

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5528537号
(P5528537)

(45) 発行日 平成26年6月25日 (2014. 6. 25)

(24) 登録日 平成26年4月25日 (2014. 4. 25)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 K 5/08 (2006. 01) C O 7 K 5/08
A 6 1 K 38/00 (2006. 01) A 6 1 K 37/02
A 6 1 P 31/14 (2006. 01) A 6 1 P 31/14
A 6 1 K 45/00 (2006. 01) A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 38/21 (2006. 01) A 6 1 K 37/66

G

請求項の数 10 (全 131 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-504093 (P2012-504093)
 (86) (22) 出願日 平成22年4月9日 (2010. 4. 9)
 (65) 公表番号 特表2012-523404 (P2012-523404A)
 (43) 公表日 平成24年10月4日 (2012. 10. 4)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2010/000784
 (87) 国際公開番号 W02010/116248
 (87) 国際公開日 平成22年10月14日 (2010. 10. 14)
 審査請求日 平成23年12月6日 (2011. 12. 6)
 (31) 優先権主張番号 61/168, 408
 (32) 優先日 平成21年4月10日 (2009. 4. 10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/181, 038
 (32) 優先日 平成21年5月26日 (2009. 5. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
 35
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100156144
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

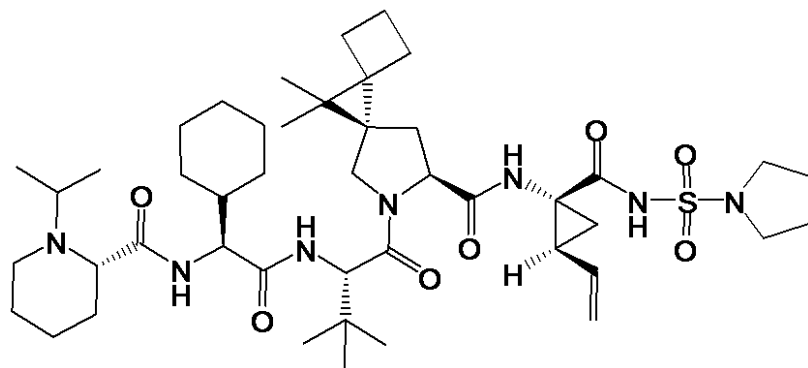
(54) 【発明の名称】 有機化合物およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記構造式：

【化 1】

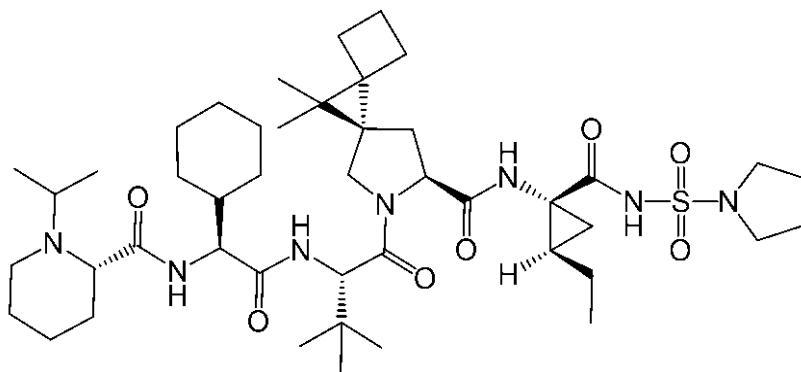


で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

下記構造式：

【化 2】



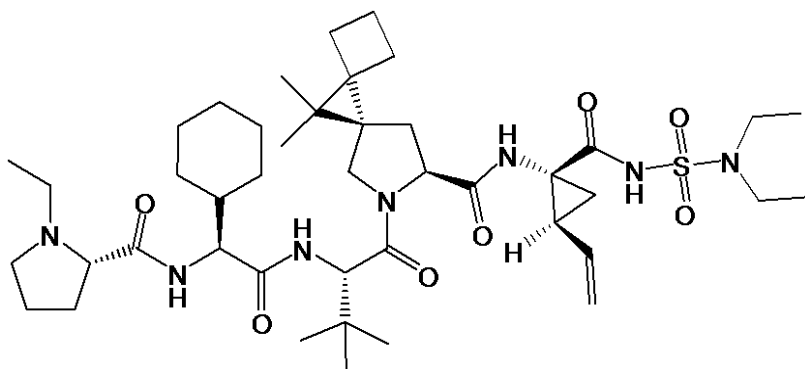
10

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

下記構造式：

【化 3】



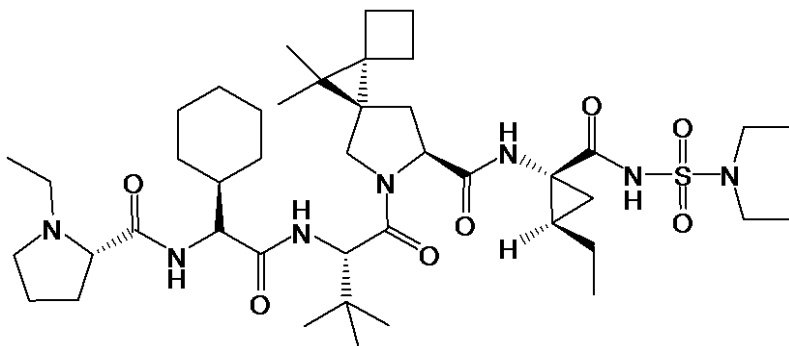
20

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

下記構造式：

【化 4】



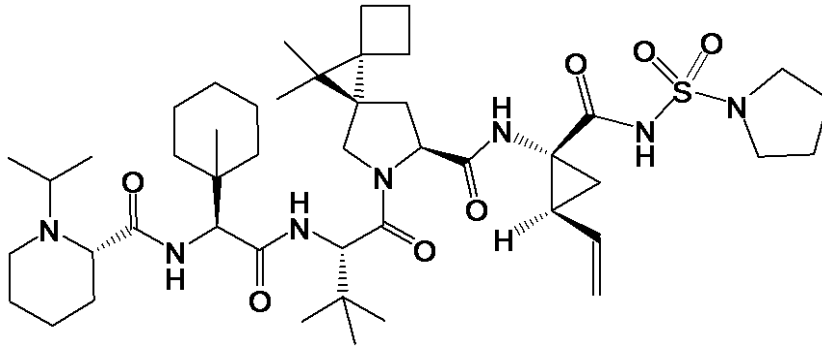
40

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

下記構造式：

【化 5】



10

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

H C V 関連障害の処置に用いるための請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

H C V 関連障害が H C V 感染症、肝硬変、慢性肝疾患、肝細胞癌、クリオグロブリン血症、非ホジキンリンパ腫、肝線維症および自然細胞内免疫応答抑制からなる群から選択される、請求項 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

20

対象における H C V の活性または H I V の活性の処置、阻害または防止に用いるための請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に有効量のさらなる H C V 調節化合物を含む、組合せ製剤。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される添加剤を含む、H C V 関連障害の処置のための、薬学的に許容される製剤。

30

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

背景

慢性 C 型肝炎ウイルス (H C V) 感染症は大きな世界的な健康上の負担であり、世界中では 1 億 7 千万人が感染し、さらに毎年 3 ~ 4 百万人が感染していると概算されている (例えば World Health Organization Fact Sheet No.164, October 2000 参照)。新規感染者の 25 % は症候性であるが、60 - 80 % の患者は慢性肝疾患を発生し、その中で 20 % が硬変まで進行し、年間 1 - 4 % が肝細胞癌を発症するリスクにあると概算される (例えば World Health Organization Guide on Hepatitis C, 2002; Pawlotsky, J-M. (2006) Therapy of Hepatitis C: From Empiricism to Eradication. Hepatology 43:S207-S220 参照)。全体として、H C V は、先進国における全肝臓癌症例の 50 - 76 % の、そして全肝臓移植の 2 / 3 の、原因である (例えば World Health Organization Guide on Viral Cancers, 2006 参照)。そして、最終的に、感染患者の 5 - 7 % が H C V 感染症の結果として死亡する (例えば World Health Organization Guide on Hepatitis C, 2002 参照)。

40

【0002】

H C V 感染症の現在の標準的治療は、リバビリンと組み合わせたペグ化インターフェロナルファ (I F N - α) である。しかしながら、このインターフェロンを基本とする治療で処置が成功するのは、遺伝子型 1 ウイルスを有する患者の最大で 50 % のみである。さらに、インターフェロンおよびリバビリンの両方とも、インターフェロン処置によるイン

50

フルエンザ様症状(発熱および疲労)、血液学的合併症(白血球減少症、血小板減少症)、神経精神問題(鬱病、不眠、興奮性)、体重減少および自己免疫機能不全(甲状腺機能低下症、糖尿病)から、リバビリンでの処置による顕著な溶血性貧血の範囲に至る範囲の相当な有害事象を誘発し得る。それ故に、より有効かつ良好に耐用される薬剤がなお非常に必要とされている。

【0003】

約70 kDaタンパク質であるNS3は、2個の異なるドメイン：180アミノ酸(AA)のN末端セリンプロテアーゼドメインおよびC末端ヘリカーゼ/NTPasドメイン(AA181~631)を有する。NS3プロテアーゼは、タンパク質配列、全体的三次元構造および触媒の機構の類似性から、キモトリプシンファミリーのメンバーであると見なされている。HCV NS3セリンプロテアーゼは、NS3/NS4A、NS4A/NS4B、NS4B/NS5AおよびNS5A/NS5Bジャンクションでのポリタンパク質のタンパク質分解的開裂を担う(例えばBartenschlager, R., L. et al. (1993) J. Virol. 67:3835-3844; Grakoui, A. et al. (1993) J. Virol. 67:2832-2843; Tomei, L. et al. (1993) J. Virol. 67:4017-4026参照)。54AAの約6 kDaタンパク質であるNS4Aは、NS3のセリンプロテアーゼ活性のための補助因子である(例えばFailla, C. et al. (1994) J. Virol. 68:3753-3760; Tanji, Y. et al. (1995) J. Virol. 69:1575-1581参照)。NS3/NS4AセリンプロテアーゼによるNS3/NS4Aジャンクションの自己開裂は分子内(すなわち、cis)で起こり、一方他の開裂部位は、分子間(すなわち、trans)で進行する。HCV NS3プロテアーゼがウイルス複製に必須であり、したがって、抗ウイルス化学療法のための魅力的な標的であることが証明されている。

【0004】

HCV感染症およびHCV関連障害の新規処置および治療の必要性がまだ存在する。また、HCVの1種以上の症状の処置または予防または改善に有用な化合物が必要とされ、同様にHCVの1種以上の症状の処置または予防または改善のための方法が必要とされている。さらに、HCV-セリンプロテアーゼ類、特にHCV NS3/NS4aセリンプロテアーゼの活性を調節できる新規化合物およびHCV感染症の処置、予防または改善のための該化合物の使用が必要とされる。

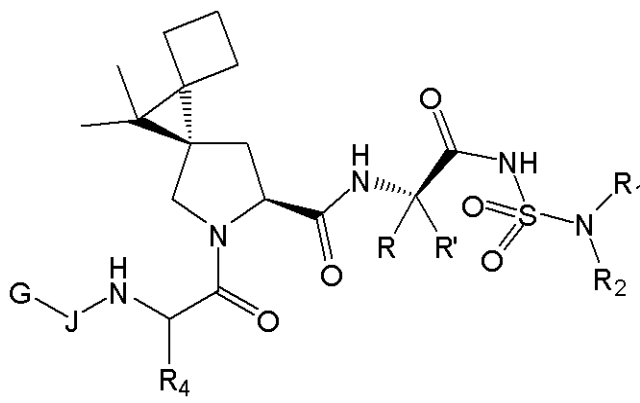
【発明の概要】

【0005】

発明の概要

一つの面において、本発明は、式I：

【化1】



の化合物、その異性体、薬学的に許容される塩、水和物および溶媒和物を提供する。

【0006】

一つの態様において、本発明は、HCV関連障害の処置方法であって、それを必要とする対象に、HCV関連障害が処置されるように、薬学的に許容される量の本発明の化合物を投与することを含む、方法を提供する。

【0007】

他の態様において、本発明は、H I V感染症の処置方法であって、それを必要とする対象に、薬学的に許容される量の本発明の化合物を投与することを含む、方法を提供する。

【 0 0 0 8 】

さらに他の態様において、本発明は、処置を必要とする対象におけるH C Vの活性を処理、阻害または防止する方法であって、該対象に薬学的に許容される量の本発明の化合物を投与することを含む、方法を提供する。一つの態様において、本発明の化合物は、N S 2プロテアーゼ、N S 3プロテアーゼ、N S 3ヘリカーゼ、N S 5 aタンパク質および/またはN S 5 bポリメラーゼの活性を阻害する。他の態様において、N S 3プロテアーゼとN S 4 A補助因子の間の相互作用が阻害される。さらに別の態様において、本発明の化合物は、H C VのN S 4 A - N S 4 B、N S 4 B - N S 5 AおよびN S 5 A - N S 5 Bジャンクションの1個以上の切断を阻止するか、または変化させる。他の態様において、本発明はセリンプロテアーゼの活性を阻害する方法であって、該セリンプロテアーゼと本発明の化合物を接触させる工程を含む方法を提供する。他の態様において、本発明は、処置を必要とする対象におけるH C Vの活性を処理、阻害または防止する方法であって、該対象に薬学的に許容される量の本発明の化合物を投与することを含み、ここで、該化合物はH C Vライフサイクル中の何らかの標的と相互作用する、方法を提供する。一つの態様において、H C Vライフサイクルの標的はN S 2プロテアーゼ、N S 3プロテアーゼ、N S 3ヘリカーゼ、N S 5 aタンパク質およびN S 5 bポリメラーゼからなる群から選択される。

10

【 0 0 0 9 】

他の態様において、本発明は、処置を必要とする対象におけるH C V R N A負荷を軽減する方法であって、該対象に薬学的に許容される量の本発明の化合物を投与することを含む方法を提供する。

20

【 0 0 1 0 】

他の態様において、本発明の化合物はH C Vプロテアーゼ活性を示す。一つの態様において、本化合物はH C V N S 3 - 4 Aプロテアーゼ阻害剤である。

【 0 0 1 1 】

他の態様において、本発明は、対象におけるH C V関連障害の処置方法であって、それを必要とする対象に、H C V関連障害が処置されるように、薬学的に許容される量の本発明の化合物および薬学的に許容される担体を投与することを含む、方法を提供する。

30

【 0 0 1 2 】

さらに他の態様において、本発明は、H C V関連障害の処置方法であって、それを必要とする対象に、H C V関連障害が処置されるように、薬学的に有効量の本発明の化合物を、薬学的に有効量のさらなるH C V調節化合物、例えばインターフェロンまたは誘導体化インターフェロン、またはチトクロームP 4 5 0モノオキシゲナーゼ阻害剤と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一つの態様において、さらなるH C V調節化合物は、N I M 8 1 1、I T M N 1 9 1、M K - 7 0 0 9、T M C 4 3 5 3 5 0、S c h 5 0 3 0 3 4 およびV X - 9 5 0からなる群から選択される。

【 0 0 1 3 】

他の態様において、本発明は、細胞内でのC型肝炎ウイルス複製を阻害する方法であって、該細胞と本発明の化合物を接触させることを含む、方法を提供する。

40

【 0 0 1 4 】

さらに別の態様において、本発明は、包装されたH C V関連障害処置剤であって、本発明のH C V調節化合物を、H C V関連障害の処置のために有効量の該H C V調節化合物を使用するための指示書と共にパッケージされて含む、処置剤を提供する。

【 0 0 1 5 】

ある態様において、H C V関連障害はH C V感染症、肝硬変、慢性肝疾患、肝細胞癌、クリオグロブリン血症、非ホジキンリンパ腫、肝線維症および自然細胞内免疫応答抑制からなる群から選択される。

【 0 0 1 6 】

50

他の態様において、本発明は、処置を必要とする対象におけるHCV感染症、肝硬変、慢性肝疾患、肝細胞癌、クリオグロブリン血症、非ホジキンリンパ腫、肝線維症および/または自然細胞内免疫応答抑制の処置方法であって、該対象に薬学的に許容される量の本発明の化合物を投与することを含む、方法を提供する。

【0017】

一つの態様において、処置するHCVは、全てのHCV遺伝子型から選択される。他の態様において、HCVはHCV遺伝子型1、2および/または3から選択される。

【0018】

本発明の種々の態様をここで記載する。各態様において特定した特性を、他の特定した特性と組み合わせてさらなる態様を提供することは認識される。

10

【0019】

本発明の他の面を下に記載する。

【0020】

発明の詳細な記載

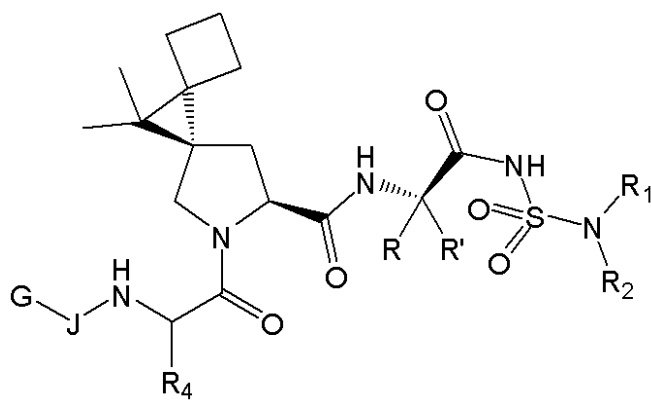
本発明は、化合物、例えば、ペプチド化合物およびそれに至る中間体、ならびにHCV感染症の処置に使用するための該化合物を含む医薬組成物に関する。本発明はまた、プロテアーゼ阻害剤、特にセリンプロテアーゼ阻害剤、より具体的にHCV NS3プロテアーゼ阻害剤としての、本発明の化合物またはその組成物にも関する。本化合物は、C型肝炎ウイルスのライフサイクルを妨害するのに、そして、HCV感染症またはそれに伴う生理学的状態の処置または予防特に有用である。本発明はまた、細胞内でのHCV複製の阻害のための、または患者におけるHCV感染症の処置または予防のための、本発明の化合物またはその医薬組成物もしくはキットを使用する、組合せ治療の方法にも関する。

20

【0021】

ある種の本発明の化合物は、式(I)：

【化2】



30

〔式中、

RはC₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニルまたはC₃-C₇シクロアルキルC₀-C₄アルキルであり；

R'は水素またはC₁-C₆アルキルであるか；または

40

RおよびR'は、それらが結合している炭素原子と一体となって、飽和または部分的不飽和の3-7員炭素環を形成し、該炭素環はC₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₁-C₄アルキリデニルおよびC₃-C₇シクロアルキルC₀-C₄アルキルからなる群から独立して選択される0個、1個、2個、または3個の基で置換されており；

R₁およびR₂は独立して水素であるか、独立してC₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシおよびC₃-C₇シクロアルキルC₀-C₂アルキルからなる群から選択され、その各々は、ハロゲンおよびC₁-C₄アルキルから選択される0個、1個または2個の基で置換されているか；または

R₁およびR₂は、それらが結合しているNと一体となって、N、O、またはSから独立して選択される0個、1個、または2個のさらなる環ヘテロ原子を有する飽和の、不飽和

50

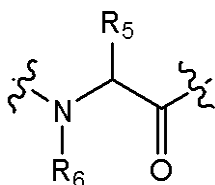
のまたは芳香族性のヘテロ環を形成し、そして該ヘテロ環は、合計 4 ~ 7 環原子を有し、該ヘテロ環は、 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ $C_1 - C_4$ アルコキシ、アミノ、モノ - およびジ - $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、アミノ $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイルアミノ $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択される 0 個、1 個、2 個または 3 個の置換基を有し；

R_4 は $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルまたは N、O または S から独立して選択される 1 個または 2 個の環ヘテロ原子を有する飽和の 5 または 6 員ヘテロ環であり、その各々は 0 ~ 2 個の $C_1 - C_4$ アルキル基で置換されており；

【0022】

J は結合または式：

【化3】



の二価基であり；

R_5 は $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルまたは N、O または S から独立して選択される 1 個または 2 個の環ヘテロ原子を有する飽和の 5 または 6 員ヘテロ環であり、その各々は 0 ~ 2 個の $C_1 - C_4$ アルキル基で置換されており；

R_6 は水素または $C_1 - C_4$ アルキルであり；

G は式 - E - R_7 の基であり；

E は結合、 CH_2 、 $C(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(R_9)_2 C(O)$ または $C(O)C(R_9)_2$ であり、

R_7 は $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル $C_0 - C_2$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル $C_0 - C_2$ アルコキシ、モノ - およびジ - $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $-S(O)_2$

R_{10} 、 $-N(R_9)S(O)_2 R_{10}$ 、単環式または二環式ヘテロ環および単環式または二環式アリールからなる群から選択され、各基は非置換であるかまたは 1 個、2 個もしくは 3 個の R_8 基で置換されており、該 R_8 の各々は $C_1 - C_6$ アルキルおよび $C_1 - C_6$ アルカノイルからなる群から選択されるか；または

R_6 および R_7 は、それらが結合している N 原子と一体となって、N、O または S から選択される 0 個、1 個または 2 個のさらなる環ヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員ヘテロ環を形成し、そして該環は、オキソ、 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ $C_1 - C_4$ アルコキシ、アミノ、モノ - およびジ - $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、アミノ $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイルアミノ $C_1 - C_4$ アルキルからなる群から選択される 0 個、1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されており；

R_9 は独立して水素および $C_1 - C_4$ アルキルから選択され；

R_{10} は $C_1 - C_6$ アルキル、アミノまたはモノ - およびジ - $C_1 - C_6$ アルキルアミノである。]

の化合物、その薬学的に許容される塩、立体異性体、その薬学的に許容される塩、水和物および溶媒和物を含む。

【0023】

本発明により提供されるある種の式 (I) の化合物は、式 (II)：

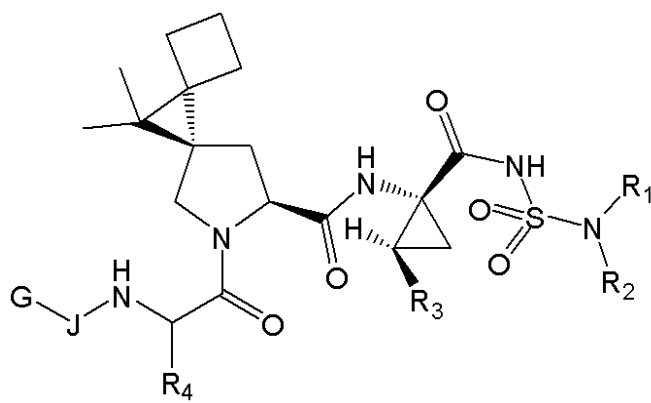
10

20

30

40

【化4】



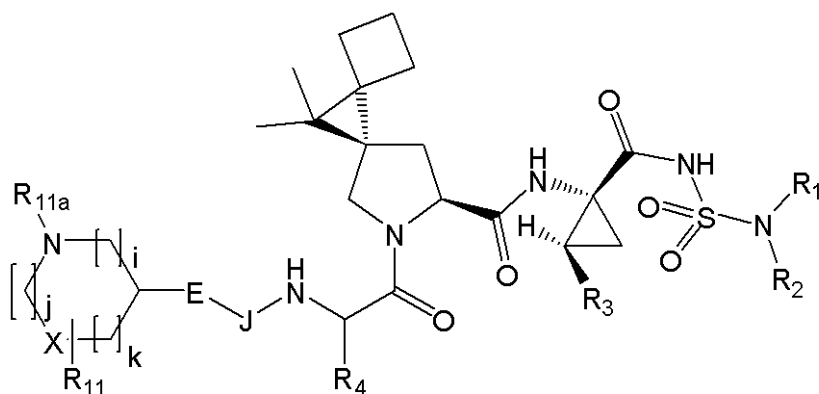
(II)

〔式中、R₃はC₁-C₆アルキルまたはC₂-C₆アルケニルである。〕
の化合物を含む。

【0024】

本発明により提供される他の式(I)または式(II)の化合物は、式(III)：

【化5】



(III)

〔式中、
Xは存在しないか、またはNR^{11a}または酸素から選択され；
iおよびkは0、1、2、3および4からなる群から独立して選択される整数であり；
jは1、2、3および4からなる群から選択される整数であり、i+j+kの合計は、Xが存在しないとき5以下かつ2以上であり、そしてi+j+kの合計は、Xが酸素であるとき4以下かつ1以上であり；

R¹¹は、それぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁-C₄アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₁-C₄アルコキシ、モノ-およびジ-C₁-C₄アルキルアミノ、ヒドロキシC₁-C₄アルキルおよびC₁-C₄アルコキシC₁-C₄アルキルからなる群から選択される0~3個の基であり；そして

R^{11a}は、それぞれ、水素、C₁-C₄アルキル、ハロC₁-C₄アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、ヒドロキシC₁-C₄アルキルおよびC₁-C₄アルコキシC₁-C₄アルキルからなる群から独立して選択される。〕

の化合物、その薬学的に許容される塩および立体異性体を含む。

【0025】

本発明により提供されるある種の式(I)、(II)または(III)の化合物は、式(IV)：

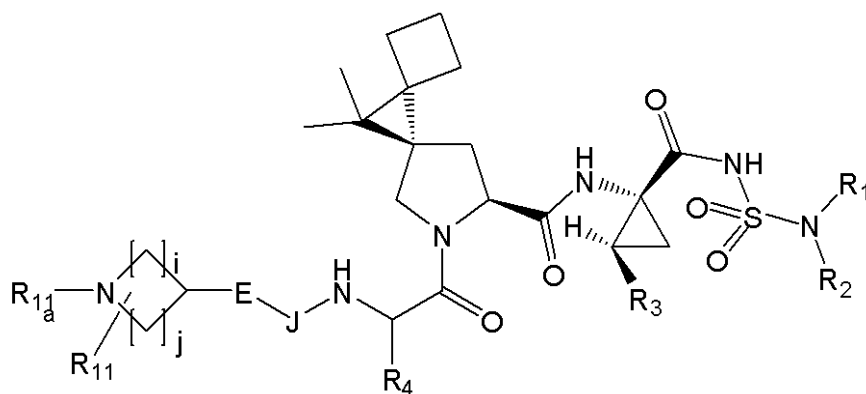
10

20

30

40

【化 6】



10

(IV)

〔式中、

i は 0、1、2、3 および 4 からなる群から選択される整数であり；

j は 1、2、3 および 4 からなる群から選択される整数であり、ここで、 $i + j$ の合計は 5 以下かつ 2 以上であり；

R^{11} は、それぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、モノ-およびジ- C_{1-4} アルキルアミノ、ヒドロキシ C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキルからなる群から選択される 0 ~ 3 個の基であり；そして

20

R^{11a} は、それぞれ、水素、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキルからなる群から独立して選択される。〕

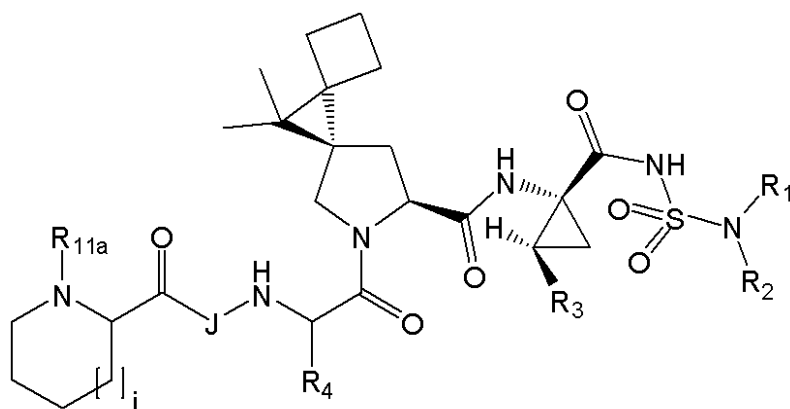
の化合物、その薬学的に許容される塩および立体異性体を含む。

【0026】

本発明により提供される他の種の式 (I)、(II)、(III) または (IV) の化合物は、式 (V)

:

【化 7】



30

(V)

