

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4301953号
(P4301953)

(45) 発行日 平成21年7月22日(2009.7.22)

(24) 登録日 平成21年5月1日(2009.5.1)

(51) Int.Cl.

F 1

C07K 5/087	(2006.01)	C07K 5/087	
A61K 38/00	(2006.01)	A61K 37/02	
A61K 38/21	(2006.01)	A61K 37/66	G
A61P 31/14	(2006.01)	A61P 31/14	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00 111	

請求項の数 5 (全 48 頁)

(21) 出願番号 特願2003-562106 (P2003-562106)
 (86) (22) 出願日 平成15年1月21日 (2003.1.21)
 (65) 公表番号 特表2005-515255 (P2005-515255A)
 (43) 公表日 平成17年5月26日 (2005.5.26)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2003/001752
 (87) 國際公開番号 WO2003/062228
 (87) 國際公開日 平成15年7月31日 (2003.7.31)
 審査請求日 平成18年1月18日 (2006.1.18)
 (31) 優先権主張番号 60/350,931
 (32) 優先日 平成14年1月23日 (2002.1.23)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 596129215
 シェーリング コーポレイション
 Schering Corporation
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
 033-0530, ケニルワース, ギャロ
 ッピング ヒル ロード 2000
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100116311
 弁理士 元山 忠行
 (74) 代理人 100122301
 弁理士 富田 慎史

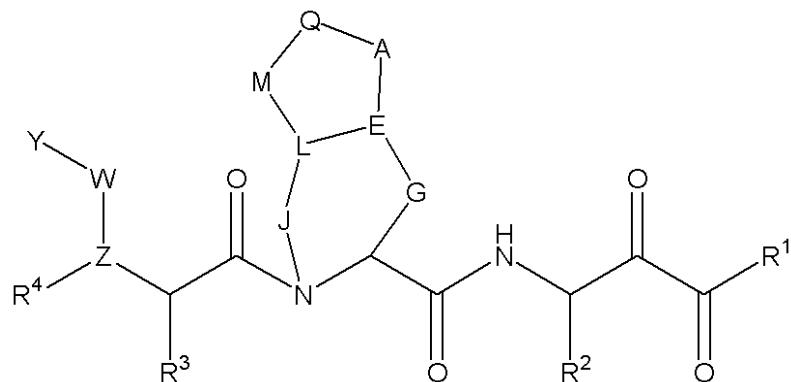
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C型肝炎ウイルス感染の処置における使用のためのN S 3-セリンプロテアーゼ阻害剤としての
プロリン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物、または該化合物の鏡像異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体、ラセミ体、または該化合物の医薬上許容される塩もしくは溶媒和物であって、該化合物は式 I :
 【化 1】



10

式 I

[式中、

Y は、以下の部分からなる群より選択され：アルキル、アルキル-アリール、シクロアルキル、アルキルオキシ、アルキル-アリールオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリール

20

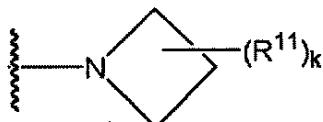
オキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルキル-アリールアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、シクロアルキルアミノおよびヘテロシクロアルキルアミノ、ただしYは所望によりX¹⁻¹またはX¹⁻²で置換されてもよく；

X¹⁻¹は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、ただしX¹⁻¹はさらに所望によりX¹⁻²で置換されてもよく；

X¹⁻²は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボキシアミド、アルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルウレイド、アリールウレイド、ハロゲン、シアノまたはニトロであり、ただし上記アルキル、アルコキシおよびアリールはさらに所望によりX¹⁻²から独立して選択される部分で置換されてもよい；

R¹は以下であり：

【化2】



10

20

(式中、kは同じでもよくまたは異なってもよい0～5の数であり、R¹⁻¹は各々が独立して以下からなる群より選択される所望の置換基を表す：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、アルキル-アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アリール-ヘテロアリール、アルキル-ヘテロアリール、アルキルオキシ、アルキル-アリールオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルキル-アリールアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、ヒドロキシ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボキシアミド、アルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルウレイド、アリールウレイド、ハロゲン、シアノおよびニトロ、ただしR¹⁻¹（R¹⁻¹=Hの場合）は所望によりX¹⁻¹またはX¹⁻²で置換されてもよい)；

Zは、O、N、CHまたはCRから選択され；

Wは存在してもよくまたは存在しなくてもよく、Wが存在する場合、Wは、C=O、C=Sから選択され；

Qは存在してもよくまたは存在しなくてもよく、Qが存在する場合、Qは、CH、N、P、(CH₂)_p、(CHR)_p、(CRR')_p、O、N(R)、SまたはS(O₂)であり；Qが存在しない場合、Mは存在してもよくまたは存在しなくてもよく；QおよびMが存在しない場合、AはLに直接結合しており；

Aは、O、CH₂、(CHR)_p、(CHR-CCHR')_p、(CRR')_p、N(R)、S、S(O₂)または結合であり；

Eは、CH、N、CR、またはA、LもしくはGに向けての二重結合であり；

Gは存在してもよくまたは存在しなくてもよく、Gが存在する場合、Gは、(CH₂)_p、(CHR)_pまたは(CRR')_pであり；Gが存在しない場合、Jは存在し、Eは、Gが結合するように式I中の炭素原子に直接結合しており；

Jは、(CH₂)_p、(CHR)_pまたは(CRR')_pであり；

30

40

50

Lは存在してもよくまたは存在しなくてもよく、Lが存在する場合、Lは、C H、C(R)、O、SまたはN(R)であり；Lが存在しない場合、Mは存在してもよくまたは存在しなくてもよく、Mが存在し、Lが存在しない場合、MはEに直接独立して結合し、JはEに直接独立して結合し；

Mは存在してもよくまたは存在しなくてもよく、Mが存在する場合、MはO、N(R)、S、S(O₂)、(CH₂)_p、(CHR)_p(CHR-CHR')_pまたは(CRR')_pであり；

pは0～6の数であり；そして

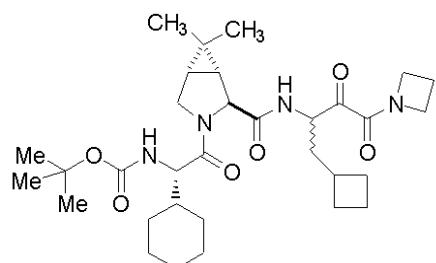
R、R'、R²、R³およびR⁴は同じでもよくまたは異なってもよく、各々独立して、H；C₁-C₁₀アルキル；C₂-C₁₀アルケニル；C₃-C₈シクロアルキル；C₃-C₈ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アミド、エステル、カルボン酸、カルバメート、尿素、ケトン、アルデヒド、シアノ、ニトロ、ハロゲン；(シクロアルキル)アルキルおよび(ヘテロシクロアルキル)アルキル(ここで、該シクロアルキルは3～8個の炭素原子および0～6個の酸素、窒素、硫黄またはリン原子を含み、該アルキルは1～6個の炭素原子を含む)；アリール；およびアルキル-アリールからなる群より選択され；

ここで、該アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル部分は、所望により置換されてもよく、「置換」なる語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ヒドロキシ、チオ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アミド、エステル、カルボン酸、カルバメート、尿素、ケトン、アルデヒド、シアノ、ニトロ、スルホンアミド、スルホキシド、スルホン、スルホニル尿素、ヒドラジドおよびヒドロキサメートからなる群より各々独立して選択される1個以上の同じでもよくまたは異なってもよい部分での置換をいい；

さらにここで、単位N-C-G-E-L-J-Nは、5員環式環構造を表し、ただし該単位N-C-G-E-L-J-Nが5員環式環構造を表すか、またはN、C、G、E、L、J、N、A、QおよびMを含む式I中の二環式環構造が5員環式環構造を表す場合、該5員環式環構造は該5員環式環の一部としてカルボニル基を欠く]で示される一般構造を有する化合物、ここで該化合物は、以下からなる群より選択される：

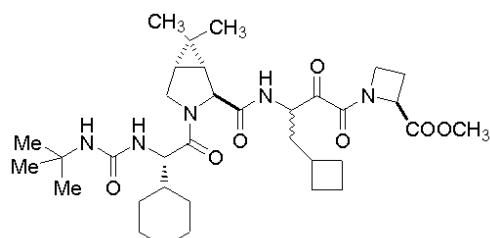
式：

【化3】



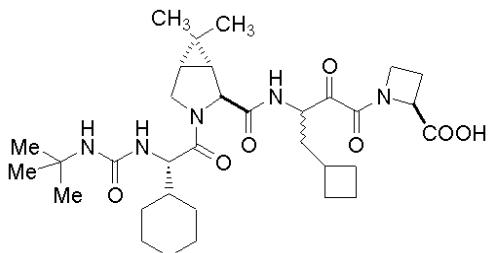
式：

【化4】



式：

【化 5】

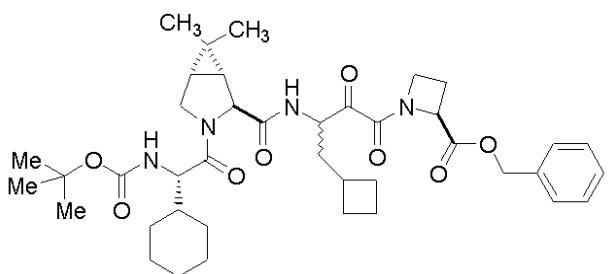


および

10

式：

【化 6】



20

【請求項 2】

1種以上の請求項1記載の化合物の治療有効量および医薬上許容される担体を含有するHCVプロテアーゼ関連障害処置用医薬組成物。

【請求項3】

さらに少なくとも1つの抗ウイルス剤を含む、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項4】

さらにインターフェロンまたはPEG化インターフェロンを含む、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項 5】

抗ウイルス剤がリバビリンであり、インターフェロンが - インターフェロンまたはPEG化インターフェロンである、請求項4記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

[0 0 0 1]

本特許出願は米国仮特許出願第 60 / 350,931 号(2002 年 1 月 23 日出願)に優先権を主張する。

[0 0 0 2]

(発明の分野)

本発明は、新規C型肝炎ウイルス（「HCV」）プロテアーゼ阻害剤、1種以上の該阻害剤を含有する医薬組成物、該阻害剤の製造方法ならびにC型肝炎および関連障害を処置するための該阻害剤の使用方法に関する。詳細には、本発明は、HCV NS3/NS4aセリンプロテアーゼの阻害剤としての新規ペプチド化合物を開示する。本願に開示する発明は特許出願第10/052,386号（2002年1月18日出願）の発明に関連する。

【背景技術】

[0 0 0 3]

(発明の背景)

C型肝炎ウイルス（HCV）は、非A非B型肝炎（NANBH）、特に血液関連NANBH（BB-NANBH）の主たる病原体として関連付けられている（+）-センス一本鎖RNAウイルスである（国際公開第WO89/04669号および欧州特許出願公開第E

40

P 3 8 1 2 1 6 号参照)。N A N B H は、他の型のウイルス誘発性肝臓疾患、例えばA型肝炎ウイルス(H A V)、B型肝炎ウイルス(H B V)、デルタ型肝炎ウイルス(H D V)、サイトメガロウイルス(C M V)およびエプスタイン・バールウイルス(E B V)に誘発されるもの、ならびに他の形態の肝臓疾患、例えばアルコール中毒および原発性胆汁性肝硬変とは区別される。

【0 0 0 4】

近年、ポリペプチドプロセシングおよびウイルス複製に必要なH C V プロテアーゼが同定され、クローン化され、発現された(例、米国特許第5 7 1 2 1 4 5号参照)。この約3 0 0 0 アミノ酸のポリタンパク質は、アミノ末端からカルボキシ末端へ、ヌクレオキヤプシドタンパク質(C)、エンベロープタンパク質(E 1 およびE 2)ならびにいくつかの非構造タンパク質(N S 1、2、3、4 a、5 aおよび5 b)を含む。N S 3 は、H C V ゲノムの約1 8 9 3 ヌクレオチドによりコードされる、約6 8 k d a のタンパク質であり、2つの異なるドメイン:(a) N 末端アミノ酸の約2 0 0 個からなるセリンプロテアーゼドメイン；および(b) タンパク質のC 末端のR N A 依存性A T P a s e ドメインを有する。N S 3 プロテアーゼは、タンパク質配列、全体的三次元構造および触媒機構が類似していることから、キモトリプシンファミリーのメンバーであると考えられている。他のキモトリプシン様酵素は、エラスターーゼ、第X a 因子、トロンビン、トリプシン、プラスミン、ウロキナーゼ、t P A およびP S A である。H C V N S 3 セリンプロテアーゼは、N S 3 / N S 4 a、N S 4 a / N S 4 b、N S 4 b / N S 5 a およびN S 5 a / N S 5 b 連結部におけるポリペプチド(ポリタンパク質)のタンパク質分解を担っており、従ってウイルス複製中の4種のウイルスタンパク質の生成を担っている。このため、H C V N S 3 セリンプロテアーゼは抗ウイルス化学療法にとって魅力的な標的となっている。

【0 0 0 5】

約6 k d a のポリペプチドであるN S 4 a タンパク質がN S 3 のセリンプロテアーゼ活性の補因子であることが決定されている。N S 3 / N S 4 a セリンプロテアーゼによるN S 3 / N S 4 a 連結部の自己切断は分子内(すなわち、シス)で生じ、他の切断部位は分子間(すなわち、トランス)でプロセシングされる。

【0 0 0 6】

H C V プロテアーゼの天然の切断部位の分析により、P 1 におけるシステインおよびP 1' におけるセリンの存在ならびにこれらの残基がN S 4 a / N S 4 b、N S 4 b / N S 5 a およびN S 5 a / N S 5 b 連結部で厳密に保存されていることが明らかにされた。N S 3 / N S 4 a 連結部は、P 1 においてスレオニンを、P 1' においてセリンを含む。N S 3 / N S 4 a でのC y s - T h r の置換は、この連結部におけるトランスではなくシスのプロセシングの要件の説明となると想定されている。例えば、Pizzi et al. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci (USA) 91:888-892、Failla et al. (1996) Folding & Design 1:35-42参照。N S 3 / N S 4 a 切断部位はまた、他の部位よりも突然変異誘発に寛容性である。例えばKollykhalov et al. (1994) J. Virol. 68:7525-7533参照。また、切断部位の上流領域における酸性残基が効率的な切断に必要とされることが見出されている。例えば、Komoda et al. (1994) J. Virol. 68:7351-7357参照。

【0 0 0 7】

報告されたH C V プロテアーゼの阻害剤としては、抗酸化剤(国際公開第W O 9 8 / 1 4 1 8 1 号参照)、特定のペプチドおよびペプチドアナログ(国際公開第W O 9 8 / 1 7 6 7 9 号、Landro et al. (1997) Biochem. 36:9340-9348、Ingallinella et al. (1998) Biochem. 37:8906-8914、Llinas-Brunet et al. (1998) Bioorg. Med. Chem. Lett. 8:1 713-1718参照)、7 0 アミノ酸のポリペプチドであるエグリンcに基いた阻害剤(Martin et al. (1998) Biochem. 37:11459-11468)、ヒト臍臓分泌性トリプシンインヒビター(h P S T I - C 3)およびミニボディーレパートリー(M B i p)から親和性選択された阻害剤(Dimasi et al. (1997) J. Virol. 71:7461-7469)、c V H E 2 (「ラクダ化(c a m e l i z e d)」可変領域抗体フラグメント)(Martin et al. (1997) Protein Eng. 10:607-614)および1 - アンチキモトリプシン(A C T)(Elzouki et al. (1997) J. Hepat. 27 50

:42-28) が挙げられる。C型肝炎ウイルスRNAを選択的に破壊するように設計されたリボザイムが近年開示された (BioWorld Today 9(217): 4 (1998年11月10日) 参照)。

【0008】

また、PCT公開、第WO98/17679号(1998年4月30日公開、ヴァーテックス・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド(Vertex Pharmaceuticals Incorporated))、第WO98/22496号(1998年5月28日公開、エフ・ホフマン・ラ・ロシュ・アクチエンゲセルシャフト(F. Hoffmann-La Roche AG))、および第WO99/07734号(1999年2月18日公開、ベーリンガー・イングルハイム・カナダ・リミテッド(Boehringer Ingelheim Canada Ltd.))も参照のこと。10

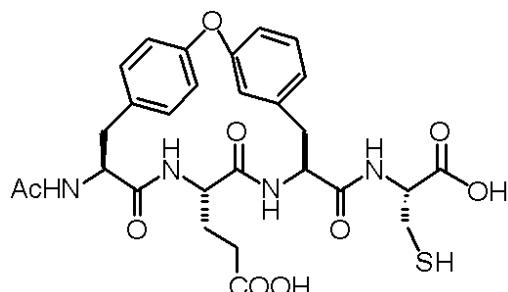
【0009】

HCVは、肝硬変および肝細胞癌の誘発に関連付けられている。HCV感染に罹患した患者の予後は、現時点では芳しくない。HCV感染は、HCV感染に伴う免疫または緩解の欠如のために、他の形態の肝炎よりも処置が困難である。最新データは、硬変診断後4年目での生存率が50%未満であることを示している。切除可能な限局性肝細胞癌と診断された患者が10~30%の5年生存率を有するのに対し、切除不能な限局性肝細胞癌の患者は5年生存率が1%未満である。

【0010】

HCV NS3プロテアーゼの阻害剤の2環式アナログの合成を記載するA. Marchetti et al, Synlett, S1, 1000-1002 (1999)を参照のこと。そこに記載される化合物は以下の式を有する:20

【化1】



30

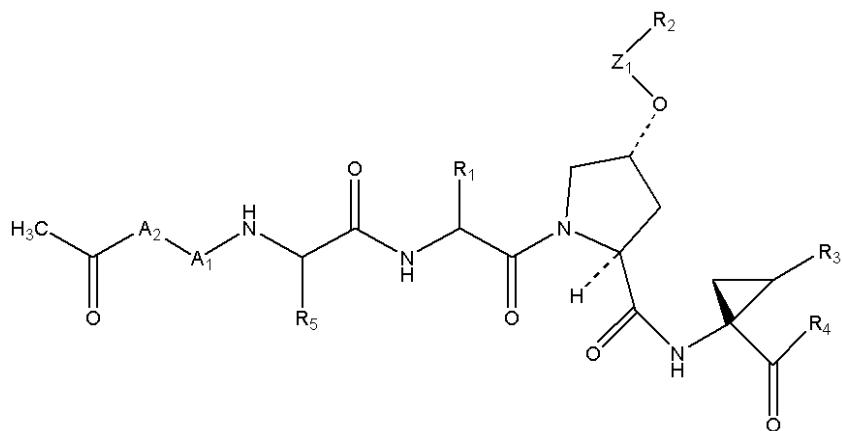
【0011】

アリルおよびエチル官能基を含む特定の -ケトアミド、 -ケトエステルおよび -ジケトンの製造を記載するW. Han et al, Bioorganic & Medicinal Chem. Lett., (2000) 10, 711-713も参照のこと。10

【0012】

また、式:

