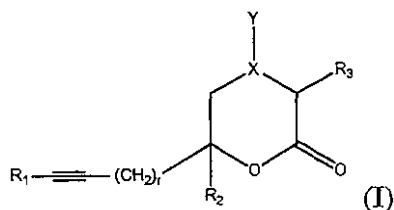
本発明は、C 型肝炎ウイルス RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの阻害剤として機能する化合物に関する。本発明はまた、HCV 複製阻害に有用な医薬組成物および治療的処置におけるこのような化合物の使用に向けられる。

【0012】

30

1 つの総括的な観点において、本発明は、式 I :

【化 1】



で示される化合物に関し、式中 :

40

r は、0、1、2、3、4 または 5 であり ;

Y は、= O、または、- O (CH_m)_n であり (m は 2 または 3 であり、n は 0 ~ 5 の整数である) ;

ここで Y が - O (CH_m)_n の場合、X は、

【化 2】



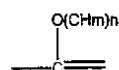
であり、Y が = O の場合、X は、

【化 3】



であり；または、X および Y が一緒になって、

【化 4】



を形成し；

【0013】

10

R₁は、水素、または、アリール基、ヘテロアリール基もしくはヘテロシクロアルキル基であり、該アリール基、ヘテロアリール基もしくはヘテロシクロアルキル基は、非置換でもよいし、または、ハロゲン；=O；=S；-CN；-NO₂；アルキル；ヘテロアルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；ヘテロアリール；アルコキシ；-(CH₂)_zCN（zは、1～4の整数である）；=NH；-NHOH；-OH；-C(O)H；-OC(O)H；-C(O)OH；-OC(O)OH；-OC(O)OC(O)H；-OOH；-C(NH)NH₂；-NHC(NH)NH₂；-C(S)NH₂；-NHC(S)NH₂；-NHC(O)NH₂；-S(O₂)H；-S(O)H；-NH₂；-C(O)NH₂；-OC(O)NH₂；-NHC(O)H；-NHC(O)OH；-C(O)NHC(O)H；-OS(O₂)H；-OS(O)H；-OSH；-SC(O)H；-S(O)C(O)OH；-SO₂C(O)OH；-NHSH；-NHS(O)H；-NHSO₂H；-C(O)SH；-C(O)S(O)H；-C(O)S(O₂)H；-C(S)OH；-C(SO)OH；-C(SO₂)OH；-NHC(S)H；-OC(S)H；-OC(S)OH；-OC(SO₂)H；-S(O₂)NH₂；-S(O)NH₂；-SNH₂；-NHC(SO₂)H；-NHC(SO)H；-NHC(S)H；および、-SH基からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で置換されてもよく、該置換基は、非置換でもよいし、または、ハロゲン；=O；=S；-CN；-NO₂；アルキル；ヘテロアルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；ヘテロアリール；アルコキシ；-(CH₂)_zCN（zは、1～4の整数である）；=NH；-NHOH；-OH；-C(O)H；-OC(O)H；-C(O)OH；-OC(O)OH；-OC(O)OC(O)H；-OOH；-C(NH)NH₂；-NHC(NH)NH₂；-C(S)NH₂；-NHC(S)NH₂；-NHC(O)NH₂；-S(O₂)H；-S(O)H；-NH₂；-C(O)NH₂；-OC(O)NH₂；-NHC(O)H；-NHC(O)OH；-C(O)NHC(O)H；-OS(O₂)H；-OS(O)H；-OSH；-SC(O)H；-S(O)C(O)OH；-SO₂C(O)OH；-NHSH；-NHS(O)H；-NHSO₂H；-C(O)SH；-C(O)S(O)H；-C(O)S(O₂)H；-C(S)H；-C(SO)OH；-C(SO₂)OH；-NHC(S)H；-OC(S)H；-OC(S)OH；-OC(SO₂)H；-S(O₂)NH₂；-S(O)NH₂；-SNH₂；-NHC(SO₂)H；-NHC(SO)H；-NHC(S)H；および、-SH基からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で置換されてもよく；

40

【0014】

R₂は、シクロペンチル基であり、該シクロペンチル基は、非置換でもよいし、または、ハロゲン；=O；=S；-CN；-NO₂；アルキル；アルケニル；アルキニル；アリール；シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；ヘテロアリール；-(CH₂)_zCN（zは、1～4の整数である）；=NH；-NHOH；-OH；-C(O)H；-OC(O)H；-C(O)OH；-OC(O)OH；-OC(O)OC(O)H；-OOH；-C(NH)NH₂；-NHC(NH)NH₂；-C(S)NH₂；-NHC(S)NH₂；-NHC(O)NH₂；-S(O₂)H；-S(O)H；-NH₂；-C(O)NH₂；-OC(O)NH₂；-NHC(O)H；-NHC(O)OH；-C(O)NHC(O)H；-OS(O₂)H；-OS(O)H；-OSH；-SC(O)H；-S(O)C(O)OH；-SO₂C(O)OH；-NHSH；-NHS(O)H；-NHSO₂H；-C(O)SH；-C(O)S(O)H；-C(O)S(O₂)H；-C(S)OH；-C(

50

$\text{SO})\text{OH}$; $-\text{C}(\text{SO}_2)\text{OH}$; $-\text{NHC}(\text{S})\text{H}$; $-\text{OC}(\text{S})\text{H}$; $-\text{OC}(\text{S})\text{OH}$; $-\text{OC}(\text{SO}_2)\text{H}$; $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NH}_2$; $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$; $-\text{SNH}_2$; $-\text{NHC}(\text{SO}_2)\text{H}$; $-\text{NHC}(\text{SO})\text{H}$; $-\text{NHC}(\text{S})\text{H}$; および、 $-\text{SH}$ 基からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で置換されてもよく; および、

R_3 は、水素、 $=\text{S}$ または SH であって、該 SH は、非置換でもよいし、または、アリール基で置換されてもよい。

【0015】

本発明はまた、式Iで示される化合物の製薬上許容できる塩および活性代謝産物に向けられる。このような化合物、塩および活性代謝産物は、本発明において、場合によっては「HCV阻害剤」を意味する。

10

【0016】

本発明はさらに、それぞれ、製薬上許容できるキャリアーと共に、有効にHCVを阻害する量の式Iで示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩もしくは活性代謝産物を含む医薬組成物に向けられる。本発明はまた、HCVポリメラーゼと、有効量の式Iの化合物、塩または活性代謝産物とを接触させることを含む、HCVポリメラーゼ活性を阻害する方法を提供する。

【0017】

本発明はさらに、有効量の式Iの化合物、塩または活性代謝産物を哺乳動物またはヒトに投与することにより、哺乳動物組織またはヒト組織においてHCVポリメラーゼ活性を阻害する方法を提供する。本発明はさらに、HCVポリメラーゼ活性を阻害する方法に向けられ、本方法において、式Iの化合物、塩または活性代謝産物は、ヒトに、経口投与または静脈内投与される。

20

【0018】

本発明のその他の特徴および利点を、本発明とその好ましい実施形態を説明する以下の説明により明らかにする。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

HCV阻害剤

本発明で使用される用語「～を含む (comprising)」および「～を含む (including)」は、他を含みうる非限定的な意味で使用される。

30

【0020】

当業界で使用される慣例に従って、本発明の構造式において記号：

【化5】



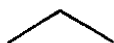
は、コアまたは主鎖構造への、部分または置換基の連結点となる結合を示すために使用される。さらなる慣例に従って、本発明におけるいくつかの構造式において、炭素原子およびそれらに結合する水素原子は明示せず、例えば、

【化6】



はメチル基を示し、

【化7】



はエチル基を示し、

【化8】



40

50

はシクロペンチル基を示す。

【0021】

本発明で使用される用語「アルキル」は、その鎖中に1～12個の炭素原子を有する分岐状または直鎖状（直線状）パラフィン系炭化水素基（飽和脂肪族基）を意味し、これらは、一般的に式 C_kH_{2k+1} （式中、 k は1～10の整数である）で示すことができる。アルキル基の例としては、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、 t -ブチル、ペンチル、 n -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。「低級アルキル」は、鎖中に1～4個の炭素原子を有するアルキル基を意味するものとする。用語「ヘテロアルキル」は、鎖中に2～12個の原子を有し、そのうち1またはそれ以上がS、OおよびNから選択されるヘテロ原子である、直鎖アルキル基または分岐鎖アルキル基を意味する。典型的なヘテロアルキルとしては、アルキルエーテル、第二アミンおよび第三アミン、アルキルスルフィドなどが挙げられる。

10

【0022】

用語「アルケニル」は、その鎖中に2～12個の炭素を含む分岐状または直鎖状オレフィン系炭化水素基（1またはそれ以上の二重結合を有する不飽和脂肪族基）を意味する。典型的なアルケニルとしては、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、イソブテニルなどが挙げられる。

【0023】

用語「アルキニル」は、その鎖中に1またはそれ以上の炭素-炭素三重結合を含み、2～12個の炭素原子を含む、分岐状または直鎖状炭化水素基を意味する。典型的なアルキニルとしては、エチニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、2-ペンチニル、2-メチルブタ-2-インイルなどが挙げられる。

20

【0024】

用語「炭素環」は、飽和した、部分的に飽和した、不飽和の、または、芳香族の、単環の、または、縮合した、もしくは縮合していない多環式の、炭素環原子のみを有する環構造（ヘテロ原子、すなわち炭素ではない環原子を含まない）を意味する。典型的な炭素環としては、シクロアルキル、アリール、および、シクロアルキル-アリール基が挙げられる。

【0025】

用語「複素環」は、N、O、および、Sから選択される1またはそれ以上のヘテロ原子を有する、飽和した、部分的に飽和した、不飽和の、または、芳香族の、単環の、または、縮合した、もしくは縮合していない多環式の環構造を意味し：典型的な複素環としては、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、および、ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール基が挙げられる。

30

【0026】

「シクロアルキル基」は、飽和した、または、部分的に飽和した、単環の、または、縮合した、もしくはスピロ多環式の、トータルで3～18個の炭素環原子（ただしヘテロ原子は含まない）を有する環構造を意味するものとする。典型的なシクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘブチル、アダマンチルなどの基が挙げられる。

40

【0027】

「ヘテロシクロアルキル基」は、単環の、または、縮合した、もしくはスピロ多環式の、飽和した、または部分的に飽和した、トータルで3～18個の環原子を有し、窒素、酸素および硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を含む環構造を意味するものとする。ヘテロシクロアルキル基の実例としては、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アジリジニルなどの基が挙げられる。