〔式中、

i は 0 または 1 であり；

 R^{11a} は水素または C_{1-4} アルキルである。〕

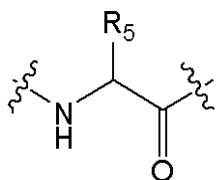
の化合物、その薬学的に許容される塩および立体異性体を含む。

【0027】

本発明により提供されるある種の式 (I)、(II)、(III)、(IV) または (V) の化合物において、J は式：

40

【化 8】



〔式中、 R_5 は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_4 - C_7$ シクロアルキルまたは N、O または S から独立して選択される 1 個または 2 個の環ヘテロ原子を有する飽和の 5 または 6 員ヘテロ環であり、その各々は 0 ~ 2 個の $C_1 - C_4$ アルキル基で置換されている。〕

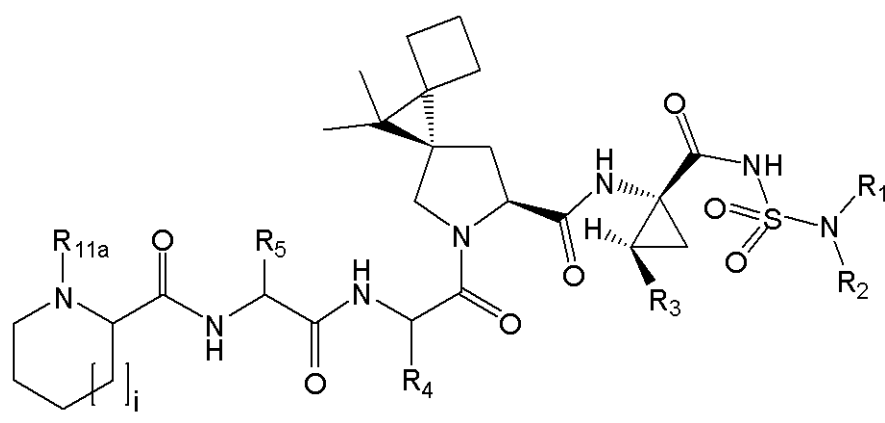
10

の二価基である。

【0028】

本発明により提供されるある種の他の式 (I)、(II)、(III)、(IV) または (V) の化合物は、式 (VI) :

【化 9】



(VI)

20

〔式中、

R_1 および R_2 は独立して $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、シクロプロピルメチルおよび八員 $C_1 - C_4$ アルキルから選択されるか、または R_1 、 R_2 およびそれらが結合している窒素原子は、ピロリジニル環、ピペリジニル環またはモルホリニル環を形成する。ある種の別の式 (VI) の化合物において、 R_1 および R_2 はエチル - d_5 であるか、または R_1 、 R_2 およびそれらが結合している窒素原子はピロリジニル - d_8 を形成し；

30

R_3 はエチルまたはビニルであり；

R_4 および R_5 は独立して *tert*-ブチル、シクロヘキシル、1-メチル-シクロヘキシル、テトラヒドロピラン-4-イルおよび1-メチル-テトラヒドロピラン-4-イルからなる群から選択され；

R_{11a} は $C_1 - C_4$ アルキルであるかまたは R_{11a} はエチル、イソプロピル、エチル - d_5 またはイソプロピル - d_5 であり； i は 0 または 1 である。〕

の化合物を含む。

40

【0029】

本発明により提供されるある種の式 (I)、(II)、(III)、(IV) または (V) の化合物において、基 R_4 および R_5 は独立して *tert*-ブチル、シクロヘキシル、1-メチル-シクロヘキシル、テトラヒドロピラン-4-イルおよび1-メチル-テトラヒドロピラン-4-イルからなる群から選択される。

【0030】

本発明により提供されるある種の式 (I)、(II)、(III)、(IV) または (V) の化合物は、 R_1 および R_2 が水素、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび $C_3 - C_7$ シクロアルキル $C_0 - C_2$ アルキルからなる群から選択されるか、または R_1 および R_2 が、それらが結合している N と一体となって、N、O、または S から独立して選択される 0 個、1 個、または 2 個の

50

さらなる環ヘテロ原子を有する飽和の、不飽和のまたは芳香族性のヘテロ環を形成し、そして該ヘテロ環は、合計 4 ~ 7 環原子を有し、該ヘテロ環は、 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ $C_1 - C_4$ アルコキシ、アミノ、モノ - およびジ - $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、アミノ $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルカノイルアミノ $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択される 0 個、1 個、2 個、または 3 個の置換基を有するものを含む。

【0031】

本発明により提供されるある種の式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物は、 R_1 および R_2 が独立して $C_1 - C_4$ アルキル、1 個以上のフッ素原子で置換されている $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルおよびシクロプロピルメチルからなる群から選択されるか；または R_1 、 R_2 およびそれらが結合している窒素原子が、ピロリジニル環、ピペリジニル環またはモルホリニル環を形成するものを含む。ある種の他の式(I)、(II)、(III)、(IV)または(V)の化合物において、 R_1 および R_2 は独立してメチル、エチル、エチル - d_5 、プロピル、イソプロピル、イソプロピル - d_7 または tert - ブチルからなる群から選択されるか；または R_1 、 R_2 およびそれらが結合している窒素原子はピロリジニル環またはオクタ - ジュウテロ - ピロリジニル環を形成する。

【0032】

本発明により提供されるある種の式(I)の化合物は、 R が $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキル $C_0 - C_2$ アルキルであり； R' が水素または $C_1 - C_4$ アルキルであるか；または R および R' は、それらが結合している炭素原子と一体となって、シクロプロピル環を形成し、それは、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、メチリデンおよび $C_3 - C_6$ シクロアルキル $C_0 - C_2$ アルキルからなる群から選択される 0 個または 1 個の基で置換されているものを含む。

【0033】

本発明により提供されるある種の式(I)、(II)、(IV)、または(V)の化合物において、基 R_{11a} は $C_1 - C_4$ アルキルおよびペルジウテロ $C_1 - C_4$ アルキルからなる群から選択される。さらに別の式(I)、(II)、(IV)、または(V)の化合物は、 R_{11a} がエチル、エチル - d_5 、イソプロピルおよびイソプロピル - d_7 からなる群から選択されるものを含む。

【0034】

本発明の化合物(その薬学的に許容される塩、その鏡像体、立体異性体、回転異性体、互変異性体、ジアステレオマーまたはラセミ体を含む)の好ましい態様は、実施例 1 - 19 および表 A および表 B に記載され、また“本発明の化合物”と見なされる。ある種の好ましい本発明の化合物は、次のものを含むが、これらに限定されない：

(5 R, 8 S) - 7 - [(2 S) - 2 - {[(2 S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - {[(2 S) - 1 - イソプロピルピペリジン - 2 - イル]カルボニル}アミノ]アセチル}アミノ} - 3, 3 - ジメチルブタノイル] - 10, 10 - ジメチル - N - {(1 R, 2 S) - 1 - [(ピロリジン - 1 - イルスルホニル)カルバモイル] - 2 - ビニルシクロプロピル} - 7 - アザジスピロ[3.0.4.1]デカン - 8 - カルボキサミド；

(5 R, 8 S) - 7 - [(2 S) - 2 - {[(2 S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - {[(2 S) - 1 - イソプロピルピペリジン - 2 - イル]カルボニル}アミノ]アセチル}アミノ} - 3, 3 - ジメチルブタノイル] - N - {(1 R, 2 R) - 2 - エチル - 1 - [(ピロリジン - 1 - イルスルホニル)カルバモイル]シクロプロピル} - 10, 10 - ジメチル - 7 - アザジスピロ[3.0.4.1]デカン - 8 - カルボキサミド；

(5 R, 8 S) - 7 - [(2 S) - 2 - {[(2 S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - {[(2 S) - 1 - エチルピロリジン - 2 - イル]カルボニル}アミノ]アセチル}アミノ} - 3, 3 - ジメチルブタノイル] - N - [(1 R, 2 S) - 1 - {(ジエチルアミノ)スルホニル}カルバモイル] - 2 - ビニルシクロプロピル] - 10, 10 - ジメチル - 7 - アザジスピロ[3.0.4.1]デカ

10

20

30

40

50

ン - 8 - カルボキサミド ;

(5 R, 8 S) - 7 - [(2 S) - 2 - {[(2 S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - {[(2 S) - 1 - エチルピロリジン - 2 - イル]カルボニル}アミノ}アセチル]アミノ} - 3, 3 - ジメチルブタノイル] - N - [(1 R, 2 R) - 1 - {[(ジエチルアミノ)スルホニル]カルバモイル} - 2 - エチルシクロプロピル] - 10, 10 - ジメチル - 7 - アザジスピロ[3.0.4.1]デカン - 8 - カルボキサミド ;

(5 R, 8 S) - 7 - [(2 S) - 2 - {[(2 S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - {[(2 S) - 1 - エチルピロリジン - 2 - イル]カルボニル}アミノ}アセチル]アミノ} - 3, 3 - ジメチルブタノイル] - 10, 10 - ジメチル - N - {(1 R, 2 S) - 1 - [(ピペリジン - 1 - イルスルホニル)カルバモイル] - 2 - ビニルシクロプロピル} - 7 - アザジスピロ[3.0.4.1]デカン - 8 - カルボキサミド ;

(5 R, 8 S) - 7 - [(2 S) - 2 - {[(2 S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - {[(2 S) - 1 - エチルピロリジン - 2 - イル]カルボニル}アミノ}アセチル]アミノ} - 3, 3 - ジメチルブタノイル] - N - {(1 R, 2 R) - 2 - エチル - 1 - [(ピロリジン - 1 - イルスルホニル)カルバモイル]シクロプロピル} - 10, 10 - ジメチル - 7 - アザジスピロ[3.0.4.1]デカン - 8 - カルボキサミド ;

(5 R, 8 S) - 7 - [(2 S) - 2 - {(シクロヘキシル[(ピロリジン - 4 - イルアセチル)アミノ]アセチル}アミノ} - 3, 3 - ジメチルブタノイル] - 10, 10 - ジメチル - N - {(1 R, 2 S) - 1 - [(ピロリジン - 1 - イルスルホニル)カルバモイル] - 2 - ビニルシクロプロピル} - 7 - アザジスピロ[3.0.4.1]デカン - 8 - カルボキサミド ;

(5 R) - 7 - [(2 S) - 2 - [(N - {[(2 S) - 1 - イソプロピルピペリジン - 2 - イル]カルボニル} - 3 - メチル - L - バリル)アミノ] - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)アセチル] - 10, 10 - ジメチル - N - {(1 R, 2 S) - 1 - [(ピロリジン - 1 - イルスルホニル)カルバモイル] - 2 - ビニルシクロプロピル} - 7 - アザジスピロ[3.0.4.1]デカン - 8 - カルボキサミド ;

(5 R, 8 S) - 7 - [(2 S) - 2 - {[(2 S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - {[(2 S) - 1 - エチルピペリジン - 2 - イル]カルボニル}アミノ}アセチル]アミノ} - 3, 3 - ジメチルブタノイル] - 10, 10 - ジメチル - N - {(1 R, 2 S) - 1 - [(ピロリジン - 1 - イルスルホニル)カルバモイル] - 2 - ビニルシクロプロピル} - 7 - アザジスピロ[3.0.4.1]デカン - 8 - カルボキサミドおよび

(5 R, 8 S) - 7 - [(2 S) - 2 - {[(2 S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - {[(2 S) - 1 - イソプロピルピロリジン - 2 - イル]カルボニル}アミノ}アセチル]アミノ} - 3, 3 - ジメチルブタノイル] - 10, 10 - ジメチル - N - {(1 R, 2 S) - 1 - [(ピロリジン - 1 - イルスルホニル)カルバモイル] - 2 - ビニルシクロプロピル} - 7 - アザジスピロ[3.0.4.1]デカン - 8 - カルボキサミド。

【0035】

下の実施例部分に記載するHCV NS3-4Aプロテアーゼおよびルシフェラーゼ-HCVレプリコンアッセイを使用して、本発明の化合物は、HCV阻害について0.1~100nMを超えない範囲、または0.5から30nMの範囲、例えば、0.5~10nM以下の範囲を含む、IC₅₀値を示すことが判明する。

【0036】

ある態様において、本発明の化合物は、さらに、哺乳動物HCVを含む、特にヒトHCVを含むHCVのモジュレーターとしてさらに特徴付けられる。好ましい態様において、本発明の化合物はHCV阻害剤である。

【0037】

用語“HCV関連状態”または“HCV関連障害”は、対象におけるHCVの活性、例えば、HCVの感染症と関連する障害および状態(例えば、疾患状態)を含む。HCV関連状態は、HCV-感染症、肝硬変、慢性肝疾患、肝細胞癌、クリオグロブリン血症、非ホジキンリンパ腫、肝線維症および自然細胞内免疫応答抑制を含む。

【0038】

HCV関連状態は、しばしば、HCVのNS3セリンプロテアーゼと関連し、これは、HCVポリタンパク質から小さな機能性タンパク質への処理における数工程を担う。NS3プロテアーゼは、酵素活性を高める必須補助因子であり、HCVが小胞体に固定されるのを助けると考えられるNS4Aタンパク質とヘテロ二量体複合体を形成する。NS3は、最初にNS3 - NS4A接合点の加水分解を自己触媒し、続いてHCVポリタンパク質をNS4A - NS4B、NS4B - NS5AおよびNS5A - NS5B交差点で分子間的に開裂する。この工程は、対象におけるHCVの複製と関連する。NS3、NS4A、NS4B、NS5AおよびNS5Bタンパク質の1種以上の活性の阻害または調節は、対象におけるHCVの複製を阻害または調節し、それによりHCV関連状態を予防または処置する。特定の態様において、HCV関連状態はNS3プロテアーゼの活性と関連する。他の特定の態様において、HCV関連状態はNS3 - NS4Aヘテロ二量体複合体の活性と関連する。

10

【0039】

一つの態様において、本発明の化合物はNS3 / NS4Aプロテアーゼ阻害剤である。他の態様において、本発明の化合物はNS2 / NS3プロテアーゼ阻害剤である。

【0040】

理論に縛られないが、本発明の化合物による上記タンパク質 - タンパク質相互作用の破壊は、NS3プロテアーゼによるウイルスポリタンパク質処理を、そしてそれ故にウイルス複製を妨害すると考えられる。

【0041】

20

HCV関連障害はまたHCV依存的疾患を含む。HCV依存的疾患は、例えば、HCVの少なくとも1つの株の活性または誤制御に依存または関連する全ての疾患または障害を含む。

【0042】

本発明は、上に記載したHCV関連障害の処置を含むが、本発明は、本化合物がその意図する疾患処置機能を発揮する方法に限定する意図はない。本発明は、ここに記載した何らかの疾患、例えば、HCV感染症の処置が為されるのを可能にする全ての方法での処置を含む。

【0043】

関連する態様において、本発明の化合物は、HIVに関連する疾患ならびにHIV感染症およびAIDS(後天性免疫不全症候群)の処置に有用であり得る。

30

【0044】

ある態様において、本発明は、本発明の何れかの化合物の医薬組成物を提供する。関連する態様において、本発明は、本発明の何れかの化合物およびこれらの化合物の何れかの薬学的に許容される担体または添加剤の医薬組成物を提供する。ある態様において、本発明は、新規化学物質としての化合物を含む。

【0045】

一つの態様において、本発明は、包装されたHCV関連障害処置剤を含む。包装された処置剤は、意図する使用のための有効量の本発明の化合物を使用するための指示書とともに包装された本発明の化合物を含む。

40

【0046】

本発明の化合物は、特にHCV関連障害の処置に有効である医薬組成物中の活性剤として適する。種々の態様における医薬組成物は、薬学的に有効量の本活性剤を、薬学的に許容される添加剤、担体、増量剤、希釈剤などと共に含む。ここで使用する句“薬学的有効量”は、治療結果、特に抗HCV効果、例えば、HCVウイルスの増殖阻害を達成する、または何らかの他のHCV関連疾患の治療結果を達成するために、宿主、または宿主の細胞、組織(issue)もしくは臓器に投与することが必要な量を意味する。

【0047】

一つの態様において、本発明の化合物により処置される疾患は、例えば、HCV感染症、肝硬変、慢性肝疾患、肝細胞癌、クリオグロブリン血症、非ホジキンリンパ腫、肝線維

50

症および自然細胞内免疫応答抑制を含む。

【 0 0 4 8 】

他の態様において、本発明はH C Vの活性を阻害する方法を提供する。本方法は、細胞と本発明の化合物のいずれかを接触させることを含む。関連する態様において、該化合物が、N S 3、N S 4 A、N S 4 B、N S 5 AおよびN S 5 Bタンパク質の1種以上の活性を選択的に阻害する有効量で存在する本方法が提供される。他の関連する態様において、該化合物が対象におけるH C V R N A負荷を軽減する有効量で存在する本方法が提供される。

【 0 0 4 9 】

他の態様において、本発明は、対象におけるH C V感染症の処置用医薬の製造のための、本発明の化合物のいずれかの使用を提供する。

10

【 0 0 5 0 】

他の態様において、本発明は、対象の処置のために本発明の化合物のいずれかを製剤することを含む、医薬の製造方法を提供する。

【 0 0 5 1 】

定義

用語“処置する”、“処置された”、“処置”または“処置し”は、処置する状態、障害または疾患と関連するまたはそれが原因である少なくとも1つの症状の軽減または緩和を含む。ある態様において、処置は、H C V調節化合物の活性化後のH C V阻害状態の誘発を含み、これが、処置するH C V関連状態、障害または疾患と関連するまたはそれが原因である少なくとも1つの症状を軽減するかまたは緩和する。例えば、処置は、障害の1つまたは数種の症状を減少でき、または障害を完全に根絶できる。

20

【 0 0 5 2 】

用語“対象”は、H C V関連障害を有するまたは患う能力がある生物、例えば、原核生物および真核生物を含むことを意図する。対象の例は、哺乳動物、例えば、ヒト、イヌ、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、マウス、ウサギ、ラットおよびトランスジェニック非ヒト動物を含む。ある態様において、対象はヒト、例えば、H C V関連障害およびここに記載した疾患または状態、例えば、H C V感染症を有する、有するリスクのある、または恐らく有する能力のある、ヒトである。他の態様において、対象は細胞である。

【 0 0 5 3 】

30

用語“H C V調節化合物”、“H C Vのモジュレーター”または“H C V阻害剤”は、H C Vの活性の調節する、例えば、阻害する、または他に変える化合物を意味する。同様に、“N S 3 / N S 4 Aプロテアーゼ阻害剤”または“N S 2 / N S 3プロテアーゼ阻害剤”は、これらのプロテアーゼ類の互いの相互作用を調節する、例えば阻害する、または他に変える化合物を意味する。H C V調節化合物の例は、式(I)の化合物、その下位式の化合物、ならびに実施例1 - 19および表AおよびBの化合物(その薬学的に許容される塩、ならびにその鏡像体、立体異性体、回転異性体、互変異性体、ジアステレオマーまたはラセミ体を含む)を含む。

【 0 0 5 4 】

さらに、本方法は、対象に有効量の本発明のH C V調節化合物、例えば、式(I)または式(III)のH C V調節化合物、ならびに表Aの化合物(その塩、例えばその薬学的に許容される塩、ならびにその鏡像体、立体異性体、回転異性体、互変異性体、ジアステレオマーまたはラセミ体を含む)の有効量を対象に投与することを含む。

40

【 0 0 5 5 】

特にことわらない限り、ここで明示的に定義していない置換基の命名法は、結合点に向かって、官能基の末端部分、続いて、隣接官能基を命名することにより到達する。例えば、置換基“アリールアルキルオキシカルボニル”は(アリール) - (アルキル) - O - C(O) - 基を意味する。

【 0 0 5 6 】

上に定義する全ての置換基において、置換基を、それら自身の置換基と共に定義するこ

50

とにより到達する重合体は、ここで包含することを意図しないことは理解されるべきである。このような場合、かかる置換基の最大数は3個である。例えば、2個以上の他の置換アリール基での置換アリール基の置換は - 置換アリール - (置換アリール) - 置換アリールに限定される。

【0057】

同様に、上記の定義において、許容されない置換パターン(例えば、5個のフルオロ基で置換されたメチル)を含むことを意図しないことは理解されるべきである。かかる許容されない置換パターンは当業者に周知である。

【0058】

用語“アルキル”は、直鎖アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなど)、分枝鎖アルキル基(イソプロピル、tert-ブチル、イソブチルなど)、シクロアルキル(脂環式)基(シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル)、アルキル置換シクロアルキル基およびシクロアルキル置換アルキル基を含む飽和脂肪族基を含む。さらに、表現“ $C_x - C_y$ -アルキル”(ここで、 x は1-5であり、そして y は2-10である)は、特定の炭素数範囲の特定のアルキル基(直鎖または分枝鎖)を意味する。例えば、表現 $C_1 - C_4$ -アルキルは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、tert-ブチル、イソブチルおよびsec-ブチルを含むが、これらに限定されない。さらに、用語 $C_3 - 6$ -シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを含むが、これらに限定されない。下に記載する通り、これらのアルキル基、ならびにシクロアルキル基は、さらに置換されていてよい。“ $C_0 - C_n$ アルキル”は、1個の共有結合(C_0)または1~ n 個の炭素原子を有するアルキル基を意味する；例えば“ $C_0 - C_4$ アルキル”は、1個の共有結合または $C_1 - C_4$ アルキル基を意味し；“ $C_0 - C_8$ アルキル”は1個の共有結合または $C_1 - C_8$ アルキル基を意味する。ある例では、アルキル基の置換基を特に示している。例えば、“ $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル”は、少なくとも1個のヒドロキシ置換基を有する $C_1 - C_4$ アルキル基を意味する。

【0059】

“アルキレン”は、二価の上に定義したアルキル基を意味する。 $C_0 - C_4$ アルキレンは、1個の共有結合または1~4個の炭素原子を有するアルキレン基であり；そして $C_0 - C_6$ アルキレンは1個の共有結合または1~6個の炭素原子を有するアルキレン基である。

【0060】

“シクロアルキル”は、全環員が炭素である1個以上の飽和および/または部分的飽和環を含む基、例えばシクロプロピル、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、シクロオクチル、アダマンチル、デカヒドロ-ナフタレニル、オクタヒドロ-インデニルおよび前記の部分的に飽和された変異体、例えばシクロヘキセニルである。シクロアルキル基は芳香環またはヘテロ環を含まない。ある種のシクロアルキル基は、3~8環員の一環を含む $C_3 - C_8$ シクロアルキルである。“($C_3 - C_8$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキル”は、1個の共有結合または $C_1 - C_4$ アルキレン基を介して結合した $C_3 - C_8$ シクロアルキル基である。

【0061】

さらに、アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)は、“非置換アルキル”および“置換アルキル”の両方を含み、後者は、炭化水素骨格の1個以上の炭素上の水素に置き換わった置換基を有するアルキル部分を意味し、それは、この分子がその意図する機能を発揮することを可能にする。

【0062】

用語“置換”は、分子の1個以上の原子、例えばC、OまたはN上の水素に置き換わった置換基を有する部分を述べることを意図する。かかる置換基は、例えば、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレ

10

20

30

40

50

ート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルファート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、モルホリノ、フェノール、ベンジル、フェニル、ピペラジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピリジン、5H-テトラゾール、トリアゾール、ピペリジンまたは芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を含み得る。

10

【0063】

本発明の置換基のさらなる例は、直鎖または分枝鎖アルキル(好ましくは $C_1 - C_5$)、シクロアルキル(好ましくは $C_3 - C_8$)、アルコキシ(好ましくは $C_1 - C_6$)、チオアルキル(好ましくは $C_1 - C_6$)、アルケニル(好ましくは $C_2 - C_6$)、アルキニル(好ましくは $C_2 - C_6$)、ヘテロ環式、炭素環式、アリール(例えば、フェニル)、アリールオキシ(例えば、フェノキシ)、アラルキル(例えば、ベンジル)、アリールオキシアルキル(例えば、フェニルオキシアルキル)、アリールアセトアミドイル、アルキルアリール、ヘテロアラルキル、アルキルカルボニルおよびアリールカルボニルまたは他のかかるアシル基、ヘテロアリールカルボニルまたはヘテロアリール基、 $(CR'R'')_{0-3}NR'R''$ (例えば、 $-NH_2$)、 $(CR'R'')_{0-3}CN$ (例えば、 $-CN$)、 $-NO_2$ 、ハロゲン(例えば、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$)、 $(CR'R'')_{0-3}C$ (ハロゲン) $_3$ (例えば、 $-CF_3$)、 $(CR'R'')_{0-3}CH$ (ハロゲン) $_2$ 、 $(CR'R'')_{0-3}CH_2$ (ハロゲン)、 $(CR'R'')_{0-3}CONR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-3}(CNH)NR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-3}S(O)_{1-2}NR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-3}CHO$ 、 $(CR'R'')_{0-3}O(CR'R'')_{0-3}H$ 、 $(CR'R'')_{0-3}S(O)_{0-3}R'$ (例えば、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$)、 $(CR'R'')_{0-3}O(CR'R'')_{0-3}H$ (例えば、 $-CH_2OCH_3$ および $-OCH_3$)、 $(CR'R'')_{0-3}S(CR'R'')_{0-3}H$ (例えば、 $-SH$ および $-SCH_3$)、 $(CR'R'')_{0-3}OH$ (例えば、 $-OH$)、 $(CR'R'')_{0-3}COR'$ 、 $(CR'R'')_{0-3}$ (置換または非置換フェニル)、 $(CR'R'')_{0-3}(C_3 - C_8$ シクロアルキル)、 $(CR'R'')_{0-3}CO_2R'$ (例えば、 $-CO_2H$)または $(CR'R'')_{0-3}OR'$ 基、または天然に存在するアミノ酸のいずれかの側鎖から選択される部分を含むが、これらに限定することを意図せず；上記 R' および R'' は各々独立して水素、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $C_2 - C_5$ アルケニル、 $C_2 - C_5$ アルキニルまたはアリール基から選択される。かかる置換基は、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、オキシム、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルファート、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリルまたは芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を含む。ある態様において、カルボニル部分($C=O$)を、オキシム部分でさらに誘導体化でき、例えば、アルデヒド部分を、そのオキシム($-C=N-OH$)アナログとして誘導体化できる。炭化水素鎖上を置換する部分は、それ自体、適当であれば、置換できることは当業者には理解できる。シクロアルキル類は、例えば、上に記載した置換基でさらに置換できる。“アラルキル”部分は、アリールで置換されたアルキル(例えば、フェニルメチル(すなわち、ベンジル))である。

20

30

40

50

【 0 0 6 4 】

用語“アルケニル”は、長さおよび可能な置換については上に記載したアルキルに準ずるが、少なくとも1個の二重結合を含む、不飽和脂肪族基を含む。

【 0 0 6 5 】

例えば、用語“アルケニル”は、直鎖アルケニル基(例えば、エテニル、プロベニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニルなど)、分枝鎖アルケニル基、シクロアルケニル(脂環式)基(シクロプロベニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル)、アルキルまたはアルケニル置換シクロアルケニル基およびシクロアルキルまたはシクロアルケニル置換アルケニル基を含む。用語アルケニルは、さらに、炭化水素骨格の1個以上の炭素に置き換わった酸素原子、窒素原子、硫黄原子またはリン原子を含むアルケニル基を含む。ある態様において、直鎖または分枝鎖アルケニル基は、その骨格に6個以下の炭素原子を有する(例えば、直鎖については $C_2 - C_6$ 、分枝鎖については $C_3 - C_6$)。同様に、シクロアルケニル基は、その環構造に3 - 8個の炭素原子を含み、そしてより好ましくは環構造に5個または6個の炭素を含む。用語 $C_2 - C_6$ は、2 ~ 6個の炭素原子を含むアルケニル基を含む。

10

【 0 0 6 6 】

さらに、用語アルケニルは、“非置換アルケニル”および“置換アルケニル”の両方を含み、後者は、炭化水素骨格の1個以上の炭素上の水素に置き換わった置換基を有するアルケニル部分を意味する。かかる置換基は、例えば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルファート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリールまたは芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を含む。