【化2】

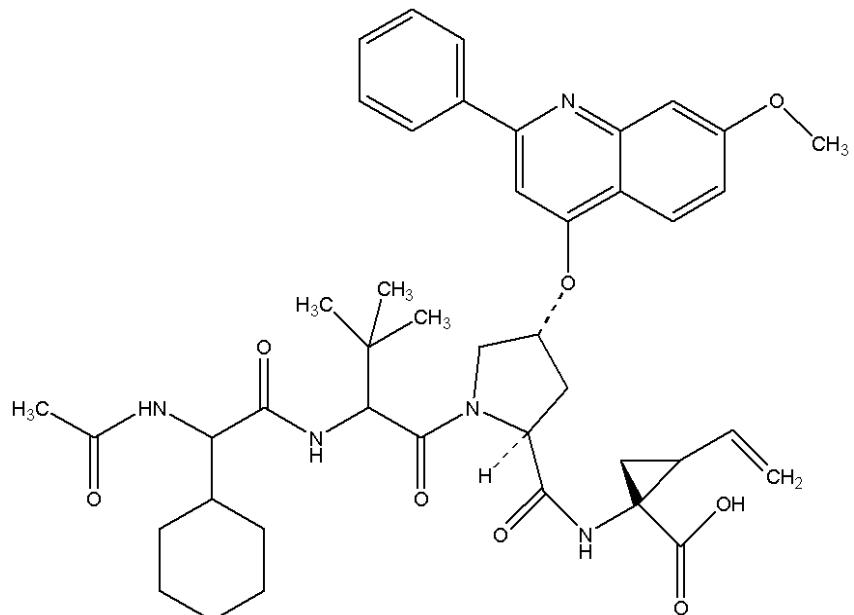


40

50

で示されるペプチド誘導体を開示する第WO 00 / 09558号（譲受人：ベーリンガー・インゲルハイム・リミテッド（Boehringer Ingelheim Limited）、2000年2月24日公開）（上式における種々の要素はそこに定義されている）も参照のこと。下式はその系列の化合物の例示である：

【化3】

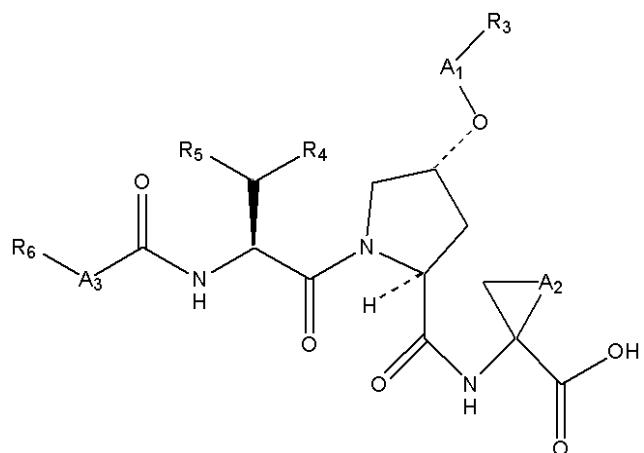


10

【0013】

また、式：

【化4】

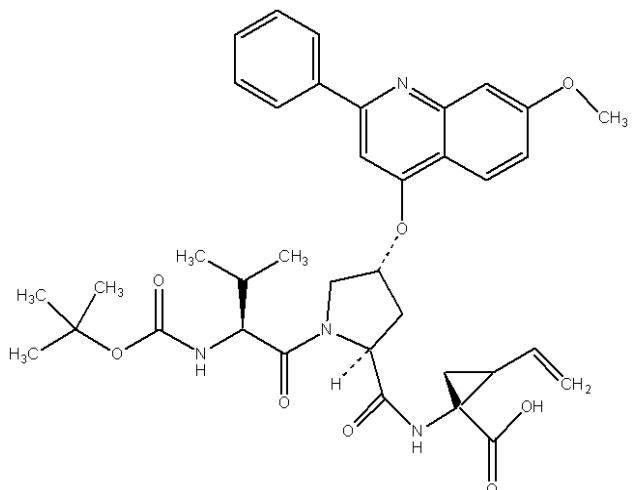


20

で示されるペプチド誘導体を開示する第WO 00 / 09543号（譲受人：ベーリンガー・インゲルハイム・リミテッド、2000年2月24日公開）（上式における種々の要素はそこに定義されている）も参照のこと。下式はその系列の化合物の例示である：

40

【化5】



10

【0014】

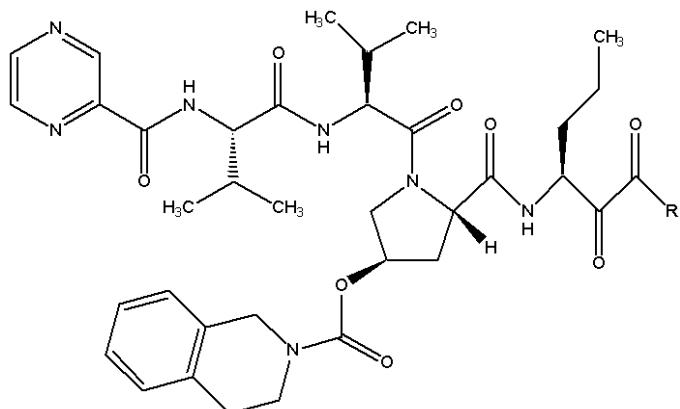
C型肝炎の現行治療法としては、インターフェロン - (INF) およびリバビリンとインターフェロンとの併用療法が挙げられる。例えば、Beremguer et al. (1998) Proc. Assoc. Am. Physicians 110(2):98-112参照。これらの治療法には、低い持続応答率および頻繁な副作用という問題点がある。例えば、Hoofnagle et al. (1997) N. Engl. J. Med. 336:347参照。現時点では、HCV感染に利用可能なワクチンは無い。

20

【0015】

さらに、第WO01/74768号（譲受人：ヴァーテックス・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド、2001年10月11日公開）も参照のこと。これはC型肝炎ウイルスのNS3 - セリンプロテアーゼ阻害剤としての下記一般式で表される特定の化合物（Rはそこに定義されている）を開示する：

【化6】

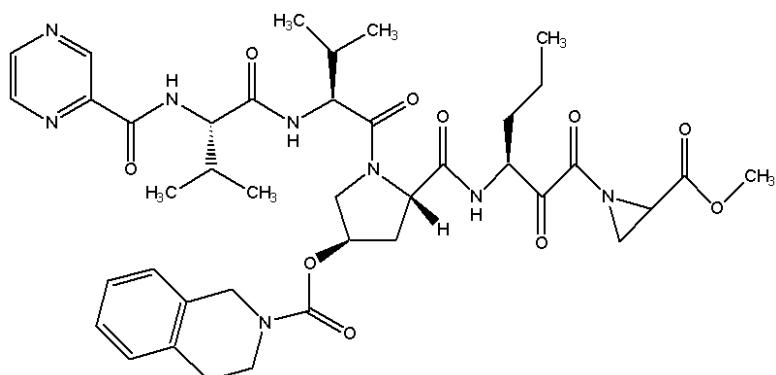


30

【0016】

上記第WO01/74768号に開示される特定の化合物は以下の式を有する：

【化7】



40

50

【0017】

継続中の米国特許出願第09/825,399号(2001年4月3日出願)(PCT公開番号WO01/77113(2001年10月18日公開))；同第09/836,636号(2001年4月17日出願)(PCT公開番号WO01/81325(2001年11月1日公開))；同第09/909,077号(2001年7月19日出願)(PCT公開番号WO02/08198(2002年1月31日公開))；同第909,062号(2001年7月19日出願)(PCT公開番号WO02/08256(2002年1月31日公開))；同第909,012号(2001年7月19日出願)(PCT公開番号WO02/08187(2002年1月31日公開))；同第908,955号(2001年7月19日出願)(PCT公開番号WO02/08244(2002年1月31日公開))；同第10/013,071号(2001年12月10日出願)(PCT公開番号WO02/48172(2002年6月20日公開))；同第09/909,164号(2001年7月19日出願)(PCT公開番号WO02/08251(2002年1月31日公開))；および上記の特許出願第10/052,386号(2002年1月18日出願)は、C型肝炎ウイルスのNS-3セリンプロテアーゼの阻害剤としての種々の型のペプチドおよび／またはその他の化合物を開示している。これらの出願の開示は出典明示で援用する。

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0018】**

20

HCV感染のための新たな処置および治療法が要望されている。従って、本発明の目的は、C型肝炎の1つ以上の症状を処置または予防または改善するのに有用な化合物を提供することである。

【0019】

本発明のさらなる目的は、C型肝炎の1つ以上の症状を処置または予防または改善する方法を提供することである。

【0020】

本発明のさらなる目的は、本明細書に提供される化合物を用いて、セリンプロテアーゼ、特にHCV NS3/NS4aセリンプロテアーゼの活性を調節する方法を提供することである。

30

【0021】

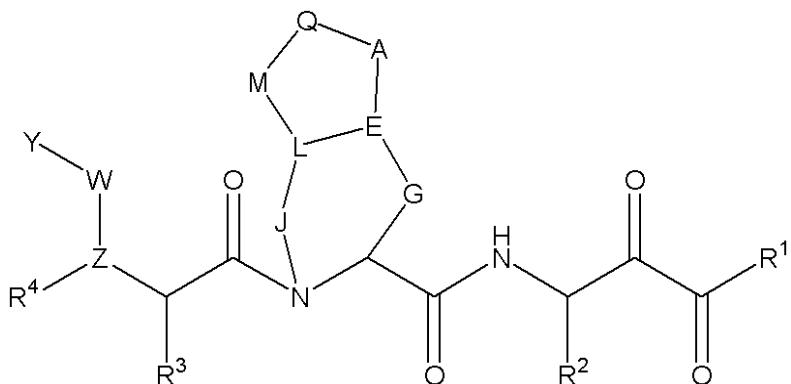
本発明の別の目的は、本明細書に提供される化合物を用いてHCVポリペプチドのプロセシングを調節する方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】**【0022】****(発明の概要)**

その多くの実施態様において、本発明は、新規クラスのHCVプロテアーゼ阻害剤、1種以上の該化合物を含有する医薬組成物、1種以上の該化合物を含有する医薬処方物の製造方法、および1つ以上のC型肝炎の症状の処置、予防または改善方法を提供する。また、HCVポリペプチドのHCVプロテアーゼとの相互作用の調節方法も提供する。本明細書において提供される化合物の中で、HCV NS3/NS4aセリンプロテアーゼ活性を阻害する化合物が好ましい。本願は、化合物、または該化合物の鏡像異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体、ラセミ体もしくはプロドラッグ、または該化合物の医薬上許容される塩もしくは溶媒和物、または該プロドラッグの医薬上許容される塩もしくは溶媒和物であって、式I：

40

【化8】



10

式I

〔式中、

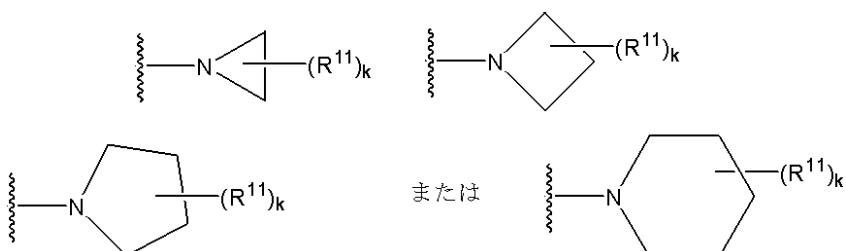
Yは、以下の部分からなる群より選択され：アルキル、アルキル-アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アリール-ヘテロアリール、アルキル-ヘテロアリール、シクロアルキル、アルキルオキシ、アルキル-アリールオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルキル-アリールアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、シクロアルキルアミノおよびヘテロシクロアルキルアミノ、ただしYは所望により $X^{1\sim 1}$ または $X^{1\sim 2}$ で置換されてもよく；

$X^{1\sim 1}$ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、アルキルヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、ただし $X^{1\sim 1}$ はさらに所望により $X^{1\sim 2}$ で置換されてもよく；

$X^{1\sim 2}$ は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、カルボキシ、カルボアルコキシ（用語「カルボアルコキシ」はエステルを意味する）、カルボキシアミド（用語「カルボキシアミド」はアミドを意味する）、アルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルウレイド、アリールウレイド、ハロゲン、シアノまたはニトロであり、ただし上記アルキル、アルコキシおよびアリールはさらに所望により $X^{1\sim 2}$ から独立して選択される部分で置換されてもよく；

R¹は以下の構造から選択され：

【化9】



30

40

（式中、kは同じでもよくまたは異なるてもよい0～5の数であり、 $R^{1\sim 1}$ は各々が独立して以下からなる群より選択される所望の環上の置換基を表し：H、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、アルキル-アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アリール-ヘテロアリール、アルキル-ヘテロアリール、アルキルオキシ、アルキル-アリールオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルキル-アリールアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロ

50

シクロアルキルアミノ、ヒドロキシ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボキシアミド、アルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルウレイド、アリールウレイド、ハロゲン、シアノおよびニトロ、ただし $R^{1,1}$ ($R^{1,1} = H$ の場合) はさらに所望により $X^{1,1}$ または $X^{1,2}$ で置換されてもよい) ;

Z は、O、N、CH または CR から選択され;

W は存在してもよくまたは存在しなくてもよく、W が存在する場合、W は、C = O、C = S、C (= N - CN) または SO₂ から選択され;

Q は存在してもよくまたは存在しなくてもよく、Q が存在する場合、Q は、CH、N、P、(CH₂)_p、(CHR)_p、(CRR')_p、O、NR、S または SO₂ であり; Q が存在しない場合、M は存在してもよくまたは存在しなくてもよく; Q および M が存在しない場合、A は L に直接結合しており;

A は、O、CH₂、(CHR)_p、(CHR - CHR')_p、(CRR')_p、NR、S、SO₂ または結合であり;

E は、CH、N、CR、または A、L もしくは G に向けての二重結合であり;

G は存在してもよくまたは存在しなくてもよく、G が存在する場合、G は、(CH₂)_p、(CHR)_p または (CRR')_p であり; G が存在しない場合、J は存在し、E は、G が結合するように式 I 中の炭素原子に直接結合しており;

J は存在してもよくまたは存在しなくてもよく、J が存在する場合、J は、(CH₂)_p、(CHR)_p または (CRR')_p、SO₂、NH、NR または O であり; J が存在しない場合、G は存在し、E は、J に結合するように式 I 中に示される N に直接結合しており;

L は存在してもよくまたは存在しなくてもよく、L が存在する場合、L は、CH、CR、O、S または NR であり; L が存在しない場合、M は存在してもよくまたは存在しなくてもよく、M が存在し、L が存在しない場合、M は E に直接独立して結合し、J は E に直接独立して結合し;

M は存在してもよくまたは存在しなくてもよく、M が存在する場合、M は O、NR、S、SO₂、(CH₂)_p、(CHR)_p (CHR - CHR')_p または (CRR')_p であり;

p は 0 ~ 6 の数であり; そして

R、R'、R²、R³ および R⁴ は独立して、H; C₁ - C_{1,0} アルキル; C₂ - C_{1,0} アルケニル; C₃ - C₈ シクロアルキル; C₃ - C₈ ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アミド、エステル、カルボン酸、カルバメート、尿素、ケトン、アルデヒド、シアノ、ニトロ、ハロゲン; (シクロアルキル) アルキルおよび (ヘテロシクロアルキル) アルキル (ここで、該シクロアルキルは 3 ~ 8 個の炭素原子および 0 ~ 6 個の酸素、窒素、硫黄またはリン原子を含み、該アルキルは 1 ~ 6 個の炭素原子を含む); アリール; ヘテロアリール; アルキル - アリール; およびアルキル - ヘテロアリールからなる群より選択され;

ここで、該アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル部分のいずれかは、独立して所望により置換されてもよく、「置換」なる語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ヒドロキシ、チオ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アミド、エステル、カルボン酸、カルバメート、尿素、ケトン、アルデヒド、シアノ、ニトロ、スルホンアミド、スルホキシド、スルホン、スルホニル尿素、ヒドラジドおよびヒドロキサメートからなる群より選択される 1 個以上の部分での所望による置換をいい;

さらにここで、単位 N - C - G - E - L - J - N は、5 員環式環構造または 6 員環式環構造を表し、ただし該単位 N - C - G - E - L - J - N が 5 品環式環構造を表すか、または N、C、G、E、L、J、N、A、Q および M を含む式 I 中の二環式環構造が 5 品環式

10

20

30

40

50

環構造を表す場合、該5員環式環構造は環式環の一部としてカルボニル基を欠く]で示される一般構造を有する化合物を開示する。

【0023】

式Iで示される化合物は、HCVプロテアーゼの阻害剤として有用であり得、該プロテアーゼに関連する疾患の処置および予防に有用であり得る。

【発明の効果】

【0024】

新規C型肝炎ウイルス(「HCV」)プロテアーゼ阻害剤、1種以上の該阻害剤を含有する医薬組成物、該阻害剤の製造方法ならびにC型肝炎および関連障害を処置するための該阻害剤の使用方法が提供される。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0025】

(発明の説明)

1つの実施態様において、本発明は、HCVプロテアーゼ、特にHCV NS3/NS4aセリンプロテアーゼの阻害剤としての式Iで示される化合物またはその医薬上許容される誘導体を開示する(式中、種々の定義は上記のとおりである)。

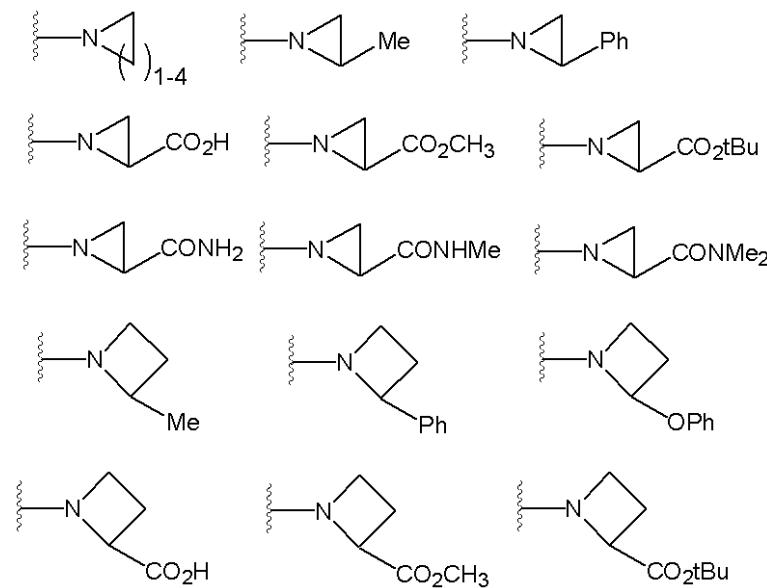
【0026】

式Iの種々の部分についての上記定義の中で、種々の部分についての好ましい基は以下のとおりである:

R¹についての好ましい定義は以下のとおりである:

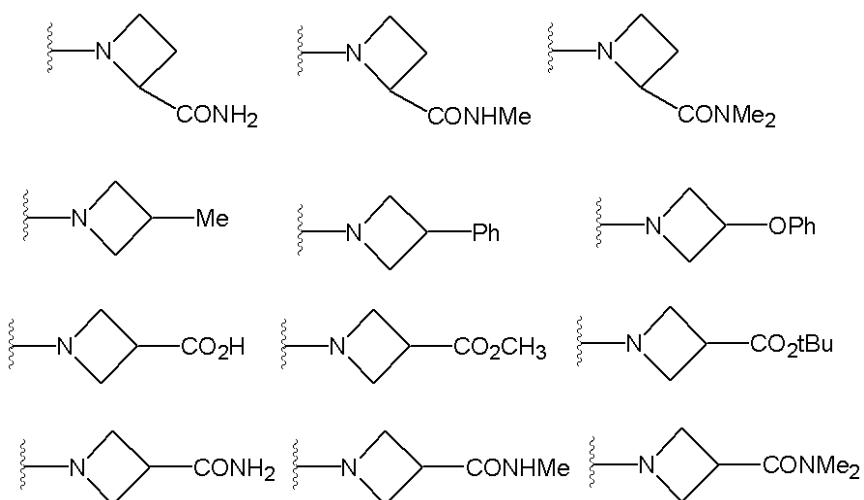
20

【化10】



30

【化11】

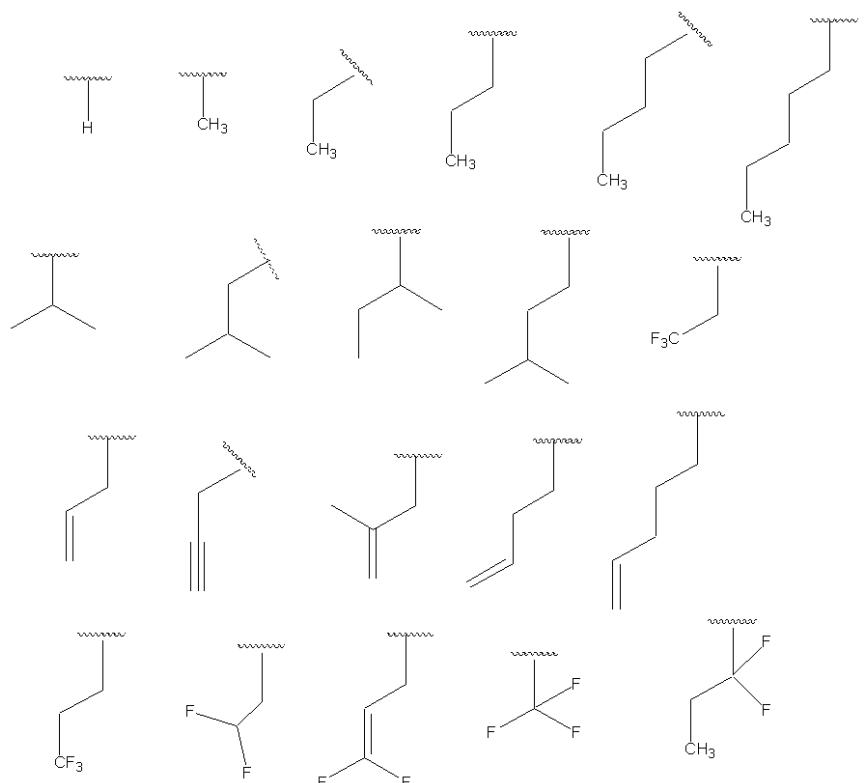


10

【0027】

R^2 についての好ましい部分は、以下のとおりである：

【化12】

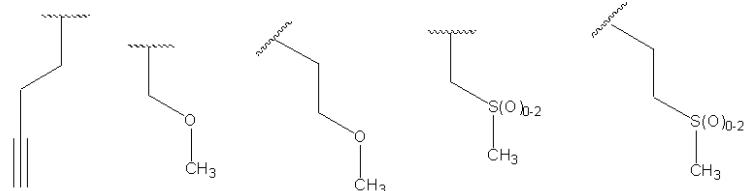
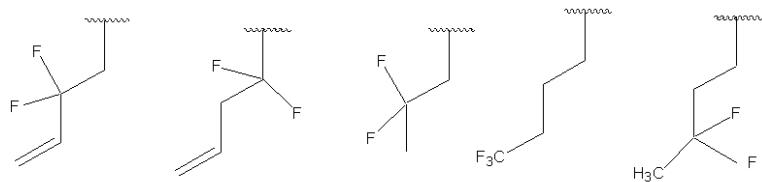


20

30

40

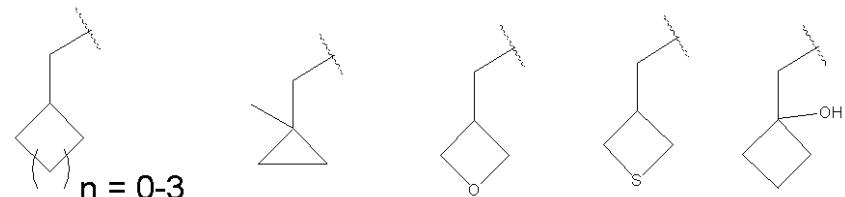
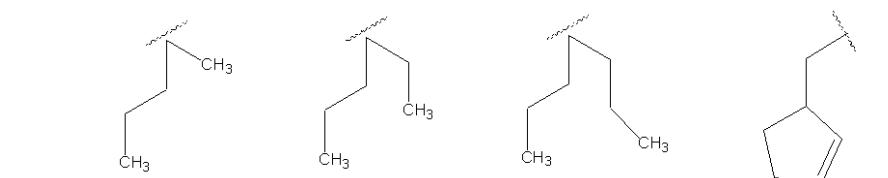
【化13】



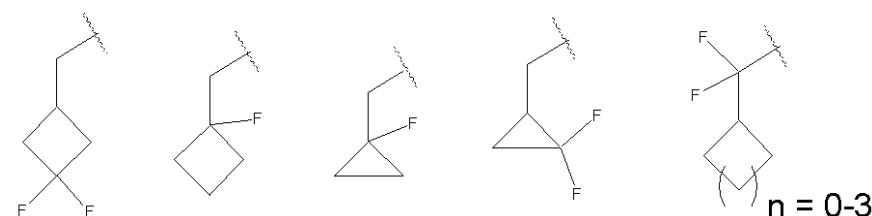
【0028】

R^2 についてのさらなる好ましい部分は、以下のとおりである：

【化14】



$n = 0-3$



$n = 0-3$

【0029】

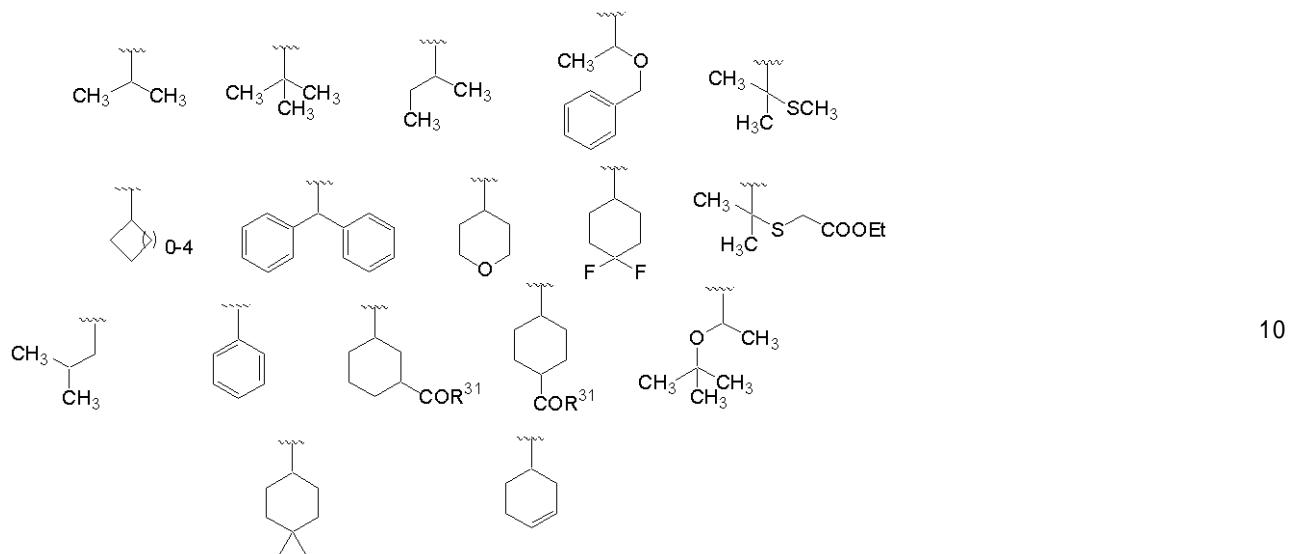
R^3 についての好ましい部分は、以下のとおりである：

10

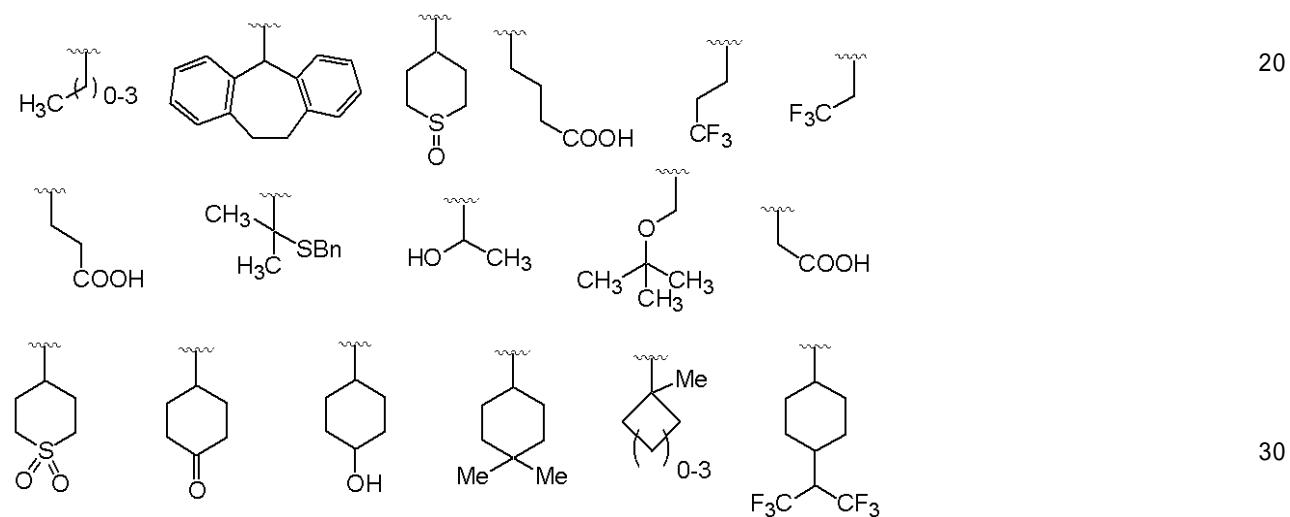
20

30

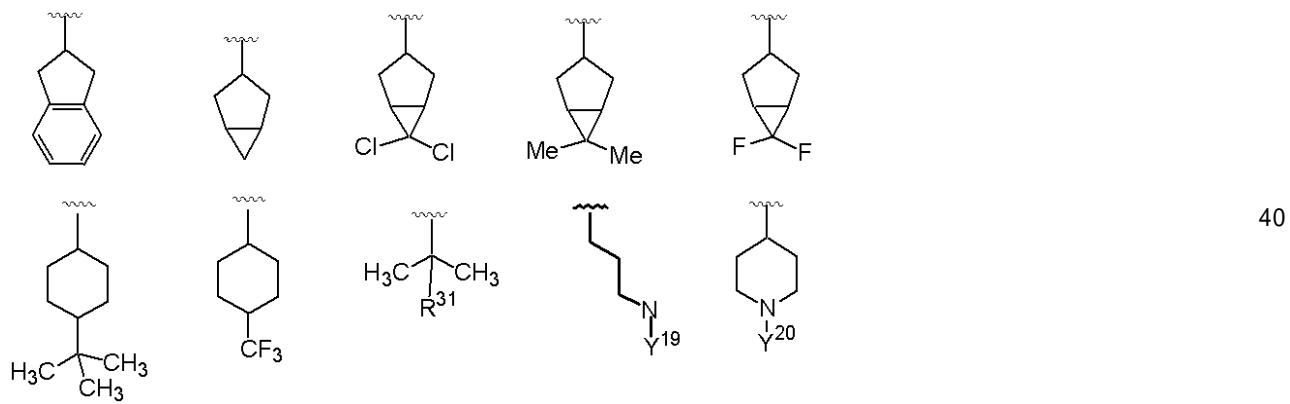
【化 1 5】



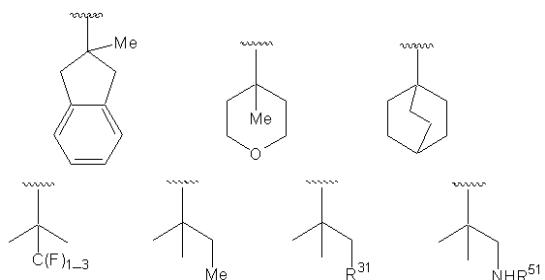
【化 1 6】



【化 1 7】



【化18】

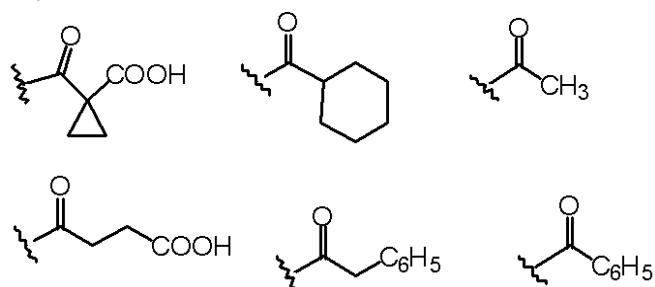


10

[式中、

 $R^{3\sim 1} = OH$ または $O - \text{アルキル}$ であり； $R^{5\sim 1} = H, COCH_3, COOtBu$ または $COnHtBu$ であり； $Y^{1\sim 9}$ は、以下の部分から選択され：

