

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7648528号
(P7648528)

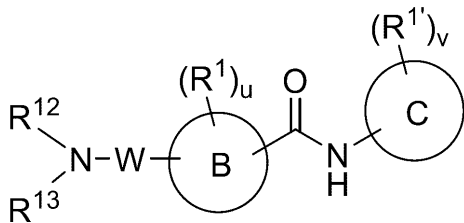
(45)発行日 令和7年3月18日(2025.3.18)

(24)登録日 令和7年3月10日(2025.3.10)

(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 D	207/34 (2006.01)	C 0 7 D	207/34	C S P
A 6 1 K	31/40 (2006.01)	A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	31/4025(2006.01)	A 6 1 K	31/4025	
A 6 1 K	31/675(2006.01)	A 6 1 K	31/675	
A 6 1 K	31/69 (2006.01)	A 6 1 K	31/69	
請求項の数 9 (全202頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号 特願2021-544096(P2021-544096)		(73)特許権者 521142140		
(86)(22)出願日 令和1年10月4日(2019.10.4)		エモリー ユニバーシティ		
(65)公表番号 特表2022-508642(P2022-508642 A)		アメリカ合衆国, ジョージア州 3 0 3		
(43)公表日 令和4年1月19日(2022.1.19)		2 2, アトランタ, アテンション:ドケ		
(86)国際出願番号 PCT/US2019/054790		ッティング, オフィス オブ テクノロジ		
(87)国際公開番号 WO2020/072955		ー トランスファー, 4階, 1 5 9 9 ク		
(87)国際公開日 令和2年4月9日(2020.4.9)		リフトン ロード		
審査請求日 令和4年10月4日(2022.10.4)		(74)代理人 100114775		
(31)優先権主張番号 62/741,822		弁理士 高岡 亮一		
(32)優先日 平成30年10月5日(2018.10.5)		(74)代理人 100121511		
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)		弁理士 小田 直		
前置審査		(74)代理人 100202751		
		弁理士 岩堀 明代		
		(74)代理人 100208580		
		弁理士 三好 玲奈		
		最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 モノマーおよびマルチマー抗HBV薬

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】
次の式：
【化1】



式 9

(式中、
R¹およびR¹ 'が炭素に結合する場合、それらは、独立に、水素、ハロゲン、CF₃、ヒドロキシ、SF₅、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C₁−6アルコキシ、シアノ、C₂−6アルキニル、C₃−6アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、C₁−6アルキル、C₁−6ハロアルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、C₁−6ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、またはC₁−6ヒドロキシアルキルであり、

R^1 および R^1 が窒素に結合する場合、それらは、独立に、水素、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルコシアルキル、アルコシカルボニル、カルボニルアルキル、カルボニルアリール、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、ヘテロシクリルアルキル、 C_{1-6} ヒドロシアルキル、または $S(O)_2 R'$ であり、

それぞれ R' は、独立に、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、または2つの R' が同じ窒素原子上にある場合、それらは、一緒に、任意選択で N 、 O または S を含む C_{3-6} アルキル環を形成してもよく、前記 R' 基は、1個または複数の置換基で置換されてもよく、

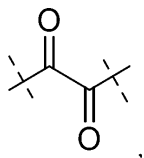
u および v は、独立に、0、1、2、3、4 または 5 であり、

C は、フェニル；1、2、または3個の窒素原子を含む6員ヘテロ芳香環；独立に N 、 O または S である1、2、または3個のヘテロ原子を含む5員ヘテロ芳香環、 C_{4-14} 二環；アルキルヘテロアリール、またはアルキルアリールであり、

B は、独立に N 、 O または S である1、2または3個のヘテロ原子を含む5員ヘテロ芳香環；独立に N 、 O または S である0、1、または2個のヘテロ原子を含む6もしくは7員環または6もしくは7員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立に N 、 O または S である0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環からなる群より選択され、

W は、

【化2】



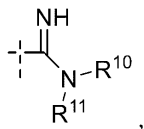
であり、

R^{12} は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルであり、

R^{13} は、 C_{7-20} アルキル、 C_{7-20} アルケニル、または C_{7-20} アルキニルであり、

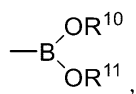
R^{13} は、水素、ハロゲン、 CF_3 、 SF_5 、ヒドロキシ、

【化3】



$-NH-C(O)-N(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-OR_{11}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)-N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)-NHOH$ 、オキソ、

【化4】



$-S-R^{10}$ 、

10

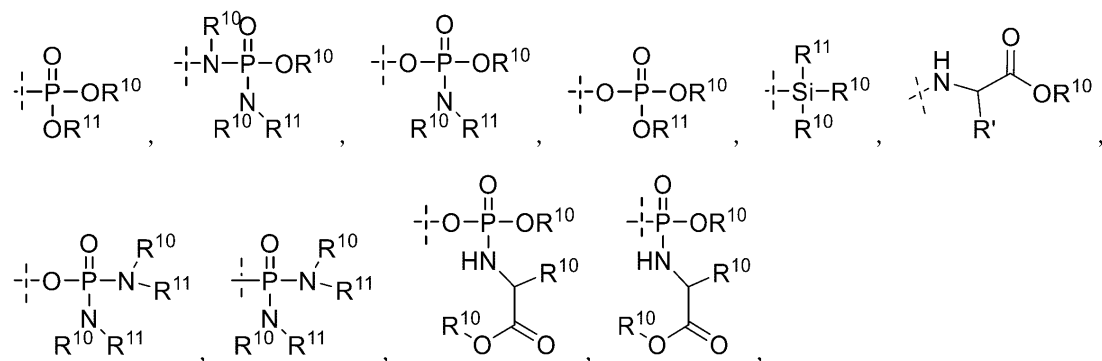
20

30

40

50

【化5】



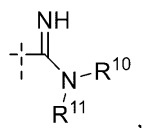
10

$\text{N}(\text{R}^{10})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ；独立にN、S、SeまたはSiである1個または2個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和5もしくは6もしくは7員環または6もしくは7員架橋またはスピロ縮合環、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、シアノ、アジド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシル、ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、 C_{1-6} ヒドロシアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、からなる群よりそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基で任意に置換されてもよく、

20

前記置換アリールおよび置換ヘテロアリーの置換基は、ハロゲン、 SF_5 、 CF_3 、ヒドロキシ、

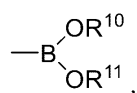
【化6】



$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NHOH}$ 、オキソ、

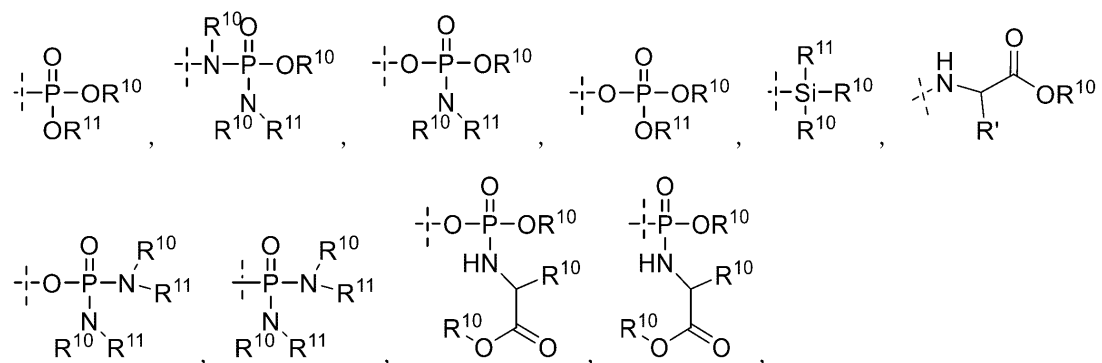
30

【化7】



$-\text{S}-\text{R}^{10}$ 、

【化8】



40

$\text{N}(\text{R}^{10})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}$

50

R^{10} 、独立にN、S、SeまたはSiである1個または2個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和の5もしくは6もしくは7員環または6もしくは7員架橋またはスピロ縮合環、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-6 アルコキシ、シアノ、アジド、 C_2-6 アルキニル、 C_3-6 アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、および C_1-6 アルキルからなる群より選択され、

R^{10} および R^{11} は、独立に、H、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む6員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；または独立にN、OまたはSである0または1個のヘテロ原子を含む3員環であり、

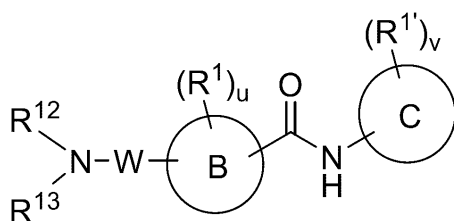
あるいは、 R^{10} および R^{11} は、一緒に、独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5～8員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合飽和または部分的な飽和環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；または0個のヘテロ原子を含む3員環；飽和または部分不飽和6～12員ヘテロ二環；飽和または部分不飽和6～12員ヘテロ三環を形成してもよく、および

R^{10} および R^{11} 基は、独立に、ハロ、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、ホスホラミデートまたはホスホネートの内の1個または複数の置換基で任意に置換されてもよい)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

次の式：

【化9】



式9

(式中、

R^1 および R^1 が炭素に結合する場合、それらは、独立に、水素、ハロゲン、 CF_3 、ヒドロキシ、 SF_5 、 $N(R')S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、 C_1-6 アルコキシ、シアノ、 C_2-6 アルキニル、 C_3-6 アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、 C_1-6 ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、または C_1-6 ヒドロキシアルキルであり、

R^1 および R^1 が窒素に結合する場合、それらは、独立に、水素、 C_1-6 アルコキシ、 C_3-6 アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、カルボニルアルキル、カルボニル

アリール、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、ヘテロシクリルアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、または $S(O)_2R'$ であり、

それぞれ R' は、独立に、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、または2つの R' が同じ窒素原子上にある場合、それらは、一緒に、任意選択で N 、 O または S を含む C_{3-6} アルキル環を形成してもよく、前記 R' 基は、1個または複数の置換基で置換されてもよく、

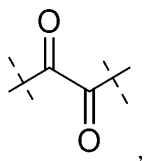
u および v は、独立に、0、1、2、3、4または5であり、

C は、フェニル；1、2、または3個の窒素原子を含む6員ヘテロ芳香環；独立に N 、 O または S である1、2、または3個のヘテロ原子を含む5員ヘテロ芳香環、 C_{4-14} 二環；アルキルヘテロアリール、またはアルキルアリールであり、

B は、独立に N 、 O または S である1、2または3個のヘテロ原子を含む5員ヘテロ芳香環；独立に N 、 O または S である0、1、または2個のヘテロ原子を含む6もしくは7員環または6もしくは7員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立に N 、 O または S である0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環からなる群より選択され、

W は、

【化10】

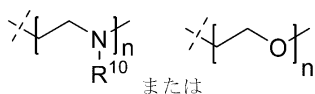


であり、

R^{12} は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルであり、

R^{13} は、 C_{7-20} アルキル、 C_{7-20} アルケニル、 C_{7-20} アルキニル、

【化11】

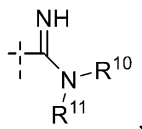


であり、

n は、1、2、3、4、5、6、7または8であり、

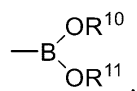
R^{13} は、水素、ハロゲン、 CF_3 、 SF_5 、ヒドロキシ、

【化12】



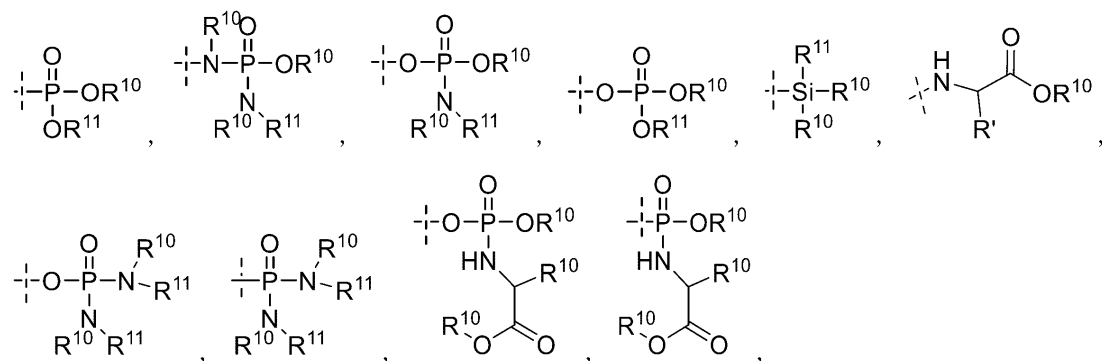
$-NH-C(O)-N(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-OR_{11}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)-N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)-NHOH$ 、オキソ、

【化13】



$-S-R^{10}$ 、

【化 1 4】



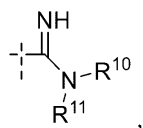
10

$\text{N}(\text{R}^{10})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ；独立にN、S、SeまたはSiである1個または2個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和5もしくは6もしくは7員環または6もしくは7員架橋またはスピロ縮合環、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、シアノ、アジド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシル、ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、 C_{1-6} ヒドロシアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、からなる群よりそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基で任意に置換されてもよく、

20

前記置換アリールおよび置換ヘテロアリールの置換基は、ハロゲン、 SF_5 、 CF_3 、ヒドロキシ、

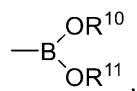
【化 1 5】



$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NHOH}$ 、オキソ、

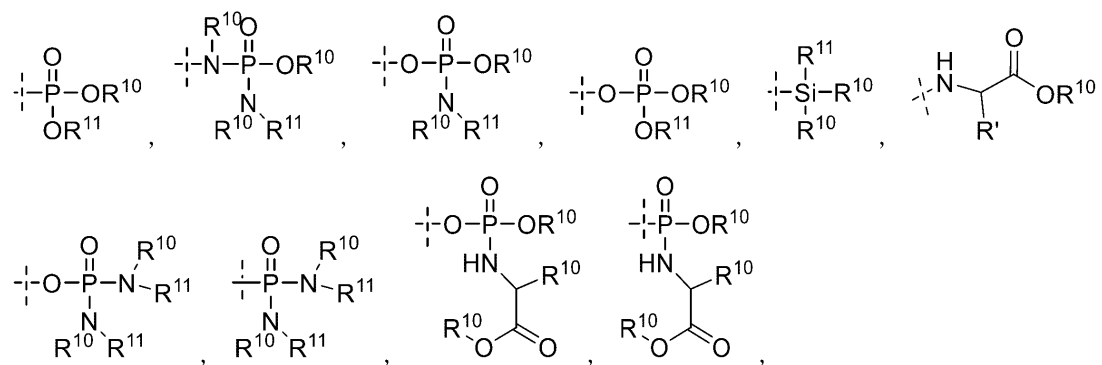
30

【化 1 6】



$-\text{S}-\text{R}^{10}$ 、

【化 1 7】



40

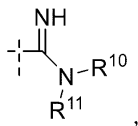
$\text{N}(\text{R}^{10})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}$

50

¹⁰、独立にN、S、SeまたはSiである1個または2個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和の5もしくは6もしくは7員環または6もしくは7員架橋またはスピロ縮合環、C₃–C₇シクロアルキル、C₁–₆アルコキシ、シアノ、アジド、C₂–₆アルキニル、C₃–₆アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、およびC₁–₆アルキルからなる群より選択され、

または、R¹²およびR¹³は、それらが結合している窒素と一緒に、水素、ハロゲン、CF₃、ヒドロキシ、

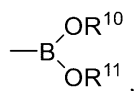
【化18】



10

–NH–C(O)–N(R¹⁰)₂、–N(R¹⁰)₂、–OR₁₁、–C(O)OR¹⁰、–C(O)–N(R¹⁰)₂、–C(O)–NHOH、オキソ、

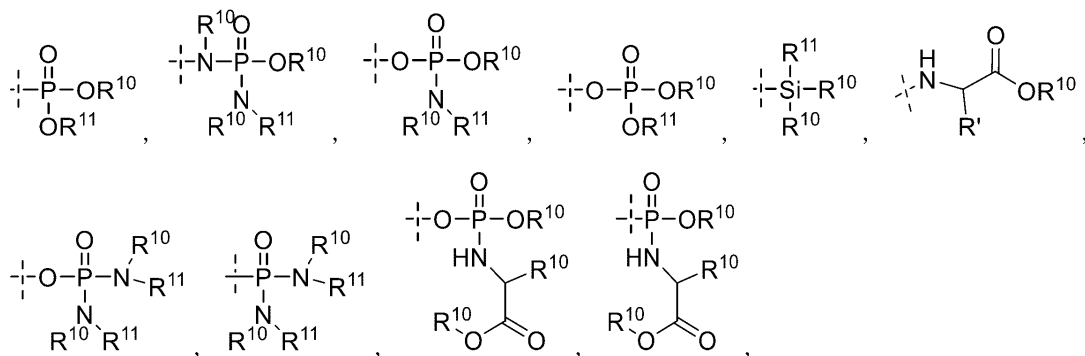
【化19】



20

–S–R¹⁰、

【化20】



30

N(R¹⁰)S(O)₂R¹⁰、S(O)₂R¹⁰、S(O)₂N(R¹⁰)₂、C(O)R¹⁰、C₁–₆アルコキシ、シアノ、アジド、C₂–₆アルキニル、C₃–₆アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、C₁–₆アルキル、アリーラルコキシカルボニル、カルボキシ、C₁–₆ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、およびC₁–₆ヒドロキシアルキルからなる群よりそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基で任意に置換されてもよい飽和または不飽和4～7員環を形成し、

R¹⁰およびR¹¹は、独立に、H、C₁–₆アルキル、C₁–₆ハロアルキル、C₂–₆アルケニル、C₂–₆アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリーラルアルキル、独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む6員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；または独立にN、OまたはSである0または1個のヘテロ原子を含む3員環であり、

40

あるいは、R¹⁰およびR¹¹は、一緒に、独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5～8員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合飽和また

50

は部分的不飽和環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；または0個のヘテロ原子を含む3員環；飽和または部分不飽和6～12員ヘテロ二環；飽和または部分不飽和6～12員ヘテロ三環を形成してもよく、および

R¹⁰およびR¹¹基は、独立に、ハロ、C₁–6アルキル、C₁–6ハロアルキル、C₂–6アルケニル、C₂–6アルキニル、C₁–6ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、ホスホラミデートまたはホスホネートの内の1個または複数の置換基で任意に置換されてもよい）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

10

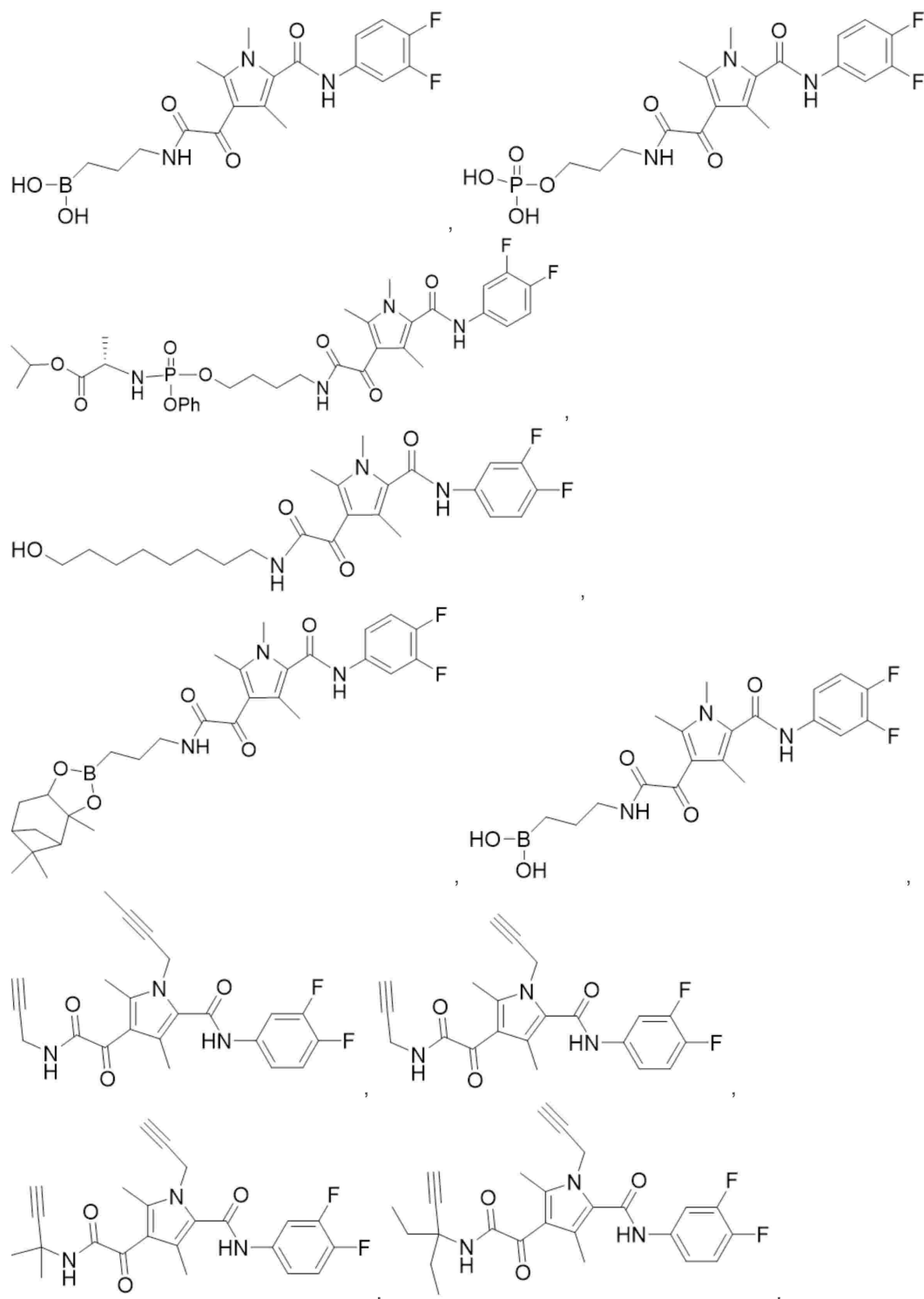
20

30

40

50

【化 2 1】



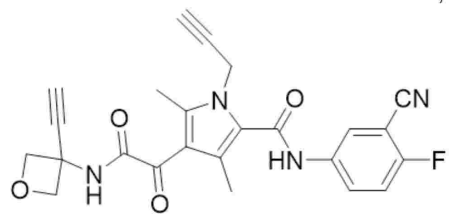
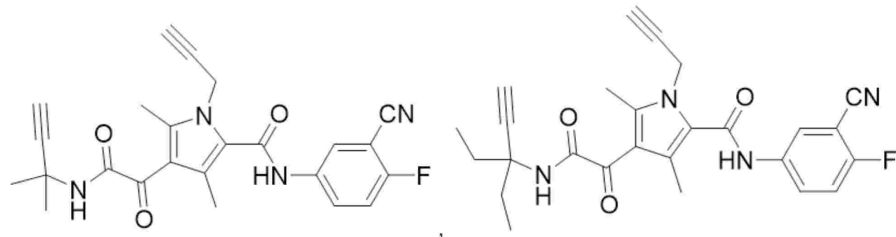
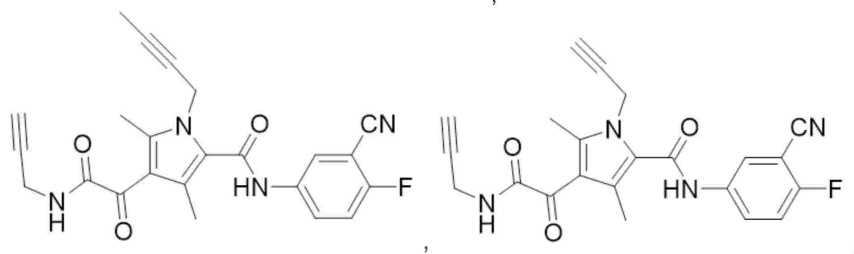
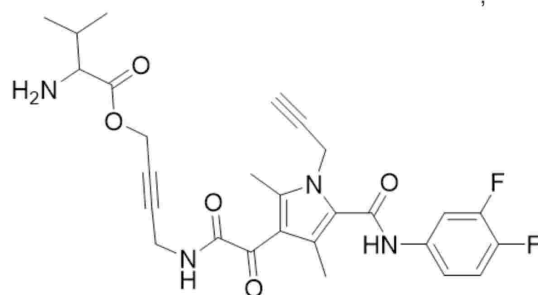
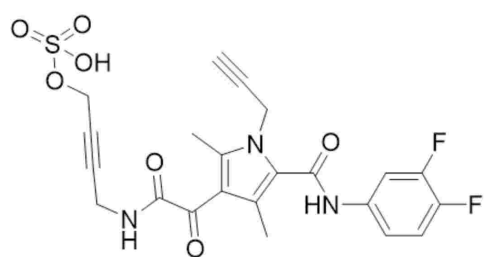
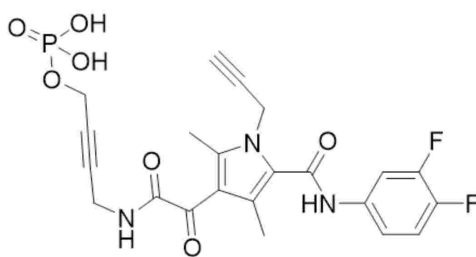
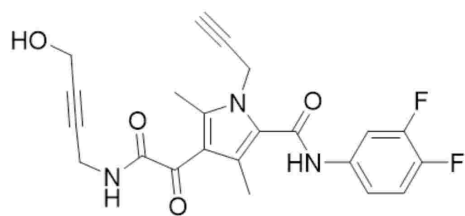
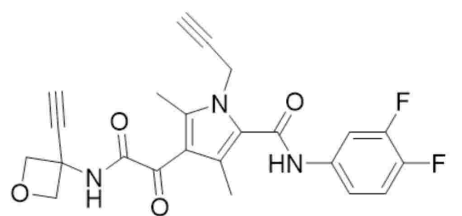
10

20

30

40

50



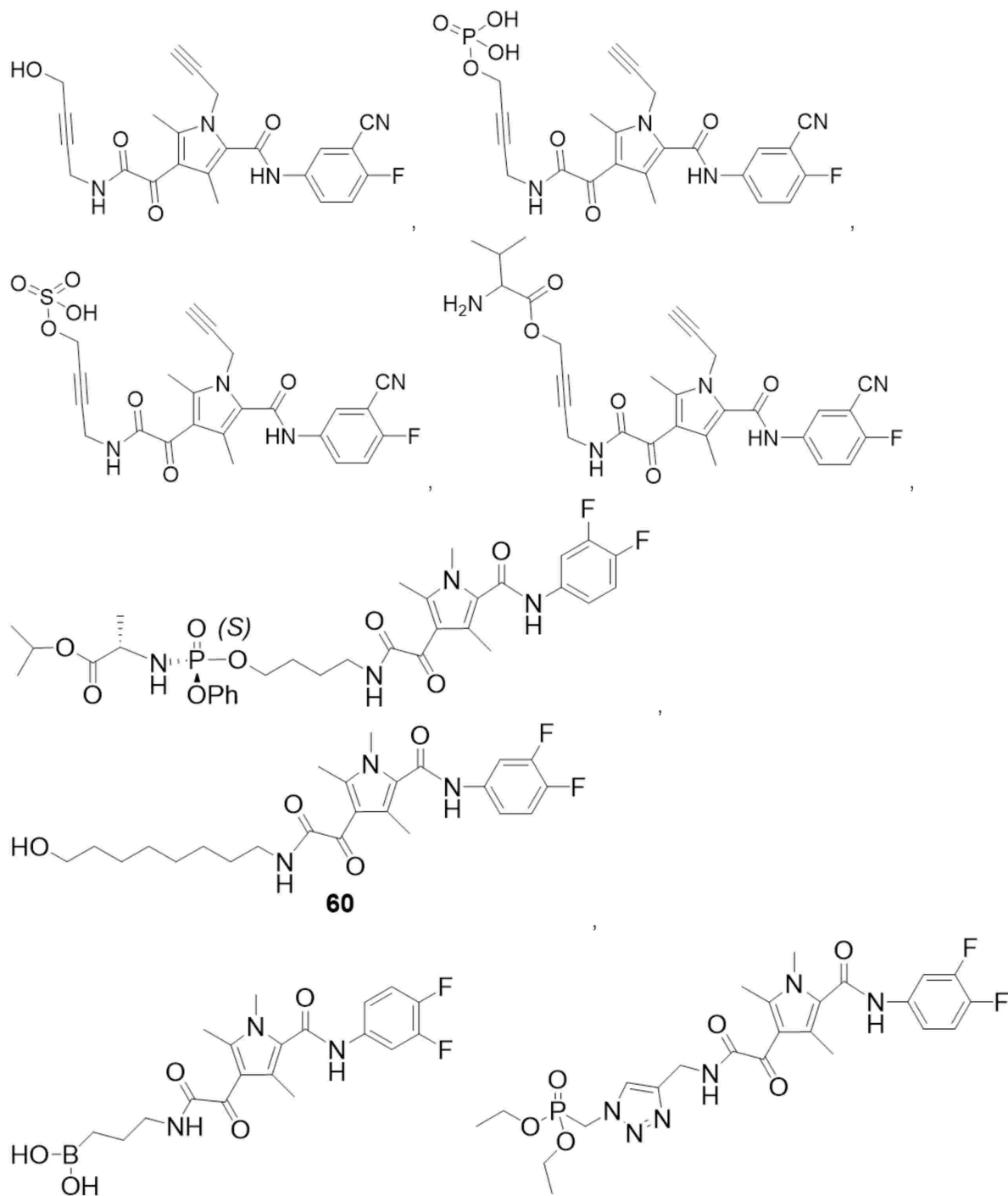
10

20

30

40

50



からなる群から選択される化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

H B V 感染症の治療、H B V 感染症の予防、または H B V 感染の生物活性の低減における使用のための、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、医薬組成物。

【請求項 5】

前記組成物が経皮組成物またはナノ粒子組成物である、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

ポリメラーゼ阻害剤、ウィルス侵入阻害剤、ウィルス成熟阻害剤、文献記載のカプシド

10

20

30

40

50

集合調節物質、IMP DH阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、免疫ベース治療薬、逆転写酵素阻害剤、TLR作動薬、s i RNA、sh RNA、T a l e n、C r i s p e r / C a s 9、m i r（マイクロRNA）、およびこれらの任意の組み合わせからなる群より選択される第2の抗ウイルス薬をさらに含む、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項7】

別の抗HBV薬の使用をさらに含む、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項8】

HBVを処置するための医薬の調製における、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項9】

前記医薬が、ポリメラーゼ阻害剤、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、文献記載のカプシド集合調節物質、IMP DH阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、免疫ベース治療薬、逆転写酵素阻害剤、TLR作動薬、s i RNA、sh RNA、T a l e n、C r i s p e r / C a s 9、m i r（マイクロRNA）、およびこれらの任意の組み合わせからなる群より選択される第2の抗ウイルス薬をさらに含む、請求項8に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、B型肝炎ウイルス（HBV）感染症を予防、治療および／または治癒するための化合物、方法および組成物に関する。より具体的には、本発明は、特に、置換された芳香族／ヘテロ芳香族化合物、その薬学的に許容可能な塩、またはその他の誘導体、およびHBV感染症の治療または治癒におけるモノマーまたは結合マルチマー薬剤としてのその使用について記載する。

【背景技術】

【0002】

B型肝炎ウイルス（HBV）は、深刻なヒトの健康問題を生じ、ヒト癌の原因として、タバコに次いで第2位である。HBVが癌を誘導する機序は明らかではない。HBVは、腫瘍発生を直接的に誘発し得る、またはこの感染症に関連する慢性炎症、肝硬変、および細胞再生を介して間接的に腫瘍発生を誘発し得ると推定されている。

【0003】

宿主が通常、感染症に気づかない間の、2～6ヶ月のインキュベーション期間後に、HBV感染症は、急性肝炎および肝損傷を引き起こし、腹痛、黄疸および特定の酵素高血中レベルをもたらす場合がある。HBVは、急速進行性で、多くの場合致命的な形の、肝臓の大きな部分が破壊される疾患である劇症肝炎を引き起こし得る。

【0004】

対象は通常、急性期のHBV感染症から回復する。しかし、一部のヒトでは、ウイルスは長い期間または不確定の期間にわたり複製を続け、慢性感染症を引き起こす。慢性感染症は、慢性持続性肝炎に繋がる場合がある。慢性持続性HBVに感染している対象は、発展途上国で最も多く認められる。1991年の中頃までに、アジア単独で約2億2千5百万人の慢性保菌者、および全世界中でほぼ3億人の保菌者が存在した。慢性持続性肝炎は、疲労、肝硬変、および原発性肝臓癌である肝細胞癌を引き起こす場合がある。

【0005】

工業先進国では、HBV感染症の高リスクグループには、HBV保菌者またはそれらの血液試料と接触した人が含まれる。HBVの疫学は、HIV/AIDSに極めて類似しており、これが、HBV感染症が、HIVに感染した人またはAIDSに罹患している人の間でよく見られる理由である。しかし、HBVは、感染性がHIVより遙かに高い。3TC（ラミブジン）、インターフェロンα-2b、ペグインターフェロンα-2a、ヘプセラ（アデホビルピボキシル）、バラクルード（エンテカビル）、タイゼカ（テルビブジン）、およびビリアード（テノホビルジソプロキシルフマル酸塩）は、現時点でのHBV感染症治療のためのFDA認可薬物である。別のヌクレオシド、テノホビルアラフェナミド

10

20

30

40

50

フマル酸塩（TAF）（以前のGS-7340）も最近承認された。全てのこれらの薬物は、ウィルス量を減らす点で極めて効果的であるが、これらのいずれも、高い寛解率を与えることはできない。加えて、これらの効果は、薬剤耐性、低効力および低耐容性の問題のために、制限されている。HBVの低い治療率は、主に、感染肝細胞の核中の共有結合閉環状DNA（cccDNA）の存在および持続性が原因である。

【0006】

従って、効力が高く、安全で、ヌクレオシド類似体とは異なる機序により作用し、cccDNAとして知られるHBVの不活性型を減らすことができる、新規HBV薬物の差し迫った必要性がある。

【0007】

新規抗ウィルス薬、これらの薬剤を含む組成物、およびこれらの薬剤を用いてHBVを治療し、薬剤耐性HBVの発生を防ぐ治療方法を提供することは有益なことであろう。本発明は、このような薬剤、組成物および方法を提供する。

【発明の概要】

【0008】

本発明は、宿主のHBV感染症を予防、治療および／または治療する、または宿主のHBVの活性を低減するための化合物、方法および組成物を提供する。該方法は、HBV感染による感染症を治療、治療または防止するために治療または予防有効量の本明細書に記載の少なくとも1種の化合物を投与すること、またはHBV感染の生物活性を低減するために十分な量を投与することを含む。

【0009】

医薬組成物は、HBV感染宿主を治療するために、本明細書に記載の1種または複数の化合物を、薬学的に許容可能な担体または賦形剤と組み合わせて含む。これらの化合物は、HBVのヌクレオシドおよび非ヌクレオシド阻害剤と組み合わせて使用できる。製剤は、少なくとも1種の他の治療薬をさらに含むことができる。加えて、本発明は、このような化合物を調製する工程を含む。

【0010】

式1～10の化合物の1種または複数、および薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物もまた開示される。担体は、例えば、経口組成物、注射可能組成物、経皮組成物、またはナノ粒子組成物であり得る。前記組成物は、第2の抗ウィルス薬をさらに含むことができ、その薬剤がHBV感染症に対し活性である場合は特に、および、その第2の抗ウィルス薬が本明細書に記載の化合物とは異なる機序を介してHBV感染症に対し活性である場合は、さらに特に、その薬剤を含むことができる。

【0011】

第2の抗ウィルス薬の代表的タイプには、ポリメラーゼ阻害剤、ウィルス侵入阻害剤、ウィルス成熟阻害剤、カプシド集合調節物質、IMP DH阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、免疫ベース治療薬、逆転写酵素阻害剤、TLR作動薬、および異なるまたは未知の機序の薬剤が含まれる。これらの薬剤の組み合わせを使用できる。

【0012】

本明細書に記載の化合物を用いて、HBV感染症を治療する、HBV感染症を防止する、またはHBV感染の生物活性を低減するための薬物を調製できる。薬物は、別の抗HBV薬をさらに含むことができる。

【0013】

化合物および組成物は、HBVに感染している宿主を治療、HBVの感染を防止、および宿主のHBV感染の生物活性の低減のための方法に使用できる。方法は、別の抗HBV薬との共投与も含むことができ、この共投与は、同時または逐次とすることができる。

【0014】

本発明のこれらおよび他の態様は、以下の発明を実施するための形態でさらに説明される。

【発明を実施するための形態】

10

20

30

40

50

【0015】

HBV感染症の治療、防止、または治療に有用な化合物および組成物が開示される。HBV感染症の治療、防止、または治療するための方法も開示される。

【0016】

本明細書で記載の化合物は、細胞ベースアッセイでHBVに対する阻害活性を示す。従って、該化合物を使って、宿主のHBVを治療もしくは防止でき、またはウィルスの生物活性を低減できる。宿主は、HBVに感染した哺乳動物、特にヒトとすることができる。該方法は、本明細書で記載の化合物の1種または複数の有効量を投与することを含む。

【0017】

本明細書で記載の化合物の1種または複数を、薬学的に許容可能な担体または賦形剤と組み合わせて含む医薬製剤も開示される。一実施形態では、製剤は、少なくとも1種の本明細書で記載の化合物およびさらなる治療薬の少なくとも1種を含む。

本発明は、次の定義を参照することにより、より良く理解されるであろう。

【0018】

I. 定義

B型肝炎ウイルス(HBV)カプシド集合は、ウイルス産生の重要なステップである。本明細書で使用される場合、「HBVカプシド集合エフェクター」は、HBVカプシドの集合を阻害する化合物である。いくつかの実施形態では、これらの化合物は、カプシド集合を標的にし、または誤導し、および／または予め形成されたカプシドを破壊し、HBV複製およびビリオン産生の抑制をもたらす。

【0019】

本明細書で使用される場合、表現HBVカプシド集合エフェクターの「集合の阻害」には、限定されないが、カプシド集合速度の調節、集合の安定化または不安定化、および予め形成されたカプシドの破壊が含まれる。

【0020】

HBVコアを標的とする小分子化合物、またはカプシド集合エフェクターは、集合に対するそれらの効果により、2つの主要クラスに分類できる：フェニルプロペンアミドおよびスルファモイルベンズアミド化学系統は、カプシド様粒子の形成を加速し(Campagna et al., "Sulfamoylbenzamide derivatives inhibit the assembly of hepatitis B virus nucleocapsids," J Virol 87:6931-6942 (2013)); Katen et al., "Trapping of hepatitis B virus capsid assembly intermediates by phenylpropenamide assembly accelerators". ACS Chem Biol 5:1125-1136 (2010)、一方、ヘテロアリールジヒドロピリミジン(HAP)化合物ファミリーは、凝集した異常のカプシド構造体の形成を誘導する(Stray and Zlotnick, "BAY 41-4109 has multiple effects on hepatitis B virus capsid assembly," J Mol Recognit 19:542-548 (2006), Wang et al., "In vitro inhibition of HBV replication by a novel compound, GLS4, and its efficacy against adefovir-dipivoxil-resistant HBV mutations". Antivir Ther 17:793-803 (2012))。

【0021】

代表例には、AB-506 (Arbutus Biopharma)、JNJ-379 (JNJ-56136379としても知られる、HBVコアタンパク質に結合し、ウィルス生活環の早期および後期過程を破壊し、RNAのキャプシド形成を妨害し、B型肝炎ウイルス複製を遮断する)、AT-61、AT-130、Bay 41-4109、NVR3-778、GLS4、HAP-12、bis-ANS、およびRO7049389 (コア

10

20

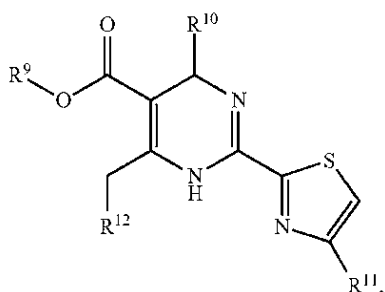
30

40

50

アロステリック調節物質（Roche））が挙げられる。追加のHBVカプシド集合阻害剤は、例えば、米国特許出願公開第20180000824号中に記載され、次のHBVカプシド集合阻害剤が特定されている：3-[(8aS)-7-[[[4R]-4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-エトキシカルボニル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロピリミジン-6-イル]メチル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-2-イル]-2,2-ジメチルプロパン酸；3-[(8aS)-7-[[[4S]-5-エトキシカルボニル-4-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロピリミジン-6-イル]メチル]-3-オキソ-5,6,8,8a-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-2-イル]-2,2-ジメチルプロパン酸；2-[[[1R,3S,5S]-8-[[[4R]-4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-メトキシカルボニル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロピリミジン-6-イル]メチル]-6,6-ジフルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-酢酸；2-[[[1S,3R,5R]-8-[[[4R]-4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-メトキシカルボニル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロピリミジン-6-イル]メチル]-6,6-ジフルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-酢酸；または(S)-4-[(R)-6-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-メトキシカルボニル-2-チアゾール-2-イル-3,6-ジヒドロピリミジン-4-イルメチル]モルホリン-3-カルボン酸；またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。それはまた、以下の式：

【化1】

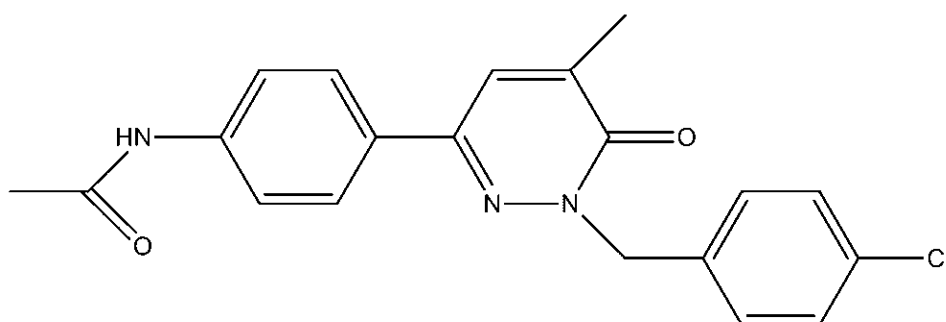


（式中、 R^9 は C_{1-6} アルキルであり； R^{10} はフェニルであり、これは、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルにより1回または2回または3回置換され； R^{11} は水素または C_{1-6} アルキルであり； R^{12} は単環式、二環式または二環式架橋ヘテロシクリルである。）によっても特定される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体またはジアステレオマーである。

【0022】

Wang et al., Antimicrob. Agents Chemother. November 2015 vol. 59, no. 11, 7061-7072に開示された、別の代表的HBVカプシド阻害剤は次の構造を有する：

【化2】



【0023】

用語の「独立に」は本明細書では、独立に適用される変数が適用毎に独立に変化することを示すために使用される。従って、 $R''XYR''$ などの化合物において、 R'' が「独立に炭素または窒素」である場合、両方の R'' が炭素である得る、両方の R'' が窒素であり得る、または1つの R'' が炭素で、残りの R'' が窒素であり得る。

【0024】

本明細書で使用される場合、「鏡像異性体として純粋な」という用語は、少なくとも約95%、および好ましくは、約97%、98%、99%または100%のその化合物の単一鏡像異性体を含む化合物組成物を意味する。

【0025】

本明細書で使用される場合、「実質的に不含」または「実質的に非存在下で」という用語は、少なくとも85重量%~90重量%、好ましくは95重量%~98重量%、さらにより好ましくは99重量%~100重量%のその化合物の指定鏡像異性体を含む化合物組成物を意味する。好ましい実施形態では、本明細書で記載の化合物は、鏡像異性体を実質的に不含である。

【0026】

同様に、用語の「単離」は、少なくとも85重量%~90重量%、好ましくは95重量%~98重量%、さらにより好ましくは99重量%~100重量%、の化合物を含み、残りは、他の化学種または鏡像異性体を含む化合物組成物を意味する。

【0027】

本明細書で使用される場合、用語の「アルキル」は、別段の指定がない限り、置換および非置換アルキル基の両方を含む、飽和直線分枝状または環状一級、二級、または三級炭化水素を意味する。アルキル基は、当業者には既知の、例えば、Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991に教示されているように、必要に応じて非保護または保護の、限定されないが、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、ホスホネートを含む、別の理由で反応と干渉しない、または工程の改善をもたらす任意の部分で任意に置換されてもよい。特に含まれるのは、 CF_3 および CH_2CF_3 である。

【0028】

記述中では、用語C（アルキル範囲）が用いられる場合はいつでも、この用語は、あたかも具体的におよび別々に記述されたかのようにそのクラスの各メンバーを独立に含む。用語の「アルキル」は、 C_{1-22} アルキル部分を含み、用語の「低級アルキル」は C_{1-6} アルキル部分を含む。関連アルキルラジカルは、接尾辞「-ane」を接尾辞「-yl」で置き換えることにより命名されることが当業者には理解される。

【0029】

本明細書で使用される場合、「架橋アルキル」は、ビスクロまたはトリシクロアルカン、例えば、2:1:1ビスクロヘキサンを意味する。

【0030】

本明細書で使用される場合、「スピロアルキル」は、単一（四級）の炭素原子で結合した2つの環を意味する。

【0031】

用語の「アルケニル」は、1個または複数の二重結合を含む直鎖または分岐鎖不飽和炭化水素ラジカルを意味する。本明細書で開示のアルケニル基は、限定されないが、アルキル部分に対する置換基として記載されたものを含む反応工程に悪影響を与えない任意の部

10

20

30

40

50

分で任意に置換されてもよい。アルケニル基の非限定的例には、エチレン、メチルエチレン、イソプロピリデン、1, 2-エタンジイル、1, 1-エタンジイル、1, 3-プロパンジイル、1, 2-プロパンジイル、1, 3-ブタンジイル、および1, 4-ブタンジイルが挙げられる。

【0032】

用語の「アルキニル」は、1個または複数の三重結合を含む直鎖または分岐鎖不飽和非環式炭化水素ラジカルを意味する。アルキニル基は、限定されないが、アルキル部分に対する上記されたものを含む反応工程に悪影響を与えない任意の部分で任意に置換されてもよい。好適なアルキニル基の非限定的例には、エチニル、プロピニル、ヒドロキシプロピニル、ブチン-1-イル、ブチン-2-イル、ペンチン-1-イル、ペンチン-2-イル、4-メトキシペンチン-2-イル、3-メチルブチン-1-イル、ヘキシン-1-イル、ヘキシン-2-イル、およびヘキシン-3-イル、3, 3-ジメチルブチン-1-イルラジカルが挙げられる。

【0033】

用語の「アルキルアミノ」または「アリールアミノ」は、それぞれ、1個または2個のアルキルまたはアリール置換基を有するアミノ基を意味する。

【0034】

本明細書で使用される場合、別に定めのない限り、用語の「保護された」は、酸素、窒素、またはリン原子に、そのさらなる反応を防止するために、または他の目的のために付加される基を意味する。多種多様な酸素および窒素保護基が有機合成の当業者に既知であり、例えば、Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis* (前出)に記載されている。

【0035】

用語の「アリール」は、単独または組み合わせて、1個、2個または3個の環を含む炭素環式芳香族系を意味し、このような環は、ペンダント方式と一緒に結合でき、または融合できる。アリールの非限定的例は、フェニル、ビフェニル、もしくはナフチル、または芳香環から水素を除去した後に残る他の芳香族基を含む。用語のアリールは、置換および非置換部分の両方を含む。アリール基は、限定されないが、アルキル部分に対する上記されたものを含む工程に悪影響を与えない任意の部分で任意に置換されてもよい。置換アリールの非限定的例には、ヘテロアリールアミノ、N-アリール-N-アルキルアミノ、N-ヘテロアリールアミノ-N-アルキルアミノ、ヘテロアラルコキシ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリールチオ、モノアリールアミドスルホニル、アリールスルホンアミド、ジアリールアミドスルホニル、モノアリールアミドスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、ヒドロキシアラルキル、ヒドロキシヘテロアラルキル、ハロアラルコシアルキル、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アリールオキシアルキル、飽和ヘテロシクリル、部分飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、およびヘテロアリールアルケニル、カルボアラルコキシが挙げられる。

【0036】

用語「アルカリル」または「アルキルアリール」は、アリール置換基を有するアルキル基を意味する。用語「アラルキル」または「アリールアルキル」は、アルキル置換基を有するアリール基を意味する。

【0037】

本明細書で使用される場合、用語の「ハロ」は、クロロ、ブロモ、ヨードまたはフルオロを含む。

【0038】

用語の「アシル」は、エステル基の非カルボニル部分が直線、分枝または環状アルキルまたは低級アルキル、限定されないがメトキシメチルを含むアルコシアルキル、限定さ

10

20

30

40

50

れないがハロゲン（F、Cl、Br、またはI）で任意に置換されてもよいフェニルを含むアリール、アルキル（限定されないがC₁、C₂、C₃、およびC₄を含む）もしくはアルコキシ（限定されないがC₁、C₂、C₃、およびC₄を含む）、限定されないがメタンスルホニルを含むアルキルもしくはアラルキルスルホニルなどのスルホネートエステル；モノ、ジもしくはトリホスフェートエステル；トリチルもしくはモノメトキシトリチル、置換ベンジル、トリアルキルシリル（例えば、ジメチルセーブチルシリル）またはジフェニルメチルシリルからなる群より選択されるカルボン酸エステルを意味する。エステル中のアリール基は、最も適切なようにフェニル基を含む。用語の「低級アシル」は、非カルボニル部分が低級アルキルであるアシル基を意味する。

【0039】

用語の「脂肪族」は、芳香族ではない炭化水素を意味し、理想的には1～10個の炭素有するアルカン、アルケン、およびアルキンなどの開鎖構造を有するもの、および理想的には3～10個の炭素有する環状炭化水素を含む。

【0040】

用語の「アルコキシ」および「アルコシアルキル」は、メトキシラジカルなどのアルキル部分を有する直鎖または分岐鎖オキシ含有ラジカルを包含する。用語の「アルコシアルキル」も同様に、アルキルラジカルに結合した1種または複数のアルコキシラジカルを有する（すなわち、モノアルコシアルキルおよびジアルコシアルキルラジカルを形成する）アルキルラジカルを包含する。「アルコキシ」ラジカルは、1個または複数のハロ原子、例えば、フルオロ、クロロまたはブロモでさらに置換されて、「ハロアルコキシ」ラジカルをもたらし得る。このようなラジカルの例には、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ、テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、およびフルオロプロポキシが挙げられる。

【0041】

用語の「アルキルアミノ」は、それぞれアミノラジカルに結合した1個または2個のアルキルラジカルを含む「モノアルキルアミノ」および「ジアルキルアミノ」を意味する。用語のアリールアミノは、それぞれアミノラジカルに結合した1個または2個のアリールラジカルを含む「モノアリールアミノ」および「ジアリールアミノ」を意味する。用語の「アラルキルアミノ」は、アミノラジカルに結合したアラルキルラジカルを包含する。用語のアラルキルアミノは、それぞれアミノラジカルに結合した1個または2個のアルキルラジカルを含む「モノアラルキルアミノ」および「ジアラルキルアミノ」を意味する。用語のアラルキルアミノは、アミノラジカルに結合した1つのアラルキルラジカルおよび1つのアルキルラジカルを包含する。

【0042】

本明細書で使用される場合、用語の「ヘテロ原子」は、酸素、硫黄、窒素、およびリンを意味する。

【0043】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」は、芳香環中に硫黄、酸素、窒素またはリンの内の少なくとも1種を含む芳香族を意味する。

【0044】

用語の「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、およびシクロヘテロアルキルは、ヘテロ原子、例えば、酸素、硫黄、窒素、またはリンの内の少なくとも1種が存在する非芳香族環式基を意味する。

【0045】

ヘテロアリールおよびヘテロ環式基の非限定的例には、フリル、フラニル、ピリジル、ピリミジル、チエニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチエニル、イソベンゾフリル、ピラゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾイミダゾリル、プリニル、カルバゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾ

10

20

30

40

50

リル、イソオキサゾリル、ピロリル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、キサンチニル、ヒポキサンチニル、チオフエン、フラン、ピロール、イソピロール、ピラゾール、イミダゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリミジンまたはピリダジン、およびプテリジニル、アジリジネス、チアゾール、イソチアゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、チアジン、ピリジン、ピラジン、ペペラジン、ピロリジン、オキサジラネス、フェナジン、フェノチアジン、モルホリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、キノキサリニル、キサンチニル、ヒポキサンチニル、プテリジニル、5-アザシチジニル、5-アザウラシリル、トリアゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、アデニン、N⁶-アルキルプリン、N⁶-ベンジルプリン、N⁶-ハロプリン、N⁶-ビニプリン、N⁶-アセチレンプリン、N⁶-アシルプリン、N⁶-ヒドロキシアルキルプリン、N⁶-チオアルキルプリン、チミン、シトシン、6-アザピリミジン、2-メルカプトピリミジン、ウラシル、N⁵-アルキルピリミジン、N⁵-ベンジルピリミジン、N⁵-ハロピリミジン、N⁵-ビニルピリミジン、N⁵-アセチレンピリミジン、N⁵-アシルピリミジン、N⁵-ヒドロキシアルキルプリン、およびN⁶-チオアルキルプリン、ならびにイソオキサゾリルが挙げられる。ヘテロ芳香環基は、アリアルに対して上記したように任意に置換されてもよい。ヘテロ環基またはヘテロ芳香環基は、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシル誘導体、アミド、アミノ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意に置換されてもよい。ヘテロ芳香族は、所望により、部分的にまたは完全に水素添加され得る。非限定的例として、ジヒドロピリジンは、ピリジンの代わりに使用できる。ヘテロ環基またはヘテロアリアル基上の官能性酸素および窒素基は、必要または所望に応じて保護できる。好適な保護基は、当業者によく知られており、トリメチルシリル、ジメチルヘキシルシリル、セブチルジメチルシリル、トリチルまたは置換トリチル、アルキル基、アセチルおよびプロピオニルなどのアシル基メタンスルホニル、ならびにp-トルエンスルホニルを挙げることができる。ヘテロ環またはヘテロ芳香環基は、限定されないが、アリアルに対して上記されたものを含む工程に悪影響を与えない任意の部分で置換できる。

【0046】

本明細書で使用される場合、用語の「宿主」は、限定されないが細胞株および動物、好ましくはヒトを含むウィルスが複製できる単細胞のまたは多細胞の生物を意味する。あるいは、宿主は、ウィルスゲノムの一部を保持でき、その複製または機能は本発明の化合物により変えることができる。用語の宿主は、具体的には、感染細胞、ウィルスゲノムの全てまたは一部を遺伝子導入した細胞、および動物、特に霊長類（限定されないがチンパンジーを含む）およびヒトを意味する。本発明のほとんどの動物適用では、宿主はヒトである。特定の適応症では、しかし、本発明により獣医学適用が明確に意図されている（チンパンジーの治療での使用のためなど）。

【0047】

用語の「ペプチド」は、1つのアミノ酸のカルボキシル基により別のアミノ基に結合された2個~100個のアミノ酸を含む天然または合成化合物を意味する。

【0048】

用語の「薬学的に許容可能な塩またはプロドラッグ」は、本明細書を通して、患者への投与時に、化合物を与える任意の薬学的に許容可能な形態の（エステルなど）化合物を記載するために使用される。薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な無機または有機塩基および酸から得られたものを含む。好適な塩には、医薬技術でよく知られた多数の他の酸の塩の中でも特に、カリウムおよびナトリウムなどのアルカリ金属、カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属から誘導されるものが挙げられる。

【0049】

用語の「薬学的に許容可能な塩またはプロドラッグ」は、本明細書を通して、患者への投与時に、化合物を与える任意の薬学的に許容可能な形態の（エステルなど）化合物を記

10

20

30

40

50

載するために使用される。薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な無機または有機塩基および酸から得られたものを含む。好適な塩には、医薬技術でよく知られた多数の他の酸の中でも特に、カリウムおよびナトリウムなどのアルカリ金属、カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属から得られるものが挙げられる。薬学的に許容可能なプロドラッグは、宿主中で代謝されて、例えば、加水分解または酸化されて、本発明の化合物を形成する化合物を意味する。プロドラッグの典型的な例としては、活性化合物の官能基部分に生物学的に不安定な保護基を有する化合物が挙げられる。プロドラッグとしては、酸化、還元、アミノ化、脱アミノ化、水酸化、脱水酸化、加水分解、脱加水分解 (dehydrolyzed)、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、脱アシル化、リン酸化、および／または脱リン酸化されて、該活性化合物を生成し得る化合物が挙げられる。本発明の化合物のプロドラッグ型は、抗ウィルス活性を有することができ、代謝されてこのような活性を示す化合物を形成できる、またはこれらの両方の特性を有することができる。

10

【0050】

II. 活性化合物

HBVは、エンベロープに覆われた、ヘパドナウィルスファミリー（ヘパドナウィルス科）の部分的二本鎖DNA (dsDNA) ウィルスである。そのゲノムは、4つのオーバーラッピングリーディングフレーム：プレコア／コア遺伝子；ポリメラーゼ遺伝子；L、M、およびS遺伝子（これらは3つのエンベロープタンパク質をコードする）；およびX遺伝子、を含む。

20

【0051】

感染時には、部分的二本鎖DNAゲノム（弛緩型閉環状DNA；rcDNA）は、宿主細胞の核中で共有結合閉環状DNA (cccDNA) に変換され、ウィルスmRNAは転写される。カプシド形成されると、同様にコアタンパク質およびPolをコードするプレゲノムRNA (pgRNA) が、逆転写のテンプレートとして機能し、ヌクレオキャプシド中で部分的dsDNAゲノム (rcDNA) を再生する。

【0052】

B型肝炎感染後、cccDNAは、臨床的治療後に肝細胞中に残存でき、再活性化できる。存在するcccDNAの相対量は、HBV治療の指標である (Bourne, et al., (January 2007). "Quantitative analysis of HBV cccDNA from clinical specimens: correlation with clinical and virological response during antiviral therapy". Journal of Viral Hepatitis 14 (1) : 56-63)

30

【0053】

カプシドは、ウィルスのタンパク質殻であり、プロトマーと呼ばれるタンパク質から作製されるオリゴマー構造サブユニットを含む。個別のタンパク質に対応しても、またはなくてもよい、観察可能な3次元形態学的サブユニットは、カプソマーと呼ばれる。カプシドは、ウィルスの遺伝物質を封入する。

【0054】

40

インビボでのRNA逆転写酵素複合体のまわりのHBVカプシド集合。カプシドの集合は、RNAプレゲノムの成熟DNA型への逆転写に必要である。HBVでは、カプシドの優性型は、カプシドタンパク質ダイマーの120コピーから構成される。カプシドタンパク質のわずかな変異であっても、子孫ウィルスの生存率に対し劇的な効果を有する場合がある。

【0055】

本明細書で記載のほとんどの化合物がカプシド阻害剤として活性である。例えば、カプシド集合を破壊するまたはカプシド集合に悪影響を及ぼすことによるカプシド集合の阻害は、HBVの主要な貯蔵所であるcccDNAを低減でき、さらに、HBV DNA、HBsAgおよびHBsAgのレベルも低減できる。カプシドの形成を阻害するとは限らな

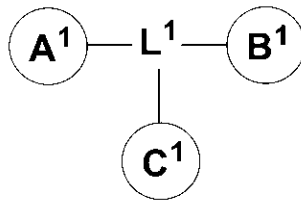
50

いが、むしろ、カプシド形成を調節するまたはそれに影響を与える化合物もカプシド集合調節物質またはカプシド集合エフェクターとして知られており、本明細書に記載のダイマーおよび三量体の形成でのそれらの使用は、本発明の範囲内にあることが意図されている。

【0056】

一実施形態では、化合物は、式：

【化3】



式 1

または $A^1-L^1-B^1$ 、

式 1 a

10

(式中、

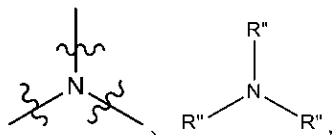
A^1 、 B^1 および C^1 は、独立に、HBVカプシド集合エフェクターであり、

各 A^1 、および B^1 、および C^1 は、同じまたは異なってもよく；

L^1 は、 $-W^1-(C_{3-6}\text{アルキル}-O)_s-C_{1-6}\text{アルキル}-W^1-$ ； $-W^1-(CH_2-CH_2-O)_t-C_{1-6}\text{アルキル}-W^1-$ ； $-W^1-((CH_2-CH_2-O)_s)_m-$ ； $W^1-C_{1-30}\text{アルキル}-W^1-$ ； $W^1-(C_{3-6}\text{アルキル}-O)_s-C_{1-6}\text{アルキル}-X-(C_{3-6}\text{アルキル}-O)_s-C_{1-6}\text{アルキル}-W^1$ ； $-W^1-(CH_2-CH_2-O)_t-C_{1-6}\text{アルキル}-X-(CH_2-CH_2-O)_t-C_{1-6}\text{アルキル}-W^1-$ 、 $W^1-C_{1-30}\text{アルキル}-X-C_{1-30}\text{アルキル}-W^1-$ ；

20

【化4】



$-NR'-$ ； $-N(R')C(O)-$ ； $-C(O)N(R')-$ ； $-N(R')_2S-Q-S$ ； $O_2N(R')-$ ； $-O-$ ； $-C(O)-$ ； $-OC(O)-$ ； $-C(O)O-$ ； $-S-$ ； $-S(O)-$ ； $-SO_2-$ ； $-C(=S)-$ ； $-C(=NR')-$ ； $-Si(R^7)(R^8)-$ ； $-Si(R^7)(R^8)-O-$ ； $-O-Si(R^7)(R^8)-$ ； $-NR'-$ ； $-N(R')C(O)-$ ； $-C(O)N(R')-$ ； $-N(R')_2S-Q-S$ ； $O_2N(R')-$ ； $-O-$ ； $-C(O)-$ ； $-OC(O)-$ ； $-C(O)O-$ ； $-S-$ ； $-S(O)-$ ； $-SO_2-$ ； $-C(=S)-$ ； $-C(=NR')-$ ；任意に置換されてもよい不飽和または部分飽和脂肪族部分、任意に置換されてもよい不飽和または部分飽和シクロアルキル部分；任意に置換されてもよい不飽和または部分飽和ヘテロ脂肪族部分；任意に置換されてもよい不飽和または部分飽和ヘテロシクロアルキル部分；任意に置換されてもよいアリール、任意に置換されてもよいヘテロアリール、および共有結合したそれらの組み合わせ、からなる群より選択される化学リンカーであり；

30

X は、 $Si(R^7)(R^8)-$ ； $-Si(R^7)(R^8)-O-$ ； $-O-Si(R^7)(R^8)-$ ； $-NR'-$ ； $-N(R')C(O)-$ ； $-C(O)N(R')-$ ； $-N(R')SO_2-$ ； $-SO_2N(R')-$ ； $-O-$ ； $-C(O)-$ ； $-OC(O)-$ ； $-C(O)O-$ ； $-S-$ ； $-S(O)-$ ； $-SO_2-$ ； $-C(=S)-$ ；または $-C(=NR')-$ であり；

40

R'' は、独立に、H、アルキレン、アリーレン、 $-C(O)-$ 、 $-(C_{3-6}\text{アルキル}-O)_s-C_{1-6}\text{アルキル}-$ ； $-(CH_2-CH_2-O)_s-$ ； $C(O)N(R')-$ ； $-SO_2N(R')-$ ； $-C(O)-$ ； $-OC(O)-$ ； $-C(O)O-$ ； $-S(O)-$ ； $-SO_2-$ ； $-C(=S)-$ ； $-C(=NR')-$ ；または任意に置換されてもよい不飽和または部分飽和脂肪族部分または任意に置換されてもよい不飽和または部分飽和ヘテロ脂肪族

50

部分；R²の1個のみがHであってよく；

ヘテロ脂肪族、脂肪族、アリール、およびヘテロアリール部分に対する任意の置換基は、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、シリルエーテル、ボロン酸エステル、ボロン酸、ホスホン酸、ホスホンアミデート、およびホスホネートからなる群より選択され；

W¹は、出現毎に独立に、アリール、ヘテロアリール、CHR¹、NR¹、N、OまたはSであり； 10

sおよびmは、1～15の整数であり；

tは、3から15の整数であり；

R¹は、H、C₁–6アルキル、任意選択で不飽和のC₃–8シクロアルキル、C₁–6ハロアルキル、C₂–8アルコキシアルキル、C₂–6アルケニル、C₂–6アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり；

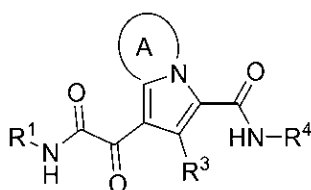
R⁷およびR⁸は、独立に、–OH、任意選択で不飽和の–O–C₁–6アルキル、C₁–6アルキル、C₂–6アルケニル、C₂–6アルキニル、任意選択で不飽和のC₃–8シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり；および 20

あるいは、R⁷およびR⁸は、それらが結合しているケイ素と一緒に、任意選択でそれぞれが独立に、O、SまたはNである、1個または複数のヘテロ原子を含む4～7員環を形成し、該4～7員環は、C₁–C₃アルキル、ハロゲン、シアノ、オキソおよびOHからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意に置換されてもよい。)のダイマーもしくはトリマーまたはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグである。

【0057】

別の実施形態では、化合物は、下記の式：

【化5】



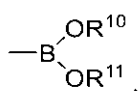
式 2

(式中、

R¹は、1個または複数のR^aで任意に置換されてもよいC₂–6アルケニル、または1個または複数のR^aで任意に置換されてもよいC₂–6アルキニルであり、 40

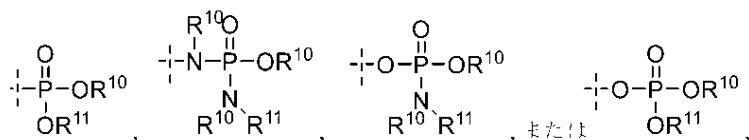
R^aは、1個または複数のR¹で任意に置換されてもよいC₁–6アルキル、1個または複数のR¹で任意に置換されてもよいC₂–6アルケニル、1個または複数のR¹で任意に置換されてもよいC₂–6アルキニル、1個または複数のR^b、N₃、–OR¹、–C(O)OR¹、オキソ、–SF₅、

【化6】



N(R¹)S(O)₂R¹；–S–R¹；S(O)₂R¹；S(O)₂N(R¹)₂、 50

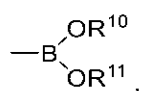
【化 7】



で任意に置換されてもよい C₃ - 6 シクロアルキルであり、

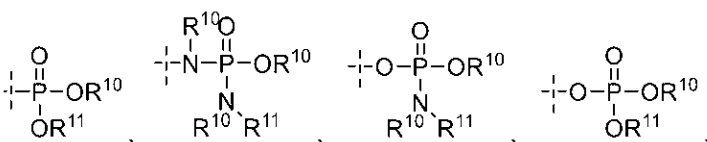
R^b は、独立に、シアノ、N₃、-O-R'、-C(O)O-R'、オキソ、-S₅F

【化 8】



N(R')S(O)₂R'、-S-R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、

【化 9】



で任意に置換されてもよい C₁ - 6 アルキル；または N、O、および S からなる群より選択される 1 個または複数のヘテロ原子を含み、1 種または複数の R^d、シクロアルキルアルキニル、シクロアルキルオキシル、またはハロシクロアルキルアルキルで任意に置換されてもよい C₅ - 8 ヘテロアリールであり、

R^d は、独立に、シクロプロパニル、アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、シクロプロパニルオキシ、ハロシクロプロパニル、またはハロシクロプロパニルオキシであり、

A は、ピロリジンまたは 1 つの窒素を有し、1 個または複数の R² で任意に置換されてもよい 5 ~ 7 員二環式ヘテロ環であり；

R² は、独立に、水素、ハロゲン、OH、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケン、C₂ - 6 アルキン、ハロアルキル、シクロアルキル、CN、アミノ、アルコキシ、アルキルスルホニルアミノ、アジドまたはシクロアルキルオキシルであり、

R³ は、水素、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、またはシクロアルキルであり、

R⁴ は、1 ~ 5 個の R^{4a} で任意に置換されてもよい C₆ - 10 アリールまたは N、O、および S からなる群より選択される 1 個または複数のヘテロ原子を含み、1 個または複数の R^{4b} で任意に置換されてもよい 5 ~ 12 員ヘテロアリールであり、

R^{4a} および R^{4b} は、独立に、H、CN、ハロゲン、-O-C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 6 シクロアルキル、アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、シクロプロパニルオキシ、ハロシクロプロパニル、またはハロシクロプロパニルオキシであり、

R' は、H、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₂ - 8 アルコキシアルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 員環または 6 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 7 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環；独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 4 員環；または独立に N、O または S である 0 または 1 個のヘテロ原子を含む 3 員環であり、

R¹⁰ および R¹¹ は、独立に、H、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₂ - 6

アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む6員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；または独立にN、OまたはSである0または1個のヘテロ原子を含む3員環であり、

あるいは、 R^{10} および R^{11} は、一緒に、独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む6員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；または0個のヘテロ原子を含む3員環を形成してもよく、および

R^{10} および R^{11} 基は、独立に、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、またはホスホネートの内の1個または複数の置換基で任意に置換されてもよい。)を有する化合物またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩またはプロドラッグである。

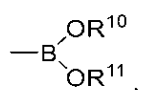
【0058】

別の実施形態では、化合物は、上記式2と同じ一般式を有するか、またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩またはプロドラッグであるが、変数が以下のように定義される：

R^1 は、1個または複数の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、1個または複数の R^b で置換された C_{3-6} シクロアルキルまたはN、O、およびSからなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含み、1個または複数の R^c で任意に置換されてもよい単環または二環式ヘテロシクリルであり、

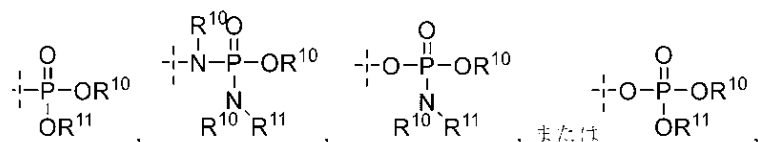
R^a は、1個または複数の R' で任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキル、1個または複数の R' で任意に置換されてもよい C_{2-6} アルケニル、1個または複数の R' で任意に置換されてもよい C_{2-6} アルキニル、1個または複数の R^b 、 N_3 、 $-OR'$ 、 $-C(O)OR'$ 、オキソ、 $-SF_5$ 、

【化10】



$N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、

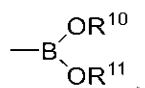
【化11】



で任意に置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキルであり、

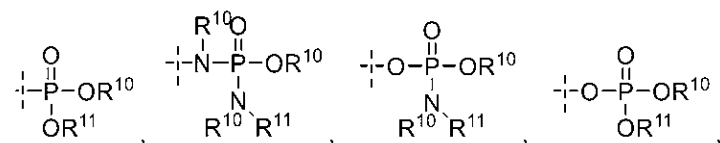
R^b は、独立に、シアノ、 N_3 、 $-OR'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、オキソ、 $-SF_5$

【化 1 2】



$\text{N}(\text{R}')\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $\text{—S—R}'$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、

【化 1 3】

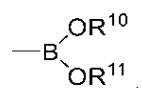


10

で任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキル；または N 、 O 、および S からなる群より選択される 1 個または複数のヘテロ原子を含み、1 種または複数の R^d 、シクロアルキルアルキニル、シクロアルキルオキシル、またはハロシクロアルキルアルキルで任意に置換されてもよい C_{5-8} ヘテロアリールであり、

R^c は、1 個または複数の R^a で任意に置換されてもよい C_{2-6} アルケニル、1 個または複数の R^a で任意に置換されてもよい C_{2-6} アルキニル、1 個または複数の R^b 、 N_3 、 $\text{—O—R}'$ 、 $\text{—S—R}'$ 、

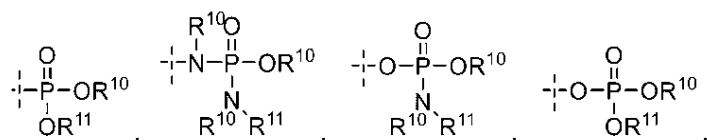
【化 1 4】



20

$\text{N}(\text{R}')\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $\text{—S—R}'$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、

【化 1 5】



30

または $\text{—C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ で任意に置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキルであり、

R^d は、独立に、シクロプロパニル、アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、シクロプロパニルオキシ、ハロシクロプロパニル、またはハロシクロプロパニルオキシであり、

A は、ピロリジン；または 1 つの窒素を有し、1 個または複数の R^2 で任意に置換されてもよい 5～7 員二環式ヘテロ環であり；

R^2 は、独立に、水素、ハロゲン、 OH 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケン、 C_{2-6} アルキン、ハロアルキル、シクロアルキル、 CN 、アミノ、アルコキシ、アルキルスルホニルアミノ、アジドまたはシクロアルキルオキシルであり、

40

R^3 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、またはシクロアルキルであり、

R^4 は、1～5 個の R^{4a} で任意に置換されてもよい C_{6-10} アリールまたは N 、 O 、および S からなる群より選択される 1 個または複数のヘテロ原子を含み、1 個または複数の R^{4b} で任意に置換されてもよい 5～12 員ヘテロアリールであり、

R^{4a} および R^{4b} は、独立に、 H 、 CN 、ハロゲン、 —O—C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、シクロプロパニルオキシ、ハロシクロプロパニル、またはハロシクロプロパニルオキシであり、

50

R' は、 H 、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-8 アルコシアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル；独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 員環または 6 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 7 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環；独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 4 員環；または独立に N 、 O または S である 0 または 1 個のヘテロ原子を含む 3 員環であり、

R^{10} および R^{11} は、独立に、 H 、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 員環または 6 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 7 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環；独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 4 員環；または独立に N 、 O または S である 0 または 1 個のヘテロ原子を含む 3 員環であり、

あるいは、 R^{10} および R^{11} は、一緒に、独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 員環または 6 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 7 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環；独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 4 員環；または 0 個のヘテロ原子を含む 3 員環を形成してもよく、および

R^{10} および R^{11} 基は、独立に、ハロ、 C_1-6 ハロアルキル、 C_1-6 ヒドロシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、またはホスホネートの内の 1 個または複数の置換基で任意に置換されてもよく、

R^2 、 R' 、 R^b 、または R^c の内の少なくとも 1 個は、 C_2-6 アルケニルまたは C_2-6 アルキニルであり、または

R^1 が C_1-6 アルキルである場合、 R^a は OR^1 ではなく、または

R^1 がシクロアルキルである場合、 R^b は非置換 C_1-6 アルキルまたは非置換ヘテロアリールではない。

【0059】

この実施形態の一態様では、 R^3 は、ハロアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、またはシクロアルキルである。

【0060】

この実施形態の別の態様では、 R^1 は、1 個または複数の R^a で置換された C_1-6 アルキル、1 個または複数の R^b で置換された C_3-6 シクロアルキル、または N 、 O 、および S からなる群より選択される 1 個または複数のヘテロ原子を含み、1 個または複数の R^c で任意に置換されてもよい単環式または二環式ヘテロシクリルであり；

R^a は、1 個または複数の R' で任意に置換されてもよい C_1-6 アルキル、1 個または複数の R' で任意に置換されてもよい C_2-6 アルケニル、1 個または複数の R' で任意に置換されてもよい C_2-6 アルキニル、1 個または複数の R^b 、 N_3 、 $-OR'$ 、 $-C(O)OR'$ 、オキソ、 $-SF_5$ 、

10

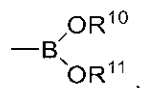
20

30

40

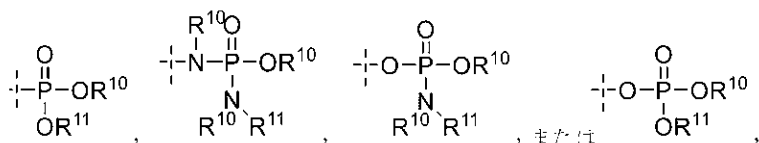
50

【化 1 6】



$\text{N}(\text{R}')\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $\text{—S—R}'$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、

【化 1 7】

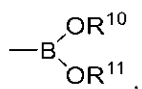


10

で任意に置換されてもよい C_3-6 シクロアルキルであり、

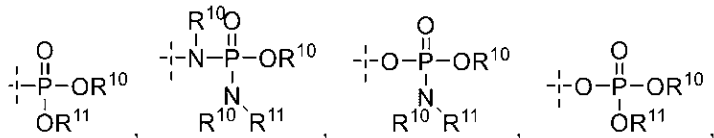
R^b は、独立に、シアノ、 N_3 、 $\text{—O—R}'$ 、 $\text{—C}(\text{O})\text{O—R}'$ 、オキソ、 $\text{—S}_5\text{F}$

【化 1 8】



$\text{N}(\text{R}')\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $\text{—S—R}'$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、

【化 1 9】



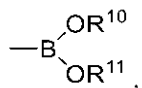
20

で任意に置換されてもよい C_1-6 アルキル；または N 、 O 、および S からなる群より選択される 1 個または複数のヘテロ原子を含み、1 種または複数の R^d 、シクロアルキルアルキニル、シクロアルキルオキシル、またはハロシクロアルキルアルキルで任意に置換されてもよい C_5-8 ヘテロアリールであり、

30

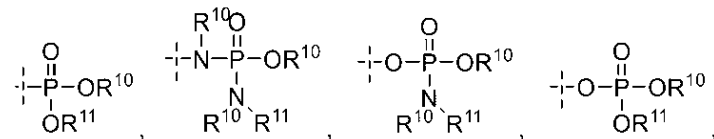
R^c は、独立に、1 個または複数の R^a で任意に置換されてもよい C_2-6 アルケニル、1 個または複数の R^a で任意に置換されてもよい C_2-6 アルキニル、1 個または複数の R^b 、 N_3 、 $\text{—O—R}'$ 、 $\text{—S}_5\text{F}$ 、

