

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-525512

(P2007-525512A)

(43) 公表日 平成19年9月6日(2007.9.6)

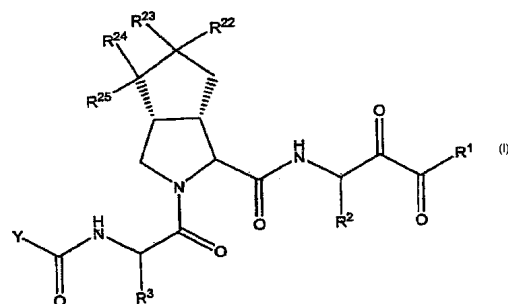
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07K 5/00 (2006.01)	C O 7 K 5/00	4 B O 5 O
A61K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	4 C O 8 4
A61K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 H O 4 5
A61P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A61P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 146 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-500950 (P2007-500950)	(71) 出願人	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
(86) (22) 出願日	平成17年2月24日 (2005.2.24)	(74) 代理人	100107489 弁理士 大塩 竹志
(85) 翻訳文提出日	平成18年10月18日 (2006.10.18)	(72) 発明者	ヌジョロジ, エフ. ジョージ アメリカ合衆国 ニュージャージー 07 059, ウォーレン, ソフトウッド ウェイ 11
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/005778		
(87) 国際公開番号	W02005/087730		
(87) 国際公開日	平成17年9月22日 (2005.9.22)		
(31) 優先権主張番号	60/548, 655		
(32) 優先日	平成16年2月27日 (2004.2.27)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 C型肝炎ウイルスNS3セリンプロテアーゼのインヒビターとしての3, 4- (シクロペンチル) -縮合プロリン化合物

(57) 【要約】

本発明は、HCVプロテアーゼ阻害活性を有する式(I)に従った新規化合物だけでなく、このような化合物を調製する方法を開示している。他の実施態様では、本発明は、このような化合物を含有する医薬組成物だけでなく、それらを使用してHCVプロテアーゼに関連した障害を治療する方法を開示している。その多くの実施態様では、本発明は、HCVプロテアーゼの新規種類のインヒビター、1種またはそれ以上の該化合物を含有する薬学的組成物、1種またはそれ以上のこのような化合物を含有する薬学的処方物を調製する方法、および1種またはそれ以上のこのような化合物あるいは1種またはそれ以上のこのような処方物を使用してHCVを処置または予防するかC型肝炎の1つまたはそれ以上の症状を改善する方法を提供する。

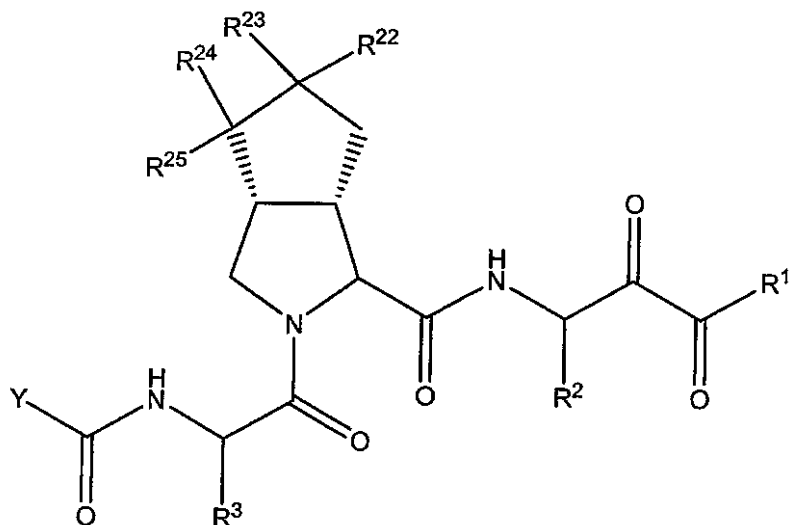


【特許請求の範囲】

【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、ジアステレオマーおよびラセミ化合物、または該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはエステルであって、該化合物は、式 1 で示される一般構造を有する：

【化 1】



式1

10

20

ここで：

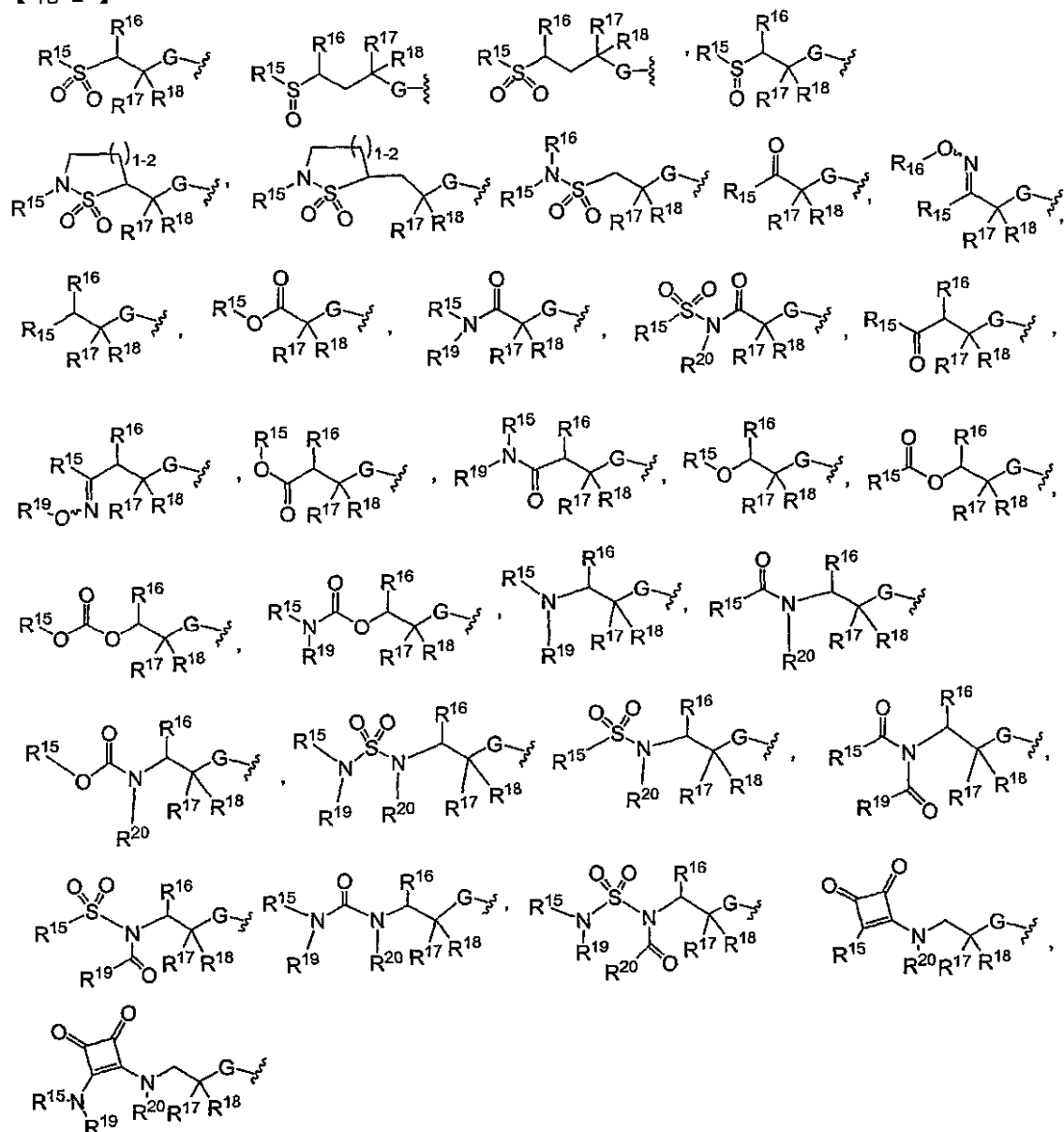
R^1 は、 H 、 OR^8 、 NR^9R^{10} または CHR^9R^{10} であり、ここで、 R^8 、 R^9 および R^{10} は、同一または異なり得、各々は、別個に、 H 、アルキル -、アルケニル -、アルキニル -、アリール -、ヘテロアルキル -、ヘテロアリール -、シクロアルキル -、ヘテロシクリル -、アリールアルキル - およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか、または、代替的に、 NR^9R^{10} 中の R^9 および R^{10} は、 NR^9R^{10} が 4 員 ~ 8 員ヘテロシクリルを形成するように、互いに連結され、同様に、別個に、代替的に、 CHR^9R^{10} 中の R^9 および R^{10} は、 CHR^9R^{10} が 4 員 ~ 8 員シクロアルキルを形成するように、互いに連結される；

30

R^2 および R^3 は、同一または異なり得、各々は、別個に、 H 、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択される；

Y は、以下の部分から選択される：

【化 2】



ここで、 G は、 NH または O である；そして R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} および R^{25} は、同一または異なり得、各々は、別個に、 H 、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか、または、代替的に、(i) R^{17} および R^{18} は、別個に、互いに連結されて、3員～8員シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成する；(ii) 同様に、別個に、 R^{15} および R^{19} は、互いに連結されて、4員～8員ヘテロシクリルを形成する；(iii) 同様に、別個に、 R^{15} および R^{16} は、互いに連結されて、4員～8員ヘテロシクリルを形成する；(iv) 同様に、別個に、 R^{15} および R^{20} は、互いに連結されて、4員～8員ヘテロシクリルを形成する；(v) 同様に、別個に、 R^{22} および R^{23} は、互いに連結されて、3員～8員シクロアルキルまたは4員～8員ヘテロシクリルを形成する；そして(vi) 同様に、別個に、 R^{24} および R^{25} は、互いに連結されて、3員～8員シクロアルキルまたは4員～8員ヘテロシクリルを形成する；

ここで、該アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、非置換であり得るか、または、必要に応じて、別個に、1個またはそれ以上の部分で置換でき、該部分は、以下からなる群から選択される：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、アミド、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、スルホンアミド、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、ケト、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボキサミド、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、シアノおよびニトロ。

【請求項 2】

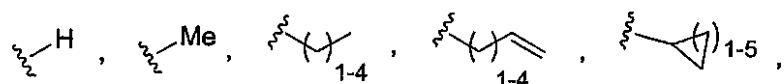
R^1 が、 NR^9R^{10} であり、そして R^9 が、H であり、 R^{10} が、H または R^{14} であり、ここで、 R^{14} が、H、アルキル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルキル-アリール、アルキル-ヘテロアリール、アリール-アルキル、アルケニル、アルキニルまたはヘテロアリール-アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

10

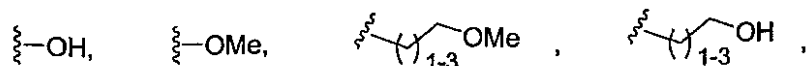
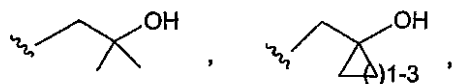
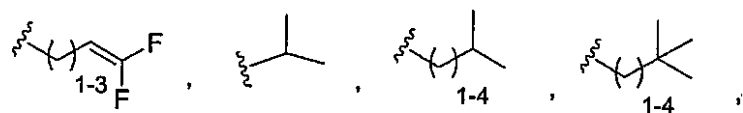
【請求項 3】

R^{14} が、以下からなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物：

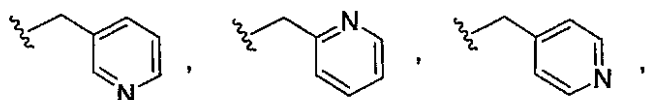
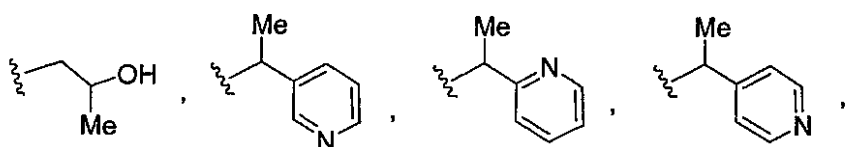
【化 3】



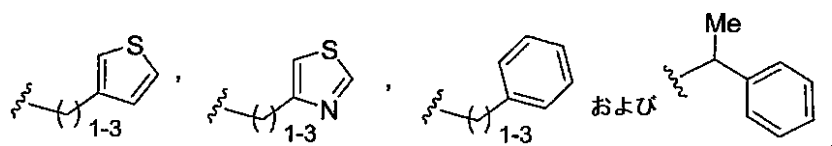
20



30



40



【請求項 4】

R^2 が、以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

10



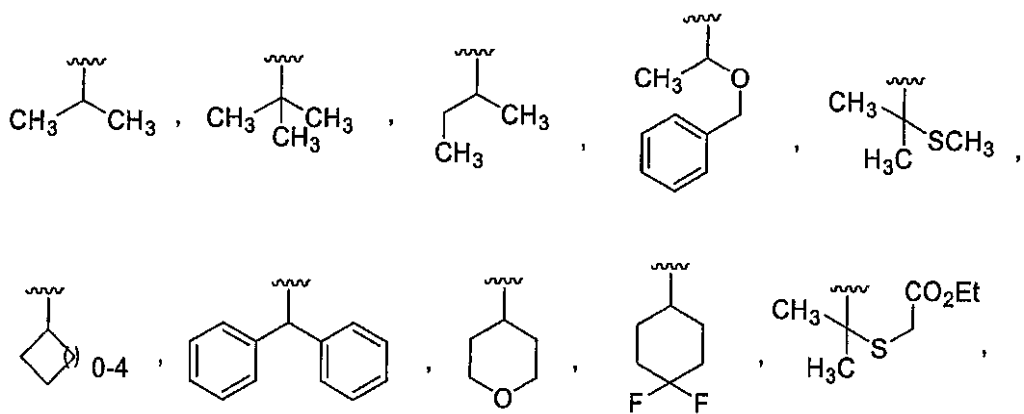
30



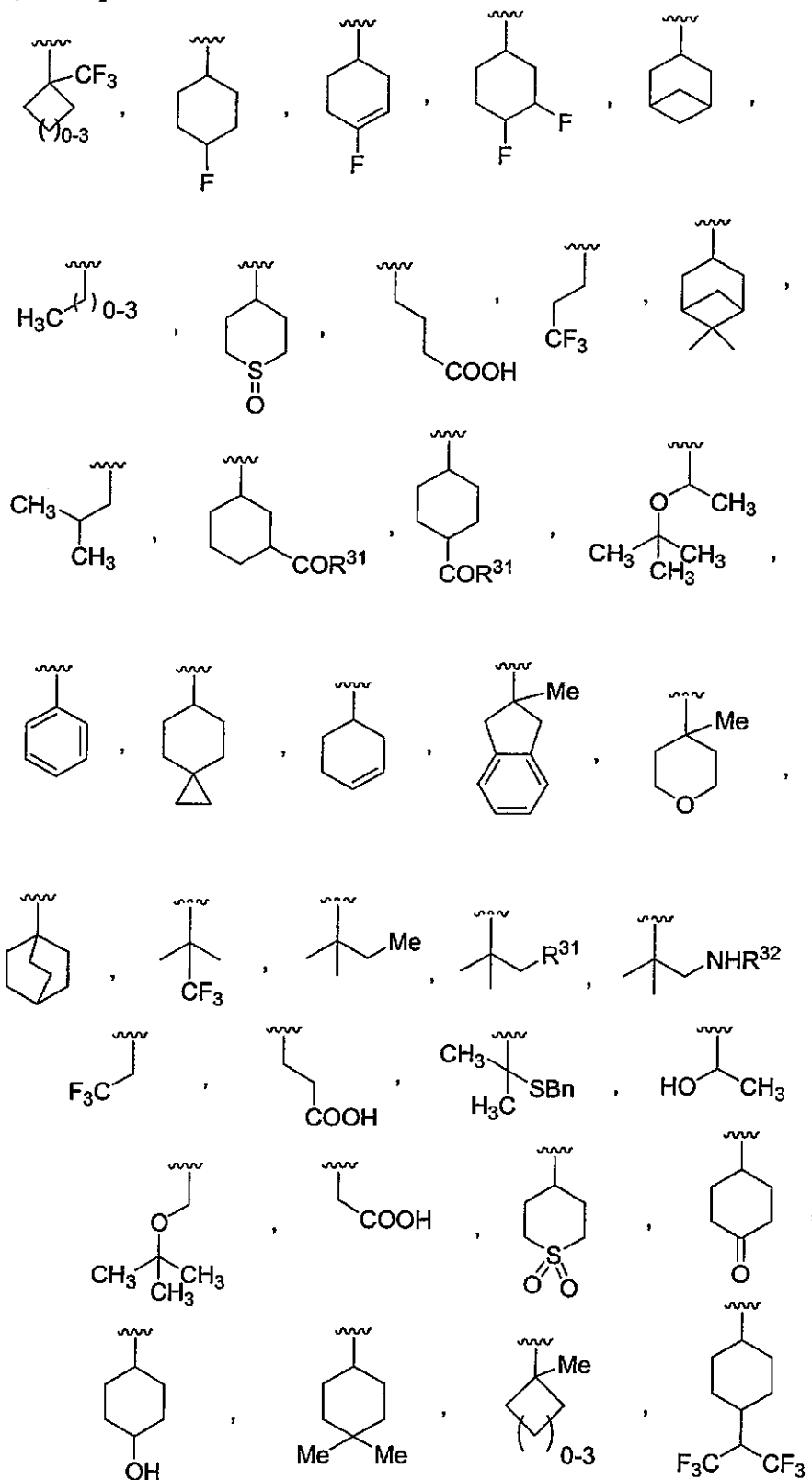
【請求項 5】

R³ が、以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

【化 5 - 1】



【化 5 - 2】



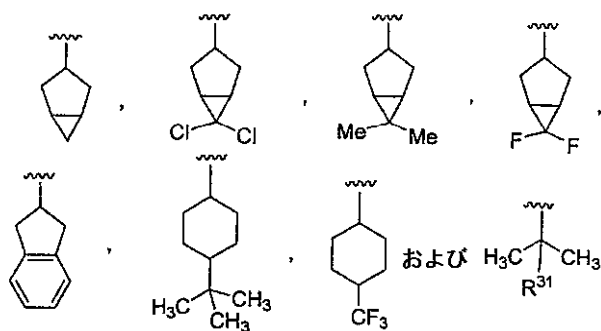
10

20

30

40

【化 5 - 3】



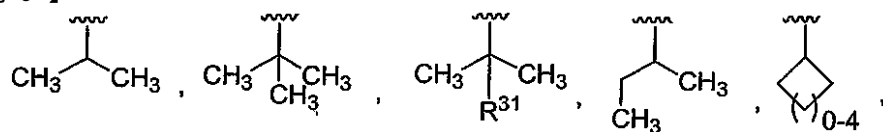
10

ここで、 R^{31} は、OH または O - アルキル である ; そして
 R^{32} は、H、C(O)CH₃、C(O)OtBu または C(O)N(H)tBu である、
 化合物。

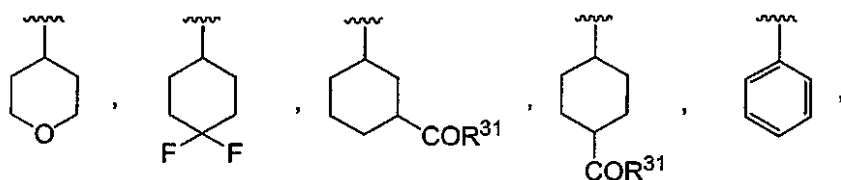
【請求項 6】

R^3 が、以下からなる群から選択される、請求項 5 に記載の化合物 :

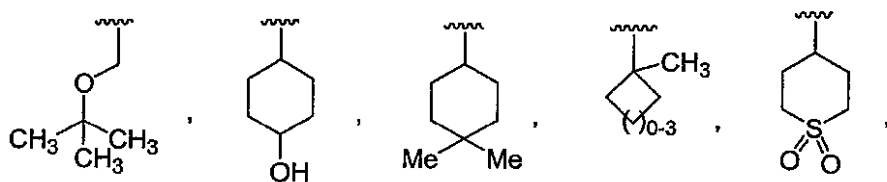
【化 6】



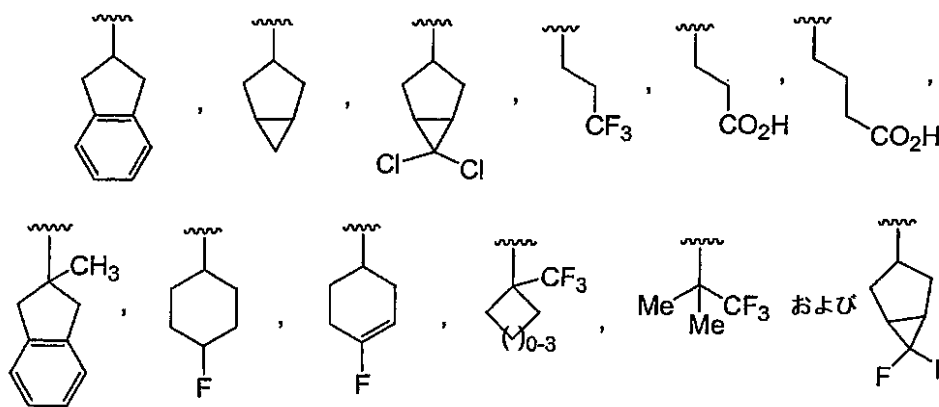
20



30



40



50

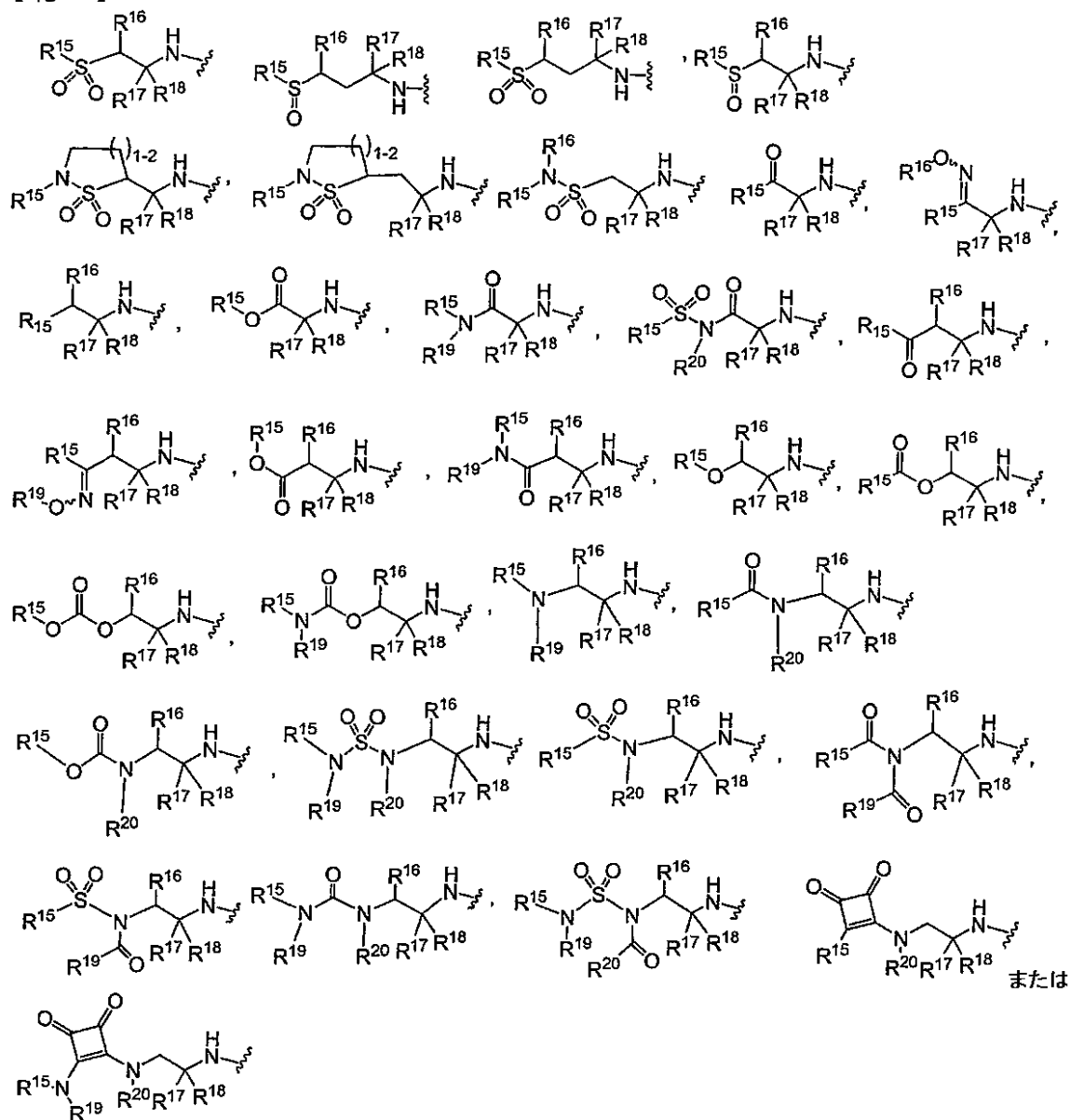
【請求項 7】

G が、NH である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

Y が、以下の部分から選択される、請求項 7 に記載の化合物：

【化 7】



10

20

30

ここで、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} および R^{25} は、各々、別個に、H、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか、または、代替的に、(i) R^{17} および R^{18} は、別個に、互いに連結されて、3員～8員シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成する；(ii) 同様に、別個に、 R^{15} および R^{19} は、互いに連結されて、4員～8員ヘテロシクリルを形成する；(iii) 同様に、別個に、 R^{15} および R^{16} は、互いに連結されて、4員～8員ヘテロシクリルを形成する；および(iv) 同様に、別個に、 R^{15} および R^{20} は、互いに連結されて、4員～8員ヘテロシクリルを形成する；

40

ここで、該アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、非置換であり得るか、または、必要に応じて、別個に、1個またはそれ以上の部分で置換でき、該部分は、以下からなる群から選択される：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、アミド、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、スルホンアミド、アル

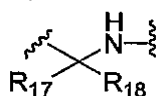
50

キル、アリアル、ヘテロアリアル、アルキルスルホンアミド、アリアルスルホンアミド、ケト、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボキサミド、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、アリアルウレイド、ハロ、シアノおよびニトロ。

【請求項 9】

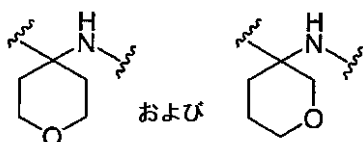
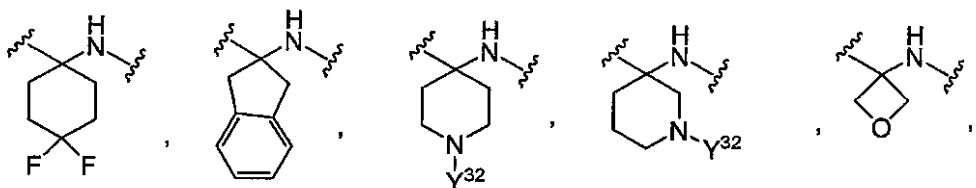
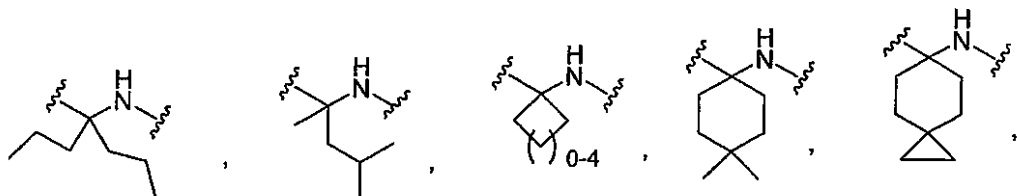
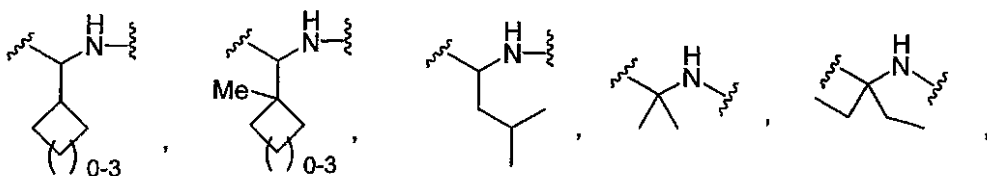
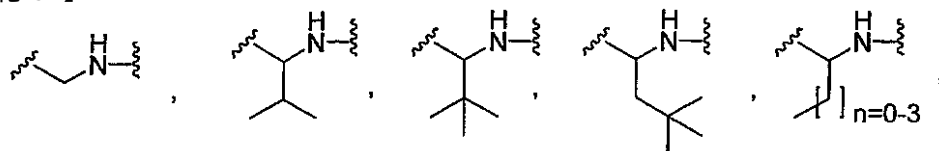
部分：

【化 8】



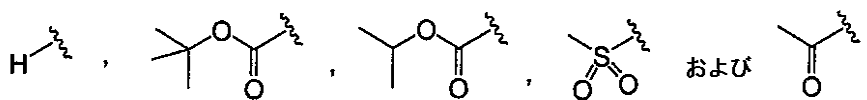
が、以下から選択される、請求項 8 に記載の化合物：

【化 9】



ここで、 $Y^{3 \ 2}$ は、以下からなる群から選択される：

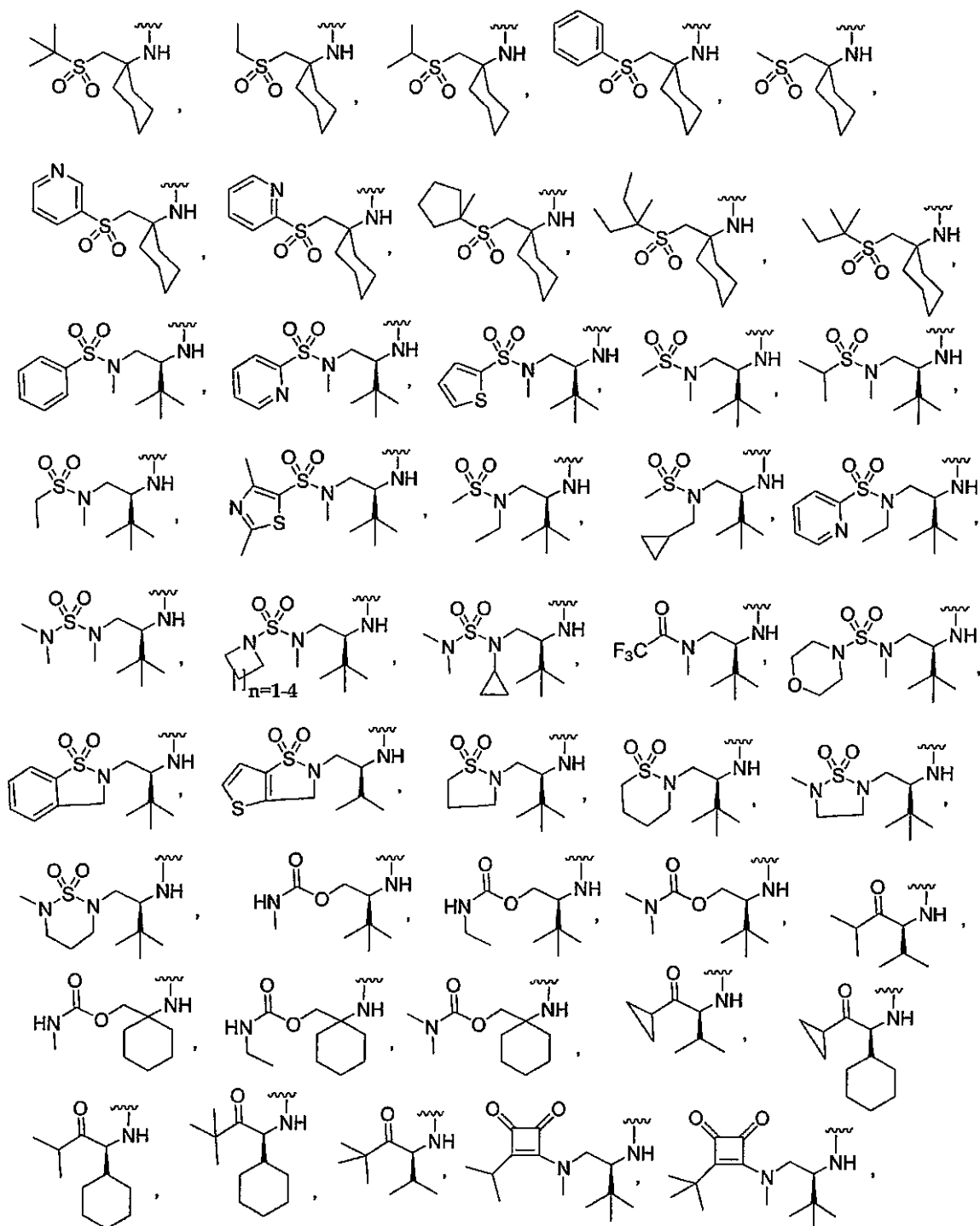
【化 1 0】



【請求項 10】

Y が、以下から選択される、請求項 8 に記載の化合物：

【化 1 1 - 1】

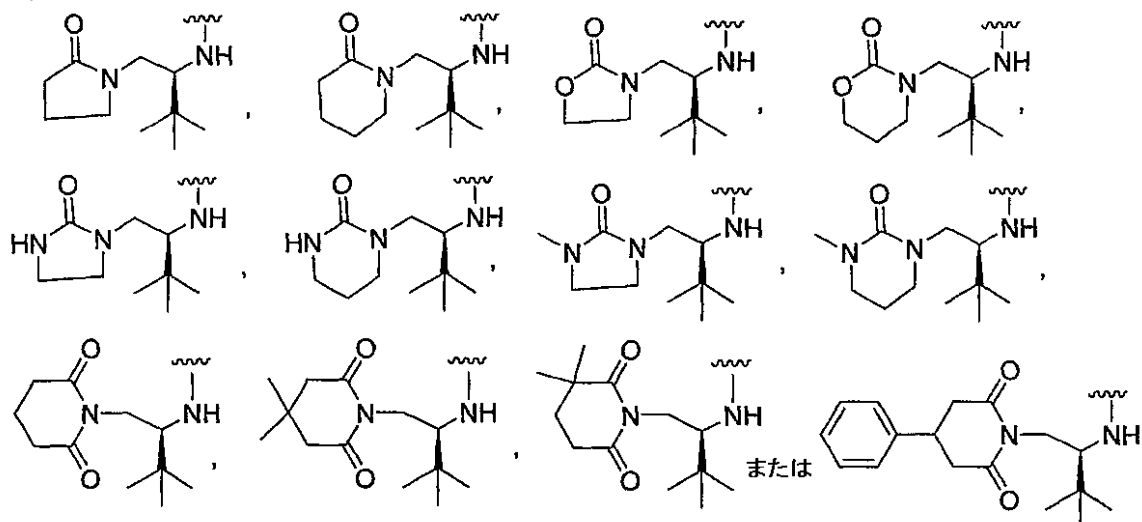


10

20

30

【化 1 1 - 2】

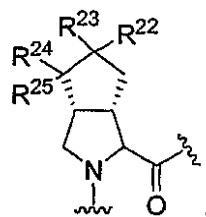


10

【請求項 1 1】

部分：

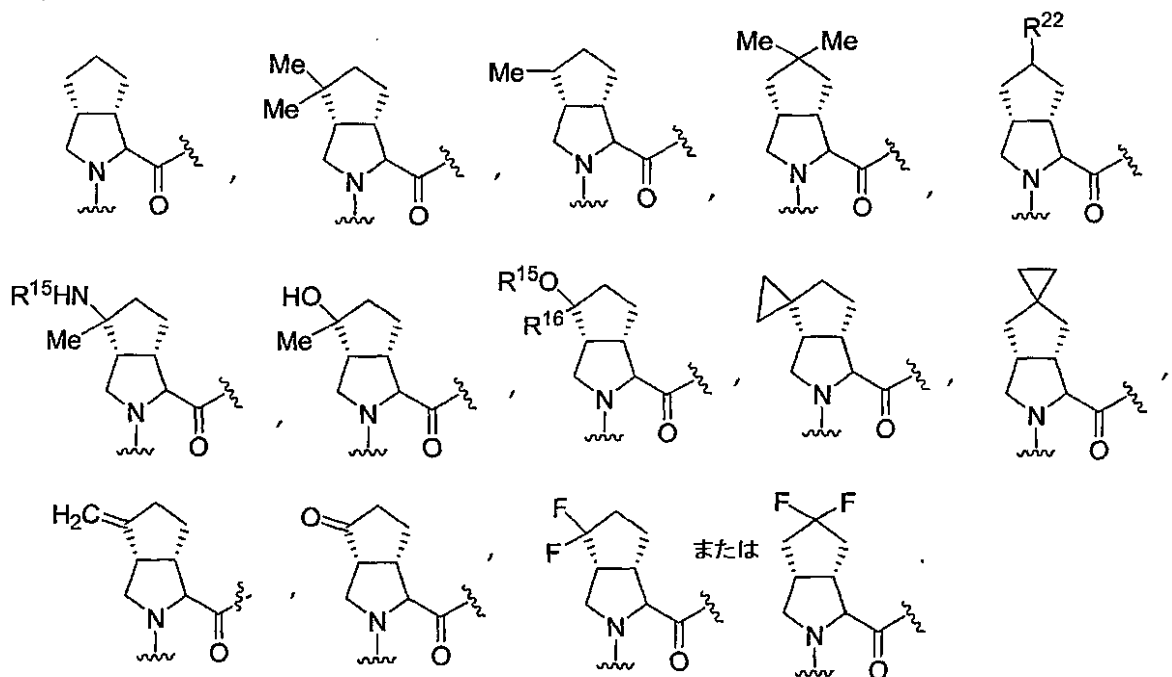
【化 1 2】



20

が、以下の構造から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

【化 1 3】

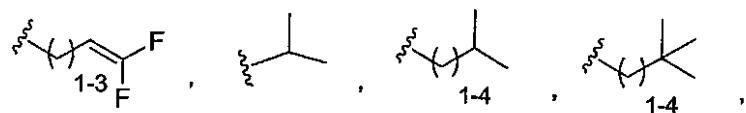
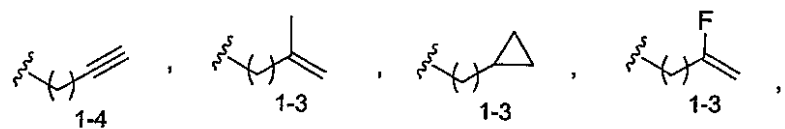
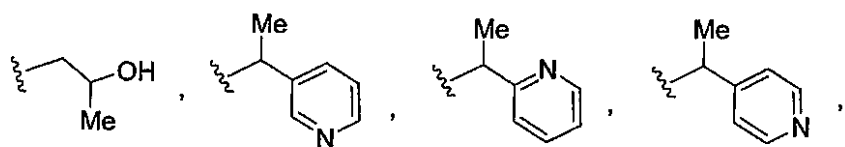







30

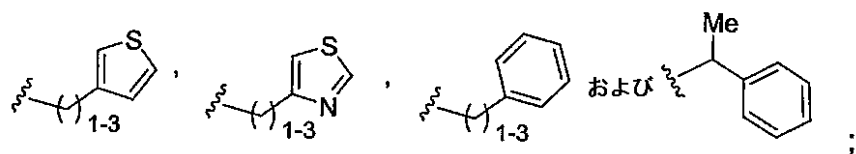
40

【請求項 1 2】

 R^1 が、 $NHR^{1'4}$ であり、ここで、 $R^{1'4}$ が、以下からなる群から選択される：

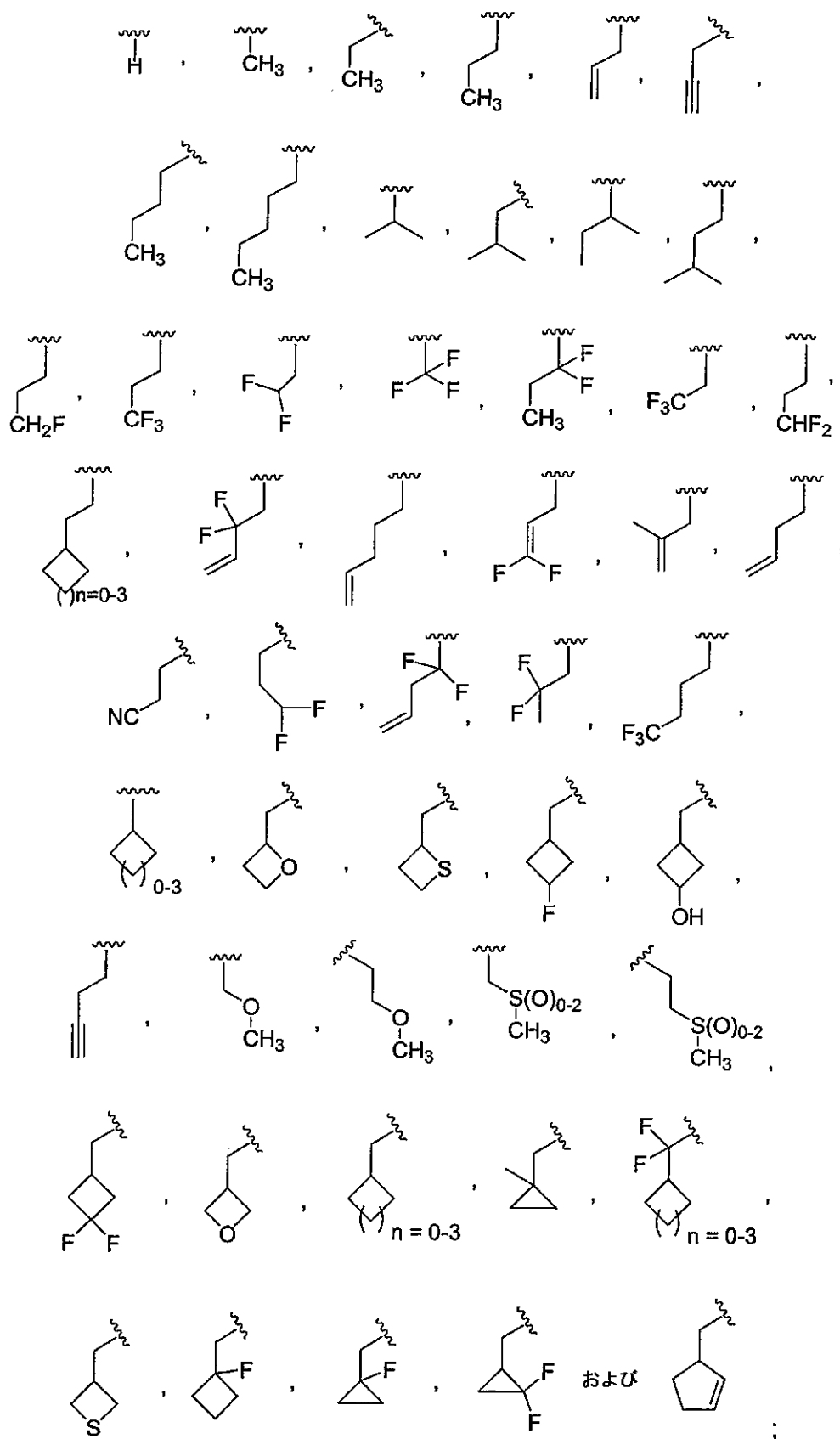

$$\begin{array}{ccccccc} \text{---OH}, & \text{---OMe}, & \text{---(---)}_{1-3}\text{---OMe}, & \text{---(---)}_{1-3}\text{---OH}, \\ \text{---} & \text{---} & \text{---} & \text{---} \end{array}$$




R^2 が、以下の部分からなる群から選択される：

【化 15】



10

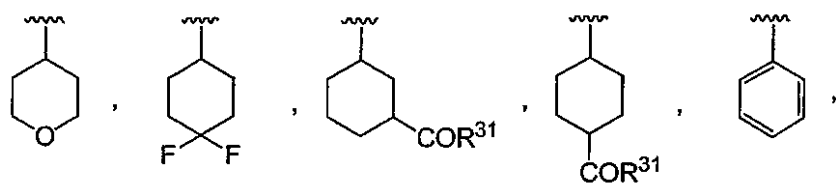
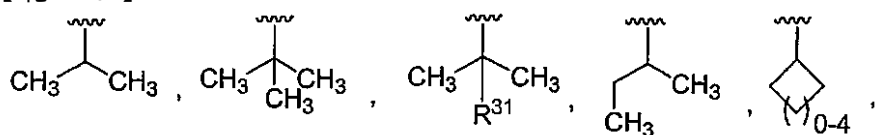
20

30

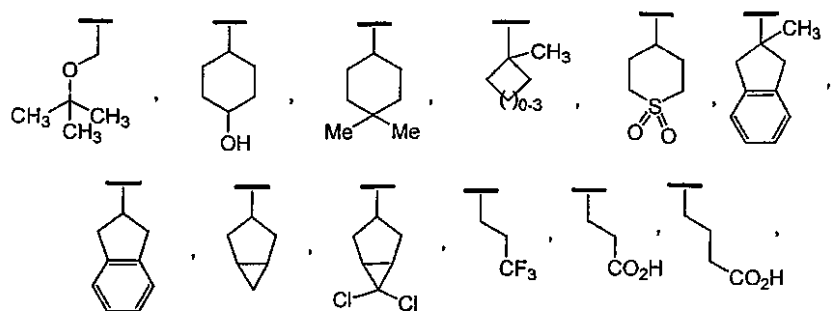
40

R^3 が、以下の部分からなる群から選択される：

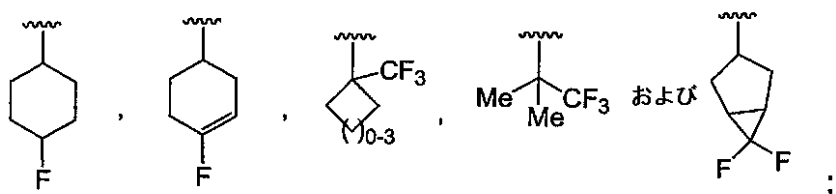
【化 1 6】



10



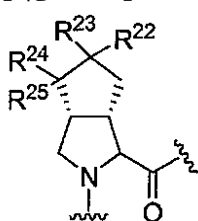
20



部分：

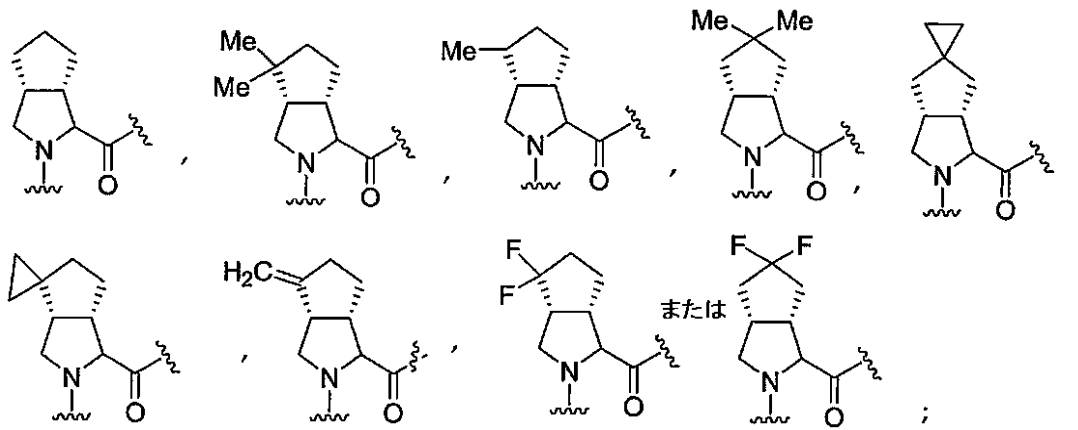
30

【化 1 7】



が、以下の構造から選択される：

【化 18】



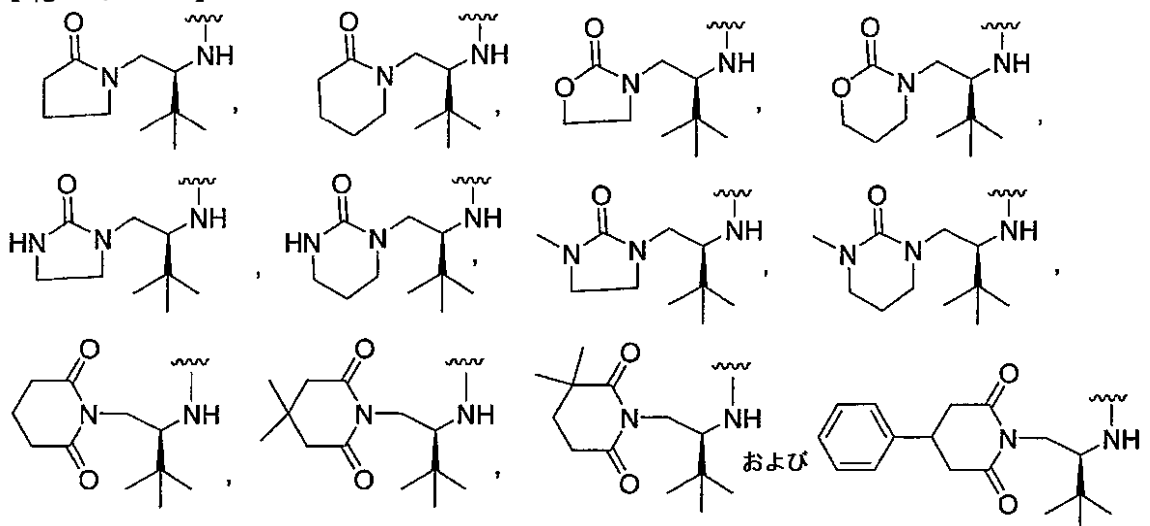
10

そして Y が、以下から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

[illegible]

30

【化 19 - 2】



10

【請求項 13】

活性成分として、請求項 1 に記載の少なくとも 1 種の化合物を含有する、医薬組成物。

【請求項 14】

HCV に関連した障害を治療する際に使用するための、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

さらに、少なくとも 1 種の薬学的に受容可能な担体を含む、請求項 14 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 16】

さらに、少なくとも 1 種の抗ウイルス剤を含有する、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

さらに、少なくとも 1 種のインターフェロンを含有する、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記少なくとも 1 種の抗ウイルス剤が、リバビリンであり、そして前記少なくとも 1 種のインターフェロンが、 α -インターフェロンまたはペギル化インターフェロンである、請求項 17 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 19】

HCV に関連した障害を治療する方法であって、このような治療を必要とする患者に、請求項 1 に記載の少なくとも 1 種の化合物の治療有効量を含有する医薬組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 20】

前記投与が、経口または皮下である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

HCV に関連した障害を治療する医薬を製造するための、請求項 1 に記載の化合物の使用。

40

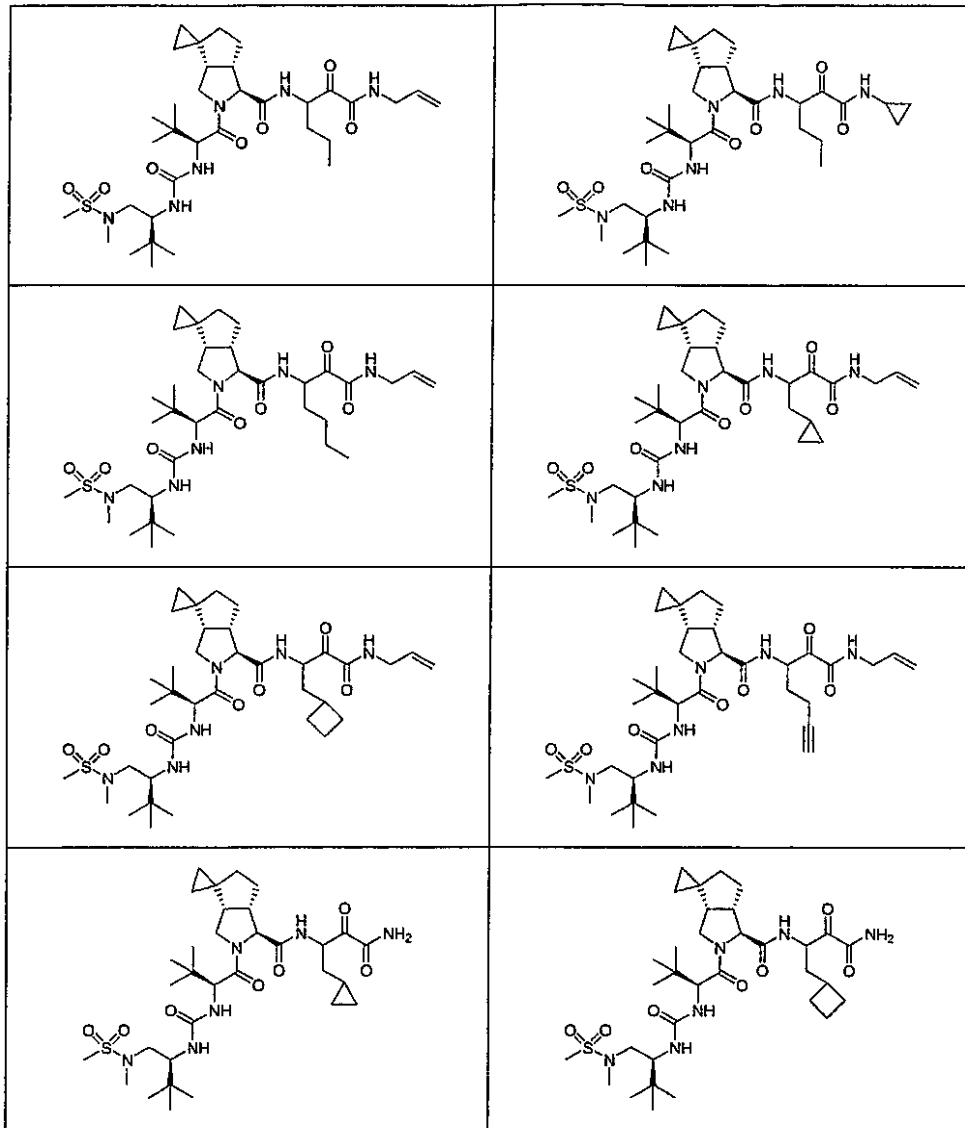
【請求項 22】

HCV に関連した障害を治療する医薬組成物を調製する方法であって、請求項 1 に記載の少なくとも 1 種の化合物と少なくとも 1 種の薬学的に受容可能な担体とを密接に物理的に接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 23】

HCV プロテアーゼ阻害活性を示す化合物、または該化合物の鏡像異性体、立体異性体、回轉異性体、互変異性体、ジアステレオマーまたはラセミ化合物、または該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはエステルであって、該化合物は、以下に載せた構造の化合物から選択される：