【0028】

用語「アリール」は、芳香族単環の、または、縮合した、もしくはスピロ多環式の、トータルで4～18個の環炭素原子（ヘテロ原子を含まない）を有する環構造を意味する。

50

典型的なアリール基としては、フェニル、ナフチル、アントラセニルなどが挙げられる。

【0029】

「ヘテロアリール基」は、単環の、または、縮合した、もしくはスピロ多環式の、4～18個の環原子を有し、窒素、酸素および硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を含む芳香環構造を意味するものとする。ヘテロアリール基の実例としては、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、フリル、ピリジニル、ピラジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、インドリル、キノリニル、キノキサリニル、ベンズチアゾリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾオキサゾリルなどが挙げられる。

【0030】

用語「アルコキシ」は、ラジカル - OR_a (式中、R_aはアルキル基である)を意味するものとする。典型的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシなどが挙げられる。「低級アルコキシ」基は、1～4個の炭素を含むアルキル部分を有する。用語「ハロゲン」は、塩素、フッ素、臭素またはヨウ素を示す。用語「ハロ」は、クロロ、フルオロ、プロモまたはヨードを示す。

10

【0031】

用語「置換された」は、特定の基または部分が、1またはそれ以上の置換基を有することを意味する。用語「非置換の」は、特定の基が、置換基を有さないことを意味する。用語「場合により置換された」は、特定の基が、1またはそれ以上の置換基で置換されていない、または置換されていることを意味する。

【0032】

「HCV阻害剤」は、式Iで示される化合物もしくは製薬上許容できる塩、それらのプロドラッグ、活性代謝産物、または、溶媒化合物を意味する。

20

【0033】

「プロドラッグ」は、生理学的な条件下で、または、加溶媒分解により、特定の化合物またはこのような化合物の製薬上許容できる塩に変換することができる化合物である。「活性代謝産物」は、特定の化合物またはそれらの塩を体内で代謝することにより生産された薬理的に活性な生成物である。化合物のプロドラッグおよび活性代謝産物は、当業界で既知の慣例的な技術を用いて同定することができる。例えば、Bertolini等, J. Med. Chem., (1997年) 40: 2011~2016; Shan等, J. Pharm. Sci., 86(7): 765~767; Bagshawe, Drug Dev. Res., (1995年) 34: 220~230; Bodor, Advances in Drug Res., (1984年) 13: 224~331; Bundgaard, Design of Prodrugs (エルゼビア・プレス (Elsevier Press), 1985年); Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen等編, ハーウッド・アカデミック・パブリッシャーズ (Harwood Academic Publishers), 1991年); Dear等, J. Chromatogr. B, (2000年) 748: 281~293; Spraul等, J. Pharmaceutical & Biomedical Analysis, (1992年) 10(8): 601~605; および、Prox等, Xenobiol., (1992年) 3(2): 103~112を参照。

30

40

【0034】

「溶媒化合物」は、特定の化合物の製薬上許容できる溶媒化合物の形態であって、この化合物の生物学的有効性を保持するものを意味するものとする。溶媒化合物の例としては、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、または、エタノールアミンと組み合わせた本発明の化合物が挙げられる。「製薬上許容できる塩」は、特定の化合物の遊離酸および塩基の生物学的有効性を保持し、生物学的またはそれ以外の望ましくないものではない塩を意味するものとする。製薬上許容できる塩の例としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢

50

酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カブロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン - 1, 4 - ジオエート、ヘキシン - 1, 6 - ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 α - ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン - 1 - スルホン酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩、および、マンデル酸塩が挙げられる。本発明の化合物が塩基の場合、望ましい塩は、当業界で既知のあらゆる適切な方法により製造することができ、このような方法としては、無機酸、例えば塩酸；臭化水素酸；硫酸；硝酸；リン酸など、または、有機酸、例えば酢酸；マレイン酸；コハク酸；マンデル酸；フマル酸；マロン酸；ピルピン酸；シュウ酸；グリコール酸；サリチル酸；ピラノシジル酸、例えばグルクロン酸またはガラクトuron酸；アルファ - ヒドロキシ酸、例えばクエン酸または酒石酸；アミノ酸、例えばアスパラギン酸またはグルタミン酸；芳香族酸、例えば安息香酸またはケイ皮酸；スルホン酸、例えば p - トルエンスルホン酸またはエタンスルホン酸；などで、遊離塩基を処理することが挙げられる。

10

【0035】

本発明の化合物が酸の場合、望ましい塩を当業界で既知のあらゆる適切な方法により製造することができ、このような方法としては、無機または有機塩基、例えばアミン（第一、第二または第三）；アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物などで、遊離酸を処理することが挙げられる。適切な塩の実例としては、グリシンやアルギニンのようなアミノ酸から誘導された有機塩；アンモニア；第一、第二および第三アミン；および、環状アミン、例えばピペリジン、モルホリン、および、ピペラジン；同様に、ナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム、および、リチウムから誘導された無機塩が挙げられる。

20

【0036】

化合物、塩、または、溶媒化合物が固体の場合、当業者には当然であるが、本発明の化合物、塩、および、溶媒化合物は、様々な多形または結晶形で存在してもよく、これらはいずれも、本発明の範囲および特定の製剤に含まれるものとする。

30

【0037】

いくつかの場合において、本発明の化合物は、キラル中心を有してもよい。キラル中心が存在する場合、本発明の化合物は、単一の立体異性体、ラセミ化合物、および/または、鏡像異性体および/またはジアステレオ異性体の混合物として存在し得る。これら全ての単一の立体異性体、ラセミ化合物、および、それらの混合物は、本発明の広い範囲に含まれるものとする。

【0038】

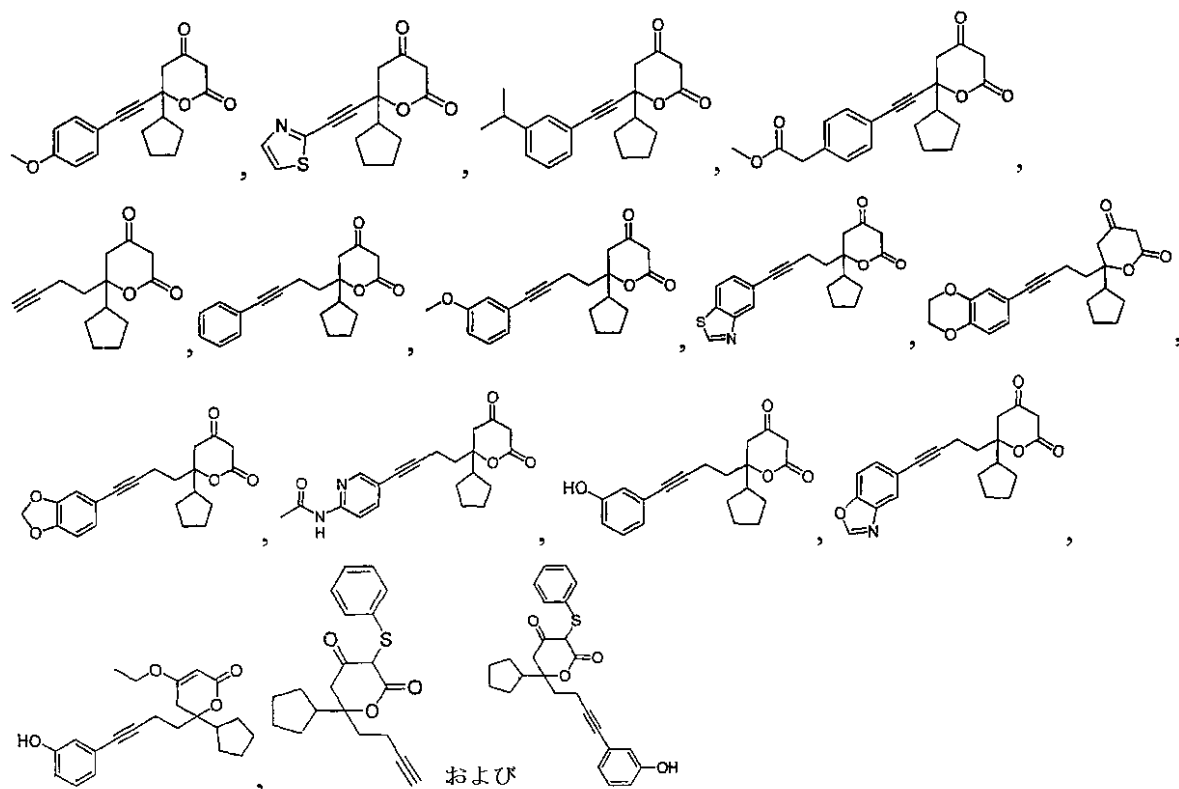
通常当業者には理解されているが、光学的に純粋な化合物は、鏡像異性的に純粋な化合物である。本発明で使用する用語「光学的に純粋な」は、少なくとも十分な活性を有する化合物を意味するものとする。好ましくは、本発明の望ましい薬理学的に純粋な化合物を含む化合物を得るための、光学的に純粋な量の単一の光学異性体は、少なくとも90%（80%の鏡像体過剰率）、より好ましくは少なくとも95%（90%の鏡像体過剰率）、さらにより好ましくは少なくとも97.5%（95%の鏡像体過剰率）、および、最も好ましくは少なくとも99%（98%の鏡像体過剰率）の単一の異性体を含む。