【化 2 0】



$\text{N}(\text{R}')\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $\text{—S—R}'$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、

【化 2 1】



40

または $\text{—C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ で任意に置換されてもよい C_3-6 シクロアルキルであり、

R^d は、独立に、シクロプロパニル、アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、シクロプロパニルオキシ、ハロシクロプロパニル、またはハロシクロプロパニルオキシであり、

A は、ピロリジン；または 1 つの窒素有し、1 個または複数の R^2 で任意に置換され

50

てもよい5～7員二環式ヘテロ環であり；

R^2 は、独立に、水素、ハロゲン、OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケン、 C_{2-6} アルキン、ハロアルキル、シクロアルキル、CN、アミノ、アルコキシ、アルキルスルホニルアミノ、アジドまたはシクロアルキルオキシルであり、

R^3 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシル、ハロアルキルオキシ、またはシクロアルキルであり、

R^4 は、1～5個の R^{4a} で任意に置換されてもよい C_{6-10} アリールまたはN、O、およびSからなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含み、1個または複数の R^{4b} で任意に置換されてもよい5～12員ヘテロアリールであり、

R^{4a} および R^{4b} は、独立に、H、CN、ハロゲン、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、シクロプロパニルオキシ、ハロシクロプロパニル、またはハロシクロプロパニルオキシであり、

R' は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-8} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む6員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；または独立にN、OまたはSである0または1個のヘテロ原子を含む3員環であり、

R^{10} および R^{11} は、独立に、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む6員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；または独立にN、OまたはSである0または1個のヘテロ原子を含む3員環であり、

あるいは、 R^{10} および R^{11} は、一緒に、独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む6員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；または0個のヘテロ原子を含む3員環を形成してもよく、および

R^{10} および R^{11} 基は、独立に、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、またはホスホネートの内の1個または複数の置換基で任意に置換されてもよく、

R^2 、 R' 、 R^b 、または R^c の内の少なくとも1個は、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルであり、または

R^1 が C_{1-6} アルキルである場合、 R^a は OR^1 ではなく、または

R^1 がシクロアルキルである場合、 R^b は非置換 C_{1-6} アルキルまたは非置換ヘテロアリールではない。

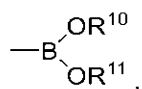
[0061]

この実施形態の一態様では、 R^3 は、ハロアルキル、アルキルオキシル、ハロアルキルオキシル、またはシクロアルキルである。

【0062】

この実施形態の別の態様では、 R^1 は、 C_{1-6} アルキルであり、 R^a は、1個または複数の R' で任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキル、1個または複数の R' で任意に置換されてもよい C_{2-6} アルケニル、1個または複数の R' で任意に置換されてもよい C_{2-6} アルキニル、1個または複数の R^b 、 N_3 、 $-OR'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、オキソ、 $-S_5F$ 、

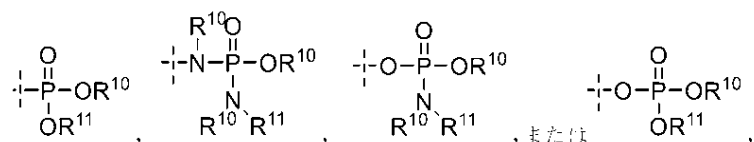
【化22】



10

$N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、

【化23】

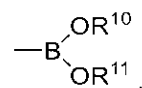


20

で任意に置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキルであり、

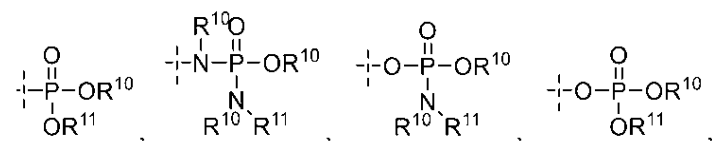
R^b は、独立に、シアノ、 N_3 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、オキソ、 $-S_5F$

【化24】



$N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、

【化25】



30

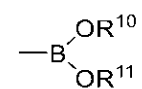
で任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキル、またはN、O、およびSからなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含み、1個または複数の R^d 、シクロアルキルアルキニル、シクロアルキルオキシル、またはハロシクロアルキルアルキルで任意に置換されてもよい C_{5-8} ヘテロアリールである。

【0063】

この実施形態の別の態様では、 R^1 はシクロアルキルであり、

R^b は、シアノ、 N_3 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、オキソ、 $-S_5F$

【化26】

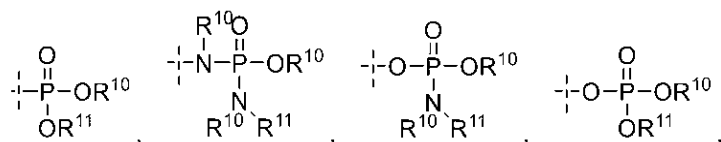


40

$N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、

50

【化 27】



で置換された C₁ - 6 アルキル；または N、O、および S からなる群より選択される 1 個または複数のヘテロ原子を含み、1 個または複数の R^d、シクロアルキルアルキニル、シクロアルキルオキシル、またはハロシクロアルキルアルキルで置換された C₅ - 8 ヘテロアリールである。

10

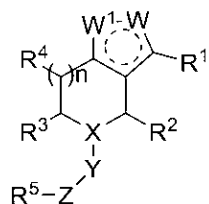
【0064】

これらの実施形態のいずれかのまたさらなる態様では、R²、R[']、R^e、または R^c の内の少なくとも 1 個は、C₂ - 6 アルケニルまたは C₂ - 6 アルキニルである。

【0065】

別の実施形態では、化合物は、式：

【化 28】



式 3

20

(式中、

W¹ および W は、N、NR^m、CR^m、O および S からなる群よりそれぞれ独立に選択されるが、但し、W および W¹ の 1 つが O または S である場合、もう一方は CR^m であり、W¹ または W の 1 つが N である場合、もう一方は NR^m であることが前提であり、

X は、N または CRⁿ であり、

Y は、結合、-C(O)- または -SO₂- であり、

Z は、NH、または -(CR⁶R⁷)_m-NH- であり、

n は 0、1、2 または 3 であり、

m は 0、1、2、3、または 4 であり、

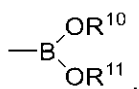
R^m および Rⁿ は、独立に、H、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルキニル、または C₂ - 6 アルケニルであり、

R¹ は、1 個または複数の R^z で任意に置換されてもよい C₂ - 6 アルキニルであり、

R^z は、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 アルキル-OH、アリール、ヘテロアリール、C₃ - 6 シクロアルキル、C₃ - 6 ハロシクロアルキル、C₃ - 6 ヘテロシクリル、CN、-C(O)R[']、-C(O)O-R[']、

30

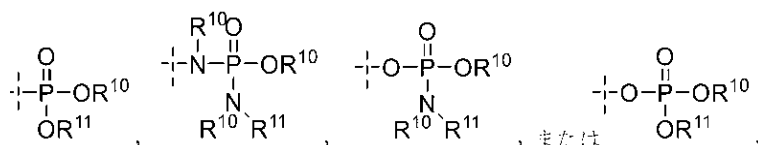
【化 29】



40

N(R['])S(O)₂R[']、-S-R[']、S(O)₂R[']、S(O)₂N(R['])₂、

【化 30】



50

であり、

R^2 、 R^3 および R^4 は、H、OH、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} ハロシクロアルキル、 C_{3-6} ヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $O-C_{3-6}$ シクロアルキル、および $O-C_{3-6}$ ハロシクロアルキルからなる群より独立に選択され、

あるいは、 R^2 および R^3 は、一緒に、N、O、およびSからなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロ環を形成してもよく、

あるいは、 R^2 および R^4 は、一緒に、N、O、およびSからなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含む C_{3-6} シクロアルキル環または3～7員ヘテロ環を形成してもよく、

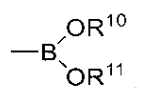
R^5 は、1個または複数の R^a で任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキル、1個または複数の R^a で任意に置換されてもよい C_{2-6} アルケニル、1個または複数の R^a で任意に置換されてもよい C_{2-6} アルキニル、1個または複数の R^b で任意に置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、またはN、O、およびSからなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含み、1個または複数の R^c で任意に置換されてもよい単環式または二環式ヘテロシクリルであり、

R^6 は、それぞれの出現毎に、H、 $-OH$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、および C_{1-6} アルキル $-OH$ からなる群より独立に選択され、

R^7 は、H、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルキル $-OH$ からなる群より選択され、

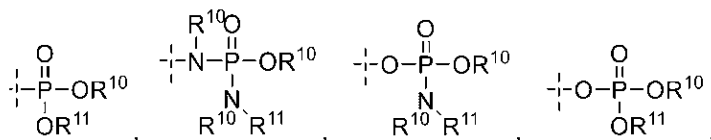
R^a は、1個または複数の R' で任意に置換されてもよい G_1-6 アルキル、1個または複数の R' で任意に置換されてもよい G_2-6 アルケニル、1個または複数の R' で任意に置換されてもよい C_{2-6} アルキニル、1個または複数の R^b 、 N_3 、 $-OR'$ 、 $-C(O)OR'$ 、オキソ、 $-SF_5$ 、

【化31】



$N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、

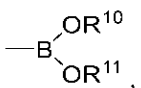
【化32】



で任意に置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキルであり、

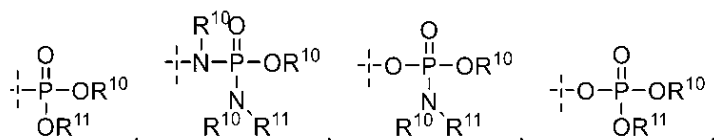
R^b は、独立に、シアノ、 N_3 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、オキソ、 $-SF_5$ 、

【化33】



$N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、

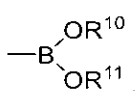
【化 3 4】



で任意に置換されてもよい C₁ - 6 アルキル ; N、O、および S からなる群より選択される 1 個または複数のヘテロ原子を含み、1 個または複数の R^d、シクロアルキルアルキニル、シクロアルキルオキシル、またはハロシクロアルキルアルキルで任意に置換されてもよい C₅ - 8 ヘテロアリールである。

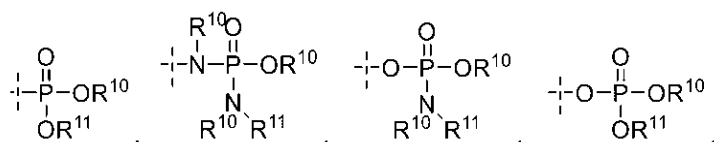
R^c は、独立に、1 個または複数の R^a で任意に置換されてもよい C₂ - 6 アルケニル、1 個または複数の R^a で任意に置換されてもよい C₂ - 6 アルキニル、1 個または複数の R^b、N₃、-O-R'、-S F₅、

【化 3 5】



N (R') S (O)₂ R'、-S-R'、S (O)₂ R'、S (O)₂ N (R')₂、

【化 3 6】



-C (O) N (R')₂ で任意に置換されてもよい C₃ - 6 シクロアルキルであり、

R^d は、独立に、シクロプロパニル、アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、シクロプロパニルオキシ、ハロシクロプロパニル、ハロシクロプロパニルオキシであり、

R' は、H、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₂ - 8 アルコキシアルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 員環または 6 員架橋またはスピロ縮合環 ; 独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 7 員架橋またはスピロ縮合環 ; 独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環 ; 独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 4 員環 ; または独立に N、O または S である 0 または 1 個のヘテロ原子を含む 3 員環であり、

R¹⁰ および R¹¹ は、独立に、H、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 員環または 6 員架橋またはスピロ縮合環 ; 独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 7 員架橋またはスピロ縮合環 ; 独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環 ; 独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 4 員環 ; または独立に N、O または S である 0 または 1 個のヘテロ原子を含む 3 員環であり、あるいは、R¹⁰ および R¹¹ は、一緒に、独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 員環または 6 員架橋またはスピロ縮合環 ; 独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 7 員架橋またはスピロ縮合環 ; 独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環 ; 独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 4 員環 ; または 0 個のヘテロ原子を含む 3 員環を形成してもよく、

R^{10} および R^{11} 基は、独立に、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、またはホスホネートの内の1個または複数の置換基で任意に置換されてもよい。)を有する化合物またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩またはプロドラッグである。

10

【0066】

別の実施形態では、化合物は、上記と同じ式3を有するか、またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩またはプロドラッグであるが、変数が以下のように定義される：

W^1 および W は、 N 、 NR^m 、 CR^m 、 O および S からなる群よりそれぞれ独立に選択されるが、但し、 W および W^1 の1つが O または S である場合、もう一方は CR^m であり、 W^1 または W の1つが N である場合、もう一方は NR^m であることが前提であり、

X は、 N または CR^n であり、

Y は、結合、 $-C(O)-$ または $-SO_2-$ であり、

Z は、 NH 、または $-(CR^6R^7)_m-NH-$ であり、

20

n は0、1、2または3であり、

m は0、1、2、3、または4であり、

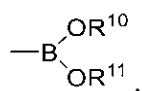
R^m および R^n は、独立に、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、または C_{2-6} アルケニルであり、

R^1 は、1個または複数の R^y で置換された C_{2-6} アルケニル、1個または複数の R^y で置換された C_{3-8} シクロアルキル、1個または複数の R^y で置換された C_{3-6} ヘテロシクリル、または1個または複数の R^y で置換された C_{1-6} アルキルであり、

R^y は、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} ハロシクロアルキル、 C_{3-6} ヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、

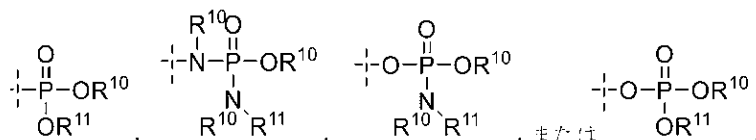
30

【化37】



$-N(R')S(O)_2R'$ 、 $-SR'$ ； $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、

【化38】



40

であり、

R^2 、 R^3 および R^4 は、 H 、 OH 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} ハロシクロアルキル、 C_{3-6} ヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $O-C_{3-6}$ シクロアルキル、および $O-C_{3-6}$ ハロシクロアルキルからなる群より独立に選択され、

あるいは、 R^2 および R^3 は、一緒に、 N 、 O 、および S からなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロ環を形成してもよく、

50

あるいは、 R^2 および R^4 は、一緒に、N、O、および S からなる群より選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む C_{3-6} シクロアルキル環または 3 ～ 7 員ヘテロ環を形成してもよく、

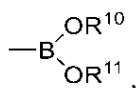
R^5 は、1 個または複数の R^a で任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキル、1 個または複数の R^a で任意に置換されてもよい C_{2-6} アルケニル、1 個または複数の R^a で任意に置換されてもよい C_{2-6} アルキニル、1 個または複数の R^b で任意に置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、または N、O、および S からなる群より選択される 1 個または複数のヘテロ原子を含み、1 個または複数の R^c で任意に置換されてもよい単環式または二環式ヘテロシクリルであり、

R^6 は、それぞれの出現毎に、H、 $-OH$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、および C_{1-6} アルキル- OH からなる群より独立に選択され、

R^7 は、H、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルキル- OH からなる群より選択され、

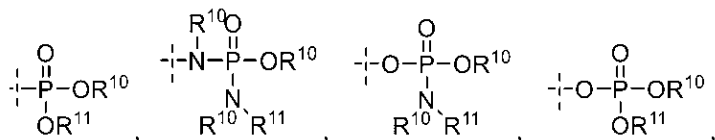
R^a は、1 個または複数の R' で任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキル、1 個または複数の R' で任意に置換されてもよい C_{2-6} アルケニル、1 個または複数の R' で任意に置換されてもよい C_{2-6} アルキニル、1 個または複数の R^b 、 N_3 、 $-OR'$ 、 $-C(O)OR'$ 、オキソ、 $-SF_5$ 、

【化 39】



$N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、

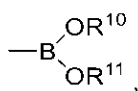
【化 40】



で任意に置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキルであり、

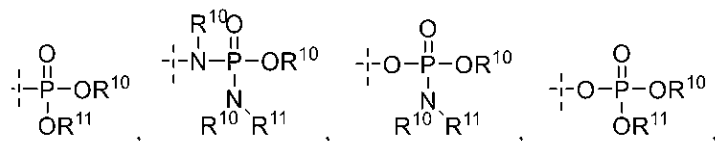
R^b は、独立に、シアノ、 N_3 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、オキソ、 $-SF_5$

【化 41】



$N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、

【化 42】

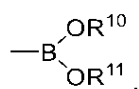


で任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキル；N、O、および S からなる群より選択される 1 個または複数のヘテロ原子を含み、1 個または複数の R^d 、シクロアルキルアルキニル、シクロアルキルオキシル、またはハロシクロアルキルアルキルで任意に置換されてもよい C_{5-8} ヘテロアリールである。

R^c は、独立に、1 個または複数の R^a で任意に置換されてもよい C_{2-6} アルケニル、1 個または複数の R^a で任意に置換されてもよい C_{2-6} アルキニル、1 個または複数の R

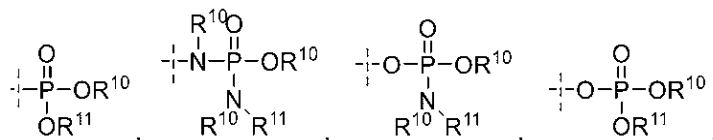
b、 N_3 、 $-O-R'$ 、 $-SF_5$ 、

【化 4 3】



$N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、

【化 4 4】



10

$-C(O)N(R')_2$ で任意に置換されてもよい C_3-6 シクロアルキルであり、

R^d は、独立に、シクロプロパニル、アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、シクロプロパニルオキシ、ハロシクロプロパニル、ハロシクロプロパニルオキシであり、

R' は、H、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-8 アルコキシアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む6員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；または独立にN、OまたはSである0または1個のヘテロ原子を含む3員環であり、

20

R^{10} および R^{11} は、独立に、H、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む6員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；または独立にN、OまたはSである0または1個のヘテロ原子を含む3員環であり、あるいは、 R^{10} および R^{11} は、一緒に、独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む6員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；または0個のヘテロ原子を含む3員環を形成してもよく、

30

R^{10} および R^{11} 基は、独立に、ハロ、 C_1-6 ハロアルキル、 C_1-6 ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、またはホスホネートの内の1個または複数の置換基で任意に置換されてもよい。

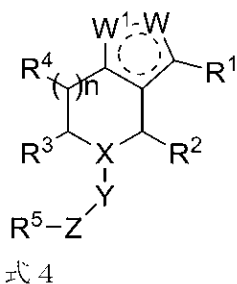
40

【0067】

さらに別の実施形態では、化合物は、式：

50

【化 4 5】



(式中、

W^1 および W は、それぞれ独立に、 N 、 NR^m 、 CR^m 、 O または S であるが、但し、 W および W^1 の 1 つが O または S である場合、もう一方は CR^m であり、 W^1 または W の 1 つが N である場合、もう一方は NR^m であることが前提であり、

X は、 NR^m または CR^n であり、

Y は、結合、 $-C(O)-$ または $-SO_2-$ であり、

Z は、 NH 、または $-(CR^6R^7)_m-NH-$ であり、

n は 0、1、2 または 3 であり、

m は 0、1、2、3、または 4 であり、

R^m および R^n は、独立に、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、または C_{2-6} アルケニルであり、

R^2 、 R^3 および R^4 は、独立に、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} ハロシクロアルキル、 C_{3-6} ヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、または $O-C_{3-6}$ ハロシクロアルキルであり、

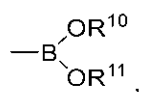
あるいは、 R^2 および R^3 は、一緒に、 N 、 O 、および S からなる群より選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ～ 7 員ヘテロ環を形成してもよく、

あるいは、 R^2 および R^4 は、一緒に、 N 、 O 、および S からなる群より選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む C_{3-6} シクロアルキル環または 3 ～ 7 員ヘテロ環を形成してもよく、

R^1 は、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} ヘテロシクリル、 C_{1-6} アルキル、ハロ、1 個または複数の R^z で任意に置換されてもよい C_{2-6} アルキニル、1 個または複数の R^y で任意に置換されてもよい C_{2-6} アルケニル、1 個または複数の R^y で任意に置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル、または 1 個または複数の R^y で任意に置換されてもよい C_{3-6} ヘテロシクリル、または 1 個または複数の R^y で任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキルであり、

R^z は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル- OH 、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} ハロシクロアルキル、 C_{3-6} ヘテロシクリル、 CN 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、

【化 4 6】



$N(R')$ $S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、

10

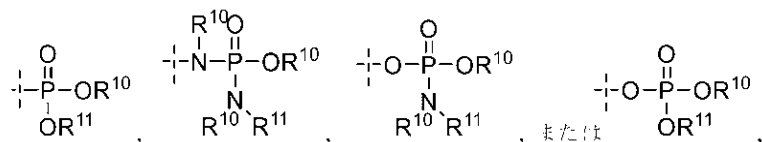
20

30

40

50

【化 4 7】

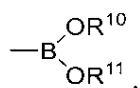


であり、

R^yは、C₁－6アルキル、C₁－6ハロアルキル、C₁－6アルキル－OH、C₂－6アルキニル、C₂－6アルケニル、アリール、ヘテロアリール、C₃－6シクロアルキル、C₃－6ハロシクロアルキル、C₃－6ヘテロシクリル、－CN、－C(O)R'、－C(O)O－R'、

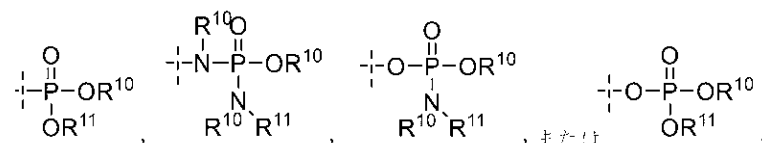
10

【化 4 8】



－N(R')S(O)₂R'、－SR'；－S(O)₂R'、－S(O)₂N(R')₂、

【化 4 9】



20

であり、

R⁵は、1個または複数のR^aで任意に置換されてもよいC₁－6アルキル、1個または複数のR^aで任意に置換されてもよいC₂－6アルケニル、1個または複数のR^aで任意に置換されてもよいC₂－6アルキニル、1個または複数のR^bで任意に置換されてもよいC₃－6シクロアルキル、またはN、O、およびSからなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含み、1個または複数のR^cで任意に置換されてもよい単環式または二環式ヘテロシクリルであり、

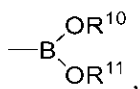
30

R⁶は、それぞれの出現毎に、H、－OH、ハロ、C₁－C₆アルキル、C₁－C₆ハロアルキル、－O－C₁－C₆アルキル、およびC₁－C₆アルキル－OHからなる群より独立に選択され、

R⁷は、H、C₁－C₆アルキル、およびC₁－C₆アルキル－OHからなる群より選択され、

R^aは、1個または複数のR'で任意に置換されてもよいC₁－6アルキル、1個または複数のR'で任意に置換されてもよいC₂－6アルケニル、1個または複数のR'で任意に置換されてもよいC₂－6アルキニル、または1個または複数のR^b、N₃、－OR'、－C(O)O－R'、オキソ、－SF₅、

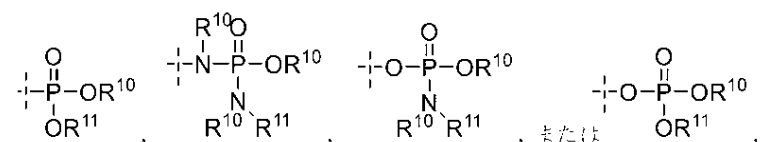
【化 5 0】



40

N(R')S(O)₂R'、－S－R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、

【化 5 1】

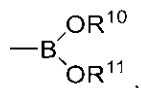


50

で任意に置換されてもよい C_3-6 シクロアルキルであり、

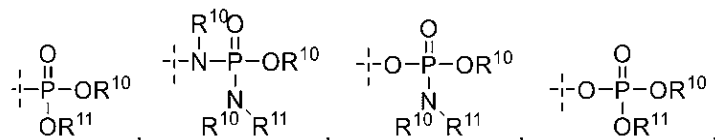
R^b は、独立に、シアノ、 N_3 、 $-OR'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、オキソ、 $-S_5F$

【化 5 2】



$N(R')S(O)_2R'$ 、 $-SR'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、

【化 5 3】



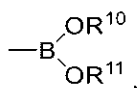
10

で任意に置換されてもよい C_1-6 アルキル；または N 、 O 、および S からなる群より選択される 1 個または複数のヘテロ原子を含み、1 個または複数の R^d 、シクロアルキルアルキニル、シクロアルキルオキシル、ハロシクロアルキルアルキルで任意に置換されてもよい C_5-8 ヘテロアリールであり、

R^c は、独立に、1 個または複数の R^a で任意に置換されてもよい C_2-6 アルケニル、1 個または複数の R^a で任意に置換されてもよい C_2-6 アルキニル、1 個または複数の R^b 、 $-N_3$ 、 $-OR'$ 、 $-S_5F$ 、

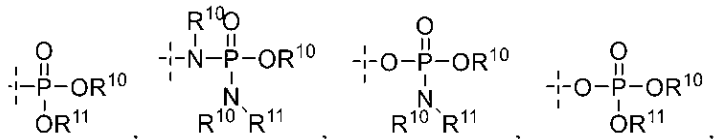
20

【化 5 4】



$-N(R')S(O)_2R'$ 、 $-SR'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、

【化 5 5】



30

または $-C(O)N(R')_2$ で任意に置換されてもよい C_3-6 シクロアルキルであり、

R^d は、独立に、シクロプロパニル、アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、シクロプロパニルオキシ、ハロシクロプロパニル、またはハロシクロプロパニルオキシであり、

R' は、 H 、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-8 アルコキシアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル；独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 員環または 6 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 7 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環；独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 4 員環；または独立に N 、 O または S である 0 または 1 個のヘテロ原子を含む 3 員環であり、

40

R^{10} および R^{11} は、独立に、 H 、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 員環または 6 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 7 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である 0、1、ま

50

たは2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；または独立にN、OまたはSである0または1個のヘテロ原子を含む3員環であり、

あるいは、 R^{10} および R^{11} は、一緒に、独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む6員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；または0個のヘテロ原子を含む3員環を形成してもよく、

R^{10} および R^{11} 基は、独立に、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、またはホスホネートの内の1個または複数の置換基で任意に置換されてもよい。)を有する化合物またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩またはプロドラッグである。

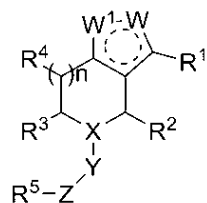
【0068】

この実施形態の一態様では、 R' 、 R^p 、 R^c 、 R^m 、 R^n 、 R^y 、 R^z 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、または R^5 の少なくとも1つは、 C_{2-6} アルキニルである。

【0069】

さらに別の実施形態では、化合物は、式：

【化56】



式5

(式中、

W^1 および W は、それぞれ独立に、N、 NR^m 、 CR^m 、OまたはSであるが、但し、 W および W^1 の1つがOまたはSである場合、もう一方は CR^m であり、 W^1 または W の1つがNである場合、もう一方は NR^m であることが前提であり、

Xは、Nまたは CR^n であり、

Yは、結合、 $-C(O)-$ 、または $-SO_2-$ であり、

Zは、NH、または $-(CR^6R^7)_m-NH-$ であり、

nは0、1、2または3であり、

mは0、1、2、3、または4であり、

R^m および R^n は、独立に、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、または C_{2-6} アルケニルであり、

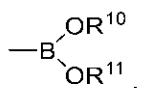
R^5 は、1個または複数の R^b で任意に置換されてもよい C_{1-4} アルキル、1個または複数の R^a で任意に置換されてもよい C_{2-6} アルケニル、1個または複数の R^a で任意に置換されてもよい C_{2-6} アルキニル、1個または複数の R^a で任意に置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、またはN、O、およびSからなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含み、1個または複数の R^c で任意に置換されてもよい単環式または二環式ヘテロシクリルであり、

R^6 は、それぞれの出現毎に、 H 、 $-OH$ 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、および C_1-C_6 アルキル- OH からなる群より独立に選択され、

R^7 は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、および C_1-C_6 アルキル- OH からなる群より選択され、

R^a は、1個または複数の R' で任意に置換されてもよい C_4-6 アルキル、1個または複数の R' で任意に置換されてもよい C_2-6 アルケニル、1個または複数の R' で任意に置換されてもよい C_2-6 アルキニル、1個または複数の R' 、 N_3 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、オキソ、 $-SF_5$ 、

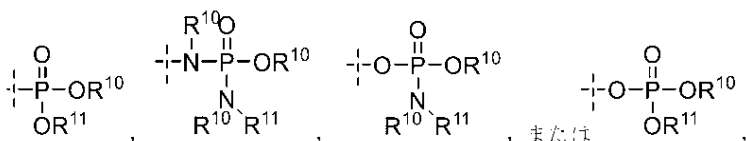
【化57】



10

$N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、

【化58】

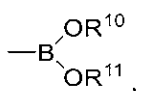


20

で任意に置換されてもよい C_3-6 シクロアルキルであり、

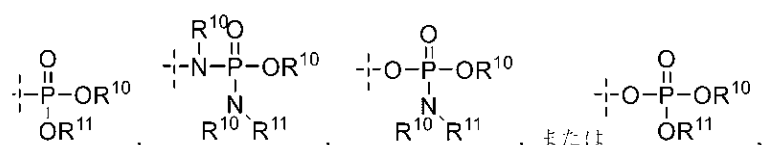
R^b は、独立に、1個または複数の R^a 、 N_3 、 $-OR'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、オキソ、 $-SF_5$ 、

【化59】



$-N(R')S(O)_2R'$ 、 $-SR'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、

【化60】

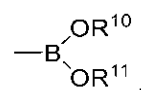


30

で任意に置換されてもよい C_1-6 アルキルであり、

R^c は、独立に、1個または複数の R^a で任意に置換されてもよい C_2-6 アルケニル、1個または複数の R^a で任意に置換されてもよい C_2-6 アルキニル、1個または複数の R^b 、 $-N_3$ 、 $-OR'$ 、 $-SF_5$ 、

【化61】

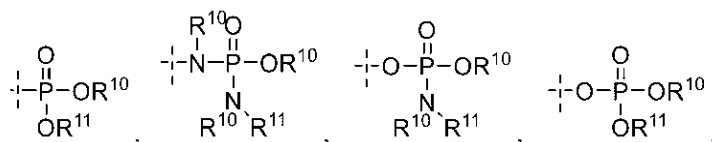


40

$-N(R')S(O)_2R'$ 、 $-SR'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、

50

【化 6 2】



または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ で任意に置換されてもよい C_3-6 シクロアルキルであり、
 R^d は、独立に、シクロプロパニル、アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル、
 アルキルカルボニル、シクロプロパニルオキシ、ハロシクロプロパニル、またはハロシク
 ロプロパニルオキシであり、

R' は、 H 、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-8 アルコキシアリール、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、
 アリールアルキル；独立に N 、 O または S である 0 、 1 、または 2 個のヘテロ原子を含む
 6 員環または 6 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である 0 、 1 、または
 2 個のヘテロ原子を含む 7 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である 0 、
 1 、または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環；独立に N 、 O または S である 0 、 1 、または
 2 個のヘテロ原子を含む 4 員環；または独立に N 、 O または S である 0 または 1 個のヘテ
 ロ原子を含む 3 員環であり、

R^{10} および R^{11} は、独立に、 H 、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリ
 ールアルキル、独立に N 、 O または S である 0 、 1 、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 員環
 または 6 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である 0 、 1 、または 2 個の
 ヘテロ原子を含む 7 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である 0 、 1 、ま
 たは 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環；独立に N 、 O または S である 0 、 1 、または 2 個の
 ヘテロ原子を含む 4 員環；または独立に N 、 O または S である 0 または 1 個のヘテロ原子
 を含む 3 員環であり、

あるいは、 R^{10} および R^{11} は、一緒に、独立に N 、 O または S である 0 、 1 、または
 2 個のヘテロ原子を含む 6 員環または 6 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または
 S である 0 、 1 、または 2 個のヘテロ原子を含む 7 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N
 $、\text{O}$ または S である 0 、 1 、または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環；独立に N 、 O または
 S である 0 、 1 、または 2 個のヘテロ原子を含む 4 員環；または 0 個のヘテロ原子を含む
 3 員環を形成してもよく、

R^{10} および R^{11} 基は、独立に、ハロ、 C_1-6 ハロアルキル、 C_1-6 ヒドロキシア
 ルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミ
 ド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコ
 キシ、アルコキシアリール、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、
 イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボ
 ン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チ
 オエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、またはホスホネートの
 内の 1 個または複数の置換基で任意に置換されてもよく、

R^1 は、 C_1-6 アルキル、ハロ、 1 個または複数の R^z で任意に置換されてもよい C_2-6 アルキニル、 1 個または複数の R^y で任意に置換されてもよい C_2-6 アルケニル、 1 個または複数の R^y で任意に置換されてもよい C_3-8 シクロアルキル、 1 個または複数の R^y で任意に置換されてもよい C_3-6 ヘテロシクリル、 1 個または複数の R^y で任意に置換されてもよい C_1-6 アルキルであり、

R^z は、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_1-6 ヒドロキシアリール、 C_2-6 アルキニル、 C_2-6 アルケニル、アリール、ヘテロアリール、 C_3-6 シクロアルキル、 C_3-6 ハロシクロアルキル、 C_3-6 ヘテロシクリル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}'$ 、

10

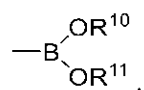
20

30

40

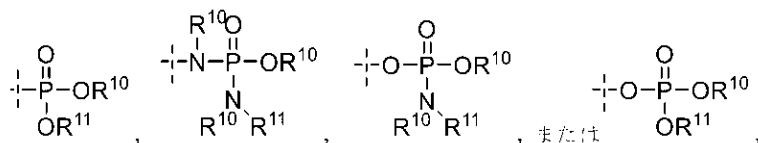
50

【化 6 3】



$\text{N}(\text{R}')\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $\text{—S—R}'$ 、 $\text{S}(\text{O}_2)\text{R}'$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、

【化 6 4】

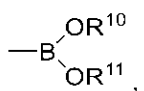


10

であり、

R^Y は、 $\text{C}_1\text{—6}$ アルキル、 $\text{C}_1\text{—6}$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\text{—6}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_2\text{—6}$ アルキニル、 $\text{C}_2\text{—6}$ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $\text{C}_3\text{—6}$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\text{—6}$ ハロシクロアルキル、 $\text{C}_3\text{—6}$ ヘテロシクリル、 CN 、 $\text{—C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $\text{—C}(\text{O})\text{O—R}'$ 、

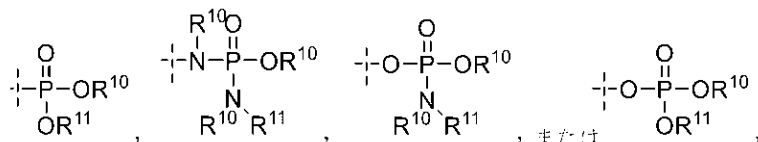
【化 6 5】



20

$\text{—N}(\text{R}')\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $\text{—SR}'$ 、 $\text{—S}(\text{O}_2)\text{R}'$ 、 $\text{—S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、

【化 6 6】



であり、

30

R^2 、 R^3 および R^4 は、独立に、 H 、 OH 、ハロ、 $\text{C}_1\text{—6}$ アルキル、 $\text{C}_1\text{—6}$ ハロアルキル、 $\text{O—C}_1\text{—6}$ アルキル、 $\text{C}_1\text{—6}$ アルキル— OH 、 $\text{—O—C}_1\text{—6}$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\text{—6}$ アルキニル、 $\text{C}_2\text{—6}$ アルケニル、 $\text{C}_3\text{—6}$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\text{—6}$ ハロシクロアルキル、 $\text{C}_3\text{—6}$ ヘテロシクリル、 —CN 、 $\text{O—C}_3\text{—6}$ シクロアルキル、または $\text{O—C}_3\text{—6}$ ハロシクロアルキルであり、

あるいは、 R^2 および R^3 は、一緒に、 N 、 O 、および S からなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロ環を形成してもよく、および

あるいは、 R^2 および R^4 は、一緒に、 N 、 O 、および S からなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含む $\text{C}_3\text{—6}$ シクロアルキル環または3～7員ヘテロ環を形成してもよく、

40

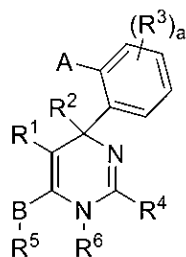
R' 、 R^a 、 R^c 、 R^m 、 R^n 、 R^Y 、 R^Z 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、または R^5 の少なくとも1つは、 $\text{C}_2\text{—6}$ アルキニルである。)を有する化合物またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩またはプロドラッグである。

【0070】

さらに別の実施形態では、化合物は、式：

50

【化 6 7】



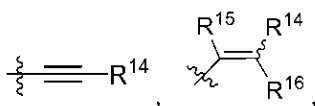
式 6

(式中、

A は、H、CN、OH、C₁–3 アルキル、C₁–3 ハロアルキル、C₁–3 ヒドロキシアルキル、C₁–3 チオアルキルまたはハロゲンであり、

R¹ は、

【化 6 8】



または任意に置換されてもよい C₁–6 アルキルであり、

R² は、水素、重水素、または 1 個または複数のフルオロ原子で任意に置換されてもよい C₁–3 アルキルであり、

または R² および A は、それらが結合している炭素と一緒に、任意選択で、それぞれ独立に、O、S または N である 1 個または複数のヘテロ原子を含む 4～7 員環を形成し、該 4～7 員環は、C₁–C₃ アルキル、ハロゲン、オキソおよび OH からなる群より選択される 1 個または複数の置換基で任意に置換されてもよく、

それぞれ R³ は、独立に、H、–CN、OH、C₁–3 アルキル、C₁–3 ハロアルキル、C₁–3 ヒドロキシアルキル、C₁–3 チオアルキルまたはハロゲンであり、

R⁶ は、H、C₁–3 アルキル、または C₁–3 ハロアルキルであり、

B は、–(C(R⁷R^{7a}))_n–または–C(O)–、n は、0、1、2 または 3 であり、それぞれ a は、独立に、0、1、2、3 または 4 であり、

それぞれ R⁷ および R^{7a} は、独立に、H、C₁–6 アルキルまたは C₁–6 ハロアルキルであり、

あるいは、R⁷ および R^{7a} は、それらが結合している炭素と一緒に、6～10 員二環式または架橋環、3～8 飽和環、または 5 員不飽和環を形成してもよく、このような二環式、架橋、飽和および不飽和環は、任意選択で、それぞれは独立に O、S または N である 1 個または複数の追加のヘテロ原子を含み、ハロゲン (F、Cl、Br、I)、CF₃、ヒドロキシ、–N(R')S(O)₂R'、–S(O)₂R'、–S(O)₂N(R')₂、C₁–6 アルコキシ、シアノ、アジド、C₂–6 アルキニル、C₃–6 アルコキシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、C₁–6 アルキル、アリアルアルコシカルボニル、カルボキシ、C₁–6 ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、または C₁–6 ヒドロキシアルキルから独立に選択されるそれぞれ 1 個または複数の置換基で任意に置換されてもよく、

R' は、H、C₁–6 アルキル、C₁–6 ハロアルキル、C₂–8 アルコキシアルキル、C₂–6 アルケニル、C₂–6 アルキニル、アリアル、ヘテロアリアル、アルキルアリアル、アリアルアルキル、独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 員環または 6 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 7 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環；独立に N、O または S である 0、1、または

10

20

30

40

50

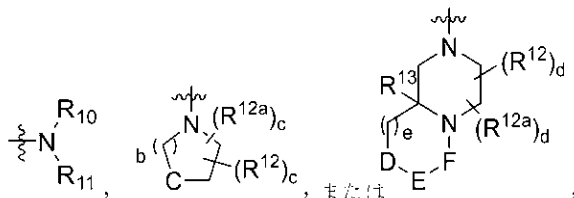
2 個のヘテロ原子を含む 4 員環；または独立に N、O または S である 0 または 1 個のヘテロ原子を含む 3 員環であり、

R^4 は、任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-8} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 員環または 6 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 7 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環；独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 4 員環；または独立に N、O または S である 0 または 1 個のヘテロ原子を含む 3 員環であり、

任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキルの置換基は、独立に、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、またはホスホネートであり、

R^5 は、H、 $-O-R^{10}$ 、

【化 6 9】



であり、

R^{10} および R^{11} は、独立に、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-8} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 員環または 6 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 7 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環；独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 4 員環；独立に N、O または S である 0 または 1 個のヘテロ原子を含む 3 員環； $-COOR'$ 、 $-(C=O)-R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $C(=O)NR'_2$ ； $-S(=O)_2-NR'_2$ ；または $-P(=O)(OR')_2$ であり、

R^{10} および R^{11} は、一緒に、独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 員環または 6 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 7 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環；独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 4 員環；または 0 個のヘテロ原子を含む 3 員環を形成してもよく、

R^{10} および R^{11} 基は、独立に、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チ

オエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、またはホスホネートの内の1個または複数の置換基で任意に置換されてもよく、

R^{12} および R^{12a} は、独立に、H、F、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-8} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む6員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；独立にN、OまたはSである0または1個のヘテロ原子を含む3員環； $-COOR^{10}$ 、 $-(CO)-R^{10}$ 、 $-N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ ； $-NR'-S(O)_2-R^{10}$ ； $-NR'-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$ ；または $-NR^{10}-P(O)(OR^{10})_2$ であり、

あるいは、 R^{12} および R^{12a} は、一緒に、独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む6員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；または0個のヘテロ原子を含む3員環を形成してもよく、

R^{12} および R^{12a} が同じ炭素上にある場合は、それらは、それらが結合している炭素と一緒に、 $-C=O$ を形成してもよく、

R^{12} および R^{12a} 基は、独立に、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、アジド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、またはホスホネートの内の1個または複数の置換基で任意に置換されてもよく、

bは、0、1、2または3であり；

cは、独立に、0、1、2、3、4または5であり、

Cは、O、S、 NR^{10} 、 $-C(O)$ 、または $-C(R^{12}R^{12a})-$ であり、

dは、0、1、2または3であり、

Fは、スルホニルまたは $-C(R^{12}R^{12a})-$ であり、

Dは、 $-C(R^{12}R^{12a})-$ または $-O-$ であり、

Eは、 $N-R^{10}$ 、 $-C=O$ 、または $-C(R^{12}R^{12a})-$ であり、

eは、0または1であり、

R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は、独立に、H、任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-8} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む6員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；独立にN、OまたはSである0または1個のヘテロ原子を含む3員環； $-COOR^{10}$ 、 $-(C=O)-R^{10}$ 、 $-N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ ； $-NR'-S(=O)_2-R^{10}$ ； $-NR'-S(=O)_2-NR^{10}R^{11}$ ； $-P(=O)(OR^{10})_2$ または $-NR^{10}-P(=O)(OR^{10})_2$ であり、

C_{1-6} アルキルの任意の置換基は、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロ

キシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、およびホスホネートからなる群より選択され、

R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、およびホスホネートからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意に、独立に置換されてもよく、

あるいは、 R^{14} および R^{16} は、それらが結合している炭素と一緒に、独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む6員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；または3員環を形成してもよく、

R^3 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、または C_{1-3} チオアルキルであり、または

R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-8} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルである。)を有する化合物またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩またはプロドラッグである。

【0071】

この実施形態の一態様では、 R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-8} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルであり、別の態様では、 R^4 は、 C_{2-6} アルキニルである。

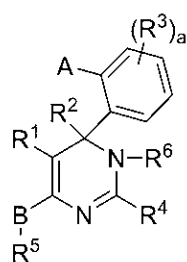
【0072】

この実施形態の別の態様では、 R^3 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、または C_{1-3} チオアルキルである。

【0073】

別の実施形態では、化合物は、式：

【化70】



式 7

(式中、

Aは、H、CN、OH、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} チオアルキルまたはハロゲンであり、

R^1 は、

10

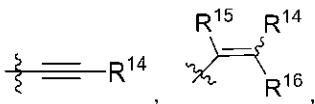
20

30

40

50

【化 7 1】



または任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキルであり、

R^2 は、水素、重水素、または 1 個または複数のフルオロ原子で任意に置換されてもよい C_{1-3} アルキルであり、

または R^2 および A は、それらが結合している炭素と一緒に、任意選択で、それぞれ独立に、 O 、 S または N である 1 個または複数のヘテロ原子を含む 4～7 員環を形成し、該 4～7 員環は、 C_{1-3} アルキル、ハロゲン、オキソおよび OH からなる群より選択される 1 個または複数の置換基で任意に置換されてもよく、

それぞれ R^3 は、独立に、 H 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} チオアルキルまたはハロゲンであり、

R^6 は、 H 、 C_{1-3} アルキル、または C_{1-3} ハロアルキルであり、

B は、 $-(CR^7R^{7a})_n-$ または $-C(O)-$ 、 n は、0、1、2 または 3 であり、それぞれ a は、独立に、0、1、2、3 または 4 であり、

それぞれ R^7 および R^{7a} は、独立に、 H 、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキルであり、

あるいは、 R^7 および R^{7a} は、それらが結合している炭素と一緒に、6～10 員二環式または架橋環、3～8 飽和環、または 5 員不飽和環を形成してもよく、このような二環式、架橋、飽和および不飽和環は、任意選択で、それぞれは独立に O 、 S または N である 1 個または複数の追加のヘテロ原子を含み、ハロゲン (F 、 Cl 、 Br 、 I)、 $-CF_3$ 、ヒドロキシ、 $-N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 C_{1-6} アルコキシ、シアノ、アジド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、 C_{1-6} アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、または C_{1-6} ヒドロキシアルキルから独立に選択されるそれぞれ 1 個または複数の置換基で任意に置換されてもよく、

R' は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-8} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル；独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 員環または 6 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 7 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環；独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 4 員環；または独立に N 、 O または S である 0 または 1 個のヘテロ原子を含む 3 員環であり、

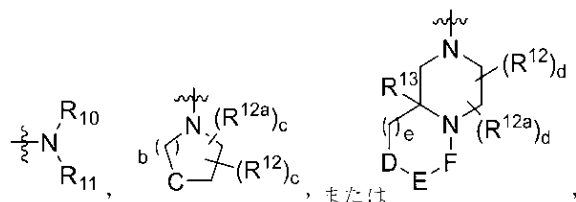
R^4 は、任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-8} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 員環または 6 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 7 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環；独立に N 、 O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 4 員環；または独立に N 、 O または S である 0 または 1 個のヘテロ原子を含む 3 員環であり、

任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキルの置換基は、独立に、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファ

モニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、またはホスホネートであり、

R^5 は、 H 、 $-O-R^{10}$ 、

【化 7 2】



10

であり、

R^{10} および R^{11} は、独立に、 H 、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-8 アルコキシアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、独立に N 、 O または S である 0 、 1 、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 員環または 6 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である 0 、 1 、または 2 個のヘテロ原子を含む 7 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である 0 、 1 、または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環；独立に N 、 O または S である 0 、 1 、または 2 個のヘテロ原子を含む 4 員環；独立に N 、 O または S である 0 または 1 個のヘテロ原子を含む 3 員環； $-COOR'$ 、 $-(C=O)-R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $C(=O)NR'_2$ ； $-S(=O)_2-NR'_2$ ；または $-P(=O)(OR')_2$ であり、

20

R^{10} および R^{11} は、一緒に、独立に N 、 O または S である 0 、 1 、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 員環または 6 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である 0 、 1 、または 2 個のヘテロ原子を含む 7 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である 0 、 1 、または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環；独立に N 、 O または S である 0 、 1 、または 2 個のヘテロ原子を含む 4 員環；または 0 個のヘテロ原子を含む 3 員環を形成してもよく、

R^{10} および R^{11} 基は、独立に、ハロ、 C_1-6 ハロアルキル、 C_1-6 ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、またはホスホネートの内の 1 個または複数の置換基で任意に置換されてもよく、

30

R^{12} および R^{12a} は、独立に、 H 、 F 、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-8 アルコキシアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、独立に N 、 O または S である 0 、 1 、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 員環または 6 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である 0 、 1 、または 2 個のヘテロ原子を含む 7 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である 0 、 1 、または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環；独立に N 、 O または S である 0 、 1 、または 2 個のヘテロ原子を含む 4 員環；独立に N 、 O または S である 0 または 1 個のヘテロ原子を含む 3 員環； $-COOR^{10}$ 、 $-(C=O)-R^{10}$ 、 $-N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-C(=O)NR^{10}$ 、 R^{11} ； $-NR'-S(O)_2-R^{10}$ ； $-NR'-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$ ；または $-NR^{10}-P(O)(OR^{10})_2$ であり、

40

あるいは、 R^{12} および R^{12a} は、一緒に、独立に N 、 O または S である 0 、 1 、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 員環または 6 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O また

50

はSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；または0個のヘテロ原子を含む3員環を形成してもよく、

R^{12} および R^{12a} が同じ炭素上にある場合は、それらは、それらが結合している炭素と一緒に、 $-C=O$ を形成してもよく、

R^{12} および R^{12a} 基は、独立に、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、アジド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、またはホスホネートの内の1個または複数の置換基で任意に置換されてもよく、

bは、0、1、2または3であり；

cは、独立に、0、1、2、3、4または5であり、

Cは、O、S、 NR^{10} 、 $-C(O)$ 、または $-C(R^{12}R^{12a})-$ であり、

dは、0、1、2または3であり、

Fは、スルホニルまたは $-C(R^{12}R^{12a})-$ であり、

Dは、 $-C(R^{12}R^{12a})-$ または $-O-$ であり、

Eは、 $N-R^{10}$ 、 $-C=O$ 、または $-C(R^{12}R^{12a})-$ であり、

eは、0または1あり、

R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は、独立に、H、任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-8} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む6員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；独立にN、OまたはSである0または1個のヘテロ原子を含む3員環； $-COOR^{10}$ 、 $-(C=O)-R^{10}$ 、 $-N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ ； $-NR'-S(=O)_2-R^{10}$ ； $-NR'-S(=O)_2-NR^{10}R^{11}$ ； $-P(=O)(OR^{10})_2$ または $-NR^{10}-P(=O)(OR^{10})_2$ であり、

C_{1-6} アルキルの任意の置換基は、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、およびホスホネートからなる群より選択され、

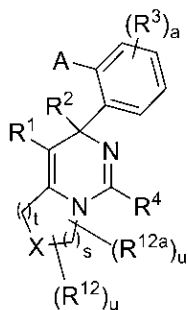
R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、およびホスホネートからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意に、独立に置換されてもよく、

あるいは、 R^{14} および R^{16} は、それらが結合している炭素と一緒に、独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む6員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；または3員環を形成してもよい。)を有する化合物またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩またはプロドラッグである。

【0074】

さらに別の実施形態では、化合物は、式：

【化73】



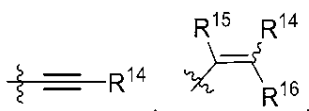
式 8

(式中、

Aは、H、CN、OH、 C_1-3 アルキル、 C_1-3 ハロアルキル、 C_1-3 ヒドロキシアルキル、 C_1-3 チオアルキルまたはハロゲンであり、

R^1 は、

【化74】



または任意に置換されてもよい C_1-6 アルキルであり、

任意に置換されてもよい C_1-6 アルキルの置換基は、ハロゲン、 C_1-6 ハロアルキル、 C_1-6 ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホンル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、およびホスホネートからなる群より選択され、

R^2 は、水素または1個または複数のフルオロ原子で任意に置換されてもよい C_1-3 アルキルであり、

または R^2 およびAは、それらが結合している炭素と一緒に、任意選択で、それぞれ独立に、O、SまたはNである1個または複数のヘテロ原子を含む4~7員環を形成し、該4~7員環は、 C_1-C_3 アルキル、ハロゲン、オキソおよびOHからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意に置換されてもよく、

それぞれ R^3 は、独立に、H、 $-CN$ 、OH、 C_1-3 アルキル、 C_1-3 ハロアルキル、 C_1-3 ヒドロキシアルキル、 C_1-3 チオアルキルまたはハロゲンであり、

それぞれaは、独立に、0、1、2、3または4であり、

R^4 は、任意に置換されてもよい C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-8 ア

ルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む6員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；または独立にN、OまたはSである0または1個のヘテロ原子を含む3員環であり、

任意に置換されてもよい C_{1-6} アルキルの置換基は、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、およびホスホネートからなる群より選択され、

R^{12} および R^{12a} は、独立に、H、F、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-8} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む6員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；独立にN、OまたはSである0または1個のヘテロ原子を含む3員環； $-COOR^{10}$ 、 $-(C=O)-R^{10}$ 、 $-N(R')SO_2R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ ； $-NR'-S(=O)_2-R^{10}$ ； $-NR'-S(=O)_2-NR^{10}R^{11}$ ；または $-NR^{10}-P(O)(OR^{10})_2$ であり、

R^{10} および R^{11} は、独立に、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-8} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む6員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；独立にN、OまたはSである0または1個のヘテロ原子を含む3員環； $-COOR'$ 、 $-(C=O)-R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $C(=O)NR'_2$ ； $-S(=O)_2-NR'_2$ ；または $-P(=O)(OR')_2$ であり、

R^{10} および R^{11} は、一緒に、独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む6員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；または0個のヘテロ原子を含む3員環を形成してもよく、

R^{10} および R^{11} 基は、独立に、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、またはホスホネートの内の1個または複数の置換基で任意に置換されてもよく、

あるいは、 R^{12} および R^{12a} は、一緒に、独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む6員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；または0個のヘテロ原子を含む3員環を形成してもよく、

R^{12} および R^{12a} が同じ炭素上にある場合は、それらは、それらが結合している炭素と一緒に、 $-C=O$ を形成してもよく、

R^{12} および R^{12a} 基は、独立に、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、アジド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、またはホスホネートの内の1個または複数の置換基で任意に置換されてもよく、

R' は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-8} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む6員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；または独立にN、OまたはSである0または1個のヘテロ原子を含む3員環であり、

sは、0、1、2、または3であり、

tは、1、2、3または4であり、

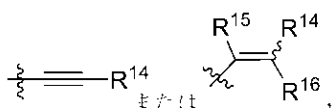
Xは、 $-C(R^{12}R^{12a})-$ 、 $-C(=O)N(R^{10})-$ 、 $-N(R^{10})-$ 、 $-C(=NR^{10})-$ 、 $-S(=O)N(R^{10})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ ； $-C(=S)-$ ； $-S(=O)-$ ；または $-S(=O)_2-$ であり、

uは、独立に、0、1、2、3、4、6、または7である。)を有する化合物またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩またはプロドラッグである。

【0075】

この実施形態の一態様では、 R^1 は、

【化75】



である。

【0076】

さらに別の実施形態では、化合物は、式：

10

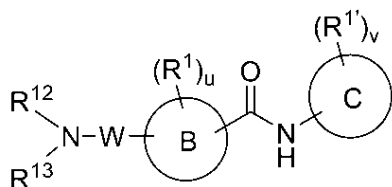
20

30

40

50

【化 7 6】



式 9

(式中、

R^1 および R^1 が炭素に結合する場合、それらは、独立に、水素、ハロゲン、 CF_3 、ヒドロキシ、 SF_5 、 $N(R')$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、 C_{1-6} アルコキシ、シアノ、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、 C_{1-6} アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、または C_{1-6} ヒドロシアルキルであり、

R^1 および R^1 が窒素に結合する場合、それらは、独立に、水素、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルコシアルキル、アルコシカルボニル、カルボニルアルキル、カルボニルアリール、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、ヘテロシクリルアルキル、 C_{1-6} ヒドロシアルキル、または $S(O)_2R'$ であり、

それぞれ R' は、独立に、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、または 2 つの R' が同じ窒素原子上にある場合、それらは、一緒に、任意選択で N、O または S を含む C_{3-6} アルキル環を形成してもよく、 R' 基は、上記で定義の 1 個または複数の置換基、例えば、 C_{1-6} ヒドロシアルキル、アミノアルキル、およびアルコシアルキルで置換されてもよく、

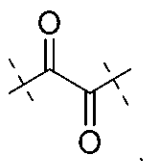
u および v は、独立に、0、1、2、3、4 または 5 であり、

C は、フェニル；1、2、または 3 個の窒素原子を含む 6 員ヘテロ芳香環；独立に N、O または S である 1、2、または 3 個のヘテロ原子を含む 5 員ヘテロ芳香環、 C_{4-14} 二環；アルキルヘテロアリール、またはアルキルアリールであり、

B は、独立に N、O または S である 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含む 5 員ヘテロ芳香環；独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 もしくは 7 員環または 6 もしくは 7 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環；独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 4 員環からなる群より選択され、

W は、

【化 7 7】



であり、

R^{12} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルであり、

R^{13} は、 C_{7-20} アルキル、 C_{7-20} アルケニル、 C_{7-20} アルキニル、

10

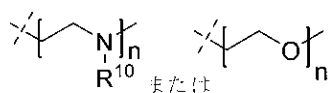
20

30

40

50

【化 7 8】

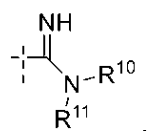


であり、

n は、 1、 2、 3、 4、 5、 6、 7 または 8 であり、

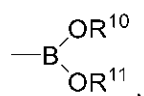
R¹³は、水素、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、CF₃、SF₅、ヒドロキシ、

【化 7 9】



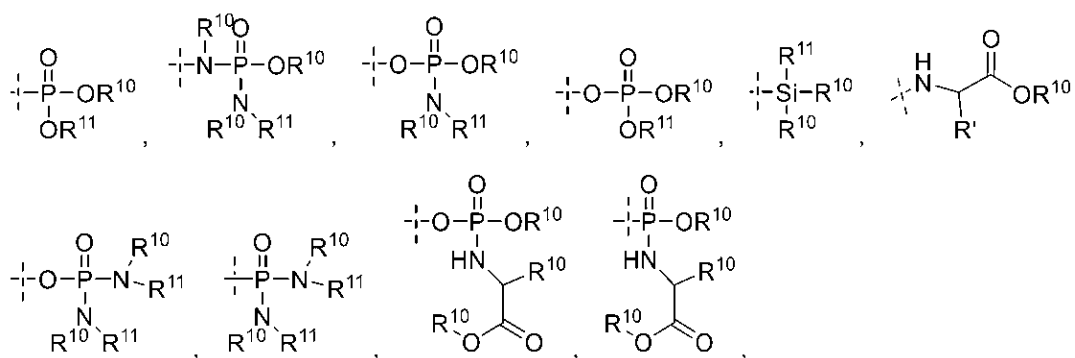
$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NHOH}$ 、オキソ、

【化 8 0】



- S - R 10,

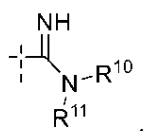
【化 8 1】



$N(R^{10})S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $C(O)R^{10}$ ；独立にN、S、SeまたはSiである1個または2個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和5もしくは6もしくは7員環または6もしくは7員架橋またはスピロ縮合環、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、シアノ、アジド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシル、ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール、からなる群よりそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基で任意に置換されてもよく、

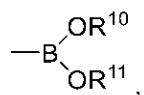
置換アリールおよび置換ヘテロアリールの置換基は、ハロゲン、 SF_5 、 CF_3 、ヒドロキシ、

【化 8 2】



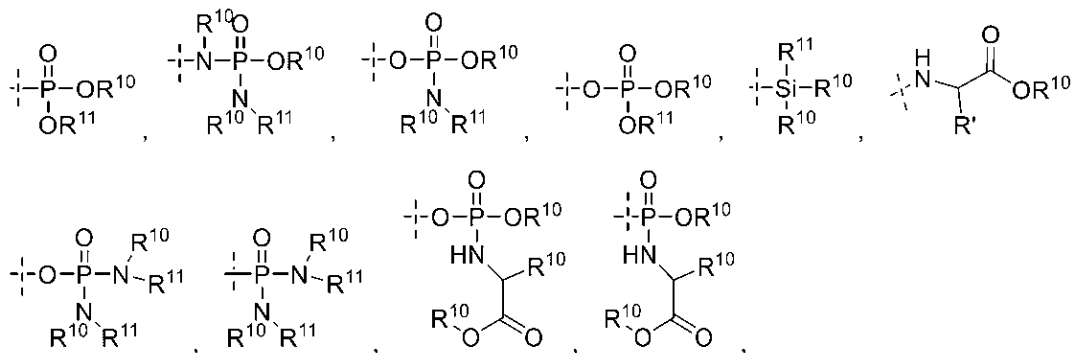
$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OR}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NHOH}$ 、オキソ、

【化83】



$-\text{S}-\text{R}^{10}$ 、

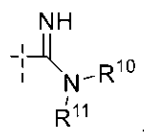
【化84】



$\text{N}(\text{R}^{10})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、独立にN、S、SeまたはSiである1個または2個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和の5もしくは6もしくは7員環または6もしくは7員架橋またはスピロ縮合環、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-6 アルコキシ、シアノ、アジド、 C_2-6 アルキニル、 C_3-6 アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、および C_1-6 アルキルからなる群より選択され、

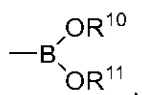
または、 R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素と一緒に、水素、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、 CF_3 、ヒドロキシ、

【化85】



$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OR}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NHOH}$ 、オキソ、

【化86】



$-\text{S}-\text{R}^{10}$ 、

10

20

30

40

50

$$\begin{array}{ccccccc} \text{---P(=O)(OR}^{10}\text{)(OR}^{11}\text{)---} & , & \text{---N(R}^{10}\text{)P(=O)(OR}^{10}\text{)(R}^{11}\text{)---} & , & \text{---O-P(=O)(OR}^{10}\text{)(R}^{11}\text{)---} & , & \text{---O-P(=O)(OR}^{10}\text{)(OR}^{11}\text{)---} & , & \text{---Si(R}^{10}\text{)(R}^{11}\text{)---} & , & \text{---NH(R}^{10}\text{)CH(R}^{11}\text{)C(=O)OR}^{10}\text{---} \\ & & & & & & & & & & \\ \text{---O-P(=O)(R}^{10}\text{)(N(R}^{10}\text{)R}^{11}\text{)---} & , & \text{---P(=O)(R}^{10}\text{)(N(R}^{10}\text{)R}^{11}\text{)---} & , & \text{---O-P(=O)(R}^{10}\text{)(NHCH(R}^{10}\text{)C(=O)OR}^{10}\text{)---} & , & \text{---P(=O)(R}^{10}\text{)(NHCH(R}^{10}\text{)C(=O)OR}^{10}\text{)---} & , & \text{---O-P(=O)(R}^{10}\text{)(NHCH(R}^{10}\text{)C(=O)OR}^{10}\text{)---} & , & \text{---P(=O)(R}^{10}\text{)(NHCH(R}^{10}\text{)C(=O)OR}^{10}\text{)---} \end{array}$$

10

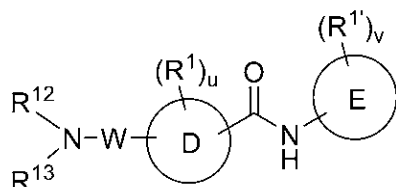
20

30

40

50

【化 8 8】



式 1 0

(式中、

R^1 および R^1 が炭素に結合する場合、それらは、独立に、水素、ハロゲン、 CF_3 、ヒドロキシ、 SF_5 、 $N(R')$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、 C_{1-6} アルコキシ、シアノ、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、 C_{1-6} アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、または C_{1-6} ヒドロシアルキルであり、

R^1 および R^1 が窒素に結合する場合、それらは、独立に、水素、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルコシアルキル、アルコシカルボニル、カルボニルアルキル、カルボニルアリール、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、ヘテロシクリルアルキル、 C_{1-6} ヒドロシアルキル、または $S(O)_2R'$ であり、

それぞれ R' は、独立に、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、または 2 つの R' が同じ窒素原子上にある場合、それらは、一緒に、任意選択で N、O または S を含む C_{3-6} アルキル環を形成してもよく、 R' 基は、上記で定義の 1 個または複数の置換基、例えば、 C_{1-6} ヒドロシアルキル、アミノアルキル、およびアルコシアルキルで置換されてもよく、

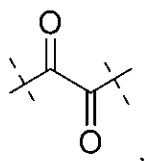
u および v は、独立に、0、1、2、3、4 または 5 であり、

E は、フェニル；1、2、または 3 個の窒素原子を含む 6 員ヘテロ芳香環；独立に N、O または S である 1、2、または 3 個のヘテロ原子を含む 5 員ヘテロ芳香環、 C_{4-14} 二環；アルキルヘテロアリール、またはアルキルアリールであり、

D は、独立に N、O または S である 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含む 5 員ヘテロ芳香環；独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 もしくは 7 員環または 6 もしくは 7 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環；および独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 4 員環からなる群より選択され、

W は、

【化 8 9】



であり、

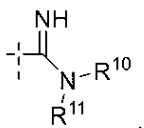
R^{12} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルであり、

R^{13} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、 C_{4-14} 二環；独立に N、O、S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 員架橋またはスピロ縮合環；または N、O

または S の群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数のヘテロ原子を含む 3 ～ 7 員飽和または部分不飽和環であり、

R^{13} は、

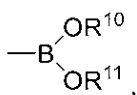
【化 9 0】



$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OR}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NHOH}$ 、オキソ、

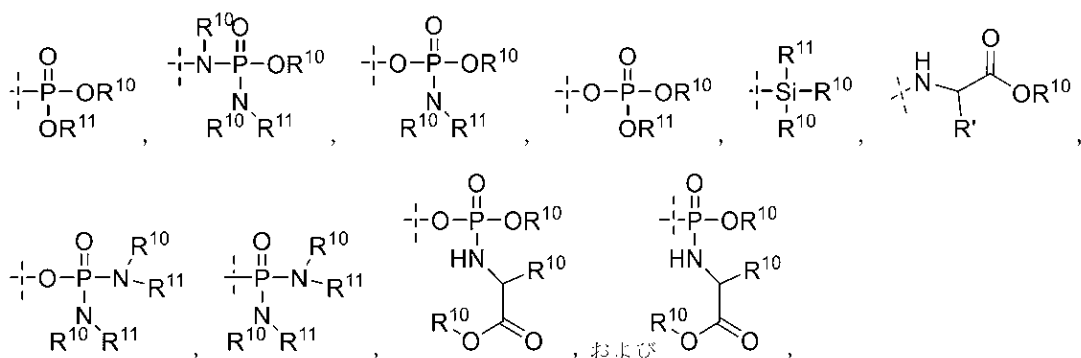
10

【化 9 1】



$-\text{S}-\text{R}^{10}$ 、

【化 9 2】



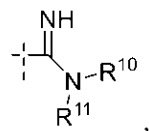
20

からなる群よりそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で任意に置換されてもよく、

30

置換アリールおよび置換ヘテロアリの置換基は、

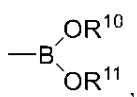
【化 9 3】



$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OR}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NHOH}$ 、オキソ、

40

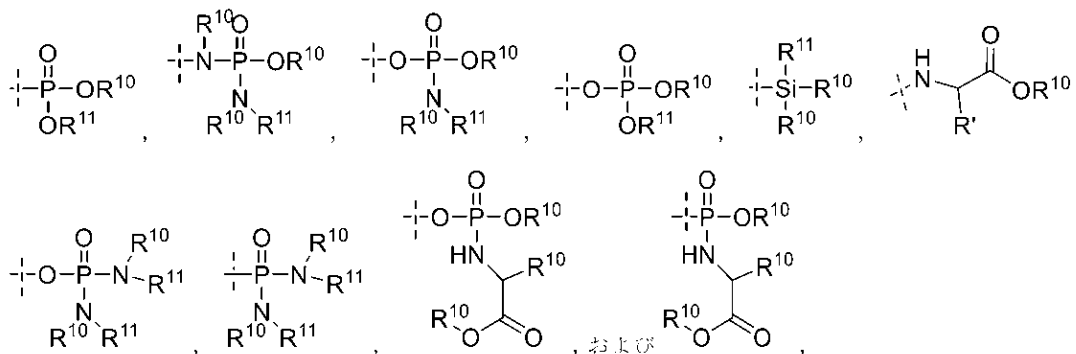
【化 9 4】



$-\text{S}-\text{R}^{10}$ 、

50

【化 9 5】

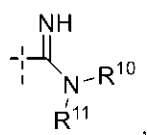


10

からなる群より選択され、

または、 R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素と一緒に、

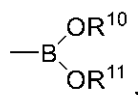
【化 9 6】



20

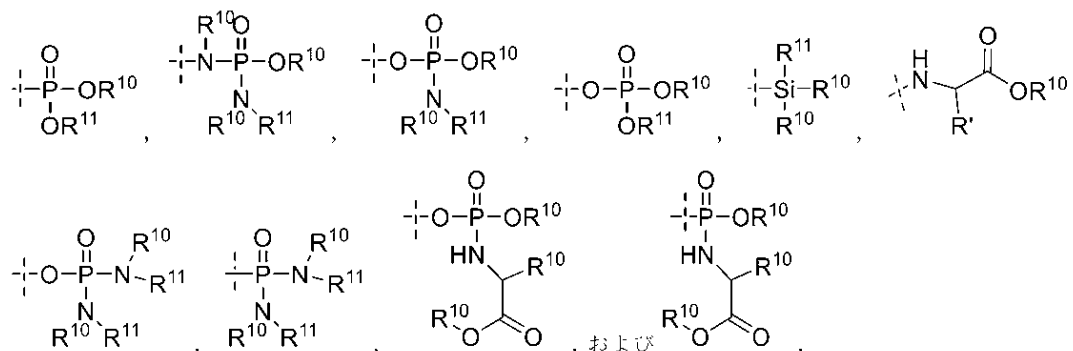
$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NHOH}$ 、オキソ、

【化 9 7】



$-\text{S}-\text{R}^{10}$ 、

【化 9 8】



30

からなる群よりそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で任意に置換されてもよい飽和または不飽和 4～7 員環を形成し、

40

R^{10} および R^{11} は、独立に、H、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 員環または 6 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 7 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環；独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 4 員環；または独立に N、O または S である 0 または 1 個のヘテロ原子を含む 3 員環であり、

あるいは、 R^{10} および R^{11} は、一緒に、独立に N、O または S である 0、1、または

50

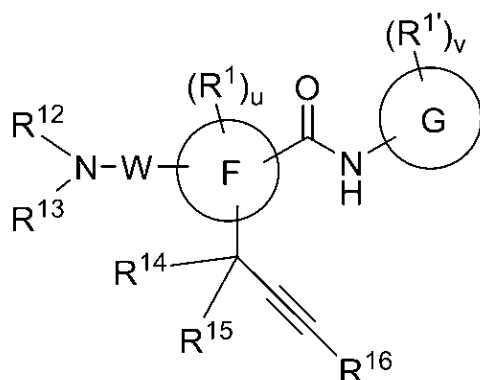
2個のヘテロ原子を含む5～8員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合飽和または部分的不飽和環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立にN、OまたはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；または0個のヘテロ原子を含む3員環；または飽和または部分不飽和6～12員ヘテロ二環；飽和または部分不飽和6～12員ヘテロ三環を形成してもよく、および

R^{10} および R^{11} 基は、独立に、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、ホスホラミデートまたはホスホネートの内の1個または複数の置換基で任意に置換されてもよい。)を有する化合物またはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩またはプロドラッグである。

【0078】

またさらなる実施形態では、化合物は次の式：

【化99】



式 1-1

(式中、

R^1 および R^1 ' が炭素に結合する場合、それらは、独立に、水素、ハロゲン、 CF_3 、ヒドロキシ、 SF_5 、 $N(R')S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、 C_{1-6} アルコキシ、シアノ、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-6} アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、または C_{1-6} ヒドロキシアルキルであり、

R^1 および R^1 ' が窒素に結合する場合、それらは、独立に、水素、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、カルボニルアルキル、カルボニルアリール、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、ヘテロシクリルアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、または $S(O)_2R'$ であり、

それぞれ R' は、独立に、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり、または2つの R' が同じ窒素原子上にある場合、それらは、一緒に、任意選択でN、OまたはSを含む C_{3-6} アルキル環を形成してもよく、 R' 基は、上記で定義の1個または複数の置換基、例えば、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、およびアルコキシアルキルで置換されてもよく、

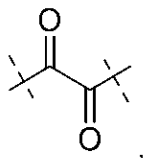
u および v は、独立に、0、1、2、3、4 または 5 であり、

G は、フェニル；1、2、または 3 個の窒素原子を含む 6 員ヘテロ芳香環；独立に N、O または S である 1、2、または 3 個のヘテロ原子を含む 5 員ヘテロ芳香環、C₄₋₁₄ 二環；キュバン、アルキルヘテロアリール、またはアルキルアリールであり、

F は、独立に N、O または S である 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含む 5 員ヘテロ芳香環；独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 もしくは 7 員環または 6 もしくは 7 員架橋またはスピロ縮合環；独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 5 員環；および独立に N、O または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 4 員環からなる群より選択され、

W は、

【化 100】



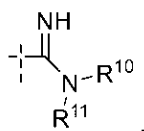
であり、

R¹² は、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、または C₂₋₆ アルキニルであり、

R¹³ は、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、C₄₋₁₄ 二環；キュバン、独立に N、O、S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含む 6 員架橋またはスピロ縮合環；または N、O または S の群からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数のヘテロ原子を含む 3～7 員飽和または部分不飽和環であり、

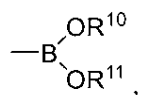
R¹³ は、

【化 101】



—NH—C(O)—N(R¹⁰)₂、—N(R¹⁰)₂、—OR₁₁、—C(O)OR¹⁰、—C(O)—N(R¹⁰)₂、—C(O)—NHOH、オキソ、

【化 102】



—S—R¹⁰、

10

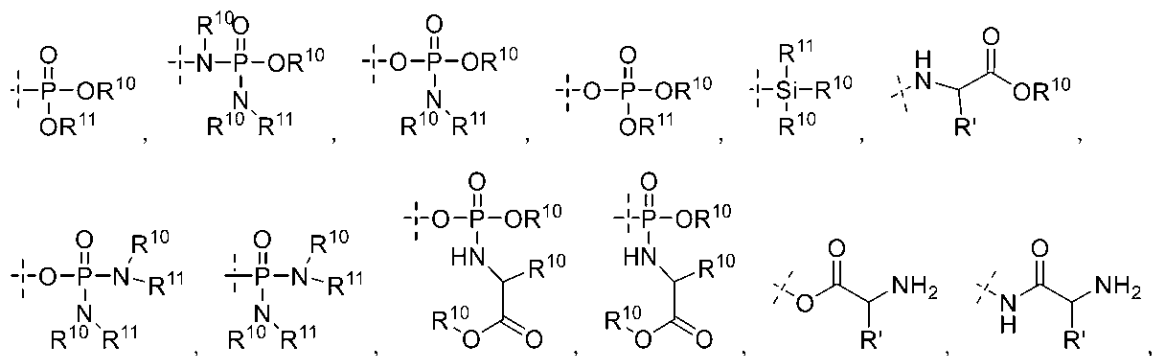
20

30

40

50

【化 1 0 3】

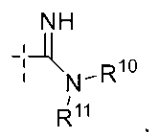


10

および $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-\text{OH}$ 、からなる群よりそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の置換基で任意に置換されてもよく、

G が置換アリールである場合、または F が置換 5 員環ヘテロアリールである場合、置換基は、

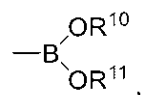
【化 1 0 4】



20

$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NHOH}$ 、オキソ、

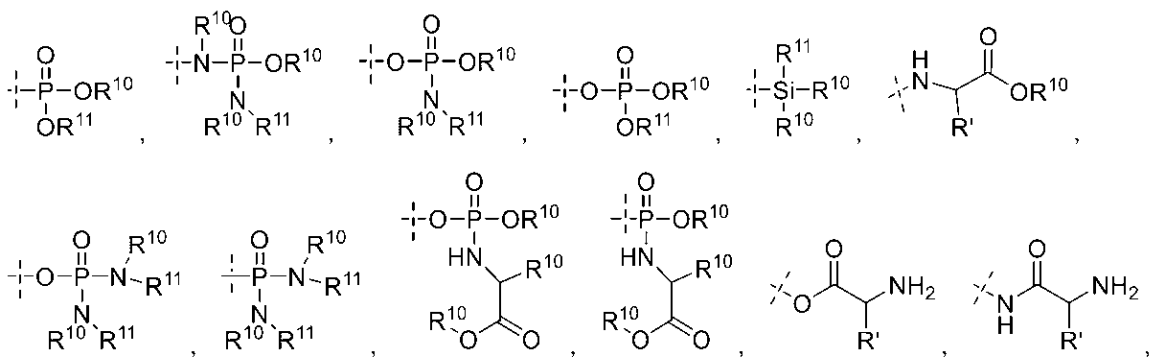
【化 1 0 5】



$-\text{S}-\text{R}^{10}$ 、

30

【化 1 0 6】

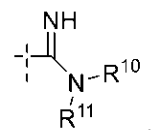


40

および $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-\text{OH}$ 、からなる群より選択され、

または、 R^{12} および R^{13} は、それらが結合している窒素と一緒に、

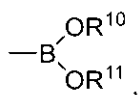
【化 1 0 7】



50

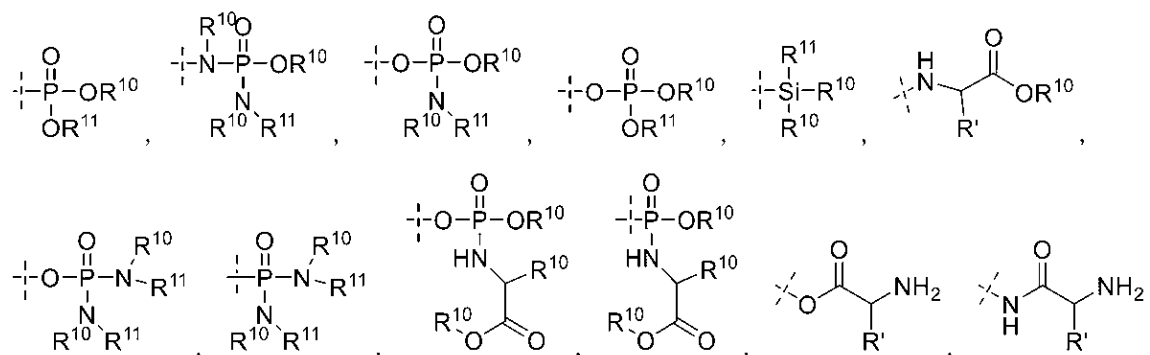
$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OR}_{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NHOH}$ 、オキソ、