【化 20】

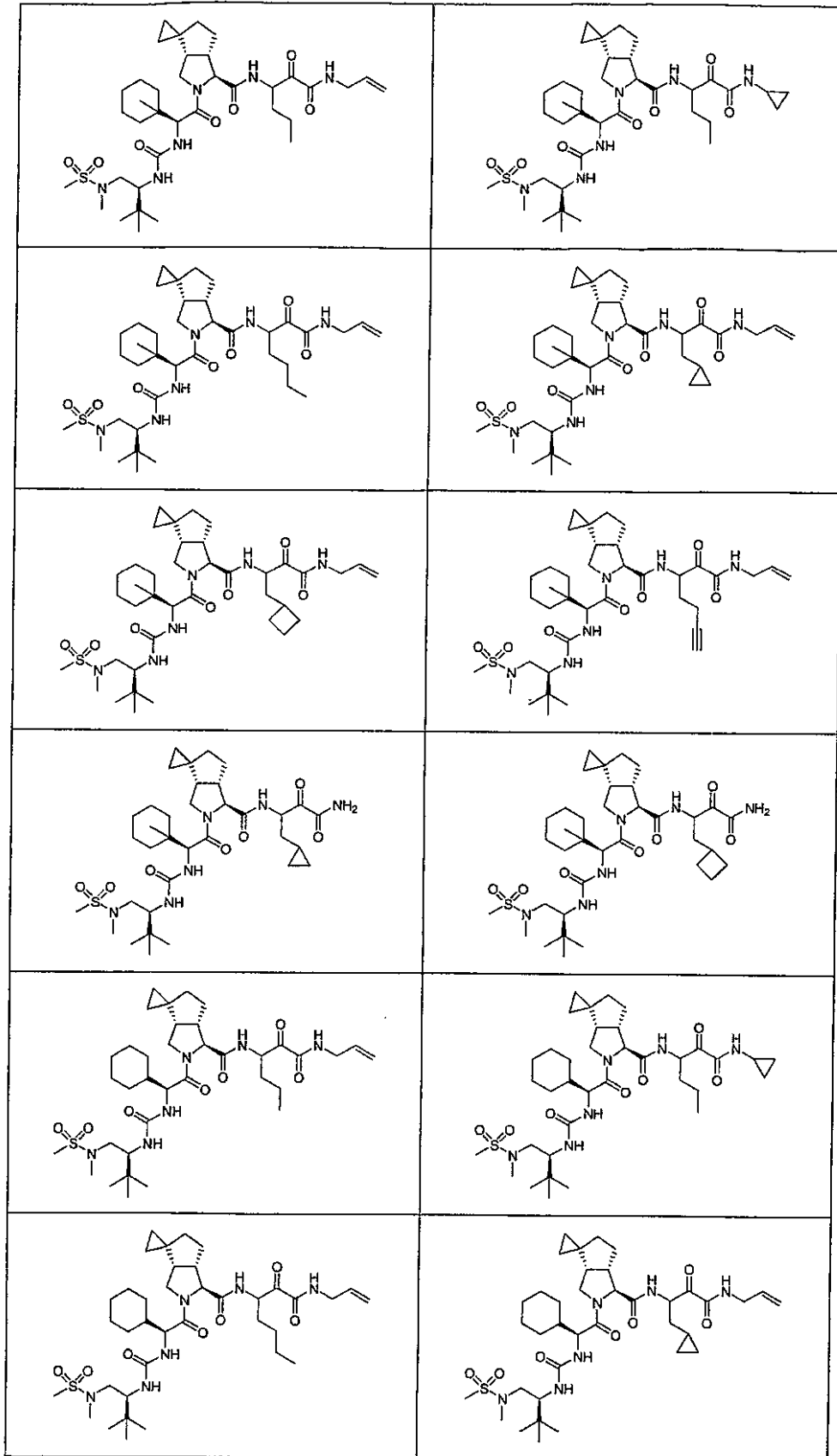


10

20

30

【化 2 1】



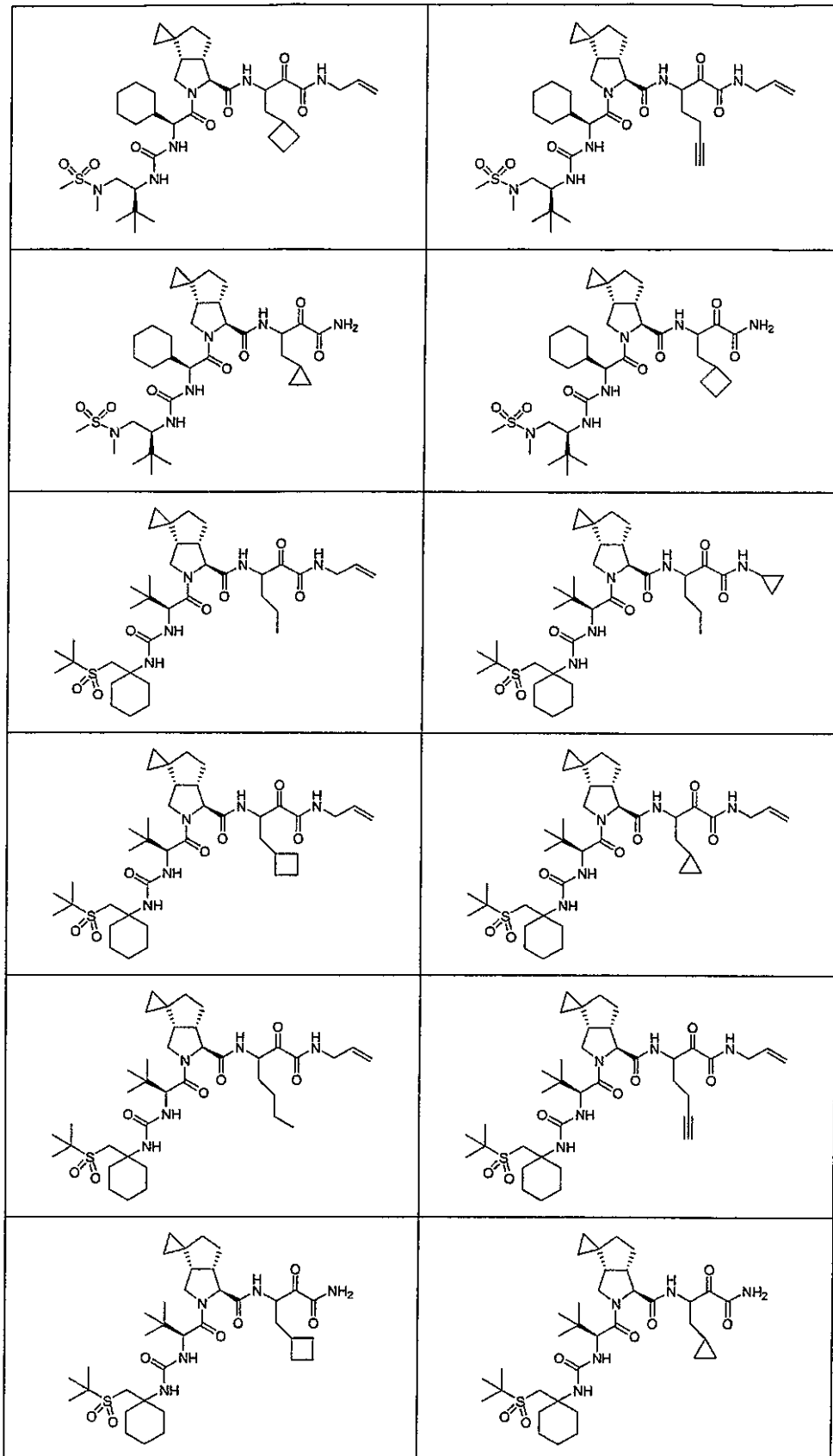
10

20

30

40

【化 2 2】



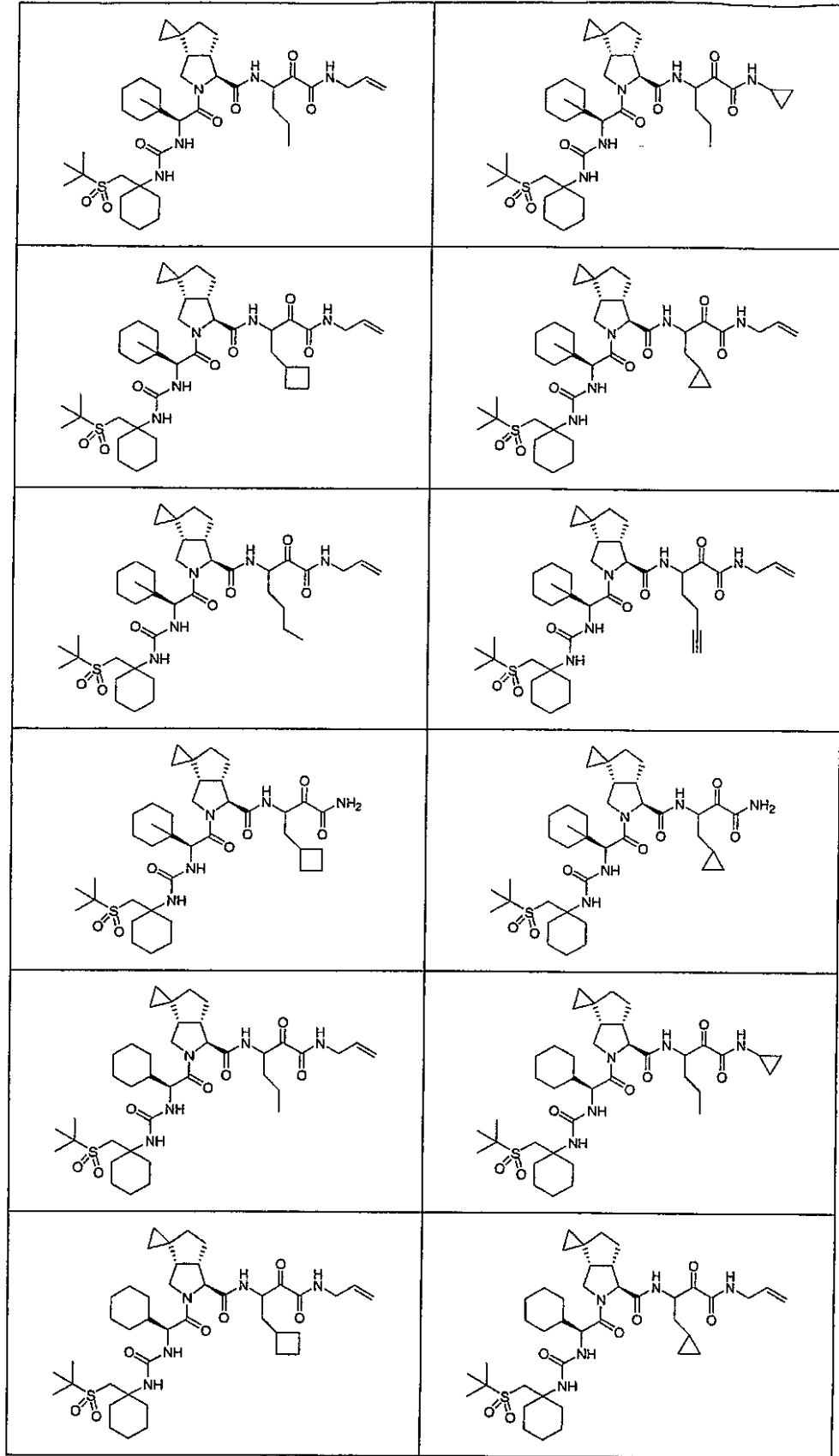
10

20

30

40

【化 2 3】



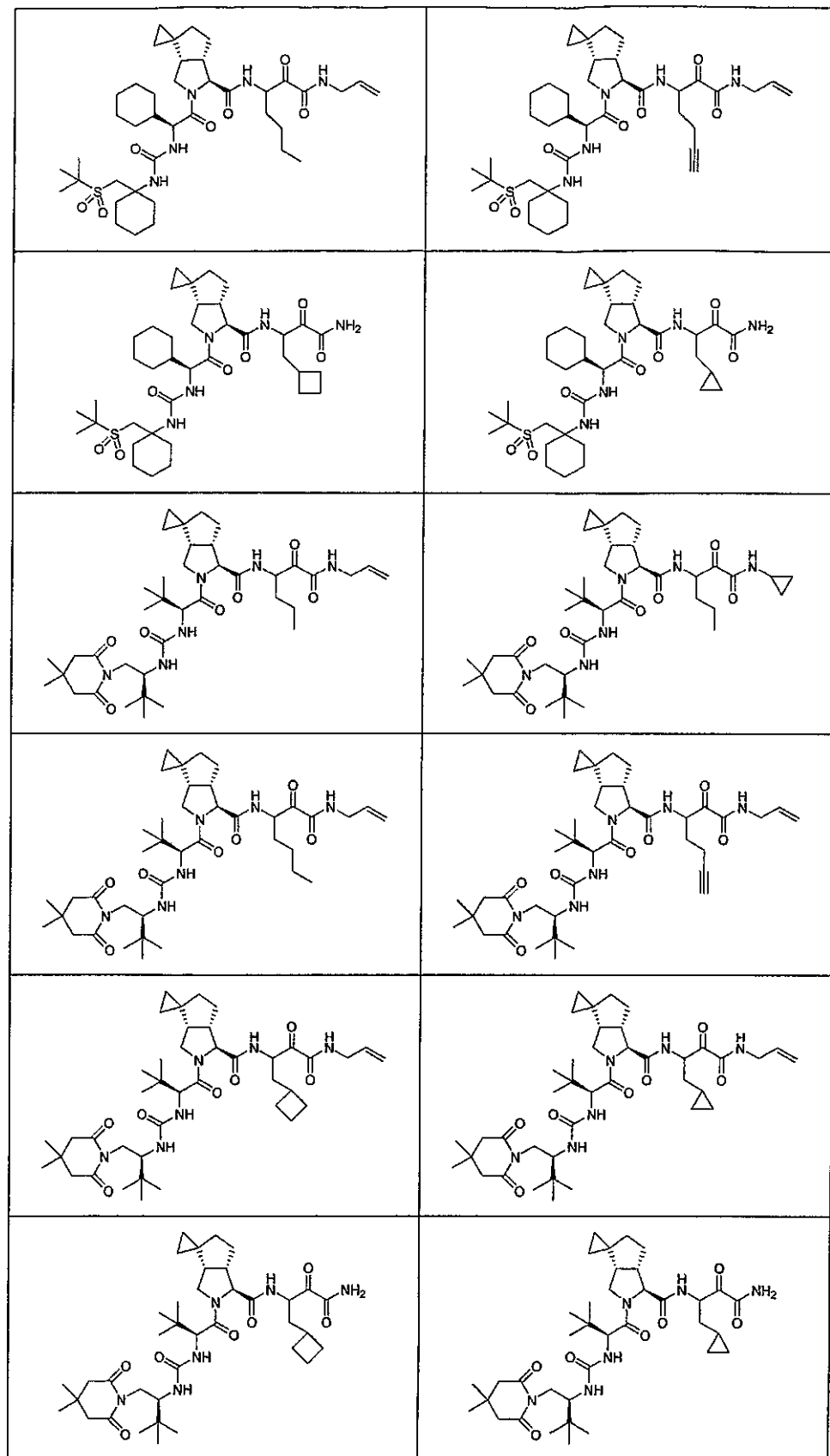
10

20

30

40

【化 2 4】



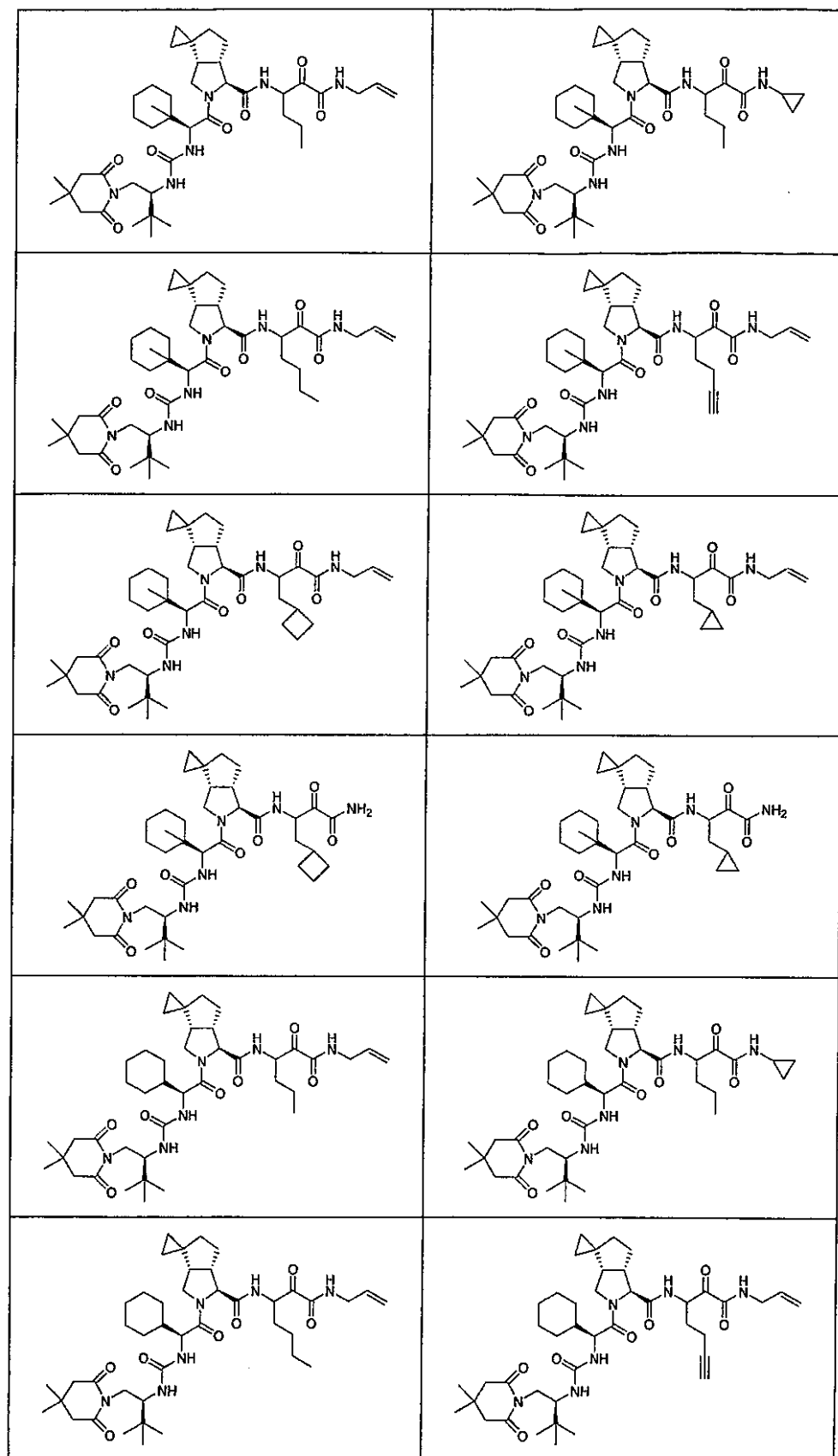
10

20

30

40

【化 25】



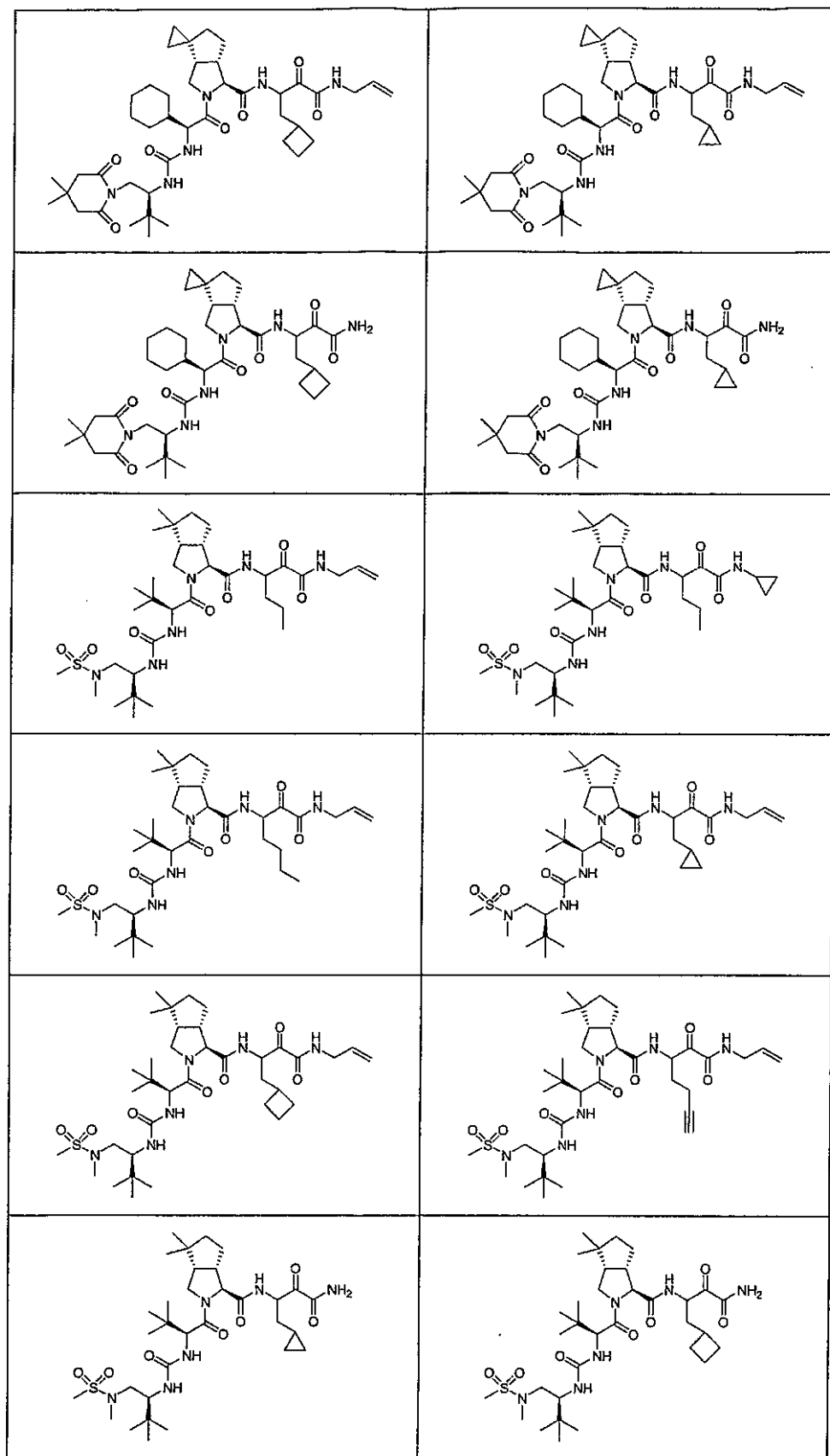
10

20

30

40

【化 2 6】



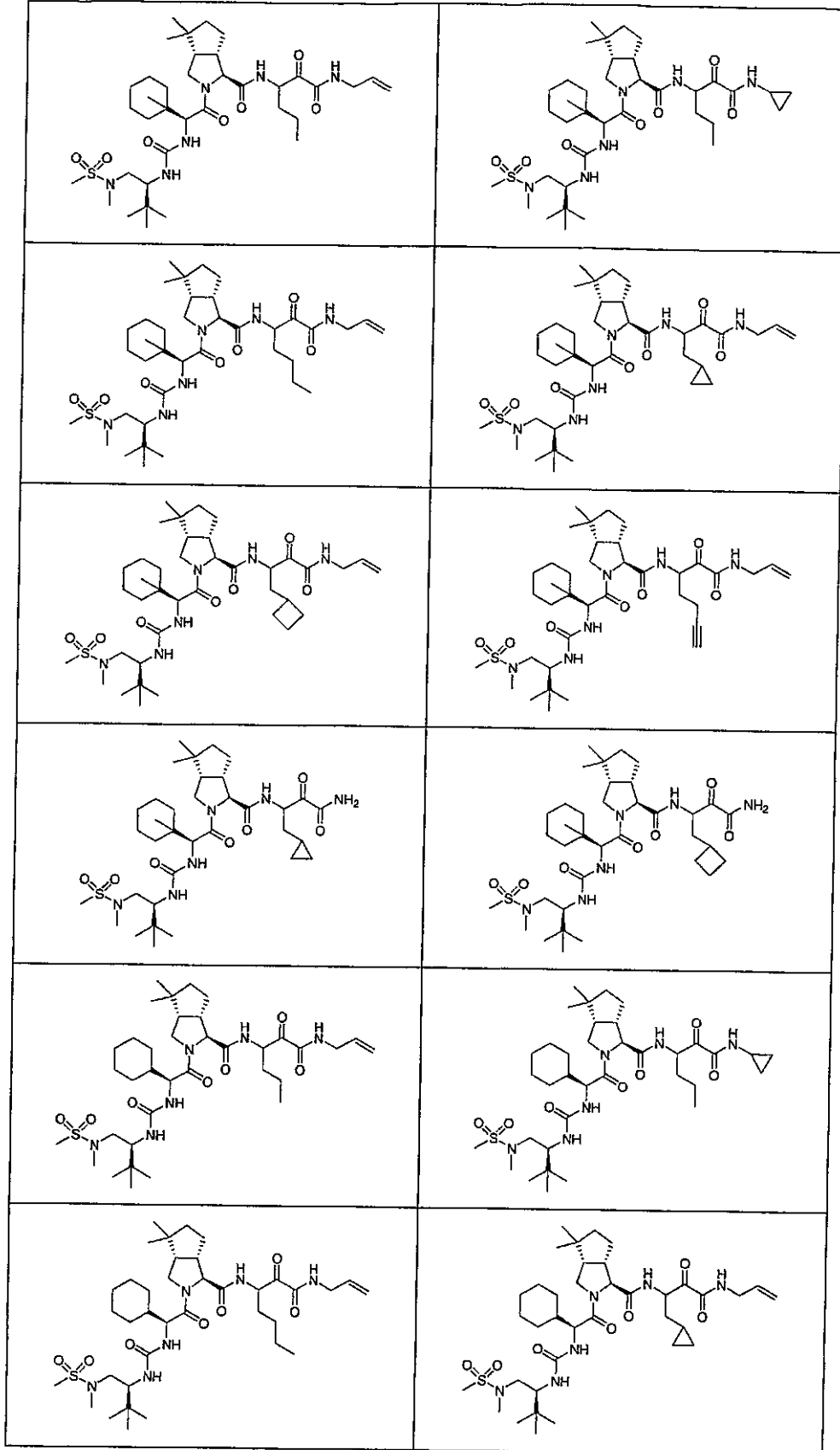
10

20

30

40

【化 27】



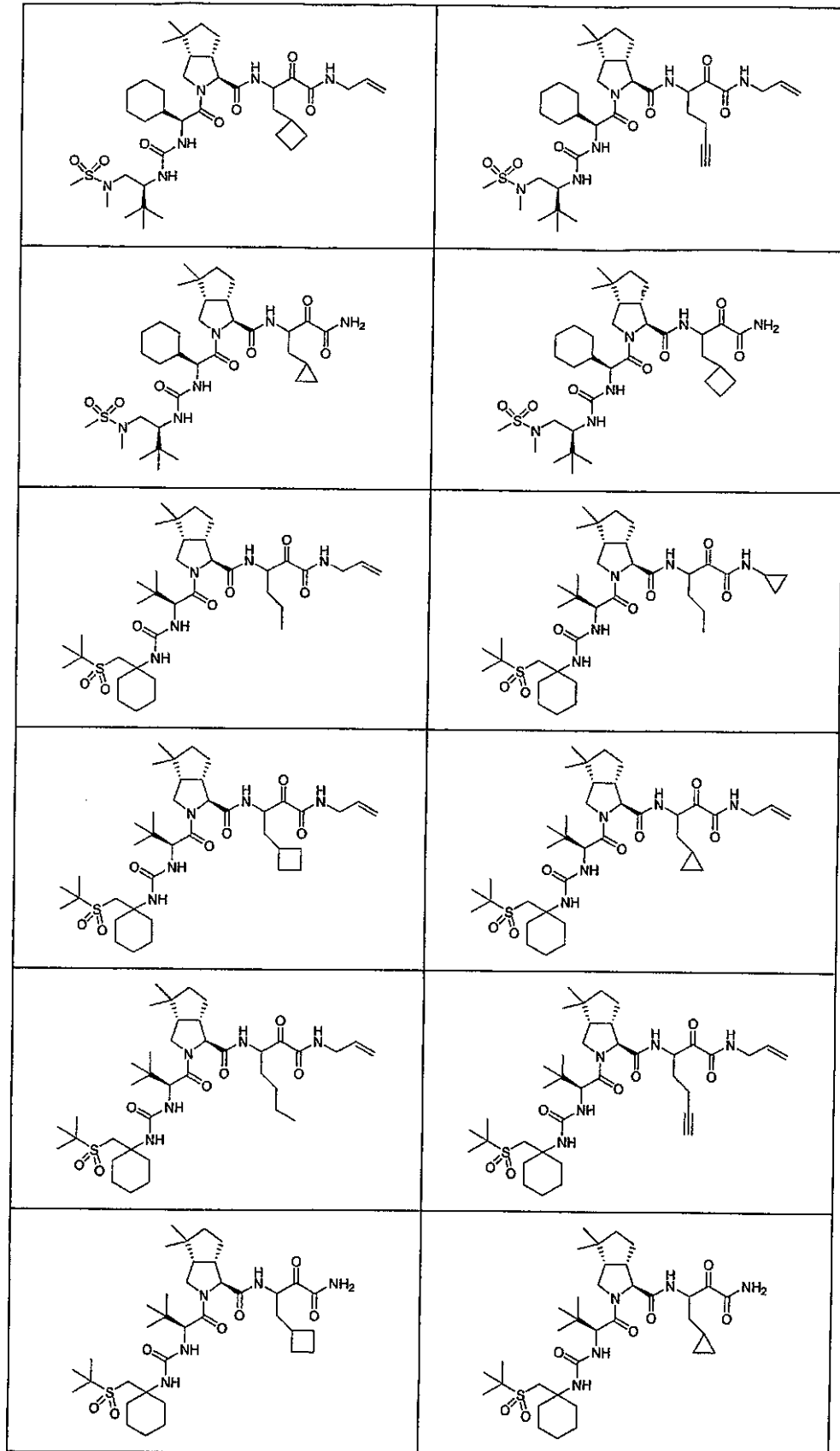
10

20

30

40

【化 28】



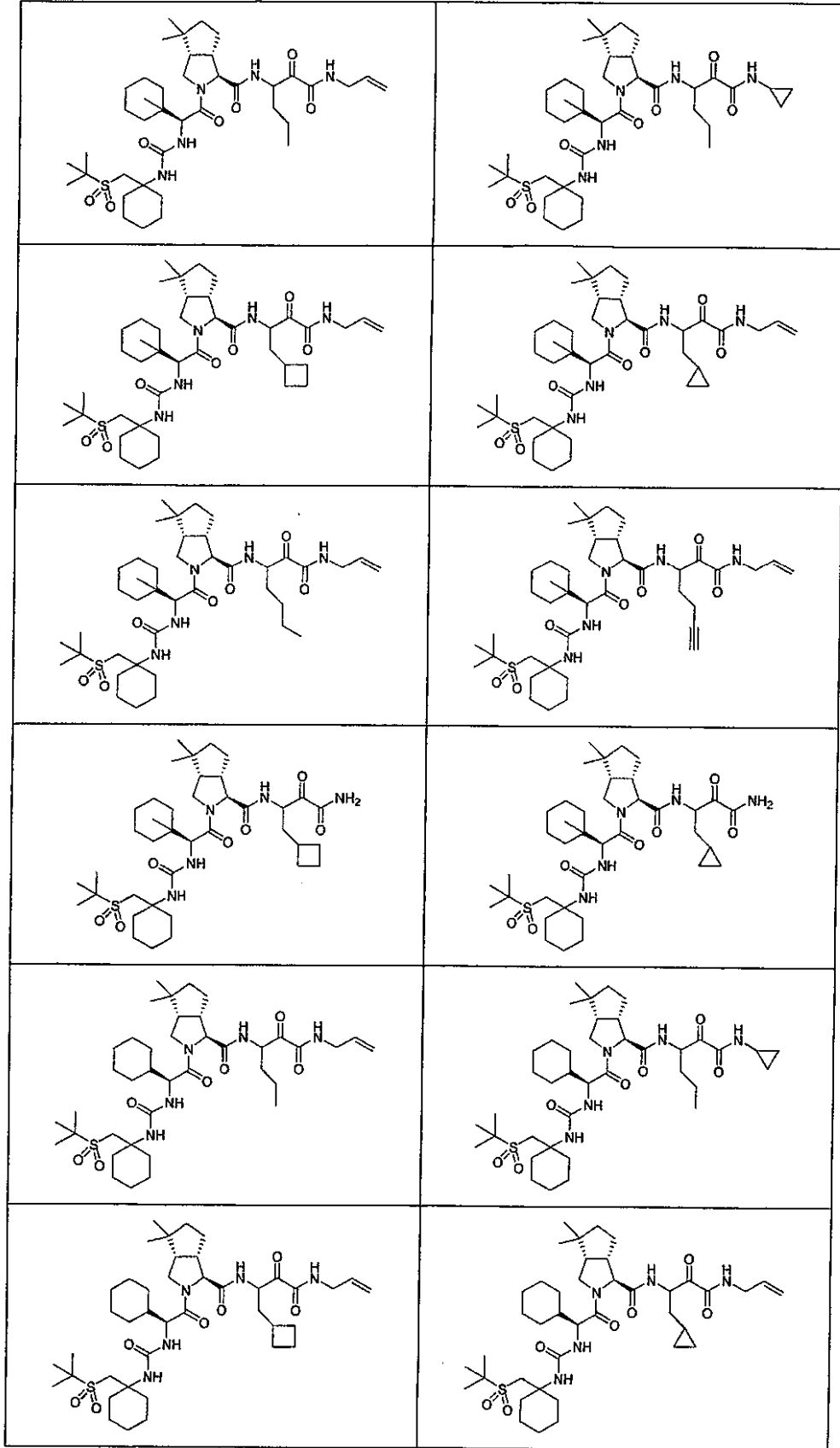
10

20

30

40

【化 2 9】



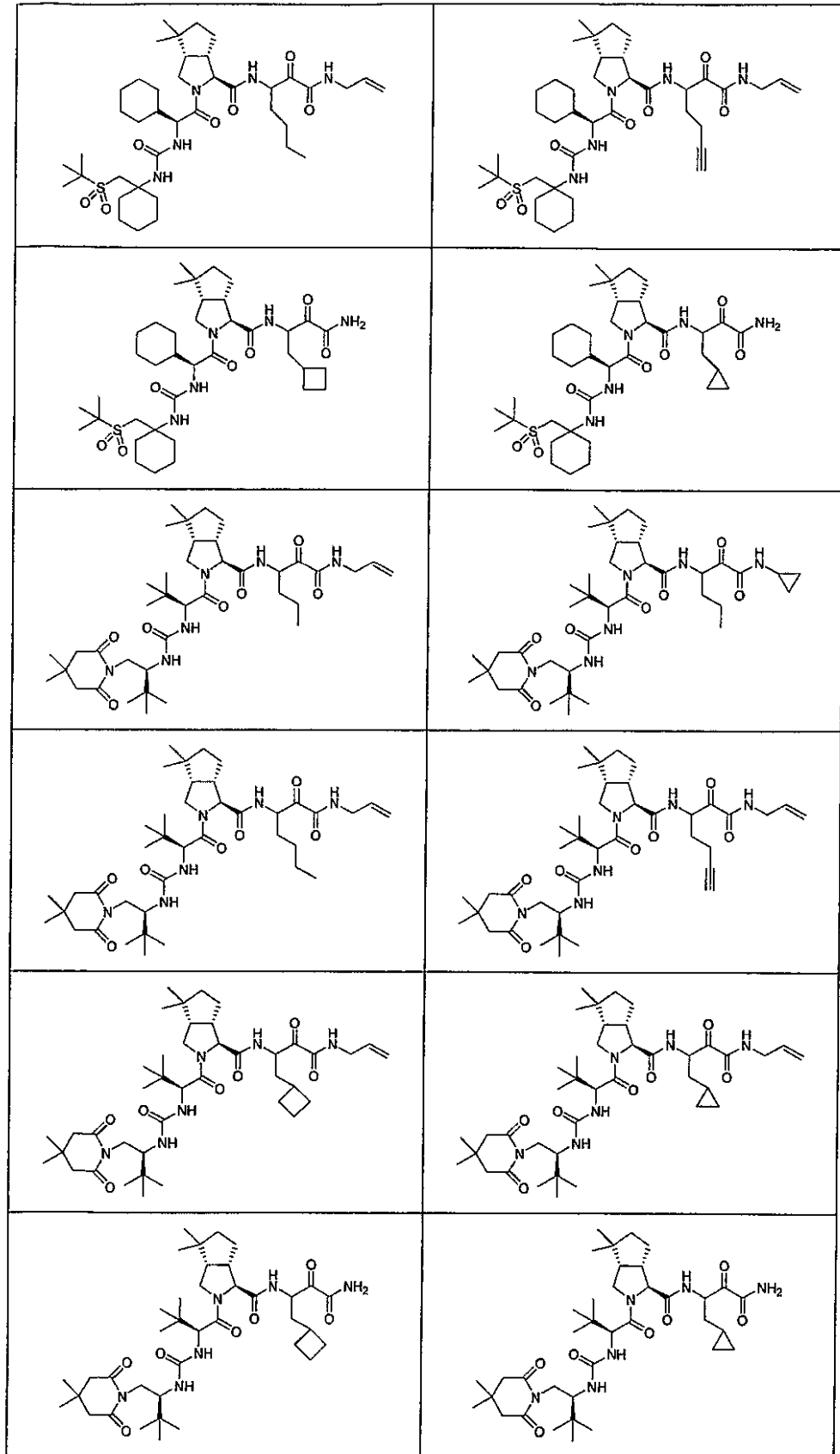
10

20

30

40

【化 30】



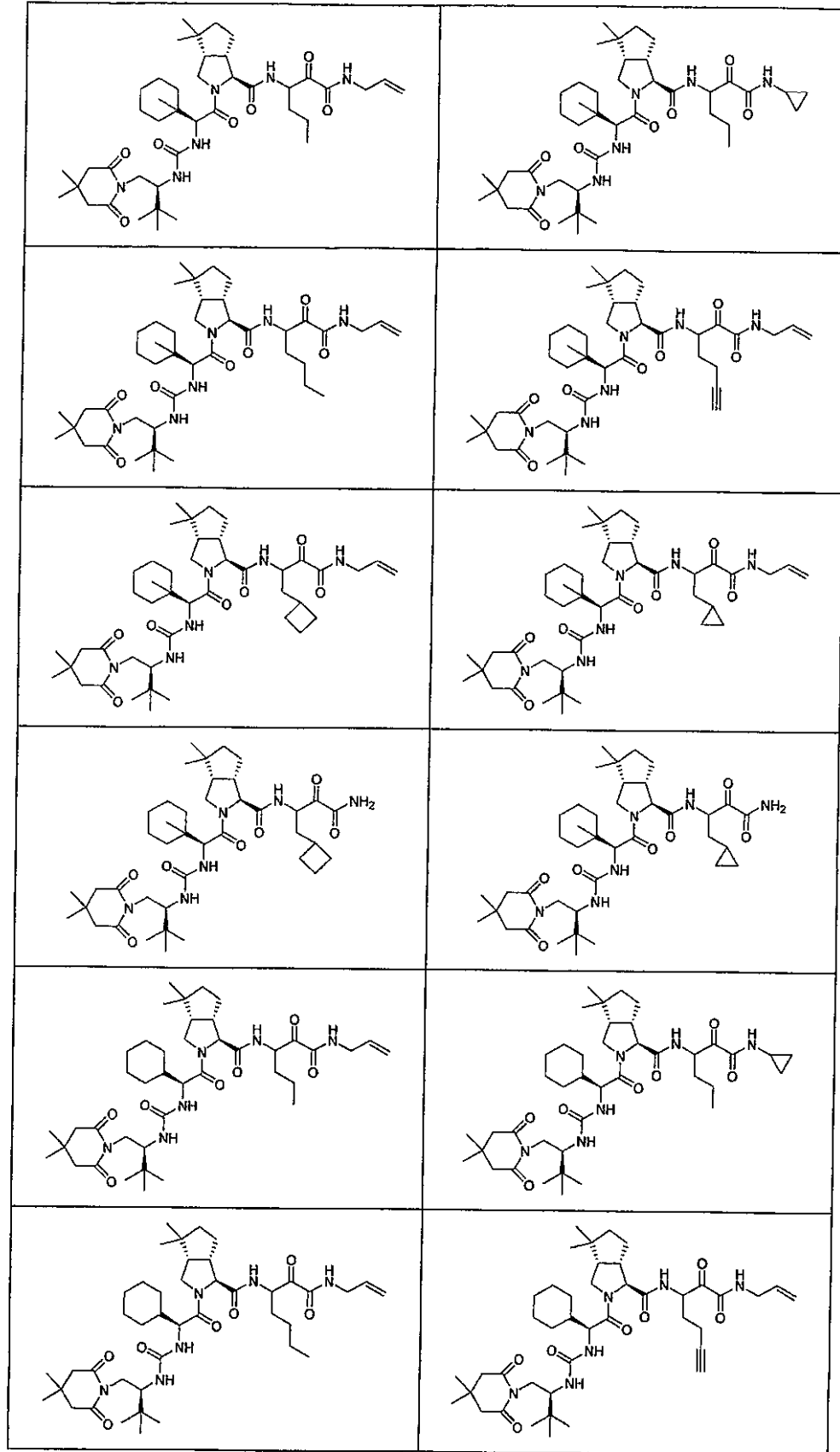
10

20

30

40

【化 3 1】



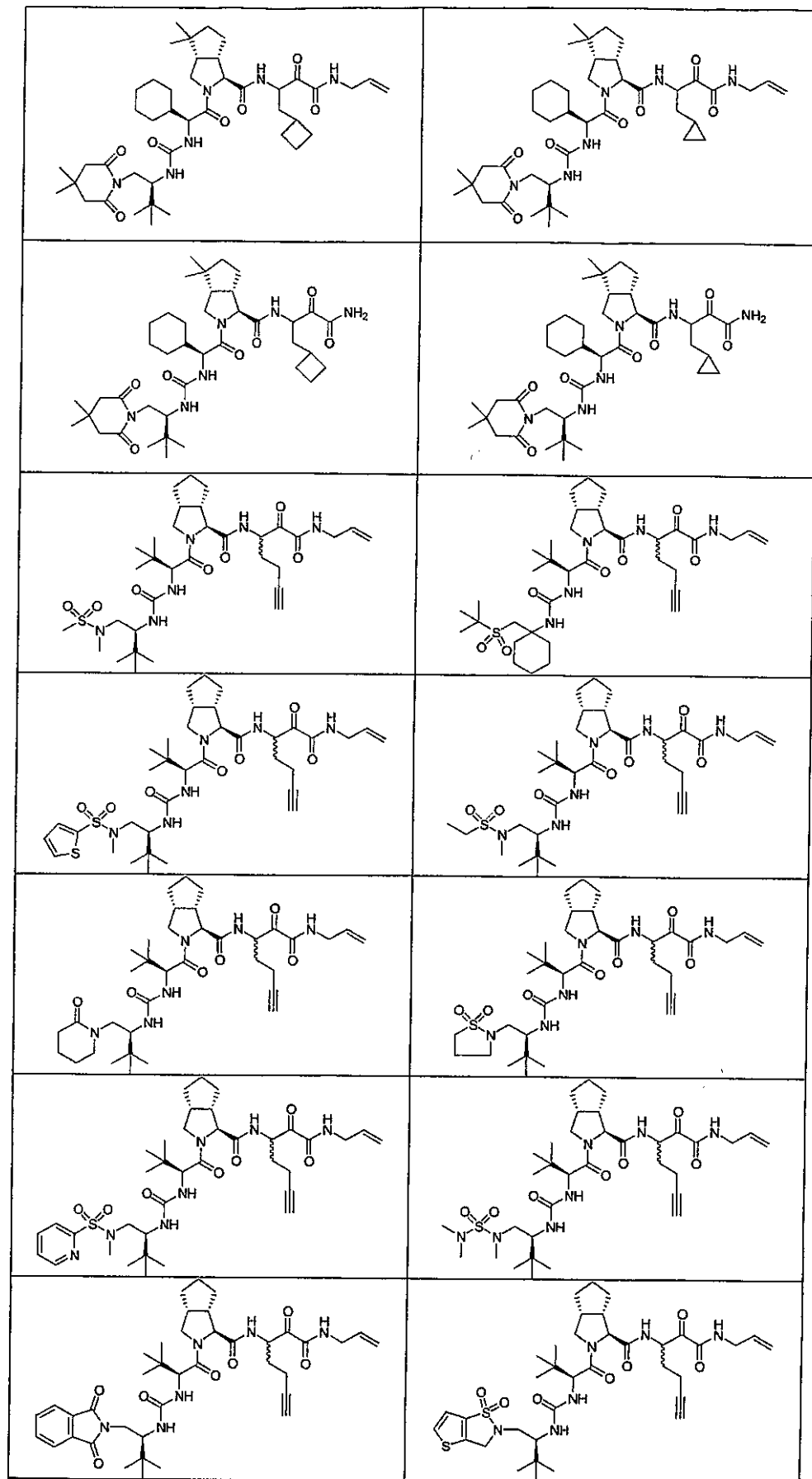
10

20

30

40

【化 3 2】



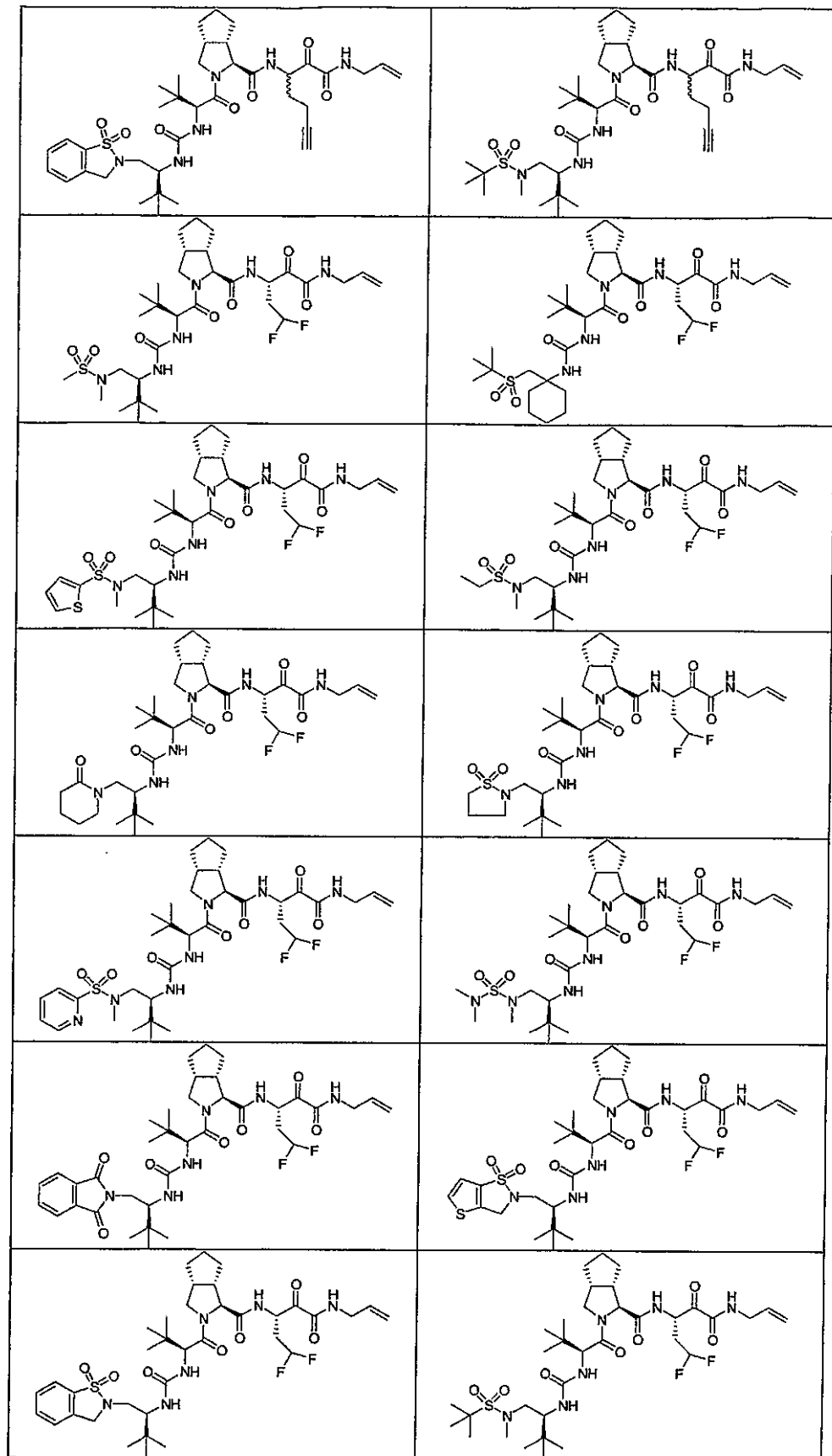
10

20

30

40

【化 3 3】



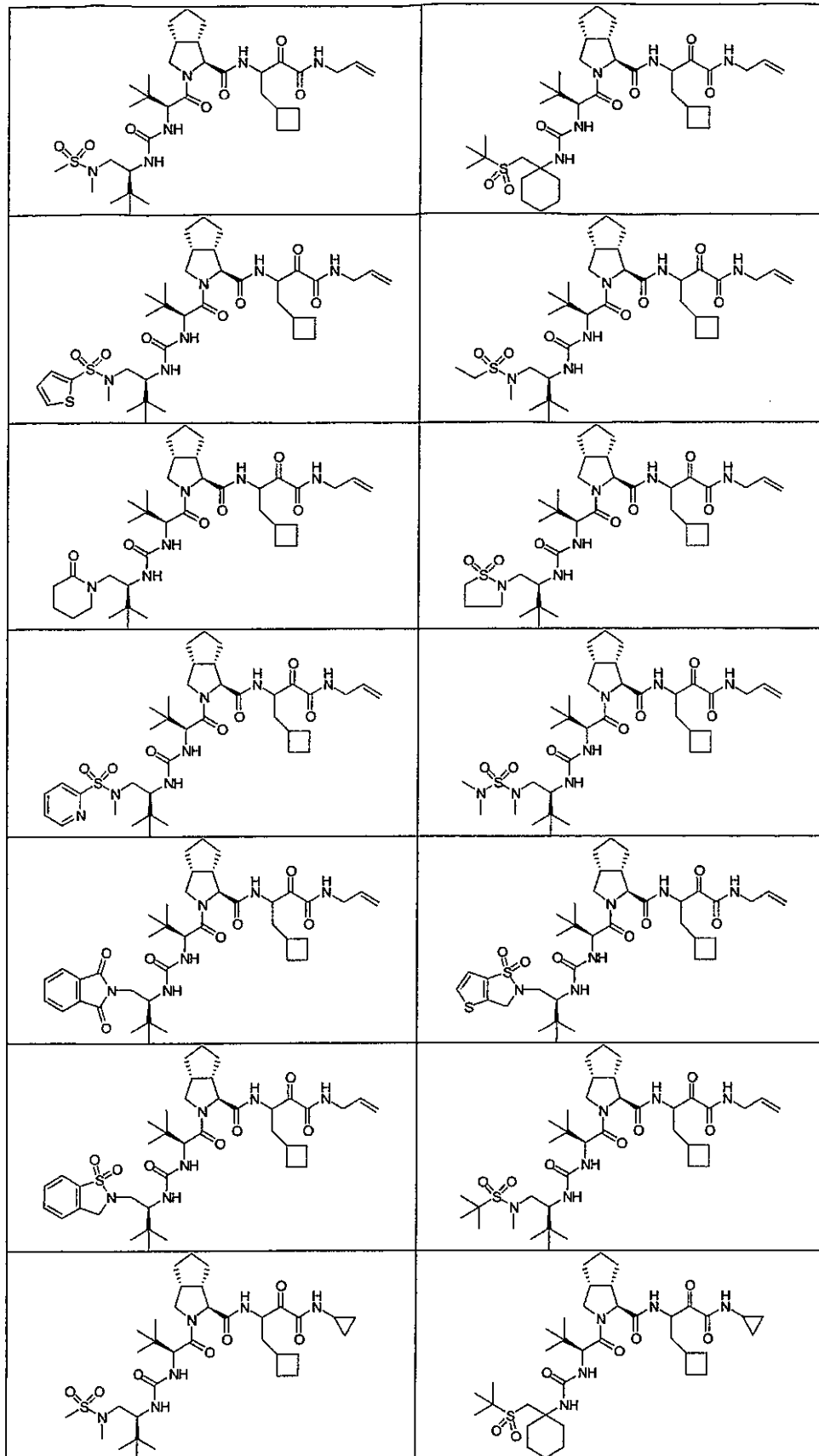
10

20

30

40

【化 3 4】



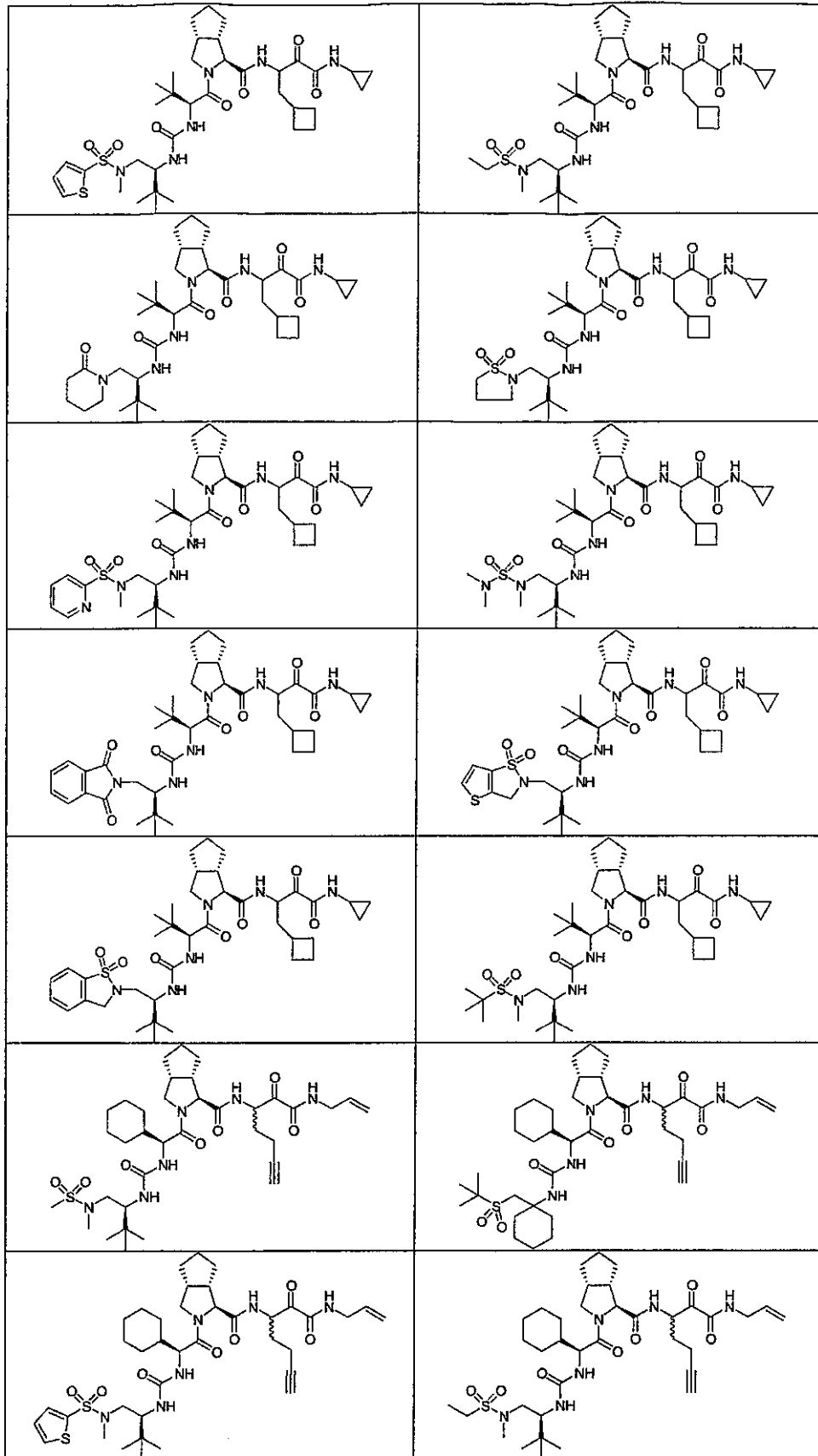
10

20

30

40

【化 3 5】



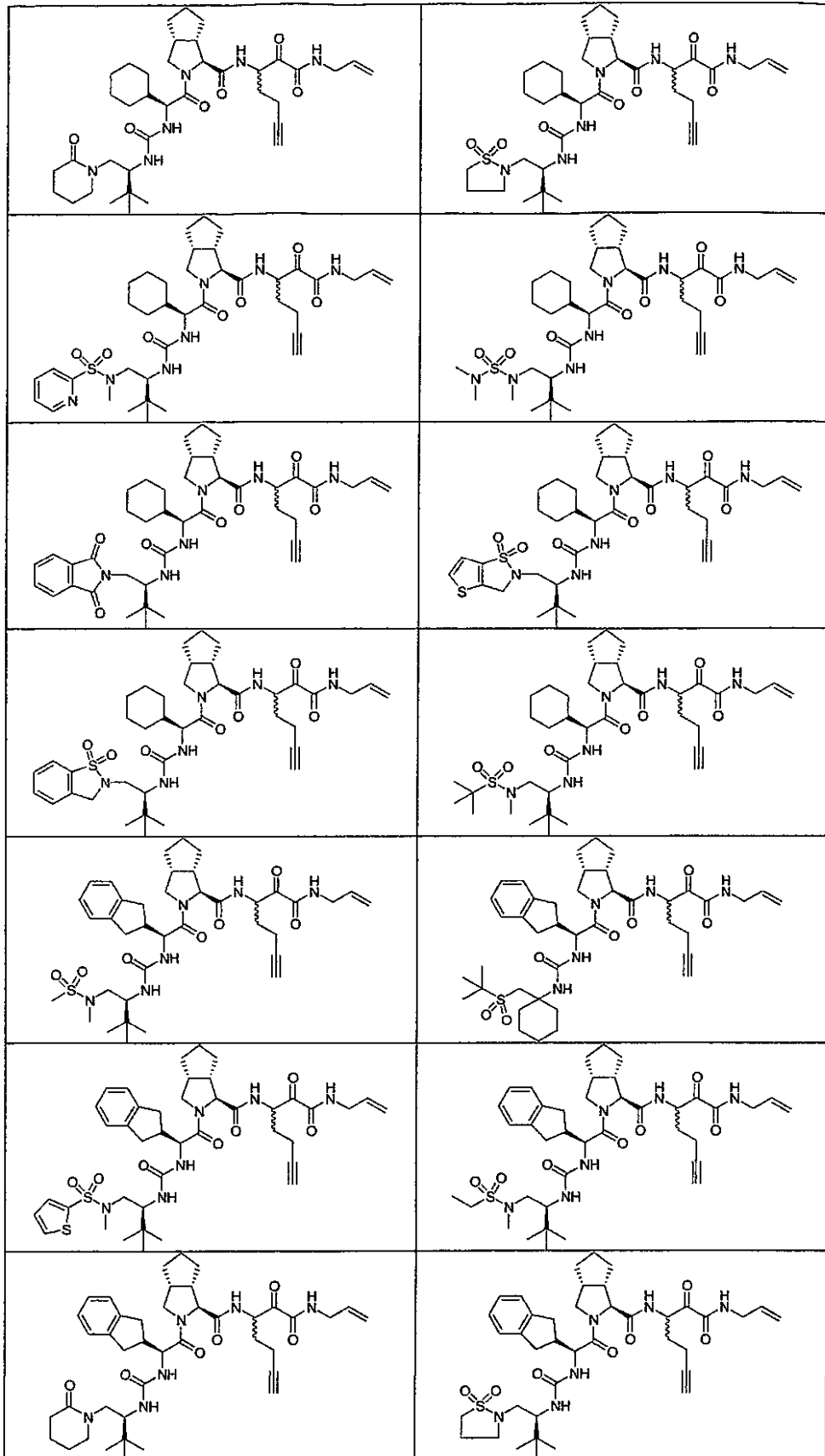
10

20

30

40

【化 3 6】



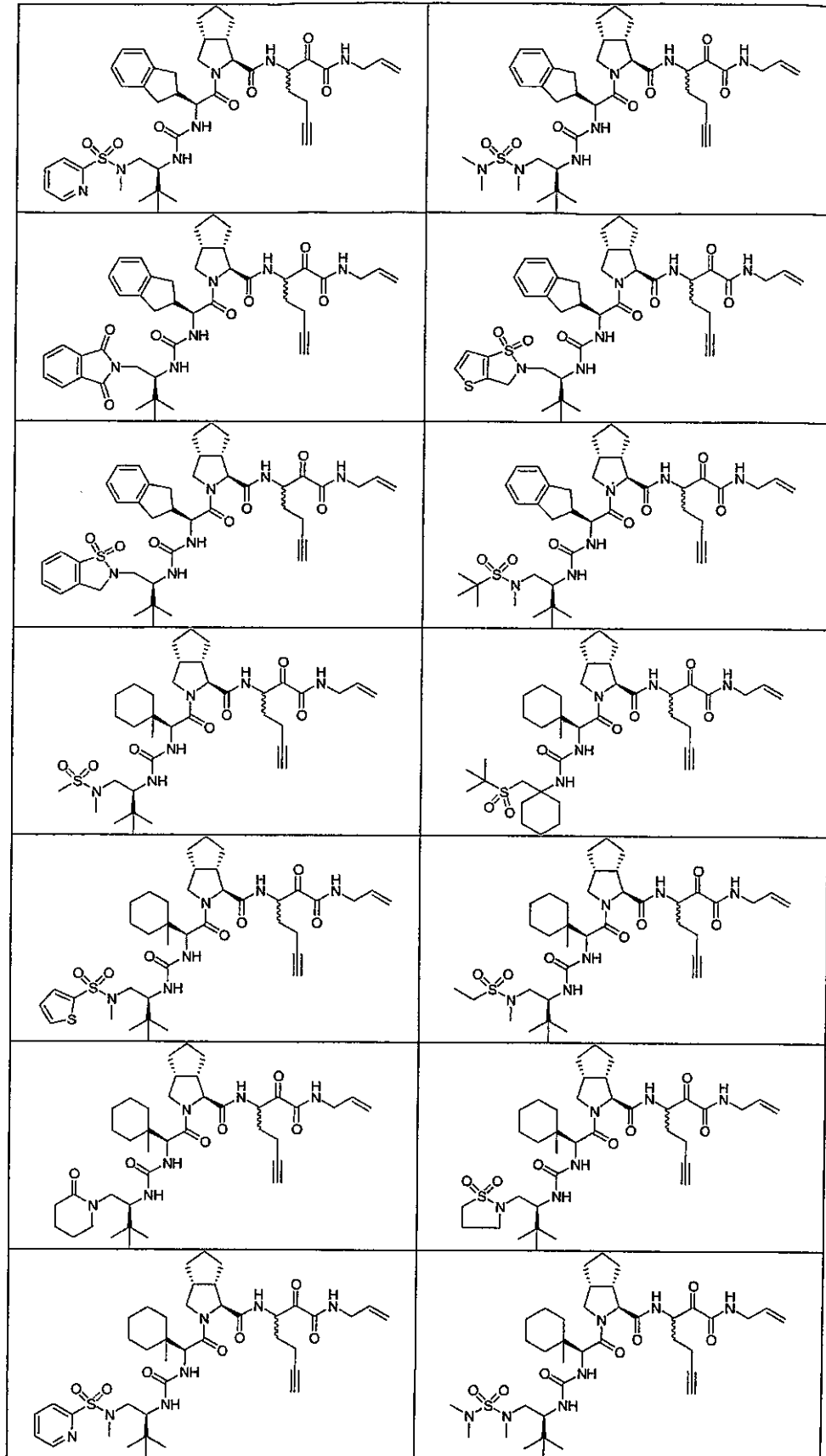
10

20

30

40

【化 37】



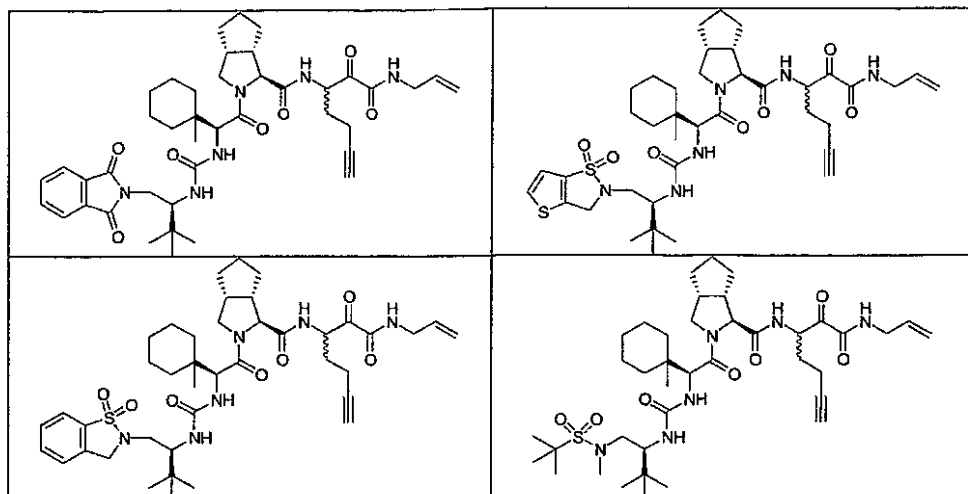
10

20

30

40

【化 3 8】



10

【請求項 2 4】

H C V に関連した障害を治療する医薬組成物であって、請求項 2 3 に記載の 1 種またはそれ以上の化合物の治療有効量と薬学的に受容可能な担体とを含有する、組成物。

