

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4690545号  
(P4690545)

(45) 発行日 平成23年6月1日(2011.6.1)

(24) 登録日 平成23年2月25日(2011.2.25)

(51) Int. Cl.		F I
<b>C07C 237/32</b>	<b>(2006.01)</b>	C07C 237/32
<b>A61K 31/166</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 31/166
<b>A61K 31/44</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 31/44
<b>A61K 31/4965</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 31/4965
<b>A61P 1/16</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 1/16

請求項の数 13 (全 49 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-541139 (P2000-541139)
(86) (22) 出願日	平成11年3月31日 (1999.3.31)
(65) 公表番号	特表2002-509910 (P2002-509910A)
(43) 公表日	平成14年4月2日 (2002.4.2)
(86) 国際出願番号	PCT/US1999/007149
(87) 国際公開番号	W01999/050230
(87) 国際公開日	平成11年10月7日 (1999.10.7)
審査請求日	平成18年3月23日 (2006.3.23)
(31) 優先権主張番号	60/080,060
(32) 優先日	平成10年3月31日 (1998.3.31)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	598032106
	バーテックス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED アメリカ合衆国 マサチューセッツ O2 139-4242, ケンブリッジ, ウ ェーバリー ストリート 130 130 Waverly Street, Cambridge, Massachu setts 02139-4242, U . S. A.

(74) 代理人	100062144
	弁理士 青山 稜

最終頁に続く

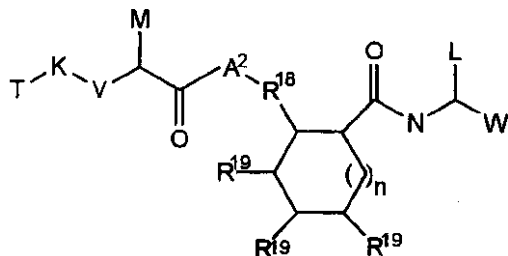
(54) 【発明の名称】 セリンプロテアーゼ、特にC型肝炎ウイルスNS3プロテアーゼの阻害因子

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I) :

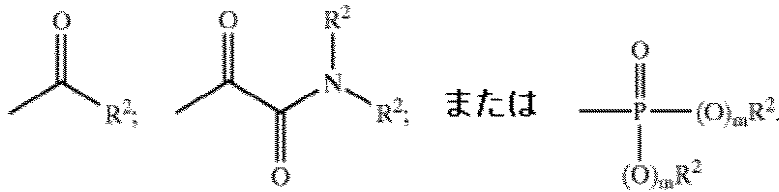
【化1】



式中

Wは :

## 【化2】



であって、  
式中：

$m$ は0または1であり；

各  $R^2$ は、水素であり；

$J$ は、t-ブチル、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、カルボキシ、フェニル、ベンジル、フェノキシ、ベンジルオキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、イソキサゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、ジアルキルアミノ、モルホリニルメチル、フェニルアセチルアミノ、またはアシルアミノであって、各  $J$ は1～3個の  $J^1$ 基で置換されていることもあり；

$J^1$ は、 $C_{1-3}$ アルコキシ、クロロ、 $C_{1-3}$ アルキル、またはフェニルであり；

$L$ は、 $-CH_2CH_3$ または $-CH_2CF_3$ であり；

$M$ は、イソプロピル、プロピル、メチル、ピリジルメチル、ベンジル、ナフチルメチル、フェニル、イミダゾリルメチル、チオフェニルメチル、シクロヘキシルメチル、フェネチル、ベンジルチオメチル、またはベンジルオキシエチルであり；

$R^{18}$ は、 $-N(R^{11})-$ であり；

$R^{11}$ は水素または  $C_1 - C_3$ アルキルであり；

1つの  $R^{19}$ が、 $-O-(C_1 - C_3)$ -アルキル-アリアルであって他の2つの  $R^{19}$ がHであるか；または、2つの隣接する  $R^{19}$ が互いに結合してフェニル環を形成しており、もう1つの  $R^{19}$ がHであり；

$n$ は1であり；

$R^{18}$ および  $R^{19}$ が結合している環は、フェニルであり；

$A^2$ は、単結合または $-N(R^{11})-C(H)(M)-C(O)-$ であり；

$V$ は、 $-N(R^{11})-$ であり；

$K$ は、 $-C(O)-$ であり；

$T$ は、 $-R^{12}$ または-アルキル ( $R^{12}$ により置換されている)であり、

式中：

$R^{12}$ は、アリアルまたはヘテロアリアルであり、さらに、1ないし3個の  $J$ 基で置換されていることもある、

で示される化合物。

## 【請求項2】

$W$ が  $-C(O)H$ である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項3】

各  $M$ がイソプロピルである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項4】

1つの  $R^{19}$ が  $-O-$ ベンジルである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項5】

$R^{18}$ が、 $-N(H)-$ または  $-N(CH_3)-$ である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項6】

$A^2$ が、単結合または $-N(H)-C(H)(M)-C(O)-$ であり、式中  $M$ はイソプロピルである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項7】

$V$ が  $-NH-$ である、請求項1に記載の化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 8】

R<sup>12</sup>が、ナフチル、ピラジニル、またはピリジルであり、それらはヒドロキシル基で置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

a) H C V N S 3 プロテアーゼを阻害するのに有効な量の請求項 1 - 8 の何れか 1 項に記載の化合物；および

b) 医薬的に適した担体

を含んで成る、医薬的に許容できる組成物。

## 【請求項 10】

患者のセリンプロテアーゼ活性阻害用医薬製造への、請求項 1 - 8 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 9 に記載の医薬組成物の使用。

10

## 【請求項 11】

セリンプロテアーゼが H C V N S 3 プロテアーゼである、請求項 10 に記載の使用。

## 【請求項 12】

患者の C 型肝炎ウイルス感染処置または予防用医薬の製造への、請求項 1 - 8 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 9 に記載の医薬組成物の使用。

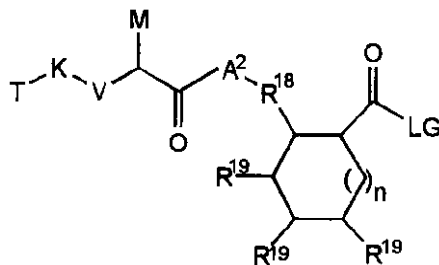
## 【請求項 13】

請求項 1 に記載の式 (I) で示される化合物の製法であって、

式 (II)

## 【化 3】

20

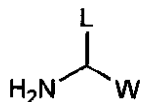


式中、L G は O H または適切な脱離基であり、他の置換基は請求項 1 の定義のとおりである；

30

の化合物と、式 (III)

## 【化 4】



式中、N H<sub>2</sub> 基は所望により保護されており、L および W は請求項 1 の定義である；  
の化合物とを、カップリング試薬の存在下で反応させる段階を含む、但し、式 (II) の化合物または式 (III) の化合物が樹脂に結合されてあってもよい；

40

方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 発明の技術分野

本発明は、プロテアーゼ阻害因子、特にセリンプロテアーゼ阻害因子として、更に具体的には C 型肝炎 N S 3 プロテアーゼ阻害因子として有用な化合物に関する。これらは、それ自体でも C 型肝炎ウイルスの生活環を妨害する働きをし、また、抗ウイルス剤としても有用である。

## 【0002】

本発明は、またこれらの化合物を含む医薬組成物に関する。本発明の化合物および医薬組成物は、特に、H C V N S 3 プロテアーゼ活性を阻害するのに非常に適しており、その

50

ため、増殖がセリンプロテアーゼに依存するC型肝炎ウイルスおよび他のウイルスに対抗する治療剤として有利に使用できる。本発明はまた、本発明の化合物および関連化合物を用いて、C型肝炎ウイルスNS3プロテアーゼおよび他のセリンプロテアーゼを含むプロテアーゼ活性を阻害する方法にも関する。

#### 【0003】

##### 発明の背景

C型肝炎ウイルス(HCV)による感染は、ヒトにおける窮迫した医学的課題である。HCVは世界的に概算1%のヒト罹患率を持つほとんどの非A型、非B型肝炎のケースでその原因となる要因であると認識されている [Purcell, R. H., "Hepatitis C virus: Historical perspective and current concepts", FEMS Microbiology Reviews, 14, pp. 181-192 (1994); Van der Poel, C. L., "Hepatitis C Virus. Epidemiology, Transmission and Prevention in Hepatitis C virus. Current Studies in Hematology and Blood Transfusion", H. W. Reesink, Ed., (Basel: Karger), pp. 137-163 (1994)]. 合衆国だけでも400万人が感染していると言える [Alter, M. J. and Mast, E.E., "The Epidemiology of Viral Hepatitis in the United States", Gastroenterol. Clin. North Am., 23, pp. 437-455 (1994)].

10

#### 【0004】

HCVに最初に曝された時点では、感染個体の約20%だけが急性臨床肝炎を発症するのに対し、残りの個体は自然に感染を消散させるようである。しかしながら、多くの場合、ウイルスは、何十年と続く慢性感染を定着させる [Iwarson, S. "The Natural Course of Chronic Hepatitis", FEMS Microbiology Reviews, 14, pp. 201-204 (1994)]. 通常、これは、再発性で、徐々に悪化する肝臓の炎症をもたらし、肝硬変や肝細胞癌などのより重篤な疾患状態へと進展することもある [Kew, M. C., "Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma", FEMS Microbiology Reviews, 14, pp. 211-220 (1994); Saito, I., et al. "Hepatitis C Virus Infection is Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma", Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, pp. 6547-6549 (1990)]. あいにく、慢性HCVの進展を衰弱化する広範囲に有効な処置はない。

20

#### 【0005】

HCVゲノムは、3010-3033アミノ酸のポリタンパク質をコードする [Choo, Q.-L., et al. "Genetic Organization and Diversity of the Hepatitis C Virus", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, pp. 2451-2455 (1991); Kato, N. et al., "Molecular Cloning of the Human Hepatitis C Virus Genome From Japanese Patients with Non-A, Non-B Hepatitis", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp. 9524-9528 (1990); Takami zawa, A. et al., "Structure and Organization of the Hepatitis C Virus Genome Isolated From Human Carriers", J. Virol., 65, pp. 1105-1113 (1991)]. HCV非構造(NS)タンパク質は、ウイルス複製の触媒機構を与える。NSタンパク質は、ポリタンパク質のタンパク質分解切断により得られる [Bartenschlager, R. et al., "Nonstructural Protein 3 of the Hepatitis C Virus Encodes a Serine-Type Proteinase Required for Cleavage at the NS3/4 and NS4/5 Junctions", J. Virol., 67, pp. 3835-3844 (1993); Grakoui, A. et al., "Characterization of the Hepatitis C Virus -Encoded Serine proteinase: Determination of Proteinase-Dependent Polyprotein Cleavage Sites", J. Virol., 67, pp. 2832-2843 (1993); Grakoui, A. et al., "Expression and Identification of Hepatitis C. Virus Polyprotein Cleavage products", J. Virol., 67, pp. 1385-1395 (1993); Tomei, L. et al., "NS3 is a serine protease required for processing of hepatitis C virus polyprotein", J. Virol., 67, pp. 4017-4026 (1993)].

30

40

#### 【0006】

HCV NSタンパク質3(NS3)は、大多数のウイルス酵素のプロセッシングを助長するセリンプロテアーゼ活性を含有し、よって、ウイルス複製および感染能のために必須であると考えられている。黄熱病ウイルスNS3プロテアーゼの変異がウイルス感染能を低

50

下させることは知られている [Chambers, T. J. et al., "Evidence that the N-terminal Domain of Nonstructural Protein NS3 From Yellow Fever Virus is a Serine Protease Responsible for Site-Specific Cleavages in the Viral Polyprotein", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp. 8898-8902 (1990)]. NS3の最初の181アミノ酸(ウイルスポリタンパク質の1027-1207残基)は、HCVポリタンパク質の4つの下流部位全てをプロセッシングするNS3のセリンプロテアーゼドメインを含有することが示されている [C. Lin et al., "Hepatitis C Virus NS3 Serine Proteinase: Trans-Cleavage Requirements and Processing Kinetics", J. Virol., 68, pp. 8147-8157 (1994)].

【0007】

HCV NS3セリンプロテアーゼおよびその付随コファクターNS4Aは、ウイルス酵素の全てのプロセッシングを助力するため、ウイルス複製にとって必須であると考えられている。このプロセッシングは、ウイルス酵素プロセッシングHIVプロテアーゼ阻害因子に関連するヒト免疫不全ウイルスアスパルチルプロテアーゼにより実施されるものに類似しているようであり、ウイルスタンパク質プロセッシングを阻害することは、ヒトにおける強力な抗ウイルス影響要因であり、このことは、ウイルス生活環のこの段階を中断することにより、治療上有効な作用がもたらされることを示している。従って、このことは、薬剤開発にとって魅力的な標的である。あいにく、現在抗HCV剤として利用できるセリンプロテアーゼ阻害因子はない。

【0008】

更に、HCVに関する現行の理解は、その他に満足の行く抗HCV剤または処置を導くには至っていない。唯一確立されているHCV疾患治療は、インターフェロン処置である。しかしながら、インターフェロンは、重大な副作用を持ち [Janssen, H. L. A., et al. "Suicide Associated with Alfa-Interferon Therapy for Chronic Viral Hepatitis", J. Hepatol., 21, pp. 241-243 (1994); Renault, P. F. and Hoofnagle, J. H., "Side effects of alpha interferon." Seminars in Liver Disease 9, 273-277. (1989)]、ほんの一部(~25%)のケースでしか長期緩解を誘導していない [Weiland, O. "Interferon Therapy in Chronic Hepatitis C Virus Infection", FEMS Microbiol. Rev., 14, pp. 279-288 (1994)]. また、効果的な抗HCVワクチンに対する展望も不確定なままである。

【0009】

このため、より効果的な抗HCV治療に対する要望がある。かかる阻害因子は、プロテアーゼ阻害因子、特に、セリンプロテアーゼ阻害因子として、より具体的には、HCV NS3プロテアーゼ阻害因子としての治療的潜在能力を持っている。具体的には、かかる化合物は、抗ウイルス剤、特に抗HCV剤として有用であり得る。

【0010】

発明の概要

本発明は、プロテアーゼ阻害因子、特に、セリンプロテアーゼ阻害因子として、より具体的には、HCV NS3プロテアーゼ阻害因子として有用な、化合物およびそれらの医薬的に許容できる誘導体を提供する。これらの化合物は、単独で、または -、 - または - インターフェロンなどの免疫調節剤；リバビリンおよびアマンタジンなどのその他の抗ウイルス剤；その他のC型肝炎プロテアーゼ阻害因子；ヘリカーゼ、ポリメラーゼ、メタロプロテアーゼ、または内部リボゾーム移行を含むHCV生活環における他の標的の阻害因子；またはそれらの組み合わせと併用して使用できる。

【0011】

本発明は、また、プロテアーゼ、特に、セリンプロテアーゼ、より具体的には、HCV NS3プロテアーゼを阻害する方法も提供する。

【0012】

本発明は、また、本発明の化合物を含む医薬組成物はもちろん、 -、 - または - インターフェロンなどの付加的な免疫調節剤；リバビリンおよびアマンタジンなどのその他

10

20

30

40

50

の抗ウイルス剤；その他のC型肝炎プロテアーゼ阻害因子；ヘリカーゼ、ポリメラーゼ、メタロプロテアーゼ、または内部リボゾーム移行を含むHCV生活環における他の標的の阻害因子；またはそれらの組み合わせを含む多成分組成物を提供する。本発明は、また、HCV阻害のために他の関連化合物と同様に本発明の化合物を使用する方法も提供する

【0013】

#### 発明の詳細な説明

ここに記載した本発明をより十分に理解できるように、以下に詳細な説明を述べる。説明中、下記の略語を使用する：

#### 【表1】

記号	試薬またはフラグメント	10
Abu	アミノ酪酸	
Ac	アセチル	
AcOH	酢酸	
Bn	ベンジル	
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル	
Bz	ベンゾイル	20
Cbz	カルボベンジルオキシ	
CDI	カルボニルジイミダゾール	
DCE	1,2-ジクロロエタン	

#### 【表2】

DCM	ジクロロメタン	30
DI EA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMA	ジメチルアセトアミド	
DMAP	ジメチルアミノピリジン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DPPA	ジフェニルホスホリルアジド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	40
Et	エチル	
EtOAc	酢酸エチル	
FMOC	9-フルオレニルメトキシカルボニル	

#### 【表3】

HbtU	オーベンゾトリアゾリル-N, N, N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
HOBt	N-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
Me	メチル	
MS	質量分析	10
NMP	N-メチルピロリジノン	
ND	測定せず	
Pip	ピペリジン	
Prz	ピペラジン	

## 【表4】

PyBrop	ブロモートリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	20
Pyr	ピリジン	
THF	テトラヒドロフラン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TFE	トリフルオロエタノール	
Tol	トルエン	30

## 【0014】

本明細書では下記の用語を用いる：

特記しない限り、本明細書で使用した“-SO<sub>2</sub>-”および“-S(O)<sub>2</sub>-”の用語は、スルホンまたはスルホン誘導体(即ち、Sに連結した両付加基)を表し、スルフィン酸エステルではない。

“置換された”の用語は、所定の構造中の1つ以上の水素基を特定の基から選択した基で置き換えたことを表す。1以上の水素基を特定の基から選択した置換基で置きかえる場合、その置換基は、位置毎に同じでもよく、異なってもよい。

## 【0015】

本明細書で使用した“アミノ”の用語は、第一級であるかまたは1~2個のアルキル基で置換されうる三価窒素を表す。

“アルキル”または“アルカン”の用語は、単独でまたは他の用語と併用して、特定数の炭素原子か、または数が特定されていない、好ましくは1~10個の、より好ましくは1~5個の炭素原子を含有する直鎖状または分枝状飽和脂肪族炭化水素基を表す。アルキル基の例には、これらに限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソアミル、n-ヘキシルおよび同等物がある。

“アルケニル”または“アルケン”の用語は、単独でまたは他の用語と併用して、特定数 50

の炭素原子か、または数が特定されていない、好ましくは2～10個の炭素原子、より好ましくは2～5個の炭素原子を含有する直鎖状または分枝状モノまたはポリ不飽和脂肪族炭化水素基を表す。アルケニル基の例には、これらに限定されないが、エテニル、E-およびZ-プロペニル、E-およびZ-イソブテニル、E-およびZ-ペンテニル、E-およびZ-ヘキセニル、E,E-、E,Z-、Z,E-およびZ,Z-ヘキサジエニルおよび同等物がある。

【0016】

“アルキニル”または“アルキン”の用語は、単独でまたは他の用語と併用して、特定数の炭素原子か、または数が特定されていない、好ましくは2～10個の炭素原子、より好ましくは2～5個の炭素原子を含有する直鎖状または分枝状モノまたはポリ不飽和脂肪族炭化水素基で、不飽和脂肪族炭化水素基の少なくとも1つは三重結合を含むものを表す。アルキニル基の例には、これらに限定されないが、エチニル、プロピニル、イソブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘキセニルおよび同等物がある。