【化108】



$-\text{S}-\text{R}^{10}$ 、

【化109】



および $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-\text{OH}$ 、からなる群よりそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基で任意に置換されてもよい飽和または不飽和4～7員環を形成し、

R^{10} および R^{11} は、独立に、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、独立に N 、 O または S である0、1、または2個のヘテロ原子を含む6員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立に N 、 O または S である0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；または独立に N 、 O または S である0または1個のヘテロ原子を含む3員環であり、

あるいは、 R^{10} および R^{11} は、一緒に、独立に N 、 O または S である0、1、または2個のヘテロ原子を含む5～8員環または6員架橋またはスピロ縮合環；独立に N 、 O または S である0、1、または2個のヘテロ原子を含む7員架橋またはスピロ縮合飽和または部分的不飽和環；独立に N 、 O または S である0、1、または2個のヘテロ原子を含む5員環；独立に N 、 O または S である0、1、または2個のヘテロ原子を含む4員環；または0個のヘテロ原子を含む3員環；または飽和または部分不飽和6～12員ヘテロ二環；飽和または部分不飽和6～12員ヘテロ三環を形成してもよく、および

R^{10} および R^{11} 基は、独立に、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、ホスホラミデートまたはホスホネートの内の1個または複数の置換基で任意に置換されてもよく、

R^{14} および R^{15} は、独立に、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルであり、

R^{14} および R^{15} は、一緒に、任意に置換されてもよい3～5員環を形成してもよく、および

R^{16} は、Hまたは C_{1-6} アルキルである。)を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩またはプロドラッグである。

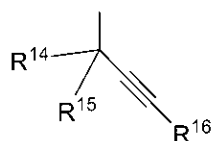
【0079】

この実施形態の一態様では、Gはフェニルである。

【0080】

この実施形態の別の態様では、Fは、ピロリルである。置換基

【化110】



10

は、環窒素に直接結合できる。

【0081】

この実施形態の一態様では、 R^1 は、F、CNおよびOHからなる群より選択される。

【0082】

この実施形態の一態様では、 R^1 はメチルである。

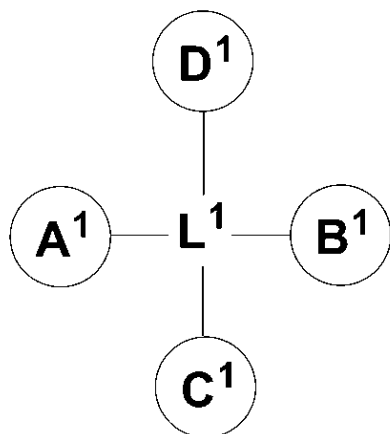
【0083】

この実施形態の一態様では、 R^{16} はHである。

【0084】

上述したモノマー、ダイマーおよびトリマーに加えて、別の実施形態では、化合物は、次の式：

【化111】



30

式12

(式中、

A^1 、 B^1 、 C^1 および D^1 は、独立に、HBVカプシド集合エフェクターであり、それぞれ A^1 、 B^1 、 C^1 および D^1 は、同じまたは異なってもよく；

40

L^1 は、 $-C-((C_{2-6}\text{アルキル}-O)_p)_4-$ 、 $-C-(C_{1-16}\text{アルキル})_4-$ 、 $-C(NR')_3-$ 、 $C(C_{1-6}\text{アルキル}-W^1)_4-$ 、 $-C((CH_2-CH_2-O)_t-C_{1-6}\text{アルキル}-W^1)_4-$ 、 $-C((CH_2-CH_2-O)_s)_4-$ 、 $C(C_{1-30}\text{アルキル}-W^1)_4-$ 、 $C-((C_{3-6}\text{アルキル}-O)_s-C_{1-6}\text{アルキル}-X-(C_{3-6}\text{アルキル}-O)_s-C_{1-6}\text{アルキル})_4-$ 、 $C((CH_2-CH_2-O)_t-C_{1-6}\text{アルキル}-X-(CH_2-CH_2-O)_t-C_{1-6}\text{アルキル}-W^1)_4-$ 、または $C(C_{1-30}\text{アルキル}-X-C_{1-30}\text{アルキル}-W^1)_4$ からなる群より選択される化学リンカーであり、

p、sおよびmは、1～15の整数であり；

tは、3から15の整数であり；

50

Xは、 $\text{Si}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-$; $-\text{Si}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-$; $-\text{NR}'-$; $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$; $-\text{N}(\text{R}')\text{SO}_2-$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')-$; $-\text{O}-$; $-\text{C}(\text{O})-$; $-\text{OC}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$; $-\text{S}-$; $-\text{S}(\text{O})-$; $-\text{SO}_2-$; $-\text{C}(=\text{S})-$; または $-\text{C}(=\text{NR}')-$ であり;

ヘテロ脂肪族、脂肪族、アリール、およびヘテロアリール部分に対する任意の置換基は、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、シリルエーテル、ボロン酸エステル、ボロン酸、ホスホン酸、ホスホンアミデート、およびホスホネートからなる群より選択され;

W^1 は、出現毎に独立に、アリール、ヘテロアリール、 CHR' 、 NR' 、N、OまたはSであり;

R' は、H、 C_{1-6} アルキル、任意選択で不飽和の C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-8} アルコキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり;

R^7 および R^8 は、独立に、 $-\text{OH}$ 、任意選択で不飽和の $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、任意選択で不飽和の C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、またはアリールアルキルであり; および

あるいは、 R^7 および R^8 は、それらが結合しているケイ素と一緒に、任意選択でそれぞれが独立に、O、SまたはNである、1個または複数のヘテロ原子を含む4~7員環を形成し、該4~7員環は、 C_{1-3} アルキル、ハロゲン、シアノ、オキソおよびOHからなる群より選択される1個または複数の置換基で任意に置換されてもよい。)のテトラマーまたはその鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグである。

【0085】

具体的化合物には下記: ならびにこれらの化合物の互変異性体、立体異性体、ジアステレオマー、薬学的に許容可能な塩またはプロドラッグが含まれる:

10

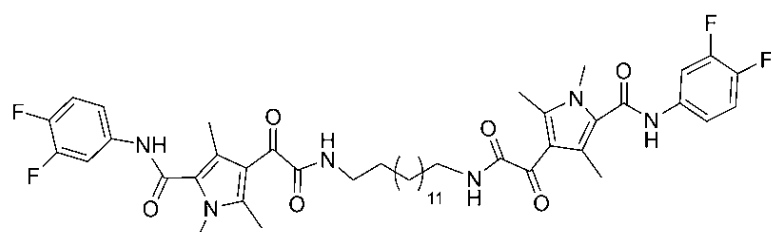
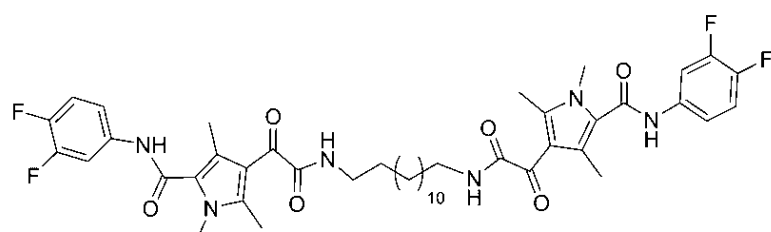
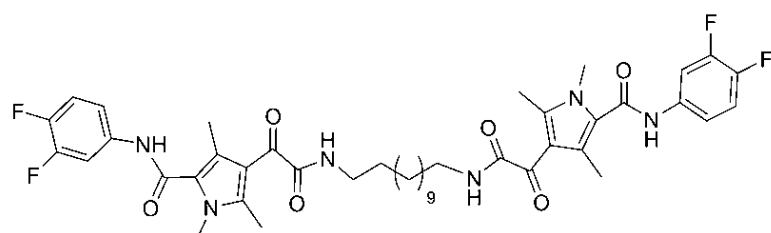
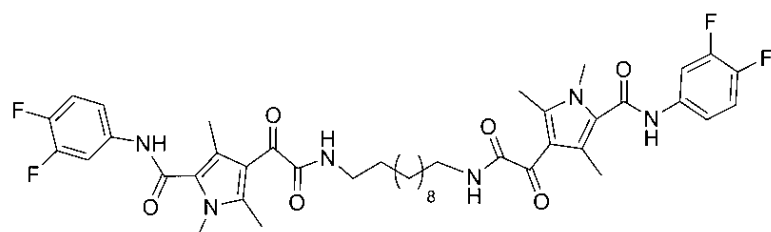
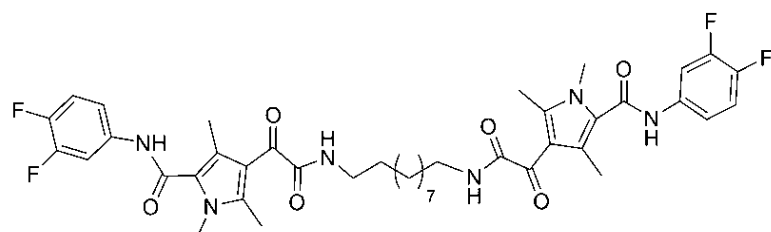
20

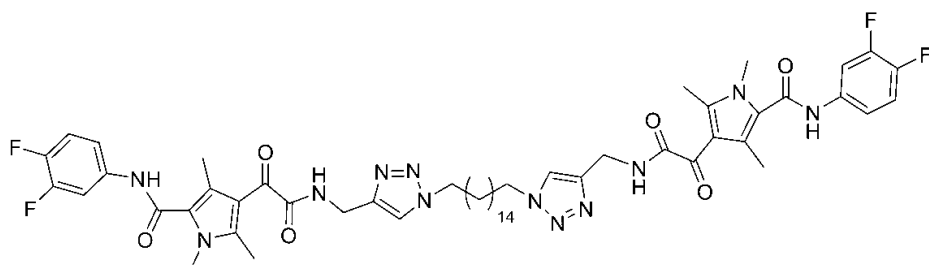
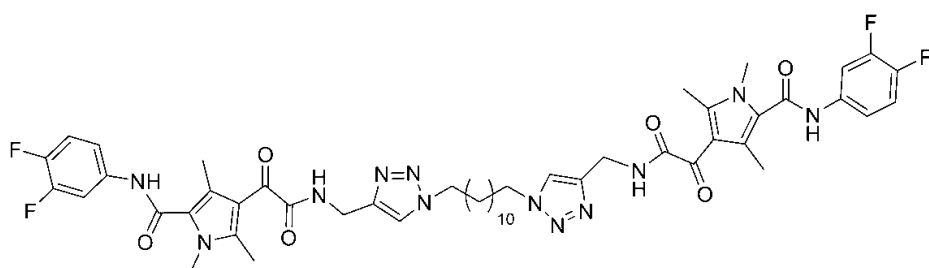
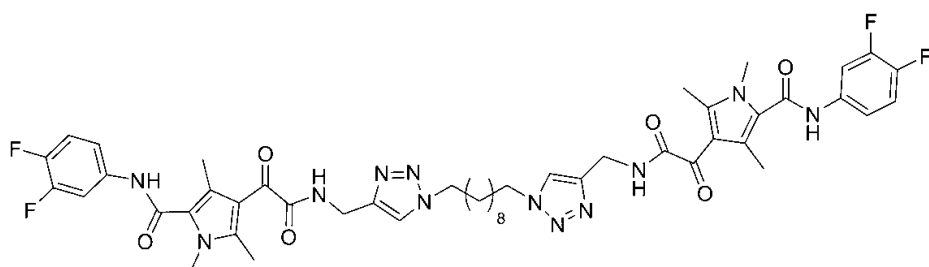
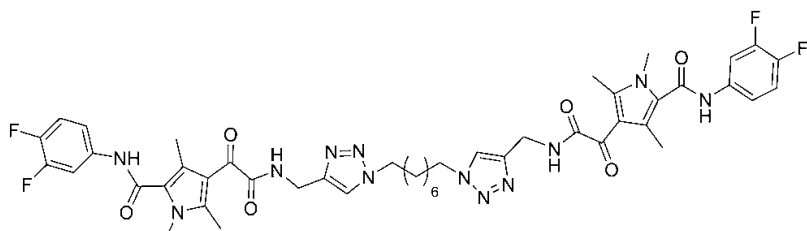
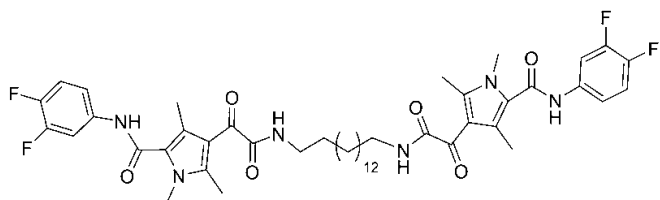
30

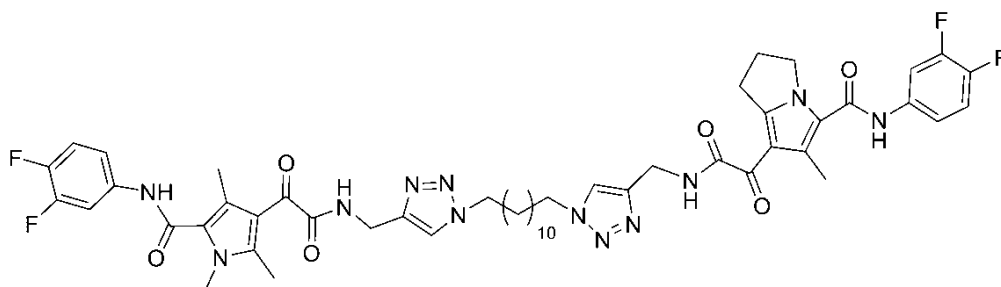
40

50

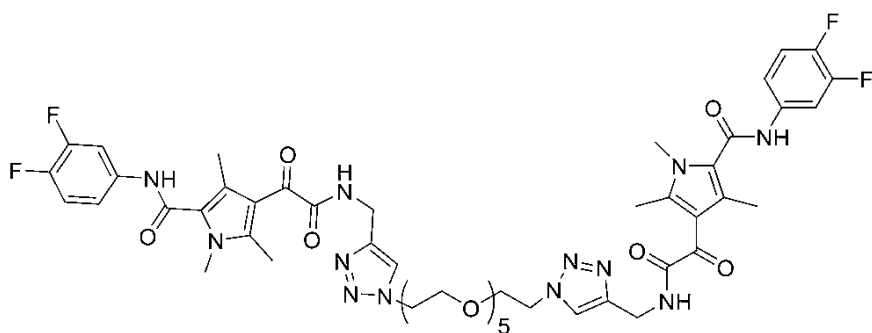
【化 1 1 2】



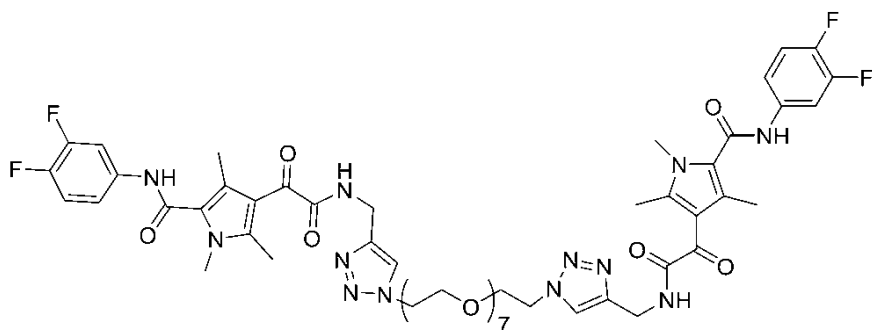




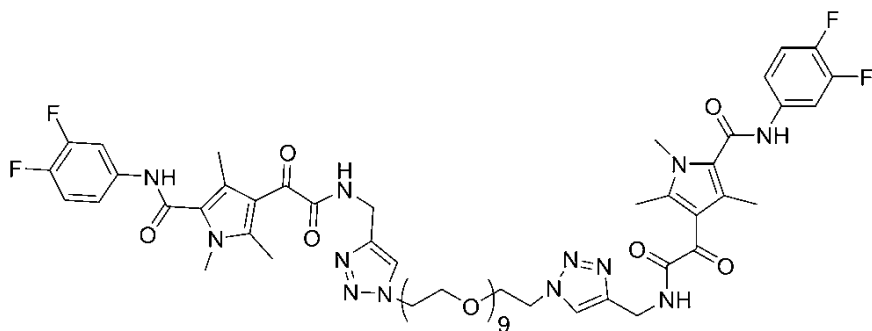
10



20

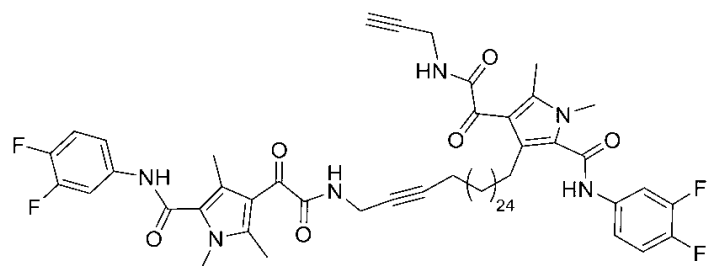


30

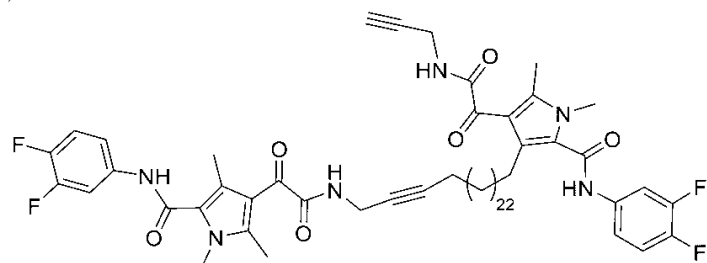


40

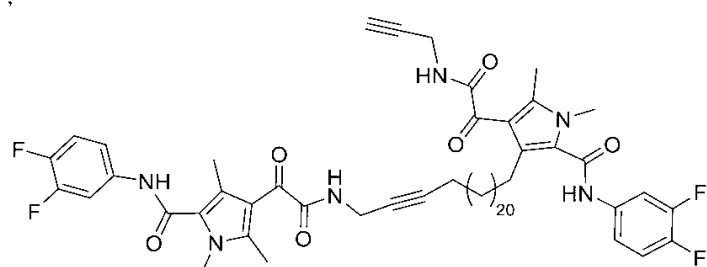
50



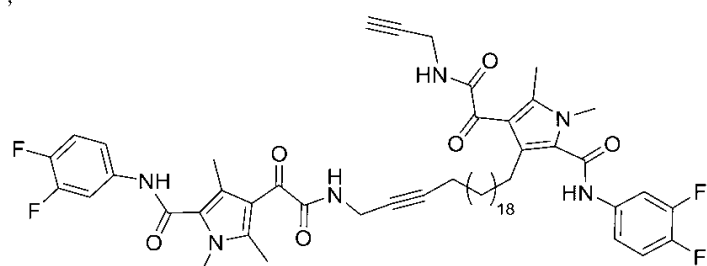
10



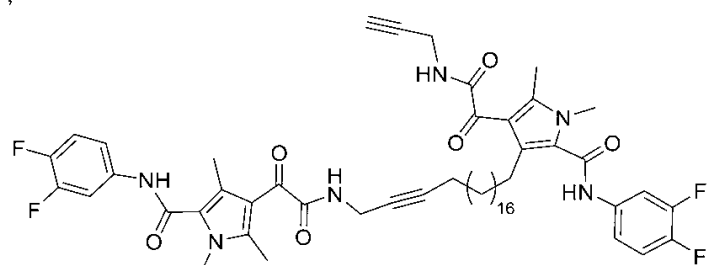
20



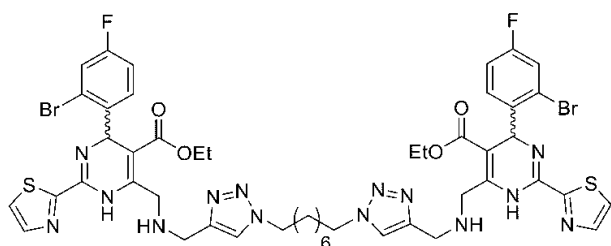
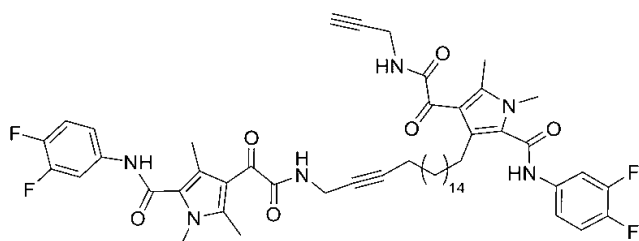
30



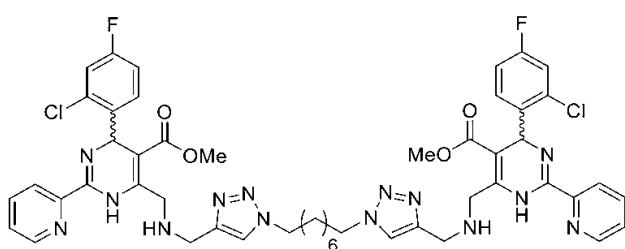
40



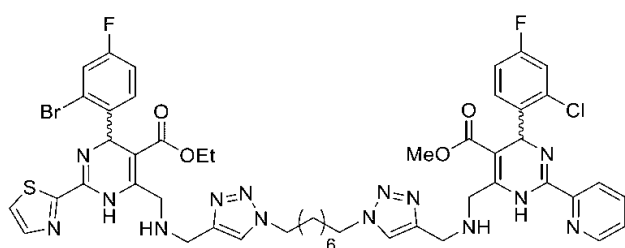
50



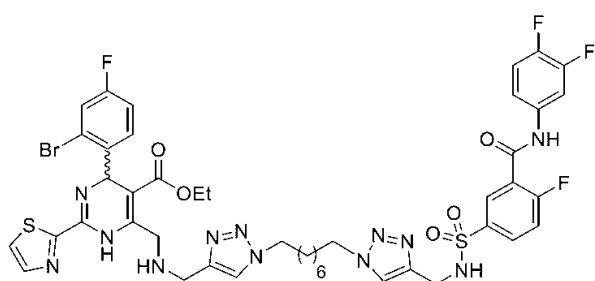
10



20

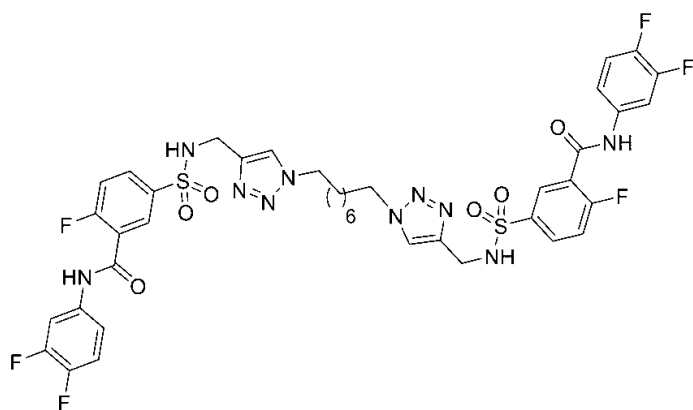


30

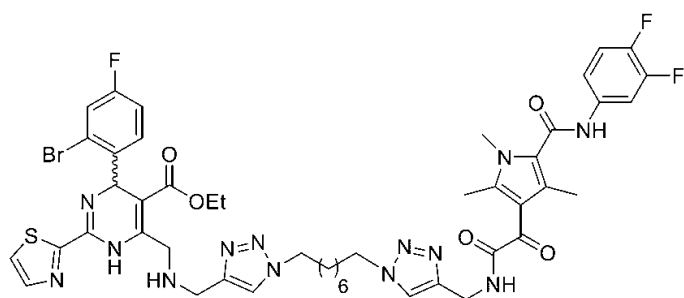


40

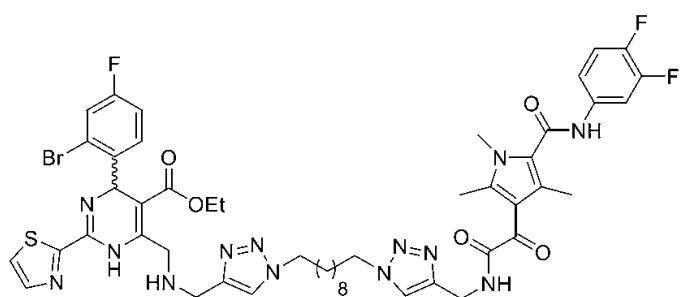
50



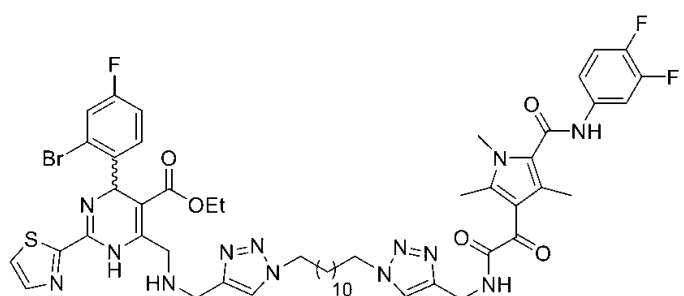
10



20

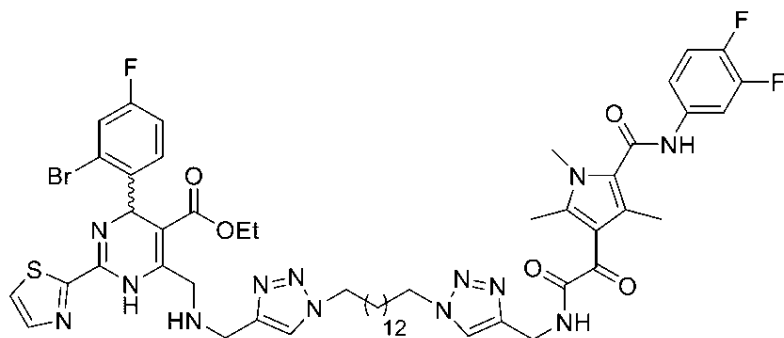


30

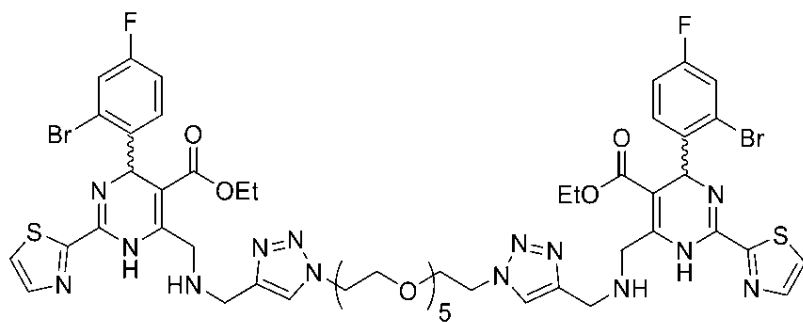


40

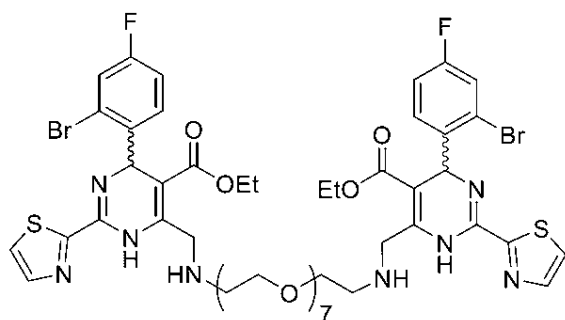
50



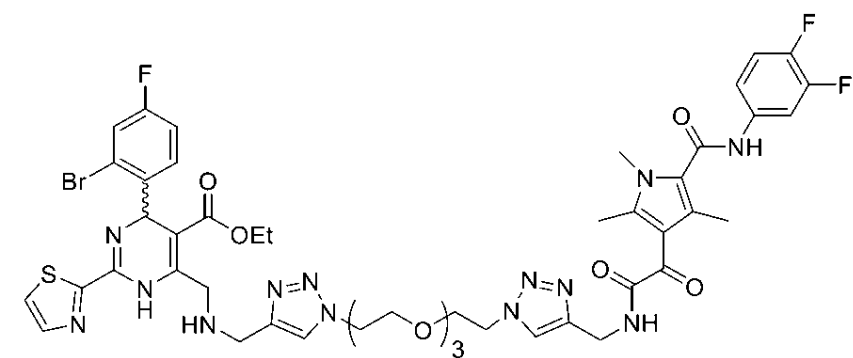
10



20

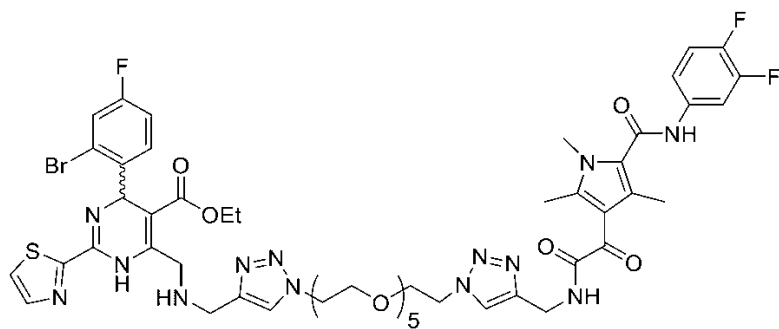


30

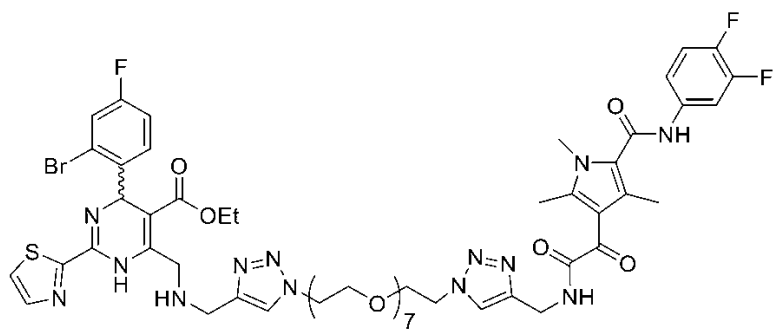


40

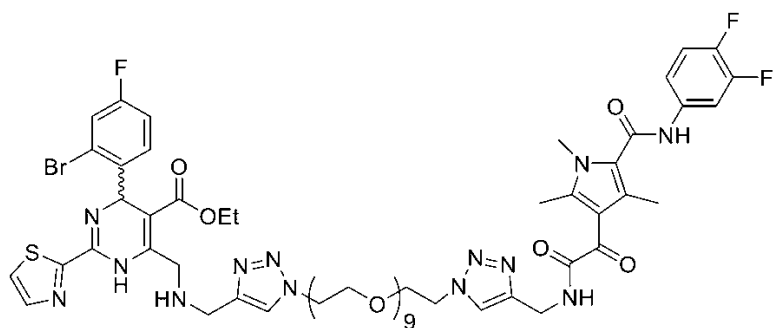
50



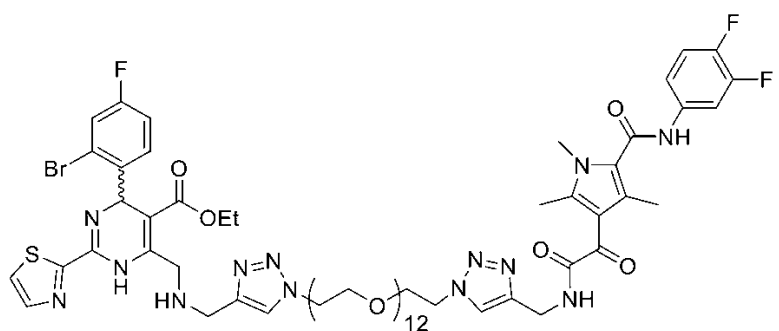
10



20

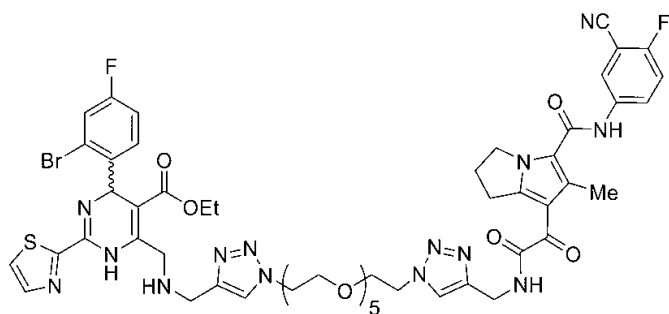


30

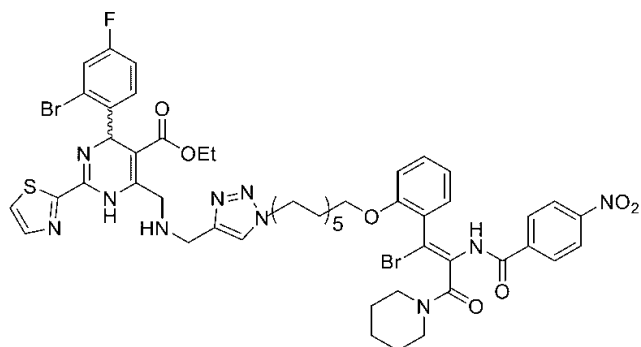


40

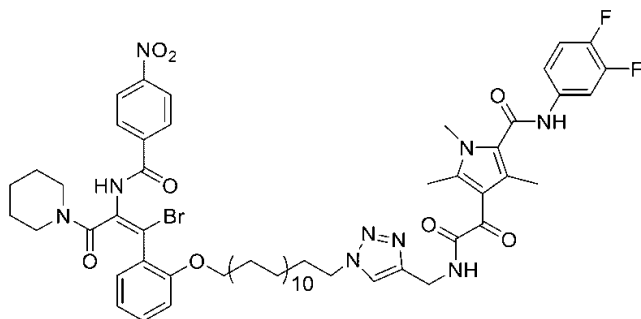
50



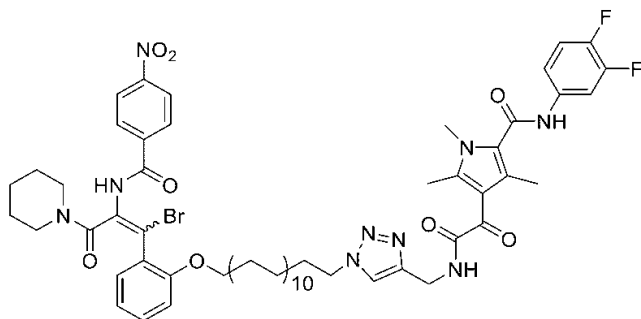
10



20

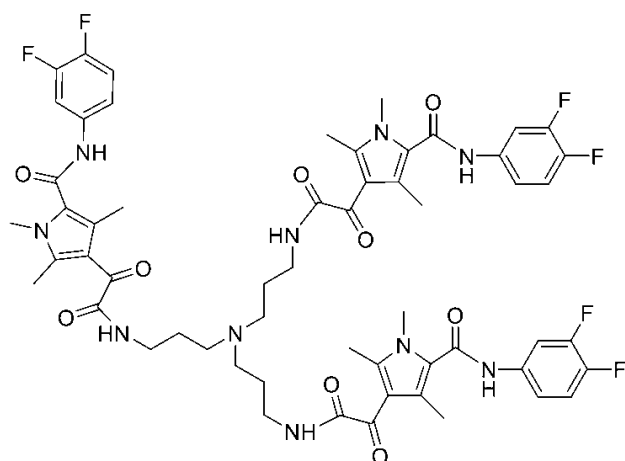


30

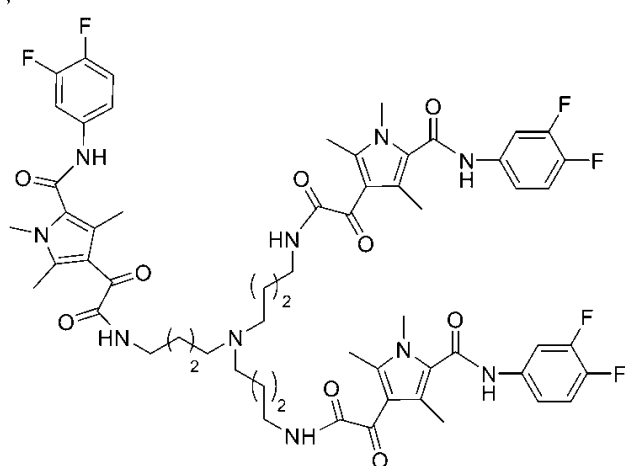


40

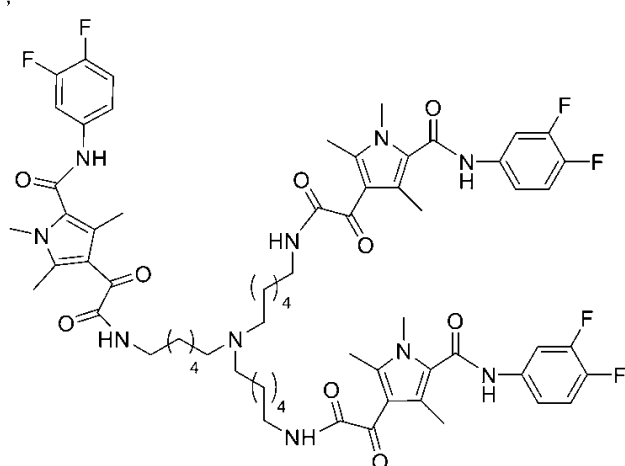
50



10



20

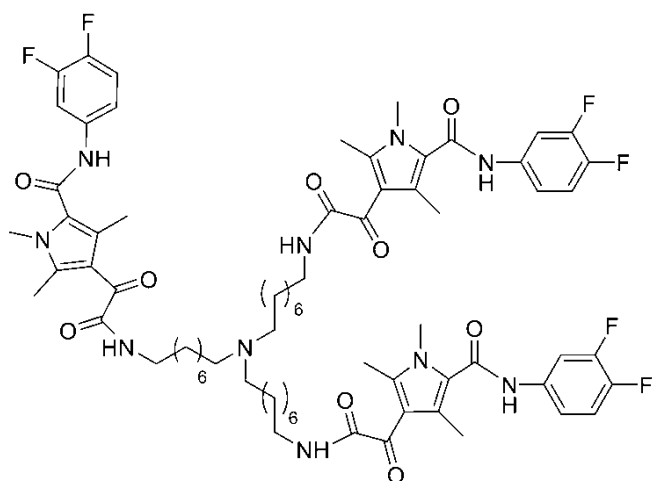


30

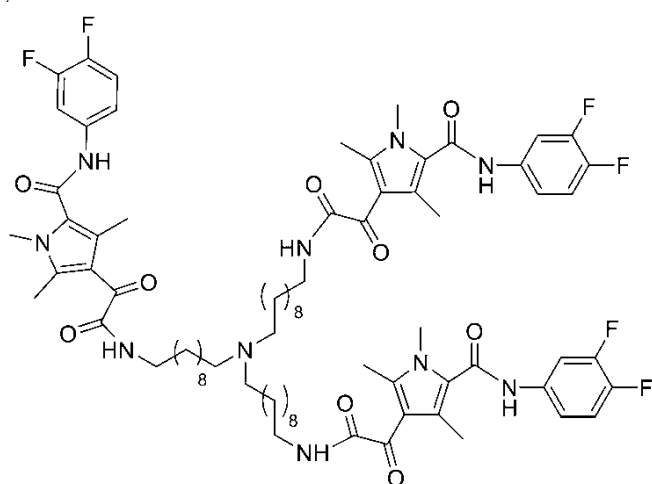


40

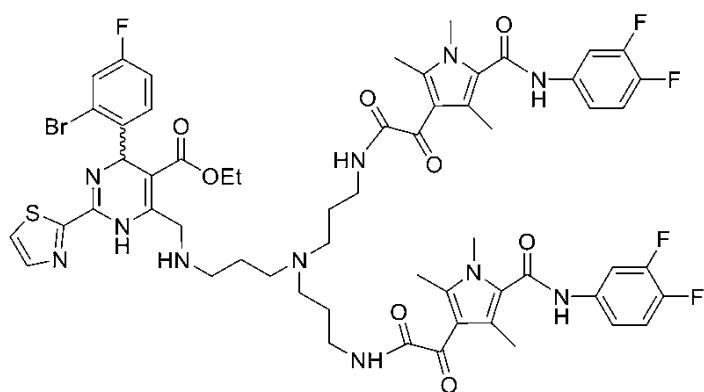
50



10



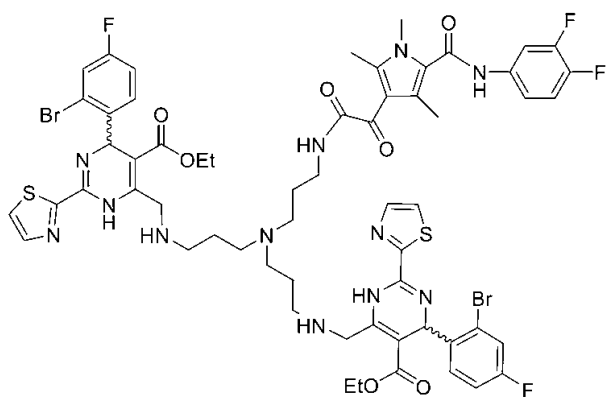
20



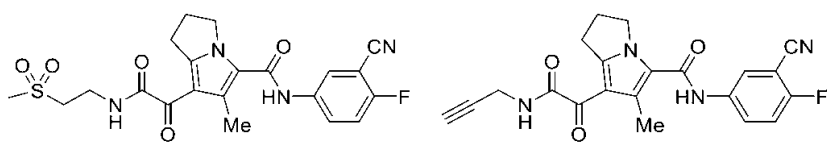
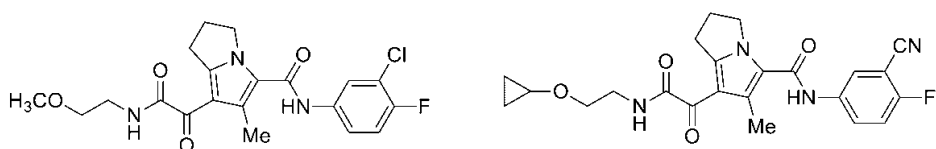
30

40

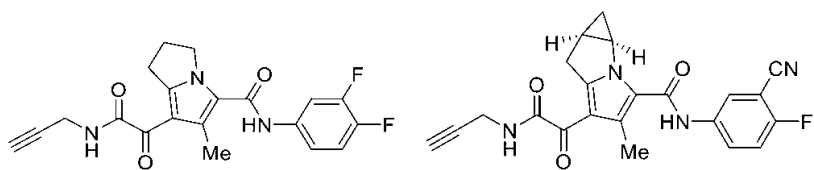
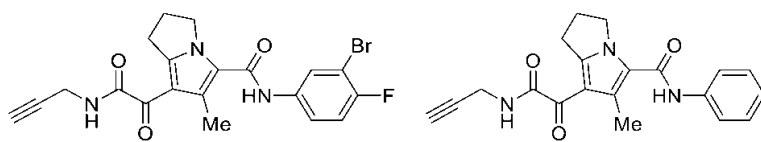
50



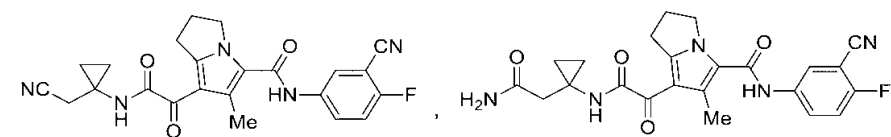
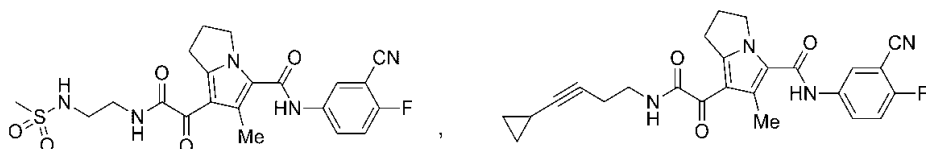
10



20

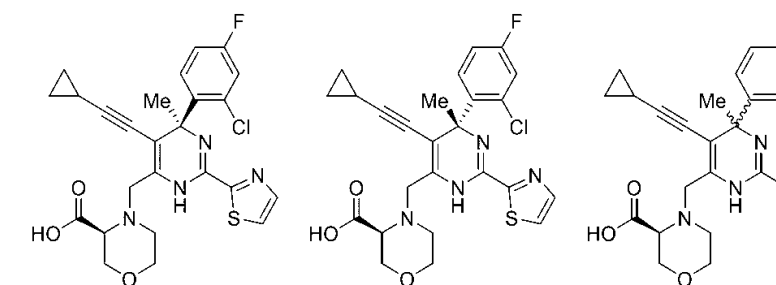
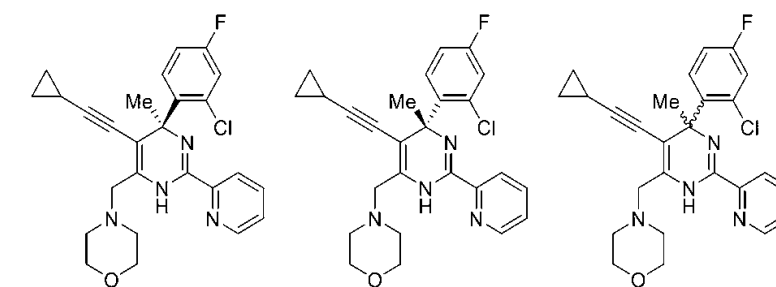
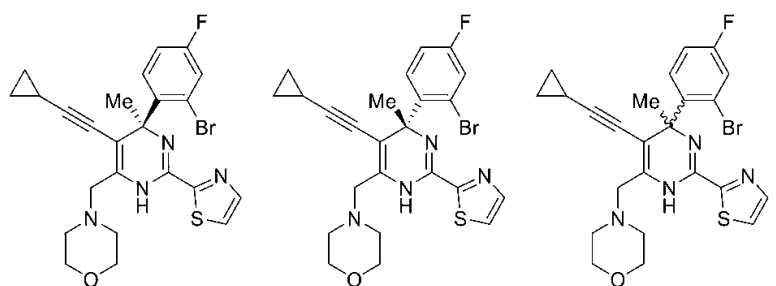
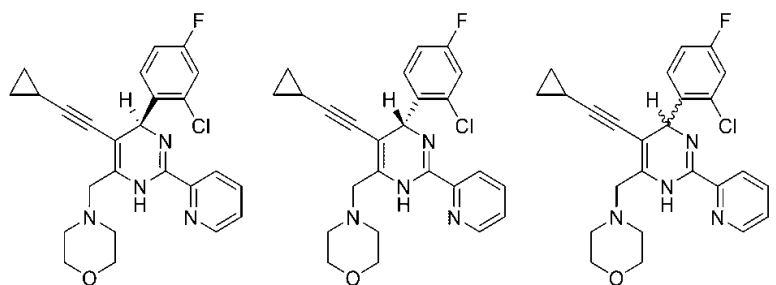
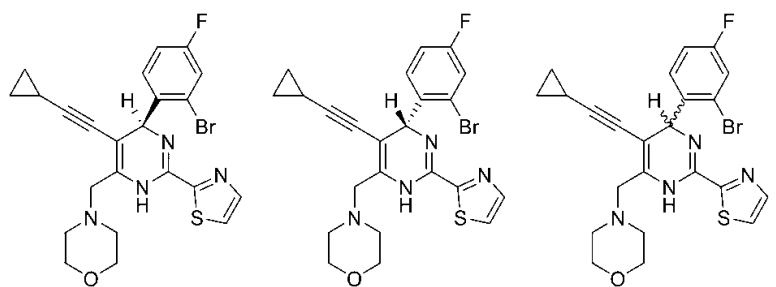


30



40

50



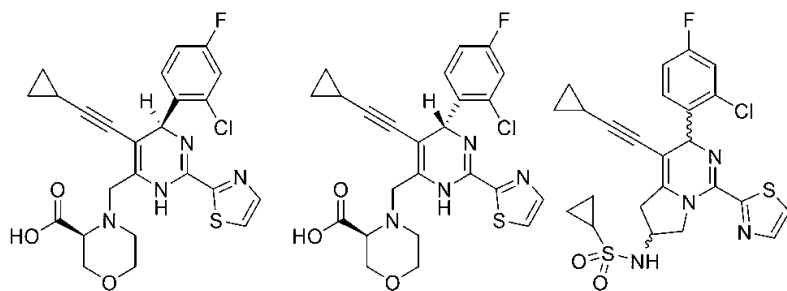
10

20

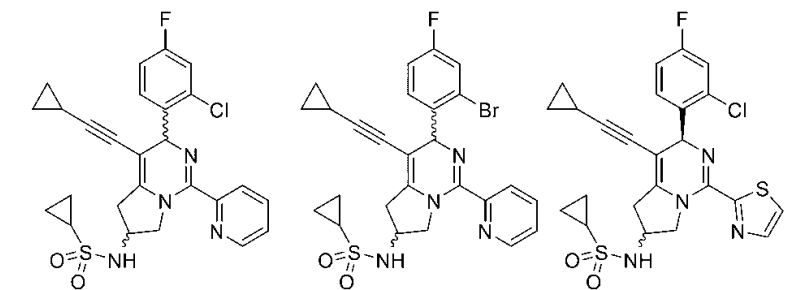
30

40

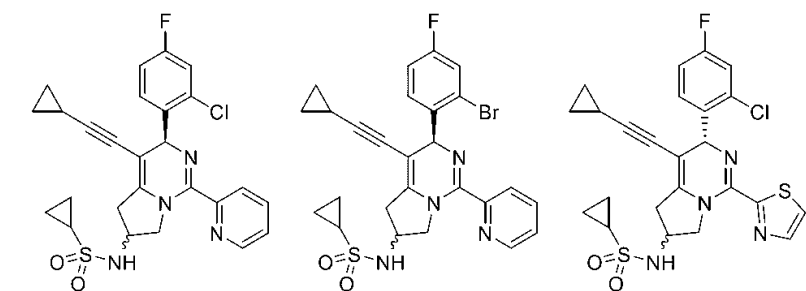
50



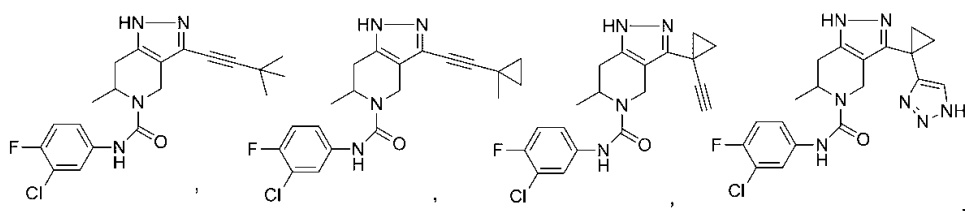
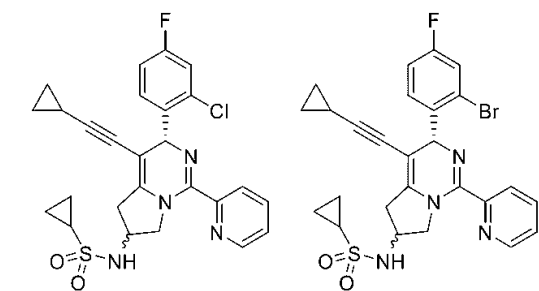
10



20

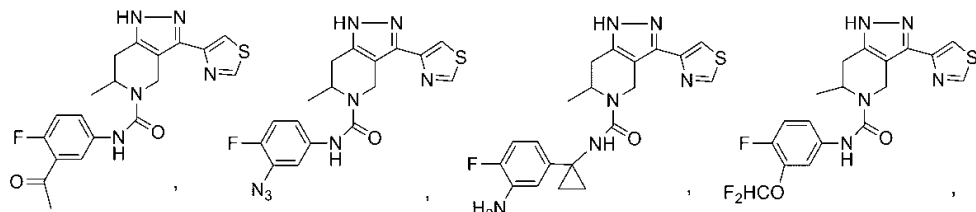
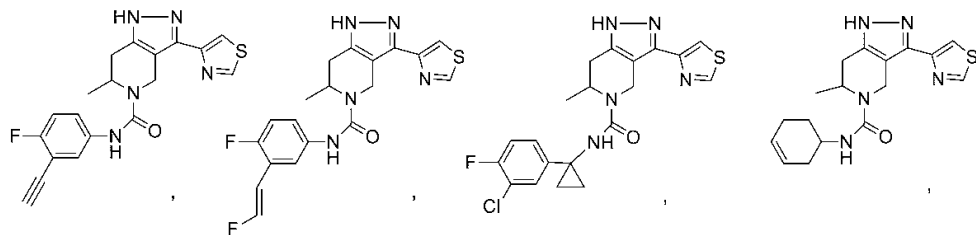
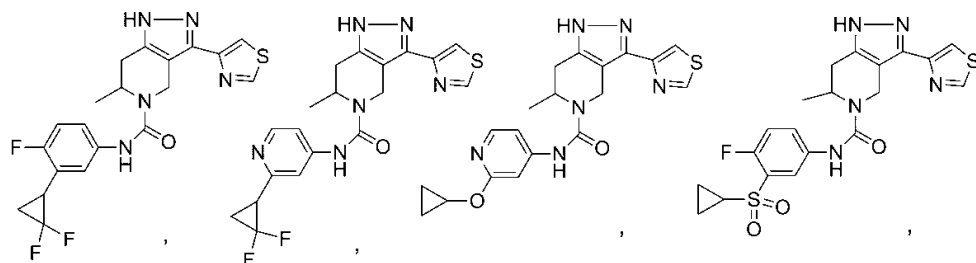
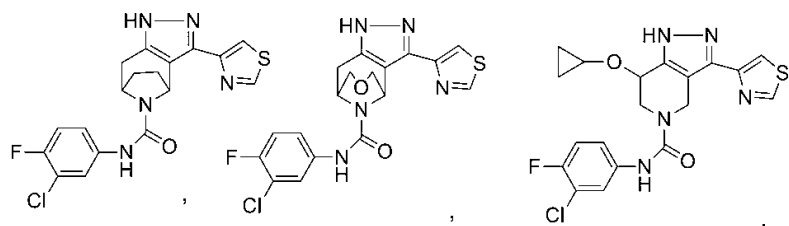
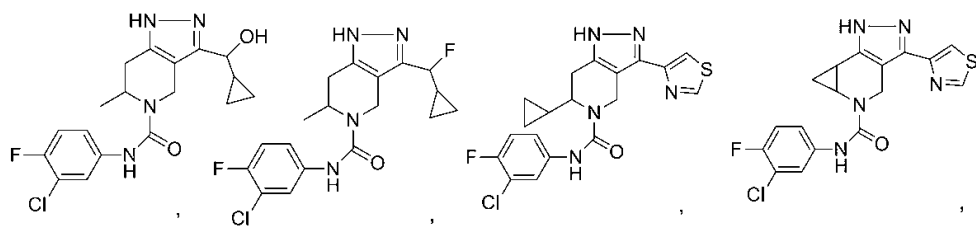
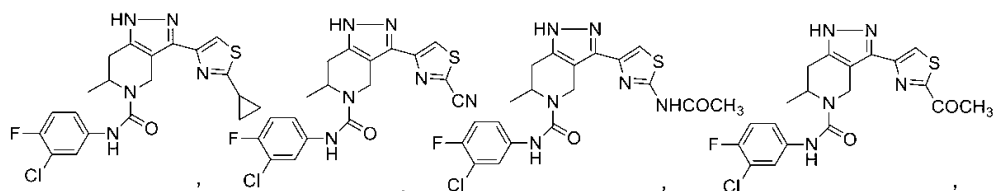


30



40

50



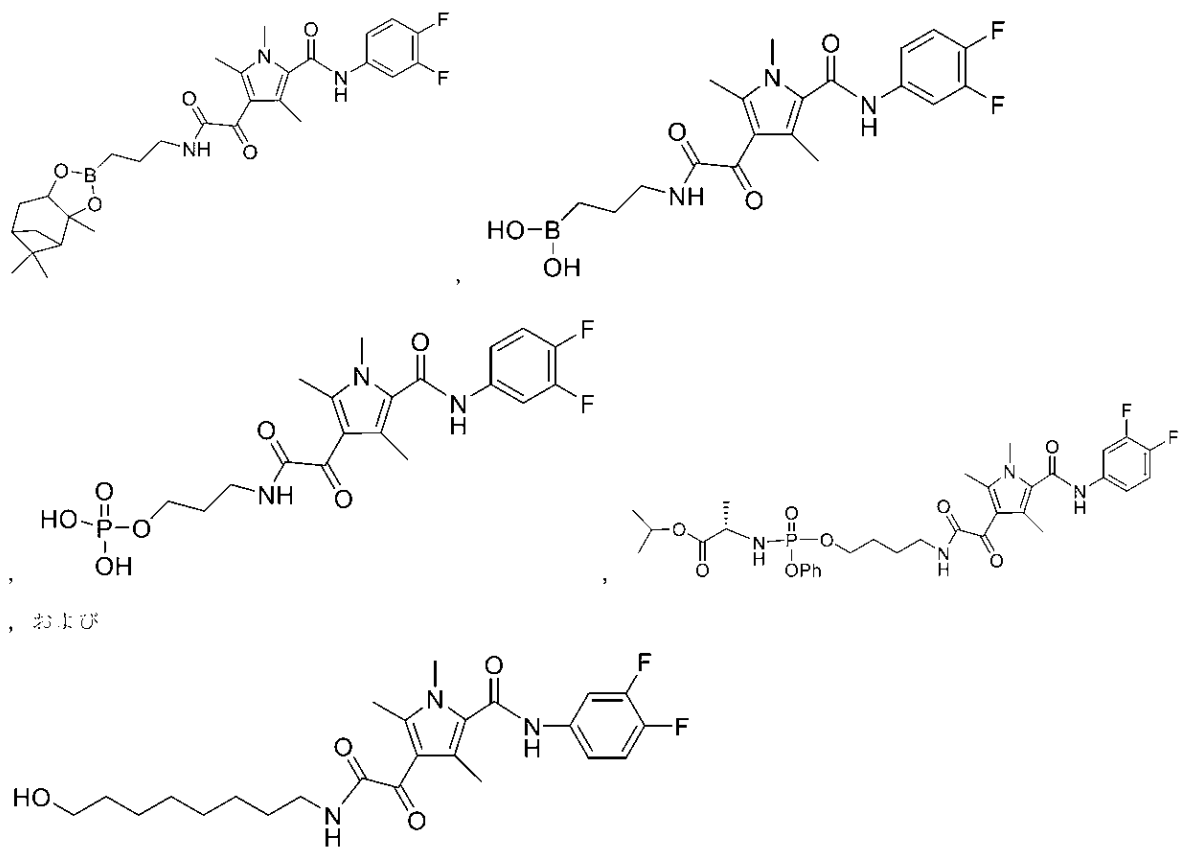
10

20

30

40

50



ならびにその薬学的に許容可能な塩またはプロドラッグ。

【 0 0 8 6 】

別の態様では、化合物は下記からなる群より選択される：

10

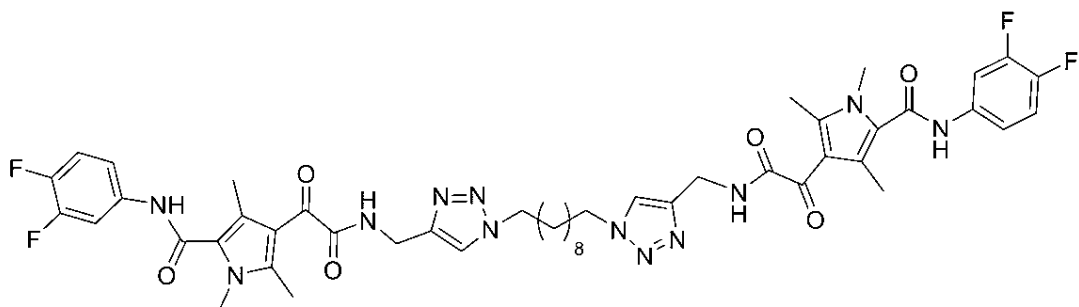
20

30

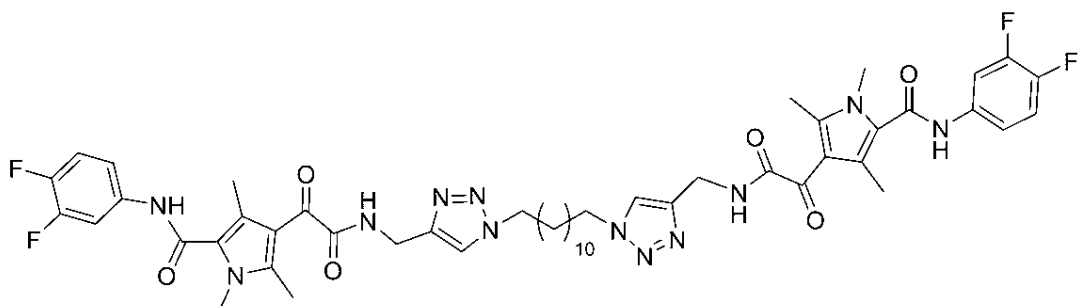
40

50

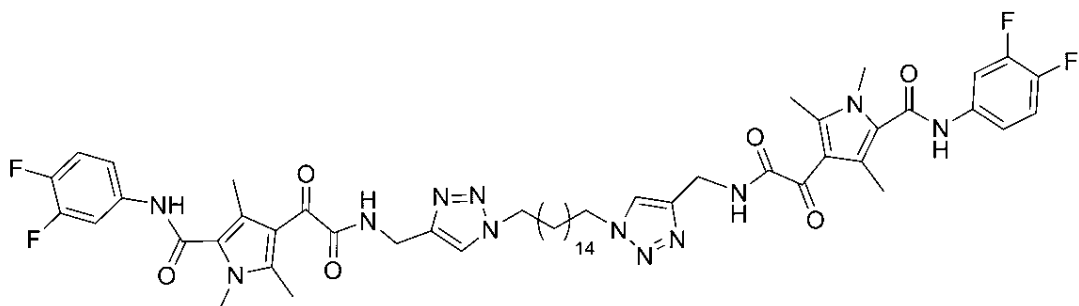
【化 1 1 3】



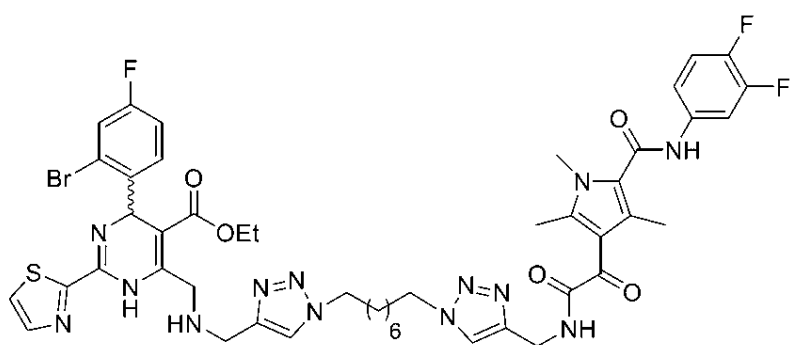
10



20

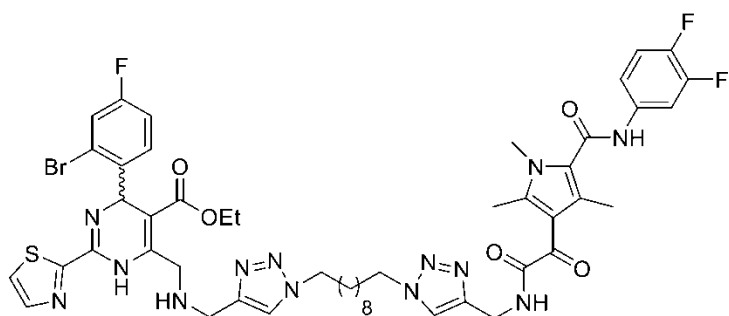


30

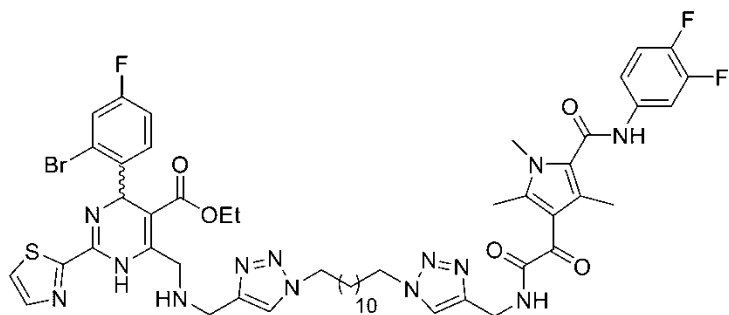


40

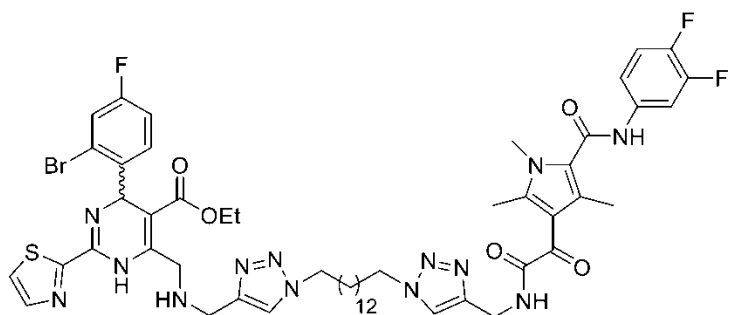
50



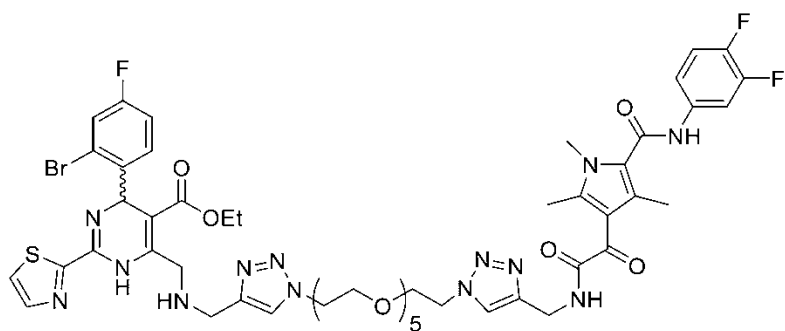
10



20

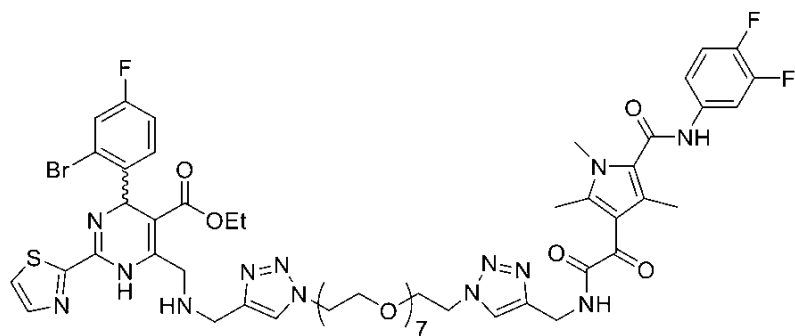


30

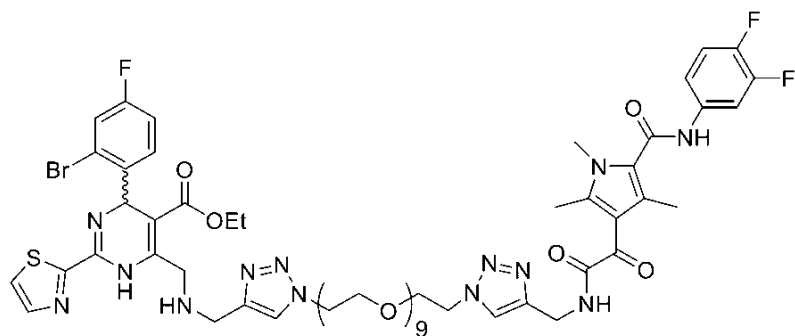


40

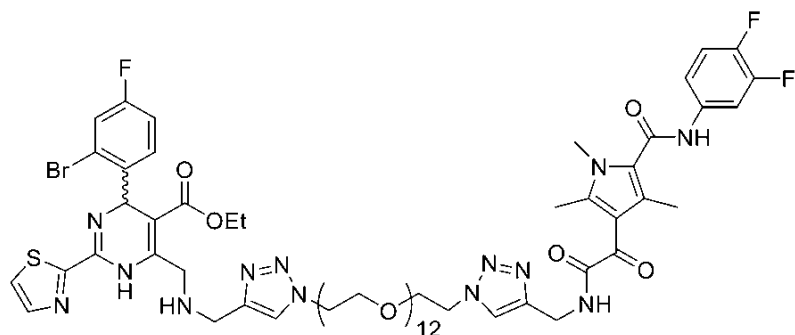
50



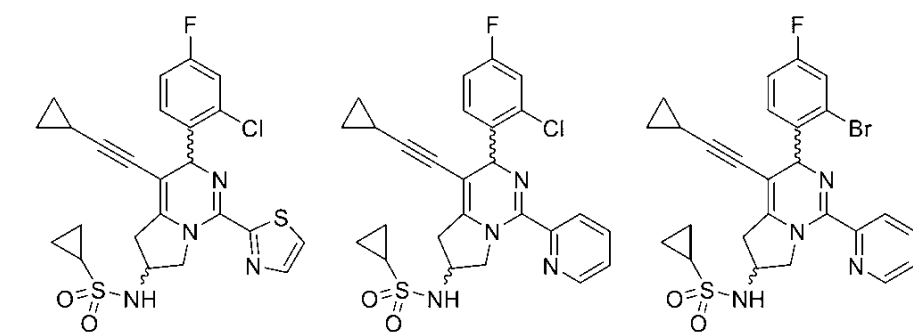
10



20

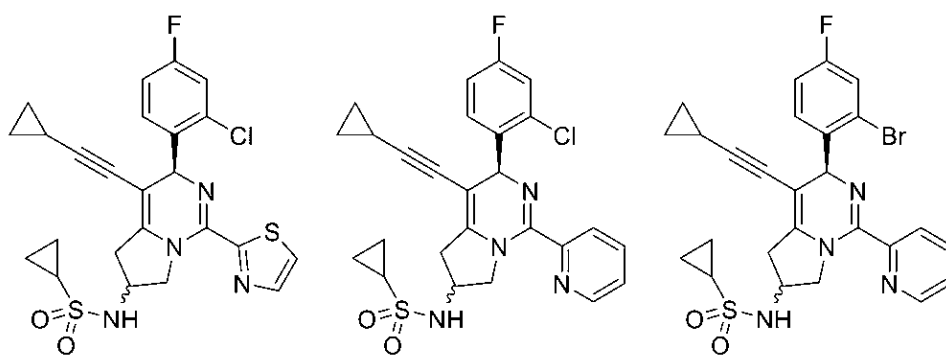


30

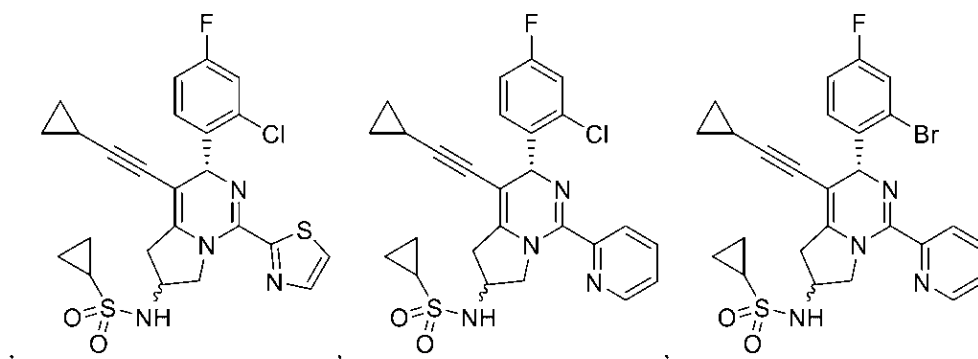


40

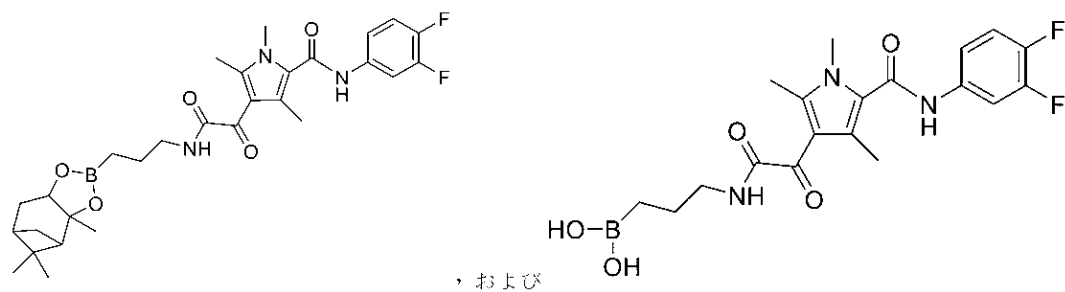
50



10



20



30

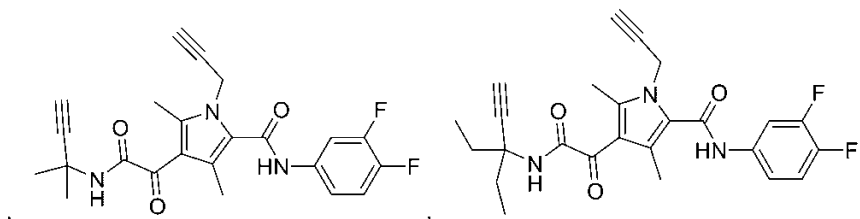
ならびにその薬学的に許容可能な塩およびプロドラッグ。

【 0 0 8 7 】

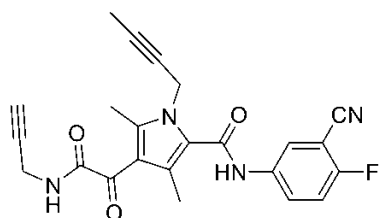
式 1 1 の化合物の例としては、下記が挙げられる：

40

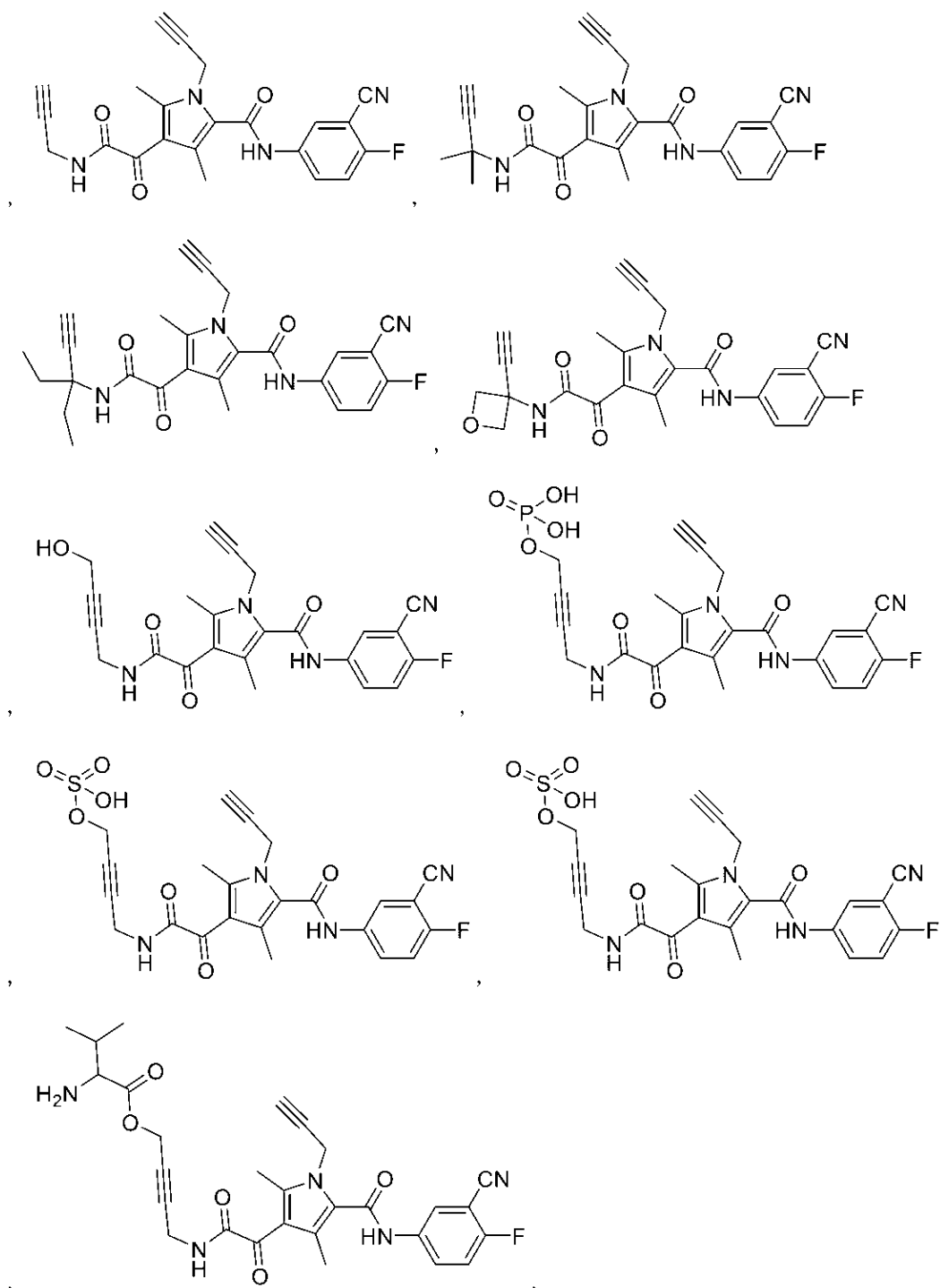
50



Chemical structures of two compounds, 1 and 2, which are analogs of compound 1. Both structures feature a central pyrazole ring substituted with a methyl group, a propargyl group, and a 2,4-difluorophenyl group. The pyrazole ring is also substituted with a carbonyl group linked to an amide. In structure 1, the amide is linked to a propargyl chain ending in a sulfonic acid group. In structure 2, the amide is linked to a propargyl chain ending in a tert-butyl amine group.