20

30

【 0 0 6 7 】

用語“アルキニル”は、長さおよび可能な置換については上に記載したアルキルに準ずるが、少なくとも1個の三重結合を含む不飽和脂肪族基を含む。

【 0 0 6 8 】

例えば、用語“アルキニル”は、直鎖アルキニル基(例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニルなど)、分枝鎖アルキニル基およびシクロアルキルまたはシクロアルケニル置換アルキニル基を含む。用語アルキニルは、さらに、炭化水素骨格の1個以上の炭素に置き換わった酸素原子、窒素原子、硫黄原子またはリン原子を含むアルキニル基を含む。ある態様において、直鎖または分枝鎖アルキニル基は、その骨格に6個以下の炭素原子を有する(例えば、直鎖については $C_2 - C_6$ 、分枝鎖については $C_3 - C_6$)。用語 $C_2 - C_6$ は、2 ~ 6個の炭素原子を含むアルキニル基を含む。

40

【 0 0 6 9 】

さらに、用語アルキニルは“非置換アルキニル”および“置換アルキニル”の両方を含み、その後者は、炭化水素骨格の1個以上の炭素上の水素に置き換わった置換基を有するアルキニル部分を意味する。かかる置換基は、例えば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルア

50

ミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルファート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリールまたは芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を含み得る。

【0070】

用語“アミン”または“アミノ”は、当分野において一般的に理解されている、両方の分子、または部分もしくは官能基についてできるだけ広く適用されるように解釈すべきであり、第1級、第2級、または第3級であり得る。用語“アミン”または“アミノ”は、窒素原子が少なくとも1個の炭素、水素またはヘテロ原子と共有結合している化合物を含む。本用語は、例えば、“アルキルアミノ”、“アリールアミノ”、“ジアリールアミノ”、“アルキルアリールアミノ”、“アルキルアミノアリール”、“アリールアミノアルキル”、“アルカミノアルキル”、“アミド”、“アミド”および“アミノカルボニル”を含むが、これらに限定されない。用語“アルキルアミノ”は、窒素が少なくとも1個のさらなるアルキル基に結合している基および化合物を含む。用語“ジアルキルアミノ”は、窒素原子が少なくとも2個のさらなるアルキル基に結合している基を含む。用語“アリールアミノ”および“ジアリールアミノ”は、窒素がそれぞれ少なくとも1個または2個のアリール基に結合している基を含む。用語“アルキルアリールアミノ”、“アルキルアミノアリール”または“アリールアミノアルキル”は、少なくとも1個アルキル基および少なくとも1個アリール基に結合したアミノ基を意味する。用語“アルカミノアルキル”は、さらにアルキル基に結合した窒素原子に結合したアルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基を意味する。

【0071】

用語“アミド”、“アミド”または“アミノカルボニル”は、カルボニル基またはチオカルボニル基の炭素に結合した窒素原子を含む化合物または部分を含む。本用語は、カルボニル基に結合したアミノ基に結合したアルキル基、アルケニル基、アリール基またはアルキニル基を含む、“アルカミノカルボニル”または“アルキルアミノカルボニル”基を含む。それは、カルボニル基またはチオカルボニル基の炭素に結合したアミノ基に結合したアリール部分またはヘテロアリール部分を含むアリールアミノカルボニル基およびアリールカルボニルアミノ基を含む。用語“アルキルアミノカルボニル”、“アルケニルアミノカルボニル”、“アルキニルアミノカルボニル”、“アリールアミノカルボニル”、“アルキルカルボニルアミノ”、“アルケニルカルボニルアミノ”、“アルキニルカルボニルアミノ”および“アリールカルボニルアミノ”は、用語“アミド”を含む。アミド類はまたウレア基(アミノカルボニルアミノ)およびカルバメート類(オキシカルボニルアミノ)も含む。

【0072】

用語“アリール”は、0～4個のヘテロ原子を含み得る5および6員単環芳香族基を含む芳香族基、例えば、フェニル、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール(isothiazole)、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジンおよびピリミジンなどを含む。さらに、用語“アリール”は、多環式アリール基、例えば、三環式、二環式、例えば、ナフタレン、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、メチレンジオキシフェニル、キノリン、イソキノリン、アントリル、フェナントリル、ナフトリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリンまたはインドリジンを含む。環構造中にヘテロ原子を有するアリール基はまた“アリールヘテロ環、ヘテロ環”、“ヘテロアリール”または“ヘテロ芳香族”とも呼んでよい。芳香環は、上に記載した置換基、例えば、アルキル、ハロゲン

、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルファート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリールまたは芳香族もしくはヘテロ芳香族部分で環の一個所以上を置換されていてよい。アリール基はまた、多環を形成するために芳香族ではない脂環またはヘテロ環と縮合または架橋してよい(例えば、テトラリン)。

【0073】

ここに記載するある種のアリール基は、 $C_6 - C_{10}$ アリール $C_0 - C_8$ アルキル基(すなわち、少なくとも1個の芳香環を含む6～10員炭素環基が1個の共有結合または $C_1 - C_8$ アルキレン基を介して結合している)である。かかる基は、例えば、フェニルおよびインダニル、ならびに前記のいずれかが $C_1 - C_8$ アルキレン、好ましくは $C_1 - C_4$ アルキレンを介して結合している基を含む。1個の共有結合または $C_1 - C_6$ アルキレン基を介して結合しているフェニル基は、フェニル $C_0 - C_6$ アルキル(例えば、ベンジル、1-フェニル-エチル、1-フェニル-プロピルおよび2-フェニル-エチル)と呼ぶ。

【0074】

ここで使用する用語ヘテロアリールは、各環に最大7個の原子までの安定な単環式または二環式環を意味し、ここで、少なくとも1個の環は芳香族であり、そして、1～4個のO、NおよびSからなる群から選択されるヘテロ原子を含む。本定義内のヘテロアリール基は：アクリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、キノキサリニル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾトリアゾリル、フラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、インドリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、テトラヒドロキノリンを含むが、コレラに限定されない。下のヘテロ環の定義と同様、“ヘテロアリール”はまた、窒素含有ヘテロアリールのいずれかのN-オキシド誘導体を含むと解釈される。ヘテロアリール置換基が二環式であり、1個の環が非芳香族であるかまたはヘテロ原子を含まないとき、結合は、それぞれ芳香環またはヘテロ原子含有環を介すると理解される。

【0075】

ここで使用する用語“ヘテロ環”または“ヘテロシクリル”は、1～4個のO、NおよびSからなる群から選択されるヘテロ原子を含む5～10員芳香族性または非芳香族性ヘテロ環を意味することを意図し、そして二環基を含む。それ故に、“ヘテロシクリル”は、上記ヘテロアリール類ならびにそのジヒドロおよびテトラヒドロ(tetrathydro)アナログを含む。“ヘテロシクリル”のさらなる例は、以下のものを含むが、これらに限定されない：ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソキサゾリン、オキセタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロピラニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1,4-

10

20

30

40

50

ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジン - 2 - オニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロチエニルおよびそれらの N - オキシド。ヘテロシクリル置換基の結合は、炭素原子またはヘテロ原子を介してなし得る。

10

【0076】

“ヘテロ環 $C_0 - C_8$ アルキル” は、1 個の共有結合または $C_1 - C_8$ アルキレン基を介して結合しているヘテロ環基である。(4 ~ 7 - 員ヘテロ環) $C_0 - C_8$ アルキルは、1 個の共有結合または 1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキレン基を介して結合している 4 ~ 7 環員を有するヘテロ環基(例えば、単環式または二環式)である。“(6 - 員ヘテロアリール) $C_0 - C_6$ アルキル” は、直接結合または $C_1 - C_6$ アルキル基を介して結合しているヘテロアリール基を意味する。

【0077】

用語“アシル” は、アシル基(CH_3CO-)またはカルボニル基を含む化合物および部分を含む。用語“置換アシル” は、水素原子の 1 個以上が例えば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルファート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリールまたは芳香族もしくはヘテロ芳香族部分で置き換えられているアシル基を含む。

20

30

【0078】

用語“アシルアミノ” は、アシル部分がアミノ基に結合した部分を含む。例えば、本用語は、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、カルバモイル基およびウレイド基を含む。

【0079】

用語“アルコキシ” は、酸素原子に共有結合した置換および非置換アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基を含む。アルコキシ基の例はメトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、プロポキシ、ブトキシおよびペントキシ基を含み、シクロペントキシのような環状基を含んでよい。置換アルコキシ基の例は、ハロゲン化アルコキシ基を含む。アルコキシ基は、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ

40

50

、スルフィド、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルファート、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分のような基で置換されていてよい。ハロゲン置換アルコキシ基の例は、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシなどを含むが、これらに限定されない。

【0080】

用語“カルボニル”または“カルボキシ”は、二重結合により酸素原子に結合した炭素を含む化合物および部分およびその互変異性形態を含む。カルボニルを含む部分の例は、アルデヒド類、ケトン類、カルボン酸類、アミド類、エステル類、無水物類などを含む。用語“カルボキシ部分”または“カルボニル部分”は、アルキル基がカルボニル基に共有結合している“アルキルカルボニル”基、アルケニル基がカルボニル基に共有結合している“アルケニルカルボニル”基、アルキニル基がカルボニル基に共有結合している“アルキニルカルボニル”基、アリール基がカルボニル基に共有結合している“アリールカルボニル”基のような基を意味する。さらに、本用語はまた、1個以上のヘテロ原子がカルボニル部分に共有結合的に結合している基も意味する。例えば、本用語は、例えば、アミノカルボニル部分(1個の窒素原子がカルボニル基の炭素に結合している、例えば、アミド)、酸素原子および窒素原子がカルボニル基の炭素に結合しているアミノカルボニルオキシ部分(例えば、“カルバメート”とも呼ぶ)のような部分を含む。さらに、アミノカルボニルアミノ基(例えば、ウレア類)、ならびにヘテロ原子(例えば、窒素、酸素、硫黄など、ならびに炭素原子)に結合したカルボニル基の他の組み合わせも含む。さらに、ヘテロ原子は、さらに、1個以上のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、アシル等の部分で置換されていてよい。

【0081】

用語“チオカルボニル”または“チオカルボキシ”は、二重結合で硫黄原子に結合した炭素を含む化合物および部分を含む。用語“チオカルボニル部分”は、カルボニル部分に準じる部分を含む。例えば、“チオカルボニル”部分は、アミノ基がチオカルボニル基の炭素原子に結合したアミノチオカルボニルを含み、さらに他のチオカルボニル部分は、オキシチオカルボニル類(炭素原子に結合した酸素)、アミノチオカルボニルアミノ基などを含む。

【0082】

用語“エーテル”は、2個の異なる炭素原子またはヘテロ原子を結合する酸素を含む化合物または部分を含む。例えば、本用語は、他のアルキル基に共有結合的に結合した酸素原子に共有結合的に結合したアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基を意味する“アルコキシアルキル”を含む。

【0083】

用語“エステル”は、カルボニル基の炭素に結合した酸素原子に結合した炭素またはヘテロ原子を含む化合物および部分を含む。用語“エステル”は、アルコキシカルボキシ基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニルなどを含む。アルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基は上に定義した通りである。

【0084】

用語“チオエーテル”は、2個の異なる炭素原子またはヘテロ原子に結合した硫黄原子を含む化合物および部分を含む。チオエーテル類の例は、アルクチオアルキル類、アルクチオアルケニル類およびアルクチオアルキニル類を含むが、これらに限定されない。用語“アルクチオアルキル類”は、アルキル基に結合した硫黄原子に結合したアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基を有する化合物を意味する。同様に、用語“アルクチオアルケニル類”およびアルクチオアルキニル類”は、アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基が、アルキニル基に共有結合的に結合した硫黄原子に結合している化合物または部分の意味する。

【0085】

用語“ヒドロキシ”または“ヒドロキシル”は-OHまたは-O[·]を有する基を含む。

用語“ハロゲン”はフッ素、臭素、塩素、ヨウ素などを含む。用語“過ハロゲン化”は、一般的に、全水素がハロゲン原子に置き換わっている部分を意味する。

用語“ヘテロ原子”は、炭素または水素以外の何らかの元素の原子を含む。好ましいヘテロ原子は窒素、酸素、硫黄およびリンである。

【0086】

上に記載した本発明の化合物の全てが、各原子の原子価を充足させるために必要である隣接する原子および/または水素間の結合をさらに含むことは理解すべきである。すなわち、結合および/または水素原子を、以下のタイプの原子の各々の、以下の総結合を提供するために付加する：炭素：4つの結合；窒素：3つの結合；酸素：2つの結合および硫黄：2つの結合。

【0087】

“場合により置換されていてよい”基は、非置換であるか、または1個所以上の利用可能な位置で、典型的に1個所、2個所、3個所、4個所または5個所を、水素以外の1個以上の適当な基(同一でも異なってもよい)で置換されている。場合により行われる置換はまた句“0~X置換基で置換”(ここで、Xは可能な置換基の最大数を示す)によっても示される。ある種の場合により置換されていてよい基は、0~2個、3個または4個の独立して選択される置換基で置換されている(すなわち、非置換であるか、または記載した最大数のまでの置換基で置換されている)。

【0088】

本発明の化合物のいくつかの置換基は異性環状構造を含むことも注意すべきである。従って、特にことわらない限り、特定の置換基の構成的異性体は本発明の範囲内に包含されると解釈すべきである。例えば、用語“テトラゾール”はテトラゾール、2H-テトラゾール、3H-テトラゾール、4H-テトラゾールおよび5H-テトラゾールを含む。

【0089】

ここで使用する用語“異性体”は、同じ分子式を有するが、原子の配置および立体配置が異なる、異なる化合物を意味する。また、ここで使用する用語“光学異性体”または“立体異性体”は、ある本発明の化合物に存在し得、そして幾何異性体を含む種々の立体異性的構造のいずれかを意味する。置換基は、炭素原子のキラル中心に結合し得ると解釈される。それ故に、本発明は、本化合物の鏡像体、ジアステレオマーまたはラセミ体を含む。“鏡像体”は、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体の対である。鏡像体の対の1:1混合物は“ラセミ”混合物である。本用語は、適切であるとき、ラセミ混合物を指定するために使用する。“ジアステレオ異性体”は、少なくとも2個の不斉原子を有するが、互いに鏡像ではない立体異性体である。絶対立体化学を、カーン・インゴールド・プレローグR-S系に従い特定する。化合物が純粋鏡像体であるとき、各キラル炭素での立体化学は、RまたはSのいずれかにより特定され得る。立体配置が未知である分解化合物は、ナトリウムD線の波長での平面偏光を回転させる方向(右旋性または左旋性)によって、(+)または(-)に指定できる。ここに記載する化合物のいくつかは1個以上の不斉中心を含み、それ故に、鏡像体、ジアステレオマーおよび絶対立体化学で(R)-または(S)-と定義し得る他の立体異性形態を含む。本発明は、ラセミ混合物、光学的に純粋な形態および中間混合物を含み、全てのかかる可能な異性体を包含することを意図する。光学活性(R)-および(S)-異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して製造でき、または慣用技術を使用して分解できる。化合物が二重結合を含むならば、置換基はEまたはZ立体配置であり得る。化合物が二置換シクロアルキルを含むならば、シクロアルキル置換基は*cis*-または*trans*-立体配置を有し得る。全互変異性体形態もまた包含することを意図する。

【0090】

ここで使用する用語“薬学的に許容される塩”は、本発明の化合物の生物学的効果特性を保持し、典型的に生物学的にまたは他の点で望ましくないものではない、塩を意味する

10

20

30

40

50

。多くの場合、本発明の化合物は、アミノ基および/またはカルボキシル基またはそれに類似する基が存在するために、酸および/または塩基塩を形成する能力がある。

【0091】

薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸から形成でき、例えば、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、プロマイド/ヒドロプロマイド、ピカーボネート/カーボネート、ビスルフェート/スルフェート、カンファースルホン酸塩、クロライド/ヒドロクロライド、クロルテオリフォネート(chlorotheophyllonate)、クエン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヒドロアイオダイド/アイオダイド、イセチオン酸塩、乳酸イソ、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチルスルホン酸塩、ナフトエ酸イソ、ナパシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタドデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩/リン酸水素塩/リン酸二水素塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびトリフルオロ酢酸塩である。

10

【0092】

塩が由来できる無機酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などを含む。

【0093】

塩が由来できる有機酸は、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸などを含む。薬学的に許容される塩基付加塩を無機および有機塩基と形成できる。

20

【0094】

塩が由来できる無機塩基は、例えば、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、銅などを含む；特に好ましいのは、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩である。

【0095】

塩が由来できる有機塩基は、例えば、第1級、第2級および第3級アミン類、天然に存在する置換アミン類を含む置換アミン類、環状アミン類、塩基性イオン交換樹脂など、具体的に、例えば、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート(cholinate)、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リシン、メグルミン、ピペラジンおよびトロメタミンを含む。

30

【0096】

本発明の薬学的に許容される塩は、親化合物、塩基性または酸性部分から、慣用の化学的方法で合成できる。一般に、かかる塩は、遊離酸形態のこれらの化合物と、化学量論量の適当な塩基(例えばNa、Ca、Mg、またはK水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩など)を反応させることにより、または遊離塩基形態のこれらの化合物と化学量論量の適当な酸を反応させることにより、製造できる。かかる反応は、典型的に水中、または有機溶媒中、またはこの2種の混合物中で行う。一般に、実際的であるとき、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。さらなる適当な塩の一覧は、例えば、“Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)および“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)に見ることができる。

40

【0097】

本発明は、全ての薬学的に許容される同位体標識された本発明の化合物、すなわち(1) 1個以上の原子が、同じ原子番号を有するが、通常天然に見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で置き換えられているおよび/または(2) 1個以上の原子の同位体比が天然に存在する比率と異なる式(I)の化合物を含む。

50

【 0 0 9 8 】

本発明の化合物への包含に適する同位体の例は、水素の同位体、例えば²Hおよび³H、炭素の同位体、例えば¹³C、¹⁴Cおよび¹⁵C、塩素の同位体、例えば³⁵Cl、³⁷Cl、フッ素の同位体、例えば¹⁸F、ヨウ素の同位体、例えば¹²⁷Iおよび¹³¹I、窒素の同位体、例えば¹⁴Nおよび¹⁵N、酸素の同位体、例えば¹⁶O、¹⁷Oおよび¹⁸O、リンの同位体、例えば³¹Pおよび硫黄の同位体、例えば³²Sを含む。

【 0 0 9 9 】

ある種の同位体標識された式(I)の化合物、例えば、放射性同位体を含むものは、薬剤および/または基質組織分布に有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち³Hおよび炭素-14、すなわち¹⁴Cは、その取り込みの容易さおよび検出手段の容易さから、この目的に特に有用である。

10

【 0 1 0 0 】

重い同位体、例えば重水素、すなわち²Hでの置換は、大きな代謝安定性に起因するある種の治療的利益、例えば、インビボ半減期の延長または必要投与量減少を提供し得て、それ故に、ある状況で好ましいことがある。陽電子放出同位体、例えば¹¹C、¹⁸F、¹⁵Oおよび¹³Nでの置換は、基質受容体占拠を試験するための陽電子放出断層撮影(Positron Emission Topography)(PET)試験に有用であり得る。

【 0 1 0 1 】

同位体標識された式(I)の化合物は、一般に、当業者に既知の慣用法により、または添付する実施例および製造に記載した方法に準じて、先に用いた非標識反応材に変えて適当な同位体標識反応材を使用して、製造できる。

20

【 0 1 0 2 】

本発明の薬学的に許容される溶媒和物は、結晶化溶媒が同位体置換されているもの、例えばD₂O、d₆-アセトン、d₆-DMSOを含み得る。

【 0 1 0 3 】

水素結合のドナーおよび/またはアクセプターとして作用できる基を含む本発明の化合物、すなわち式(I)の化合物は、適当な共結晶形成材と共結晶を形成する能力を有し得る。これらの共結晶は、式(I)の化合物から、既知の共結晶製造法により製造し得る。かかる方法は、粉碎、加熱、共昇華、共融解、または式(I)の化合物と共結晶形成材を共結晶化条件下で溶液中で接触させ、それにより形成した結晶を分離することを含む。適当な共結晶形成材は、WO 2004/078163に記載のものを含む。それ故に、本発明は、さらに式(I)の化合物を含む共結晶を提供する。

30

【 0 1 0 4 】

ここで使用する用語“薬学的に許容される担体”は、当業者に既知の通り、任意のおよび全ての溶媒、分散媒体、コーティング、界面活性剤、抗酸化剤、防腐剤(例えば、抗細菌剤、抗真菌剤)、等張剤、吸収遅延剤、塩、防腐剤、薬剤、薬剤安定化剤、結合剤、添加剤、崩壊剤、滑剤、甘味剤、風味剤、色素などおよびこれらの組合せを含む(例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329)参照。何らかの慣用の担体が本活性成分と不適合である場合を除き、治療組成物または医薬組成物におけるそれらの使用が意図される。

40

【 0 1 0 5 】

本発明の化合物の“治療有効量”なる用語は、対象に生物学的または医学的応答を誘発する、例えば酵素またはタンパク質活性の減少または阻害、または症状の軽減、状態の軽減、疾患進行の減速または遅延または疾患の予防などを誘発する本発明の化合物の量を意味する。一つの非限定的態様において、用語“治療有効量”は、対象に投与したとき、(1)(i)NS3/NS4セリンプロテアーゼ活性が仲介する状態、または障害または疾患を少なくとも部分的に軽減、阻止、予防および/または改善する；または(2)NS3セリンプロテアーゼの活性を低下または阻害する；または(3)NS3セリンプロテアーゼをコードする少なくとも1種のウイルスの複製を減少または阻害するのに有効である、本発明の化合物の量を意味する。他の非限定的態様において、用語“治療有効量”は、細胞、ま

50

たは組織、または非細胞性生物学的物質、または媒体に投与したとき、ウイルス負荷および/またはウイルス複製を少なくとも部分的に減少または阻害するのに有効である本発明の化合物の量である。NS3プロテアーゼに関して上の態様で説明した“治療有効量”なる用語の意味は、また、何らかの他の関連タンパク質/ペプチド/酵素、例えばNS2プロテアーゼ、NS3プロテアーゼ、NS3ヘリカーゼ、NS5aタンパク質および/またはNS5bポリメラーゼなどに同じも意味で適用される。

【0106】

ここで使用する用語“対象”は、動物を意味する。好ましくは、動物は哺乳動物である。対象はまた、例えば、霊長類(例えば、ヒト)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚類、鳥類なども意味する。好ましい態様において、対象は霊長類である。他の好ましい態様において、対象はヒトである。

10

【0107】

ここで使用する用語“阻害する”、“阻害”または“阻害性”は、ある状態、症状、または障害、または疾患の減少または抑制、または生物学的活性または過程のベースライン活性の顕著な減少を意味する。

【0108】

ここで使用する、何らかの疾患または障害を“処置する”、“処置”または“処置し”なる用語は、一つの態様において、疾患または障害の改善(すなわち、疾患またはその臨床症状の少なくとも1個の発症の遅延、または阻止または減少)を意味する。他の態様において、“処置する”、“処置”または“処置し”は、患者によって認識され得ないものを含む身体的パラメータの少なくとも1個の軽減または改善を意味する。さらに別の態様において、“処置する”、“処置”または“処置し”は、身体的に(例えば、認識される症状の安定化)、生理学的に(例えば、身体的パラメータの安定化)、またはその両方で疾患または障害を調節することを意味する。さらに別の態様において、“処置する”、“処置”または“処置し”は、疾患または障害の発症または発現または進行の予防または遅延を意味する。

20

【0109】

ここで使用する対象は、かかる対象が、かかる処置から生物学的に、医学的にまたはクオリティ・オブ・ライフにおいて利益を受けるのであれば、かかる処置を“必要とする”。

30

【0110】

ここで使用する単数表現および本発明の文脈において使用される類似の用語(特に特許請求の範囲の文脈で)は、特にことわらない限り、または文脈から明らかに反しない限り、単数および複数の両方を包含すると解釈すべきである。

【0111】

ここに記載する全ての方法は、特にことわらない限り、または文脈から明らかに反しない限り、任意の適当な順番で行うことができる。ここに記載する何らかのおよび全ての例、または例示的用語(例えば“のような”)の使用は、単に本発明のよりよく説明することを意図し、他に請求しない限り本発明の範囲を限定すると解釈してはならない。

40

【0112】

本発明の化合物の何らかの不斉原子(例えば、炭素など)は、ラセミ体または鏡像体的に富化された、例えば(R)-、(S)-または(R,S)-立体配置で存在できる。ある態様において、各不斉原子は(R)-または(S)-立体配置において少なくとも50%鏡像体過剰、少なくとも60%鏡像体過剰、少なくとも70%鏡像体過剰、少なくとも80%鏡像体過剰、少なくとも90%鏡像体過剰、少なくとも95%鏡像体過剰、または少なくとも99%鏡像体過剰である。不飽和結合を有する原子での置換基は、可能であれば、cis-(Z)-またはtrans-(E)-形態で存在し得る。

【0113】

従って、ここで使用する本発明の化合物は、可能な異性体、回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体またはそれらの混合物の一つ、例えば、実質的に純粋な幾何(cisまた

50

はtrans)異性体、ジアステレオマー、光学異性体(アンチポード)、ラセミ体またはそれらの混合物であり得る。

【0114】

何らかの得られる異性体混合物は、構成要素の物理化学的差異に基づき、純粋なまたは実質的に純粋な幾何または光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体に、例えば、クロマトグラフィーおよび/または分別結晶により分離できる。

【0115】

最終生成物または中間体の何らかの得られるラセミ体を、既知の方法により、例えば、光学活性酸または塩基と得たそのジアステレオマー塩を分離し、そして光学活性酸性または塩基性化合物を遊離させることによる、既知方法により、光学アンチポードに分解できる。特に、塩基性部分を用いて、本発明の化合物をその光学アンチポードに、例えば、光学活性酸、例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ-O,O'-p-トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸またはカンファー-10-スルホン酸と形成された塩の分別結晶により分解できる。ラセミ生成物もまた、キラルクロマトグラフィー、例えば、キラル吸着剤を使用する高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により、分解できる。

10

【0116】

本発明の化合物は、遊離形、その塩、またはそのプロドラッグ誘導体として得られる。

【0117】

塩基性基および酸基の両方が同じ分子内に存在するとき、本発明の化合物はまた分子内塩、例えば、双性イオン性分子も形成し得る。

20

【0118】

本発明はまた、インビボで本発明の化合物に変換する本発明の化合物のプロドラッグも提供する。プロドラッグは、対象への該プロドラッグ投与後、インビボで生理学的作用により、例えば加水分解、代謝などにより本発明の化合物に修飾される、活性なまたは不活性な化合物である。プロドラッグの製造および使用に関する適性および技術は当業者に既知である。プロドラッグは、概念的に二つの非排他的カテゴリー、バイオプレカーサープロドラッグおよび担体プロドラッグに分類できる。The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001)参照。一般に、バイオプレカーサープロドラッグは、不活性であるか、または対応する医薬活性化合物と比較して活性が低く、1個以上の保護基を含み、代謝または加溶媒分解により代謝形態に変換される化合物である。活性医薬形態および何らかの遊離される代謝生成物の両方とも、許容されるほど毒性が低くなければならない。

30

【0119】

担体プロドラッグは、例えば、作用部位への取り込みおよび/または局在化送達を改善する、輸送部分を含む医薬化合物である。かかる担体プロドラッグに関して望ましくは、医薬部分と輸送部分の間の連結が共有結合であり、該プロドラッグは不活性であるか医薬化合物より活性が低く、そして何らかの放出される輸送部分は許容可能な非毒性である。輸送部分が取り込みを促進することが意図されるプロドラッグについて、典型的に輸送部分の放出は急速でなければならない。他の場合においては、放出を遅延させる部分、例えば、ある種のポリマーまたは他の部分、例えばシクロデキストリン類の使用が望ましい。担体プロドラッグは、例えば、以下の特性の1個以上を改善させるために使用できる：親油性増強、薬理学的作用時間延長、部位特性増強、毒性および有害反応減少および/または医薬の製剤の改善(例えば、安定性、水溶解性、望ましくない感覚受容性または物理化学的特性の抑制)。例えば、親油性は、(a)ヒドロキシル基の親油性カルボン酸(例えば、少なくとも1個の親油性部分を有するカルボン酸)での、または(b)カルボン酸基の親油性アルコール類(例えば、少なくとも1個の親油性部分を有するアルコール、例えば脂肪族アルコール類)での、エステル化により増強できる。