10

“アリール”の用語は、単独でまたは他の用語と併用して、特定数の炭素原子を含有する炭素環式芳香族基を表し、所望により、1ないし3のシクロアルキル、芳香族、複素環式またはヘテロ芳香族環と縮合、例えば、ベンゾ縮合されていてもよい。好ましいアリール基は、6～14個の炭素原子を持ち、より好ましい基は、6～10個の炭素原子を持つ。アリール基の例には、これらに限定されないが、フェニル、ナフチル、アントラセニルおよび同等物がある。

【0017】

20

“炭素環”の用語は、単独でまたは他の用語と併用して、飽和、モノ不飽和またはポリ不飽和であってよく、かつ所望により、1ないし3のシクロアルキル、芳香族、複素環式またはヘテロ芳香族環と縮合、例えば、ベンゾ縮合されていてもよい安定な非芳香族3ないし8員炭素環基を表す。この炭素環は、安定な構造をもたらず環内炭素原子の位置で結合できる。

“シクロアルキル”または“シクロアルカン”の用語は、単独でまたは他の用語と併用して、飽和で、かつ所望により、1ないし3のシクロアルキル、芳香族、複素環式またはヘテロ芳香族環と縮合、例えば、ベンゾ縮合されていてもよい安定な非芳香族3ないし8員炭素環基を表す。このシクロアルキルは、安定な構造をもたらず環内炭素原子の位置で結合できる。好ましい炭素環は、5から6個の炭素を持つ。炭素環基の例には、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、インダン、テトラヒドロナフタレンおよび同等物がある。

30

“シクロアルケニル”または“シクロアルケン”の用語は、単独でまたは他の用語と併用して、環内炭素-炭素二重結合を少なくとも1つ含有する安定な環状炭化水素環基を表す。この炭素環は、安定な構造をもたらずどの環状炭素原子の位置でも結合できる。炭素原子数は、特定されていないが、シクロアルケニル基は、好ましくは5～7個の炭素原子を持つ。シクロアルケニル基の例には、これらに限定されないが、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロペンタジエニル、インデニルおよび同等物がある。

【0018】

40

“シクロアルキリデニル”の用語は、単独でまたは他の用語と併用して、環内炭素-炭素二重結合を少なくとも1つ含有する安定な環状炭化水素環基で、環状炭化水素基が、所望により、1ないし3のシクロアルキル、芳香族、複素環式またはヘテロ芳香族環と縮合、例えば、ベンゾ縮合され得るものを表す。この炭素環は、安定な構造をもたらずどの環状炭素原子の位置でも結合できる。炭素原子数は、特定されていないが、シクロアルキリデニル基は、好ましくは5～7個の炭素原子を持つ。シクロアルキリデニル基の例には、これらに限定されないが、シクロペンチリデニル、シクロヘキシリデニル、シクロペンテリデニルおよび同等物がある。

【0019】

当業者なら、ある種の基がシクロアルカン類またはアリール基のいずれかとして分類され

50

得ると認識するであろう。かかる基の例には、インダニルおよびテトラヒドナフチル基がある。

【0020】

“単環”または“単環式”の用語は、単独でまたは他の用語と併用して、特記しない限り、5～7員環系を表す。

“二環”または“二環式”の用語は、単独でまたは他の用語と併用して、特記しない限り、6～11員環系を表す。

“三環”または“三環式”の用語は、単独でまたは他の用語と併用して、特記しない限り、11～15員環系を表す。

【0021】

“ヘテロシクリル”および“複素環”の用語は、単独でまたは他の用語と併用して、特記しない限り、飽和か、または部分的に不飽和であるかのいずれかであるが、芳香族ではなく、かつ所望により、1ないし3のシクロアルキル、芳香族、複素環式またはヘテロ芳香族環と縮合、例えば、ベンゾ縮合され得る、安定な5ないし15員単環、二環、または三環の複素環式環を表す。各複素環は、1以上の炭素原子と、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1ないし4個のヘテロ原子からなる。本明細書で使用する“窒素および硫黄ヘテロ原子”の用語は、窒素および硫黄の任意の酸化形態および任意の塩基性窒素の四級化形態を含む。複素環は、安定な構造をもたらすどの環内炭素またはヘテロ原子の位置でも結合できる。

【0022】

上記定義の好ましい複素環には、例えば、イミダゾリジニル、インダゾリノリル、ペルヒドロピリダジル、ピロリニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアモルホリニル、 $\beta$ -カルボリニル、チアゾリジニル、チアモルホリニルスルホン、オキソペペリジニル、オキソピロリジニル、オキソアゼピニル、アゼピニル、フラザニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキサチオリル、ジチオリル、テトラヒドロチオフェニル、ジオキサニル、ジオキサニル、テトラヒドロフロテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラノテトラヒドロフラニル、テトラヒドロフロジヒドロフラニル、テトラヒドロピラノジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロフロテトラヒドロフラニル、ジヒドロピラノテトラヒドロフラニル、スルホラニルおよび同等物がある。

【0023】

“ヘテロアリアル”および“ヘテロ芳香族”の用語は、単独でまたは他の用語と併用して、特記しない限り、芳香族であり、かつ所望により、1ないし3のシクロアルキル、芳香族、複素環式またはヘテロ芳香族環と縮合、例えば、ベンゾ縮合され得る、安定な3ないし7員単環複素環式環を表す。各ヘテロ芳香族環は、1以上の炭素原子と、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1ないし4個のヘテロ原子からなる。本明細書で使用する“窒素および硫黄ヘテロ原子”の用語は、窒素および硫黄の任意の酸化形態および任意の塩基性窒素の四級化形態を含む。ヘテロ芳香族環は、安定な芳香族構造をもたらすどの環内炭素またはヘテロ原子の位置でも結合できる。

【0024】

上記定義の好ましいヘテロ芳香族には、例えば、ベンズイミダゾリル、イミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インドリル、インダゾリル、ピリダジル、ピリジル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、キノキサリル、ピラニル、ピリミジニル、ピリダジニル、フリル、チエニル、トリアゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、オキサゾリル、ベンゾキサゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、チオフェニル、および同等物がある。

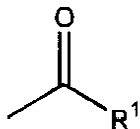
【0025】

“ハロ”の用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素の基を表す。好ましいハロゲン基には、フッ素および塩素がある。

【0026】

化学式中の括弧は、本明細書では、1)同じ原子または基に結合している1以上の原子または基の存在；または2)鎖の分枝位置(即ち、開き括弧の直前の基または原子が閉じ括弧の直後の基または原子に直接結合している)を示すために用いている。第1の用例は、“ $N(R^1)_2$ ”であり、これは2つの $R^1$ 基が窒素原子に結合していることを示す。第2の用例は、“ $-C(O)R^1$ ”であり、これは酸素原子および $R^1$ が、下記の構造：

【化11】



10

のように、炭素原子に結合していることを示す。

【0027】

本明細書で使用する“B”は、ホウ素原子を示す。当業者なら、本明細書中で示した一般構造における可変性の部分選択のある種の結合せが、化学的に不安定または存在し得ない化合物を表わすことを、認識するであろう。それらの化合物は本発明の一部として意図するものではない。

【0028】

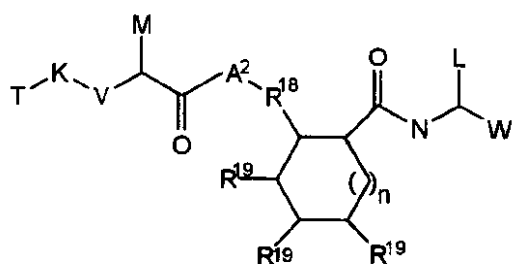
本発明は、プロテアーゼ阻害因子、特に、セリンプロテアーゼ阻害因子、より具体的には、HCVNS3プロテアーゼ阻害因子として有用な化合物を提供するものである。これらは、それ自体でも、増殖の際にセリンプロテアーゼの影響を受けるHCVウイルスおよび他のウイルスの生活環を妨害する働きをする。よって、これらの化合物は、抗ウイルス剤として有用である。

20

【0029】

従って、一実施態様では、本発明は、式(I)：

【化12】



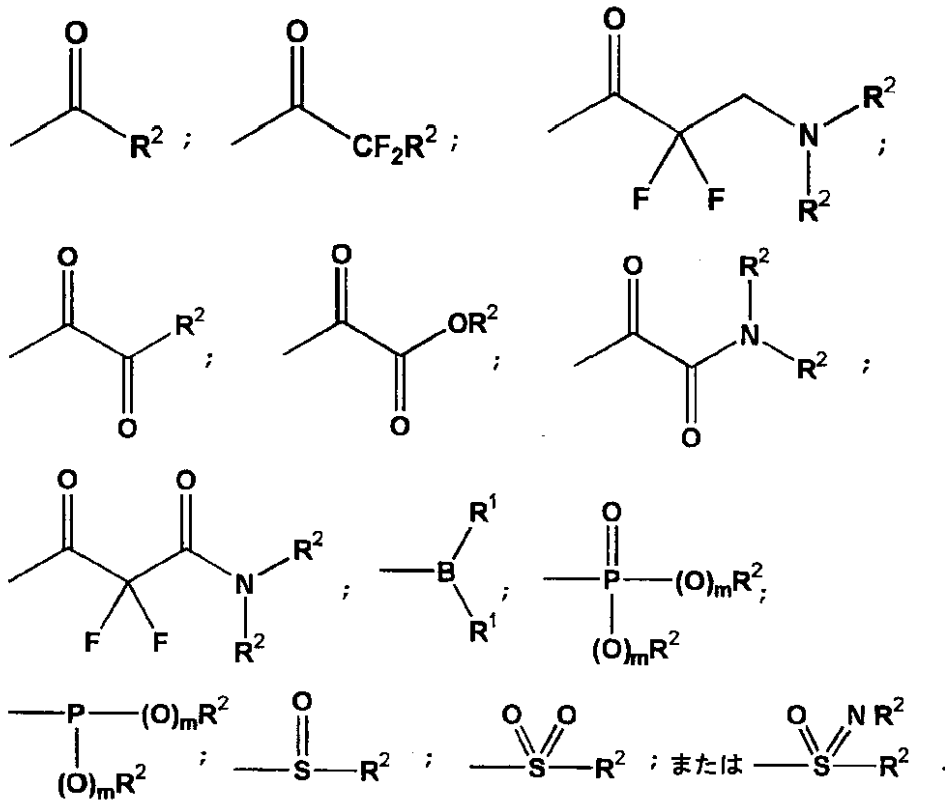
(I)

30

の化合物を提供するものである。

これらの化合物中、Wは、

【化13】



10

20

から選択されるものであり、  
式中、mは0または1である。

【0030】

各R<sup>1</sup>は、ヒドロキシ、アルコキシ、またはアリアルコキシであるか、または各R<sup>1</sup>は、それらがそれぞれ結合しているホウ素と共に、1つの5 - 7員環を形成している酸素原子であって、その環の原子は、炭素、窒素または酸素である。

各R<sup>2</sup>は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アリアル、アラルキル、アラルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロアリアル、またはヘテロアラルキルであるか、または同じ窒素原子に結合している2つのR<sup>2</sup>基は、その窒素原子と共に、5 - 7員単環式複素環式環系を形成しているものであって、そのとき任意のR<sup>2</sup>炭素原子が、所望によりJで置換されている。

30

【0031】

各Jは、独立して、アルキル、アリアル、アラルキル、アルコキシ、アリアルコキシ、アラルコキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルキル、ケト、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アラルカノイルアミノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキサミドアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ホルミル、アシル、スルホニルまたはスルホンアミドであり、所望により1から3個のJ<sup>1</sup>基で置換されている。

40

【0032】

各J<sup>1</sup>は、独立して、アルキル、アリアル、アラルキル、アルコキシ、アリアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ケト、ヒドロキシ、アミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキサミドアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、ホルミル、スルホニルまたはスルホンアミドから選択される。

【0033】

Lは、アルキル、アルケニル、またはアルキニルであって、式中、炭素原子に結合している任意の水素が所望によりハロゲンで置換されており、また、末端炭素原子に結合している任意の水素またはハロゲン原子が、所望により、スルフヒドリルまたはヒドロキシで

50

置換されている。

【0034】

各Mは、独立して、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり、所望により1から3個のJ基で置換されており、その場合、何れのアルキル炭素原子をヘテロ原子に置換えていてもよい。

【0035】

R<sup>18</sup>は、単結合、-N(R<sup>11</sup>)-、または-C(O)-である。

R<sup>11</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルである。

各R<sup>19</sup>は、独立して水素またはR<sup>21</sup>-アリールであるか、または2つの隣接したR<sup>19</sup>が互いに結合して1つの5-7員芳香環を形成していてもよく、その場合任意のR<sup>19</sup>が、所望により、独立して選択される1-4のJ<sup>1</sup>基で置換されている。2つの隣接したR<sup>19</sup>が互いに結合して1つの5-7員芳香環を形成する場合、式Iに示される芳香環と2つの隣接したR<sup>19</sup>基で形成される芳香環とから成る二環式環系が形成される。R<sup>19</sup>がR<sup>21</sup>-アリールの場合、この所望による置換はR<sup>21</sup>の1つまたはそれ以上の炭素原子および/または該アリールの1つまたはそれ以上の環構成原子上で行なわれてもよい。2つの隣接したR<sup>19</sup>が互いに結合して1つの5-7員芳香環を形成する場合、この所望による置換は生成芳香環の1つまたはそれ以上の原子上で行なわれてもよい。

10

【0036】

各R<sup>21</sup>は、独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-直鎖状または分枝状アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-直鎖状または分枝状アルケニル、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-直鎖状または分枝状アルキル、またはO-(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-直鎖状または分枝状アルケニルである。

20

nは0または1である。

R<sup>18</sup>およびR<sup>19</sup>が結合している環は、飽和、部分的に飽和、芳香性または完全不飽和であることができる。R<sup>18</sup>およびR<sup>19</sup>が結合している環を形成する炭素原子の3つまでが、所望によりO、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、またはN(R<sup>11</sup>)から選択されるヘテロ原子で置換えられていてもよい。

【0037】

A<sup>2</sup>は、単結合または-N(R<sup>11</sup>)-R<sup>17</sup>(M)-R<sup>22</sup>-であり、ここでR<sup>17</sup>は-CH-または-N-である；そしてR<sup>22</sup>は-C(O)-または-S(O)<sub>2</sub>-である。

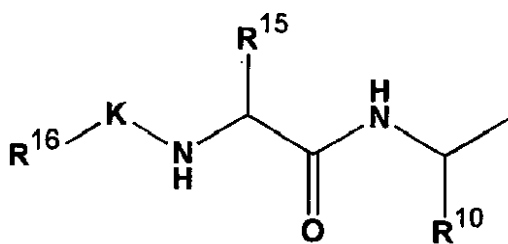
30

Vは、単結合、-CH(R<sup>11</sup>)-、-O-、-S-、または-N(R<sup>11</sup>)-である。

Kは、単結合、-O-、-S-、-C(O)-、-S(O)-、S(O)<sub>2</sub>-、または-S(O)NR<sup>11</sup>-である。

Tは、-R<sup>12</sup>、-アルキル-R<sup>12</sup>、-アルケニル-R<sup>12</sup>、-アルキニル-R<sup>12</sup>、-OR<sup>12</sup>、-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>12</sup>、-C(=NO-アルキル)R<sup>12</sup>、または

【化14】



40

である。

【0038】

各R<sup>12</sup>は、独立に、水素、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキリデニル、またはヘテロシクロアルキリデニルから選択され、さらに、所望により1ないし3個のJ基で置換されているものであるか；または第1のR<sup>12</sup>と第2のR<sup>12</sup>が、それらが結合している窒素と共に単環式または二環式環系を形成し、所望により

50

1 から 3 個の J 基で置換されている。

R<sup>10</sup>は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、カルボキシアルキル、またはカルボキサミドアルキルであって、所望により 1 から 3 個の J 基で置換されている。

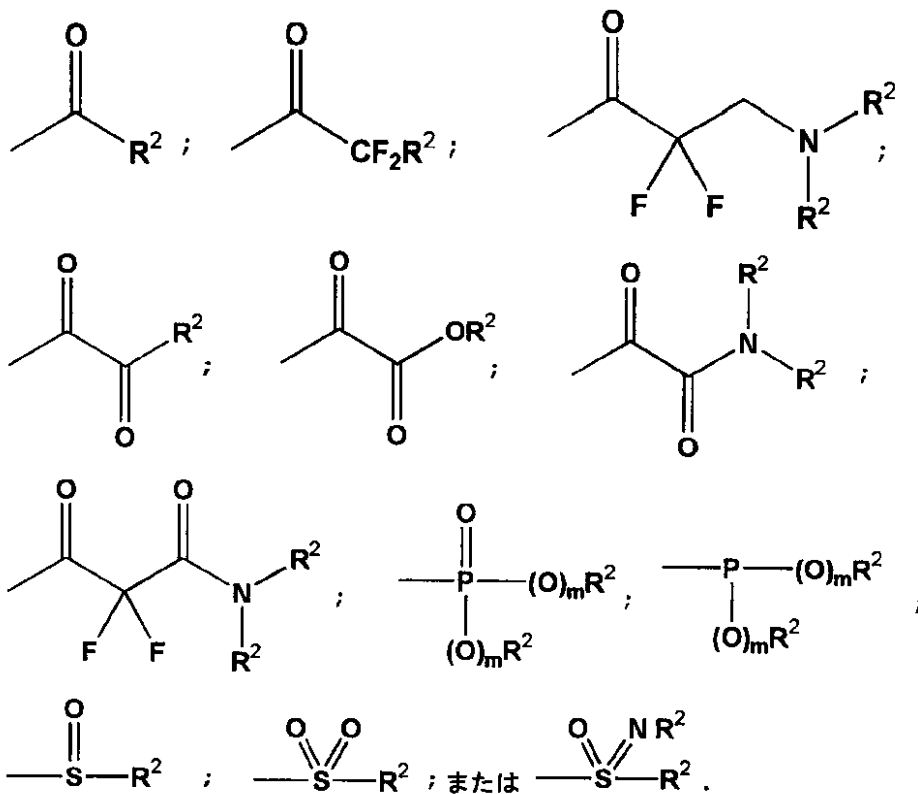
R<sup>15</sup>は、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、カルボキシアルキル、またはカルボキサミドアルキルであって、所望により 1 から 3 個の J 基で置換されている。