40



10

20

30

40

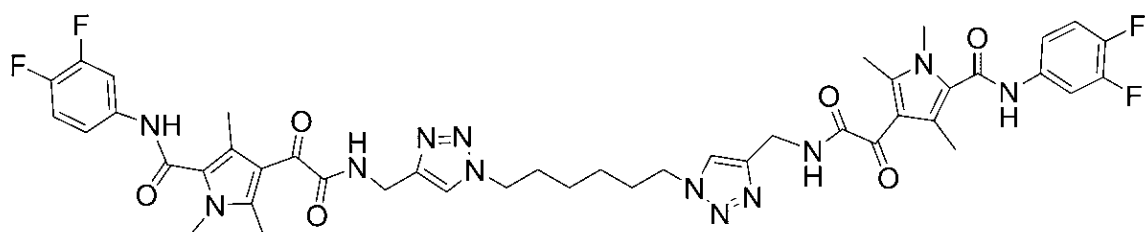
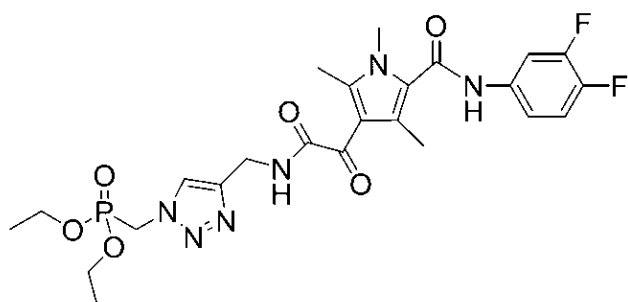
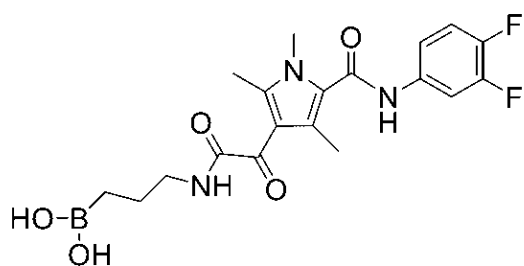
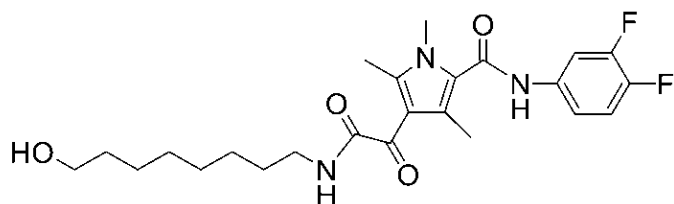
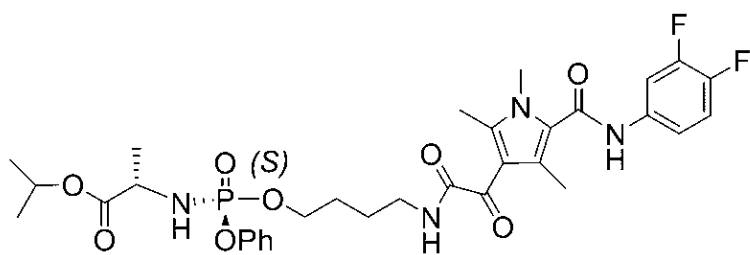
ならびにその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、およびプロドラッグ。

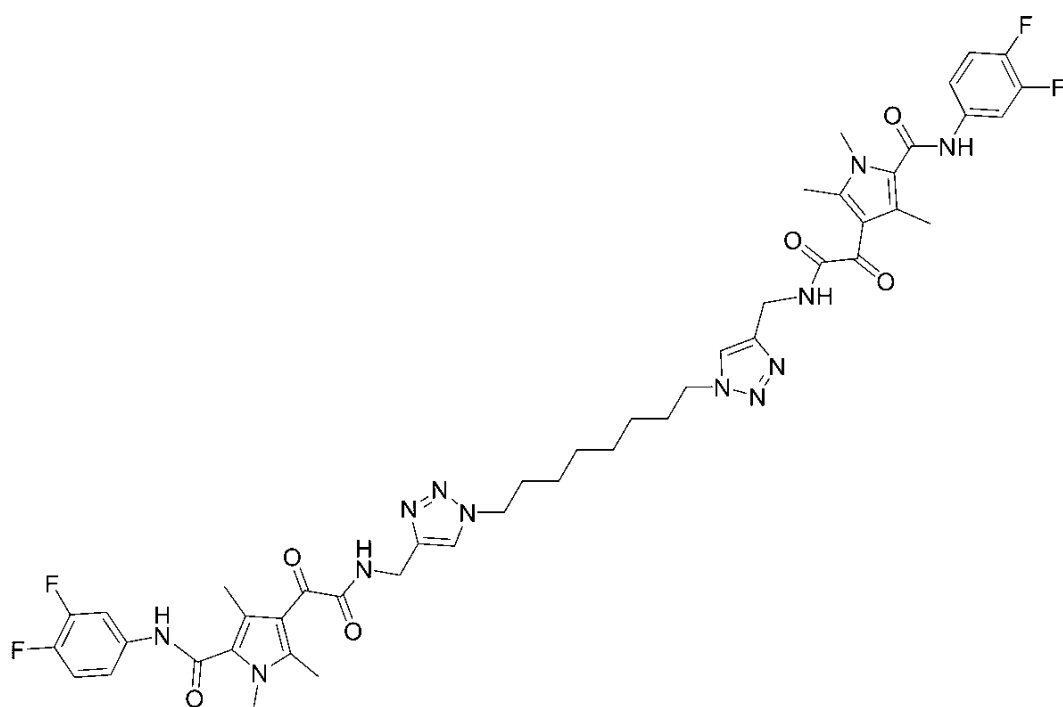
【 0 0 8 8 】

追加の化合物には、下記：

50

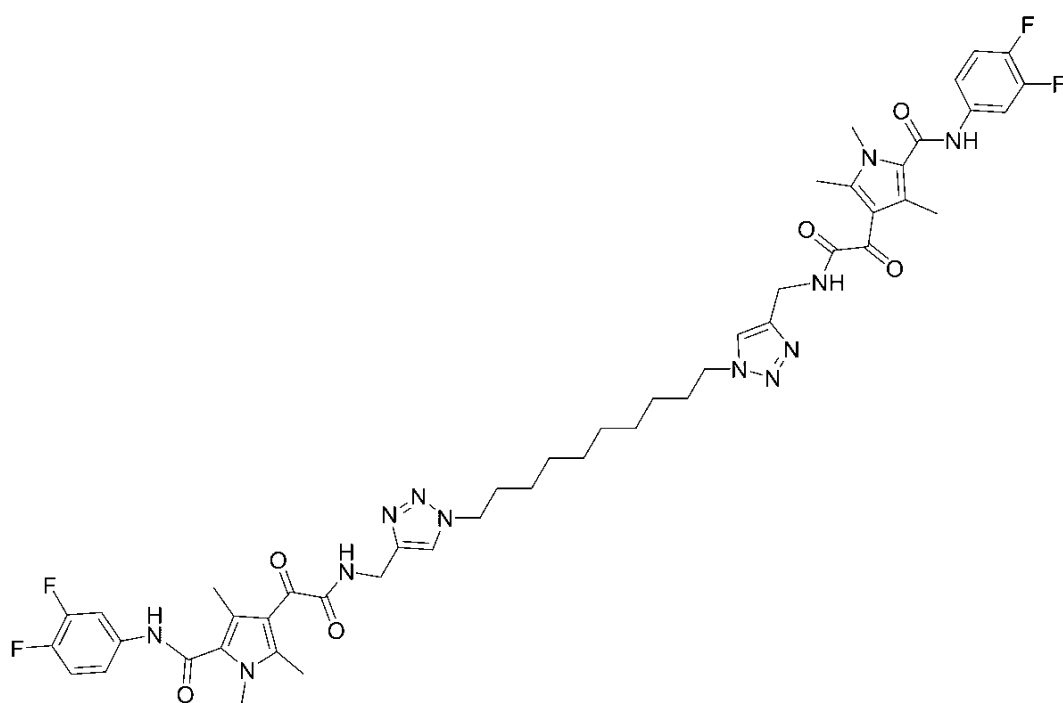
【化 1 1 5】





10

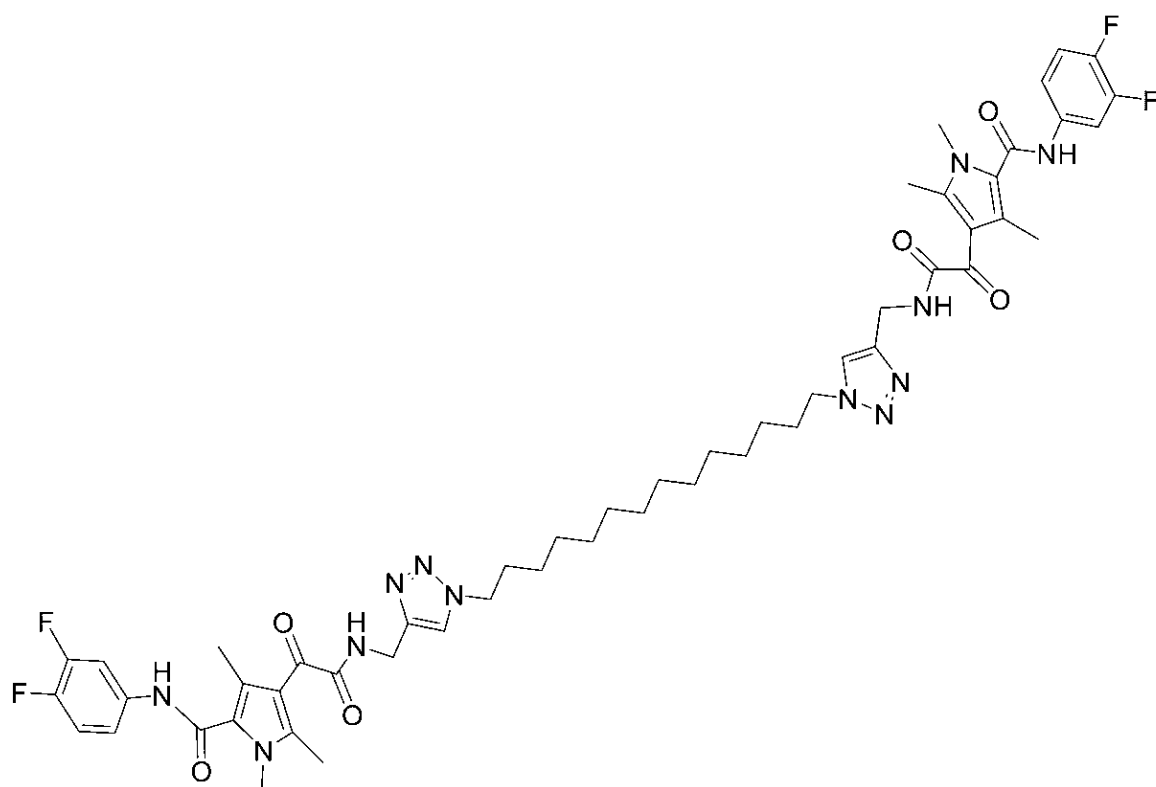
20



30

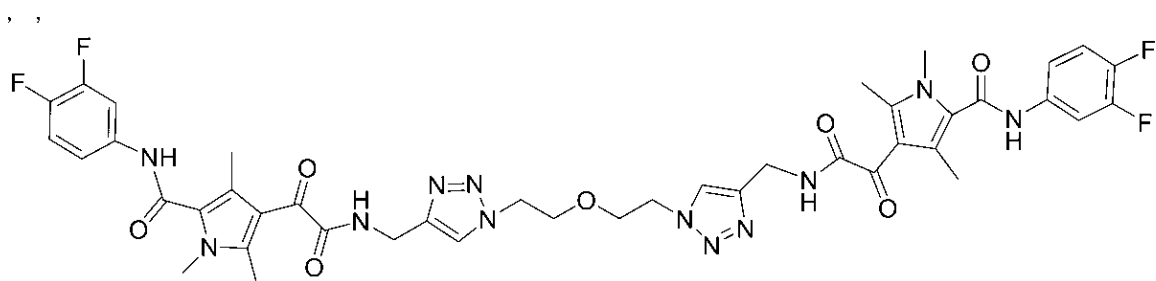
40

50

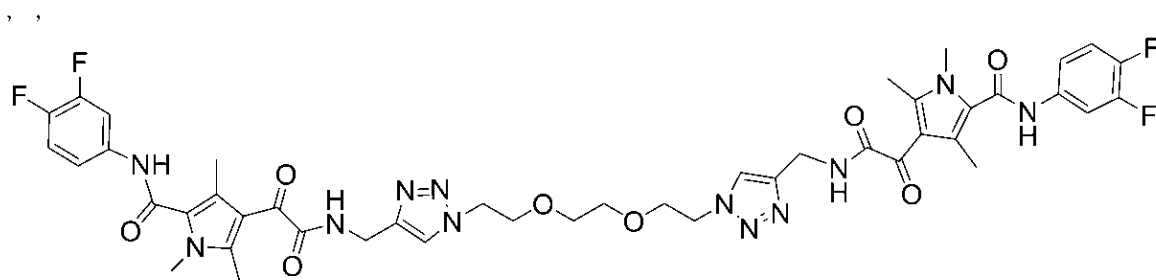


10

20

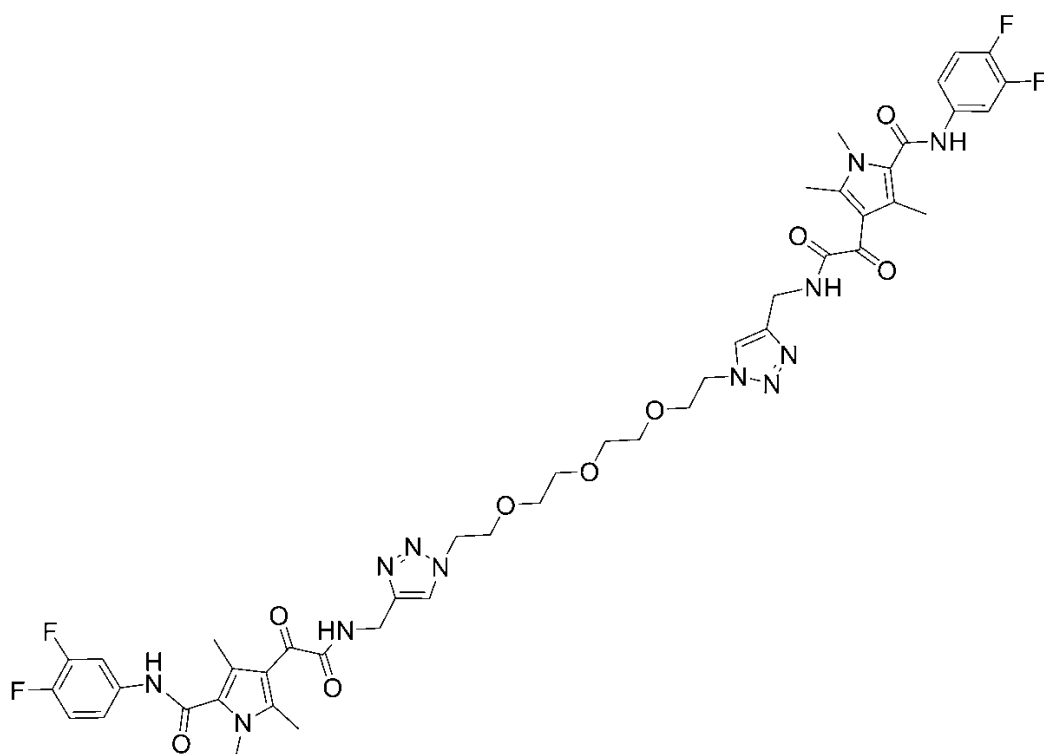


30



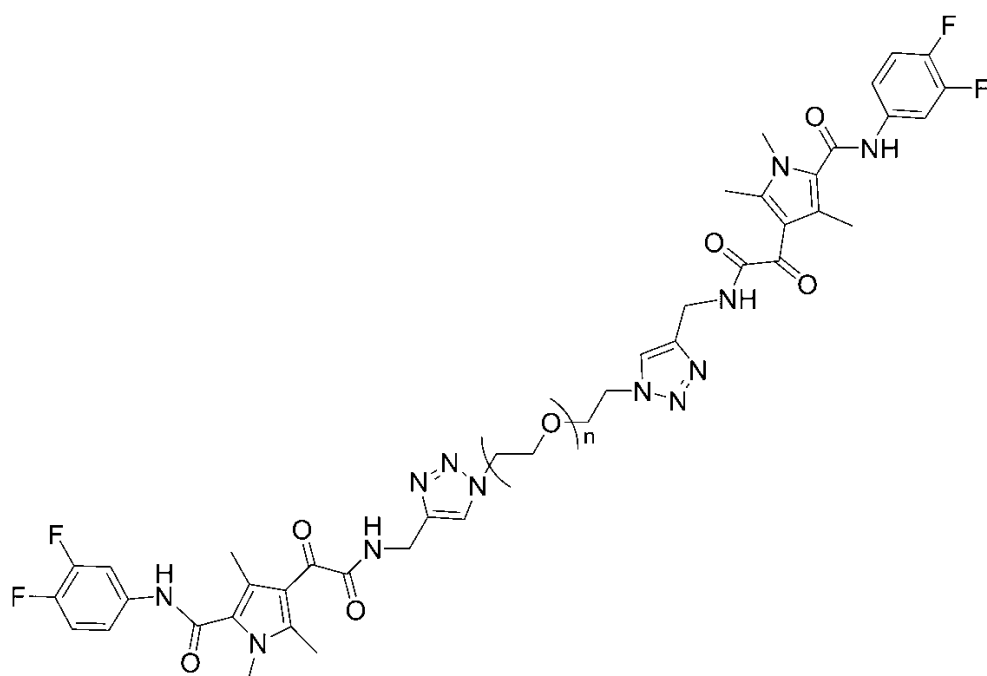
40

50



10

20

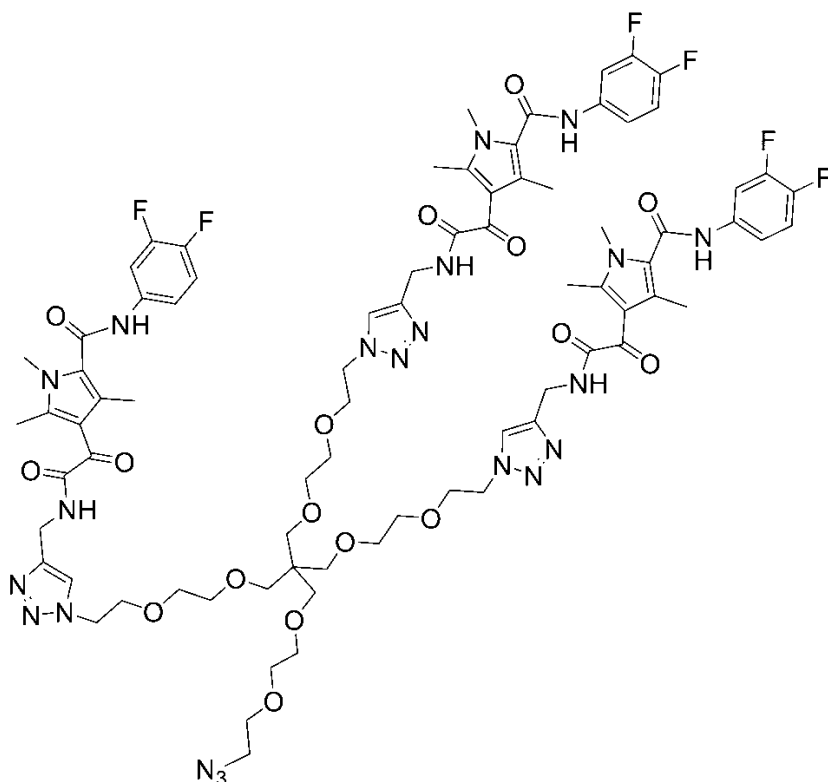


30

40

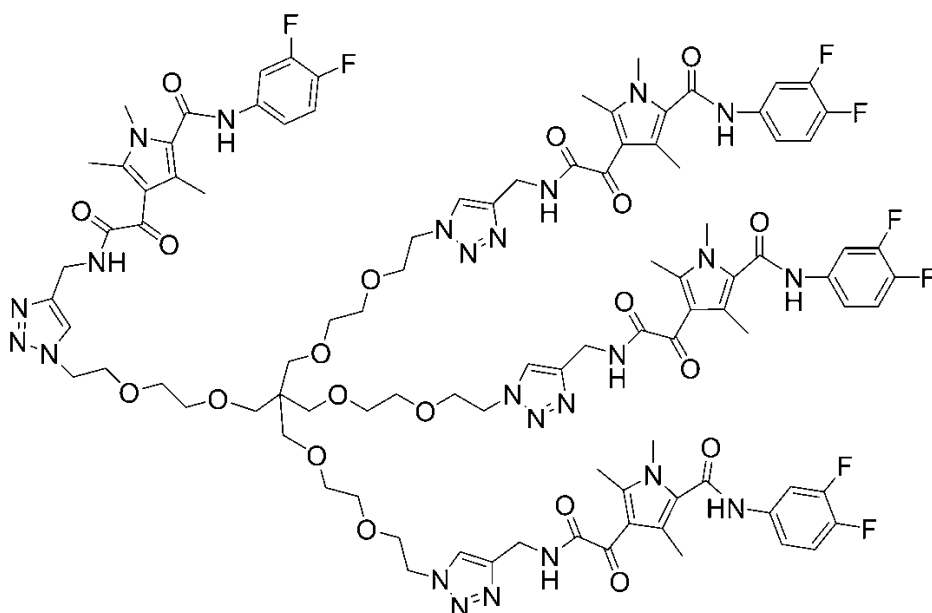
50





10

20



30

40

およびその薬学的に許容可能な塩またはプロドラッグが含まれる。

【0089】

III 立体異性および多型

本明細書で記載の化合物は、不斉中心を有することができ、ラセミ体、ラセミ混合物、個別のジアステレオマーまたは鏡像異性体を生じ、全ての異性体型が本発明で含まれる。キラル中心を有する本発明の化合物は、光学活性体およびラセミ体として存在でき、その形態で単離できる。いくつかの化合物は、多型を示し得る。本発明は、本明細書で記載の化合物の、ラセミ体、光学活性体、多形、または立体異性体、またはこれらの混合物を包含し、これらは、本明細書で記載の有用な特性を有する。光学活性体は、例えば、再結晶

50

技術による、光学活性出発材料からの合成による、キラル合成による、またはキラル固定相を用いて、または酵素分割を用いたクロマトグラフ分離によるラセミ体の分割により作製できる。それぞれの化合物を精製した後、その化合物を誘導体化して本明細書で記載の化合物を形成でき、またはその化合物自体を精製できる。

【0090】

化合物の光学活性体は、限定されないが、再結晶技術、光学活性出発材料からの合成、キラル合成、またはキラル固定相を用いたクロマトグラフ分離によるラセミ体の分割などの当該技術分野において既知の任意の方法を使用して作製できる。

【0091】

光学活性物質を得る方法の例には、少なくとも下記が含まれる。

i) 結晶の物理的分離：個別の鏡像異性体の巨視的結晶をマニュアルで分離する技術。この技術は、別々の鏡像異性体が存在する、すなわち、物質が集合体であり、結晶が目視で区別できる場合に、使用できる。

ii) 同時結晶化：個別の鏡像異性体をラセミ体の溶液から別々に結晶化させる技術で、後者が固体状態の集合体である場合にのみ可能である。

iii) 酵素分割：酵素と鏡像異性体との反応の速度が異なることに基づいて、ラセミ体を部分的にまたは完全に分離する技術。

iv) 酵素不斉合成：所望鏡像異性体のエナンチオマーとして純粋なまたは濃縮された合成前駆物質を得るために、少なくとも1つの合成ステップが酵素反応を使用する合成技術。

v) 化学的不斉合成：所望の鏡像異性体が、生成物の不斉（すなわち、キラリティー）をもたらすキラル触媒またはキラル補助剤を用いて達成できる条件下で、アキラル前駆物質から合成される合成技術。

vi) ジアステレオマー分離：エナンチオマーとして純粋な試薬（キラル補助剤）とラセミ化合物とを反応させて個々の鏡像異性体をジアステレオマーに変換する技術。得られたジアステレオマーはその後、この時点ではより明確になった構造的差異に基づいて、クロマトグラフィーまたは結晶化により分離され、キラル補助剤は後で除去されて所望の鏡像異性体を得られる。

vii) 一次および二次不斉変換：ラセミ体由来のジアステレオマーを平衡化して所望の鏡像異性体由来のジアステレオマーの優位性を得る技術、または原理的には、全ての物質が所望鏡像異性体由来の結晶質ジアステレオマーに最終的に変換されるように、所望の鏡像異性体由来のジアステレオマーの優先晶出が平衡を乱す技術。所望の鏡像異性体はその後、ジアステレオマーから分離される。

viii) 速度論的分割：この技術は、動力学的条件下で、キラル、非ラセミ試薬または触媒と鏡像異性体の不均等な反応速度に基づくラセミ体の部分的なまたは完全分割の（または部分的に分割された化合物のさらなる分割の）達成を意味する。

ix) 非ラセミ前駆物質からのエナンチオ特異的合成：所望の鏡像異性体が非キラル出発材料から得られ、合成の間の立体化学的完全性が損傷されない、または損傷は最小限のみである合成技術。

x) キラル液体クロマトグラフィー：ラセミ体の鏡像異性体が、固定相とのそれらの異なる相互作用に基づいて、液体移動相中で分離される技術（限定されないが、キラルHPLCを含む）。固定相は、キラル材料で作製でき、または移動相は、異なった相互作用を誘発するために追加のキラル材料を含むことができる。

xi) キラルガスクロマトグラフィー：ラセミ体が揮発され、鏡像異性体が、固定された非ラセミキラル吸着相を含むカラムとの気体中でのそれらの異なる相互作用に基づいて分離される技術。

xii) キラル溶媒による抽出：鏡像異性体が、特定のキラル溶媒中への1種の鏡像異性体の優先溶解に基づいて分離される技術。

xiii) キラル膜を通る輸送：ラセミ体が薄膜障壁と接触させて配置される技術。典型的には、障壁は、1つがラセミ体を含む2つの混和流体を分離し、濃度または圧力の差

10

20

30

40

50

異などの駆動力が膜障壁を通る優先輸送をもたらす。分離は、ラセミ体の1つの鏡像異性体のみを通過させる膜の非ラセミキラル性質の結果として起こる。

【0092】

一実施形態では、限定されないが、疑似移動床クロマトグラフィーを含むキラルクロマトグラフィーが用いられる。多種多様なキラル固定相が商業的に入手できる。

【0093】

IV. 塩またはプロドラッグ製剤

化合物が無毒性酸または塩基性塩を形成するのに十分な塩基性または酸性である場合には、薬学的に許容可能な塩としての化合物の投与が適切な場合がある。薬学的に許容可能な塩の例は、有機酸であり、これは、生理学的許容可能なアニオン、例えば、トシレート、メタンスルホネート、アセテート、シトレート、マロネート、タルタレート、サクシネート、ベンゾエート、アスコルベート、 α -ケトグルタレートおよび α -グリセロホスフェートを形成する。限定されないが、サルフェート、ニトレート、ピカルボネートおよびカーボネートを含む好適な無機塩も形成できる。特定の経皮適用では、本明細書で記載の化合物の脂肪酸塩を持ちいるのが好ましい場合がある。脂肪酸塩は、角質層へ侵入させるのを支援できる。好適な塩の例には、化合物のステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、パルミチン酸、カプリル酸、およびカプリン酸との塩が挙げられる。

【0094】

薬学的に許容可能な塩は、当該技術分野において周知の標準的な手順を用いて、例えば、アミンなどの十分に塩基性の化合物と、生理学的に許容可能なアニオンを与える好適な酸とを反応させることにより、得ることができる。化合物が複数のアミン基を含む場合には、塩は任意の数のアミン基と形成できる。カルボン酸のアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムまたはリチウム）またはアルカリ土類金属（例えば、カルシウム）塩も同様に作製できる。

【0095】

プロドラッグは、不活性（または著しく低い活性）型で投与され、その後、インビボで活性代謝物に代謝される薬理学的物質である。より低い投与量でより多くの薬物を所望の標的に届けることが、多くの場合、プロドラッグ使用の背後にある論理的根拠であり、これは通常、より良好な吸収、分布、代謝、および／または排泄（ADME）特性によるものである。プロドラッグは通常、消化管からの不十分な吸収が制約要因となることが多い、経口バイオアベイラビリティを改善するように設計される。さらに、プロドラッグ戦略の使用は、意図する標的に対する薬物の選択性を高め、従って、オフターゲット効果を生じる可能性を低減できる。

【0096】

V. 同位体

本明細書で記載の化合物は同位体標識化合物を含み、これは、1個または複数の原子が、通常天然で認められる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子により置換されているという事実を除いて、本明細書で示した種々の式および構造中の記載と同じである。他の実施形態では、本発明の化合物に組み込まれている同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl が挙げられる。本明細書で記載の特定の同位体標識化合物、例えば、 ^2H などの放射性同位元素が組み込まれている化合物は、薬物および／または基質組織分布アッセイで有用である。さらに、いくつかの実施形態では、同位体、例えば重水素（すなわち、 ^2H ）などによる置換により、代謝安定性がより高くなる、例えばインビボ半減期が長くなるかまたは必要な投薬量が少なくなることなどで生じる特定の治療的利点を得られる可能性がある。

【0097】

VI. 治療方法

本明細書で記載の化合物を使って、HBV感染症を予防、治療または治癒できる。

限定されないが、これらの癌の1つに罹患している、またはHBV、またはその遺伝子

10

20

30

40

50

フラグメントなどのこれらのウィルスの1つに感染しているヒトを含む宿主は、薬学的に許容可能な担体または希釈剤の存在下で、有効量の活性化合物または薬学的に許容可能なそのプロドラッグまたは塩を患者に投与することにより治療できる。活性物質は、任意の適切な経路、例えば、経口、非経口、静脈内、皮内、経皮、皮下、または局所により、液体または固体形態で投与できる。

【0098】

VII. 交替療法の組み合わせ

一実施形態では、本明細書で記載の化合物は、少なくとも1種の他の抗ウィルス薬と一緒に用いることができる。代表的抗ウィルス薬には、限定されないが、ポリメラーゼ阻害剤、抗HBVヌクレオシドおよびそれらのプロドラッグ、ウィルス侵入阻害剤、ウィルス成熟阻害剤、文献記載のカプシド集合調節物質、IMP DH阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、免疫ベース治療薬、逆転写酵素阻害剤、TLR作動薬、および異なるまたは未知の機序の薬剤が挙げられる。それらはまた、CRISPR/Cas9手法と併せて、例えば、ヒト送達ベクターとしてAAVを用いて、使用できる。

【0099】

例えば、HBV感染症を治療または防止するために使用する場合、活性化合物またはそのプロドラッグまたは薬学的に許容可能な塩を、限定されないが、上記式のものを含む、別の抗HBV薬と組み合わせ、またはそれと交互に投与できる。一般に、併用療法では、2種以上の有効投与量と一緒に投与され、一方、交替療法では、有効投与量のそれぞれの薬剤が順次投与される。投与量は、薬物の吸収、不活性化および排泄速度、ならびに当業者に既知の他の因子に依存する。投与量値はまた、軽減されるべき状態の重症度に伴って変化することに留意されたい。それぞれ特定の対象に対する具体的な投与計画およびスケジュールは、個別の必要性および組成物を投与する人または投与を監督する人の専門的判断に従って経時的に調節されるべきであることをさらに理解されたい。

【0100】

本明細書で開示の化合物と組み合わせ使用できる抗ウィルス薬の非限定的例は、下表中のものを含む。

10

20

30

40

50

【表 1】

B型肝炎治療薬

ファミリー／薬物名	機序	会社／ 現状
イントロンA (インターフェロン α -2b)	免疫調節剤	Merck, Whitehouse Station, NJ 承認
ペガシス (PEGインターフェロン α -2a)	免疫調節剤	Genentech, South San Francisco, CA 承認
Epivir-HBV (ラミブジン)	ウィルスDNAポリメラー ゼを阻害	GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA 承認
ヘプセラ (アデホビルピボキシル)	ウィルスDNAポリメラー ゼを阻害	Gilead Sciences, Foster City, CA 承認
バラクルード (エンテカビル)	ウィルスDNAポリメラー ゼを阻害	Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 承認
タイゼカ (テルビブジン)	ウィルスDNAポリメラー ゼを阻害	Novartis, Switzerland 承認
ビリアード (テノホビル)	ウィルスDNAポリメラー ゼを阻害	Gilead Sciences, Foster City, CA 承認
クレブジン (L-FMAU)	ウィルスDNAポリメラー ゼを阻害	Bukwang, South Korea エーザイ、日本 承認 S. Korea 2006 (レボビル)
テノホビルアラフェナミ ド (TAF)	テノホビルのプロドラッ グ	Gilead Sciences, Foster City, CA 第3相
CMX157	テノホビルのプロドラッ グ	ContraVir Pharmaceuticals, Edison, NJ 第2相
AGX-1009	テノホビルのプロドラッ グ	Agenix, Australia 第1相, China
ミクルデックス B	進入阻害剤	Hepatera, Russia; Myr- GmbH, Germanyと共同で HBVおよびHDVの第2相
ARC520	RNAi 遺伝子サイレンサ ー	Arrowhead Research, Pasadena, CA 第2相／3相
NVR 3-778	カプシド阻害剤	Novira Therapeutics, Doylestown, PA 第2a相

10

20

30

40

50

モルホチアジンメシレート (GLS4)	カプシド阻害剤	Sunshine Lake Pharma of HEC, China 第2相
ISIS-HBVRx	アンチセンス薬	ISIS Pharma (w/ GSK), Carlsbad, CA 第2相
SB 9200 HBV	小分子核酸ハイブリッドまたは「SMNH」	Spring Bank Pharma, Milford, MA 第2相
Rep 2139-Ca	HBsAg放出阻害剤	REPLICor Inc., Canada 第2相
Bay 41-4109	カプシド阻害剤	AiCuris, Germany 第1相
TKM-HBV	RNAi 遺伝子サイレンサー	Tekmira, Canada 第1相
アリニア (ニタゾキサニド)	小分子	Romark Labs, Tampa, FL 前臨床
CpAMS	HBV コアタンパク質	Assembly Biosciences, NY, NY 前臨床
ALN-HBV	RNAi 遺伝子サイレンサー	Alnylam, Cambridge, MA 前臨床
CPI-431-32	シクロフィリン阻害剤	Ciclofilin Pharma, San Diego, CA Preclinical
Hepbarna	RNAi 遺伝子サイレンサー	Benitec, Australia Preclinical
OCB-030	シクロフィリン阻害剤	Arbutus Biopharma (formerly Tekmira), Canada 前臨床
GS-9620	TLR7 作動薬	Gilead Sciences, Foster City, CA 第2相
R06864018 (以前のRG7795 およびANA773)	TLR7 作動薬	Roche, Switzerland 第2相
CYT107 (インターロイキン-7)	免疫調節剤	Cytheris, France 第1相/2a相
NCT01641536	治療ワクチン	Ichor Medical Systems (w/Janssen), San Diego, CA 第1相
TG 1050	免疫療薬	Transgene,

10

20

30

40

50

		Shanghai 第1相
CYT-003	TLR9 作動薬	Arbutus Biopharma (以前の Tekmira), Canada 前臨床
ARB 1467	TKM-HBV	Arbutus Biopharma (以前の Tekmira), Canada 前臨床
ARB-1468	TKM-HBV	Arbutus Biopharma (以前の Tekmira), Canada 前臨床
ベムリディ (TAFまたは テノホビルアラフェナミ ド)	テノホビルのプロドラッ グ	Gilead Sciences 承認
レボビル (クレブジン)	ウィルスDNAポリメラー ゼを阻害	Bukwang, S. Korea 韓国で承認
Besivo (以前の ANA 380/LB80380)	ウィルスDNAポリメラー ゼを阻害	Ildong Pharma, S. Korea 韓国で承認
Zadaxin	免疫調節剤	SciClone, USA USA外で承認
ARB-1740	RNAi 遺伝子サイレンサ ー (2.0)	Arbutus Biopharma 第2相
RG6004 (HBV LNA)	ロックド核酸経路標的化 RNA	Roche 第1相/2相
ARO-HBV	RNAi 遺伝子サイレンサ ー	Arrowhead Pharma, USA 第1相/2相
Lunar-HBV	RNAi 遺伝子サイレンサ ー	Arcturus, USA と Janssen の共同で 前臨床
AIC 649	カプシド阻害剤	AiCuris, Germany 第1相
JNJ56136379	カプシド阻害剤	Janssen, USA 第1相
ABI-H0731	カプシド阻害剤	Assembly Biosciences, USA 第1相
AB-423	カプシド阻害剤	Arbutus Biopharma, Canada 第1相
EP-027367	カプシド阻害剤	Enanta Pharmaceuticals, USA 前臨床
REP 2165	sAg inhibitor	Replicor, Canada 第2相
IONIS-HBVRx	ウィルスタンパク質阻害	Ionis Pharma, USA と GSK

10

20

30

40

50

(GSK3228836)	剤	の共同で 第1相
IONIS-HBVL Rx (GSK33389404)	ウィルスタンパク質阻害 剤	Ionis Pharma と GSK の共 同で 第1相
RNアーゼH 阻害剤	ウィルス R Nアーゼ阻害 剤	Arbutus Biopharma, Canada 臨床前
GS 4774	治療ワクチン	GlobeImmune, USA 第2相
INO-1800	治療ワクチン	Inovio, USA 第1相
HB-110	治療ワクチン	Ichor Medical Systems と Janssen の共同で, US 第1相
HepTcell	治療ワクチン	Altimmune, US 第1相
TomegaVax HBV	治療ワクチン	TomegaVax, USA 前臨床
MVA-VLP	治療ワクチン	GeoVax Labs, USA 前臨床
GS 9620	TLR-7 作動薬	Gilead Sciences 第2相
Inarigivir (SB9200)	RIG-1およびNOD2作動薬	Spring Bank Pharmaceuticals, USA 第2相
GS9688	TLR-8 作動薬	Gilead Sciences 第1相
APG-1387	アポトーシス誘発剤	Ascentage Pharma, China 第1相
CRV 431 (CPI 431-32)	シクロフィリン阻害剤	ContraVir, USA 前臨床
EBT106	CRISPR/Cas	Excision Biotherapeutics, USA 前臨床
HBV	CRISPR/Cas	Intellia Therapeutics, USA 前臨床
GC1102	sAg モノクローナル抗体	Green Cross, South Korea 第2相
EYP001	FXR 作動薬	Enyo Pharma, France 第1相
LTCR-H2-1	T細胞免疫療法	Lion TCR, Singapore 前臨床
ラムダ (ペグ化インター フェロン)	免疫調節剤	Eiger Biopharma, USA 希少疾病用医薬品指定

10

20

30

40

ロナファーマニブ	プレニル化阻害剤	Eiger Biopharma, USA 第2相
REP 2139	HBsAg 阻害剤	Replicor, Canada 第2相
エゼチマイブ	NTCP 阻害剤	Ziauddin University Hospital, Pakistan 第2相

50

【0101】

併用療法または交替療法で利用できる追加の抗HBV治療薬

本明細書で記載のcccDNA阻害により機能する化合物、および本明細書で記載の化合物とTAFなどの承認された抗HBV薬とを組み合わせる上記併用療法に加えて、siRNA、shRNA、Tal en、Crisper/Cas9、ARCUSおよびmir（マイクロRNA）化合物などの手法も同様に使用できる。

【0102】

siRNAおよびshRNA療法

HBVを治療するためのsiRNA療法は、例えば、Chen and Mahato, “siRNA Pool Targeting Different Sites of Human Hepatitis B Surface Antigen Efficiently Inhibits HBV Infection;” J Drug Target. 2008 Feb;16(2):140-148およびMorrissey et al., “Potent and persistent in vivo anti-HBV activity of chemically modified siRNAs,” Nature Biotechnology 23, 1002-1007 (2005)に記載されている。

【0103】

RNAiは、配列特異的、転写後遺伝子サイレンシング機序であり、これは、ベクターから細胞内に発現された二本鎖合成siRNAまたは低分子ヘアピンRNA（shRNA）により引き起こされる。HBV複製および発現は、合成siRNAまたは内在性に発現されるshRNAの投与により阻害できる。例えば、Giladi et al., “Small interfering RNA inhibits hepatitis B virus replication in mice,” Mol Ther. 2003;8(5):769-76; McCaffrey et al., “Inhibition of hepatitis B virus in mice by RNA interference,” Nat Biotechnol. 2003;21(6):639-44;およびShlomai and Shaul, “Inhibition of hepatitis B virus expression and replication by RNA interference,” Hepatology. 2003;37(4):764-70) 参照。HBV遺伝子サイレンシングは、例えば、siRNA投与量および配列に依存し得、遺伝子サイレンシングの標的は、例えば、ウィルス複製の阻害、およびHBsAg発現の抑制を含む。

【0104】

一実施形態では、いくつかのsiRNAおよび／またはshRNAの組み合わせを使用して、HBVのS、C、PおよびX遺伝子の2つ以上を標的とする。このようにして、HBV複製および遺伝子発現阻害のための複数の標的を利用できる。

【0105】

適切な標的、例えば、ヒトB型肝炎ウィルス表面抗原（HBsAg）（遺伝子バンク受入番号#NM__U95551）が特定されると、siRNAは、Ambion (http://www.ambion.com/techlib/misc/siRNA_finder.html) およびInvitrogen (<https://rnaidesigner.invitrogen.com/rnaiexpress/design.do>) により提供される手引書に従って設計できる。siRNAの配列特異性は、BLAST探索 (www.ncbi.nlm.nih.gov) を実施することによりチェックできる。

【0106】

siRNA配列が特定されると、それらの配列は、shRNAに変換できる。shRNAを発現させるために、例えば、直線化プラスミドで、U6 RNAポリメラーゼプロモーターを含む、psiSTRIKE（商標）を用いて、制御ベクターを構築できる。これ

10

20

30

40

50

らのshRNAは、アニールして、U6プロモーターなどの好適なプロモーター下で、T4 DNAリガーゼなどの適切なリガーゼを用いてpsiSTRIKE（商標）ベクターを対応する部位に連結するための二本鎖DNAを形成できる2個の相補的オリゴヌクレオチドを含む。プラスミドは、例えば、QIAGEN（登録商標）Plasmid Mini Kit（QIAGEN, Valencia, CA）を用いて、精製できる。

【0107】

Talen／CRISPR

上記で考察したように、慢性HBVウィルス感染症は、感染細胞中の長寿命型のウィルスDNAの存在が原因で持続する場合が多い。現在の治療薬は、ウィルス複製を抑制できるが、長寿命DNA型に対しては、ほとんどまたは全く効果がなく、そのため、ウィルス複製は、治療が停止されると直ぐに再開される。

【0108】

本明細書で記載のカプシド阻害剤を用いた長寿命DNA型への標的化に加えて、ホーミングエンドヌクレアーゼ、ジンクフィンガーヌクレアーゼ（ZFN）、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（TALEN）およびCRISPR（クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート）システムなどの標的化エンドヌクレアーゼを使用できる。HBVを標的化するためのTALENの使用は、例えば、Weber et al., “TALENs Targeting HBV: Designer Endonucleases Therapies for Viral Infections,” Molecular Therapy (2013); 21: 10, 1819–1820に記載されている。

【0109】

これらのヌクレアーゼは、選択DNA配列を特異的に認識し、切断することにより機能し、これは、不正確なDNA修復時に遺伝子破壊を生ずる。B型肝炎ウィルス（HBV）ゲノムのTALEN標的化は、長寿命HBV共有結合閉環状DNA（cccDNA）中でTALEN誘発変異を起こすことができる。cccDNAの変異および／または破壊は、機能的ウィルスタンパク質の発現を阻止することにより、機能性ウィルス複製を妨げる。

【0110】

CRISPR

CRISPR、またはクラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピートは、標的化ゲノム編集を提供することによる、HBV DNAを変異させる別の方法である。上記ジンクフィンガーヌクレアーゼおよび転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（TALEN）などのプログラム可能編集ツールに加えて、CRISPR（クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート）／Cas9技術もまた、ゲノム編集を可能とし、さらに、HBV中の部位特異的ゲノム標的化を可能とする。

【0111】

II型CRISPR／Casシステムは、部位特異的DNA切断を引き起こすようにCas9ヌクレアーゼを導くために、ノンコーディングRNAを使用する原核生物適応免疫応答システムである。このDNA損傷は、非相同末端結合DNA修復経路（NHEJ）または相同組み換え修復（HDR）経路を介する細胞DNA修復機序により修復される。

【0112】

CRISPR／Cas9システムは、遺伝子ノックアウト（挿入／欠失により）またはノックイン（HDRにより）を生成するために、単純なRNAプログラム可能な方法を提供し、HBV中の部位特異的ゲノム標的化を可能とする。II型CRISPR／Casシステムは、部位特異的DNA切断を引き起こすようにCas9ヌクレアーゼを導くために、ノンコーディングRNAを使用する原核生物適応免疫応答システムである。

【0113】

遺伝子破壊を生成するために、シングルガイドRNA（sgRNA）が生成され、Cas9ヌクレアーゼを特異的ゲノム位置に向ける。Cas9誘導二本鎖切断は、NHEJ DNA修復経路を介して修復される。修復は誤りがちであり、従って、挿入および欠失（インデル）が導入されることがあり、これは、遺伝子機能を破壊できる。

従って、C R I S P R / C a s 9ヌクレアーゼを用いた標的化B型肝炎ウイルスは、ウイルス複製を効率的に阻害できる。

【0114】

A R C U S

A R C U Sは、ホーミングエンドヌクレアーゼと呼ばれる天然ゲノム編集酵素由来の次世代ゲノム編集プラットフォームである。それらは、多くの真核生物種のゲノム中にコードされた部位特異的DNA切断酵素である。ホーミングエンドヌクレアーゼは、通常、複雑なゲノム中で1回しか起こらないような十分希な、長いDNA配列（12～40塩基対）を正確に認識する特有の能力を有する。これらの非破壊的酵素は、非常に正確な方法で、最大頻度で、新規DNA配列の挿入によりゲノムを改変する遺伝子変換イベントを誘発する。A R C U S技術の根幹は、A R Cヌクレアーゼ、すなわち、ホーミングエンドヌクレアーゼに類似であるが、最初の治療薬グレードゲノム編集プラットフォームのための出発点となるように大きく改善された完全合成酵素である。A R Cヌクレアーゼは小さく、他に例を見ない特異性を有し、任意の標的遺伝子内のDNA配列を認識するようにカスタマイズできる。A R Cヌクレアーゼは、一連の自社開発のインシリコおよび研究室ベース技術を用いて作製され、最小限のオフターゲット活性により最大の遺伝子編集効率を確実にする。重要なのは、A R Cヌクレアーゼは、H B Vなどの関連モデル生物中での切断活性の分析に基づいて、効力および特異性を制御するように最適化できることである。

10

【0115】

M i r / マイクロRNA

マイクロRNA (miRNA) は、mRNAに結合することにより、主として、転写後レベルで遺伝子発現を調節する小さいノンコーディングRNAである。miRNAは、種々の生理学および病理過程に寄与する。多くのmiRNAが、宿主-HBV相互作用において重要な役割を果たすことが明らかになった。HBV感染症は、細胞miRNA発現パターンを変化させることができ、異なるHBV関連疾患ステージが特徴的なmiRNAプロファイルを示した。差次的発現miRNAは、HBV関連疾患の進行に参与している。例えば、いくつかのmiRNAは、肝腫瘍形成および腫瘍転移に参与している。血清または血漿中の循環miRNAは、HBV関連疾患の診断および予後のための極めて有用なバイオマーカーであり得る。加えて、miRNAベース療法を用いて、HBV関連疾患を治療、予防、または治療できる。例えば、Ying-Feng Wei, "MicroRNAs may solve the mystery of chronic hepatitis B virus infection," World J Gastroenterol. 2013 Aug 14; 19(30): 4867-4876. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3740416/>を参照。

20

30

【0116】

ウイルスと宿主との間の相互作用では、miRNAは細胞miRNAおよびウイルスmiRNAに分けることができる。細胞miRNAの発現プロファイルは、感染状態で変化し、異常なmiRNAは多くの場合、ウイルス生活環ならびに宿主障害に密接に関連する。ウイルスmiRNAは、進化してウイルスおよび細胞両方の遺伝子発現を調節できる。

40

【0117】

時には、ウイルスは、細胞miRNAを活用して、それらの生活環の特定のステップを促進する。例えば、miR-122は、HBV生活環において抗ウイルスの役割を果たす。MiR-122過剰発現は、HBV発現を抑制し、一方、内在性miR-122の枯渇は、遺伝子導入細胞中で増大したHBV産生をもたらす。MiR-122阻害剤は、細胞ヘムオキシゲナーゼ-1の増大を引き起こし、これは、HBVコアタンパク質の安定性を低下させることにより、HBV共有結合閉環状DNA (cccDNA) レベルを減らすことができる。肝臓中でのMiR-122発現は、HBV感染症の患者では、健康な対照に比較して、顕著に下方制御され得る。MiR-122は、HBV感染患者中で顕著に上方制御され、Huh7およびHepG2細胞中でHBV複製を抑制できる。サイクリンG1

50

は、p 5 3 と特異的に相互作用し、p 5 3 の H B V エンハンサー配列への特異的結合および H B V 転写の p 5 3 媒介阻害の同時抑止をもたらす m i R - 1 2 2 標的である。

【 0 1 1 8 】

H B V は、肝細胞中で優先的に複製する非細胞病原性ウイルスである。c c c D N A は、H B V D N A が肝細胞核に侵入後に合成される全てのウイルス R N A の転写のための鋳型としての役割をする。H B V ゲノムは、3 . 2 k b の長さであり、4 つの重なり合うオープンリーディングフレームを含む。それは、逆転写してウイルス D N A ゲノムを合成し、B 型肝炎ウイルス表面抗原 (H B s A g) 、B 型肝炎ウイルスコアタンパク質、ウイルス逆 D N A ポリメラーゼ (P o l) および X タンパク質をコードするウイルスプレゲノム R N A を転写できる。

10

【 0 1 1 9 】

H s a - m i R - 1 2 5 a - 5 p は、H B V 翻訳を妨害し、H B V 表面抗原の発現を下方制御する。従って、細胞 m i R N A は、H B V 転写物を標的化することにより、H B V 遺伝子発現を変えることができる。

【 0 1 2 0 】

細胞 m i R N A は、ウイルス翻訳に影響を与え、ウイルス複製を変化させることができる。H B V 複製の m i R - 1 2 2 阻害の例に加えて、宿主 m i R N A が H B V 複製を変える他の例が存在する。M i R - 1 4 1 は、H B V プロモーター活性を低下させ、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α を下方制御することにより、H B V 複製を抑制する。D N A 過剰メチル化は、H B V c c c D N A 転写の抑制に密接に関連する可能性があり、m i R - 1 5 2 は、H B V c c c D N A のメチル化の調節に関与する因子であり得る。

20

【 0 1 2 1 】

従って、m i R N A は、直接的または間接的に H B V 複製を変えることができる。m i R N A と H B V 関連疾患との間の密接な関連は、H B V を治療、治癒、または予防するための併用療法において、m i R N A またはアンタゴ m i r を使用する機会を提供する。

【 0 1 2 2 】

V I I I . 医薬組成物

限定されないが、H B V に感染しているヒトを含む宿主は、薬学的に許容可能な担体または希釈剤の存在下で、有効量の活性化合物または薬学的に許容可能なそのプロドラッグまたは塩を患者に投与することにより治療できる。活性物質は、任意の適切な経路、例えば、経口、非経口、静脈内、皮内、皮下、または局所により、液体または固体形態で投与できる。

30

【 0 1 2 3 】

化合物の好ましい投与量は、1 日当たり、約 0 . 0 1 ~ 約 1 0 m g / k g 、より一般的には、約 0 . 1 ~ 約 5 m g / k g 、および好ましくは約 0 . 5 ~ 約 2 m g / k g (のレシピエントの体重) の範囲である。薬学的に許容可能な塩およびプロドラッグの有効投与量範囲は、送達される親化合物の重量を基準にして計算できる。塩またはプロドラッグが其れ自体で活性を示す場合は、有効投与量は、塩またはプロドラッグの重量を使って上記のように、または当業者に既知の他の手段により、推定できる。

【 0 1 2 4 】

40

好都合にも、化合物は、限定されないが、単位剤形当り 7 ~ 6 0 0 m g 、好ましくは 6 0 ~ 6 0 0 m g の有効成分を含む、任意の好適な単位剤形で投与される。1 ~ 4 0 0 m g の経口投与量が通常、好都合である。

【 0 1 2 5 】

薬物組成物中の活性化合物の濃度は、薬物の吸収、不活性化および排泄速度、ならびに当業者に既知の他の因子に依存する。投与量値はまた、軽減されるべき状態の重症度に伴って変化することに留意されたい。それぞれ特定の対象に対する具体的な投与計画は、個別の必要性および組成物を投与する人または投与を監督する人の専門的判断に従って経時的に調節されるべきであること、および本明細書で記載される濃度範囲は、例示的なものに過ぎず、請求された組成物の範囲または実施を限定することを意図するものではないこ

50

とをさらに理解されたい。有効成分は、一度に投与でき、または多数のより小さい投与量に分割して種々の時間間隔で投与できる。

【0126】

活性化化合物の好ましい投与方法は経口であるが、特定の患者に対しては、無菌注射可能形態で s c、i p または i v 投与できる。経口組成物には、一般に、不活性希釈剤または食用担体が含まれる。それらは、ゼラチンカプセルに封入することができ、または加圧して錠剤にすることができる。治療的な経口投与の目的では、活性化化合物を、賦形剤とともに組み込むことができ、錠剤、トローチ剤、またはカプセルの形態で 사용할 ことができる。製薬上適合性のある結合剤、および／または補助物質を、組成物の一部として含めることができる。

10

【0127】

錠剤、丸薬、カプセル、トローチ剤などは、微結晶セルロース、トラガカントガム、もしくはゼラチンなどの結合剤、デンプンもしくはラクトースなどの賦形剤、アルギン酸、プリモゲル、もしくはコーンスターチのような崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムもしくはステロートなど滑沢剤、コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤、スクロースもしくはサッカリンなどの甘味剤、または、ペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレンジフレーバのような香料の内のいずれかの成分または化合物を含み得る。投与単位剤形がカプセルの場合には、上記タイプの材料に加えて、脂肪油などの液体担体を含むことができる。加えて、単位剤形は、投与単位の物理的形態を変える種々の他の材料、例えば、糖、シェラック、または他の腸溶剤のコーティングを含むことができる。

20

【0128】

化合物は、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ、ウェハ、チューインガムなどの成分として投与できる。シロップは、活性化化合物に加えて、甘味剤としてのスクロースおよび特定の保存剤、染料および着色剤および風味を含むことができる。

【0129】

化合物または薬学的に許容可能なそのプロドラッグもしくは塩はまた、所望の作用を低下させない他の活性物質、または所望の作用を補充する物質、例えば、抗生物質、抗真菌剤、抗炎症剤または他の抗ウィルス化合物と混合できる。非経口、皮内、皮下、もしくは局所投与に使用される溶液または懸濁液としては、注射用蒸留水、生理食塩水、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、もしくは他の合成溶媒などの無菌希釈剤；ベンジルアルコールもしくはメチルパラベンなどの抗菌薬；アスコルビン酸もしくは亜硫酸水素ナトリウムなどの酸化防止剤；エチレンジアミン四酢酸などのキレート化剤；アセテート、シトレート、もしくはホスフェートなどの緩衝剤、ならびに、塩化ナトリウムもしくはデキストロースなどの張性調節用薬剤を挙げることができる。非経口製剤は、ガラスもしくはプラスチック製のアンプル、使い捨て注射器、または複数回投与用バイアルに封入することができる。

30

静脈内に投与する場合には、好ましい担体は、生理食塩水またはリン酸緩衝食塩水（PBS）である。

【0130】

経皮製剤

40

いくつかの実施形態では、組成物は、FDA 認可作動薬経皮製剤ロチゴチン経皮製剤（ニュープロパッチ）などの経皮製剤の形で存在する。別の好適な製剤は、「Transdermal Therapeutic System for Treating Parkinsonism」という名称の米国特許出願公開第 20080050424 号で記載されている。この製剤は、シリコンまたはアクリレート系接着剤を含み、さらに、活性物質の溶解度を高める添加物を、活性物質に対するマトリックスの溶解能力を高めるための有効量で含むことができる。

【0131】

経皮製剤は、裏打ち層、活性物質含有自己粘着性マトリックス、および使用前に除去されるべき保護被膜を含む単相マトリックスであり得る。より複雑な実施形態は、接着剤層

50

および制御膜を含んでもよい多層マトリックスを含む。ポリアクリレート接着剤が使われる場合には、これは、アルミニウムアセチルアセトネートおよびチタンアセチルアセトネートなどの亜鉛、カルシウム、アルミニウム、またはチタンイオンなどの多価金属イオンで架橋できる。

【0132】

シリコン接着剤が使用される場合には、それらは通常、ポリジメチルシロキサンである。しかし、原理的には、他の有機残基、例えば、エチル基またはフェニル基がメチル基の代わりに存在してもよい。活性化合物がアミンであるために、アミン耐性接着剤を使用することは有利であり得る。代表的アミン耐性接着剤は、EP0180377に記載されている。

10

【0133】

代表的アクリレート系高分子接着剤には、アクリル酸、アクリルアミド、ヘキシルアクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、オクチルアクリレート、ブチルアクリレート、メチルアクリレート、グリシジルアクリレート、メタクリル酸、メタクリルアミド、ヘキシルメタクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレート、オクチルメタクリレート、メチルメタクリレート、グリシジルメタクリレート、ビニルアセテート、ビニルピロリドン、およびこれらの組み合わせが挙げられる。

【0134】

接着剤は、活性物質に対する好適な溶解能力を持たなければならず、および活性物質は、マトリックス中を移動し、皮膚との接触面を通過できなければならない。当業者は、適切な活性物質経皮輸送性を有する経皮製剤を容易に処方できる。

20

【0135】

特定の薬学的に許容可能な塩は、経皮製剤での使用により好ましい傾向がある。理由は、それらは、活性物質が角質層の障壁を通過するのを支援できるためである。例としては、ステアリン酸および酸性塩などの脂肪酸塩が挙げられる。オレイン酸塩およびステアリン酸塩は、相対的に親油性であり、皮膚中への浸透促進剤としても機能し得る。

【0136】

浸透促進剤も使用可能である。代表的浸透促進剤の例には、脂肪族アルコール、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪酸アミド、グリセリンまたはグリセリン脂肪酸エステル、N-メチルピロリドン、テルペン、例えば、リモネン、 α -ピネン、 α -テルピネオール、カルボン、カルベオール、リモネンオキシド、ピネンオキシドまたは1,8-ユーカリプトルが挙げられる。

30

【0137】

貼付剤は通常、活性薬剤をエタノールまたは別の好適な有機溶媒中に溶解または懸濁した後、接着剤溶液を攪拌しながら添加することにより調製できる。追加の補助物質は、接着剤溶液、活性物質溶液または活性物質含有接着剤溶液に添加できる。溶液はその後、好適なシート上にコートされ、溶媒が除去され、裏打ち層がマトリックス層上に積層され、貼付剤が全積層体から打ち抜かれ得る。

【0138】

ナノ粒子組成物

本明細書で記載の化合物は、ナノ粒子組成物の形で投与することもできる。

40

【0139】

一実施形態では、除放射性ナノ粒子製剤は、投与されるナノ粒子活性薬剤および投与後に薬剤の放出を持続させるように機能する速度調節ポリマーを含む。この実施形態では、組成物は、投与後に、約2〜約24時間または30日以上までの範囲の一定の期間にわたり活性薬剤を放出できる。ナノ粒子型の活性薬剤を含む代表的制御放出製剤は、例えば、米国特許第8,293,277号に記載されている。

【0140】

ナノ粒子組成物は、それらの表面上に吸着された、または表面上に結合した非架橋表面安定化剤を有する、本明細書で記載の活性薬剤の粒子を含む。

50

【0141】

ナノ粒子の平均粒径は典型的には、約800nm未満、より典型的には約600nm未満、さらにより典型的には約400nm未満、約300nm未満、約250nm未満、約100nm未満、または約50nm未満である。この実施形態の一態様では、光散乱技術で測定して、少なくとも50%の活性薬剤の粒子が、約800、600、400、300、250、100、または50nm未満の平均粒径を有する。

【0142】

ナノ粒子組成物と共に種々の表面安定剤が通常使用され、粒子の凝集または集合が防止される。代表的表面安定剤には、ゼラチン、レシチン、デキストラン、アラビアゴム、コレステロール、トラガント、ステアリン酸、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、グリセロールモノステアレート、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、ステアリン酸ポリオキシエチレン、コロイド状二酸化ケイ素、ホスフェート、ナトリウムドデシルスルフェート、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、非結晶セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、チロキサポール、ポロキサマー、ポロキサミン、ポロキサミン908、スルホコハク酸ナトリウムのジアルキルエステル、p-イソノニルフェノキシポリマー（グリシドール）、SA9OHC O、デカノイル-N-メチルグルカミド、n-デシル-D-グルコピラノシド、n-デシル-D-マルトピラノシド、n-デシル-D-グルコピラノシド、n-デシル-D-マルトシド、ヘプタノイル-N-メチルグルカミド、n-ヘプチル-D-グルコピラノシド、n-ヘプチル-D-チオグルコシド、n-ヘキシル-D-グルコピラノシド、ノナノイル-N-メチルグルカミド、n-ノニル-D-グルコピラノシド、オクタノイル-N-メチルグルカミド、n-オクチル-D-グルコピラノシド、およびオクチル-D-チオグルコピラノシドが挙げられる。リゾチームはまた、ナノ粒子組成物の表面安定剤としても使用できる。ポリ乳酸・グリコール酸共重合体（PLGA）-ナノ粒子などの特定のナノ粒子は、静脈内（IV）または皮下（SQ）により投与されると、肝臓を標的にすることが知られている。

【0143】

HBVは肝臓に損傷を引き起こし、肝臓中に存在するので、一実施形態では、ナノ粒子または他の薬物送達担体は、肝臓を標的にする。1つのこのようなタイプの肝臓標的薬送達担体は、Park, et al., Mol Imaging. Feb 2011; 10(1): 69-77に記載され、グリピカン-3（GPC3）を分子標的として使用する。Parkは、慢性持続性肝炎により高頻度で引き起こされる原発性肝臓癌である肝細胞癌（HCC）のために、この標的の使用を教示した。

【0144】

この実施形態の一態様では、この薬物送達担体はまた、治療薬を肝臓に対し標的化して、ウィルス感染症を治療するためにも使用される。さらに、本明細書で記載の化合物は、間接的抗癌用途を有するので、このタイプの系は、化合物を肝臓に対し標的化し、肝臓癌を治療でき、またはその癌を回復させることができる。GPC3は、正常な成人の組織では発現されないが、最大80%のヒトHCCの組織で顕著に過剰発現している。GPC3は、例えば、抗体媒介標的化および結合を用いて標的化できる（Hsu, et al., Cancer Res. 1997; 57: 5179-84参照）。

【0145】

肝臓を標的化するための別のタイプの薬物送達システムは、米国特許第7,304,045号に記載されている。米国特許第7,304,045号特許は、第1のリガンド媒介標的化ガラクトサミン結合ナノ粒子を含み、リガンドが標的細胞上にある、二重粒子腫瘍または癌標的化系を開示している。第1のナノ粒子は、ポリ（γ-グルタミン酸）／ポリ

10

20

30

40

50

(ラクチド) ブロックコポリマーおよびn抗ウィルス化合物を含み、このケースでは、この化合物は、本明細書で記載の化合物であり、米国特許第7,304,045号特許では、ガンシクロビルである。第2のナノ粒子は、ポリ(γ-グルタミン酸)/ポリ(ラクチド) ブロックコポリマー、内皮細胞特異的プロモーター、および(単純ヘルペスウィルス) - (チミジンキナーゼ) 遺伝子構築プラスミドを含み、血管透過性および滞留性亢進-媒介標的化を提供する。第1および前記第2のナノ粒子は、肝臓に送達するように構成された溶液中で混合される。治療される障害が肝臓腫瘍または肝癌の場合、送達は、肝臓腫瘍または肝臓癌に直接、または隣接位置に送達できる。

【0146】

ナノ粒子を処方できる代表的速度調節ポリマーには、キトサン、ポリエチレンオキシド (PEO)、ポリビニルアセテートフタレート、アラビアゴム、寒天、グアーガム、穀物ガム、デキストラン、カゼイン、ゼラチン、ペクチン、カラギーナン、ワックス、シェラック、硬化植物油、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC)、ポリ(エチレン) オキシド、アルキルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、親水性セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、セルロースアセテート、セルロースアセテートブチレート、酢酸フタル酸セルロース、セルロースアセテートトリメリテート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリ(アルキルメタクリレート)、ポリ(ビニルアセテート)、アクリル酸またはメタクリル酸由来ポリマーおよびそれらそれぞれのエステル、およびアクリル酸またはメタクリル酸由来のコポリマーおよびそれらそれぞれのエステルが挙げられる。

【0147】

ナノ粒子組成物の製造方法は、例えば、米国特許第5,518,187号および同第5,862,999号両方の "Method of Grinding Pharmaceutical Substances" ; 米国特許第5,718,388号の "Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances" ; および米国特許第5,510,118号の "Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles" に記載されている。

【0148】

ナノ粒子組成物はまた、例えば、米国特許第5,298,262号の "Use of Ionic Cloud Point Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization" ; 米国特許第5,302,401号の "Method to Reduce Particle Size Growth During Lyophilization" ; 米国特許第5,318,767号の "X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging" ; 米国特許第5,326,552号の "Novel Formulation For Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants" ; 米国特許第5,328,404号の "Method of X-Ray Imaging Using Iodinated Aromatic Propanedioates" ; 米国特許第5,336,507号の "Use of Charged Phospholipids to Reduce Nanoparticle Aggregation" ; 米国特許第5,340,564号の "Formulations Comprising Olin 10-G to Prevent Particle Aggregation and Increase Stability" ; 米国特許第5,346,702号の "Use of

10

20

30

40

50

Non-Ionic Cloud Point Modifiers to Minimize Nanoparticulate Aggregation During Sterilization”；米国特許第5,349,957号の”Preparation and Magnetic Properties of Very Small Magnetic-Dextran Particles”；米国特許第5,352,459号の”Use of Purified Surface Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization”；米国特許第5,399,363号および同第5,494,683号両方の”Surface Modified Anticancer Nanoparticles”；米国特許第5,401,492号の”Water Insoluble Non-Magnetic Manganese Particles as Magnetic Resonance Enhancement Agents”；米国特許第5,429,824号の”Use of Tyloxapol as a Nanoparticulate Stabilizer”；米国特許第5,447,710号の”Method for Making Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants”；米国特許第5,451,393号の”X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging”；米国特許第5,466,440号の”Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays”；米国特許第5,470,583号の”Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation”；米国特許第5,472,683号の”Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbamic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging”；米国特許第5,500,204号の”Nanoparticulate Diagnostic Dimers as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging”；米国特許第5,518,738号の”Nanoparticulate NSAID Formulations”；米国特許第5,521,218号の”Nanoparticulate Iododipamide Derivatives for Use as X-Ray Contrast Agents”；米国特許第5,525,328号の”Nanoparticulate Diagnostic Diatrizoxy Ester X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging”；米国特許第5,543,133号の”Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles”；米国特許第5,552,160号の”Surface Modified NSAID Nanoparticles”；米国特許第5,560,931号の”Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids”；米国特許第5,565,188号の”Polyalkylene Block Copolymers as Surface Modifiers for Nanoparticles”；米国特許第5,569,448号の”Sulfated Non-ionic Block Copolymer Surfactant as Stabilizer Coatings for Nanoparticle Compositions”；米国特許第5,571,536号の”Formulations of Compounds as Nanoparticulate Di

10

20

30

40

50

s p e r s i o n s i n D i g e s t i b l e O i l s o r F a t t y A c i d s ” ; 米 国 特 許 第 5 , 5 7 3 , 7 4 9 号 の ” N a n o p a r t i c u l a t e D i a g n o s t i c M i x e d C a r b o x y l i c A n y d r i d e s a s X - R a y C o n t r a s t A g e n t s f o r B l o o d P o o l a n d L y m p h a t i c S y s t e m I m a g i n g ” ; 米 国 特 許 第 5 , 5 7 3 , 7 5 0 号 の ” D i a g n o s t i c I m a g i n g X - R a y C o n t r a s t A g e n t s ” ; 米 国 特 許 第 5 , 5 7 3 , 7 8 3 号 の ” R e d i s p e r s i b l e N a n o p a r t i c u l a t e F i l m M a t r i c e s W i t h P r o t e c t i v e O v e r c o a t s ” ; 米 国 特 許 第 5 , 5 8 0 , 5 7 9 号 の ” S i t e - s p e c i f i c A d h e s i o n W i t h i n t h e G I T r a c t U s i n g N a n o p a r t i c l e s S t a b i l i z e d b y H i g h M o l e c u l a r W e i g h t , L i n e a r P o l y (e t h y l e n e O x i d e) P o l y m e r s ” ; 米 国 特 許 第 5 , 5 8 5 , 1 0 8 号 の ” F o r m u l a t i o n s o f O r a l G a s t r o i n t e s t i n a l T h e r a p e u t i c A g e n t s i n C o m b i n a t i o n w i t h P h a r m a c e u t i c a l l y A c c e p t a b l e C l a y s ” ; 米 国 特 許 第 5 , 5 8 7 , 1 4 3 号 の ” B u t y l e n e O x i d e - E t h y l e n e O x i d e B l o c k C o p o l y m e r s S u r f a c t a n t s a s S t a b i l i z e r C o a t i n g s f o r N a n o p a r t i c u l a t e C o m p o s i t i o n s ” ; 米 国 特 許 第 5 , 5 9 1 , 4 5 6 号 の ” M i l l e d N a p r o x e n w i t h H y d r o x y p r o p y l C e l l u l o s e a s D i s p e r s i o n S t a b i l i z e r ” ; 米 国 特 許 第 5 , 5 9 3 , 6 5 7 号 の ” N o v e l B a r i u m S a l t F o r m u l a t i o n s S t a b i l i z e d b y N o n - i o n i c a n d A n i o n i c S t a b i l i z e r s ” ; 米 国 特 許 第 5 , 6 2 2 , 9 3 8 号 の ” S u g a r B a s e d S u r f a c t a n t f o r N a n o c r y s t a l s ” ; 米 国 特 許 第 5 , 6 2 8 , 9 8 1 号 の ” I m p r o v e d F o r m u l a t i o n s o f O r a l G a s t r o i n t e s t i n a l D i a g n o s t i c X - R a y C o n t r a s t A g e n t s a n d O r a l G a s t r o i n t e s t i n a l T h e r a p e u t i c A g e n t s ” ; 米 国 特 許 第 5 , 6 4 3 , 5 5 2 号 の ” N a n o p a r t i c u l a t e D i a g n o s t i c M i x e d C a r b o n i c A n h y d r i d e s a s X - R a y C o n t r a s t A g e n t s f o r B l o o d P o o l a n d L y m p h a t i c S y s t e m I m a g i n g ” ; 米 国 特 許 第 5 , 7 1 8 , 3 8 8 号 の ” C o n t i n u o u s M e t h o d o f G r i n d i n g P h a r m a c e u t i c a l S u b s t a n c e s ” ; 米 国 特 許 第 5 , 7 1 8 , 9 1 9 号 の ” N a n o p a r t i c l e s C o n t a i n i n g t h e R (-) E n a n t i o m e r o f I b u p r o f e n ” ; 米 国 特 許 第 5 , 7 4 7 , 0 0 1 号 の ” A e r o s o l s C o n t a i n i n g B e c l o m e t h a s o n e N a n o p a r t i c l e D i s p e r s i o n s ” ; 米 国 特 許 第 5 , 8 3 4 , 0 2 5 号 の ” R e d u c t i o n o f I n t r a v e n o u s l y A d m i n i s t e r e d N a n o p a r t i c u l a t e F o r m u l a t i o n I n d u c e d A d v e r s e P h y s i o l o g i c a l R e a c t i o n s ” ; 米 国 特 許 第 6 , 0 4 5 , 8 2 9 号 の ” N a n o c r y s t a l l i n e F o r m u l a t i o n s o f H u m a n I m m u n o d e f i c i e n c y V i r u s (H I V) P r o t e a s e I n h i b i t o r s U s i n g C e l l u l o s i c S u r f a c e S t a b i l i z e r s ” ; 米 国 特 許 第 6 , 0 6 8 , 8 5 8 号 の ” M e t h o d s o f M a k i n g N a n o c r y s t a l l i n e F o r m u l a t i o n s o f H u m a n I m m u n o d e f i c i e n c y V i r u s (H I V) P r o t e a s e I n h i b i t o r s U s i n g C e l l u l o s i c S u r f a c e S t a b i l i z e r s ” ; 米 国 特 許 第 6 , 1 5 3 , 2 2 5 号 の ” I n j e c t a b l e F o r m u l a t i o n s o f N a n o p a r t i c u l a t e N a p r o x e n ” ; 米 国 特 許 第 6 , 1 6 5 , 5 0 6 号 の ” N e w S o l i d D o s e F o r m o f N a n o p a r t i c u l a t e N a p r o x e n ” ; 米 国 特 許 第 6 , 2 2

1,400号の”Methods of Treating Mammals Using Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors”；米国特許第6,264,922号の”Nebulized Aerosols Containing Nanoparticle Dispersions”；米国特許第6,267,989号の”Methods for Preventing Crystal Growth and Particle Aggregation in Nanoparticle Compositions”；米国特許第6,270,806号の”Use of PEG-Derivatized Lipids as Surface Stabilizers for Nanoparticulate Compositions”；米国特許第6,316,029号の”Rapidly Disintegrating Solid Oral Dosage Form,” 米国特許第6,375,986号の”Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate”；米国特許第6,428,814号の”Bioadhesive nanoparticulate compositions having cationic surface stabilizers”；米国特許第6,431,478号の”Small Scale Mill”；および米国特許第6,432,381号の”Methods for targeting drug delivery to the upper and/or lower gastrointestinal tract”にも記載されている。これらの特許の全ては、参照により具体的に組み込まれる。加えて、2002年1月31日に発行された米国特許出願公開第20020012675A1号の”Controlled Release Nanoparticulate Compositions”は、ナノ粒子組成物を記載しており、参照により具体的に組み込まれる。

【0149】

本明細書で記載の化合物、およびプロドラッグまたは塩の形の化合物を含むナノ粒子製剤を用いて、B型肝炎ウィルスによる感染症を治療または予防できる。

【0150】

非晶質小粒子組成物は、例えば、米国特許第4,783,484号の”Particulate Composition and Use Thereof as Antimicrobial Agent”；米国特許第4,826,689号の”Method for Making Uniformly Sized Particles from Water-Insoluble Organic Compounds”；米国特許第4,997,454号の”Method for Making Uniformly-Sized Particles From Insoluble Compounds”；米国特許第5,741,522号の”Ultrasmall, Non-aggregated Porous Particles of Uniform Size for Entrapping Gas Bubbles Within and Methods”；および米国特許第5,776,496,号の”Ultrasmall Porous Particles for Enhancing Ultrasound Back Scatter.”に記載されている。

【0151】

除放射性製剤

好ましい実施形態では、活性化合物は、限定されないが、インプラントおよびマイクロカプセル化デリバリーシステムを含む、除放射性製剤などの、化合物が身体から急速に排泄されるのを防ぐ担体を用いて調製される。エチレンビニルアセテート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸などの、生分解性、生体適合性ポリマーを使用することができる。例えば、腸溶性コーティングされた化合物を

用いて、胃酸による切断を防ぐことができる。このような製剤の調製方法は、当業者には明白である。好適な材料は、市販品として入手することもできる。

【0152】

リポソーム懸濁液（ウィルス抗原に対するモノクローナル抗体を用いて、感染細胞に対し標的化されたリポソームを含む）も、薬学的に許容可能な担体として好ましい。これらは、例えば、米国特許第4,522,811号（参照によって組み込まれる）に記載のように、当業者に既知の方法に従って調製できる。例えば、リポソーム製剤は、適切な脂質（例えば、ステアロイルホスファチジルエタノールアミン、ステアロイルホスファチジルコリン、アラキドノイルホスファチジルコリン、およびコレステロールなど）を無機溶媒中に溶解し、その後、蒸発させて、後に乾燥脂質の薄膜を容器の表面上に残すことにより調製できる。その後、活性化合物の水溶液を容器中に導入する。容器はその後、手でかきまぜられ、容器の側面から脂質物質を遊離させて、脂質凝集体を分散させ、それにより、リポソーム懸濁剤を形成する。