【請求項 2 5】

さらに、少なくとも 1 種の抗ウイルス剤を含有する、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 2 6】

さらに、少なくとも 1 種のインターフェロンまたは P E G - インターフェロンアルファ接合体を含有する、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記少なくとも 1 種の抗ウイルス剤が、リバビリンであり、そして前記少なくとも 1 種のインターフェロンが、 α - インターフェロンまたはベギル化インターフェロンである、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

C 型肝炎ウイルスに関連した障害を治療する方法であって、請求項 2 3 に記載の 1 種またはそれ以上の化合物の有効量を投与する工程を包含する、方法。

30

【請求項 2 9】

C 型肝炎ウイルス (H C V) プロテアーゼの活性を調節する方法であって、H C V プロテアーゼを請求項 2 3 に記載の 1 種またはそれ以上の化合物と接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 3 0】

C 型肝炎の 1 つまたはそれ以上の症状を治療、予防または軽減する方法であって、請求項 2 3 に記載の 1 種またはそれ以上の化合物の治療有効量を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 3 1】

前記 H C V プロテアーゼが、N S 3 / N S 4 a プロテアーゼである、請求項 3 0 に記載の方法。

40

【請求項 3 2】

前記化合物が、H C V N S 3 / N S 4 a プロテアーゼを阻害する、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

C 型肝炎ウイルス (H C V) ポリペプチドのプロセッシングを調節する方法であって、該 H C V ポリペプチドがプロセスされる条件下にて、該ポリペプチドを含有する組成物と請求項 2 3 に記載の 1 種またはそれ以上の化合物とを接触させる工程を包含する、方法。

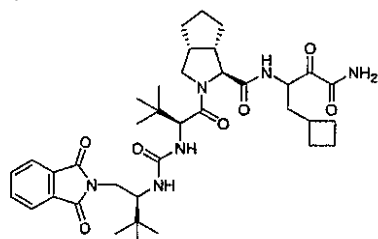
【請求項 3 4】

H C V に関連した障害を治療する方法であって、このような治療を必要とする患者に、医

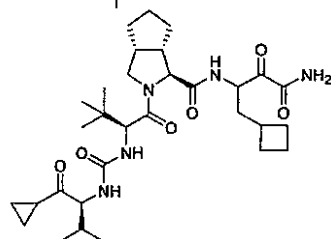
50

薬組成物を投与する工程を包含し、該医薬組成物は、治療有効量の少なくとも１種の化合物、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、ジアステレオマーおよびラセミ化合物、または該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはエステルを含有し、該化合物は、以下から選択される、方法：

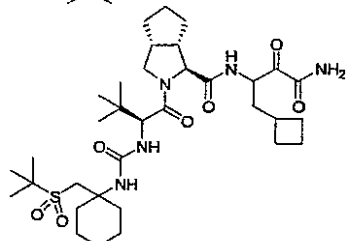
【化３９】



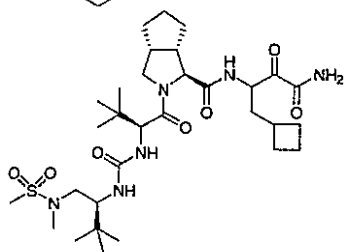
10



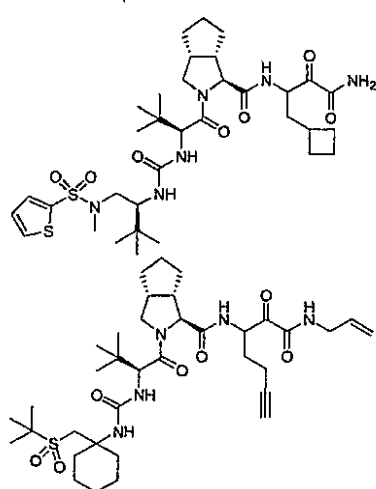
20



30



40



【請求項３５】

精製形状での請求項１に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

（発明の分野）

本発明は、新規のＣ型肝炎ウイルス（「ＨＣＶ」）プロテアーゼインヒビター、このよ

50

うなインヒビターを一種以上含有する薬学的組成物、このようなインヒビターを調製する方法およびこのようなインヒビターを使用してC型肝炎および関連する障害を処置する方法に関する。本発明は、HCV NS3/NS4aセリンプロテアーゼのインヒビターとしての二環式P2部分を含む新規化合物をさらに開示する。本出願は、2004年2月27日に出願された米国仮特許出願番号60/548,655からの優先権を主張する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

C型肝炎ウイルス(HCV)は、非A型肝炎、非B型肝炎(NANBH)、特に血液に関連したNANBH(BB-NANBH)における主要な原因となる因子として関与している(+)-センス一本鎖RNAウイルスである(特許文献1および特許文献2を参照のこと)。NANBHは、他の型のウイルスに誘導される肝疾患(例えば、A型肝炎ウイルス(HAV)、B型肝炎ウイルス(HBV)、D型肝炎ウイルス(HDV)、サイトメガロウイルス(CMV)およびエプスタイン-バーウイルス(EBV))ならびに他の形態の肝疾患(例えばアルコール中毒および原発性胆汁性肝硬変)とは、区別されるべきである。

10

【0003】

近年、ポリペプチドのプロセッシングおよびウイルスの複製に必要なHCVプロテアーゼが同定され、クローニングされ、発現された(例えば、特許文献3を参照のこと)。この約3000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までに、ヌクレオカプシドタンパク質(C)、エンベロープタンパク質(E1およびE2)ならびにいくつかの非構造タンパク質(NS1、NS2、NS3、NS4a、NS5aおよびNS5b)を含む。NS3は、約68kDaのタンパク質であり、HCVゲノムの約1893ヌクレオチドによりコードされ、二つの別個のドメイン:(a)約200のN末端アミノ酸からなるセリンプロテアーゼドメイン;および(b)そのタンパク質のC末端にあるRNA依存性ATPaseドメインを有する。NS3プロテアーゼは、タンパク質配列、全体的な三次元構造および触媒作用の機構が類似しているので、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る。他のキモトリプシン様酵素は、エラスターゼ、Xa因子、トロンビン、トリプシン、プラスミン、ウロキナーゼ、tPAおよびPSAである。HCV NS3セリンプロテアーゼは、NS3/NS4a、NS4a/NS4b、NS4b/NS5aおよびNS5a/NS5bの接合部でポリペプチド(ポリタンパク質)のタンパク質分解を担っており、従って、ウイルス複製の間の4つのウイルスタンパク質の産生を担っている。このことにより、HCV NS3セリンプロテアーゼは、抗ウイルス化学療法の魅力的な標的になっている。本発明の化合物は、このようなプロテアーゼを阻害し得る。本発明の化合物はまた、C型肝炎ウイルス(HCV)ポリペプチドのプロセッシングを調節し得る。

20

30

【0004】

約6kDaのポリペプチドであるNS4aタンパク質が、NS3のセリンプロテアーゼ活性のための補因子であることが決定されている。NS3/NS4aセリンプロテアーゼによるNS3/NS4a接合部の自己切断は、分子内(すなわち、シス)で生じるが、他の切断部位は、分子間(すなわち、トランス)でプロセスされる。

40

【0005】

HCVプロテアーゼのための天然の切断部位の分析は、P1にシステインの存在およびP1'にセリンの存在を明らかにし、これらの残基が、NS4a/NS4b、NS4b/NS5aおよびNS5a/NS5bの接合部に厳密に保存されていることを明らかにした。NS3/NS4a接合部は、P1にトレオニン、そしてP1'にセリンを含む。NS3/NS4aにおけるCys-Thrへの置換は、この接合部でのトランスプロセッシングではなく、シスプロセッシングの必要条件となると仮定されている。例えば、非特許文献1、非特許文献2を参照のこと。NS3/NS4a切断部位はまた、他の部位より変異誘発に対して耐性である。例えば、非特許文献3を参照のこと。また、切断部位の上流領域の酸

50

性残基が、効率的な切断には必要であることが見出されている。例えば、非特許文献 4 を参照のこと。

【0006】

報告されている HCV プロテアーゼのインヒビターとしては、抗酸化物質（特許文献 4 を参照のこと）、特定のペプチドおよびペプチドアナログ（例えば、特許文献 5、非特許文献 5、非特許文献 6、非特許文献 7 を参照のこと）、70 アミノ酸のポリペプチドであるエグリン c に基づくインヒビター（非特許文献 8）、ヒト膵臓分泌トリプシンインヒビター（hPSTI-C3）およびミニボディレパートリー（minibody repertoire）（MBip）から選択される親和性インヒビター（非特許文献 9）、cV_HE2（「ラクダのような形の（camelized）」可変ドメイン抗体フラグメント）（非特許文献 10）および 1-抗キモトリプシン（ACT）（非特許文献 11）が挙げられる。選択的に C 型肝炎ウイルス RNA を破壊するように設計されたりボザイムが、近年開示されている（非特許文献 12 を参照のこと）。

10

【0007】

1998 年 4 月 30 日に公開された特許文献 5（Vertex Pharmaceuticals Incorporated）、1998 年 5 月 28 日に公開された特許文献 6（F. Hoffmann - La Roche AG）および 1999 年 2 月 18 日に公開された特許文献 7（Boehringer Ingelheim Canada Ltd.）に対する参照もまたなされる。

【0008】

HCV は、肝硬変、および肝細胞癌の誘導に関与していた。HCV 感染を罹患する患者の予後は、現在不十分である。HCV 感染は、HCV 感染と関連する免疫または寛解が欠如するので、他の形態の肝炎より処置が困難である。現在のデータは、肝硬変の診断後の 4 年での生存率が 50% 未満であることを示している。局所的な切除可能な肝細胞癌を有すると診断された患者の 5 年での生存率は、10～30% であるのに対して、局所的な切除可能ではない肝細胞癌を有すると診断された患者の 5 年での生存率は、1% 未満である。

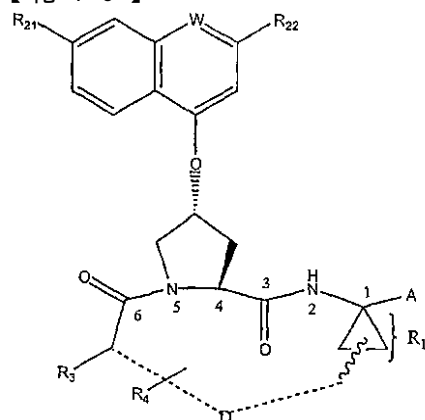
20

【0009】

以下の式のペプチド誘導体：

【0010】

【化 40】



40

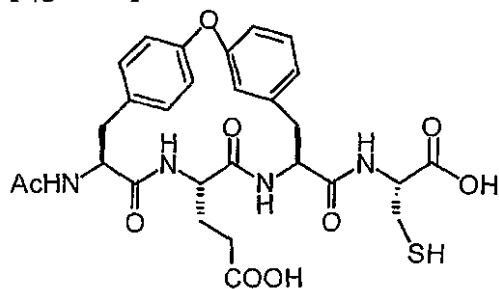
を開示する特許文献 8（特許文献 9、譲受人：Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.；2000 年 10 月 12 日公開）に対する参照がなされる。

【0011】

HCV NS3 プロテアーゼのインヒビターの二環式アナログの合成を記載する非特許文献 13 に対する参照がなされる。その文献に開示される化合物は、以下の式：

【0012】

【化 4 1】



を有する。

10

【0013】

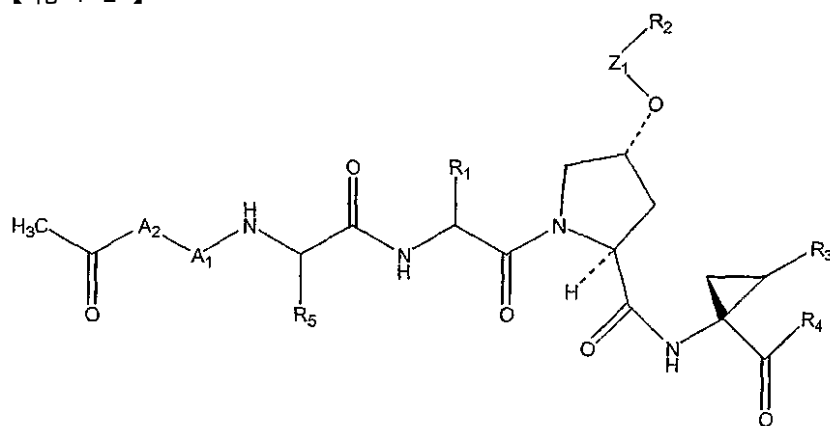
アリル官能基およびエチル官能基を含む特定の - ケトアミド、 - ケトエステルおよび - ジケトンの調製を記載する非特許文献 14 に対する参照がなされる。

【0014】

以下の式：

【0015】

【化 4 2】



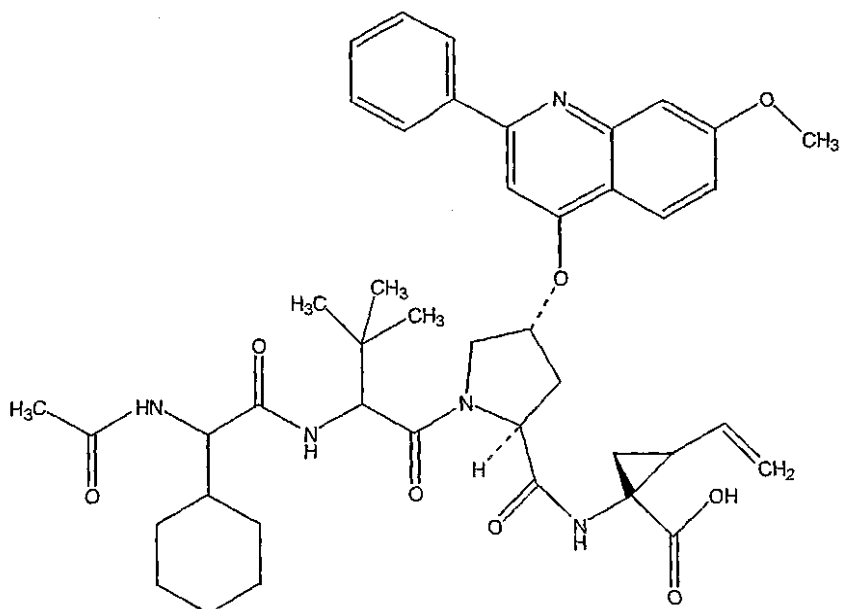
20

のペプチド誘導体を開示する特許文献 10 (譲受人：Boehringer Ingelheim Limited ; 2000 年 2 月 24 日公開) に対する参照がなされ、式中の種々の要素は、特許文献 10 内に規定される。その一連の例示的な化合物は、以下：

30

【0016】

【化 4 3】



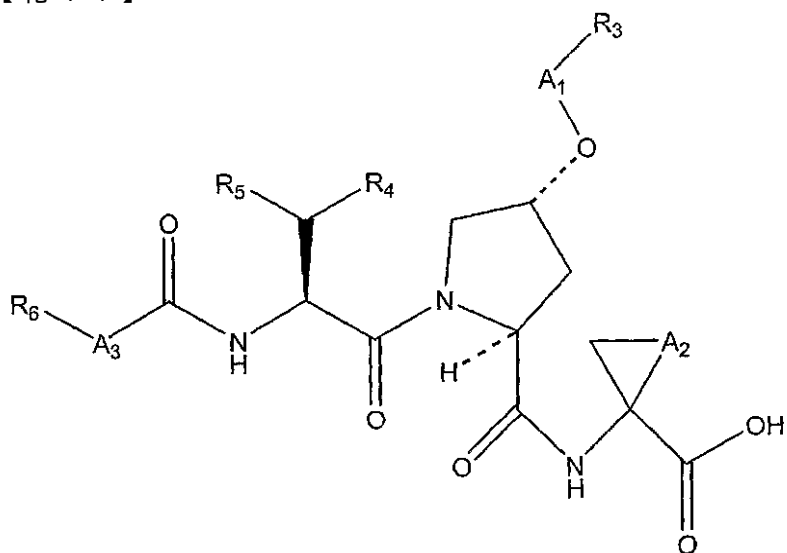
である。

【 0 0 1 7 】

以下の式：

【 0 0 1 8 】

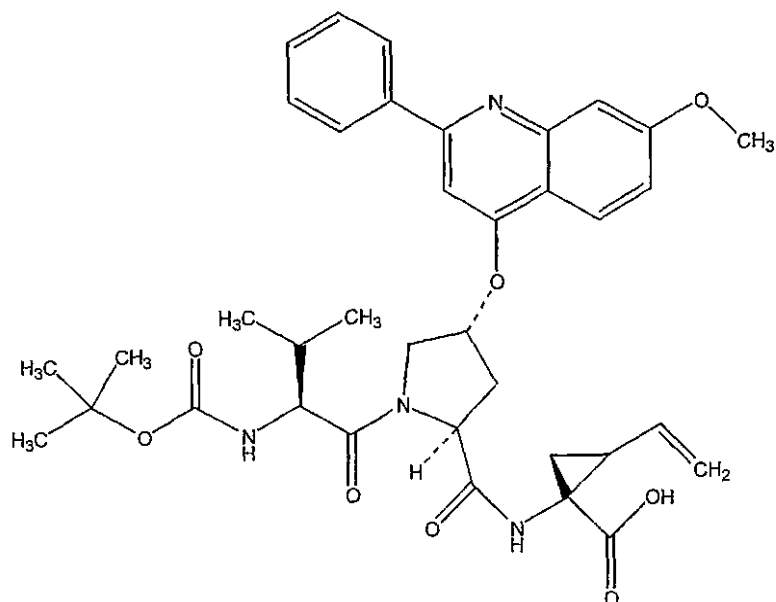
【化 4 4】



のペプチド誘導体を開示する特許文献 11 (譲受人 : Boehringer Ingelheim Limited ; 2000 年 2 月 24 日公開) に対する参照がなされ、式中の種々の要素は、特許文献 11 内に規定される。その一連の例示的な化合物は、以下 :

【 0 0 1 9 】

【化 4 5】



10

である。

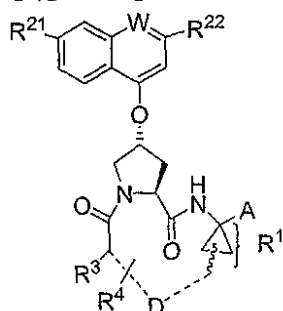
【 0 0 2 0 】

20

以下の型：

【 0 0 2 1 】

【化 4 6】



30

の NS3 プロテアーゼインヒビターを開示する特許文献 9 (Boehringer Ingelheim, Canada) に対する参照がまたなされ、式中の種々の部分は、特許文献 9 内に規定される。

【 0 0 2 2 】

C 型肝炎に対する現在の療法としては、インターフェロン - (IFN) 療法およびリバビリンとインターフェロンとの組合せ療法が挙げられる。例えば、非特許文献 15 を参照のこと。これらの療法は、低い持続性応答率および高頻度の副作用を欠点として有する。例えば、非特許文献 16 を参照のこと。現在 HCV 感染に対して利用可能であるワクチンは存在しない。

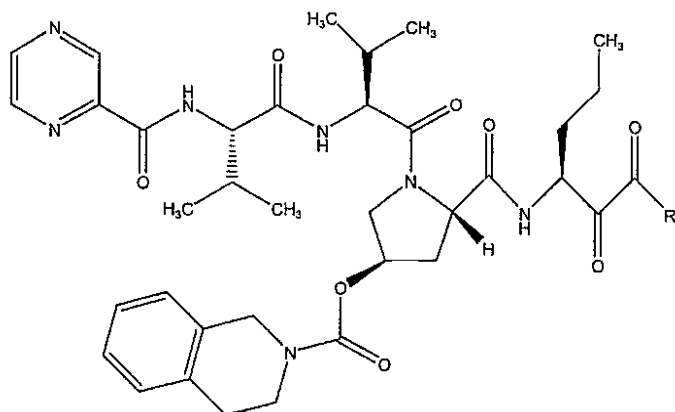
40

【 0 0 2 3 】

C 型肝炎ウイルスの NS3 - セリンプロテアーゼインヒビターとして以下の一般式：

【 0 0 2 4 】

【化 4 7】



10

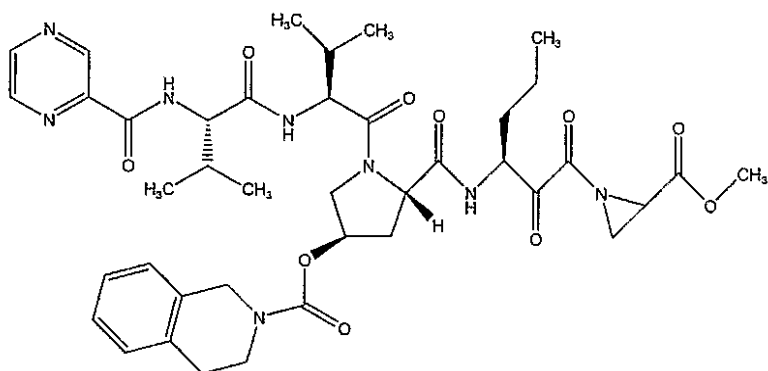
の特定の化合物（Rは、特許文献12内に規定される）を開示する特許文献12（譲受人：Vertex Pharmaceuticals Inc：2001年10月11日公開）に対する参照がさらになされる。

【0025】

前述の特許文献12に開示される特定の化合物は、以下の式：

【0026】

【化 4 8】



20

30

を有する。

【0027】

特許文献13、特許文献14、特許文献15、特許文献16、特許文献17、特許文献18、特許文献19、特許文献20および2002年1月18日に出願された係属中の特許文献21は、C型肝炎ウイルスのNS-3セリンプロテアーゼインヒビターとしての、種々の型のペプチドおよび/または他の化合物を開示する。これらの特許文献の開示は、本明細書中に参考として援用される。

【特許文献1】国際公開第89/04669号パンフレット

【特許文献2】欧州特許出願公開第381216号明細書

【特許文献3】米国特許第5,712,145号明細書

40

【特許文献4】国際公開第98/14181号パンフレット

【特許文献5】国際公開第98/17679号パンフレット

【特許文献6】国際公開第98/22496号パンフレット

【特許文献7】国際公開第99/07734号パンフレット

【特許文献8】国際公開第00/59929号パンフレット

【特許文献9】米国特許第6,608,027号明細書

【特許文献10】国際公開第00/09558号パンフレット

【特許文献11】国際公開第00/09543号パンフレット

【特許文献12】国際公開第01/74768号パンフレット

【特許文献13】国際公開第01/77113号パンフレット

50

- 【特許文献14】国際公開第01/081325号パンフレット
- 【特許文献15】国際公開第02/08198号パンフレット
- 【特許文献16】国際公開第02/08256号パンフレット
- 【特許文献17】国際公開第02/08187号パンフレット
- 【特許文献18】国際公開第02/08244号パンフレット
- 【特許文献19】国際公開第02/48172号パンフレット
- 【特許文献20】国際公開第02/08251号パンフレット
- 【特許文献21】米国特許出願公開第10/052,386号明細書
- 【非特許文献1】Pizzilli, 「Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)」, 1994年、第91巻、p. 888 - 892 10
- 【非特許文献2】Faillla, 「Folding & Design」, 1996年、第1巻、p. 35 - 42
- 【非特許文献3】Kollykhalov, 「J. Virol.」, 1994年、第68巻、p. 7525 - 7533
- 【非特許文献4】Komoda, 「J. Virol.」, 1994年、第68巻、p. 7351 - 7357
- 【非特許文献5】Landro, 「Biochem.」, 1997年、第36巻、p. 9340 - 9348
- 【非特許文献6】Ingallinella, 「Biochem.」, 1998年、第37巻、p. 8906 - 8914 20
- 【非特許文献7】Llinas - Brunet, 「Bioorg. Med. Chem. Lett.」, 1998年、第8巻、p. 1713 - 1718
- 【非特許文献8】Martin, 「Biochem.」, 1998年、第37巻、p. 11459 - 11468
- 【非特許文献9】Dimasi, 「J. Virol.」, 1997年、第71巻、p. 7461 - 7469
- 【非特許文献10】Martin, 「Protein Eng.」, 1997年、第10巻、p. 607 - 614
- 【非特許文献11】Elzouki, 「J. Hepat.」, 1997年、第27巻、p. 42 - 28 30
- 【非特許文献12】「BioWorld Today」, 1998年11月10日、第9巻、第217号、p. 4
- 【非特許文献13】A. Marchetti, 「Synlett」, 1999年、S1、p. 1000 ~ 1002
- 【非特許文献14】W. Han, 「Bioorganic & Medicinal Chem. Lett.」, 2000年、第10巻、p. 711 - 713
- 【非特許文献15】Beremguer, 「Proc. Assoc. Am. Physicians」, 1998年、第110巻、第2号、p. 98 - 112
- 【非特許文献16】Hoofnagle, 「N. Engl. J. Med.」, 1997年、第336巻、p. 347 40
- 【発明の開示】
- 【発明が解決しようとする課題】
- 【0028】
- HCV感染に対する新規処置および新規療法の必要性が存在する。C型肝炎の一種以上の症状の処置または予防または改善に有用である化合物に対する必要性が存在する。
- 【0029】
- C型肝炎の一種以上の症状の処置または予防または改善の方法に対する必要性が存在する。
- 【0030】
- 本明細書中で提供される化合物を使用して、セリンプロテアーゼ、特にHCV NS3 50

/ NS 4 a セリンプロテアーゼの活性を調節するための方法に対する必要性が存在する。

【 0 0 3 1 】

本明細書中で提供される化合物を使用して、H C V ポリペプチドのプロセッシングを調節する方法に対する必要性が存在する。

【課題を解決するための手段】

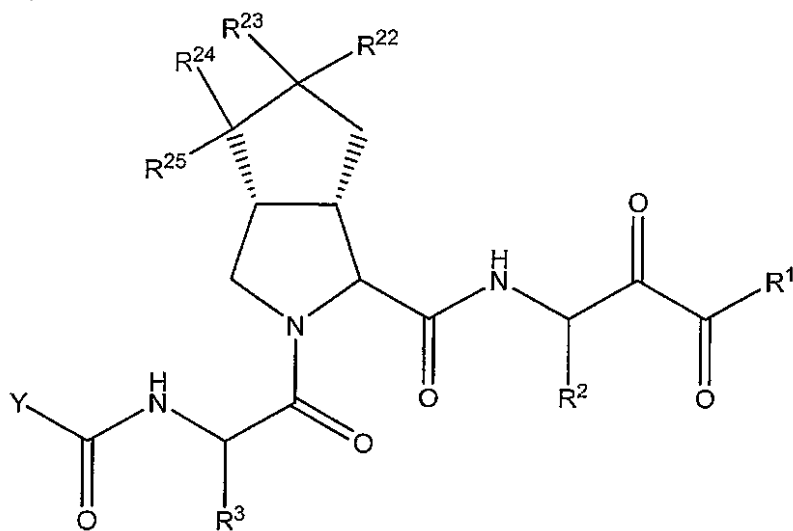
【 0 0 3 2 】

(発明の要旨)

その多くの実施態様では、本発明は、H C V プロテアーゼの新規種類のインヒビター、1 種またはそれ以上の該化合物を含有する薬学的組成物、1 種またはそれ以上のこのような化合物を含有する薬学的処方物を調製する方法、および 1 種またはそれ以上のこのような化合物あるいは 1 種またはそれ以上のこのような処方物を使用して H C V を処置または予防するか C 型肝炎の 1 つまたはそれ以上の症状を改善する方法を提供する。また、H C V ポリペプチドと H C V プロテアーゼとの相互作用を調節する方法も、提供されている。本明細書中で提供された化合物のうちでは、H C V NS 3 / NS 4 a セリンプロテアーゼ活性を阻害する化合物が好ましい。本発明は、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、ジアステレオマーおよびラセミ化合物、あるいは該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはエステルを開示しており、該化合物は、構造式 1 で示される一般構造を有する：

【 0 0 3 3 】

【化 4 9 】



式1

ここで：

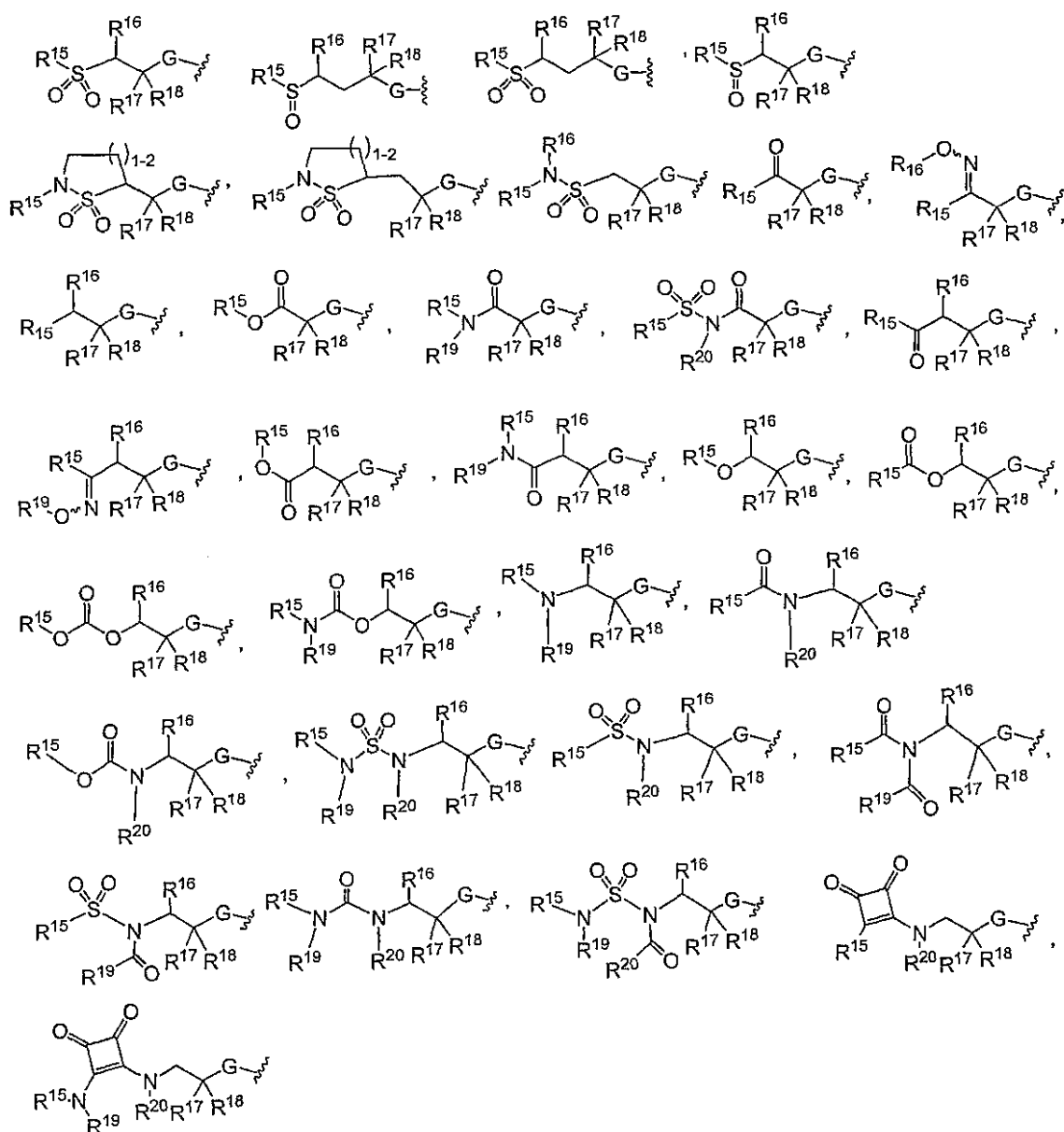
R^1 は、H、 OR^8 、 NR^9R^{10} または CHR^9R^{10} であり、ここで、 R^8 、 R^9 および R^{10} は、同一または異なり得、各々は、別個に、H、アルキル -、アルケニル -、アルキニル -、アリール -、ヘテロアルキル -、ヘテロアリール -、シクロアルキル -、ヘテロシクリル -、アリールアルキル - およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか、または、代替的に、 NR^9R^{10} 中の R^9 および R^{10} は、 NR^9R^{10} が 4 員 ~ 8 員ヘテロシクリルを形成するように、互いに連結され、同様に、別個に、代替的に、 CHR^9R^{10} 中の R^9 および R^{10} は、 CHR^9R^{10} が 4 員 ~ 8 員シクロアルキルを形成するように、互いに連結される；

R^2 および R^3 は、同一または異なり得、各々は、別個に、H、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択される；

Y は、以下の部分から選択される：

【 0 0 3 4 】

【 化 5 0 】



10

20

30

ここで、Gは、NHまたはOである；そしてR¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴およびR²⁵は、同一または異なり得、各々は、別個に、H、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか、または、代替的に、(i) R¹⁷およびR¹⁸は、別個に、互いに連結されて、3員～8員シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成する；(ii)同様に、別個に、R¹⁵およびR¹⁹は、互いに連結されて、4員～8員ヘテロシクリルを形成する；(iii)同様に、別個に、R¹⁵およびR¹⁶は、互いに連結されて、4員～8員ヘテロシクリルを形成する；(iv)同様に、別個に、R¹⁵およびR²⁰は、互いに連結されて、4員～8員ヘテロシクリルを形成する；(v)同様に、別個に、R²²およびR²³は、互いに連結されて、3員～8員シクロアルキルまたは4員～8員ヘテロシクリルを形成する；そして(vi)同様に、別個に、R²⁴およびR²⁵は、互いに連結されて、3員～8員シクロアルキルまたは4員～8員ヘテロシクリルを形成する；

40

ここで、該アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、非置換であり得るか、または、必要に応じて、別個に、1個またはそれ以上

50

の部分で置換でき、該部分は、以下からなる群から選択される：ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アミド、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、スルホンアミド、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、ケト、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボキサミド、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、シアノおよびニトロ。

【0035】

上で述べた定義では、好ましいアルキルは、1個～10個の炭素原子から構成され、好ましいアルケニルまたはアルキニルは、2個～10個の炭素原子から構成され、好ましいシクロアルキルは、3個～8個の炭素原子から構成され、そして好ましいヘテロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル（ヘテロシクリル）は、1個～6個の酸素原子、窒素原子、硫黄原子またはリン原子を有する。

10

【0036】

式Iで表わされる化合物は、単独で、または本明細書中で開示された1種またはそれ以上の他の適当な試薬と併用して、例えば、HCV、HIV、AIDS（後天性免疫不全症候群）のような疾患、および関連した障害を治療するのに有用であるだけでなく、C型肝炎ウイルス（HCV）プロテアーゼの活性を調節すること、HCVを予防すること、あるいはC型肝炎の1つまたはそれ以上の症状を改善するのに有用であり得る。このような調節、治療、予防または改善は、本発明の化合物だけでなく、このような化合物を含有する医薬組成物または処方を使って、行うことができる。理論に限定することなく、HCVプロテアーゼは、NS3またはNS4aプロテアーゼであり得ること考えられる。本発明の化合物は、このようなプロテアーゼを阻害できる。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ッシングを調節できる。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0037】

（詳細な説明）

1実施態様では、本発明は、構造式1で表わされる化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはエステルを開示しており、ここで、種々の部分は、上で定義したとおりである。

30

【0038】

他の実施態様では、 R^1 は、 NR^9R^{10} であり、そして R^9 は、Hであり、 R^{10} は、Hまたは R^{14} であり、ここで、 R^{14} は、H、アルキル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルキル-アリール、アルキル-ヘテロアリール、アリール-アルキル、アルケニル、アルキニルまたはヘテロアリール-アルキルである。

【0039】

他の実施態様では、 R^{14} は、以下からなる群から選択される：

【0040】

10



30

【 0 0 4 1 】

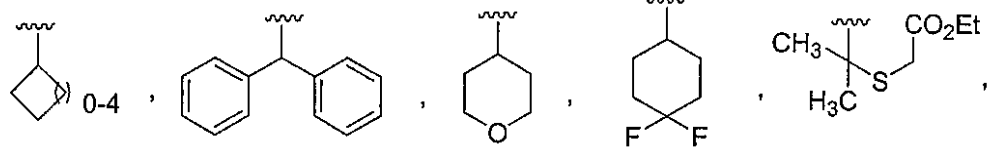
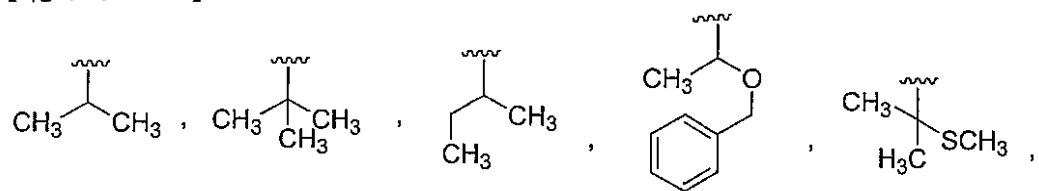
[illegible]

CF_3 , F , F , CH_3 , F_3C ,

N#CCCC, N#CC(F)CC, N#CC(F)(F)CC, N#CC(F)(F)C, N#CC(F)(F)C(F)(F)F

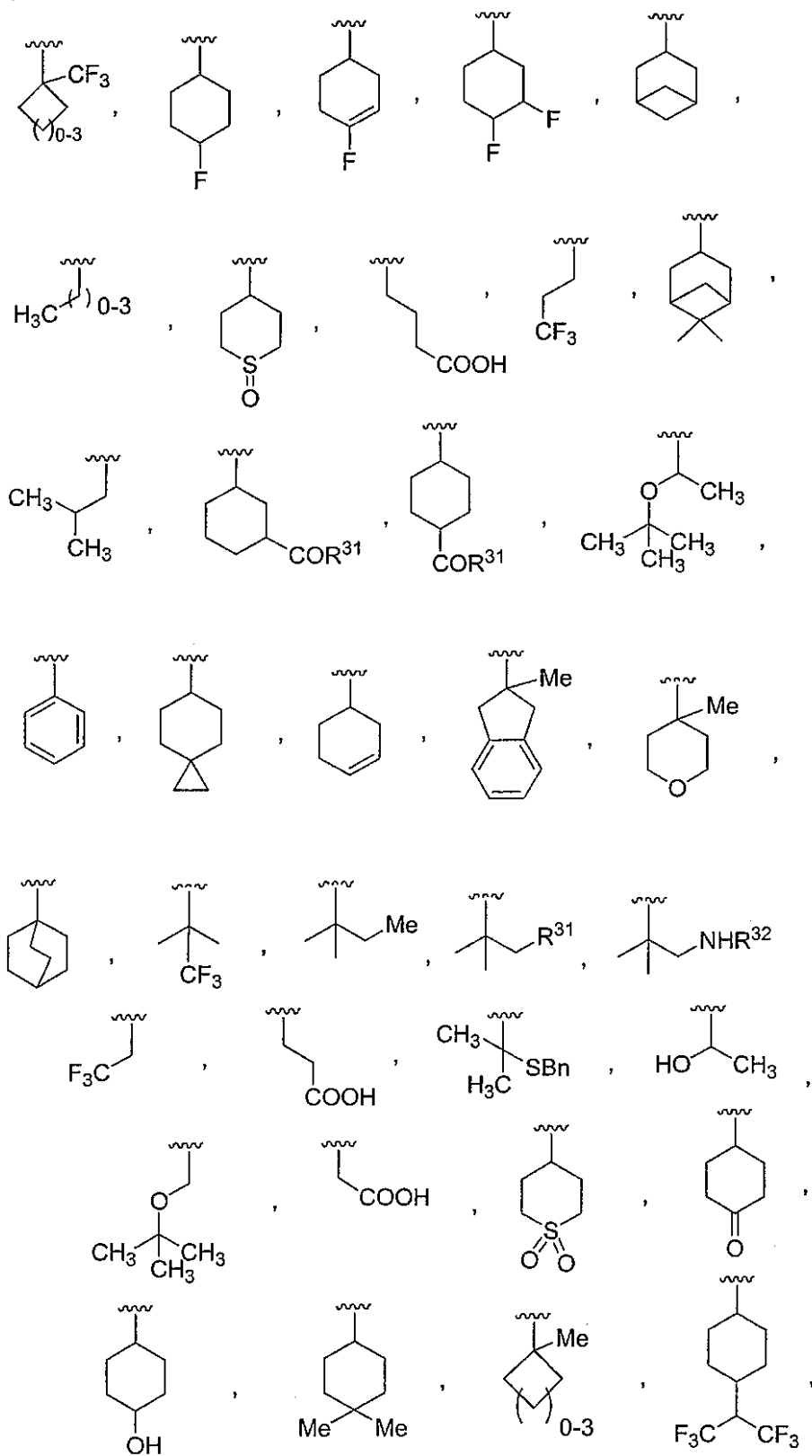
【 0 0 4 2 】

【化 5 3 - 1】



【 0 0 4 3 】

【化 5 3 - 2】



10

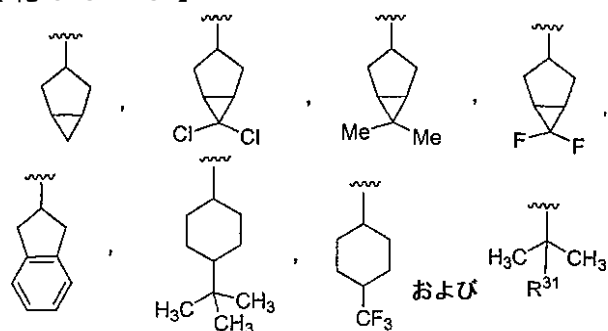
20

30

40

【 0 0 4 4 】

【化 5 3 - 3】



10

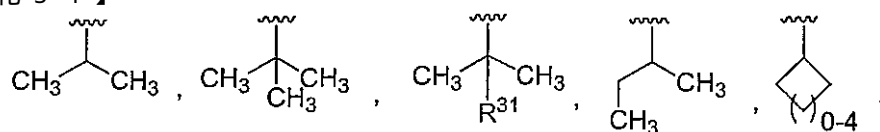
ここで、 R^{31} は、OH または O - アルキルである；そして
 R^{32} は、H、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)OtBu$ または $C(O)N(H)tBu$ である。

【0045】

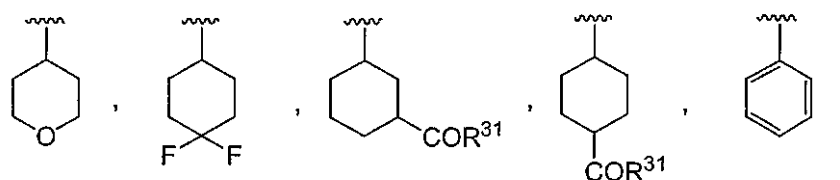
追加実施態様では、 R^3 は、以下の部分からなる群から選択される：

【0046】

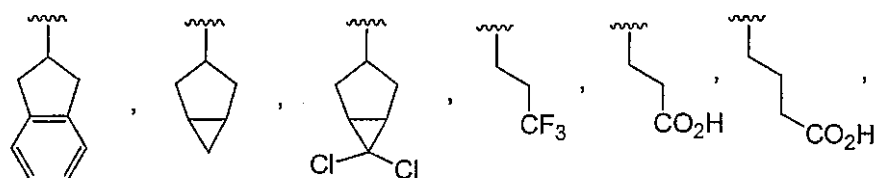
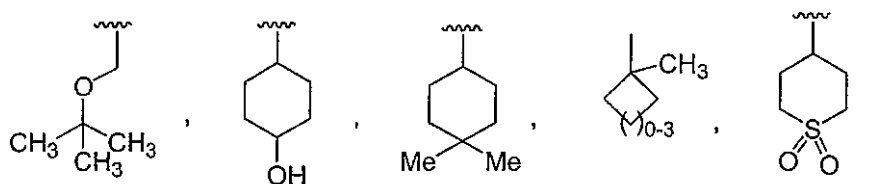
【化 5 4】



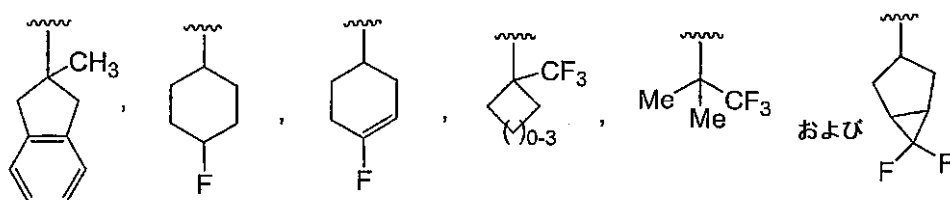
20



30



40



さらに他の実施態様では、G は、NH である。

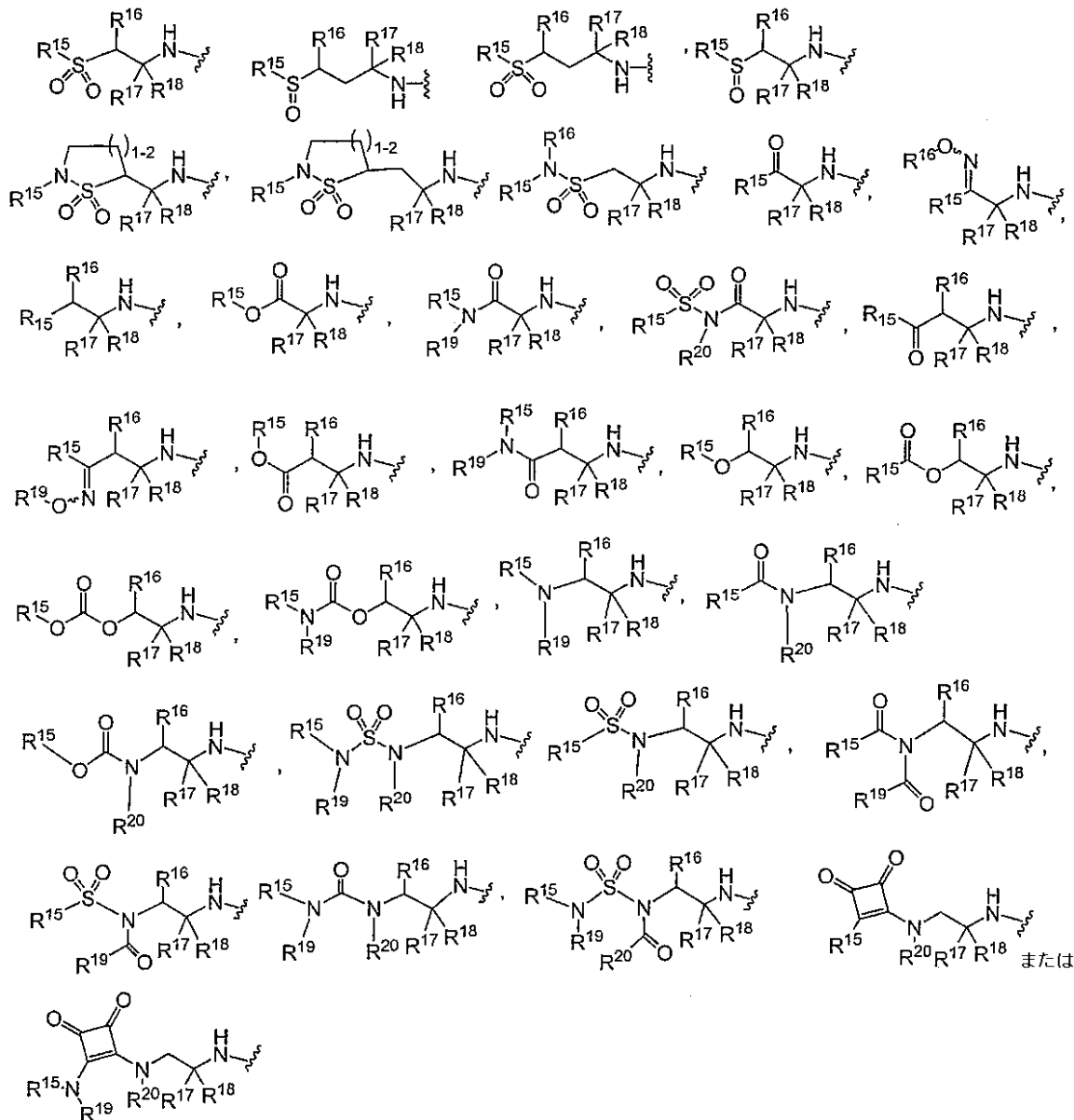
50

【 0 0 4 7 】

さらに他の実施態様では、Yは、以下の部分から選択される：

【 0 0 4 8 】

【 化 5 5 】



10

20

30

ここで、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} および R^{25} は、各々、別個に、H、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか、または、代替的に、(i) R^{17} および R^{18} は、別個に、互いに連結されて、3員～8員シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成する；(ii) 同様に、別個に、 R^{15} および R^{19} は、互いに連結されて、4員～8員ヘテロシクリルを形成する；(iii) 同様に、別個に、 R^{15} および R^{16} は、互いに連結されて、4員～8員ヘテロシクリルを形成する；および(iv) 同様に、別個に、 R^{15} および R^{20} は、互いに連結されて、4員～8員ヘテロシクリルを形成する；

40

ここで、該アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、非置換であり得るか、または、必要に応じて、別個に、1個またはそれ以上の部分で置換でき、該部分は、以下からなる群から選択される：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、アミド、アルキルアミ

50

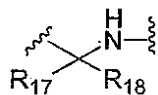
ノ、アリールアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルホンアミド、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、ケト、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボキサミド、アルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルウレイド、アリールウレイド、ハロ、シアノおよびニトロ。