40

【0120】

例示的プロドラッグは、例えば、遊離カルボン酸のエステル類およびチオール類のS-

50

アシル誘導体およびアルコール類またはフェノール類のO-アシル誘導体(ここで、アシルは本明細書で定義した意味を有する)である。好ましいのは、生理学的条件下の加溶媒分解により親カルボン酸に変換可能な薬学的に許容されるエステル誘導体、例えば、当分野で慣用的に使用される低級アルキルエステル類、シクロアルキルエステル類、低級アルケニルエステル類、ベンジルエステル類、モノ-またはジ-置換低級アルキルエステル類、例えば ω -(アミノ、モノ-またはジ-低級アルキルアミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル)-低級アルキルエステル類、 α -(低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニルまたはジ-低級アルキルアミノカルボニル)-低級アルキルエステル類、例えばピバロイルオキシメチルエステルなどである。加えて、アミン類は、インピボでエステラーゼ類によって開裂され、遊離薬剤とホルムアルデヒドを放出するアリールカルボニルオキシメチル置換誘導体としてマスクされている(Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989))。さらに、酸性NH基、例えばイミダゾール、イミド、インドールなどを含む薬剤は、N-アシルオキシメチル基でマスクされている(Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985))。ヒドロキシ基は、エステル類およびエーテル類としてマスクされている。E P 0 3 9, 0 5 1 (Sloan and Little)は、マンニヒ-ベースのヒドロキサム酸プロドラッグ、その製造および使用を開示している。

10

【0121】

さらに、本発明の化合物は、その塩を含み、その水和物の形でも得ることができまたはその結晶化に使用した他の溶媒を含み得る。

【0122】

20

他の面において、本発明は、本発明の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、特定の投与経路、例えば経口投与、非経腸投与および直腸投与などのために製剤できる。加えて、本発明の医薬組成物は、カプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤または坐薬を含む固体形態に、または溶液、懸濁液またはエマルジョンを含む液体形態に形作られ得る。医薬組成物は、慣用の医薬操作、例えば滅菌に付されてよくおよび/または慣用の不活性希釈剤、滑剤または緩衝剤ならびにアジュバント、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤および緩衝液などを含んでよい。

【0123】

典型的に、本医薬組成物は、活性成分を

- a) 希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび/またはグリシン；
 - b) 滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウムまたはカルシウム塩および/またはポリエチレングリコール；錠剤についてはまた
 - c) 結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウム・マグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび/またはポリビニルピロリドン；所望により
 - d) 崩壊剤、例えば、デンプン類、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩または起沸性混合物および/または
 - e) 吸収剤、着色剤、香味剤および甘味剤
- と共に含む錠剤およびゼラチンカプセル剤である。

30

40

【0124】

錠剤は、当分野で既知の方法に従いフィルムコーティングされていても、腸溶性コーティングされていてもよい。

【0125】

経口投与用の適当な組成物は、有効量の本発明の化合物を含む錠剤、ロゼンジ剤、水性または油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、エマルジョン、硬または軟カプセル、またはシロップまたはエリキシルの形である。経口使用を意図する組成物は、医薬組成物の製造の分野で既知の何らかの方法に従い製造し、かかる組成物は、薬学的に洗練され、味がよい製剤を提供するために、甘味剤、風味剤、着色剤および防腐剤からなる群から選択される1種以上の薬剤を含み得る。錠剤は、錠剤の製造に適する非毒性の薬学的に許容される

50

添加剤と混合された活性成分を含む。これらの添加剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはナトリウムホスフェート；造粒および崩壊剤、例えば、コーンデンプン、またはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチンまたはアカシアおよび滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクである。錠剤は素錠であるか、または胃腸管での崩壊および吸収を遅延し、それにより長期間にわたる持続活性を提供するための既知技術でコーティングされている。例えば、時間遅延物質、例えばモノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルを用いることができる。経口使用のための製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合されている硬ゼラチンカプセルとして、または活性成分が水または油性媒体、例えば、ピーナッツ油、液体パラフィンまたはオリーブ油と混合されている軟ゼラチンカプセルとして提供できる。

10

【0126】

ある種の注射可能組成物は、水性等張溶液または懸濁液であり、坐薬は脂肪エマルジョンまたは懸濁液から有利に製造される。該組成物は滅菌してよくおよび／またはアジュバント、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調整用塩および／または緩衝剤を含んでよい。加えて、それらはまた他の治療的に価値ある物質も含み得る。該組成物は、各々慣用の混合、造粒またはコーティング法により製造され、約0.1 - 75%、または約1 - 50%の活性成分を含む。

【0127】

20

経皮適用のための適当な組成物は、有効量の本発明の化合物と担体を含む。担体は、宿主の皮膚を通る通過を助けるための、吸収性の薬理学的に許容される溶媒を含む。例えば、経皮デバイスは、裏打ち部材、化合物を所望により担体と共に含む貯蔵部、場合により宿主の皮膚に制御されかつ予定された速度で長時間にわたり本化合物を送達するための速度制御バリアおよび該デバイスを皮膚に固定するための手段を含む、バンデージの形である。

【0128】

例えば、皮膚、眼および粘膜への局所適用のための適当な組成物は、水性溶液、懸濁液、軟膏、クリーム、ゲルまたは例えばエアロゾルにより送達するための、スプレー可能製剤などを含む。かかる局所送達系は、例えばHCV感染症の予防のための、膣投与に、特に適する。これらは可溶化剤、安定化剤、張性増加剤、緩衝剤および防腐剤を含み得る。

30

【0129】

本発明は、水がある種の化合物の分解を促進し得るため、さらに、本発明の化合物を活性成分として含む無水の医薬組成物および投与形態を提供する。

【0130】

本発明の無水の医薬組成物および投与形態は、無水または低水分含有成分および低水部または低湿度条件を使用して製造できる。無水の医薬組成物は、その無水性質が維持されるように製造および貯蔵し得る。従って、無水の組成物は、好ましくはそれらを適当な製剤キットに包含できるように、水への暴露を妨げることが知られた物質を使用して包装される。適当な包装の例は、密閉ホイル、プラスチック、単位用量容器(例えば、バイアル)、プリスターパックおよびストリップパックを含むが、これらに限定されない。

40

【0131】

本発明は、さらに、活性成分としての本発明の化合物が分解される速度を減じる1種以上の薬剤を含む医薬組成物および投与形態を提供する。ここでは、“安定化剤”と呼ばれるかかる薬剤は、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸、pH緩衝剤、または塩緩衝剤などを含み、これらに限定されない。

【0132】

本発明の医薬組成物または組合せは、約50 - 70 kgの対象のための、約1 - 1000 mgの活性成分の単位投与量でも、約1 - 500 mgまたは約1 - 250 mgまたは約1 - 150 mgまたは約0.5 - 100 mg、または約1 - 50 mgの活性成分であってもよい。化合物、

50

医薬組成物またはこれらの組合せの治療的有効量は、対象の種、体重、年齢および個々の状態、処置する障害または疾患またはその重症度による。通常の技術の医師、臨床医または獣医は、該障害または疾患を予防する、処置するまたは進行を阻害するのに必要な各活性成分の有効量を容易に決定できる。

【 0 1 3 3 】

上記投与量特性は、有利に哺乳動物、例えば、マウス、ラット、イヌ、サルまたは単離臓器、組織およびそれらの調製物を使用する、インビトロおよびインビボ試験で証明可能である。本発明の化合物は、インビトロで溶液、例えば、好ましくは水性溶液の形でおよびインビボで、経腸的に、非経腸的に、有利に静脈内に、例えば、懸濁液または水性溶液の形で適用できる。インビトロでの投与量は、約 10^{-3} モル濃度から 10^{-9} モル濃度の範囲であり得る。インビボでの治療有効量は投与経路により、約 $0.1 - 500 \text{ mg/kg}$ 、または約 $1 - 100 \text{ mg/kg}$ の範囲であり得る。

10

【 0 1 3 4 】

本発明の化合物の活性は、下に提供する方法を含むが、それらに限定されないインビトロおよびインビボ法により評価できる。

【 0 1 3 5 】

一つの態様において、本発明は、式(I)の化合物および他の治療剤を含む医薬組成物を提供する。場合により、本医薬組成物は、上に記載した薬学的に許容される添加剤を含んでよい。

【 0 1 3 6 】

20

一つの態様において、本発明は、2個以上の別々の医薬組成物を含み、そのうちの少なくとも1個が式(I)の化合物を含む、キットを提供する。一つの態様において、キットは、これらの組成物を別々に維持する手段、例えば容器、仕切りがあるビン、または仕切りがあるホイル包装を含む。かかるキットの例は、典型的に錠剤、カプセルなどの包装に使用される、プリスターパックである。

【 0 1 3 7 】

本発明のキットは、異なる投与形態で、例えば、経口および非経腸で投与するために、別々の組成物を異なる投与間隔で投与するために、または別々の組成物を互いにタイトレーションするために使用し得る。コンプライアンスを助けるために、本発明のキットは、典型的に投与指示を含む。

30

【 0 1 3 8 】

本発明の組合せ治療において、本発明の化合物および他の治療剤を、同一または異なる製造者により製造および/または製剤してよい。さらに、本発明の化合物および他の治療剤を：(i)該組合せ品を医師に提供する前に(例えば本発明の化合物および他の治療剤を含むキットの場合)；(ii)医師自身により(または医師の指導の元)投与直前に；(iii)患者自身、例えば本発明の化合物および他の治療剤の連続的投与の間に、組合せ治療としてよい。

【 0 1 3 9 】

従って、本発明は、HCV、HIVなどから選択されるウイルス感染症を含むが、これらに限定されないNS3プロテアーゼ活性が仲介する疾患または状態の処置のための式(I)の化合物の使用を提供し、ここで、該医薬は他の治療剤との投与のために製剤される。本発明はまた、NS3プロテアーゼ活性が仲介する疾患または状態の処置のための他の治療剤の使用を提供し、ここで、該医薬は式(I)の化合物と投与される。

40

【 0 1 4 0 】

本発明はまた、NS3プロテアーゼ活性が仲介する疾患または状態の処置方法に使用するための式(I)の化合物を提供し、ここで、式(I)の化合物は、他の治療剤との投与のために製造される。本発明はまた、NS3プロテアーゼ活性が仲介する疾患または状態の処置方法における他の治療剤の治療を提供し、ここで、他の治療剤は式(I)の化合物との投与のために製造される。本発明はまた、NS3プロテアーゼ活性が仲介する疾患または状態の処置方法に使用するための式(I)の化合物を提供し、ここで、式(I)の化合物は他の

50

治療剤と投与される。本発明はまた、NS3プロテアーゼ活性が仲介する疾患または状態の処置方法に使用するための他の治療剤を提供し、ここで、他の治療剤は式(I)の化合物と投与される。

【0141】

本発明はまた、ウイルス感染症を処置するための式(I)の化合物も提供し、ここで、患者は前もって(例えば24時間以内に)他の治療剤で処置されている。本発明はまた、ウイルス感染症を処置するための他の治療剤の使用も提供し、ここで、患者は前もって(例えば24時間以内に)式(I)の化合物で処置されている。

【0142】

一つの態様において、他の治療剤は次のものから選択される：

本発明の化合物はまた、対象におけるHCV関連障害の処置のために、他の薬剤、例えば、式(I)の化合物または式(I)の化合物ではないさらなるHCV調節化合物と組み合わせ使用してもよい。

【0143】

用語“組合せ”は一つの投与単位形態中の固定された組合せ、または、本発明の化合物および組合せ相手を、独立して、同時に、または、特に組合せパートナーが、協調的作用、例えば、相乗作用を示すことを可能にする間隔内で別々に、または、その何らかの組合せで投与する組合せ投与のためのパーツ・キット(kit of parts)を意味する。

【0144】

例えば、WO2005/042020(その全体を引用により本明細書に包含させる)は、種々のHCV阻害剤とチトクロームP450(“CYP”)阻害剤の組合せを記載する。関連するNS3/4Aプロテアーゼの薬物動態を改善する何れかのCYP阻害剤を本発明の化合物と組み合わせ使用し得る。これらのCYP阻害剤は、リトナビル(WO94/14436(その全体を引用により本明細書に包含させる))、ケトコナゾール、トロレアンドマイシン、4-メチルピラゾール、シクロスポリン、NIM811、クロメチアゾール、シメチジン、イトラコナゾール、フルコナゾール、ミコナゾール、フルボキサミン、フルオキセチン、ネファゾドン、セルトラリン、インジナビル、ネルフィナビル、アンプレナビル、フォサンプレナビル、サキナビル、ロピナビル、デラビルジン、エリスロマイシン、VX-944およびVX-497を含むが、これらに限定されない。好ましいCYP阻害剤はリトナビル、ケトコナゾール、トロレアンドマイシン、4-メチルピラゾール、シクロスポリン、NIM811およびクロメチアゾールを含む。

【0145】

化合物がCYP活性を阻害する能力を測定する方法は既知である(例えば、US6,037,157およびYun, et al. Drug Metabolism & Disposition, vol. 21, pp. 403-407 (1993)参照；引用により本明細書に包含させる)。例えば、評価する化合物を、0.1、0.5および1.0mgタンパク質/ml、または他の適当な濃度のヒト肝臓ミクロソーム(例えば、市販の、貯留された特徴付けられた肝臓ミクロソーム)と、0分間、5分間、10分間、20分間および30分間、または他の適当な時間、NADPH産生系の存在下でインキュベートする。コントロールインキュベーションを、肝臓ミクロソームの非存在下、0分間および30分間行ってよい(トリプリケート)。サンプルを化合物の存在について試験する。化合物代謝の線形速度を生じるインキュベーション条件を、さらなる試験のガイドに使用する。当分野で既知の実験を使用して、化合物代謝の動態(K_m および V_{max})を決定できる。化合物の消失速度を決定し、データを、Lineweaver-Burk、Eadie-Hofstee、または非線形回帰分析を使用するMichaelis-Menten動態に従い分析してよい。

【0146】

代謝阻害の実験を次いで行い得る。例えば、化合物(一濃度、 $< K_m$)を、貯留ヒト肝臓ミクロソームとCYP阻害剤(例えばリトナビル)の非存在下、または存在下、上で規定した条件下でインキュベートし得る。認識される通り、コントロールインキュベーションは、CYP阻害剤とのインキュベーションと同濃度の有機溶媒を含まなければならない。サンプル中の化合物濃度を定量でき、親化合物の消失速度を決定でき、その速度をコントロ

10

20

30

40

50

ール活性のパーセンテージとして表し得る。

【 0 1 4 7 】

対象における本発明の化合物および C Y P 阻害剤の共投与の影響を評価する方法も既知である(例えば、U S 2 0 0 4 / 0 0 2 8 7 5 5 ; 引用により本明細書に包含)。何らかのかかる方法を、本発明と組み合わせて使用して、組合せの薬物動態学的影响を決定できる。次いで、本発明に従う処置により利益を受けるであろう対象を選択できる。

【 0 1 4 8 】

従って、本発明の一態様は、C Y P 3 A 4 の阻害剤および本発明の化合物を投与する方法を提供する。本発明の他の方法は、アイソザイム 3 A 4 (“ C Y P 3 A 4 ”)、アイソザイム 2 C 1 9 (“ C Y P 2 C 1 9 ”)、アイソザイム 2 D 6 (“ C Y P 2 D 6 ”)、アイソザイム 1 A 2 (“ C Y P 1 A 2 ”)、アイソザイム 2 C 9 (“ C Y P 2 C 9 ”)、またはアイソザイム 2 E 1 (“ C Y P 2 E 1 ”) の阻害剤の投与方法を提供する。プロテアーゼ阻害剤が V X - 9 5 0 (またはその立体異性体)である態様において、C Y P 阻害剤は好ましくは C Y P 3 A 4 を阻害する。

【 0 1 4 9 】

認識される通り、C Y P 3 A 4 活性はヒトで広く見られる。従って、アイソザイム 3 A 4 の阻害を含む本発明の態様は、広範囲の患者に適用可能であることが期待される。

【 0 1 5 0 】

従って、本発明は、C Y P 阻害剤を本発明の化合物と共に、同じ投与形態で、または別々の投与形態で投与する、方法を提供する。

【 0 1 5 1 】

本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物またはその下位式)は、唯一の成分として、または他の抗ウイルス剤、特に H C V に対して活性な薬剤と組み合わせて、またはそれと交互に投与し得る。組合せ治療において、2 種以上の薬剤の有効投与量を一緒に投与するが、交互のまたは連続工程治療においては、各薬剤の有効投与量を連続的にまたは順番に投与する。一般に、組合せ治療は、ウイルスに対して同時の多重負荷を誘発するために、交互治療よりも典型的に好ましい。投与する投与量は、薬剤の吸収、不活性化および排泄速度ならびに他の因子による。投与量値はまた軽減すべき状態の重症度によっても異なることは注意すべきである。さらに、何らかの特定の対象に対して、特異的投与レジメンおよびスケジュールを、個々の要求および該組成物を投与するまたは投与を監督する人の専門的判断に従い、経時的に調節すべきであることもさらに理解されよう。ウイルス感染症に対する薬剤の効果は、本化合物を、薬剤耐性ウイルスにおける主薬により引き起こされる遺伝子変異とは異なる変異を誘発する第二の、そして恐らく第三の抗ウイルス化合物と組み合わせて投与することにより、延長され、増強され、または回復される。あるいは、薬物動態学的、生体内分布または薬剤の他のパラメータを、かかる組合せまたは交互治療により変えることができる。

【 0 1 5 2 】

本発明の方法を実施する際に必要な 1 日投与量は、例えば、用いる本発明の化合物、宿主、投与方式、処置すべき状態の重症度により変わる。好ましい 1 日投与量範囲は、1 回投与として、または分割投与で、約 1 ~ 5 0 mg / kg / 日である。患者のための適当な 1 日投与量は、例えば約 1 ~ 2 0 mg / kg p . o . または i . v . である。経口投与用の適当な単位投与形態は、約 0 . 2 5 ~ 1 0 mg / kg の活性成分、例えば式(I)の化合物またはその下位式のいずれかを、1 個以上の薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む。投与形態中の併用剤の量は、例えば、0 . 0 0 0 0 1 ~ 1 0 0 0 mg / kg 活性成分のように大きく変わり得る。

【 0 1 5 3 】

使用する併用剤に関する 1 日投与量は、例えば、用いる化合物、宿主、投与方式および処置すべき状態の重症度により変わる。例えば、ラミブジンは 1 0 0 mg の 1 日投与量で投与し得る。ペグ化インターフェロンは、週に 1 ~ 3 回、非経腸的に、2 0 0 ~ 1 0 0 0 万 I U、より好ましくは 5 0 0 ~ 1 0 0 0 万 I U、最も好ましくは 8 0 0 ~ 1 0 0 0 I U の

10

20

30

40

50

1 週間の総量で投与し得る。使用可能な併用剤の種類が雑多であるため、用量は、例えば、. 0 0 0 1 ~ 5 , 0 0 0 mg / kg / 日のように大きく変わり得る。

【 0 1 5 4 】

C 型肝炎の処置のための現在の標準治療は、ペグ化インターフェロンアルファとリバビリンの組合せであり、その推奨量は、1 . 5 μ g / kg / 週 ペグインターフェロンアルファ - 2 b または 1 8 0 μ g / 週 ペグインターフェロンアルファ - 2 a に加えて、遺伝子型 I の患者については 1 日 1 , 0 0 0 ~ 1 , 2 0 0 mg のリバビリンを 4 8 週間、または遺伝子型 2 / 3 の患者については、1 日 8 0 0 mg のリバビリンを 2 4 週間である。

【 0 1 5 5 】

本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物またはその下位式)および本発明の併用剤は、
任意の慣用の経路で、特に経腸的に、例えば経口的に、例えば飲用溶液、錠剤またはカプセル剤の形で、または非経腸的に、例えば注射可能溶液または懸濁液の形で投与し得る。
ある種の好ましい医薬組成物は、例えば U K 2 , 2 2 2 , 7 7 0 A に記載されたマイクロエマルジョンに基づくものであり得る。

【 0 1 5 6 】

本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物またはその下位式)は、他の薬剤(併用剤)、例えば抗ウイルス活性、特に抗フラビウイルス科活性、最も具体的には抗 H C V 活性を有する薬剤、例えばインターフェロン、例えばインターフェロン - α - 2 a またはインターフェロン - α - 2 b、例えば Intron^R A、Roferon^R、Avonex^R、Rebif^R または Betaferon^R、または水溶性ポリマーもしくはヒトアルブミンとコンジュゲートしたインターフェロン、例えばアルブフェロン、抗ウイルス剤、例えばリバビリン、ラミブジン、U S 特許番号 6 , 8 1 2 , 2 1 9 および W O 2 0 0 4 / 0 0 2 4 2 2 A 2 に開示されている化合物(それらの開示は、その全体を引用により本明細書に包含させる)、H C V または他のフラビウイルス科ウイルスコード化因子、例えば N S 3 / 4 A プロテアーゼ、ヘリカーゼまたは R N A ポリメラーゼの阻害剤またはかかる阻害剤のプロドラッグ、抗線維症剤、例えば N - フェニル - 2 - ピリミジン - アミン誘導体、例えばイマチニブ、免疫調節剤、例えばミコフェノール酸、塩またはそのプロドラッグ、例えばミコフェノール酸ナトリウムまたはミコフェノール酸モフェチル、または S 1 P 受容体アゴニスト、例えば E P 6 2 7 4 0 6 A 1、E P 7 7 8 2 6 3 A 1、E P 1 0 0 2 7 9 2 A 1、W O 0 2 / 1 8 3 9 5、W O 0 2 / 7 6 9 9 5、W O 0 2 / 0 6 2 6 8、J P 2 0 0 2 3 1 6 9 8 5、W O 0 3 / 2 9 1 8 4、W O 0 3 / 2 9 2 0 5、W O 0 3 / 6 2 2 5 2 および W O 0 3 / 6 2 2 4 8 (それらの開示は、その全体を引用により本明細書に包含させる)に開示のような、例えば F T Y 7 2 0 または場合によりリン酸化されていてよいそのアナログと組み合わせて投与される。

【 0 1 5 7 】

インターフェロンの水溶性ポリマーとのコンジュゲート体は、特にポリアルキレンオキシドホモポリマー、例えばポリエチレングリコール(P E G)またはポリプロピレングリコール類、ポリオキシエチレン化ポリオール類、そのコポリマーおよびそのブロックコポリマーとのコンジュゲート体を含むことを意味する。ポリアルキレンオキシド骨格のポリマーの代わりに、非抗原性物質、例えばデキストラン、ポリビニルピロリドン類、ポリアクリルアミド類、ポリビニルアルコール類、炭水化物骨格ポリマーなどを効果的に使用できる。かかるインターフェロン - ポリマーコンジュゲート体は、米国特許番号 4 , 7 6 6 , 1 0 6、4 , 9 1 7 , 8 8 8、欧州特許出願番号 0 2 3 6 9 8 7、欧州特許出願番号 0 5 1 0 3 5 6 および国際出願公開番号 W O 9 5 / 1 3 0 9 0 (それらの開示は、その全体を引用により本明細書に包含させる)に記載されている。高分子修飾が抗原性応答を十分に低下させるため、外来インターフェロンは完全に同系種である必要はない。ポリマーコンジュゲート体の製造に使用されるインターフェロンは、哺乳動物抽出物から、例えばヒト、反芻動物またはウシインターフェロンから製造してよく、または組み換えにより製造してよい。好ましいのは、ペグ化インターフェロンとしても知られている、インターフェロンのポリエチレングリコールとのコンジュゲート体である。

【 0 1 5 8 】

特に好ましいインターフェロンのコンジュゲート体は、ペグ化アルファ - インターフェロン類、例えばペグ化インターフェロン - α - 2 a、ペグ化インターフェロン - α - 2 b ; ペグ化コンセンサスインターフェロンまたはペグ化精製インターフェロン - α 製品である。ペグ化インターフェロン - α - 2 a は、例えば欧州特許 5 9 3 , 8 6 8 (引用によりその全体を本明細書に包含させる)に記載され、例えば、商品名PEGASYS^(登録商標)(Hoffman n-La Rocheの下に市販されている)。ペグ化インターフェロン - α - 2 b は、例えば欧州特許 9 7 5 , 3 6 9 (引用によりその全体を本明細書に包含させる)に記載されており、例えば、商品名PEG-INTRON A^(登録商標)(Schering Plough)の下に市販されている。ペグ化コンセンサスインターフェロンは、W O 9 6 / 1 1 9 5 3 (引用によりその全体を本明細書に包含させる)に記載されている。好ましいペグ化 α - インターフェロンは、ペグ化インターフェロン - α - 2 a およびペグ化インターフェロン - α - 2 b である。また好ましいのは、ペグ化コンセンサスインターフェロンである。

【 0 1 5 9 】

他の好ましい併用剤は、インターフェロンの融合タンパク質、例えばインターフェロン - α - 2 a、インターフェロン - α - 2 b ; コンセンサスインターフェロンまたは精製インターフェロン - α 製品の融合タンパク質であり、その各々、他のタンパク質と融合している。ある種の好ましい融合タンパク質は、米国特許 6 , 9 7 3 , 3 2 2 および国際公開 W O 0 2 / 6 0 0 7 1、W O 0 5 / 0 0 3 2 9 6 および W O 0 5 / 0 7 7 0 4 2 (Human Genome Sciences)に記載のお通り、インターフェロン(例えば、インターフェロン - α - 2 b)およびアルブミンを含む。好ましいヒトアルブミンとコンジュゲートしたインターフェロンは、アルブフェロン(Human Genome Sciences)である。

【 0 1 6 0 】

シクロフィリンに強く結合するが、免疫抑制性ではないシクロスポリン類は、米国特許 5 , 7 6 7 , 0 6 9 および 5 , 9 8 1 , 4 7 9 (引用により本明細書に包含する)に開示されているシクロスポリン類を含む。M e I l e ⁴ - シクロスポリン(すなわち、NIM811)および Debio-025(Debiopharm)が、好ましい非免疫抑制性シクロスポリン類である。ある他のシクロスポリン誘導体が W O 2 0 0 6 0 3 9 6 6 8 (Scynexis)および W O 2 0 0 6 0 3 8 0 8 8 (Debiopharm SA)に開示され、引用により本明細書に包含させる。シクロスポリンは、混合リンパ球反応(M L R)において、活性がシクロスポリン A の 5 % を超えない、好ましくは 2 % を超えないとき、非免疫抑制性であると見なされる。混合リンパ球反応は、T. Meo in "Immunological Methods", L. Lefkovits and B. Peris, Eds., Academic Press, N.Y. pp. 227 - 239 (1979)に記載されている。B a l b / c マウス(雌、8 - 10 週齢)からの脾臓細胞(0.5×10^6)を、5 日間、C B A マウス(雌、8 - 10 週齢)由来の 0.5×10^6 照射(2 0 0 0 ラド)またはマイトマイシン C 処置脾臓細胞と共にインキュベートする。照射された同種細胞は、B a l b / c 脾臓細胞において増殖性応答を誘発し、それを D N A への標識前駆体取り込みにより測定できる。刺激細胞が照射(またはマイトマイシン C 処理)されているため、それらは B a l b / c 細胞を増殖させる応答をしないが、抗原性は維持している。M L R において試験化合物で見られる I C ₅₀ を、並行するシクロスポリン A の実験の結果と比較する。加えて、非免疫抑制性シクロスポリン類は、C N および下流 N F - A T 経路を阻害する能力を欠く。[M e I l e] ⁴ - シクロスポリンは、本発明に従い使用するための好ましい非免疫抑制性シクロフィリン結合性シクロスポリンである。