10

【0153】

本発明の記述に使用される用語は、一般的に使用され、当業者に既知の用語である。本明細書で使用される場合、以下の略語は示された意味を有する：

Boc ₂ O	ジ-tert-ブチルジカーボネート
CDI	カルボニルジイミダゾール
DCC	N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン（ヒューニツヒ塩基）
DMAp	4-ジメチルアミノピリジン
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDC	1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩
EtOAc	酢酸エチル
h	時間
HATU	1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1, 2, 3-トリアゾロ
ロ[4, 5-b]	ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート
M	モル
min	分
RT	室温
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
DMA	ジメチルアセトアミド

20

30

【0154】

IX. 活性化合物の一般的調製方法

活性化合物の容易な調製方法は、当技術分野において既知であり、既知の方法の選択的組み合わせの結果として得られる。本明細書で開示の化合物は、以降で詳細に記述されるようにして、または当業者に既知の他の方法により調製できる本発明の趣旨から逸脱することなく、および本発明の範囲を全く制限することなく、細部の変更を実施できることは、当業者には理解されるであろう。

40

【0155】

種々の反応スキームを下記にまとめている。

スキーム1は、中間体IXおよびXの合成の非限定的例である。

スキーム2は、本発明の活性化合物の合成、特に、式A～Cの化合物の合成法の非限定的例である。

スキーム3は、中間体IVの代わりの合成法である。

スキーム4は、中間体IVの代わりの合成法である。

スキーム5は、中間体XXIIIの合成法である。

スキーム6は、中間体XXIVの合成法である。

50

スキーム 7 は、中間体 X X V I I の合成法である。

スキーム 8 は、式 8 の化合物を作製するために使用できる化合物 D の合成法である。

スキーム 9 は、H B V カプシド集合エフェクター（「C A E」）に結合するために使用できる試薬の非包括的リストである。

スキーム 10 および 11 は、ジアゾリンカーの合成法である。

スキーム 12 は、式 H D（中央リンカー部分が、アジドとアルキンのカップリングにより形成されたヘテロアリール部分を介して 2 つの C A E に結合されるダイマー）の化合物の合成法である。

スキーム 13 は、式 D A M（中央リンカー部分が、アミド結合を介して 2 つの C A E 部分に結合されるダイマー）の化合物を形成するための合成法である。

スキーム 14 は、遷移金属触媒カップリング化学を用いて、ヘテロアリール環の C A E に結合されたアルケンまたはアルキン部分へのカップリングにより形成された式 D H A R（中央リンカー部分が、ヘテロアリール-アルケニルまたはアルキニル部分を介して 2 つの C A E に結合されるダイマー）および式 D H A R の化合物中の二重または三重結合を還元することにより形成された式 D H A R 2（中央リンカー部分がヘテロアリール-アルキル部分を介して 2 つの C A E に結合されるダイマー）の化合物の合成法である。

スキーム 15 は、式 L O および L A（2 つの二重結合（式 L D B）を含む中央リンカー部分が、オレフィン（L O）またはアルキル（L A）結合を介して 2 つの C A E に結合されるダイマー）の化合物の合成法である。

スキーム 16 は、化合物 C 5 ~ C 7 の合成法である。

スキーム 17 は、化合物 A 2 ~ A 9 の合成法である。

スキーム 18 は、式 B 1、B 2、B 3、B 3 B、B 4、B 5、B 6、B 6 B、および B 7 の化合物の合成法である。

スキーム 19 は、化合物 8 の合成法である。

スキーム 20 は、化合物 17 の合成法である。

スキーム 21 は、化合物 9 の合成法である。

スキーム 22 は、化合物 16 a の合成法である。

スキーム 23 は、化合物 17 c の合成法である。

スキーム 24 は、化合物 20 の合成法である。

スキーム 25 は、化合物 23 の合成法である。

スキーム 26 は、化合物 28 の合成法である。

スキーム 27 は、化合物 33 の合成法である。

スキーム 28 は、化合物 45 の合成法である。

スキーム 29 は、化合物 50 の合成法である。

スキーム 30 は、化合物 53 の合成法である。

スキーム 31 は、化合物 58 および 60 の合成法である。

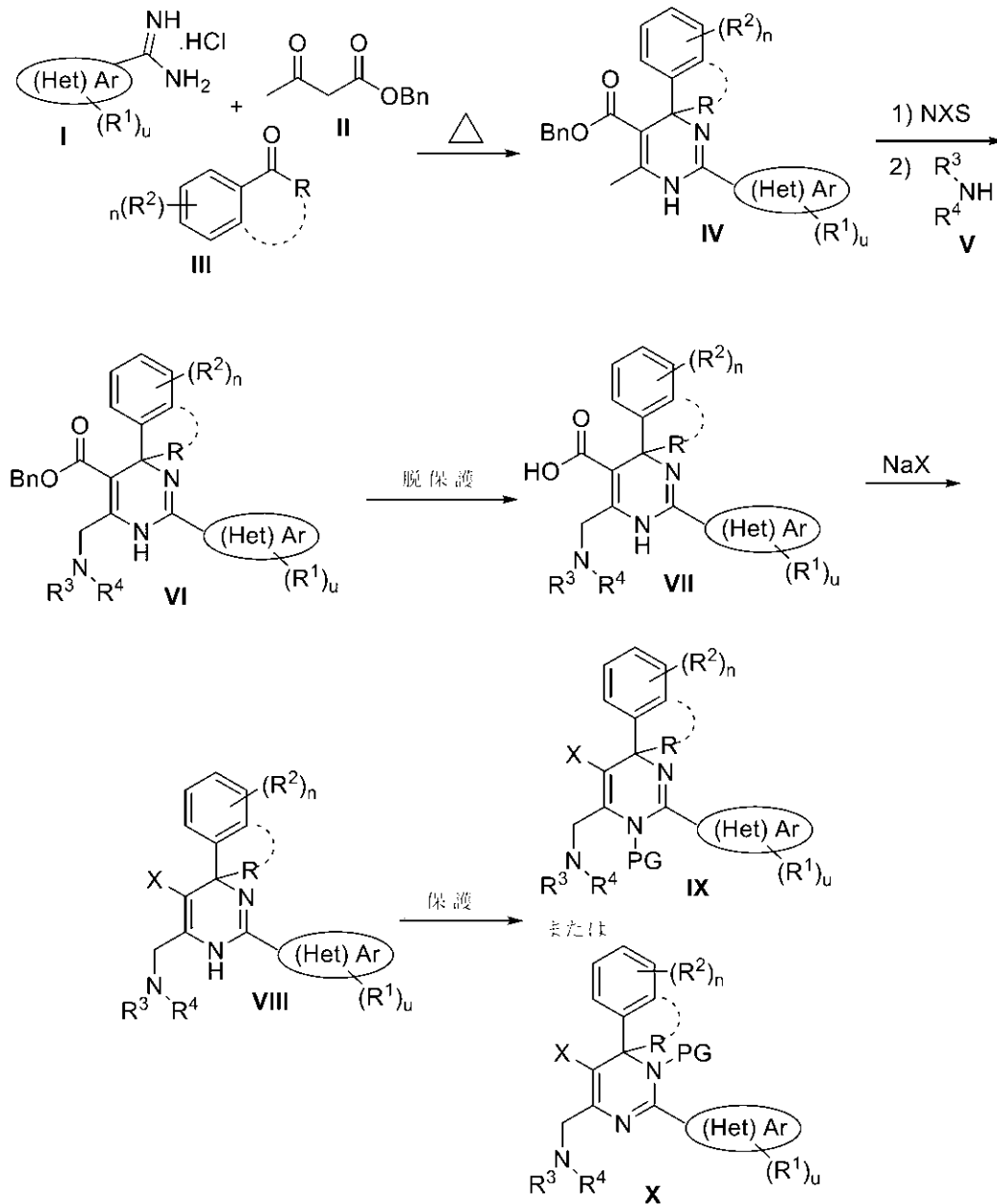
スキーム 32 は、化合物 62 および 64 の合成法である。

【0156】

一般式 A、B、C の化合物は、共通の中間体 I X または X から合成できる。スキーム 1 に概要を示すように、中間体 I X および X は、最初にケトエステル I I を、一般式 I I I のアルデヒドまたはケトンおよび一般式 I のアミンと反応させて、一般式 I V のジヒドロピリミジンを生成することにより調製できる。例えば、N-ブロモスクシンイミド（N B S）または他の N-ハロスクシンイミド（N X S）による処理、およびその後の、ピリジンなどの有機塩基の存在下での一般式 V のアミンとの反応による 6-メチルのハロゲン化により、一般式 V I の化合物が得られる。例えば、B C l₃ を用いたまたは水素添加によるこの中間体の脱保護、その後の、例えば、N a I、オキソンおよび K₂ C O₃ を用いた脱炭酸ハロゲン化および、例えば、K H M D S（カリウム ビス（トリメチルシリル）アミド）などの塩基の存在下でのカルボベンゾキシクロリド（C B z C l）による最終的 N-保護により、一般式 I X または X の化合物が得られる。

スキーム 1 A 中間体 I X および X の合成法

【化 1 1 6】



【0 1 5 7】

一般式 A ~ C の化合物は、一般式 XI のアルキンを用いた園頭型反応およびそれに続く脱保護ステップを経由して、中間体 IX および X から調製できる。例えば、カルボベンゾキシ (Cbz) が保護基として使用される場合、 BCl_3 を用いることができる。一般式 B の化合物は、例えば、リンダー触媒の存在下で H_2 を用いて化合物 A の還元により得ることができる。一般式 C の化合物は、例えば、HecK、鈴木・宮浦またはスティルカップリング条件下で一般式 XIV のアルケンを用いたパラジウム触媒反応により合成できる。

スキーム 2 A 化合物 A、B および C の合成法

10

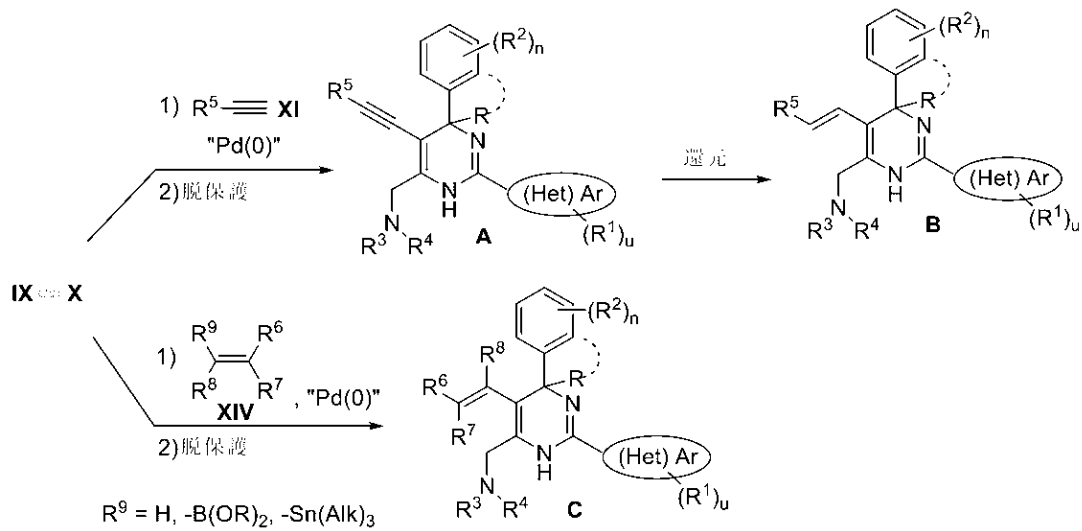
20

30

40

50

【化 1 1 7】



10

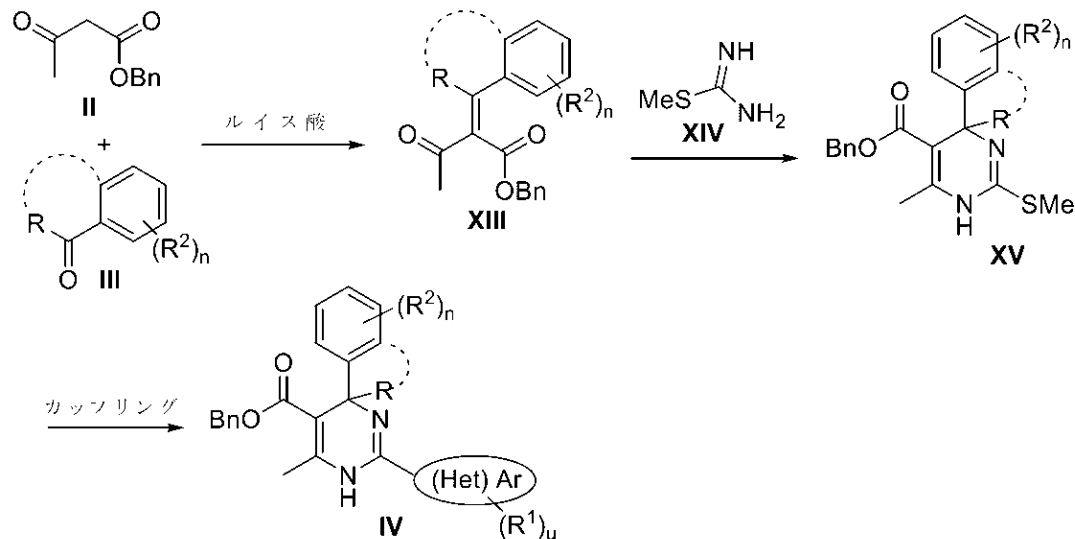
【 0 1 5 8】

あるいは、中間体 I V は、最初に一般式 I I のケトンまたはアルデヒドとケト酸 I とを、ルイス酸、例えば、 $TiCl_4$ の存在下で反応させ、その後、アミジン X I V と反応させて、一般式 X V のチオエーテル中間体を形成し、これを、最終的に、遷移金属触媒 C - C 結合形成反応、例えば、H e c k 型カップリングにより反応させることができる。

20

スキーム 3 中間体 I V の代替合成法

【化 1 1 8】



30

【 0 1 5 9】

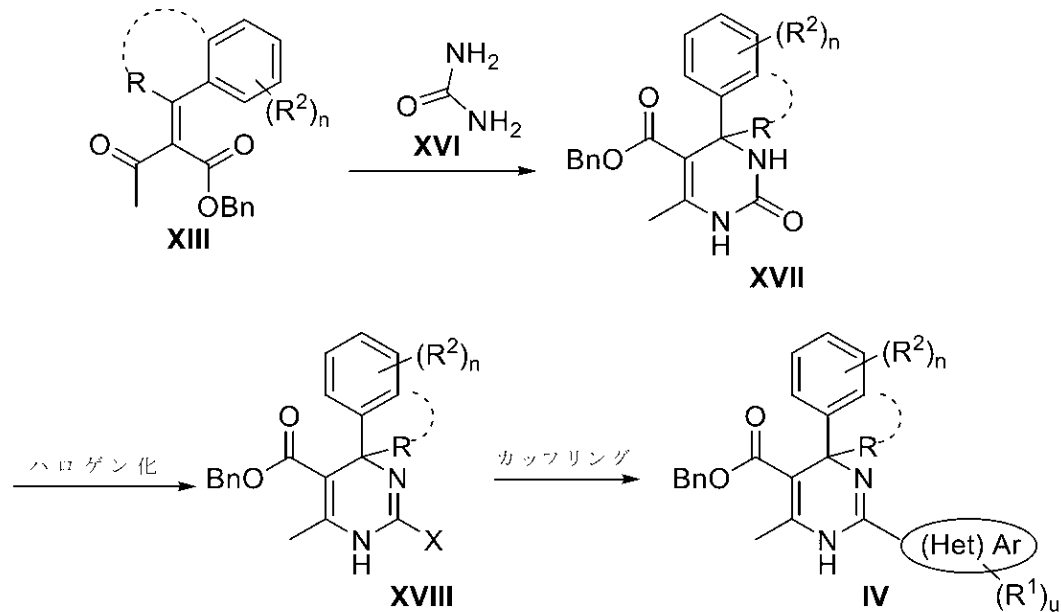
重要な中間体 I V はまた、化合物 X I I I とウレアを反応させ、中間体 X V I I を、例えば、 $POCl_3$ でハロゲン化し、最終的に、前述のものなどの遷移金属触媒カップリング反応により合成できる。

40

スキーム 4 中間体 I V の代替合成法

50

【化 1 1 9】



10

【0 1 6 0】

一般式 XXIII の中間体は、化合物 IV から、最初にそれを、例えば、1,2-ジクロロエタン中の N-ブロモスクシンイミド (NBS) でハロゲン化し、次に、そのハロゲン化化合物を、 K_2CO_3 などの塩基の存在下で一般式 XX の保護アミンと反応させることにより合成できる。化合物 XXIII 中のヒドロキシル基は、例えば、塩化メシル (MSCl) およびトリエチルアミン (Et_3N) などの有機塩基と反応させて、続けて、 K_2CO_3 などの無機塩基の存在下で環化することにより脱離基に変換できる。トシレート、トリフレート、プロシレート、ノシレート、などを含む他の脱離基も使用できる。

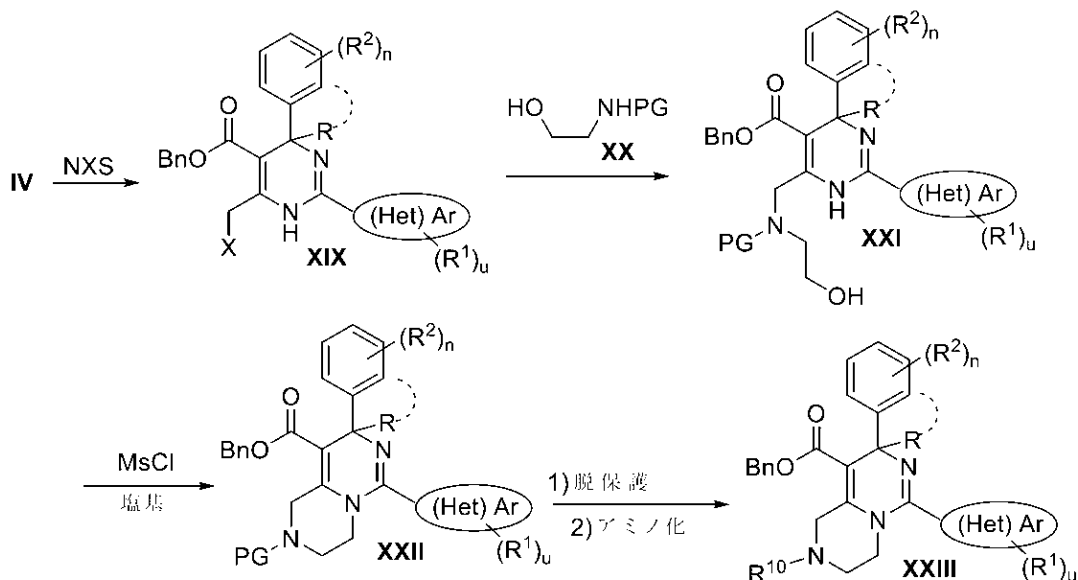
PMB (p-メトキシベンジル) が保護基として使用される場合に、例えば、1-クロロエチルクロロホルメートを用いた一般式 XXIII の二環式化合物の脱保護、および最終的に、 Et_3N などの有機塩基の存在下での求電子試薬、例えば、エチルクロロホルメートとの反応により、一般式 XXIII の中間体が得られる。

20

30

スキーム 5 A 中間体 XXIII の合成法

【化 1 2 0】



40

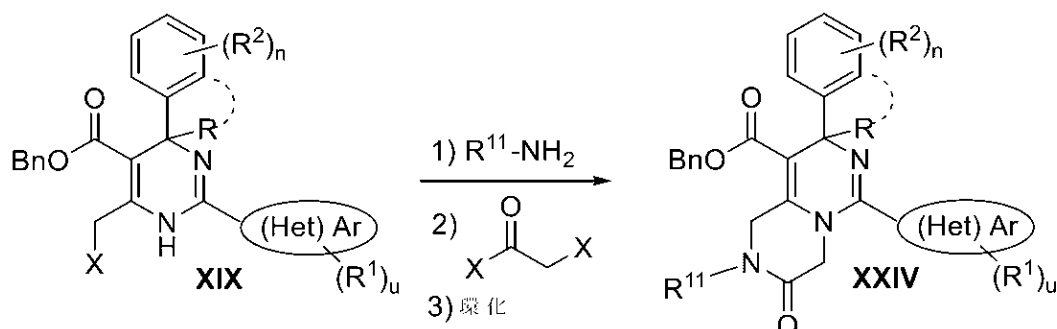
50

【0161】

一般式XXIVの中間体は、化合物XIXから、最初に化合物XIXと、N-メチルアミンなどのアミンを、 $t\text{-BuOK}$ などの塩基の存在下で反応させ、続けて、 Et_3N などの有機塩基の存在下で2-クロロアセチルクロリドとの反応および塩基性条件下での最終的環化により調製できる。

スキーム6A 中間体XXIVの合成法

【化121】



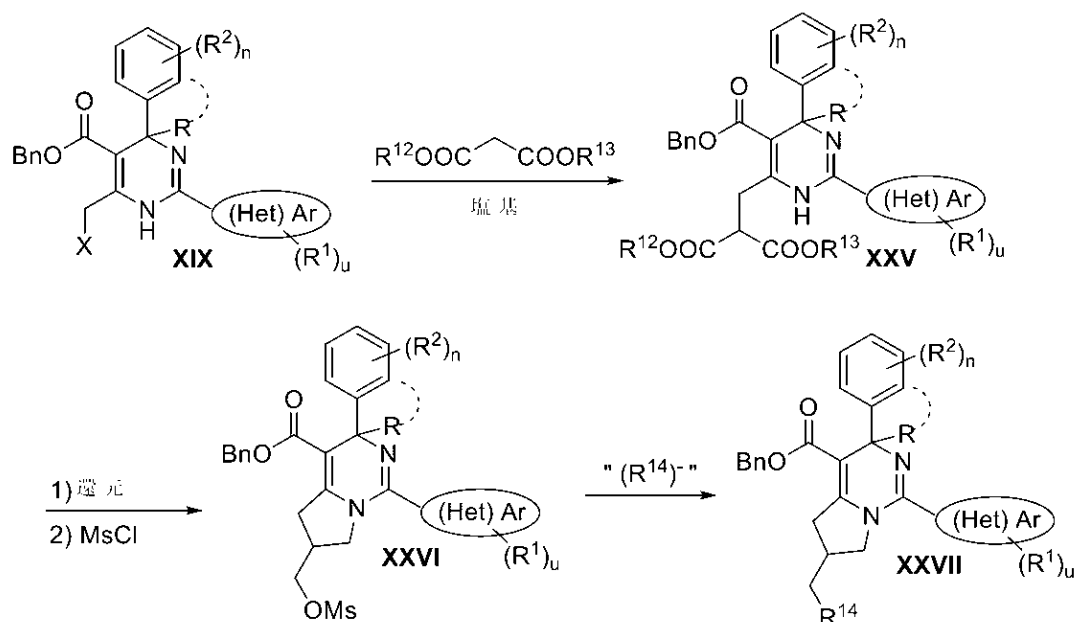
10

【0162】

一般式XIXの活性化化合物を NaH などの塩基の存在下でマロネートと反応させて、中間体XXVを形成し、これは、その後、例えば、 NaBH_4 で還元できる。有機塩基の存在下での得られたジオールの MsCl との反応により、一般式XXVIの環化誘導体を得ることができ、これは、最終的に、 NaSMe などの求核試薬と反応させて、一般式XXVIIの化合物を作製できる。

スキーム7A 中間体XXVIIの合成法

【化122】



30

40

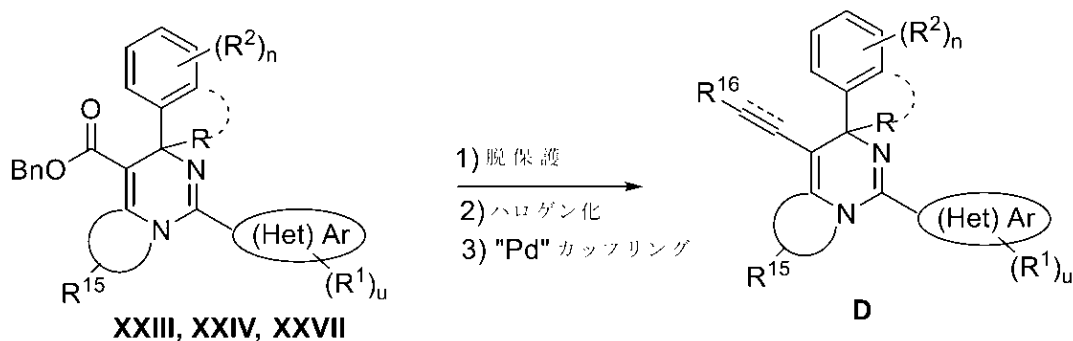
【0163】

一般的構造Dの二環式化合物は、例えば、中間体XXIII、XXIVまたはXXVIから、最初に、例えば、ジクロロメタン中の BCl_3 でエステル基を脱保護し、続けて、例えば、 NaI 、オキソンおよび K_2CO_3 を用いて脱炭酸ハロゲン化、および園頭、HecK、鈴木・宮浦またはスティル反応などの最終の遷移金属触媒カップリング反応により調製できる。

スキーム8A 化合物Dの合成法

50

【化 1 2 3】



10

【0 1 6 4】

一般式 1 の結合 HBV カプシド集合エフェクター (CAE) は、二または三官能性、ホモまたはヘテロ官能性リンカーおよび架橋試薬を用いて調製できる。一般式 1 のこのような化合物の調製は、例えば、Greg T. Hermanson による、ThermoFisher Scientific Crosslinking Reagents Technical Handbook (<https://tools.thermofisher.com/content/sfs/brochures/1602163-Crosslinking-Reagents-Handbook.pdf>) ; Bioconjugate Techniques, 3rd Edition (Academic Press, 2013, ISBN: 978-0-12-382239-0) で概説されている方法およびリンカーを用いて、当業者により実現できる。

20

【0 1 6 5】

下記スキーム 9 で記載のように、HBV CAE を中央リンカーに結合するために使用できる多くのタイプの試薬が存在する。例えば、リンカー部分上のアミン (すなわち、X = NH₂) を HBV CAE 上の、または HBV CAE に結合した部分上の脱離基 (LG) と反応させることができ、または逆も同様である。リンカー部分上のアジドは、HBV CAE 上の、または HBV CAE に結合した部分上の脱離基 (LG) と反応させることができ、または逆も同様である。リンカー部分上のカルボン酸基は、HBV CAE 上の、または HBV CAE に結合した部分上のヒドロキシル、チオール、もしくはアミン基と反応させることができ、または逆も同様である。リンカー部分上のアルケンまたはアルキン部分は、HBV CAE 上の、または HBV CAE に結合した部分上のハライドと、例えば、遷移金属触媒カップリング反応により反応させることができ、または逆も同様である。カップリングステップ後に残っている二重または三重結合は、還元が望まれる場合には、例えば、水素および適切な触媒を用いて還元できる。

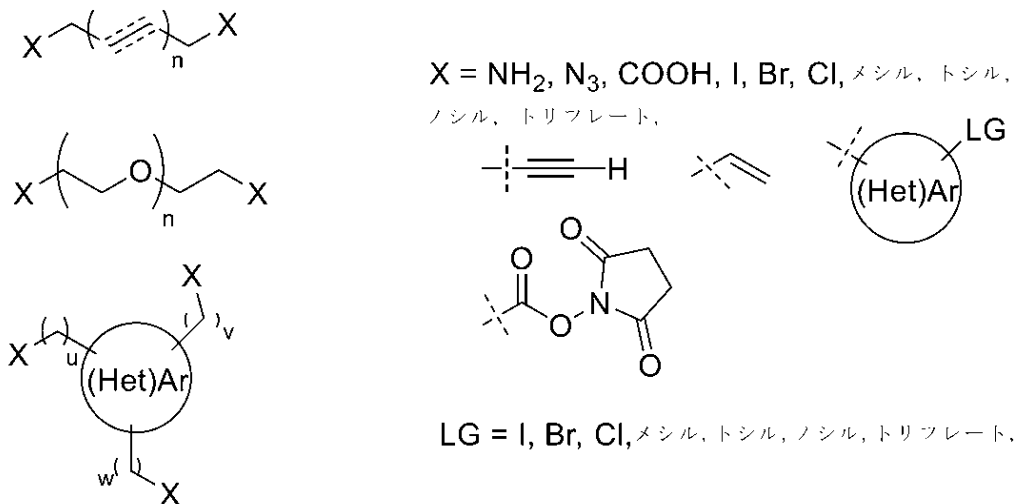
30

スキーム 9 A HBV CAE に結合するために使用できる試薬の非包括的リスト

40

50

【化 1 2 4】



10

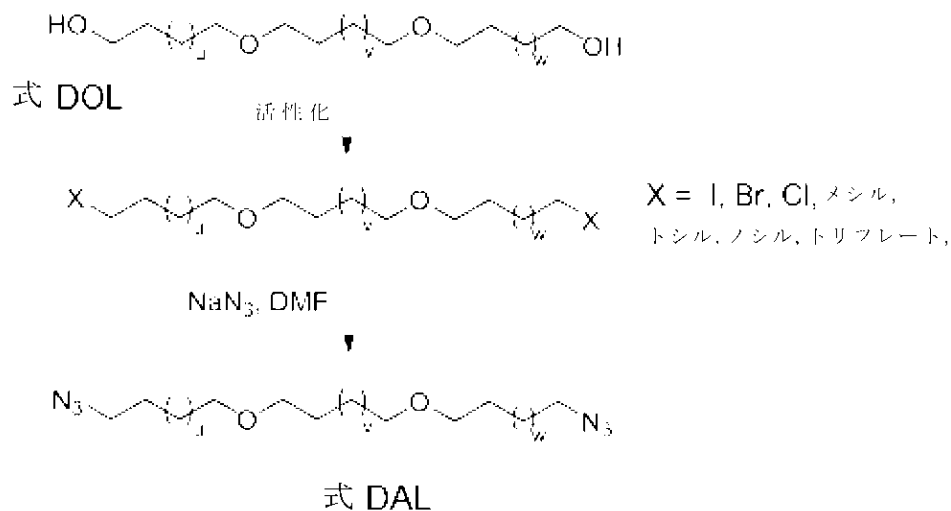
【0 1 6 6】

式DALのジアジドリinkerは、例えば、ピリジンなどの有機塩基の存在下で、例えば、塩化メシル（MsCl）を用いて一般式DOLのジオールの活性化、続けて、DMFなどの極性溶媒中で NaN_3 で置換により調製できる。

20

スキーム10A 式DALの化合物の合成法

【化 1 2 5】



30

【0 1 6 7】

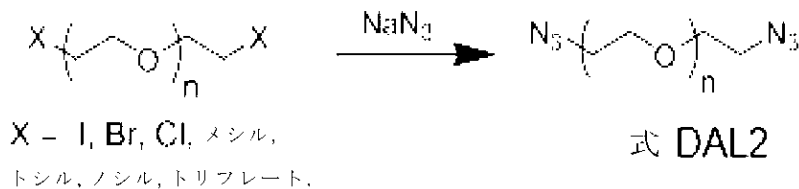
一般式DAL2のジアジドリinkerは、例えば、ピリジンなどの有機塩基の存在下で、例えば、トリフル酸無水物（ Tf_2O ）を用いて一般式DOL2のジオールの活性化、続けて、DMFなどの極性溶媒中で NaN_3 などのアジド塩で置換により調製できる。

40

スキーム11A 式DAL2のリンカーの合成法

50

【化 1 2 6】



10

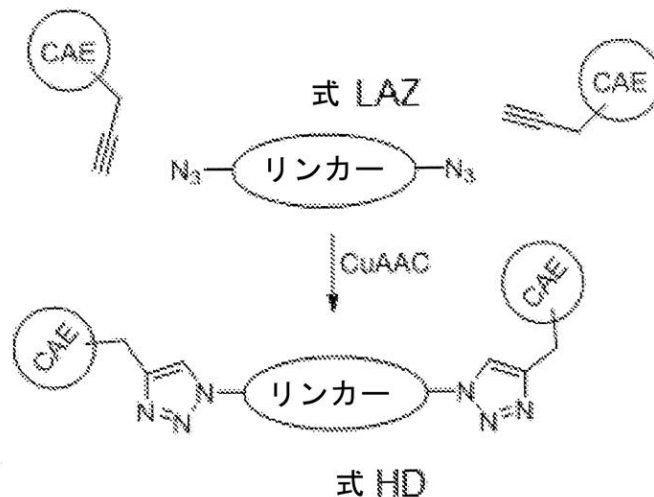
【0 1 6 8】

一般式HDのダイマーまたはヘテロダイマーは、例えば、例えば、水およびtBuOHの混合物中のCuSO₄およびアスコルビン酸ナトリウムの存在下で、一般式LAZ（アジドリンカー）のジアジドリンカーのHBV CAEのアルキン誘導体を用いた銅（I）-触媒アルキン-アジド環化付加により調製できる。

20

スキーム 1 2 A 式HDの化合物の合成法

【化 1 2 7】



30

【0 1 6 9】

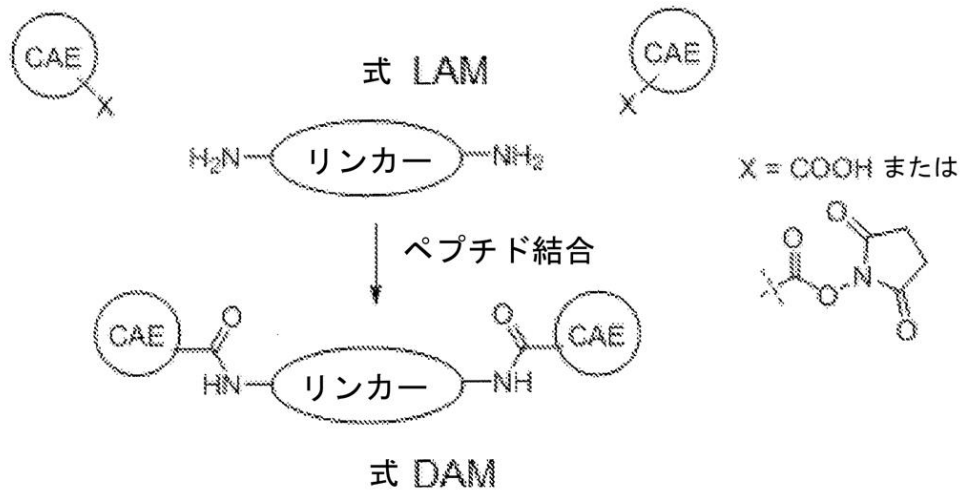
一般式DAM（アミド結合を有するダイマー）のダイマーまたはヘテロダイマーは、例えば、HATU（1-[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート、ヘキサフルオロホスフェートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム）のようなペプチドカップリング剤の存在下、DIPEA（ヒューニッヒ塩基としても知られる、N,N-ジイソプロピルエチルアミン）などの有機アミン塩基の存在下で、一般式LAM（アミン基を有するリンカー）のジアミノリンカーのHBV CAEのカルボン酸誘導体とのカップリングにより調製できる。一般式DAMのダイマーまたはヘテロダイマーはまた、例えば、DIPEAなどの有機アミン塩基の存在下で、一般式LAMのジアミノリンカーのHBV CAEのN-ヒドロキシスクシンイミドエステル誘導体とのカップリングにより調製できる。

40

50

スキーム 13A 式 DAM (アミド結合を介して CAE に結合したダイマー) の化合物の合成法

【化 128】



10

【0170】

20

一般式 DHAR (HBV CAE に対するヘテロアリーールアルケニルまたはアルキニル結合により結合されたダイマー) のダイマーまたはヘテロダイマーは、例えば、正確に官能化された一般式 AC (アルケン／アルキン官能化 CAE) の HBV CAE と、I、Br、Cl、メシレート、トシレートまたはトリフレートなどの脱離基で置換された 2 つの芳香環またはヘテロ芳香環との間での Heck または園頭反応などの遷移金属触媒カップリングにより調製できる。形成された不飽和の、例えば、MeOH 中の H₂ および Pd/C を用いた還元により、一般式 DHAR2 (ヘテロアリーールアルキルリンカーを介して CAE に結合したダイマー) の化合物を作製できる。

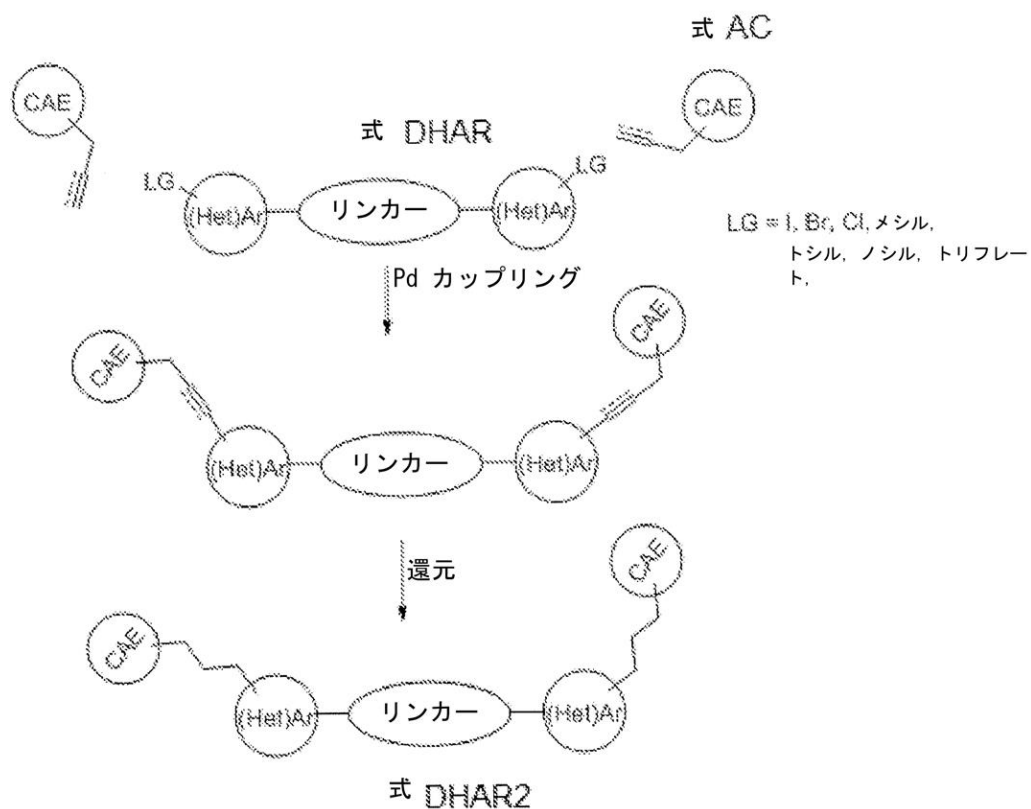
スキーム 14A 式 DHAR および DHAR2 の化合物の合成法

30

40

50

【化 1 2 9】



10

20

【0 1 7 1】

一般式 DO (オレフィン結合を介して HBV CAE に結合したダイマー) のダイマーまたはヘテロダイマーは、例えば、一般式 CO (オレフィンに結合した CAE) の正確に官能化された HBV CAE と、2つのビニルまたはアリル置換 (式 LO、オレフィンに結合したリンカー) を有するリンカーとの間のルテニウムまたはタングステン触媒交差メタセシス反応により調製できる。形成された不飽和の、例えば、MeOH 中の H₂ および Pd/C を用いた還元により、一般式 DA (アルキルリンカーを介して CAE に結合したダイマー) の化合物を作製できる。

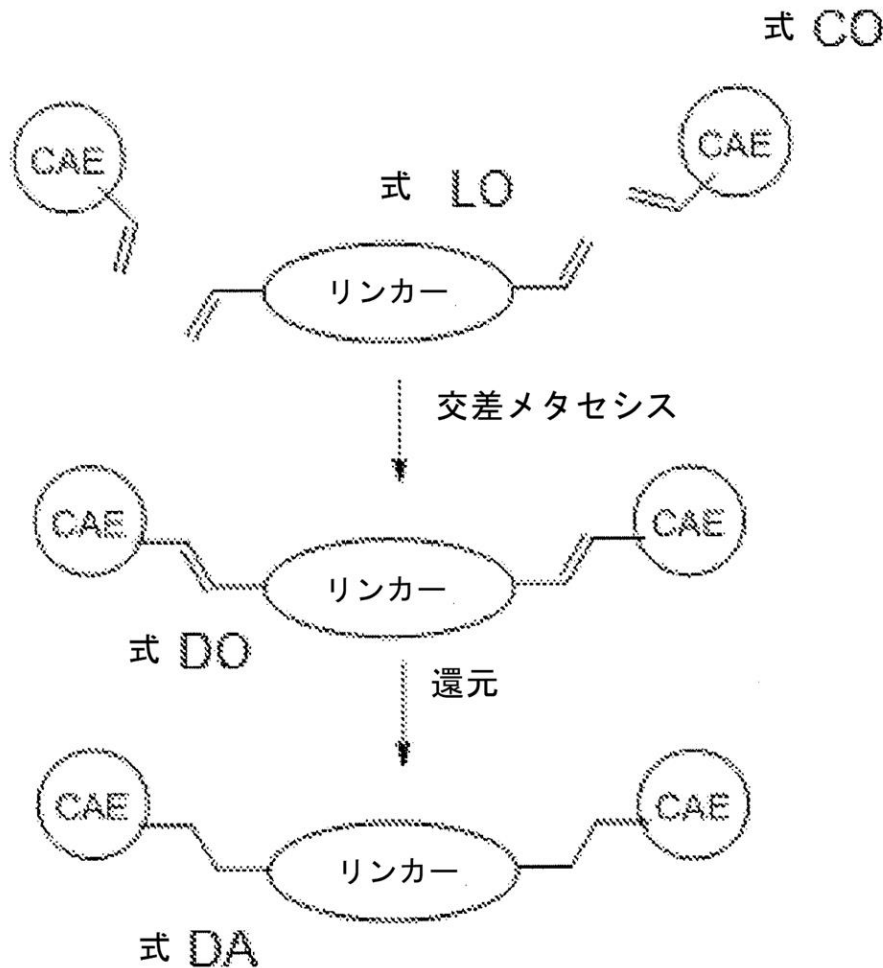
30

スキーム 15 A 化合物 ?? および ?? の合成法

40

50

【化 1 3 0】



【0 1 7 2】

一般式 C 5 ~ 7 の化合物は、例えば、最初に、T H F などの溶媒中の L i H M D S などの塩基の存在下で、一般的構造 C 1 の正確に官能化され、保護されたピペリジノンまたは正確に官能化され、保護された二環式ピペリジノンの官能化されたアシルクロリド誘導体との反応により調製できる。ジケト中間体 C 2 のヒドラジンとの反応により、中間体 C 3 が形成され、続けて、アミノ基の脱保護により、重要な中間体 C 4 を得ることができる。有機塩基の存在下で、E t₃N などの C 4 の正確に官能化されたイソシアネート、アシルクロリドまたはスルホニルクロリド試薬との反応により、構造 C 5、C 6、および C 7 の化合物を得ることができる。以下で示す一般化反応スキームでは、点線は、R² および R³ のアルキル架橋を介した結合により形成されるオプションの環を表し、R¹ ~ R⁵ は化合物のセクションで定義した通りである。

スキーム 1 6 A 化合物 C 5 ~ 7 の合成法

10

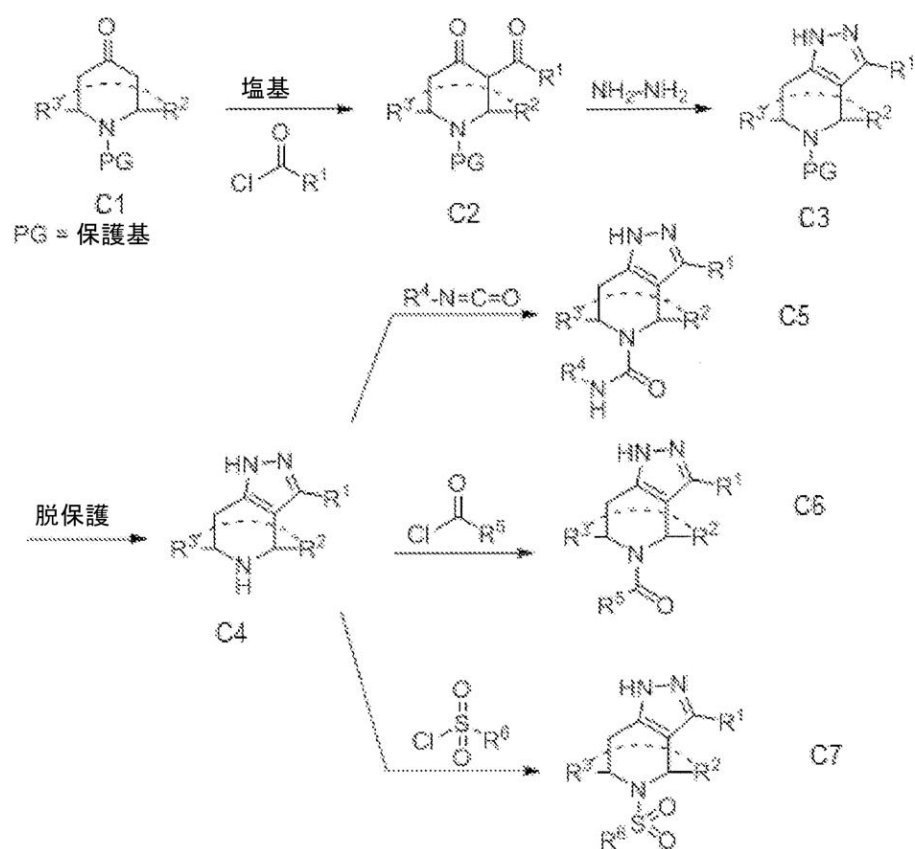
20

30

40

50

【化 1 3 1】



【0 1 7 3】

以下に示すスキーム 17 および 18 では、R、R¹、R³、R⁴、および A は、本明細書の化合物のセクションで定義した通りである。

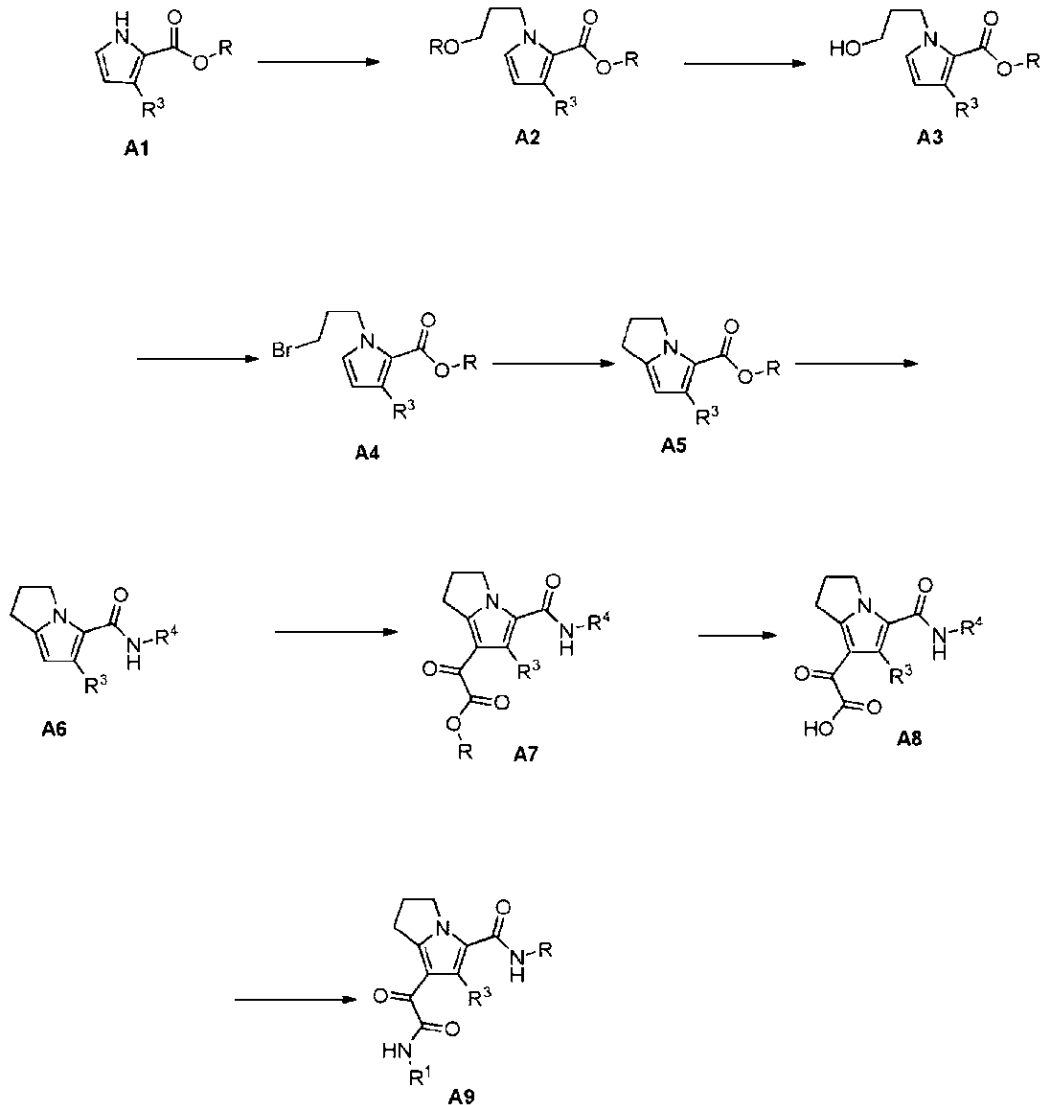
スキーム 17：化合物 A 2～A 9 の合成

30

40

50

【化 1 3 2】

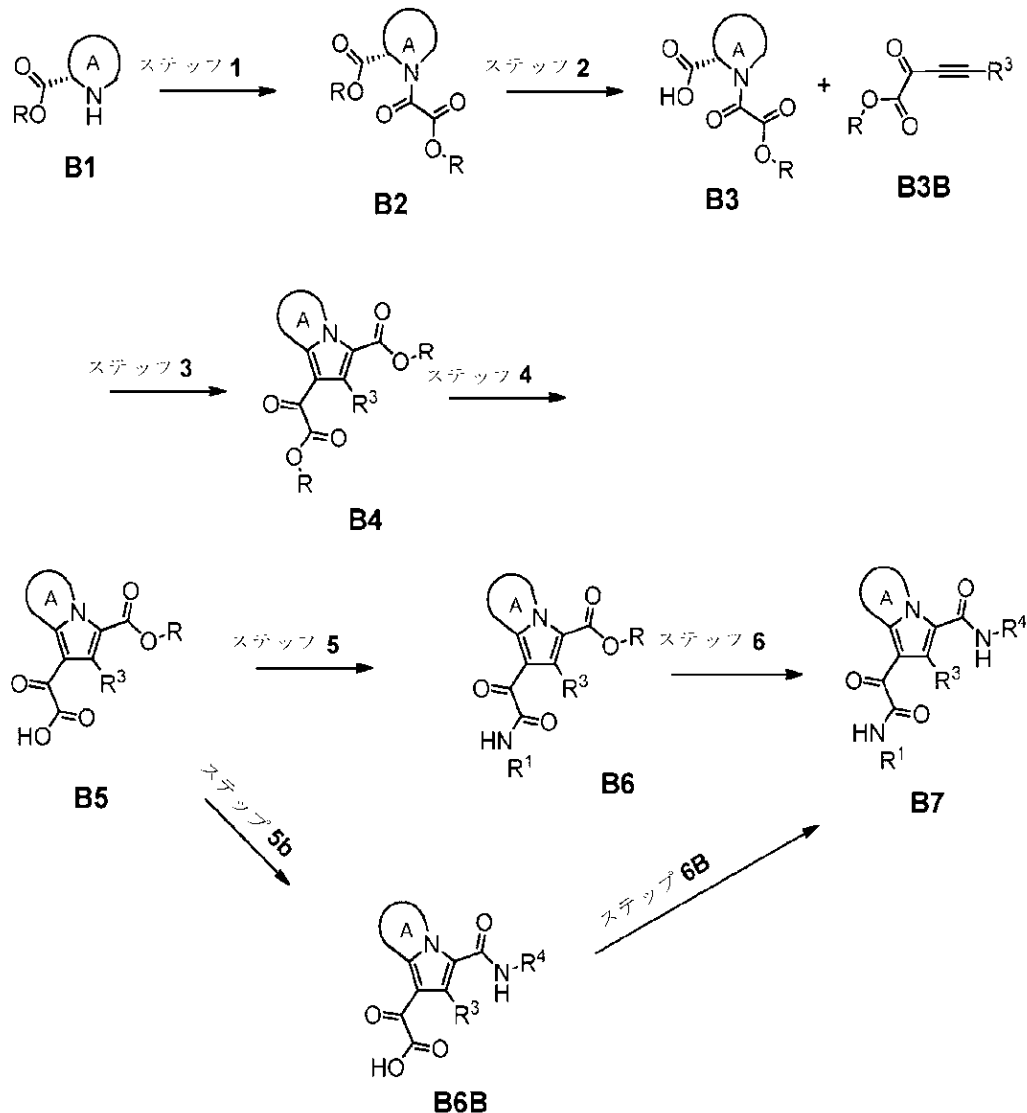


【0 1 7 4】

スキーム 17 に示すように、A 1 は、パラジウムジクロリドビス（アセトニトリル）などの好適な触媒の存在下で、（3-ブロモプロポキシ）（*tert*-ブチル）ジフェニルシランなどの適切なハロゲン化アルキルによる処理により、A 2 に変換できる。A 2 は、テトラブチルアンモニウムルオリドなどの好適な試薬による脱保護により A 3 に変換でき、および四臭化炭素およびトリフェニルホスフィンなどの好適な試薬により、さらに A 4 にハロゲン化できる。A 5 への環化は、トリブチルスズ水素化物などの他の試薬の存在下で、2, 2'-アゾビス（2-メチルプロピオニトリル）などの適切なラジカル反応開始剤で行うことができる。水酸化リチウムなどの好適な試薬によるエステル加水分解、それに続く、HATU などの適切なカップリング剤および適切なアニリンを用いた処理を介したアミド形成、または塩化チオニルまたは塩化オキサリルなどの試薬による酸塩化物物への変換とそれに続く適切なアニリンによる処理により A 6 が得られる。アニリンは、本明細書で開示の R⁴ 基をベースにして変更し得る。A 7 の形成は、塩化オキサリルまたはエチル 2-クロロ-2-オキソアセテートなどの好適な試薬での処理により行うことができ、塩化アルミニウムなどの触媒の添加が必要な場合も、それを必要としない場合もある。水酸化リチウムなどの好適な試薬による A 5 への加水分解に続いて、HATU などのカップリング剤の存在下で、1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-アミンなどの適切なアミンのカップリングによる A 9 の調製が行われる。アミンは、本明細書で開示の特定の R¹ 基に対して変化してよい。

スキーム 18：化合物 B 2、B 3、B 3 B、B 4、B 5、B 6、B 6 B、および B 7 の合成

【化 1 3 3】



【0 1 7 5】

スキーム 18 に示すように、B 1 は、例えば、メチル 2-クロロ-2-オキソアセテートによる処理により、B 2 に変換できる。B 3 への変換は、水酸化リチウムなどの適切な水酸化物試薬を用いて、またはいくつかの事例では、エステルがベンジルエステルの場合には、水素ガスおよび好適な触媒を用いて、実施できる。B 3 は、N, N-ジイソプロピルカルボジイミドおよびアルキン試薬 B 3 B などの好適な試薬による高温での処理により B 4 に変換できる。あるいは、B 3 は、塩化オキサリルで処理し、後処理して、B 3 B および 2, 6-ジ tert ブチルピリジンなどの好適な塩基で処理することにより B 4 が得られる。B 5 への加水分解は、水酸化リチウムなどの好適な試薬により実施できる。B 6 への変換は、適切なアミン (例えば、R¹-NH₂) および HATU などのアミドカップリング剤の添加により行われる。B 6 は、水酸化リチウムなどの好適な試薬による高温での処理に続けて、適切なアニリンまたはヘテロアリアルアミン (例えば、R⁴-NH₂) および HATU などのカップリング剤を用いた第 2 のアミドカップリングにより目的の B 7 に変換できる。あるいは、B 5 は、リチウムビス (トリメチルシリル) アミドなどの試薬の存在下で、アニリンまたはヘテロアリアルアミンで処理して B 6 B を得ることができ、続けて、適切なアミンおよび HATU などのカップリング剤で処理して目的の B 7 を得ることができる。

【0176】

スキーム18Aに示すように、アミノ酸エステル、サルフェート、ホスフェートおよびホスホラミデート末端アルキンなどのエステルを得ることは、比較的分かり易い。酸の、ヒドロキシルおよびアミン部分の両方で官能化したアセチレンとの反応は、コア分子に対するアミド結合の形成をもたらす、アルキンの末端でのヒドロキシル基を保持する。このヒドロキシル基は次に、既知の化学的手法を用いて、エステル化、硫酸化、またはリン酸化され得る。

【0177】

下記には代表的化合物について示したが、アルキン上のアミン部分と反応するはずの任意の基が適切に保護される限り、またはカップリング化学、この場合ではアミド化学が実施された後で、このような基が分子に付加される限り、その合成法は、本明細書で記載の他の化合物に適用可能である。

スキーム18A：エステル、サルフェート、ホスフェートおよびホスホラミデート末端アセチレンの合成。

10

20

30

40

50

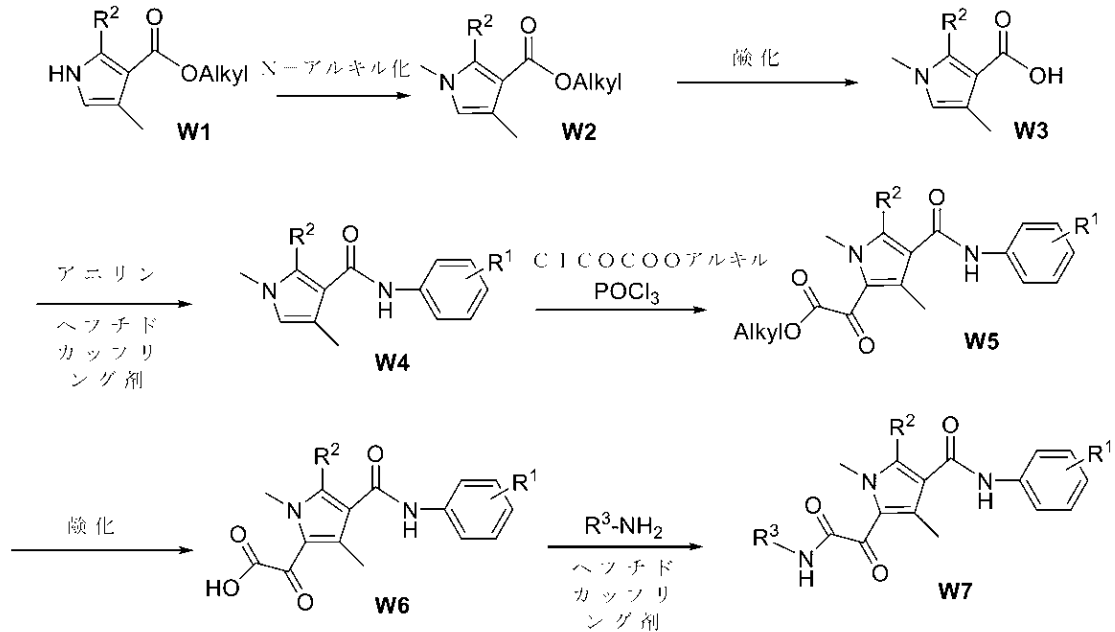
[illegible]

スキーム 18 B に示すように、W1 は、MeI などの適切なアルキル化剤の存在下で、KOH などの塩基との反応により、W2 に変換できる。その後、W2 は、例えば、NaOH の存在下で鹼化された後、HATU などのカップリング剤および DIPEA などの塩基の存在下で、置換アニリンと反応させられる。W4 から W5 への変換は、塩化オキサリルまたはエチル 2-クロロ-2-オキソアセテートなどの好適な試薬での処理により行うことができ、塩化アルミニウムなどの触媒の添加が必要な場合も、それを必要としない場合もある。水酸化リチウムなどの好適な試薬による W6 への加水分解に続いて、HATU などのカップリング剤の存在下で、プロパルギルアミンアミンなどの適切なアミンのカッ

プリングによるW7の調製が行われる。

スキーム18B：化合物W7の合成。

【化135】



10

20

【0179】

重水素の組み込み：

HBV CAE、ホモまたはヘテロHBV CAEダイマー、ホモまたはヘテロHBV CAEトリマー上の代謝位置での水素の重水素による単一または複数置換（炭素－水素結合から炭素－重水素結合へ）は、代謝速度を低下させることが予測される。これは、比較的長い半減期、および身体からのより遅いクリアランスをもたらす。HBV CAE、ホモまたはヘテロHBV CAEダイマーまたはホモまたはヘテロHBV CAEトリマーの遅い代謝は、治療薬候補に対して追加の有意性を付加することが予測され、一方、他の物理的または生化学的特性は影響を受けない。

30

【0180】

有機誘導体中の重水素の組み込み方法は、当業者には周知である。代表的方法は、Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2007, 46, 7744-7765で開示されている。従って、これらの技術を用いて、HBV CAE、ホモまたはヘテロHBV CAEダイマーまたはホモまたはヘテロHBV CAEトリマー中に1個または複数の重水素原子を導入できる。

【0181】

具体的実施例

本発明を代表する具体的化合物を以下の実施例および反応順序に従って調製した。実施例および反応順序を示す図は、実例として本発明の理解を助けるように提供されるものであり、後に続く特許請求の範囲で説明される本発明を多少なりとも限定するものと解釈されるべきではない。本発明の化合物はまた、その後続く実施例に用いる中間体として使用して、本発明の追加の化合物を作製するために使用できる。いずれかの反応で得られる収率を最適化する試みは必ずしも行われていない。当業者なら、反応時間、温度、溶媒および／または試薬の通例の変更によりこのような収率を高める方法をわかるであろう。

40

【0182】

無水溶媒は、Aldrich Chemical Company, Inc. (Milwaukee, WI) および EMD Chemicals Inc. (Gibbstown, NJ) から購入した。試薬は、市販品入手源から購入した。特に断りのない限り、実施例に用いられている物質は容易に入手できる商業的な供給源から入手するか、または化学合

50

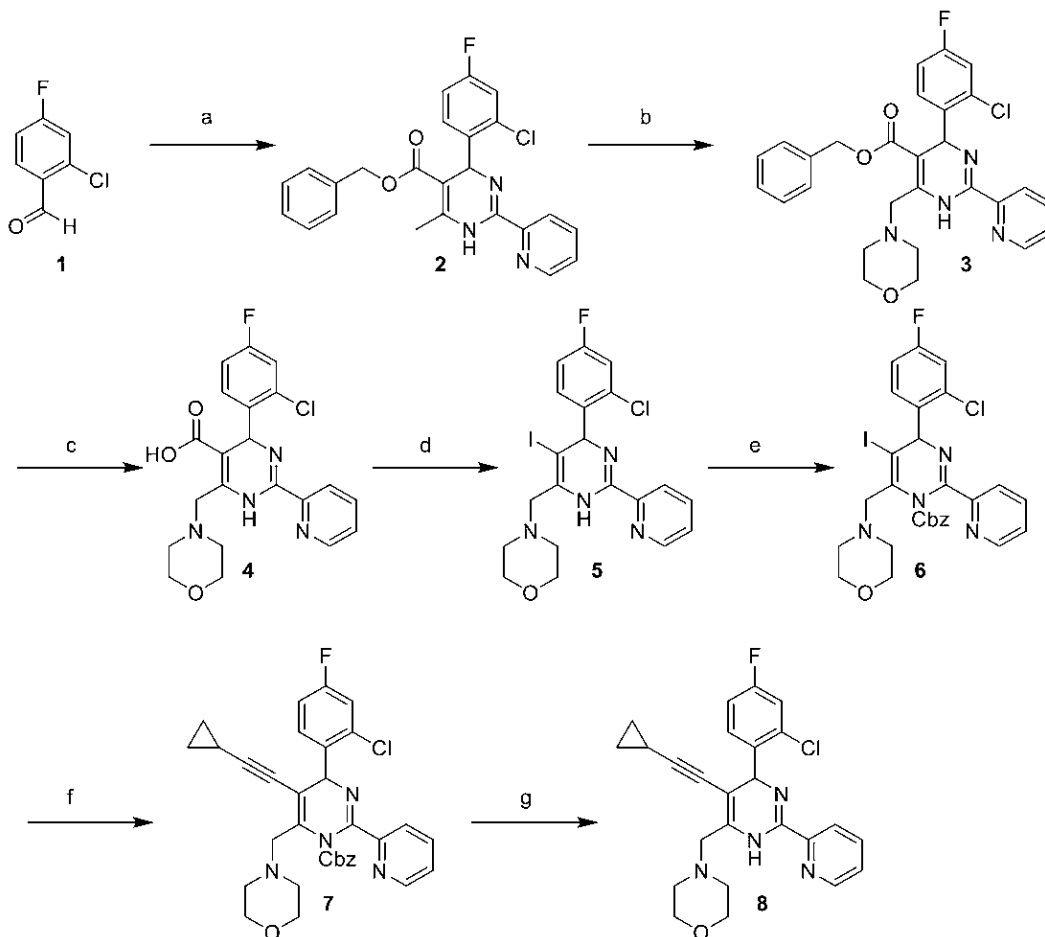
成の当業者に既知の標準的方法を用いて合成された。 ^1H および ^{13}C NMRスペクトルは、Bruker Ascend (商標) 400 MHz フーリエ変換分光計で、室温で取得し、内部テトラメチルシランから低磁場側へ ppm 単位で報告した。重水素交換、デカップリング実験または 2D-COSY を実施し、プロトン帰属を確認した。ピークの多重度は次のように表す: s (一重線)、d (二重線)、dd (二重の二重線)、t (三重線)、q (四重線)、br (ブロード)、bs (ブロード一重線)、m (多重線)。全ての J 値は Hz 単位である。質量スペクトルは、Micromass Platform LC 分光計で、エレクトロスプレー技術を用いて測定した。分析 TLC は、Sigma-Aldrich (登録商標) アルミニウム支持シリカゲル (25 μm) プレートで実施した。カラムクロマトグラフィーは、シリカゲルまたは逆相高速液体クロマトグラフィーにより実施した。

【0183】

実施例 1

スキーム 19

【化136】



試薬および条件: a) i) ベンジル 3-オキソブタノエート、AcOH、iPrOH、ピペリジン、50℃、1時間; ii) ピリジン-2-カルボキサミジン塩酸塩、125℃、3日間; b) i) NBS、AcOH、DCE、50℃、30分; ii) モルホリン、Et₃N、DMF、RT、18時間; c) H₂、Pd/C、EtOH、RT、1時間; d) NaI、Na₂CO₃、オキソン、MeOH/H₂O、1時間、RT; e) CbzCl、KHMDs、THF、-78℃~RT、15時間; f) エチニルシクロプロパン、PdCl₂(PPh₃)₂、CuI、Et₃N、DMF、RT、4時間; g) BCl₃、DCM、-78℃、3時間。

【0184】

4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メチル-2-(ピリジン-2-イル

) - 1, 4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸ベンジル (2)

2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒド (6 g、37.8 mmol)、ピペリジン (3 mL)、酢酸 (1 mL) の無水イソプロパノール (60 mL) 中懸濁液に、ベンジル 3-オキソブタノエート (10.9 g、56.8 mmol) を加えた。混合物を 50 °C で 1 時間加熱した後に、ピリジン-2-カルボキサミジン塩酸塩 (5.96 g、37.8 mmol) を加えた。得られた溶液を 125 °C で 3 日間加熱した後、減圧下で濃縮した。残留物を MeOH (50 mL) で洗浄し、化合物 2 を黄色固体として得た。(3.8 g、8.7 mmol)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.64 (s, 1H), 8.54 (dt, J = 4.9, 1.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 4.2, 2.3 Hz, 3H), 7.12 (dt, J = 8.5, 3.1 Hz, 3H), 6.90 (td, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.13 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H)。MS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₂₄H₂₀ClF N₃O₂としての計算値: 436.9; 実測値: 436.3、438.4。

【0185】

4-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(モルホリノメチル)-2-(ピリジン-2-イル))-1, 4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (4)

2 (1.65 g、3.7 mmol) のジクロロエタン (30 mL) および酢酸 (1 mL) 中溶液に、50 °C で N-ブロモスクシンイミド (0.67 g、3.8 mmol) を加えた。混合物を 50 °C で 30 分間攪拌した後、チオ硫酸ナトリウム (50 mL) の飽和溶液中に注ぎ込んだ。水相をジクロロメタン (3 x 50 mL) で抽出し、合わせた有機層を飽和炭酸ナトリウム溶液 (2 x 50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。最終的に、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt) により精製して目的の臭素化中間体を得た。この中間体の N, N-ジメチルホルムアミド (60 mL) 中の溶液に、モルホリン (0.97 mL、11.3 mmol) およびトリエチルアミン (1.54 mL、11.3 mmol) を加えた。混合物を室温で 18 時間攪拌した後、塩化アンモニウム (50 mL) の飽和溶液中に注ぎ込んだ。混合物を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧下で濃縮後、残留物を、最終的に、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc) で精製し、化合物 3 (0.8 g、1.5 mmol) を黄色発泡体として得た。EtOH (100 mL) 中の中間体 3 (0.8 g、1.5 mmol) の溶液を通して、5 分間にわたりアルゴンをバブリングした後に、パラジウム炭素 (10%) (0.13 g) を添加した。その後、水素雰囲気下で反応混合物を 2 時間攪拌した後に、セライトを通して濾過した。減圧下で濃縮後、カルボン酸誘導体 4 (0.64 g、1.5 mmol) を 98% 収率で得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.60-8.54 (m, 1H), 8.36-8.26 (m, 1H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.84 (brs, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.18 (brs, 1H), 3.03 (brs, 1H), 2.72 (brs, 2H)。MS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₂₁H₂₁ClFN₄O₃としての計算値: 431.9; 実測値: 431.4、433.4。

【0186】

4-((6-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-ヨード-2-(ピリジン-2-イル))-3, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル)メチル)モルホリン (5)

カルボン酸 4 (0.5 mg、1.2 mmol)、ヨウ化ナトリウム (0.87 mg、5.8 mmol) および炭酸ナトリウム (184 mg、1.7 mmol) の水 (35 mL) およびメタノール (35 mL) 中懸濁液を、透明の無色溶液が得られるまで攪拌および超音波処理した。光から保護された溶液に、オキソン (159 mg、1.0 mmol) を加

えた。室温で20分間攪拌後、チオ硫酸ナトリウムの飽和溶液(50 mL)を加えた。その後、反応物を酢酸エチル(3 x 50 mL)で抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル: 8/2)により精製し、5 (435 mg、73%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.25 (s, 1H), 8.59 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.76 (td, J=7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.47-7.34 (m, 2H), 7.17 (dd, J=8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.99 (td, J=8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.81 (t, J=4.6 Hz, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.60 (d, J=5.4 Hz, 4H). MS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₂₀H₂₀ClFIN₄Oとしての計算値: 513.7; 実測値: 513.2。

[0187]

ベンジル 4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-ヨード-6-(モルホリノメチル)-2-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-1(4H)-カルボキシレート(6)

5-ヨード-ジヒドロピリミジン5 (0.4 g、0.8 mmol)のTHF(20 mL)中の溶液に、0℃で、KHMDs(THF中の1M、1.16 mL、1.16 mmol)およびベンジルクロロホルメート(0.22 mL、1.6 mmol)を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した後、室温で15時間攪拌した。反応物を塩化アンモニウムの飽和溶液(50 mL)でクエンチし、酢酸エチル(3 x 50 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル: 8/2)により精製し、6 (0.3 g、0.5 mmol、59%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.44 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.69 (dt, J=15.3, 7.8 Hz, 2H), 7.41-7.12 (m, 7H), 6.89 (dd, J=19.7, 7.9 Hz, 3H), 6.52 (s, 1H), 5.06-4.93 (m, 2H), 3.77 (t, J=4.6 Hz, 4H), 3.64-3.47 (m, 2H), 2.66 (t, J=4.6 Hz, 4H). ¹⁹F NMR (377 MHz, クロロホルム-d) δ -111.32 (q, J=7.1 Hz). MS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₂₈H₂₆ClFIN₄O₃としての計算値: 647.9; 実測値: 647.3、649.3。

[0188]

4-(6-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(シクロプロピルエチニル)-2-(ピリジン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)メチル)モルホリン(8)

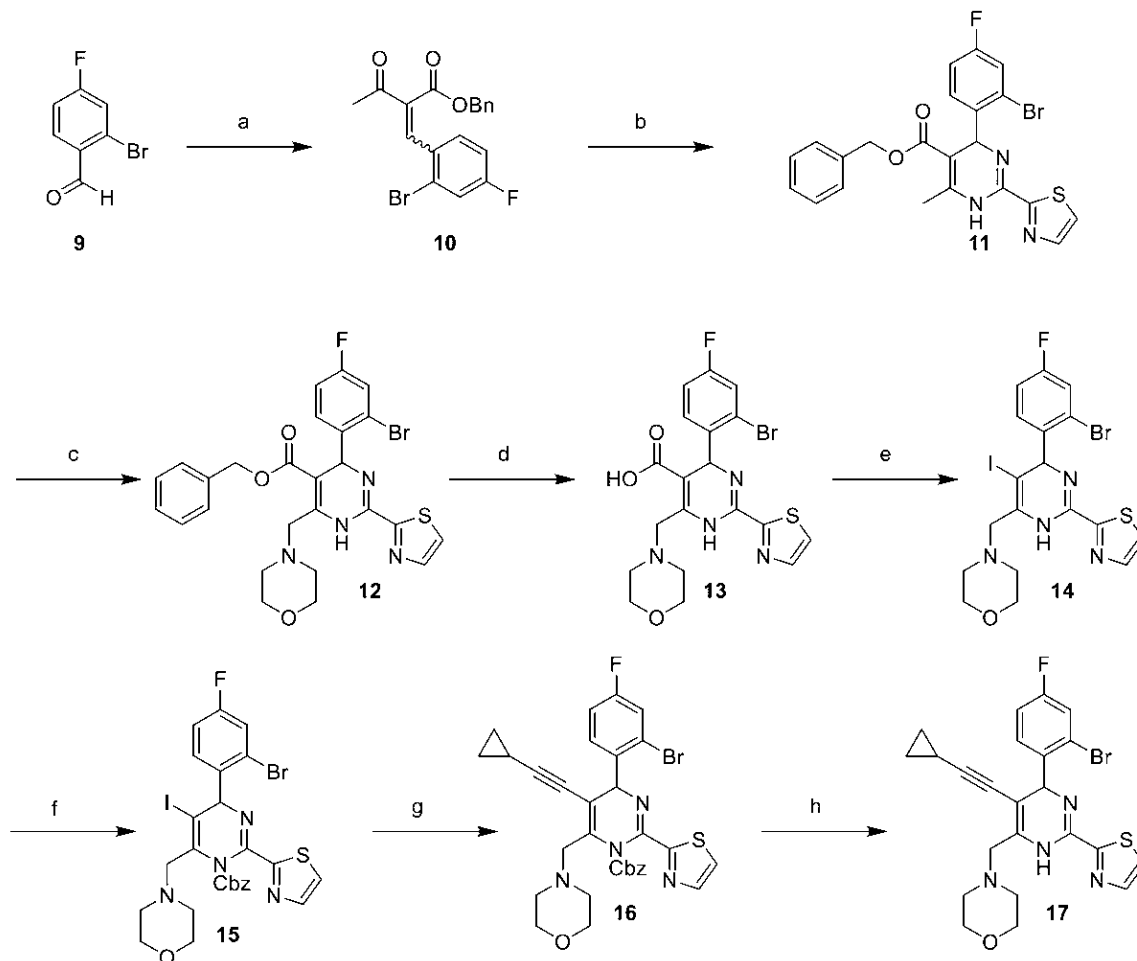
6 (50 mg、77 μmol)、銅ヨージド(3 mg、15.4 μmol)およびトリエチルアミン(30 μL、232 μmol)のDMF(2 mL)中溶液を通して、アルゴンで5分間バブリングした。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド(5.4 mg、8 μmol)の添加後、反応混合物を室温で4時間攪拌した。その後、反応物を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、塩化アンモニウムの飽和溶液(50 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、化合物7を得た。7のジクロロメタン(20 mL)中溶液に、三塩化ホウ素(ジクロロメタン中の1M、232 μL、232 μmol)を-78℃で加えた。混合物を3時間攪拌し、メタノール(2 mL)でクエンチし、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH: 95:5)により精製し、化合物8 (10 mg、22 μmol、29%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.10 (s, 1H), 8.58 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.74 (td, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J=8.2, 5.4, 3.0 Hz, 2H), 7.11 (dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.95 (td, J=8.3, 2.6 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.76 (t, J=4.6 Hz, 4H)

, 3.48–3.34 (m, 2H), 2.52 (q, $J=4.1$ Hz, 4H), 1.30–1.22 (m, 1H), 0.90–0.66 (m, 2H), 0.59 (dt, $J=8.5, 3.6$ Hz, 1H), 0.52 (dt, $J=6.1, 3.6$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ $C_{25}H_{25}ClFN_4O$ としての計算値: 451.9; 実測値: 451.4, 453.3。

【0189】

スキーム20

【化137】



試薬および条件: a) ベンジル 3-オキソブタノエート、iPrOH、AcOH、ピペリジン、RT、24時間; b) ピリジン-2-カルボキサミジン塩酸塩、NMI、MeOH、還流、18時間; c) i) NBS、AcOH、DCE、50℃、30分; ii) モルホリン、Et₃N、DMF、RT、18時間; d) BCl₃、DCM、-78℃、1時間; e) NaI、Na₂CO₃、オキソン、MeOH/H₂O、1時間、RT; f) CbzCl、KHMDS、THF、-78℃~RT、15時間; g) エチニルシクロプロパン、PdCl₂(PPh₃)₂、CuI、Et₃N、DMF、MW、90℃、30分; h) KOH、MeOH/THF、0℃、1時間。

【0190】

ベンジル 2-(2-ブロモ-4-フルオロベンジリデン)-3-オキソブタノエート (10)

2-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒド (5g、24.6mmol) の iPrOH (60mL) 中溶液に、ベンジル 3-オキソブタノエート (5.2g、27.1mmol)、ピペリジン (1mL) および酢酸 (1mL) を加えた。反応混合物を室温で24時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。反応物を酢酸エチル (100mL) 中に可溶化し、塩化アンモニウムの飽和溶液 (50mL) および炭酸ナトリウムの飽和溶液 (50mL) で

洗浄した。その後、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた油をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／EtOAc：9／1）で精製し、化合物10をEおよびZ異性体の2．3／1混合物として得た（7．5 g、19．9 mmol、80％）。¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-d） δ 7．89（s，1H），7．77（s，2H），7．45－7．30（m，18H），7．30－7．23（m，7H），7．19（dd，J=8．7，5．8 Hz，3H），7．04（td，J=8．3，2．6 Hz，1H），6．69（td，J=8．3，2．6 Hz，3H），5．32（s，2H），5．24（s，5H），2．47（s，8H），2．24（s，3H）。
【0191】

ベンジル 4－（2－ブロモ－4－フルオロフェニル）－6－メチル－2－（チアゾール－2－イル）－1，4－ジヒドロピリミジン－5－カルボキシレート（11）

10（2．54 g、6．7 mmol）、NMI（977 μ L、12．2 mmol）およびチアゾール－2－カルボキサミジン塩酸塩（1 g、6．1 mmol）のTHF（30 mL）中溶液を18時間還流した。減圧下で濃縮後、残留物をEtOAc（50 mL）で希釈し、有機層を塩化アンモニウムの飽和溶液（50 mL）で洗浄した。最終的に水相を酢酸エチル（2 x 50 mL）で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧下で濃縮後、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／EtOAc：7／3）で精製し、化合物10を2．6／1の互変異性体混合物（1．5 g、3．1 mmol、50％）として得た。¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-d） δ 7．86（d，J=3．1 Hz，4H），7．82（d，J=3．1 Hz，3H），7．55（s，1H），7．53（d，J=3．1 Hz，1H），7．46（d，J=3．1 Hz，3H），7．37－7．24（m，21H），7．16－7．06（m，8H），6．97（dtd，J=11．1，8．3，2．6 Hz，4H），6．23（s，3H），6．09（d，J=2．5 Hz，1H），5．19－4．98（m，8H），2．61（s，3H），2．55（s，8H）。MS（ESI）m/z [M+H]⁺ C₂₂H₁₈BrFN₃O₂Sとしての計算値：487．4；実測値：486．3、488．2。

【0192】

ベンジル 4－（2－ブロモ－4－フルオロフェニル）－6－（モルホリノメチル）－2－（チアゾール－2－イル）－1，4－ジヒドロピリミジン－5－カルボキシレート（12）

11（1．5 g、3．1 mmol）のジクロロエタン（15 mL）および酢酸（1．5 mL）中溶液に、50℃でN－ブロモスクシンイミド（0．55 g、3．1 mmol）を加えた。混合物を50℃で30分間攪拌した後、チオ硫酸ナトリウム（50 mL）の飽和溶液中に注ぎ込んだ。水相をジクロロメタン（3 x 50 mL）で抽出し、合わせた有機層を飽和炭酸ナトリウム溶液（2 x 50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／EtOAc）により精製して目的の臭素化中間体を得た。この中間体のDMF（5 mL）中溶液に、モルホリン（0．41 mL、4．6 mmol）およびトリエチルアミン（1．26 mL、9．3 mmol）を加えた。混合物を室温で18時間攪拌した後、塩化アンモニウム（50 mL）の飽和溶液中に注ぎ込んだ。水層を酢酸エチル（3 x 50 mL）で抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧下で濃縮後、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／EtOAc）で精製し、化合物12（0．75 g、1．3 mmol、43％）を黄色発泡体として得た。¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-d） δ 9．73（s，1H），7．87（d，J=3．1 Hz，1H），7．46（d，J=3．1 Hz，1H），7．35－7．22（m，5H），7．11（dd，J=6．6，2．9 Hz，2H），6．95（td，J=8．3，2．6 Hz，1H），6．25（s，1H），5．15－4．98（m，2H），4．12－3．87（m，2H），3．84（dd，J=5．7，3．7 Hz，4H），2．63（t，J=4．7 Hz，4H）。¹⁹F NMR（377 MHz、クロロホルム-d） δ -114．77。

【0193】

4-((2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-6-(モルホリノメチル)-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸(13)

12(0.9 g、1.6 mmol)のジクロロメタン(30 mL)中溶液に、三塩化ホウ素(ジクロロメタン中の1 M、6.3 mL、6.3 mmol)を-78℃で加えた。混合物を室温で2時間攪拌した後、MeOH(2 mL)でクエンチした。減圧下で濃縮後、得られた固形物を、ジエチルエーテルで洗浄し、化合物13を黄色固体(0.5 g、1.0 mmol、66%)として得た。¹H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) δ 7.89(d, J=3.1 Hz, 1H), 7.57(d, J=3.1 Hz, 1H), 7.42-7.30(m, 2H), 7.01(dd, J=8.9, 6.4 Hz, 1H), 6.15(s, 1H), 4.61(d, J=14.8 Hz, 1H), 4.38(d, J=14.8 Hz, 1H), 4.09(brs, 5H), 3.72(brs, 2H), 3.19(brs, 2H). MS(ESI) m/z [M+H]⁺ C₁₉H₁₉BrFN₄O₃Sとしての計算値: 481.4; 実測値: 481.3、483.2。

【0194】

4-((6-((2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-5-ヨード-2-(チアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)メチル)モルホリン(14)

カルボン酸13(346 mg、1.0 mmol)、ヨウ化ナトリウム(750 mg、5.0 mmol)および炭酸ナトリウム(106 mg、1.0 mmol)の水(8 mL)およびメタノール(8 mL)中懸濁液を、透明の無色溶液が得られるまで攪拌および超音波処理した。光から保護された溶液に、オキソン(431 mg、0.7 mmol)を加えた。室温で20分間攪拌後、チオ硫酸ナトリウムの飽和溶液(50 mL)を加えた。その後、反応物を酢酸エチル(3 x 25 mL)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル: 8/2)により精製し、14(290 mg、68%収率)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) δ 8.62(s, 1H), 7.84(d, J=3.0 Hz, 1H), 7.42(d, J=3.1 Hz, 1H), 7.41-7.29(m, 2H), 7.02(td, J=8.3, 2.7 Hz, 1H), 5.99(s, 1H), 3.78(t, J=4.6 Hz, 4H), 3.41-3.28(m, 2H), 2.55(d, J=4.9 Hz, 4H). ¹⁹F NMR(377 MHz、クロロホルム-d) δ -113.92(q, J=7.5 Hz).