R<sup>16</sup>は、ハロゲン、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルである。

【 0 0 3 9 】

好ましくは、Wは

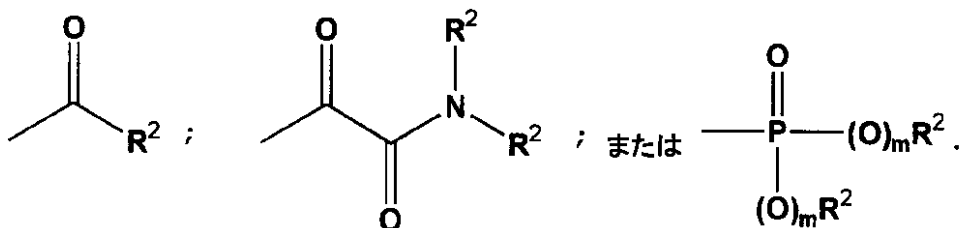
【 化 1 5 】



である。

さらに好ましくは、Wは

【 化 1 6 】



である。

なお好ましくは、Wは

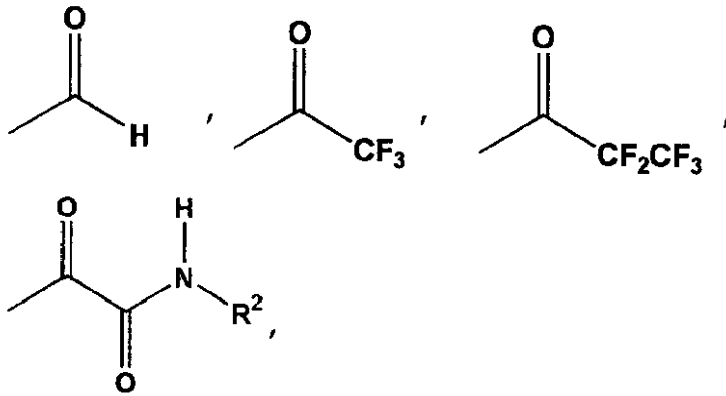
【 化 1 7 】

10

20

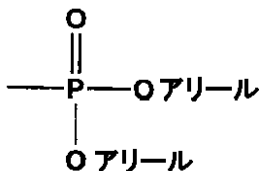
30

40



10

式中  $R^2$  はアラルキルである、であるか；または  
【化 18】



20

である。

最も好ましくは、W は  $-C(O)H$  である。

【0040】

好ましくは、J は、アルキル、アルコキシ、アリーロキシ、アリール、アラルキル、アラルコキシ、ハロ、ヘテロアリール、シアノ、アミノ、ニトロ、ヘテロシクリル、アシル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキルアミノ、ヒドロキシ、ヘテロシクリルアルキル、アラルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アルカノイルアミノ、ホルミルまたはケトである。

【0041】

より好ましくは、J は、t-ブチル、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、カルボキシ、フェニル、ベンジル、フェノキシ、ベンジルオキシ、フルオロ、クロロ、プロモ、イソキサゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、カルボキシメチル、カルボキシエチル；ジアルキルアミノ、モルホリニルメチル、フェニルアセチルアミノ、またはアシルアミノである。

好ましくは、 $J^1$  は、アルコキシ、アルキル、ハロまたはアリールである。

より好ましくは、 $J^1$  は、 $C_{1-3}$ アルコキシ、クロロ、 $C_{1-3}$ アルキル、またはフェニルである。

【0042】

好ましくは、L は、アルキル、アルケニル、アリル、またはプロパルギルである。

より好ましくは、L は、トリハロメチル、スルフヒドリル、またはトリハロメチル、スルフヒドリルまたはヒドロキシで置換されたアルキルである。最も好ましくは、L は、 $-CH_2CH_3$  または  $-CH_2CF_3$  である。

【0043】

好ましくは、 $R^2$  は、H、フッ素、トリフルオロメチル、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルである。より好ましくは、 $R^2$  が H の場合である。

【0044】

好ましくは、M は、アルキル、ヘテロアラルキル、アリール、シクロアルキルアルキル、アラルキル、またはアラルキルであり、それらの場合、アルキル炭素原子の 1 つは、O ま

50

たはSで置換えられているものである。

より好ましくは、Mは、イソプロピル、プロピル、メチル、ピリジルメチル、ベンジル、ナフチルメチル、フェニル、イミダゾリルメチル、チオフェニルメチル、シクロヘキシルメチル、フェネチル、ベンジルチオメチル、またはベンジルオキシエチルである。最も好ましくは、Mはイソプロピルである。

【0045】

好ましくは、1つの $R^{19}$ が $R^{21}$ -アリアルであり、他の2つの $R^{19}$ がHであるか、または2つの $R^{19}$ が互いに結合して1つの芳香環を形成し、他の $R^{19}$ がHである。さらに好ましくは、1つの $R^{19}$ が-O-( $C_1$ - $C_3$ )-アルキル-アリアルであり、共に結合した2つの $R^{19}$ が6員芳香環を形成する場合である。最も好ましくは、1つの $R^{19}$ が-O-ベンジルで、共に結合した2つの $R^{19}$ がフェニルを形成する場合である。

10

【0046】

好ましくは、 $R^{18}$ は-N( $R^{11}$ )-である。より好ましくは、 $R^{18}$ は-N(H)-または-N( $CH_3$ )-である。

【0047】

好ましくは、 $R^{18}$ および $R^{19}$ が結合した環が芳香環である。

$A^2$ は、単結合または-N( $R^{11}$ )-C(M)-C(O)-が好ましい。さらに好ましくは、 $A^2$ が、単結合または-N(H)-C(M)-C(O)-であり、ここでMはイソプロピルである。

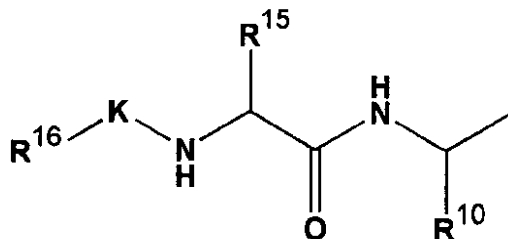
好ましくは、Vは、-N( $R^{11}$ )-である。最も好ましくは、Vは-NH-である。

好ましくは、Kは、-C(O)-または-S(O)<sub>2</sub>-である。さらに好ましくは、Kは-C(O)-である。

20

好ましくは、Tは、- $R^{12}$ 、-アルキル- $R^{12}$ 、-アルケニル- $R^{12}$ 、-OR<sup>12</sup>、-N( $R^{12}$ )<sub>2</sub>、-C(=NO-アルキル)- $R^{12}$ 、または

【化19】



30

である。

さらに好ましくは、Tは- $R^{12}$ 、-アルキル- $R^{12}$ である。

【0048】

好ましくは、 $R^{12}$ は、アリアルまたはヘテロアリアルであり、所望により1~3個のJ基で置換されている。より好ましくは、 $R^{12}$ は、ナフチル、ピラジニル、またはピリジルであり、それらのうち任意のものが所望によりヒドロキシル基で置換されている。

好ましくは、 $R^{10}$ は、カルボキシで置換されたアルキルである。より好ましくは、 $R^{10}$ は、カルボキシで置換された $C_{1-3}$ アルキルである。

40

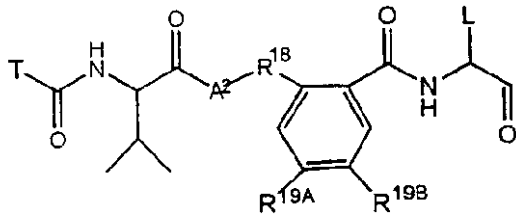
好ましくは、 $R^{15}$ は、カルボキシで置換されたアルキルである。より好ましくは、 $R^{15}$ は、カルボキシで置換された $C_{1-3}$ アルキルである。

【0049】

本発明で最も好ましい化合物を下記の表1に示す。

表1 式の好ましい化合物

【表5】



化合物	T	A <sup>2</sup>	R <sup>19A</sup>	R <sup>19B</sup>	R <sup>19C</sup>	L	
101			H <sub>3</sub> C	CH <sub>3</sub>	-N(H)-	H	O-ベンジル -CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
102			H <sub>3</sub> C	CH <sub>3</sub>	-N(H)-	H	O-ベンジル -CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
103			H <sub>3</sub> C	CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )-	H	O-ベンジル -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
104		結合			-N(H)-	H	O-ベンジル -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
105		結合			N(H)-	H	O-benzyl -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

10

20

30

【表 6】

化合物	T	A <sup>2</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>15A</sup>	R <sup>15B</sup>	L
106		結合	-N(H)-	H	O-ベンジル	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
107			-N(H)-	H	O-3,4-シクロロベンジル	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
108			-N(H)-	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
109			-N(H)-	互いに結合して、ベンゾ融合環を形成		-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

## 【0050】

本発明は、NS3プロテアーゼの活性部位指向性阻害因子の多くが、その性質上、ペプチド模擬体であり得るので、これを天然基質から設計できると予想している。従って、本発明のペプチド模擬阻害因子中の好ましい置換基には、酵素に対して高い親和性(低K<sub>m</sub>)を持つ天然基質または合成基質の主鎖または側鎖に相当するようなものがある。

## 【0051】

当業者ならば、ある種のグループを、その結合位置によって、複素環またはヘテロ芳香族のいずれかに分類できることが分かる。

## 【0052】

本発明の化合物は、1以上の不斉炭素を含んでいてもよいので、ラセミ化合物およびラセミ混合物、単一エナンチオマー、ジアステレオマー混合物、および個々のジアステレオマーとして生じることがある。これらの化合物のかかる異性体形は全て、明らかに本発明の中に含まれる。各ステレオジェン炭素は、RまたはS配置であり得る。本発明にて構想される置換基や変化物の組み合わせは、安定な化合物のフォーメーションをもたらすものだけである。本明細書で使用する“安定な”の用語は、製造できるのに十分な安定性を持ち、かつここに詳述した目的(例えば、哺乳動物への治療的または予防的投与や、アフニティークロマトグラフィーに使用する場合)に役立つ十分な期間中、化合物の完全な形態を維持している化合物を表す。典型的に、かかる化合物は、40以下の温度で、水分または他の化学的に反応性の条件がない場合、少なくとも1週間安定である。

## 【0053】

本発明の化合物は、常用技術を用いて合成できる。有利なことに、これらの化合物は、容易に入手できる出発物質から適宜合成される。

本明細書で使用する、本発明の化合物とは、医薬的に許容できる誘導体またはプロドラッグを含むと定義される。“医薬的に許容できる誘導体またはプロドラッグ”とは、本発明の化合物の任意の医薬的に許容できる塩、エステル、エステル塩、またはそれらの誘導体であって、レシピエントに投与する際に、本発明の化合物を(直接または間接的に)提供できるものを意味する。

従って、本発明は、経口吸収、クリアランス、代謝またはコンパートメント分布などの生物学的特性を増強するように設計した誘導体である本発明の化合物のプロドラッグも提供

10

20

30

40

50

する。

【0054】

当業者なら分かるように、本発明の化合物は、適切な官能基を付けて選択的生物学的特性を増強するように修飾することができる。このような修飾は、当分野では知られており、所定の生物学的コンパートメント(例えば、血液、リンパ系、中枢神経系)への生物学的浸透性を増す、経口アベイラビリティを増す、注射投与を可能にするよう溶解度を増す、代謝を変える、そして、排出速度を変えるようなものを含む。

【0055】

“保護”の用語は、所定の官能基に適切な化学基(保護基)を付ける場合を表す。適切なアミノ保護基および保護基の例は、T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); L. Paquette, ed. Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)に記載されており、本発明で使用したある特定の化合物でも例示されている。

10

【0056】

特に好ましい誘導体およびプロドラッグは、本発明の化合物を哺乳動物に投与した場合に(例えば、経口投与した化合物をより容易に血中に吸収させることにより)その化合物のバイオアベイラビリティを高めるものであり、より好ましいクリアランス速度または代謝プロファイルを持つか、または親化合物と比較して、その親化合物の生物学的コンパートメント(例えば、脳またはリンパ系)への送達を増強するようなものである。好ましいプロドラッグには、水溶性または腸管膜による能動輸送を増強する基を式(I)の構造に付けた誘導体がある。

20

【0057】

本発明の化合物の医薬的に許容できる塩には、医薬的に許容できる無機および有機酸および塩基から得られるものがある。適切な酸塩の例には、アセテート、アジペート、アルギネート、アスパルテート、ベンゾエート、ベンゼンスルホネート、ビスルフェート、ブチレート、シトレート、カンファレート、カンファースルホネート、シクロペンタンプロピオネート、ジグルコネート、ドデシルスルフェート、エタンズルホネート、ホルメート、フマレート、グルコヘプタノエート、グリセロホスフェート、グリコレート、ヘミスルフェート、ヘプタノエート、ヘキサノエート、ヒドロクロリド、ヒドロブロミド、ヒドロヨージド、2-ヒドロキシエタンエルホネート、ラクテート、マレエート、マロネート、メタンズルホネート、2-ナフタレンズルホネート、ニコチネート、ニトレート、オキサレート、パルモエート、ペクチネート、ペルスルフェート、3-フェニルプロピオネート、ホスフェート、ピクレート、ピパレート、プロピオネート、サリチレート、スクシネート、スルフェート、タートレート、チオシアネート、トシレート、およびウンデカノエートがある。その他の酸、例えば、シュウ酸は、それ自体は医薬的に許容できるものではないが、本発明の化合物およびそれらの医薬的に許容できる酸付加塩を得る際の間体として有用な塩を製造する場合に採用できる。

30

【0058】

適切な塩基から得られる塩には、アルカリ金属(例えば、ナトリウムおよびカリウム)、アルカリ土類金属(例えば、カルシウムおよびマグネシウム)、ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチル-D-グルカミンなどの有機塩基付加塩、アルギニンおよびリジンなどのアミノ酸塩、アンモニウムおよびN-(C<sub>1-4</sub>アルキル)<sub>4</sub><sup>+</sup>塩がある。

40

【0059】

本発明はまた、メチル、エチル、プロピル、およびブチルのクロライド、プロミド、ヨージドなどのなどの低級アルキルハライド試薬；ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルサルフェートなどのジアルキルサルフェート、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルのクロライド、プロミド、ヨージドなどの長鎖ハライド、ベンジルおよびフェネチルプロミド

50

などのアラルキルハライド、その他を有する、本明細書に開示した化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化も構想している。水または油溶解性または分散性生成物は、かかる四級化により得ることができる。

【0060】

一般に、式(I)の化合物は、実施例に例示した方法により得られる。しかしながら、当業者なら分かるように、本明細書に記載した合成スキームは、本願に記載および特許請求した化合物を合成できる全ての手段を包括的に列挙したものではない。当業者ならば、別の方法も明らかであろう。更に、上記の多様な合成工程は、所定の化合物を得るために順序を変えても実施できる。

【0061】

理論に束縛されることなく、我々は、本発明の化合物は、共有的かまたは非共有的かのいずれかで、HCV NS3プロテアーゼの活性部位と相互作用し、天然または合成物質を切断するような酵素の能力を阻害すると考える。非共有的相互作用は、相対的に大きい阻害特異性を付与する場合に有利であり、これは他の不用な標的、例えば、システインプロテアーゼを阻害しないであろう。よって、これらの化合物は、哺乳動物に投与した場合に、広範囲のプロテアーゼと相互作用して、不用な毒性作用を引き起こすこともある共有的プロテアーゼ阻害因子よりも大きい治療的指標を持つであろう。反対に、共有的相互作用は、より大きい阻害能を付与して、投与用量を下げ、特異性という問題の欠如を改善する場合に有利である。

【0062】

本発明の新規化合物は、優れたプロテアーゼ阻害因子、特に、セリンプロテアーゼ、より具体的には、HCV NS3プロテアーゼ阻害因子である。従って、これらの化合物は、プロテアーゼ、特に、セリンプロテアーゼ、より具体的には、HCV NS3プロテアーゼを標的とし、かつ阻害する能力がある。これらの化合物は、それ自体でもHCVを含むウイルスの生活環を妨害する。実施例3の方法など、様々な方法により阻害を測定できる。

【0063】

“抗ウイルス剤”の用語は、ウイルス阻害活性を持つ化合物または薬物を表す。このような薬剤には、逆転写酵素阻害因子(ヌクレオシドおよび非ヌクレオシド類似体を含む)やプロテアーゼ阻害因子がある。好ましくは、プロテアーゼ阻害因子は、HCVプロテアーゼ阻害因子である。

【0064】

本明細書で使用する“処置する”の用語は、患者における特定疾病の症状の軽減または特定疾病に関連する確認可能な測定値の向上を表す。本明細書で使用する“患者”の用語は、ヒトを含む、哺乳動物を表す。

【0065】

こうして、別の実施態様によれば、本発明は、式(I)の化合物またはそれらの医薬的に許容できる塩；更に、これらに限定されないが、 $\text{H}_2\text{N}$ 、 $\text{OH}$  または  $\text{NH}_2$ -インターフェロンなどの免疫調節剤；リバビリンおよびアマンタジンなどのその他の抗ウイルス剤；その他のHCVプロテアーゼ阻害因子；ヘリカーゼ、ポリメラーゼ、メタロプロテアーゼなどのHCV生活環における他の標的の阻害因子；またはそれらの組み合わせと、医薬的に許容できる担体、アジュバントまたは媒体を含む医薬組成物を提供する。別の実施態様は、式(I)の化合物またはそれらの医薬的に許容できる塩；および医薬的に許容できる担体、アジュバントまたは媒体を含む組成物を提供する。このような組成物は、所望により、 $\text{H}_2\text{N}$ 、 $\text{OH}$  または  $\text{NH}_2$ -インターフェロンなどの免疫調節剤；その他のHCVプロテアーゼ阻害因子；HCVヘリカーゼの阻害因子；またはそれらの組み合わせから選択される付加的な薬剤を含んでいてもよい。

【0066】

“医薬的に許容できる担体またはアジュバント”の用語は、本発明の化合物と共に患者に投与され得る担体またはアジュバントを表し、これは、その薬理活性を破壊せず、かつ治

10

20

30

40

50

療量の化合物を送達するのに十分な用量で投与しても非毒性である。

【0067】

本発明の医薬組成物に使用してもよい、医薬的に許容できる担体、アジュバントおよび媒体には、これらに限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、 $d$ -トコフェロールなどの自己乳化薬剤送達系(SEDDS)、ポリエチレングリコール1000スクシネートまたはTPGS、ツイーンまたは他の類似の高分子送達マトリクスなどの医薬投与形態に使用される界面活性剤、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、ゼラチン、ホスフェートなどの緩衝剤基質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分的グリセライド混合物、水、硫酸カリウムなどの塩または電解質、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三珪酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリ酢酸(polyacetic acid)、ポリアセティックポリグリコール酸、クエン酸、HPCおよびHPMCなどのセルロースベースの基質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂がある。“ ”-、 ”-および ”-シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、または化学修飾した誘導體、例えば、2-および3-ヒドロキシプロピル- ”-シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリン、またはその他の可溶化誘導體もまた、これを使用して式(I)の化合物の送達を増強するのに有利である。

10

【0068】

本発明の医薬組成物は、経口的、非経口的、吸入スプレー、局所的、経腸的、経鼻的、口内、経膈的に投与でき、または移植リザーバーにより投与できる。好ましくは、経口投与または注射による投与である。本発明の医薬組成物は、常用の非毒性の医薬的に許容できる担体、アジュバント、または媒体を含んでもよい。ある場合では、製剤pHを医薬的に許容できる酸、塩基または緩衝剤で調整して、製剤化合物の安定性またはその送達形を強化できる。本明細書で使用した非経口という用語には、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、動脈内、滑液内、胸骨内、くも膜下内、病片内、および頭蓋内注射または注入技術が含まれる。