【 0 0 4 9 】

さらに他の追加実施態様では、部分：

【 0 0 5 0 】

【 化 5 6 】

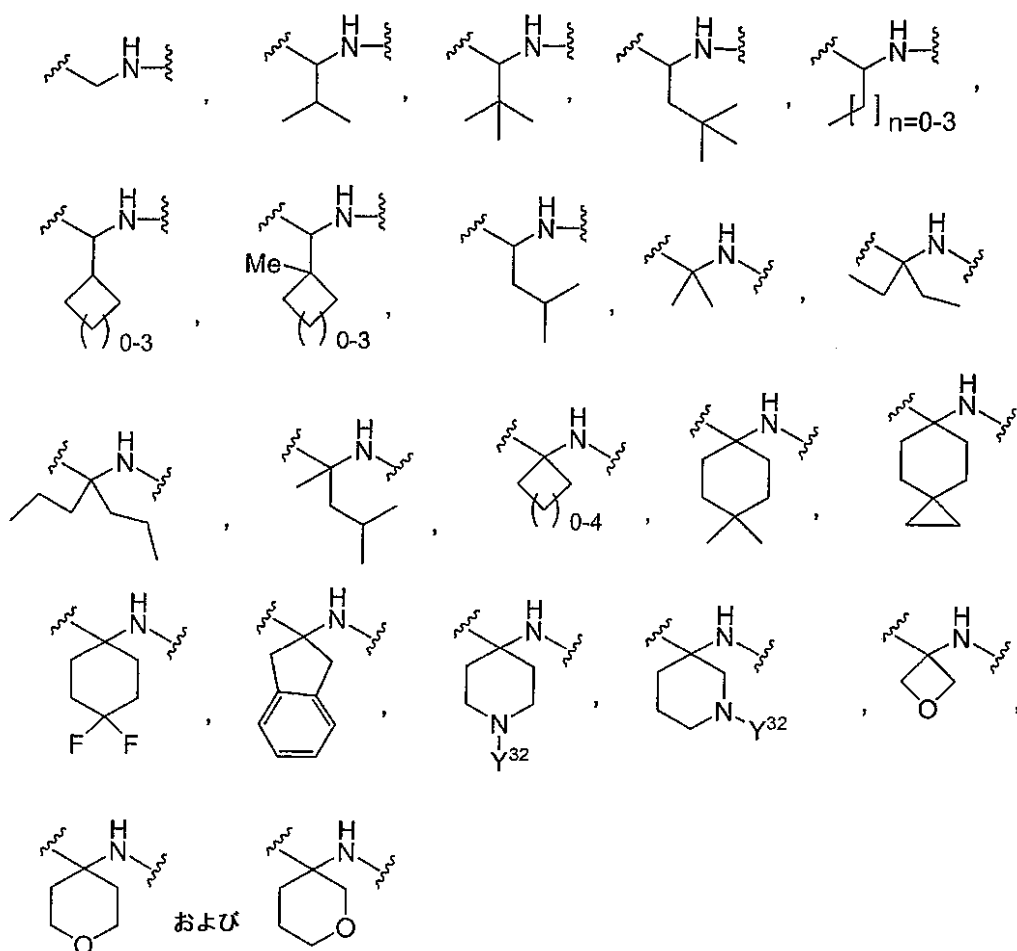


10

は、以下から選択される：

【 0 0 5 1 】

【 化 5 7 】



20

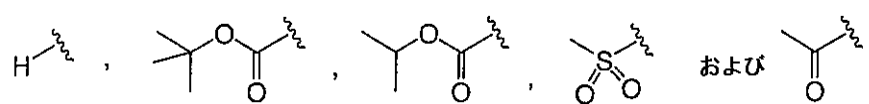
30

40

ここで、 Y^{32} は、以下からなる群から選択される：

【 0 0 5 2 】

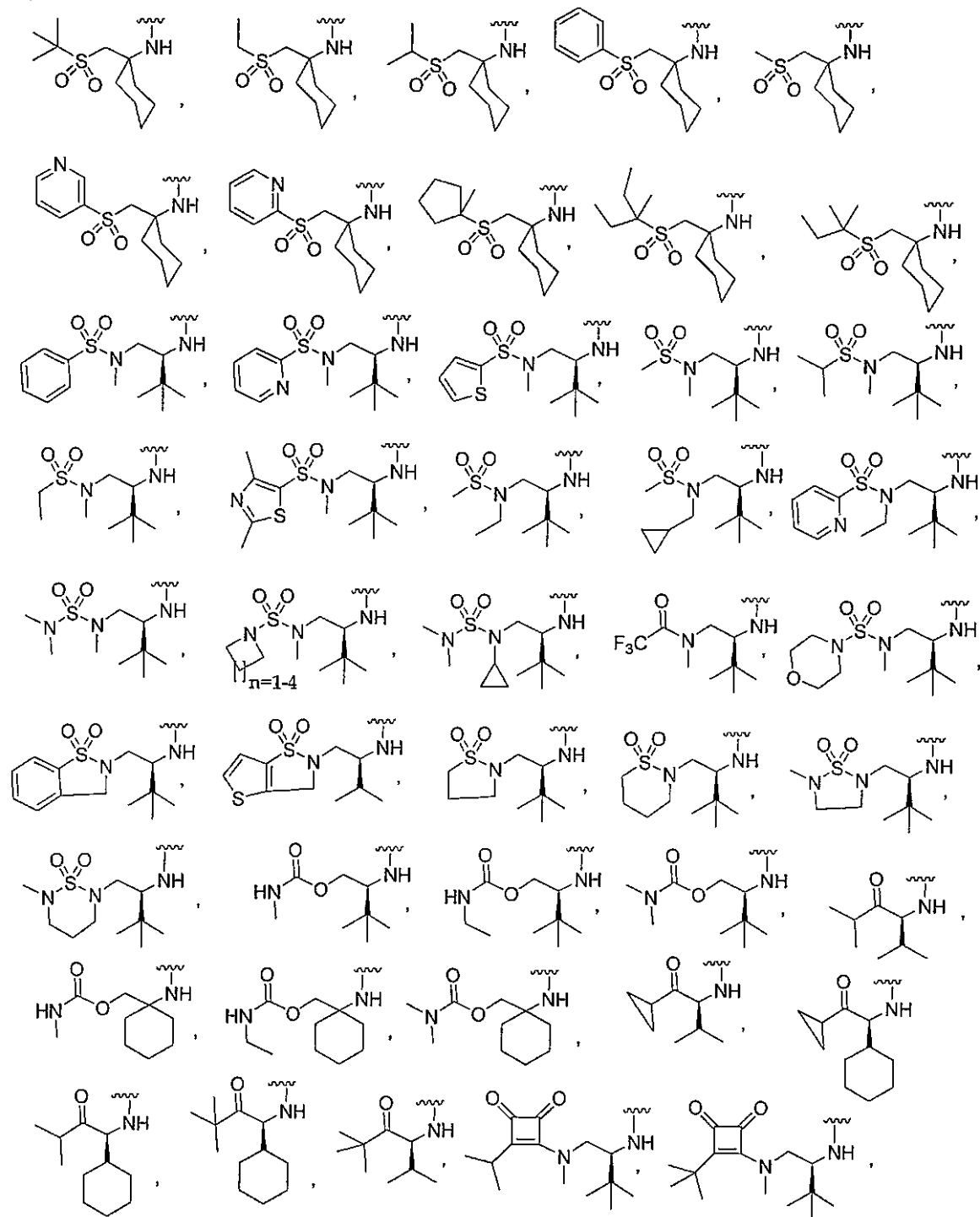
【 化 5 8 】



さらに他の実施態様では、Y は、以下から選択される：

【 0 0 5 3 】

【化 5 9 - 1】



10

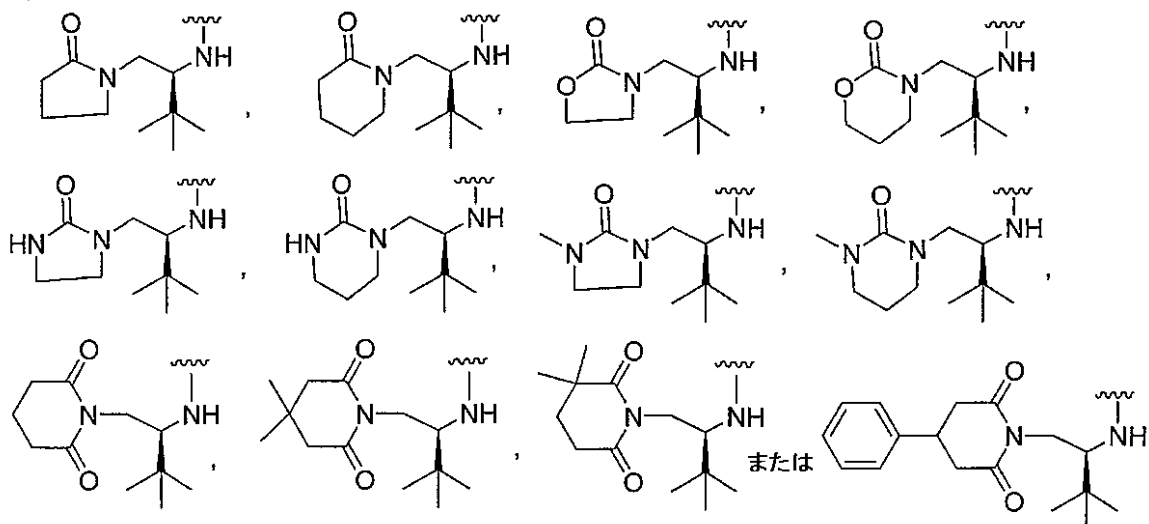
20

30

【 0 0 5 4 】

40

【化59-2】

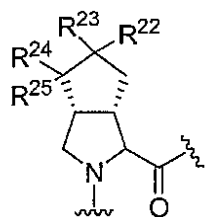


10

追加実施態様では、部分：

【0055】

【化60】

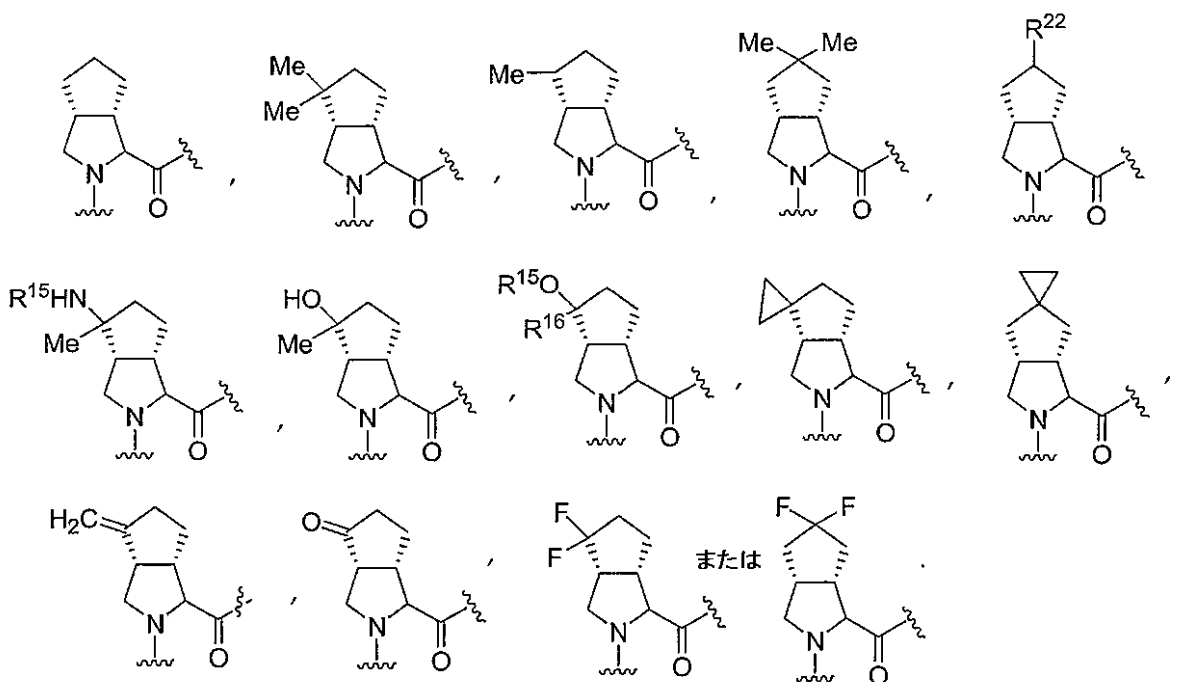


20

は、以下の構造から選択される：

【0056】

【化61】



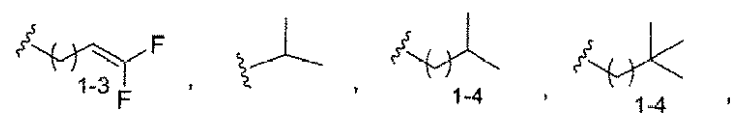
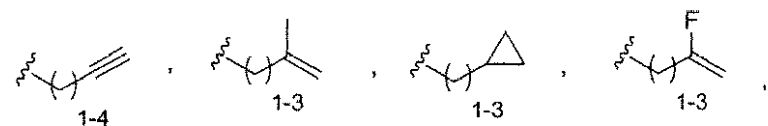
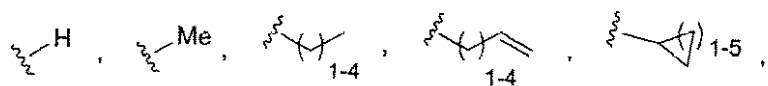
30

40

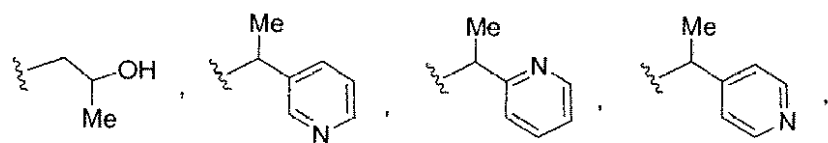
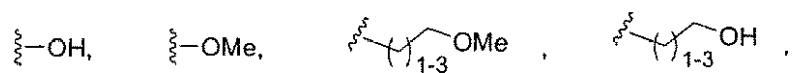
さらに他の追加実施態様では、 R^1 は、 $NHR^{1'4}$ であり、ここで、 $R^{1'4}$ は、以下からなる群から選択される：

【0057】

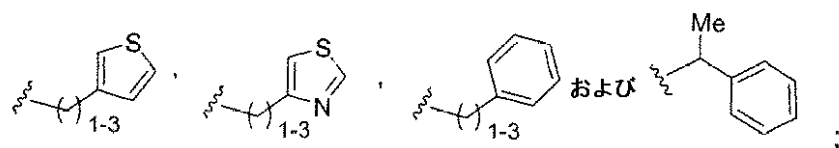
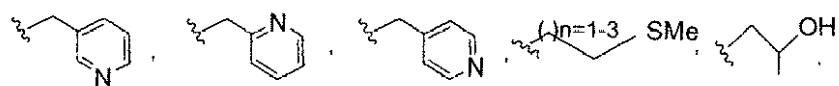
【化 6 2】



10



20

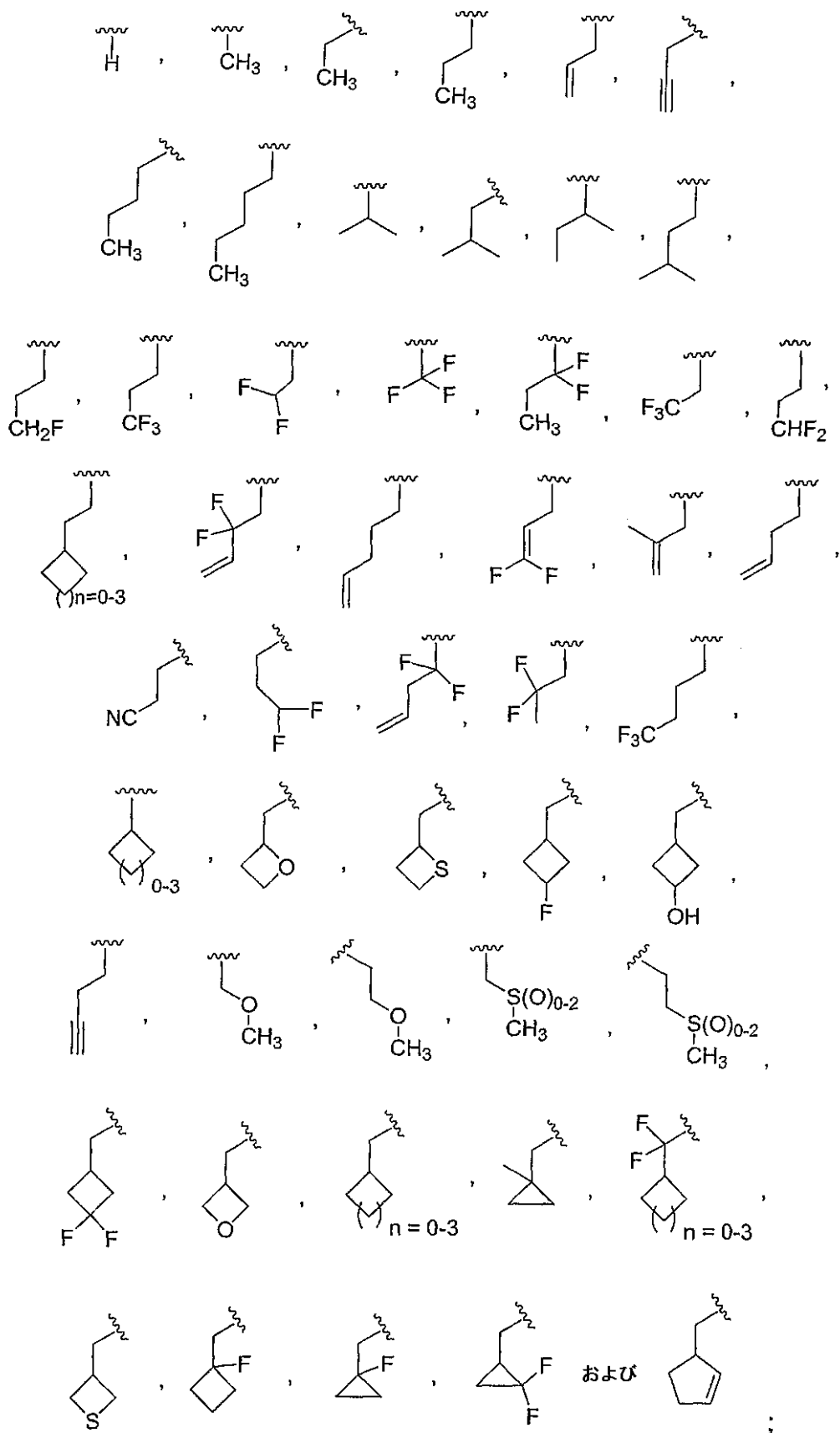


R^2 は、以下の部分からなる群から選択される：

30

【 0 0 5 8 】

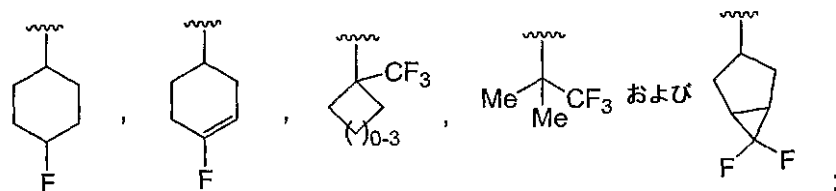
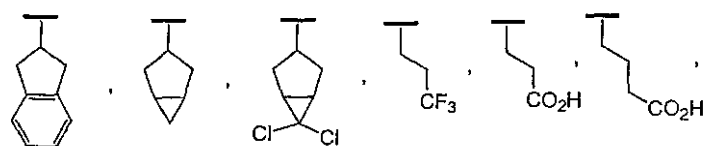
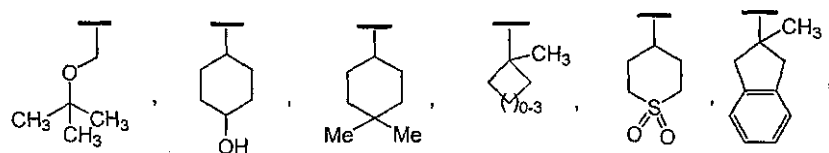
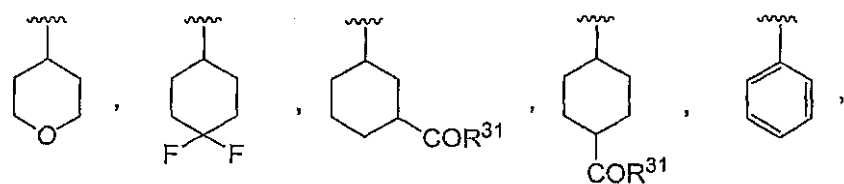
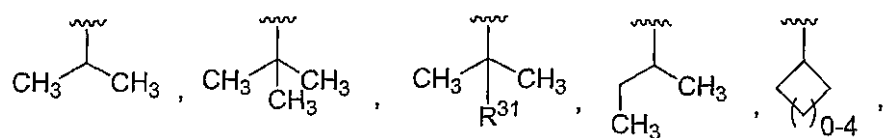
【化 6 3】