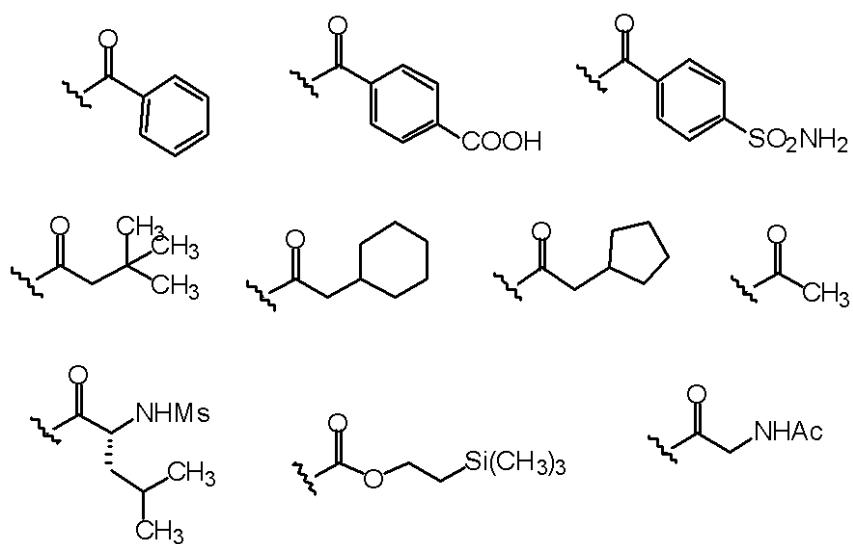
【化19】



20

 $Y^{2\sim 0}$ は、以下の部分から選択される：

【化20】



30

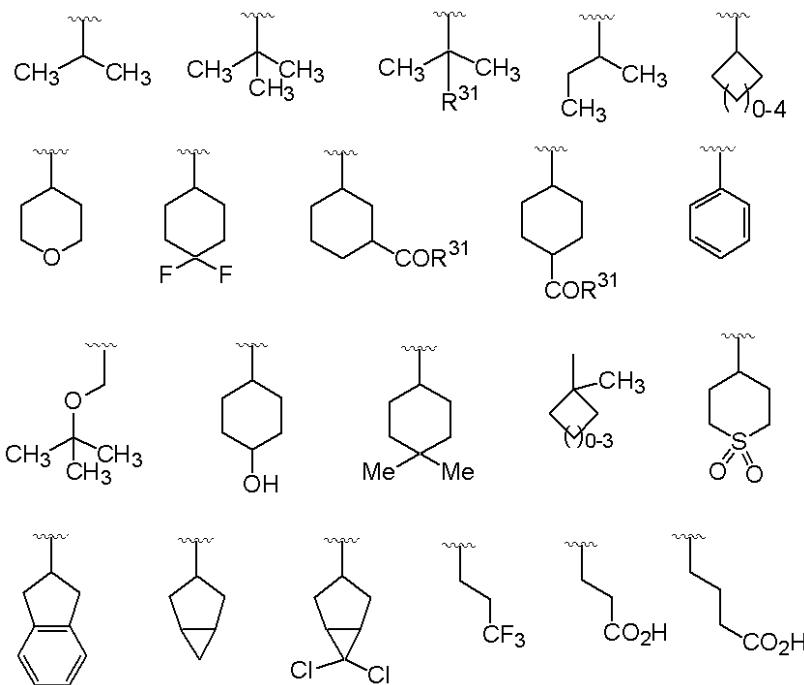
40

】。

【0030】

 R^3 についての最も好ましい部分は、以下のとおりである：

【化21】



【0031】

いくつかの他の好ましい部分は：ZについてはNであり、R⁴についてはHであり、WについてはC = Oである。

【0032】

さらに、R⁴が存在しない場合の、式Iにおける部分Z - C - R³は、以下の構造により表され得る：

【化22】



20

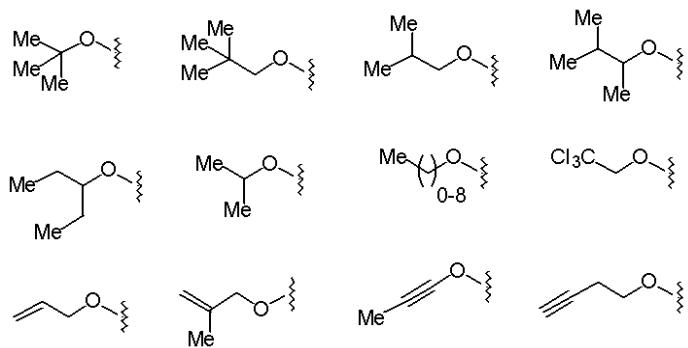
30

および

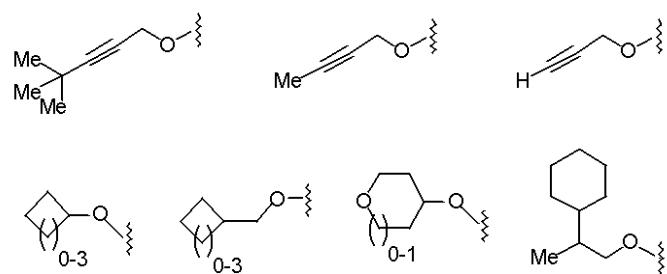
【0033】

Yについて的好ましい部分は、以下のとおりである：

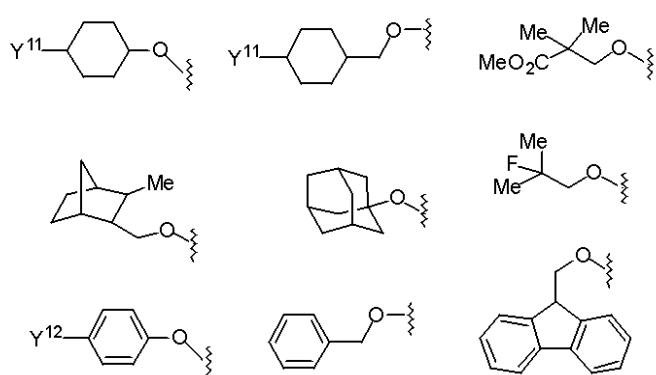
【化23】



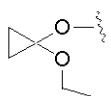
10



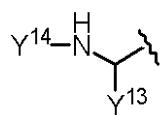
20



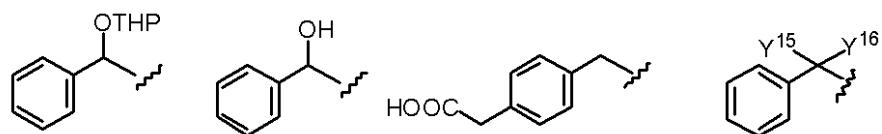
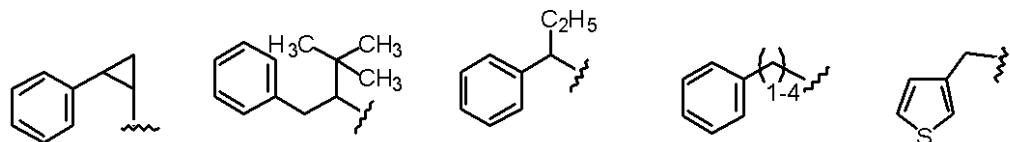
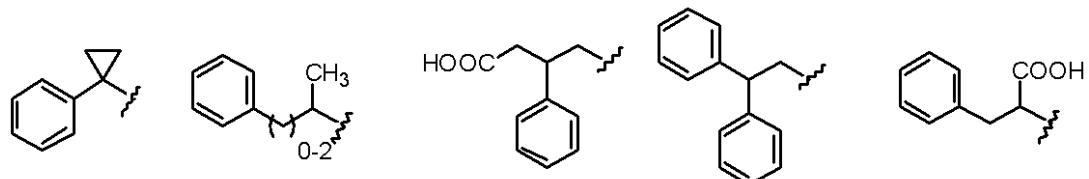
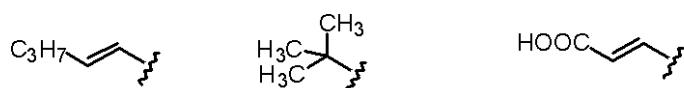
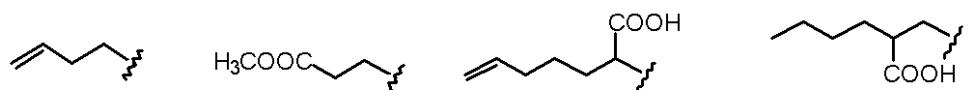
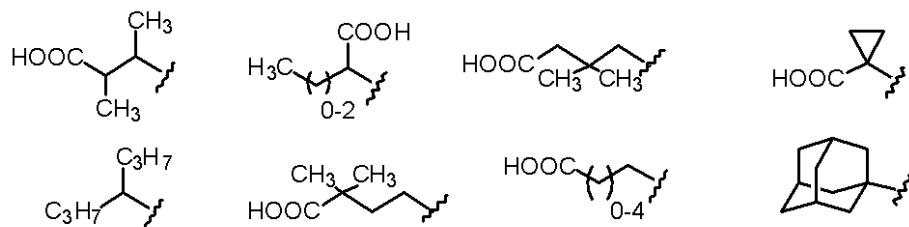
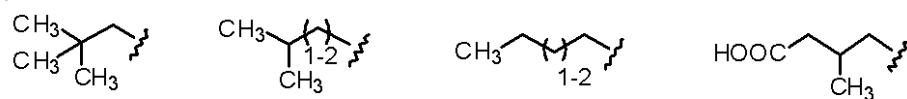
30



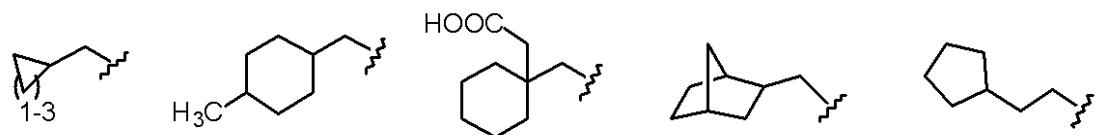
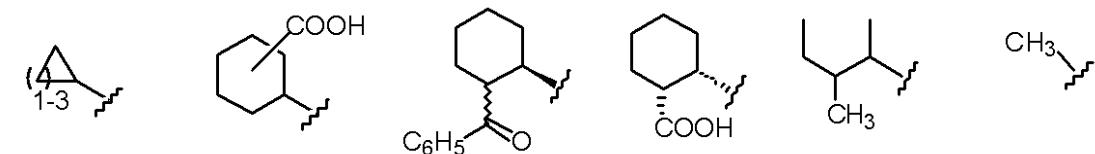
【化24】



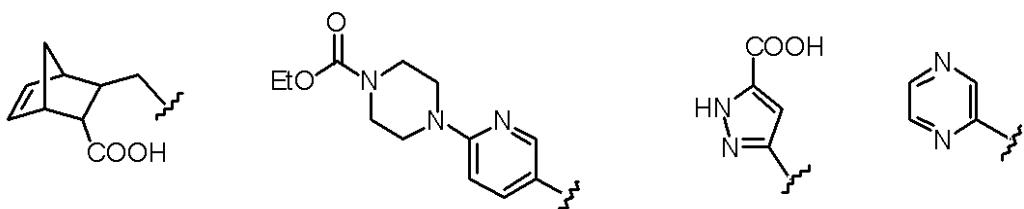
【化25】



【化26】

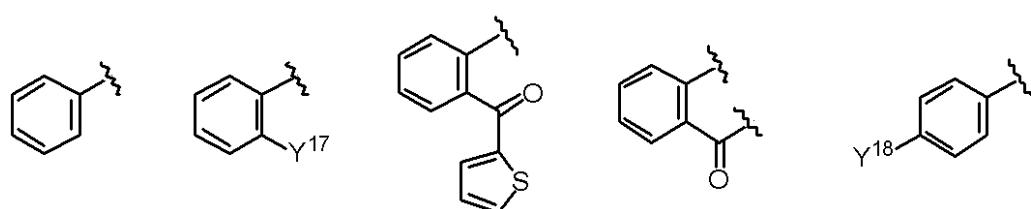


10

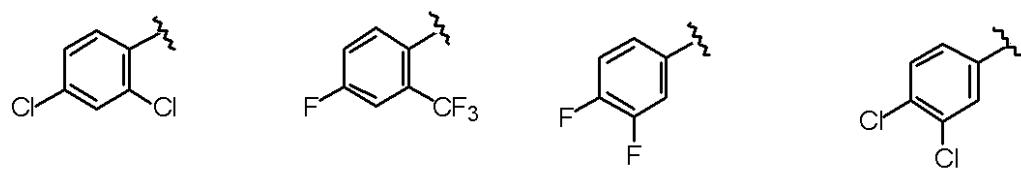
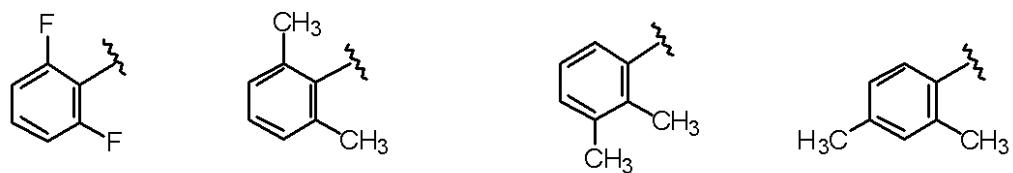


20

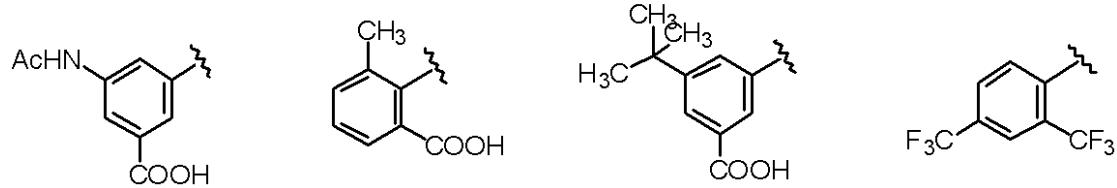
【化27】



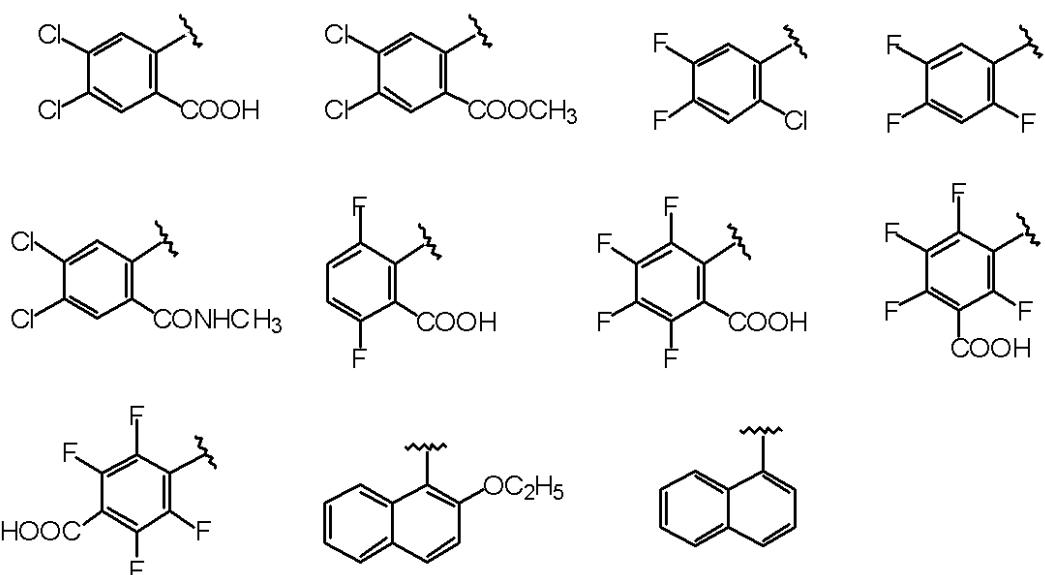
30



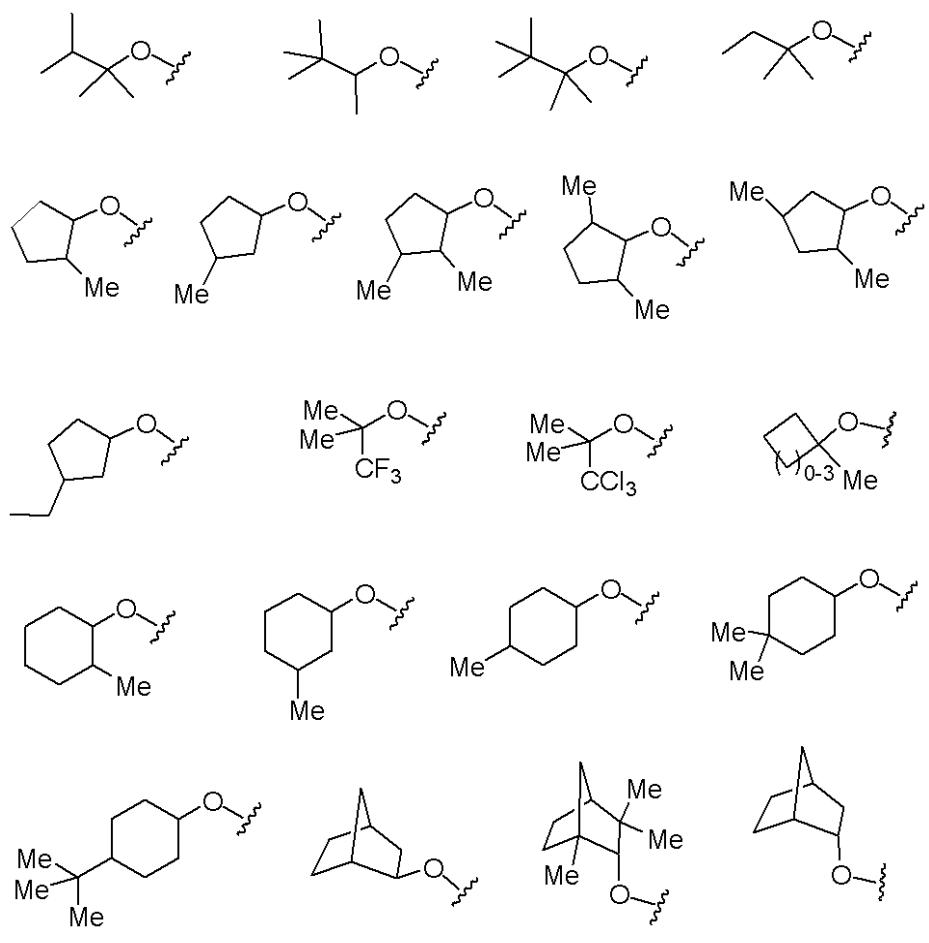
40



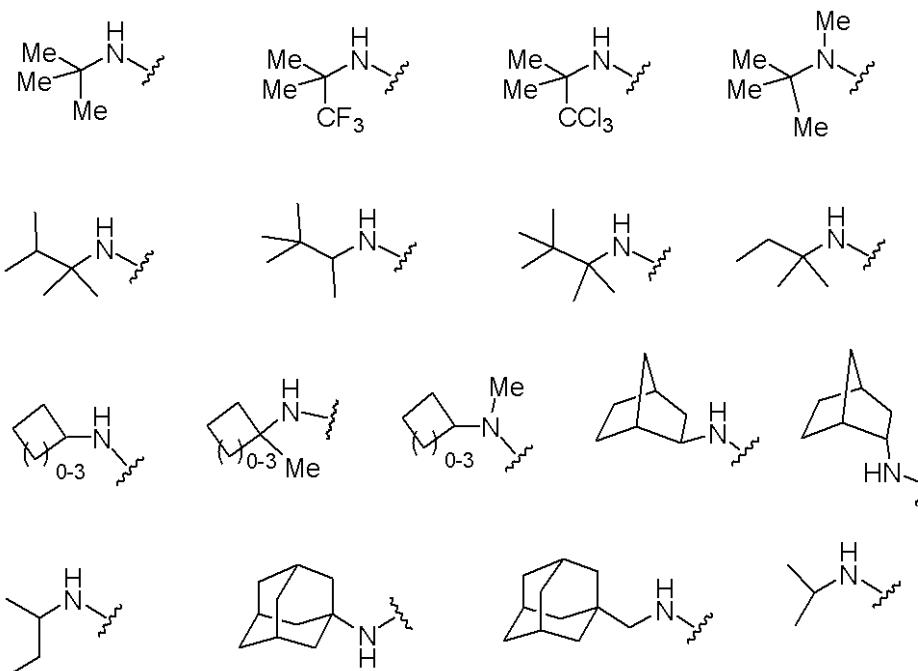
【化28】



【化29】



【化30】



10

20

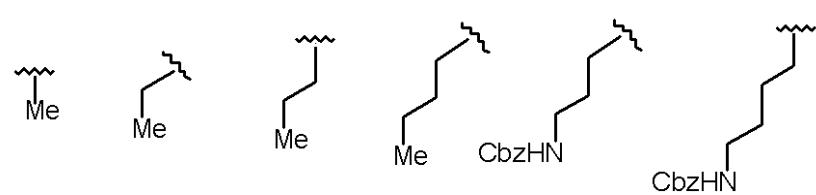
[式中：

Y^{1-1} は、H、COOH、COOEt、OMe、Ph、OPh、NHMe、NHAc、
NHPh、CH(Me)₂、1-トリアゾリル、1-イミダゾリルおよびNHCH₂CO
OHから選択され；

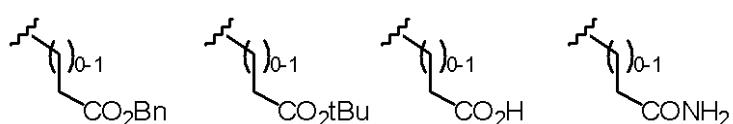
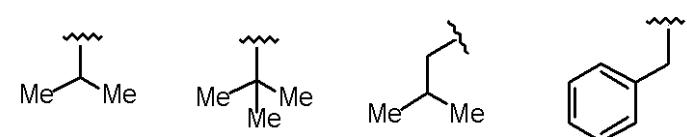
Y^{1-2} は、H、COOH、COOMe、OMe、F、ClまたはBrから選択され；

Y^{1-3} は、以下の部分から選択され：

【化31】



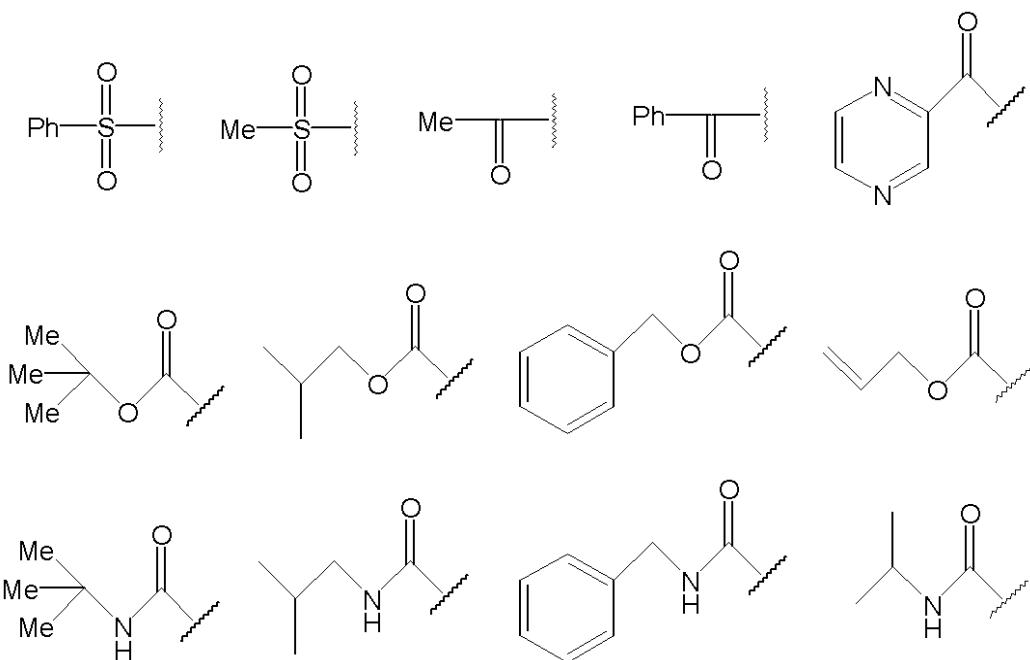
30



40

Y^{1-4} は、以下の部分から選択され：

【化32】



10

20

$Y^{1\sim 5}$ および $Y^{1\sim 6}$ は、独立して、アルキル、アリール、ヘテロアルキル、およびヘテロアリールから選択され；

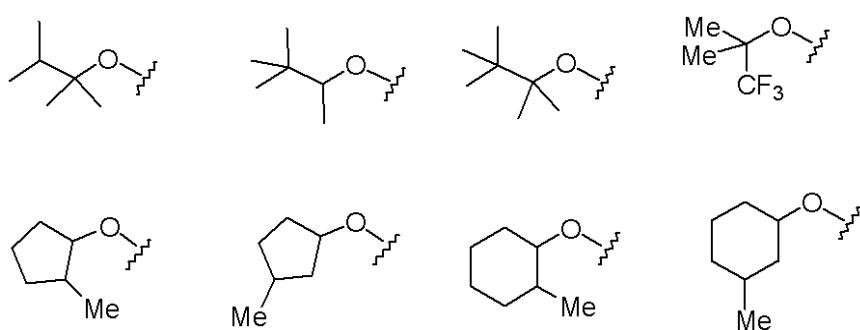
$Y^{1\sim 7}$ は、 C_6H_5 、 NO_2 、 $CONH_2$ 、 OH 、 $COOCH_3$ 、 OCH_3 、 OC_6H_5 、 $COOC_6H_5$ 、 NH_2 、または $COOH$ であり；そして