40

【0039】

典型的な本発明の式 I で示される化合物としては：

【化 9】



10

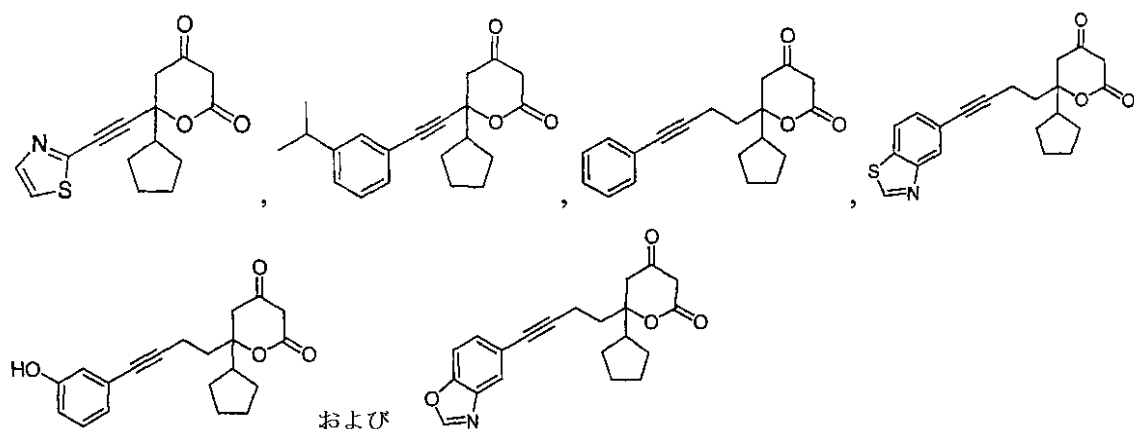
20

ならびに、それらの製薬上許容できる塩、プロドラッグ、活性代謝産物および溶媒化合物が挙げられる。

【0040】

本発明の式 I で示される好ましい化合物としては：

【化 10】



30

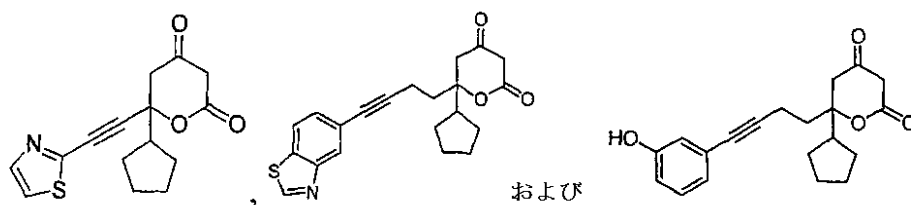
ならびに、それらの製薬上許容できる塩、プロドラッグ、活性代謝産物および溶媒化合物が挙げられる。

40

【0041】

本発明の式 I で示されるさらにより好ましい化合物としては：

【化 11】



50

ならびに、それらの製薬上許容できる塩、プロドラッグ、活性代謝産物および溶媒化合物が挙げられる。

【0042】

本発明はまた、HCVのRdRp活性を阻害する方法に向けられ、本方法は、タンパク質と、有効量の式Iで示される化合物、または、それらの製薬上許容できる塩、プロドラッグ、製薬上活性代謝産物もしくは溶媒化合物とを接触させることを含む。例えば、本発明に従ってHCV阻害剤を投与することにより、哺乳動物組織でHCV活性を阻害することができる。

【0043】

「治療すること」または「治療」は、哺乳動物（例えばヒト）において、HCV活性を阻害することによって緩和される外傷または病気状態を少なくとも軽減することを意味するものとし、（a）特に哺乳動物が上記病気状態に罹りやすいことがわかっているが未だ罹っていると診断されていない場合の、哺乳動物における予防的治療；（b）病気状態の阻害；および/または、（c）病気状態の全体的または部分的な緩和、が含まれる。

【0044】

HCV活性阻害剤としての本発明の化合物の活性は、当業界で利用可能なあらゆる適切な方法で測定することができ、例えば、インビボおよびインビトロでの分析が挙げられる。活性測定に適切な分析の例は、本発明において説明されるHCVポリメラーゼ阻害分析である。

【0045】

式Iで示される化合物、ならびに、それらの製薬上許容できるプロドラッグ、塩、活性代謝産物および溶媒化合物の投与は、当業者が利用可能なあらゆる容認された投与様式により行うことができる。適切な投与様式の実例としては、経口投与、経鼻投与、非経口投与、局所投与、経皮投与、および、直腸投与が挙げられる。経口投与および静脈内投与が好ましい。

【0046】

HCV阻害剤は、医薬組成物としてあらゆる適切な製剤の形態で投与することができる。適切な製剤の形態としては、固体、半固体、液体、または、凍結乾燥製剤、例えば錠剤、粉末、カプセル、坐剤、懸濁液、リポソーム、および、エアロゾルが挙げられる。HCV阻害剤は、あらゆる多種多様な方法論を用いて溶液として製造することができる。例えば、HCV阻害剤を酸に溶解し（例えば、1M HCl）、十分な体積の5%デキストロース水溶液（D5W）で希釈し、HCV阻害剤の望ましい最終濃度（例えば約15mM）を得ることができる。あるいは、約15mM HClを含むD5W溶液を使用して、HCV阻害剤溶液を適切な濃度で得ることができる。さらに、HCV阻害剤を、例えば1%カルボキシメチルセルロース（CMC）溶液を用いて懸濁液として製造することができる。

【0047】

医薬組成物の適切な製剤の形態を製造するために許容できる方法が知られているが、当業者により慣例的に決定することもできる。例えば、医薬配合物は、薬化学者の従来技術に従って製造することができ、経口投与、非経口投与、局所的投与、腔内投与、鼻腔内投与、気管支内投与、眼内投与、耳内投与、および/または、直腸内投与に所望の生成物を得るために、例えば、錠剤の形態に必要な場合、混合する工程、顆粒化する工程、および、圧縮する工程、または、必要に応じて成分を混合する工程、充填する工程、および、溶解する工程を必要とする。

【0048】

本発明の医薬組成物はまた、適切な添加剤、希釈剤、賦形剤、および、キャリアー、ならびに、目的とする使用に応じたその他の医薬的に活性な物質を含んでもよい。固体または液体の製薬上許容できるキャリアー、希釈剤、賦形剤、または、添加剤を本医薬組成物に用いてもよい。実例となる固体キャリアーとしては、スターチ、ラクトース、硫酸カルシウム二水和物、白土、スクロース、タルク、ゼラチン、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、および、ステアリン酸が挙げられる。実例となる液体キャリアーとし

10

20

30

40

50

ては、シロップ、落花生油、オリーブ油、食塩水、および、水が挙げられる。キャリアーまたは希釈剤としては、適切な徐放性材料、例えばモノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリン（単独で、または、ワックスと共に）が挙げられる。液体キャリアーが使用される場合、シロップ、エリキシル、乳濁液、ソフトゼラチンカプセル、滅菌した注射可能な液体（例えば溶液）、または、非水系または水性の液体懸濁液の形態に製造することができる。

【0049】

医薬組成物の用量は、少なくとも治療有効量のHCV阻害剤を含み、好ましくは、1またはそれ以上の製剤投与単位で構成される。選択された用量は、HCV活性の阻害を介して治療することが必要とされる哺乳動物（例えば人間の患者）に、あらゆる既知の、または適切な用量を投与する方法で投与することができ、例えば、局所的に、例えば軟膏またはクリーム；経口的に；直腸に、例えば坐剤として；注射により非経口的に；静脈内に；または、腔内、鼻腔内、気管支内、耳内、または、眼内への輸液により連続的に投与することができる。本組成物を細胞毒性の薬物と一緒に投与する場合、本組成物は、細胞毒性の薬物投与の前に、それと一緒に、および／または、その後に投与することができる。しかしながら、本組成物を放射線治療と組み合わせて投与する場合、本組成物は、好ましくは放射線治療の開始の前に投与される。

10

【0050】

成句「治療有効量」および「有効量」は、治療が必要な哺乳動物に投与する場合、例えば抗ガン治療の相乗作用または卒中、頭の外傷、および、神経変性病の結果生じる神経毒性の阻害のようなHCV活性の阻害により緩和される外傷または病気状態の治療を達成するのに十分な本発明の薬剤の量を意味するものとする。治療上有効となり得る所定の本発明の化合物の量は、特定の化合物、それを必要とする哺乳動物の病気状態とその重症度、同一性および特徴などのファクターに応じて様々であってよく、技術者により慣例的に決定することができる。

20

【0051】

本発明の医薬組成物で使用されるHCV阻害剤の実際の投与量は、使用する予定の特定の薬剤の特性、特定の製剤化された組成、投与様式および特定の部位、ならびに、治療する予定の主体および状態に従って選択することが好ましい。所定の一連の条件に対する最適の投与量は、従来の投与量 - 決定試験を用いて当業者により確認することができる。経口投与用の場合、例えば、用いることができる用量は、適切なインターバルで繰り返される治療方針において、約0.001～約1000mg/kg体重、好ましくは約0.1～約1000mg/kg体重、さらにより好ましくは約1～約50mg/kg体重である。

30

【実施例】

【0052】

本発明に係る様々な化合物の特定の例を、下記の実施例に記載したように有利に製造することができる。以下の実施例の化合物構造は、プロトン磁気共鳴分光試験、赤外分光分析、元素微量分析分析、マススペクトロメトリー、薄層クロマトグラフィー、融点、沸点、および、HPLCの1またはそれ以上により確認された。

【0053】

プロトン磁気共鳴 (^1H NMR) スペクトルは、300メガヘルツのテク - マグ (T ech - Mag) のブルーカー・アバンス (B ruk er A v a n c e) 300DPX、または、ブルーカー・アバンス500DRXスペクトロメーターをフィールド強度300または500メガヘルツ (MHz) で操作して用いることによって測定した。ケミカルシフトは、内部のテトラメチルシラン標準からの百万分率 (ppm,) のダウンスフィールドで報告された。あるいは、 ^1H NMRスペクトルは、以下に示す残留したプロトン性溶媒シグナルを基準にした: $\text{CHCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$; $\text{DMSO} = 2.49 \text{ ppm}$; $\text{C}_6\text{H}_5\text{D}_5 = 7.15 \text{ ppm}$ 。ピークの多重度は、以下のように設定された: s = 一重項; d = 二重項; dd = 二重項の二重項; t = 三重項; q = 四重項; br = 広帯域共鳴 (b road resonance); および、m = 多重項。結合定数はヘルツで与えられた。