R^3 は、以下の部分からなる群から選択される：

【 0 0 5 9 】

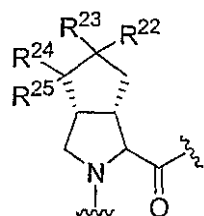
【化 6 4】



部分：

【 0 0 6 0 】

【化 6 5】



は、以下の構造から選択される：

【 0 0 6 1 】

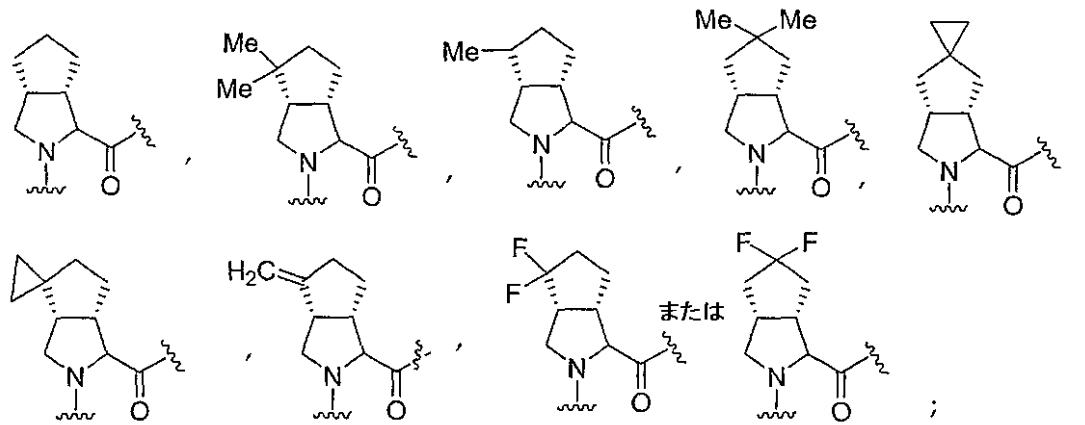
10

20

30

40

【化 6 6】

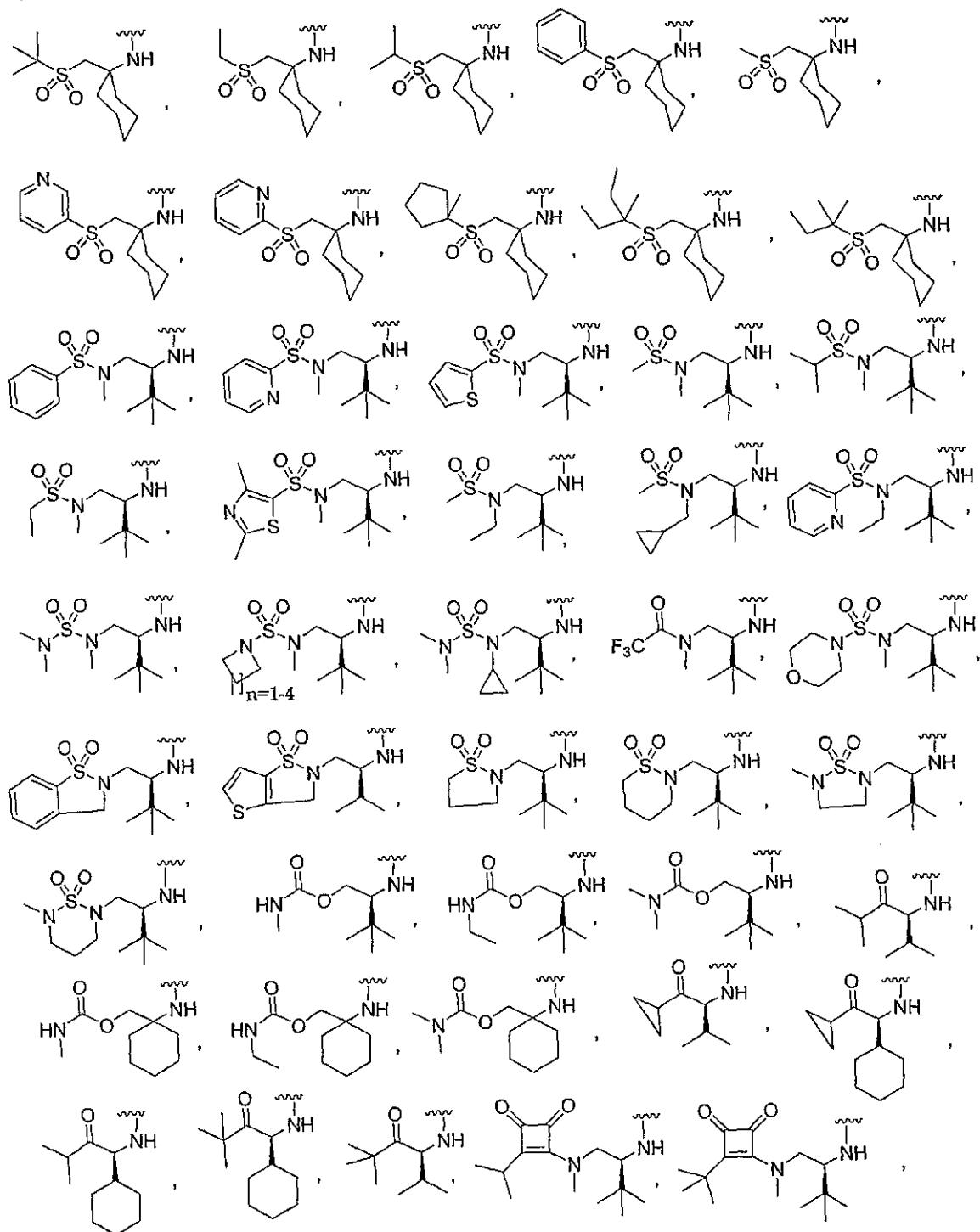


10

そしてYは、以下から選択される：

【 0 0 6 2 】

【化 67 - 1】



10

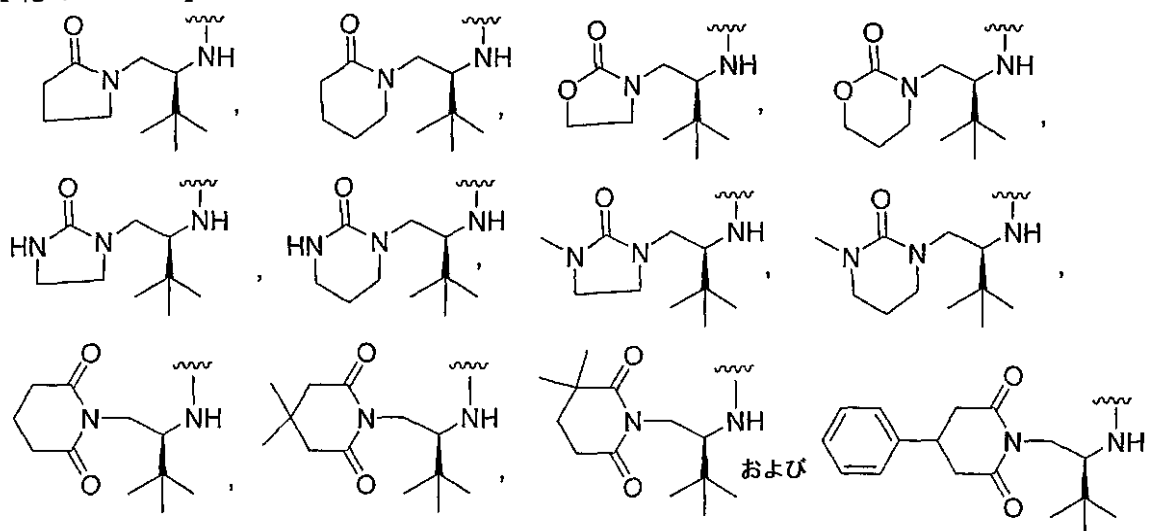
20

30

【0063】

40

【化 6 7 - 2】



10

本発明のさらに他の実施態様は、表 1 で示した化合物を開示する。

【 0 0 6 4】

【化 6 8 - 1】

20

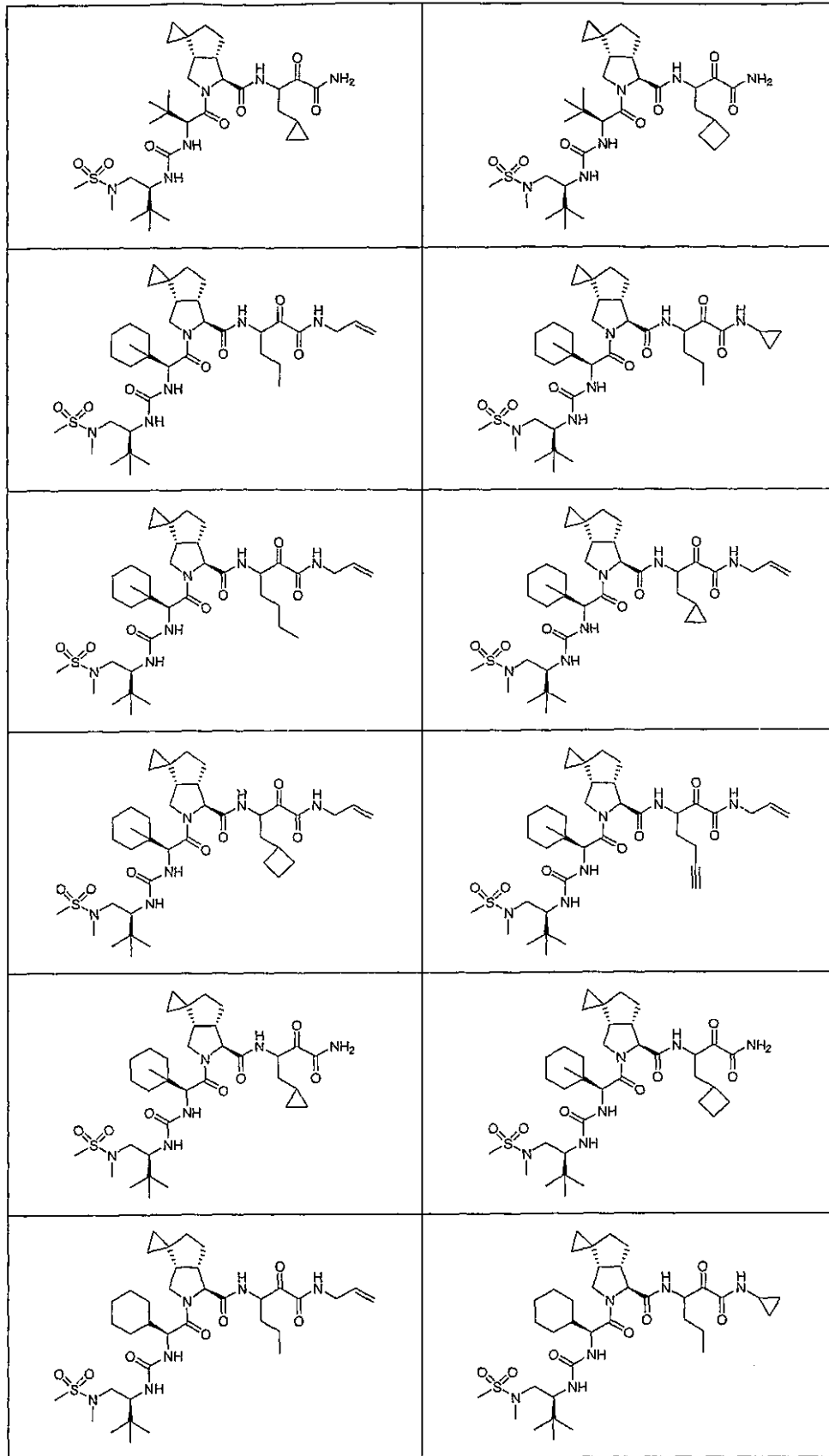
表1

30

40

【 0 0 6 5】

【化 6 8 - 2】



10

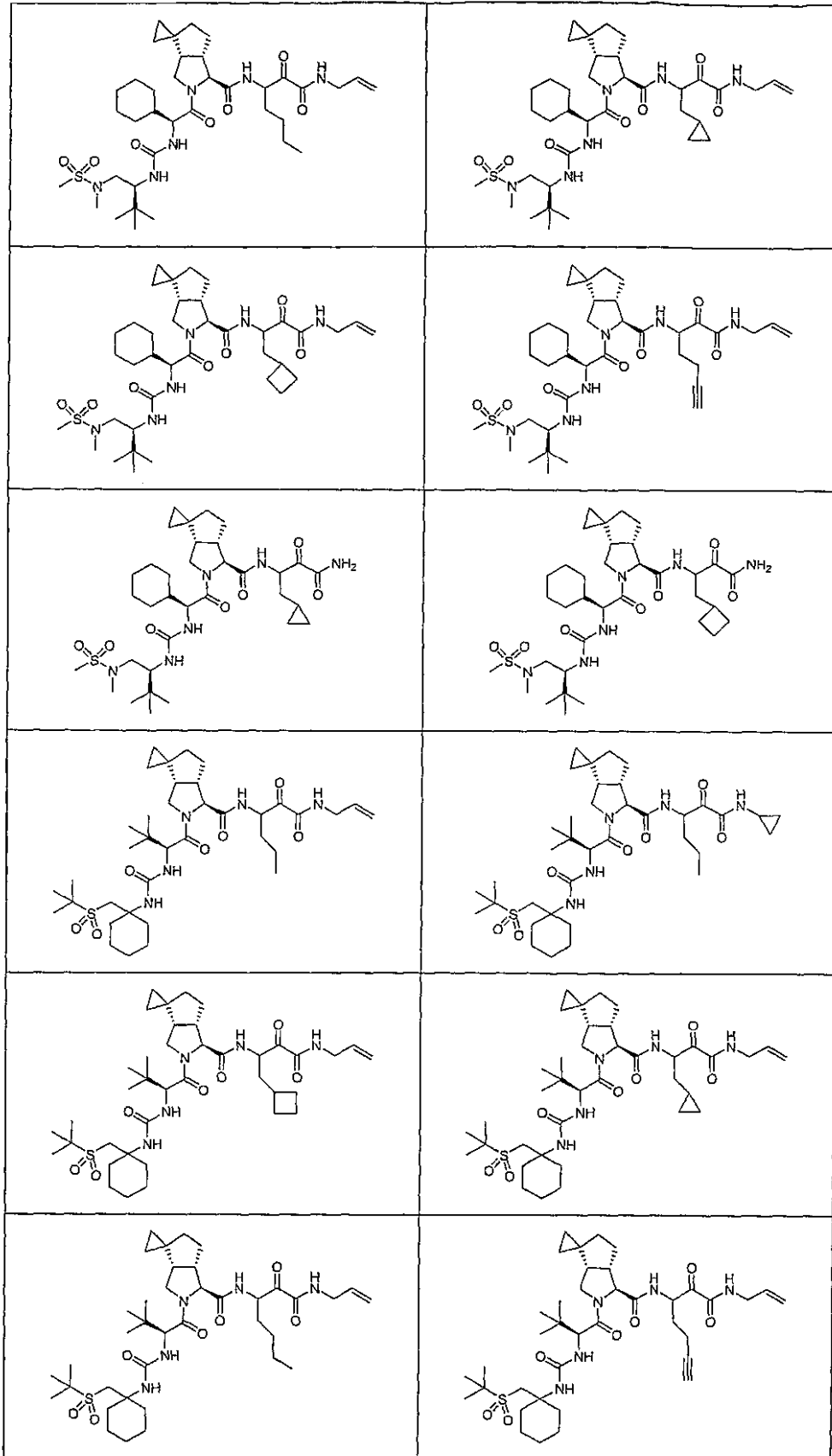
20

30

40

【 0 0 6 6 】

【化 6 8 - 3】



10

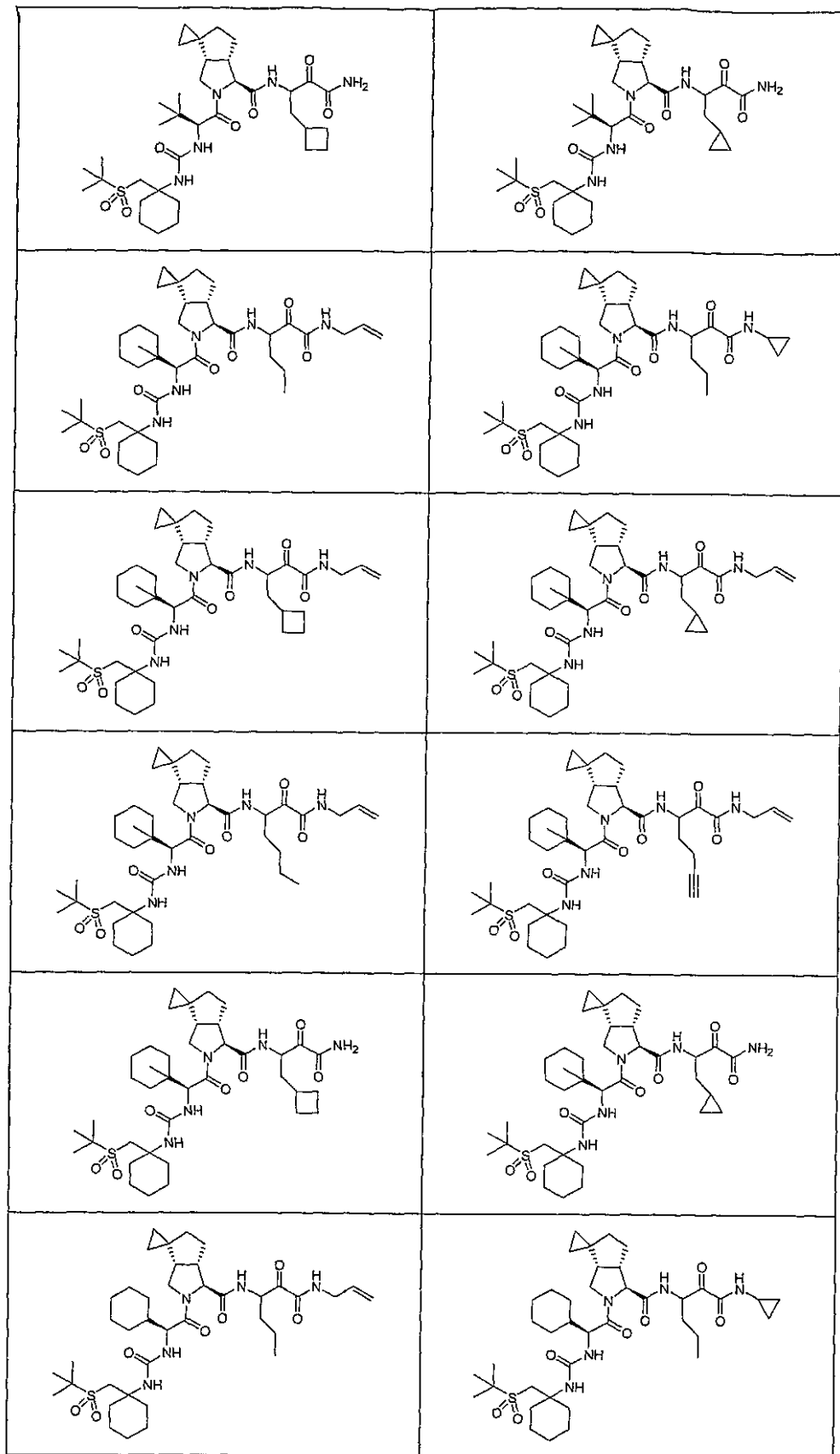
20

30

40

【0067】

【化 6 8 - 4】



10

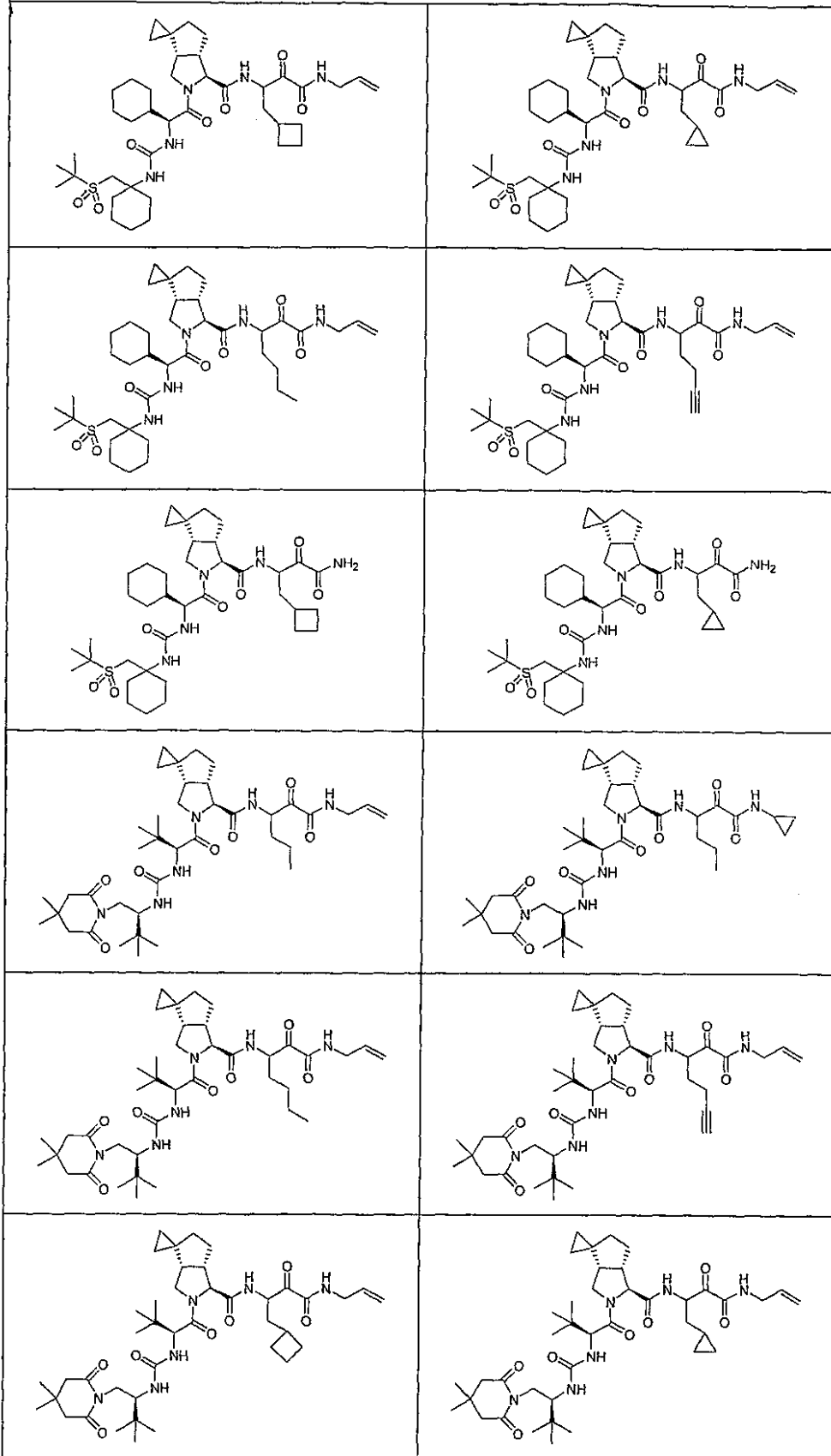
20

30

40

【 0 0 6 8 】

【化 6 8 - 5】



10

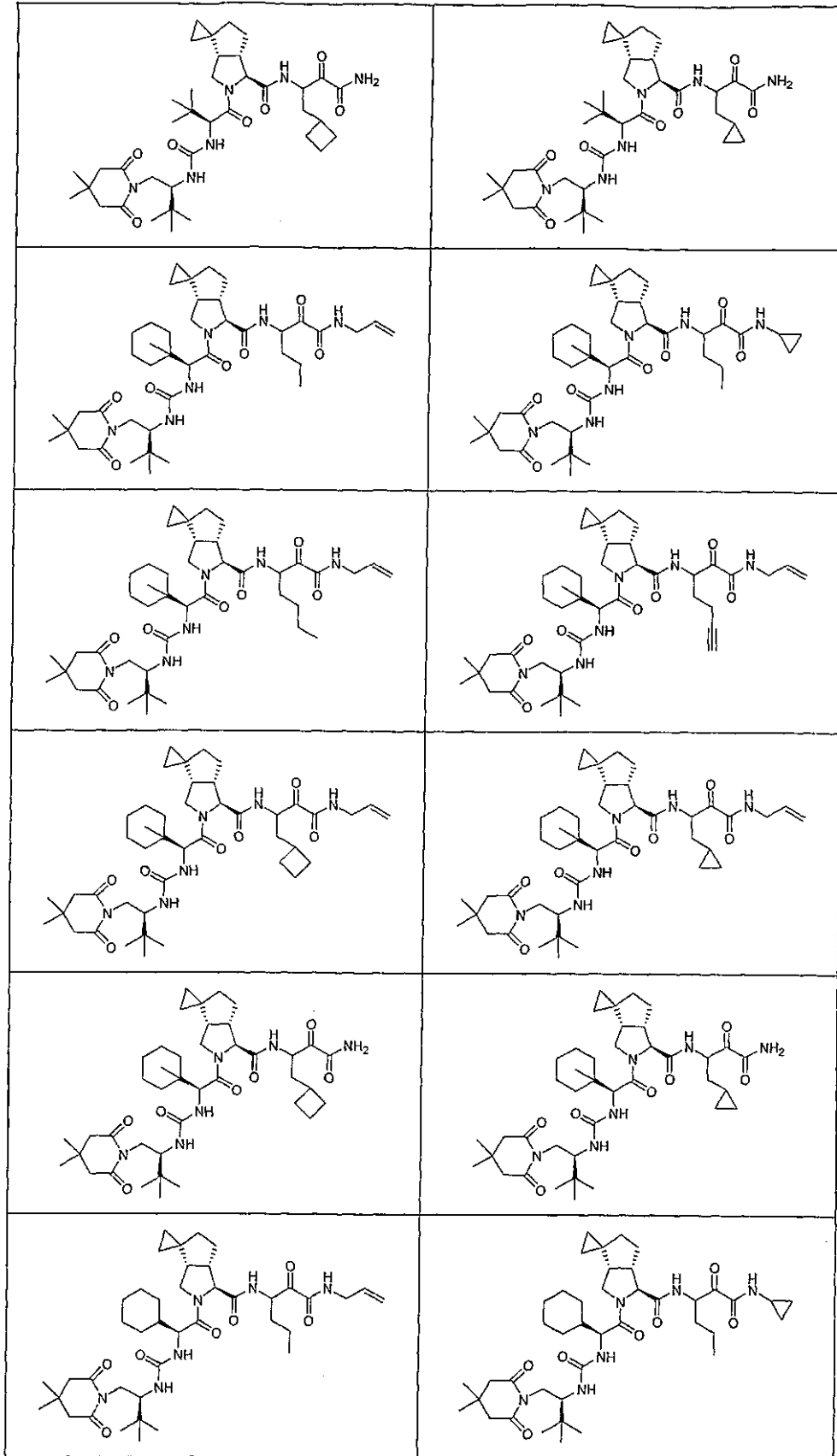
20

30

40

【 0 0 6 9 】

【化 6 8 - 6】



10

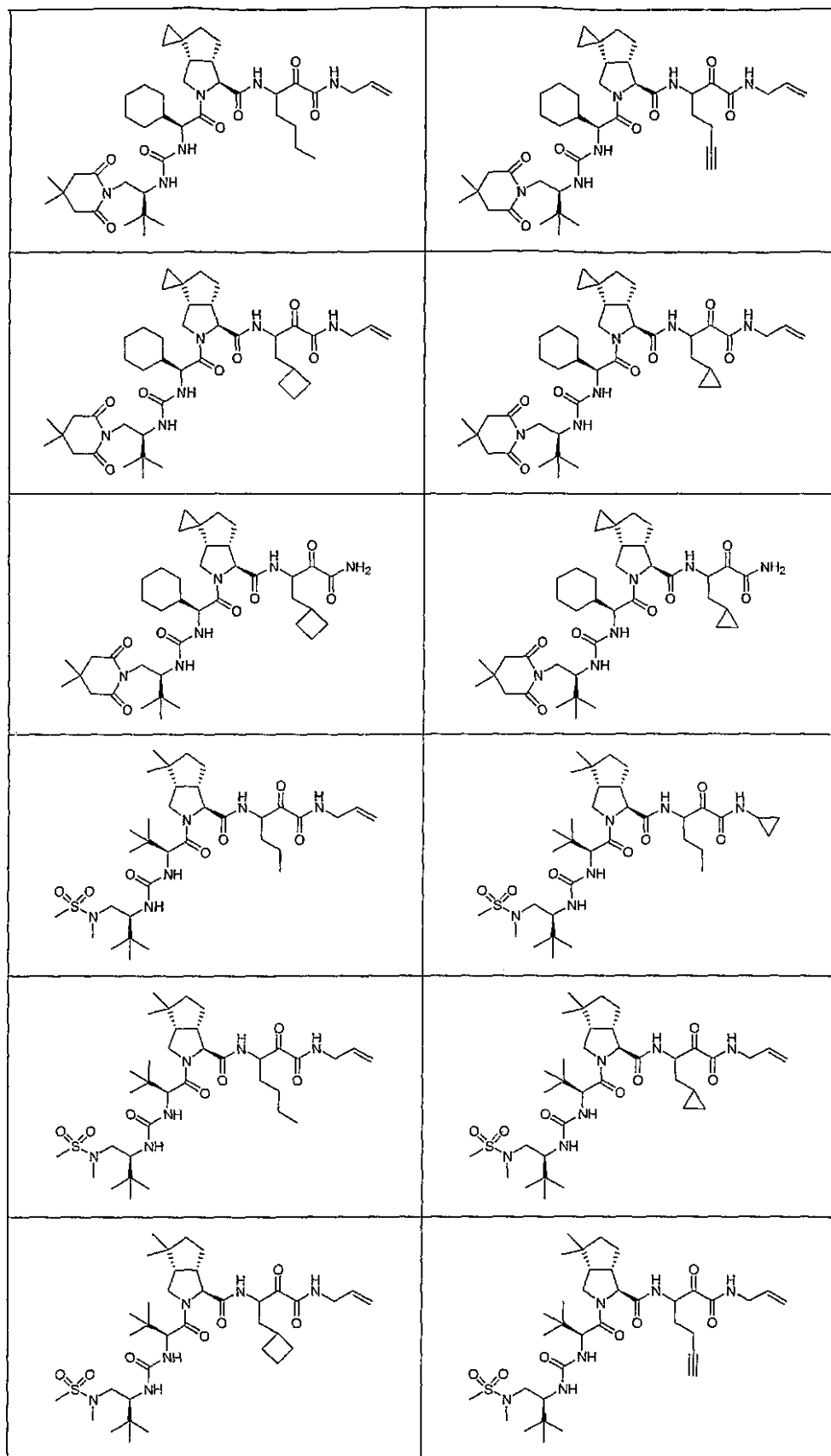
20

30

40

【 0 0 7 0】

【化 6 8 - 7】



10

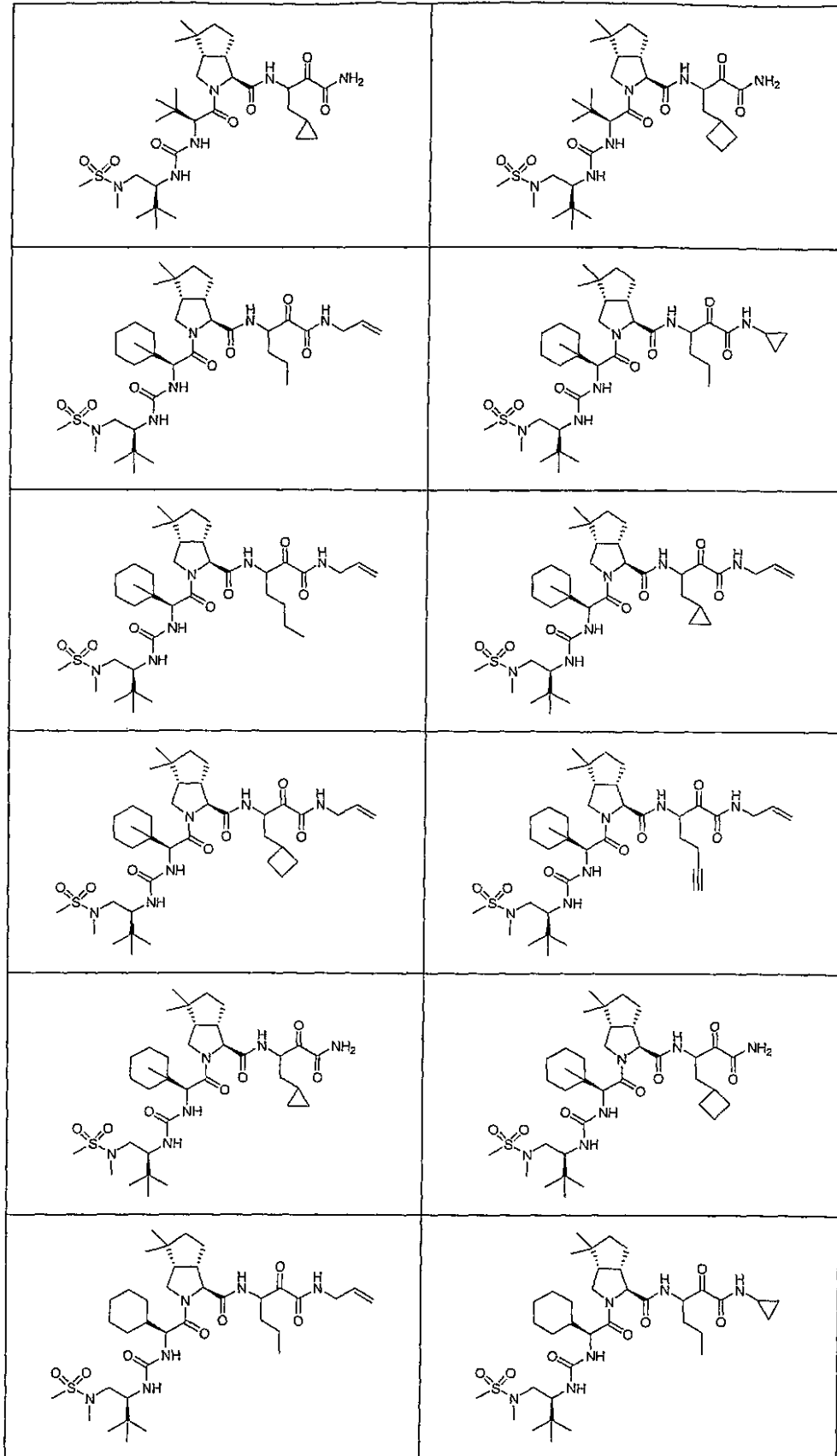
20

30

40

【 0 0 7 1 】

【化 6 8 - 8】



10

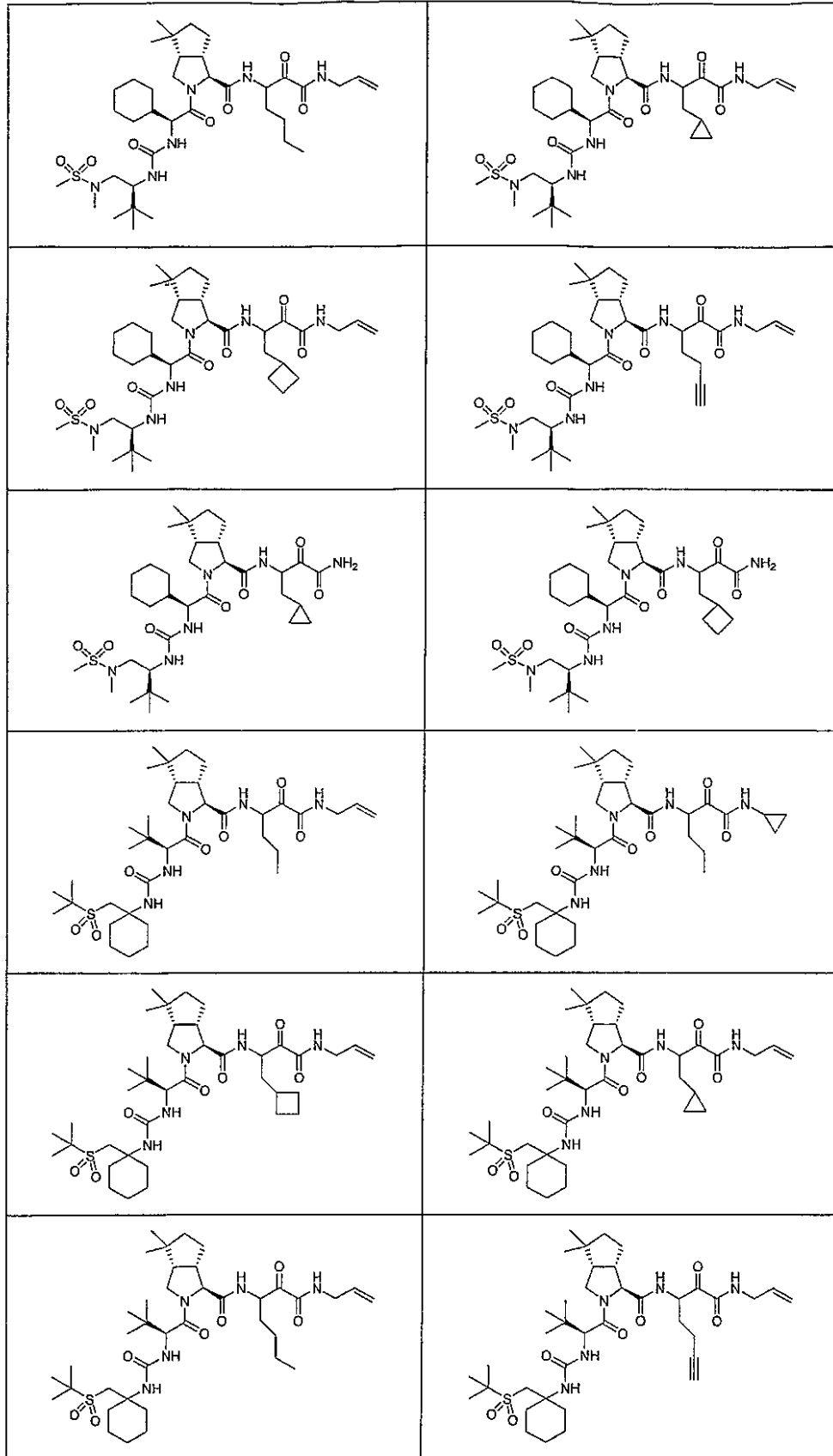
20

30

40

【 0 0 7 2 】

【化 6 8 - 9】



10

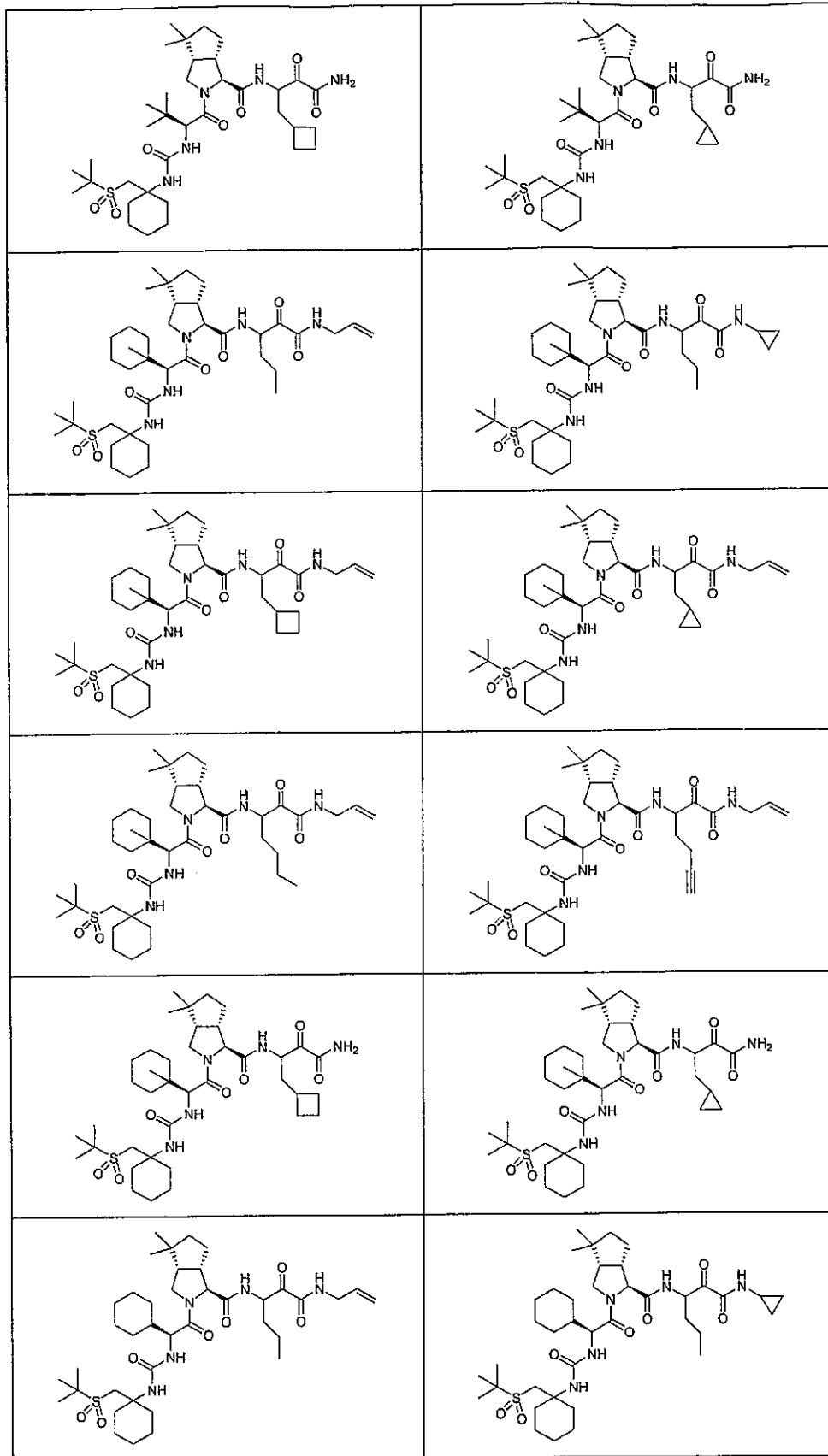
20

30

40

【 0 0 7 3 】

【化 6 8 - 1 0】



10

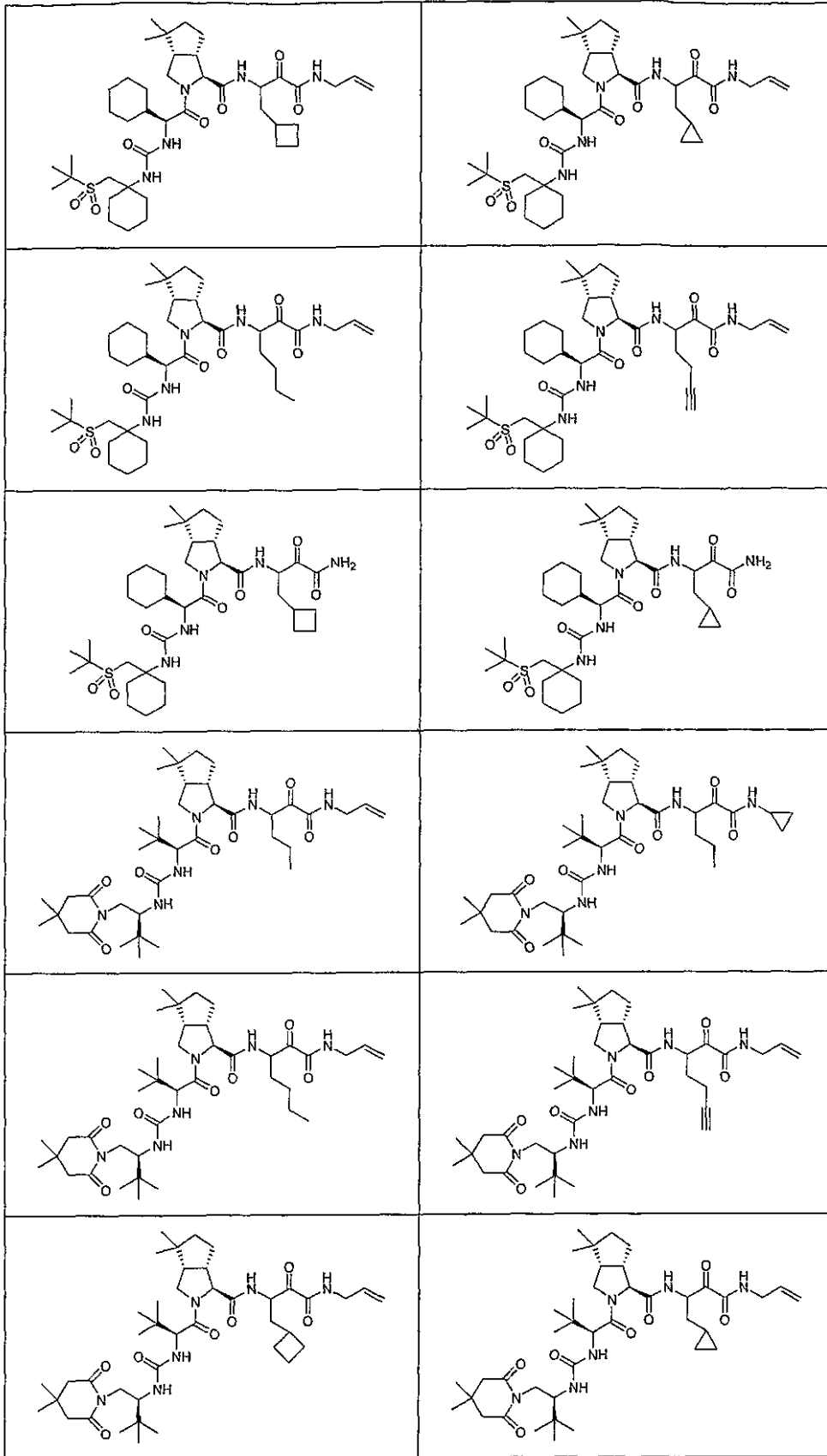
20

30

40

【 0 0 7 4】

【化 6 8 - 1 1】



10

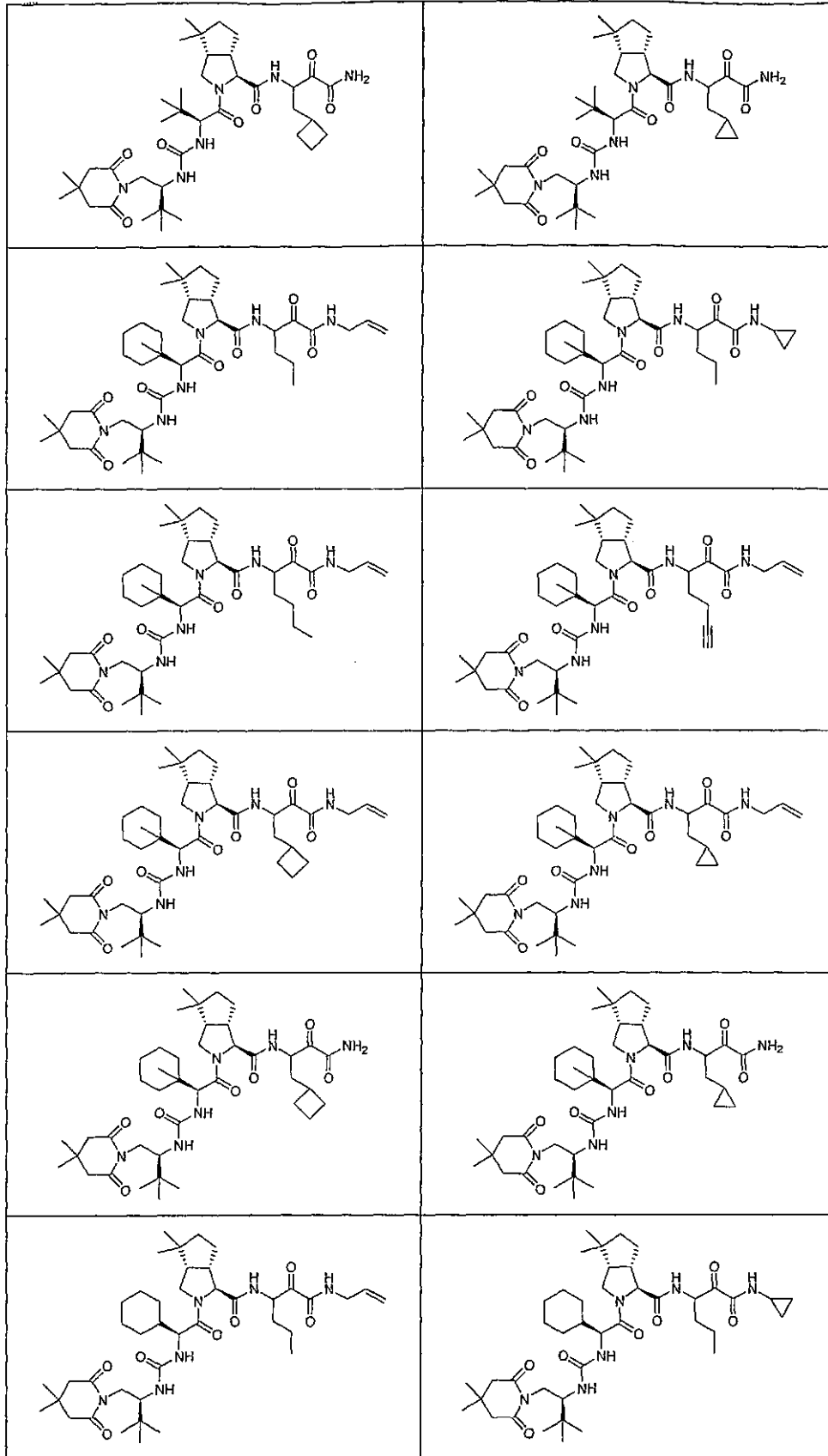
20

30

40

【 0 0 7 5 】

【化 6 8 - 1 2】



10

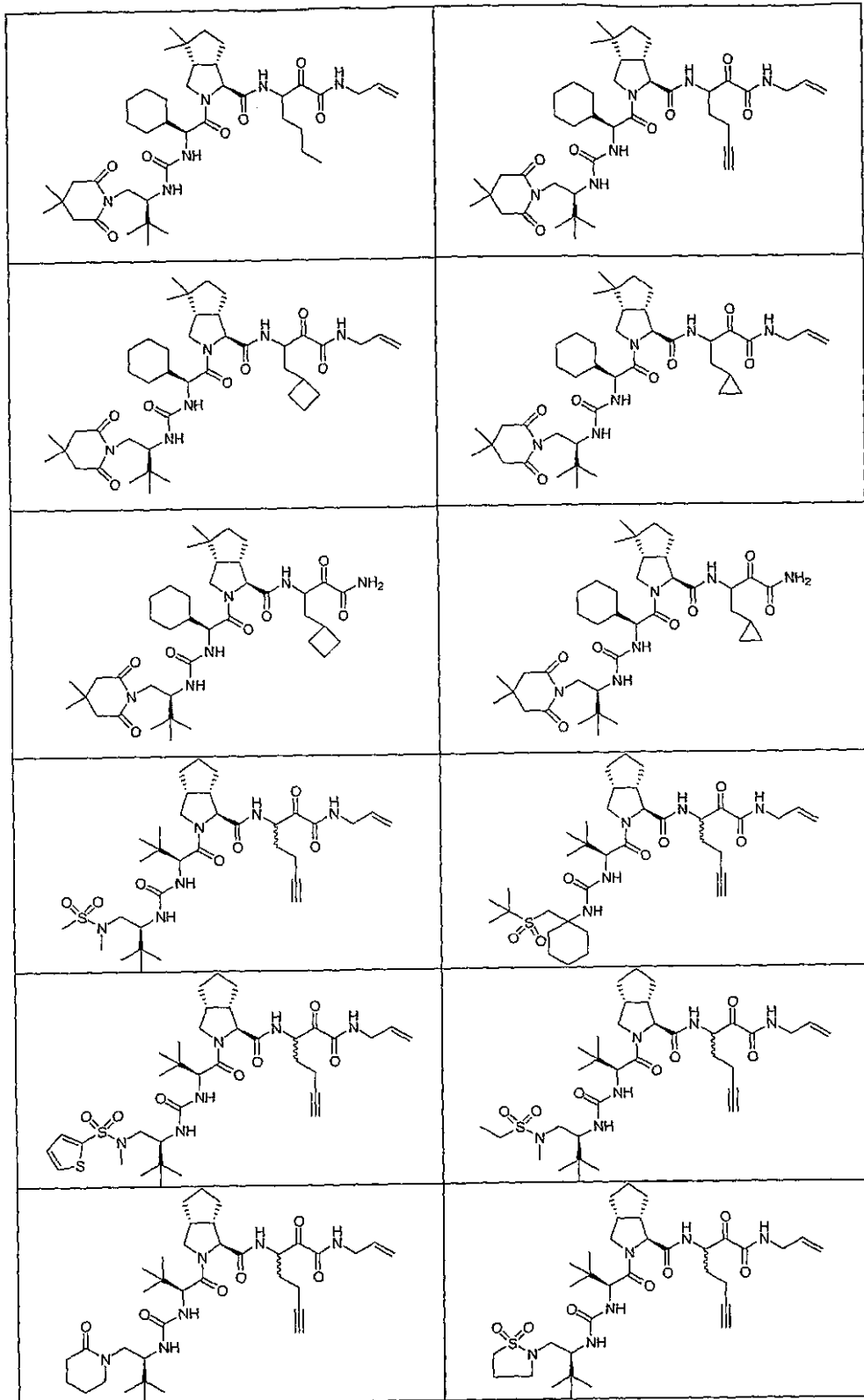
20

30

40

【 0 0 7 6 】

【化 6 8 - 1 3】



10

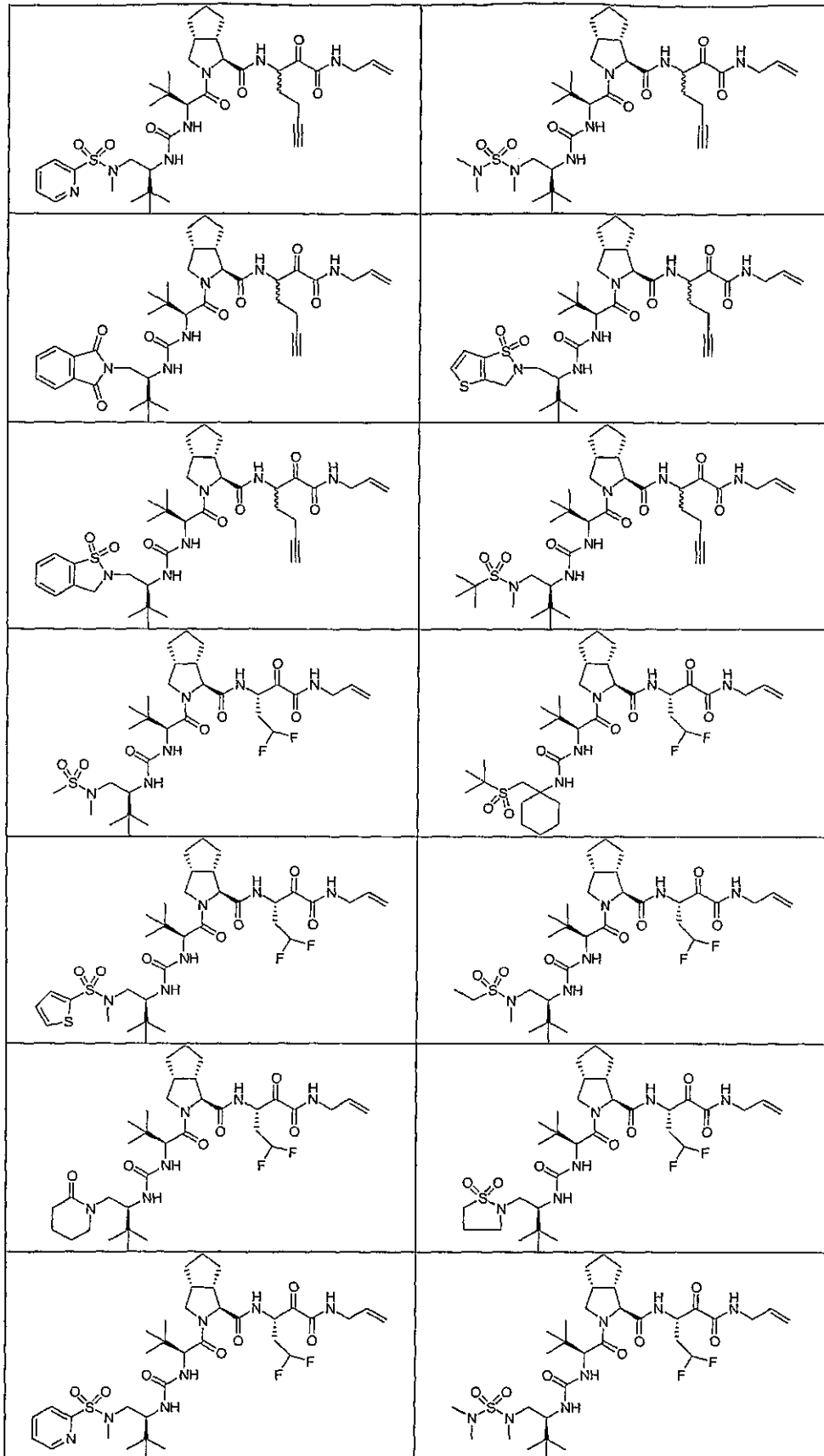
20

30

40

【 0 0 7 7 】

【化 68 - 14】



10

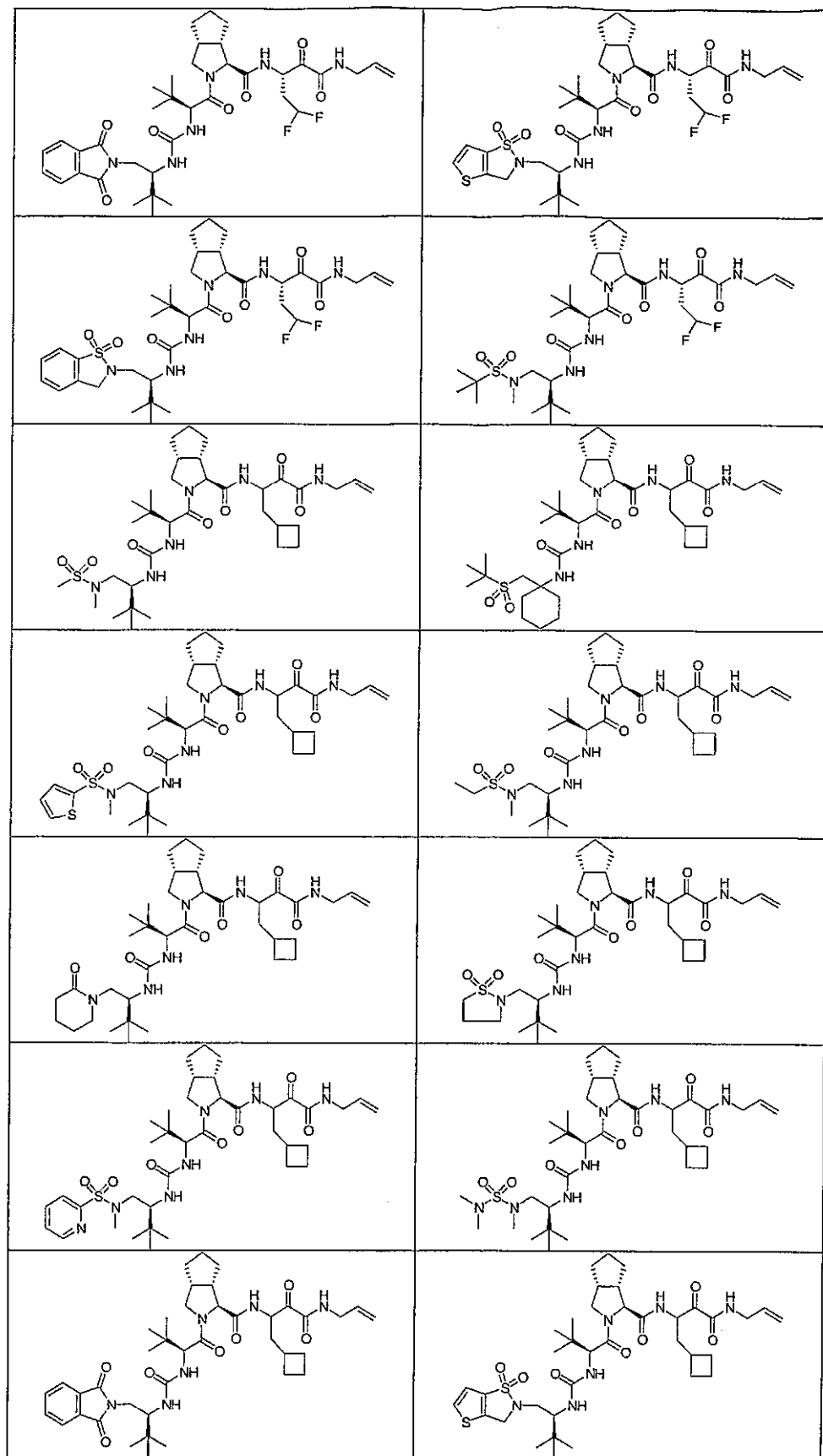
20

30

40

【0078】

【化 6 8 - 1 5】



10

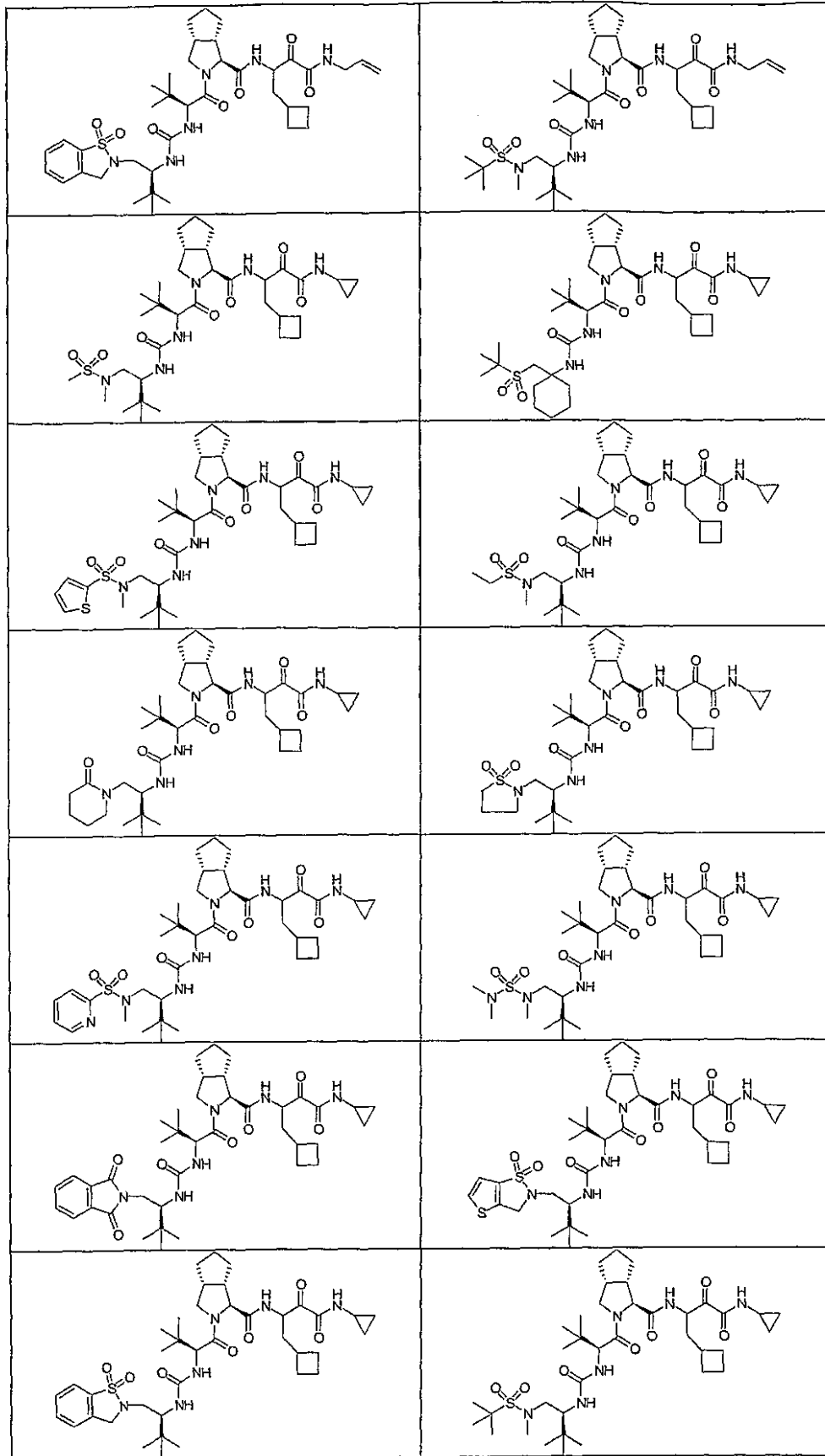
20

30

40

【0079】

【化 68 - 16】



10

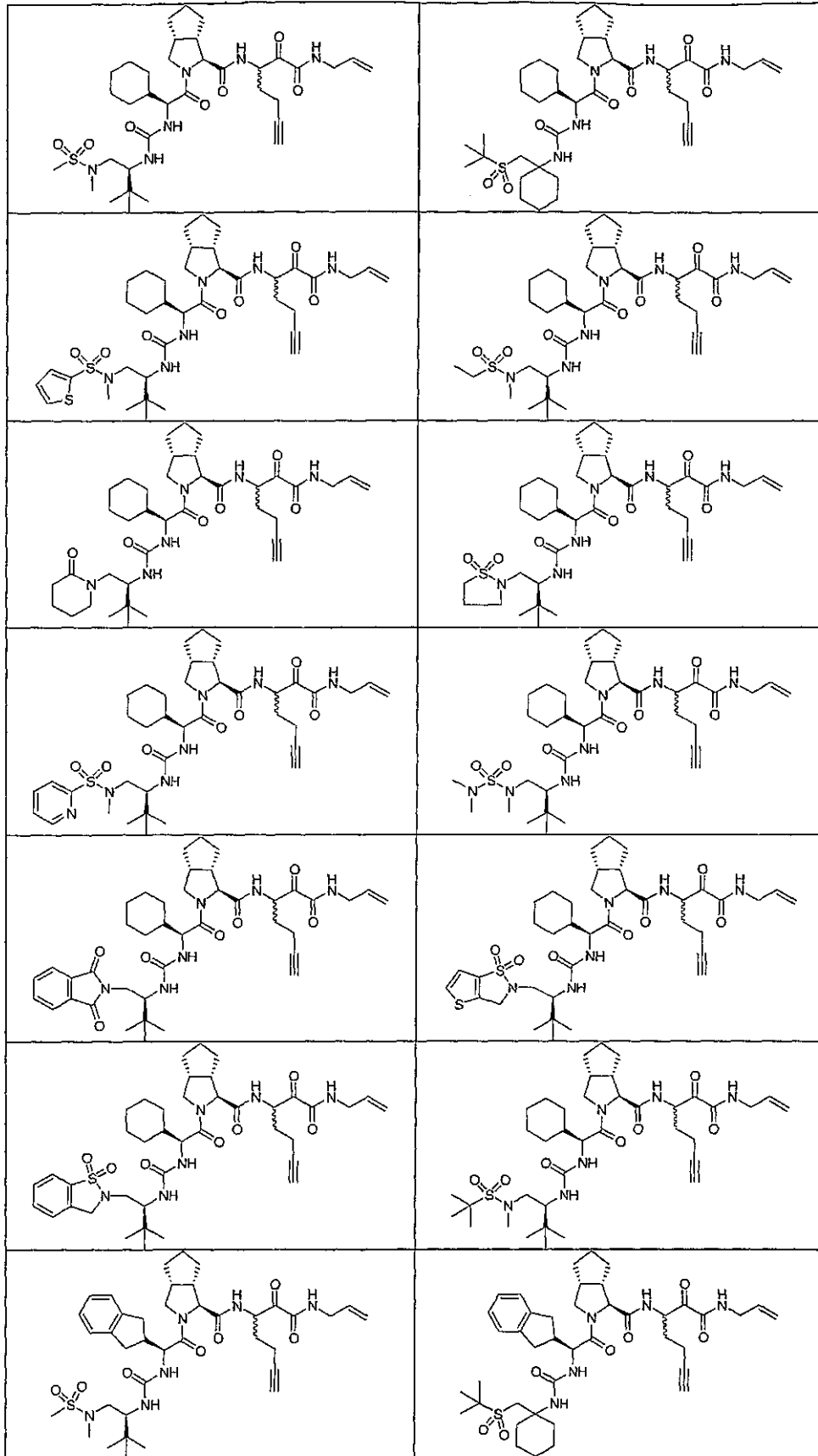
20

30

40

【0080】

【化 6 8 - 1 7】



10

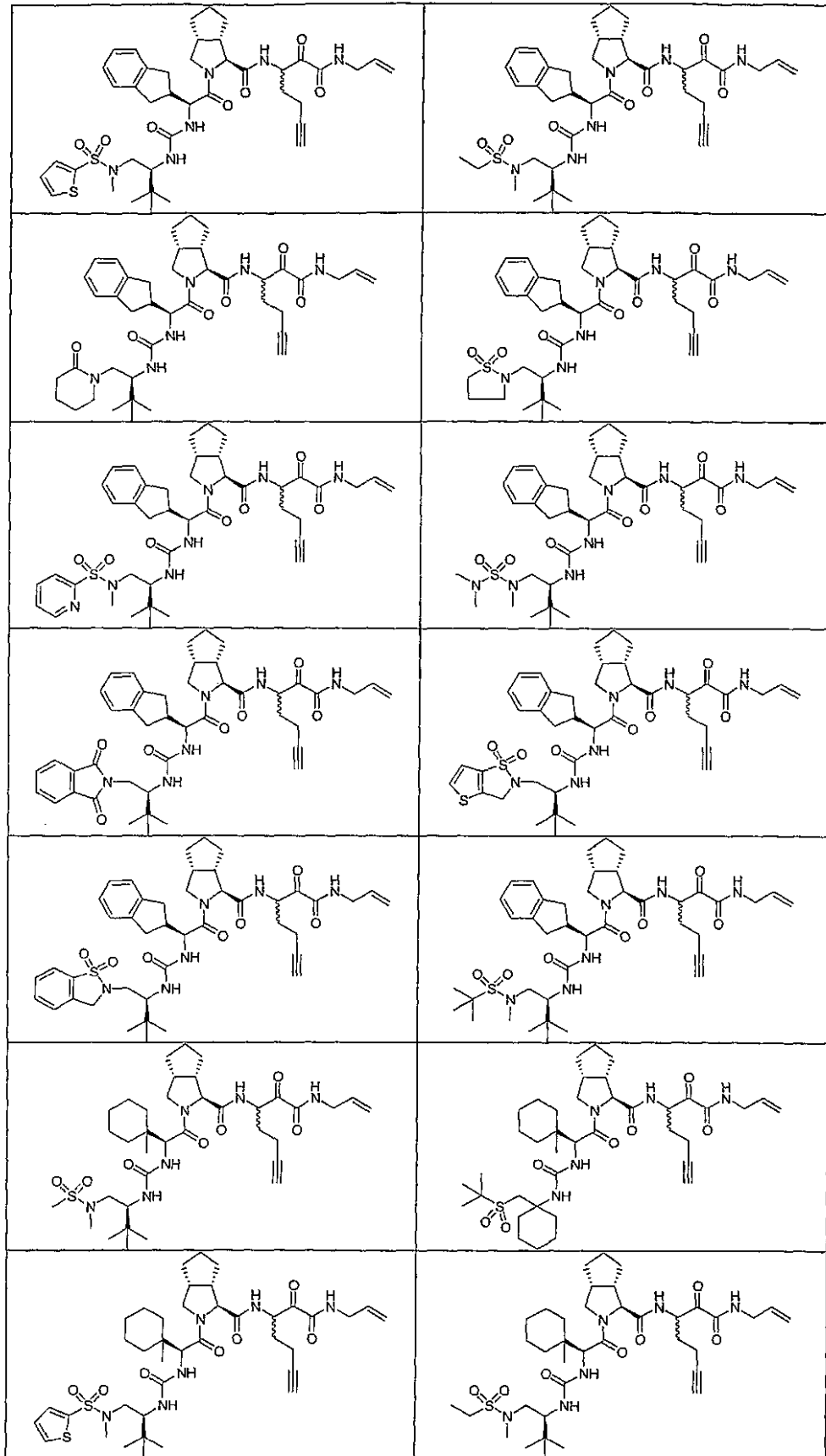
20

30

40

【0081】

【化 68 - 18】



10

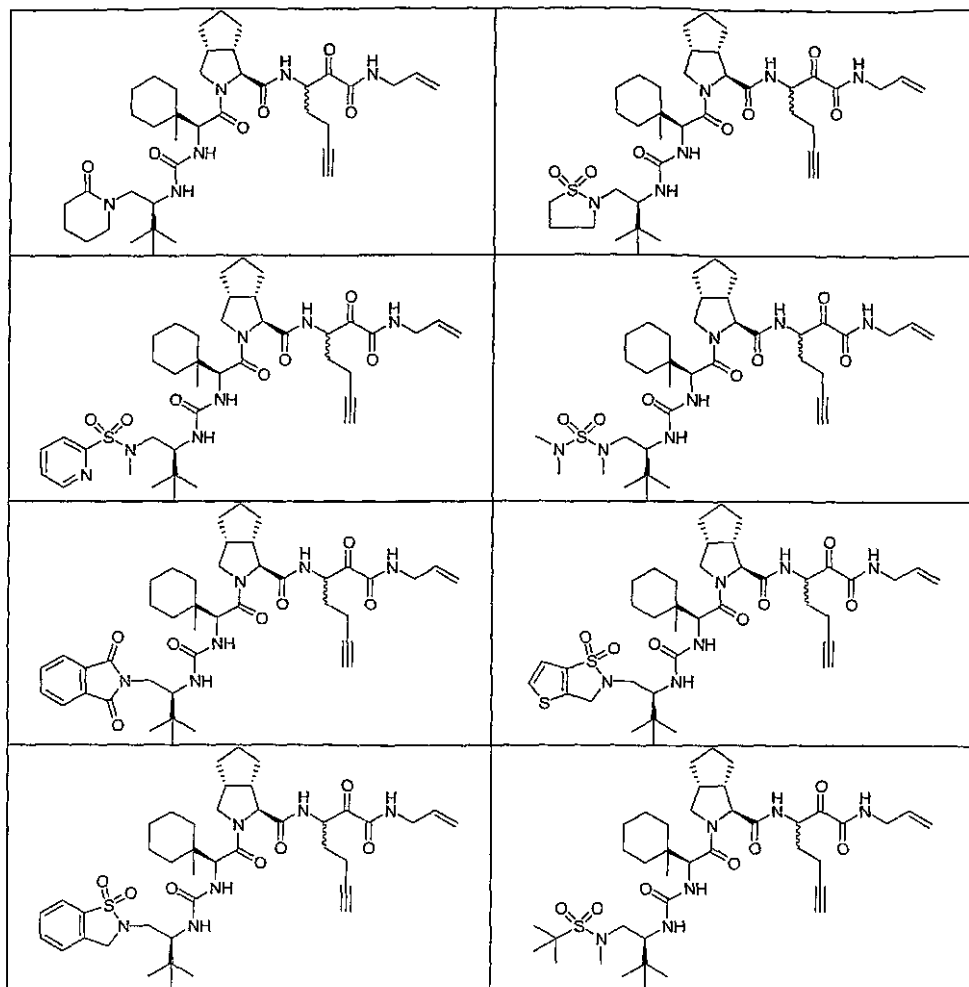
20

30

40

【0082】

【化 6 8 - 1 9】



10

20

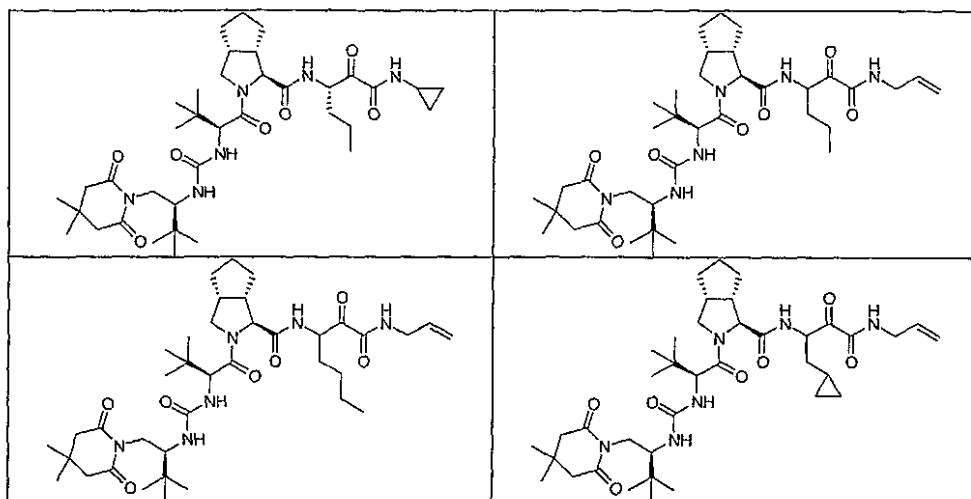
また、表 1 A では、本発明に従った追加化合物が提示されている。

【 0 0 8 3】

30

【化 6 9 - 1】

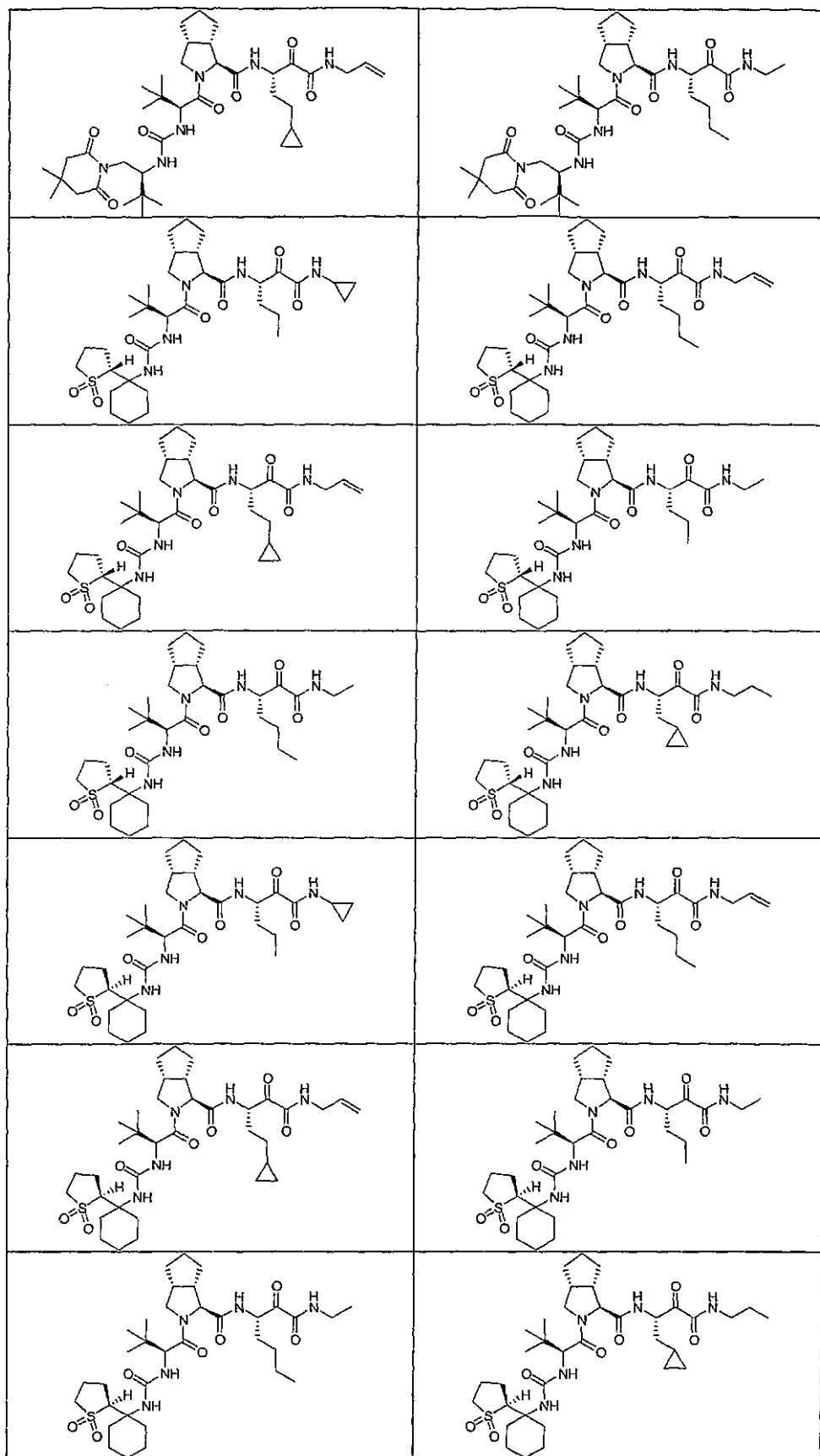
表1A



40

【 0 0 8 4】

【化 6 9 - 2】



10

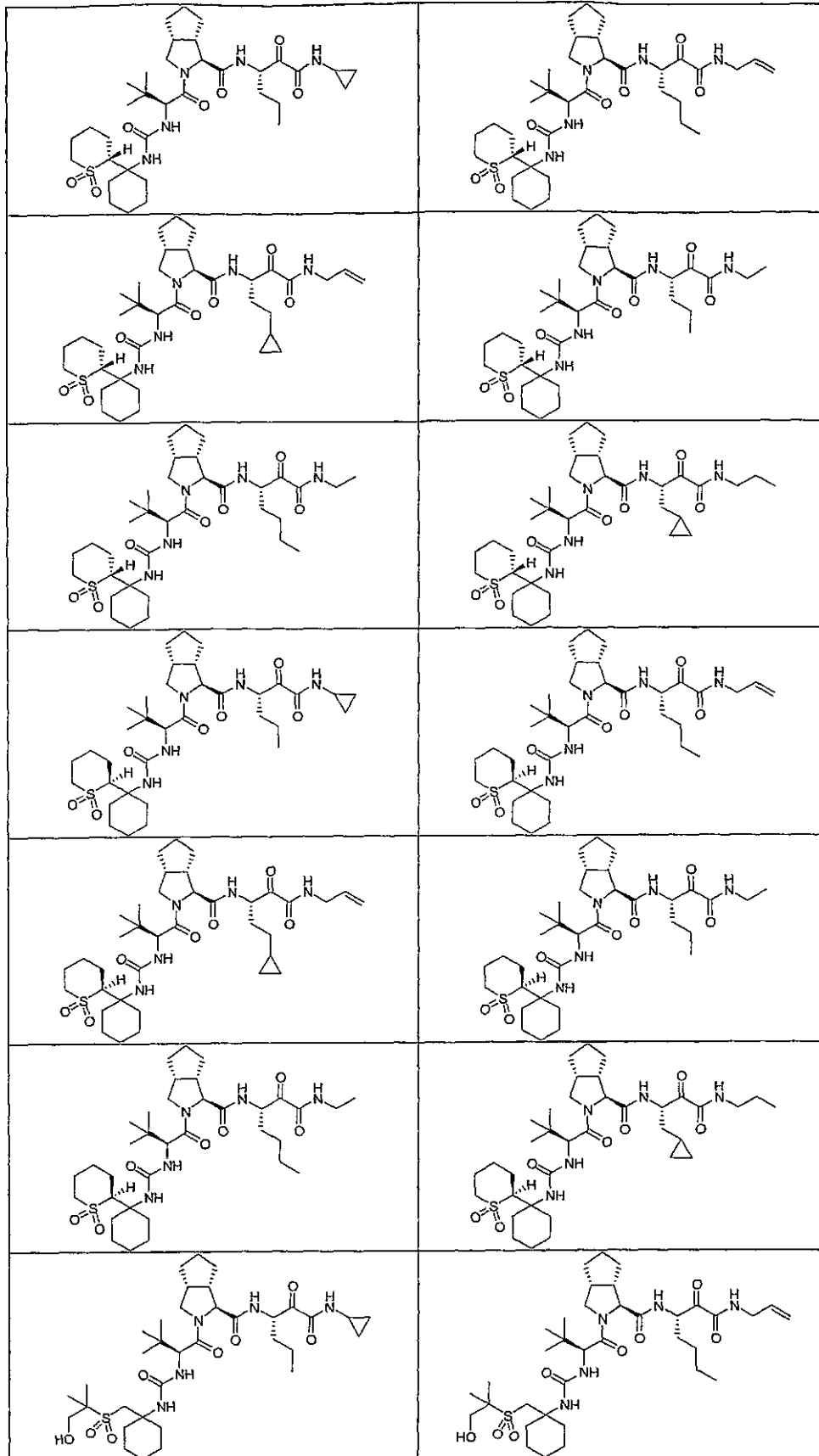
20

30

40

【 0 0 8 5 】

【化 6 9 - 3】



10

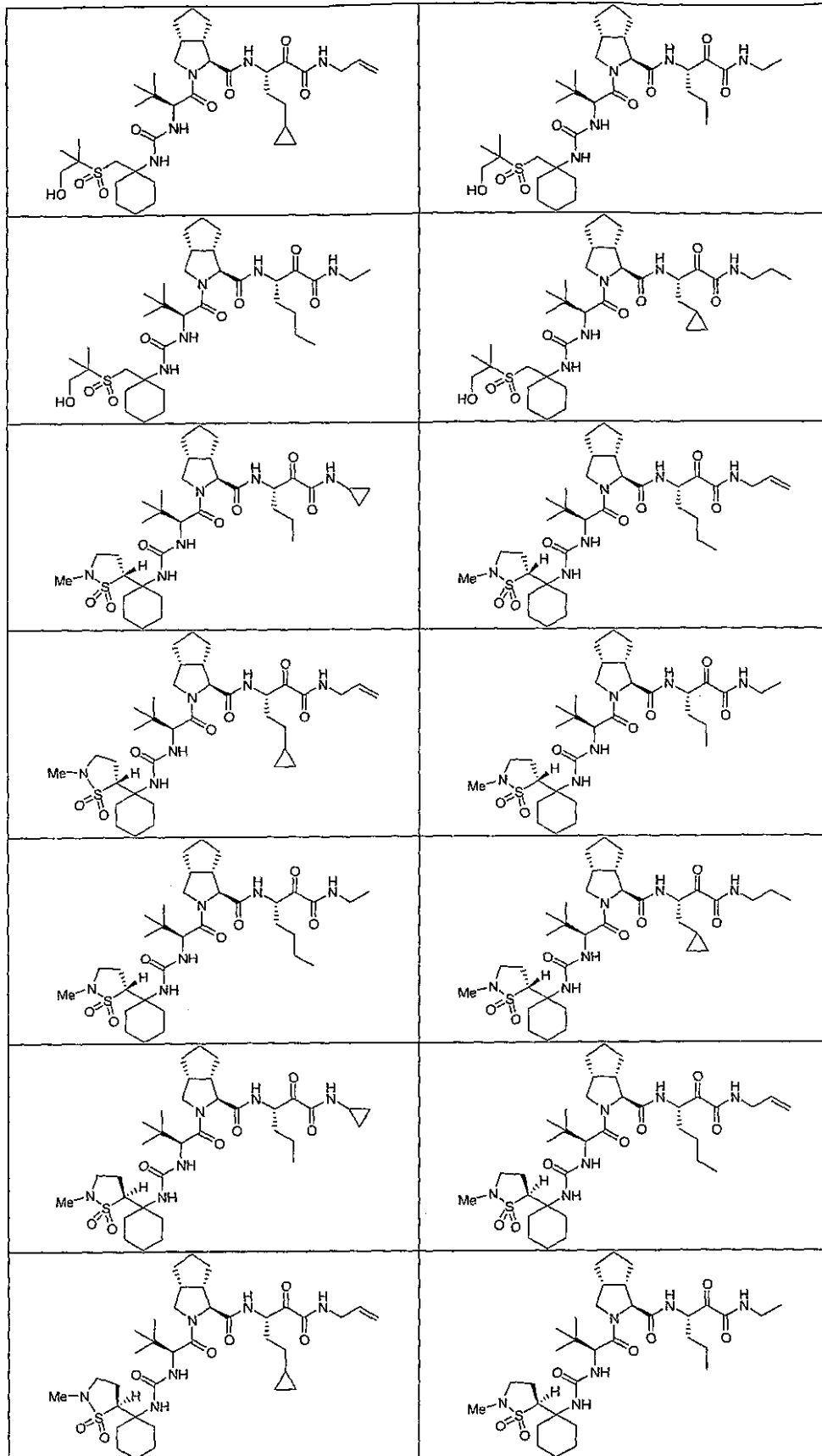
20

30

40

【0086】

【化 6 9 - 4】



10

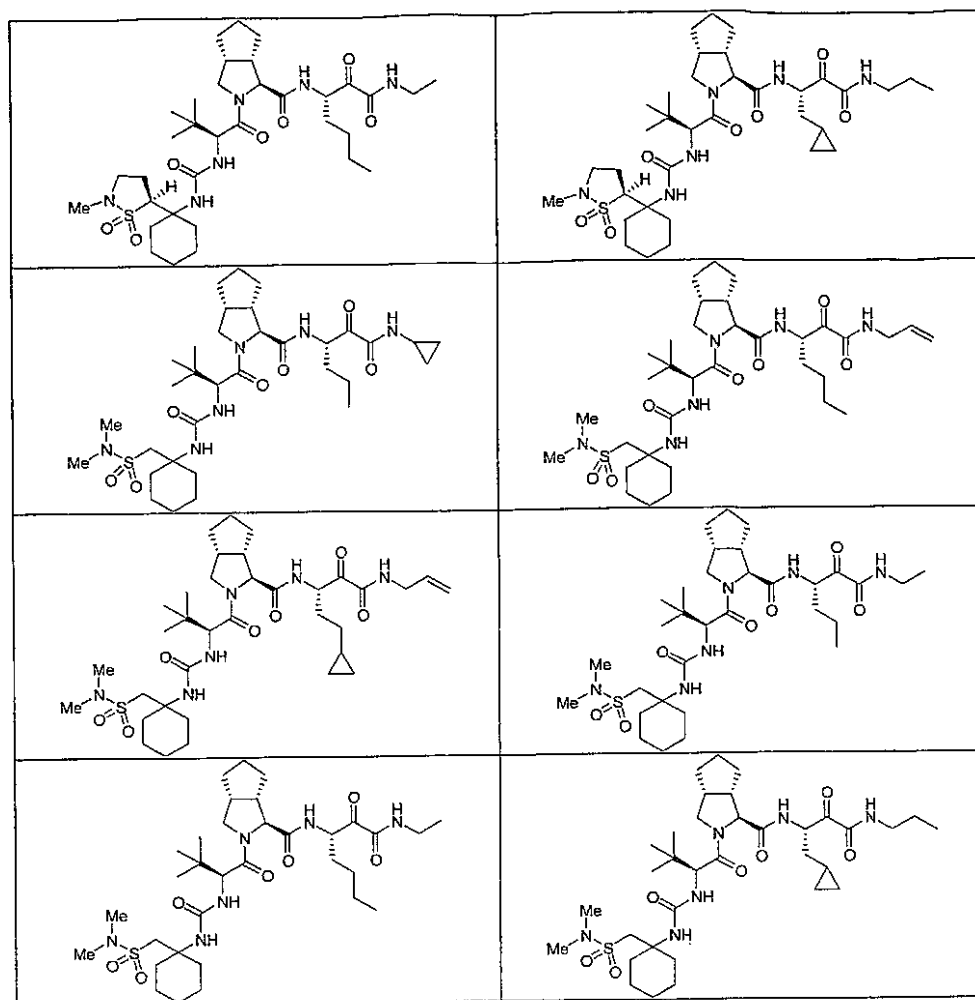
20

30

40

【 0 0 8 7 】

【化 6 9 - 5】



10

20

上および本開示全体を通じて使用される以下の用語は、特に明記しない限り、以下の意味を有することが理解できるはずである：

30

「患者」としては、ヒトと他の哺乳動物との両方が挙げられる。

【0088】

「哺乳動物」とは、ヒトおよび他の哺乳動物を意味する。

【0089】

「アルキル」とは、脂肪族炭化水素基を意味し、これは、直鎖または分枝であり得、その鎖の中に、約1個～約20個の炭素原子を含有する。好ましいアルキル基は、その鎖の中に、約1個～約12個の炭素原子を含有する。さらに好ましいアルキル基は、その鎖の中に、約1個～約6個の炭素原子を含有する。分枝とは、直鎖状のアルキル鎖に、1個またはそれ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）が結合されることを意味する。「低級アルキル」とは、その鎖内に、約1個～約6個の炭素原子を有する基を意味し、直鎖または分枝であり得る。「置換アルキル」との用語は、このアルキル基が、必要に応じて、1個またはそれ以上の置換基（これらは、同一または異なり得る）で置換され得、各置換基が、別個に、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、-N（アルキル）₂、カルボキシおよび-C（O）O-アルキルからなる群から選択されることを意味する。適当なアルキル基の非限定的な例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルおよびt-ブチルが挙げられる。

40

【0090】

「アルケニル」とは、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含有する脂肪族炭化水素

50

基を意味し、これは、直鎖または分枝であり得、その鎖の中に、約 2 個～約 15 個の炭素原子を有する。好ましいアルケニル基は、その鎖の中に、約 2 個～約 12 個の炭素原子を有し、さらに好ましくは、その鎖の中に、約 2 個～約 6 個の炭素原子を有する。分枝とは、直鎖アルケニルに 1 個またはそれ以上のアルキル基（例えば、メチル、エチルまたはプロピル）が結合していることを意味する。「低級アルケニル」とは、その鎖の中に約 2 個～約 6 個の炭素原子を有することを意味し、これは、直鎖または分枝であり得る。「置換アルケニル」との用語は、アルケニル基が 1 個またはそれ以上の置換基で置換され得ることを意味し、これらの置換基は、同一または異なり得、各置換基は、別個に、ハロ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シアノ、アルコキシおよび - S（アルキル）からなる群より選択される。適当なアルケニル基の非限定的な例には、エテニル、プロペニル、n - ブテニル、3 - メチルブト - 2 - エニル、n - ペンテニル、オクテニルおよびデセニルが挙げられる。

10

【0091】

「アルキニル」とは、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素三重結合を含有する脂肪族炭化水素基を意味し、これは、直鎖または分枝であり得、その鎖の中に、約 2 個～約 15 個の炭素原子を含有する。好ましいアルキニル基は、その鎖の中に、約 2 個～約 12 個の炭素原子を有する；さらに好ましくは、その鎖の中に、約 2 個～約 4 個の炭素原子を有する。分枝とは、直鎖状のアルキニル鎖に、1 個またはそれ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）が結合されることを意味する。「低級アルキニル」とは、その鎖内に、約 2 個～約 6 個の炭素原子を有する基を意味し、直鎖または分枝であり得る。適当なアルキニル基の非限定的な例には、エチニル、プロピニル、2 - ブチニルおよび 3 - メチルブチリルが挙げられる。「置換アルキニル」との用語は、このアルキニル基が、1 個またはそれ以上の置換基（これらは、同一または異なり得る）で置換され得ることを意味し、各置換基は、別個に、アルキル、アリールおよびシクロアルキルからなる群から選択される。

20

【0092】

「アリール」とは、芳香族の一環式または多環式の環系を意味し、これは、約 6 個～約 14 個の炭素原子、好ましくは、約 6 個～約 10 個の炭素原子を含有する。このアリール基は、必要に応じて、1 個またはそれ以上の「環系置換基」で置換でき、これらの置換基は、同一または異なり得、そして本明細書中で定義したとおりである。適当なアリール基の非限定的な例には、フェニルおよびナフチルが挙げられる。

30

【0093】

「ヘテロアリール」とは、芳香族の一環式または多環式の環系を意味し、これは、約 5 個～約 14 個の炭素原子、好ましくは、約 5 個～約 10 個の炭素原子を含有し、ここで、その環原子の 1 個またはそれ以上は、炭素以外の元素（例えば、窒素、酸素または硫黄）単独またはその組合せである。好ましいヘテロアリールは、約 5 個～約 6 個の環原子を含有する。この「ヘテロアリール」は、必要に応じて、1 個またはそれ以上の「環系置換基」で置換でき、これは、同一または異なり得、そして本明細書中で定義したとおりである。このヘテロアリール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、環原子として、少なくとも、窒素原子、酸素原子または硫黄原子が存在していることを意味している。ヘテロアリールの窒素原子は、必要に応じて、対応する N - オキシドに酸化できる。適当なヘテロアリールの非限定的な例には、ピリジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、ピリドン（N - 置換ピリドンを含めて）、イソキサゾリル、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、オキシンドリル、イミダゾ [1, 2 - a] ピリジニル、イミダゾ [2, 1 - b] チアゾリル、ベンゾフラニル、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、チエノピリジニル、キナゾリニル、チエノピリミジニル、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、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。「ヘテロア

40

50

リール」との用語はまた、部分的に飽和のヘテロアリール部分（例えば、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリルなど）を意味する。

【0094】

「アラルキル」または「アリールアルキル」とは、アリール-アルキル基を意味し、ここで、このアリールおよびアルキルは、先に定義したとおりである。好ましいアラルキルは、低級アルキル基を含有する。適当なアラルキル基の非限定的な例には、ベンジル、2-フェネチルおよびナフテニルメチルが挙げられる。その親部分への結合は、アルキルを介している。

【0095】

「アルキルアリール」とは、アルキル-アリール基を意味し、ここで、このアリールおよびアルキルは、先に記述したとおりである。好ましいアルキルアリールは、低級アルキル基を含有する。適当なアルキルアリール基の非限定的な例には、トリルがある。その親部分への結合は、アリールを介している。

【0096】

「シクロアルキル」とは、非芳香族の一環式または多環式環系を意味し、これは、約3個～約10個の炭素原子、好ましくは、約5個～約10個の炭素原子を含む。好ましいシクロアルキル環は、約5個～約7個の環原子を含有する。このシクロアルキルは、必要に応じて、1個またはそれ以上の「環系置換基」で置換でき、これは、同一または異なり得、上で定義したとおりである。適当な一環式シクロアルキルの非限定的な例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。適当な多環式シクロアルキルの非限定的な例には、1-デカリニル、ノルボルネニル、アダマンチルなどだけでなく、部分飽和種（例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルなど）が挙げられる。

【0097】

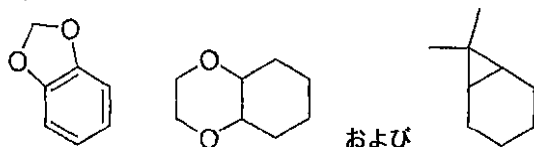
「ハロゲン」または「ハロ」とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。フッ素、塩素および臭素が好ましい。

【0098】

「環系置換基」とは、芳香族または非芳香族環系に結合した置換基を意味し、これは、例えば、その環系上の利用可能な水素を置き換える。環系置換基は、同一または異なり得、各々は、別個に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルキルアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、アルキルヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシル、アロイル、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、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、アルキルチオ、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、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C(=N-CN)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH$ （アルキル）、 $Y_1 Y_2 N-$ 、 $Y_1 Y_2 N-$ アルキル、 $Y_1 Y_2 NC(O)-$ 、 $Y_1 Y_2 NSO_2-$ および $-SO_2 NY_1 Y_2$ からなる群から選択され、ここで、 Y_1 および Y_2 は、同一または異なり得、そして別個に、水素、アルキル、アリール、シクロアルキルおよびアラルキルからなる群から選択される。「環系置換基」はまた、環系上の2個の隣接炭素原子（各炭素上で1個のH）にある2個の利用可能な水素を同時に置き換える単一部分を意味し得る。このような部分の例には、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、 $-C(CH_3)_2-$ などがあり、これらは、例えば、以下のような部分を形成する：

【0099】

【化 7 0】



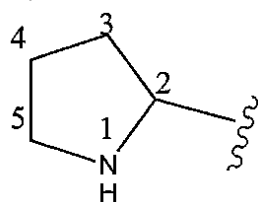
「ヘテロシクリル」とは、非芳香族の一環式または多環式環系を意味し、これは、約 3 個～約 10 個の炭素原子、好ましくは、約 5 個～約 10 個の炭素原子を含み、ここで、その環系内の原子の 1 個またはそれ以上は、炭素以外の元素（例えば、窒素、酸素または硫黄）単独またはその組合せである。この環系には、隣接した酸素原子および／または硫黄原子は存在しない。好ましいヘテロサイクリル環は、約 5 個～約 6 個の環原子を含有する。そのヘテロサイクリル基礎名称の前のアザ、オキサまたはチアとの接頭語とは、環原子として、少なくとも、窒素原子、酸素原子または硫黄原子がそれぞれ存在していることを意味する。ヘテロサイクリル中の任意の -NH は、保護されて存在し得る（例えば、-N(Boc)、-N(Cbz)、-N(Tos) 基など）；このような保護はまた、本発明の一部であると見なされる。このヘテロサイクリルは、必要に応じて、1 個またはそれ以上の「環系置換基」で置換でき、これは、同一または異なり得、上で定義したとおりである。このヘテロサイクリルの窒素原子または硫黄原子は、必要に応じて、対応する N - オキシド、S - オキシドまたは S, S - ジオキシドに酸化できる。適当な一環式ヘテロサイクリル環の非限定的な例には、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1, 4 - ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ラクタム、ラクトンなどが挙げられる。