【 0 1 6 1 】

リバビリン(1 - β - D - リボフラノシル - 1 - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド(caroxamide))は、商品名Virazole(The Merck Index, 11th edition, Editor: Budavar, S, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, p1304, 1989)の下に販売されている合成の、非インターフェロン誘発性、広域スペクトル抗ウイルスヌクレオシドアナログである。米国特許番号 3 , 7 9 8 , 2 0 9 および R E 2 9 , 8 3 5 (その全体を引用により本明細書に包含させる)は、リバビリンを開示し、請求している。リバビリンはグアノシンと構造的に類似し、フラビウイルス科を含む数種の D N A および R N A ウイルスに対するインビトロ

10

20

30

40

50

活性を有する(Gary L. Davis, Gastroenterology 118:S104-S114, 2000)。

【 0 1 6 2 】

リバビリンは、40%の患者で血清アミノトランスフェラーゼを正常レベルにまで低下させるが、HCV-RNAの血清レベルを低下させない(Gary L. Davis, Gastroenterology 118:S104-S114, 2000)。それ故に、リバビリン単独では、ウイルスRNAレベルの低下に有効ではない。さらに、リバビリンはかなり毒性であり、貧血症を誘発することが知られている。リバビリンはHCVに対する単剤療法には承認されていない；それは、HCVの処置のためにインターフェロンアルファ-2aまたはインターフェロンアルファ-2bとの組合せで承認されている。

【 0 1 6 3 】

さらに好ましい組合せは、本発明の化合物(例えば、式(I)の化合物またはその下位式のいずれか)と、非免疫抑制性シクロフィリン結合性シクロスポリン、ミコフェノール酸、塩またはそのプロドラッグおよび/またはS1P受容体アゴニスト、例えばFTY720との組合せである。

【 0 1 6 4 】

組合せまたは交互処置に使用できる化合物のさらなる例は、次のものを含む：

(1) インターフェロンアルファ2aまたは2bおよびペグ化(PEG)インターフェロンアルファ2aまたは2bを含むインターフェロン類、例えば：

(a) Intron-A(登録商標)、インターフェロンアルファ-2b(ScheringCorporation, Kenilworth, NJ)；

(b) PEG-Intron(登録商標)、ペグインターフェロンアルファ-2b(ScheringCorporation, Kenilworth, NJ)；

(c) Roferon(登録商標)、組み換えインターフェロンアルファ-2a(Hoffmann-LaRoche, Nutley, NJ)；

(d) Pegasys(登録商標)、ペグインターフェロンアルファ-2a(Hoffmann-LaRoche, Nutley, NJ)；

(e) Berefor(登録商標)、インターフェロンアルファ2(Boehringer IngelheimPharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT)；

(f) Sumiferon(登録商標)、天然アルファインターフェロン類の精製混合物(Sumitomo, Japan)

(g) Wellferon(登録商標)、リンパ芽球様インターフェロンアルファn1(GlaxoSmithKline)；

(h) Infergen(登録商標)、コンセンサスアルファインターフェロン(InterMunePharmaceuticals, Inc., Brisbane, CA)；

(i) Alferon(登録商標)、天然アルファインターフェロン類の混合物(Interferon Sciences, and Purdue Frederick Co., CT)；

(j) Viraferon(登録商標)；

(k) Amgen, Inc., NewburyPark, CAからのコンセンサスアルファインターフェロン。

【 0 1 6 5 】

インターフェロンの他の形態は：インターフェロンベータ、ガンマ、タウおよびオメガ、例えばSeronoのRebif(インターフェロンベータ1a)、ViragenのOmniiferon(天然インターフェロン)、Ares-SeronoのREBIF(インターフェロンベータ-1a)、BioMedicinesのオメガインターフェロン；Amarillo Biosciencesの経口インターフェロンアルファ；水溶性ポリマーまたはヒトアルブミンとコンジュゲートしたインターフェロン、例えば、アルブフェロン(Human Genome Sciences)、抗ウイルス剤、コンセンサスインターフェロン、ヒツジまたはウシインターフェロン-タウを含む。

【 0 1 6 6 】

インターフェロンの水溶性ポリマーとのコンジュゲート体は、特にポリアルキレンオキsidホモポリマー、例えばポリエチレングリコール(PEG)またはポリプロピレングリコール類、ポリオキシエチレン化ポリオール類、そのコポリマーおよびそのブロックコポリマ

10

20

30

40

50

ーとのコンジュゲート体を含むことを意味する。ポリアルキレンオキシド骨格のポリマーの代わりに、非抗原性物質、例えばデキストラン、ポリビニルピロリドン類、ポリアクリルアミド類、ポリビニルアルコール類、炭水化物骨格ポリマーなどを効果的に使用できる。高分子修飾が抗原性応答を十分に低下させるため、外来インターフェロンは完全に同系種である必要はない。ポリマーコンジュゲート体の製造に使用されるインターフェロンは、哺乳動物抽出物から、例えばヒト、反芻動物またはウシインターフェロンから製造してよく、または組み換えにより製造してよい。好ましいのは、ペグ化インターフェロンとしても知られている、インターフェロンのポリエチレングリコールとのコンジュゲート体である。

【 0 1 6 7 】

(2) リバビリン、例えばValeant Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, CA)からのリバビリン(1 - ベータ - D - リボフラノシル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド); Schering Corporation, Kenilworth, NJからのRebetol(登録商標)およびHoffmann-La Roche, Nutley, NJからのCopegus(登録商標)および開発中の新規リバビリンアナログ、例えばValeantによるLevovirinおよびViramidine、

(3) NS 3 / 4 融合タンパク質およびNS 5 A / 5 B 基質を用いる逆相HPLCアッセイで適切な阻害を示すチアゾリジン誘導体(Sudo K. et al., Antiviral Research, 1996, 32, 9-18)、特に長アルキル鎖で置換された縮合シンナモイル部分を保持する化合物RD-1-6250、RD4 6205およびRD4 6193;

(4) Kakiuchi N. et al. J. FEBS Letters 421, 217-220; Takeshita N. et al. Analytical Biochemistry, 1997, 247, 242-246で同定されているチアゾリジン類およびベンズアニリド類;

(5) ストレプトマイセス属Sch 68631(Chu M. et al., Tetrahedron Letters, 1996, 37, 7229-7232)の発酵培養培地から単離されたSDS - PAGEおよびオートラジオグラフィアッセイにおいてプロテアーゼに対する活性を有するフェナントレンキノンおよびシンチレーションプロキシミティアッセイで活性が示される真菌ペニシリウム・グリセオフルバム(Penicillium griseofulvum)から単離されたSch 351633(Chu M. et al, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9, 1949-1952);

(6) プロテアーゼ阻害剤。

【 0 1 6 8 】

例は、アルファケトアミド類およびヒドラジノウレア類を含む基質ベースのNS 3 プロテアーゼ阻害剤(Attwood et al., Antiviral peptide derivatives, PCT WO 98/22496, 1 998; Attwood et al., Antiviral Chemistry and Chemotherapy 1999, 10, 259-273; Attwood et al, Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents, German Patent Pub. DE 19914474; Tung et al. Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease; PCT WO 98/17679)を含み、求電子試薬、例えばボロン酸またはホスホネートで停止させる阻害剤(Llinas-Brunet et al. Hepatitis C inhibitor peptide analogues, P C T WO 9 9 / 0 7 7 3 4)が研究中である。

【 0 1 6 9 】

RD3-4082およびRD3-4078(前者は、アミド上に14炭素鎖の置換を有し、後者はパラ - フェノキシフェニル基を有する)を含む、非基質ベースのNS 3 プロテアーゼ阻害剤、例えば2, 4, 6 - トリヒドロキシ - 3 - ニトロ - ベンズアミド誘導体(Sudo K. et al., Biochemical and Biophysical Research Communications, 1997, 238 643-647; Sudo K. et al. Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 1998, 9, 186)も研究中である。

【 0 1 7 0 】

フェナントレンキノンであるSch 68631はHCVプロテアーゼ阻害剤である(Chu M et al., Tetrahedron Letters 37:7229-7232, 1996)。同じ著者らによる他の実験で、真菌ペニシリウム・グリセオフルバム(Penicillium grieofulvum)から単離されたSch 351633がプロテアーゼ阻害剤として同定された(Chu M. et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9:1949-1952)。HCV NS 3 プロテアーゼ酵素に対するナノモル濃度の

10

20

30

40

50

効力が、巨大分子エグリン c に基づく選択的阻害剤の設計により達成されている。ヒルから単離されたエグリン c は、数種のセリンプロテアーゼ類、例えば *S. griseus* プロテアーゼ A および B、 α -キモトリプシン、キマーゼおよびスブチリシンの強力な阻害剤である。Qasim M.A. et al., Biochemistry 36:1598-1607, 1997。

【0171】

HCV の処置のためのプロテアーゼ阻害剤を開示する米国特許は、例えば、HCV エンドペプチダーゼ 2 の阻害のための一群のシステインプロテアーゼ阻害剤を含む Spruce et al の米国特許番号 6,004,933 (引用によりその全体を本明細書に包含させる) ; C 型肝炎ウイルス NS3 プロテアーゼの合成阻害剤を開示する Zhang et al. の米国特許番号 5,990,276 (引用によりその全体を本明細書に包含させる) ; Reyes et al. の米国特許番号 5,538,865 (引用によりその全体を本明細書に包含させる) を含む。HCV の NS3 セリンプロテアーゼ阻害剤としてのペプチド類は、Corvas International, Inc. の WO 02/008251 および Schering Corporation の WO 02/08187 および WO 02/008256 に記載されている (その全体を引用により本明細書に包含させる)。HCV 阻害剤トリペプチド類は、Boehringer Ingelheim の米国特許番号 6,534,523、6,410,531 および 6,420,380 および Bristol Myers Squibb の WO 02/060926 に記載されている (その全体を引用により本明細書に包含させる)。HCV の NS3 セリンプロテアーゼ阻害剤としてのジアリールペプチド類は、Schering Corporation の WO 02/48172 に開示されている (引用により本明細書に包含)。HCV の NS3 セリンプロテアーゼ阻害剤としてのイミダゾリジノン類は、Schering Corporation の WO 02/18198 および Bristol Myers Squibb の WO 02/48157 に開示されている (その全体を引用により本明細書に包含させる)。Vertex Pharmaceuticals の WO 98/17679 および Bristol Myers Squibb の WO 02/48116 も HCV プロテアーゼ阻害剤を開示する (その全体を引用により本明細書に包含させる)。

【0172】

Boehringer Ingelheim の BILN 2061、Vertex の VX-950、Schering-Plough の SCH 6/7、TMC -435350 (Tibotec/Johnson&Johnson) および現在開発中の HCV NS3 - 4A セリンプロテアーゼ阻害剤 ;

【0173】

アルファケトアミド類およびヒドラジノウレア類を含む基質ベースの NS3 プロテアーゼ阻害剤および 求電子試薬、例えばボロン酸またはホスホネートで 停止させる 阻害剤 ; 非基質ベースの NS3 プロテアーゼ阻害剤、RD3-4082 および RD3-4078 (前者は、アミド上に 14 炭素鎖の置換を有し、後者はパラ - フェノキシフェニル基を有する) を含む、例えば 2,4,6 - トリヒドロキシ - 3 - ニトロ - ベンズアミド誘導体および Sch68631、フェナントレンキノン、HCV プロテアーゼ阻害剤。

【0174】

真菌ペニシリウム・グリセオフルバム (*Penicillium grieofulvum*) から単離された Sch 351633 はプロテアーゼ阻害剤として単離された。ヒルから単離されたエグリン c は、数種のセリンプロテアーゼ類、例えば *S. griseus* プロテアーゼ A および B、 α -キモトリプシン、キマーゼおよびスブチリシンの強力な阻害剤である。

【0175】

US 特許番号 6,004,933 (引用によりその全体を本明細書に包含させる) は、HCV エンドペプチダーゼ 2 の阻害 ; HCV NS3 プロテアーゼ (pat) の合成阻害剤、HCV 阻害剤トリペプチド類 (pat)、ジアリールペプチド類、例えば HCV の NS3 セリンプロテアーゼ阻害剤 (pat)、HCV の NS3 セリンプロテアーゼ阻害剤 (pat) としてのイミダゾリジンジオン類など一群のシステインプロテアーゼ阻害剤を開示する。

【0176】

チアゾリジン類およびベンズアニリド類 (ref)。NS3 / 4A 融合タンパク質および NS5A / 5B 基質を用いる逆相 HPLC アッセイで適切な阻害を示すチアゾリジン誘導体、特に特に長アルキル鎖で置換された縮合シンナモイル部分を保持する化合物 RD-16250、

10

20

30

40

50

RD4 6205およびRD4 6193。

【 0 1 7 7 】

Bristol-Myers SquibbのBMS- 7 9 0 0 5 2 および現在前臨床開発中の他の化合物を含む H C V N S 5 A 阻害剤。

【 0 1 7 8 】

ストレプトマイセス属Sch 68631の発酵培養培地から単離された S D S - P A G E およびオートラジオグラフィアッセイにおいてプロテアーゼに対する活性を有するフェナントレンキノンおよびシンチレーションプロキシミティアッセイで活性が示される真菌ペニシリウム・グリセオフルバム(Penicillium griseofulvum)から単離されたSch 351633。

【 0 1 7 9 】

(7) H C V N S 5 B R N A 依存的 R N A ポリメラーゼのヌクレオシドまたは非ヌクレオシド阻害剤、例えば W O 2 0 0 4 / 0 0 2 4 2 2 A 2 (引用によりその全体を本明細書に包含させる)に開示されている 2' - C - メチル - 3' - O - L - バリンエステル

リボフラノシルシチジン(Idenix)、R803(Rigel)、JTK-003(Japan Tobacco)、HCV-086(Vir

oPharma/Wyeth)および現在前臨床開発中の他の化合物；

グリオトキシン(r e f)および天然産物セルレニン；
2' - フルオロヌクレオシド類；
W O 0 2 / 0 5 7 2 8 7 A 2、W O 0 2 / 0 5 7 4 2 5 A 2、W O 0 1 / 9 0 1 2 1、W O 0 1 / 9 2 2 8 2 および U S 特許番号 6, 8 1 2, 2 1 9 に開示されている他のヌクレオシドアナログ(これらの開示は、その全体を引用により本明細書に包含させる)。

【 0 1 8 0 】

Idenix Pharmaceuticalsは、国際公開番号 W O 0 1 / 9 0 1 2 1 および W O 0 1 / 9 2 2 8 2 (その全体を引用により本明細書に包含させる)においてフラビウイルス(H C V を含む)およびペスチウイルスの処置における分枝ヌクレオシド類の使用を開示する。具体的に、ヒトおよび他の宿主動物における C 型肝炎感染症(およびフラビウイルスおよびペスチウイルス)の処置方法が、Idenix刊行物に記載され、それは、有効量の生物学的に活性な 1'、2'、3' または 4' - 分枝 B - D または B - L ヌクレオシド類またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含み、単独で、または、他の抗ウイルス剤と組み合わせて、場合により薬学的に許容される担体中で投与される。テルビブジンを含むある種の好ましい生物学的に活性な 1'、2'、3'、または 4' - 分枝 B - D または B - L ヌクレオシド類が米国特許 6, 3 9 5, 7 1 6 および 6, 8 7 5, 7 5 1 に開示され、その各々を引用により本明細書に包含させる。

【 0 1 8 1 】

C 型肝炎ウイルスの処置へのある種のヌクレオシドアナログの使用を開示する他の特許出願は：BioChem Pharma, Inc.(現在Shire Biochem, Inc.)により出願された P C T / C A 0 0 / 0 1 3 1 6 (W O 0 1 / 3 2 1 5 3；2000年11月3日出願)および P C T / C A 0 1 / 0 0 1 9 7 (W O 0 1 / 6 0 3 1 5；2001年2月19日出願)；Merck & Co., Inc.により出願された P C T / U S 0 2 / 0 1 5 3 1 (W O 0 2 / 0 5 7 4 2 5；2002年1月18日出願)および P C T / U S 0 2 / 0 3 0 8 6 (W O 0 2 / 0 5 7 2 8 7；2002年1月18日出願)、Rocheにより出願された P C T / E P 0 1 / 0 9 6 3 3 (W O 0 2 / 1 8 4 0 4；2001年8月21日公開)およびPharmasset, Ltd. による P C T 公開番号 W O 0 1 / 7 9 2 4 6 (2001年4月13日出願)、W O 0 2 / 3 2 9 2 0 (2001年10月18日出願)および W O 0 2 / 4 8 1 6 5 (それらの開示は、その全体を引用により本明細書に包含させる)を含む。

【 0 1 8 2 】

“ 2' - フルオロヌクレオシド類 ” なる発明の名称のEmory Universityの P C T 公開番号 W O 9 9 / 4 3 6 9 1 (引用によりその全体を本明細書に包含させる)は、H C V 処置のためのある種の 2' - フルオロヌクレオシド類の使用を開示する。

【 0 1 8 3 】

Eldrup et al. (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th Internati

10

20

30

40

50

onal Conference on Antiviral Research (April 27, 2003, Savannah, GA))は、H C V 阻害に関する、2' - 修飾ヌクレオシド類の構造活性相関を記載する。

【 0 1 8 4 】

Bhat et al. (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae, 2003 (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th International conference on Antiviral Research (April 27, 2003, Savannah, GA); p A75)は、可能性のあるH C V R N A複製の阻害剤として、ヌクレオシドアナログの合成および薬物動態学的特性を記載する。著者らは、2' - 修飾ヌクレオシド類が、細胞ベースのレプリコンアッセイにおいて強力な阻害活性を示すと報告している。

【 0 1 8 5 】

Olsen et al. (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th International Conference on Antiviral Research (April 27, 2003, Savannah, Ga)p A76)もまた、H C V R N A複製に対する2' - 修飾ヌクレオシド類の効果を記載する。

【 0 1 8 6 】

(8) ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤およびグリオトキシン(Ferrari R. et al. Journal of Virology, 1999, 73, 1649-1654)および天然産物セルレニン(Lohmann V. et al. Virology, 1998, 249, 108-118) ;

【 0 1 8 7 】

(9) H C V N S 3 ヘリカーゼ阻害剤、例えばViroPharmaのVP_50406およびVertexからの化合物。他のヘリカーゼ阻害剤(Diana G.D. et al., Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C、米国特許番号5,633,358(引用によりその全体を本明細書に包含させる) ; Diana G.D. et al., Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C、P C T W O 9 7 / 3 6 5 5 4) ;

【 0 1 8 8 】

(1 0) ウイルスの5' 非コーディング領域(N C R)に伸びる配列に相同的なアンチセンスホスホロチオエートオリゴデオキシヌクレオチド類(S - O D N)(Alt M. et al., Hepatology, 1995, 22, 707-717)、またはN C Rの3' 末端を含むヌクレオチド326 - 348およびH C V R N Aのコアコーディング領域に位置するヌクレオチド371 - 388(Alt M. et al., Archives of Virology, 1997, 142, 589-599; Galderisi U. et al., Journal of Cellular Physiology, 199, 181, 251-257) ; 例えばPharm/ElanのISIS 14803、Hybridonのアンチセンス、AVI bioPharmaのアンチセンス、

【 0 1 8 9 】

(1 1) I R E S 依存的翻訳阻害剤(池田 信ら、C型肝炎の予防・治療剤、日本特許公開平成08年第268890号 ; 甲斐 康信ら、ウイルス感染症の予防・治療剤、日本特許公開平成10年第101591号) ; 例えばIsis Pharm/ElanのISIS 14803、AnadysのI R E S 阻害剤、ImmusolのI R E S 阻害剤、PTC Therapeuticsの標的化R N A 化学

【 0 1 9 0 】

(1 2) リボザイム類、例えばヌクレアーゼ耐性リボザイム類(Maccjak, D.J. et al., Hepatology 1999, 30, abstract 995)およびBarber et al.の米国特許番号6,043,077およびDraper et al.の米国特許番号5,869,253および5,610,054に記載のもの(その全体を引用により本明細書に包含させる)、例えば、RPIのHEPTAZYME

【 0 1 9 1 】

(1 3) H C V ゲノムに対するs i R N A

【 0 1 9 2 】

(1 4) 何らかの他の機構の例えばVP50406ViroPharma/Wyeth H C V 複製阻害剤、Achillion, Arrowの、阻害剤

【 0 1 9 3 】

(1 5) ウイルス侵入、集合および成熟を含むH C V ライフサイクルにおける他の標的の阻害剤

10

20

30

40

50

【 0 1 9 4 】

(1 6) 免疫調節剤例えば I M P D H 阻害剤、ミコフェノール酸、塩またはそのプロドラッグミコフェノール酸ナトリウムまたはミコフェノール酸モフェチル、または Merimebodi b (VX-497) ; チモシナルファ - 1 (SciClone の Zadaxin) ; または S 1 P 受容体アゴニスト、例えば F T Y 7 2 0 または場合によりリン酸化されていてよいそのアナログ。

【 0 1 9 5 】

(1 7) 抗線維症剤、例えば N - フェニル - 2 - ピリミジン - アミン誘導体、イマチニブ (Gleevac)、Indevus の IP-501 および InterMune の インターフェロンガンマ 1 b

【 0 1 9 6 】

(1 8) Intercell, Epimmune/Genecor, Merix, Tripep (Chron-VacC) の治療ワクチン、Avant の免疫治療 (Therapore)、CellExSys の T 細胞治療、STL のモノクローナル抗体 XTL-002、Anadys の ANA 246 および A 246

10

【 0 1 9 7 】

(1 9) 1 - アミノ - アルキルシクロヘキサン類 (Gold et al. の米国特許番号 6, 0 3 4, 1 3 4)、アルキル脂質 (Chojkier et al. の米国特許番号 5, 9 2 2, 7 5 7)、ビタミン E および他の抗酸化剤 (Chojkier et al. の米国特許番号 5, 9 2 2, 7 5 7)、アマンタジン、胆汁酸 (Ozeki et al. の米国特許番号 5, 8 4 6, 9 9 9 6 4)、N - (ホスホノアセチル (acetyl)) - L - アスパラギン酸、(Diana et al. の米国特許番号 5, 8 3 0, 9 0 5)、ベンゼンジカルボキサミド類 (Diane et al. の米国特許番号 5, 6 3 3, 3 8 8)、ポリアデニル酸誘導体 (Wang et al. の米国特許番号 5, 4 9 6, 5 4 6)、2' 3' - ジデキシイノシン (Yarchoan et al. の米国特許番号 5, 0 2 6, 6 8 7)、ベンゾイミダゾール類 (Colacino et al. の米国特許番号 5, 8 9 1, 8 7 4)、植物抽出物 (Tsai et al. の米国特許番号 5, 8 3 7, 2 5 7、Omer et al. の米国特許番号 5, 7 2 5, 8 5 9 および米国特許番号 6, 0 5 6, 9 6 1) およびピペリジン類 (Diana et al. の米国特許番号 5, 8 3 0, 9 0 5) (それらの開示は、その全体を引用により本明細書に包含させる) を含む他の雑多な化合物。また、スクアレン、テルピブジン、N - (ホスホノアセチル) - L - アスパラギン酸、ベンゼンジカルボキサミド類、ポリアデニル酸誘導体、糖鎖付加阻害剤およびウイルス感染症が原因の傷害から細胞を守る非特異的細胞保護剤。

20

【 0 1 9 8 】

(2 0) H C V の処置のために現在前臨床または臨床開発中の任意の他の化合物、インターロイキン - 1 0 (Schering-Plough)、Endo Labs Solvay のアマンタジン (Symmetrel)、Idun Pharma のカスパーゼ阻害剤 IDN-6556、Chiron の HCV/MF59、NABI の CIVACIR (Hepatitis C Immune Globulin)、Maxim の CEPLANE (ヒスタミンシクロライド)、Idun PHARM の IDN-6556、Tularik のベータ - チューブリン阻害剤 T 6 7、Innogenetics による E 2 を指向した治療ワクチン、Fujisawa Helathcare の FK788、IdB1016 (Siliphos、経口シリピン - ホスファチジルコリンフィトソーム)、Trimeris の融合阻害剤、Immtech の Dication、Aethlon Medical の hemopurifier、United Therapeutics の UT 231B。

30

【 0 1 9 9 】

(2 1) Anadys により開発された T 1 R 7 (ツール様受容体) のプリンヌクレオシドアナログアタゴニスト、例えば、欧州出願 E P 3 4 8 4 4 6 および E P 6 3 6 3 7 2、国際公開 W O 0 3 / 0 4 5 9 6 8、W O 0 5 / 1 2 1 1 6 2 および W O 0 5 / 2 5 5 8 3 および米国特許 6 / 9 7 3 3 2 2 (各々を引用により本明細書に包含させる) に記載された、Isot orabine (ANA245) およびそのプロドラッグ (ANA975)。

40

【 0 2 0 0 】

(2 2) Genelabs により開発され、国際公開 W O 2 0 0 4 / 1 0 8 6 8 7、W O 2 0 0 5 / 1 2 2 8 8 および W O 2 0 0 6 / 0 7 6 5 2 9 (各々を引用により本明細書に包含させる) に記載された非ヌクレオシド阻害剤。

【 0 2 0 1 】

(2 3) W O 0 2 / 1 8 3 6 9 および W O 2 0 0 8 0 2 1 9 2 7 A 2 (例えば、BMS-79005 2) に特定されたものを含むが、これに限定されない本発明の化合物と組み合わせて使用し

50

得る他の併用剤(例えば、非免疫調節性または免疫調節性化合物)(該化合物の構造は引用により本明細書に包含させる)。

【0202】

本発明の方法はまた、免疫調節剤；抗ウイルス剤；HCVプロテアーゼ阻害剤；HCVライフサイクルにおける他の標的の阻害剤；CYP阻害剤；またはこれらの組合せからなる群から選択されるさらなる薬剤を含む他の成分の投与も含み得る。

【0203】

従って、他の態様において、本発明は、本発明の化合物および他の抗ウイルス剤、好ましくは抗HCV剤を投与することを含む、方法を提供する。かかる抗ウイルス剤は、免疫調節剤、例えば α 、 β および δ インターフェロン類、ペグ化誘導体化インターフェロン-a化合物およびチモシン；他の抗ウイルス剤、例えばリバビリン、アマンタジンおよびテルビブジン；C型肝炎プロテアーゼ類の他の阻害剤(NS2-NS3阻害剤およびNS3-NS4A阻害剤)；ヘリカーゼ、ポリメラーゼおよびメタロプロテアーゼ阻害剤を含む、HCVライフサイクルにおける他の標的の阻害剤；内部リボソーム侵入の阻害剤；広スペクトルウイルス阻害剤、例えばIMPDH阻害剤(例えば、米国特許5,807,876, 6,498,178, 6,344,465, 6,054,472, WO97/40028, WO98/40381, WO00/56331の化合物およびVX-497, VX-148および/またはVX-944を含むが、これらに限定されないミコフェノール酸およびその誘導体および)；または上記のいずれかの組合せを含むが、これらに限定されない。

【0204】

前記によって、本発明は、さらに別の面を提供する：

・ a)本発明の化合物、例えば式(I)の化合物またはその下位式のいずれかである第一剤およびb)併用剤、例えば上に定義した第2剤を含む、組合せ剤。

【0205】

・ 治療的有効量の本発明の化合物、例えば式(I)の化合物またはその下位式のいずれか、および併用剤、例えば上に定義した第2剤を、例えば同時にまたは連続して共投与することを含む、上に定義した方法。

【0206】

ここで使用する用語“共投与”または“組合せ投与”などは、選択した複数治療剤の一患者への投与を包含することを意図し、これらの薬剤を必ずしも同じ投与経路で、または同時に投与するものではない処置レジメンを含むことを意図する。固定された組合せもまた本発明の範囲内である。本発明の組合せ剤の投与は、その薬学的活性成分の一方のみを適用した単剤療法と比較して、有益な効果、例えば相乗的治療効果効果をもたらす。

【0207】

本発明の組合せの各成分は別々に、一緒に、またはその任意の組合せで投与し得る。当業者には当然であるが、インターフェロンの投与量は、典型的にIUで測定する(例えば、約400万IU~約1200万IU)。