$Y^{1\sim 8}$ は、 $COOCH_3$ 、 NO_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 F 、 OCH_3 、 CH_2COOH 、 $COOH$ 、 SO_2NH_2 、または $NHCOCOCH_3$ である]。

【0034】

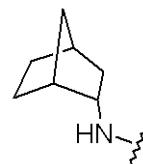
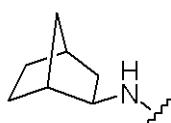
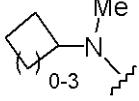
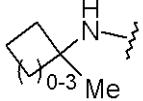
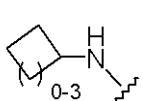
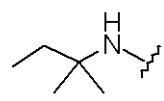
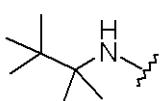
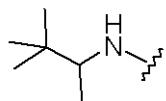
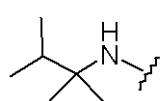
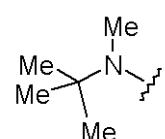
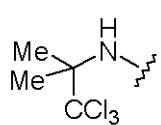
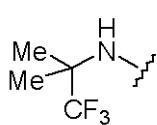
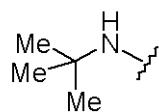
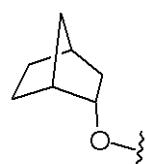
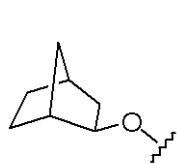
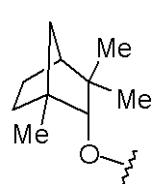
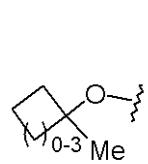
Y は、さらに好ましくは、以下によって表され得る：

【化33】



30

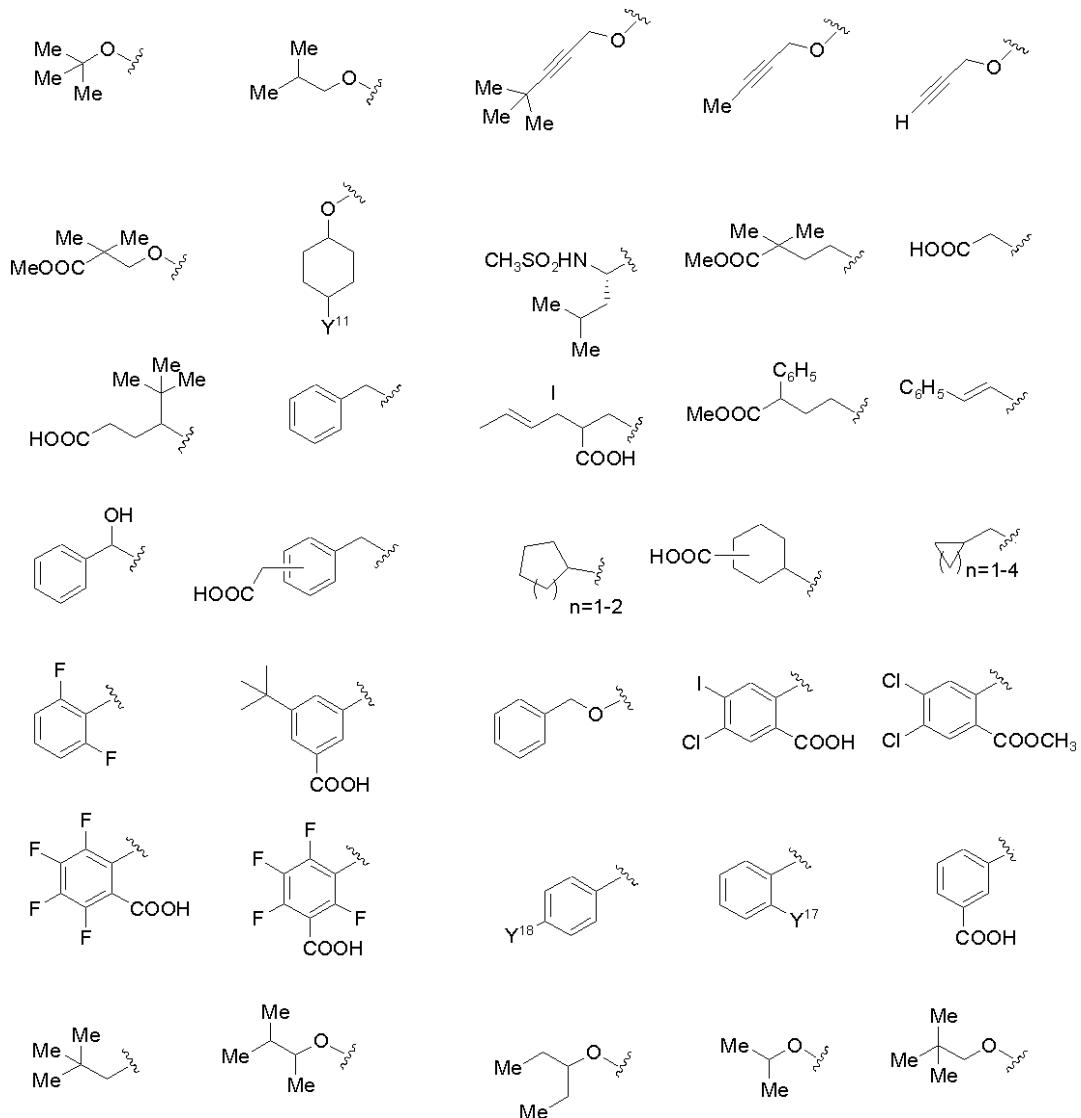
【化 3 4】



10

20

【化 3 5】



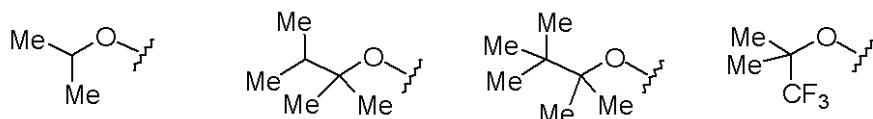
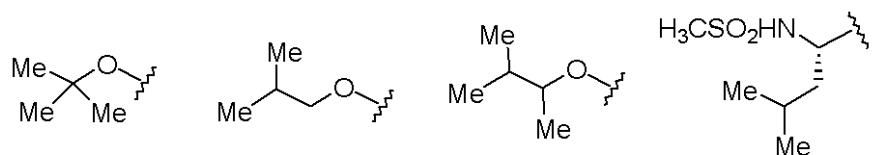
[式中、

Y^{1-7} = CF_3 、 CONH_2 、 OH 、 NH_2 または COOH であり；
 Y^{1-8} = F 、 COOH である]。

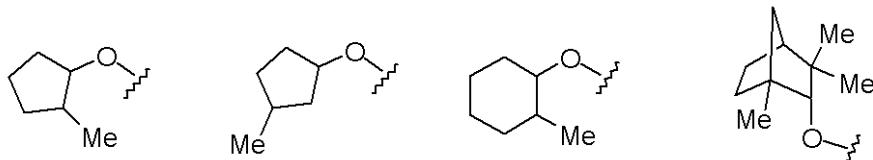
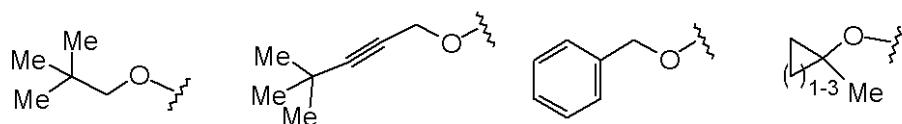
【 0 0 3 5 】

Yについてのさらによい部分は、以下のとおりである：

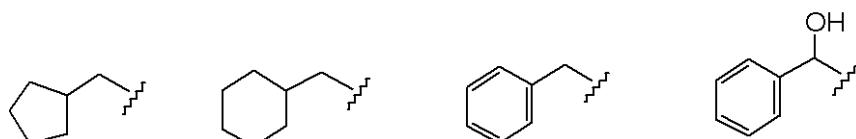
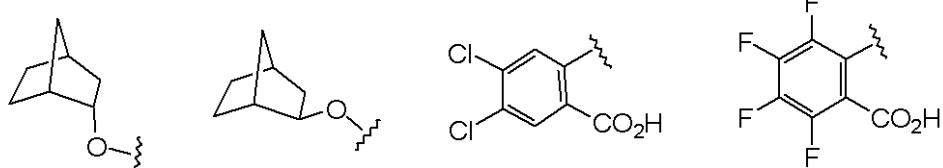
【化36】



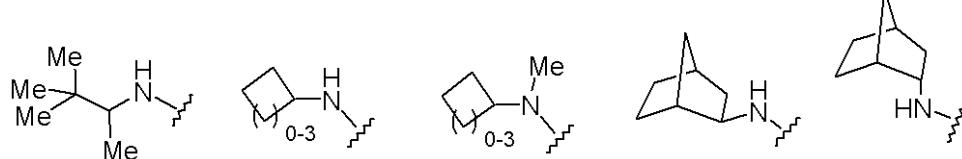
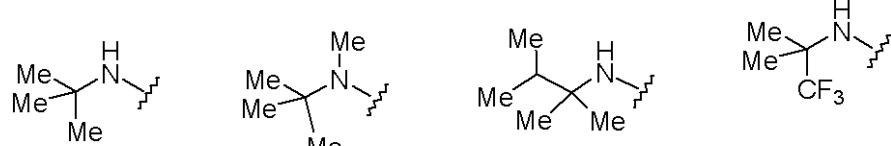
10



20



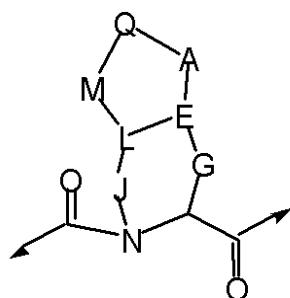
30



40

【0036】 式Iに示されるように、そして上記のように単位：

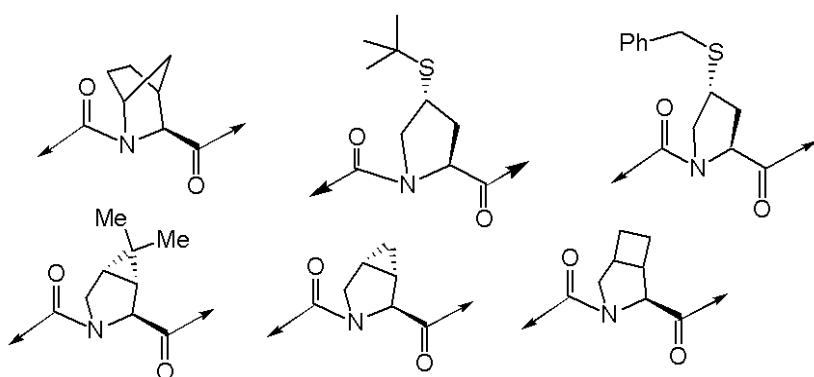
【化 3 7】



10

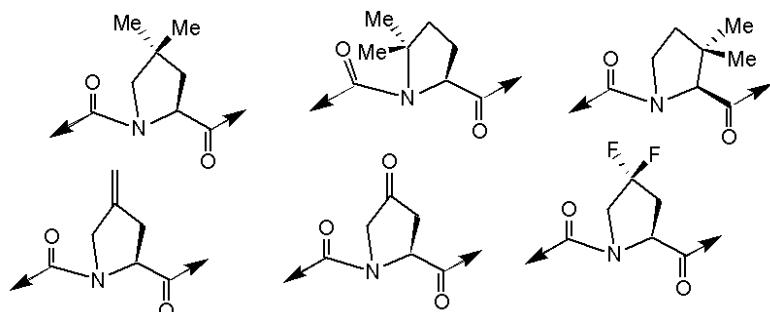
は環式環構造を表し、5員または6員環式環構造であり得る。該環式環が5員環を表す場合、該5員環式環が環式環構造の一部としてカルボニル基を含まないことが、本発明の要件である。好ましくは、上記環式環構造は、以下の構造から選択される：