20

【0069】

医薬組成物は、例えば、滅菌注射用水性または油性懸濁剤である、滅菌注射用製剤の剤形であり得る。この懸濁液は、当業者には知られた技術に従い、適切な分散または湿潤剤(例えば、ツイーン80など)および懸濁剤を用いて製剤化できる。滅菌注射用製剤は、また、非毒性の非経口的に許容できる希釈剤または溶媒中の、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液としての、滅菌注射溶液または懸濁液であってもよい。採用できる許容可能な媒体や溶媒の中には、マンニトール、水、リンガー溶液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。更に、滅菌固定油は、溶媒または懸濁培地として常用される。この目的では、合成モノまたはジグリセライドを含む低刺激性の固定油が使用できる。オレイン酸やそのグリセライド誘導體などの脂肪酸は、特に、そのポリオキシエチル化形態ではオリーブ油またはヒマシ油などの天然の医薬的に許容できる油状物であるので、注射用製剤において有用である。これらの油状溶液または懸濁液は、ヘルベチカ薬局方(Ph. Helv.)に記載のものなどの長鎖アルコール希釈剤または分散剤、あるいは類似のアルコール、またはカルボキシメチルセルロース、または類似の分散剤など、乳液および/または懸濁液などの医薬的に許容できる投与形態の処方に通常使用されているものも含有できる。ツイーンまたはスパンなどのその他常用の界面活性剤および/または医薬的に許容できる固体、液体または他の投与形態の製造に常用される他の類似の乳化剤またはバイオアベイラビリティ増強剤も、製剤目的に用いることができる。

30

40

【0070】

本発明の医薬組成物は、経口的に許容できる投与形態で経口投与でき、その中には、カプセル剤、錠剤、および水性懸濁液および溶液があるが、これらに限定されない。経口用の錠剤の場合、通常使用される担体には、ラクトース、コーンスターチ、リン酸ジカルシウ

50

ム、および、微晶性セルロース(Avicel)がある。典型的には、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクなどの滑沢剤も添加される。カプセル形での経口投与の場合、有用な希釈剤として、錠剤で使用される他の希釈剤と同様に、ラクトース、乾燥コーンスターチおよびTPGSがある。ソフトゼラチンカプセル形態(本発明の化合物の懸濁液または溶液で満たしてある)中の経口投与用として有用な希釈剤には、PEG400、TPGS、プロピレングリコール、Labrasol、Gelucire、Transcutol、PVPおよび酢酸カリウムが含まれる。水性懸濁液を経口投与する場合、その有効成分を、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、ペクチンおよびゼラチンなどの乳化剤および懸濁剤と混合する。所望ならば、ある種の甘味剤および/または芳香剤および/または着色剤を添加してもよい。

10

#### 【0071】

本発明の医薬組成物は、経腸投与用に坐剤形態でも投与できる。これらの組成物は、本発明の化合物と、室温で固体であるが直腸温度では液体であるため、直腸内で溶解して有効成分を放出する適切な非刺激性賦形剤と混合することにより製造できる。このような物質には、これらに限定されないが、ココアバター、蜜蝋、ゼラチン、グリセリンおよびポリエチレングリコールがある。

#### 【0072】

本発明の医薬組成物の局所投与は、所望の処置が局所適用により容易に接近できる領域または器官に関与する場合、特に有用である。皮膚への局所適用では、医薬組成物を、担体に懸濁または溶解させた有効成分を含有する適切な軟膏を用いて製剤化すべきである。本発明の化合物の局所投与用の担体には、鉱物油、流動パラフィン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化用ワックス、ステアリン酸、セチルステアレート、セチルアルコール、ラノリン、水酸化マグネシウム、カオリンおよび水があるが、これらに限定されない。あるいは、医薬組成物は、担体に懸濁または溶解させた活性化化合物を含有する適切なローションまたはクリームと共に製剤化できる。適切な担体には、鉱物油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステル、ワックス、セチルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水があるが、これらに限定されない。本発明の医薬組成物は、直腸坐剤製剤または適切な浣腸剤により、胃腸管低部へ局所適用することもできる。局所経皮パッチもまた、本発明に含まれる。

20

30

#### 【0073】

眼科用には、医薬組成物を、等張性、pH調整滅菌食塩水中にミクロナイズした懸濁液として、または好ましくは、等張性、pH調整滅菌食塩水中の溶液として調剤する。ベンジルアルコニウムクロライドなどの防腐剤は用いても用いなくてもよい。あるいは、眼科用には、医薬組成物をワセリンなどの軟膏剤中に調剤してもよい。

#### 【0074】

本発明の医薬組成物は、経鼻エアゾールまたは吸入によって投与できる。このような組成物は、医薬製剤分野ではよく知られた技術により製造され、かつ、ベンジルアルコールまたは他の適切な保存剤、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フルオロカーボンおよび/または当分野では既知の他の可溶化剤または分散剤を用いて、塩水中の溶液として製造することもできる。

40

#### 【0075】

1日当り約0.01から約100mg/kg体重、好ましくは、1日当り約0.5から約75mg/kg体重の投与レベルの本明細書記載のプロテアーゼ阻害因子化合物が、抗ウイルス、特に抗HCV媒介疾患の予防および処置のための単一療法において有用である。典型的には、本発明の医薬組成物は、1日に約1から約5回、あるいは、連続注入として投与される。このような投与は、慢性または急性治療として使用できる。単回投与形態用に担体物質と混和できる有効成分の量は、処理対象の宿主や特定の投与様式によって変わる。典型的な製剤では、約5%から約95%の活性化化合物(w/w)を含有する。好ましくは、このような製剤は、約20%から約80%の活性化化合物を含有している。

50

## 【 0 0 7 6 】

本発明の組成物が式(I)の化合物と1種以上の付加的治療剤または予防剤との組み合わせを含むとき、その化合物と付加剤は、約10から100%の投与レベルで、より好ましくは単一療法で通常投与される投与量の約10から80%で存在すべきである。

## 【 0 0 7 7 】

一実施態様によれば、本発明の医薬組成物は、付加的な免疫調整剤を含む。付加的免疫調整剤の例には、 $\alpha$ -、 $\beta$ - および  $\gamma$ - インターフェロンが含まれるが、これらに限定されない。

別の実施態様では、本発明の医薬組成物は、更に、抗ウイルス剤を含むことができる。抗ウイルス剤の例には、リバビリンおよびアマンタジンがある。

その他別の実施態様では、本発明の医薬組成物は、更に、その他のHCVプロテアーゼ阻害因子を含むことができる。

更に別の実施態様では、本発明の医薬組成物は、更に、HCV生活環における他の標的、例えば、ヘリカーゼ、ポリメラーゼ、またはメタロプロテアーゼの阻害を含むこともできる。

## 【 0 0 7 8 】

患者の症状を改善する場合、必要ならば、本発明の化合物、組成物またはその組み合わせの維持用量を投与してもよい。その結果、投与の用量または頻度、あるいは、その両方を、症状の関数として、症状が所望レベルまで軽減されて、処置を止めても症状改善が維持されるレベルまで下げてよい。しかしながら、患者は、疾病症状の再発も考えられるため長期の間欠的な処置を必要とする。

## 【 0 0 7 9 】

当業者ならば明らかであるように、上記した用量よりも低いまたは高い用量が必要とされ得る。特定の患者に対する具体的な投与および処置法は、採用した具体的な化合物の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、規定食、投与時間、排出速度、薬剤併用、感染の重篤度および経過、感染に対する患者の素因、および処置する医師の判断を含む様々な要因によって変わる。

## 【 0 0 8 0 】

これらの化合物またはその医薬的に許容できる塩類を医薬的に許容できる担体と共に製剤化するとき、得られた組成物を、インビボで、ヒトなどの哺乳動物に投与して、セリンプロテアーゼ、特に、HCV NS3プロテアーゼを阻害するか、またはウイルス感染、特にHCVウイルス感染を予防できる。このような処置は、本発明の化合物を：例えば、 $\alpha$ -、 $\beta$ - または  $\gamma$ - インターフェロンなどの免疫調節剤；リバビリンおよびアマンタジンなどのその他の抗ウイルス剤；その他のHCV NS3プロテアーゼ阻害因子；ヘリカーゼ、ポリメラーゼ、メタロプロテアーゼ、または内部リボゾーム移行などのHCV生活環における他の標的の阻害因子と併用しても達成できる。これらの付加剤と本発明の化合物と組み合わせ、単回投与形態を作ることにもできる。あるいは、これらの付加剤を多回投与形態の部分として別個に哺乳動物に投与してもよい。

## 【 0 0 8 1 】

従って、本発明の他の実施態様は、式(I)、式中、置換基は上記定義のとおりである、の化合物を投与することにより、哺乳動物におけるセリンプロテアーゼ活性を阻害する方法を提供するものである。好ましくは、このセリンプロテアーゼはHCV NS3である。

## 【 0 0 8 2 】

別の実施態様では、本発明は、哺乳動物に式(I)、式中、置換基は上記定義のとおりである、の化合物を投与する工程を含む、該哺乳動物におけるHCVまたはHCV NS3活性を阻害する方法を提供する。

別の実施態様では、本発明は、上記医薬組成物および組み合わせを哺乳動物に投与する工程を含む、該哺乳動物におけるセリンプロテアーゼ活性を低下させる方法を提供する。この医薬組成物が有効成分として本発明の化合物のみを含むならば、かかる方法は、更に、免疫調整剤、抗ウイルス剤、HCVプロテアーゼ阻害因子、またはHCV生活環における他

10

20

30

40

50

の標的の阻害因子から選択される薬剤を害哺乳動物に投与する工程を含む。このような付加的剤は、HCV阻害因子組成物の投与前、投与と同時、または投与後に哺乳動物に投与すればよい。

【0083】

好ましい実施態様では、これらの方法は、哺乳動物におけるHCV NS3プロテアーゼ活性を下げるのに有用である。この医薬組成物が、有効成分として本発明の化合物のみを含むならば、かかる方法は、更に、免疫調整剤、抗ウイルス剤、HCVプロテアーゼ阻害因子、またはヘリカーゼ、ポリメラーゼまたはメタロプロテアーゼなどのHCV生活環における他の標的の阻害因子から選択される薬剤を該哺乳動物に投与する工程を含む。この

10

【0084】

別の好ましい実施態様では、これらの方法は、哺乳動物におけるウイルス複製を阻害するのに有用である。かかる方法は、例えば、HCVなどのウイルス疾患を処置または予防するのに有用である。医薬組成物が有効成分として本発明の化合物のみを含むならば、かかる方法は、更に、免疫調整剤、抗ウイルス剤、HCVプロテアーゼ阻害因子、またはHCV生活環における他の標的の阻害因子から選択される薬剤を該哺乳動物に投与する工程を含む。このような付加的剤は、本発明の組成物の投与前、投与と同時、または投与後に哺乳動物に投与すればよい。

【0085】

本明細書に記載の化合物はまた、実験用試薬としても使用できる。本発明の化合物を使用して、材料のウイルス汚染を処理または予防することもできるため、かかる材料と接触する研究所または医療従事者または患者のウイルス感染リスクを低減することができる。これらの材料には、血液、組織などの生物学的材料；外科器具や白衣；実験器具や白衣；および採血装置や用具があるが、これらに限定されない。

20

【0086】

本発明が十分に理解されるよう、下記実施例を記載する。これらの実施例は、単なる例示目的であって、いかにしても本発明の範囲を限定すると解釈されるものではない。

【0087】

一般的原料および方法

下記の一般的合成スキーム1を使用して、化合物101から109を調整した特定な化合物の合成を下記の実施例に記述する。

30

【0088】

すべての化合物の正確な(M+H)<sup>+</sup>および/または(M+Na)<sup>+</sup>分子イオンは、マトリックスで助力されたレーザー脱離質量分析(Kratos MALDI I)または電子噴霧質量分析(MICROMASS Quatro II)から得られた。

【0089】

本発明のペプチジル、ペプチド擬似化合物の合成で使われる多数のアミノ酸は、例えば、Sigma Chemical社またはBachem Feinchemikalien AG(Switzerland)の市販品を購入することができる。市販されていないアミノ酸は、既知の合成ルート(“Kinetic Resolution of Unnatural and Rarely Occurring Amino Acids: Enantioselective Hydrolysis of N-Acyl Amino Acids Catalyzed by Acylase I”, Chenault, H.K. et al., *J. Am. Chem. Soc.* 111, 6354-6364 (1989)、およびこの中に引用されている文献; “Synthesis of  $\alpha$ -Unsaturated Amino Acids by the Strecker Reaction”, Greenlee, W.J., *J. Org. Chem.* 49, 2632-2634 (1984); “Recent Stereoselective Synthetic Approaches to Beta-amino Acids”, Cole, D. *Tetrahedron* 50:9517 (1994); “The Chemistry of Cyclic Alpha Imino Acids”, Mauger, A.B; Volume 4 of “Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides, and Proteins”, Weinstein, B. editor, Marcel Dekker (1977); “Recent Progress in the Synthesis and Reactions of Substituted Piperidines”, *Org. Prep. Procedure Int.* 24, 585-621 (1992), これらのすべては出典明示により本明細書に組み込まれている)で製造でき

40

50

る。

【 0 0 9 0 】

式(I)の一定の化合物は、ペプチドおよび有機化学合成の分野でよく知られた技法によりアミノ酸から合成することができる。このような合成の例は、一般にBodanszkyとBodanszky (“The Practice of Peptide Synthesis”, Springer-Verlag, Berlin, Germany (1984), “The Peptides”, Gross and Meinhofer, eds; Academic Press, 1979, Vols. I-III, and Stewart, J. M. and Young, J.D., “Solid Phase Peptide Synthesis, Second Edition”, Pierce Chemical Company, Rockford, IL (1984) and “Recent Advances in the Generation of Molecular Diversity”, Moos, W. H., Green, G. D. and Pavia, M. R. in “Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol.28” pp. 315-324; Bristol, J.A., ed.; Academic Press, San Diego, CA (1993) これらのすべては出典明示により本明細書に組み込まれている)に記載されている。

10

【 0 0 9 1 】

一般的に、ペプチドの液相合成では、カップリングされるアミノ酸の - アミンは Boc、Cbz、Fmocまたは Allocなどのウレタンで保護するのに対し、遊離のカルボキシルは、所望により例えば HOBt、HOAt、HOSuまたは DMAPなどの触媒の存在下、DCC、EDCまたは DICなどのカルボジイミドとの反応によって活性化される。別の方法は、活性化されたエステル、酸ハロゲン化物、酵素活性化されたアミノ酸および例えば BOP、Py-BOPなどのホスホニウム試薬、N-カルボキシ-酸無水物、対称酸無水物、混合酸無水物、カルボニック-亜リン酸またはカルボニック-リン酸無水物を含む酸無水物の中間体を介する工程であり、これらも適当である。ペプチドが形成された後、保護基は上で挙げた文献内で叙述されている方法、例えばパラジウム、白金またはロジウム触媒を使用した水素化、液体アンモニア中のナトリウムでの処置、塩化水素、弗化水素、臭化水素、ギ酸、トリフルオロメタンスルホン酸またはトリフルオロ酢酸での処置、第二級アミン、フルオリドイオン、臭化イオン、ヨウ化イオンを含むトリメチルシリルハロゲン化物、アルカリでの処置で除去することができる。合成過程の自動化は、例えば上記のような技術を使って、Advanced Chemtech 357 FBS および 496 MOS、Tecan CombiTec、とりわけ Applied Biosystems 433A という市販されている機械を使って完成することができるが、機械はこれに限られることはない。これらの方法の具体的な適用とそれらの均等方法は、目標化合物によって変わるが、当業者には明らかである。化学的過程の変更と機械の選択は、通常の研究員の技術の範囲内である。

20

30

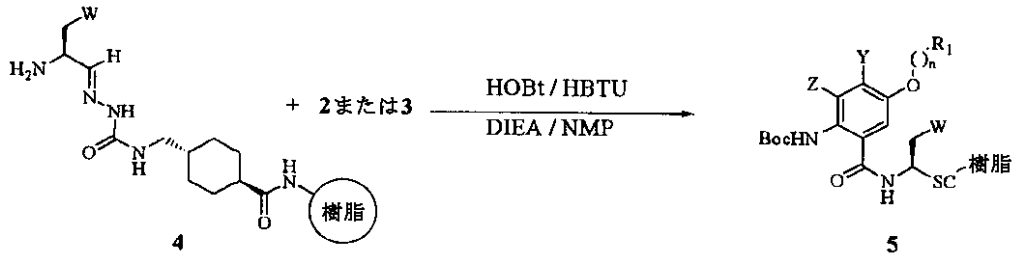
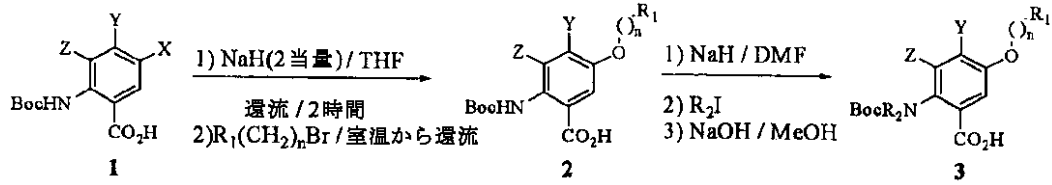
【 0 0 9 2 】

下記の幾つかのスキームは、特定の群の立体化学を示しているが、当業者に明らかとなり、これらの合成スキームを、逆の立体化学を有するある群での使用を可能とするように変更することができる。従って、これらのスキーム中の立体化学の表示は、表示した何れかの特定の立体化学の中間体または最終生成物合成の記載に限定することを意図しない。

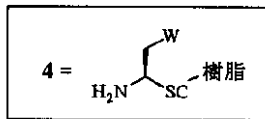
【 0 0 9 3 】

スキーム 1 . アントラニル酸の一般的合成

【 化 2 0 】



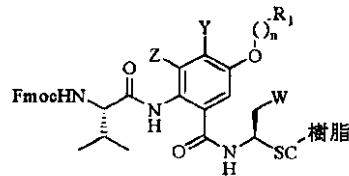
10



20

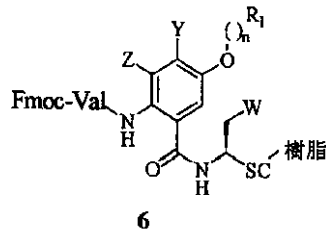
1) 50% TFA-DCM

2) Fmoc-Val-NCA / NMP



6

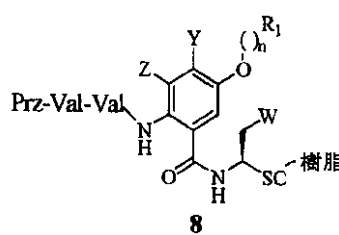
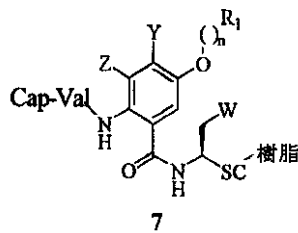
【化 2 1】



1) 25% pip / DMF  
2) CapCO<sub>2</sub>H / HBTU / HOBT / DIEA / NMP

1) 25% pip / DMF  
2) Fmoc-Val / HBTU / HOBT / DIEA / NMP  
3) 25% pip / DMF  
4) Pyr-OH / HBTU / HOBT / DIEA / NMP