【0208】

付加的薬剤が他のCYP阻害剤から選択されるならば、本方法は、それ故に、2種以上のCYP阻害剤を使用する。各成分を1種以上の投与形態で投与してよい。各投与形態を、患者に任意の順番で投与してよい。

【0209】

本発明の化合物および何らかの付加的薬剤は、別々の投与形態に製剤してよい。あるいは、患者に投与する投与形態の数を減らすために、本発明の化合物および何らかの付加的薬剤を、任意に組み合わせて一緒に製剤してよい。例えば、本発明の化合物阻害剤の一つの投与形態に製剤し、そして、さらなる薬剤の他の投与形態に製剤してよい。任意の別の投与形態を同時に、または異なる時点で投与してよい。

【0210】

あるいは、本発明の組成物はここで記載したさらなる薬剤を含む。各成分は、個々の組成物、組合せ組成物、または一つの組成物中に存在し得る。

【 0 2 1 1 】

H C V 関連障害における使用

本発明の化合物は価値ある薬理学的特性を有し、疾患の処置に有用である。ある態様において、本発明の化合物は、例えば、H C V 感染症の処置剤として、H C V 関連障害の処置に有用である。

【 0 2 1 2 】

用語“使用”は、それぞれ、本発明の以下の態様の1個以上を含む：適当であり、予測され、特にことわらない限り；H C V 関連障害の処置における使用；これらの疾患の処置用医薬組成物の製造における、医薬の製造における使用、例えば；これらの疾患の処置における本発明の化合物の使用法；これらの疾患を処置するための本発明の化合物を有する医薬製剤およびこれらの疾患の処置に使用するための本発明の化合物。特に、処置され、それ故に、本発明の化合物の使用が好ましい疾患は、H C V 感染症に対応する疾患、ならびにN S 3、N S 4 A、N S 4 B、N S 5 AおよびN S 5 Bタンパク質、またはN S 3 - N S 4 A、N S 4 A - N S 4 B、N S 4 B - N S 5 AまたはN S 5 A - N S 5 B複合体の1個以上の活性に依存する疾患を含む、H C V 関連障害から選択される。用語“使用”は、さらに、H C V タンパク質にトレーサーまたは標識として働くために十分に結合し、それ故に蛍光またはタグと結合したときまたは放射活性にしたとき、研究試薬としてまたは診断剤もしくは造影剤として使用できる、ここに記載する組成物の態様を含む。

【 0 2 1 3 】

ある態様において、本発明の化合物は、H C V 関連疾患の処置に使用し、そして、任意の1個以上のH C V の阻害剤として本発明の化合物を使用する。該使用はH C V の1種以上の株を阻害する処置に使用できることが予測される。

【 0 2 1 4 】

アッセイ

H C V 活性の阻害は、当分野で利用可能な多数のアッセイを使用して測定し得る。かかるアッセイの例は、Anal Biochem. 1996 240(1): 60-7に見ることができる；これは、その全体を引用により本明細書に包含させる。H C V 活性を測定するためのアッセイはまた以下の実験の章にも記載する。

【 0 2 1 5 】

合成法

本発明の化合物は、市販の化合物から以下の条件の任意の1個以上を含むが、これらに限定されない、当業者に既知の方法を使用して製造される：

本明細書の範囲内で、文脈から異なる解釈がされない限り、本発明の化合物の特定の所望の最終生成物の構成要素ではない容易に除去される基のみを“保護基”と呼ぶ。官能基のかかる保護基による保護、保護基それら自体およびその開裂反応は、例えば、Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005. 41627 pp. (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (Electronic Version, 48 Volumes)); J. F. W. McOmie, “Protective Groups in Organic Chemistry”, Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, Third edition, Wiley, New York 1999, in “The Peptides”; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in “Methoden der organischen Chemie” (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, “Aminosäuren, Peptide, Proteine” (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, “Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate” (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974のような、例えば、標準参考書に記載されている。保護基の特徴は、容易に(すなわち、望ましくない二次反応が起きずに)、例えば加溶媒分解、還元、光分解、あるいは生理学的条件下(例えば、酵素開裂

による)除去できることである。

【0216】

本発明に従い得られる異性体混合物を、それ自体既知の方法により個々の異性体に分割できる；ジアステレオ異性体は、例えば、多相溶媒混合物間の分配、再結晶および/または、例えばシリカゲルでのクロマトグラフィー分離により、または、例えば、逆相カラムでの中速液体クロマトグラフィーにより分割でき、そしてラセミ体は、例えば、光学的に純粋な塩形成試薬との塩の形成およびそれにより得られるジアステレオ異性体の混合物の、例えば分別結晶、または光学活性カラム材のクロマトグラフィーによる分割により分割できる。

【0217】

中間体および最終生成物は、標準法に従い、例えば、クロマトグラフィー法、分配法、(再)結晶化などを使用して、後処理および/または精製できる。

【0218】

一般的方法条件

以下を、一般に本明細書を通して記載される全ての方法に適用する。

本発明の化合物を合成する方法工程は、具体的に記載するものを含むそれ自体既知の反応条件下、例えば、使用する反応材に不活性であり、それらを溶解する溶媒または希釈剤を含む溶媒または希釈剤の非存在下、または伝統的に存在下、触媒、縮合剤または中和剤、例えばイオン交換体、例えば、 H^+ の形の、例えばカチオン交換体の非存在下または存在下、反応および/または反応材の性質によって、常温または高温で、例えば、約 - 80 ~ 約 150、例えば - 80 ~ - 60、室温、- 20 ~ 40 または還流温度を含む、例えば約 - 100 ~ 約 190 の範囲の温度で、大気圧下または、密閉容器中、適当であれば圧力下および/または不活性雰囲気中、例えばアルゴンまたは窒素雰囲気下で行うことができる。

【0219】

反応の全段階で、形成される異性体混合物を個々の異性体に、例えばジアステレオ異性体または鏡像体に、または任意の所望の異性体混合物に、例えばラセミ体またはジアステレオ異性体混合物に、例えばScience of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005に記載された方法に準じて分割できる。

【0220】

任意の特定の反応に適当である溶媒を選択し得る溶媒は、特に方法の記載においてことわらない限り、具体的に記載するのもの、または、例えば、水、エステル類、例えば低級アルキル - 低級アルカノエート類、例えば酢酸エチル、エーテル類、例えば脂肪族エーテル類、例えばジエチルエーテル、または環状エーテル類、例えばテトラヒドロフランまたはジオキサン、液体芳香族性炭化水素、例えばベンゼンまたはトルエン、アルコール類、例えばメタノール、エタノールまたは1 - または2 - プロパノール、ニトリル類、例えばアセトニトリル、ハロゲン化炭化水素、例えば塩化メチレンまたはクロロホルム、酸アミド類、例えばジメチルホルムアミドまたはジメチルアセトアミド、塩基、例えばヘテロ環式窒素塩基、例えばピリジンまたはN - メチルピロリジン - 2 - オン、カルボン酸無水物、例えば低級アルカン酸無水物、例えば酢酸無水物、環状、直線状または分枝炭化水素、例えばシクロヘキサン、ヘキサンまたはイソペンタン、またはこれらの溶媒の混合物、例えば水性溶液を含む。かかる溶媒混合物を、例えばクロマトグラフィーまたは分配による後処理にも使用し得る。

【0221】

さらに、本発明の化合物は、その塩を含み、その水和物の形でも得ることができ、またはその結晶化に使用した他の溶媒を含み得る。異なる結晶形態が存在し得る。

【0222】

本発明はまた、方法の任意の段階で中間体として得られる化合物を出発物質として使用して、残りの段階を行うか、または出発物質が反応条件下で形成されるかまたは誘導体の

10

20

30

40

50

形、例えば保護された形または塩の形で使用するか、または本発明の方法により得られる化合物を本方法条件下で製造し、さらにインサイチュで処理する方法の形態にも関する。

【実施例】

【0223】

発明の例示

本発明を以下の実施例によりさらに説明するが、それは本発明を限定すると解釈してはならない。これらのアッセイにおける効果の証明は、対象における効果の予測である。

【0224】

一般的合成法

本発明の化合物の合成に使用する全ての出発物質、構成要素、試薬、酸、塩基、脱水剤、溶媒および触媒は市販されているか、または当業者には有機合成法により製造できる((Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21)。さらに、本発明の化合物を、以下の実施例に示す当業者に既知の有機合成法により製造できる。

10

【0225】

【表 1】

略語一覧

A c	アセチル	
A C N	アセトニトリル	
A c O E t / E t O A c	酢酸エチル	
A c O H	酢酸	
a q	水性	
A r	アリール	
B n	ベンジル	10
B u	ブチル(n B u = n - ブチル、t B u = t e r t - ブチル)	
C D I	カルボニルジイミダゾール	
C H ₃ C N	アセトニトリル	
D B U	1,8 - ジアザビシクロ[5.4.0] - ウンデカ - 7 - エン	
D C E	1,2 - ジクロロエタン	
D C M	ジクロロメタン	
D I P E A	N - エチルジイソプロピルアミン	
D M A P	ジメチルアミノピリジン	
D M F	N, N' - ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	20
E I	エレクトロスプレーイオン化	
E t ₂ O	ジエチルエーテル	
E t ₃ N	トリエチルアミン	
エーテル	ジエチルエーテル	
E t O H	エタノール	
F C	フラッシュクロマトグラフィー	
h	時間	
H A T U	O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N' , N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
H B T U	O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N' , N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	30
H C l	塩酸	
H O B t	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
H ₂ O	水	

【表 2】

L	リットル	
LC-MS	液体クロマトグラフィー質量分析	
Me	メチル	
MeI	ヨードメタン	
MeOH	メタノール	
mg	ミリグラム	
min	分	
mL	ミリリットル	
MS	質量分析	10
Pd/C	パラジウム炭	
PG	保護基	
Ph	フェニル	
Prep	分取	
Rf	先端の比	
RP	逆相	
Rt	保持時間	
rt	室温	
SiO ₂	シリカゲル	
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオライド	20
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	

【0226】

HPLC法:

方法A:

HPLC

装置:Agilent system

カラム:Zorbax eclipse XDB-C18、1.8ミクロン、2.1×50mm、流速1mL/分

溶媒:CH₃CN(0.1%CF₃CO₂H)、H₂O(0.1%CF₃CO₂H)勾配:0-0.8分:10-95%CH₃CN、0.8-1.2分:95%CH₃CN、1.2-1.6分95%から10%CH₃CN

【0227】

方法A2:

HPLC

装置:Agilent system

カラム:MN Nucleosil C18HD CC70、4ミクロン(microm)、2.1×50mm、流速1mL/分

溶媒:CH₃CN(0.1%CF₃CO₂H)、H₂O(0.1%CF₃CO₂H)勾配:0-6分:20-100%CH₃CN、6-7.5分:100%CH₃CN、7.5-8.0分100-20%CH₃CN

【0228】

方法A3:

HPLC

装置:Agilent system

カラム:Agilent Eclipse、1.8ミクロン、4.6×50mm、流速1mL/分

溶媒:CH₃CN(0.1%CF₃CO₂H)、H₂O(0.1%CF₃CO₂H)勾配:0-6分:20-100%CH₃CN、6-7.5分:100%CH₃CN、7.5-8.0分100-20%CH₃CN

【 0 2 2 9 】

方法 A 4 :

L C M S

装置 : Agilent system

カラム : Inertsil C8-3 ; 3.0 × 3.0 mm ; 3 μm 粒子径、流速 2 mL / 分

溶媒 : CH₃ CN、H₂ O (5 mM ギ酸アンモニウム)勾配 : 0 - 1.7 分 : 5 - 95 % CH₃ CN、0.3 分維持、2 - 2.1 分 95 - 5 % CH₃ CN

【 0 2 3 0 】

方法 A 5 :

L C M S

装置 : Agilent system

カラム : Inertsil ODS-3 ; 3.0 × 3.0 mm ; 3 μm 粒子径、流速 2 mL / 分

溶媒 : CH₃ CN、H₂ O (5 mM ギ酸アンモニウム)勾配 : 0 - 1.7 分 : 20 - 95 % CH₃ CN、0.3 分維持、2 - 2.1 分 95 - 20 % CH₃ CN

【 0 2 3 1 】

方法 A 6 :

L C M S

装置 : Agilent system

カラム : Waters Atlantis dC18 ; 4.6 × 150 mm ; 5 μm 粒子径、流速 1.4 mL / 分

溶媒 : CH₃ CN (0.07 % TFA)、H₂ O (0.1 % TFA)勾配 : 0 - 1.9 分 : 5 - 95 % CH₃ CN、0.8 分維持

【 0 2 3 2 】

方法 B :

H P L C

装置 : Agilent system

カラム : Waters Symmetry C18、3.5 ミクロン、2.1 × 50 mm、流速 0.6 mL / 分

溶媒 : CH₃ CN (0.1 % CF₃ CO₂ H)、H₂ O (0.1 % CF₃ CO₂ H)勾配 : 0 - 3.5 分 : 20 - 95 % CH₃ CN、3.5 - 5 分 : 95 % CH₃ CN、5.5 - 5.55 分 95 % から 20 % CH₃ CN

【 0 2 3 3 】

方法 C :

H P L C

装置 : Agilent system

カラム : MN Nucleosil C18HD CC70、4 ミクロン、流速 0.6 mL / 分

溶媒 : CH₃ CN (0.1 % CF₃ CO₂ H)、H₂ O (0.1 % CF₃ CO₂ H)勾配 : 0 - 3.5 分 : 20 - 95 % CH₃ CN、3.5 - 5 分 : 95 % CH₃ CN、5.5 - 5.55 分 95 % から 20 % CH₃ CN、5.55 - 6 分 20 % CH₃ CN

【 0 2 3 4 】

方法 D :

H P L C

装置 : Agilent system

カラム : Waters SunFire、2.5 ミクロン、3 × 3.0 mm、流速 1.4 mL / 分

溶媒 : CH₃ CN (0.1 % CF₃ CO₂ H)、H₂ O (0.1 % CF₃ CO₂ H)勾配 : 0 - 2.5 分 : 10 - 98 % CH₃ CN、2.5 - 3.2 分 : 98 % CH₃ CN、3.2 - 3.21 分 98 % から 10 % CH₃ CN、3.21 - 3.25 分 10 % CH₃ CN

【 0 2 3 5 】

方法 E :

L C M S

10

20

30

40

50

装置 : Agilent system

カラム : Waters SunFire、2.5 ミクロン、3 × 30 mm、流速 1.4 mL / 分

溶媒 : CH_3CN (0.1 % HCO_2H)、 H_2O (0.1 % HCO_2H)

勾配 : 0 - 2.5 分 : 10 - 98 % CH_3CN 、2.5 - 3.2 分 : 98 % CH_3CN 、3.2 - 3.21 分 98 % から 10 % CH_3CN 、3.21 - 3.25 分 10 % CH_3CN

【 0 2 3 6 】

方法 F :

LCMS

装置 : Agilent system

カラム : Waters SunFire、2.1 × 50 mm、流速 0.6 mL / 分

10

溶媒 : CH_3CN (0.1 % HCO_2H)、 H_2O (0.1 % HCO_2H)

勾配 : 0 - 2.5 分 : 10 - 98 % CH_3CN 、2.5 - 3.2 分 : 98 % CH_3CN 、3.2 - 3.21 分 98 % から 10 % CH_3CN 、3.21 - 3.25 分 10 % CH_3CN

【 0 2 3 7 】

方法 G :

LCMS

装置 : Agilent system

カラム : ハロ C18、2.7 ミクロン、2.1 × 30 mm、流速 1.1 mL / 分

溶媒 : CH_3CN (0.1 % HCO_2H)、 H_2O (0.1 % HCO_2H)

勾配 : 0 - 2 分 : 5 - 95 % CH_3CN 、2 - 2.6 分 : 95 % CH_3CN 、2.6 - 2.65 分 95 % から 5 % CH_3CN 、2.65 - 3 分 5 % CH_3CN

20

【 0 2 3 8 】

方法 H :

LCMS

装置 : Agilent system

カラム : YMC ODS、2.5 ミクロン、2.1 × 50 mm、流速 0.6 mL / 分

溶媒 : CH_3CN (0.1 % HCO_2H)、 H_2O (0.1 % HCO_2H)

勾配 : 0 - 3.5 分 : 20 - 95 % CH_3CN 、3.5 - 5.5 分 : 95 % CH_3CN 、5.5 - 5.55 分 95 % から 20 % CH_3CN 、5.55 - 6 分 20 % CH_3CN

【 0 2 3 9 】

30

方法 I :

LCMS

装置 : Agilent system

カラム : Waters Atlantis、2.1 × 30 mm、流速 0.6 mL / 分

溶媒 : CH_3CN (0.1 % HCO_2H)、 H_2O (0.1 % HCO_2H)

勾配 : 0 - 2.5 分 : 20 - 95 % CH_3CN 、2.5 - 4.5 分 : 95 % CH_3CN 、4.5 - 4.55 分 95 % から 20 % CH_3CN 、4.55 - 5 分 20 % CH_3CN

【 0 2 4 0 】

方法 I 2 :

LCMS

40

装置 : Agilent system

カラム : Waters Atlantis、2.1 × 30 mm、流速 0.6 mL / 分

溶媒 : CH_3CN (0.1 % HCO_2H)、 H_2O (0.1 % HCO_2H)

勾配 : 0 - 2.5 分 : 5 - 95 % CH_3CN 、2.5 - 4.5 分 : 95 % CH_3CN 、4.5 - 4.55 分 95 % から 5 % CH_3CN 、4.55 - 5 分 5 % CH_3CN

【 0 2 4 1 】

方法 I 3 :

LCMS

装置 : Agilent system

カラム : Waters Atlantis、3.0 ミクロン、2.1 × 30 mm、流速 0.6 mL / 分

50

溶媒： CH_3CN (0.1% HCO_2H)、 H_2O (0.1% HCO_2H)

勾配：0 - 3.5分：20 - 95% CH_3CN 、3.5 - 4.5分：95% CH_3CN 、4.5 - 4.55分95%から20% CH_3CN 、4.55 - 5分20% CH_3CN

【0242】

方法J：

MS

装置：Agilent system

方法：フローインジェクション

検出：API-ES、陽/陰

【0243】

10

方法K：

分取HPLC

装置：Gilson system

カラム：Waters C18 ODB、5ミクロン(microm)、 $50 \times 19\text{mm}$

溶媒： CH_3CN (0.1% HCO_2H)； H_2O (0.1% HCO_2H)

【0244】

方法L：

分取HPLC

装置：Gilson

カラム：Sun-Fire prep C18 ODB 5ミクロン(microm)、カラム $19 \times 50\text{mm}$ (流速 20 mL / 分) またはカラム $30 \times 100\text{mm}$ (流速 40 mL / 分)

溶媒： CH_3CN (0.1% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) および H_2O (0.1% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$)

勾配：0 - 20分：5 - 100% CH_3CN

【0245】

方法M：

UPLC-MS

装置：Waters

カラム：Waters Atlantis、 $2.1 \times 30\text{mm}$ 、流速 0.6 mL / 分

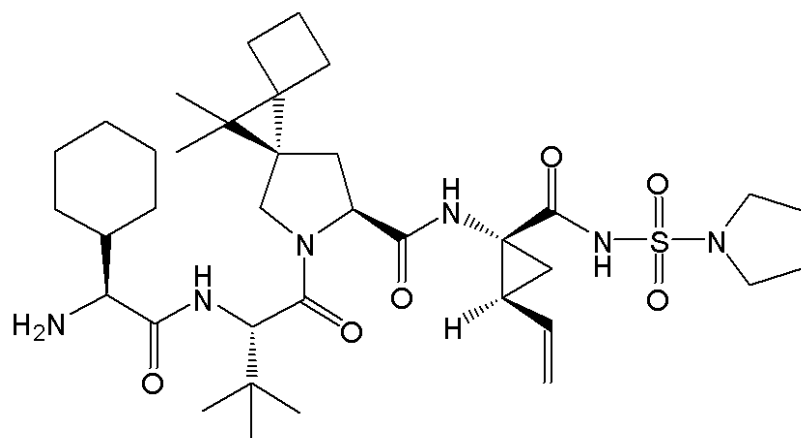
溶媒： CH_3CN (0.1% HCO_2H)、 H_2O (0.1% HCO_2H)

勾配：0 - 2.5分：20 - 95% CH_3CN 、2.5 - 4.5分：95% CH_3CN 、4.5 - 4.55分95%から20% CH_3CN 、4.55 - 5分20% CH_3CN

【0246】

中間体Iの製造：

【化10】



40

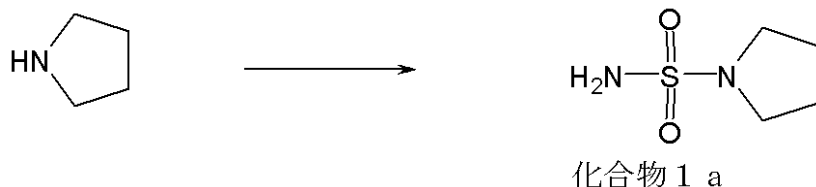
中間体 I

【0247】

工程 1 a：

50

【化 1 1】

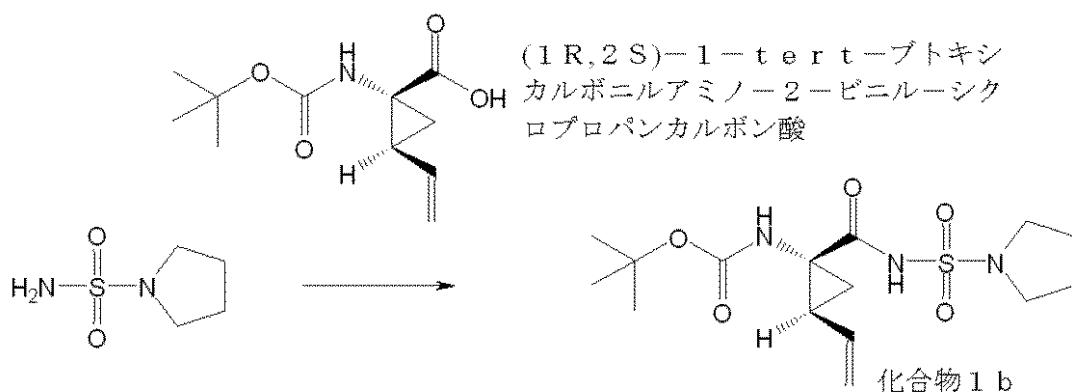


Winum et al(Organic Letters 2001, 3, 2241)の方法により製造したN-(tert-
 プトキシカルボニル)-N-[4-(ジメチルアザニウムイリデン)-1,4-ジヒドロピリ
 ジン-1-イルスルホニル]アザニド(3 g ; 9.955 mmol)のDCM(24 mL)懸濁液を、
 ピロリジン(0.864 mL ; 10.453 mmol)で処理し、rtで24時間撹拌した。反応混
 合物をシリカゲルFCでクロマトグラフィー(溶離剤：CH₂Cl₂/EtOAc 10
 0 : 1)して、[N-(tert-プトキシカルボニル)]-ピロリジン-1-スルホン酸ア
 ミドを得た。TLC : R_f(DCM/EtOAc 100 : 1) = 0.40。[N-(ter
 t-プトキシカルボニル)]-ピロリジン-1-スルホン酸アミド(57.09 g ; 223 mm
 ol)のDCM(450 mL)溶液をTFA(120 mL ; 1.56 mol)で処理し、室温で7時間撹
 拌した。反応混合物を真空で濃縮し、残存油状物をジイソプロピルエーテルで摩砕した。
 得られた粉末をジイソプロピルエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させて、化合物 1 a
 を得た。TLC : R_f(DCM/EtOAc 50 : 1) = 0.10。

【0248】

工程 1 b :

【化 1 2】

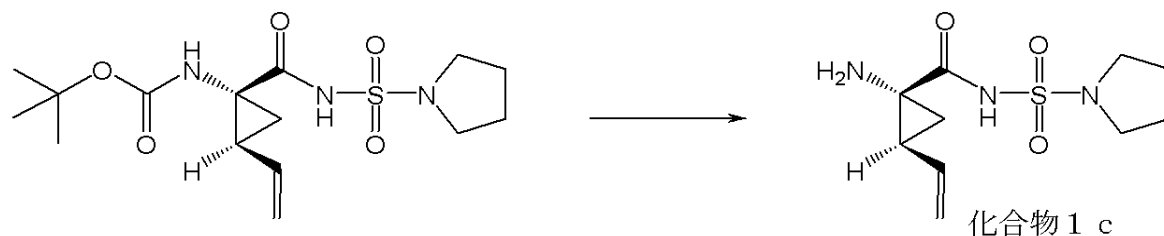


WO 2000 / 09558に記載の方法に従い製造した(1R,2S)-1-tert-
 プトキシカルボニルアミノ-2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸(8.24 g ; 36.
 3 mmol)のTHF(160 mL)溶液をCDI(9.09 g ; 54.4 mmol)で処理し、1時間加
 熱還流した。得られた反応混合物をrtに冷却し、化合物 1 a(7.62 g ; 50.8 mmol)
 、DBU(8.28 g ; 54.4 mmol)で処理した。16時間、rtの後、反応混合物を濃縮
 し、残留物をDCMに取り込み、KHSO₄飽和水溶液(3×)で洗浄した。水性相をDC
 Mで抽出し、有機物を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、真空で濃縮した。残留物をシリ
 カゲルクロマトグラフィー(溶離剤：ヘキサン/EtOAc 4 : 1)して、化合物 1 bを
 得た。LCMS(方法F) Rt = 3.21分 ; MS(方法J) : M/z = 358[M - 1]

【0249】

工程 1 c :

【化 1 3】



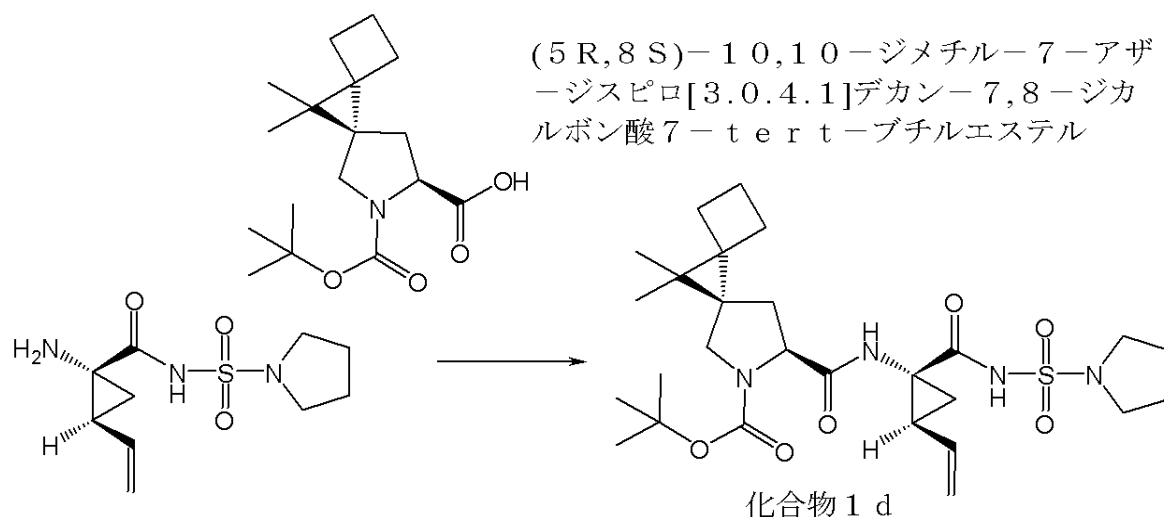
化合物 1 b (7.84 g ; 21.81 mmol) を、ジオキサン中 4 N HCl (84 mL) で r t で処理した。1.5 時間後、反応混合物を高真空下で濃縮して、化合物 1 c をその塩酸塩として得た。LCMS (方法 E) $R_t = 1.10$ 分 ; MS (方法 J) : $M/z = 260 [M + 1]$

10

【0250】

工程 1 d :