40

50

赤外吸収 (I R) スペクトルは、パーキン・エルマーの 1 6 0 0 シリーズ F T I R スペクトロメーターを用いて得た。元素微量分析は、アトランティック・マイクロラボ社 (A t l a n t i c M i c r o l a b I n c .) (ノークロス , ジョージア州) で行われ、理論値の $\pm 0.4\%$ の範囲内で規定された元素に関する結果を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィーをシリカゲル 6 0 (メルク社の製品 9 3 8 5) を用いて行った。分析薄層クロマトグラフィー (T L C) を、プレコーティングされたシリカ 6 0 F₂₅₄ (メルク社の製品 5 7 1 9) のシートを用いて行った。H P L C クロマトグラフを、ゾルボックス (Z o r b a x) S B - C 1 8 4.6 mm x 1 5 0 mm カラム (3.5 ミクロンの充填材料を含む) を備えたヒューレット・パッカートのモデル 1 1 0 0 システムで行った。特に指定のない限り、流速 1 mL / 分で、7.5 分間にわたる 5 % C H₃ C N / H₂ O から 9 5 % C H₃ C N / H₂ O への勾配、それに続く、9 5 % C H₃ C N / H₂ O での 2.5 分間の維持 (いずれの溶媒も、0.1 % (v / v) T F A を含む) が用いられた。保持時間 (R t) は、分単位で与えられた。半分離用 H P L C は、2 1.2 mm x 2 5 0 mm の C 8 カラムを備えたギルソン (G i l s o n) L C 3 D システムで行われた。勾配は、C H₃ C N / H₂ O 溶媒系を用いて各化合物に対して最適化された。融点 (m p と略記する) を融点測定装置で測定し、逆修正した。特に他の規定がない限り、全ての反応は、隔壁で密閉されたフラスコを用いてアルゴンのわずかな正圧下で行われた。全ての市販の試薬は、それぞれの供給元から得られた状態で使用したが、以下の例外を除く：テトラヒドロフラン (T H F) は、使用前に、ナトリウム - ベンゾフェノンケチルから蒸留し；ジクロロメタン (C H₂ C l₂) は、使用前に、水素化カルシウムから蒸留し；塩化リチウム無水物は、1 1 0 で真空中で一晩加熱することにより製造された。マススペクトルは、低解像度および高解像度のいずれにおいても、エレクトロスプレー (E I) または、高速原子衝撃 (F A B) イオン化技術のいずれかを用いて測定された。本発明において以下の略語が使用される；E t₂ O (ジエチルエーテル)；D M F (N , N - ジメチルホルムアミド)；D M S O (ジメチルスルホキシド)；M e O H (メタノール)；E t O H (エタノール)；E t O A c (酢酸エチル)；A c (アセチル)；H e x (ヘキサン)；M e (メチル)；E t (エチル)；P h (フェニル)；D I E A (ジイソプロピルエチルアミン)；T F A (トリフルオロ酢酸)；D T T (ジチオスレイトール)；および、T H F (テトラヒドロフラン)。

【 0 0 5 4 】

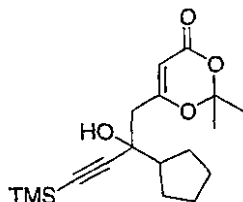
固相合成は、リンク (R i n k) のアミドリinker (R i n k , T e t r a h e d r o n L e t t e r s (1 9 8 7 年) 2 8 : 3 7 8 7) (標準的な酸で切断されるリンカーであり、切断されると遊離カルボキサミド基を生じる) を用いて固定試薬で行われた。小規模の固相合成 (例えば約 2 ~ 5 μ モル) が、カイロンのシンフェーズ (S y n P h a s e ^(R)) ポリスチレン O - シリーズのクラウン (ピン) 誘導体化を、F m o c で保護されたリンクアミドリinker と共に用いて行われた。大規模 (例えば約 1 0 0 μ モル超) の合成には、リンクアミド結合は、アルゴノート・テクノロジー (A r g o n a u t T e c h n o l o g i e s) のアルゴゲル (A r g o g e l ^(R)) 樹脂、グラフト化ポリスチレン - ポリ (エチレングリコール) コポリマーに形成された。あらゆる適切な樹脂が固相として使用可能であり、物理的に弾性で、連結反応や切断反応以外に関しては合成反応条件に対して不活性な樹脂から選択される。

【 0 0 5 5 】

実施例 1 : 6 - シクロペンチル - 6 - [(4 - メトキシフェニル) エチニル] ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 (3 H) - ジオン

工程 1 : 6 - (2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - トリメチルシラニル - ブタ - 3 - インイル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキシシ - 4 - オン :

【化 1 2】



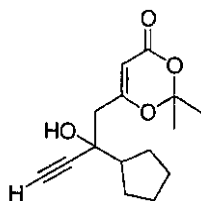
ジイソプロピルアミン (3 . 8 5 m L , 2 7 . 5 ミリモル) を T H F (1 0 0 m L ; 乾 燥) に溶解させた溶液を、 - 7 8 に冷却し、そこに B u L i (1 1 m L , 2 7 . 5 ミリモル ; 2 . 5 M , ヘキサン中) を 1 0 分 にわたり滴下して加えた。この温度で 5 分間攪拌した後、この混合物を 5 分間室温に温め、続いて - 7 8 に再度冷却し、そこに 2 , 2 , 6 - トリメチル - [1 , 3] ジオキシシ - 4 - オン (3 . 6 0 m L , 2 7 . 5 ミリモル) (アルドリッチより入手可能) を 5 分 にわたり滴下して加え、続いて、 - 7 8 でさらに 3 0 分間攪拌した。この溶液に、 J . O r g , C h e m . , 1 0 6 : 4 7 8 6 ~ 4 8 0 0 (1 9 8 4 年) で説明したように製造された 1 - シクロペンチル - 3 - トリメチルシラニル - プロピノン (^1H NMR (CDCl_3) : 0 . 2 4 (s , 9 H) , 1 . 6 3 (m , 4 H) , 1 . 9 0 (m , 4 H) , 2 . 9 2 (p e n t e t , 1 H , J = 8 . 2 H z)) (4 . 8 5 g , 2 5 ミリモル) を 5 分間 にわたり加えた。得られた混合物を - 7 8 で 1 時間攪拌し、続いて - 3 0 にゆっくり温め、 0 . 5 N クエン酸でクエンチした。この混合物をエーテルで希釈し、 1 N NaHCO_3 、ブラインで抽出し、次に、 MgSO_4 で乾燥させた。この材料 (9 . 3 8 g) は、未反応の 2 , 2 , 6 - トリメチル - [1 , 3] ジオキシシ - 4 - オンを含むが、さらに精製しないで次の工程に用いた。

^1H NMR (CDCl_3) : 0 . 15 (s , 9 H) , 1 . 60 (m , 4 H) , 1 . 72 (s , 3 H) , 1 . 75 (s , 3 H) , 2 . 01 (s , 1 H) , 2 . 14 (ペンテット , 1 H) , 2 . 47 (s , 1 H) , 2 . 55 (s , 2 H) , 5 . 40 (s , 1 H) , ESIMS ($\text{M}+\text{Na}^+$) : 359.1。

【 0 0 5 6】

工程 2 : 6 - (2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - ブタ - 3 - インイル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキシシ - 4 - オン :

【化 1 3】



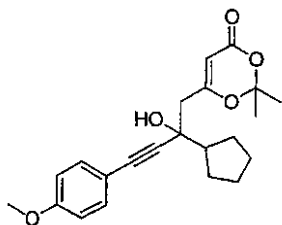
6 - (2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - トリメチルシラニル - ブタ - 3 - インイル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキシシ - 4 - オン (~ 2 7 . 5 ミリモル、上記の工程 1 からの粗生成物)、 CsF (7 . 6 g , 5 0 . 0 ミリモル)、および、 MeOH (7 5 m L) の溶液を室温で一晩攪拌した。この時点で H P L C は未だ出発原料を示したため、反応液を 4 0 でさらに 4 時間加熱したところ、全ての出発原料が消費された。この反応液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーでシリカに通過させ、 3 0 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶離することにより精製し、 4 . 0 g の生成物を得た (2 回の工程で 6 1 % 収率)。

^1H NMR (CDCl_3) : 1 . 63 (m , 4 H) , 1 . 72 (s , 3 H) , 1 . 74 (s , 3 H) , 2 . 16 (m , 1 H) , 2 . 49 (s , 1 H) , 2 . 53 (s , 1 H) , 2 . 58 (s , 1 H) , 5 . 43 (s , 1 H) ; ESIMS ($\text{M}+\text{Na}^+$) : 287.1。

【 0 0 5 7】

工程 3 : 6 - [2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - ブタ - 3 - インイル] - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキシシ - 4 - オン :

【化 1 4】



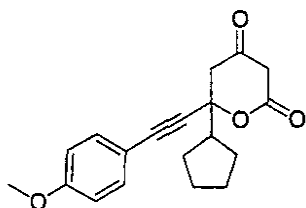
6 - (2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - ブタ - 3 - インイル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキシン - 4 - オン (6 6 m g , 0 . 2 5 ミリモル) 、 4 - ブロモアニソール (3 4 . 4 μ L , 0 . 2 7 5 ミリモル) 、 ジイソプロピルアミン (4 2 . 4 μ L , 0 . 3 0 ミリモル) 、 $P(t-Bu)_3$ (3 0 μ L の 1 0 質量 % ヘキサン溶液 , 0 . 0 1 5 ミリモル) 、 および、無水ジオキサン (2 2 0 μ L) の溶液に、アルゴン下で、 $Pd(PhCN)_2Cl_2$ (2 . 8 7 m g , 0 . 0 0 7 5 ミリモル) 、 および、 CuI (0 . 9 5 m g , 0 . 0 0 5 ミリモル) を室温で加えた。この反応液を減圧下でアルゴンでフラッシングし (3 回) 、続いて、室温で 2 . 5 時間撹拌した。この時点で H P L C により ~ 6 0 % の変換が示された。次に、この反応液を 3 5 でオイルバスにさらに 2 時間置き、その後、全ての出発原料が消費された。この反応液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで、3 0 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶離させることにより精製し、6 2 m g の生成物を得た (6 7 % 収率) 。

1H NMR ($CDCl_3$): 1.63(m,4H), 1.72 (s,3H), 1.73 (s,3H), 2.23 (ペンテット, 1H, J=8.0 Hz), 2.54 (s,1H), 2.65 (s,2H), 3.81 (s,3H), 5.47(s,1H), 6.83(d,2H, J=8.7 Hz), 7.31 (d,2H, J=8.1 Hz); ESIMS ($M+Na^+$): 393.2。

【 0 0 5 8】

工程 4 : 6 - シクロペンチル - 6 - [(4 - メトキシフェニル) エチニル] ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 (3 H) - ジオン :

【化 1 5】



6 - [2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - ブタ - 3 - インイル] - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキシン - 4 - オン (5 5 m g , 0 . 1 4 8 5 ミリモル) 、 1 N NaOH (1 5 0 μ L , 0 . 1 4 8 5 ミリモル) 、 および、MeOH (1 . 5 m L) の溶液を室温で 2 時間撹拌し、この時点での H P L C により全ての出発原料が消費されたことが示された。この反応液を 0 . 5 N クエン酸でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮し、分離用 H P L C で精製し、1 3 m g の生成物を得た (2 4 % 収率) 。