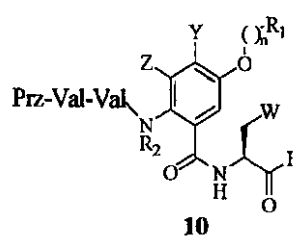
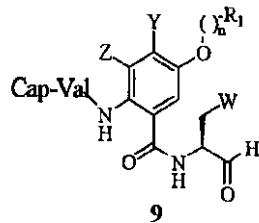
10



20

THF / H<sub>2</sub>CO / AcOH /  
0.1N HCl

THF / H<sub>2</sub>CO / AcOH /  
0.1N HCl



30

【 0 0 9 4 】

## 実施例 1

## 化合物 1 0 1 の合成

## 2 の合成

無水 THF 45 mL 中 Boc-5-ヒドロキシアントラニル酸 (1) (1.5 g、5.8 mmol) 溶液に、水素化ナトリウム (581 mg、14.5 mmol) を室温で少しずつ加えた。この混合物を攪拌し、加熱して 2 時間還流し、室温まで冷却した。それからベンジルブロミド (691 mL、5.8 mmol) を加え、反応混合物を加熱して 1.5 時間還流し、室温まで冷却して一晩攪拌した。反応を冷水 (40 mL) でクエンチし、2 N HCl を用いて pH 3 まで注意深く酸性化した。酢酸エチル (100 mL) で抽出し、次いで水 (50 mL) および食塩水 (40 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下で濃縮して、固体残渣を得た。粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー (10% メタノール - 90% ジクロロメタン) にかけて、目的生成物 2 (1.42 g (70%)) を得た。

40

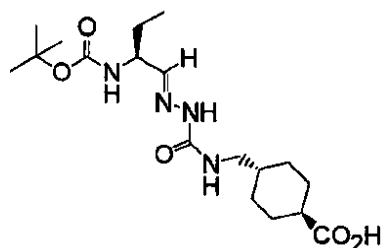
【 0 0 9 5 】

## 4 の合成

50

4 - メチルベンズヒドリルアミン樹脂 ( 1 . 0 5 mmol / g , 2 0 . 0 g ) を焼結ガラス漏斗に入れ、ジメチルホルムアミド ( 3 × 7 5 ml )、ジメチルホルムアミド中 1 0 % ( v / v ) ジソプロピルエチルアミン ( D I E A ) ( 2 × 7 5 ml )、および最後にジメチルホルムアミド ( 4 × 7 5 ml ) で洗浄した。樹脂に十分なジメチルホルムアミドを加えてスラリーとし、続いて：

【化 2 2】



10

( 8 . 0 g , 2 0 . 8 mmol , A . M . Murphy et . al . J . Am . Chem . Soc . , 114 , 3156 - 3157 (1992) に従い ( 2 S ) 2 - ( t - ブチルオキシカルボニルアミノ ) - ブチルアルデヒドから製造される)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 ( H O B T · H<sub>2</sub>O : 3 . 2 2 g , 2 1 . 0 mmol )、O - ベンゾトリアゾール - N , N , N , N' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩 ( H B T U : 8 . 0 g , 2 1 . 0 mmol )、および D I E A ( 1 1 . 0 ml , 6 3 mmol ) を添加した。反応混合物をリストアーム振盪器で室温中一昼夜攪拌した。樹脂を吸引る過により焼結ガラス漏斗で分離し、ジメチルホルムアミド ( 3 × 7 5 ml ) で洗浄した。次いで未反応アミン基は、2 0 % ( v / v ) 無水酢酸 / ジメチルホルムアミド溶液を直接的に漏斗に入れ ( 1 0 分洗浄 )、樹脂と反応させて保護した。樹脂をジメチルホルムアミド ( 3 × 7 5 ml ) とジクロロメタン ( 3 × 7 5 ml ) で洗浄し、その後、真空下で一昼夜乾燥し、中間体樹脂 ( 2 6 . 3 g , 収率 8 1 % ) を得た。

20

【 0 0 9 6】

Advanced ChemTech 396 Multiple Peptide synthesizer を使用し、以下の手順で、中間体樹脂から t - B o c 保護基を除去した。中間体樹脂 ( 0 . 0 5 mmol ) をジクロロメタン ( 3 × 1 ml ) で洗浄して膨潤させ、その後、5 0 % ( v / v ) T F A / ジクロロメタン ( 1 . 0 ml ) を添加し 1 0 分間攪拌させ、その後、新鮮な試薬 ( 1 ml ) と共に 3 0 分攪拌させ t - B o c 保護基を除去した。その後樹脂をジクロロメタン ( 3 × 1 ml )、続いて D M F ( 3 × 1 ml )、および 1 0 % D I E A / ジメチルホルムアミド ( v / v ) ( 2 × 1 ml )、最後に N - メチルピロリドン ( 3 × 1 ml ) で洗浄して、樹脂 4 を得た。

30

【 0 0 9 7】

5 の合成

樹脂 4 ( 5 5 4 mg , 0 . 3 6 mmol ) を、底にフィルターを有する Nalgene シリンジ中へ入れ、N M P 4 mL 中、H O B t ( 1 1 0 mg , 0 . 7 2 mmol )、H B T U ( 2 7 3 mg , 0 . 7 2 mmol ) および D I E A ( 3 7 6 mg , 2 . 1 6 mmol ) を用いて、2 ( 2 5 1 mg , 0 . 7 2 mmol ) を 7 2 時間カップリングした。吸引して溶媒を取り除き、樹脂を N M P ( 3 × 4 mL ) およびジクロロメタン ( 3 × 4 mL ) で連続的に洗浄し、樹脂 5 を得た。

40

【 0 0 9 8】

6 の合成

t - B o c 保護基を、2 0 分間 5 0 % ( v / v ) T F A / ジクロロメタン ( 2 0 mL ) を用いて、樹脂 5 から ( Nalgene シリンジ中で ) 取り除いた ( 振とうして )。樹脂をジクロロメタン ( 3 × 5 mL )、次いで 1 0 % D I E A / ジクロロメタン ( 3 × 5 mL )、最後にジクロロメタン ( 3 × 5 mL ) で洗浄した。得られた樹脂に、F m o c - バリン - N - カルボキシ無水物 ( 5 2 6 mg , 1 . 4 4 mmol ) および N M P 6 mL を加えた。反応混合物を室温で 7 2 時間攪拌し、吸引して溶媒を取り除いた。樹脂 6 を N M P ( 3 × 5 mL ) およびジクロロメタン ( 3 × 5 mL ) で連続的に洗浄し、次のステップにすぐに使用した。

【 0 0 9 9】

50

## 8の合成

この化合物を、樹脂6(0.1mmol)から、Applied Biosystem Model 433A Peptide synthesizerを使用して調製した。N-Fmoc-保護アミノ酸およびピラジン-2-カルボン酸を、NMP中、カップリング剤としてHOBtと共にHBTUを用いる標準的カップリングサイクルで、樹脂6に連続的に加え、樹脂8を得た。

## 【0100】

## 化合物101の合成

THF/30%ホルマリン/AcOH/0.1NHCl 5:1:1:1(v:v:v:v) 10mLを、室温で10分間処理して、アルデヒドを樹脂から切断した。樹脂を切断試薬(5mL)で洗淨した後、併せた濾液を水(15mL)で希釈し、反応混合物 5mLをWater DeltaPak 300 A C18カラム(15m、30×300mm)を有するRP-HPLCで、45分(流速20ml/分)にわたり0.1%トリフルオロ酢酸水溶液を含むアセトニトリル直線勾配で溶出して精製した。目的生成物を含む画分をあわせて、凍結乾燥し、101を得た。M+H=617.3

10

## 【0101】

## 実施例2

## 化合物102の合成

中間体1~4を実施例1と同様に製造した。

## 【0102】

## 5の合成

樹脂4(W=C<sub>3</sub>F<sub>3</sub>)(1.2g、.384mmol)を、底にフィルターを備え付けたNalgeneシリンジに入れ、NMP 4ml中のHOBt(118mg、0.768mmol)、HBTU(291mg、0.768mmol)およびDIEA(401ml、2.3mmol)を用いて、2(267mg、0.768mmol)に72時間(振盪しながら)結合させた。溶媒を吸引により除去し、樹脂をNMP(3×4ml)およびジクロロメタン(3×4ml)を用いて連続的に洗淨して、樹脂5を得た。

20

## 【0103】

## 6の合成

t-Boc保護基を(Nalgeneシリンジ中の)樹脂5から50%(v/v)TFA/ジクロロメタン(6ml)で20分間(振盪しながら)除去した。その樹脂を、ジクロロメタン(3×5ml)、続いて10%DIEA/ジクロロメタン(3×5ml)、そして最後にジクロロメタン(3×5ml)で洗淨した。その結果得られた樹脂に、Fmoc-バリン-N-カルボキシ無水物(562mg、1.54mmol)およびNMP 8mlを加えた。その反応混合物を室温で72時間攪拌して、溶媒を吸引により除去した。樹脂6をNMP(3×6ml)およびジクロロメタン(3×6ml)で連続的に洗淨して、次の工程に直接使用した。

30

## 【0104】

## 8の合成

Applied Biosystems 433A型ペプチド合成装置を使用して、この化合物を樹脂6(0.1mmol)から製造した。NMP中にHOBtを結合剤として含むHBTUを使用する標準的な結合サイクルを用い、樹脂6にNa-Fmoc保護アミノ酸およびピラジン-2-カルボン酸を連続的に加えて、樹脂8を得た。

40

## 【0105】

## 102の合成

THF/30%ホルマリン/AcOH/0.1NHCl 5:1:1:1(v:v:v:v)の溶液10mlを用いて、室温で1時間処理することにより、アルデヒドを樹脂8から切断した。その樹脂を切断試薬(5ml)で洗淨した後、合わせた濾液を水(15ml)で希釈して、0.1%TFA(v/v)を含むアセトニトリルのリニアグラジエントで溶出する、Waters DeltaPak 300 A C18カラム(15m、30×300mm)を用いてのRP-HPLCにより、その混合物5mlを20ml/分で45分かけて精製した。所望の生成物を含む画分をプールし、凍結乾燥させて、102を得た。

50

M + H = 671.2。

【0106】

#### 実施例 3

##### 化合物 103 の合成

###### 3 (R<sub>2</sub> = Me) の合成

室温での無水DMF 10ml中の2(350mg、0.001mol)の溶液に、NaH(100mg、.0025mol)を滴加した。その混合物を40分間攪拌した後、ヨウ化メチル(0.175ml、0.0028mol)を加えて、その反応混合物を一晩攪拌した。反応を水で停止させて、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下に濃縮して、油状物質335mg(89%)を得、これを次の工程に直接使用した。

10

【0107】

室温でのメタノール8ml中の上記油状物質(335mg、0.0089mol)の溶液に、2N NaOH 2.2mlを加えた。その反応物を室温で一晩攪拌した後、メタノールを減圧下に除去した。その結果得られた水相を水で希釈した後、1N HClを用いてpH 3まで徐々に酸性とした。水相を酢酸エチルで抽出して、有機相を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下に濃縮して、3300mg(93%)を得、これを次の工程に直接使用した。

【0108】

###### 6 の合成

t - Boc保護基を(Nalgeneシリンジ中の)樹脂5から50%(v/v) TFA / ジクロロメタン(6ml)で20分間(振盪しながら)除去した。その樹脂を、ジクロロメタン(3 × 5ml)、続いて10% DIEA / ジクロロメタン(3 × 5ml)、そして最後にジクロロメタン(3 × 5ml)で洗浄した。その結果得られた樹脂に、Fmoc - バリン - N - カルボキシ無水物(606mg、1.66mmol)およびNMP 10mlを加えた。その反応混合物を室温で72時間攪拌して、溶媒を吸引により除去した。樹脂6をNMP(3 × 6ml)およびジクロロメタン(3 × 6ml)で連続的に洗浄して、次の工程に直接使用した。

20

【0109】

###### 8 の合成

Applied Biosystems 433A型 ペプチド合成装置を使用して、この化合物を樹脂6(0.1mmol)から製造した。NMP中にHOBtを結合剤として含むHBTUを使用する標準的な結合サイクルを用い、樹脂6にNa - Fmoc保護アミノ酸およびピラジン - 2 - カルボン酸を連続的に加えて、樹脂8を得た。

30

【0110】

###### 103 の合成

THF / 30% ホルマリン / AcOH / 0.1N HCl 5 : 1 : 1 : 1 (v : v : v : v) の溶液10mlを用いて、室温で1時間処理することにより、アルデヒドを樹脂8から切断した。洗浄した後、その樹脂を切断試薬(5ml)で洗浄した後、合わせた濾液を水(15ml)で希釈して、0.1% TFA(v/v)を含むアセトニトリルのリニアグラジエントで溶出する、Waters DeltaPak 300 AC18 カラム(15m、30 × 300mm)を用いてのRP - HPLCにより、その混合物5mlを20ml / 分で45分かけて精製した。所望の生成物を含む画分をプールし、凍結乾燥させて、103を得た。

40

M + H = 631.3。

【0111】

#### 実施例 4

##### 化合物 104 の合成

中間体 1 ~ 6 を実施例 1 と同様に製造した。

【0112】

###### 7 の合成

Applied Biosystems 433A型 ペプチド合成装置を使用して、この化合物を樹脂6(0.1mmol)から製造した。NMP中にHOBtを結合剤として含むHBTUを使用する標準的な結合サイクルを用い、樹脂6に2 - ヒドロキシナフトエ酸を加えて、樹脂7を得た

50

。

## 【0113】

## 104の合成

THF / 30% ホルマリン / AcOH / 0.1N HCl 5 : 1 : 1 : 1 (v : v : v : v) の溶液 3ml を用いて、室温で1時間処理することにより、アルデヒドを樹脂7から切断した。洗浄した後、その樹脂を切断試薬(1.5ml)で洗浄した後、合わせた濾液を水(4.5ml)で希釈して、0.1% TFA (v/v) を含むアセトニトリルのリニアグラジエントで溶出する、Waters DeltaPak 300 AC18 カラム(15m、30×300mm)を用いてのRP-HPLCにより、その混合物5mlを20ml/分で45分かけて精製した。所望の生成物を含む画分をプールし、凍結乾燥させて、104を得た。

10

M + H = 582.2。

## 【0114】

実施例5化合物105の合成

中間体1~6を実施例1と同様に製造した。

## 【0115】

## 7の合成

Applied Biosystems 433A型 ペプチド合成装置を使用して、この化合物を樹脂6(0.1mmol)から製造した。NMP中にHOBtを結合剤として含むHBTUを使用する標準的な結合サイクルを用い、樹脂6に2-ヒドロキシ-4-ニコチン酸を加えて、樹脂7

20

を得た。

## 【0116】

## 105の合成

THF / 30% ホルマリン / AcOH / 0.1N HCl 5 : 1 : 1 : 1 (v : v : v : v) の溶液 3ml を用いて、室温で1時間処理することにより、アルデヒドを樹脂8から切断した。洗浄した後、その樹脂を切断試薬(1.5ml)で洗浄した後、合わせた濾液を水(4.5ml)で希釈して、0.1% TFA (v/v) を含むアセトニトリルのリニアグラジエントで溶出する、Waters DeltaPak 300 AC18 カラム(15m、30×300mm)を用いてのRP-HPLCにより、その混合物5mlを20ml/分で45分かけて精製した。所望の生成物を含む画分をプールし、凍結乾燥させて、105を得た。

30

M + H = 533.2。

## 【0117】

実施例6化合物106の合成

中間体1~6を実施例1と同様に製造した。

## 【0118】

## 7の合成

Applied Biosystems 433A型 ペプチド合成装置を使用して、この化合物を樹脂6(0.1mmol)から製造した。NMP中にHOBtを結合剤として含むHBTUを使用する標準的な結合サイクルを用い、樹脂6に6-ヒドロキシナフトエ酸を加えて、樹脂7を得た

40

。

## 【0119】

## 106の合成

THF / 30% ホルマリン / AcOH / 0.1N HCl 5 : 1 : 1 : 1 (v : v : v : v) の溶液 3ml を用いて、室温で1時間処理することにより、アルデヒドを樹脂8から切断した。洗浄した後、その樹脂を切断試薬(1.5ml)で洗浄した後、合わせた濾液を水(4.5ml)で希釈して、0.1% TFA (v/v) を含むアセトニトリルのリニアグラジエントで溶出する、Waters DeltaPak 300 AC18 カラム(15m、30×300mm)を用いてのRP-HPLCにより、その混合物5mlを20ml/分で45分かけて精製した。所望の生成物を含む画分をプールし、凍結乾燥させて、106を得た。

50

M + H = 582.2。

【0120】

### 実施例 7

#### 化合物 107 の合成

##### 2 の合成

室温での無水THF 45 ml中のBoc-5-ヒドロキシアントラニル酸(1) (1.5 g、5.8 mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(581 mg、14.5 mmol)を滴加した。その混合物を攪拌し、還流温度まで2時間加熱して、室温まで冷却した。次いで、3,4-ジクロロベンジルプロミド(1.39 g、5.8 mmol)を加え、その反応混合物を還流温度まで1.5時間加熱し、室温まで冷却して、一晚攪拌した。反応を氷水(40 ml)で停止させて、2 N HClを用いてpH 3まで注意して酸性とした。酢酸エチル(100 ml)で抽出し、続いて、水(50 ml)およびブライン(40 ml)で洗浄することにより、乾燥させて(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下に濃縮した後、固形残留物を得た。粗製の混合物をフラッシュクロマトグラフィー(10% メタノール - 90% ジクロロメタン)にかけることにより、所望の生成物 2 1.37 g (57%)を得た。

10

【0121】

##### 5 の合成

(実施例 1 から得られた)樹脂 4 (1.0 g、0.65 mmol)を、底にフィルターを備え付けたNalgeneシリンジに入れ、NMP 8 ml中のHOBT(199 mg、1.3 mmol)、HBTU(493 mg、1.3 mmol)およびDIEA(679 ml、3.9 mmol)を用いて、2(542 mg、1.3 mmol)に72時間(振盪しながら)結合させた。溶媒を吸引により除去し、樹脂をNMP(3 × 8 ml)およびジクロロメタン(3 × 8 ml)で連続的に洗浄して、樹脂 5 を得た。

20

【0122】

##### 6 の合成

t-Boc保護基を(Nalgeneシリンジ中の)樹脂 5 から25%(v/v) TFA/ジクロロメタン(10 ml)で30分間(振盪しながら)除去した。その樹脂を、ジクロロメタン(3 × 7 ml)、続いて10% DIEA/ジクロロメタン(3 × 7 ml)、そして最後にジクロロメタン(3 × 7 ml)で洗浄した。その結果得られた樹脂に、Fmoc-パリン-N-カルボキシ無水物(950 mg、2.6 mmol)およびNMP 8 mlを加えた。その反応混合物を室温で72時間攪拌して、溶媒を吸引により除去した。樹脂 6 をNMP(3 × 7 ml)およびジクロロメタン(3 × 7 ml)で連続的に洗浄して、次の工程に直接使用した。