【化 1 4】



(5R,8S)-10,10-ジメチル-7-アザ-ジスピロ[3.0.4.1]デカン-7,8-ジカルボン酸 7-tert-ブチルエステル

20

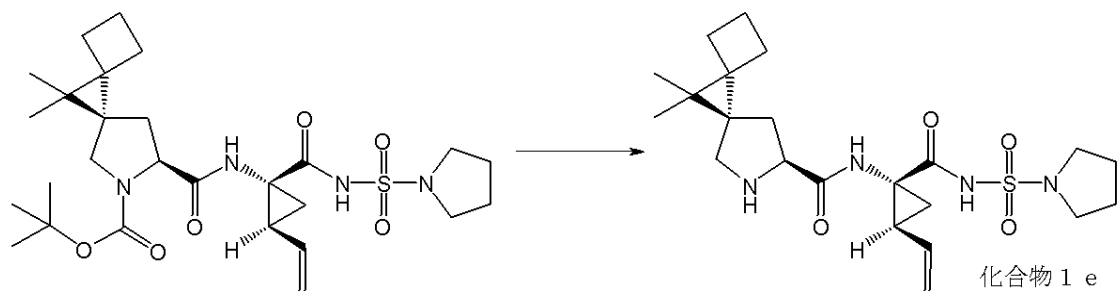
(5R,8S)-10,10-ジメチル-7-アザ-ジスピロ[3.0.4.1]デカン-7,8-ジカルボン酸 7-tert-ブチルエステルを、国際特許出願 PCT/EP08/063460 の 113 頁 12 行 ~ 114 頁 7 行 (この章を明示的に引用することにより本明細書に包含させる) に記載の方法により製造した。化合物 1 c 塩酸塩 (1.363 g ; 4.01 mmol) および (5R,8S)-10,10-ジメチル-7-アザ-ジスピロ[3.0.4.1]デカン-7,8-ジカルボン酸 7-tert-ブチルエステル (1.24 g ; 4.01 mmol) の DMF (20 mL) 溶液を DIPEA (2.745 mL ; 16.03 mmol) で処理し、0 に冷却し、HBTU (1.9 g ; 5.01 mmol) で処理した。反応混合物を 0 で 1 時間および r t で 19 時間攪拌し、水および EtOAc に分配した。有機物を連続的に飽和水性 $KHSO_4$ 、 $NaCO_3$ および水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離剤 : DCM / MeOH 50 : 1) して、化合物 1 d を得た。TLC : R_f (DCM / MeOH 98 : 2) = 0.28 ; MS (方法 J) : $M/z = 549 [M - 1]$

40

【0251】

工程 1 e :

【化 1 5】



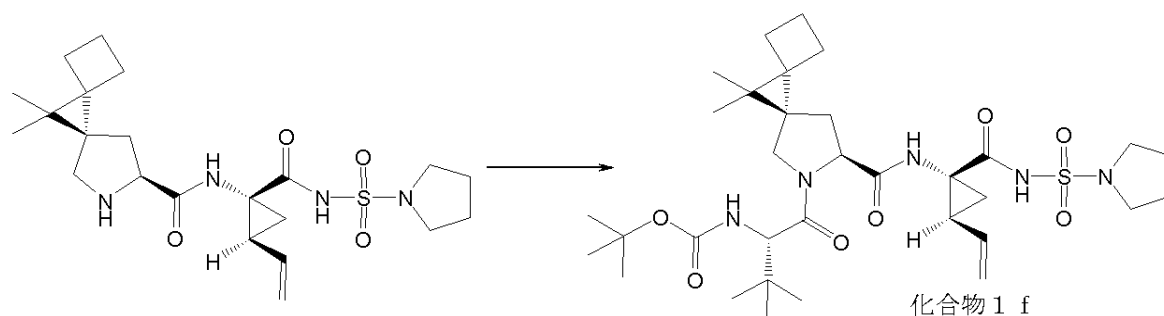
10

化合物 1 e 塩酸塩を、工程 1 c に記載の方法に従い、化合物 1 d (0.296 g ; 0.537 mmol) から得た。TLC : R_f (DCM / MeOH 9 : 1) = 0.48 ; MS (方法 J) : M / z = 451 [M + 1]

【 0 2 5 2】

工程 1 f :

【化 1 6】



20

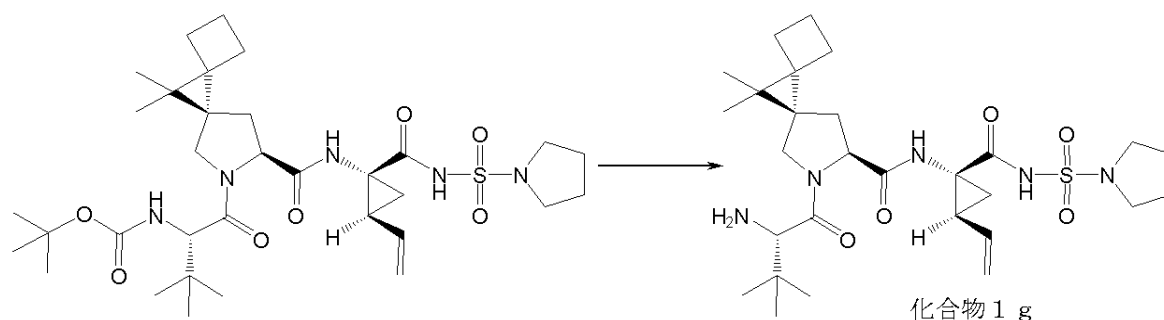
化合物 1 e (0.287 g ; 0.536 mmol) および BOC - L - tert - ロイシン (0.248 g ; 1.072 mmol) の DCM (15 mL) 溶液を 0 に冷却し、DIPEA (0.46 mL ; 2.68 mmol) および HATU (0.611 g ; 1.608 mmol) で処理した。反応混合物を室温で 20 時間攪拌し、真空で濃縮し、残留物を分取 HPLC (方法 K) で精製した。後処理後 (後処理 2 = フラクシオンを NaHCO₃ で処理して濃縮した ; 残留物を水および EtOAc に分配し、EtOAc で抽出した ; 有機物を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した)、化合物 1 f を得た。TLC : R_f (DCM / MeOH 96 : 4) = 0.70 ; MS (方法 J) : M / z = 662 [M - 1]

30

【 0 2 5 3】

工程 1 g :

【化 1 7】



40

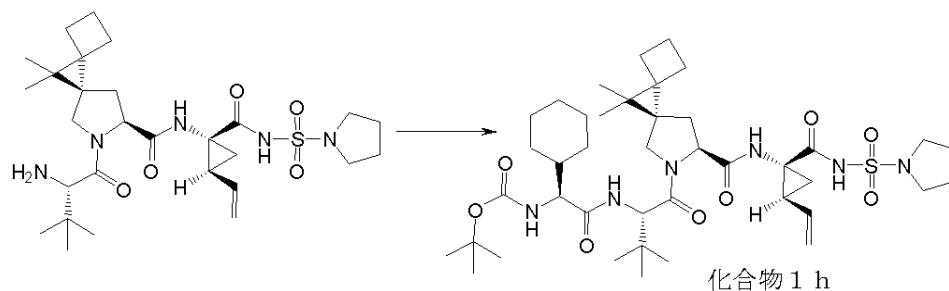
化合物 1 g 塩酸塩を、化合物 1 f (0.204 g ; 0.307 mmol) から工程 1 c に記載された方法に従い得た。TLC : R_f (DCM / MeOH 9 : 1) = 0.39 ; MS (方法 J) : M / z = 564 [M + 1]

50

【 0 2 5 4 】

工程 1 h :

【 化 1 8 】



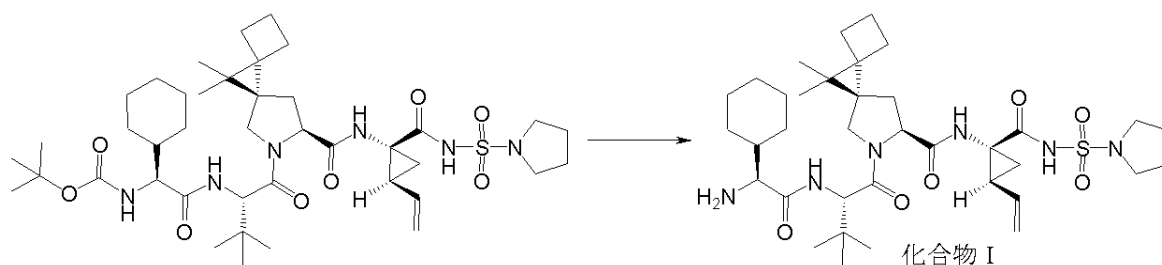
10

化合物 1 g (1.845 g ; 3.07 mmol) および BOC - L - シクロヘキシルグリシン (1.582 g ; 6.15 mmol) の DCM (65 mL) 溶液を 0 に冷却し、DIPEA (2.68 mL ; 15.37 mmol)、HATU (3.51 g ; 9.22 mmol) で処理した。16 時間、rt の後、反応混合物を DCM および 1 N HCl に分配し、有機物を飽和水性 NaHCO₃ で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。分取 HPLC (方法 K) による精製、後処理 (後処理 2) により、化合物 1 h を得た。LC - MS (方法 E) : R_t = 3.18 分 ; M / z = 826 [M + Na]

【 0 2 5 5 】

工程 1 i :

【 化 1 9 】



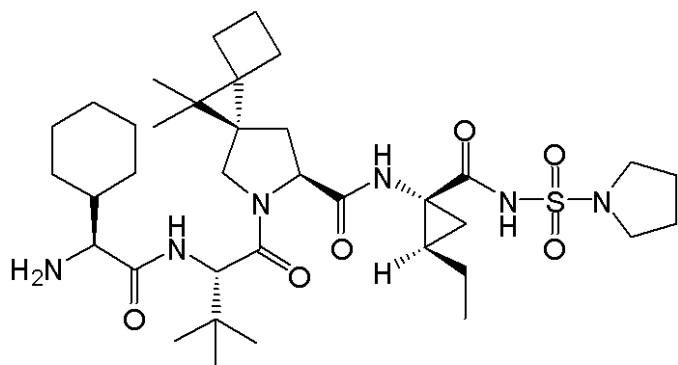
30

中間体 I 塩酸塩を化合物 1 h (1.64 g ; 2.042 mmol) から工程 1 c に記載された方法に従い得た。LC - MS (方法 E) : R_t = 1.95 分 ; M / z = 703 [M + 1]

【 0 2 5 6 】

中間体 II の製造 :

【 化 2 0 】

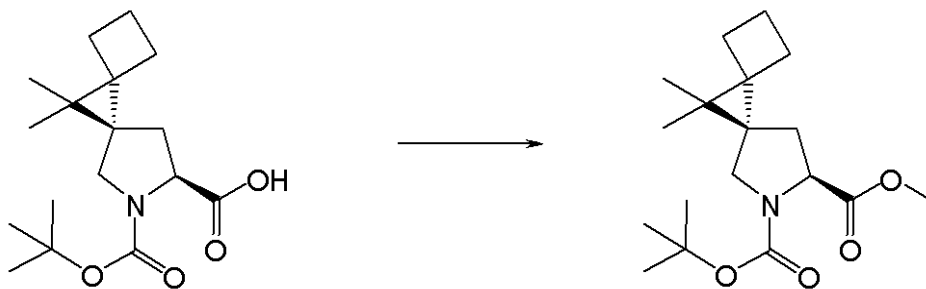


中間体 II

40

工程 2 a :

【化 2 1】



(5R,8S)-10,10-ジメチル-7-アザ-ジスピロ[3.0.4.1]デカン-7,8-ジカルボン酸7-tert-ブチルエステル

化合物 2 a

10

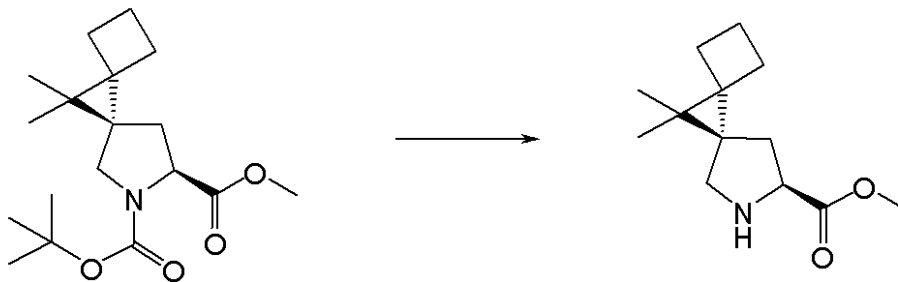
(5R,8S)-10,10-ジメチル-7-アザ-ジスピロ[3.0.4.1]デカン-7,8-ジカルボン酸7-tert-ブチルエステル(32.84 g ; 106 mmol)のDMF(1 L)溶液を K_2CO_3 (22.00 g ; 159 mmol)で、次いでヨウ化メチル(9.93 mL ; 159 mmol)で処理した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、真空で濃縮した。得られた残留物を水およびEtOAcに分配し、EtOAcで抽出した。有機物を合わせ、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離剤DCM/エチルエーテル120 : 1)して、化合物2 aを得た。TLC : R_f(DCM/エチルエーテル120 : 1) = 0.22 ; MS(方法J) : M/z = 346 [M + Na]

20

【 0 2 5 7】

工程 2 b :

【化 2 2】



化合物 2 b

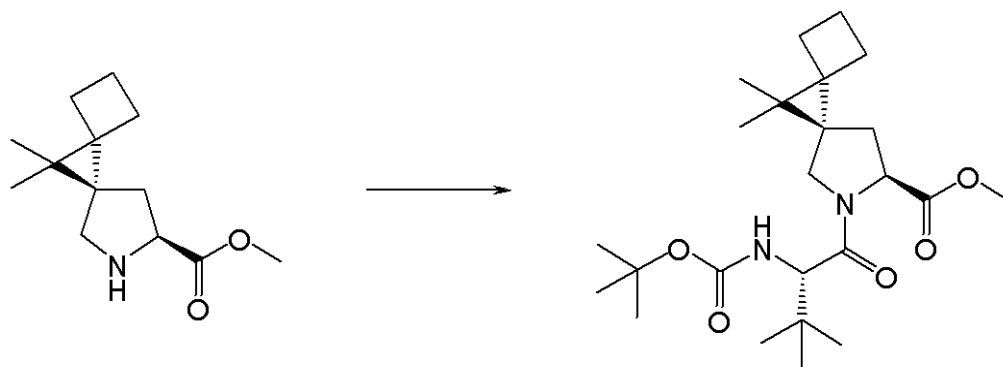
30

化合物 2 b 塩酸塩を化合物 2 a (6.3 g ; 19.48 mmol) から、工程 1 c に記載の方法に従い得た。MS(方法J) : M/z = 224 [M + 1]

【 0 2 5 8】

工程 2 c :

【化 2 3】



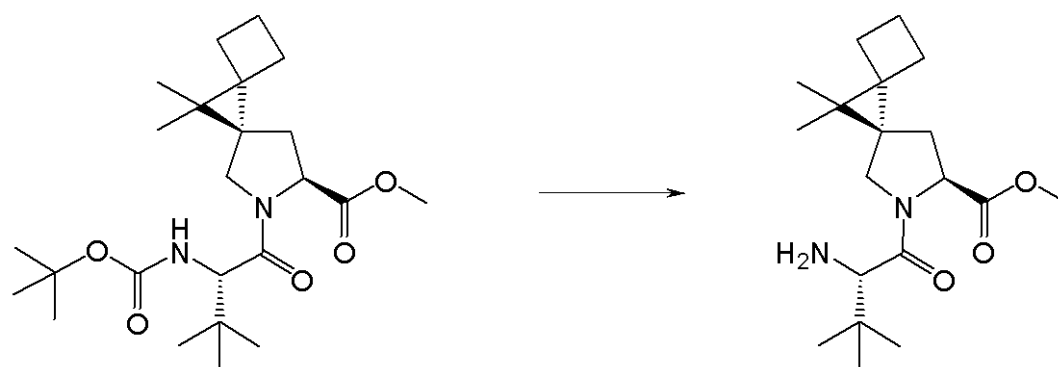
化合物 2 c

化合物 2 c を化合物 2 b 塩酸塩 (7.33 g ; 27.93 mmol) から、工程 1 f に記載した方法により製造し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー (溶離剤シクロヘキサン / EtOAc 1 : 1) した。TLC : R_f (ヘキサン / EtOAc 4 : 1) = 0.37 ; MS (方法 J) : M / z = 437 [M + 1]

【 0 2 5 9】

工程 2 d :

【化 2 4】



化合物 2 d

化合物 2 d 塩酸塩を化合物 2 c (10.55 g ; 24.16 mmol) から工程 1 c に記載された方法に従い得た。TLC : R_f (DCM / MeOH 95 : 5) = 0.39 ; MS (方法 J) : M / z = 337 [M + 1]

【 0 2 6 0】

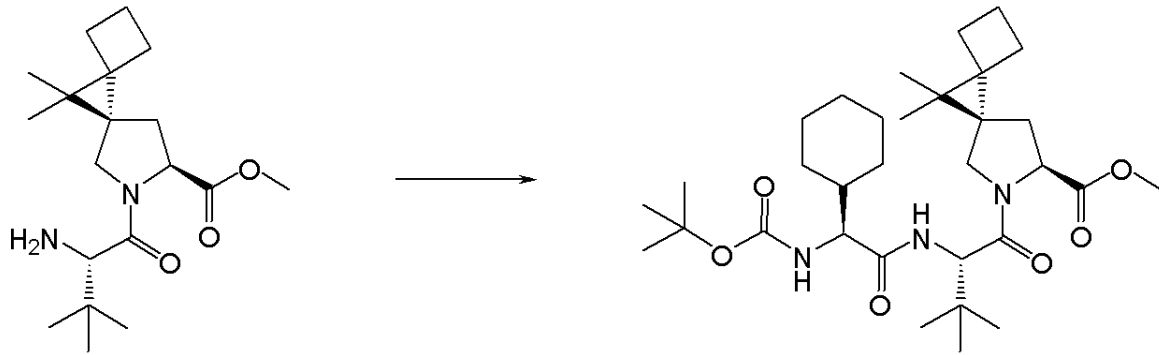
工程 2 e :

10

20

30

【化 2 5】



10

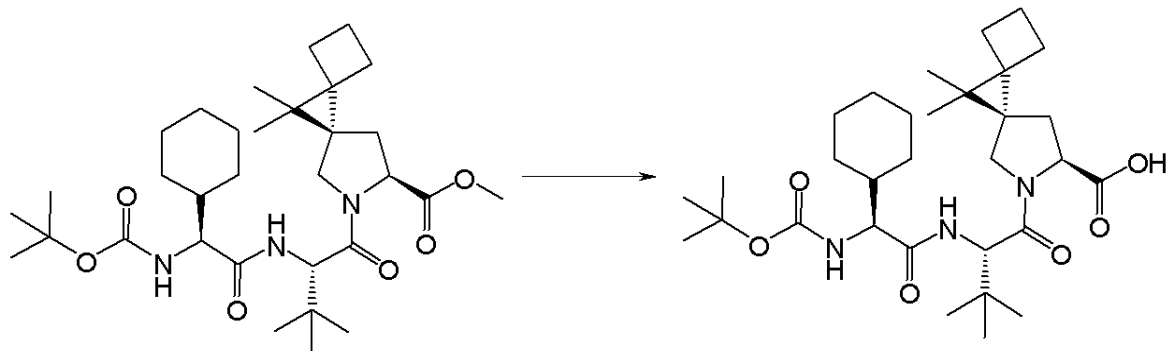
化合物 2 e

化合物 2 e を化合物 2 d (0.2 g ; 0.456 mmol) から工程 1 h に記載された方法に従い得た。LC - MS (方法 G) : $R_t = 2.21$ 分 ; $M/z = 598 [M + Na]$

【 0 2 6 1】

工程 2 f :

【化 2 6】



20

化合物 2 f

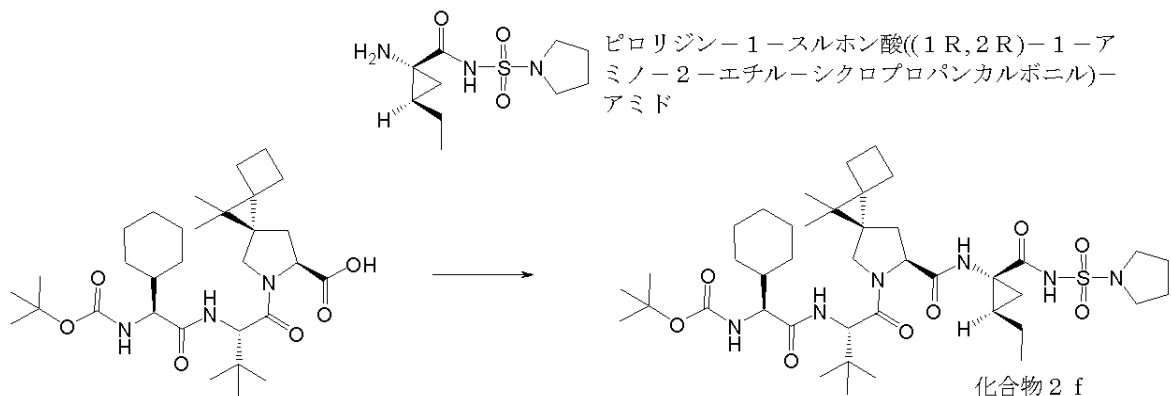
化合物 2 e (1.136 g ; 1.973 mmol) および $LiOH \cdot H_2O$ (0.09 g ; 2.17 mmol) の THF / MeOH / 水 (6 mL ; 2 : 1 : 1) 中の混合物を、 r_t で 16 時間撹拌した。反応混合物を水および EtOAc に分配した。水性相を 1 N HCl で酸性にし、EtOAc で抽出した。有機物を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して残留物を得て、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM / MeOH 100% から 9 : 1) して、化合物 2 f を得た。LC - MS (方法 G) : $R_t = 1.99$ 分 ; $M/z = 562 [M + 1]$

30

【 0 2 6 2】

工程 2 g :

【化 27】



10

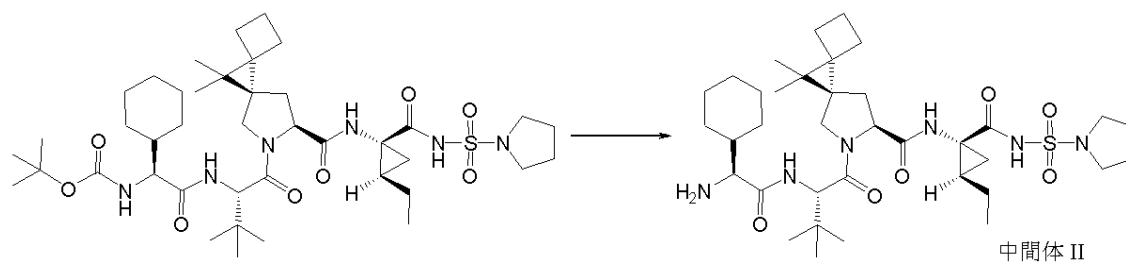
化合物 2 f (0.050 g ; 0.089 mmol) およびピロリジン - 1 - スルホン酸((1R,2R) - 1 - アミノ - 2 - エチル - シクロプロパンカルボニル) - アミド (0.030 g ; 0.093 mmol) の DCM (2 mL) 溶液を 0 に冷却し D I P E A (0.078 mL ; 0.445 mmol) および H A T U (0.102 g ; 0.267 mmol) で処理した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、DCM および 1 N H C l に分配した。有機物を飽和水性 N a H C O₃ 溶液で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、真空で濃縮して残留物を得て、分取 H P L C で精製した。後処理後(後処理 2)、化合物 2 g を得た。L C - M S (方法 G) : R t = 2.25 分 ; M / z = 828 [M + N a]

20

【 0 2 6 3 】

工程 2 h :

【化 28】



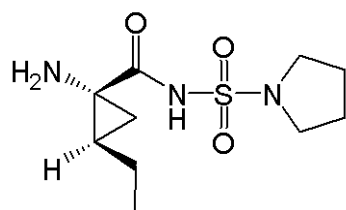
30

中間体 II 塩酸塩を化合物 2 g (0.02 g ; 0.025 mmol) から工程 1 c に記載された方法に従い得た。L C - M S (方法 G) : R t = 1.59 分 ; M / z = 706 [M + 1]

【 0 2 6 4 】

中間体 III の製造 : ピロリジン - 1 - スルホン酸((1R,2R) - 1 - アミノ - 2 - エチル - シクロプロパンカルボニル) - アミド :

【化 29】

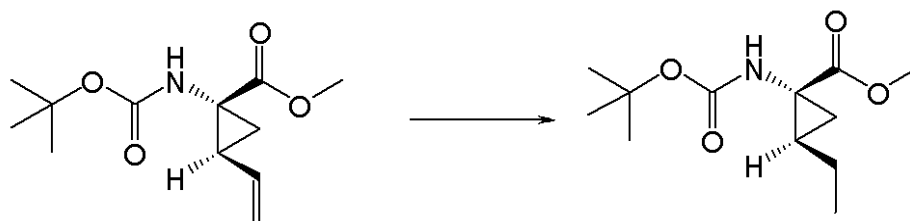


中間体 III

40

工程 3 a :

【化 3 0】



(1R,2S)-1-tert-ブトキシカルボ
ニルアミノ-2-ビニル-シクロプロパンカ
ルボン酸メチルエステル

化合物 3 a

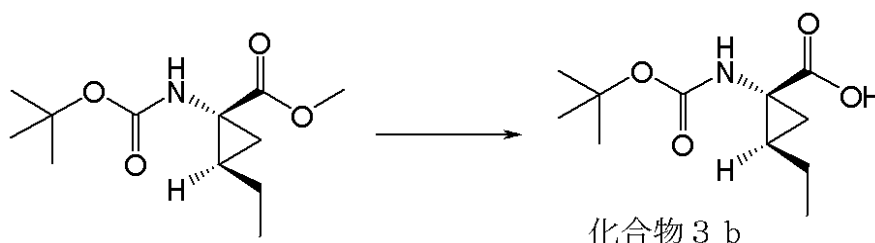
10

WO 2 0 0 0 9 5 5 8 に記載の方法により製造した(1R,2S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(60.16 g ; 249 mmol)を、2 L EtOH中、RTでH₂下Rh-Al₂O₃(5 g)触媒で水素化した。終了したら、触媒を濾去し、溶液を高真空下濃縮して、化合物 3 aを得た。MS(方法 J) : M / z = 266 [M + Na]

【 0 2 6 5】

工程 3 b :

【化 3 1】



化合物 3 b

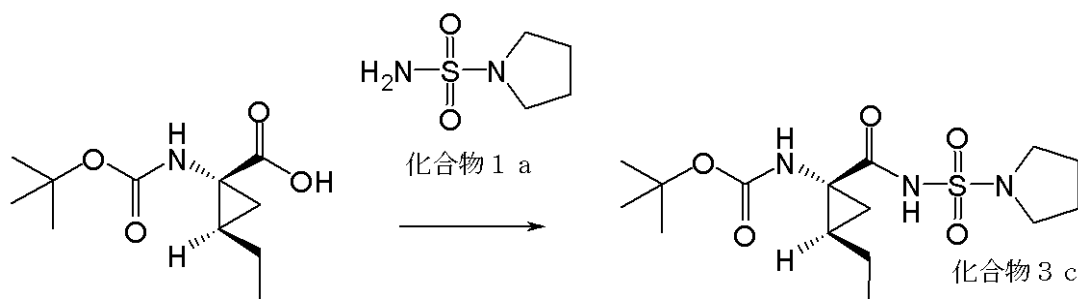
20

化合物 3 a (10 g ; 41.1 mmol)およびLiOH·H₂O(5.17 g ; 123 mmol)のTHF / MeOH / 水(440 mL ; 2 : 1 : 1)溶液を室温で20時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。得られた水性相をEtOAcで洗浄し、5 に冷却し、6 N HClで酸性化し、EtOAcで抽出した。有機物を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して残留物を得て、シクロヘキサンから結晶化して、化合物 3 bを得た。LC-MS(方法 G) : Rt = 1.40 分 ; M / z = 252 [M + Na]

【 0 2 6 6】

工程 3 c :