【0 1 0 0】

本発明のヘテロ原子含有環系において、N、O または S に隣接した炭素原子には、水酸基が存在しないだけでなく、他のヘテロ原子に隣接した炭素には、N または S 基が存在しないことに注目すべきである。それゆえ、以下の環では、2 番および 5 番の炭素に直接結合した -OH は、存在しない：

【0 1 0 1】

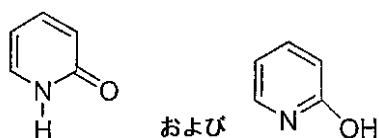
【化 7 1】



その互変異性形状（例えば、以下の部分）は、本発明の特定の実施態様において、同等物であると見なされることにも注目すべきである：

【0 1 0 2】

【化 7 2】



「アルキニルアルキル」とは、そのアルキニルおよびアルキルが先に記述したとおりであるアルキニル - アルキル - 基を意味する。好ましいアルキニルアルキルは、低級アルキニル基および低級アルキル基を含有する。その親部分への結合は、アルキルを介している。適当なアルキニルアルキルの非限定的な例には、プロパルギルメチルが挙げられる。

【0 1 0 3】

「ヘテロアラルキル」とは、ヘテロアリール - アルキル - 基を意味し、ここで、このヘテロアリールおよびアルキルは、先に定義したとおりである。好ましいヘテロアラルキル

は、低級アルキル基を含有する。適当なヘテロアラルキル基の非限定的な例には、ピリジルメチルおよびキノリン - 3 - イルメチルが挙げられる。その親部分への結合は、アルキルを介している。

【0104】

「ヒドロキシアルキル」とは、H O - アルキル - 基を意味し、ここで、アルキルは、先に定義したとおりである。好ましいヒドロキシアルキルは、低級アルキルを含有する。適当なヒドロキシアルキル基の非限定的な例には、ヒドロキシメチルおよび2 - ヒドロキシエチルが挙げられる。

【0105】

「アシル」とは、H - C (O) - 基、アルキル - C (O) - 基またはシクロアルキル - C (O) - 基を意味し、ここで、これらの種々の基は、先に記述したとおりである。その親部分への結合は、カルボニルを介している。好ましいアシルは、低級アルキルを含有する。適当なアシル基の非限定的な例には、ホルミル、アセチルおよびプロパノールが挙げられる。

【0106】

「アロイル」とは、アリール - C (O) - 基を意味し、ここで、そのアリール基は、先に記述したとおりである。その親部分への結合は、カルボニルを介している。適当な基の非限定的な例には、ベンゾイルおよび1 - ナフトイルが挙げられる。

【0107】

「アルコキシ」とは、アルキル - O - 基を意味し、ここで、そのアルキル基は、先に記述したとおりである。適当なアルコキシ基の非限定的な例には、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシおよびn - ブトキシが挙げられる。このアルキル基は、そのエーテル酸素を介して、隣接部分に結合している。

【0108】

「アリールオキシ」とは、アリール - O - 基であり、ここで、そのアリール基は、先に記述したとおりである。適当なアリールオキシ基の非限定的な例には、フェノキシおよびナフトキシが挙げられる。その親部分への結合は、エーテル酸素を介している。

【0109】

「アラルキルオキシ」とは、アラルキル - O - 基を意味し、ここで、そのアラルキル基は、先に記述したとおりである。適当なアラルキルオキシ基の非限定的な例には、ベンジルオキシおよび1 - または2 - ナフタレンメトキシが挙げられる。その親部分への結合は、エーテル酸素を介している。

【0110】

「アルキルチオ」とは、アルキル - S - 基を意味し、ここで、そのアルキル基は、先に記述したとおりである。適当なアルキルチオ基の非限定的な例には、メチルチオおよびエチルチオが挙げられる。その親部分への結合は、硫黄を介している。

【0111】

「アリールチオ」とは、アリール - S - 基を意味し、ここで、そのアリール基は、先に記述したとおりである。適当なアルキルチオ基の非限定的な例には、フェニルチオおよびナフチルチオが挙げられる。その親部分への結合は、硫黄を介している。

【0112】

「アラルキルチオ」とは、アラルキル - S - 基を意味し、ここで、そのアラルキル基は、先に記述したとおりである。適当なアラルキルチオ基の非限定的な例には、ベンジルチオが挙げられる。その親部分への結合は、硫黄を介している。

【0113】

「アルコキシカルボニル」とは、アルキル - O - C O - 基を意味する。適当なアルコキシカルボニル基の非限定的な例には、メトキシカルボニルおよびエトキシカルボニルが挙げられる。その親部分への結合は、カルボニルを介している。

【0114】

「アリールオキシカルボニル」とは、アリール - O - C (O) - 基を意味する。適当な

10

20

30

40

50

アリールオキシカルボニル基の非限定的な例には、フェノキシカルボニルおよびナフトキシカルボニルが挙げられる。その親部分への結合は、カルボニルを介している。

【0115】

「アラルコキシカルボニル」とは、アラルキル - O - C (O) - 基を意味する。適当なアラルコキシカルボニル基の非限定的な例には、ベンジルオキシカルボニルが挙げられる。その親部分への結合は、カルボニルを介している。

【0116】

「アルキルスルホニル」とは、アルキル - S (O₂) - 基を意味する。好ましい基には、そのアルキル基が低級アルキルであるものがある。その親部分への結合は、スルホニルを介している。

10

【0117】

「アリールスルホニル」とは、アリール - S (O₂) - 基を意味する。その親部分への結合は、スルホニルを介している。

【0118】

「置換した」との用語とは、指定原子上の1個またはそれ以上の水素が指示された基からの選択で置き換えられたことを意味するが、但し、既存状況下での指定原子の通常の原子価を超えず、その置換は、安定な化合物を生じる。置換基および/または変数の組合せは、このような組合せが安定な化合物を生じる場合にのみ、許容される。「安定な化合物」または「安定な構造」とは、反応混合物からの有用な純度までの単離および有効な治療剤への処方に耐えるのに十分に頑丈であることを意味する。

20

【0119】

「1個またはそれ以上」または「少なくとも1個」との用語は、置換基、化合物、組み合わせ薬剤などの数を示すとき、少なくとも1個であって、状況に依存して存在または加えられる化学的および物理的に許容できる置換基、化合物、組み合わせ薬剤などの最大数までを意味する。このような技術および知見は、当業者の技能の範囲内で、周知である。

【0120】

「必要に応じて置換した」との用語は、特定の基、ラジカルまたは部分での任意の置換を意味する。

【0121】

ある化合物についての「単離した」または「単離形状」との用語は、合成プロセスまたは天然源またはそれらの組合せから単離した後の該化合物の物理的状態を意味する。ある化合物についての「精製した」または「精製形状」との用語は、本明細書中で記述したまたは当業者に周知の精製プロセスから、本明細書中で記述したまたは当業者に周知の標準的な分析技術により性質決定可能である程度に十分な純度で得た後の該化合物の物理的状態を意味する。

30

【0122】

本明細書中の教本、図式、実施例および表における満たされていない原子価を有する任意の炭素またはヘテロ原子は、それらの原子価を満たす水素原子を有すると想定されることもまた、留意すべきである。

【0123】

ある化合物中の官能基が「保護」と呼ばれるとき、このことは、その化合物を反応にかけたとき、その保護部位で望ましくない副反応を防止するための変性形状である。適当な保護基は、当業者に知られているだけでなく、標準的な教本（例えば、T. W. Greeneら、Protective Groups in organic Synthesis (1991), Wiley, New York.）から理解される。

40

【0124】

任意の変数（例えば、アリール、複素環、R²など）が、任意の成分または式1において、1回より多く現れるとき、各出現例でのその定義は、いずれの他の出現例でのその定義とも無関係である。

【0125】

50

本明細書中で使用する「組成物」との用語は、特定量で特定の成分を含有する生成物だけでなく、特定量の特定成分の組合せから直接的または間接的に得られる任意の生成物を包含すると解釈される。

【0126】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物もまた、本明細書中で考慮される。「プロドラッグ」との用語は、本明細書中で使用するとき、薬剤前駆体である化合物を意味し、これは、被験体に投与すると、代謝または化学プロセスにより化学変換を受けて、式1の化合物またはその塩および/または溶媒和物を生じる。プロドラッグの論述は、T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) the A.C.S. Symposium Seriesの14、およびBioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche編、American Pharmaceutical Association and Pergamon Pressで提供されており、両文献の内容は、本明細書中で参考として援用されている。

10

【0127】

「溶媒和物」とは、1種またはそれ以上の溶媒分子による本発明の化合物の物理的会合を意味する。この物理的会合には、種々の程度のイオン結合および共有結合（水素結合を含めて）が関与している。ある場合には、この溶媒和物は、例えば、1種またはそれ以上の溶媒分子を結晶性固形物の結晶格子に取り込むとき、単離できる。「溶媒和物」は、溶液相および単離可能溶媒の両方を包含する。適当な溶媒和物の非限定的な例には、エタノレート、メタノレートなどが挙げられる。「水和物」とは、その溶媒分子がH₂Oである溶媒和物である。

20

【0128】

「有効量」または「治療有効量」とは、CDK(s)を阻害するのに有効な（それにより、所望の治療効果、改善効果、阻害効果または予防効果を生じる）本発明の化合物の量を意味する。

【0129】

式1の化合物は、本発明の範囲内である塩を形成する。本明細書中での式1の化合物の言及は、他に指示がなければ、その塩の言及を含むことが分かる。「塩」との用語は、本明細書中で使用するとき、無機酸および/または有機酸で形成された酸性塩だけでなく、無機塩基および/または有機塩基で形成された塩基性塩基を意味する。それに加えて、式1の化合物が塩基性部分（例えば、ピリジンまたはイミダゾール（これらに限定されないが））または酸性部分（例えば、カルボン酸（これに限定されないが））の両方を含有するとき、両性イオン（「内部塩」）が形成され得、これは、本明細書中で使用する「塩」との用語に含まれる。薬学的に受容可能な（すなわち、非毒性で生理学的に受容可能な）塩が好ましいものの、他の塩もまた、有用である。式1の化合物の塩は、例えば、式1の化合物を、この塩が沈殿する媒体または水性媒体中にて、一定量（例えば、当量）の酸または塩基と反応させることに続いて、凍結乾燥することにより、形成され得る。

30

【0130】

代表的な酸付加塩には、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、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩（これはまた、トシレートとしても知られている）などが挙げられる。さらに、塩基性医薬品化合物から薬学的に有用な塩を形成するのに適当と一般に考えられている酸は、例えば、P. Stahlら、Camille G. (編) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Bergeら、

40

50

Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66 (1) 1~19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201~217; Andersonら、The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; および The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. のホームページ) で論述されている。これらの開示内容は、本明細書中で参考として援用されている。

【0131】

代表的な塩基性塩には、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、リチウム塩およびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩およびマグネシウム塩）、有機塩基（例えば、有機アミン）を備えた塩（例えば、ジシクロヘキシルアミン、*t*-ブチルアミン）、およびアミノ酸を備えた塩（例えば、アルギニン、リシンなど）が挙げられる。塩基性窒素含有基は、以下のような試薬で四級化され得る：低級アルキルハロゲン化物（例えば、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチルおよびブチル）、硫酸ジアルキル（例えば、硫酸ジメチル、ジエチルおよびジブチルおよび）、長鎖ハロゲン化物（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シル）、ハロゲン化アラルキル（例えば、臭化ベンジルおよびフェネチル）など。

【0132】

このような酸塩および塩基塩の全ては、本発明の範囲内で、薬学的に受容可能な塩であると解釈され、全ての酸塩および塩基塩は、本発明の目的のために、対応する化合物の遊離形状と等価であると考えられる。

【0133】

本発明の化合物の薬学的に受容可能なエステルには、以下の群が挙げられる：（１）そのヒドロキシ基のエステル化により得られるカルボン酸エステルであって、ここで、このエステル分類のカルボン酸部分の非カルボニル部分は、以下から選択される：直鎖または分枝鎖アルキル（例えば、アセチル、*n*-プロピル、*t*-ブチルまたは *n*-ブチル）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシメチル）、アラルキル（例えば、ベンジル）、アリールオキシアルキル（例えば、フェノキシメチル）、アリール（例えば、フェニルであって、これは、必要に応じて、例えば、ハロゲン、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシまたはアミノで置換されている）；（２）スルホン酸エステル（例えば、アルキル-またはアラルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル））；（３）アミノ酸エステル（例えば、*L*-バシルまたは *L*-イソロイシル）；（４）ホスホン酸エステルおよび（５）ーリン酸、ニリン酸または三リン酸エステル。これらのリン酸エステルは、例えば、 C_{1-20} アルコールまたはそれらの反応性誘導体により、または 2, 3 - ジ（ C_{6-24} ）アシルグリセロールにより、さらにエステル化され得る。

【0134】

式 1 の化合物、それらの塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグは、それらの互変異性形状（例えば、アミドまたはイミノエーテル）の形状で存在し得る。このような互変異性形状の全ては、本明細書中では、本発明の一部であると考慮される。

【0135】

本発明の化合物（これらの化合物の塩、溶媒和物およびプロドラッグだけでなく、これらのプロドラッグの塩および溶媒和物も含めて）の全ての立体異性体（例えば、種々の置換基上の非対称炭素が原因で存在し得るもの）は、鏡像異性体（これは、非対称炭素なしで存在し得る）、回転異性体、アトロプ異性体およびジアステレオマー形状を含めて、位置異性体（例えば、4-ピリジルおよび 3-ピリジン）と同様に、本発明の範囲内であると考慮される。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、他の異性体を実質的に含み得ないか、例えば、ラセミ体として混合され得るか、他の全ての立体異性体または他の選択した立体異性体であり得る。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974 Recommendationsにより定義される *S* または *R* 立体配置を有し得る。「塩」、「

10

20

30

40

50

溶媒和物」、「プロドラッグ」などの用語の使用は、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、ラセミ化合物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も、同様に適用すると解釈される。

【0136】

式 I の化合物、および式 I の化合物の塩、溶媒和物およびプロドラッグの多形形状は、本発明に含まれると解釈される。

【0137】

本明細書中で述べた治療用途への式 1 の化合物の有用性は、例えば、すぐ次の段落で説明するように、各化合物単独に適用できるか、または式 1 の 1 種またはそれ以上の化合物の組み合わせに適用できることが理解できるはずである。同じ理解はまた、このような化合物を含有する医薬組成物およびこのような化合物が関与する治療方法に当てはまる。

【0138】

本発明に従った化合物は、薬理学的特性を有し得る；特に、式 1 の化合物は、HCV プロテアーゼのインヒビターであり、各化合物単独、または式 1 の 1 種またはそれ以上の化合物は、式 1 内で選択された 1 種またはそれ以上の化合物と組み合わせることができる。これらの化合物は、例えば、HCV、HIV、(AIDS、後天性免疫不全症候群)のような疾患、および関連した障害を治療するのに有用であるだけでなく、C型肝炎ウイルス(HCV)プロテアーゼの活性を調節すること、HCVを予防すること、あるいはC型肝炎の 1 つまたはそれ以上の症状を改善するのに有用であり得る。

【0139】

式 1 の化合物は、HCV プロテアーゼに関連した障害を治療する医薬の製造に使用され得、この方法は、式 1 の化合物と薬学的に受容可能な担体とを密接に接触させる工程を包含する。

【0140】

他の実施態様では、本発明は、活性成分としての本発明の化合物を含有する医薬組成物を提供する。これらの医薬組成物は、一般に、さらに、少なくとも 1 種の薬学的に受容可能な担体希釈剤、賦形剤または担体（これらは、本明細書中では、集合的に、担体物質と呼ぶ）を含有する。それらの HCV 阻害活性のために、このような医薬組成物は、C型肝炎および関連した障害を治療する際に有用性がある。

【0141】

さらに他の実施態様では、本発明は、活性成分として本発明の化合物を含有する医薬組成物を調製する方法を開示している。本発明の医薬組成物および方法では、それらの活性成分は、典型的には、目的の投与形状（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）、構成用の粉剤、経口ゲル、エリキシル剤、分散性顆粒、シロップ剤、座剤など）に関して適当に選択され通常の薬務と矛盾しない適当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剤の形状での経口投与には、その活性薬剤成分は、任意の経口で非毒性の薬学的に受容可能な不活性担体（例えば、ラクトース、デンプン、ショ糖、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（液体形状）など）と混ぜ合わされ得る。さらに、望ましいか必要なとき、この混合物には、適当な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤もまた、取り込まれ得る。粉剤および錠剤は、約 5 ~ 約 95 % の本発明の組成物から構成され得る。

【0142】

適当な結合剤には、デンプン、ゼラチン、天然糖類、トウモロコシ甘味料、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ワックスが挙げられる。これらの剤形で使用することが言及され得る滑沢剤のうちには、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が挙げられる。崩壊剤には、デンプン、メチルセルロース、グアーガムなどが挙げられる。

【0143】

10

20

30

40

50

適当な場合、甘味料および香味料および防腐剤もまた含有され得る。上記用語の一部（すなわち、崩壊剤、希釈剤、滑沢剤、結合剤など）は、以下でさらに詳細に述べる。

【0144】

さらに、本発明の組成物は、治療効果（すなわち、HCV阻害活性など）を最適化するために、これらの成分または活性成分の任意の1種またはそれ以上の割合を制御して放出する徐放形状で、処方され得る。徐放に適当な剤形には、層状錠剤（これは、崩壊速度を変えた層を含む）または徐放高分子マトリックス（これらは、活性成分と含浸され、そして錠剤形状に成形されている）またはカプセル（これらは、このような含浸またはカプセル化した多孔質高分子ナトリウムを含む）が挙げられる。

【0145】

液状製剤には、溶液、懸濁液および乳濁液が挙げられる。一例としては、非経口注入用に、水または水-プロピレングリコール溶液が言及され得、また、経口溶液、懸濁液および乳濁液用に、甘味料および乳白剤の添加が言及され得る。液状製剤には、また、鼻腔内投与用の溶液が挙げられ得る。

【0146】

吸入に適当なエアロゾル製剤には、溶液および粉末形状固体が挙げられ得、これは、薬学的に受容可能な担体（例えば、不活性圧縮気体（例えば、窒素））と組み合わせられ得る。

【0147】

座剤を調製するためには、低溶融性ワックス（例えば、脂肪酸グリセリドまたはココアバターの混合物）が、まず、溶融され、その活性成分は、攪拌または類似の混合により、その中で均一に分散される。溶融した均一混合物は、次いで、好都合な大きさにした鑄型に鑄込まれ、冷却され、それにより、固化する。

【0148】

また、使用直前に、経口投与または非経口投与のいずれか用の液状製剤に転化するように向けられた固形製剤も含まれる。このような液体形状には、溶液、懸濁液および乳濁液が挙げられる。

【0149】

本発明の化合物はまた、経皮的に送達可能であり得る。これらの経皮組成物は、クリーム、ローション、エアロゾルおよび/または乳濁液の形状をとり得、この目的のために当該技術分野で通常のマトリックス型またはレザバ型の経皮パッチに含まれ得る。

【0150】

本発明の化合物はまた、経口的、静脈内、鼻内または皮下的に投与され得る。

【0151】

本発明の化合物はまた、単位剤形である製剤を含有し得る。このような剤形では、この製剤は、適当な量（例えば、所望の目的を達成する有効量）の活性成分を含有する適当なサイズの単位用量に細分される。

【0152】

製剤の単位用量における本発明の活性組成物の量は、一般に、特定の用途に従って、約1.0ミリグラム～約1,000ミリグラム、好ましくは、約1.0～約950ミリグラム、さらに好ましくは、約1.0～約500ミリグラム、典型的には、約1～約250ミリグラムで、変えられるか調節され得る。使用される実際の投薬量は、患者の年齢、性別、体重および治療する病気の重症度に依存して、変えられ得る。このような技術は、当業者に周知である。

【0153】

一般に、これらの活性成分を含有するヒト経口剤形は、1日1回または2回投与できる。この投与の量および頻度は、担当医の判断に従って、調節される。経口投与に一般に推奨される毎日投薬レジメンは、単一用量または分割用量で、1日約1.0ミリグラム～約1,000ミリグラムの範囲であり得る。

【0154】

10

20

30

40

50

いくつかの有用な用語は、以下で記述する：

カプセル - 活性成分を含む組成物を保持または含有するためにメチルセルロース、ポリビニルアルコールまたは変性ゼラチンまたはデンプンで作られた特別な容器または囲壁を意味する。硬質殻カプセルは、典型的には、比較的なゲル強度の高い骨ゼラチンおよび豚皮ゼラチンのブレンドから作られる。カプセルそれ自体は、少量の染料、不透明化剤、可塑剤および防腐剤を含有し得る。

【0155】

錠剤 - 適当な希釈剤と共に活性成分を含有する加圧または成形固形剤形を意味する。錠剤は、混合物の圧縮、または顆粒化（これは、湿潤顆粒化、乾燥顆粒化により得られる）または圧密により、調製できる。

10

【0156】

経口ゲル - 親水性半固形マトリックスに分散または可溶化された活性成分を意味する。

【0157】

構成用の粉剤は、活性成分および適当な希釈剤（これは、水またはジュースに懸濁されている）を含有する粉末ブレンドを意味する。

【0158】

希釈液 - 通常、その組成物または剤形の主要部分を構成する物質を意味する。適当な希釈剤には、糖（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）；デンプン（これらは、コムギ、トウモロコシ、コメおよびジャガイモに由来する）；およびセルロース（例えば、微結晶性セルロース）が挙げられるこの組成物中の希釈剤の量は、その全組成の約10～約90重量%、好ましくは、約25～約75重量%、さらに好ましくは、約30～約60重量%、さらにより好ましくは、約12～約60重量%の範囲であり得る。

20

【0159】

崩壊剤 - この組成物に加えられて分解（崩壊）および医薬の放出を助ける物質を意味する。適当な崩壊剤には、デンプン；「冷水溶解性」化工デンプン（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アガー）；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）；微結晶セルロースおよび架橋した微結晶セルロース（ナトリウムクロスカルメロース）；アルギン酸塩（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）；および発泡性混合物が挙げられる。この組成物中の崩壊剤の量は、その組成物の約2～約15重量%、さらに好ましくは、約4～約10重量%の範囲であり得る。

30

【0160】

結合剤 - 顆粒を形成することにより、粉末を結合または「接着」してそれらを凝集性し、それにより、その処方中の「接着剤」として働く物質を意味する。結合剤は、この希釈剤または充填剤で既に利用できる凝集強度を加える。適当な結合剤には、糖（例えば、スクロース）；デンプン（これらは、コムギ、トウモロコシ、コメおよびジャガイモに由来している）；天然ゴム（例えば、アカシア、ゼラチンおよびトラガカント）；海藻の誘導体（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アンモニウムカルシウム）；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；および無機物（例えば、ケイ酸マグネシウムアルミニウム）が挙げられる。この組成物中の結合剤の量は、その組成物の約2～約20重量%、さらに好ましくは、約3～約10重量%、さらにより好ましくは、約3～約6重量%の範囲であり得る。

40

【0161】

滑沢剤 - 摩擦または摩耗を少なくすることにより錠剤、顆粒などを圧縮した後に鋳型またはダイから離型できるようにするために剤形に加えられる物質を意味する。適当な滑沢剤には、金属ステアリン酸塩（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；高溶解性ワックス；および水溶性滑

50

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, l - ロイシン）が挙げられる。滑沢剤は、通常、それらと錠剤プレス部品との間で、顆粒の表面に存在しなければならないので、圧縮前の一番最後の段階で、加えられる。この組成物中の滑沢剤の量は、その組成物の約 0.2 ~ 約 5 重量%、好ましくは、約 0.5 ~ 約 2 重量%、さらに好ましくは、約 0.3 ~ 約 1.5 重量%の範囲であり得る。

【0162】

グライダント (Glident) - ケーキングを防止して顆粒の流れ特性を向上させ、その結果、流れを滑らかで均一にする物質。適当なグライダントには、二酸化ケイ素およびタルクが挙げられる。この組成物中のグライダントの量は、その全組成物の約 0.1 重量% ~ 約 5 重量%、好ましくは、約 0.5 ~ 約 2 重量%の範囲であり得る。

10

【0163】

着色剤 - この組成物または剤形に色を与える賦形剤。このような賦形剤には、食品等級染料、および適当な吸着剤（例えば、粘土または酸化アルミニウム）に吸着された食品等級染料を挙げることができる。この着色剤の量は、この組成物の約 0.1 ~ 約 5 重量%、好ましくは、約 0.1 ~ 約 1% で変えることができる。

【0164】

バイオアベイラビリティ - 活性薬剤成分または治療部分が、標準または対照と比較して、投与した剤形から全身循環に吸収される速度および程度を意味する。

【0165】

錠剤を調製する通常の方法は、公知である。このような方法には、乾燥方法（例えば、直接圧縮および緻密化により生じる顆粒の圧縮）また湿潤方法または他の特別な手順が挙げられる。他の投与形状（例えば、カプセル剤、座剤など）を製造する通常の方法もまた、周知である。

20

【0166】

本発明の他の実施態様は、例えば、C 型肝炎などのような疾患を治療するために上で開示された本発明の化合物または医薬組成物を使用することを開示する。この方法は、このような疾患に罹ってこのような治療を必要としている患者に、本発明の医薬組成物の治療有効量を投与する工程を包含する。

【0167】

さらに他の実施態様では、本発明の化合物は、ヒトにおいて、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、抗ウイルス剤および/または免疫調節薬と組み合わせで）、HCV を治療するのに使用され得る。このような抗ウイルス剤および/または免疫調節薬の例には、リバビリン (Schering-Plough Corporation, Madison, New Jersey 製) およびレボピリン (商標) (ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California 製)、VP 50406 (商標) (Viropharma, Incorporated, Exton, Pennsylvania 製)、ISIS 14803 (商標) (ISIS Pharmaceuticals, Carlsbad, California 製)、Heptazyme (商標) (Ribozyme Pharmaceuticals, Boulder, Colorado 製)、VX 497 (商標) (Vertex Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts 製)、Thymosin (商標) (SciClone Pharmaceuticals, San Mateo, California 製)、Maxamine (商標) (Maxim Pharmaceuticals, San Diego, California 製)、ミコフェノール酸モフェチル (Hoffman-La Roche, Nutley, New Jersey 製)、インターフェロン（例えば、インターフェロン - アルファ、PEG - インターフェロンアルファ接合体）などが挙げられる。「PEG - インターフェロンアルファ接合体」は、PEG 分子に共有結合したインターフェロンアルファ分子である。例証的な PEG - インターフェロンアルファ接合体には、（例えば、Pegasys

30

40

50

(商標)の商品名で販売されているような)ペギル化インターフェロナルファ-2aの形状のインターフェロナルファ-2a(Roferon(商標)、Hoffman-La-Roche, Nutley, New Jersey製)、(例えば、PEG-Intaron(商標)の商品名で販売されているような)ペギル化インターフェロナルファ-2bの形状のインターフェロナルファ-2b(Intaron(商標)、Schering-Plough Corporation製)、インターフェロナルファ-2c(Berofor Alpha(商標)、Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany製)またはコンセンサスインターフェロン(これは、天然に生じるインターフェロナルファ類(Infergen(商標)、Amgen, Thousand Oaks, California製のコンセンサス配列の決定により、規定される)が挙げられる。

10

【0168】

先に述べたように、本発明は、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も包含する。それゆえ、当業者が理解するように、本発明の化合物のいくつかは、適当な異性体形状で存在し得る。このようなバリエーションは、本発明の範囲内であると見なされる。

【0169】

本発明の他の実施態様は、本明細書中で開示された化合物を製造する方法を開示している。これらの化合物は、当該技術分野で公知のいくつかの技術により、調製され得る。代表的で例証的な手順は、以下の反応スキームで概説する。次いで、本明細書中で開示された発明は、調製例および実施例の化合物により、さらに例示されるが、これらは、添付の請求の範囲で規定された本発明の範囲を限定するとは解釈されない。代替的な機械的経路および類似の構造は、当業者に明らかとなる。

20

【0170】

以下の例証的なスキームは、少数の代表的な本発明の化合物の調製を記述しているものの、天然アミノ酸および非天然アミノ酸の両方のいずれかを適当に置換すると、このような置換に基づいて、所望化合物が形成されることが理解できるはずである。このようなバリエーションは、本発明の範囲内であると見なされる。

【0171】

(略語)

30

次のスキーム、調製および実施例の記述で使用される略語は、以下である：

THF：テトラヒドロフラン

DMF：N, N - ジメチルホルムアミド

EtOAc：酢酸エチル

AcOH：酢酸

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

EDCl：1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩

NMM：N - メチルモルホリン

ADDP：1, 1' - (アゾジカルボニル)ジピペラジン

DEAD：アゾジカルボン酸ジエチル

40

MeOH：メタノール

EtOH：エタノール

Et₂O：ジエチルエーテル

DMSO：ジメチルスルホキシド

HOBT：N - ヒドロキシベンゾトリアゾール

PyBrop：プロモ - トリス - ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

DCM：ジクロロメタン

DCC：1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド

TEMPO：2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - ピペリジニルオキシ

Phg：フェニルグリシン

50

C h g : シクロヘキシルグリシン

B n : ベンジル

B z l : ベンジル

E t : エチル

P h : フェニル

i B o c : イソブトキシカルボニル

i P r : イソプロピル

^t B u または B u ^t : 第三級ブチル

B o c : 第三級ブチルオキシカルボニル

C b z : ベンジルオキシカルボニル

C p : シクロペンチルジエニル

T s : p - トルエンスルホニル

M e : メチル

H A T U : O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 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

D M A P : 4 - N , N - ジメチルアミノピリジン

B O P : ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス (ジメチルアミノ) ヘキサフ
ルオロホスフェート

P C C : クロクロム酸ピリジニウム

K H M D S : カリウムヘキサメチルジシラジドまたはカリウムビス (トリメチルシリル
アミド)

N a H M D S : ナトリウムヘキサメチルジシラジドまたはナトリウムビス (トリメチル
シリルアミド)

L i H M D S : リチウムヘキサメチルジシラジドまたはリチウムビス (トリメチルシリ
ルアミド)

1 0 % P d / C : 炭素上 1 0 % パラジウム (重量基準) 。

【 0 1 7 2 】

T G : チオグリセロール

【 実施例 】

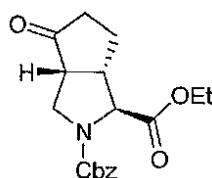
【 0 1 7 3 】

(中間体の合成)

(エチルエステル 1 a の合成)

【 0 1 7 4 】

【 化 7 3 】



1a

M o n n および V a l l i (J . O r g . C h e m . 1 9 9 4 , 5 9 , 2 7 7 3 - 2 7
7 8) により記載された手順に従って、エチルエステル 1 a を合成した。

【 0 1 7 5 】

(中間体 1 の合成)

【 0 1 7 6 】

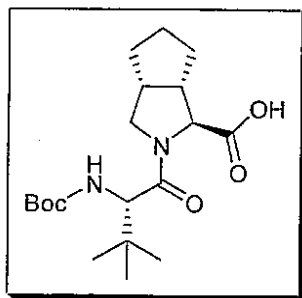
10

20

30

40

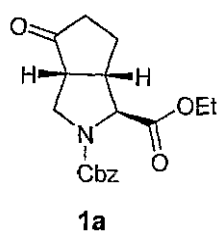
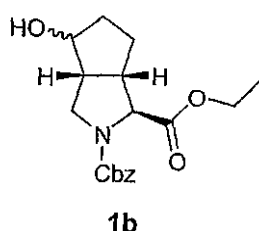
【化 7 4】

**1**

(工 程 A)

【 0 1 7 7 】

【 化 7 5 】

**1a****1b**

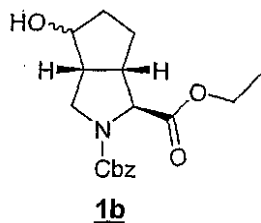
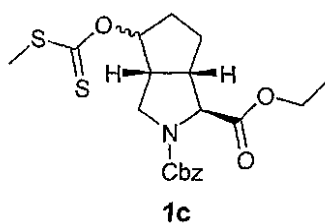
エタノール (5 0 m L) 中の二環式ケトン 1 a の不均一混合物の小部分に、0 で、水素化ホウ素ナトリウム (9 2 4 . 5 m g) を加えた。反応物を 3 0 分間攪拌し、そして T L C 分析 (酢酸エチル / ヘキサン ; 1 : 1) により、全ての出発物質が消費されたことが明らかとなった。A c O H (3 m L) を加えることにより、この反応をクエンチした。その混合物を酢酸エチル 2 5 0 m L で希釈し、そして炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (2 × 5 0 m L) およびブライン (1 × 4 0 m L) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、収率 9 2 % で、この生成物を得た。

【 0 1 7 8 】

(工 程 B)

【 0 1 7 9 】

【 化 7 6 】

**1b****1c**

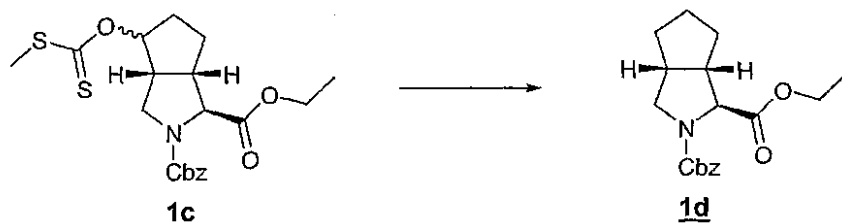
シクロペンタノール 1 b の乾燥テトラヒドロフラン 1 3 0 m L 溶液を、0 で、N a H の 6 0 % 懸濁液 1 . 0 8 g で処理した。冷却浴を取り外し、得られた黄色溶液を 3 0 分間攪拌した。二硫化炭素 (1 6 . 2 m L) を加え、そして反応物を 4 5 分間攪拌した。次いで、ヨードメタン (1 6 . 8 m L) を滴下し、その混合物を、さらに 1 時間攪拌した。塩化アンモニウム飽和水溶液 (3 0 m L) を慎重に加えることにより、反応をクエンチした。その混合物をエーテル 8 0 m L で抽出し、そして層分離した。水層をエーテル (2 × 8 0 m L) で逆抽出した。合わせた有機層を水 (3 0 m L) 、ブライン (3 0 m L) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下にて濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配 : ヘキサン ~ ヘキサン中の 3 0 % アセトン) にかけて、収率 6 3 % で、黄色油状物として、このキサンテート生成物を得た。

【 0 1 8 0 】

(工 程 C)

【 0 1 8 1 】

【 化 7 7 】



10

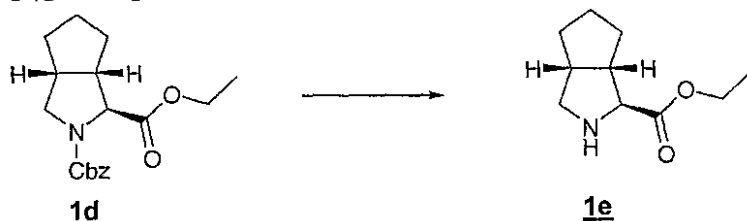
キサンテート 1 c のトルエン 9 0 m L 溶液を乾燥窒素で脱気した。A I B N (1 5 0 . 4 m g) および水素化トリ - n - ブチルスズ (3 . 7 m L) を加えた。その反応混合物を再度脱気し、そして 9 5 ° で、1 時間攪拌した。T L C 分析 (アセトン / ヘキサン ; 1 : 9) により、全ての出発物質が消費されたことが明らかとなった。減圧下にて全ての揮発性物質を除去し、その残渣をエーテル 2 5 0 m L に溶解し、そしてフッ化カリウム飽和水溶液 (2 × 3 0 m L) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配 : ヘキサン ~ ヘキサン中の 2 0 % 酢酸エチル) で精製して、収率 9 8 % で、この生成物を得た。

【 0 1 8 2 】

(工 程 D)

【 0 1 8 3 】

【 化 7 8 】



20

N - C b z 出発物質 1 d (2 . 5 g) を、0 ° で、トリフルオロ酢酸 8 0 m L に溶解し、続いて、硫化ジメチル 2 0 m L を加えた。その反応混合物を、0 ° で、5 分間攪拌し、そして冷却浴を取り外した。反応物を、さらに、5 時間攪拌した。減圧下にて全ての揮発性物質を除去し、その残渣を、ジクロロメタン (2 5 0 m L) と 1 N N a O H 水溶液 (5 0 m L) との間で分配した。水層をジクロロメタン (2 × 8 0 m L) で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。この生成物 (1 . 4 6 g 、収率 9 7 %) について、それ以上の精製を行わなかった。

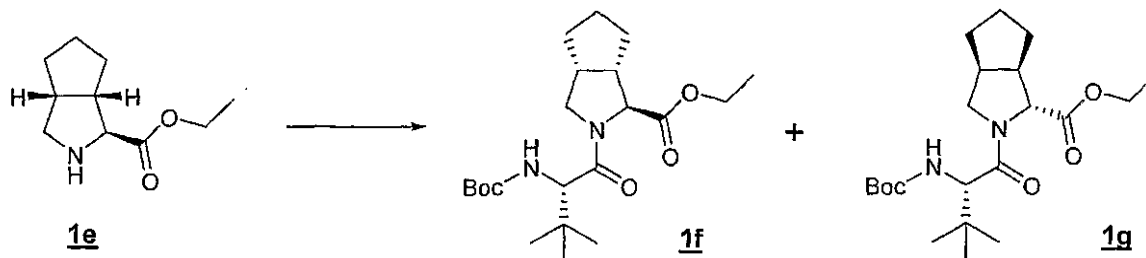
30

【 0 1 8 4 】

(工 程 E)

【 0 1 8 5 】

【 化 7 9 】



40

N - B o c - t - ブチルロイシン (1 . 4 6 g) の乾燥ジクロロメタン 8 0 m L および乾燥ジメチルホルムアミド 6 0 m L 溶液を、0 ° で攪拌し、そして H A T U (3 . 2 6 g

50

）で処理した。ジクロロメタン（10 mL）中のラセミ状アミン 1 e（1.42 g）を滴下し、続いて、N-メチルモルホリン（2.7 mL）を加えた。この混合物を室温まで徐々に温め、そして一晩撹拌した。減圧下（高真空）にて全ての揮発性物質を除去し、その残渣をエチルエーテル 350 mL に溶解した。有機層を 1 N HCl 水溶液（30 mL）、NaHCO₃ 飽和水溶液（30 mL）、水（30 mL）およびブライン（30 mL）で洗浄した。この有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下にて濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：エーテル／ヘキサン；1：9～5：5）にかけて、収率 72 % で、ジアステレオマー生成物 1 f および 1 g を得た。

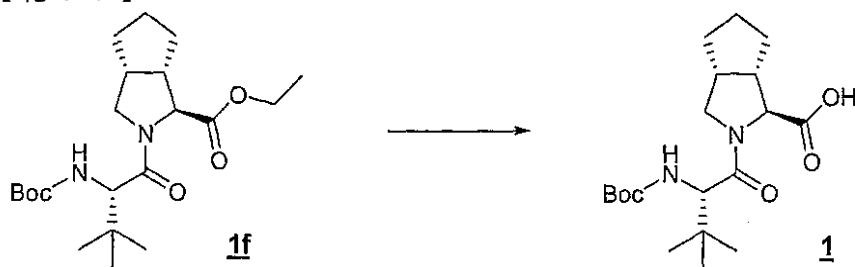
【0186】

（工程 F）

10

【0187】

【化 8 0】



20

エステル 1 f（300 mg）のテトラヒドロフラン／水／メタノール（1：1：1）15 mL 溶液に、水酸化リチウム－水和物（79 mg）を加えた。その反応物を、TLC 分析（エーテル／ヘキサン；4：6）により出発物質がもはや検出されなくなるまで、室温で、約 3 時間撹拌した。この混合物を減圧下にて濃縮し、その残渣をジクロロメタン（100 mL）と 1 N HCl 水溶液（20 mL）との間で分配した。水層をジクロロメタン（2 × 20 mL）で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。生成物 1（これは、収率 91 % で、白色固形物として、得た）について、それ以上の精製を行わなかった。

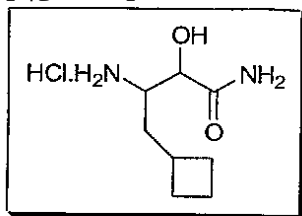
【0188】

（中間体 2 の合成）

30

【0189】

【化 8 1】



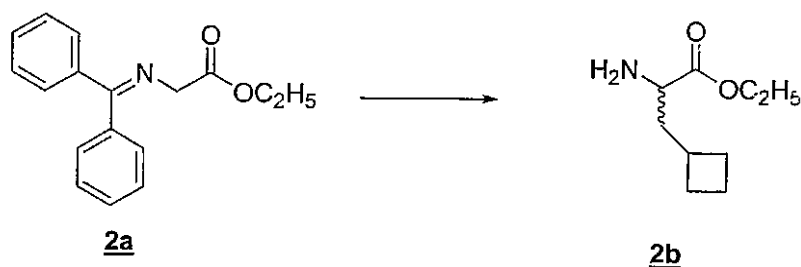
2

40

（工程 A）

【0190】

【化 8 2】



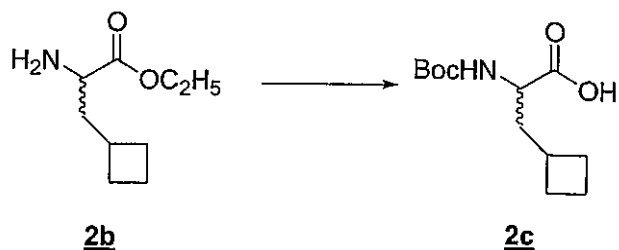
ケチミン 2a (50 g、187.1 mmol) の乾燥 THF (400 mL) 攪拌溶液を、 N_2 下にて、 -78°C まで冷却し、そして $K^+ t\text{-BuO}^-$ (220 mL、1.15 当量) の 1 M THF 溶液で処理した。その反応混合物を 0°C まで温め、1 時間攪拌し、そしてプロモメチルシクロブタン (28 mL、249 mmol) で処理した。この反応混合物を、室温で、48 時間攪拌し、そして真空中で濃縮した。その残渣を Et_2O (300 mL) に溶解し、そして HCl 水溶液 (2 M、300 mL) で処理した。得られた溶液を、室温で、5 時間攪拌し、そして Et_2O (1 L) で抽出した。水層を NaOH (50% 水溶液) で pH 約 12 ~ 14 に塩基性にし、そして CH_2Cl_2 (3 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして濃縮して、無色油状物として、この純粋なアミン (2b、18 g) を得た。

【0191】

(工程 B)

【0192】

【化 8 3】



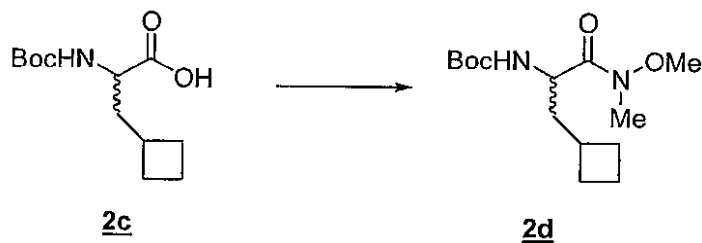
アミン 2b (18 g、105.2 mmol) の CH_2Cl_2 (350 mL) 溶液を、 0°C で、二炭酸ジ-第三級ブチル (23 g、105.4 mmol) で処理し、そして室温で、12 時間攪拌した。反応が完結した後 (TLC)、その反応混合物を真空中で濃縮し、その残渣を THF / H_2O (200 mL、1 : 1) に溶解し、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (6.5 g、158.5 mmol) で処理し、そして室温で、3 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そして塩基性水層を Et_2O で抽出した。この水層を濃 HCl で pH 約 1 ~ 2 まで酸性化し、そして CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして真空中で濃縮して、無色の粘稠な油状物として、2c を得、これを、さらに精製することなく、次の工程に使用した。

【0193】

(工程 C)

【0194】

【化 8 4】



10

20

30

40

50

酸 2 c (1 5 . 0 g 、 6 2 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 5 0 m L) 溶液を、B O P 試薬 (4 1 . 1 g 、 9 3 m m o l) 、N - メチルモルホリン (2 7 m L) 、N , O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (9 . 0 7 g 、 9 3 m m o l) で処理し、そして室温で、一晚撹拌した。その反応混合物を 1 N HCl 水溶液 (2 5 0 m L) で希釈し、層分離し、そして水層を CH_2Cl_2 ($3 \times 3 0 0$ m L) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO_4) 、濾過し、真空中で濃縮し、そしてクロマトグラフィー (SiO_2 、 EtOAc / ヘキサン 2 : 3) で精製して、無色固形物として、アミド 2 d (1 5 . 0 g) を得た。

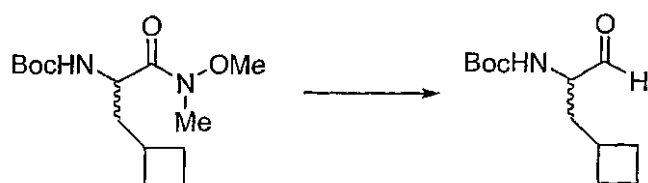
【 0 1 9 5 】

(工 程 D)

【 0 1 9 6 】

【 化 8 5 】

10



2d

2e

アミド 2 d (1 5 g 、 5 2 . 1 m m o l) の乾燥 THF (2 0 0 m L) 溶液を、0 で、 LiAlH_4 の溶液 (1 M 、 9 3 m L 、 9 3 m m o l) で滴下処理した。その反応混合物を、室温で、1 時間撹拌し、0 で、 KHSO_4 の溶液 (1 0 % 水溶液) で慎重にクエンチし、そして 0 . 5 時間撹拌した。この反応混合物を HCl 水溶液 (1 M 、 1 5 0 m L) で希釈し、そして CH_2Cl_2 ($3 \times 2 0 0$ m L) で抽出した。合わせた有機層を、 HCl 水溶液 (1 M) 、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、そして乾燥した (MgSO_4) 。この混合物を濾過し、そして真空中で濃縮して、粘稠な無色油状物 (1 4 g) として、2 e を得た。

20

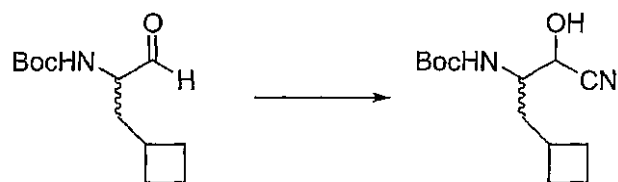
【 0 1 9 7 】

(工 程 E)

【 0 1 9 8 】

【 化 8 6 】

30



2e

2f

アルデヒド 2 e (1 4 g 、 6 1 . 6 m m o l) の CH_2Cl_2 (5 0 m L) 溶液を Et_3N (1 0 . 7 3 m L 、 7 4 . 4 m m o l) およびアセトンシアノヒドリン (1 0 . 8 6 g 、 1 2 7 . 5 7 m m o l) で処理し、そして室温で、2 4 時間撹拌した。その反応混合物を真空中で濃縮し、 HCl 水溶液 (1 M 、 2 0 0 m L) で希釈し、そして CH_2Cl_2 ($3 \times 2 0 0$ m L) で抽出した。合わせた有機層を、 H_2O 、ブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4) 、濾過し、真空中で濃縮し、そしてクロマトグラフィー (SiO_2 、 EtOAc / ヘキサン 1 : 4) で精製して、無色液状物として、2 f (1 0 . 3 g) を得た。

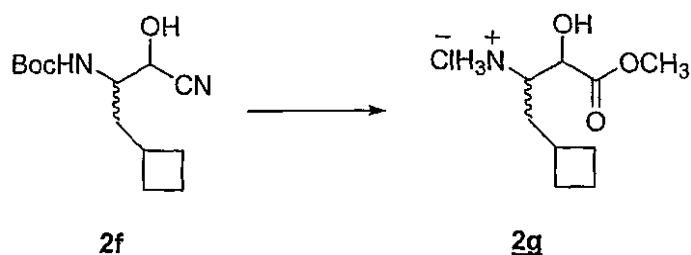
40

【 0 1 9 9 】

(工 程 F)

【 0 2 0 0 】

【化 8 7】



HCl^{*} で飽和させたメタノール（HCl ガスを 0 で CH₃OH（700 ml）に泡立たせることによって調製した）を、シアノヒドリン 2f で処理し、そして 24 時間にわたって、還流状態まで加熱した。その反応物を真空中で濃縮して、2 g を得、これを、精製することなく、次の工程で使用した。

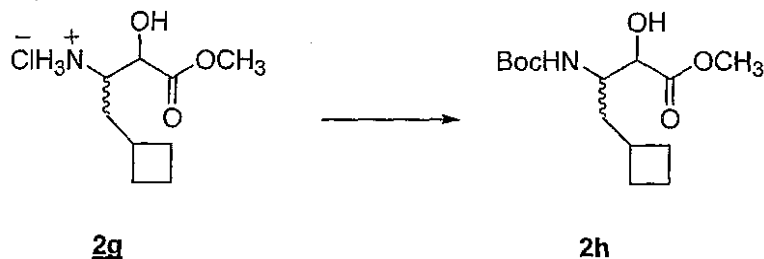
^{*} 代替的に、乾燥メタノールに AcCl を添加することによって調製した 6 M HCl もまた、使用され得る。

【0201】

（工程 G）

【0202】

【化 8 8】



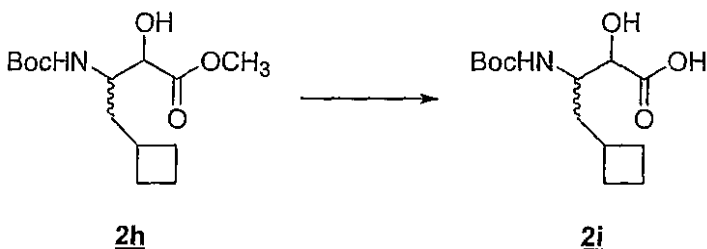
アミン塩酸塩 2 g の CH₂Cl₂（200 mL）溶液を、-78 で、Et₃N（45.0 mL、315 mmol）および Boc₂O（45.7 g、209 mmol）で処理した。次いで、その反応混合物を、室温で、一晚攪拌し、HCl（2 M、200 mL）で希釈し、そして CH₂Cl₂ に抽出した。合わせた有機層を乾燥し（MgSO₄）、濾過し、真空中で濃縮し、そしてクロマトグラフィー（EtOAc / ヘキサン 1 : 4）で精製して、ヒドロキシエステル 2h を得た。

【0203】

（工程 H）

【0204】

【化 8 9】



メチルエステル 2h（3 g、10.5 mmol）の THF / H₂O（1 : 1）溶液を LiOH · H₂O（645 mg、15.75 mmol）で処理し、そして室温で、2 時間攪拌した。その反応混合物を HCl 水溶液（1 M、15 mL）で酸性化し、そして真空中で濃縮した。その残渣を真空乾燥して、定量収量で、2i を得た。

【0205】

（工程 I）

【0206】

10

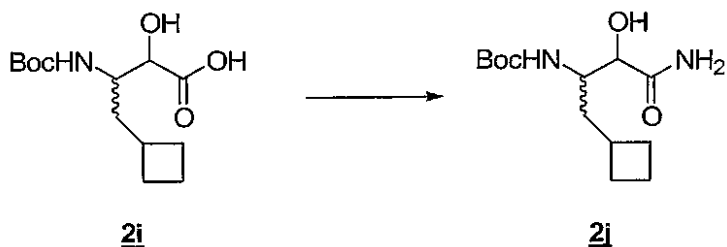
20

30

40

50

【化 9 0】



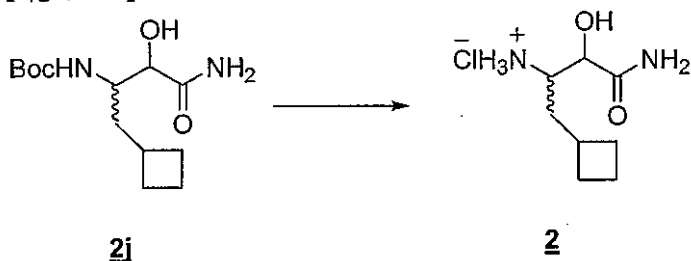
酸 2 i (上で得た) の CH_2Cl_2 (50 mL) および DMF (25 mL) 溶液を、 NH_4Cl (2.94 g、55.5 mmol)、EDCl (3.15 g、16.5 mmol)、 HOOBt (2.69 g、16.5 mmol) および NMM (4.4 g、44 mmol) で処理した。その反応混合物を、室温で、3日間撹拌した。真空下にて溶媒を除去し、その残渣を HCl 水溶液 (250 mL) で希釈し、そして CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を NaHCO_3 飽和水溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、真空中で濃縮して、2 j を得、これを、以下の工程で、そのまま使用した。(あるいは、2 j は、0 で、 CH_3OH (50 mL) 中で、0.5 時間にわたって、2 f (4.5 g、17.7 mmol) と H_2O_2 水溶液 (10 mL)、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (820 mg、20.8 mmol) とを反応させることにより、直接得ることができる)。

【0207】

(工程 J)

【0208】

【化 9 1】



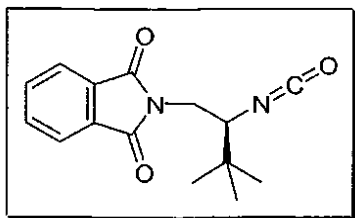
先の工程で得た 2 j の溶液を 4 N HCl (ジオキサン中) に溶解し、そして室温で、2 時間撹拌した。その反応混合物を真空中で濃縮して、固形物として、中間体 2 を得、これを、さらに精製することなく、使用した。

【0209】

(中間体 3 の合成)

【0210】

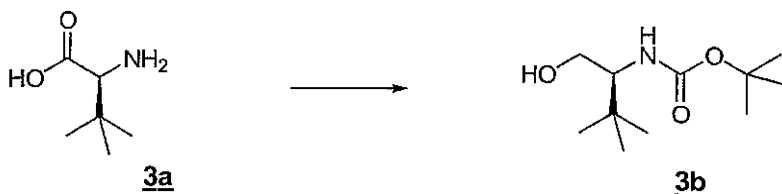
【化 9 2】

**3**

(工程 A)

【0211】

【化 9 3】



水素化リチウムアルミニウムの懸濁液 (150 mmol、1 M THF 溶液) に、L - 第三級ロイシン (1 当量、10 g) をゆっくりと加えた。その反応混合物を 6 時間還流した。この混合物を 0℃ まで冷却し、そして 10% NaOH 水溶液 10 mL および水 10 mL を加えることにより、クエンチした。この混合物を、室温で、10 分間攪拌し、次いで、炭酸ジ - 第三級ブチル (1.1 当量、18.22 g) で処理し、その混合物を、60℃ で、一晩攪拌した。この反応混合物を硫酸マグネシウムで濾過した。その濾液を濃縮し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにかけて、収率 62% で、生成物 3b を得た。

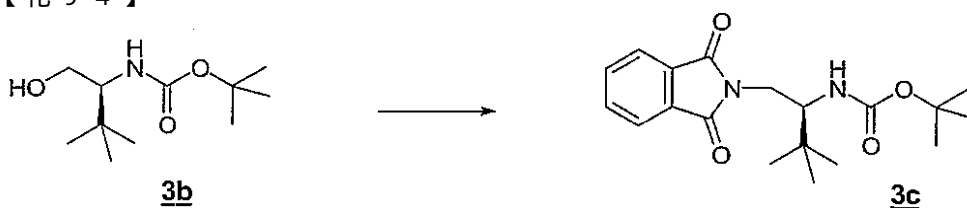
10

【0212】

(工程 B)

【0213】

【化 9 4】



20

フタルイミド (1.01 g) の乾燥 THF (50 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (3 当量) およびアルコール 3b (1 当量) を加えた。その混合物を氷水浴中で冷却し、そしてアゾジカルボン酸ジイソプロピル (2.5 当量) を滴下した。得られた混合物を、0℃ で、10 分間攪拌し、室温まで温め、そして TLC (酢酸エチル / ヘキサン; 3 : 7) により出発物質がもはや検出されなくなるまで、およそ 2.5 時間攪拌した。この混合物を減圧下にて濃縮した。その残渣をジクロロメタン 80 mL に再懸濁した。固形物を濾過して除いた。その濾液を、その容量の半分まで濃縮し、そしてヘキサン (30 mL) を加えた。固形物を濾過して除いた。その濾液を減圧下にて濃縮し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配: 酢酸エチル / ヘキサン; 1 : 9 ~ 4 : 6) にかけて、生成物 3c を得た。

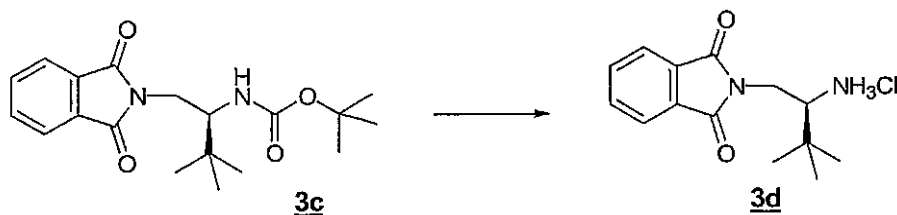
30

【0214】

(工程 C)

【0215】

【化 9 5】



40

N - Boc 保護アミン 3c (1.4 g) を、4 M HCl のジオキサン溶液 20 mL に溶解した。その混合物を約 2 時間攪拌した。真空下にて全ての揮発性物質を除去した。生成物 3d について、それ以上の精製を行わなかった。

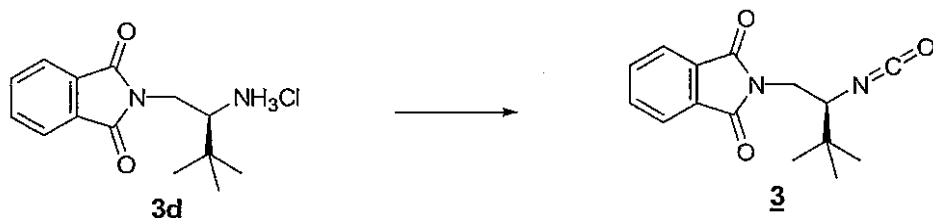
【0216】

(工程 D)