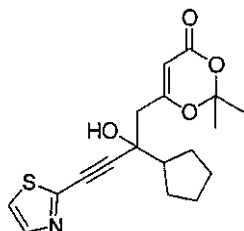
1H NMR ($CDCl_3$): 1.73(m,4H), 2.23 (ペンテット, 1H, J=8.1 Hz), 2.85 (d,1H, J=16.3 Hz), 2.95 (d,1H, J=16.5 Hz), 3.45 (d,1H, J=21.5 Hz), 3.85 (s,3H), 3.98 (d,1H, J=22.0 Hz), 6.84 (d,2H, J=8.7 Hz), 7.32 (d,2H, J=8.1 Hz) ; ESIMS ($M+Na^+$) : 335.1。

【 0 0 5 9】

実施例 2 : シクロペンチル - 6 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イルエチニル) ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 (3 H) - ジオン

工程 1 : 6 - (2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - チアゾール - 2 - イル - ブタ - 3 - インイル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキシン - 4 - オン :

【化 1 6】



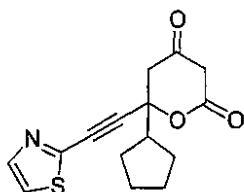
6 - (2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - ブタ - 3 - インイル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキシン - 4 - オン (264.1 mg , 1.0 ; 実施例 1 の工程 2 で説明したように製造した) 、 2 - プロモチアゾール (99.1 μ L , 1.1 ミリモル) 、 ジイソプロピルアミン (1.5 mL) 、 および、 DMF (.5 mL) の脱気した溶液に、アルゴン下で、 Pd (PPh₃)₂ Cl₂ (28.1 mg , 0.04 ミリモル) および CuI (15.2 mg , 0.08 ミリモル) を加えた。得られた混合物を、減圧下でアルゴンでフラッシングし (3 回) 、続いて 100 のオイルバスに 5 分間置き、その間に反応液が黒 / 茶色になった。この混合物をシリカのプラグで過し、酢酸エチルで溶離し、濃縮し、溶離液として 30 % EtOAc / Hex を用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製した。生成物の収率は 280 mg であった (81 % 収率) 。

¹H NMR (CDCl₃): 1.63 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 2.23 (ペンテット, 1H, J=8.0 Hz), 2.54 (s, 1H), 2.65 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 5.47 (s, 1H), 6.83 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.31 (d, 2H, J=8.1 Hz), ESIMS (M+Na⁺): 393.2。

【 0 0 6 0】

工程 2 : シクロペンチル - 6 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イルエチニル) ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 (3 H) - ジオン :

【化 1 7】



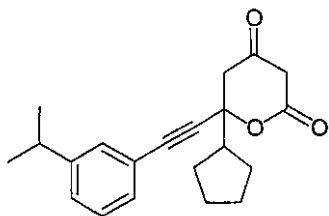
表題の化合物を、実施例 1 と同様にして製造した (ただし、6 - [2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - ブタ - 3 - インイル] - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキシン - 4 - オンの代わりに、6 - (2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - チアゾール - 2 - イル - ブタ - 3 - インイル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキシン - 4 - オン (工程 1 より) を用いたことを除く) 。

¹H NMR (CDCl₃): 1.63-2.05 (bm, 4H), 2.23 (ペンテット, 1H, J=8.1 Hz), 2.78 (d, 1H, J=17.7 Hz), 3.04 (d, 1H, J=17.7 Hz), 3.51 (d, 1H, J=20.0 Hz), 3.97 (d, 1H, J=20.0 Hz), 7.46 (d, 1H, J=3.2 Hz), 7.89 (d, 2H, J=3.4 Hz)。分析 C₁₅H₁₅N₁O₃S₁ · 0.25 H₂O についての計算値: C, 57.75; H, 4.93; N, 4.35。実験値: C, 58.2; H, 5.34; N, 4.36; ESI MS (M+Na⁺): 312.0。

【 0 0 6 1】

実施例 3 : 6 - シクロペンチル - 6 - メチル - ジヒドロ - ピラン - 2 , 4 - ジオン

【化 1 8】



表題の化合物を、実施例 1 と同様にして製造した（ただし、実施例 1 の工程 3 での 4 - プロモアニソールの代わりに、3 - プロモベンゼンを用いたことを除く）。

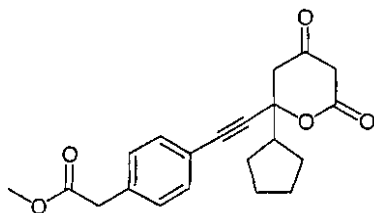
10

^1H NMR (CDCl_3): 1.24 (d, 6H, $J=7.0$ Hz), 1.55-2.05 (bm, 4H), 2.45 (ペンテット, 1H, $J=8.3$ Hz), 2.74 (d, 1H, $J=17.5$ Hz), 2.45 (m, 1H), 3.00 (d, 1H, $J=17.5$ Hz), 3.47 (d, 1H, $J=19.8$ Hz), 3.97 (d, 1H, $J=19.8$ Hz), 7.46 (m, 4H)。分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3 \cdot 0.15 \text{H}_2\text{O}$ についての計算値: C, 77.1 ; H, 7.49。実験値: C, 77.14 ; H, 7.63 ; ESIMS($\text{M}-\text{H}^-$) : 323.2

【 0 0 6 2】

実施例 4 : 6 - シクロペンチル - 6 - メチル - ジヒドロ - ピラン - 2 , 4 - ジオン

【化 1 9】



20

表題の化合物を、実施例 1 と同様にして製造した（ただし、実施例 1 の工程 3 での 4 - プロモアニソールの代わりに（4 - プロモ - フェニル） - 酢酸メチルエステルを用いたことを除く）。

^1H NMR (CDCl_3): 1.51-2.15 (bm, 4H), 2.44 (ペンテット, 1H, $J=8.3$ Hz), 2.74 (d, 1H, $J=17.3$ Hz), 3.00 (d, 1H, $J=17.5$ Hz), 3.47 (d, 1H, $J=19.7$ Hz), 3.97 (d, 1H, $J=19.8$ Hz), 7.25 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.36 (d, 1H, $J=8.1$ Hz)。分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3 \cdot 0.15 \text{H}_2\text{O}$ についての計算値: C, 77.1 ; H, 7.49。実験値: C, 77.14 ; H, 7.63 ; ESIMS($\text{M}-\text{H}^-$) : 353.1。

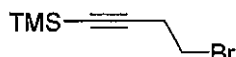
30

【 0 0 6 3】

実施例 5 : 6 - ブタ - 3 - インイル - 6 - シクロペンチル - ジヒドロ - ピラン - 2 , 4 - ジオン

工程 1 : (4 - プロモブタ - 1 - インイル) トリメチルシラン :

【化 2 0】



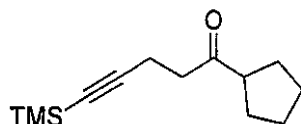
表題の化合物を、J . Amer . Chem . Soc . , 5 3 8 3 ~ 5 3 9 6 (1 9 8 8 年) で説明されたように製造した。

40

【 0 0 6 4】

工程 2 : 1 - シクロペンチル - 5 - トリメチルシラニル - ペンタ - 4 - イン - 1 - オン :

【化 2 1】



(4 - プロモブタ - 1 - インイル) トリメチルシラン (8 . 0 g , 3 9 ミリモル) (工

50

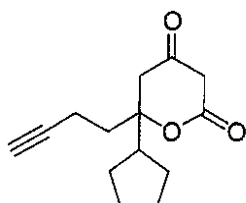
程 1 より) の T H F (5 0 m L) 溶液に、マグネシウム (削り状) (1 . 1 4 g , 4 7 ミリモル)、および、ヨウ素 (1 0 m g) を加えた。この反応液を 2 4 で 1 時間攪拌し、次に、オイルバスで 5 0 で 1 時間温め、続いて 2 4 に冷却させた。この溶液に、T H F (3 0 m L) 中のシクロペンタンカルボン酸メトキシ - メチル - アミド (6 . 1 2 g , 3 9 ミリモル) を加えた。反応液を 4 時間攪拌した後、2 N H C l (5 0 m L) および E t O A c (5 0 m L) を加えた。層を分離させ、水層を、E t O A c (2 5 m L) で 3 回抽出した。有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム (5 0 m L)、水 (5 0 m L)、および、飽和 N a C l (4 0 m L) で連続的に洗浄した。次に、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過した後、ロータリーエバポレーションを用いて有機層を濃縮し、次に、クロマトグラフィー処理し (8 0 g の S i , 3 % E t O A c , ヘキサン中)、生成物を 10 得た (4 . 3 9 g , 5 1 % 収率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.13 (s, 9H), 1.70 (m, 8H), 2.49 (t, J=8.10 Hz, 2H), 2.69 (t, J=7.91 Hz, 2H), 2.88 (p, J=7.91 Hz, 1H)。

【 0 0 6 5 】

工程 3 : 6 - ブタ - 3 - インイル - 6 - シクロペンチル - ジヒドロ - ピラン - 2 , 4 - ジオン :

【 化 2 2 】



- 5 0 に冷却した N a H (2 . 4 g , 5 9 . 3 ミリモル) の T H F (2 5 0 m L) のスラリーに、メチルアセトアセテート (6 . 4 m L , 5 9 . 3 ミリモル) を加え、慎重に溶液を - 2 5 未満に維持した。この溶液を 2 0 分間攪拌し、次に、n B u L i (2 3 . 7 m L , 2 . 5 M , シクロペンタン中 , 5 9 . 3 ミリモル) 溶液を 2 0 分にわたり加えた。この反応液を 4 0 分間攪拌した。上記工程 2 からの 1 - シクロペンチル - 5 - トリメチルシリル - ペンタ - 4 - イン - 1 - オンの T H F (5 0 m L) 溶液を加え、1 . 5 時間攪拌した。この反応液を飽和 N H ₄ C l (5 0 m L) および 2 N H C l (5 0 m L) でクエンチした。層を分離させ、濃塩酸を用いて水層を p H 2 に酸性化した。水層を E t O A c (1 0 0 m L) で 3 回抽出した。有機層を合わせ、飽和 N H ₄ C l (1 0 0 m L)、水 (5 0 m L)、および、飽和 N a C l (5 0 m L) で連続的に洗浄した。有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、固体から分離し、ロータリーエバポレーションで濃縮した。 30