【化 3 8】



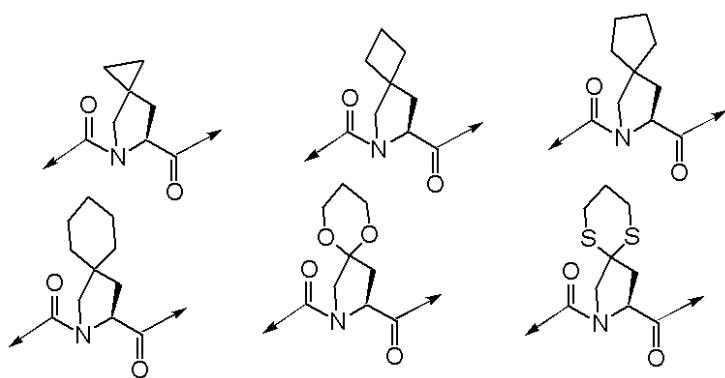
20

【化 3 9】



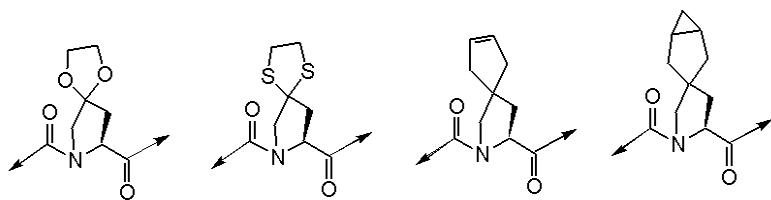
30

【化 4 0】

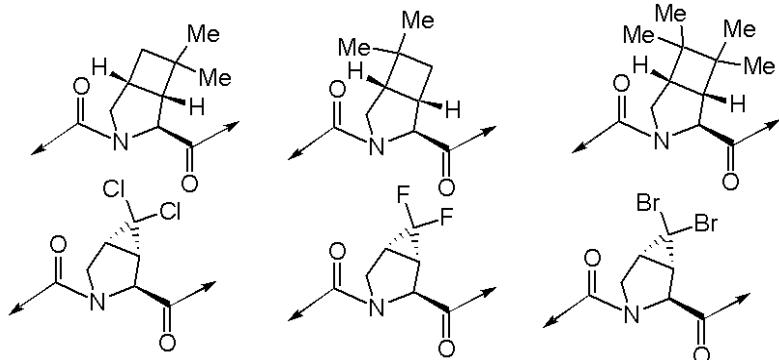


40

【化41】

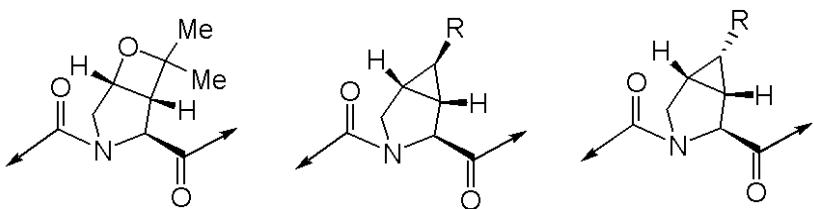


【化42】



10

【化43】

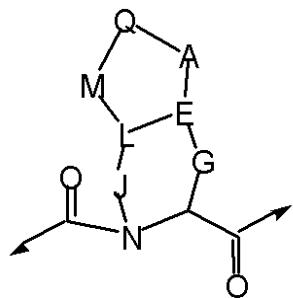


20

【0037】

さらに、環式環構造：

【化44】

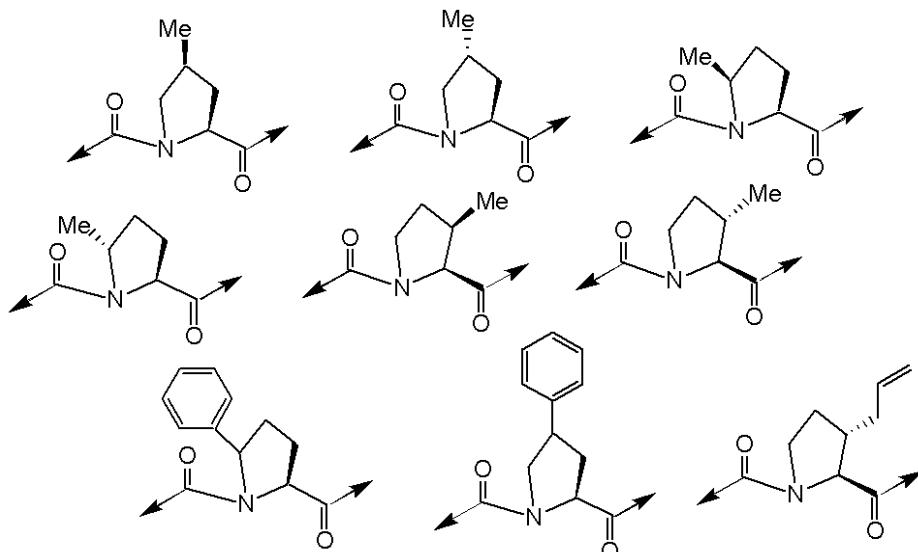


30

は以下の構造から選択される：

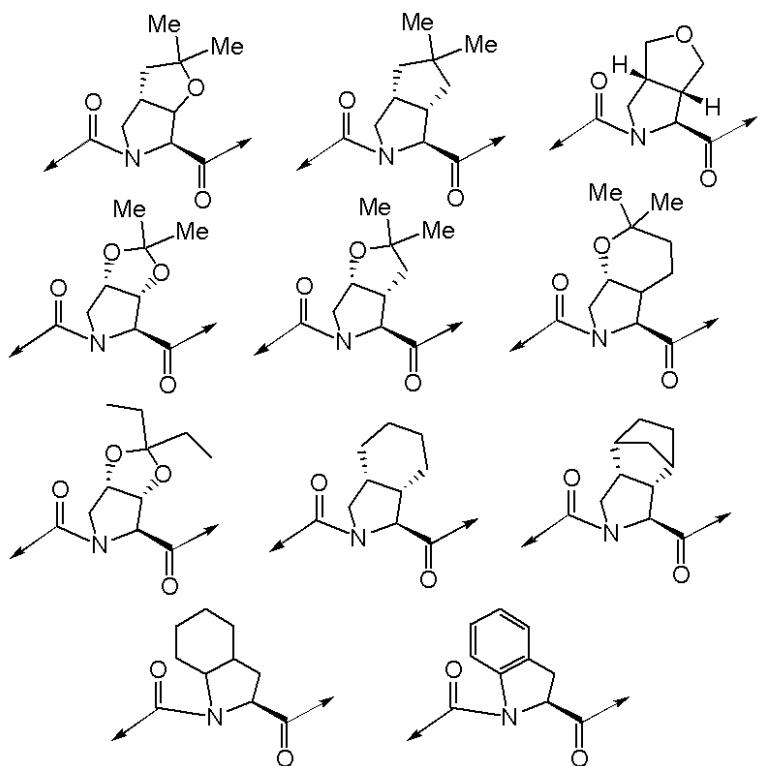
40

【化45】



10

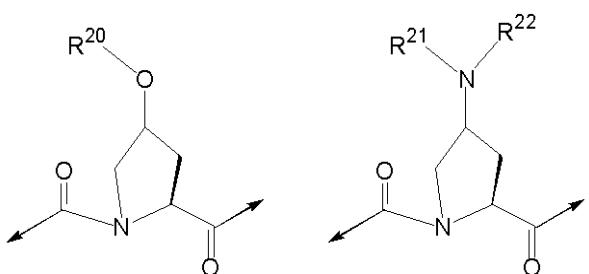
【化46】



20

30

【化47】

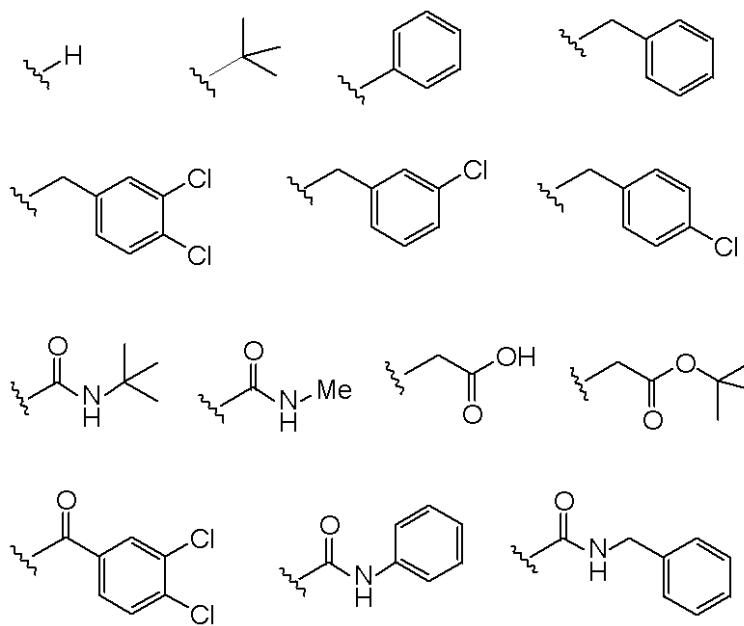


40

[式中、R²⁰ は、以下の部分から選択され：

50

【化 4 8】

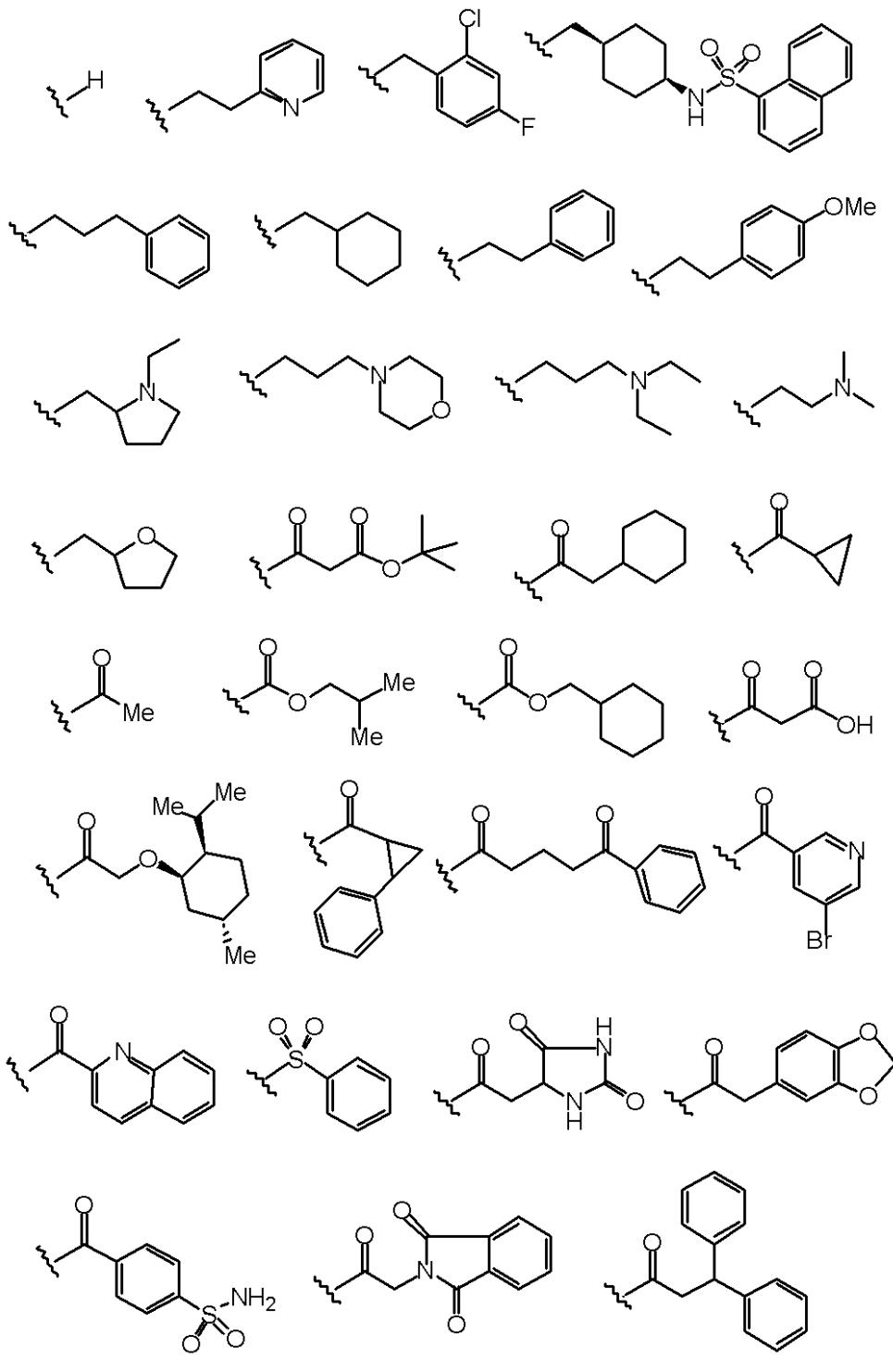


10

R^{2-1} および R^{2-2} は、同じでもよくまたは異なってもよく、独立して、以下の部分から
選択される：

20

【化49】



]。

【0038】

上記および本開示の全体で用いる場合、以下の用語は、特記しない場合、以下の意味を有すると解される。

【0039】

「患者」はヒトおよび動物の両方を含む。

【0040】

「哺乳動物」はヒトおよび他の哺乳動物を意味する。

【0041】

「アルキル」は、直鎖であってもよくまたは分枝鎖であってもよい、鎖中に約1～約2

0個の炭素原子を含む脂肪族炭化水素基を意味する。好ましいアルキル基は鎖中に約1～約12個の炭素原子を含む。より好ましいアルキル基は鎖中に約1～約6個の炭素原子を含む。分枝鎖は1つ以上の低級アルキル基(例えば、メチル、エチルまたはプロピル)が直鎖アルキル鎖に結合していることを意味する。「低級アルキル」は、直鎖であってもよくまたは分枝鎖であってもよい、鎖中に約1～約6個の炭素原子を有する基を意味する。

【0042】

「アリール」は、約6～約14個の炭素原子、好ましくは約6～約10個の炭素原子を含む、芳香族単環式または多環式環系を意味する。非限定的な適切なアリール基の例としては、フェニルおよびナフチルが挙げられる。

【0043】

「ヘテロアリール」は、環原子の1個以上が炭素以外の元素、例えば窒素、酸素または硫黄(単独または組み合わせ)である、約5～約14個の環原子、好ましくは約5～約10個の環原子を含む、芳香族単環式または多環式環系を意味する。好ましいヘテロアリールは約5～約6個の環原子を含む。ヘテロアリールの根本名称の前の接頭辞アザ、オキサまたはチアは、それぞれ少なくとも窒素、酸素または硫黄原子が環原子として存在することを意味する。ヘテロアリールの窒素原子は所望により対応するN-オキシドに酸化され得る。非限定的な適切なヘテロアリールの例としては、ピリジル、ピリジルのN-オキシド、ピラジニル、フラニル(フリル)、チエニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、ベンゾフラザニル、インドリル、アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジル、キナゾリニル、チエノピリミジル、ピロロピリジル、イミダゾピリジル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、1,2,4-トリアジニル、ベンゾチアゾリルなどが挙げられる。

【0044】

「アラルキル」または「アリールアルキル」はアリールおよびアルキルが上記のとおりであるアリール-アルキル-基を意味する。好ましいアラルキルは低級アルキル基を含む。非限定的な適切なアラルキル基の例としては、ベンジル、2-フェネチルおよびナフタレニルメチルが挙げられる。親部分への結合はアルキルを介する。

【0045】

「シクロアルキル」は、約3～約10個の炭素原子、好ましくは約5～10個の炭素原子を含む非芳香族単または多環式環系を意味する。好ましいシクロアルキル環は約5～約7個の環原子を含む。非限定的な適切な単環式シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチルなどが挙げられる。非限定的な適切な多環式シクロアルキルの例としては、1-デカリニル、ノルボルニル、アダマンチルなどが挙げられる。

【0046】

「ハロゲン」または「ハロ」はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

【0047】

「ヘテロシクリル」は、環系中の原子の1個以上が炭素以外の元素、例えば窒素、酸素または硫黄(単独または組み合わせ)である、約3～約10個の環原子、好ましくは約5～約10個の環原子を含む、非芳香族飽和単環式または多環式環系を意味する。環系中には隣接する酸素および/または硫黄原子が存在しない。好ましいヘテロシクリルは約5～約6個の環原子を含む。ヘテロシクリルの根本名称の前の接頭辞アザ、オキサまたはチアは、それぞれ少なくとも窒素、酸素または硫黄原子が環原子として存在することを意味する。ヘテロシクリルの窒素または硫黄原子は所望により対応するN-オキシド、S-オキシドまたはS,S-ジオキシドに酸化され得る。非限定的な適切な単環式ヘテロシクリル環の例としては、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、1,4-ジオキサン二ル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニルなどが

10

20

30

40

50

挙げられる。

【0048】

用語「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリールアルキル」は、ヘテロアリールおよびアルキルが上記のとおりであるヘテロアリール - アルキル - 基を意味する。好ましいヘテロアリールアルキルは低級アルキル基を含む。非限定的な適切なヘテロアリールアルキル基の例としては、ピリジン - 4 - イルメチル、チエン - 3 - イルメチルなどが挙げられる。親部分への結合はアルキルを介する。

【0049】

用語「ヘテロシクリルアルキル」は、ヘテロシクリルおよびアルキルが上記のとおりであるヘテロシクリル - アルキル - 基を意味する。好ましいヘテロシクリルアルキルは低級アルキル基を含む。非限定的な適切なヘテロシクリルアルキル基の例としては、ピペリジン - 4 - イルメチル、ピロリジン - 3 - イルメチルなどが挙げられる。親部分への結合はアルキルを介する。

【0050】

「アルキルアミノ」は、窒素上の水素原子の1つ以上が上記で定義したようなアルキル基によって置き換えられている $-NH_2$ または $-NH_3^+$ 基を意味する。

【0051】

「アリールアミノ」は、窒素上の水素原子の1つ以上が上記で定義したようなアリール基によって置き換えられている $-NH_2$ または $-NH_3^+$ 基を意味する。

【0052】

「アルキルチオ」は、アルキル基が上記のとおりであるアルキル - S - 基を意味する。非限定的な適切なアルキルチオ基の例としては、メチルチオ、エチルチオ、i - プロピルチオおよびヘプチルチオが挙げられる。親部分への結合は硫黄を介する。

【0053】

「アリールチオ」は、アリール基が上記のとおりであるアリール - S - 基を意味する。非限定的な適切なアリールチオ基の例としては、フェニルチオおよびナフチルチオが挙げられる。親部分への結合は硫黄を介する。

【0054】

「アルキルスルホニル」は、アルキル - S (O₂) - 基を意味する。好ましい基はアルキル基が低級アルキルであるものである。親部分への結合はスルホニルを介する。

【0055】

「アリールスルホニル」は、アリール - S (O₂) - 基を意味する。親部分への結合はスルホニルを介する。

【0056】

用語「置換」は、既存の状況下での指定の原子の通常の原子価を超えず、置換によって安定な化合物が生じるという条件で、指定の原子上の1つ以上の水素が、示される群からの選択物で置き換えられることを意味する。置換基および/または可変部(variable)の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物を生じる場合のみ許容される。「安定な化合物」または「安定な構造」は、反応混合物からの有用な精製度までの単離および有効治療剤への製剤に耐えるに十分に強い化合物を意味する。非限定的な適切な置換基の例としては(特記しない場合)、例えば、ハロ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、-NH(アルキル)、-NH(シクロアルキル)、-N(アルキル)₂、カルボキシリ、-C(O)O-アルキル、ヘテロアリール、アラルキル、アルキルアリール、アラルケニル、ヘテロアラルキル、アルキルヘテロアリール、ヘテロアラルケニル、ヒドロキシアルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アシル、アロイル、ニトロ、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アラルキルチオ、ヘテロアラルキルチオ、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、Y₁Y₂N - アルキル - 、Y₁Y₂NC(O) - およびY

10

20

30

40

50

$Y_1 Y_2 NSO_2$ - (ここで、 Y_1 および Y_2 は同じでもよくまたは異なってもよく、水素、アルキル、アリールおよびアラルキルからなる群より独立して選択される) が挙げられる。

【0057】

用語「所望により置換」は、特定の基、ラジカルまたは部分での所望による置換を意味する。

【0058】

本明細書において用いる用語「組成物」は、特定の量の特定の成分を含む生成物、ならびに特定の量の特定の成分の組み合わせから直接的または間接的に生じるいずれもの生成物を包含することが意図される。

10

【0059】

本明細書中の本文、スキーム、実施例、構造式および表中の満たされていない原子価を有するいずれのヘテロ原子も、原子価を満たすように水素原子(単数または複数)を有すると仮定されることにも留意すべきである。

【0060】

化合物中の官能基が「保護」と称する場合、これは、化合物が反応に供された場合の保護された部位での所望されない副反応を排除するように基が修飾形態にあることを意味する。適切な保護基は、当業者によってそして例えば T. W. Greene et al, Protective Groups in organic Synthesis (1991), Wiley, New York のような標準的な文献を参照して認識される。

20

【0061】

いずれかの可変部(例えば、アリール、複素環、R²など)がいずれかの構成物または式Iにおいて1回より多く生じる場合、各発生についてのその定義は全ての他の発生におけるその定義とは独立している。

【0062】

本明細書において用いる用語「組成物」は、特定の量の特定の成分を含む生成物、ならびに特定の量の特定の成分の組み合わせから直接的または間接的に生じるいずれもの生成物を包含することが意図される。

【0063】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物もまた本明細書において意図される。本明細書において用いる用語「プロドラッグ」は、対象への投与に際して、代謝的または化学的プロセスによる化学的変換を経て、式IIの化合物またはその塩および/または溶媒和物を生じる薬物前駆体である化合物を示す。プロドラッグの考察は T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 of the A. C. S. Symposium Series、および Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press(両方を出典明示で援用する)において提供される。

30

【0064】

「溶媒和物」は、本発明の化合物と1つ以上の溶媒分子との物理的関連を意味する。この物理的関連には、種々の程度のイオンおよび共有結合(水素結合を含む)が関与する。特定の場合、例えば、1つ以上の溶媒分子が結晶固体の結晶格子中に組み込まれる場合、溶媒和物は単離可能である。「溶媒和物」は、溶液相および単離可能な溶媒和物の両方を包含する。非限定的な適切な溶媒和物の例としては、エタノレート、メタノレートなどが挙げられる。「水和物」は溶媒分子がH₂Oである溶媒和物である。

40

【0065】

「有効量」または「治療有効量」は、NS3/NS4セリンプロテアーゼの阻害に有効であり、従って所望の治療、改善、阻害または予防効果を生じる、本発明の化合物または組成物の量を記載することを意味する。

【0066】

式Iの化合物は塩を形成することができ、これも本発明の範囲内である。本明細書にお

50

ける式Iの化合物に対する言及は、特記しない場合、その塩に対する言及を含むと解される。本明細書において用いる用語「塩」は、無機および／または有機酸と形成された酸性塩ならびに無機および／または有機塩基と形成された塩基性塩を示す。さらに、式Iの化合物が塩基性部分（例えば、限定するものではないが、ピリジンまたはイミダゾール）および酸性部分（例えば、限定するものではないがカルボン酸）の両方を含む場合、双性イオン（「内部イオン」）を形成し得、これは本明細書において用いる用語「塩」に含まれる。医薬上許容される（すなわち、非毒性の、生理学的に許容される）塩が好ましいが、他の塩も有用である。式Iの化合物の塩は、例えば、式Iの化合物を一定量の酸または塩基（例えば等価量）と、塩が沈殿するもののような媒質または水性媒質中で反応させ、次いで凍結乾燥することによって形成され得る。

10

【0067】

例示的な酸付加塩としては、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、プロピオニ酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、トルエンスルホン酸塩（トシラートとしても知られる）などが挙げられる。さらに、基礎医薬化合物からの医薬上有用な塩の形成に適切であると一般に考えられている酸は、例えば、S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New Yorkによって；およびThe Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D. C. (ウェブサイト上)において考察されている。これらの開示を出典明示で援用する。

20

【0068】

例示的な塩基性塩としては、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム、リチウムおよびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウムおよびマグネシウム塩）、有機塩基（例えば、有機アミン）（例えば、ジシクロヘキシリアルアミン、t-ブチルアミン）との塩、およびアミノ酸（例えば、アルギニン、リジンなど）との塩が挙げられる。塩基性窒素含有基を、低級アルキルハライド（例えば、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル及びブチル）、ジアルキルサルフェート（例えば、硫酸ジメチル、ジエチルおよびジブチル）、長鎖ハライド（例えば、塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリルおよびステアリル）、アラルキルハライド（例えば、臭化ベンジルおよびフェネチル）およびその他の薬剤で4級化し得る。

30

【0069】

そのような全ての酸塩および塩基塩は本発明の範囲内の医薬上許容される塩であることが意図され、全ての酸及び塩基塩は本発明の目的のために対応する化合物の遊離形態と等価であるとみなされる。

【0070】

式Iの化合物、ならびにその塩、溶媒和物およびプロドラッグは、その互変異性形態で（例えば、アミドまたはイミノエーテルとして）存在し得る。そのような全ての互変異性形態は、本明細書において本発明の一部として意図される。

40

【0071】

種々の置換基上の不斉炭素に起因して存在し得るもののような、本発明の化合物（化合物の塩、溶媒和物およびプロドラッグならびにプロドラッグの塩および溶媒和物を含む）の全ての立体異性体（例えば、幾何異性体、光学異性体など）（鏡像異性形態（不斉炭素の非存在下でも存在し得る）、回転異性形態、アトロブリヌ性異性体およびジアステレオ異性形態を含む）は、位置異性体（例えば、4-ブリジルおよび3-ブリジル）と同様に本発明の範囲内であることが意図される。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば実質的に他の異性体を含まなくともよく、あるいは例えば、ラセミ体としてまたは他の全てのもしくは他の選択された立体異性体と混合されていてもよい。本発明のキラル中心はIUPAC

50

1974 Recommendationsによって規定されるようなSまたはR立体配置を有し得る。用語「塩」、「溶媒和物」、「プロドラッグ」などの使用は、本発明の化合物の鏡像異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体、位置異性体、ラセミ体またはプロドラッグの塩、溶媒和物およびプロドラッグに等しく適用されることが意図される。

【0072】

本発明はまた、式Iで示される化合物の製造方法、ならびに例えばHCV、AIDS(後天性免疫不全症候群)および関連障害のような疾患の処置方法を提供する。これらの処置方法は、上記疾患(単数または複数)に罹患している患者に治療有効量の式Iで示される化合物、または式Iで示される化合物を含有する医薬組成物を投与する工程を包含する。