【0195】

ベンジル 4-((2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-5-ヨード-6-(モルホリノメチル)-2-(チアゾール-2-イル)ピリミジン-1(4H)-カルボキシレート(15)

5-ヨード-ジヒドロピリミジン14(0.15 g、0.26 mmol)のTHF(10 mL)中の溶液に、0℃で、KHMDs(THF中の1 M、0.53 mL、0.53 mmol)およびベンジルクロロホルメート(0.57 mL、0.39 mmol)を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した後、室温で15時間攪拌した。反応物を塩化アンモニウムの飽和溶液(50 mL)でクエンチし、酢酸エチル(3 x 50 mL)で抽出した。合わせた合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル: 8/2)により精製して、生成物15(0.11 g、0.16 mmol、59%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) δ 7.85(d, J=3.2 Hz, 1H), 7.41(d, J=3.1 Hz, 1H), 7.40-7.33(m, 3H), 7.33-7.24(m, 2H), 7.10-7.03(m, 2H), 6.93(td, J=8.3, 2.6 Hz, 1H), 5.77(s, 1H), 5.10(dd, J=15.3, 3.0 Hz, 2H), 4.03-3.88(m, 2H), 3.76-3.66(m, 4H), 2.51(t, J=4.6 Hz, 4H). MS(ESI) m/z [M+H]⁺ C₃₁H₂₉BrFN₄O₃Sとしての計算値: 636.5; 実測値: 635.4、637.4。

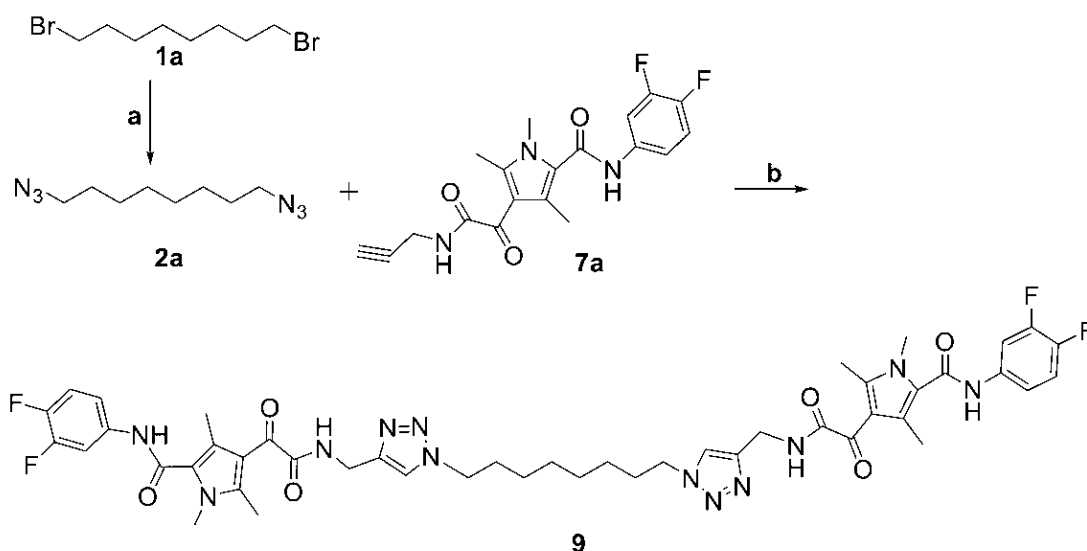
【0196】

4-((6-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-5-(シクロプロピルエチニル)-2-(チアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)メチル)モルホリン(17)

15(80mg、114 μ mol)、銅ヨージド(2mg、11 μ mol)およびトリエチルアミン(47 μ L、344 μ mol)のDMF(2mL)中溶液を通して、アルゴンで5分間バブリングした。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド(16mg、22 μ mol)を添加後、マイクロ波照射下で反応物を90 $^{\circ}$ Cに加熱した。その後、反応物を酢酸エチル(50mL)で希釈し、塩化アンモニウムの飽和溶液(50mL)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、化合物16(0.02mg、31 μ mol、27%)を得た。中間体16(40mg、63 μ mol)のMeOH(2mL)およびTHF(2mL)中の溶液に、水酸化カリウムの20%水溶液(2mL)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、塩化アンモニウムの飽和溶液でpH約7に中和し、酢酸エチル(3x50mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル:7/3)により精製し、化合物17(31mg、61 μ mol、98%収率)を得た。 ^1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.47(s, 1H), 7.85(d, J=3.2Hz, 1H), 7.43(d, J=3.2Hz, 1H), 7.39-7.34(m, 1H), 7.29(dd, J=8.4, 2.6Hz, 1H), 7.01(td, J=8.3, 2.7Hz, 1H), 5.77(s, 1H), 3.75(t, J=4.6Hz, 4H), 3.42-3.30(m, 2H), 2.51(q, J=4.1Hz, 4H), 1.31-1.20(m, 1H), 0.78-0.67(m, 2H), 0.64-0.57(m, 1H), 0.55-0.47(m, 1H)。MS(ESI)m/z [M+H] $^{+}$ C₂₃H₂₃BrFN₄O₅としての計算値: 502.4; 実測値: 501.3、503.3。

スキーム21

【化138】



試薬および条件: (a) NaN₃、DMF、80 $^{\circ}$ C、24時間、70%; e) CuSO₄ · 5H₂O、Naアスコルベート、80 $^{\circ}$ C、マイクロ波、20分、50%。

【0197】

1,8-ジアジドオクタン(2a)

化合物1a(544mg、2mmol)のDMF(3mL)中溶液に、NaN₃(400mg、6.2mmol、3.1当量)を加えた。得られた混合物を80 $^{\circ}$ Cで24時間攪拌し、冷水でクエンチした。次に、水層を酢酸エチル(3x20mL)で抽出した。最終

的に有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル、30：0～3：1）で精製し、生成物2a（275mg、70%）を得た。 ^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ） δ 3.28–3.25（m, 4H）, 1.64–1.56（m, 4H）, 1.39–1.31（m, 8H）。

【0198】

4, 4' – (2, 2' – ((オクタン–1, 8–ジイルビス(1H–1, 2, 3–トリアゾール–1, 4–ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザネジイル))ビス(2–オキソアセチル))ビス(N–(3, 4–ジフルオロフェニル)–1, 3, 5–トリメチル–1H–ピロール–2–カルボキサミド) (9)

化合物2a（8mg、0.13mmol）および化合物7a（37mg、0.10mmol）の H_2O ／ CH_3CN （0.3mL／0.5mL）中の混合物に、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ （6mg）およびNaアスコルベート（12mg）を Ar 雰囲気下で添加した。得られた混合物をマイクロ波照射下、80℃で20分間攪拌した。混合物を20mLの冷 H_2O で希釈し、酢酸エチル（3 x 30mL）で抽出した。有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（DCM／MeOH、50：1～5：1）で精製し、生成物9（19mg、50%）を得た。 ^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ） δ 8.86（s, 2H）, 8.09（s, 2H）, 7.75–7.70（m, 2H）, 7.60（s, 2H）, 7.34–7.32（m, 2H）, 7.11–7.04（m, 2H）, 4.45（s, 4H）, 4.27（t, J =6.2Hz, 4H）, 3.57（s, 6H）, 2.25（s, 6H）, 2.15（s, 6H）, 1.80（t, J =6.6Hz, 4H）, 1.23–1.19（m, 8H）。 ^{19}F NMR（377MHz, CDCl_3 ） δ –135.95（t, J =12.25Hz）, δ –142.57（t, J =11.08Hz）。MS（ESI） m/z [M+H] $^+$ $\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{F}_4\text{N}_{12}\text{O}_6$ としての計算値：944.0；実測値：943.7。

【0199】

スキーム22

10

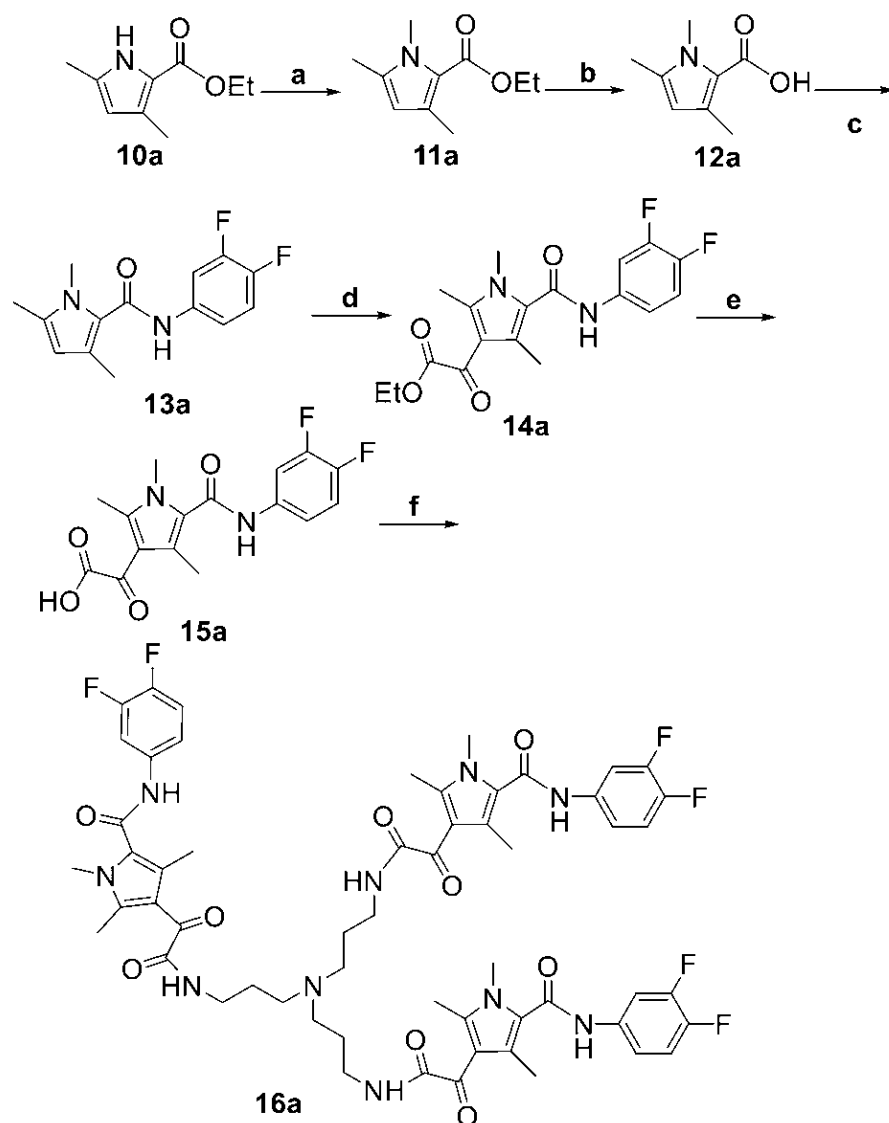
20

30

40

50

【化 1 3 9】



試薬および条件：(a) NaOH、MeI、DMSO、rt、12時間、94%；(b) 20% NaOH、EtOH、100℃、6時間、40%；(c) ジフルオロアニリン、HATU、DIPEA、DMF、80℃、24時間；(d) ClCOCOOEt、AlCl₃、DCM、0℃-rt、16時間、72%；(e) 5% NaOH、MeOH、rt、15分、70%；(f) トリス(3-アミノプロピル)アミン、CDI、DMF、rt、24時間、40%。

【0200】

エチル 1, 3, 5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート (11a)
10a (10.4 g、62.2 mmol) の無水DMSO (120 mL) 中溶液に、KOH (10.5 g、186.6 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で45分間攪拌した。MeI (26.5 g、186.6 mmol) をゆっくり添加し、温度を25℃未満に保持した(氷浴制御)。MeIの添加後、氷浴を取り外し、反応物を室温で6時間攪拌した。式含有冷水(400 mL)を加え、混合物をEt₂O (4 x 150 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、20:~3:1)で精製し、生成物11a (83%、9.4 g)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.76 (s, 1H), 4.28 (dd, J=14.2 Hz, J=7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.35 (t, J=7.1 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₁₀H₁₆NO₂としての計算値：1

82.2; 実測値: 182.5。

【0201】

1, 3, 5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 (12a)

11a (3 g、72 mmol) の EtOH (100 mL) 中溶液に、NaOH 20% (70 mL) を加えた。反応物を 100°C で 6 時間加熱した。EtOH を減圧下で留去し、混合物を DCM (3 x 30 mL) で洗浄した。水層を 1 M の HCl を用いて注意深く pH 3~4 に酸性化した。混合物を DCM (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた固形物を冷 Et₂O で洗浄して、61% の収率 (6.7 g) で 12a をピンク色の固体としてを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.88 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). MS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₈H₁₂NO₂ としての計算値: 154.1; 実測値: 154.5。

10

【0202】

N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド (13a)

12a (2.9 g、18.9 mmol) の DMF (20 mL) 中溶液に、3, 4-ジフルオロアニリン (4.5 mL、22.7 mmol)、HATU (8.6 g、22.7 mmol) および DIPEA (6.6 mL、37.8 mmol) を 0°C で加えた。混合物を 60°C で 2 日間加熱した。その後、反応混合物を EtOAc で希釈し、1 M の HCl、水およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc、8:2) で精製し、13a (1.85 g) を 37% の収率で得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.65 (m, 1H), 7.19-7.07 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). MS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₁₄H₁₄F₂N₂O としての計算値: 264.1; 実測値: 265.5。

20

【0203】

2-(5-((3, 4-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-1, 2, 4-トリメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソ酢酸 (15a)

13a (860 mg、3.26 mmol) の DCM (30 mL) 中溶液に、エチルオキサリルクロリド (980 μL、8.80 mmol) および AlCl₃ (1.08 g、8.15 mmol) を 0°C で加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌し、碎氷中に注ぎ込んだ。混合物を DCM で抽出し、合わせた有機層をセライトで濾過した。濾液を濃縮し、得られた残留物をさらなる精製を行わないで次のステップに使用した。粗製 14a の EtOH 中溶液に、NaOH 10% (25 mL) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。EtOH を減圧下で留去し、混合物を EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。水層を 1 M の HCl で酸性化した。混合物を EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた固形物を Et₂O で洗浄して、2つのステップを通算して 59% の収率で 646 mg の 15a を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.13 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.04-7.71 (m, 1H), 7.59-7.28 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). MS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₁₆H₁₅F₂N₂O₄ としての計算値: 337.1; 実測値: 337.5。

30

40

【0204】

4, 4', 4''-(2, 2', 2''-(ニトリロトリス(プロパン-3, 1-ジイル))トリス(アザネジイル))トリス(2-オキソアセチル))トリス(N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド) (16a)

15a (75 mg、0.22 mmol) の無水 DMF (5 mL) 中溶液に、CDI (72 mg、0.45 mmol) を室温で加えた。15 分後、トリ(3-アミノプロピル)ア

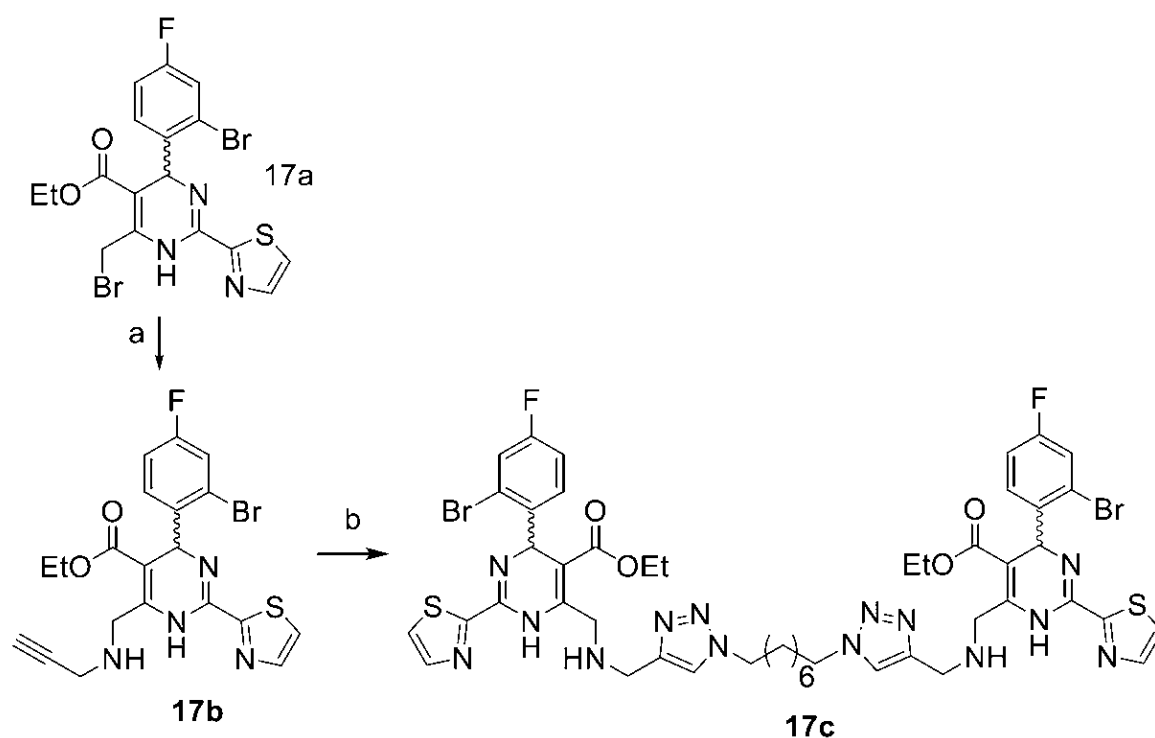
50

ミン (25 mg、0.13 mmol) を加え、混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を冷H₂O (20 mL) でクエンチし、CHCl₃ (3 x 30 mL) で抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH、30:1~5:1) で精製し、16aを40%の収率 (34 mg) で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.32 (s, 3H), 8.62 (t, J=5.4 Hz, 3H), 7.82–7.76 (m, 3H), 7.36–7.30 (m, 6H), 3.50 (s, 9H), 3.17–3.12 (m, 6H), 2.39–2.36 (m, 6H), 2.30 (s, 9H), 2.15 (s, 9H), 1.58–1.55 (m, 6H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ -137.22 (m), δ -144.30 (m). MS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₅₇H₆₁F₆N₁₀O₉としての計算値: 1144.2; 実測値: 1144.5.

【0205】

スキーム23

【化140】



試薬および条件: a) プロパルギルアミン、Et₃N、DMF、rt、1時間; b) ジアジドオクタン、ナトリウムアスコルベート、CuSO₄・5H₂O、ACN/H₂O、rt、2時間;

【0206】

エチル 4-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-6-((プロパ-2-イン-1-イルアミノ)メチル)-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボキシレート (17b)

プロパルギルアミン (0.09 mL、1.34 mmol) およびトリエチルアミン (0.25 mL、1.78 mmol) を、化合物 17a (450 mg、0.89 mmol) の DMF (15 mL) 中溶液に加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、水中に注ぎ込み、AcOEtで3回抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。カラムクロマトグラフィー (6:4ヘキサン:AcOEt) で精製して、化合物 17b (190 mg、85%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.52 (s, 1H), 7.84 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.34–7.28 (m, 2H), 6.95 (td, J=8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.34 (d, J=17.7 Hz, 1H)

, 4.24 (d, $J=17.8$ Hz, 1H), 4.11–4.00 (m, 2H), 3.53 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 2.28 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.14 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 163.1, 162.6, 160.1, 147.2, 144.2, 143.1, 140.0, 130.6 (d, $J=8.5$ Hz), 123.0, 120.0 (d, $J=24.2$ Hz), 114.9 (d, $J=20.8$ Hz), 97.33, 81.16, 72.29, 59.84, 58.73, 46.78, 38.42, 14.17. ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -113.5.

【0207】

ジエチル 6, 6'-(((((オクタン-1, 8-ジイルビス(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1, 4-ジイル)))ビス(メチレン)))ビス-(アザネジイル)))ビス(メチレン))ビス(4-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-2-(チアゾール-2-イル))-1, 4-ジヒドロピリミジン-5-カルボキシレート) (17c)

化合物17b (136 mg、0.30 mmol)、1, 8-ジアジドオクタン (23 mg、0.12 mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (90 mg、0.36 mmol)、ナトリウムアスコルベート (142 mg、0.72 mmol) のアセトニトリル (8 mL) および H_2O (6 mL) 中混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ 、pH9の溶液で2回洗浄した。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。カラムクロマトグラフィー (95:5 DCM:MeOH) で精製して、2種の異性体 (比率85:15) の混合物として化合物17c (22 mg、17%) を得た。主要化合物のNMR: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (s, 1H), 7.90–7.77 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.59–7.41 (m, 4H), 7.37–7.20 (m, 4H), 7.08–6.92 (2H), 6.16 (s, 2H), 4.82 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 4.38–4.12 (m, 6H), 4.12–3.94 (m, 4H), 3.72 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.99–1.70 (m, 6H), 1.38–1.18 (m, 11H), 1.12 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.2, 166.3, 160.2, 151.3, 143.9, 143.1, 131.5, 130.8, 124.5, 123.2, 122.4, 120.8, 120.0, 115.7, 115.2, 109.6, 59.9, 58.9, 58.6, 52.4, 51.8, 50.4, 47.6, 45.0, 37.4, 30.3, 28.8, 28.8, 26.5, 14.3, 14.3. ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -110.8, -113.5.

【0208】

スキーム24

10

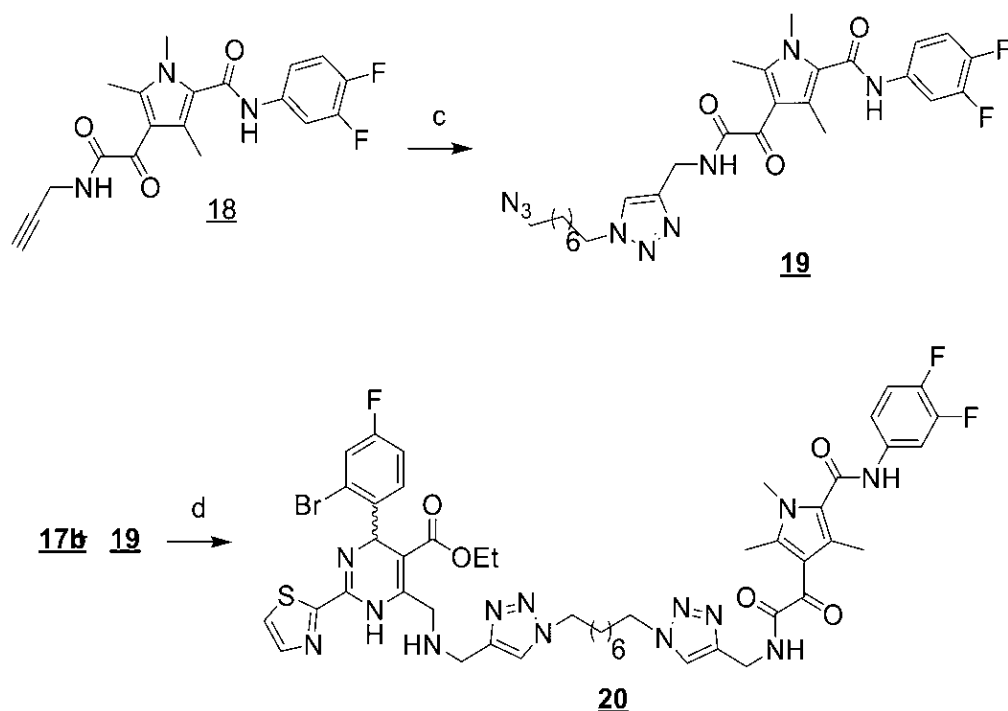
20

30

40

50

【化 1 4 1】



試薬および条件：c) ジアジドオクタン、ナトリウムアスコルベート、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ 、 80°C マイクロ波、20分；d) ナトリウムアスコルベート、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ 、rt、1時間；

【0209】

4-(2-((1-(8-アジドオクチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-オキソアセチル)-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド(19)

18(40mg、0.10mmol)、1,8-ジアジドオクタン(30mg、0.15mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (4mg)、ナトリウムアスコルベート(8mg)のアセトニトリル(1mL)および H_2O (0.5mL)中混合物を、マイクロ波照射下、 80°C で20分間攪拌した。混合物をAcOEtで希釈し、NaClの飽和溶液で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。カラムクロマトグラフィー(98:2 DCM:MeOH)で精製して、19(24mg、42%)を得た。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.91(s, 1H), 7.78-7.68(m, 1H), 7.60-7.54(m, 1H), 7.53-7.46(m, 1H), 7.24-7.08(m, 2H), 4.64-4.53(m, 2H), 4.38-4.26(m, 2H), 3.68(s, 3H), 3.31-3.19(m, 2H), 2.36(s, 3H), 2.32(s, 3H), 1.96-1.81(m, 2H), 1.73(s, 1H), 1.64-1.51(m, 2H), 1.42-1.22(m, 8H). ^{13}C NMR(101MHz, CDCl_3) δ 186.7, 164.7, 160.2, 143.8, 142.0, 126.2, 123.5, 122.3, 117.9, 117.3, 115.6, 109.9, 109.7, 51.5, 50.5, 35.1, 32.5, 30.3, 29.0, 28.9, 28.9, 26.7, 26.5, 12.5, 12.2. ^{19}F NMR(377MHz, CDCl_3) δ -135.4~-135.5(m), -142.2~-142.3(m). LC-MS(ESI) m/z: 570.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0210】

エチル 4-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-6-(((1-(8-(4-(2-(5-(3,4-ジフルオロフェニル)-カルバモイル)-1,2,4-トリメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソアセトアミド)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)オクチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-

イル)メチル)アミノ)メチル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジヒドロピ
リミジン - 5 - カルボキシレート (20)

化合物17b (19mg、0.04mmol)、化合物19 (24mg、0.04mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (42mg、0.17mmol)、ナトリウムアスコルベート (50mg、0.25mmol) のアセトニトリル (2mL) および H_2O (1.5mL) 中混合物を、室温で1時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ 、pH9の溶液で2回洗浄した。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。カラムクロマトグラフィー (95:5 DCM:MeOH) で精製して、化合物20 (19mg、43%) を黄色がかった固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.74 (s, 1H), 8.03–7.97 (m, 1H), 7.86–7.81 (m, 1H), 7.77–7.70 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63–7.59 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47–7.42 (m, 1H), 7.33–7.28 (m, 1H), 7.25–7.18 (m, 2H), 7.17–7.08 (m, 1H), 7.01–6.93 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.65–4.60 (m, 2H), 4.35–4.10 (m, 6H), 4.04–3.95 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.91–1.76 (m, 4H), 1.32–1.17 (m, 8H), 1.10 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 187.4, 186.6, 173.8, 166.2, 164.7, 163.2, 160.1, 146.1, 143.8, 143.0, 141.9, 134.29, 130.7, 130.7, 126.1, 123.4, 123.1, 122.2, 122.0, 120.1, 117.7, 117.4, 117.2, 115.6, 109.8, 109.6, 97.0, 59.8, 58.7, 50.3, 50.2, 47.5, 46.1, 44.9, 35.07, 32.3, 30.1, 30.0, 28.5, 28.4, 26.1, 26.1, 14.2, 12.3, 12.2. ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -110.8, -113.4, -135.6, -142.3.

[0211]

スキーム25

10

20

30

40

50

4- (2- ((1- (12-アジドデシル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル) アミノ) -2-オキソアセチル) -N- (3, 4-ジフルオロフェニル) -1, 3, 5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド (22)

21 (50 mg、0.13 mmol)、1,12-ジアジドドデカン (68 mg、0.27 mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (4 mg)、ナトリウムアスコルベート (8 mg) のアセトニトリル (1 mL) および H_2O (0.5 mL) 中混合物を、マイクロ波照射下、80℃で20分間攪拌した。混合物を AcOEt で希釈し、 NaCl の飽和溶液で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (98:2 DCM:MeOH) で精製して、22 (44 mg、54%) を油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 7.74 (ddd, $J=12.1, 7.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.67–7.61 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.26–7.23 (m, 1H), 7.12 (q, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.31 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.25 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.91–1.82 (m, 2H), 1.64–1.55 (m, 2H), 1.39–1.21 (m, 16H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 186.7, 165.0, 160.2, 151.3 (d, $J=13.2$ Hz), 148.9 (d, $J=13.1$ Hz), 148.2 (d, $J=12.8$ Hz), 145.8 (d, $J=12.7$ Hz), 143.7, 141.8, 134.4 (dd, $J=8.7, 3.2$ Hz), 126.3, 123.4, 122.3, 117.6, 117.2 (d, $J=18.1$ Hz), 115.6 (dd, $J=5.8, 3.6$ Hz), 109.7 (d, $J=21.8$ Hz), 51.5, 50.5, 34.9, 32.3, 30.3, 29.4, 29.4, 29.4, 29.3, 29.1, 29.0, 28.8, 26.7, 26.5, 12.2, 12.1. ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -135.56 ~ -135.73 (m), -142.32 ~ -142.48 (m). LC-MS (ESI) m/z : 626.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0214]

エチル 4-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-6-(((1-(12-(4-(2-(5-(3,4-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-1,2,4-トリメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソアセトアミド)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ドデシル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)アミノ)メチル)-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボキシレート (23)

[0215]

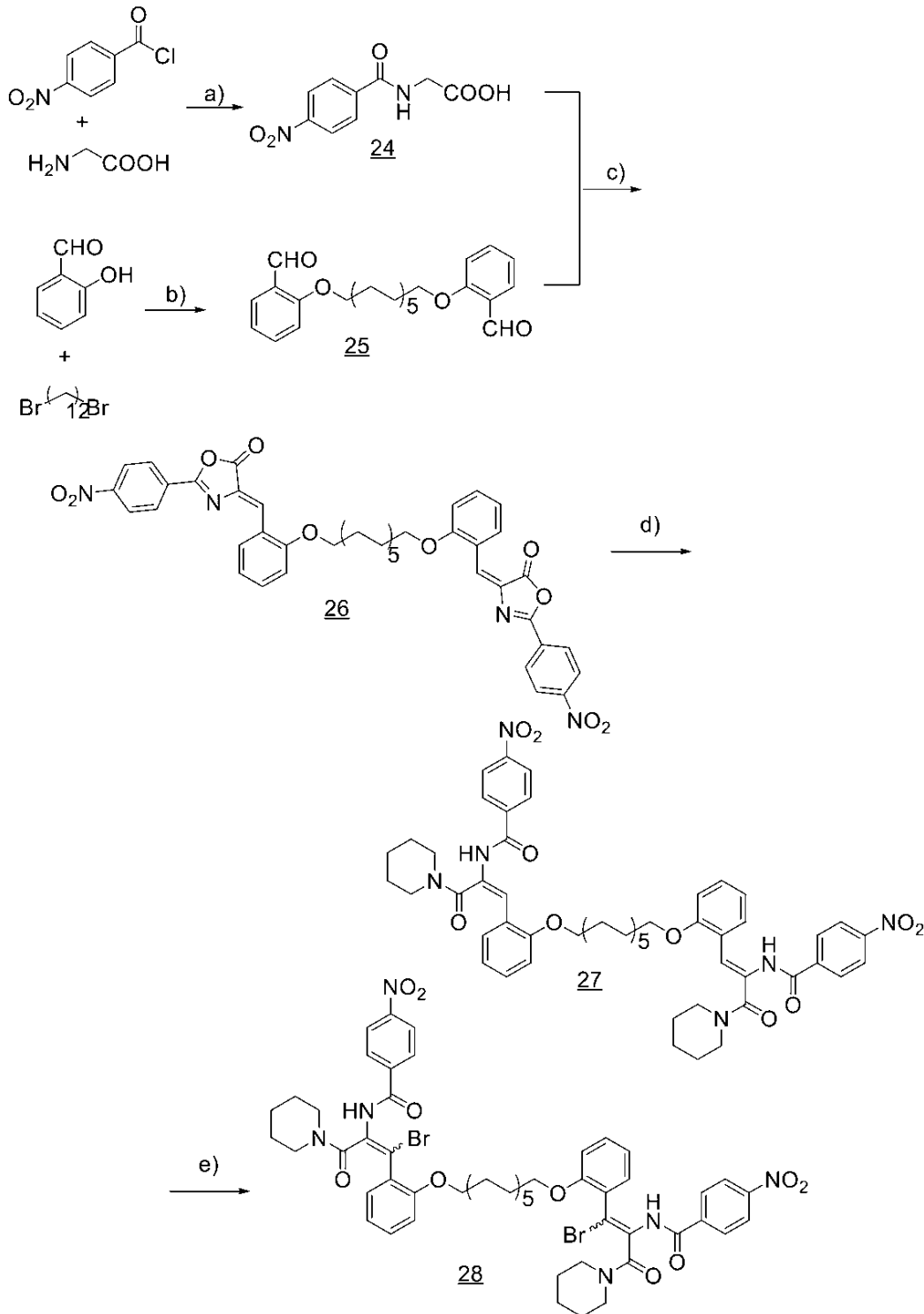
化合物 17b (31 mg、0.07 mmol)、化合物 22 (43 mg、0.07 mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (70 mg、0.28 mmol)、ナトリウムアスコルベート (83 mg、0.42 mmol) のアセトニトリル (4 mL) および H_2O (3 mL) 中混合物を、室温で1時間攪拌した。混合物を DCM で希釈し、 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (pH 9) の溶液で2回洗浄した。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (96:4 DCM:MeOH) で精製して、化合物 23 (15 mg、19%) を黄色がかった固体として得た。2種の異性体が NMR で観察され (比率 9:1)、1つの主要異性体のみが記載される: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.74 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.73 (ddd, $J=12.2, 7.2, 2.5$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52–7.47 (m, 1H), 7.47–7.42 (m, 1H), 7.30 (dd, $J=8.4, 2.6$ Hz, 1H), 7.22–7.17 (m, 1H), 7.17–7.09 (m, 1H), 7.01–6.93 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.61 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.35–4.28 (m, 4H), 4.27–4.12 (m, 2H), 4.06–3.94 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.92–1.82 (m, 4H), 1.32–1.19 (m, 16H), 1.11 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 186.6, 164.5, 160.1, 143.7, 141.9, 134.3, 130.6, 126.1,

123.4, 122.2, 121.9, 117.8, 117.3 (d, $J=18.4$ Hz), 115.4, 114.9, 109.7 (d, $J=21.8$ Hz), 50.4, 50.4, 35.0, 32.4, 30.2, 29.3, 29.3, 29.2, 28.9, 28.9, 26.4, 26.4, 14.2, 12.4, 12.2. ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -110.8, -113.5, -135.4~-135.5 (m, F), -142.2~-142.3 (m, F).

【0216】

スキーム26

【化143】



試薬および条件：a) i) NaOH水溶液、0℃、30分；ii) 濃HCl；b) K₂

10

20

30

40

50

CO₃、DMF、60℃、24時間；c) AcONa、Ac₂O、100℃、2時間；d) ピペリジン、CHCl₃、rt、2時間；e) Br₂、CaCO₃、CHCl₃、rt、24時間。

【0217】

2-(4-ニトロベンズアミド)酢酸(24)

グリシン(0.963g、12.8mmol)の10mLの10%水酸化ナトリウム中の溶液に、4-ニトロベンゾイルクロリド(2g、10.7mmol)を加えた。反応物を0℃で30分間攪拌した後、1MのHCl溶液を添加することにより酸性化した。沈殿した固体を濾別し、固体を水から再結晶化して、24を黄色固体として得た(1.8g、75%)；¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)：δ 12.72(s, 1H), 9.21(t, J=5.9Hz, 1H), 8.33(d, J=8.9Hz, 2H), 8.10(d, J=8.9Hz, 2H), 3.98(d, J=5.9Hz, 2H)；¹³C NMR(101MHz, DMSO)：δ 171.1, 165.0, 149.2, 139.5, 128.8, 123.7, 41.4, 40.1。

【0218】

2,2'-(ドデカン-1,12-ジイルビス(オキシ))ジベンズアルデヒド(25)
1,12-ジブロモドデカン(1.34g、4.09mmol)、サリチルアルデヒド(1g、8.18mmol)およびK₂CO₃(1.13g、8.18mmol)の12mLのDMF中溶液を、60℃で24時間攪拌した。混合物を水でクエンチした。AcOEtで抽出後、合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、留去した。粗製残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 95:5)により精製し、25を白色固体として得た(750mg、56%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)：δ 10.52(d, J=1.8Hz, 2H), 7.83(dd, J=7.3, 1.8Hz, 2H), 7.53(ddd, J=8.4, 7.3, 1.9Hz, 2H), 7.02-6.96(m, 4H), 4.07(t, J=6.4Hz, 4H), 1.88-1.83(m, 4H), 1.54-1.43(m, 4H), 1.37-1.30(m, 13H)；¹³C NMR(101MHz, CDCl₃)：δ 190.0, 161.7, 136.0, 128.3, 125.0, 120.8, 112.6, 68.7, 29.7, 29.4, 29.2, 26.2；SM(ESI)：m/z=411[M+1]；

【0219】

(4Z,4'E)-4,4'-(4,4'-((ドデカン-1,12-ジイルビス(オキシ))ビス(2,1-フェニレン))ビス(メタニルイリデン))ビス(2-(4-ニトロフェニル)オキサゾール-5(4H)-オン)(26)

25(0.552g、1.34mmol)、2-(4-ニトロベンズアミド)酢酸(24)(0.652mg、2.68mmol)、酢酸ナトリウム(0.22g、2.69mmol)および無水酢酸(0.6mL)の混合物を100℃で2時間加熱した。反応物を室温に冷却後、沈殿をエタノールと共にトリチュレートし、水で洗浄後、減圧下で乾燥し、26を黄色固体(0.8g、76%)として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)：δ 8.82(d, J=7.6Hz, 2H), 8.34(q, J=8.7Hz, 8H), 7.98(s, 1H), 7.44(t, J=7.6Hz, 2H), 7.08(t, J=7.6Hz, 2H), 6.93(d, J=8.4Hz, 2H), 4.06(t, J=6.5Hz, 4H), 2.08-1.71(m, 4H), 1.71-1.36(m, 4H), 1.50-1.34(m, 13H)；¹³C NMR(101MHz, CDCl₃)：δ 167.1, 160.9, 159.5, 150.3, 134.0, 133.2, 131.7, 131.6, 129.1, 129.1, 124.2, 122.5, 121.0, 112.0, 69.0, 29.6, 29.4, 29.2, 26.2。SM(ESI)：M/Z=787[M+1]；HRMS

【0220】

N,N'-(1E,1'E)-((ドデカン-1,12-ジイルビス(オキシ))ビス(2,1-フェニレン))ビス(3-オキソ-3-(ピペリジン-1-イル)プロパー-1

ーエン-2, 1-ジイル))ビス(4-ニトロベンズアミド) (27)

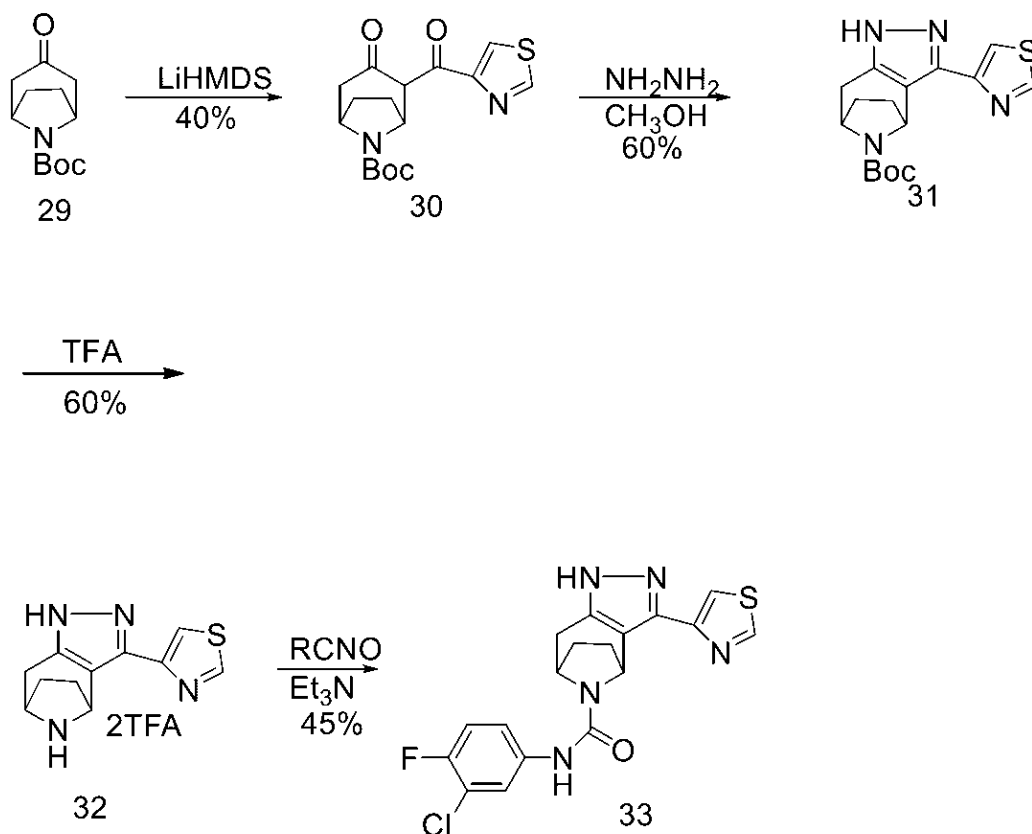
26 (0.8 g、1.01 mmol) のクロロホルム (3 mL) 中溶液に、ピペリジン (0.2 mL、2.035 mmol) のクロロホルム (2 mL) 中溶液を滴加した。反応物を室温で1時間攪拌した。減圧下で揮発物の除去後、粗製残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH 99:1~95:5) により精製後、27を黄色個体 (710 mg、73%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.10 (s, 2H), 8.10 (d, J=8.9 Hz, 4H), 7.98 (d, J=8.9 Hz, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 3H), 7.02-6.94 (m, 4H), 6.31 (s, 2H), 3.98 (t, J=6.6 Hz, 4H), 3.77 (s, 4H), 3.49 (d, J=6.4 Hz, 4H), 1.66 (dt, J=18.8, 6.7 Hz, 12H), 1.36 (q, J=7.1 Hz, 5H), 1.29-1.17 (m, 15H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 167.8, 163.8, 155.9, 149.5, 138.6, 130.1, 129.7, 128.8, 123.5, 123.3, 121.0, 117.6, 113.1, 69.5, 49.3, 43.4, 29.6, 29.4, 29.3, 26.1, 25.8, 25.5, 24.8; SM (IS): m/z = 957 [M+1]; HRMS [0221]

N, N'-(ドデカン-1, 12-ジイルビス(オキシ))ビス(2, 1-フェニレン))ビス(1-ブromo-3-オキソ-3-(ピペリジン-1-イル)プロパー1-エン-2, 1-ジイル))ビス(4-ニトロベンズアミド) (28)

27 (0.3 g、0.313 mmol) のクロロホルム (1 mL) 中溶液に、Br₂ (0.1 mg、0.626 mmol) のクロロホルム (1 mL) 中溶液を滴加した。反応物を室温で24時間攪拌した。減圧下で揮発物の除去後、粗製残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/ヘキサン/MeOH 80/20/1~80/20/5) により精製して、28を黄色個体 (40 mg、9%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.44 (s, 2H), 8.33 (d, J=8.9 Hz, 4H), 8.08 (d, J=8.9 Hz, 4H), 7.35-7.26 (m, 4H), 6.96-6.88 (m, 4H), 4.01 (dt, J=6.3, 3.9 Hz, 4H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.35-3.23 (m, 4H), 3.16 (t, J=10.6 Hz, 2H), 1.80 (p, J=6.3 Hz, 4H), 1.66 (dt, J=18.8, 6.3 Hz, 8H), 1.41 (q, J=5.5, 3.9 Hz, 5H), 1.30-1.21 (m, 15H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 162.2, 157.2, 150.2, 138.4, 131.5, 131.2, 130.7, 128.8, 124.1, 120.3, 111.5, 110.2, 68.3, 47.8, 42.7, 29.7, 29.4, 29.3, 26.3, 25.2, 25.0, 24.3; SM (IS): m/z = 1115 [M+1]; HRMS [0222]

スキーム 27 (R=3-クロロ、4-フルオロフェニル)

【化 1 4 4】



【0 2 2 3】

(*Tert*-ブチル (1*S*, 5*R*)-3-オキソ-2-(チアゾール-4-カルボニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸) (30)

tert-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-オキソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 29 (1.05 g, 4.66 mmol) の THF (14 mL) 中の溶液に、 -75°C で、LiHMDS (THF 中の 1.5 M、4.6 mL、6.9 mmol) を加えた。この温度での 30 分後に、チアゾール-4-カルボニルクロリド (0.7 g, 4.74 mmol) をその溶液に加えた。反応混合物を -75°C で 2 時間間攪拌し、塩化アンモニウムの飽和溶液 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (10 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル: 100/30~100/50) により精製して、白色固体として 30 を得た (0.75 g, 48%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.86 (s, 1H), 8.22 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.40 and 2.35 (2s, 1H), 2.22–2.32 (m, 2H), 2.02–2.04 (m, 1H), 1.70–1.74 (m, 1H), 1.25–1.52 (m, 10H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 197.8, 169.8, 168.7, 154.6, 152.47, 125.5, 114.0, 79.7, 55.6, 52.5, 51.5, 44.0, 34.8, 29.4, 28.3。LC-MS m/z ($M+H$) $^{+}$: 337.4。

【0 2 2 4】

(*Tert*-ブチル (4*S*, 7*R*)-3-(チアゾール-4-イル)-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4,7-エピミノシクロヘプタ[c]ピラゾール-9-カルボキシレート) (31)

30 (200 mg, 0.59 mmol) の MeOH 中溶液に、ヒドラジン-水和物 (0.05 mL) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲ

10

20

30

40

50

ルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール v/v ；100：1～100：10）により精製し、31を白色固体として得た（170mg、86%）。 $^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，400MHz）： δ 8.97（s，1H），7.47（s，1H），5.36（m，1H），4.55（m，1H），3.24–3.38（m，1H），2.59（m，1H），2.15–2.23（m，1H），1.88（t， $J=10\text{Hz}$ ，1H），1.67（m，1H），1.35–1.44（m，10H）。 $^{13}\text{C-NMR}$ （ CDCl_3 ，100MHz）： δ 171.1，153.5，146.5，144.2，132.7，118.4，113.0，79.7，51.4，34.7，30.9，29.2，28.4。LC-MS m/z （ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ ：333.4。

【0225】

（（4S，7R）-N-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-3-（チアゾール-4-イル）-1，4，5，6，7，8-ヘキサヒドロ-4，7-エピミノシクロヘプタ[c]ピラゾール-9-カルボキサミド）（33）

31（200mg、0.6mmol）のジクロロメタン（3mL）中溶液に、TFA（0.5mL）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル（3mL）と共沸蒸留し、エーテル（2mL x 2）で洗浄して32を白色固体として得た（0.23g、85%）。32（0.23g、0.5mmol）のジクロロメタン（2mL）中溶液に、トリエチルアミン（0.28mL、2mmol）および3-クロロ-4-フルオロフェニルイソシアネート（0.09g、0.52mmol）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、水中に注ぎ込んだ（3mL）。混合物を酢酸エチル（5mL x 3）で抽出した。合わせた有機層を水および塩化ナトリウムの飽和溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール（ v/v ）=100：1～100：10）により精製し、33を白色固体として得た（0.13g、65%）。 $^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$ ，400MHz）： δ 9.18および9.22（2s，1H），7.83および7.90（2s，1H），7.69（d， $J=4.8\text{Hz}$ ，1H），7.35（d， $J=7.6\text{Hz}$ ，1H），7.20（t， $J=8.8\text{Hz}$ ，1H），5.62（s，1H），4.72（s，1H），3.21（m，1H），2.51（m，2H），2.28（m，1H），2.10（m，1H），1.82（m，1H），1.67（m，1H）。 $^{19}\text{F-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ，376MHz）： δ 125.4。 $^{13}\text{C-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ，100MHz）： δ 154.6，153.7，151.0，145.8，141.1，137.8，136.6，131.1，120.9，119.7，118.7，116.7，113.8，52.1，51.5，35.1，31.6，29.1。LC-MS m/z （ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ ：404.3。

【0226】

スキーム28：

10

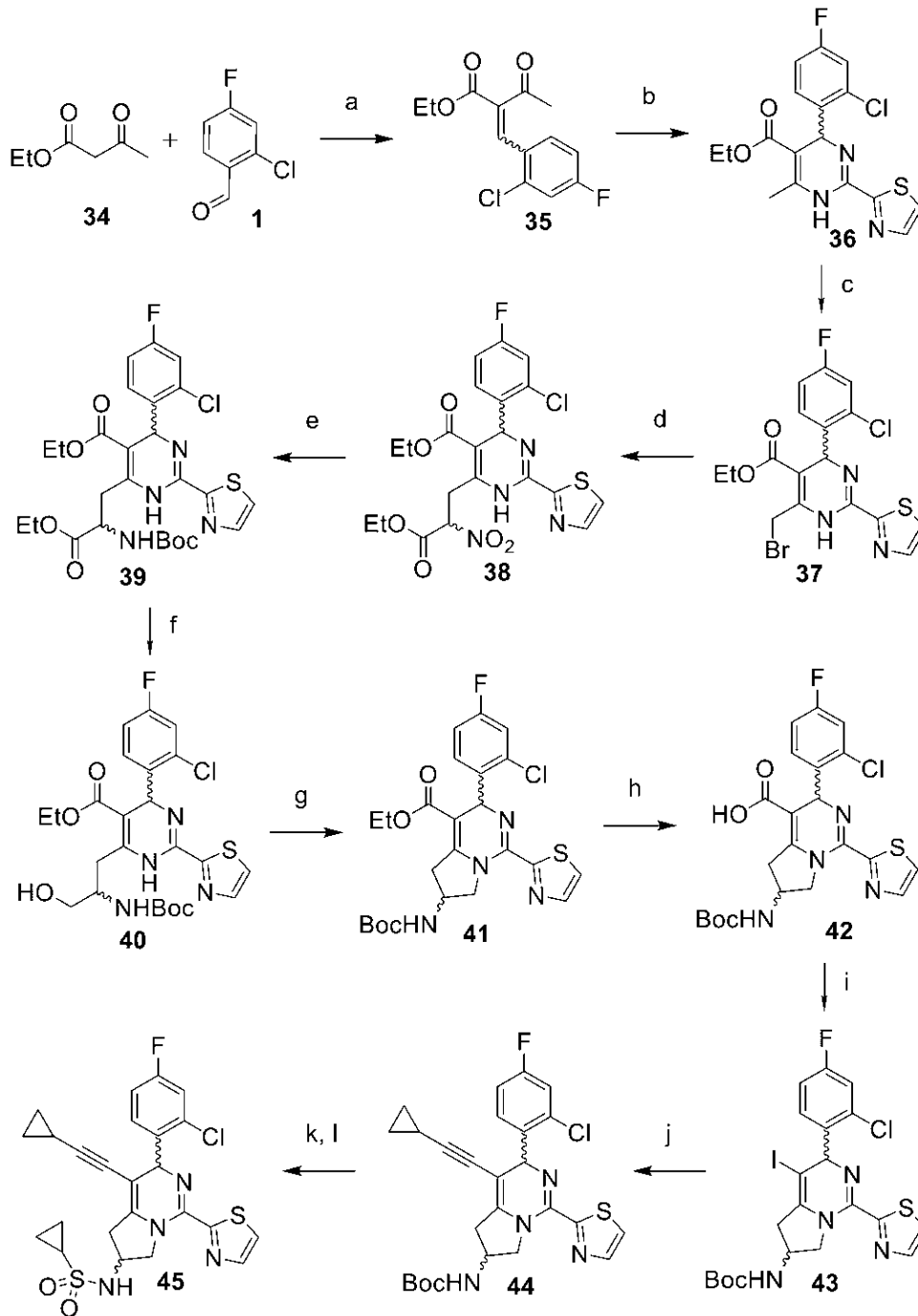
20

30

40

50

【化 1 4 5】



試薬および条件：a) ピペリジン、AcOH、iPrOH、24時間；b) チアゾール-2-カルボキシミドアミド塩酸塩、NMI、THF、60℃、65時間；c) N-ブロモスクシンイミド、1, 2-DCE、55℃、2時間；d) ニトロ酢酸エチル、Cs₂CO₃、DMF、rt、1.5時間；e) H₂、ラネー-Ni、Boc₂O、EtOH、rt、48時間；f) NaBH₄、EtOH、50℃、4時間；g) メタンシルホニルクロリド、Et₃N、DCM、40℃、24時間；h) NaOH、EtOH/H₂O 1:1、60℃、48 h；i) ヨウ化ナトリウム、Na₂CO₃、オキソン、MeOH/H₂O 1:1、rt、18時間；j) シクロプロピルアセチレン、PdCl₂(PPh₃)₂、CuI、Et₃N、DMF、rt、4時間；k) HCl/ジオキサン 4M、DCM、rt、18時間；l) シクロプロパンスルホニルクロリド、ピリジン、rt 4時間。

【0227】

エチル 2-(2-クロロ-4-フルオロベンジリデン)-3-オキソブタノエート (

35)

2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒド (5 g、31.5 mmol) のイソプロパノール (50 mL) 中溶液に、エチル 3-オキソブタノエート (4.83 mL、37.9 mmol)、ピペリジン (0.62 mL、6.3 mmol) および酢酸 (0.9 mL、15.8 mmol) を加えた。混合物を室温で24時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。その後、残留物を AcOEt (100 mL) で希釈し、Na₂CO₃ の飽和溶液で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (9:1 ヘキサン:AcOEt) で精製して、異性体の6:4混合物として35を得た (6.56 g、77%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (s, 0.4H), 7.80 (s, 0.6H), 7.46 (dd, J=8.7, 5.9 Hz, 0.6H), 7.35 (dd, J=8.7, 5.9 Hz, 0.4H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.03-6.94 (m, 1H), 4.32 (q, J=6.9 Hz, 0.8H), 4.25 (q, J=7.1 Hz, 1.2H), 2.46 (s, 1.8H), 2.26 (s, 1.2H), 1.35 (t, J=7.1 Hz, 1.2H), 1.21 (t, J=7.1 Hz, 1.8H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.1, 194.5, 166.8, 164.6, 164.5, 163.9, 162.1, 161.9, 137.0, 136.6, 136.4, 135.9 (d, J=10.5 Hz), 135.6 (d, J=10.4 Hz), 131.5 (d, J=9.1 Hz), 130.7 (d, J=9.1 Hz), 128.3 (d, J=3.8 Hz), 128.0 (d, J=3.7 Hz), 117.5 (d, J=24.9 Hz), 117.5 (d, J=24.9 Hz), 114.6 (d, J=21.4 Hz), 114.5 (d, J=21.5 Hz), 61.8, 61.8, 31.3, 26.8, 14.1, 13.9。¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -107.3~-107.4 (m, F), -107.7~-107.7 (m, F)。HRMS (ESI) m/z C₁₃H₁₃ClFO₃ [M+H]⁺ 計算値: 271.0459; 実測値: 271.0526。

【0228】

エチル 4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メチル-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボキシレート (36)

化合物35 (6.56 g、24.2 mmol)、チアゾール-2-カルボキシミドアミド塩酸塩 (4.74 g、29.1 mmol) およびN-メチルイミダゾール (3.84 mL、48.4 mmol) のTHF (70 mL) 中混合物を窒素雰囲気下、60℃で65時間攪拌した。その後、混合物をNH₄Clの水溶液 (200 mL) 中に注ぎ込み、AcOEt (3x50 mL) で抽出した。あわせた有機層をNa₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (7:3 ヘキサン:AcOEt) で精製して、化合物36を黄色固体として得た (8.56 g、93%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, J=3.1 Hz, 0.25H), 7.80 (d, J=3.1 Hz, 0.75H), 7.50 (d, J=3.1 Hz, 0.25H), 7.43 (d, J=3.1 Hz, 0.75H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.97-6.88 (m, 1H), 6.20 (s, 0.75H), 6.08 (d, J=2.4 Hz, 0.25H), 4.09-4.00 (m, 2H), 2.57 (s, 0.75H), 2.51 (s, 2.25H), 1.13 (t, J=7.1 Hz, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.3, 166.1, 163.2, 162.8, 162.7, 162.5, 160.7, 160.2, 157.7, 149.2, 145.1, 143.9, 143.8, 142.8, 138.3 (d, J=3.5 Hz), 136.7 (d, J=3.5 Hz), 133.7 (d, J=10.3 Hz), 132.5 (d, J=10.5 Hz), 130.7 (d, J=8.9 Hz), 130.6 (d, J=9.0 Hz), 124.2, 123.2, 117.0 (d, J=24.8 Hz), 116.8 (d, J=24.5 Hz), 114.8 (d, J=21.0 Hz), 114.3 (d, J=20.9 Hz), 104.6, 98.9, 60.1, 59.9, 56.2, 49.4, 23.2, 18.7, 14.1。¹⁹F NMR (377 MHz,

CDCl_3) δ -111.6 ~ -111.7 (m, F), -113.4 to -113.5 (m, F). HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClFN}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値: 380.0558; 実測値: 380.0621.

【0229】

エチル 6-(ブロモメチル)-4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボキシレート (37)

化合物36 (8.56 g、22.5 mmol) を55℃で1,2-DCE (50 mL) および酢酸 (35 mL) の溶液に溶解した。N-ブロモスクシンイミド (4.41 g、24.8 mmol) の1,2-DCE (150 mL) および酢酸 (35 mL) 中溶液を、上記溶液に55℃で1.5時間かけて滴加した。滴加後、混合物をさらに30分間攪拌した後、室温まで冷却した。その後、混合物を Na_2CO_3 (300 mL) の飽和溶液に注ぎ込み、DCM (3 x 50 mL) で抽出した。あわせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (9:1 ヘキサン:AcOEt) で精製して、化合物37を黄色油として得た (6.73 g、65%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 0.3 H), 7.84 (d, $J=3.1$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J=3.1$ Hz, 0.7 H), 7.48 (s, 0.7 H), 7.46 (d, $J=3.2$ Hz, 0.3 H), 7.44-7.34 (m, 1 H), 7.14 (dd, $J=8.3, 2.5$ Hz, 1 H), 7.01-6.90 (m, 1 H), 6.20 (s, 0.3 H), 6.11 (d, $J=2.5$ Hz, 0.7 H), 4.98-4.90 (m, 1 H), 4.75 (d, $J=11.3$ Hz, 0.3 H), 4.59 (d, $J=8.4$ Hz, 0.7 H), 4.17-4.04 (m, 2 H), 1.19-1.12 (m, 3 H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 165.3, 164.7, 163.3, 162.0, 160.8, 155.7, 150.3, 143.9, 143.0 (d, $J=11.9$ Hz), 136.2, 132.5 (d, $J=10.5$ Hz), 130.5 (d, $J=9.2$ Hz), 124.6, 123.4, 117.1 (d, $J=24.8$ Hz), 115.1 (d, $J=21.1$ Hz), 114.5 (d, $J=21.4$ Hz), 106.0, 60.7, 60.6, 56.1, 49.2, 31.8, 26.1, 14.0. ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -110.94 ~ -111.0 (m, F), -112.7 ~ -112.8 (m, F). HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrClFN}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値: 457.9663; 実測値: 457.9726.

【0230】

エチル 4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-(3-エトキシ-2-ニトロ-3-オキソプロピル)-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボキシレート (38)

炭酸セシウム (14.2 g、43.5 mmol) を、37 (6.60 g、14.4 mmol) およびエチルニトロアセテート (3.2 mL、28.8 mmol) のDMF (50 mL) 中溶液に加えた。混合物を室温で1.5時間攪拌後、水 (500 mL) 中に注ぎ込み、DCM (3 x 100 mL) で抽出した。あわせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (9:1 ヘキサン:AcOEt) で精製して、38を黄色油として得た (5.19 g、71%)。NMRスペクトルは、2種の異性体 (5:5) を示した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $J=3.1$ Hz, 1 H), 7.56-7.49 (m, 2 H), 7.39-7.32 (m, 1 H), 7.17-7.11 (m, 1 H), 6.99 (qd, $J=7.8, 2.6$ Hz, 1 H), 6.12 (d, $J=10.5$ Hz, 1 H), 6.01-5.93 (m, 1 H), 4.38-4.16 (m, 3 H), 4.08 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H), 3.82 (dd, $J=17.6, 4.8$ Hz, 0.5 H), 3.66 (dd, $J=17.5, 4.4$ Hz, 0.5 H), 1.33 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 165.3, 165.2, 163.3, 161.9, 160.8, 153.8, 153.5, 149.6, 143.9, 136.3, 132.5, 130.8 (t, $J=8.9$ Hz), 125.0

, 124.9, 117.3, 117.1 (d, $J=24.7$ Hz), 117.0 (d, $J=24.9$ Hz), 115.1 (t, $J=22$ Hz), 104.9, 85.4, 77.4, 63.0, 60.5, 49.4, 35.0, 35.0, 14.0, 14.0. ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -110.95~-111.03 (m, F). HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClFN}_4\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値: 511.0776; 実測値: 511.0841.

【0231】

エチル 6-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-エトキシ-3-オキソプロピル)-4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボキシレート (39)

市販のラネーニッケルの水 (5 mL) 中溶液を EtOH で 3 回洗浄した。その後、ラネーニッケルを EtOH (50 mL) 中に懸濁させた後、38 (5.19 g、10.2 mmol) の EtOH (150 mL) 中溶液およびジ-tert-ブチルジカーボネート (4.45 g、20.4 mmol) を加えた。混合物を水素下 (1 気圧)、室温で 48 時間攪拌した。次いで混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (7:3 ヘキサン: AcOEt) で精製して、39 を黄色油として得た (5.46 g、92%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86-7.80 (m, 1H), 7.55-7.33 (m, 3H), 7.16-7.09 (m, 1H), 7.01-6.88 (m, 1H), 6.21 (d, $J=12.4$ Hz, 0.3H), 6.13-6.08 (m, 0.9H), 6.01 (d, $J=8.4$ Hz, 0.3H), 4.75-4.65 (m, 0.5H), 4.56 (d, $J=17.2$ Hz, 0.3H), 4.45 (d, $J=17.2$ Hz, 0.3H), 4.39-4.30 (m, 0.5H), 4.26-4.15 (m, 1.75H), 4.15-4.00 (m, 2.8H), 3.70 (dd, $J=14.6, 7.4$ Hz, 0.3H), 3.61 (dd, $J=14.9, 7.4$ Hz, 0.3H), 3.38 (dd, $J=15.0, 4.2$ Hz, 0.3H), 3.18 (dd, $J=14.6, 4.5$ Hz, 0.3H), 1.56-1.39 (m, 9H), 1.30-1.23 (m, 3H), 1.18-1.09 (m, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 172.3, 171.5, 171.4, 171.1, 165.8, 165.7, 165.3, 163.2, 162.5, 162.27, 162.2, 162.1, 160.8, 156.9, 156.2, 155.8, 151.1, 149.5, 149.3, 149.1, 143.9, 142.9, 136.5 (d, $J=8.5$ Hz), 133.6 (d, $J=10.5$ Hz), 132.5 (d, $J=10.2$ Hz), 131.0 (d, $J=8.4$ Hz), 130.8 (d, $J=10.9$ Hz), 124.7 (d, $J=10.2$ Hz), 123.2, 117.1, 117.1, 116.9, 116.8, 115.1, 114.9, 106.42, 106.2, 104.4, 79.3, 62.3, 61.9, 61.1, 60.4, 56.2, 56.0, 52.6, 52.6, 49.6, 49.4, 36.2, 36.0, 32.9, 28.4, 28.3, 27.7, 14.2. ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -111.13~-111.45 (m, F), -113.22~-113.33 (m, F). HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClFN}_4\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値: 581.1559; 実測値: 581.1623.

【0232】

エチル 6-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシプロピル)-4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボキシレート (40)

ホウ化水素ナトリウム (1.39 g、36.9 mmol) を、窒素雰囲気下で 39 (5.36 g、9.2 mmol) のエタノール (150 mL) 中溶液に加えた。混合物を 50 °C で 4 時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル (100 mL) に溶解し、水 (200 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (10:0~0:1

0 ヘキサン：AcOEt)で精製し、40を黄色油として得た(3.17g、64%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.86–7.79 (m, 1H), 7.57–7.49 (m, 1H), 7.44–7.40 (m, 0.5H), 7.40–7.31 (m, 1H), 7.17–7.09 (m, 1H), 7.01–6.87 (m, 1H), 6.22 (s, 0.25H), 6.17 (s, 0.2H), 6.11 (d, J=2.4Hz, 0.2H), 6.09 (d, J=2.5Hz, 0.25H), 5.92 (d, J=7.4Hz, 0.2H), 5.80 (d, J=7.4Hz, 0.25H), 5.67 (d, J=7.2Hz, 0.2H), 5.51 (d, J=9.3Hz, 0.25H), 4.24–3.83 (m, 3.7H), 3.83–3.60 (m, 2.3H), 3.47 (dd, J=13.2, 8.9Hz, 0.3H), 3.41–3.27 (m, 0.7H), 3.11–2.98 (m, 0.5H), 2.93 (dd, J=12.5, 6.6Hz, 0.25H), 2.77 (dd, J=13.2, 5.9Hz, 0.25H), 2.43 (s, 0.2H), 1.44 (s, 9H), 1.16–1.08 (m, 3H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 163.3, 162.8, 162.7, 162.5, 161.9, 161.8, 160.8, 160.3, 158.6, 158.1, 157.0, 156.7, 156.1, 154.8, 151.0, 149.3, 149.2, 148.3, 147.5, 146.6, 145.8, 144.0, 144.0, 143.3, 142.9, 142.0, 141.9, 138.4, 136.5, 136.4, 133.6, 133.5, 132.6, 131.0, 130.6, 130.6, 130.5, 130.5, 124.6, 124.5, 123.1, 117.3, 117.3, 117.1, 117.0, 117.0, 116.8, 116.7, 115.1 (d, J=21.9Hz), 114.5 (d, J=20.8Hz), 106.7 (d, J=16.1Hz), 79.8, 79.8, 79.1, 79.1, 65.5, 65.4, 65.3, 65.2, 63.5, 63.2, 63.1, 62.8, 60.8, 60.8, 60.6, 60.6, 60.4, 59.6, 58.0, 57.9, 56.4, 55.9, 53.4, 52.2, 52.1, 52.1, 51.5, 51.5, 49.7, 49.6, 36.0, 36.0, 35.8, 32.9, 32.2, 28.5, 28.4, 28.4. ¹⁹F NMR (377MHz, CDCl₃) δ -110.8~-111.0 (m, F), -113.0~-113.0 (m, F), -113.1~-113.2 (m, F). HRMS (ESI) m/z C₂₄H₂₉ClF₄N₄O₅S [M+H]⁺ 計算値: 539.1453; 実測値: 539.1518.

[0233]

エチル 6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロピロロ[1,2-c]ピリミジン-4-カルボキシレート(41)

メタンスルホンクロリド(0.91mL、11.8mmol)を、窒素雰囲気下で、39(3.17g、5.9mmol)およびトリメチルアミン(1.6mL、5.9mmol)のジクロロメタン(150mL)中溶液に加えた。混合物を40℃で混合が完了するまで24時間攪拌した。その後、混合物をNH₄Clの水溶液(200mL)中に注ぎ込み、DCM(2x100mL)で抽出した。あわせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(7:3 ヘキサン：AcOEt)で精製して、41を黄色固体として得た(2.00g、65%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J=3.2Hz, 0.6H), 7.80 (d, J=3.2Hz, 0.4H), 7.37 (d, J=3.2Hz, 0.6H), 7.36 (d, J=3.2Hz, 0.4H), 7.32 (dd, J=8.6, 6.1Hz, 0.6H), 7.28–7.23 (m, 0.4H), 7.16–7.10 (m, 1H), 6.97–6.89 (m, 1H), 6.18 (s, 0.6H), 6.17 (s, 0.4H), 4.87–4.78 (m, 1H), 4.50–4.30 (m, 3H), 4.09–4.01 (m, 2H), 3.56 (dd, J=18.0, 7.2Hz, 0.4H), 3.41–3.34 (m, 0.6H), 3.28 (dd, J=18.4, 6.3Hz, 0.6H), 3.08 (dd, J=18.0, 6.1Hz, 0.4H), 1.47 (s, 5.4H),

1.46 (s, 3.6H), 1.15 (t, $J=7.1$ Hz, 1.8H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 1.2H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 166.0, 166.0, 164.3, 164.2, 162.7, 162.7, 160.3, 160.2, 155.2, 155.2, 151.9, 151.5, 144.7, 144.2, 143.2, 143.1, 138.2 (d, $J=3.4$ Hz), 138.0 (d, $J=3.5$ Hz), 133.9 (dd, $J=12.4, 10.5$ Hz), 130.8 (t, $J=9.3$ Hz), 122.80, 117.2 (d, $J=10.4$ Hz), 117.0 (d, $J=10.4$ Hz), 114.3, 114.1, 96.5, 96.3, 80.2, 60.0, 59.9, 57.9, 56.6, 56.4, 56.2, 48.0, 37.6, 37.1, 28.4, 28.4, 14.2, 14.2. ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -113.3~-113.5 (m, F). HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClFN}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値: 521.1347; 実測値: 521.1413.

【0234】

6-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(チアゾール-2-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロピロロ[1,2-c]ピリミジン-4-カルボン酸(42)

水酸化ナトリウム(456mg、11.4mmol)の水(50mL)中の溶液を、41(2.00g、3.8mmol)のエタノール(150mL)中溶液に加えた。混合物を60℃で48時間攪拌後、塩化アンモニウムの水溶液(200mL)中に注ぎ込み、酢酸エチル(3x50mL)で抽出した。あわせた層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(6:4~0:10 ヘキサン:AcOEt)で精製し、42をオレンジ色固体として得た(1.48g、79%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.82-7.77 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 0.45H), 7.24-7.17 (m, 0.55), 7.15-7.09 (m, 1H), 6.96-6.87 (m, 1H), 6.14 (s, 0.55H), 6.11 (s, 0.45H), 4.98-4.80 (m, 1H), 4.48-4.17 (m, 3H), 3.56-2.99 (m, 2H), 1.46 (s, 5H), 1.45 (s, 4H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 164.1, 144.6, 144.1, 143.2, 143.2, 137.1, 134.1, 130.5, 123.0, 117.5, 117.2, 114.2 (d, $J=7.7$ Hz), 114.0 (d, $J=7.5$ Hz), 94.7, 58.1, 56.4, 56.1, 56.1, 47.8, 37.4, 28.4, 28.4, 14.2. ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -113.3. HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClFN}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値: 493.1034; 実測値: 493.1099.