【 0 0 6 6 】

次に、粗有機生成物を M e O H (1 2 0 m L) に溶解させ、そこに微細粉末化した K ₂ C O ₃ (無水) (6 . 0 g) を加えた。このスラリーを還流下で 1 . 5 時間攪拌し、次に、ロータリーエバポレーションで濃縮した。残留物を水 (1 0 0 m L) および E t O A c (5 0 m L) に溶解させた。層を分離させ、有機生成物を 5 % K ₂ C O ₃ 水溶液 (5 0 m L) で 3 回抽出した。水層を合わせ、濃塩酸で酸性化した。水溶液を C H ₂ C l ₂ (1 0 0 m L) で 3 回抽出した。有機層を合わせ、M g S O ₄ で乾燥させた。ろ過し、濃縮した後、有機生成物をクロマトグラフィー処理し (8 0 g の S i O ₂ , 5 0 % E t O A c , ヘキサン中)、所望の生成物を得た (2 . 6 5 g , 5 8 %)。 40

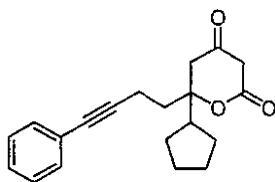
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.56 (m, 8H), 1.99 (m, 2H), 2.10 (s, 1H), 2.21 (p, J=7.91 Hz, 1H), 2.35 (dt, J=2.45 Hz, J=7.54 Hz, 2H), 2.77 (dd, J=13.00, J=16.01, 2H), 3.43 (s, 2H)。分析 C ₁₄ H ₁₈ O ₃ · 0.1 C H ₂ C l ₂ についての計算値: C, 69.75 ; H, 7.56。実験値 C, 69.76 ; H, 7.65 ; ESIMS (M+Na⁺) : 257。

【 0 0 6 7 】

実施例 6 : 6 - シクロペンチル - 6 - (4 - フェニル - ブタ - 3 - インイル) - ジヒドロ

- ピラン - 2 , 4 - ジオン

【化 2 3】



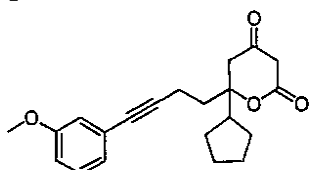
6 - ブタ - 3 - インイル - 6 - シクロペンチル - ジヒドロ - ピラン - 2 , 4 - ジオン (100 mg , 0.42 ミリモル ; 実施例 5 で説明したように製造した) 、 および、ヨードベンゼン (0.052 mL , 0.46 ミリモル) の DMF (0.2 mL) およびジイソプロピルアミン (0.6 mL) の混合物の溶液に、ヨウ化銅 (I) (6.4 mg , 0.034 ミリモル) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド (12 mg , 0.017 ミリモル) を加えた。この混合物を 2 分間音波破碎し、次に、90 ° で 5 分間加熱した。この反応物をシリカの小さいプラグに通し、ろ過液が透明になるまで EtOAc で洗浄した。次に、酢酸 (4 mL) をシリカに通し、ろ過液が透明になるまで 5 % 酢酸の EtOAc 溶液で洗浄した。酸性の層をロータリーエバポレーションで濃縮し、次に、クロマトグラフィー処理し (8 g のシリカ , 40 % EtOAc , ヘキサン中) 、生成物を得た (20 mg , 16 %) 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.70 (m , 8H) , 2.04 (m , 2 H) , 2.28 (p , $J=9.23$ Hz , 1H) , 2.57 (t , $J=7.16$ Hz , 2H) , 2.83 (dd , $J=15.82$ Hz , $J=25.43$ Hz , 2H) , 3.45 (d , $J=1.51$ Hz , 2H) , 7.29 (m , 3H) , 7.38 (m , 2H) 。 分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3 \cdot 0.2\text{MeOH}$ についての計算値 : C , 76.15 ; H , 7.28 。 実験値 C , 76.45 ; H , 7.68 。 ESIMS ($\text{M}+\text{Na}^+$) : 333 。

【 0 0 6 8 】

実施例 7 : 6 - シクロペンチル - 6 - [4 - (3 - メトキシ - フェニル) - ブタ - 3 - インイル] - ジヒドロ - ピラン - 2 , 4 - ジオン

【化 2 4】



表題の化合物を、実施例 6 と同様にして製造した (ただし、実施例 6 の工程 3 でのヨードベンゼンの代わりに、3 - ヨードアニソールを用いたことを除く) 。

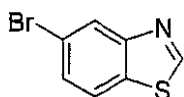
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.73 (m , 8H) , 2.04 (t , $J=7.54$ Hz , 2H) , 2.28 (p , $J=9.04$, 1H) , 2.57 (t , $J=7.72$, 2H) , 2.82 (dd , $J=16.2$ Hz , $J=24.3$ Hz , 2H) , 3.44 (d , $J=1.32$ Hz , 2H) , 3.80 (s , 3H) , 6.85 (m , 1H) , 6.96 (m , 2H) , 7.19 (t , $J=7.91$ Hz , 1H) 。 分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_4 \cdot 0.05 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ についての計算値 : C , 73.35 ; H , 7.05 。 実験値 C , 73.40 ; H , 7.15 ; ESIMS ($\text{M}+\text{Na}^+$) : 367 。

【 0 0 6 9 】

実施例 8 : 6 - (4 - ベンゾチアゾール - 5 - イル - ブタ - 3 - インイル) - 6 - シクロペンチル - ジヒドロ - ピラン - 2 , 4 - ジオン

工程 1 : 5 - プロモ - ベンゾチアゾール :

【化 2 5】



表題の化合物を、J . Org . Chem . , 1328 ~ 1331 (1976 年) で説明されたように製造した。

【 0 0 7 0 】

10

20

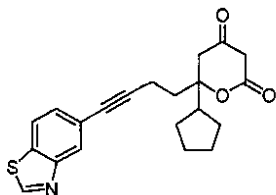
30

40

50

工程 2 : 6 - (4 - ベンゾチアゾール - 5 - イル - ブタ - 3 - インイル) - 6 - シクロ
ペンチル - ジヒドロ - ピラン - 2 , 4 - ジオン :

【化 2 6】



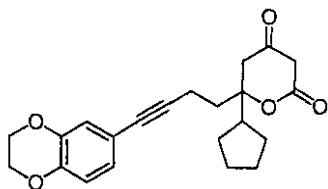
表題の化合物を、実施例 6 と同様にして製造した（ただし、5 - プロモ - ベンゾチアゾール（以下で説明する）を、実施例 6 の工程 3 でのヨードベンゼンの代わりに用いたことを除く）。

^1H NMR (CDCl_3): 1.63 (m, 8H), 2.09 (dt, $J=3.01$ Hz, $J=7.54$ Hz, 2H), 2.30 (p, $J=8.8$ 5, 1H), 2.61 (t, $J=7.16$, 2H), 2.85 (dd, $J=17.71$, $J=16.20$, 2H), 3.48 (s, 2H), 7.53 (d, $J=8.48$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=8.29$, 1H), 8.21 (s, 1H), 9.23 (s, 1H)。分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S} \cdot 1$ TFA $\cdot 0.1$ ヘキサンについての計算値: C, 57.83; H, 4.81; N, 2.86; S, 6.54; 実験値 C, 57.63; H, 5.19; N, 2.99; S, 6.41; ESIMS($\text{M}+\text{Na}^+$): 390。

【0071】

実施例 9 : 6 - シクロペンチル - 6 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオ
キシシ - 6 - イル) - ブタ - 3 - インイル] - ジヒドロ - ピラン - 2 , 4 - ジオン

【化 2 7】



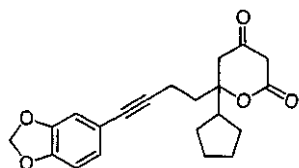
表題の化合物を、実施例 6 と同様にして製造した（ただし、実施例 6 の工程 3 でのヨードベンゼンの代わりに、3, 4 - エチレンジオキシヨードベンゼンを用いたことを除く）

^1H NMR (CDCl_3): 1.93 (m, 8H), 2.14 (t, $J=7.34$ Hz, 2H), 2.21 (p, $J=9.14$, 1H), 2.53 (t, $J=7.42$, 2H), 2.88 (dd, $J=16.20$ Hz, $J=22.3$ Hz, 2H), 3.43 (d, $J=1.32$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.21 (s, 4H), 6.75 (d, $J=7.74$, 1H), 6.92 (d, $J=7.32$, 1H), 7.09 (s, 1H)。分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_5$ についての計算値: C, 71.72; H, 6.57。実験値 C, 71.98; H, 6.79; ESIMS($\text{M}+\text{Na}^+$): 391。

【0072】

実施例 10 : 6 - (4 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - ブタ - 3 - インイル) - 6 - シクロペンチル - ジヒドロ - ピラン - 2 , 4 - ジオン

【化 2 8】



表題の化合物を、実施例 6 と同様にして製造した（ただし、実施例 6 の工程 3 でのヨードベンゼンの代わりに、1 - ヨード - 3, 4 - メチレンジオキシベンゼンを用いたことを除く）。

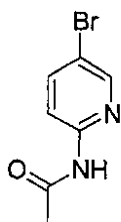
^1H NMR (CDCl_3): 1.65 (m, 8H), 2.00 (m, 3H), 2.54 (t, $J=7.35$ Hz, 2H), 2.82 (dd, $J=16.20$, $J=24.30$, 2H), 3.44 (d, $J=1.51$ Hz, 2H), 5.96 (s, 2H), 6.73 (d, $J=8.10$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=1.32$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=1.70$ Hz, $J=8.10$ Hz, 1H)。分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5 \cdot 0.5$ CH_2

Cl₂についての計算値：C, 66.18 ; H, 5.92。実験値 C, 66.16 ; H, 6.11 ; ESIMS(M+Na⁺) : 377。

【 0 0 7 3 】

実施例 1 1 : N - { 5 - [4 - (2 - シクロペンチル - 4 , 6 - ジオキソ - テトラヒドロ -
ロ - ピラン - 2 - イル) - ブタ - 1 - インイル] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミド
工程 1 : N - (5 - プロモ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド :

【 化 2 9 】



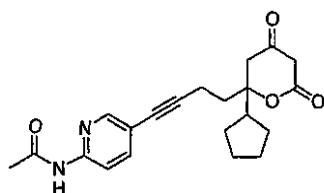
10

表題の化合物を、Chem. Pharm. Bull., 523 ~ 527 (1966 年)
で説明されたように製造した。

【 0 0 7 4 】

工程 2 : N - { 5 [4 - (2 - シクロペンチル - 4 , 6 - ジオキソ - テトラヒドロ - ピ
ラン - 2 - イル) - ブタ - 1 - インイル] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミド :

【 化 3 0 】



20

表題の化合物を、実施例 6 と同様にして製造した (ただし、実施例 6 の工程 3 でのヨードベンゼンの代わりに、N - (5 - プロモ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミドを用いたことを除く)。

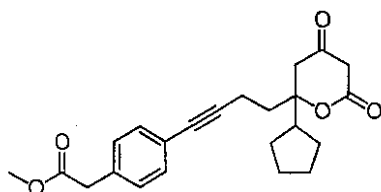
¹H NMR (CDCl₃): 1.61 (m, 8H), 2.04 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.29 (p, J=7.91 Hz, 1H), 2.57 (t, J=7.35 Hz, 2H), 2.80 (dd, J=16.01 Hz, J=10.36 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 7.69 (dd, J=2.26 Hz, J=6.41 Hz, 1H), 8.04 (br, 1H), 8.14 (d, J=8.48 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H)。分析 C₂₁H₂₄N₂O₄ · 0.25 EtOAc · 0.2 CH₂Cl₂ についての計算値：C, 65.44; H, 6.53; N, 6.88。実験値 C, 65.73; H, 6.62; N, 6.49 ; ESIMS (M+Na⁺): 391。

30

【 0 0 7 5 】

実施例 1 2 : { 4 - [4 - (2 - シクロペンチル - 4 , 6 - ジオキソ - テトラヒドロ -
ピラン - 2 - イル) - ブタ - 1 - インイル] - フェニル } - 酢酸メチルエステル

【 化 3 1 】



40

表題の化合物を、実施例 6 と同様にして製造した (ただし、実施例 6 の工程 3 でのヨードベンゼンの代わりに、メチル 4 - プロモフェニルアセテートを用いたことを除く)。

¹H NMR (CDCl₃): 1.62 (m, 8H), 2.04 (m, 2H), 2.27 (p, J=8.85 Hz, 1H), 2.57 (t, J=7.16 Hz, 2H), 2.82 (dd, J=16.20 Hz, J=24.30 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 7.21 (d, J=7.91 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.10 Hz, 2H)。分析 C₂₃H₂₆O₅ · 0.1 CH₂Cl

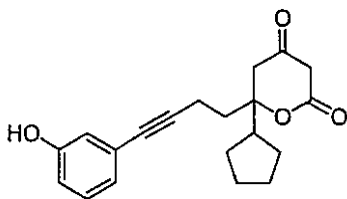
50

2 についての計算値: C, 70.97; H, 6.76。実験値 C, 71.20; H, 6.81。ESIMS (MFdD-1): 381。

【0076】

実施例 13: 6 - シクロペンチル - 6 - [4 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - ブタ - 3 - インイル] - ジヒドロ - ピラン - 2 , 4 - ジオン

【化 3 2】



10

表題の化合物を、実施例 6 と同様にして製造した (ただし、実施例 6 の工程 3 でのヨードベンゼンの代わりに、3 - ヨードフェノールを用いたことを除く)。

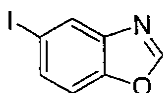
^1H NMR (CDCl_3): 1.60 (m, 8H), 2.04 (dd, $J=3.77$ Hz, $J=6.59$ Hz, 2H), 2.27 (p, $J=8.10$ Hz, 1H), 2.57 (t, $J=7.16$ Hz, 2H), 2.84 (dd, $J=16.20$ Hz, $J=25.06$ Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 6.77 (dd, $J=2.45$ Hz, $J=8.10$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.95 (d, $J=6.97$, 1H), 7.16 (t, $J=8.10$ Hz, 1H)。分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4 \cdot 0.05 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ についての計算値: C 72.83; H, 6.74。実験値 C, 72.60; H, 6.71; ESIMS ($\text{M}+\text{Na}^+$): 349。

【0077】

実施例 14: 6 - (4 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル - ブタ - 3 - インイル) - 6 - シクロペンチル - ジヒドロ - ピラン - 2 , 4 - ジオン

工程 1: 5 - ヨード - ベンゾオキサゾール:

【化 3 3】

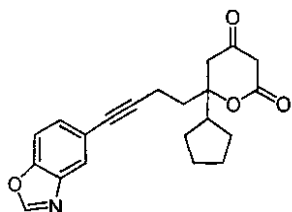


表題の化合物を、Org. Prep. Proced. Int., 613 ~ 18 (1990 年) で説明されたように製造した。

【0078】

工程 2: 6 - (4 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル - ブタ - 3 - インイル) - 6 - シクロペンチル - ジヒドロ - ピラン - 2 , 4 - ジオン:

【化 3 4】



40

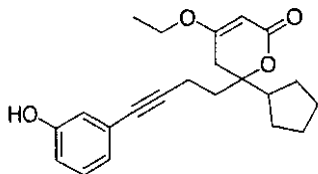
表題の化合物を、実施例 6 と同様にして製造した (ただし、実施例 6 の工程 3 でのヨードベンゼンの代わりに、5 - ヨード - ベンゾオキサゾールを用いたことを除く)。

^1H NMR (CDCl_3): 1.50 (m, 9H), 2.12 (t, $J=7.35$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J=7.16$ Hz, 2H), 5.00 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.67$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=10.36$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 11.42 (s, 1H)。分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4 \cdot 0.7 \text{TFA} \cdot 0.1 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ についての計算値: C, 60.96; H, 5.07; N, 3.16。実験値 C, 60.69; H, 5.52; N, 3.47; ESIMS ($\text{M}+\text{Na}^+$): 374。

【0079】

実施例 15: 6 - シクロペンチル - 4 - エトキシ - 6 - [4 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - ブタ - 3 - インイル] - 5 , 6 - ジヒドロ - ピラン - 2 - オン

【化 3 5】



表題の化合物を、実施例 6 と同様にして製造した（ただし、ヨードベンゼンの代わりに 3 - ヨードフェノールを用い、実施例 6 の工程 2 で説明された 6 - ブタ - 3 - インイル - 6 - シクロペンチル - 4 - エトキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - ピラン - 2 - オンを、6 - ブタ - 3 - インイル - 6 - シクロペンチル - ジヒドロ - ピラン - 2 , 4 - ジオンの代わりに用いたことを除く）。

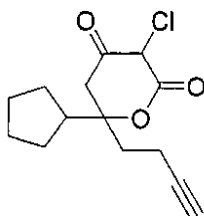
^1H NMR (CDCl_3): 1.26 (t, 2H, $J=7.16$ Hz), 1.51-1.81 (m, 8H), 2.10 (t, 2H, $J=7.54$ Hz), 2.36 (t, 1H, $J=8.10$ Hz), 2.48 (d, 1H, $J=17.71$ Hz), 2.52 (t, 2H, $J=7.35$ Hz), 2.68 (d, 1H, $J=17.52$ Hz), 3.94 (q, 2H, $J=7.35$ Hz), 5.14 (d, 2H, $J=6.22$ Hz), 6.77 (dd, 1H, $J=5.65$ Hz, $J=2.45$ Hz), 6.87 (s, 1H), 6.95 (d, 1H, $J=6.59$ Hz), 7.14 (t, 1H, $J=7.91$ Hz)。分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4 \cdot 0.3 \text{ EtOAc}$ についての計算値: C 73.16, H 7.52。実験値: C 73.18, H 7.57; ESIMS($\text{M}+\text{Na}^+$) 377.1。

【0080】

実施例 16 : 6 - ブタ - 3 - インイル - 6 - シクロペンチル - 3 - フェニルスルファニル - ジヒドロ - ピラン - 2 , 4 - ジオン

工程 1 : 6 - ブタ - 3 - インイル - 3 - クロロ - 6 - シクロペンチル - ジヒドロ - ピラン - 2 , 4 - ジオン

【化 3 6】



- 10 に冷却した水素化ナトリウム (480 mg, 60% の鉱油の懸濁液、12 ミリモルの THF (30 mL) のスラリーに、エチル - 2 - クロロアセトアセテート (1.66 mL, 12 ミリモル) を加えた。この反応液を完全にガス発生が止まるまで攪拌した。次に、この反応液を - 40 に冷却し、ブチルリチウム溶液 (4.8 mL, 2.5 M, エーテル中、12 ミリモル) を加えた。この反応液を 10 分間攪拌し、次に、1 - シクロペンチル - ペンタ - 4 - イン - 1 - オン (0.60 g, 4 ミリモル) を THF (10 mL) 溶液として加えた。この反応液を 1 時間攪拌し、次に、飽和塩化アンモニウム (40 mL) でクエンチした。この溶液をさらに 6 N HCl (5 mL) で酸性化した。層を分離させ、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせ、水で、次に飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、次に、濃縮した。次に、粗生成物をトルエン (13 mL) に溶解させ、ピス (ジブチルクロロチン) (1.027 g) を加えた。この溶液を還流しながら 1 時間加熱した。次に、この反応を濃縮し、クロマトグラフィー処理し (40 g のシリカゲル, 2% MeOH, CH_2Cl_2 中)、表題の化合物を得た (0.820 g, 76%)。

【0081】

工程 2 : 6 - ブタ - 3 - インイル - 6 - シクロペンチル - 3 - フェニルスルファニル - ジヒドロ - ピラン - 2 , 4 - ジオン

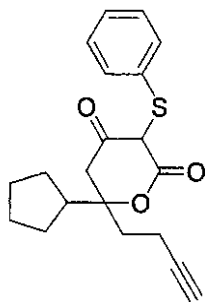
10

20

30

40

【化 3 7】



10

チオフェノール (0.23 mL, 2.2 ミリモル)、トリエチルアミン (0.156 mL, 1.1 ミリモル)、および、6 - ブタ - 3 - インイル - 3 - クロロ - 6 - シクロペンチル - ジヒドロ - ピラン - 2, 4 - ジオン (0.30 g, 1.1 ミリモル; 上記工程 1 で説明したように製造した) の DMF (3 mL) 溶液を室温で 2 時間攪拌した。次に、この反応液をロータリーエバポレーションで濃縮し、次に、クロマトグラフィー処理し (40 g のシリカゲル, 40 % EtOAc / ヘキサン ~ 75 % EtOAc / ヘキサンの勾配で溶出)、表題の化合物を得た (135 mg, 36 %)。