10

【0073】

また、HCV、AIDSおよび関連障害処置用医薬の製造における式Iで示される化合物の使用も開示する。

【0074】

また、1個以上の本発明の化合物の有効量を投与する工程を包含する、C型肝炎ウイルス関連障害の処置方法も開示する。

【0075】

また、C型肝炎ウイルス(HCV)プロテアーゼを1個以上の本発明の化合物と接触させる工程を包含する、HCVプロテアーゼの活性の調節方法も開示する。

【0076】

また、1個以上の本発明の化合物の有効量を投与する工程を包含する、1つ以上のC型肝炎の症状の処置、予防または改善方法も開示する。HCVプロテアーゼは、NS3またはNS4aプロテアーゼである。本発明の化合物は、そのようなプロテアーゼを阻害する。それらはまた、C型肝炎ウイルス(HCV)ポリペプチドのプロセシングを調節する。

20

【0077】

本発明のさらなる特徴は、有効成分として式Iの化合物(またはその塩、溶媒和物もしくは異性体)の少なくとも1つを、少なくとも1つの医薬上許容される担体もしくは賦形剤とともに含有する医薬組成物である。従って、医薬組成物は、一般にさらに医薬上許容される担体希釈剤、賦形剤または担体(本明細書において担体または担体物質と総称する)を含む。それらのHCV阻害活性のために、そのような医薬組成物は、C型肝炎および関連障害の処置において有用性を有する。

30

【0078】

さらに別の実施態様において、本発明は、有効成分として少なくとも1つの本発明の化合物を含む医薬組成物の製造方法を開示する。本発明の医薬組成物および方法において、有効成分は、代表的には意図される投与形態、すなわち経口錠剤、カプセル(固体充填、半固体充填または液体充填のいずれか)、構成用散剤、経口ゲル、エリキシル、分散性顆粒、シロップ、懸濁液などに関連して適切に選択され、通常の薬学の慣例に合致した適切な担体物質と混合して投与される。例えば、錠剤またはカプセル形態での経口投与については、活性薬物成分を、いずれかの経口用の非毒性の医薬上許容される不活性担体、例えばラクトース、デンプン、スクロース、セルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、滑石、マンニトール、エチルアルコール(液体形態)などと組み合わせてもよい。さらに、所望または要求される場合、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤を混合物に組み入れてもよい。散剤および錠剤は、本発明の組成物を約5～約95%含み得る。

40

【0079】

適切な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然糖、コーン甘味料、天然および合成ゴム(例えばアカシア)、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコールおよびロウが挙げられる。滑沢剤の中で、これらの投与形態に用いられるものとしては、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどに言及し得る。崩壊剤としては、デンプン、メチルセルロース、グアーガムなどが挙げられ

50

る。甘味料および着香料ならびに保存剤もまた、適切であれば含めてもよい。上記の用語のいくつか、すなわち崩壊剤、希釈剤、滑沢剤、結合剤などについては以下でより詳細に記載する。

【0080】

さらに、本発明の組成物を、いずれかの構成成分または有効成分の1種以上の速度制御放出を提供して、治療効果、すなわちHCV阻害活性などを最適化するように、持続放出形態で製剤化してもよい。持続放出に適切な投与形態としては、種々の崩壊速度の層または有効成分を含浸させた制御放出ポリマーマトリックスを含有し錠剤形態に成形された層状錠剤、またはそのような含浸または被包された多孔質ポリマーマトリックスを含有するカプセルが挙げられる。

10

【0081】

液体形態調製物としては、溶液、懸濁液およびエマルジョンが挙げられる。例として、非経口注射用の、または経口溶液、懸濁液およびエマルジョンの甘味料および鎮静物の添加用の水または水・プロピレングリコール溶液に言及し得る。液体形態調製物はまた、鼻腔内投与用溶液を包含し得る。

【0082】

吸入に適切なエーロゾル調製物は、溶液および粉末形態の固体を包含し得、これを不活性圧縮気体（例えば、窒素）のような医薬上許容される担体と組合せてもよい。

【0083】

坐剤の製造については、まず低融点ロウ、例えば脂肪酸グリセリドの混合物（例えば、ココアバター）を溶解し、そして攪拌または同様な混合によりそこに有効成分を均一に分散させる。次いで、融解した均一の混合物を好適な大きさの鋳型中に注ぎ、放冷することにより固化させる。

20

【0084】

また、使用直前に経口または非経口いずれかの投与用の液体形態調製物に変換することを意図した固体形態調製物も含まれる。そのような液体形態としては、溶液、懸濁液およびエマルジョンが挙げられる。

【0085】

本発明の化合物はまた、経皮送達可能であり得る。経皮組成物は、クリーム、ローション、エーロゾルおよび／またはエマルジョンの形態を取り得、この目的で当該分野において慣習的であるように、マトリックスまたはレザーバー型の経皮パッチに含めることができる。

30

【0086】

好ましくは、化合物は経口、静脈内または皮下投与される。

【0087】

好ましくは、医薬調製物は単位投与形態をとる。そのような形態では、調製物は、適量、例えば所望の目的を達成するのに有効な量の有効成分を含有する適切なサイズの単位用量に小分けされる。

【0088】

単位用量の調製物中の本発明の活性組成物の量は、特定の適用に従い、一般的には約1.0ミリグラム～約1000ミリグラム、好ましくは約1.0～約950ミリグラム、より好ましくは約1.0～約500ミリグラム、そして代表的には約1～約250ミリグラムの範囲で変動または調整し得る。用いられる実際の投与量は、患者の年齢、性別、体重および処置される病状の重篤さに依存して変動し得る。そのような技術は当業者に周知である。

40

【0089】

一般に、有効成分を含有するヒト経口投与形態を、1日当たり1または2回投与し得る。投与の量および頻度は、主治医の判断に従って調節される。経口投与用に一般的に推奨される一日投与養生法は、単回または分割用量で、一日当たり約1.0ミリグラムから約1000ミリグラムの範囲であり得る。

50

【0090】

いくつかの有用な用語を以下に記載する。

【0091】

カプセル - 有効成分を含む組成物を保持または含有させるためのメチルセルロース、ポリビニルアルコール、または変性ゼラチンもしくはデンプンで作製された特殊な容器または封入物をいう。代表的には、硬カプセルは比較的高いゲル強度の骨およびブタ皮膚ゼラチンの混合物から作製される。カプセルそれ自体は小量の色素、不透明化剤、可塑剤および保存剤を含んでもよい。

【0092】

錠剤 - 適切な希釈剤と共に有効成分を含有する圧縮または成形された固体投与形態をいう。錠剤は、湿式造粒、乾式造粒または圧縮により得られた混合物または造粒物の圧縮により製造することができる。

10

【0093】

経口ゲル - 親水性半固体マトリックス中に分散または可溶化された有効成分をいう。

【0094】

構成用散剤は、水またはジュース中に懸濁し得る有効成分および適切な希釈剤を含有する粉末混合物をいう。

【0095】

希釈剤 - 組成物または投与形態の主な部分を通常構成する物質をいう。適切な希釈剤としては、糖類（例えば、ラクトース、スクロース、マンニトールおよびソルビトール）；コムギ、トウモロコシ、イネおよびジャガイモ由来のデンプン；ならびにセルロース（例えば、微晶性セルロース）が挙げられる。組成物中の希釈剤の量は、全組成物重量に対し約10～約90重量%、好ましくは約25～約75重量%、より好ましくは約30～約60重量%、よりさらに好ましくは約12～約60重量%の範囲であり得る。

20

【0096】

崩壊剤 - 組成物に添加して、その分解（崩壊）を補助し、医薬を放出させる物質をいう。適切な崩壊剤としては、デンプン；「冷水可溶性」修飾デンプン（例えば、カルボキシメチルデンプンナトリウム）；天然および合成ゴム（例えば、イナゴマメ、カラヤ、グアー、トラガカントおよび寒天）；セルロース誘導体（例えば、メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウム）；微晶性セルロースおよび架橋微晶性セルロース（例えば、クロスカルメロースナトリウム（sodium croscarmellose））；アルギネット（例えば、アルギン酸およびアルギン酸ナトリウム）；粘土（例えば、ベントナイト）；ならびに発泡性混合物が挙げられる。組成物中の崩壊剤の量は、組成物重量に対し約2～約15重量%、より好ましくは約4～約10重量%の範囲であり得る。

30

【0097】

結合剤 - 粉末を一緒に結合または「接着」させ、処方物中で顆粒を形成させ、従つて「接着剤」として作用することによりそれらを粘着性にする物質をいう。結合剤は、既に希釈剤または增量剤において得られる粘着強度を追加する。適切な結合剤としては、糖類（例えば、スクロース）；コムギ、トウモロコシ、イネおよびジャガイモ由来のデンプン；天然ゴム（例えば、アカシア、ゼラチンおよびトラガカント）；海藻誘導体（例えば、アルギン酸、アルギン酸ナトリウムおよびアルギン酸カルシウムアンモニウム）；セルロース物質（例えば、メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース）；ポリビニルピロリドン；ならびに無機物（例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム）が挙げられる。組成物中の結合剤の量は、組成物重量に対して約2～約20重量%、より好ましくは約3～約10重量%、さらに好ましくは約3～約6重量%の範囲であり得る。

40

【0098】

滑沢剤 - 投与形態に添加して、圧縮後に、摩擦または摩損を低下させることにより、錠剤、顆粒などの鋳型またはダイからの放出を可能にする物質をいう。適切な滑沢剤と

50

しては、金属ステアレート（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたはステアリン酸カリウム）；ステアリン酸；高融点ロウ；ならびに水溶性滑沢剤（例えば、塩化ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、ポリエチレングリコールおよびd'1 - ロイシン）が挙げられる。滑沢剤は、顆粒の表面およびそれの中間ならびにタブレット成形機のpartsに存在しなければならないので、通常は圧縮前の最終工程で加えられる。組成物中の滑沢剤の量は、組成物重量に対して約0.2～約5重量%、好ましくは約0.5～約2重量%、より好ましくは約0.3～約1.5重量%の範囲であり得る。

【0099】

滑剤 - 流れが円滑かつ一様になるように、ケーキングを防止し、造粒物の流動特性を改善する物質。適切な滑剤としては、二酸化珪素および滑石が挙げられる。組成物中の滑剤の量は、全組成物重量に対して約0.1～約5重量%、好ましくは約0.5～約2重量%の範囲であり得る。

【0100】

着色剤 - 組成物または投与形態に彩色を施す賦形剤。そのような賦形剤は、食品用色素、および適切な吸着剤（例えば、粘土または酸化アルミニウム）に吸着させた食品用色素を包含し得る。着色剤の量は、組成物重量に対して約0.1～約5重量%、好ましくは約0.1～約1重量%の範囲で変動し得る。

【0101】

生物学的利用能 - 標準または対照と比較した場合の、活性薬物成分または治療的部分が、投与された投与形態から全身的循環に吸収される速度および程度をいう。

【0102】

慣習的な錠剤の製造方法は公知である。そのような方法としては、乾式方法（例えば、直接圧縮および圧縮により生成された造粒物の圧縮）、または湿式方法もしくは他の特殊な手順が挙げられる。例えばカプセル、坐剤などの他の投与形態の慣習的な製造方法もまた周知である。

【0103】

本発明の別の実施態様は、例えばC型肝炎などの疾患の処置のための、上記医薬組成物の使用を開示する。この方法は、そのような疾患有し、そのような処置を必要とする患者に治療有効量の本発明の医薬組成物を投与する工程を包含する。

【0104】

さらに別の実施態様において、本発明の化合物をヒトにおけるHCVの処置のために、単独療法様式または併用療法（例えば、二重併用、三重併用など）様式（例えば、少なくとも1つの抗ウイルス剤および/または免疫調節剤との組合せなど）で使用し得る。そのような抗ウイルス剤および/または免疫調節剤の例としては以下が挙げられる：リバビリン（Schering-Plough Corporation、Madison、New Jersey）、LevovirinTM（ICN Pharmaceuticals、Costa Mesa、California）、VP-50406TM（Viropharma, Incorporated、Exton、Pennsylvania）、ISIS-14803TM（ISIS Pharmaceuticals、Carlsbad、California）、HepatzymeTM（Ribozyme Pharmaceuticals、Boulder、Colorado）、VX-497TM（Vertex Pharmaceuticals、Cambridge、Massachusetts）、ThymosinTM（SciClone Pharmaceuticals、San Mateo、California）、MaxamineTM（Maxim Pharmaceuticals、San Diego、California）、ミコフェノール酸モフェチル（Hoffman-LaRoche、Nutley、New Jersey）、インターフェロン（例えば、インターフェロン-、PEG-インターフェロン 結合体）など。「PEG-インターフェロン 結合体」は、PEG分子に共有結合したインターフェロン 分子である。PEG-インターフェロン 結合体の例としては以下が挙げられる：インターフェロン-2a（RoferonTM、Hoffman La-Roche、Nutley、New Jersey）のPEG化インターフェロン-2a形態（例えば、PegasysTMの商品名で販売）、インターフェロン-2b（IntronTM、Schering-Plough Corporation）のPEG化インターフェロン-2b形態（例えば、PEG-IntronTMの商品名で販売）、イ

10

20

30

40

50

ンターフェロン - 2 c (B e r o f o r A l p h a ^{T M}、Boehringer Ingelheim、Ingelheim、Germany) または天然インターフェロン のコンセンサス配列の決定によって定義されるコンセンサスインターフェロン (I n f e r g e n ^{T M}、Amgen、Thousand Oaks、California) 。

【 0 1 0 5 】

上記のように、本発明はまた、本発明の化合物の互変異性体、回転異性体、鏡像異性体および他の立体異性体を包含する。すなわち、当業者には理解されるように、本発明の化合物のいくつかは適切な異性体形態で存在し得る。そのような変形が本発明の範囲内にあることが意図される。

【 0 1 0 6 】

本発明の別の実施態様は、本明細書に開示される化合物の製造方法を開示する。これらの化合物は、当該分野において公知のいくつかの技術により製造され得る。代表的な例示的な手順を下記反応スキームおよび続く実施例としての関連合成手順で概説する。下記の例示的なスキームおよび実施例には、特定の代表的な製造が記載されているが、一連の反応を適切に改変して、本発明に包含される他の化合物を得ることができることを理解すべきである。そのような変形は本発明の範囲内にあることが意図される。

【 0 1 0 7 】

製造例、スキーム、および実施例において使用される略語は以下の通りである：

P P T S : ピリジニウムパラトルエンスルホネート

T s O H : p - トルエンスルホン酸

D H P : ジヒドロピラン

T H P : テトラヒドロピラン

E D C 1 : 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチル - アミノプロピル) カルボジイミド

H O O B t : 3 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアジン - 4 (3 H) - オン

N M M : 4 - メチルモルホリン

H A T U : O - (7 - アザベンゾトリアゾル - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

D M S O : ジメチルスルホキシド

C b z - C l : ベンジルクロロホルメート

B o c : t e r t - プチルオキシカルボニル

H O O B t : 3 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアジン - 4 (3 H) - オン

E D C 1 : 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロリド

N M M : 4 - メチルモルホリン

P y B r o p : トリス (ピロリジノ) ブロモホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

H A T U : [O - (7 - アザベンゾトリアゾル - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート]

i P r ₂ N e t : ジイソプロピルエチルアミン

B o c - t - L e u - O H : N B o c - t e r t - ロイシン

【 0 1 0 8 】

一般的製造スキーム :

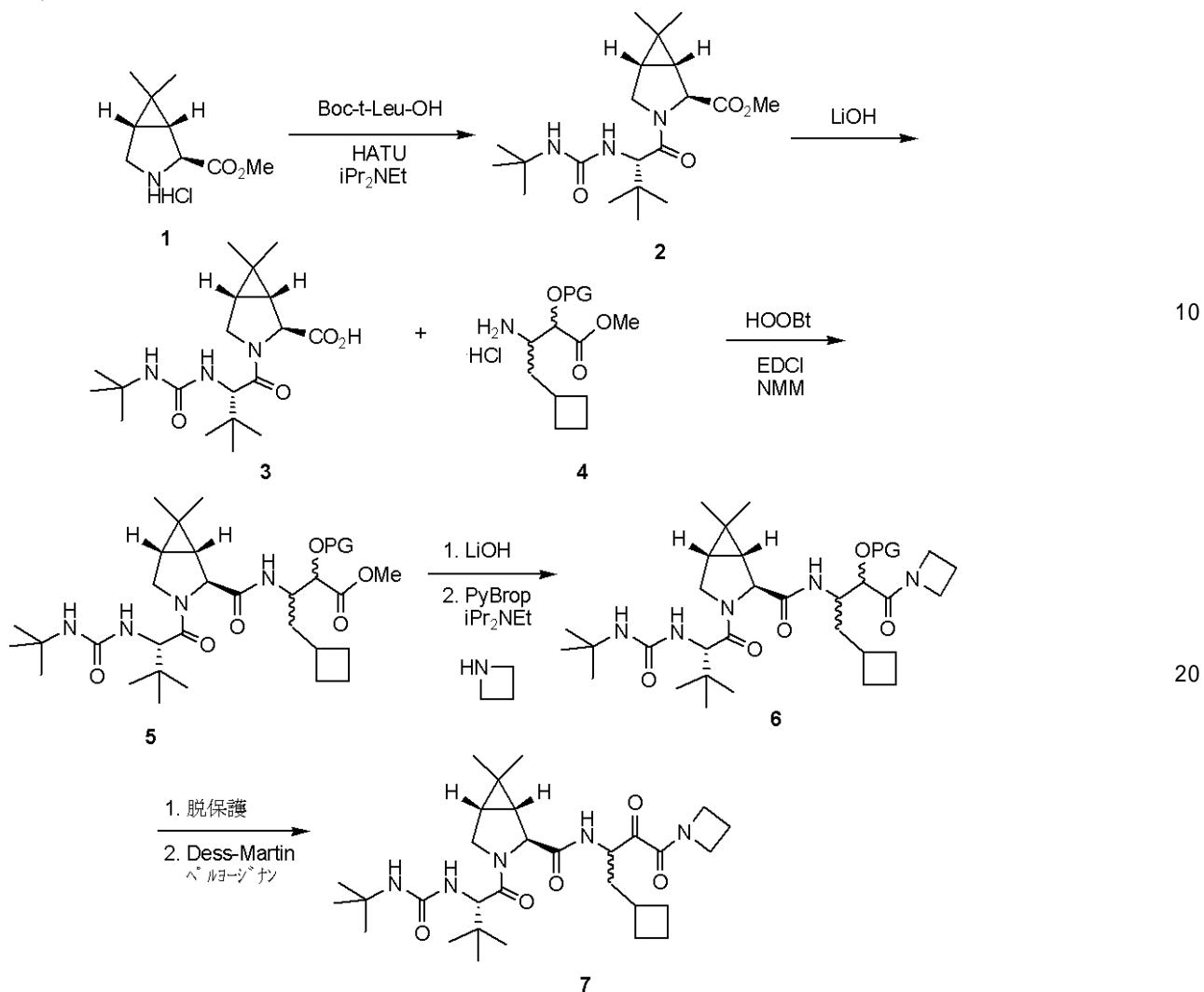
10

20

30

40

【化 5 0】



【0109】

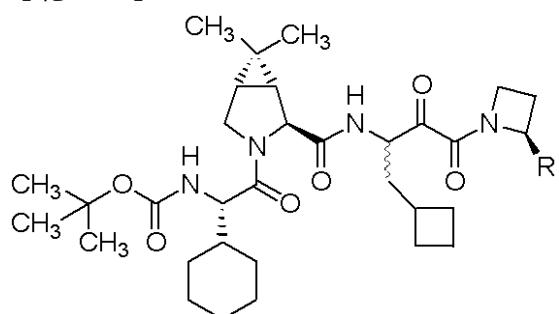
P G は適切な保護基である。P G の非限定的な例は以下のとおりである：テトラヒドロピラニル、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブチルジメチルシリル。R は発明の概要において定義したとおりである。

【0110】

実施例

実施例 1：式 1 の化合物の製造

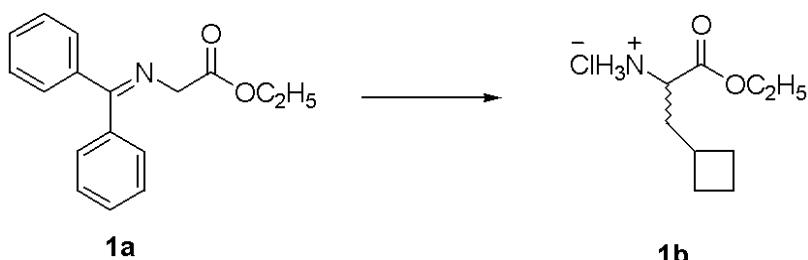
【化 5 1】



1

工程 1 .