【0235】

tert-ブチル(3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヨード-1-(チアゾール-2-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロピロロ[1,2-c]ピリミジン-6-イル)カルバメート(43)

ヨウ化ナトリウム(2.25g、15.0mmol)を、42(1.48g、3.0mmol)および Na_2CO_3 (350mg、3.3mmol)のメタノール(70mL)および水(70mL)中溶液に加えた。アルミニウムフویلでフラスコを光から保護した後、オキシソ(登録商標)(1.94g、3.15mmol)を混合物に加え、反応物を18時間攪拌した。混合物を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ の飽和溶液(200mL)に注ぎ込み、酢酸エチル(3x100mL)で抽出した。あわせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(6:4 ヘキサン:AcOEt)で精製して、43を黄色固体として得た(926mg、54%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.86-4.76 (m, 1H), 4.58-4.49 (m, 0.5H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.44-4.30 (m, 1.5H), 3.0

4-2.93 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 1.50-1.43 (m, 9H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 164.4, 163.0, 163.2, 160.5, 160.5, 155.1, 155.1, 145.3, 144.9, 143.2, 143.2, 141.5, 141.4, 137.3, 137.2, 136.9, 136.9, 134.0 (d, $J=8.6\text{ Hz}$), 133.9 (d, $J=8.6\text{ Hz}$), 131.5 (d, $J=1.9\text{ Hz}$), 131.4 (d, $J=1.7\text{ Hz}$), 122.5, 117.2 (d, $J=20.5\text{ Hz}$), 117.0 (d, $J=20.1\text{ Hz}$), 114.6, 114.4, 80.2, 65.5, 65.1, 64.7, 58.7, 57.8, 47.2, 40.6, 40.4, 28.4, 28.4. ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -112.6~-112.7 (m, F). HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClFIN}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値: 575.0102; 実測値: 575.0169.

[0236]

tert-ブチル(3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-(シクロプロピルエチニル)-1-(チアゾール-2-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロピロロ[1,2-c]ピリミジン-6-イル)カルバメート(44)

43(100mg、0.17mmol)のDMF(5mL)中溶液に、窒素雰囲気下で、シクロプロピルアセチレン(22 μL 、0.26mmol)、トリメチルアミン(0.07mL、0.51mmol)、銅ヨード(2mg、0.01mmol)およびPdCl₂(PPh₃)₂(21mL、0.03mmol)を加えた。混合物を室温で4時間撹拌した後、NH₄Clの水溶液(50mL)の添加によりクエンチした。溶液を酢酸エチル(3 $\times$ 20mL)で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(8:2 ヘキサン:AcOEt)で精製して、44を黄色油として得た(69mg、79%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.84-7.79 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.86-4.70 (m, 1H), 4.45-4.27 (m, 3H), 3.05-2.93 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.31-1.18 (m, 1H), 0.78-0.66 (m, 2H), 0.63-0.45 (m, 2H). ^{13}C NMR(101MHz, CDCl_3) δ 164.9, 164.9, 162.8, 162.8, 160.4, 160.3, 155.2, 145.4, 143.3, 142.6, 138.1, 138.0, 133.8, 133.7, 131.4 (d, $J=8.9\text{ Hz}$), 131.2 (d, $J=8.9\text{ Hz}$), 122.6, 122.5, 116.8 (d, $J=24.6\text{ Hz}$), 116.4 (d, $J=24.6\text{ Hz}$), 114.4 (d, $J=20.9\text{ Hz}$), 114.4 (d, $J=20.9\text{ Hz}$), 96.8, 96.7, 90.7, 90.5, 80.2, 71.9, 71.8, 59.4, 58.7, 57.8, 57.7, 48.1, 35.8, 28.5, 14.3, 8.8, 8.8, 0.5, 0.5. ^{19}F NMR(377MHz, CDCl_3) δ -113.8~-113.9 (m, F), -114.0~-114.0 (m, F). HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClFIN}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値: 513.1449; 実測値: 513.1516.

[0237]

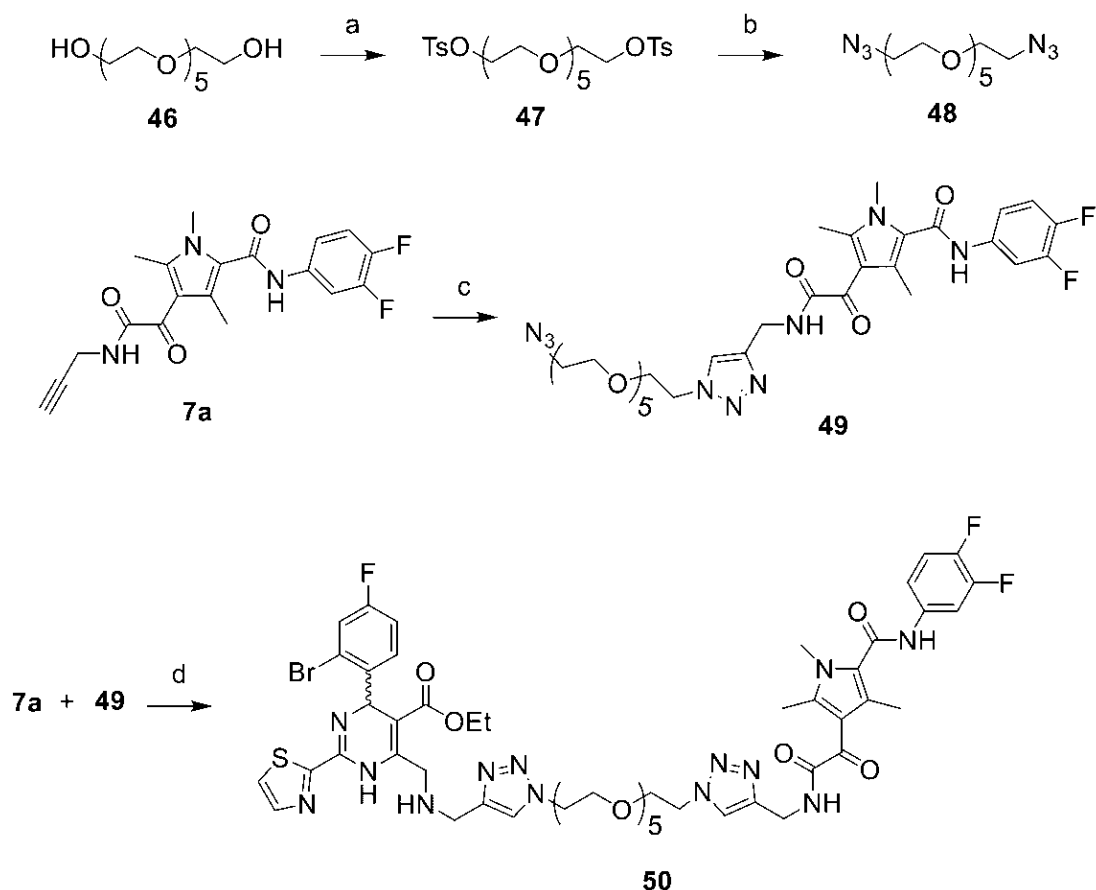
N-(3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-(シクロプロピルエチニル)-1-(チアゾール-2-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロピロロ[1,2-c]ピリミジン-6-イル)シクロプロパンスルホンアミド(45)

HClのジオキサン(4M、1.5mL)中の溶液を、44(69mg、0.13mmol)のDCM(10mL)中溶液に、0 $^{\circ}\text{C}$ で添加した。混合物を室温で18時間撹拌した後、減圧下で濃縮した。粗製化合物(LC-MS (ESI) m/z : 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$)のピリジン(2mL)中溶液に、窒素雰囲気下で、シクロプロパンスルホニルクロリド(20 μL 、0.2mmol)を加えた。混合物を室温で2時間撹拌した。反応を完結させるために、シクロプロパンスルホニルクロリド(20 μL 、0.2mmol)を2時

間毎に4時間にわたり再度添加した。その後、混合物を Na_2CO_3 (30 mL) の飽和溶液に注ぎ込み、DCM (3 x 10 mL) で抽出した。あわせた有機層を水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した後、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (8 : 2 ヘキサン : AcOEt) で精製して、45 (25 mg, 37%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.40–7.31 (m, 2H), 7.11 (dd, $J=8.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.00 (dt, $J=8.3, 2.6$ Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.81 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J=11.7, 5.7$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J=12.1, 4.0$ Hz, 1H), 4.25–4.16 (m, 1H), 3.07 (dd, $J=16.3, 7.3$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J=16.9, 4.5$ Hz, 1H), 2.50–2.41 (m, 1H), 1.23–1.16 (m, 3H), 1.06–1.00 (m, 2H), 0.77–0.70 (m, 2H), 0.62–0.49 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 164.7, 162.8, 160.4, 145.1, 143.3, 141.7, 137.8 (d, $J=3.4$ Hz), 133.8 (d, $J=10.4$ Hz), 131.4 (d, $J=8.8$ Hz), 122.7, 116.8, 116.6, 114.5, 114.3, 97.1, 91.0, 71.6, 59.2, 57.8, 50.9, 36.4, 31.4, 8.8, 6.0, 5.9, 0.5. ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -113.62 (q, $J=7.9$ Hz). HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClFN}_4\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値: 517.0857; 実測値: 517.0922. [0238]

スキーム29:

【化146】



試薬および条件: a) トシルクロリド、トリエチルアミン、 CHCl_3 、RT 2時間; b) アジ化ナトリウム、DMF、80°C、24時間; c) 48、ナトリウムアスコルベート、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ 、80°Cマイクロ波、20分; d) ナトリウム

ムアスコルベート、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ 、RT、3時間。

【0239】

3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサヘプタデカン-1, 17-ジイル ビス(4-メチルベンゼンスルホネート) (47)

トリエチルアミン(0.92 mL、6.4 mmol) およびトシルクロリド(0.91 g、4.8 mmol) を、3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサヘプタデカン-1, 17-ジオール(46)(0.4 mL、1.6 mmol) のクロロホルム(10 mL) 中溶液に0℃で加えた。その後、混合物を室温で2時間攪拌し、 Na_2CO_3 (100 mL) の飽和溶液でクエンチした後、DCM(2 x 50 mL) で抽出した。あわせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(7:3 ヘキサン:AcOEt)で精製して、47を油として得た(870 mg、92%)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, $J=8.3$ Hz, 4H), 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 4H), 4.17–4.13 (m, 4H), 3.70–3.66 (m, 4H), 3.62 (s, 8H), 3.58 (s, 8H), 2.45 (s, 6H). ^{13}C NMR(101 MHz, CDCl_3) δ 144.8, 133.0, 129.8, 128.0, 70.7, 70.6, 70.5, 70.5, 69.3, 68.7, 21.6.

【0240】

1, 17-ジアジド-3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサヘプタデカン(48)

アジ化ナトリウム(385 mg、5.9 mmol) を、窒素雰囲気下で、47(870 mg、1.47 mmol) のDMF(8 mL) 中溶液に加えた。混合物を80℃で24時間攪拌した。水(100 mL) を添加した後、ヘキサン(3 x 30 mL) で抽出した。あわせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、48(430 mg、88%)を得た。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 3.70–3.64 (m, 20H), 3.41–3.37 (m, 4H). ^{13}C NMR(101 MHz, CDCl_3) δ 70.4, 70.4, 70.3, 69.8, 50.5. LC-MS(ESI) m/z : 333.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0241】

4-(2-((1-(17-アジド-3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサヘプタデシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-オキソアセチル)-N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド(49)

7a(50 mg、0.13 mmol)、48(95 mg、0.26 mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (4 mg)、ナトリウムアスコルベート(8 mg) のアセトニトリル(1 mL) および H_2O (0.5 mL) 中混合物を、マイクロ波照射下、80℃で20分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、 NaCl の飽和溶液で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(98:2 DCM:MeOH)で精製して、49(36 mg、40%)を得た。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=12.2, 7.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.26–7.20 (m, 1H), 7.13 (q, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.64–4.56 (m, 2H), 4.53 (t, $J=4.9$ Hz, 2H), 3.85 (t, $J=4.0$ Hz, 2H), 3.70–3.56 (m, 20H), 3.37 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). ^{13}C NMR(101 MHz, CDCl_3) δ 186.8, 164.8, 160.2, 151.3 (d, $J=13.2$ Hz), 148.9 (d, $J=13.0$ Hz), 148.2 (d, $J=12.9$ Hz), 145.8 (d, $J=12.8$ Hz), 141.9, 134.4 (dd, $J=8.6, 3.1$ Hz), 126.1, 123.7, 123.4, 117.7, 117.3 (d, $J=18.0$ Hz), 115.6 (dd, $J=5.8, 3.5$ Hz), 109.8 (d, $J=21.8$ Hz), 70.6, 70.6, 70.5, 70.5, 70.4, 70.0, 69.3, 50.7, 50.4, 34.9, 32.3, 12.3, 12.0. ^{19}F NMR(377 MHz

z, CDCl₃) δ -135.6~-135.7 (m, F), -142.4~-142.5 (m, F). HRMS (ESI) m/z C₃₁H₄₂F₂N₉O₈ [M+H]⁺ 計算値: 706.3046; 実測値: 706.3102。

【0242】

エチル 4-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-6-(((1-(17-(4-(2-(5-(3,4-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-1,2,4-トリメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソアセトアミド)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデシル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)アミノ)メチル)-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボキシレート (50)

7a (22mg, 0.05mmol)、49 (36mg, 0.05mmol)、CuSO₄·5H₂O (50mg, 0.2mmol)、ナトリウムアスコルベート (60mg, 0.3mmol) のアセトニトリル (4mL) および H₂O (3mL) 中混合物を、室温で3時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、NH₄OH/NH₄Cl、pH9の溶液で2回洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (96:4 DCM:MeOH) で精製して、50 (10mg, 17%) を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.81 (s, 0.5H), 8.22-8.15 (m, 1H), 7.86-7.83 (m, 1.4H), 7.82 (s, 0.4H), 7.79 (s, 0.6H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.69 (s, 0.4H), 7.64-7.59 (m, 0.6H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.43 (d, J=3.1Hz, 0.6H), 7.33-7.20 (m, 2.6H), 7.17-7.07 (m, 1H), 7.02 (dt, J=8.2, 2.5Hz, 0.4H), 6.96 (dt, J=8.3, 2.6Hz), 6.14-6.08 (m, 1H), 4.79-4.72 (m, 0.4H), 4.66-4.60 (m, 1.6H), 4.55-4.46 (m, 4H), 4.27-4.19 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 1.4H), 4.03-3.96 (m, 0.6H), 3.91 (s, 1H), 3.88-3.79 (m, 4H), 3.75-3.69 (m, 0.6H), 3.67 (s, 3H), 3.64-3.51 (m, 16H), 2.37 (s, 1.8H), 2.36 (s, 1.2H), 2.31 (s, 1, 2H), 2.26 (s, 1, 8H), 1.29-1.22 (m, 1.2H), 1.10 (t, J=7.1Hz, 1.8H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 186.8, 169.1, 166.1, 164.8, 164.7, 163.1, 162.2, 160.2, 160.2, 160.1, 160.1, 151.1, 147.8, 145.9, 144.3, 143.8, 143.7, 143.6, 143.2, 141.8, 141.8, 140.1, 140.0, 134.5, 131.4 (d, J=9.0Hz), 130.7 (d, J=8.6Hz), 126.2, 126.1, 124.3, 123.6, 123.6, 123.3, 123.3, 123.1, 123.1, 120.5 (d, J=24.7Hz), 120.0 (d, J=24.2Hz), 117.7, 117.7, 117.3, 117.3, 117.1, 117.1, 115.6, 115.5, 115.1, 114.9, 109.9, 109.8, 109.7, 109.3, 97.1, 70.5, 70.4, 69.5, 69.4, 60.4, 59.8, 58.6, 52.1, 51.6, 50.3, 50.2, 47.4, 44.8, 37.1, 35.0, 32.3, 29.7, 14.2, 14.1, 12.3, 12.2, 12.1, 12.1. ¹⁹F NMR (377MHz, CDCl₃) δ -110.7 (q, J=7.5Hz, 0.4F), -113.4 (q, J=8.1Hz, 0.6F), -135.6~-135.7 (m, F), -142.4~-142.7 (m, F). HRMS (ESI) m/z C₅₁H₆₀BrF₃N₁₃O₁₀S [M+H]⁺ 計算値: 1182.3364; 実測値: 1182.3429。

【0243】

スキーム30:

10

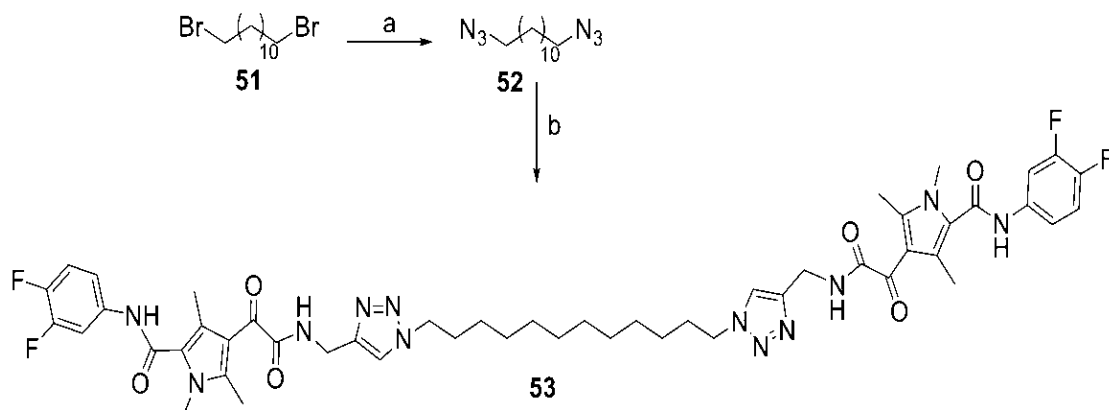
20

30

40

50

【化 1 4 7】



10

試薬および条件：a) アジ化ナトリウム、DMF、80 °C、一晚；b) 7a、ナトリウムアスコルベート、CuSO₄・5H₂O、ACN/H₂O、80 °Cマイクロ波、10分。

【0 2 4 4】

1, 10-ジアジドドデカン (52)

アジ化ナトリウム (260 mg) を、窒素雰囲気下で、1, 10-ジブロモドデカン 51 (340 mg) のDMF (2 mL) 中溶液に加えた。混合物を80 °Cで一晩攪拌した。水を加え、ヘキサンで3回抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、1, 10-ジアジドドデカン 52 を得た。

20

【0 2 4 5】

4, 4'-(2, 2'-(1, 12-ジイルビス(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1, 4-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザネジイル))ビス(2-オキソアセチル))ビス(N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド) (53)

アセトニトリル (0.5 mL) およびH₂O (0.3 mL) 中の、7a (92 mg、0.25 mmol)、1, 12-ジアジドドデカン 52 (25 mg、0.1 mmol)、CuSO₄・5H₂O (4 mg)、ナトリウムアスコルベート (8 mg) を、マイクロ波照射下、80 °Cで10分間攪拌した。混合物をAcOEtで希釈し、NaClの飽和溶液で洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (98 : 2 DCM : MeOH) で精製して、53 (55 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (s, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 2H), 4.48 (s, 4H), 4.30 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 3.62 (s, 6H), 2.29 (s, 6H), 2.21 (s, 6H), 1.85 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 1.27-1.21 (m, 16H); ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -135.8~-135.9 (m), δ -142.5~-142.6 (m); MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₅₀H₅₉F₄N₁₂O₆ 計算値: 999.5; 測定値: 999.6。

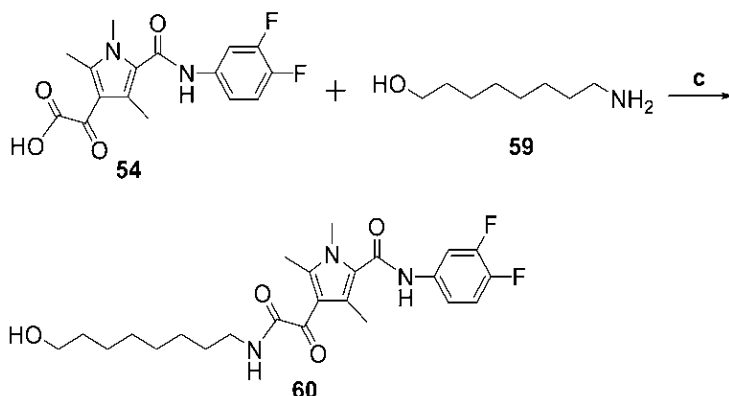
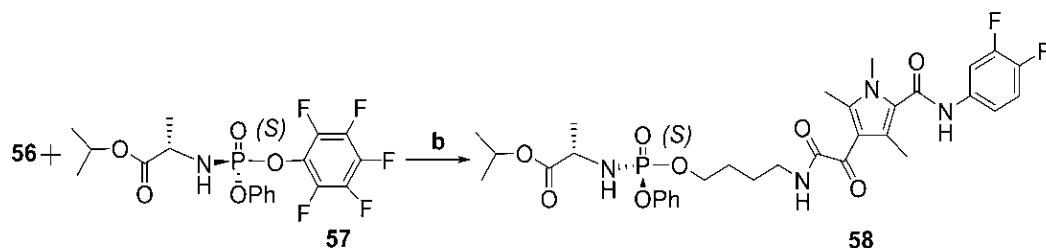
30

40

【0 2 4 6】

スキーム 31

50



10

20

30

40

50

: 408.4。

【0248】

イソプロピル((S)-(4-(2-(5-(3,4-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-1,2,4-トリメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソアセトアミド)ブトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート(58)

N-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(2-((4-ヒドロキシブチル)アミノ)-2-オキソアセチル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド(56)(10mg、0.025mmol)の無水THF(2mL)中溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロリドのTHF中の1.0M溶液(74μL、0.074mmol)を0℃で加えた。得られた混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却後、(S)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェノキシ)フェノキシホスホリルアミノ]プロピオン酸イソプロピルエステル(57)(17mg、0.037mmol)のTHF(1.0mL)中溶液を2分間かけて加えた。混合物を室温で24時間攪拌し、0℃に冷却後、NH₄Clの飽和溶液(0.1mL)でクエンチした。溶媒を留去し、残留物をCombiflashクロマトグラフィー(DCM/MeOH=30:1~10:1)で精製して、58(6.6mg、40%収率)を発泡体として得た。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.83-7.77(m, 1H), 7.38-7.34(m, 3H), 7.27-7.17(m, 4H), 5.02-4.95(m, 2H), 4.18-4.11(m, 2H), 3.92-3.88(m, 1H), 3.67(s, 3H), 3.38-3.34(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.34(s, 3H), 1.78-1.69(m, 4H), 1.36-1.31(m, 3H), 1.26-1.23(m, 6H). MS(ESI): m/z [M+H]⁺ C₃₂H₄₀F₂N₄O₈P 計算値: 677.7; 実測値: 677.5。

【0249】

N-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(2-(8-ヒドロキシオクチルアミノ)-2-オキソアセチル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド(60)

2-(5-(3,4-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-1,2,4-トリメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソ酢酸(54)(100mg、0.30mmol)のDMF(4mL)中溶液に、HATU(283mg、0.74mmol)、8-アミノ-1-オクタノール(59)(86mg)およびDIPEA(208μL、0.59mmol)を加えた。45℃で24時間攪拌後、反応混合物を飽和NH₄Cl(30mL)中に注ぎ込み、EtOAc(3x50mL)で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残留物をCombiflashクロマトグラフィー(DCM/MeOH=100:1~10:1)により精製し、60(69mg、50%収率)を得た。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.83-7.78(m, 1H), 7.36-7.33(m, 1H), 7.30-7.23(m, 1H), 3.67(s, 3H), 3.57-3.54(m, 2H), 3.35-3.31(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.34(s, 3H), 1.66-1.59(m, 2H), 1.57-1.52(m, 2H), 1.38(brs, 8H); MS(ESI): m/z [M+H]⁺ C₂₄H₃₂F₂N₃O₄ 計算値: 464.5; 実測値: 464.5。

【0250】

スキーム32:

10

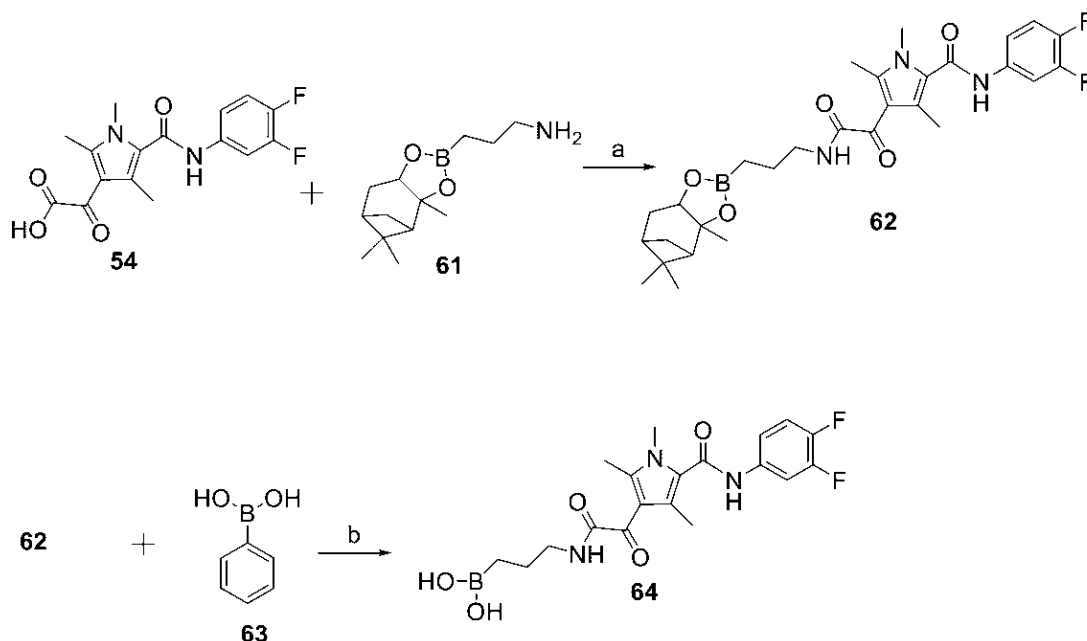
20

30

40

50

【化 1 4 9】



試薬および条件：(a) HATU、DIPEA、DMF、rt、24時間、45%；(b) 1N HCl、H₂O、THF、60°C、24時間、70%。

【0251】

N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-((3-(3a,5,5-トリメチルヘキサヒドロ-4,6-メタノベンゾ[d][1,3,2]ジオキサボロール-2-イル)プロピル)アミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド (62)

2-(5-((3,4-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-1,2,4-トリメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソ酢酸 (54) (600mg、1.78mmol) のDMF (40mL) 中溶液に、HATU (1.70g、4.46mmol)、DIPEA (1.25mL、7.14mmol) および 3-(3a,5,5-トリメチルヘキサヒドロ-4,6-メタノベンゾ[d][1,3,2]ジオキサボロール-2-イル)プロパン-1-アミン (61) (508mg、2.14mmol) を加えた。室温で24時間攪拌後、反応混合物を飽和NH₄Cl (30mL) 中に注ぎ込み、EtOAc (3x50mL) で抽出した。有機層を合わせて、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残留物をCombiflashクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc=10:1~1:3) により精製し、N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-((3-(3a,5,5-トリメチルヘキサヒドロ-4,6-メタノベンゾ[d][1,3,2]ジオキサボロール-2-イル)プロピル)アミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド (62) (446mg、45%収率) を得た。¹H NMR (400MHz, CH₃COCH₃-d₆) δ 9.52 (s, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.81-7.85 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 4.29 (dd, J=8.7Hz, 1.92Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.32 (dd, J=13.7Hz, 6.5Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.88-1.86 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.11 (d, J=10.8Hz, 1H), 0.86-0.82 (m, 5H). HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₂₉H₃₇BF₂N₃O₅ 計算値: 556.27943; 実測値: 556.2786。

【0252】

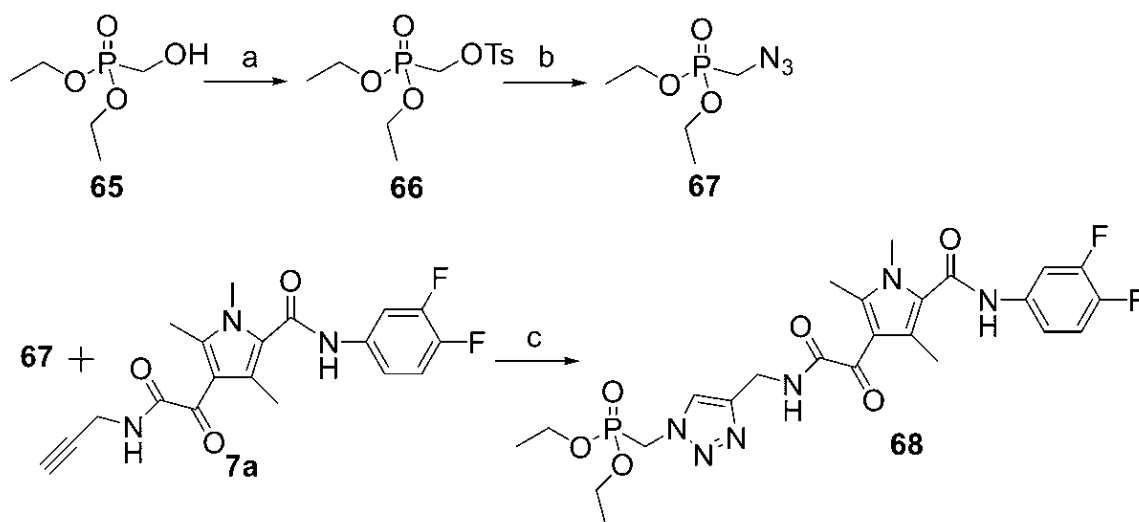
(3-(2-(5-(3,4-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-1,2,4-トリメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソアセトアミド)プロピル)ボロン酸(64)

N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(3-(3a,5,5-トリメチルヘキサヒドロ-4,6-メタノベンゾ[d][1,3,2]ジオキサボロール-2-イル)プロピル)アミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(62)(30mg、0.054mmol)およびフェニルボロン酸(13mg、0.108mmol)のEt₂O(2mL)およびH₂O(2mL)中の溶液に、1N HCl(0.5mL)を加え、得られた混合物を50℃で48時間混合した後、減圧下で濃縮し、残留物をCombiflashクロマトグラフィー(DCM/MeOH=100:1~5:1)により精製し、(3-(2-(5-(3,4-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-1,2,4-トリメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソアセトアミド)プロピル)ボロン酸(64)(16mg、70%収率)を得た。¹H NMR(400MHz, CH₃COCH₃-d₆) δ 9.48(s, 1H), 8.01-7.96(m, 1H), 7.81-7.78(m, 1H), 7.53-7.49(m, 1H), 7.36-7.29(m, 1H), 6.77(s, 2H), 3.68(s, 3H), 3.34-3.29(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.28(s, 3H), 1.73-1.69(m, 2H), 0.79(t, J=8.0Hz, 2H); MS(ESI): m/z [M+H]⁺ C₁₉H₂₃BF₂N₃O₅ 計算値: 422.2; 実測値: 422.3.

【0253】

スキーム33

【化150】



試薬および条件: (a) TsCl、Et₃N、DCM、0℃~rt、24時間; (b) NaN₃、(NH₄)₂SO₄、MeOH、65℃、4時間; (c) CuSO₄·5H₂O、ナトリウムアスコルベート、100℃、2時間。

【0254】

(ジエトキシホスホリル)メチル 4-メチルベンゼンスルホネート(66)

化合物65(3.0g、17.8mmol、1当量)、Et₃N(5.0mL、35.6mmol、2当量)のDCM(90mL)中の溶液に、0℃でTsCl(3.4g、17.8mmol、1.0当量)を加えた。得られた混合物を室温で24時間攪拌し、冷飽和Na₂S₂O₃でクエンチした。その後、水層をDCM(3x80mL)で抽出した。最終的に有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(DCM/酢酸エチル、3:1~1

: 2) で精製し、生成物 66 (4.0 g、70%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.37 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 4.20–4.13 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 1.32 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 6H)。

【0255】

ジエチル (アジドメチル) ホスホネート (67)

化合物 66 (2.4 g、7.45 mmol、1.0 当量) および $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (1.97 g、14.89 mmol、2.0 当量) の MeOH (50 mL) 中溶液に、NaN₃ (0.97 g、14.89 mmol、2.0 当量) を加えた。得られた混合物を 65°C で 24 時間攪拌し、冷 H₂O (100 mL) でクエンチした。次に、水層を EtOAc (2 x 200 mL) で抽出した最終的に有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM/酢酸エチル、10:1~1:4) で精製し、生成物 67 (1.18 g、82%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.25–4.18 (m, 4H), 3.48 (d, $J=11.6\text{ Hz}$, 2H), 1.38 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 6H)。

【0256】

ジエチル ((4-((2-(5-(3,4-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-1,2,4-トリメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソアセトアミド)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)ホスホネート (68)

化合物 67 (103 mg、0.54 mmol、2 当量) および化合物 7a (100 mg、0.27 mmol、1.0 当量) の H₂O/CH₃CN (3 mL/6.0 mL) 中の混合物に、CuSO₄·5H₂O (15 mg) および Na アスコルベート (30 mg) を Ar 雰囲気下で添加した。得られた混合物を 100°C で一晩攪拌した。混合物を 20 mL の冷 H₂O で希釈し、酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH、100:1~5:1) で精製し、生成物 68 (138 mg、91%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.42 (s, 1H), 9.25 (t, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90–7.85 (m, 1H), 7.44–7.38 (m, 2H), 5.10 (d, $J=13.0\text{ Hz}$, 2H), 4.48 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H), 4.10–4.03 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.21 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 6H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -137.2~-137.3 (m, 1F), -144.2~-144.3 (m, 1F)。HRMS (ESI) *m/z* C₂₄H₃₀F₂N₆O₆P [M+H]⁺ 計算値: 567.1933; 実測値: 567.1918。

【0257】

スキーム 34

10

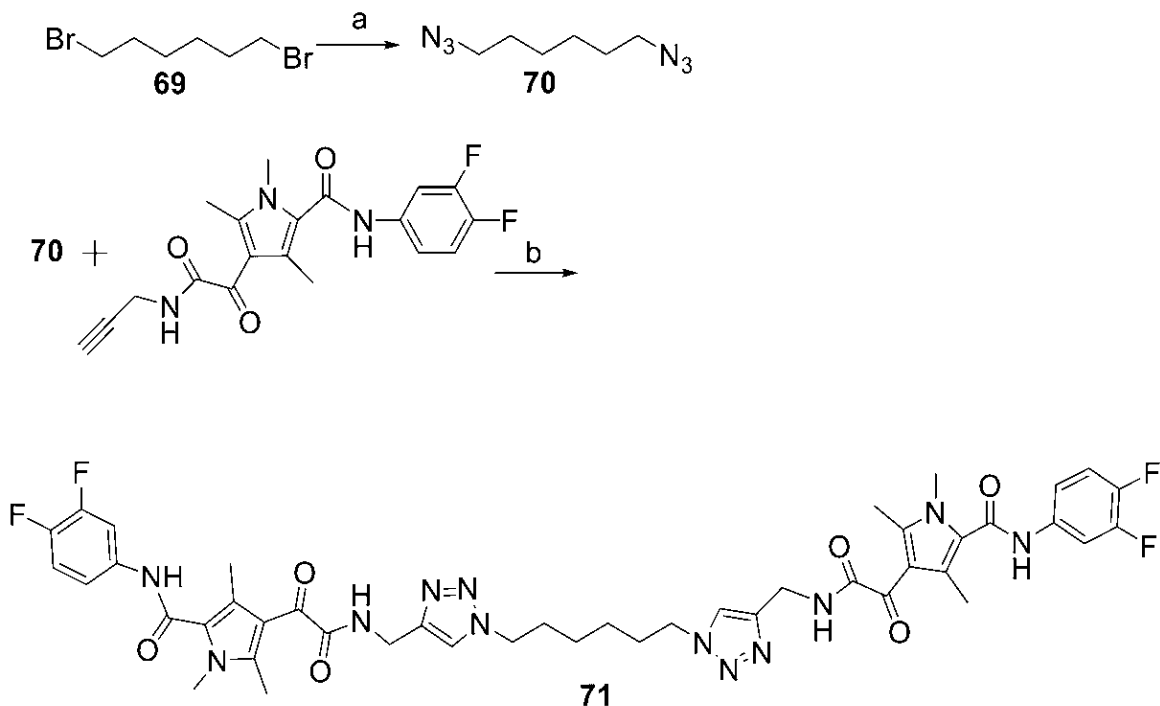
20

30

40

50

【化 1 5 1】



試薬および条件：（a） NaN_3 、 $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ 、 90°C 、一晚；（b） $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 、 Na アスコルベート、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、 90°C 、8時間。

【0 2 5 8】

1, 6-ジアジドヘキサン（70）

化合物69（2.5g、10.25mmol、1.0当量）の $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ （54mL／6mL）中溶液に、 NaN_3 （1.3g、20.49mmol、2.0当量）を加えた。得られた混合物を 90°C で一晚攪拌し、冷 H_2O （50mL）でクエンチした。次に、水層を EtOAc （2×100mL）で抽出した最終的に有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル、10：1～1：4）で精製し、生成物70（1.4g、82%）を得た。 ^1H NMR（400MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 3.33（d， $J=6.8\text{Hz}$ ，4H），1.58－1.51（m，4H），1.39－1.33（m，4H）。

【0 2 5 9】

4, 4'－（2, 2'－（（ヘキサン－1, 6－ジイルビス（1H－1, 2, 3－トリアゾール－1, 4－ジイル））ビス（メチレン））ビス（アザネジイル））ビス（2－オキソアセチル））ビス（N－（3, 4－ジフルオロフェニル）－1, 3, 5－トリメチル－1H－ピロール－2－カルボキサミド）（71）

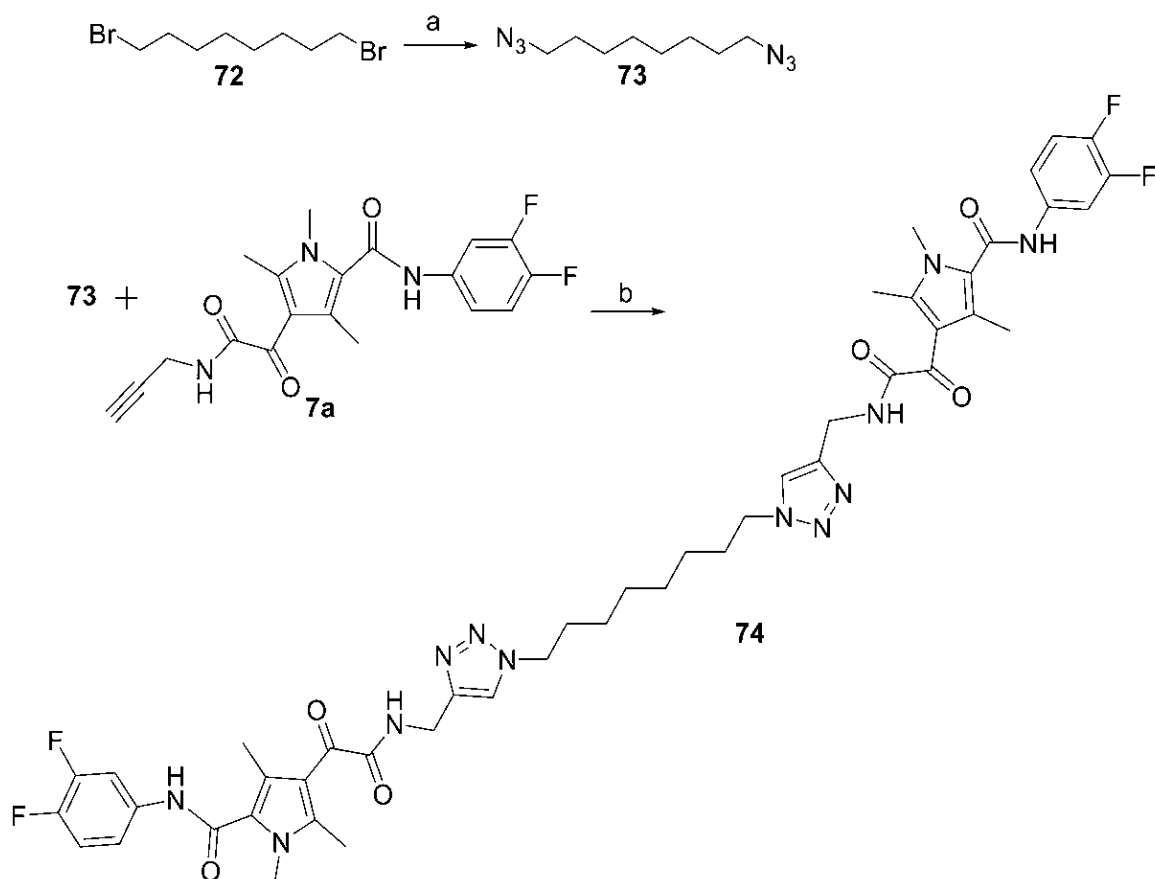
化合物70（100mg、0.27mmol、1.0当量）および化合物7a（22.5mg、0.13mmol、0.5当量）の $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ （3mL／5mL）中の混合物に、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ （24mg）および Na アスコルベート（48mg）を Ar 雰囲気下で添加した。得られた混合物を 90°C で8時間攪拌した。混合物を40mLの冷 H_2O で希釈し、酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ DCM/MeOH 、100：1～5：1）で精製し、生成物71（62mg、51%）を得た。 ^1H NMR（400MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 10.42（s，2H），9.18（t， $J=5.6\text{Hz}$ ，2H），7.99（s，2H），7.90－7.84（m，2H），7.46－7.38（m，4H），4.44（d， $J=5.6\text{Hz}$ ，4H），4.31（t， $J=7.0\text{Hz}$ ，4H），3.58（s，6H），2

. 18 (s, 6H), 2.34 (s, 6H). 1.77 (t, J=6.6 Hz, 4H), 1.23 (s, 4H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -137.1 ~ -137.2 (m, 1F), -144.2 ~ -144.4 (m, 1F). LCMS (ESI): m/z [M+H] $^+$ C₄₄H₄₇F₄N₁₂O₆ 計算値: 915.9; 実測値: 915.2.

【0260】

スキーム35

【化152】



試薬および条件: (a) NaN₃、DMF、80℃、一晩; (b) CuSO₄・5H₂O、Naアスコルベート、CH₃CN/H₂O、80℃、マイクロ波、20分。

【0261】

1,8-ジアジドオクタン (73)

化合物72 (544 mg、2.0 mmol、1.0当量) のDMF (9 mL) 中溶液に、NaN₃ (400 mg、6.2 mmol、3.1当量) を加えた。得られた混合物を80℃で一晩攪拌し、冷H₂O (50 mL) でクエンチした。次に、水層をEtOAc (2 x 50 mL) で抽出した最終的に有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル、10:1~1:4) で精製し、生成物73 (275 mg、70%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.26 (t, J=6.8 Hz, 4H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.39-1.31 (m, 8H)。

【0262】

4,4'-(2,2'-((1,8-ジイルビス(1H-1,2,3-トリアゾール-1,4-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザネジイル))ビス(2-オキソアセチル))ビス(N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド) (74)

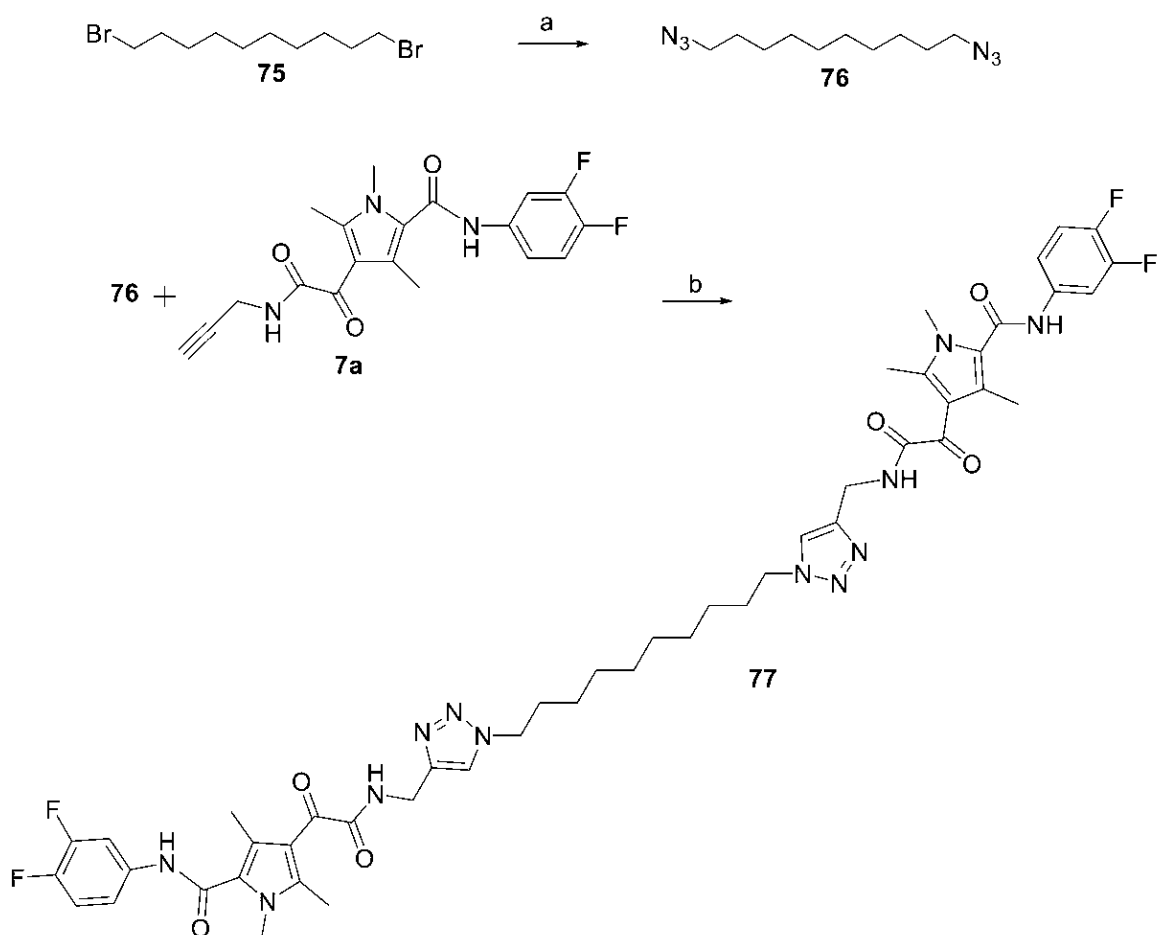
化合物73 (8 mg、0.04 mmol、0.4当量) および化合物7a (38 mg、

0.1 mmol、1.0当量)の $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (0.6 mL/1 mL)中の混合物に、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (6 mg)およびNaアスコルベート (12 mg)を Ar 雰囲気気下で添加した。得られた混合物を 80°C で20分間マイクロ波加熱した。混合物を30 mLの冷 H_2O で希釈し、酢酸エチル (3 x 50 mL)で抽出した。有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH 、100:1~5:1)で精製し、生成物74 (19 mg、50%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 2H), 8.09 (s, 2H), 7.75–7.70 (m, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.11–7.04 (m, 2H), 4.45 (s, 4H), 4.27 (t, $J=6.2$ Hz, 4H), 3.57 (s, 6H), 2.25 (s, 6H), 2.15 (s, 6H), 8.09 (t, $J=6.6$ Hz, 4H), 1.23–1.19 (m, 8H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -135.9~-136.0 (m, 1F), -142.5~-142.6 (m, 1F). LCMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{F}_4\text{N}_{12}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値: 944.0; 実測値: 943.7.

【0263】

スキーム36

【化153】



試薬および条件: (a) NaN_3 、DMF、 60°C 、一晚; (b) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 、Naアスコルベート、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、 100°C 、一晚。

【0264】

1,10-ジアジドデカン (76)

化合物75 (2.5 g、8.33 mmol、1.0当量)のDMF (100 mL)中溶液に、 NaN_3 (1.6 g、24.99 mmol、3.0当量)を加えた。得られた混合物を 60°C で一晩攪拌し、冷 H_2O (50 mL)でクエンチした。次に、水層をEtOA

c (2 x 100 mL) で抽出した最終的に有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル、20 : 1 ~ 1 : 4) で精製し、生成物 76 (1.68 g、90 %) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.31 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H), 1.57–1.50 (m, 4H), 1.34–1.28 (m, 12H)。

【0265】

4, 4' – (2, 2' – ((デカン–1, 10–ジイルビス(1H–1, 2, 3–トリアゾール–1, 4–ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザネジイル))ビス(2–オキソアセチル))ビス(N–(3, 4–ジフルオロフェニル)–1, 3, 5–トリメチル–1H–ピロール–2–カルボキサミド) (77)

化合物 76 (30 mg、0.134 mmol、0.5 当量) および化合物 7a (100 mg、0.268 mmol、1.0 当量) の $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (5 mL / 10 mL) 中の混合物に、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (20 mg) および Na アスコルベート (40 mg) を Ar 雰囲気下で添加した。得られた混合物を 100 °C で一晩攪拌した。混合物を 30 mL の冷 H_2O で希釈し、酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH 、100 : 1 ~ 5 : 1) で精製し、生成物 77 (52 mg、40 %) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.75–7.66 (m, 4H), 7.31–7.30 (m, 2H), 7.11–7.05 (m, 2H), 4.51 (s, 4H), 4.30 (s, 4H), 3.59 (s, 6H), 2.27 (s, 6H), 2.18 (s, 6H), 1.83 (s, 4H), 1.24–1.19 (m, 12H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ –135.8 ~ –135.9 (m, 1F), –142.5 ~ –142.6 (m, 1F)。LCMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{48}\text{H}_{55}\text{F}_4\text{N}_{12}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値：972.0；実測値：971.3。

【0266】

スキーム 37

10

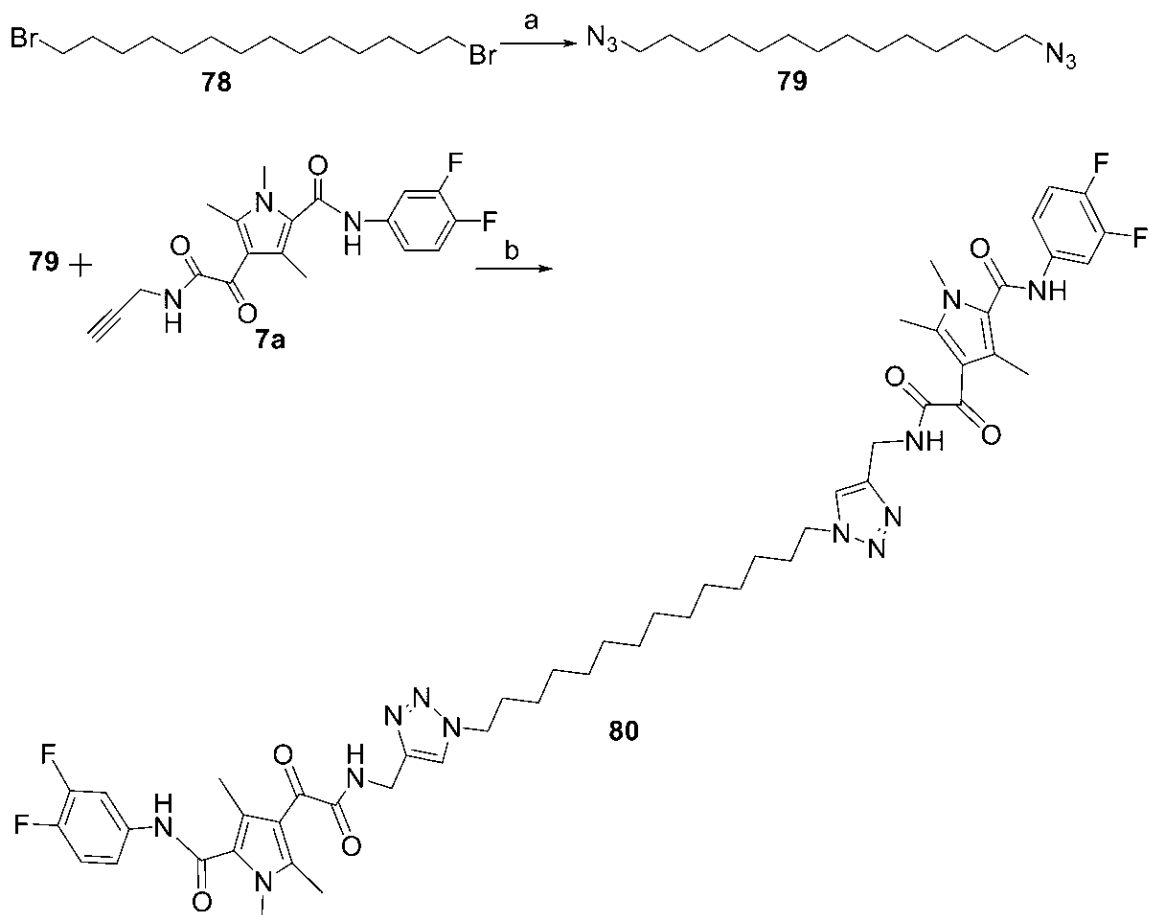
20

30

40

50

【化 1 5 4】



試薬および条件：(a) NaN_3 、DMF、 90°C 、24時間；(b) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 、Naアスコルベート、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、 100°C 、一晚。

【0267】

1, 14-ジアジドテトラデカン (79)

化合物78 (500mg、1.4mmol、1.0当量)のDMF (20mL)中溶液に、 NaN_3 (274mg、4.21mmol、3.0当量)を加えた。得られた混合物を 90°C で24時間攪拌し、冷 H_2O (40mL)でクエンチした。次に、水層をEtOAc (2x50mL)で抽出した最終的に有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル、20:1~1:4)で精製し、生成物79 (339mg、86%)を得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.26 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 4H), 1.62–1.56 (m, 4H), 1.38–1.27 (m, 20H)。

【0268】

4, 4'-(2, 2'-((テトラデカン-1, 14-ジイルビス(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1, 4-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザネジイル))ビス(2-オキソアセチル))ビス(N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド) (80)

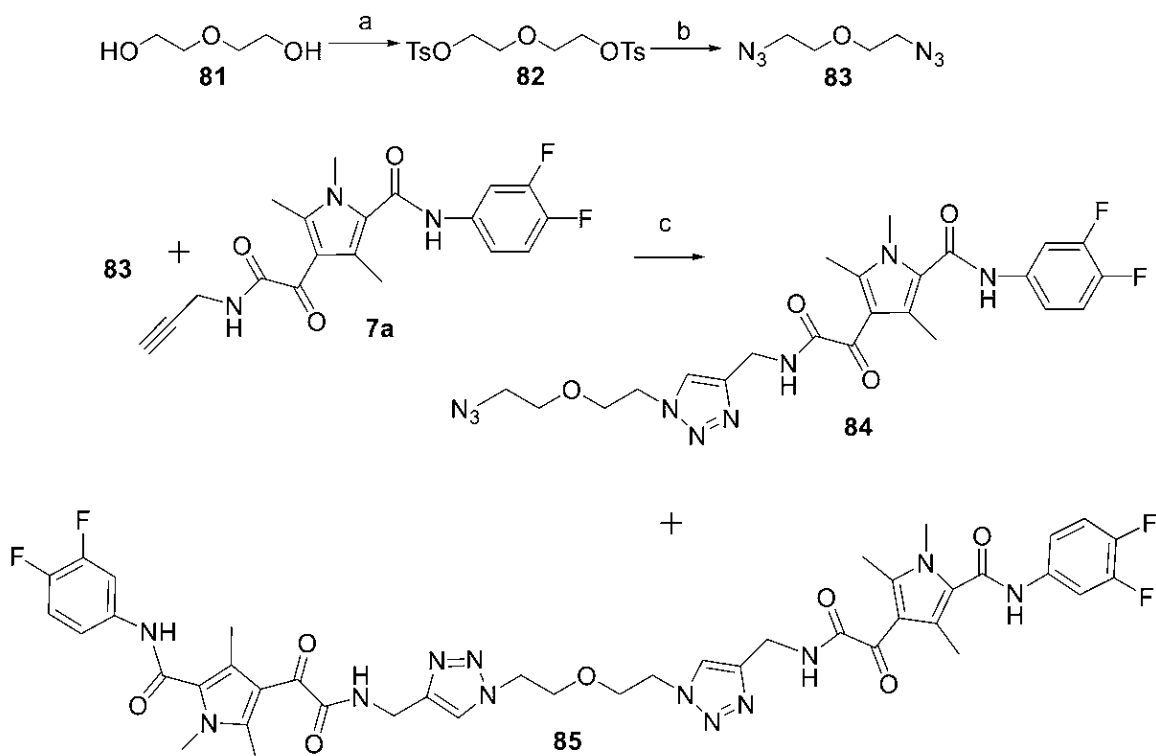
化合物79 (30mg、0.107mmol、0.5当量)および化合物7a (80mg、0.214mmol、1.0当量)の $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (8mL/12mL)中の混合物に、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (20mg)およびNaアスコルベート (40mg)をAr雰囲気下で添加した。得られた混合物を 100°C で一晩攪拌した。混合物を30mLの冷 H_2O で希釈し、酢酸エチル (3x50mL)で抽出した。有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH、100:1~5:1)で精製し、生成物80

(55 mg、50%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 2H), 7.76–7.71 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.54 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 7.24–7.22 (m, 2H), 7.22–7.09 (m, 2H), 4.56 (d, $J=5.9$ Hz, 4H), 4.32 (t, $J=7.2$ Hz, 4H), 3.67 (s, 6H), 2.34 (s, 6H), 2.29 (s, 6H), 1.87 (t, $J=7.2$ Hz, 4H), 1.29–1.22 (m, 20H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -135.8~-135.9 (m, 1F), -142.5~-142.6 (m, 1F). LCMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{52}\text{H}_{63}\text{F}_4\text{N}_{12}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値: 1028.1; 実測値: 1027.3.

【0269】

スキーム38

【化155】



試薬および条件: (a) TsCl 、 Et_3N 、 DCM 、 0°C ~室温、一晚; (b) NaN_3 、 DMF 、 80°C 、一晚; $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 、 Na アスコルベート、 100°C 、一晚。

【0270】

1-アジド-2-(2-アジドエトキシ)エタン (83)

化合物81 (2.1 g、19.79 mmol、1当量)、 Et_3N (8.3 mL、59.37 mmol、3当量)の DCM (60 mL)中の溶液に、 0°C で TsCl (8.3 g、43.54 mmol、2.2当量)を加えた。得られた混合物を室温で24時間攪拌し、冷飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液でクエンチした。その後、水層を DCM (3 x 100 mL)で抽出した。最終的に有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製化合物82 (10 g)を得た。化合物82 (7.5 g、18.09 mmol、1当量)の DMF (150 mL)の溶液に、 NaN_3 (2.6 g、39.8 mmol、2.2当量)を加えた。得られた混合物を 80°C で一晩攪拌し、冷 H_2O (100 mL)でクエンチした。次に、水層を EtOAc (2 x 200 mL)で抽出した最終的に有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル、20:1~1:1)で精製し、生成物83 (1.2 g、2つのステップを通算して52%)を

得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3) δ 3.73–3.71 (m, 4H), 3.43 (t, $J=7.2$ Hz, 4H).

【0271】

4-(2-((1-(2-(2-アジドエトキシ)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-オキソアセチル)-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド(84)および4,4'-(2,2'-((オキシビス(エタン-2,1-ジイル))ビス(1H-1,2,3-トリアゾール-1,4-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザネジイル))ビス(2-オキソアセチル))ビス(N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド)(85)

化合物83(16.7mg、0.107mmol、0.5当量)および化合物7a(80mg、0.214mmol、1.0当量)の $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (8mL/12mL)中の混合物に、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (20mg)およびNaアスコルベート(40mg)をAr雰囲気下で添加した。得られた混合物を100℃で一晩攪拌した。混合物を30mLの冷 H_2O で希釈し、酢酸エチル(3x50mL)で抽出した。有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH、100:1~5:1)で精製し、生成物84(28mg、25%)： ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.42 (s, 1H), 9.20 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91–7.85 (m, 1H), 7.47–7.38 (m, 2H), 4.56 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.46 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.85 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J=4.4$ Hz, 5H), 3.39–3.36 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). ^{19}F NMR(377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137.1~-137.3 (m, 1F), -144.2~-144.4 (m, 1F). LCMS(ESI) m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_9\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値: 530.5; 実測値: 530.1; および生成物85(58mg、60%)： ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.41 (s, 2H), 9.19 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 7.91 (s, 2H), 7.90–7.84 (m, 2H), 7.45–7.38 (m, 4H), 4.50 (t, $J=5.0$ Hz, 4H), 4.45 (d, $J=5.7$ Hz, 4H), 3.79 (t, $J=5.2$ Hz, 4H), 3.58 (s, 6H), 2.34 (s, 6H), 2.20 (s, 6H). ^{19}F NMR(377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137.1~-137.2 (m, 1F), -144.2~-144.4 (m, 1F). LCMS(ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{F}_4\text{N}_{12}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値: 903.9; 実測値: 903.1、を得た。

【0272】

スキーム39

10

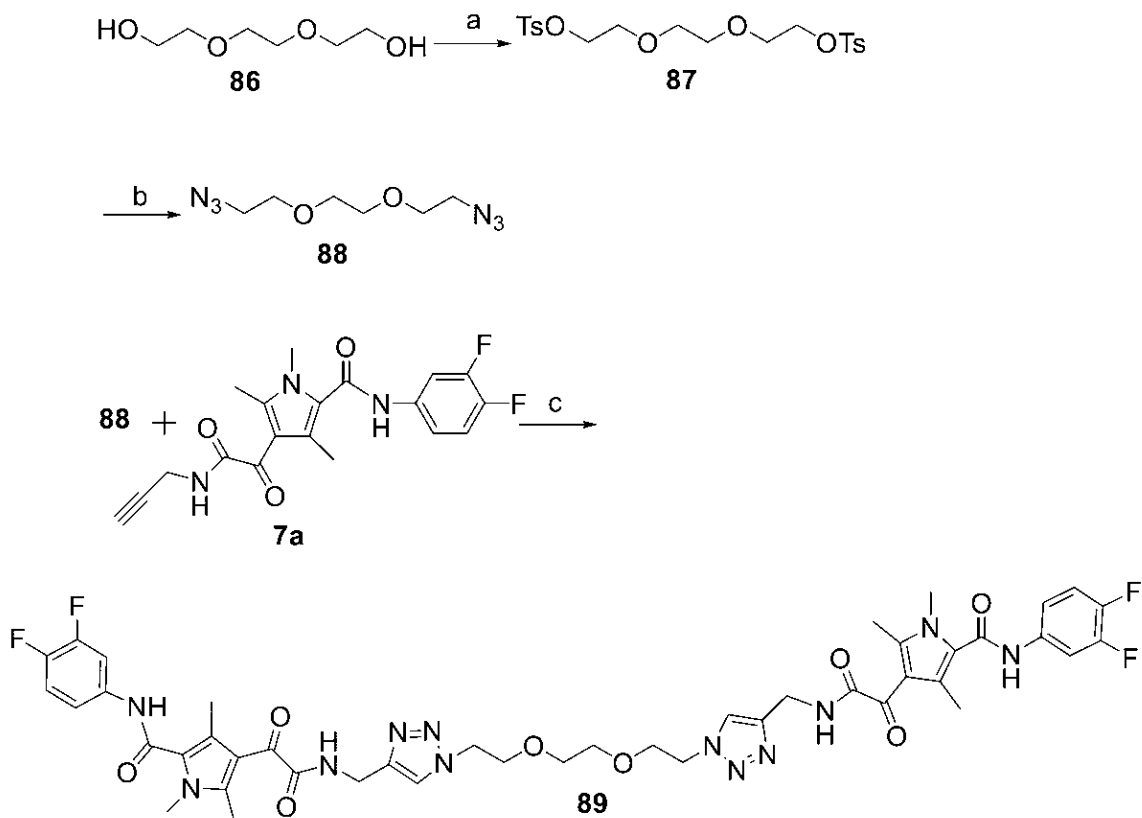
20

30

40

50

【化 1 5 6】



試薬および条件：(a) TsCl、Et₃N、DCM、0℃～室温、16時間；(b) NaN₃、DMF、100℃、一晚；(c) CuSO₄・5H₂O、Naアスコルベート、CH₃CN/H₂O 100℃、8時間。

【0273】

(エタン-1, 2-ジイルビス(オキシ))ビス(エタン-2, 1-ジイル)ビス(4-メチルベンゼンスルホネート) (87)

化合物86 (2.0 g、13.3 mmol、1当量)、Et₃N (4.6 mL、33.3 mmol、2.5当量)のDCM (50 mL)中の溶液に、0℃でTsCl (5.6 g、29.3 mmol、2.2当量)を加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌し、冷飽和Na₂S₂O₃溶液でクエンチした。その後、水層をDCM (3 x 100 mL)で抽出した。最終的に有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM/酢酸エチル、3:1~1:2)で精製し、生成物87 (5.2 g、85%)を得た。

【0274】

1, 2-ビス(2-アジドエトキシ)エタン (88)

化合物87 (5.8 g、12.65 mmol、1.0当量)のDMF (120 mL)中溶液に、NaN₃ (1.64 g、25.30 mmol、2.0当量)を加えた。得られた混合物を100℃で一晩攪拌し、冷H₂O (40 mL)でクエンチした。次に、水層をEtOAc (2 x 100 mL)で抽出した最終的に有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル、20:1~1:4)で精製し、生成物88 (2.0 g、80%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.71–3.68 (m, 8H), 3.39 (t, J = 5.2 Hz, 4H)。

【0275】

4, 4'-(2, 2'-(1, 2-ジイルビス(オキシ))ビス(エタン-2, 1-ジイル))ビス(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1, 4-ジイル))ビ

ス（メチレン））ビス（アザネジイル））ビス（２－オキソアセチル））ビス（Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－１，３，５－トリメチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボキサミド）（８９）

化合物 ８８（１３．４ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ、０．５当量）および化合物 ７ａ（５０ｍｇ、０．１３４ｍｍｏｌ、１．０当量）の $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ （４ｍＬ／６ｍＬ）中の混合物に、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ （１５ｍｇ）および Na アスコルベート（３０ｍｇ）を Ar 雰囲気下で添加した。得られた混合物を １００℃で ８時間攪拌した。混合物を ３０ｍＬの冷 H_2O で希釈し、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ DCM/MeOH 、１００：１～５：１）で精製し、生成物 ８９（３９ｍｇ、６１％）を得た。 ^1H NMR（４００ＭＨｚ， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ １０．４２（ｓ，２Ｈ），９．２１（ｔ， $J=5.8\text{Hz}$ ，２Ｈ），７．９６（ｓ，２Ｈ），７．９０－７．８５（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．３８（ｍ，４Ｈ），４．５０（ｄ， $J=5.1\text{Hz}$ ，４Ｈ），４．４５（ｄ， $J=5.7\text{Hz}$ ，４Ｈ），３．７６（ｔ， $J=5.1\text{Hz}$ ，４Ｈ），３．５８（ｓ，６Ｈ），３．４８（ｓ，４Ｈ），２．３５（ｓ，６Ｈ），２．１９（ｓ，６Ｈ）。 ^{19}F NMR（３７７ＭＨｚ， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ －１３７．１～－１３７．２（ｍ，１Ｆ），－１４４．２～－１４４．４（ｍ，１Ｆ）。HRMS（ESI） m/z $\text{C}_{44}\text{H}_{47}\text{F}_4\text{N}_{12}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値：９４７．３５７６；実測値：９４７．３５５５。

【０２７６】

スキーム ４０

10

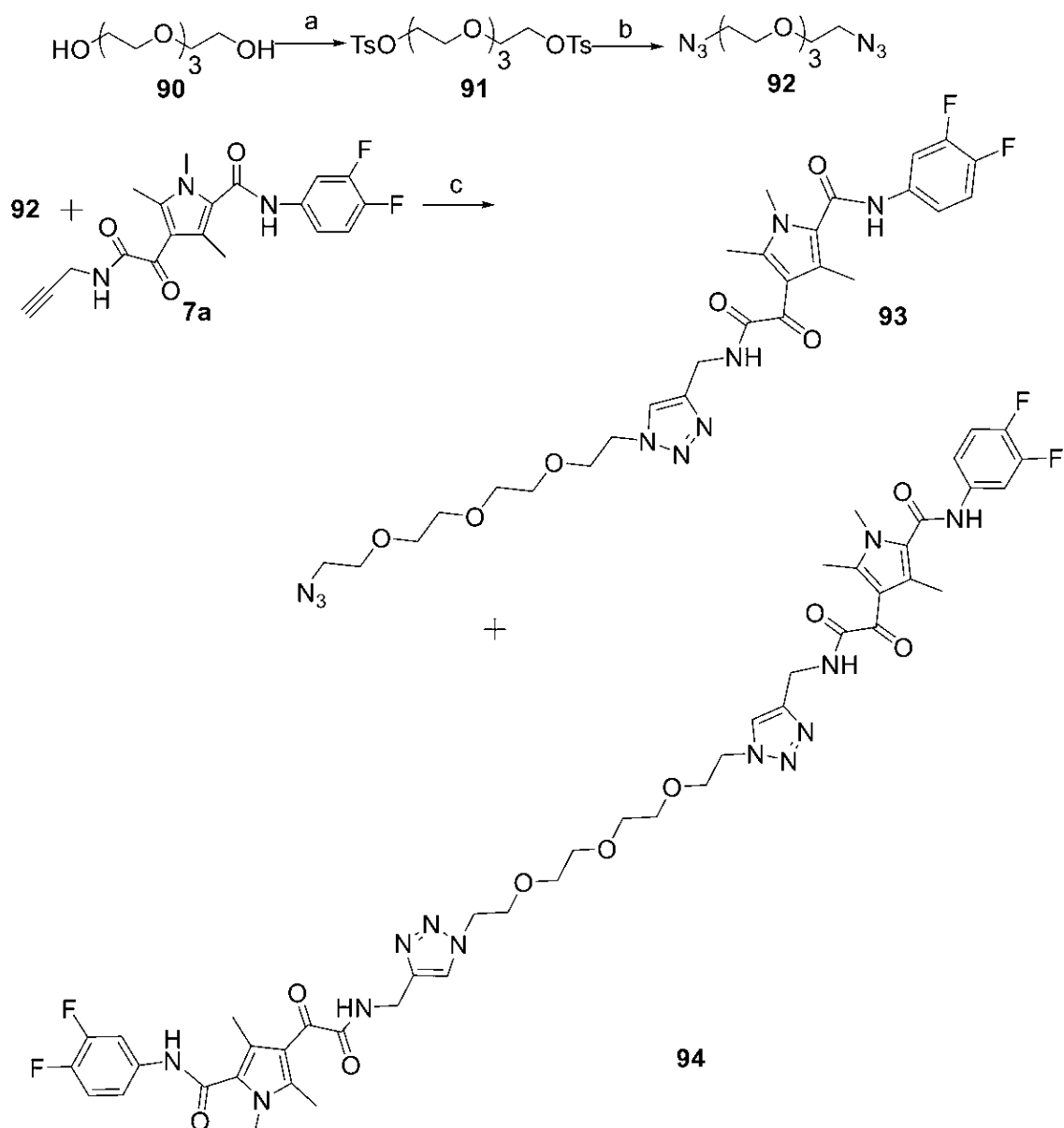
20

30

40

50

【化 1 5 7】



試薬および条件：(a) TsCl、Et₃N、DCM、0℃～室温、16時間；(b) NaN₃、DMF、100℃、24時間；(c) CuSO₄・5H₂O、Naアスコルベート、100℃、2時間。

【0277】

((オキシビス(エタン-2,1-ジイル))ビス(オキシ))ビス(エタン-2,1-ジイル)ビス(4-メチルベンゼンスルホネート) (92)

化合物90 (2.0 g、10.30 mmol、1当量)、Et₃N (3.6 mL、25.74 mmol、2.5当量)のDCM (50 mL)中の溶液に、0℃でTsCl (4.3 g、22.65 mmol、2.2当量)を加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌し、冷飽和Na₂S₂O₃溶液でクエンチした。その後、水層をDCM (3 x 100 mL)で抽出した。最終的に有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM/酢酸エチル、3:1～1:2)で精製し、生成物91 (4.7 g、90%)を得た。化合物91 (4.5 g、8.95 mmol、1.0当量)のDMF (100 mL)中溶液に、NaN₃ (1.16 g、17.91 mmol、2.0当量)を加えた。得られた混合物を100℃で24時間攪拌し、冷H₂O (40 mL)でクエンチした。次に、水層をEtOAc (

2 x 100 mL) で抽出した最終的に有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル、20：1～1：4）で精製し、生成物 92（2.0 g、80%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 3.72–3.62（m, 12 H）, 3.39（t, $J=6.4$ Hz, 4 H）.