30

【0123】

##### 8 の合成

Applied Biosystems 433 A型 ペプチド合成装置を使用して、この化合物を樹脂 6 (0.1 mmol)から製造した。NMP中にHOBTを結合剤として含むHBTUを使用する標準的な結合サイクルを用い、樹脂 6 にN-Fmoc保護アミノ酸およびピラジン-2-カルボン酸を連続的に加えて、樹脂 8 を得た。

【0124】

##### 107 の合成

THF / 30% ホルマリン / AcOH / 0.1 N HCl 5 : 1 : 1 : 1 (v : v : v : v) の溶液 10 mlを用いて、室温で1時間処理することにより、アルデヒドを樹脂 8 から切断した。洗浄した後、その樹脂を切断試薬(5 ml)で洗浄した後、合わせた濾液を水(15 ml)で希釈して、0.1% TFA(v/v)を含むアセトニトリルのリニアグラジエントで溶出する、Waters DeltaPak 300 AC18 カラム(15 m、30 × 300 mm)を用いてのRP-HPLCにより、その混合物 5 mlを20 ml / 分で45分かけて精製した。所望の生成物を含む画分をプールし、凍結乾燥させて、107を得た。

40

M + H = 685.1。

【0125】

### 実施例 8

#### 化合物 108 の合成

50

## 5の合成

(実施例1から得られた)樹脂4(640mg、0.414mmol)を、底にフィルターを備え付けたNalgeneシリンジに入れ、NMP 6ml中のHOBt(126mg、0.828mmol)、HBTU(314mg、0.828mmol)およびDIEA(433ml、3.9mmol)を用いて、1(式中、X、YおよびZは水素である；200mg、0.828mmol)に24時間(振盪しながら)結合させた。溶媒を吸引により除去し、樹脂をNMP(3×5ml)およびジクロロメタン(3×5ml)で連続的に洗浄して、樹脂5を得た。

【0126】

## 6の合成

t-Boc保護基を(Nalgeneシリンジ中の)樹脂5から50%(v/v) TFA/ジクロロメタン(6ml)で20分間(振盪しながら)除去した。その樹脂を、ジクロロメタン(3×6ml)、続いて10% DIEA/ジクロロメタン(3×6ml)、そして最後にジクロロメタン(3×6ml)で洗浄した。その結果得られた樹脂に、Fmoc-バリン-N-カルボキシ無水物(605mg、1.66mmol)およびNMP 10mlを加えた。その反応混合物を室温で72時間攪拌して、溶媒を吸引により除去した。樹脂6をNMP(3×7ml)およびジクロロメタン(3×7ml)で連続的に洗浄して、次の工程に直接使用した。

【0127】

## 8の合成

Applied Biosystems 433A型 ペプチド合成装置を使用して、この化合物を樹脂6(0.1mmol)から製造した。NMP中にHOBtを結合剤として含むHBTUを使用する標準的な結合サイクルを用い、樹脂6にN-Fmoc保護アミノ酸およびピラジン-2-カルボン酸を連続的に加えて、樹脂8を得た。

【0128】

## 108の合成

THF/30% ホルマリン/AcOH/0.1N HCl 5:1:1:1(v:v:v:v)の溶液10mlを用いて、室温で1時間処理することにより、アルデヒドを樹脂8から切断した。洗浄した後、その樹脂を切断試薬(5ml)で洗浄した後、合わせた濾液を水(15ml)で希釈して、0.1% TFA(v/v)を含むアセトニトリルのリニアグラジエントで溶出する、Waters DeltaPak 300 AC18 カラム(15m、30×300mm)を用いてのRP-HPLCにより、その混合物5mlを20ml/分で45分かけて精製した。所望の生成物を含む画分をプールし、凍結乾燥させて、108を得た。

M+H=511.3。

【0129】

実施例9化合物109の合成

## 5の合成

(実施例1から得られた)樹脂4(640mg、0.414mmol)を、底にフィルターを備え付けたNalgeneシリンジに入れ、NMP 6ml中のHOBt(126mg、0.828mmol)、HBTU(314mg、0.828mmol)およびDIEA(433ml、3.9mmol)を用いて、1(238mg、0.828mmol)に24時間(振盪しながら)結合させた。溶媒を吸引により除去し、樹脂をNMP(3×5ml)およびジクロロメタン(3×5ml)で連続的に洗浄して、樹脂5を得た。

【0130】

## 6の合成

t-Boc保護基を(Nalgeneシリンジ中の)樹脂5から50%(v/v) TFA/ジクロロメタン(6ml)で20分間(振盪しながら)除去した。その樹脂を、ジクロロメタン(3×6ml)、続いて10% DIEA/ジクロロメタン(3×6ml)、そして最後にジクロロメタン(3×6ml)で洗浄した。その結果得られた樹脂に、Fmoc-バリン-N-カルボキシ無水物(605mg、1.66mmol)およびNMP 10mlを加えた。その反応混合物を室温で72時間攪拌して、溶媒を吸引により除去した。樹脂6をNMP(3×7ml)およびジクロロメタ

10

20

30

40

50

ン(3 × 7 ml)で連続的に洗浄して、次の工程に直接使用した。

【0131】

8の合成

Applied Biosystems 433A型ペプチド合成装置を使用して、この化合物を樹脂6(0.1 mmol)から製造した。NMP中にHOBtを結合剤として含むHBTUを使用する標準的な結合サイクルを用い、樹脂6にN-Fmoc保護アミノ酸およびピラジン-2-カルボン酸を連続的に加えて、樹脂8を得た。

【0132】

109の合成

THF / 30%ホルマリン / AcOH / 0.1N HCl 5 : 1 : 1 : 1 (v : v : v : v)の溶液10 mlを用いて、室温で1時間処理することにより、アルデヒドを樹脂8から切断した。洗浄した後、その樹脂を切断試薬(5 ml)で洗浄した後、合わせた濾液を水(15 ml)で希釈して、0.1% TFA (v/v)を含むアセトニトリルのリニアグラジエントで溶出する、Waters DeltaPak 300 AC18 カラム(15 m、30 × 300 mm)を用いてのRP-HPLCにより、その混合物5 mlを20 ml / 分で45分かけて精製した。所望の生成物を含む画分をプールし、凍結乾燥させて、109を得た。

M + H = 561.3。

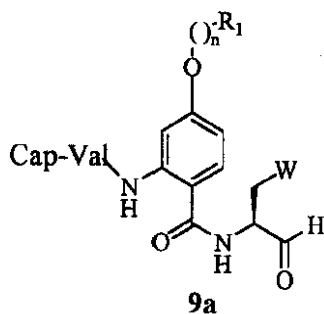
【0133】

実施例10

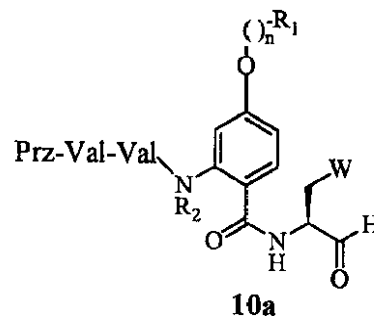
パラ-ヒドロキシアントラニル酸誘導体の合成

Yにヒドロキシ基並びにXおよびZに水素を含む9または10および中間体1を製造するための、スキーム1に示した工程を使用して、式：

【化23】



または



の化合物の合成を達成する。

【0134】

1の合成

この化合物を2-ニトロ-4-アミノ安息香酸から3工程で製造する。例えば、20%硫酸中の亜硝酸ナトリウムでの2-ニトロ-4-アミノ安息香酸のジアゾ化は、2-ニトロ-4-ヒドロキシ安息香酸を与える。例えば、濃塩酸中のスズでの2-ニトロ-4-ヒドロキシ安息香酸の還元は、所望のp-ヒドロキシアントラニル酸を与える。次いで、例えば、ジイソプロピルエチルアミンを含むジクロロメタン中のBoc無水物での処理により、アミノ基を保護して、1を得る。

【0135】

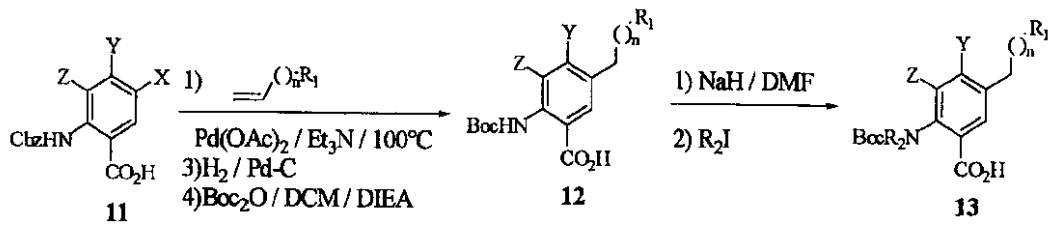
実施例11

以下に示すスキーム2は、本発明のアルキル置換アントラニル酸誘導体化合物を得るための合成経路を記す。

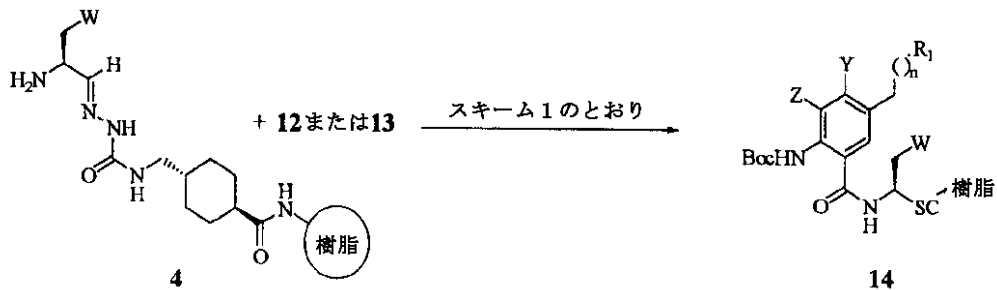
【0136】

スキーム2. アントラニル酸の一般的合成

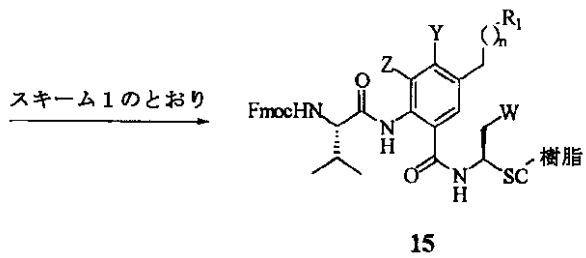
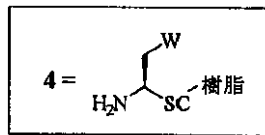
【化24】



10



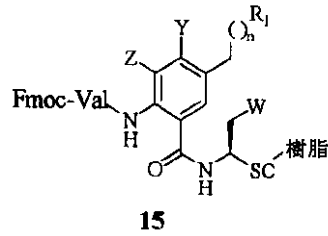
20



30

【0137】

【化25】



1) 25% pip / DMF

2) CapCO<sub>2</sub>H / HBTU / HOBt / DIEA / NMP

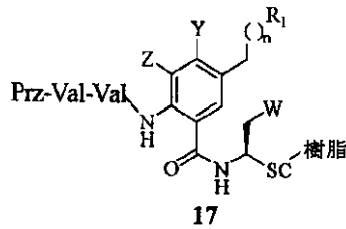
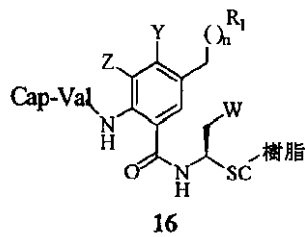
1) 25% pip / DMF

2) Fmoc-Val / HBTU / HOBt / DIEA / NMP

3) 25% pip / DMF

4) Pyr-OH / HBTU / HOBt / DIEA / NMP

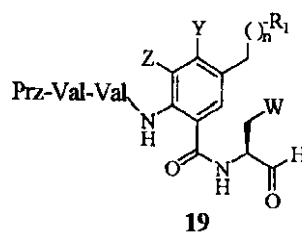
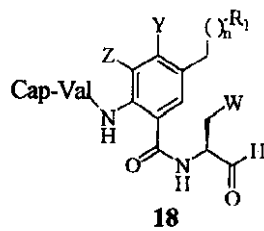
10



20

THF / H<sub>2</sub>CO / AcOH /  
0.1N HCl

THF / H<sub>2</sub>CO / AcOH /  
0.1N HCl



30

【 0 1 3 8 】

1 2 の合成

酢酸パラジウムおよびトリエチルアミンを使用する Heck 反応での 1 1 (式中、X は Br であり；Y および Z は H である) とスチレンとの結合から、この化合物を 3 工程で製造する。脱保護し、炭素に担持させたパラジウムで二重結合を水素化し、続いて、カルバメートとしてのアミノ基をジクロロメタン中の Boc 無水物で保護した後、DIEA 化合物 1 2 を得る。

40

【 0 1 3 9 】

この実施例に記載した方法と同様に、1 1 (式中、Y は Br であって；X および Z は H である) を使用して、パラ-アルキル置換アントラニル酸誘導体を同様に製造する。

【 0 1 4 0 】

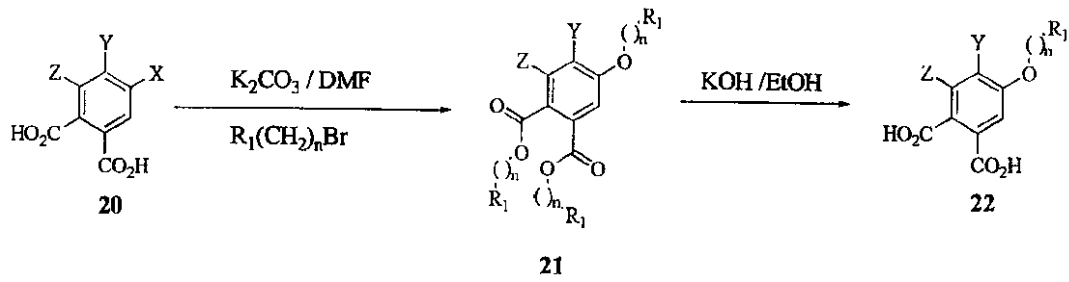
実施例 1 2

以下に記すスキーム 3 に従って、本発明のカルバゼート(carbazate)含有化合物(化合物 2 7 および 2 8)を製造する。

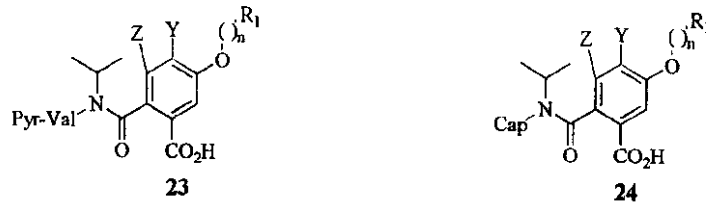
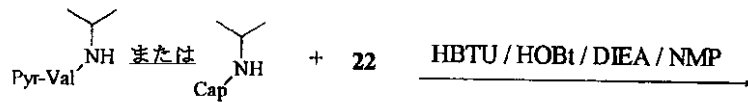
【 0 1 4 1 】

50

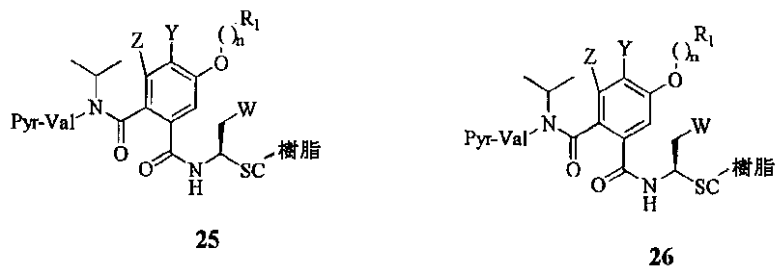
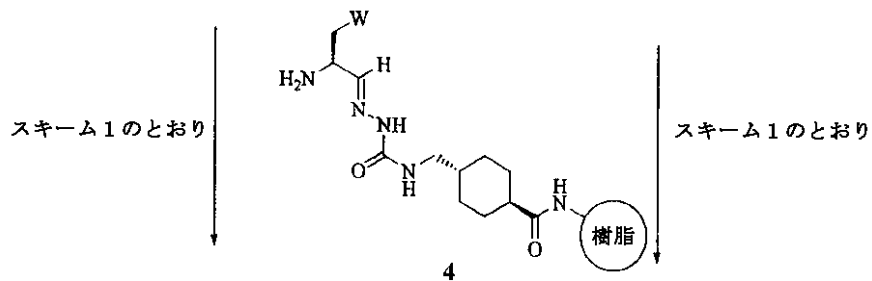
スキーム 3 . カルバゼートの一般的合成  
【化 2 6】



10



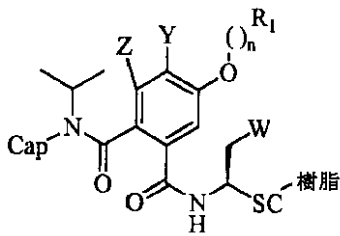
20



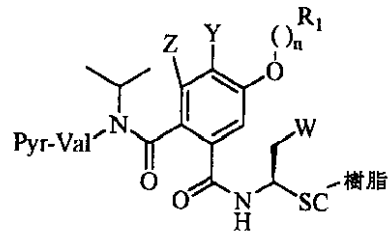
30

【 0 1 4 2 】

【化 2 7】



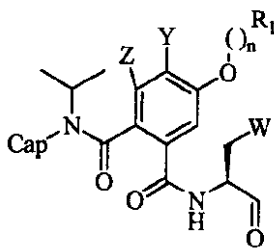
25



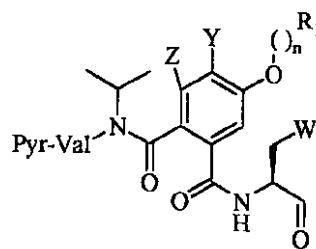
26

THF / H<sub>2</sub>CO / AcOH /  
0.1N HCl

THF / H<sub>2</sub>CO / AcOH /  
0.1N HCl



27



28

## 【 0 1 4 3 】

## 2 2 の合成

この化合物は、例えば、ジメチルホルムアミド中の炭酸カリウムのような塩基を含む、過剰の臭化ベンジルでのアルキル化により、例えば、4 - ヒドロキシフタル酸(hydroxyphthalic acid) ( 2 0 ) から 2 工程で製造することができる。例えば、ジエステル 2 1 をエタノール中の水酸化カリウムでケン化した後、化合物 2 2 を与える。

## 【 0 1 4 4 】

## 2 3 および 2 4 の製造

前に実施例 1 で記載したように、例えば、N - メチルピロリジノン中の H O B t、H B T U および D I E A を用いて、2 2 をピラジン - Val - イソプロピルカルバゼートまたはアリールカルボン酸 ( Cap ) イソプロピルカルバゼートと結合させることにより、これらの化合物を製造することができる。