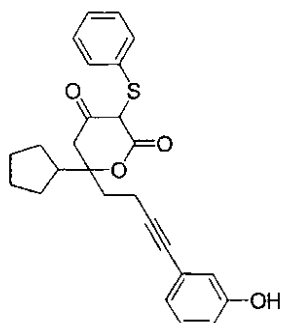
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.31-1.80 (m, 9H); 1.96-2.00 (m, 2H); 2.03-2.11 (3H, m); 2.85 (2H, dd, $J_1=17.94$, $J_2=27.03$); 7.13-7.36 (5H, m)。分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S} \cdot 0.1 \text{ MeOH} \cdot 0.15\text{CH}_2\text{Cl}_2$ についての計算値: C, 67.86; H, 6.38; S, 8.95。実験値 C, 68.08; H, 6.48; S, 8.52。ESIMS($\text{M}+\text{Na}^+$): 365。

20

【0082】

実施例 17: 6 - シクロペンチル - 6 - [4 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - ブタ - 3 - インイル] - 3 - フェニルスルファニル - ジヒドロ - ピラン - 2, 4 - ジオン

【化 3 8】



30

表題の化合物を、6 - ブタ - 3 - インイル - 6 - シクロペンチル - ジヒドロ - ピラン - 2, 4 - ジオンの代わりに 6 - ブタ - 3 - インイル - 6 - シクロペンチル - 3 - フェニルスルファニル - ジヒドロ - ピラン - 2, 4 - ジオン (実施例 16 で説明した) を用い、ヨードベンゼンの代わりに 3 - ブロモフェノールを用いて、実施例 6 と同様にして製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.40-1.82 (m, 8H); 2.14 (t, 1H, $J=7.58$ Hz); 2.21-2.33 (m, 2H); 2.40-2.56 (m, 2H); 3.92 (dd, $J_1=17.94$ Hz, $J_2=22.99$ Hz, 2H); 6.06-7.56 (m, 9H)。分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S} \cdot 0.2\text{AcOH} \cdot 1\text{MeCN}$ についての計算値: C, 69.95, H, 6.16; S, 6.85。実験値 C, 70.23; H, 6.58; S, 6.09。ESIMS($\text{M}+\text{Na}^+$): 457。

40

【0083】

HCV ポリメラーゼ阻害分析

上述の化合物を活性に関して HCV ポリメラーゼを用いて試験した。組換え HCV ポリメラーゼを用いて、30 mM トリス - HCl (pH 7.2)、10 mM MgCl_2 、20 mM NaCl、1 mM ジチオスレイトール (DTT)、0.05 % トウイーン - 20、1 % グリセロール、5 ピコモルのピオチン - dG₁₂ (プライマー)、0.5 ピコモルのポリ(rC)₃₀₀ (テンプレート)、1 μM GTP、0.1 ~ 0.3 uCi ^{32}P - GTP

50

、および、2.5ピコモル(0.15 μg) HCVポリメラーゼタンパク質を含む(最終容量75 μL)分析液中で、プライマー/テンプレートに対応する転写を起こす能力を試験した。酵素を加えて反応を開始させ、30 で30分間インキュベートした。33 mM EDTAを加えて反応を止め、ジエチルアミノエチル(DE)フィルターペーパー(ワラック(Wallac))でろ過してポリヌクレオチド産物を回収した。フィルターを5%第二リン酸ナトリウムで洗浄して取り込まれなかった三リン酸を除去した。パッカード(Packard)のトリ-ルックス・マイクロベータシンチレーションカウンター(Tri-Lux Microbeta scintillation counter)(パッカード・バイオサイエンス(Packard Bioscience), メリデン, コネチカット州)で、フィルターをカウントした。試験しようとする化合物を、10% DM SO-水のストック溶液から様々な濃度(例えば1 μM ~ 50 μMの)で加えた(反応液中の最終DM SO濃度は1%)。

10

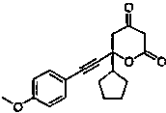
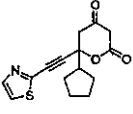
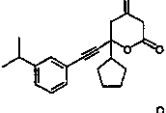
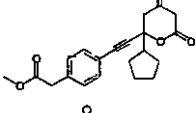
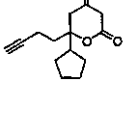
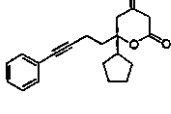
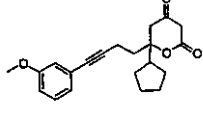
【0084】

IC₅₀値を、一次cpmデータ(3回重複して収集された)から、式: $cpm(I) = cpm(\text{阻害剤なし}) \cdot (1 - ([I] / ([I] + IC_{50})))$ を用いて概算した。IC₅₀値は、上記分析でポリメラーゼに対応する転写を50%阻害する化合物の濃度(μM)で示される。阻害値(%)は、有効データを用いてIC₅₀値を計算できない場合に化合物に関して示される。上記方程式を用いて概算されたIC₅₀が200 nM未満の場合、分析液中の酵素濃度(30 nM)を考慮した以下の方程式を用いて再計算した: $cpm(I) = cpm(\text{阻害剤なし}) \cdot (1 - (((I + IC_{50} + 30e-9) - \sqrt{((I + IC_{50} + 30e-9)^2 - 4 \times 30e-9 \times I)})) / ((2)(30e-9)))$ 。カレイダグラフ(KaleidaGraph)プログラム(シナジー・ソフトウェア(Synergy Software), リーディング, ペンシルベニア州)を用いてカーブフィッティングを行った。典型的な本発明の化合物で測定された阻害濃度(IC₅₀)値を下記の表1に示す。

20

【0085】

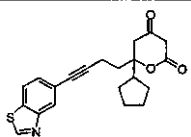
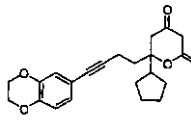
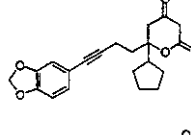
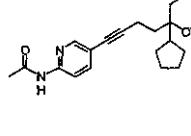
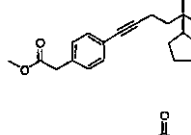
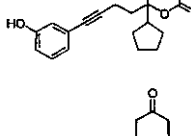
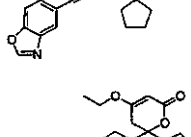
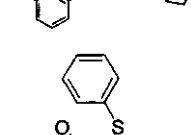
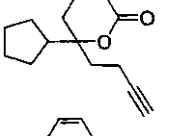
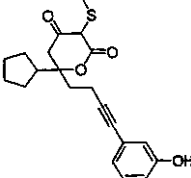
【表 1】

表 1. HCV ポリメラーゼ阻害分析		
実施例番号	構 造	IC ₅₀ (μ M)
1		12
2		2.1
3		8.5
4		64.6
5		74
6		8.29
7		12.1

10

20

【表 2】

表 1. HCVポリメラーゼ阻害分析		
実施例番号	構 造	IC ₅₀ (μ M)
8		4.5
9		11.7
10		10.7
11		67
12		10.2
13		4.5
14		5.8
15		50 μ Mで27%阻害
16		80.0
17		7.6

【0086】

本発明を様々な好ましい実施形態と特定の実施例に関して説明したが、本発明は、上述の詳細な説明で限定されると理解されるべきではなく、添付の請求項およびそれらの同等

のもので定義されると理解されるべきである。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Internati Application No PCT/IB 03/01206
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D309/32 C07D417/06 C07D407/06 C07D405/06 C07D413/06 A61K31/351 A61P31/14		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 340 690 B1 (BACHAND BENOIT ET AL) 22 January 2002 (2002-01-22) abstract; claim 1	1-13
A	US 6 169 181 B1 (ANDERSON DAVID JOHN ET AL) 2 January 2001 (2001-01-02) abstract; claim 1	1-13
A	WO 02 08198 A (SCHERING CORP) 31 January 2002 (2002-01-31) column 1, line 13 - line 18; claim 1	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
10 June 2003		23/06/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer: Seelmann, I

International Application No. PCT/IB 03 /01206

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

The present claims relate i.a. to a group of compounds defined by reference to a desirable characteristic or property, namely that they are active metabolites. The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds as defined by formula (I).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 03/01206

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

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

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat	Application No
PCT/IB	03/01206

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6340690	B1	22-01-2002	US 2002099072 A1	25-07-2002
			AT 231149 T	15-02-2003
			AU 2788300 A	14-09-2000
			WO 0050424 A1	31-08-2000
			CA 2364652 A1	31-08-2000
			DE 60001218 D1	20-02-2003
			EP 1155017 A1	21-11-2001
			JP 2002537396 A	05-11-2002
US 6169181	B1	02-01-2001	US 5852195 A	22-12-1998
			AT 236894 T	15-04-2003
			AU 701965 B2	11-02-1999
			AU 2462695 A	29-11-1995
			BR 9507615 A	09-09-1997
			DE 69530294 D1	15-05-2003
			EP 0758327 A1	19-02-1997
			FI 964441 A	05-11-1996
			JP 9512821 T	22-12-1997
			NO 964676 A	06-01-1997
			NZ 285510 A	25-03-1998
			RU 2139284 C1	10-10-1999
			SK 138496 A3	04-06-1997
			AU 718117 B2	06-04-2000
			AU 2368699 A	03-06-1999
			CA 2187523 A1	16-11-1995
			CN 1150424 A	21-05-1997
			CZ 9603172 A3	16-04-1997
			HU 77601 A2	29-06-1998
			PL 317061 A1	03-03-1997
			WO 9530670 A2	16-11-1995
			ZA 9503562 A	04-11-1996
WO 0208198	A	31-01-2002	AU 8292201 A	05-02-2002
			EP 1301486 A2	16-04-2003
			WO 0208198 A2	31-01-2002
			US 2002102235 A1	01-08-2002

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 31/14	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 405/06	C 0 7 D 405/06	
C 0 7 D 407/06	C 0 7 D 407/06	
C 0 7 D 413/06	C 0 7 D 413/06	
C 0 7 D 417/06	C 0 7 D 417/06	

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

(72) 発明者 アレン・ジェイ・ボーチャード
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 1 . サンディエゴ . サイエンスセンタードライブ 1 0 7
7 7 . ア・ファイザー・カンパニー . アグロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

(72) 発明者 マイクル・ポール・ゴープル
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 1 . サンディエゴ . サイエンスセンタードライブ 1 0 7
7 7 . ア・ファイザー・カンパニー . アグロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド

F ターム (参考) 4C062 CC80

4C063 AA01 BB03 BB04 CC78 CC82 DD12 DD52 DD62 DD78 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BA07 BA13 BA14 BA15 BC17 BC70 BC82
GA08 GA09 GA10 MA04 MA52 MA66 NA14 ZB33 ZC20