【化52】



【0111】

乾燥 THF (400 mL) 中 N₂ 下のケチミン 1a (50 g、187.1 mmol) の攪拌中の溶液を -78° に冷却し、THF 中の K-tBuO (220 mL、1.15 当量) の 1 M 溶液で処理した。反応混合物を 0° に加温し、1 時間攪拌し、プロモメチルシクロブタン (28 mL、249 mmol) で処理した。反応混合物を室温で 48 時間攪拌し、真空下で濃縮した。残渣を Et₂O (300 mL) に溶解し、HCl 水溶液 (2 M、300 mL) で処理した。得られた溶液を室温で 5 時間攪拌し、Et₂O (1 L) で抽出した。水層を NaOH (50% 水溶液) を用いて pH 約 12 ~ 14 まで塩基性にし、CH₂Cl₂ (3 × 300 mL) で抽出した。合した有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、純粋なアミン (1b、18 g) を無色油状物として得た。

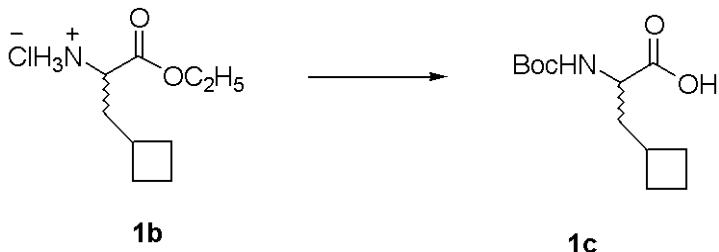
10

【0112】

工程 2.

20

【化53】



【0113】

0° の CH₂Cl₂ (350 mL) 中のアミン 1b (18 g、105.2 mmol) の溶液をジ-tert-ブチルジカーポネート (23 g、105.4 mmol) で処理し、室温で 12 時間攪拌した。反応が完了した後 (TLC)、反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を THF / H₂O (200 mL、1 : 1) に溶解し、LiOH · H₂O (6.5 g、158.5 mmol) で処理し、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、塩基性の水層を Et₂O で抽出した。水層を濃 HCl を用いて pH 約 1 ~ 2 まで酸性にし、CH₂Cl₂ で抽出した。合した有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮して、1c を無色粘性油状物として得、これをさらに精製せずに次工程に使用した。

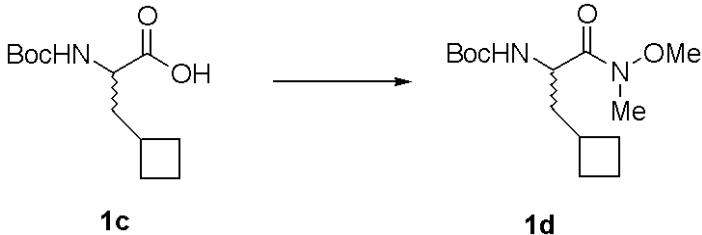
30

【0114】

工程 3.

40

【化54】



【0115】

CH₂Cl₂ (250 mL) 中の酸 1c (15.0 g、62 mmol) の溶液を BOP 試薬 (41.1 g、93 mmol)、N-メチルモルホリン (27 mL)、N,O-ジメ

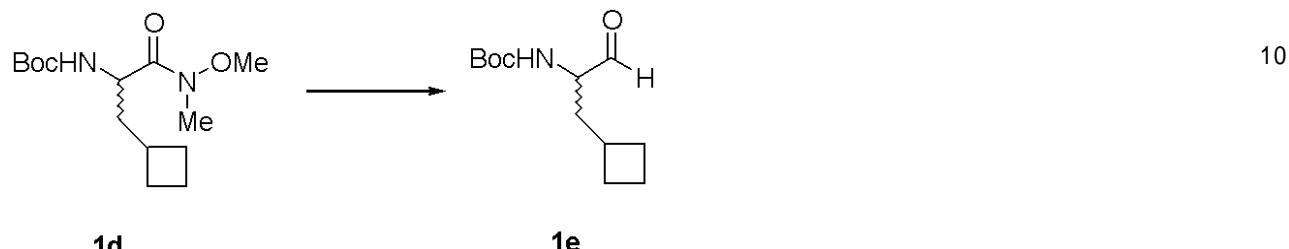
50

チルヒドロキシリアルアミンヒドロクロリド(9.07g、93mmol)で処理し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を1N HCl水溶液(250mL)で希釈し、層を分離し、水層をCH₂Cl₂(3×300mL)で抽出した。合した有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮し、クロマトグラフィー(SiO₂、EtOAc/Hex 2:3)によって精製して、アミド1d(15.0g)を無色固体として得た。

【0116】

工程4.

【化55】



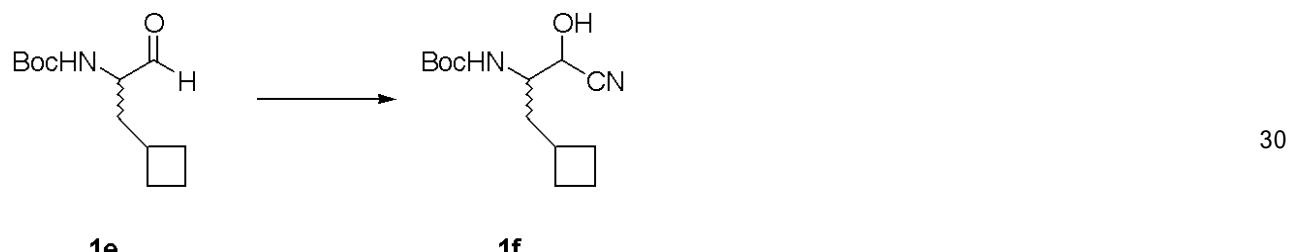
【0117】

乾燥THF(200mL)中のアミド1d(15g、52.1mmol)の溶液を0でLiAlH₄の溶液(1M、93mL、93mmol)を滴下して処理した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、注意深く0でKHSO₄の溶液(10%水溶液)を用いてクエンチングし、0.5時間攪拌した。反応混合物をHCl水溶液(1M、150mL)で希釈し、CH₂Cl₂(3×200mL)で抽出した。合した有機層をHCl水溶液(1M)、飽和NaHCO₃、ブライントで洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。混合物を濾過し、真空下で濃縮して、1e(14g)を粘性無色油状物として得た。

【0118】

工程5.

【化56】



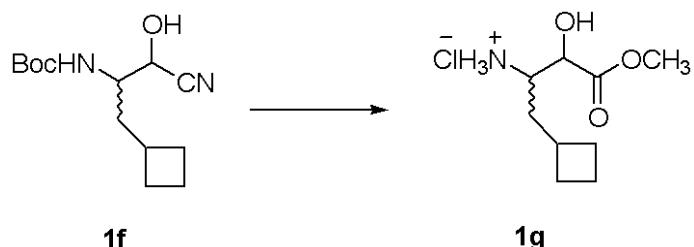
【0119】

CH₂Cl₂(50mL)中のアルデヒド1e(14g、61.6mmol)の溶液をEt₃N(10.73mL、74.4mmol)およびアセトンシアノヒドリン(10.86g、127.57mmol)で処理し、室温で24時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、HCl水溶液(1M、200mL)で希釈し、CH₂Cl₂(3×200mL)中に抽出した。合した有機層をH₂O、ブライントで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮し、クロマトグラフィー(SiO₂、EtOAc/Hex 1:4)によって精製して、1f(10.3g)を無色液体として得た。

【0120】

工程6.

【化57】



【0121】

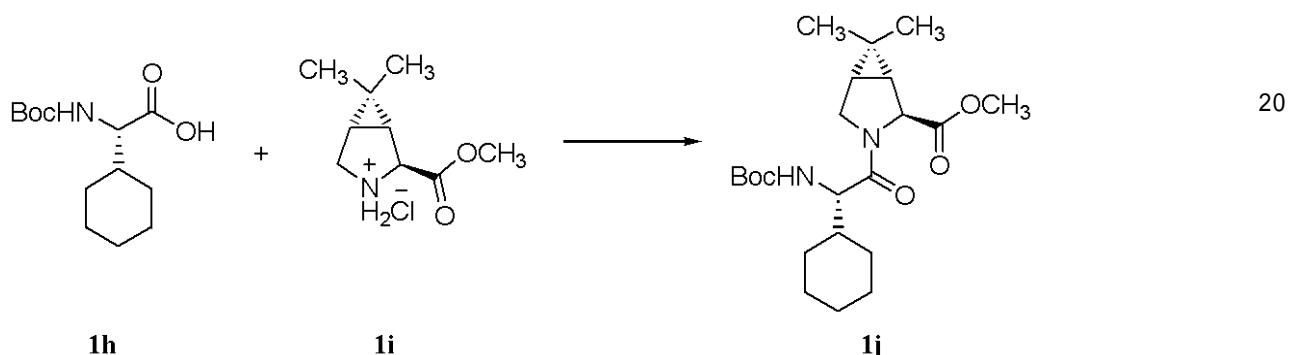
HClガスを0のCH₃OH(700mL)へ吹き込むことにより調製した、HCl
飽和メタノール*を、シアノヒドリン1fで処理し、24時間還流温度に加熱した。反応
物を真空下で濃縮して1gを得、これを精製せずに次の工程で使用した。

*あるいは、AcClを乾燥メタノールに添加することにより調製した6M HClも使
用できる。

【0122】

工程7.

【化58】



アミノエステル1iを、Boc保護アミノ酸のメタノール性HClとの反応によりBoc基を切断した以外は、R. ZhangおよびJ.S. Madalengoitia (J.Org.Chem. 1999, 64, 3300)の方法に従い製造した。

【0123】

0のCH₂Cl₂(100mL)中の市販のアミノ酸Boc-Chg-OH、1h(Senn chemicals、6.64g、24.1mmol)およびアミンヒドロクロリド1i(4.5g、22mmol)の溶液をBOP試薬で処理し、室温で15時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いでそれを1M HCl水溶液で希釈し、EtOAc(3×200mL)中に抽出した。合した有機層を飽和NaHCO₃(200mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮し、クロマトグラフィー(SiO₂、EtOAc/Hex 3:7)に供して、1jn(6.0g)を無色固体として得た。

【0124】

工程8.

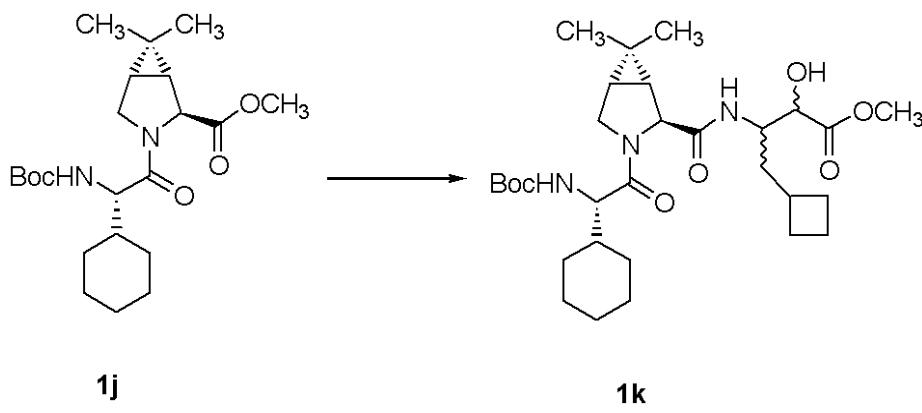
10

20

30

40

【化59】



【0125】

THF / H₂O (1 : 1) 中のメチルエステル 1j (4.0 g, 9.79 mmol) の溶液を、LiOH · H₂O (401 mg, 9.79 mmol) で処理し、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を HCl 水溶液を用いて酸性化し、真空下で濃縮して、遊離酸を得た。

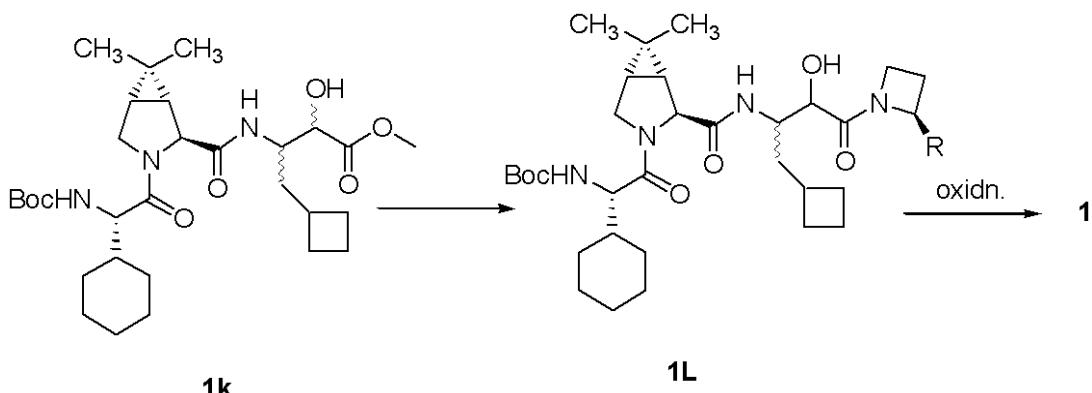
【0126】

DMF / CH₂Cl₂ (1 : 1 50 mL) 中の酸の溶液を、-10°でアミン 1 g (1.0 当量)、EDCI (1.5 当量)、HOOBt (1.25 当量) および NMM (4.0 当量) で処理した。反応混合物を 0°で 48 時間攪拌し、真空下で濃縮した。残渣を 1 M HCl 水溶液で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した。合した有機層を NaHCO₃ 水溶液、HCl 水溶液、ブラインで抽出し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮して、黄褐色固体として 1k を得た。

【0127】

工程 9.

【化60】



【0128】

エステル 1k の溶液を THF / H₂O 中の LiOH (1.5 当量) を用いて加水分解し、真空下で濃縮した。酸を下記のように種々のアミンとのカップリングに直接使用した。

【0129】

CH₂Cl₂ / DMF (各 3 mL) 中の酸 (100 mg, 0.19 mmol) の溶液を、(S)-アジリジン-2-カルボン酸メチルエ斯特ル (R = COOCH₃, 52 mg, 0.38 mmol)、HATU (73 mg, 0.19 mmol) および NMM (63 mg, 0.6 mmol) で処理し、0°で 12 時間攪拌した。反応混合物を CH₂Cl₂ (100 mL) で希釈し、HCl 水溶液 (1 M, 100 mL)、飽和 NaHCO₃ (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮して 1L を得、これを酸化に使用した。

【0130】

50

20

30

40

50

ヒドロキシアミド(1L)をCH₂Cl₂(5mL)中に取り、Dess Martini試薬(200mg)で処理し、3時間室温で攪拌した。反応混合物をNaHSO₃水溶液およびNaHCO₃水溶液(各20mL)で希釈し、CH₂Cl₂(100mL)中に抽出した。合した有機層をNaHCO₃水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮し、クロマトグラフィーによって精製して、1(R=COOCH₃, 59mg)を無色非晶質固体として得た。

【0131】

上記の方法によって製造した化合物のいくつかを、その結合活性とともに表1に示す。

【0132】

【表1】

エントリー	構造	活性
1		A
2.		A
3		A
4.		A

10

20

30

40

結合活性A: < 5 μM

【0133】

HCVプロテアーゼ阻害活性のアッセイ:

分光光度アッセイ:HCVセリンプロテアーゼの分光光度アッセイを、PCT公報WO 02/08244(2002年1月31日公開)に記載の手順に従って本発明の化合物に対して実施した。表1中の化合物の活性を同じ表中に示す。

【0134】

本発明を上記の特定の実施態様に関して記載したが、その多くの改変、変形およびその他の変更は当業者にとって明白である。そのような全ての改変、変形および変更は、本発

50

明の精神および範囲内に含まれるものとする。

【産業上の利用可能性】

【0135】

新規C型肝炎ウイルス（「HCV」）プロテアーゼ阻害剤、1種以上の該阻害剤を含有する医薬組成物、該阻害剤の製造方法ならびにC型肝炎および関連障害を処置するための該阻害剤の使用方法が提供される。

フロントページの続き

(74)代理人 100127638
弁理士 志賀 美苗

(72)発明者 アショック・アラサッパン
アメリカ合衆国08807ニュージャージー州ブリッジウォーター、ラーセン・コート18番

(72)発明者 フランク・ベネット
アメリカ合衆国07016ニュージャージー州クランフォード、キース・ジェフリーズ・アベニュー
-38番

(72)発明者 ステファーヌ・エル・ボーガン
アメリカ合衆国08873ニュージャージー州サマーセット、ダリア・ロード13番

(72)発明者 ケビン・エックス・チェン
アメリカ合衆国08820ニュージャージー州エディソン、グロリア・アベニュー9番

(72)発明者 エド温イン・ジャオ
アメリカ合衆国21029メリーランド州クラークスビル、グレイト・スター・ドライブ・ナンバー
-408、5910番

(72)発明者 イ・ツン・リュー
アメリカ合衆国07960ニュージャージー州モリス・タウンシップ、アレキサンドリア・ロード
34番

(72)発明者 レイモンド・ジー・ラビー
アメリカ合衆国33178フロリダ州マイアミ、アパートメント1402、ノースウェスト・10
7アベニュー4692番

(72)発明者 ピンセント・エス・マディソン
アメリカ合衆国07046ニュージャージー州マウンテン・レイクス、ロナーム・ドライブ12番

(72)発明者 ラサ・ジー・ネアー
アメリカ合衆国08820ニュージャージー州エディソン、ダーウィン・ブルバード560番

(72)発明者 エフ・ジョージ・ヌジョローグ
アメリカ合衆国07059ニュージャージー州ウォーレン、ソフトウッド・ウェイ11番

(72)発明者 アニル・ケイ・サクセナ
アメリカ合衆国07043ニュージャージー州アップル・モントクレア、ビバリー・ロード53番

(72)発明者 ムースミ・サングラヒ
アメリカ合衆国07901ニュージャージー州サミット、ニュー・プロビデンス・アベニュー2番

(72)発明者 スリカント・ベンカトラマン
アメリカ合衆国07095ニュージャージー州ウッドブリッジ、ロアノーク・ストリート35番

(72)発明者 ビヨール・エム・ギリジヤバラバン
アメリカ合衆国07054ニュージャージー州パーシパニー、メープルウッド・ドライブ10番

審査官 森井 隆信

(56)参考文献 國際公開第01/074768 (WO, A1)
特表2001-502694 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07K 5/00
A61K 38/00
A61P 31/14
A61P 43/00
CA/REGISTRY(STN)
BIOSIS/MEDLINE/WPI/DS(STN)
PubMed