## 【 0 1 4 5 】

## 2 5 および 2 6 の合成

スキーム 3 および前に実施例 1 で記載した実験に従って、これらの樹脂を樹脂 4 から製造することができる。

## 【 0 1 4 6 】

## 2 7 および 2 8 の合成

スキーム 2 および前に実施例 1 および 2 で記載した実験に従って、これらの化合物を製造することができる。

## 【 0 1 4 7 】

## 実施例 1 3

以下に記すスキーム 4 に従って、本発明の 1, 4 - ジケトン含有化合物 ( 化合物 3 2 および 3 3 ) を製造する。

## 【 0 1 4 8 】

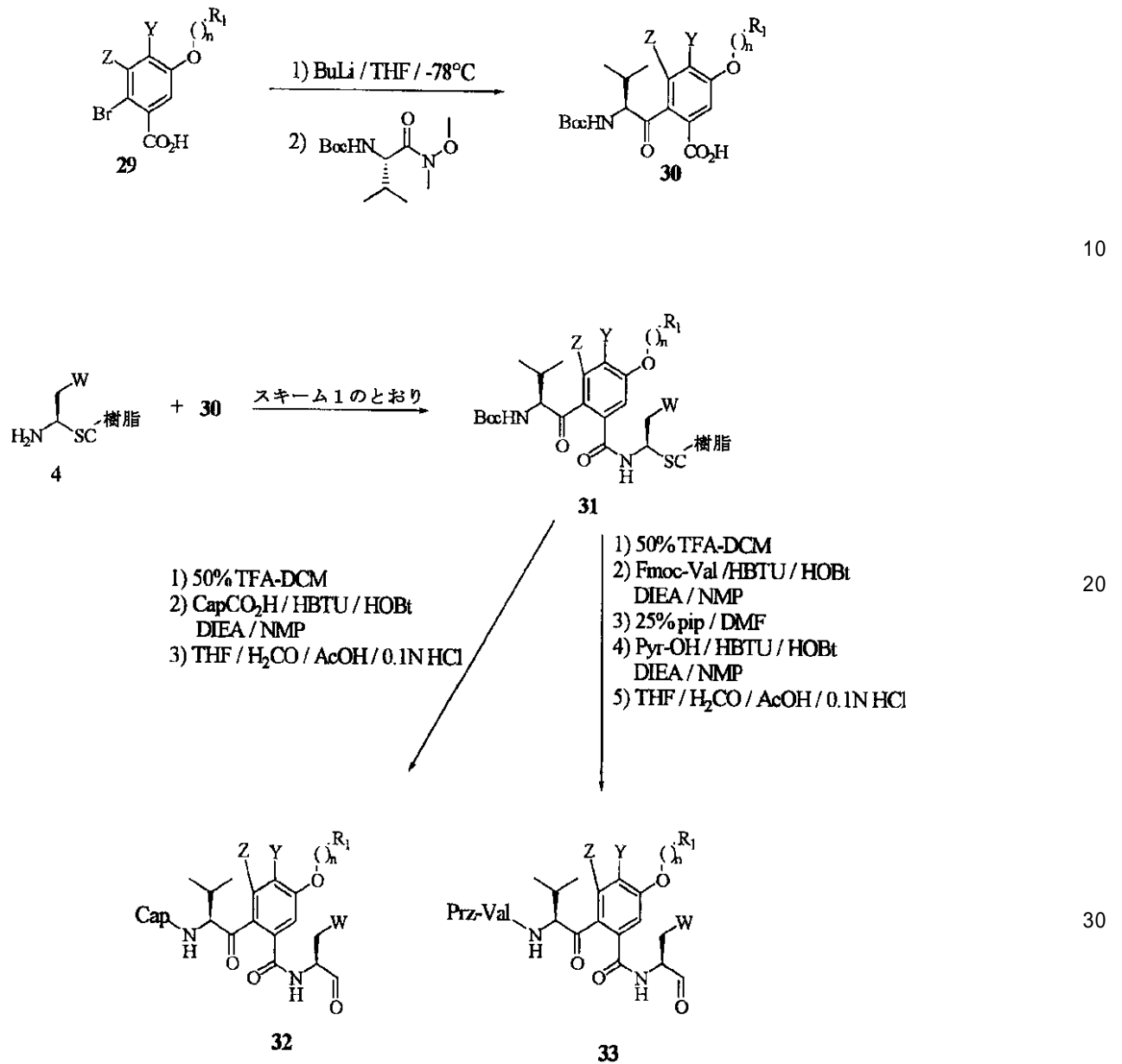
10

20

40

50

スキーム 4 . 1,4 - ジケトンの一時的合成  
【化 2 8】



【 0 1 4 9 】

30の合成

テトラヒドロフラン中のブチルリチウムのような塩基を用いての脱プロトン化 / ハロゲン - 金属交換、続いて、Boc - Val - C(O)N(OMe)Me(Weinrebアミド)の添加により、この化合物を29から製造する。

【 0 1 5 0 】

32および33の合成

スキーム4および前に実施例1および2で記載した実験に従って、これらの化合物を製造する。

【 0 1 5 1 】

実施例14

以下に記すスキーム5に従って、本発明の1,2 - ジケトン含有化合物(化合物39および40)を製造する。

【 0 1 5 2 】

スキーム5 . 1,2 - ジケトンの一時的合成

【化 2 9】

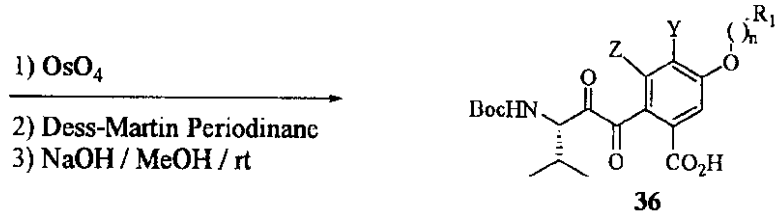
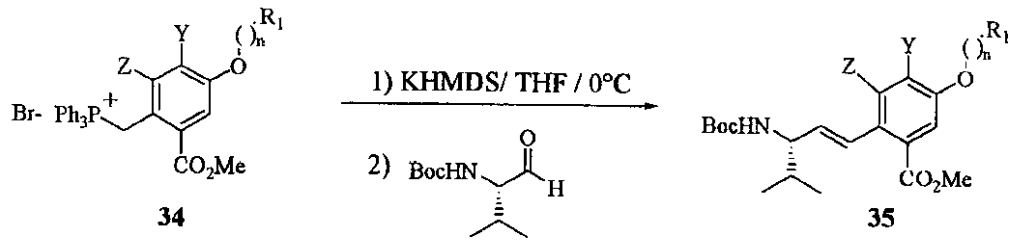
10

20

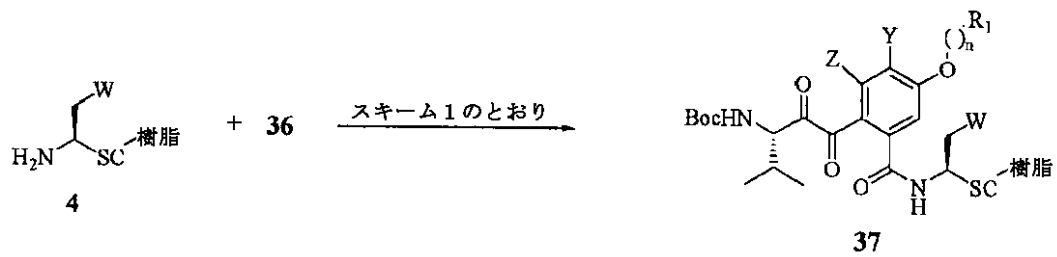
30

40

50



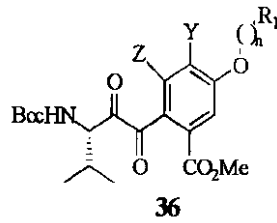
10



20

【 0 1 5 3 】

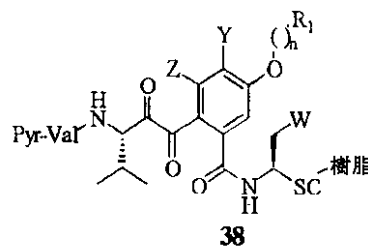
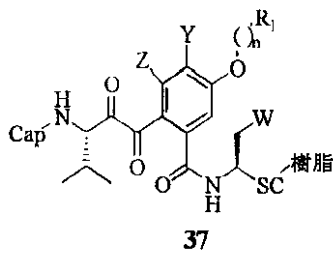
【 化 3 0 】



1) 50% TFA-DCM  
2) CapCO<sub>2</sub>H / HBTU / HOBt / DIEA / NMP

1) 50% TFA-DCM  
2) Fmoc-Val / HBTU / HOBt / DIEA / NMP  
3) 25% pip / DMF  
4) Pyr-OH / HBTU / HOBt / DIEA / NMP

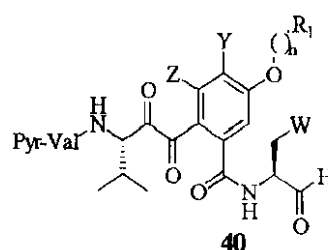
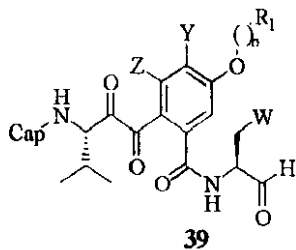
10



20

THF / H<sub>2</sub>CO / AcOH /  
0.1N HCl

THF / H<sub>2</sub>CO / AcOH /  
0.1N HCl



30

【 0 1 5 4 】

3 5 の合成

テトラヒドロフラン中のカリウムヘキサメチルジシラジドのような塩基での処理、続いて、Boc - Val - H の添加により、この化合物を臭化ホスホニウム 3 4 から製造する。

【 0 1 5 5 】

3 6 の合成

例えば、四酸化オスミウムでのオスミル化(osmylation)反応、およびその結果得られたジールの、例えば、Dess - Martinペリオジナン(periodinane)での酸化により、この化合物をオレフィン 3 5 から製造する。この工程の後に、例えば、メタノール中の水酸化ナトリウムでのケン化反応を行う。

【 0 1 5 6 】

3 9 および 4 0 の合成

スキーム 5 および前に実施例 1 および 2 で記載した実験に従って、これらの化合物を製造する。

【 0 1 5 7 】

50

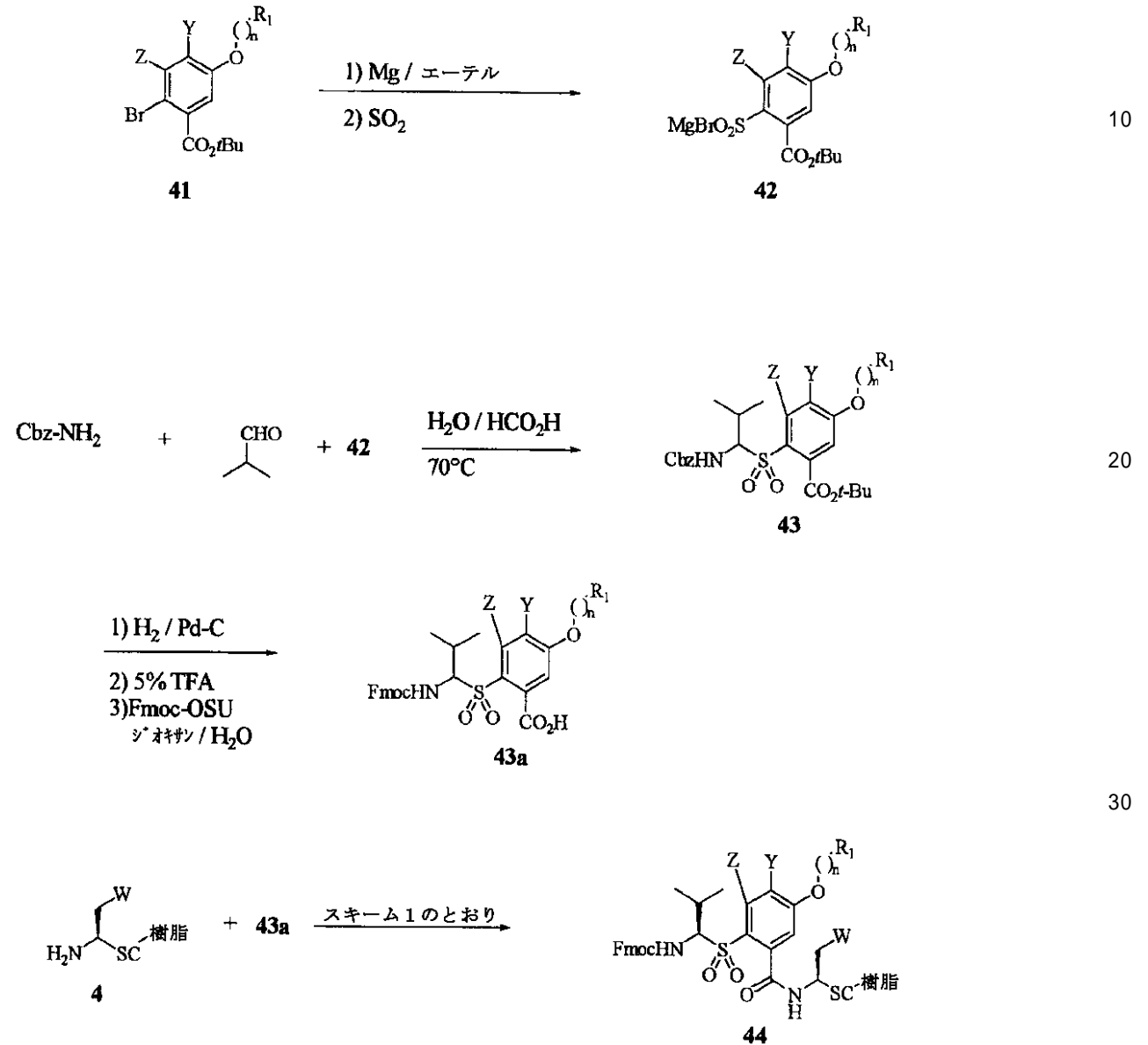
## 実施例 15

以下のスキーム 6 に従って、本発明のスルホン含有化合物（化合物 47 および 48）を製造する。

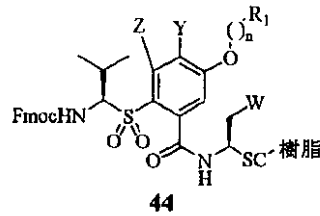
【 0158 】

スキーム 6 . スルホンアミドの一般的合成

【 化 3 1 】



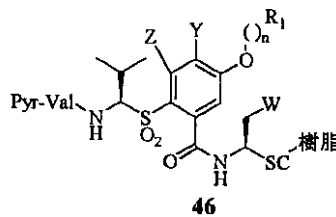
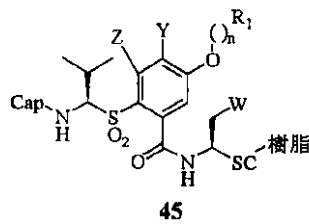
【 化 3 2 】



1) 25% pip / DMF  
2) CapCO<sub>2</sub>H / HBTU / HOBt / DIEA / NMP

1) 25% pip / DMF  
2) Fmoc-Val / HBTU / HOBt / DIEA / NMP  
3) 25% pip / DMF  
4) Pyr-OH / HBTU / HOBt / DIEA / NMP

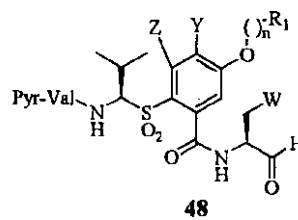
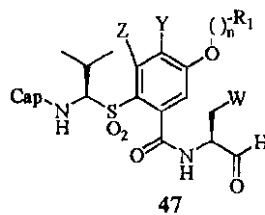
10



20

THF / H<sub>2</sub>CO / AcOH /  
0.1N HCl

THF / H<sub>2</sub>CO / AcOH /  
0.1N HCl



30

## 【 0 1 5 9 】

4 2 の合成

プロモエステル 4 1 をエーテル中マグネシウム処理し、次いで二酸化硫黄を加えて、本化合物を調製する。

## 【 0 1 6 0 】

4 3 の合成

スルフィン酸塩 4 2 およびベンジルカルバメートの混合物をメタノール中イソブチルアルデヒド処理して、本化合物を調製する。次いで、このステップに加熱しながらギ酸を加える。

40

## 【 0 1 6 1 】

4 3 a の合成

パラジウム炭素上水素添加による化合物 4 3 のアミノ基の脱保護により、本化合物を調製する。次いでジクロロメタン中 5 % T F A を用いるエステルのけん化をし、次いでジオキサン - 水中で F m o c - O S U 処理する。