【0217】

50

【化 9 6】



ジクロロメタン 20 mL および NaHCO_3 飽和水溶液 20 mL 中のアミン塩酸塩 **3d** (1.14 g) の混合物を、0 で、ホスゲン (10 mL、15% トルエン溶液) で処理し、そして 2 時間撹拌した。その反応混合物をジクロロメタン 100 mL で希釈し、そして冷 NaHCO_3 飽和水溶液 30 mL で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、トルエン 10 mL でさらに希釈した、この混合物を濃縮し、そして生成物 **3** を、0.2 M トルエン溶液として、保持した。

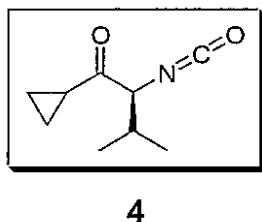
10

【0 2 1 8】

(中間体 4 の合成)

【0 2 1 9】

【化 9 7】

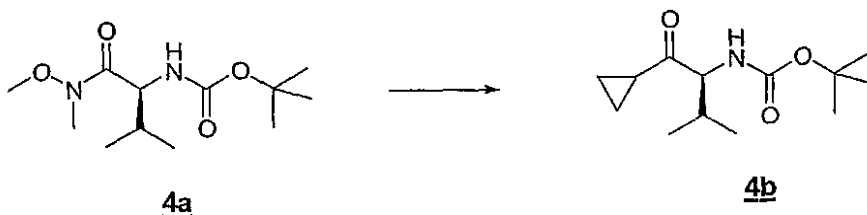


20

(工程 A)

【0 2 2 0】

【化 9 8】



30

THF 中のアミド **4a** (0.5 g、1 当量) に、0 で、臭化シクロプロピルマグネシウム (4 当量、7.68 mmol) を加えた。15 分後、その反応物を室温まで温め、この反応物を、室温で、5 時間撹拌し、次いで、1 N HCl を加えることにより、クエンチした。反応物を EtOAc で希釈し、そしてプラインで洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、カラムクロマトグラフィー (これは、ヘキサン中の 10% EtOAc を使う) で精製して、0.2 g の生成物 **4b** を得た。収率 43.1%。

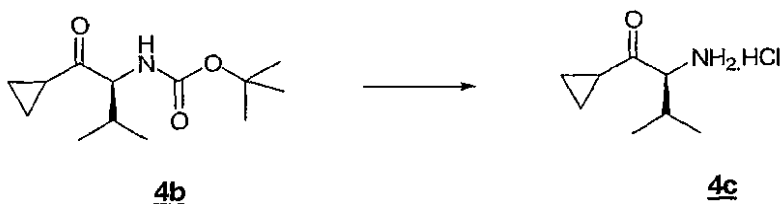
40

【0 2 2 1】

(工程 B)

【0 2 2 2】

【化 9 9】



N - Boc 保護アミン **4b** (0.2 g) に、4 M HCl (ジオキサン中) を加えた。

50

その反応物を、室温で、50分間攪拌し、そのTLCにより、この反応が完結したことが明らかとなった。その混合物を乾燥状態まで濃縮して、0.162gの生成物4cを得た。

【0223】

(工程C)

【0224】

【化100】



10

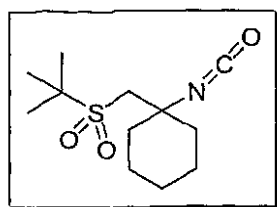
CH₂Cl₂中のホスゲン(2当量、1.65mmol)、NaHCO₃(5mL飽和水溶液)に、0で、4cを加えた。その混合物を、室温で、2.5時間攪拌した。それを漏斗で分離した。有機層をNa₂SO₄(無水)で乾燥した。冷却浴を使って、それを半分の容量まで濃縮した。それを10mLまで希釈して、0.083Mジクロロメタン溶液として、所望イソシアネート4を得た。

【0225】

(中間体5の合成)

【0226】

【化101】



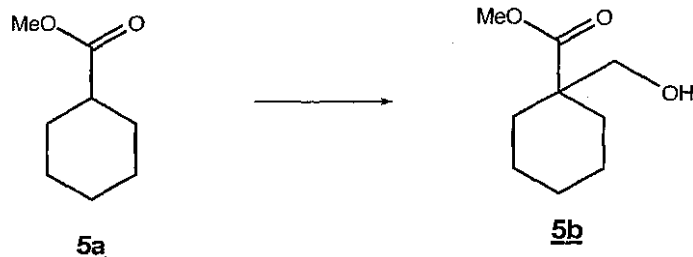
5

30

(工程A)

【0227】

【化102】



40

シクロヘキサンカルボン酸メチル5a(11.1g; 78mmol)の無水THF(200mL)攪拌溶液に、-78で、窒素雰囲気下にて、KHMDs(0.5Mトルエン溶液200mL)を滴下した。この添加が完了したとき、その反応物を、この温度で、さらに0.5時間維持した後、ベンジルククロメチルエーテル(18.6mL; 134mmol)を加えた。この反応物を、一晩にわたって、室温まで温め、そして水(100mL)を加えた。水性ワークアップにより、残渣が得られ、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、溶離液として、EtOAc;ヘキサン(1:10)を使用する)で精製して、無色油状物として、所望の不純な中間体エーテル(14.98g)を得た。

【0228】

10%Pd/C(0.5g)および前記粗エーテル(4.1g)のMeOH(80mL

50

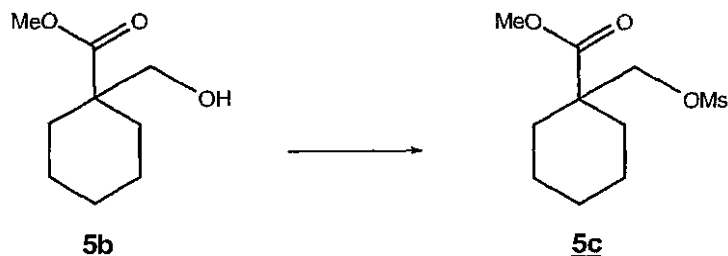
）黒色懸濁液を、室温で、一晚にわたって、窒素雰囲気（バルーン）に晒した。その反応物をセライトのベッドで濾過し、そして固形物をメタノールで十分に洗浄した。合わせた濾液を減圧下にて濃縮し、その粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（これは、EtOAc；ヘキサン（1：5）を使用する）で精製して、無色油状物として、第一級アルコール（5b；0.62g）を得た。

【0229】

（工程B）

【0230】

【化103】



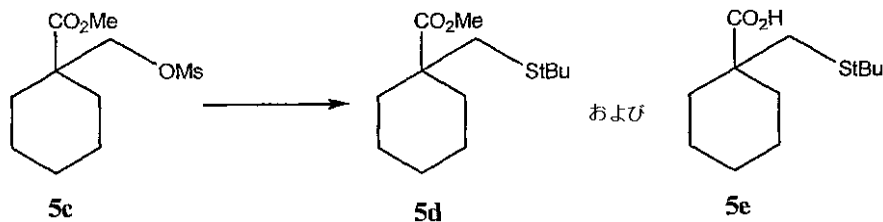
第一級アルコール（5b；0.62g）の攪拌溶液に、0 で、窒素雰囲気下にて、塩化メタンスルホン（0.31ml）を加え、続いて、トリエチルアミン（0.75ml）を加えた。得られた混合物を、この温度で、0.5時間攪拌した。その反応混合物をEtOAcに抽出し、そして1M HCl、NaHCO₃ 飽和水溶液、水で洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、そして濃縮した。その残渣を（メシレート5c；0.74g）を黄色油状物として得、これを、精製することなく、引き続いた工程で使用した。

【0231】

（工程C）

【0232】

【化104】



ジメチルホルムアミド（20ml；無水；Aldrich）を水素化ナトリウム（0.56g；Aldrich）に加え、その懸濁液に、氷浴中で冷却しつつ、窒素雰囲気下にて、第三級ブチルメルカプタンを加えた。一旦、添加が完了すると、このメシレート（5c；これは、アルコール2.00gから、上記のように調製した；5b）を加え、そして得られた混合物を、室温で、一晚攪拌した。その反応物をEtOAcと水との間で分配し、そして有機相を分離し、乾燥した（MgSO₄）。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（これは、EtOAc - ヘキサン（2：98）を使用する）にかけると、メチルエステル - スルフィド（5d；1.75g）が得られた。水相にEtOAcを加え、そして水層のpH = 1となるまで、10% HCl水溶液を加えた。有機層を分離し、水で洗浄し、そして減圧下にて濃縮して、白色固形物として、スルフィド - カルボン酸（5e；0.747g）を得た。

【0233】

（工程D）

【0234】

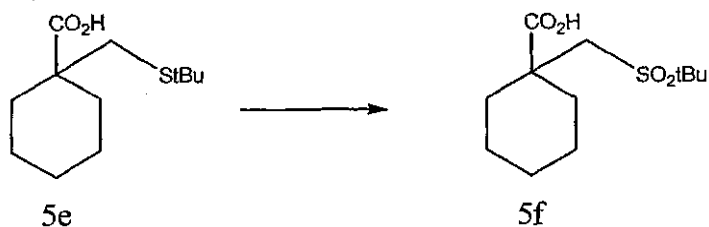
10

20

30

40

【化 1 0 5】



メタノール (7 5 m l) 中のスルフィド (5 e ; 2 . 2 8 7 g) にオキシソンの溶液 (1 8 . 0 0 g ; A l d r i c h) を加え、得られた白色懸濁液を、室温で、一晚攪拌した。減圧下にて揮発性物質を除去し、そして白色固形物を E t O A c と水との間で分配した。有機相を分離し、乾燥し、そして濃縮して、スルホン (5 f ; 2 . 5 2 g ; ある程度の溶媒を含有する) を得た。

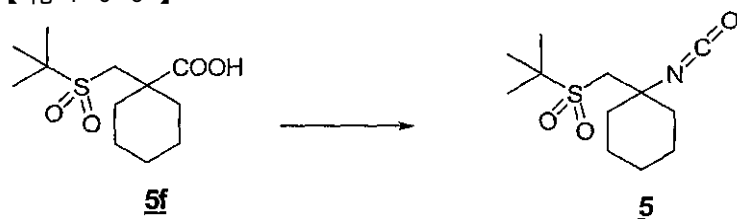
10

【 0 2 3 5】

(工 程 E)

【 0 2 3 6】

【化 1 0 6】



20

酸 5 f (1 . 6 1 g) のトルエン 5 0 m L 溶液を、D P P A (1 当量、1 . 3 3 m L 、 $d = 1 . 2 7 0$) およびトリエチルアミン (1 当量、0 . 8 5 m L 、 $d = 0 . 7 2 6$) で処理した。その混合物を、2 時間にわたって、1 0 0 °C まで加熱した。この反応混合物を $N a H C O _ 3$ 飽和水溶液で希釈し、そしてジクロロメタン ($2 \times 1 0 0$ m L) で抽出した。合わせた有機層を $N a H C O _ 3$ 飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を $M g S O _ 4$ で乾燥し、濾過し、およそ 2 0 m L の溶媒が残るまで、減圧下にて濃縮した。トルエンを使用して、生成物 5 の溶液を 0 . 2 M 濃度に調節した。

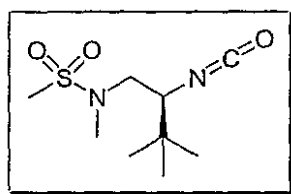
30

【 0 2 3 7】

(中 間 体 6 の 合 成)

【 0 2 3 8】

【化 1 0 7】

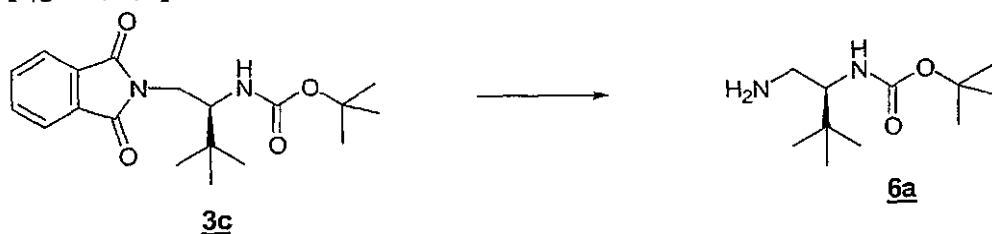
**6**

40

(工 程 A)

【 0 2 3 9】

【化 1 0 8】



フタルイミド 3 c (7 g) の Me O H (1 0 0 m L) 溶液にヒドラジン (0 . 9 m L 、 2 8 . 6 8 m m o l 、 1 . 4 当量) を加え、その混合物を、(N₂ 下にて)、6 時間還流した。T L C により、一部の出発物質が存在していることが明らかとなり、さらに多くのヒドラジン (0 . 4 5 m L) を加え、そして攪拌を、室温で、一晩継続した。白色沈殿物が形成された。固形物を濾過して除き、その濾液を濃縮して、白色固形物として、生成物 6 a (4 . 4 8 g) を得た。

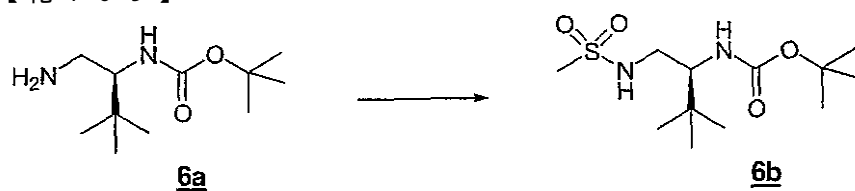
10

【 0 2 4 0】

(工 程 B)

【 0 2 4 1】

【化 1 0 9】



20

アミン 6 a (2 . 1 6 g 、 1 0 m m o l) のジクロロメタン 1 0 0 m L 溶液を 0 まで冷却し、そしてトリエチルアミン (2 当量、2 . 8 m L) で処理した。塩化メタンスルホニル (1 . 2 当量、0 . 9 3 m L) を滴下した。その不均一混合物を一晩攪拌した (温度 0 ~ 2 5) 。固形物を濾過して除き、その濾液を、塩化アンモニウム飽和水溶液 (1 0 0 m L) およびブライン (1 0 0 m L) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その残渣に少量のジクロロメタン / 酢酸エチル (およそ 1 0 m L) を吸収させ、そして不溶な白色固形物を濾過して除いた。その濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、濃厚な半固形物として、生成物 6 b (2 . 7 g) を得た。

30

【 0 2 4 2】

(工 程 C)

【 0 2 4 3】

【化 1 1 0】



40

スルホンアミド 6 b (2 . 2 g 、 7 . 5 m m o l) の乾燥 D M F (5 0 m L) 溶液を 0 まで冷却し、そして炭酸セシウム (3 当量、7 . 3 4 g) で処理した。ヨードメタン (5 当量、2 . 3 4 m L) を滴下し、その混合物を 4 5 分間攪拌した。冷却浴を取り外し、この混合物をさらに 4 時間攪拌した。塩化アンモニウム飽和水溶液 (1 0 0 m L) を加えることにより、この反応をクエンチし、そして酢酸エチル (2 x 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を、水 (2 0 0 m L) 、ブライン (2 0 0 m L) で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマ

50

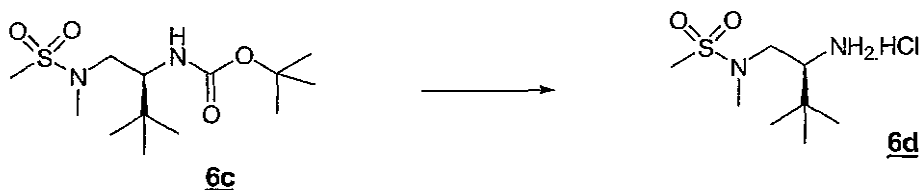
トグラフィーにかけて、生成物 6 c (2 . 1 6 g) を得た。

【 0 2 4 4 】

(工程 D)

【 0 2 4 5 】

【 化 1 1 1 】



10

N - B o c 保護アミン 6 c (2 . 1 g 、 6 . 8 2 m m o l) を、室温で、ジオキサン中の 4 M H C l (2 0 m L) に溶解した。その反応混合物を 1 時間攪拌し、次いで、減圧下にて全ての揮発性物質を除去して、定量収量で、生成物 6 d を得た。

【 0 2 4 6 】

(工程 E)

【 0 2 4 7 】

【 化 1 1 2 】



20

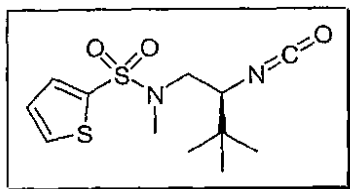
ジクロロメタンおよび N a H C O ₃ 飽和水溶液中のアミン塩酸塩 6 d の混合物を、0 で、ホスゲン (1 5 % トルエン溶液) で処理し、そして 2 時間攪拌した。その反応混合物をジクロロメタンで希釈し、そして冷 N a H C O ₃ 飽和水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そしてトルエンでさらに希釈した。この混合物を濃縮し、生成物 6 を、0 . 2 M トルエン溶液として、調節し保持した。

【 0 2 4 8 】

(中間体 7 の合成)

【 0 2 4 9 】

【 化 1 1 3 】



7

30

イソシアネート 6 について記述した手順に従って、イソシアネート 7 を調製した。スルホンアミド合成工程において、塩化メタンスルホニルに代えて、塩化 2 - チオフェンスルホニルを使用した。

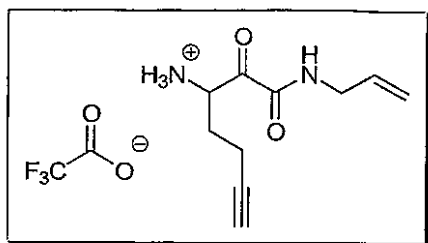
【 0 2 5 0 】

(中間体 8 の合成)

【 0 2 5 1 】

40

【化 1 1 4】

**8**

(工程 A)

【0 2 5 2】

【化 1 1 5】



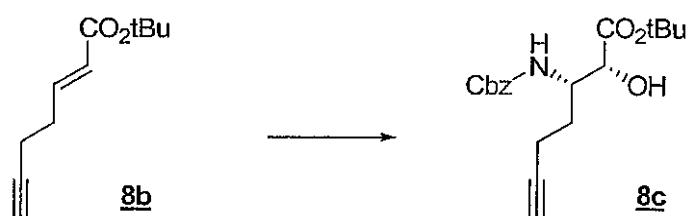
4 - ペンチン - 1 - オール 8 a の溶液 (4 . 1 5 g ; A l d r i c h) にデス - マーチンペルヨージナン (3 0 . 2 5 g ; A l d r i c h) を加え、そして得られた混合物を 4 5 分間攪拌した後、(第三級ブトキシカルボニルメチレン) トリフェニルホスホラン (2 6 . 7 5 g ; A l d r i c h) を加えた。得られた黒色反応物を一晩攪拌し、酢酸エチルで希釈し、亜硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、水、ブラインで洗浄し、そして乾燥した。減圧下にて揮発性物質を除去し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、溶離液として、ヘキサン中の 1 % 酢酸エチルを使用する) で精製して、所望化合物 8 b (3 . 9 2 g) を得た。一部の不純な画分もまた得られたが、この時点では、無視した。

【0 2 5 3】

(工程 B)

【0 2 5 4】

【化 1 1 6】



n - プロパノール (2 0 m L ; A l d r i c h) 中のアルケン 8 b (1 . 9 g)、n - プロパノール (4 0 m L) 中のカルバミン酸ベンジル (4 . 9 5 g ; A l d r i c h)、水 (7 9 m l) 中の NaOH (1 . 2 9 g)、次亜塩素酸第三級ブチル (3 . 7 m l)、n - プロパノール (3 7 . 5 m l) 中の (DHQ) 2 P H A L (0 . 4 2 3 g ; A l d r i c h)、オスミウム酸カリウム二水和物 (p o t a s s i u m o s m a t e : d e h y d r a t e) (0 . 1 5 4 4 g ; A l d r i c h)、ならびに A n g e w . C h e m . I n t . E d . E n g l (1 9 9 8)、3 5、(2 3 / 2 4)、p p . 2 8 1 3 - 7 に示された手順を用いて、粗生成物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、E t O A c : ヘキサン (1 : 5) を使用する) で精製して、白色固形物として、所望アミノアルコール 8 c (1 . 3 7 g、3 7 %) を得た。

【0 2 5 5】

(工程 C)

10

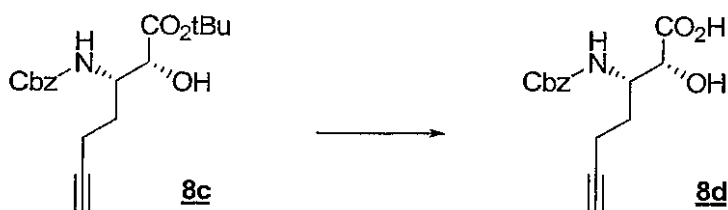
30

40

50

【 0 2 5 6 】

【 化 1 1 7 】



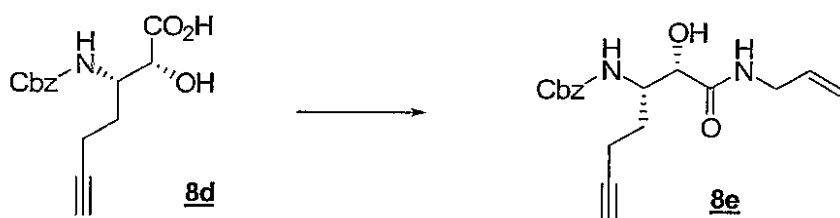
エステル 8 c (0 . 7 0 0 g) にジオキサン中の 4 M H C l (2 0 m l ; A l d r i c h) を加え、そして得られた混合物を、室温で、一晩放置した。減圧下にて揮発性物質を除去して、白色固形物として、酸 8 d (0 . 6 2 1 g) を得た。

【 0 2 5 7 】

(工 程 D)

【 0 2 5 8 】

【 化 1 1 8 】



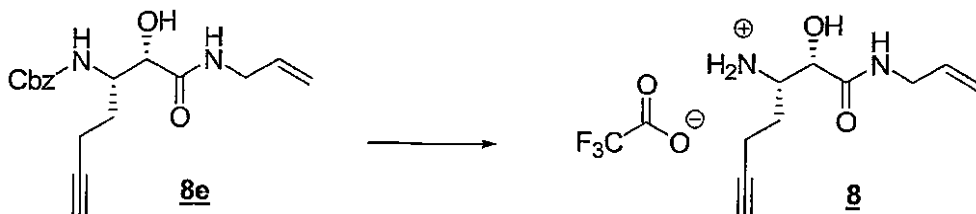
カルボン酸 8 d (2 . 0 0 g) およびアリルアミン (0 . 6 1 6 m l) のジクロロメタン (2 0 m l) 溶液に、室温で、B O P 試薬 (3 . 6 5 g ; S i g m a) を加え、続いて、トリエチルアミン (3 . 4 5 m l) を加え、そして得られた混合物を一晩攪拌した。この反応混合物を E t O A c と 1 0 % H C l 水溶液との間で分配した。有機相を分離し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、水で洗浄し、乾燥した (硫酸マグネシウム) 。その粗反応生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、溶離液として、 (E t O A c : ヘキサン ; 7 0 : 3 0) を使用する) で精製して、粘稠な黄色油状物として、所望アミド 8 e (1 . 7 3 g) を得た。

【 0 2 5 9 】

(工 程 E)

【 0 2 6 0 】

【 化 1 1 9 】



N - C b z アミン 8 e (8 5 . 8 m g) のトリフルオロ酢酸 / メチル 4 : 1 混合物 5 m l 溶液を、室温で、約 3 時間攪拌した。減圧下にて全ての揮発性物質を除去した。生成物 8 を、高真空下にて、約 3 時間置き、そして、さらに精製することなく、使用した。

【 0 2 6 1 】

(中 間 体 9 の 合 成)

(工 程 1)

【 0 2 6 2 】

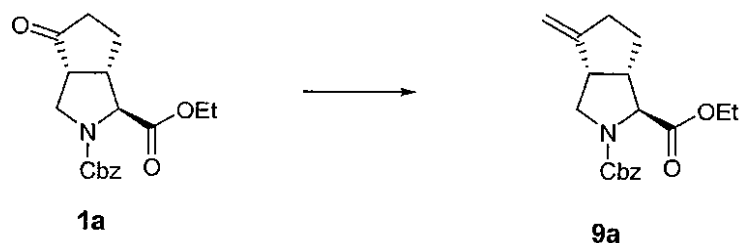
10

20

30

40

【化 1 2 0】



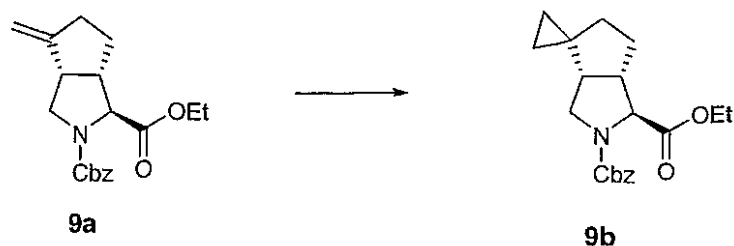
1a (13.24 g、40 mmol、Monn and Valli, J. Org. Chem., 1994, 59, 2773-2778で記載されているように、調製した)の THF (200 mL) 溶液に、亜鉛末 (21 g、320 mmol)、ジルコネセン (zirconocene) ジクロライド (14.04 g、48 mmol)、最後に、ジクロロメタン (6.18 mL、44 mmol) を滴下した。その反応混合物を、5 時間にわたって、還流状態まで加熱した。次いで、それを室温まで冷却し、次いで、氷浴を使用して、0℃まで冷却した。気体の発生が止まるまで、水を滴下した (注意：発熱性)。このジエチルエーテル (400 mL) を加え、その混合物をセライトのパッドで濾過した。その濾過ケーキをエーテル (200 mL) でリンスし、そして合わせた濾液を、水 (2 × 500 mL)、1 N HCl 水溶液 (500 mL)、水 (500 mL)、ブライン (500 mL) で精製して、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (これは、10/90 ~ 20/80 の EtOAc / ヘキサンを使用する) で精製して、淡黄色油状物として、6.82 g の 9a を得た。

【0 2 6 3】

(工程 2)

【0 2 6 4】

【化 1 2 1】



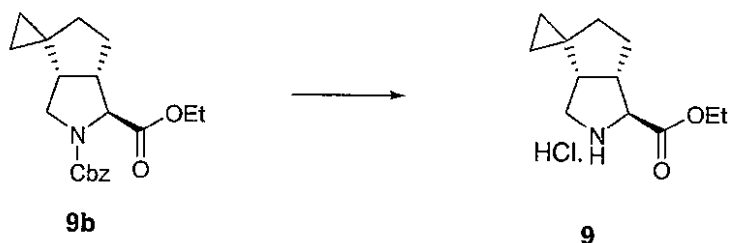
ジクロロメタン (100 mL) に、0℃で、窒素雰囲気下にて、ジエチル亜鉛 (ヘプタン中で 1 M、73 mL、73 mmol) を加えた。30 分間にわたって、トリフルオロ酢酸 (5.6 mL、73 mmol) を滴下した。この温度をさらに 15 ~ 20 分間維持した。次いで、20 分間にわたって、ジヨードメタン (5.9 mL、73 mmol) を滴下し、そして温度をさらに 15 ~ 20 分間維持した。最後に、9a (4.8 g、14.6 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液を滴下した。その反応混合物を、16 時間にわたって、室温まで温めた。次いで、この反応混合物を 0℃まで冷却し、そして飽和塩化アンモニウム溶液 (200 mL) を加えることにより、クエンチした。水層を分離し、そしてジクロロメタン (125 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (これは、15/85 の EtOAc / ヘキサンを使用する) で精製して、2.89 g の 9b を得た。

【0 2 6 5】

(工程 3)

【0 2 6 6】

【化 1 2 2】



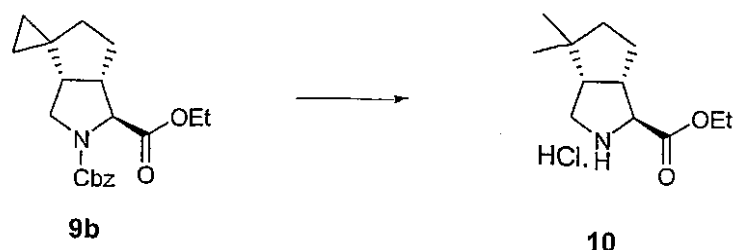
9b (2.41 g、7.03 mmol) のよく攪拌したエタノール (100 mL) 溶液に、ジオキサン (2 mL) 中の 4 M HCl および触媒量の 10 % 炭素上パラジウムを加えた。その混合物を、室温で、5 時間にわたって、水素ガスで満たしたバルーンで水素化した。この時点で、この触媒の別の部分を加え、この混合物を 16 時間水素化した。この反応を停止し、セライトのパッドで濾過し、エタノールでリンスし、その濾液を濃縮して、1.74 g の 9 を得、これを、さらに精製することなく、使用した。

【0 2 6 7】

(中間体 10 の合成)

【0 2 6 8】

【化 1 2 3】



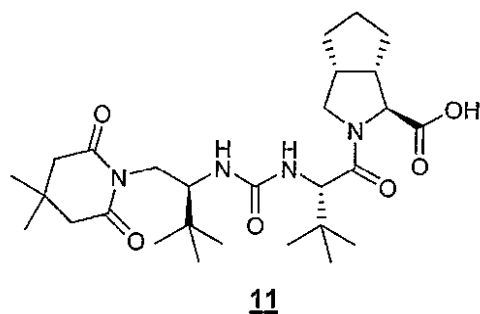
10 % 炭素上パラジウムに代えて酸化白金 (I V) を使用し、上記水素化手順 (工程 3) を使用して、化合物 9b を必要物質 10 に変換し得る。

【0 2 6 9】

(以下の化合物の合成)

【0 2 7 0】

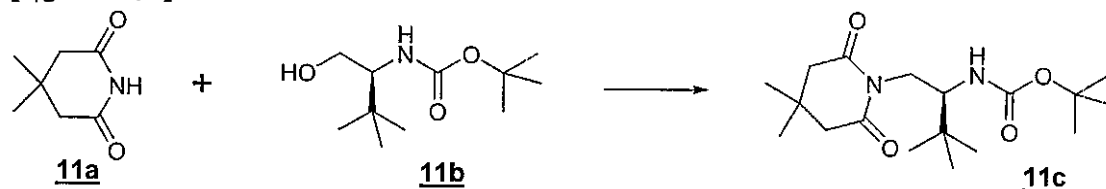
【化 1 2 4】



(工程 A)

【0 2 7 1】

【化 1 2 5】



4 , 4 - ジメチルグルタリミド (glutarimide) 11a (1 . 5 当量、4 . 50

86 g、Aldrich)の乾燥THF(200 mL)溶液を0℃まで冷却し、そしてトリフェニルホスフィン(3当量、18.07 g)およびS-Boc-第三級ブチルグリシノール11b(5 g、Aldrich)で処理した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル(2.5当量、11.3 mL、d = 1.027)を滴下し、そして得られた溶液を0℃で撹拌した。10分後、この混合物はスラリーになり、そして撹拌を一晩(0~25℃)継続した。この混合物を減圧下にて濃縮し、その残渣をエーテル80 mLに溶解した。ヘキサン(100 mL)を加え、沈殿した固形物を濾過して除いた。その濾液を、その半分の容量まで濃縮し、再度、ヘキサン(100 mL)を加えた。固形物を濾過して除いた。その濾液を減圧下にて濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン; 2:8)にかけて、白色固形物として、生成物11c(4.0 g; 51%)を得た。

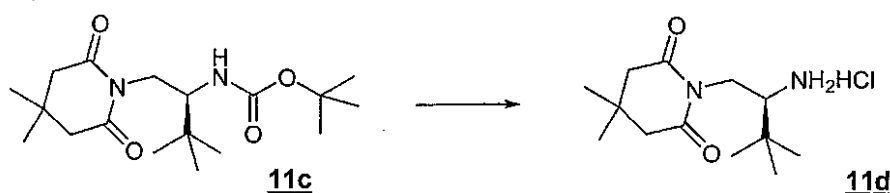
10

【0272】

(工程B)

【0273】

【化126】



20

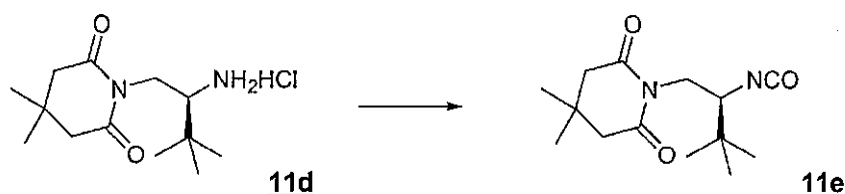
N-Boc保護アミン11c(3 g)を、ジオキサン中の4 M HCl溶液(50 mL)に溶解した。TLC分析(酢酸エチル/ヘキサン; 2:8)により決定したとき全ての出発物質が消費されるまで、その反応混合物を約1時間撹拌した。減圧下にて全ての揮発性物質を除去して、白色固形物として、生成物11d(2.4 g; 98%)を得た。

【0274】

(工程C)

【0275】

【化127】



30

アミン塩酸塩11d(1.0 g)のジクロロメタン40 mL溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液40 mLで処理し、そして0℃で、10分間激しく撹拌した。撹拌を停止し、そして層分離した。針を経由して、有機層(下層)に、ホスゲン(20%トルエン溶液10 mL)を一度に加えた。添加直後、その混合物を、0℃で、10分間激しく撹拌し、さらに、室温で、2.5時間撹拌した。この混合物をジクロロメタン100 mLで希釈し、そして層分離した。有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液30 mLで洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濾過し、その濾液をトルエン50 mLで希釈した。得られた溶液を濃縮し、そして生成物11eを、0.241 M溶液として、保持した。

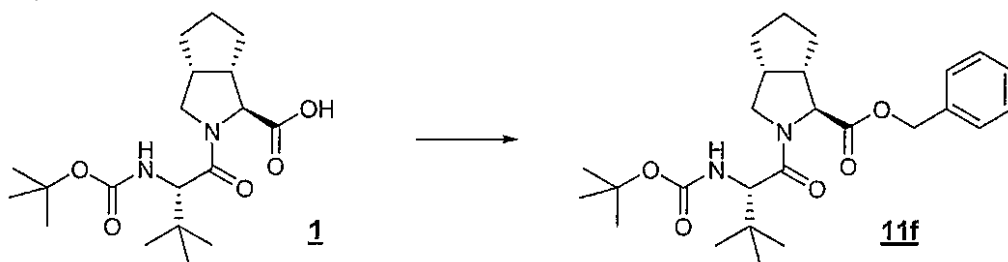
40

【0276】

(工程D)

【0277】

【化 1 2 8】



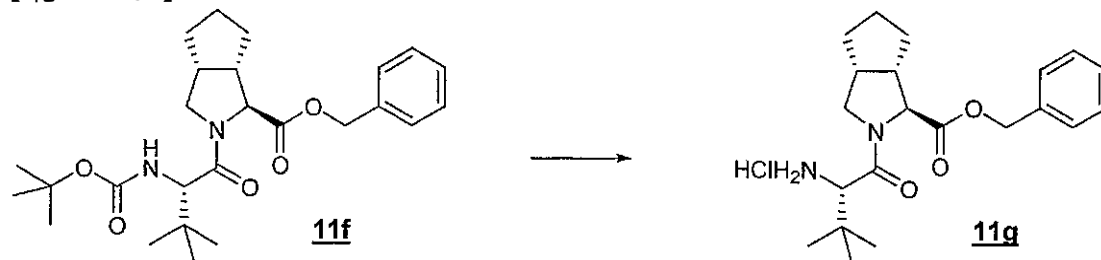
酸 1 (2 . 1 9 g) の乾燥 D M F (4 0 m L) 溶液を 0 ℃ まで冷却し、そして炭酸セシウム (1 . 2 当量、 1 . 2 2 g) で処理し、続いて、臭化ベンジル (1 . 2 当量、 0 . 8 5 m L 、 d 1 . 4 3 8) を加えた。その反応混合物を 2 4 時間 (温度 : 0 ~ 2 5 ℃) 撹拌した。この混合物を酢酸エチル (3 5 0 m L) で希釈し、そして水 (3 × 5 0 m L) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配 : ヘキサン ~ 酢酸エチル / ヘキサン 2 5 : 7 5) にかけて、透明油状物として、生成物 1 1 f (2 . 1 g ; 7 7 %) を得た。

【 0 2 7 8】

(工程 E)

【 0 2 7 9】

【化 1 2 9】



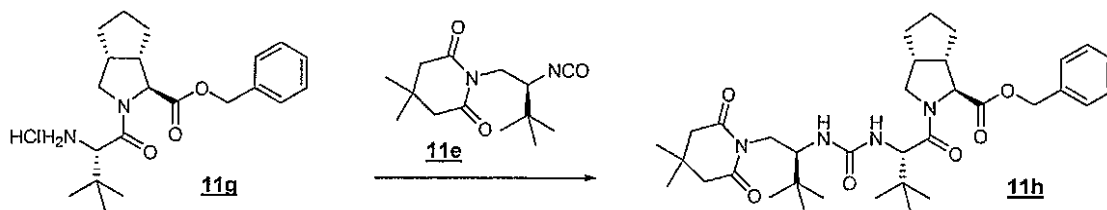
N - B o c 保護アミン 1 1 f (2 . 1 g) を、ジオキサン中の 4 M H C l 溶液 5 0 m L に溶解した。得られた溶液を、T L C 分析 (酢酸エチル / ヘキサン ; 2 5 : 7 5) で決定したとき、全ての出発物質が消費されるまで、室温で撹拌した。1 時間後、減圧下にて全ての揮発性物質を除去して、白色固形物として、生成物 1 1 g (1 . 8 g ; 9 8 %) を得た。

【 0 2 8 0】

(工程 F)

【 0 2 8 1】

【化 1 3 0】



アミン塩酸塩 1 1 g の乾燥ジクロロメタン 1 0 m L 溶液を、0 ℃ で、N - メチルモルホリン (2 . 5 当量、 0 . 7 m L 、 d 0 . 9 2 0) で処理した。得られた溶液を 5 分間撹拌し、続いて、イソシアネート 1 1 e (1 . 3 当量、 0 . 2 4 1 M トルエン溶液 1 3 . 6 m L) を加えた。その反応混合物を 5 分間撹拌し、そして冷却浴を取り外した。この混合物をさらに 2 時間撹拌した。この混合物をジクロロメタン (2 0 0 m L) と 1 M H C l 水溶液 (5 0 m L) との間で分配した。層分離し、そして有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (5 0 m L) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして

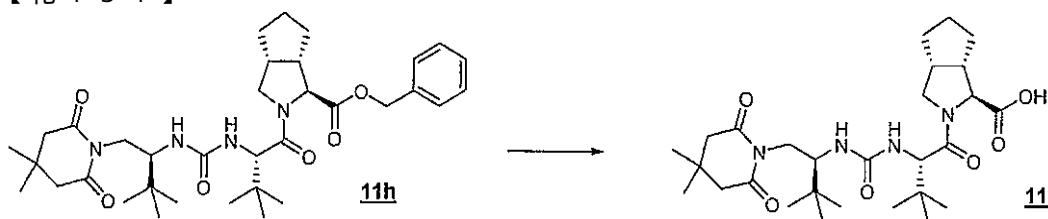
減圧下にて濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：アセトン／ヘキサン；5：95～35：65）にかけて、白色固形物として、生成物11h（1.33g；84%）を得た。

【0282】

（工程G）

【0283】

【化131】



10

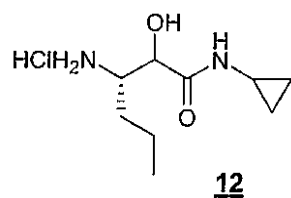
ベンジルエステル11h（1.3g）を酢酸エチル30mLに溶解し、そして炭素上20%水酸化パラジウム（palladium dihydroxide）（0.1mol%；145mg）で処理した。その不均一混合物を、50psiで、2時間水素化した。この混合物をジクロロメタン200mLで希釈し、そしてセライトのショートパス（short path）で濾過した。その濾液を減圧下にて濃縮して、白色固形物として、生成物11（1.1g；98%）を得た。

【0284】

（以下の化合物の合成）

【0285】

【化132】

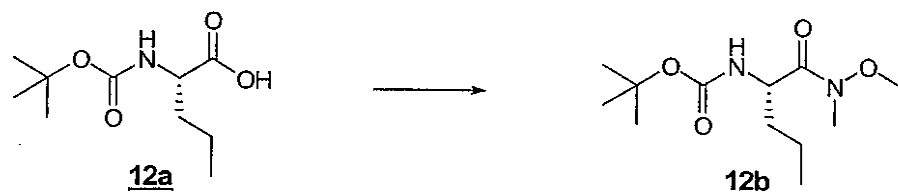


20

（工程A）

【0286】

【化133】



30

酸12a（2g）の乾燥ジクロロメタン100mLおよびDMF（5mL）溶液を、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（1.1当量、986mg）、BOP試薬（1.1当量、4.47g）およびN-メチルモルホリン（3.3当量、3.3mL、d 0.920）で処理した（その順序）。その混合物を、一晚にわたって、50℃まで加熱した。この反応混合物をその半分の容量まで濃縮し、そして酢酸エチル400mLで希釈した。有機層を、水（80mL）、1M HCl水溶液（80mL）、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液（80mL）およびブライン（80mL）で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：アセトン／ヘキサン；5：95～3：7）にかけて、透明油状物として、生成物12bを得た。

40

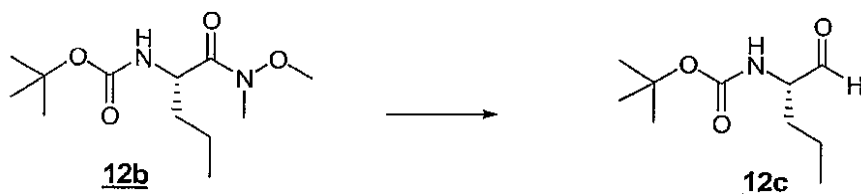
【0287】

（工程B）

50

【 0 2 8 8 】

【 化 1 3 4 】



アミド 12b (2.2 g) の乾燥 THF (100 mL) 溶液を 0℃ まで冷却した。水素化リチウムアルミニウム溶液 (1.3 当量) を滴下した。5 分後、冷却浴を取り外し、その混合物を室温まで到達させた。TLC 分析 (酢酸エチル / ヘキサン; 2 : 8) により、全ての出発物質が消費されたことが明らかとなった。数滴の硫酸水素ナトリウム水溶液を加えることにより、過剰の LAH を慎重にクエンチした。その混合物をエーテル 200 mL で希釈し、そして白色固形物が沈殿するまで、硫酸水素ナトリウム飽和水溶液を少しずつ加えた。この混合物をセライトで濾過し、その濾液をブライン 50 mL で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配: 酢酸エチル / ヘキサン; 5 : 95 ~ 4 : 6) にかけて、無色油状物として、アルデヒド生成物 12c を得た。

10

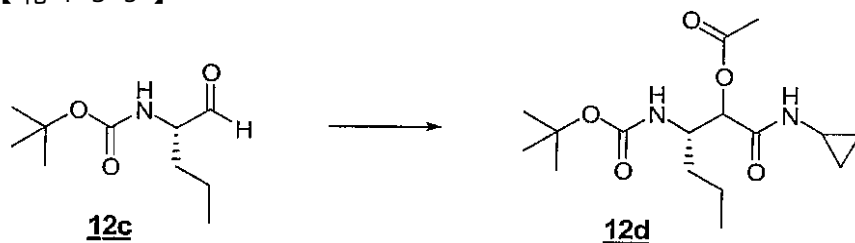
【 0 2 8 9 】

(工 程 C)

20

【 0 2 9 0 】

【 化 1 3 5 】



アルデヒド 12c (1.8 g) の乾燥ジクロロメタン 100 mL 溶液を、イソニトリル (1.1 当量、680 mg) および酢酸 (2 当量、1.02 mL、d = 1.0149) で処理した。その混合物を一晩撹拌した。真空中にて全ての揮発性物質を除去し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配: 酢酸エチル / ヘキサン; 2 : 8 ~ 6 : 4) にかけて、白色固形物として、生成物 12d を得た。

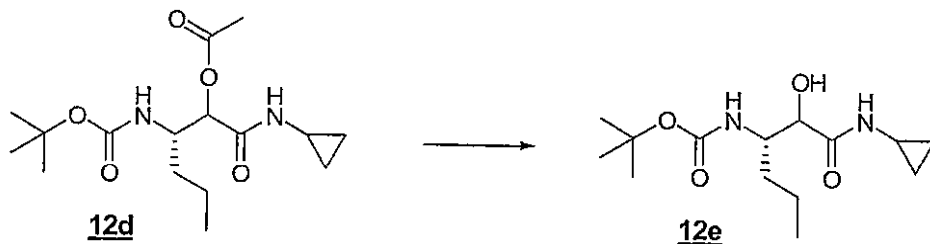
30

【 0 2 9 1 】

(工 程 D)

【 0 2 9 2 】

【 化 1 3 6 】



40

アセテート 12d (1.6 g) の THF / MeOH / 水の 1 : 1 : 1 混合物 60 mL 溶液を水酸化リチウム-水和物で処理し、そして TLC 分析 (酢酸エチル / ヘキサン; 1 : 1) で決定したとき全ての出発物質が消費されるまで、およそ 1 時間撹拌した。ロータvap (rotavap) で揮発性物質を除去し、その残渣をジクロロメタン (150 mL) で希釈した。層分離し、水層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 30 mL で希釈し、そして

50

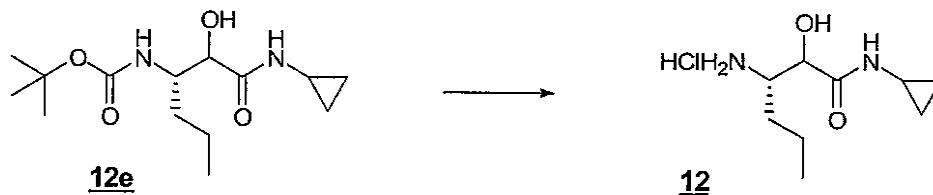
ジクロロメタン (3 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、白色固形物として、生成物 12 e を得た。

【 0 2 9 3 】

(工程 E)

【 0 2 9 4 】

【 化 1 3 7 】



10

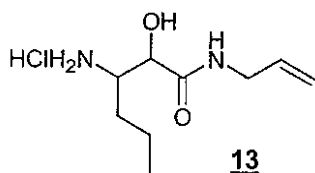
N - B o c 保護アミン 12 e (1 . 5 g) を、ジオキサン中の 4 M H C l (20 mL) に溶解した。その反応混合物を、全ての出発物質が消費されるまで、約 1 時間撹拌した。真空下にて全ての揮発性物質を除去して、白色固形物として、生成物 12 を得た。

【 0 2 9 5 】

(以下の化合物の合成)

【 0 2 9 6 】

【 化 1 3 8 】



20

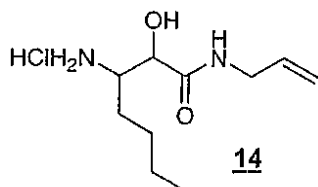
アミン塩酸塩 12 の調製について記述した合成経路に従って、アミン塩酸塩 13 を調製する。出発物質として、市販の N - B o c - D , L - ノルバリンを使用し、シクロプロピルイソシアニドに代えて、アリルイソシアニドを使用して、対応するアリルアミドを形成する。

【 0 2 9 7 】

(以下の化合物の合成)

【 0 2 9 8 】

【 化 1 3 9 】



30

アミン塩酸塩 12 の調製について記述した合成経路に従って、アミン塩酸塩 14 を調製する。出発物質として、N - B o c - D , L - ノルロイシンを使用し、シクロプロピルイソシアニドに代えて、アリルイソシアニドを使用して、対応するアリルアミドを形成する。

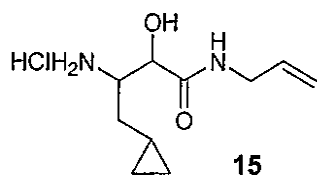
40

【 0 2 9 9 】

(以下の化合物の合成)

【 0 3 0 0 】

【化 1 4 0】



アミン塩酸塩 12 の調製について記述した合成経路に従って、アミン塩酸塩 15 を調製する。出発物質として、N - B o c - シクロプロピル - D , L - アラニンを使用し、シクロプロピルイソシアニドに代えて、アリルイソシアニドを使用して、対応するアリルアミドを形成する。

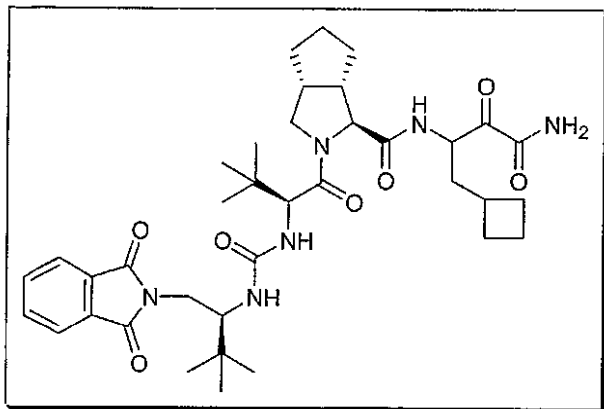
【 0 3 0 1】

(インヒビターの合成)

(調製実施例 A)

【 0 3 0 2】

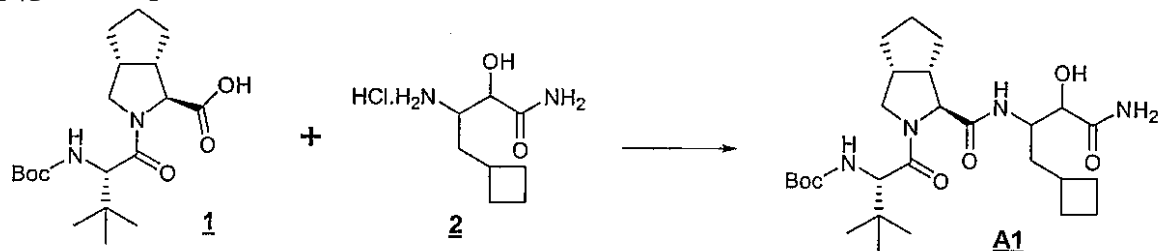
【化 1 4 1】

**A**

(工程 1)

【 0 3 0 3】

【化 1 4 2】



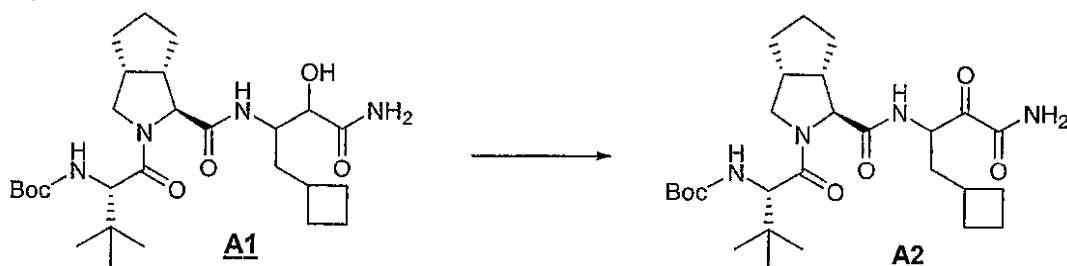
酸 1 (2 5 5 m g) の乾燥ジクロロメタン 5 m L および乾燥 D M F (5 m L) 溶液を、0 で攪拌し、そして H A T U (3 6 8 m g) で処理した。アミン塩酸塩 2 (2 0 1 m g) を加え、続いて、N - メチルモルホリン (0 . 4 2 m L) を加えた。その反応混合物を室温まで徐々に温め、そして一晩攪拌した。真空下にて全ての揮発性物質を除去し、その残渣に酢酸エチル 1 0 0 m L を吸収させた。有機層を、1 N H C l 水溶液 (1 5 m L)、N a H C O ₃ 飽和水溶液 (1 5 m L)、水 (1 5 m L)、ブライン (1 5 m L) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、所望生成物 A 1 を得た。この生成物について、それ以上の精製は実行しなかった。

【 0 3 0 4】

(工程 2)

【 0 3 0 5】

【化 1 4 3】



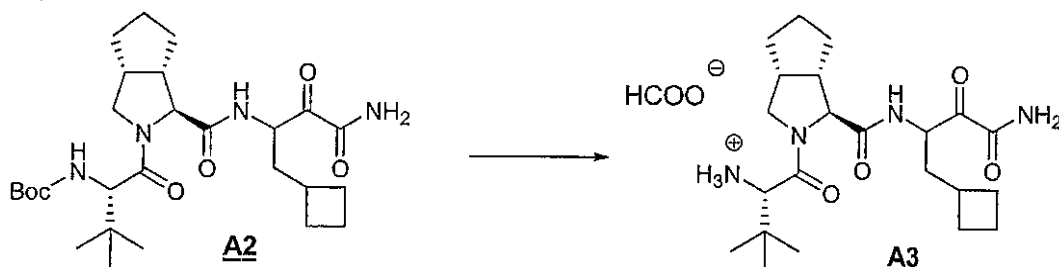
A 1 (3 6 0 m g) のトルエン / D M S O の 1 : 1 混合 2 0 m L 溶液を E D C I (1 . 3 g) およびジクロロ酢酸 (0 . 4 2 m L 、 d 1 . 5 6 3) で処理した。反応混合物を、室温で、約 3 時間撹拌した。この反応混合物をジクロロメタン (1 0 0 m L) で希釈し、そして N a H C O ₃ 飽和水溶液 (1 5 m L) 、 1 N H C l 水溶液 (1 5 m L) およびブライン (1 5 m L) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配 : アセトン / ヘキサン ; 2 : 8 ~ 5 : 5) にかけて、収率 8 4 % で、生成物 A 2 を得た。

【 0 3 0 6 】

(工 程 3)

【 0 3 0 7 】

【化 1 4 4】



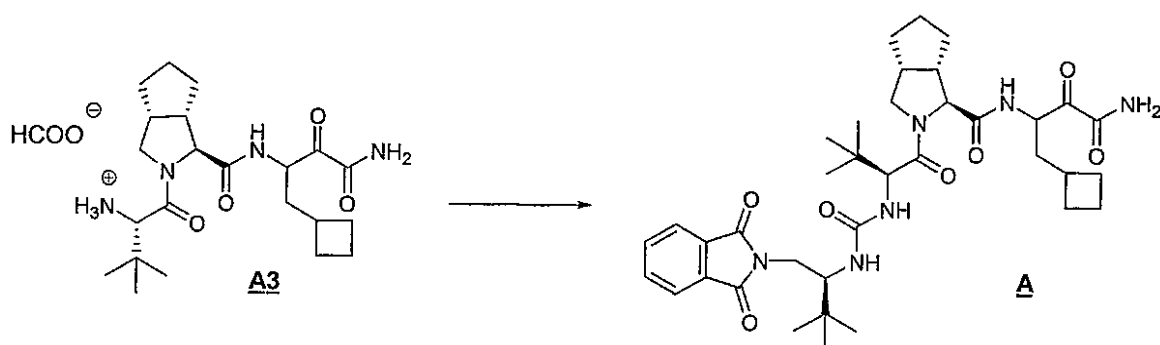
N - B o c 保護アミン A 2 をギ酸 1 0 m L で処理した。得られた溶液を 2 時間撹拌した。減圧下にて全ての揮発性物質を除去した。生成物 A 3 について、それ以上の精製を行わなかった。

【 0 3 0 8 】

(工 程 4)

【 0 3 0 9 】

【化 1 4 5】



アミン塩 A 3 の乾燥塩化メチレン 1 m L 溶液に、N - メチルモルホリン (0 . 0 3 7 m L 、 d 0 . 9 2 0) を加えた。得られた溶液を氷水浴で冷却し、そしてイソシアネートのトルエン溶液 (0 . 1 3 5 M 溶液 2 . 5 m L) をゆっくりと加えた。その混合物を 2 時間撹拌した (温度 0 ~ 2 5) 。その反応混合物をジクロロメタン 6 0 m L で希釈し、そして 1 N H C l 水溶液 1 5 m L で洗浄した。水層をジクロロメタン (2 × 2 0 m L) で

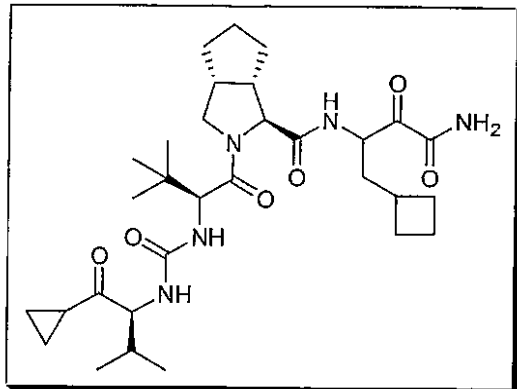
逆抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：アセトン／ヘキサン；1：9～6：4）にかけて、白色固形物として、収率20％で、生成物A（15mg）を得た。 $C_{37}H_{53}N_6O_7$ についてのHRMS（FAB）計算値[M+H] 693.3976；実測値 693.3987。

【0310】

（調製実施例B）

【0311】

【化146】

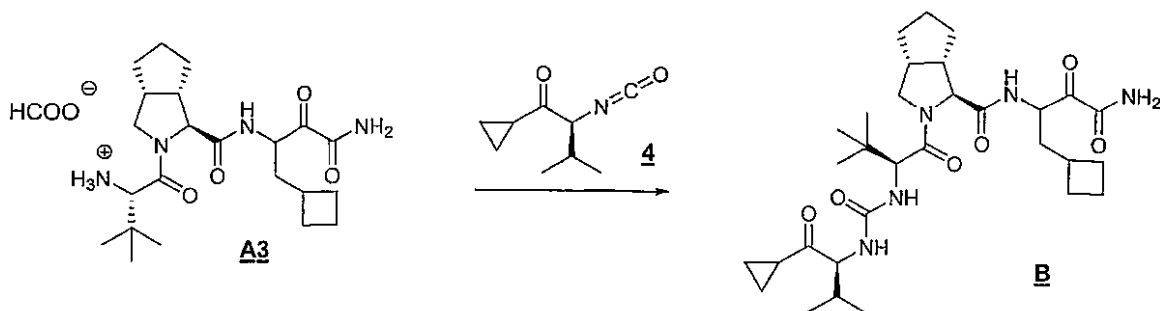


B

（工程1）

【0312】

【化147】



B

アミン塩A3の乾燥塩化メチレン1mL溶液に、N-メチルモルホリン（0.037mL、 d 0.920）を加えた。得られた溶液を氷水浴で冷却し、そしてイソシアネート4のトルエン溶液（0.538M溶液0.64mL）をゆっくりと加えた。その混合物を2時間撹拌した（温度0～25）。その反応混合物をジクロロメタン60mLで希釈し、そして1N HCl水溶液15mLで洗浄した。水層をジクロロメタン（2×20mL）で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（勾配：アセトン／ヘキサン；1：9～6：4）にかけて、白色固形物として、収率22％で、生成物B（14.6mg）を得た。 $C_{31}H_{50}N_5O_6$ についてのHRMS（FAB）計算値[M+H] 588.3761；実測値 588.3757。