【0278】

4-（2-（（（1-（2-（2-（2-（2-アジドエトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）メチル）アミノ）-2-オキソアセチル）-N-（3, 4-ジフルオロフェニル）-1, 3, 5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド（93）および 4, 4'-（2, 2'-（（（（（オキシビス（エタン-2, 1-ジイル））ビス（オキシ））ビス（エタン-2, 1-ジイル））ビス（1H-1, 2, 3-トリアゾール-1, 4-ジイル））ビス（メチレン））ビス（アザネジイル））ビス（2-オキソアセチル））ビス（N-（3, 4-ジフルオロフェニル）-1, 3, 5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド）（94）

化合物 92（16.4 mg、0.067 mmol、0.5 当量）および化合物 7a（50 mg、0.134 mmol、1.0 当量）の $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ （4 mL／6 mL）中の混合物に、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ （20 mg）および Na アスコルベート（40 mg）を Ar 雰囲気下で添加した。得られた混合物を 100℃で 2 時間攪拌した。混合物を 30 mL の冷 H_2O で希釈し、酢酸エチル（3 x 50 mL）で抽出した。有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（DCM／MeOH、100：1～5：1）で精製し、生成物 93（17 mg、20%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 10.42（s, 1H）, 9.20（t, $J=5.8$ Hz, 1H）, 7.97（s, 1H）, 7.90–7.85（m, 1H）, 7.45–7.38（m, 2H）, 4.52（t, $J=5.1$ Hz, 2H）, 4.45（d, $J=5.8$ Hz, 2H）, 3.81（t, $J=5.3$ Hz, 2H）, 3.60–3.57（m, 5H）, 3.55–3.48（m, 8H）, 3.39–3.36（m, 2H）, 2.35（s, 3H）, 2.19（s, 3H）。 ^{19}F NMR（377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ -137.2～-137.3（m, 1F）, -144.3～-144.4（m, 1F）。HRMS（ESI） m/z $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_9\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値：618.2600；実測値：618.2587。および生成物 94（41 mg、61%）： ^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 10.42（s, 2H）, 9.19（t, $J=5.8$ Hz, 2H）, 7.96（s, 2H）, 7.90–7.84（m, 2H）, 7.45–7.38（m, 4H）, 4.51（t, $J=5.1$ Hz, 4H）, 4.44（d, $J=5.8$ Hz, 4H）, 3.79（t, $J=5.2$ Hz, 4H）, 3.58（s, 6H）, 3.52–3.49（m, 4H）, 3.45–3.43（m, 4H）, 2.34（s, 6H）, 2.19（s, 6H）。 ^{19}F NMR（377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ -137.1～-137.2（m, 1F）, -144.3～-144.4（m, 1F）。HRMS（ESI） m/z $\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{F}_4\text{N}_{12}\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値：991.3838；実測値：991.3814、を得た。

【0279】

スキーム 41

10

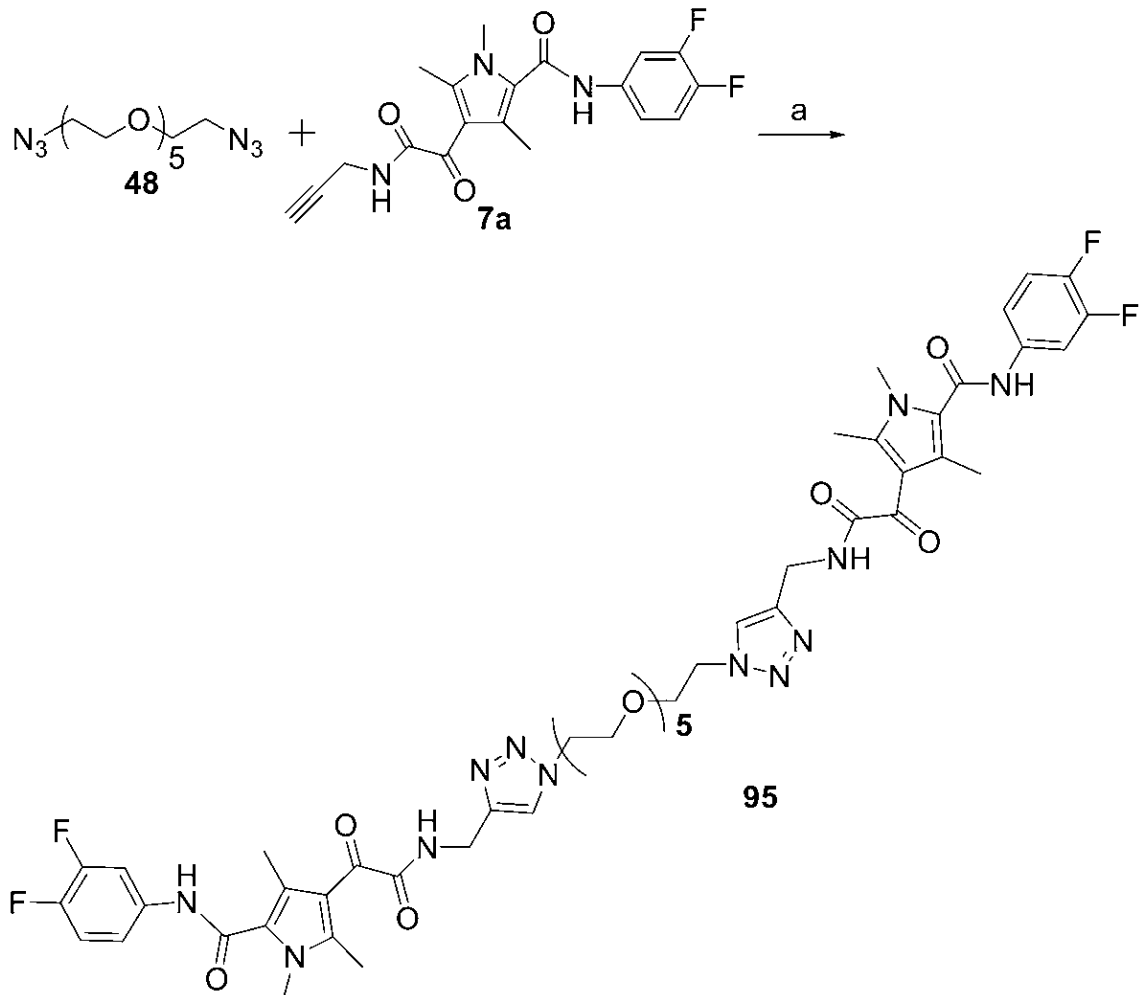
20

30

40

50

【化 1 5 8】



試薬および条件：（a） $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 、Naアスコルベート、 90°C 、一晚。

【0280】

4, 4'-((2, 2'-(((3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサヘプタデカン-1, 17-ジイル)ビス(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1, 4-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザネジイル))ビス(2-オキソアセチル))ビス(N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド) (95)

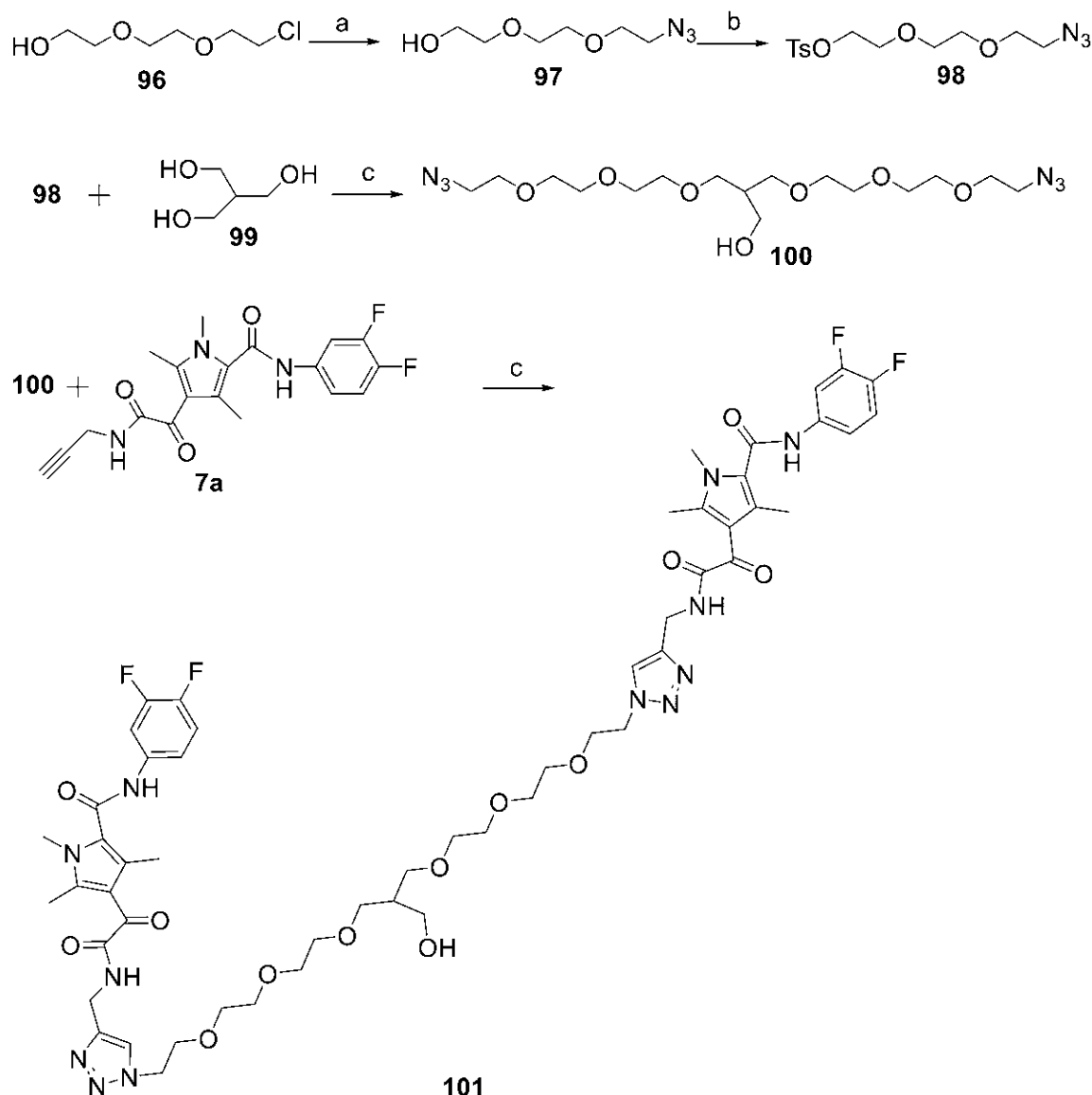
化合物 48 (45 mg、0.134 mmol、0.5 当量) および化合物 7a (100 mg、0.268 mmol、1.0 当量) の $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (6 mL/10 mL) 中の混合物に、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (28 mg) および Naアスコルベート (60 mg) を Ar 雰囲気下で添加した。得られた混合物を 90°C で一晚攪拌した。混合物を 30 mL の冷 H_2O で希釈し、酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH 、100:1~5:1) で精製し、生成物 95 (65 mg、45%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (s, 2H), 7.93 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 2H), 4.48 (t, $J=3.9$ Hz, 8H), 3.81 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 3.59-3.54 (m, 22H), 2.29 (s, 6H), 2.18 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -135.9~-136.0 (m, 1F), -142.5~-142.7 (m, 1F). LCMS (ESI) m/z $\text{C}_{50}\text{H}_{59}\text{F}_4\text{N}$

$12011 [M+H]^+$ 計算値：1080.1；実測値：1079.4、を得た。

【0281】

スキーム42

【化159】



試薬および条件：(a) NaN_3 、DMF、95℃、一晚；(b) TsCl 、 Et_3N 、 CHCl_3 、0℃～rt、16時間；(c) NaH 、DMF、0℃～rt、4時間；(d) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 、 Na アスコルベート、100℃、4時間。

【0282】

2-(2-(2-アジドエトキシ)エチル)エタン-1-オール(97)

化合物96(2.5g、14.8mmol、1.0当量)のDMF/ H_2O (60mL/1.5mL)中溶液に、 NaN_3 (1.0g、15.4mmol、1.05当量)を加えた。得られた混合物を95℃で一晩攪拌し、冷 H_2O (50mL)でクエンチした。次に、水層を EtOAc (2×100mL)で抽出した最終的に有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル、10:1～1:4)で精製し、生成物97(2.5g、95%)を得た。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 3.76–3.72(m, 2H), 3.71–3.67(m, 6H), 3.63–3.61(m, 2H), 3.41(t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 2.86–2.85(m, 1H)。

【0283】

2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (98)

化合物97 (1.8 g、10.28 mmol、1当量)、Et₃N (2.9 mL、30.83 mmol、2.0当量)のDCM (60 mL)中の溶液に、0℃でTsCl (2.4 g、12.33 mmol、1.2当量)を加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌し、冷飽和Na₂S₂O₃でクエンチした。その後、水層をDCM (3 x 100 mL)で抽出した。最終的に有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM/酢酸エチル、3:1~1:2)で精製し、生成物98 (3.8 g、90%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.18-4.15 (m, 2H), 3.71-3.69 (m, 2H), 3.66-3.63 (m, 2H), 3.60 (s, 4H), 3.37 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).

【0284】

3-(2-(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)エチル)-2-((2-(2-(2-アジドエトキシ)エチル)エチル)メチル)プロパン-1-オール (100)

化合物99 (200 mg、1.88 mmol、1.0当量)を無水DMF (30 mL)に溶解し、粉末形態のNaH (油中60%、407 mg、10.18 mmol、5.4当量)を、アルゴン下で何度かに分けて反応物に加えた。反応物を30分間攪拌した後、化合物98 (1.86 g、5.65 mmol、3.0当量)を滴加した。反応完了後、混合物を濾過し、有機相を冷H₂Oおよび氷で注意深くクエンチした。次に、水層をEtOAc (3 x 100 mL)で抽出した最終的に有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM/酢酸エチル、3:1~1:10)で精製し、生成物100 (3.8 g、90%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃) δ 3.69-3.68 (m, 4H), 3.64-3.58 (m, 15H), 3.56-3.51 (m, 9H), 3.39 (t, J=5.0 Hz, 4H). LCMS (ESI) m/z C₁₆H₃₃N₆O₇ [M+H]⁺ 計算値: 421.5; 実測値: 421.4.

【0285】

4,4'-((2,2'-(((11-(ヒドロキシメチル)-3,6,9,13,16,19-ヘキサオキサヘニコサン-1,21-ジイル)ビス(1H-1,2,3-トリアゾール-1,4-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザネジイル))ビス(2-オキソアセチル))ビス(N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド) (101)

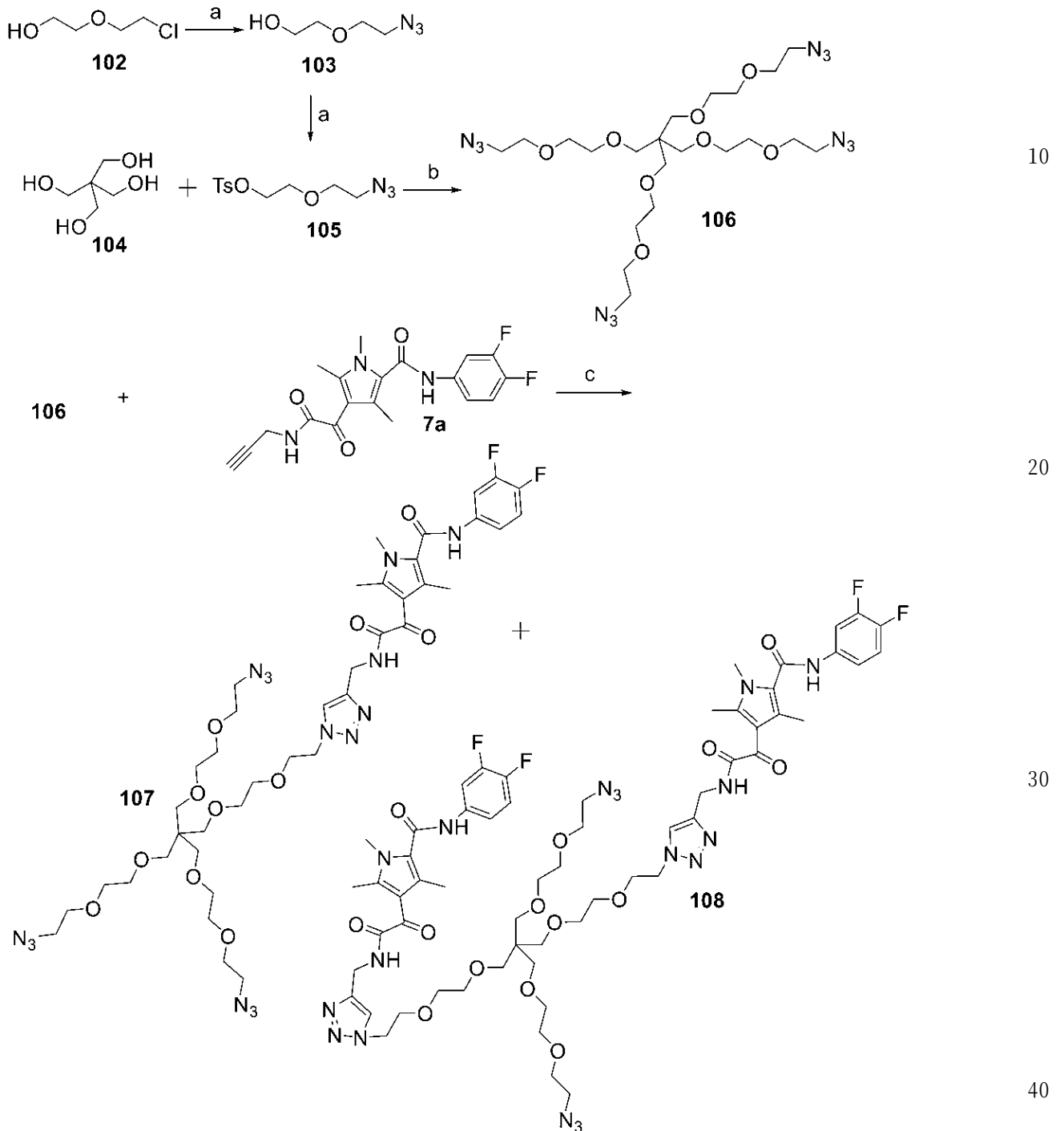
化合物100 (30 mg、0.071 mmol、1.0当量)および化合物7a (58 mg、0.156 mmol、3.0当量)のH₂O/CH₃CN (3 mL/3 mL)中の混合物に、CuSO₄·5H₂O (15 mg)およびNaアスコルベート (30 mg)をAr雰囲気下で添加した。得られた混合物を100℃で4時間攪拌した。混合物を30 mLの冷H₂Oで希釈し、酢酸エチル (3 x 50 mL)で抽出した。有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH、100:1~5:1)で精製し、生成物101 (33 mg、40%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.41 (s, 2H), 9.19 (t, J=5.8 Hz, 2H), 7.97 (s, 2H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 4H), 4.52 (t, J=5.1 Hz, 4H), 4.44 (d, J=5.8 Hz, 4H), 3.80 (t, J=5.2 Hz, 4H), 3.58 (s, 6H), 3.53-3.43 (m, 15H), 3.41-3.35 (m, 8H), 2.35 (s, 6H), 2.19 (s, 6H), 1.89-1.83 (m, 1H). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ -137.1~-137.2 (m, 1F), -144.2~-144.4 (m, 1F). HRMS (ESI) m/z C₅₄H₆₇F₄N₁₂O₁₃ [M+H]⁺ 計算値: 1167.4887

; 実測値：1167.4870。

【0286】

スキーム43

【化160】



試薬および条件：(a) NaN_3 、 $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ (40:1)、80℃、18時間；
 (b) TsCl 、 Et_3N 、 DCM 、0℃～rt、24時間；(c) NaH 、 DMF 、0℃～rt、24時間；
 (d) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 、 Naアスコルベート 、100℃、16時間。

【0287】

2-(2-アジドエトキシ)エタン-1-オール(103)

化合物102(2.5g、20.0mmol、1.0当量)の $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ (60mL/1.5mL)中溶液に、 NaN_3 (1.4g、21.1mmol、1.05当量)を

10

20

30

40

50

加えた。得られた混合物を80℃で一晩攪拌し、冷H₂O(50mL)でクエンチした。次に、水層をEtOAc(3x50mL)で抽出した最終的に有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル、10:1~1:4)で精製し、生成物103(2.3g、88%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 3.78–3.75(m, 2H), 3.74–3.69(m, 2H), 3.63–3.61(m, 2H), 3.42(t, J=5.1Hz, 2H), 2.77(t, J=6.0Hz, 1H). [0288]

2-(2-アジドエトキシ)エチル 4-メチルベンゼンスルホネート(105)

化合物103(1.4g、10.7mmol、1当量)、Et₃N(3.0mL、21.4mmol、2.0当量)のDCM(60mL)中の溶液に、0℃でTsCl(2.4g、12.8mmol、1.2当量)を加えた。得られた混合物を室温で24時間攪拌し、冷飽和Na₂S₂O₃でクエンチした。その後、水層をDCM(3x50mL)で抽出した。最終的に有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(DCM/酢酸エチル、3:1~1:2)で精製し、生成物105(2.7g、90%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.81(d, J=8.3Hz, 2H), 7.35(d, J=8.0Hz, 2H), 4.18–4.16(m, 2H), 3.71–3.69(m, 2H), 3.62–3.59(m, 2H), 3.32(t, J=5.1Hz, 2H), 2.45(s, 3H). [0289]

1,15-ジアジド-8,8-ビス((2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)メチル)-3,6,10,13-テトラオキサペンタデカン(106)

化合物104(260mg、1.91mmol、1.0当量)を無水DMF(25mL)に溶解し、粉末形態のNaH(油中60%、367mg、9.2mmol、4.8当量)を、アルゴン下で何度かに分けて反応物に加えた。反応物を30分間攪拌した後、化合物105(2.18g、7.64mmol、4.0当量)を滴加した。反応完了後、混合物を濾過し、有機相を冷H₂Oおよび氷で注意深くクエンチした。次に、水層をEtOAc(3x100mL)で抽出した最終的に有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(DCM/酢酸エチル、3:1~1:10)で精製し、生成物106(910mg、81%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 3.69–3.66(m, 8H), 3.64–3.62(m, 8H), 3.59–3.56(m, 8H), 3.47(s, 8H), 3.74(t, J=5.2Hz, 8H). [0290]

4-(2-(((1-(15-アジド-8,8-ビス((2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)メチル)-3,6,10,13-テトラオキサペンタデシル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-オキソアセチル)-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド(107)および4,4'-((2,2'-(((8,8-ビス((2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)メチル)-3,6,10,13-テトラオキサペンタデカン-1,15-ジイル)ビス(1H-1,2,3-トリアゾール-1,4-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザネジイル))ビス(2-オキソアセチル))ビス(N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド(108)

化合物106(426mg、0.723mmol、4.5当量)および化合物7a(60mg、0.161mmol、1.0当量)のH₂O/CH₃CN(4mL/4mL)中の混合物に、CuSO₄·5H₂O(20mg)およびNaアスコルベート(40mg)をAr雰囲気下で添加した。得られた混合物を100℃で16時間攪拌した。混合物を30mLの冷H₂Oで希釈し、酢酸エチル(3x50mL)で抽出した。有機層を合わせて

10

20

30

40

50

、水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH、100:1~5:1) で精製し、生成物107 (46mg、30%) および生成物108 (48mg、45%) を得た。化合物107の場合: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.19 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 4.53 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 4.46 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 3.84-3.82 (m, 2H), 3.63-3.44 (m, 26H), 3.39-3.33 (m, 14H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). ^{19}F NMR (377MHz, DMSO- d_6) δ -137.2~-137.3 (m, 1F), -144.3~-144.4 (m, 1F). HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{40}\text{H}_{58}\text{F}_2\text{N}_{15}\text{O}_{11}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値: 962.4408; 実測値: 962.4393。化合物108の場合: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 (s, 2H), 9.20 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 7.97 (s, 2H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 4H), 4.53 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 4H), 4.46 (d, $J=18.6\text{Hz}$, 4H), 3.83 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 3.63-3.60 (m, 10H), 3.56-3.51 (m, 16H), 3.50-3.31 (m, 12H), 2.36 (s, 6H), 2.21 (s, 6H). ^{19}F NMR (377MHz, DMSO- d_6) δ -137.1~-137.2 (m, 1F), -144.2~-144.4 (m, 1F). HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{59}\text{H}_{75}\text{F}_4\text{N}_{18}\text{O}_{14}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値: 1335.5646; 実測値: 1335.5639。
【0291】
スキーム44

10

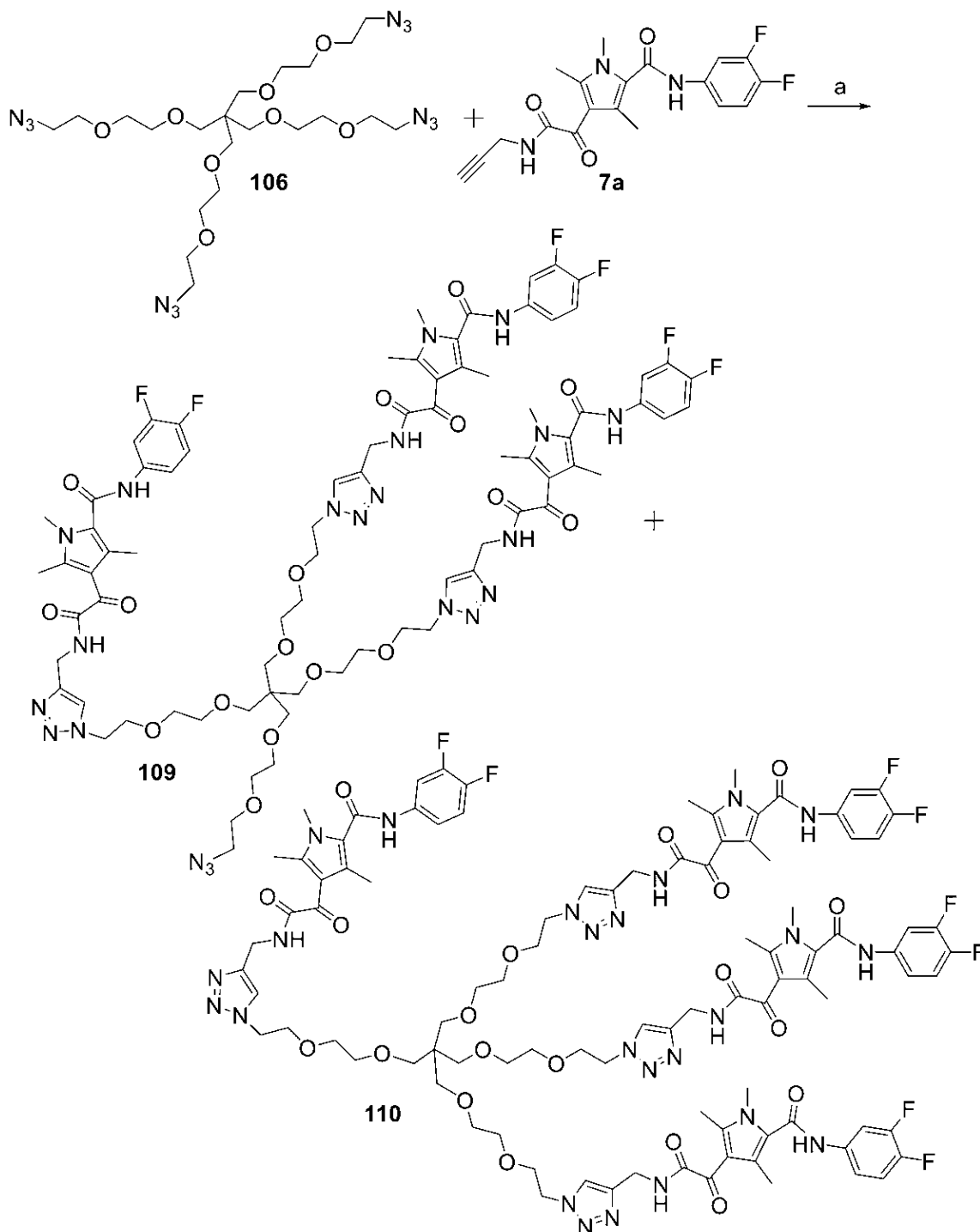
20

30

40

50

【化 1 6 1】



試薬および条件：（a）CuSO₄・5H₂O、Naアスコルベート、100℃、4時間。

【0292】

トリマー（109）およびテトラマー（110）

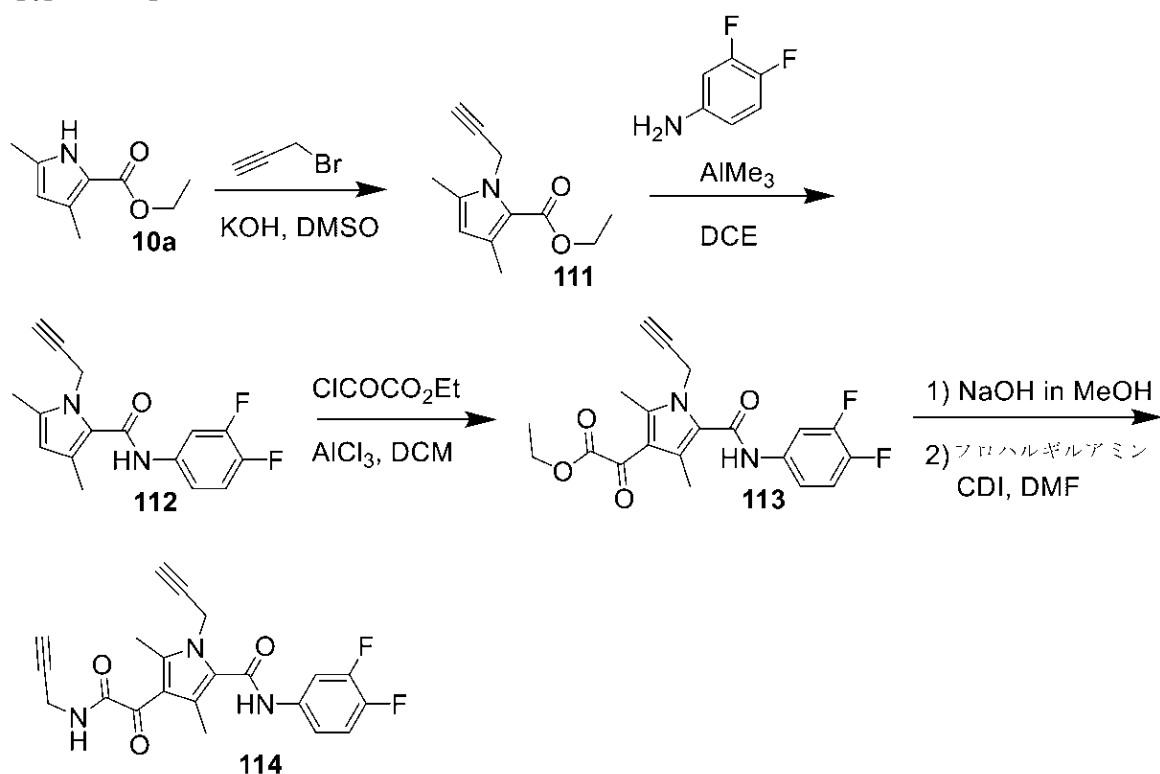
化合物106（32mg、0.0544mmol、1当量）および化合物7a（162mg、0.4349mmol、8.0当量）のH₂O／CH₃CN（4mL／4mL）中の混合物に、CuSO₄・5H₂O（20mg）およびNaアスコルベート（40mg）をAr雰囲気下で添加した。得られた混合物を100℃で4時間攪拌した。混合物を30mLの冷H₂Oで希釈し、酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（DCM／MeOH、100：1～5：1）で精製し、生成物

109 (トリマー、33 mg、35%) および生成物110 (テトラマー、52 mg、46%) を得た。トリマー109の場合： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 (s, 3H), 9.21 (t, $J=5.7$ Hz, 3H), 7.98 (s, 3H), 7.91–7.86 (m, 3H), 7.48–7.37 (m, 6H), 4.53 (t, $J=5.0$ Hz, 6H), 4.47 (d, $J=5.6$ Hz, 6H), 3.83 (t, $J=5.1$ Hz, 6H), 3.62–3.60 (s, 10H), 3.56–3.44 (m, 17H), 3.38 (dd, $J=4.2$ Hz, 9.3 Hz, 3H), 3.31–3.29 (m, 7H), 2.37 (s, 9H), 2.21 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -137.1~-137.2 (m, 1F), -144.2~-144.3 (m, 1F). HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{78}\text{H}_{92}\text{F}_6\text{N}_{21}\text{O}_{17} [\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値: 1708.6884; 実測値: 1708.6865。テトラマー110の場合： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 4H), 9.19 (t, $J=5.7$ Hz, 4H), 7.95 (s, 4H), 7.89–7.84 (m, 4H), 7.45–7.37 (m, 8H), 4.50 (t, $J=5.1$ Hz, 8H), 4.44 (d, $J=5.7$ Hz, 8H), 3.80 (t, $J=5.2$ Hz, 8H), 3.57 (s, 12H), 3.50–3.48 (m, 8H), 3.42–3.39 (m, 8H), 3.24 (s, 8H), 2.34 (s, 12H), 2.18 (s, 12H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -137.1~-137.2 (m, 1F), -144.2~-144.4 (m, 1F). HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{97}\text{H}_{109}\text{F}_8\text{N}_{24}\text{O}_{20} [\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値: 2081.8122; 実測値 $[\text{M}+\text{H}]^{2+}$: 1041.9089。

【0293】

スキーム45

【化162】



【0294】

エチル 3,5-ジメチル-1-(プロパー-2-イン-1-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート (111)

エチル 3,5-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート (10a) (1.76 g、10.5 mmol、1当量) のDMSO (10 mL) 中溶液をKOH (1.46

g、26.0 mmol、2.5 当量) およびプロパルギルブロミド (トルエン中 80%、12.0 mL) で処理した。溶液を周囲温度で 24 時間攪拌した後、溶液を水 (150 mL) 中に注ぎ込み、EtOAc (50 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残留物を、ヘキサン: EtOAc (90:10) を溶出液として用いた SiO₂ クロマトグラフィーで精製して、エチル 3, 5-ジメチル-1-(プロパー-2-イン-1-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート (111) (64.9% 収率) を白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 5.79 (s, 1H), 5.10 (d, J=2.4 Hz, 2H), 4.29 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (t, J=2.4 Hz, 1H), 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 161.97, 135.50, 118.16, 111.46, 79.33, 71.50, 59.51, 34.46, 14.15, 14.33, 12.12. LC-MS (ES⁺) m/z: 206.3 [M+H].

【0295】

N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3, 5-ジメチル-1-(プロパー-2-イン-1-イル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド (112)

エチル 3, 5-ジメチル-1-(プロパー-2-イン-1-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート (111) (1.37 g、6.67 mmol、1 当量) および 3, 4-ジフルオロアニリン (1.40 mL、13.7 mmol、2 当量) のジクロロエタン (40 mL) 中溶液を 0℃ に冷却し、トリメチルアルミニウム (トルエン中 2.0 M) (6.70 mL、13.4 mmol、2 当量) で処理した。溶液を 2 時間かけてゆっくりと周囲温度にし、その後、窒素下で 24 時間過熱環流した後、その溶液を水 (150 mL) 中に注ぎ込み、ジクロロメタン (50 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残留物を、ヘキサン: EtOAc (80:20) を溶出液として用いた SiO₂ クロマトグラフィーで精製して、N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3, 5-ジメチル-1-(プロパー-2-イン-1-イル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド (112) (89.3% 収率) を灰色がかった白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7.72-7.67 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.10-7.07 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.07 (d, J=2.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (t, J=2.4 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ ppm -135.79 (d, J=24 Hz, 1F), -143.23 (d, J=24 Hz, 1F). ¹³C NMR (CDCl₃) δ ppm 160.31, 151.46, 151.33, 149.00, 148.87, 148.06, 147.93, 145.63, 145.50, 134.95, 134.73, 134.70, 134.64, 134.61, 123.37, 121.91, 117.25, 117.08, 115.32, 111.21, 109.74, 109.52, 79.24, 71.94, 34.24, 13.85, 11.99. LC-MS (ES⁺) m/z 289.3 [M+H].

【0296】

エチル 2-(5-((3, 4-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-2, 4-ジメチル-1-(プロパー-2-イン-1-イル)-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソアセタート (113)

N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3, 5-ジメチル-1-(プロパー-2-イン-1-イル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド (112) (2.05 g、7.11 mmol、1 当量) および三塩化アルミニウム (2.85 g、21.4 mmol、3 当量) の DCM (70 mL) 中溶液を 0℃ に冷却し、ClCOCO₂Et (2.38 mL、21.3 mmol、3 当量) を 30 分かけて滴加した。溶液をゆっくり周囲温度にし、窒素下で 24 時間攪拌した。その後、溶液を冷水 (200 mL) に注ぎ込んだ。水相を DCM (50 mL) を用いて 3 回抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残留物を、ヘキサン: EtOAc (80:20) を溶出液として

用いた SiO_2 クロマトグラフィーで精製して、エチル 2- (5- ((3, 4-ジフルオロフェニル) カルバモイル) -2, 4-ジメチル-1- (プロパー-2-イン-1-イル) -1H-ピロール-3-イル) -2-オキソアセタート (113) (66%収率) を白色固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7.82 (s, 1H), 7.73 (dd, $J=7.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.22-7.10 (m, 2H), 4.99 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.36 (s, 4H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (CDCl_3) δ ppm -135.29 (d, $J=24$ Hz, 1F), -141.80 (d, $J=24$ Hz, 1F). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ ppm 165.55, 159.69, 151.46, 151.33, 149.00, 148.87, 148.54, 148.41, 146.09, 145.97, 142.34, 134.03, 134.00, 133.94, 133.91, 125.33, 123.33, 117.46, 117.28, 117.14, 115.69, 115.66, 115.63, 115.60, 109.99, 109.77, 73.56, 62.31, 34.35, 13.97, 11.67, 11.62. LC-MS (ES⁺) m/z 389.4 [M+H].

【0297】

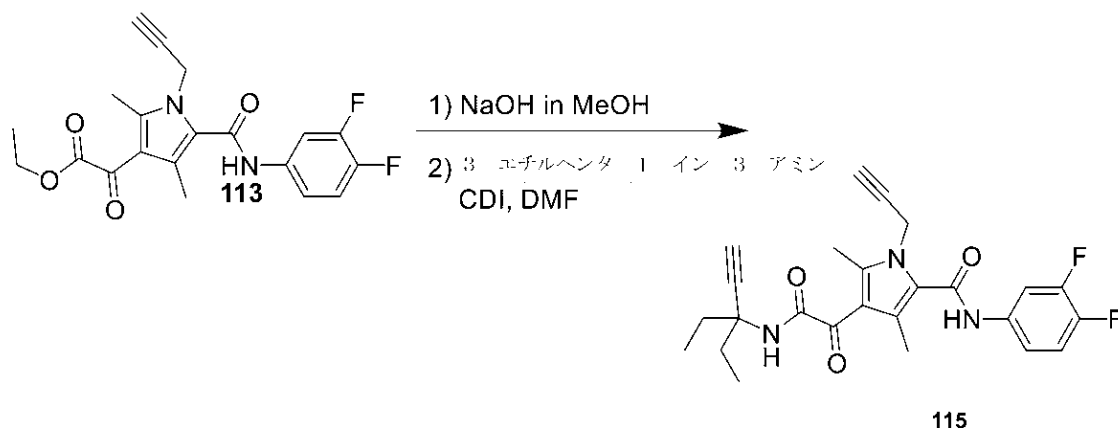
N- (3, 4-ジフルオロフェニル) -3, 5-ジメチル-4- (2-オキソ-2- (プロパー-2-イン-1-イルアミノ) アセチル) -1- (プロパー-2-イン-1-イル) -1H-ピロール-2-カルボキサミド (114)

エチル 2- (5- ((3, 4-ジフルオロフェニル) カルバモイル) -2, 4-ジメチル-1- (プロパー-2-イン-1-イル) -1H-ピロール-3-イル) -2-オキソアセタート (113) (0.780 g、2.00 mmol、1当量) の MeOH (10 mL) および THF (2 mL) 中溶液を 0°C に冷却し、5% NaOH 水溶液 (10 mL) をゆっくり加えた。溶液を 0°C で 20 分間攪拌し、その後、溶液を 1N HCl の添加により pH を 4~5 に調節した。溶液を、水 (50 mL) と EtOAc (25 mL) との間で分配した。水相を EtOAc (25 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残留物を DMF (20 mL) に溶解し、CDI (1.62 g、9.99 mmol、10 当量) を加えた。溶液を窒素下、周囲温度で 30 分間攪拌後、プロパルギルアミン (0.380 mL、5.93 mmol、3 当量) を加え、反応物を 24 時間攪拌した。その後、溶液を水 (150 mL) に注ぎ込み、EtOAc (30 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残留物を、ヘキサン: EtOAc (65:35) を溶出液として用いた SiO_2 クロマトグラフィーで精製して、N- (3, 4-ジフルオロフェニル) -3, 5-ジメチル-4- (2-オキソ-2- (プロパー-2-イン-1-イルアミノ) アセチル) -1- (プロパー-2-イン-1-イル) -1H-ピロール-2-カルボキサミド (114) (35%収率) を白色固体として得た。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.53 (s, 1H), 9.21 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 5.03 (d, $J=2$ Hz, 2), 4.02 (dd, $J=2.4, 5.6$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.2 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). ^{19}F NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -137.15 (d, $J=28$ Hz, 1F), -144.14 (d, $J=24$ Hz, 1F). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 187.93, 167.31, 160.30, 150.68, 150.55, 148.26, 148.13, 147.33, 147.19, 144.91, 144.79, 141.23, 136.28, 136.20, 126.17, 123.69, 118.05, 117.87, 117.26, 116.51, 109.29, 109.08, 80.50, 78.99, 76.07, 73.86, 34.06, 28.12, 11.97, 11.69. LC-MS (ES⁺) m/z 398.3 [M+H].

【0298】

スキーム 46

【化 1 6 3】



10

【0 2 9 9】

N-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(2-((3-エチルペンター1-イン-3-イル)アミノ)-2-オキソアセチル)-3,5-ジメチル-1-(プロパー2-イン-1-イル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド (115)

エチル 2-(5-((3,4-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-2,4-ジメチル-1-(プロパー2-イン-1-イル)-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソアセタート (113) (0.450 g、1.16 mmol、1当量) の MeOH (11 mL) および THF (1 mL) 中溶液を 0℃ に冷却し、5% NaOH 水溶液 (11 mL) をゆっくり加えた。溶液を 0℃ で 20 分間攪拌し、その後、溶液を 1N HCl の添加により pH を 4~5 に調節した。溶液を、水 (100 mL) と EtOAc (50 mL) との間で分配した。水相を EtOAc (25 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。その後、残留物を DMF (11 mL) に溶解し、HATU (1.33 g、3.50 mmol、3 当量) および DIPEA (0.610 mL、3.50 mmol、3 当量) で処理し、窒素下、周囲温度で 30 分間攪拌し、その後、3-エチルペンター1-イン-3-アミン (0.520 g、4.68 mmol、4 当量) を加え、反応を 2 時間継続させた。次に、溶液を 65℃ に加熱し、窒素雰囲気下で 24 時間攪拌した。その後、溶液を水 (150 mL) に注ぎ込み、EtOAc (30 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残留物を、ヘキサン: EtOAc (65:35) を溶出液として用いた SiO₂ クロマトグラフィーで精製して、N-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(2-((3-エチルペンター1-イン-3-イル)アミノ)-2-オキソアセチル)-3,5-ジメチル-1-(プロパー2-イン-1-イル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド (115) (35.7% 収率) を白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7.73-7.69 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.01 (d, J=2.4 Hz, 2H), .45 (s, 3H), 2.43 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (t, J=2.4 Hz, 1H), 2.21-2.13 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.04 (t, J=7.2 Hz, 6H). ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ ppm -135.31 (d, J=24 Hz, 1F), -147.04 (d, J=20 Hz, 1F). ¹³C NMR (CDCl₃) δ ppm 187.17, 162.41, 159.87, 151.47, 151.34, 149.01, 148.88, 148.46, 146.01, 145.88, 141.95, 134.12, 134.03, 124.68, 124.30, 118.41, 117.43, 117.25, 115.53, 115.49, 115.44, 109.90, 109.68, 83.89, 73.21, 72.40, 57.24, 34.29, 30.35, 12.61, 12.00, 8.57. LC-MS (ES⁺) m/z: 454.2 [M+H].

20

30

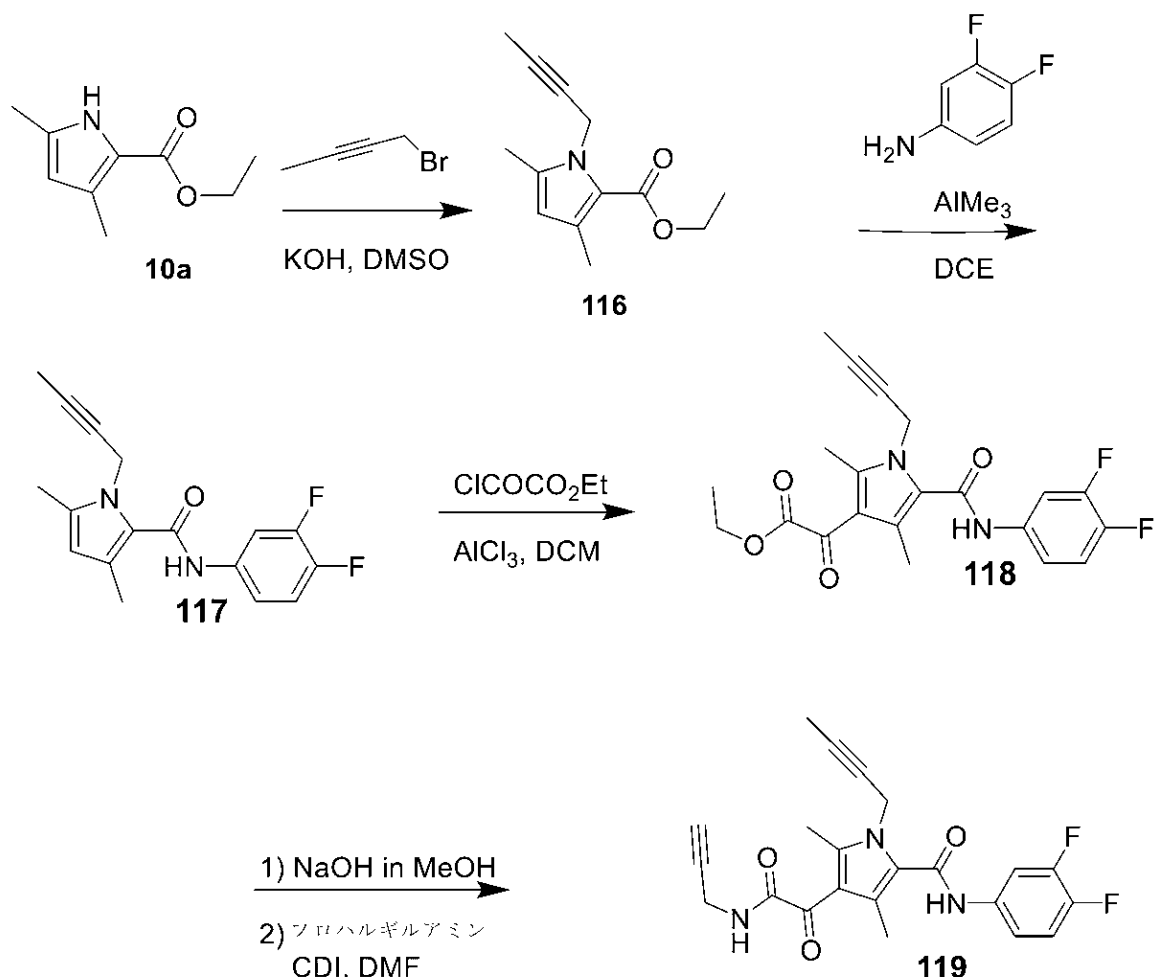
40

50

【0300】

スキーム 47

【化164】



10

20

30

【0301】

エチル 1-（ブター-2-イン-1-イル）-3,5-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート（116）

エチル 3,5-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート（10a）（1.03 g、6.16 mmol、1当量）のDMSO（6 mL）中溶液をKOH（0.710 g、12.7 mmol、2当量）および1-ブロモブター-2-イン（1.60 mL、18.2 mmol、3当量）で処理した。溶液を周囲温度で24時間撹拌した後、溶液を水（150 mL）中に注ぎ込み、酢酸エチル（50 mL）で3回抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残留物を、ヘキサン：EtOAc（95：5）を溶出液として用いたSiO₂クロマトグラフィーで精製して、エチル 1-（ブター-2-イン-1-イル）-3,5-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート（116）（84.4%収率）を白色固体として得た。¹H NMR（CDCl₃）δ ppm 5.75（s, 1H）, 5.03（q, J=2.4 Hz, 2H）, 4.28（q, J=7.2 Hz, 2H）, 2.27（s, 3H）, 2.25（s, 3H）, 1.74（t, J=2.4 Hz, 3H）, 1.34（t, J=7.2 Hz, 3H）。¹³C NMR（CDCl₃）δ ppm 161.91, 135.46, 129.93, 118.02, 111.17, 78.95, 74.68, 59.35, 34.75, 14.43, 14.33, 12.05, 3.46。LC-MS（ES⁺）m/z：220.3 [M+H]。

40

【0302】

1-（ブター-2-イン-1-イル）-N-（3,4-ジフルオロフェニル）-3,5-

50

ジメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド (117)

エチル 1-(ブター-2-イン-1-イル)-3, 5-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート (116) (1.14 g、5.20 mmol、1当量) および 3, 4-ジフルオロアニリン (1.00 mL、9.76 mmol、2当量) のジクロロエタン (50 mL) 中溶液を 0℃ に冷却し、トリメチルアルミニウム (トルエン中 2.0 M) (5.20 mL、10.4 mmol、2当量) で処理した。溶液を 2 時間かけてゆっくりと周囲温度にし、その後、窒素下で 24 時間過熱環流した後、溶液を水 (150 mL) 中に注ぎ込み、ジクロロメタン (50 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残留物をヘキサン: EtOAc (85:15) を溶出液として使用した SiO_2 クロマトグラフィーにより精製して、1-(ブター-2-イン-1-イル)-N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3, 5-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド (117) (64.9%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7.70-7.69 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 4.97 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.78 (t, $J=2.4$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (CDCl_3) δ ppm -135.87 (d, $J=20$ Hz, 1F), -143.43 (d, $J=24$ Hz, 1F). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ ppm 160.35, 151.45, 151.32, 149.00, 148.87, 147.98, 147.85, 134.86, 123.32, 122.01, 117.21, 117.04, 115.15, 110.90, 109.63, 109.41, 79.86, 74.56, 34.66, 14.19, 12.02, 3.64. LC-MS (ES^+) m/z : 303.3 $[\text{M}+\text{H}]$.

[0303]

エチル 2-(1-(ブター-2-イン-1-イル)-5-((3, 4-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソアセテート (118)

1-(ブター-2-イン-1-イル)-N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3, 5-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド (117) (1.02 g、3.37 mmol、1当量) および三塩化アルミニウム (1.35 g、10.1 mmol、3当量) の DCM (70 mL) 中溶液を 0℃ に冷却し、 ClCOCO_2Et (1.10 mL、9.83 mmol、3当量) を 30 分かけて滴加した。溶液をゆっくり周囲温度にし、窒素下で 24 時間攪拌した。その後、溶液を冷水 (200 mL) に注ぎ込んだ。水相を DCM (50 mL) を用いて 3 回抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残留物を、ヘキサン: EtOAc (75:25) を溶出液として用いた SiO_2 クロマトグラフィーで精製して、エチル 2-(1-(ブター-2-イン-1-イル)-5-((3, 4-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソアセテート (118) (53.7% 収率) を灰色がかった白色固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.73 (dd, $J=2.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.13 (q, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 4.36 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.78 (t, $J=2.4$ Hz, 3H), 1.37 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (CDCl_3) δ ppm -135.55 (d, $J=24$ Hz, 1F), -142.14 (d, $J=24$ Hz, 1F). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ ppm. 183.36, 165.74, 159.87, 151.37, 151.24, 148.92, 148.78, 148.39, 148.27, 145.95, 145.82, 142.27, 134.29, 135.26, 134.20, 125.63, 123.65, 117.36, 117.18, 116.75, 115.68, 115.64, 115.62, 115.59, 109.88, 109.66, 81.68, 72.81, 62.25, 34.94, 13.92, 11.59, 11.47, 3.52.

【0304】

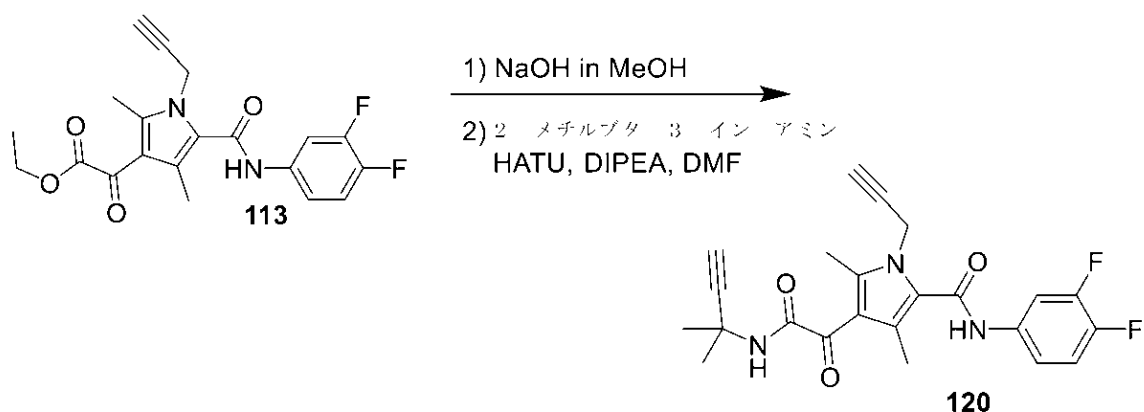
1-(ブター-2-イン-1-イル)-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-3,5-ジメチル-4-(2-オキソ-2-(プロパー-2-イン-1-イルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(119)

エチル 2-(1-(ブター-2-イン-1-イル)-5-((3,4-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソアセテート(118)(0.730g、1.81mmol、1当量)のMeOH(18mL)およびTHF(4mL)中溶液を0℃に冷却し、5%NaOH水溶液(18mL)をゆっくり加えた。溶液を0℃で20分間攪拌し、その後、溶液を1N HClの添加によりpHを4~5に調節した。溶液を、水(100mL)とEtOAc(50mL)との間で分配した。水相をEtOAc(25mL)で2回抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。次に、残留物をDMF(20mL)に溶解し、CDI(1.50g、9.25mmol、5当量)を加えた。溶液を窒素下、周囲温度で30分間攪拌後、プロパルギルアミン(0.350mL、5.46mmol、3当量)を加え、24時間にわたり反応を継続させた。その後、溶液を水(150mL)に注ぎ込み、EtOAc(30mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残留物をヘキサン:EtOAc(65:35)を溶出液として使用したSiO₂クロマトグラフィーにより精製して、1-(ブター-2-イン-1-イル)-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-3,5-ジメチル-4-(2-オキソ-2-(プロパー-2-イン-1-イルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(119)(38.6%)を白色固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 10.53(s, 1H), 9.19(t, J=5.6 Hz, 1H), 7.81(dd, J=2.4, 7.6 Hz, 1H), 7.45-7.39(m, 2H), 4.95(d, J=2.4 Hz, 2H), 4.01(dd, J=2.4, 5.6 Hz, 2H), 3.2(t, J=2.4 Hz, 1H), 2.50(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.75(s, 3H). ¹⁹F NMR(DMSO-d₆) δ ppm -137.14(d, J=24 Hz, 1F), -141.19(d, J=24 Hz, 1F). ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ ppm 187.92, 167.35, 160.30, 150.68, 150.55, 148.26, 148.13, 147.28, 147.15, 144.87, 144.74, 141.11, 136.36, 136.33, 136.27, 136.24, 126.22, 123.49, 118.08, 117.90, 117.15, 116.49, 116.46, 109.21, 109.00, 81.25, 80.53, 74.43, 73.90, 34.37, 28.10, 11.95, 11.73, 3.45. LC-MS(ES⁺) m/z: 412.3 [M+H].

【0305】

スキーム48

【化165】



【0306】

N-(3,4-ジフルオロフェニル)-3,5-ジメチル-4-(2-((2-メチルブタ-3-イン-2-イル)アミノ)-2-オキソアセチル)-1-(プロパ-2-イン-1-イル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(120)

エチル 2-(5-((3,4-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-2,4-ジメチル-1-(プロパ-2-イン-1-イル)-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソアセタート(113)(0.500g、1.28mmol、1当量)のMeOH(10mL)中溶液を0℃に冷却し、5%NaOH水溶液(10mL)をゆっくり加えた。溶液を0℃で20分間攪拌し、その後、溶液を1N HClの添加によりpHを4~5に調節した。溶液を、水(100mL)とEtOAc(50mL)との間で分配した。水相をEtOAc(25mL)で2回抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残留物をDMF(12mL)に溶解し、HATU(4.34g、11.4mmol、3当量)およびDIPEA(0.670mL、3.85mmol、3当量)で処理し、窒素下、周囲温度で攪拌した。30分後、2-メチルブタ-3-イン-2-アミン(0.430g、5.17mmol、4当量)を加え、反応物をこの温度で2時間攪拌した。次に、溶液を65℃に加熱し、窒素雰囲気下で24時間攪拌した。その後、溶液を水(150mL)に注ぎ込み、EtOAc(30mL)で3回抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残留物をヘキサン:EtOAc(65:35)を溶出液として使用したSiO₂クロマトグラフィーにより精製して、N-(3,4-ジフルオロフェニル)-3,5-ジメチル-4-(2-((2-メチルブタ-3-イン-2-イル)アミノ)-2-オキソアセチル)-1-(プロパ-2-イン-1-イル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(120)(32.3%)を白色固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 10.53(s, 1H), 8.83(s, 1H), 7.89(dd, J=2.4, 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.43(m, 2H), 5.05(d, J=2.0 Hz, 2H), 3.41(t, J=2.4 Hz, 1H), 3.22(s, 3H), 2.31(s, 3H), 1.59(s, 6H). ¹⁹F NMR(DMSO-d₆) δ ppm -137.13(d, J=28 Hz, 1F), -144.14(d, J=24 Hz, 1F). ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ ppm 187.96, 167.05, 160.34, 150.69, 150.56, 148.27, 148.14, 147.31, 147.18, 144.90, 144.77, 141.21, 136.35, 136.32, 136.26, 136.23, 126.07, 123.85, 118.00, 117.82, 117.28, 116.47, 109.27, 109.05, 87.28, 79.04, 76.02, 72.05, 46.84, 34.02, 29.16, 12.15, 11.75. LC-MS(ES⁺) m/z: 426.3 [M+H].

【0307】

スキーム49

10

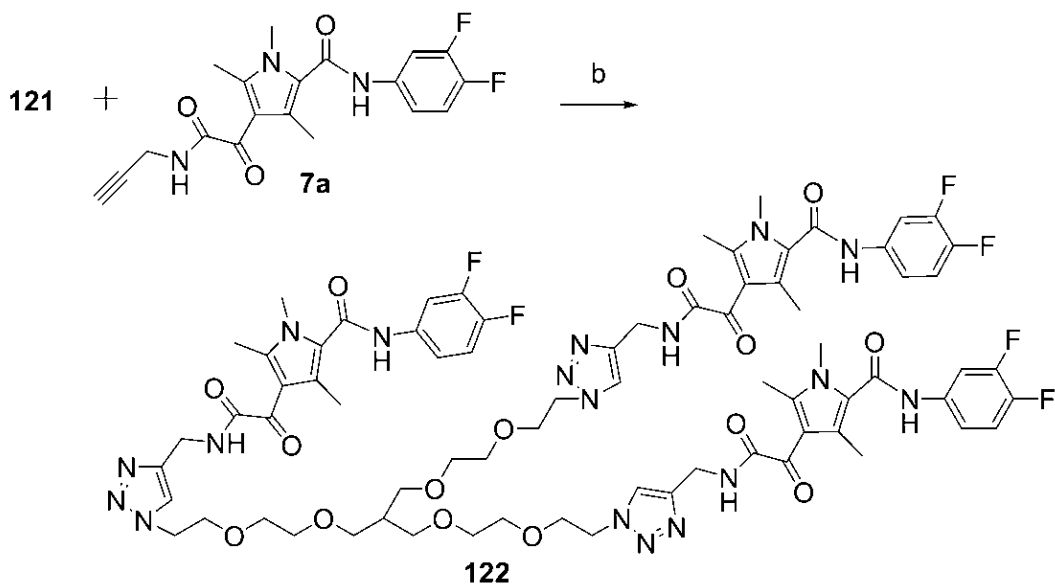
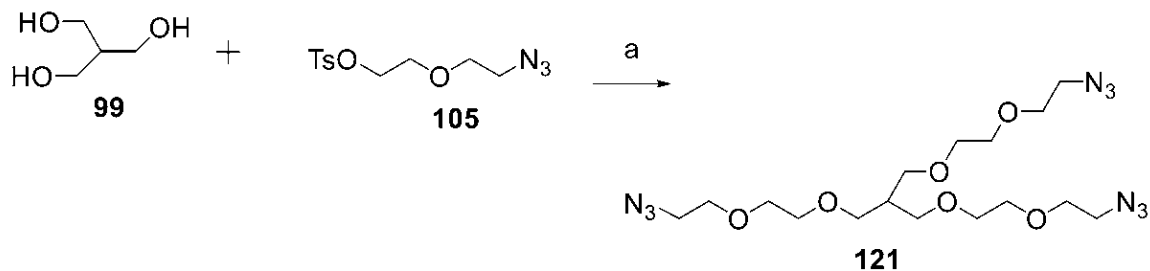
20

30

40

50

【化 1 6 6】



試薬および条件：(a) NaH、DMF、0℃～rt、24時間；(b) CuSO₄・5H₂O、Naアスコルベート、100℃、24時間。

【0308】

1,3-ビス(2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)-2-((2-(2-アジドエトキシ)エトキシ)メチル)プロパン(121)

化合物99(315mg、2.97mmol、1.0当量)を無水DMF(30mL)に溶解し、粉末形態のNaH(油中60%、428mg、10.69mmol、3.6当量)を、アルゴン下で何度かに分けて反応物に加えた。反応物を30分間攪拌した後、化合物105(3.39g、11.87mmol、4.0当量)を滴加した。反応物を室温で24時間攪拌し、混合物を冷H₂Oおよび氷(100mL)を0℃で注意深くクエンチした。得られた混合物を濾過し、水相をその後、EtOAcで抽出した(3×100mL)。最終的に有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(DCM/酢酸エチル、3:1～1:10)で精製し、生成物121(952mg、72%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 3.69–3.63(m, 12H), 3.60–3.58(m, 6H), 3.52(d, J=6.0Hz, 6H), 3.38(t, J=5.2Hz, 6H), 2.25–2.19(m, 1H)。LCMS(ESI) m/z C₁₆H₃₂N₉O₆ [M+H]⁺ 計算値: 446.5; 実測値: 446.3。

【0309】

トリマー(122)

化合物121(32mg、0.045mmol、1当量)および化合物7a(100mg、0.2678mmol、6.0当量)のH₂O/CH₃CN(4mL/4mL)中の混合物に、CuSO₄・5H₂O(20mg)およびNaアスコルベート(40mg)をAr雰囲気下で添加した。得られた混合物を100℃で24時間攪拌した。混合物を30

mLの冷H₂Oで希釈し、酢酸エチル（3 x 50 mL）で抽出した。有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（DCM/MeOH、100：1～5：1）で精製し、生成物112（トリマー、36 mg、51%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 10.42（s, 3H）, 9.19（t, J=5.6 Hz, 3H）, 7.97（s, 3H）, 7.90–7.85（m, 3H）, 7.45–7.40（m, 6H）, 4.52（t, J=5.2 Hz, 6H）, 4.45（d, J=5.6 Hz, 6H）, 3.80（t, J=5.2 Hz, 6H）, 3.58（s, 9H）, 3.52–3.50（m, 6H）, 3.44–3.41（m, 6H）, 3.73–3.32（m, 6H）, 2.35（s, 9H）, 2.19（s, 9H）, 2.03–1.93（m, 1H）。¹⁹F NMR（377 MHz, DMSO-d₆）δ –137.1～–137.2（m, 1F）, –144.2～–144.3（m, 1F）。HRMS（ESI）m/z C₇₃H₈₃F₆N₁₈O₁₅ [M+H]⁺ 計算値：1566.5；実測値：1565.9。

【0310】

実施例2

細胞毒性アッセイ

ベロ、ヒトPBM、CEM（ヒトリンパ芽球様）、MT-2、およびHepG2細胞を用いて、化合物の毒性を以前に記載のようにして評価した（Schinazi R. F., Sommadossi J.-P., Saalman V., Cannon D. L., Xie M.-Y., Hart G. C., Smith G. A. & Hahn E. F. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990, 34, 1061–67を参照）。シクロヘキシミドを陽性細胞傷害性対照として含め、溶媒に曝露した未処理細胞を陰性対照として含めた。以前に記載したメジアン有効法（median effective method）を用いて濃度反応曲線から細胞傷害性IC₅₀を取得した（Chou T.-C. & Talalay P. *Adv. Enzyme Regul.* 1984, 22, 27–55; Belen'kii M. S. & Schinazi R. F. *Antiviral Res.* 1994, 25, 1–11を参照）。結果を下表1に示す。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 1 細胞傷害性、CC₅₀、 μ M (%阻害)

化合物	細胞傷害性; CC ₅₀ (μ M)				
	PBM	CEM	VERO	HepG2	
8	62	20	49	36	10
17	19	17	23	81	
28	>100	>100	>100	>100	
33	32	32	61	19	
17c	11	7.1	>100	38.5	
16a	>100	>100	9	>100	
20	33	>100	>100	>100	
23	>100	14	>100	63	
9	26.4	>100	>100	>100	
45	75	24	>100	>100	
50	99	27	>100	>100	20
53	35	45	>100	>100	
58	7	10	12	29	
60	36	4	14	63	
62	13	4	7	6	
64	62	26	76	98	
68	70			>100	
71	>100			>100	
74	>100			>100	
77	>100			>100	
80	>100			>100	30
89	68			>100	
94	>100			>100	
101	>100			>100	
108	>100			>100	
109	>100			>100	
110	>100			>100	
114	>100			>100	
115	45			35	
119	>100			>100	
120	>100			>100	

【0311】

実施例 3

Hep G 2 細胞のミトコンドリア毒性アッセイ：

i) 細胞増殖および乳酸産生に与える化合物の効果：Hep G 2 細胞の増殖に与える効果を、0 μ M、0.1 μ M、1 μ M、10 μ M、および100 μ Mの薬物の存在下で細胞をインキュベートすることにより測定した。細胞（5 x 10⁴ 個／ウェル）を12ウェル細胞培養クラスターの、10%ウシ胎仔血清、1%ピルビン酸ナトリウム、および1%ペニシリン／ストレプトマイシンを補充した非必須アミノ酸を含む最小必須培地中に播種し、37℃で4日間インキュベートした。インキュベーション期間の終わりに、血球計数器を用いて細胞数を測定した。また、Pan-Zhou X-R, Cui L, Zhou X-J, Sommadossi J-P, Darley-Usmer VM. "Differential effects of antiretroviral nucleoside analogs on mitochondrial function in HepG2 cells," Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 44: 496-503、によっても教示されている。

10

20

30

40

50

【0312】

乳酸産生に対する化合物の効果を測定するために、ストック培養物由来のHepG2細胞を希釈し、12ウェル培養プレートに 2.5×10^4 個細胞/ウェルで播種した。種々の濃度(0 μ M、0.1 μ M、1 μ M、10 μ M、および100 μ M)の化合物を加え、培養物を、加湿5%CO₂雰囲気中、37℃で、4日間インキュベートした。4日目に、各ウェル中の細胞数を測定し、培地を収集した。その後、培地を濾過し、培地中の乳酸含量を乳酸比色分析アッセイ(Sigma-Aldrich)を用いて測定した。乳酸産物は、機能不全ミトコンドリア機能のマーカーと考えることができるので、試験化合物の存在下で増殖された細胞中で検出された細胞中の高レベルの乳酸産生は、薬剤誘発性細胞傷害性効果を示すことになる。

10

【0313】

ii) ミトコンドリアのDNA合成に対する化合物の効果: ミトコンドリアDNA含量を正確に定量化するためのリアルタイムPCRアッセイを開発した(Stuyver L J, Lostia S, Adams M, Mathew JS, Pai BS, Grier J, Tharnish PM, Choi Y, Chong Y, Choo H, Chu C K, Otto MJ, Schinazi RF. Antiviral activities and cellular toxicities of modified 2', 3'-dideoxy-2', 3'-didehydrocytidine analogs. Antimicrob. Agents Chemother. 2002; 46: 3854-60を参照)。このアッセイは、本出願で記載されるミトコンドリアのDNA含量に対する化合物の効果を測定する全ての試験で使用された。このアッセイでは、低継代数のHepG2細胞をコラーゲンコート96ウェルプレートに5,000個細胞/ウェルを播種した。試験化合物を培地に加えて、0 μ M、0.1 μ M、10 μ M、および100 μ Mの最終濃度を得た。培養の7日目に、市販品のカラム(RNeasy 96キット; Qiagen)を用いて、細胞核酸を調製した。これらのキットは、RNAおよびDNAを同時精製し、従って、全核酸がカラムから溶出される。ミトコンドリアチトクロムcオキシダーゼサブユニットII(COXII)遺伝子および β アクチンまたはrRNA遺伝子を、5 μ lの溶出核酸から、標的および基準両方の増幅のための好適なプライマーおよびプローブを備えたマルチプレックスQ-PCRプロトコルを用いて増幅した。COXIIの場合には、次のセンス、プローブおよびアンチセンスプライマーをそれぞれ使用した: 5'-TGCCCGCCATCATCCTA-3'、5'-テトラクロロ-6-カルボキシフルオレセイン-TCCTCATCGCCCTCCCATCCC-TAMRA-3'および5'-CGTCTGTTATGTAAAGGATGCGT-3'。 β アクチン遺伝子(ジェンバンク受入番号E01094)のエクソン3の場合には、センス、プローブおよびアンチセンスプライマーは、それぞれ、5'-GCGCGGCTACAGCTTCA-3'、5'-6-FAMCACCACGGCCGAGCGGGATAMRA-3'および5'-TCTCCTTAATGTCACGCACGAT-3'である。rRNA遺伝子のプライマーおよびプローブは、Applied Biosystemsの市販品を利用可能である。全ての遺伝子で等しい増幅効率を得るために、比較Ct法を用いてミトコンドリアDNA合成の阻害可能性を調査した。比較Ct法は、演算式を使用し、この式中では、標的(COXII遺伝子)の量が内在性基準(β アクチンまたはrRNA遺伝子)の量に正規化され、キャリブレーター(7日目の薬物のない対照)と比較される。この手法のための演算式は、 $2^{-\Delta\Delta CT}$ で与えられ、 $\Delta\Delta CT$ は(標的試験試料のCT-標的対照のCT)-(平均基準試験のCT-基準対照のCT)である(Johnson MR, K Wang, JB Smith, MJ Heslin, RB Diasio. Quantitation of dihydropyrimidine dehydrogenase expression by real-time reverse transcription polymerase chain reaction. Anal. Biochem. 2000; 278: 175-184を参照)。薬物の存在下で増殖した細胞のミトコンドリアDNA含量の増大は、ミトコンドリア毒性を示した。

20

30

40

50

【0314】

実施例 4

Neuro 2 A細胞のミトコンドリア毒性アッセイ

本発明の化合物の神経毒性を引き起こす可能性を推定するために、マウス Neuro 2 A細胞（アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関131）をモデル系として使用できる（Ray AS, Hernandez-Santiago BI, Mathew JS, Murakami E, Bozeman C, Xie MY, Dutschman GE, Gul len E, Yang Z, Hurwitz S, Cheng YC, Chu CK, McClure H, Schinazi RF, Anderson KS. Mechanism of anti-human immunodeficiency virus activity of beta-D-6-cyclopropylamino-2', 3'-didehydro-2', 3'-dideoxyguanosine. Antimicrob. Agents Chemother. 2005, 49, 1994-2001を参照）。記載のように、細胞増殖を50%阻害するのに必要な濃度（CC50）を、3-（4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2, 5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド色素ベースアッセイを用いて測定できる。薬物の一定の濃度での細胞性乳酸およびミトコンドリアのDNAレベルの乱れは、上述のように実行できる。ddCおよびAZTは、対照ヌクレオシド類似体として使用できる。

10

【0315】

実施例 5

骨髄細胞傷害性アッセイ

初代ヒト骨髄単核球は、Cambrex Bioscience (Walkersville, MD) から市販品として入手できる。50単位/mLのヒト組換え顆粒球/マクロファージコロニー刺激因子の存在下で二重層軟寒天を用いてCFU-GMアッセイを実施し、一方、BFU-Eアッセイでは、1単位/mLのエリスロポエチン含有エチルセルロースマトリックスを使用した（SSommadossi JP, Carlisle R. Toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine and 9-（1, 3-dihydroxy-2-propoxymethyl）guanine for normal human hepatopoietic progenitor cells in vitro. Antimicrob. Agents Chemother. 1987; 31: 452-454; Sommadossi, JP, Schinazi, RF, Chu, CK, and Xie, MY. Comparison of cytotoxicity of the (-) and (+) enantiomer of 2', 3'-dideoxy-3'-thiacytidine in normal human bone marrow progenitor cells. Biochem. Pharmacol. 1992; 44: 1921-1925、を参照）。それぞれの実験は、3人の異なるドナーからの細胞で二通りに繰り返して実施できる。AZTは、陽性対照として使用される。細胞は、5%CO₂で37℃で14~18日間にわたり化合物の存在下でインキュベートでき、倒立顕微鏡を用いて50細胞を超えるコロニーを計数し、IC50を決定できる。50%の阻害濃度（IC50）は、薬物濃度対BFU-E生存率の対数の最小二乗線形回帰分析により取得した。統計解析は、対応のない試料に対するスチューデントのt検定で実施できる。

20

30

40

【0316】

実施例 6

抗HBVアッセイ

化合物の抗HBV活性は、野生型HBVを保持するAD-38細胞株をテトラサイクリンの制御下で処理することにより決定できる（Ladner S. K., Otto M. J., Barker C. S., Zaifert K., Wang G. H., Guo J. T., Seeger C. & King R. W. Antimicrob. Agents Chemother. 1997, 41, 1715-20、参照）。培地からのテトラサイ

50

クリンの除去 [T e t (-)] により H B V が産生される。化合物で処理した細胞由来の培養上清液体中の H B V のレベルを未処理対照のレベルと比較した。テトラサイクリンを含む対照培養物 [T e t (+)] も H B V 発現の基底レベルを決定するために維持された。3 T C を陽性対照として含めた。

H B V に対する本明細書で記載のいくつかの化合物のメジアン有効濃度 (E C ₅₀) 範囲を表に示す。

A = 1 ~ 1 0 μ M

B = 0 . 1 ~ 1 μ M

C = 0 . 0 1 ~ 0 . 1 μ M

D = 0 . 0 0 1 ~ 0 . 0 1 μ M

E = 0 . 0 0 0 1 ~ 0 . 0 0 1 μ M

F = 0 . 0 0 0 0 1 ~ 0 . 0 0 0 1 μ M

10

20

30

40

50

【表 3】

表 2
抗HBV活性

	EC ₅₀	EC ₉₀	
8	B	B	
17	C	B	
28	>A		
33	B	>A	
17c	A	A	
16a	B	>A	10
20	C	A	
23	C	B	
9	B	A	
45	C	B	
50	B	A	
53	E	C	
58	B	A	
60	C	B	
62	C	C	
64	C	C	20
68	B		
71	B	A	
74	E	D	
77	D	B	
80	D		
85	>A		
89	A		
94	D		
95	C		
101	C		
108	C	B	30
109	B	A	
110	B	A	
114	E		
115	E		
119	C		
120	F	D	
122	>B		
3TC	B	A	

【0317】

40

実施例 7

分泌HBeAgの産生は、HepAD38細胞では、主にcccDNA依存性であり、従って、cccDNAの代用マーカーとして機能させることができる（Ladner, S. K., Otto, M. J., Barker, C. S., Zaifert, K., Wang, G. H., Guo, J. T., Seeger, C., King, R. W. Antimicrob Agents Chemother 1997, 41, 1715-1720; Zhou T, Guo H, Guo JT, Cuconati A, Mehta A, Block TM. Antiviral Res. 2006; 72 (2) : 116-24）。cccDNA形成のレベルに与える効果を、HepAD38系のcccDNA依存性マーカーとしてHBV e抗原（HBeAg）を測定する細胞ベースアッセイを用いて評価した

50

。HepAD38細胞を、10%の加熱不活性化ウシ胎仔血清を補充したDMEM/F12培地（Life Technologies）を含むコラーゲンコート96ウェルプレートに50,000個細胞／ウェルを播種した。必要に応じ、0.3μg/mlのテトラサイクリンで細胞を処理した。試験化合物および対照を、10μMの最終濃度または0.001～10μMの範囲の用量反応方式で、細胞に加えた。培養中、5日毎に培地および試験化合物を補充した。14日目に上清を採取し、5000rpmで5分間の遠心分離で清澄化し、使用するまで-70℃で貯蔵した。ELISA-培地をDMEM/F12で1:15に希釈し、HBeAg ELISAキット（BioChain Institute Inc. Hayward, CA）を用いて、製造業者のプロトコルに従って培地中に分泌されるHBeAgのレベルを測定した。分泌HBeAgの分泌レベルを50%だけ低減させた化合物の濃度（EC₅₀）を線形回帰により決定した。

10

【0318】

実施例8

【表4】

表3 コンピューターシミュレーションによるHepAD38細胞における50、75、90、および95%のHBV複製阻害における薬物-薬剤の組み合わせの組み合わせ指数（CI）

化合物	EC ₅₀ , nM	EC ₉₀ , nM	下記阻害における組み合わせ指数（CI）				CI _{WT} 値	摘要
			50%	75%	90%	95%		
ETV	0.04	12.9	-	-	-	-	-	-
53	0.02	5.29	-	-	-	-	-	-
ETV + 53	0.01	0.99	0.9	0.5	0.3	0.2	0.3	相乗作用

20

組み合わせの比率 1:1

組み合わせ指数（CI）値は、CalcuSynプログラムを用いて相互排他的作用に対し決定される；CI<1、=1または>1は、それぞれ、相乗作用、相加効果、および拮抗作用を表す。*CI_{WT}、加重平均CI値は、CI₅₀+2CI₇₅+3CI₉₀+4CI₉₅／10（Chou TC, 2006）として割り付けた。

【0319】

実施例9

HepG2-NTCP感染系における抗ウイルス活性：HepG2-NTCP（クローン7）細胞を、抗ウイルス薬で30分間前処理後、HepAD38から産生したストック濃縮ウイルスを用いて、約300ウイルスゲノム当量（VGE）／細胞の投与量で、4%のポリエチレングリコール8000（PEG）および2%DMSO含有培地の存在下、24時間感染させた。24時間後、抗ウイルス薬含有または非含有のウイルス接種材料を細胞から洗い流し、4%PEGおよび2%DMSOの存在下で、抗ウイルス薬含有または非含有の培地を11日目まで2日毎に補充した。細胞および上清を採取し、細胞内のHBV DNA、プレゲノム（pg）RNA、表面RNA、および分泌HBeAg（ELISA）を試験した。

40

【表5】

化合物	HBeAg EC ₅₀ , nM	HBV DNA / rDNA		HBV RNA EC ₅₀ , nM	
		EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)	pgRNA	sRNA
114	487.9	0.6	> 1000	79.6	67.8
エンテカビル	> 1000	< 1	> 1000	> 1000	> 1000
ミクルデックス	6.5	7.8	> 1000	4.3	5.1

50

【0320】

実施例10

10 μ MのCAM (GSH-Glo (商標) Glutathione Assay-Promega) で22時間処理後のHuh7細胞中のグルタチオンレベル (GSH) を測定した。10 μ Mの陽性対照、L-ブチオニンスルホキシミンによるHuh7の処理は、細胞のGSHレベルを58%低減した (データは示さず) ; 試料は3回繰り返して試験した。

【表6】

化合物	GSHレベル	10
	未処理対照に対して (10 μ Mでの%阻害)	
114	> 10 μ M (27)	
115	> 10 μ M (<1)	

【0321】

本明細書に引用されている様々な刊行物は、その全内容が参照により本明細書に組み込まれる。

本発明は本明細書で記載の特定の実施形態により範囲が限定されるべきではない。実際に、記載されたものに加えて、本発明に関する種々の変更は、前出の説明ならびに添付図面から当業者には明らかであろう。このような変更は、添付の請求項の範囲内に入ることが意図されている。

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P 31/20 (2006.01)
C 0 7 D 405/12 (2006.01)
C 0 7 F 5/02 (2006.01)
C 0 7 F 9/572(2006.01)

A 6 1 P 31/20
C 0 7 D 405/12
C 0 7 F 5/02 F
C 0 7 F 9/572 Z

(74)代理人 100227329

弁理士 延原 愛

(72)発明者 シナジ, レイモンド, エフ.

アメリカ合衆国, フロリダ州 3 3 1 3 2, マイアミ, アpartment 4 0 0 1, 1 0 0 0 ビス
ケーン ブルバード

(72)発明者 アンブラルド, フランク

アメリカ合衆国, ジョージア州 3 0 0 8 4, タッカー, 2 9 7 5 ウィンドフィールド サークル

(72)発明者 コックス, ブライアン

アメリカ合衆国, ジョージア州 3 0 0 2 4, スワニー, 3 0 1 モーニング グレン ドライブ

(72)発明者 チェン, チー

アメリカ合衆国, ジョージア州 3 0 0 3 3, ディケーター, アpartment 2, 2 0 9 4 パウ
エル レーン

(72)発明者 バシット, レダ

アメリカ合衆国, ジョージア州 3 0 0 8 0, スマーナ, 3 6 9 1 セダー リッジ ドライブ エスイー

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献

国際公開第 2 0 1 7 / 1 5 6 2 5 5 (WO, A 1)
特表 2 0 1 6 - 5 2 5 1 4 1 (JP, A)
国際公開第 2 0 1 8 / 0 3 9 5 3 1 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 1 9 / 2 4 1 2 9 2 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 1 9 / 1 8 5 0 1 6 (WO, A 1)
特表 2 0 1 5 - 5 3 1 7 7 3 (JP, A)
特表 2 0 1 6 - 5 0 9 5 9 1 (JP, A)
特表 2 0 1 4 - 5 2 3 9 0 1 (JP, A)
特表 2 0 1 6 - 5 0 2 5 1 9 (JP, A)
特表 2 0 1 7 - 5 1 6 8 1 6 (JP, A)
特表 2 0 0 2 - 5 3 9 2 0 4 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D
A 6 1 P
A 6 1 K
C 0 7 F
CAplus/REGISTRY (STN)