## 【 0 1 6 2 】

4 7 および 4 8 の合成

これらの化合物を、スキーム 6 および上記実施例 1 および 2 に従って調製する。

50

【 0 1 6 3 】

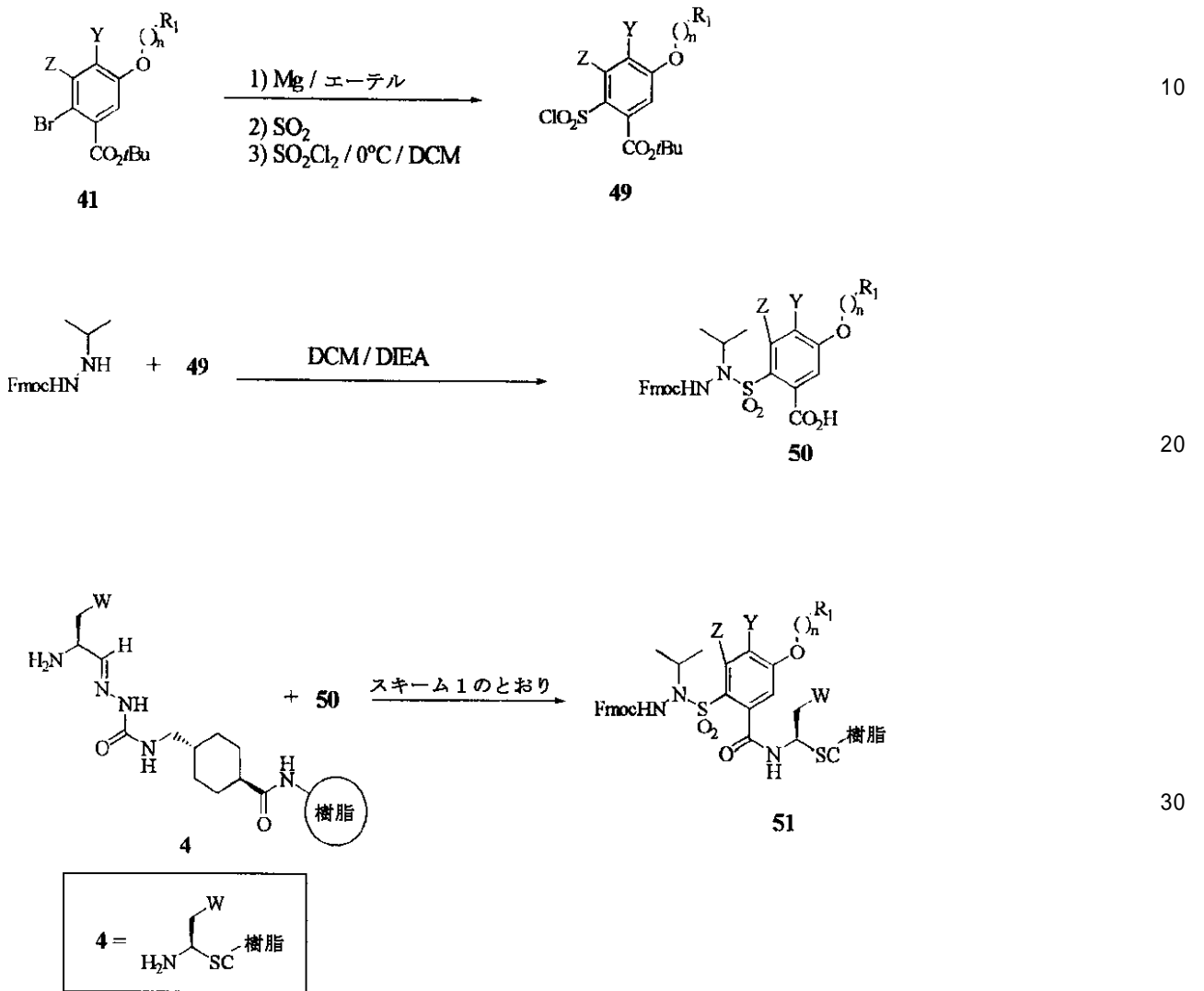
実施例 1 6

スキーム 7 に従って、本発明のスルホニル - カルバゼート含有化合物 (化合物 5 4 および 5 5) を調製する (下記描写)。

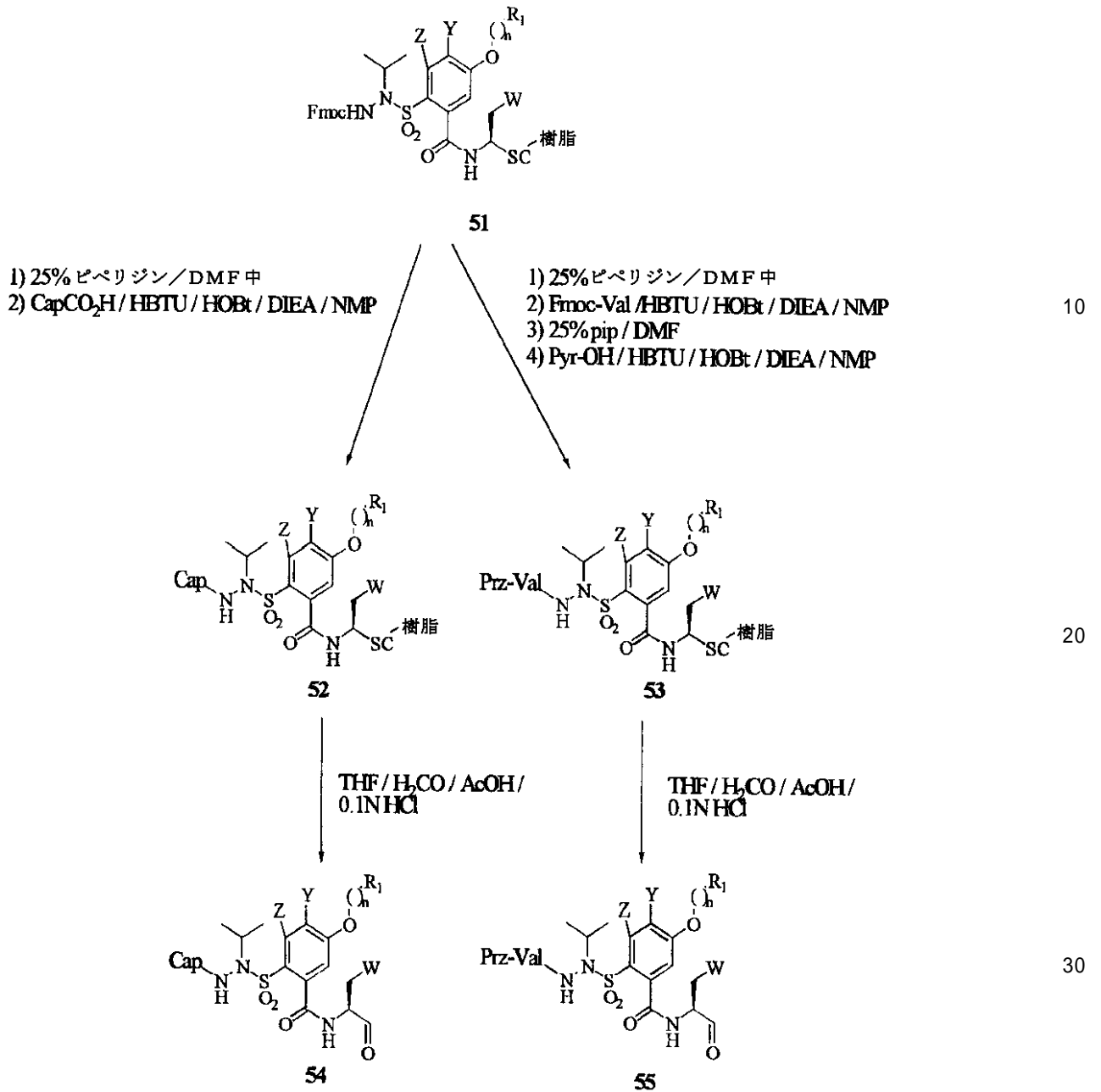
【 0 1 6 4 】

スキーム 7 . スルホニルカルバゼートの一般的合成

【 化 3 3 】



【 化 3 4 】



## 【 0 1 6 5 】

49の合成

ブromoエステル41をエーテル中マグネシウム処理し、次いで混合物に二酸化硫黄を加えて、その後、スルフリルクロリドをジクロロメタン中0 で処理して本化合物を調製する。

## 【 0 1 6 6 】

50の合成

スルフィネート49とFmoc-イソプロピルカルバジドをジクロロメタン中DIEAの存在下でカップリングし、次いでジクロロメタン中5% TFA処理して、本化合物を調製する。

## 【 0 1 6 7 】

54および55の合成

スキーム7および上記実施例1および2に従って、これらの化合物を調製する。

## 【 0 1 6 8 】

実施例17

スキーム8に従って、本発明のスルホンアミド含有化合物(化合物62および63)を調製

10

20

30

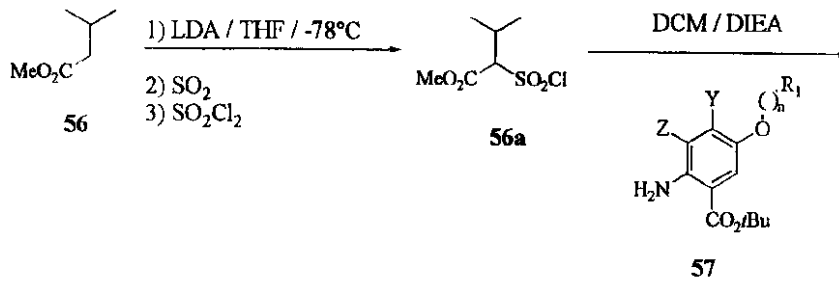
40

50

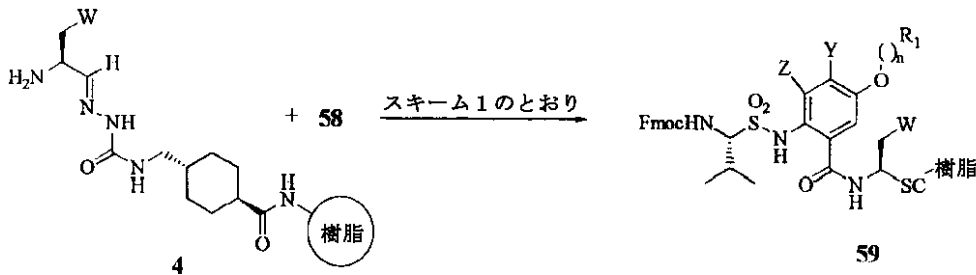
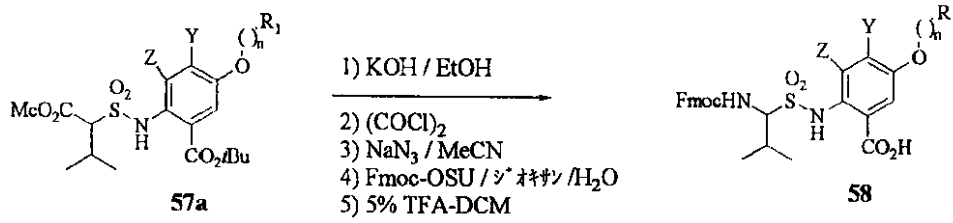
する(下記描写)。

スキーム 8 . スルホンアミドの一般的合成

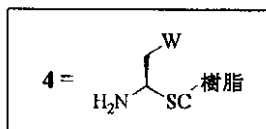
【化 3 5】



10

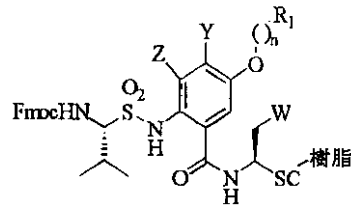


20



30

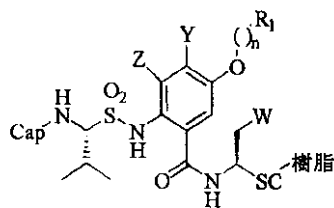
【化 3 6】



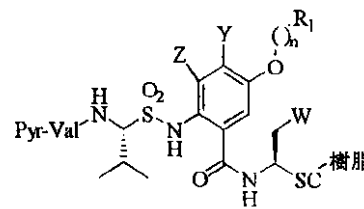
59

1) 25% pip / DMF  
2) CapCO<sub>2</sub>H / HBTU / HOBT / DIEA / NMP

1) 25% pip / DMF  
2) Fmoc-Val / HBTU / HOBT / DIEA / NMP  
3) 25% pip / DMF  
4) Pyr-OH / HBTU / HOBT / DIEA / NMP



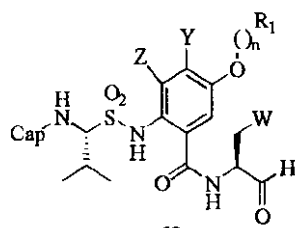
60



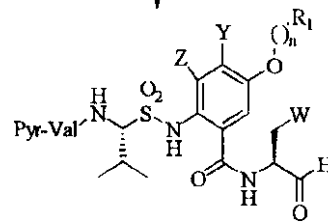
61

THF / H<sub>2</sub>CO / AcOH /  
0.1N HCl

THF / H<sub>2</sub>CO / AcOH /  
0.1N HCl



62



63

【 0 1 6 9 】

5 6 a の合成

エステル 5 6 に T H F 中リチウムジイソプロピルアミドを - 7 8 で処理し、次いでジクロロメタン中二酸化硫黄を 0 で処理して、本化合物を調製する。

【 0 1 7 0 】

5 7 a の合成

ジクロロメタン中 D I E A 存在下のスルホニルクロリド 5 6 a およびアントラニル酸エステル 5 7 のカップリングにより、本化合物を調製する。

【 0 1 7 1 】

5 8 の合成

エタノール中水酸化カリウムを用いて 5 7 a をけん化し、次いで、例えばオキサリルクロライドの、アセトニトリル中アジ化ナトリウムを用いるクルチウス転移を行ない、本化合物を調整する。ジオキサン - 水中で F m o c - O S U を用いてアミノ官能基を保護し、次いでジクロロメタン中 5 % T F A を使用して t - ブチルエステルを加水分解し、化合物 5 8

10

20

30

40

50

を得る。

【0172】

62および63の合成

スキーム8および上記実施例1および2に従って、これらの化合物を調製する。

【0173】

当業者なら分かるように、本発明の他の化合物を、スキーム1から8の変化形および/または実施例1から17に記載のスキームに示された試薬の適切な変化形を使用して合成することができる。

【0174】

実施例18

10

HCV NS3セリンプロテアーゼの阻害

式(I)の化合物がNS3セリンプロテアーゼを阻害できる限り、これらは、HCVを含むウイルス疾患の処置に対して明らかに臨床的に有用なものである。これらの試験は、化合物がインビボでHCVを阻害する能力を予想するものである。

【0175】

各種ペプチドと各種アッセイ

ペプチドEDVV AbuCSMSY (Abuはアミノ酪酸を示す)、DEMEEC SQHLPYI、ECTTPCSGSWLRDおよびEDVV AbuC - p - ニトロアニリドは、AnaSpec Inc. (San Jose, CA)から購入した。

精製して凍結乾燥させたペプチドと手元にあったペプチドのペプチド含量を、定量窒素分析により測定し、ストックペプチド溶液(Galbreath)を製造する際に適切な値を用いた。pKa測定値は、Robertson Microlit Laboratories, Inc. (Madison, NJ)により測定した。

20

【0176】

HPLC切断アッセイは、30 で50mM HEPES - KOH (pH 7.8)、100mM NaCl、20%グリセロール、5mM DTTおよびNS4Aペプチドを含むまたは含まない、DMSOの最終濃度が4%を超えないような適切な量の基質(DMSO中)を含有する100μl容量中、25nMないし3.0μM酵素を用いて実施した。別の対照実験により、このDMSOの割合が酵素活性に影響しないことが証明された。等容量の10% TFA : アセトニトリル(1 : 1)混合物を添加して切断反応を止め、自動注入および210 nmおよび280 nm(適宜)でのダイオードアレイ検出を備えたHewlett Packard 1050を用いて、活性を逆相HPLCカラム(Rainin C18 Microsorb-MV, 5mm、4.6 × 250mm ; 0 - 50%アセトニトリル、0.1% TFA @ 3.33%)にて評価した。ペプチド溶出フラグメントを集め、質量分析およびN - 末端配列分析により同定した。フラグメントの同一性および濃度は、更に、実際の合成生成物により照合した。初期切断速度は、< 20% 基質変換で測定し、触媒パラメーターは、MultiFitプログラム(Day Computing, Cambridge, MA)を用い、Michaelis-Menten速度論により測定した。

30

【0177】

分光測光アッセイは、運動可能出力(kinetic capability)付きSpectraMax 250 リーダー(Molecular Devices, Sunnyvale, CA)を用い、96ウェルマイクロタイタープレートにて30 で実施した。EDVV AbuC - p - ニトロアニリド(5A - pNA)基質の切断は、HPLCアッセイのところで使用したのと同じ緩衝液中、NS4Aと共にまたはなしで30 で実施し、pNA解離を405 nmで監視した。p - ニトロアニリンの吸光率は、pH値5.5以上ではpHと無関係である[Tuppy, H., et al., Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 329, pp. 278-288 (1962)、Raybuck and Luong, 非公開の所見]。このアッセイでのDMSOの割合は、4%を超えなかった。

40

【0178】

Vmax、KmおよびVmax/KmのpH依存性の測定は、50mM MES、25mMトリス、25mMエタノールアミンおよび0.1M NaClを含有する一連の一定イオン強度緩衝液を用いて実施した [Morrison, J. F. and Stone, R.F., Biochemistry, 27, pp. 5499-55

50

06 (1988)].  $\log V$  データに対する変曲点は、等式  $\log V = \log [V_{\max} / (1 + H / K_a)]$  [Dixon, M. and Webb, E. C. Enzymes; Academic Press: New York; Vol., pp. 138-164 (1979)] に対するデータの非線形最小二乗法により算出した。 $\log(V / K)$  データに対する変曲点は、等式

$$\log V = \log [V_{\max} / (1 + H / K_a + K_b / H)]$$

[Dixon, M. and Webb, E. C. Enzymes; Academic Press: New York; Vol., pp. 138-164 (1979)]

に対するデータの非線形最小二乗法により算出した。両ケースでプログラム KineTic (BioKin Ltd) を使用した。

【 0 1 7 9 】

迅速平衡次二基質反応 (rapid equilibrium ordered bisubstrate reaction) の速度定数は、等式 1 に対する非線形最小二乗法による速度対 [4 A]、[E D V V Abu C - p N a] データから [Morrison, J. F. Biocim. Biophys. Acta., 185, pp. 269-286 (1969)] に記載のとおり測定した。ペプチジル阻害因子の  $K_{ii}$  および  $K_{is}$  値は、速度対 [阻害因子]、[基質] データから、混合阻害に対する等式にあてはめて決めた：

$$\text{速度} = V_{\max} [S] / (K_m (1 + [I] / K_{is}) + [S] (1 + [I] / K_{ii}))$$

両方とも市販のプログラム Kinet A syst (State College, PA) を使用した。 $K_i$  値は、緊密結合競合阻害の場合の Morrison の等式に対するデータの非線形最小二乗法による速度対 [阻害因子] プロットから算出した。これには KineTic プログラム (BioKin Ltd) を使用した。

【 0 1 8 0 】

結果は、表 2 に示す。 $K_i$  値は  $\mu M$  で現す。カテゴリー “ A ” は、 $< 1 \mu M$  阻害を示し、カテゴリー “ B ” は、 $1 - 100 \mu M$  阻害を示し、カテゴリー “ C ” は、 $> 100 \mu M$  を示す。記号 “ ND ” は化合物が試験されなかったことを示す。

表 2 . 化合物 1 - 2 の酵素阻害データ

【表 7】

Compound	$K_i$	Compound	$K_i$	Compound	$K_i$
101	B	104	B	107	B
102	B	105	B	108	ND
103	B	106	B	109	ND

【 0 1 8 1 】

以上、多数の本発明の実施態様を与えてきたが、基本的構造を変えて、本発明の方法を利用する他の実施態様を提供できることは明らかである。よって、本発明の範囲は、例示のために与えた具体的な実施態様よりはむしろ、添付の請求の範囲により定義されると分かるであろう。

10

20

30

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D 213/82	(2006.01)	C 0 7 D 213/82
C 0 7 D 241/24	(2006.01)	C 0 7 D 241/24

(74)代理人 100064610

弁理士 中嶋 正二

(72)発明者 ロジャー・ディ・トゥン

アメリカ合衆国 0 1 2 7 4 マサチューセッツ州アーリントン、リッチフィールド・ロード 5 4 番

(72)発明者 リュック・ジ・ファルメ

アメリカ合衆国 0 2 0 3 5 マサチューセッツ州フォックスボロー、ハウ・レイン 1 9 番

(72)発明者 ゴビンダ・アール・ピセッテイ

アメリカ合衆国 0 2 1 7 3 マサチューセッツ州レキシントン、グラスランド・ストリート 7 0 番

審査官 近藤 政克

(56)参考文献 国際公開第 9 8 / 0 0 3 5 4 0 ( W O , A 1 )

特表 2 0 0 1 - 5 0 2 6 9 4 ( J P , A )

特表 2 0 0 1 - 5 1 2 7 4 4 ( J P , A )

Kwong, Ann D. 他, Hepatitis C virus NS3/4A protease, Antiviral Research, 1 9 9 8 年, 40(1-2), 1-18

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07C 237/32

A61K 31/166

A61K 31/44

A61K 31/4965

A61P 1/16

A61P 31/12

A61P 43/00

C07D 213/82

C07D 241/24

CA/REGISTRY(STN)