【0313】

（調製実施例C）

【0314】

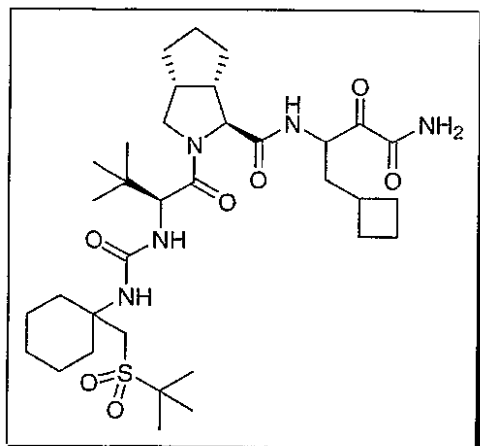
10

20

30

40

【化 1 4 8】

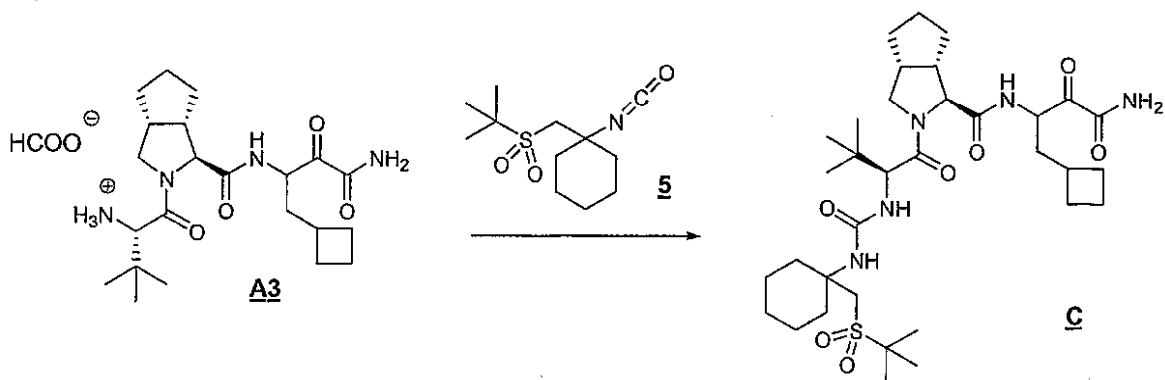
**C**

10

(工 程 1)

【 0 3 1 5 】

【 化 1 4 9 】



20

アミン塩 A 3 の乾燥塩化メチレン 1 m L 溶液に、N - メチルモルホリン (0 . 0 3 7 m L 、 d 0 . 9 2 0) を加えた。得られた溶液を氷水浴で冷却し、そしてイソシアネート 5 のトルエン溶液 (0 . 2 5 0 M 溶液 1 . 4 m L) をゆっくりと加えた。その混合物を 2 時間攪拌した (温度 0 ~ 2 5) 。その反応混合物をジクロロメタン 6 0 m L で希釈し、そして 1 N H C l 水溶液 1 5 m L で洗浄した。水層をジクロロメタン (2 × 2 0 m L) で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配 : アセトン / ヘキサン ; 1 : 9 ~ 6 : 4) にかけて、白色固形物として、収率 1 3 % で、生成物 C (9 . 7 m g) を得た。C₃₄H₅₈N₅O₇S についての H R M S (F A B) 計算値 [M + H] 6 8 0 . 4 0 5 7 ; 実測値 6 8 0 . 4 0 6 6 。

30

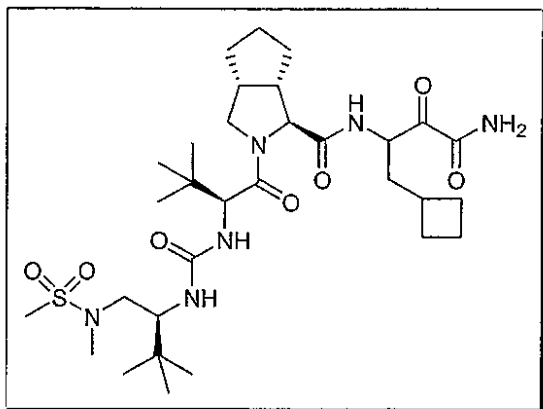
【 0 3 1 6 】

40

(調製実施例 D)

【 0 3 1 7 】

【化 1 5 0】

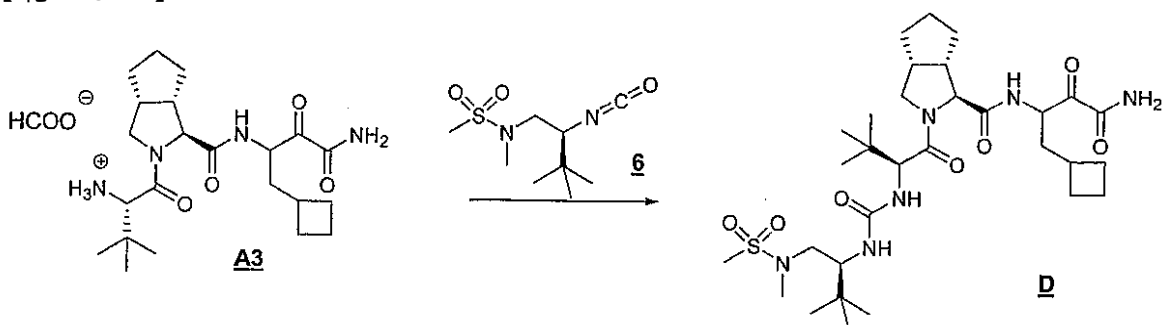
**D**

10

(工 程 1)

【 0 3 1 8 】

【 化 1 5 1 】



20

アミン A 3 の乾燥塩化メチレン 1 m L 溶液に、N - メチルモルホリン (0 . 0 3 7 m L 、 d 0 . 9 2 0) を加えた。得られた溶液を氷水浴で冷却し、そしてイソシアネート 6 のトルエン溶液 (0 . 3 4 0 M 溶液 1 . 0 m L) をゆっくりと加えた。その混合物を 2 時間攪拌した (温度 0 ~ 2 5) 。その反応混合物をジクロロメタン 6 0 m L で希釈し、そして 1 N H C l 水溶液 1 5 m L で洗浄した。水層をジクロロメタン (2 × 2 0 m L) で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配 : アセトン / ヘキサン ; 1 : 9 ~ 6 : 4) にかけて、白色固形物として、収率 3 2 % で、生成物 D (2 3 m g) を得た。C₃₁H₅₅N₆O₇S についての H R M S (F A B) 計算値 [M + H] 6 5 5 . 3 8 5 3 ; 実測値 6 5 5 . 3 8 7 0 。

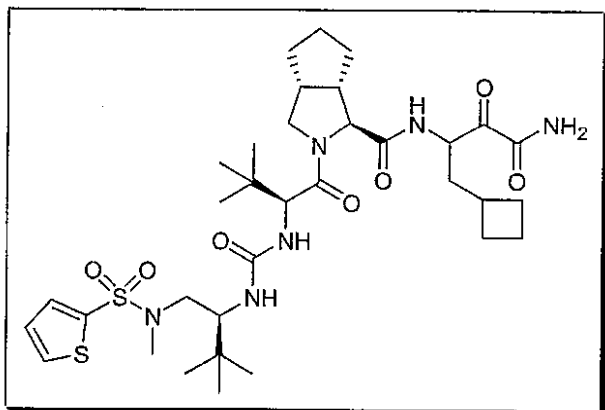
30

【 0 3 1 9 】

(調 製 実 施 例 E)

【 0 3 2 0 】

【化 1 5 2】



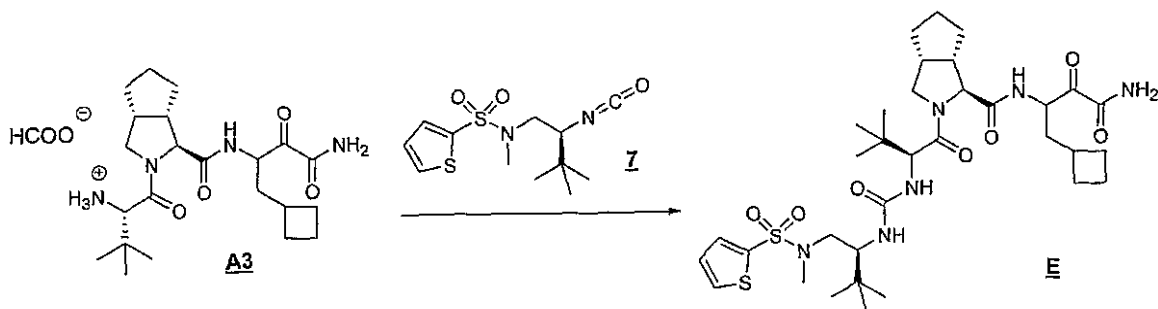
E

10

(工 程 1)

【 0 3 2 1 】

【 化 1 5 3 】



20

アミン A 3 の乾燥塩化メチレン 1 mL 溶液に、N - メチルモルホリン (0 . 0 3 7 mL 、 d 0 . 9 2 0) を加えた。得られた溶液を氷水浴で冷却し、そしてイソシアネート 7 のトルエン溶液 (0 . 2 5 0 M 溶液 1 . 4 mL) をゆっくりと加えた。その混合物を 2 時間撹拌した (温度 0 ~ 2 5) 。その反応混合物をジクロロメタン 6 0 mL で希釈し、そして 1 N H C l 水溶液 1 5 mL で洗浄した。水層をジクロロメタン (2 × 2 0 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配 : アセトン / ヘキサン ; 1 : 9 ~ 6 : 4) にかけて、白色固形物として、収率 1 4 % で、生成物 D (1 1 . 5 m g) を得た。C₃₄H₅₅N₆O₇S₂ についての H R M S (F A B) 計算値 [M + H] 7 2 3 . 3 5 7 4 ; 実測値 7 2 3 . 3 5 6 8 。

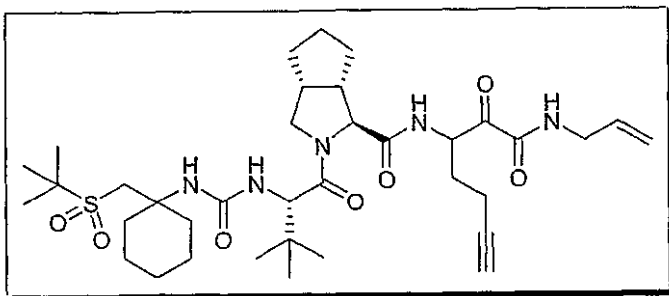
30

【 0 3 2 2 】

(調 製 実 施 例 F)

【 0 3 2 3 】

【 化 1 5 4 】



F

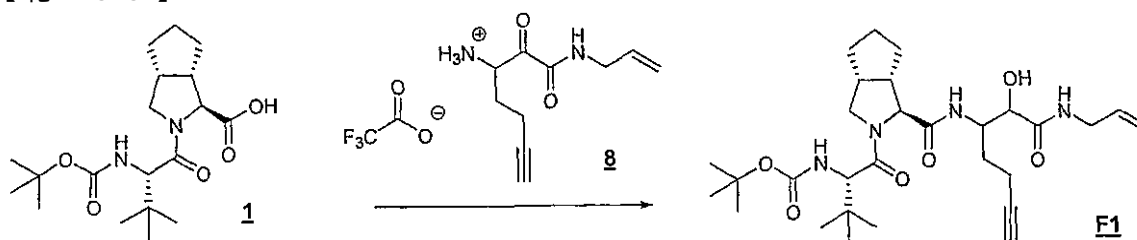
40

50

(工程 1)

【0324】

【化155】



10

酸 1 (280 mg) の乾燥ジクロロメタン 10 mL および乾燥 DMF (10 mL) 溶液を、0 で攪拌し、そして HATU (1.4 当量、405 mg) で処理した。アミン塩 8 (1.3 当量、569 mg) を、ジクロロメタン中で加えた。この N - メチルモルホリン (4 当量、0.33 mL、d 0.920) を加えた。その反応混合物を、-20 で、48 時間攪拌した。真空下にて全ての揮発性物質を除去し、その残渣を酢酸エチル 200 mL に溶解した。有機層を、水 (30 mL)、1 N HCl 水溶液 (30 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。生成物 F1 を、さらに精製することなく、使用した。

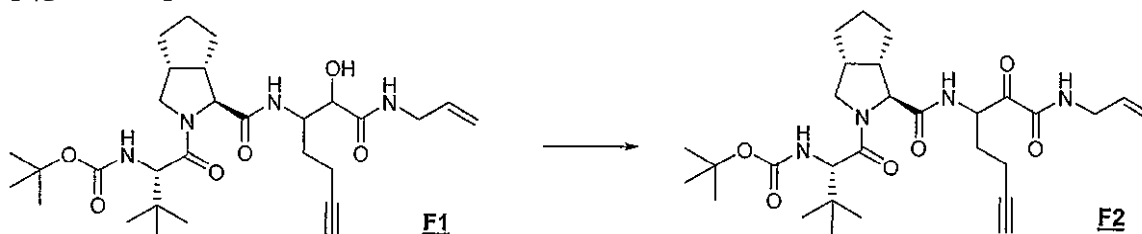
20

【0325】

(工程 2)

【0326】

【化156】



30

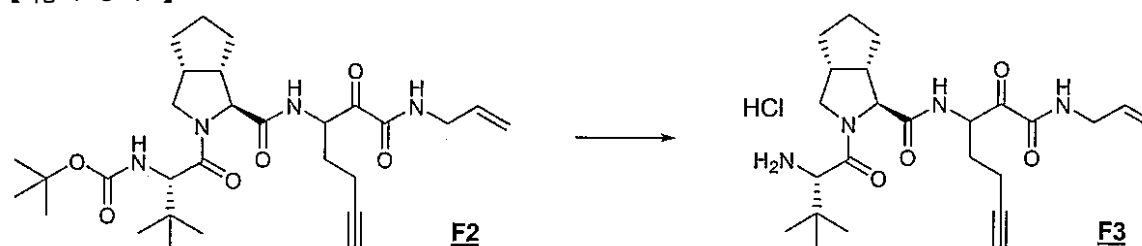
ヒドロキシアミド F1 (415 mg) の乾燥ジクロロメタン 20 mL 溶液をデス - マーチンペルヨージナン (3 当量、966 mg) で処理した。反応混合物を、室温で、45 分間攪拌した。この混合物を 1 M チオ硫酸ナトリウム水溶液 (15 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 mL) で処理し、そして 15 分間攪拌した。この混合物をジクロロメタン (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配 : アセトン / ヘキサン ; 1 : 9 ~ 4 : 6) にかけて、無色油状物として、生成物 F2 を得た。

【0327】

(工程 3)

【0328】

【化157】



40

N - Boc 保護アミン F2 (155 mg) を、室温で、ジオキサン中の 4 M HCl (5 mL) に溶解した。その混合物を、TLC 分析 (アセトン / ヘキサン ; 3 : 7) で決定

50

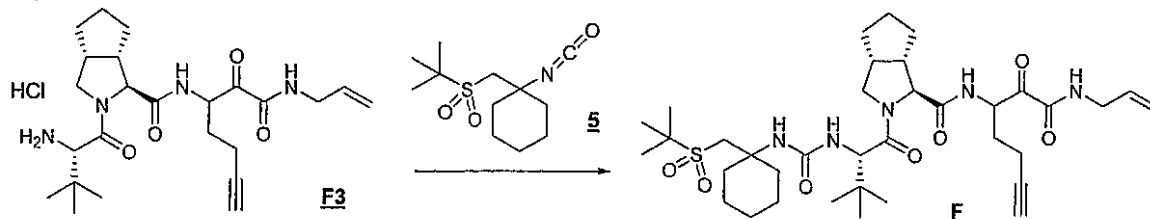
したとき全ての出発物質が消費されるまで、撹拌した。45分後、真空下にて全ての揮発性物質を除去して、白色固形物として、生成物F3を得、これを、さらに精製することなく、使用した。

【0329】

(工程4)

【0330】

【化158】



10

アミン塩酸塩F3(67mg)の乾燥ジクロロメタン2mL溶液をN-メチルモルホリン(3.7当量、0.06mL、d 0.920)で処理し、そして0℃まで冷却した。イソシアネート(0.2Mトルエン溶液0.75mL)を滴下し、その混合物を一晩撹拌した(温度0~25℃)。この反応混合物をジクロロメタン50mLで希釈し、そして1MHCl水溶液(15mL)および炭酸水素ナトリウム飽和水溶液15mLで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(勾配:アセトン/ヘキサン; 1:9~4:6)にかけて、白色固形物として、生成物Fを得た。C₃₆H₅₈N₅O₇SについてのHRMS(FAB)計算値[M+H]⁺704.4057; 実測値 704.4071。

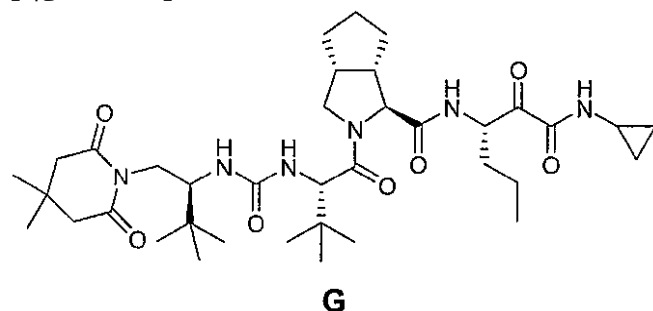
20

【0331】

(調製実施例G)

【0332】

【化159】

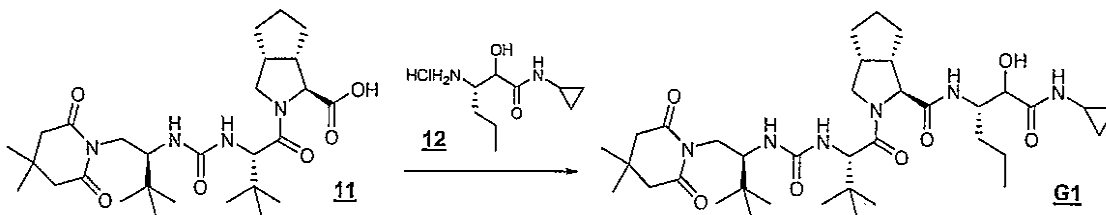


30

(工程1)

【0333】

【化160】



40

酸11(60mg)の乾燥ジクロロメタン2mLおよび乾燥DMF(1mL)溶液を、0℃で撹拌し、そしてHATU(1.4当量、60mg)で処理した。アミン塩12(1.2当量、30mg)を加え、続いて、N-メチルモルホリン(4当量、0.05mL、d 0.920)を加えた。その反応混合物を一晩撹拌した(温度0~25℃)。真空下にて全ての揮発性物質を除去し、その残渣を酢酸エチル50mLに溶解した。有機層を、

50

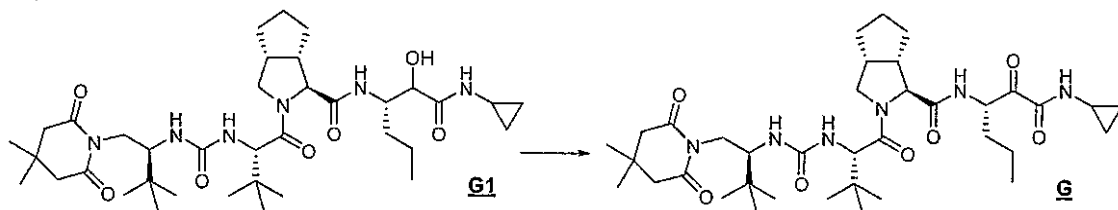
水 (20 mL)、1 M HCl 水溶液 (10 mL)、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。この有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。生成物 G1 をさらに精製することなく、使用した。

【0334】

(工程2)

【0335】

【化161】



10

ヒドロキシアミド G1 (0.112 mmol) の乾燥ジクロロメタン 10 mL 溶液をデス-マーチンペルヨージナン (2.0 当量、95 mg) で処理した。その反応混合物を、室温で、30 分間撹拌した。この混合物を 1 M チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) で処理し、そして 5 分間撹拌した。炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (20 mL) もまた加え、そして撹拌をさらに 10 分間継続した。その混合物をジクロロメタン (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配: アセトン/ヘキサン; 1:9 ~ 4:6) にかけて、白色固形物として、生成物 G (63 mg; 80%) を得た。C₃₇H₆₁N₆O₇ についての HRMS (FAB) 計算値 [M+H] 701.4601; 実測値 701.4614。

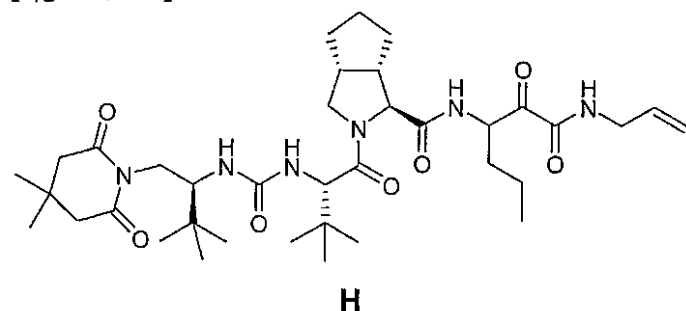
20

【0336】

(調製実施例 H)

【0337】

【化162】

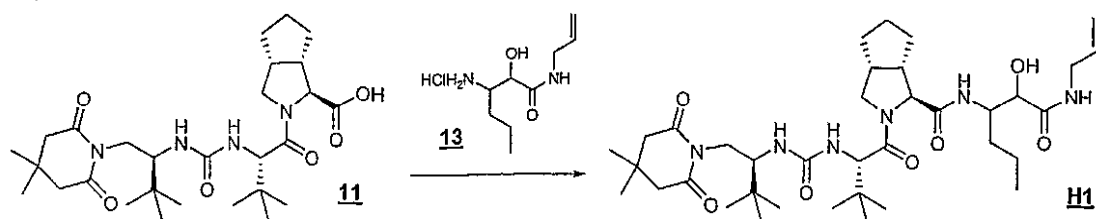


30

(工程1)

【0338】

【化163】



40

酸 11 (60 mg) の乾燥ジクロロメタン 2 mL および乾燥 DMF (1 mL) 溶液を、0 で撹拌し、そして HATU (1.4 当量、60 mg) で処理した。アミン塩 13 (1.2 当量、30 mg) を加え、続いて、N-メチルモルホリン (4 当量、0.05 mL、d 0.920) を加えた。その反応混合物を一晩撹拌した (温度 0 ~ 25)。真空中

50

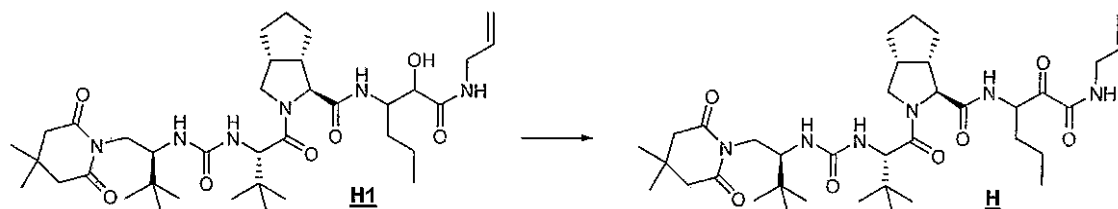
にて全ての揮発性物質を除去し、その残渣を酢酸エチル 50 mL に溶解した。有機層を、水 (20 mL)、1 M HCl 水溶液 (10 mL)、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。この有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。生成物 H1 をさらに精製することなく、使用した。

【0339】

(工程2)

【0340】

【化164】



10

ヒドロキシアミド H1 (0.112 mmol) の乾燥ジクロロメタン 10 mL 溶液をデスマーチンペルヨージナン (2.0 当量、95 mg) で処理した。その反応混合物を、室温で、30 分間撹拌した。この混合物を 1 M チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) で処理し、そして 5 分間撹拌した。炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (20 mL) もまた加え、そして撹拌をさらに 10 分間継続した。その混合物をジクロロメタン (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配: アセトン / ヘキサン; 1 : 9 ~ 45 : 55) にかけて、白色固形物として、生成物 H (64 mg; 82%) を得た。C₃₇H₆₁N₆O₇ についての HRMS (FAB) 計算値 [M + H] 701.4601; 実測値 701.4607。

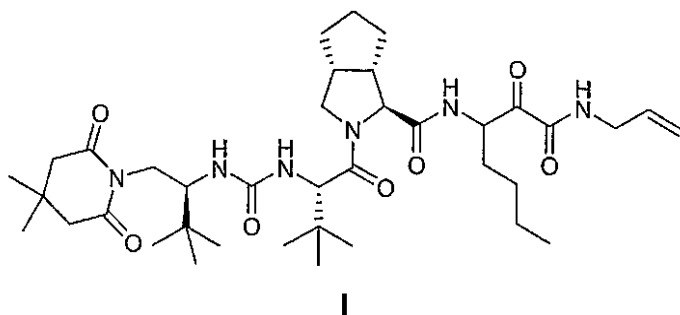
20

【0341】

(調製実施例 I)

【0342】

【化165】

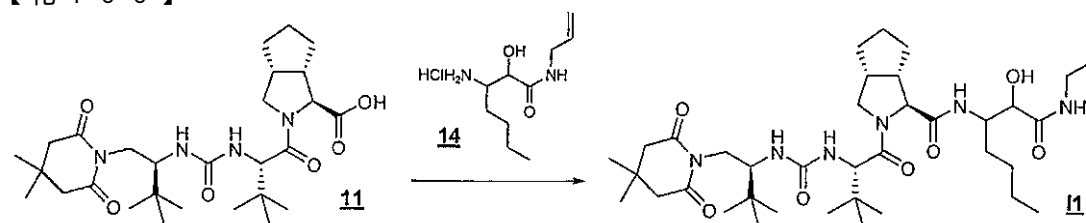


30

(工程1)

【0343】

【化166】



40

酸 11 (60 mg) の乾燥ジクロロメタン 2 mL および乾燥 DMF (1 mL) 溶液を、0 で撹拌し、そして HATU (1.4 当量、60 mg) で処理した。アミン塩 14 (1.2 当量、32 mg) を加え、続いて、N-メチルモルホリン (4 当量、0.05 mL、

50

d 0.920)を加えた。その反応混合物を一晩攪拌した(温度0~25)。真空下にて全ての揮発性物質を除去し、その残渣を酢酸エチル50mLに溶解した。有機層を、水(20mL)、1M HCl水溶液(10mL)、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(10mL)およびブライン(10mL)で洗浄した。この有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。生成物I1をさらに精製することなく、使用した。

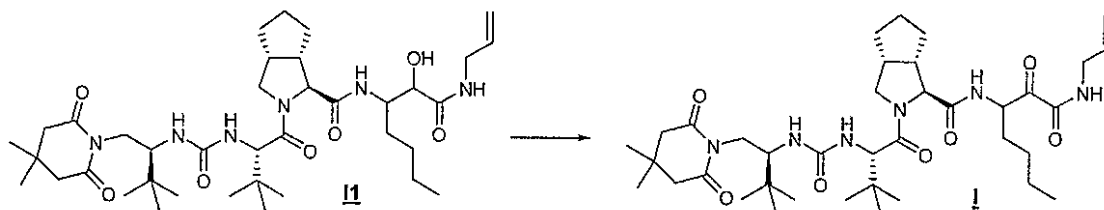
【0344】

(工程2)

【0345】

【化167】

10



ヒドロキシアミドI1(0.112mmol)の乾燥ジクロロメタン10mL溶液をデス-マーチンペルヨージナン(2.0当量、95mg)で処理した。その反応混合物を、室温で、30分間攪拌した。この混合物を1Mチオ硫酸ナトリウム水溶液(10mL)で処理し、そして5分間攪拌した。炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(20mL)もまた加え、そして攪拌をさらに10分間継続した。その混合物をジクロロメタン(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(勾配:アセトン/ヘキサン;1:9~45:55)にかけて、白色固形物として、生成物I(64mg;80%)を得た。

20

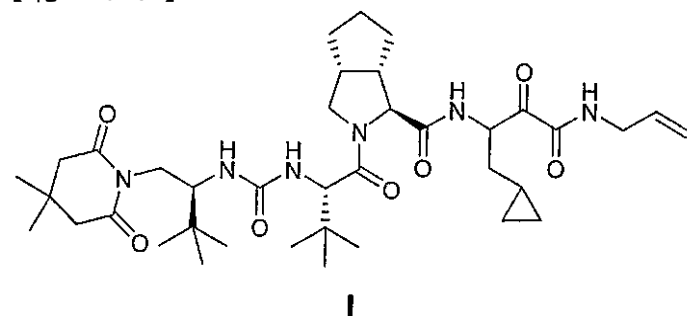
【0346】

(調製実施例J)

【0347】

【化168】

30

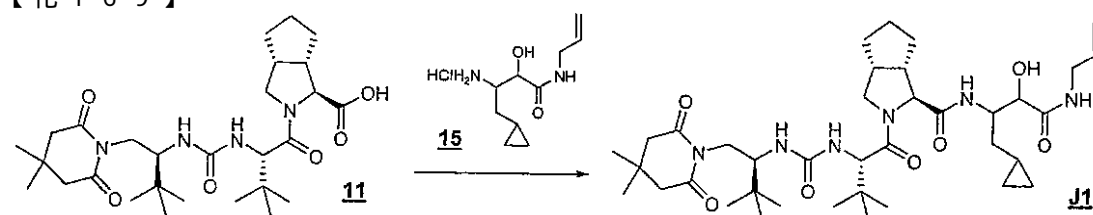


(工程1)

【0348】

【化169】

40



酸11(60mg)の乾燥ジクロロメタン2mLおよび乾燥DMF(1mL)溶液を、0で攪拌し、そしてHATU(1.4当量、60mg)で処理した。アミン塩15(1.2当量、31mg)を加え、続いて、N-メチルモルホリン(4当量、0.05mL、

50

d 0.920)を加えた。その反応混合物を一晩撹拌した(温度0~25)。真空下にて全ての揮発性物質を除去し、その残渣を酢酸エチル50mLに溶解した。有機層を、水(20mL)、1M HCl水溶液(10mL)、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(10mL)およびブライン(10mL)で洗浄した。この有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。生成物J1をさらに精製することなく、使用した。

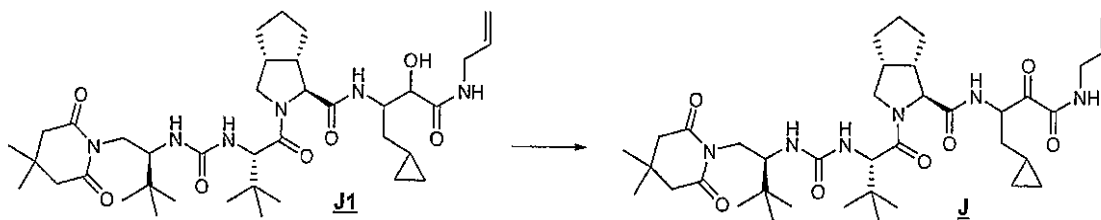
【0349】

(工程2)

【0350】

【化170】

10



ヒドロキシアミドJ1(0.112mmol)の乾燥ジクロロメタン10mL溶液をデス-マーチンペルヨージナン(2.0当量、95mg)で処理した。その反応混合物を、室温で、30分間撹拌した。この混合物を1Mチオ硫酸ナトリウム水溶液(10mL)で処理し、そして5分間撹拌した。炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(20mL)もまた加え、そして撹拌をさらに10分間継続した。その混合物をジクロロメタン(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(勾配:アセトン/ヘキサン;1:9~45:55)にかけて、白色固形物として、生成物J(57mg;71%)を得た。 $C_{38}H_{61}N_6O_7$ についてのHRMS(FAB)計算値[M+H]713.4601;実測値713.4607。

20

【0351】

本発明は、新規のHCVプロテアーゼインヒビターに関する。この有用性は、HCV NS3/NS4aセリンプロテアーゼを阻害するそれらの能力において明らかにされ得る。このような実証のための一般的手順は、以下のインビトロアッセイによって示される。

30

【0352】

(HCVプロテアーゼ阻害活性についてのアッセイ)

分光光度アッセイ: HCVセリンプロテアーゼについての分光光度アッセイは、R. Zhangら、Analytical Biochemistry, 270(1999)268-275(この開示は、本明細書中に参考として援用される)に記載される手順に従うことによって、本発明の化合物について実施され得る。色素生産性のエステル基質のタンパク質分解に基づくこのアッセイは、HCV NS3プロテアーゼ活性の継続的なモニタリングに適している。この基質は、NS5A-NS5B接合配列(Ac-DTEDEVX(Nva)、ここでX=AまたはP)のP側に由来し、この配列のC末端のカルボキシル基は、4種の異なる発色団アルコール(3-ニトロフェノールまたは4-ニトロフェノール、7-ヒドロキシ-4-メチル-クマリン、または4-フェニルアゾフェノール)のうちの1種によってエステル化される。これらの新規の分光光度的なエステル基質の合成、特徴付け、およびハイスループットスクリーニングについての適用、ならびにHCV NS3プロテアーゼインヒビターの詳細な反応速度評価は、以下に示される。

40

【0353】

(材料および方法)

材料: アッセイに関連する緩衝液のための化学的試薬は、Sigma Chemical Company(St. Louis, Missouri)から得られる。ペプチド合成のための試薬を、Aldrich Chemicals, Novabiochem(S

50

an Diego, California)、Applied Biosystems (Foster City, California) および Perseptive Biosystems (Framingham, Massachusetts) から得た。ペプチドは、手動または自動化 ABI モデル 431A 合成機 (Applied Biosystems による) で合成される。UV/VIS Spectrometer モデル LAMBDA 12 を、Perkin Elmer (Norwalk, Connecticut) から入手し、そして 96 ウェル UV プレート を Corning (Corning, New York) から入手した。予熱ブロック (prewarming block) は、USA Scientific (Ocala, Florida) から入手され得、そして 96 ウェルプレートボルテクサー (vortexer) は、Labline Instruments (Melrose Park, Illinois) から得られる。モノクロメーターを備える Spectramax Plus マイクロタイタープレートリーダーは、Molecular Devices (Sunnyvale, California) から入手される。

10

【0354】

酵素の調製：組換えヘテロダイマーの HC V NS3 / NS4A プロテアーゼ (1a 株) は、以前に公開された手順 (D. L. Salis ら、Biochemistry, 37 (1998) 3392 - 3401) を使用して調製される。タンパク質濃度は、アミノ酸分析によって予め定量化された組換え HC V プロテアーゼ標準を使用する、Biorad 染料法によって決定される。アッセイを開始する前に、酵素保存用緩衝液 (50 mM のリン 20
酸ナトリウム (pH 8.0)、300 mM の NaCl、10% のグリセロール、0.05% のラウリルマルトシドおよび 10 mM の DTT) は、Biorad Bio-Spin P-6 prepacked column を利用してアッセイ緩衝液 (25 mM の MOPS (pH 6.5)、300 mM の NaCl、10% のグリセロール、0.05% のラウリルマルトシド、5 μ M の EDTA および 5 μ M の DTT) に交換される。

20

【0355】

基質の合成および基質の精製：上記基質の合成は、R. Zhang ら、(同書) に報告される通りに行われ、そして標準的なプロトコル (K. Barlos ら、Int. J. Pept. Protein Res., 37 (1991), 513 - 520) を使用して、Fmoc-Nva-OH を 2-クロロトリエチルクロリド樹脂に固定することによって開始される。その後、このペプチドは、Fmoc 化学を使用して、手動または自動化 ABI 30
モデル 431 ペプチド合成機のいずれかで構築される。N アセチル化されて、完全に保護されたペプチドフラグメントは、30 分間のジクロロメタン (DCM) 中の 10% の酢酸 (HOAc) および 10% のトリフルオロエタノール (TFE)、または 10 分間の DCM 中の 2% のトリフルオロ酢酸 (TFA) のいずれかによって、この樹脂から切断される。この合わせた濾液と DCM 洗浄液は、共沸的 (azeotropically) にエバポレート (または Na_2CO_3 水溶液によって繰り返し抽出され) されて、切断に使用された酸を除去される。この DCM 相は、 Na_2SO_4 で乾燥され、そしてエバポレートされる。

30

【0356】

上記エステル基質は、標準的な酸-アルコールカップリング手順 (K. Holmberg ら、Acta Chem. Scand., B33 (1979) 410 - 412) を使用して構築される。ペプチドフラグメントは、10 モル当量の発色団および触媒量 (0.1 当量) のパラ-トルエンスルホン酸 (pTSA) を添加した無水ピリジン (30 ~ 60 mg / ml) に溶解される。ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC、3 当量) が、添加されてカップリング反応が開始される。生成物の形成は、HPLC によってモニタリングされ、そして室温にて 12 ~ 72 時間後に完了されることが見出され得る。ピリジン溶媒は、真空下でエバポレートされ、そしてトルエンとの共沸性のエバポレーションによってさらに除去される。このペプチドエステルは、DCM 中の 95% の TFA によって 2 時間脱保護され、そして無水エチルエーテルによって 3 回抽出されて、過剰な発色団が除去され 40
50

る。この脱保護された基質は、30%～60%のアセトニトリル勾配（6カラム容量を使用する）によるC3カラムまたはC8カラムにおける逆相HPLCによって精製される。HPLC精製後の全体の収率は、約20～30%であり得る。この分子量は、エレクトロスプレーイオン化質量分析によって確認され得る。この基質は、乾燥下で乾燥粉末形態で保存される。

【0357】

基質および生成物のスペクトル：基質および対応する発色団生成物のスペクトルは、pH6.5のアッセイ緩衝液において得られる。吸光率は、複数の希釈液を使用して、1-cmキュベットにおける最適なオフピーク波長（3-NpおよびHMCに対しては340nm、PAPに対しては370nmおよび4-Npに対しては400nm）において決定される。この最適なオフピーク波長は、基質と生成物との間の吸光度において、分画の極大差（（生成物OD - 基質OD）/ 基質OD）を生じる波長として定義される。

10

【0358】

プロテアーゼアッセイ：HCVプロテアーゼアッセイは、96ウェルマイクロタイタープレート中の200μlの混液を使用して30℃にて実施される。アッセイ緩衝液の条件（25mMのMOPS（pH6.5）、300mMのNaCl、10%のグリセロール、0.05%のラウリルマルトシド、5μMのEDTAおよび5μMのDTT）は、NS3/NS4Aヘテロダイマーに対して最適化される（D.L.Salira、同書）。代表的に、緩衝液、基質およびインヒビターの150μl混合物を、ウェル中に入れ（DMSO 4% v/vの最終濃度）、そして30℃にて約3分間、プレインキュベートされ得る。次いでアッセイ緩衝液中の50μlの予熱されたプロテアーゼ（12nM、30℃）が使用されて、反応が開始される（最終容量200μl）。このプレートは、モノクロメーターを備えたSpectromax Plusマイクロタイタープレートリーダーを使用して適切な波長（3-NpおよびHMCに対しては340nm、PAPに対しては370nmおよび4-Npに対しては400nm）における吸光度の変化についてこのアッセイの期間（60分間）にわたってモニタリングされる（許容される結果が、カットオフフィルターを利用するプレートリーダーによって得られ得る）。Nvaと発色団との間のエステル結合の、タンパク質分解性の切断は、非酵素的加水分解についてのコントロールとして、酵素無しのブランクに対する適切な波長でモニタリングされる。基質の反応速度パラメータの評価は、30倍の基質濃度範囲（約6～200μM）にわたって実施される。初速度は、線形回帰を使用して決定され、そして速度定数は、非線形回帰分析（Michaelis-Mentenの式に適合させることによって得られる。代謝回転数（ k_{cat} ）は、この酵素が完全に活性であると仮定して計算される。

20

30

【0359】

インヒビターおよび不活性化因子の評価：競合インヒビターAc-D-（D-Gla）-L-I-（Cha）-C-OH（27）、Ac-DTEDEVVA（Nva）-OHおよびAc-DTEDEVVP（Nva）-OHについての阻害定数（ K_i ）は、競合阻害反応速度に対して再構成したMichaelis-Mentenの式： $v_o/v_i = 1 + [I]_o / (K_i (1 + [S]_o / K_m))$ に従って、 v_o/v_i 対インヒビターの濃度（ $[I]_o$ ）をプロットすることによって、酵素および基質の固定された濃度において実験的に決定され、ここで v_o は、阻害されていない初速度であり、 v_i は、任意の所定のインヒビター濃度（ $[I]_o$ ）のインヒビターの存在下での初速度であり、そして $[S]_o$ は、使用された基質濃度である。得られたデータは、線形回帰を使用して適合され、そして得られた傾き $1 / (K_i (1 + [S]_o / K_m))$ が使用されて、 K_i 値が計算される。本発明の化合物のいくつかについての得られた K_i^* 値（ナノモル）を、以下の表2で示す。

40

【0360】

【化 1 7 1】

表2

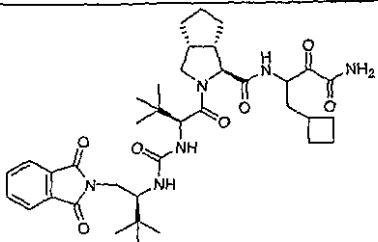
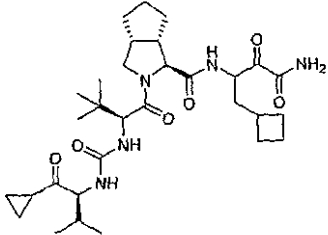
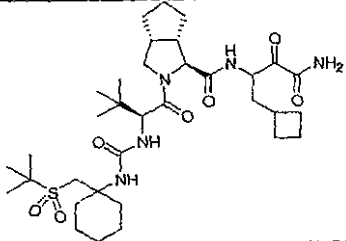
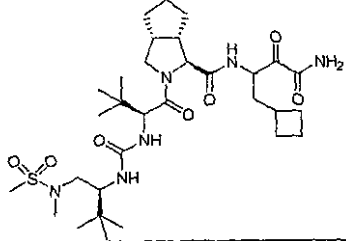
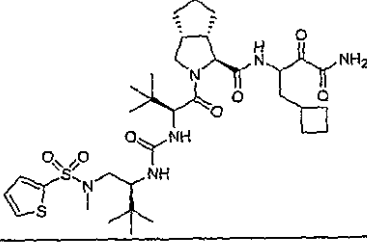
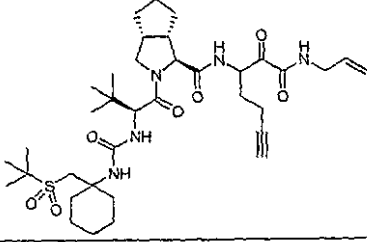
エントリー	化合物	Ki* (nM)
1		13
2		40
3		30
4		15
5		19
6		27

表 2 A には、本発明の追加化合物およびそれらの活性を載せる。

【 0 3 6 1】

10

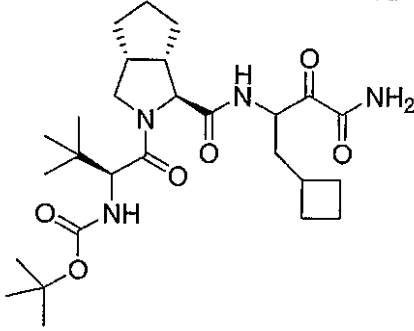
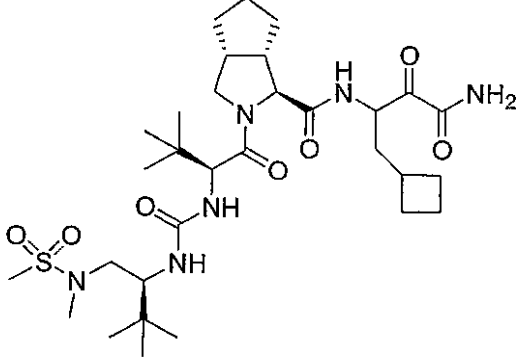
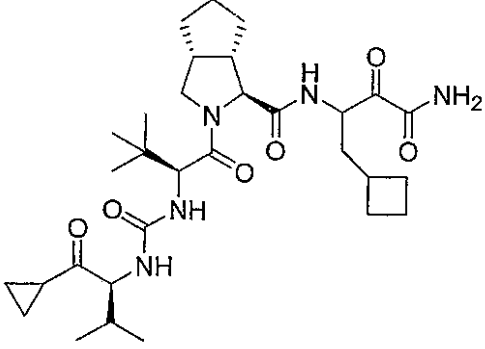
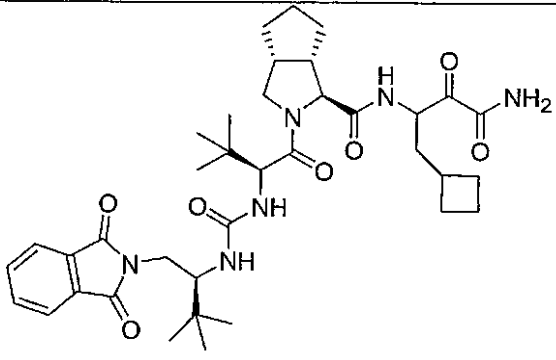
20

30

40

【化 1 7 2 - 1】

表2A

1		C
2		A
3		A
4		A

10

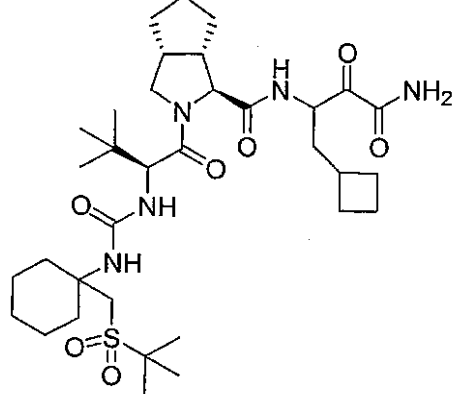
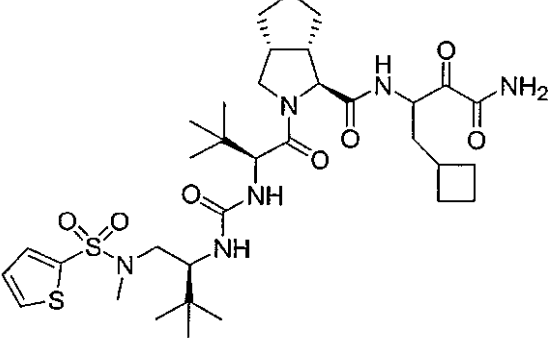
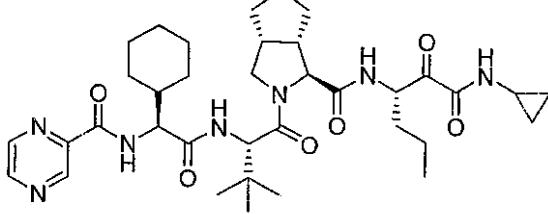
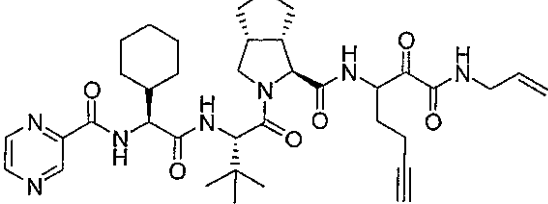
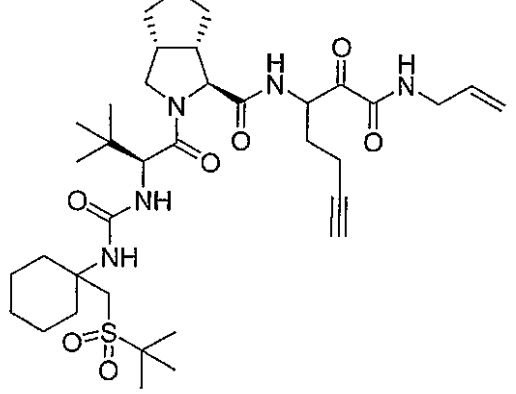
20

30

40

【 0 3 6 2 】

【化 1 7 2 - 2】

5		A
6		A
7		A
8		A
9		A

10

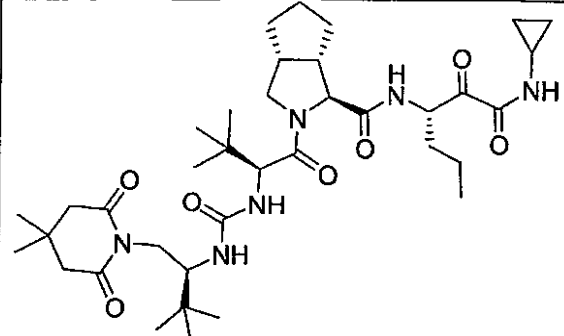
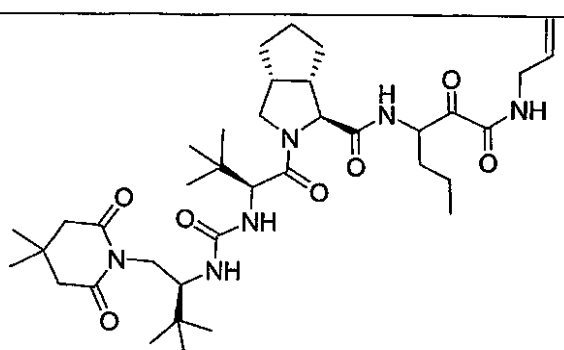
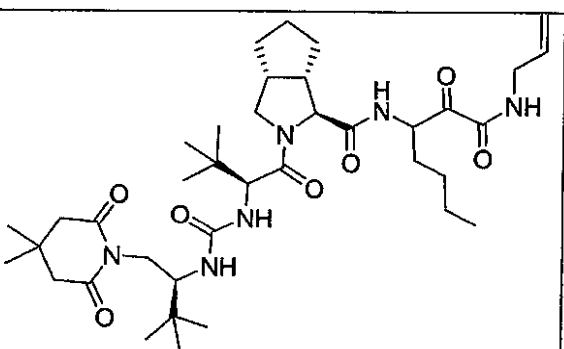
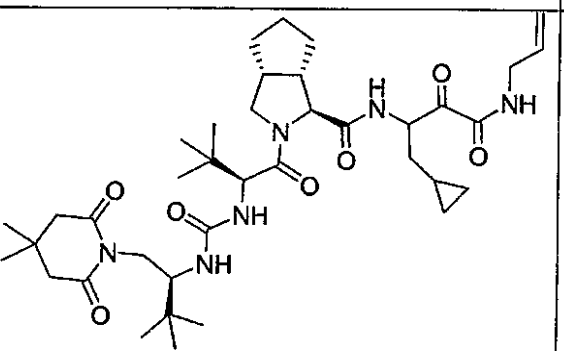
20

30

40

【 0 3 6 3 】

【化 1 7 2 - 3】

10		A
11		A
12		A
13		A

指定された K_i^* の範囲、 $A = 75 \text{ nM}$; $75 < B \leq 250 \text{ nM}$; $C > 250 \text{ nM}$ 。

【 0 3 6 4 】

本発明は、上記に示される特定の実施形態と組み合わせて記載されてきたが、多くの代替物、改変およびそれらの他の変更は、当業者にとって明らかである。全てのこのような代替物、改変および変更は、本発明の精神および範囲内に含まれることが意図される。

10

20

30

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2005/005778

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/52 C07K5/08 A61K31/401 A61P31/00

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 C07F C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WD 02/18369 A (ELI LILLY AND COMPANY; BABINE, ROBERT, EDWARD; CHEN, SHU, HUI; LAMAR,) 7 March 2002 (2002-03-07) claim 1; examples AX,AY,BD,BG	1-35
X	WO 03/062265 A (SCHERING CORPORATION; CORVAS INTERNATIONAL, INC; DENDREON CORPORATION) 31 July 2003 (2003-07-31) page 572, last compound page 573, compounds 1-4 claim 1	1-35
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 June 2005

Date of mailing of the international search report

29/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2
NL - 2230 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baston, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US2005/005778

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	LAMAR, J. ET AL.: "Novel P4 truncated tripeptidyl alpha-ketoamides as HCV protease inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 14, 2004, pages 263-266, XP002333999 scheme 1 figure 1	1-35
X	CHEN, S.H. ET AL.: "Synthesis and Evaluation of Tripeptidyl alpha-Ketoamides as Human Rhinovirus 3C Protease Inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 13, 2003, pages 3531-3536, XP002334000 compounds with residue A for P2 tables 1,2	1-35
A	WO 02/08244 A (SCHERING CORPORATION; CORVAS INTERNATIONAL, INC) 31 January 2002 (2002-01-31) claim 1	1-35
A	EP 1 157 998 A (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD) 28 November 2001 (2001-11-28) claim 1	1-35
A	WO 00/09558 A (BOEHRINGER INGELHEIM LTD; LLINAS-BRUNET, MONTSE; BAILEY, MURRAY, D; C) 24 February 2000 (2000-02-24) claim 1	1-35
A	NARJES, F. ET AL.: "Recent developments in the discovery of hepatitis C virus serine protease inhibitors-towards a new class of antiviral agents?" EXPERT OPINION INVESTIGATIONAL DRUGS, vol. 12, no. 2, 2003, pages 153-163, XP002334001 figure 2	1-35
A	SMITH R M ET AL: "STRUCTURE-BASED DESIGN OF HEPATITS C VIRUS INHIBITORS" JOURNAL OF VIRAL HEPATITIS, BLACKWELL, OXFORD, GB, vol. 10, 2003, pages 405-412, XP002313583 ISSN: 1352-0504 figure 2	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/005778

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 19-20, 28-34
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy. A search has been carried out for these claims based on the alleged effects of the compounds / compositions.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/005778

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date			
WO 0218369	A	07-03-2002	AU	8831801 A	13-03-2002			
			CA	2419607 A1	07-03-2002			
			CN	1451014 A	22-10-2003			
			CZ	20030595 A3	18-06-2003			
			EP	1320540 A2	25-06-2003			
			HU	0300855 A2	28-10-2003			
			JP	2004517047 T	10-06-2004			
			MX	PA03001780 A	04-06-2003			
			NO	20030928 A	16-04-2003			
			PL	365836 A1	10-01-2005			
			SK	2492003 A3	03-11-2004			
			WO	0218369 A2	07-03-2002			
			ZA	200301641 A	21-06-2004			
WO 03062265	A	31-07-2003	BR	0306931 A	19-04-2005			
			CA	2473032 A1	31-07-2003			
			EP	1481000 A2	01-12-2004			
			WO	03062265 A2	31-07-2003			
WO 0208244	A	31-01-2002	AU	7698801 A	05-02-2002			
			BR	0112540 A	24-06-2003			
			CA	2410662 A1	31-01-2002			
			CN	1498224 A	19-05-2004			
			CZ	20030151 A3	14-05-2003			
			EP	1385870 A2	04-02-2004			
			HU	0401730 A2	28-12-2004			
			JP	2004504404 T	12-02-2004			
			MX	PA03000627 A	30-07-2004			
			NO	20030272 A	21-03-2003			
			PL	366063 A1	24-01-2005			
			SK	752003 A3	05-08-2003			
			WO	0208244 A2	31-01-2002			
			US	2003216325 A1	20-11-2003			
			ZA	200210312 A	29-03-2004			
			EP 1157998	A	28-11-2001	JP	2000256396 A	19-09-2000
						AT	259376 T	15-02-2004
AU	758739 B2	27-03-2003						
AU	2690200 A	21-09-2000						
BR	0008600 A	26-12-2001						
CA	2362911 A1	08-09-2000						
DE	60008218 D1	18-03-2004						
DE	60008218 T2	09-12-2004						
DK	1157998 T3	14-06-2004						
EP	1157998 A1	28-11-2001						
MX	PA01008836 A	14-05-2002						
NZ	513594 A	29-04-2003						
US	6835714 B1	28-12-2004						
CN	1349542 A ,C	15-05-2002						
ES	2215608 T3	16-10-2004						
HU	0200608 A2	28-08-2002						
WO	0052032 A1	08-09-2000						
PT	1157998 T	30-06-2004						
RU	2222539 C2	27-01-2004						
TR	200102540 T2	21-01-2002						
TW	534905 B	01-06-2003						
ZA	200106514 A	10-05-2002						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US2005/005778

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0009558	A	24-02-2000	
		AU 764655 B2	28-08-2003
		AU 5273299 A	06-03-2000
		BG 105230 A	31-10-2001
		BR 9912943 A	08-05-2001
		CA 2336597 A1	24-02-2000
		WO 0009558 A1	24-02-2000
		CN 1315965 A , C	03-10-2001
		EA 4765 B1	26-08-2004
		EE 200100080 A	15-08-2002
		EP 1105422 A1	13-06-2001
		HK 1039947 A1	25-02-2005
		HR 20010101 A1	28-02-2002
		HU 0104548 A2	29-04-2002
		ID 27784 A	26-04-2001
		JP 2002522557 T	23-07-2002
		NO 20010604 A	05-02-2001
		NZ 510395 A	19-12-2003
		PL 346051 A1	14-01-2002
		TR 200100438 T2	21-06-2001
		TW 577895 B	01-03-2004
		US 6767991 B1	27-07-2004
		ZA 200100972 A	18-07-2002

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 K 38/21 (2006.01)	A 6 1 K 37/66	
C 1 2 N 9/50 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
C 1 2 N 9/99 (2006.01)	C 1 2 N 9/50	
C 0 7 K 14/555 (2006.01)	C 1 2 N 9/99	
C 0 7 K 14/56 (2006.01)	C 0 7 K 14/555	
	C 0 7 K 14/56	

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

(72) 発明者 ベンカトラマン, スリカンス
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 9 5, ウッドブリッジ, ロアノーク ストリート 3 5

(72) 発明者 アラサッパン, アショク
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 0 7, ブリッジウォーター, ラーセン コート 1 8

(72) 発明者 ベラスケス, フランシスコ
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 0 9, クリントン, アレクサンドラ ウェイ 4

(72) 発明者 ギリジャバラバン, ビヨーア エム.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 5 4, パーシッパニー, メープルウッド ドライブ 1 0

F ターム(参考) 4B050 CC02 DD01 GG01 GG02 LL01
4C084 AA02 AA06 AA19 AA22 AA23 BA01 BA08 BA14 BA15 BA16
BA44 CA59 DA21 DA22 DC02 MA02 NA05 NA14 ZB331 ZB332
ZC201 ZC202 ZC751
4H045 AA10 AA30 BA09 BA57 CA02 CA40 DA15 DA16 DA56 DA89
EA29 FA10 FA74 FA81

【要約の続き】