【化 3 2】



化合物 3 c

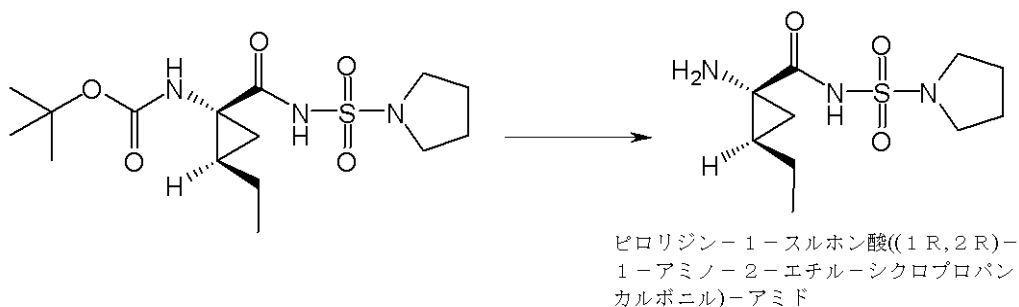
40

化合物 3 c を化合物 3 b (5 g ; 21.81 mmol)から、工程 1 b に記載する方法に従い得た。LC-MS(方法 D) : Rt = 1.91 分 ; M / z = 360 [M - 1]

【 0 2 6 7】

工程 3 d :

【化 3 3】



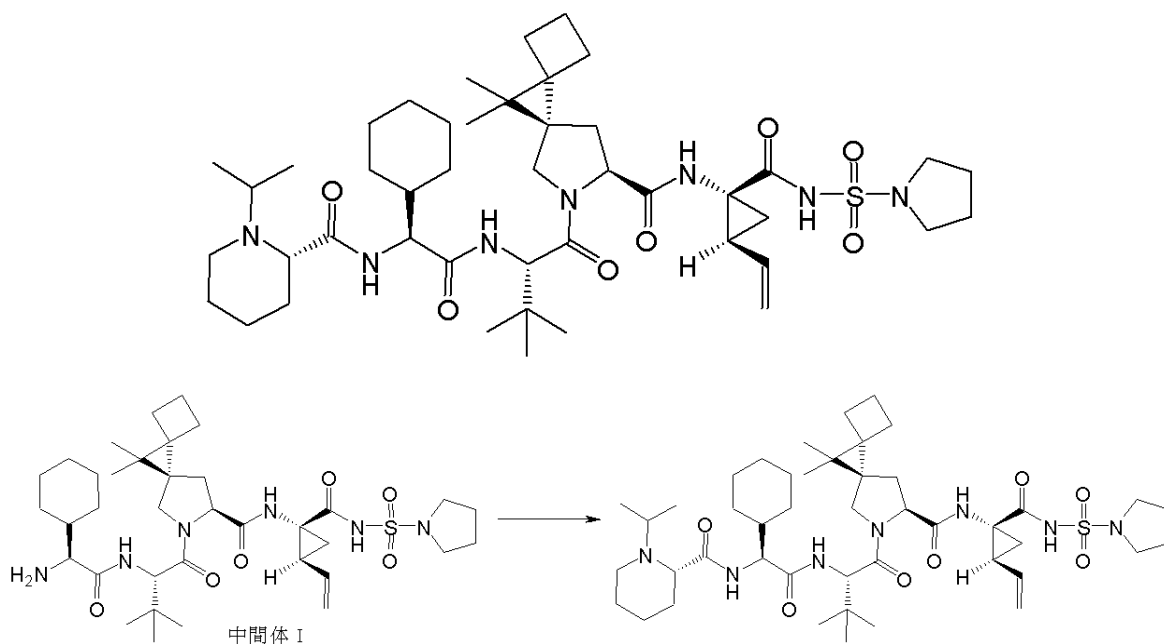
10

ピロリジン-1-スルホン酸((1R,2R)-1-アミノ-2-エチル-シクロプロパンカルボニル)-アミドヒドロクロライドを化合物 3c (4.602 g ; 12.73 mmol) から工程 1c に記載された方法に従い得た。LC-MS (方法 E) : $R_t = 1.06$ 分 ; $M/z = 262 [M+1]$

【 0 2 6 8 】

実施例 1 : 化合物 13

【化 3 4】



20

30

(S)-1-イソプロピル-ピペリジン-2-カルボン酸(1.39 g ; 8.11 mmol)の DMF (150 mL) 懸濁液を HATU (3.86 g ; 10.14 mmol) および DIPEA (3.54 mL ; 20.29 mmol) で処理し、RT で攪拌した。得られた溶液を中間体 I 塩酸塩 (5 g ; 6.76 mmol) で処理し、RT で、アルゴン下、1 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc に取り込み、水で洗浄した。水性相を EtOAc で抽出した。有機物を合わせ、飽和水性 NaHCO₃ で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、褐色油状物を得た。シリカゲル FC (溶離剤 : シクロヘキサンからシクロヘキサン/アセトン 3 : 2) での精製により、化合物 1 を泡状物として得た。TLC : R_f (シクロヘキサン/アセトン 3 : 2) = 0.23 ; LC-MS (方法 E) : $M/z = 856 [M+1]$; HPLC (方法 D) : $R_t = 2.13$ 分 ; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) = 10.2 (s, 1H), 9.6 (bs, 1H), 8.9 (d, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 5.5 (dt, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.15 (t, 1H), 4.05 (t, 1H), 3.4-3.65 (m, 5H), 3.3 (m, 4H), 3.1 (m, 2H), 2.85 (bs, 1H), 2.5 (t, 1H), 2.15 (m, 1H), 0.9-2.0 (m, 42H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H)。

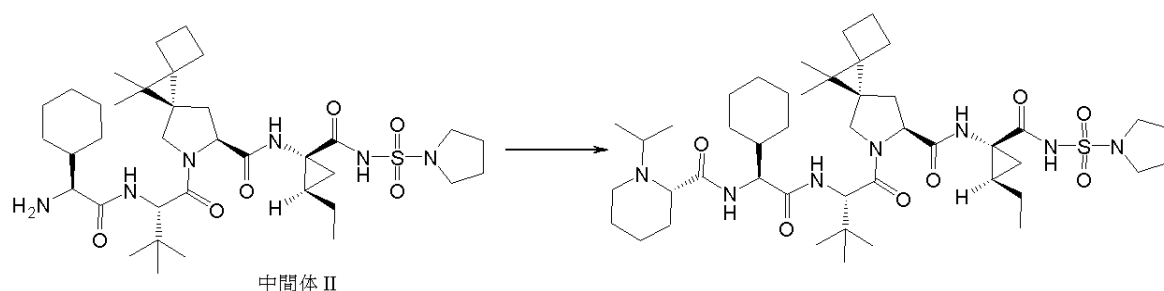
40

【 0 2 6 9 】

50

実施例 2 : 化合物 3 4

【化 3 5】



10

化合物 2 塩酸塩を中間体 II (0.28 g ; 0.378 mmol) から、化合物 1 の製造について記載した方法に従い得た。HPLC (方法 B) : $R_t = 3.70$ 分 ; MS (方法 J) $M/z = 858 [M + 1]$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) : δ (ppm) = 8.4 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 4.2 (t, 1H), 3.95 (bs, 1H), 3.4-3.7 (m, 9H), 3.0 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.05-1.1 (m, 43H), 1.05 (s, 9H), 0.9 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

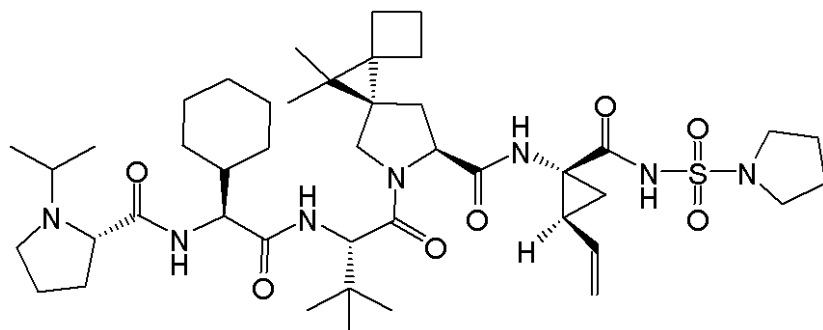
【0270】

以下の化合物を類似の方法で製造した :

実施例 3 : 化合物 1 5

20

【化 3 6】



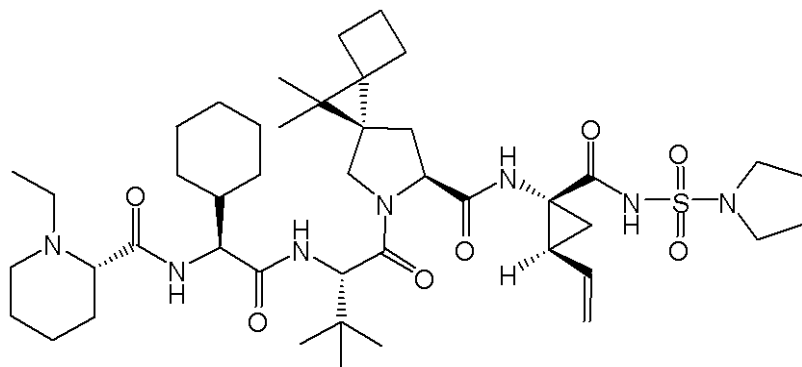
30

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) = 10.1 (s, 1H), 9.15 (bs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 5.5 (m, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.1 (t, 1H), 3.4-3.6 (m, 4H), 3.2 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.2 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 0.9-2.0 (m, 32H), 0.95 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H)。

【0271】

実施例 4 : 化合物 3 7

【化 3 7】



40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) : δ (ppm) = 8.4 (d, 1H), 5.75 (dt, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 4.2 (t, 1H), 3.8 (bs, 1H), 3.35-3.7 (m

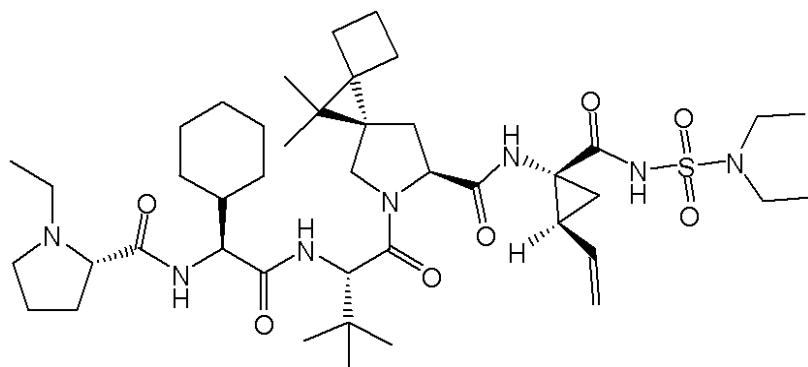
50

, 7H), 2.9-3.3 (m, 3H), 2.2 (m, 1H), 1.1-2.1 (m, 35H), 1.05 (s, 9H), 0.9 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

【 0 2 7 2 】

実施例 5 : 化合物 6 3

【化 3 8 】



10

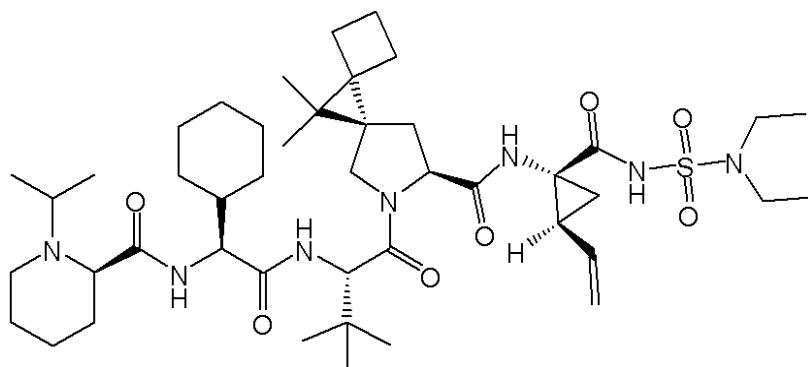
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm)=10.2 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.1 (t, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.2 (m, 4H), 3.1 (bs, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.1 (m, 2H), 1.5-1.95 (m, 17H), 1.25 (t, 1H), 0.9-1.15 (m, 24H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H)。

20

【 0 2 7 3 】

実施例 6 : 化合物 6 5

【化 3 9 】



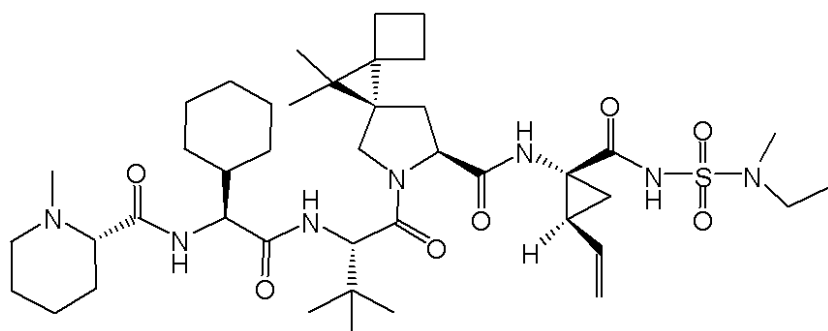
30

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm)=10.15 (s, 1H), 9.5 (t, 1H), 8.8 (m, 2H), 8.0 (d, 1H), 5.55 (dt, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.1 (t, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.6 (d, 1H), 3.5 (d, 1H), 3.3 (m, 5H), 2.9 (bs, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.0-2.0 (m, 34H), 1.1 (t, 6H), 1.0 (s, 9H), 0.9 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。

【 0 2 7 4 】

実施例 7 : 化合物 9 3

【化 4 0 】



40

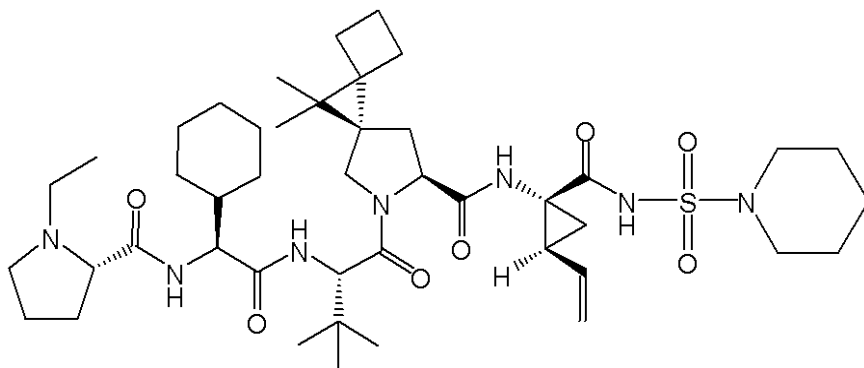
50

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm)=10.2 (s, 1H), 9.5 (bs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.1 (t, 1H), 3.75 (t, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.75 (m, 3H), 2.65 (m, 3H), 2.1 (m, 1H), 1.05-2.0 (m, 28H), 1.05 (t, 3H), 0.9 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H)。

【 0 2 7 5 】

実施例 8 : 化合物 9 5

【 化 4 1 】



10

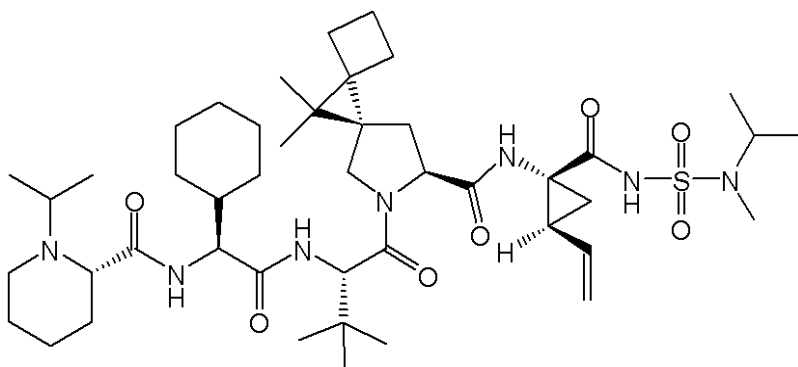
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm)=10.2 (s, 1H), 9.56 (bs, 1H), 8.7 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.15 (t, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.0-3.5 (m, 8H), 0.75-2.5 (m, 28H), 0.95 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H)。

20

【 0 2 7 6 】

実施例 9 : 化合物 1 0 8

【 化 4 2 】



30

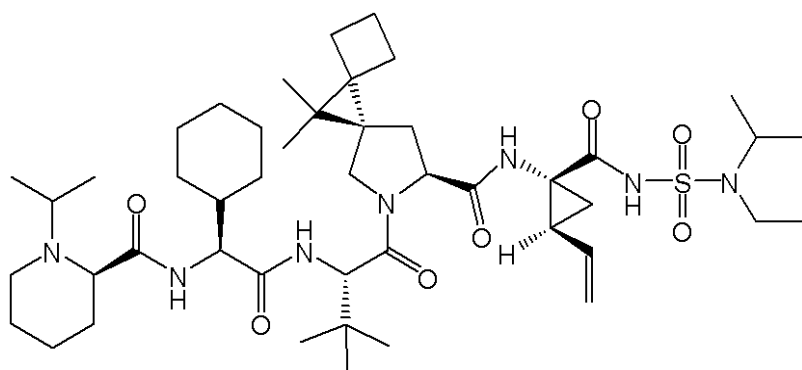
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm)=10.1 (s, 1H), 9.5 (bs, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 6.0 (dt, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.1 (t, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.55 (m, 3H), 2.9 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 2.1 (m, 1H), 1.0-2.0 (m, 34H), 1.05 (t, 6H), 1.0 (s, 9H), 0.9 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。

40

【 0 2 7 7 】

実施例 1 0 : 化合物 1 2 0

【化 4 3】



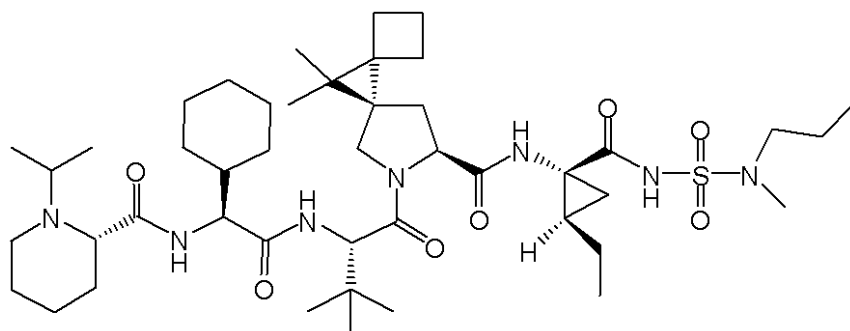
10

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm)=10.1 (s, 1H), 9.4 (bs, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 5.6 (dt, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.1 (t, 1H), 3.95 (t, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.35-3.4 (m, 4H), 3.2 (m, 2H), 2.85 (bs, 1H), 2.1 (m, 1H), 0.9-2.0 (m, 50H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H)。

【 0 2 7 8 】

実施例 1 1 : 化合物 1 4 2

【化 4 4】



20

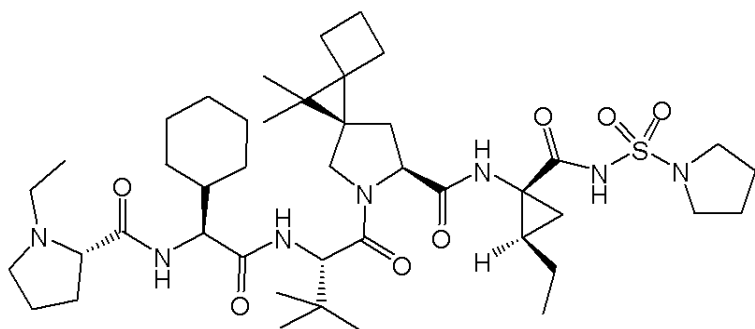
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm)=10.15 (s, 1H), 9.5 (bs, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.1 (t, 1H), 4.0 (t, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 0.75-2.0 (m, 45H), 0.95 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.8 (s, 3H)。

30

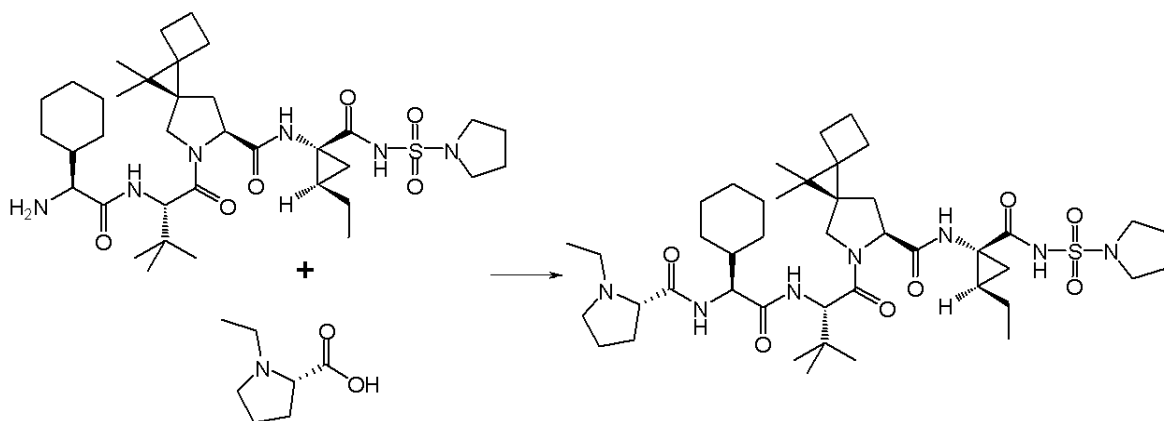
【 0 2 7 9 】

実施例 1 2 : 化合物 9 9

【化 4 5】



10



20

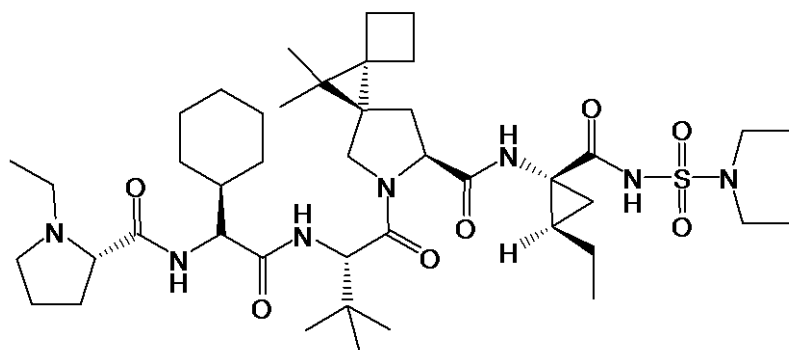
100 mg (0.14 mmol) (5R, 8S) - 7 - [(2S) - 2 - {(2S) - 2 - アミノ - 2 - シクロヘキシルアセチル}アミノ] - 3,3 - ジメチルブタノイル] - N - {(1R, 2R) - 2 - エチル - 1 - [(ピロリジン - 1 - イルスホニル)カルバモイル]シクロプロピル} - 10,10 - ジメチル - 7 - アザジスピロ[3.0.4.1]デカン - 8 - カルボキサミド(ヒドロクロライド塩)、20 mg (0.14 mmol) (S) - 1 - エチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸(リチウム塩)、77 mg (0.20 mmol) HATU および 0.1 mL (0.61 mmol) DIPEA の 4 mL DMF 中の混合物を RT で 1 時間撹拌した。反応混合物を DCM で希釈し、10% 水性 KHSO_4 溶液で洗浄した。水性層を DCM (3 ×) で抽出し、合わせた有機層を飽和 30
水性 NaHCO_3 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC で精製して、表題化合物を得た。LC - MS (方法 E) : $R_t = 1.862$ 分 ; $M/z = 830.5 [M+H]^+$; HPLC (方法 D) : $R_t = 2.093$ 分。 ^1H -NMR (500 MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 0.83$ (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H), 0.88-0.91 (m, 5 H), 0.93 (s, 9 H), 1.28-1.44 (m, 6 H), 1.52-1.80 (m, 22 H), 1.83-1.90 (m, 5 H), 2.04-2.07 (m, 1 H), 2.23-2.26 (m, 1 H), 2.40-2.47 (m, 2 H), 2.84-2.85 (m, 1 H), 3.11-3.13 (m, 1 H), 3.31-3.34 (m, 4 H), 3.49-3.54 (m, 2 H), 4.11 (dd, 1 H), 4.41 (dd, 1 H), 4.53 (d, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 8.55 (bs, 1 H)。

【0280】

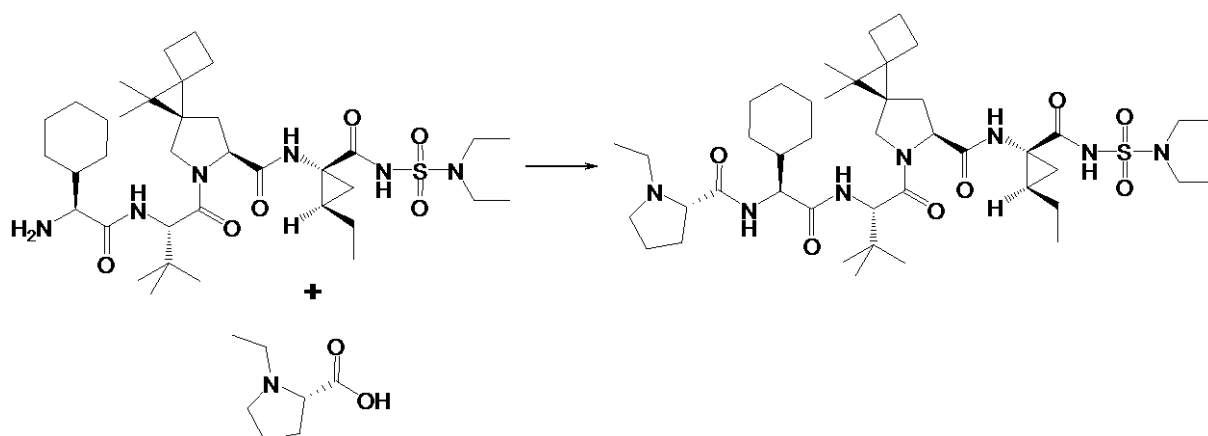
実施例 13 : 化合物 100

40

【化 4 6】



10



20

100 mg (0.14 mmol) (5R, 8S) - 7 - [(2S) - 2 - {(2S) - 2 - アミノ - 2 - シクロヘキシルアセチル}アミノ} - 3, 3 - ジメチルブタノイル] - N - [(1R, 2R) - 1 - {(ジエチルアミノ)スルホニル}カルバモイル} - 2 - エチルシクロプロピル] - 10, 10 - ジメチル - 7 - アザジスピロ[3.0.4.1]デカン - 8 - カルボキサミド(ヒドロクロライド塩)(ピロリジンの代わりにジエチルアミンで出発して、中間体 I についての記載に準じて製造)、29 mg (0.20 mmol) (S) - 1 - エチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸(リチウム塩)、102 mg (0.27 mmol) HATU および 0.1 mL (0.60 mmol) DIPEA の 3 mL DCM 中の混合物を RT で一夜撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、粗物質を分取 HPLC で精製して、表題化合物を得た。LC - MS (方法 E) : R_t = 2.636 分 ; M / z = 830.5 [M - H] ; HPLC (方法 B) : R_t = 3.813 分。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): d=0.91 (s, 3 H), 0.94 (s, 3 H), 1.00 (t, 3 H), 1.02 (s, 9 H), 1.06-1.13 (m, 7 H), 1.22 (t, 6 H), 1.71-2.00 (m, 15 H), 2.12-2.23 (m, 2 H), 2.32-2.41 (m, 1 H), 2.51-2.58 (m, 1 H), 2.61-2.69 (m, 1 H), 3.10-3.13 (m, 1 H), 3.21-3.24 (m, 1 H), 3.35 -3.46 (m, 4 H), 3.52-3.62 (m, 2 H), 4.28-4.35 (m, 2 H), 4.76 (d, 1 H), 7.03 (bs, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 9.90 (bs, 1 H)。

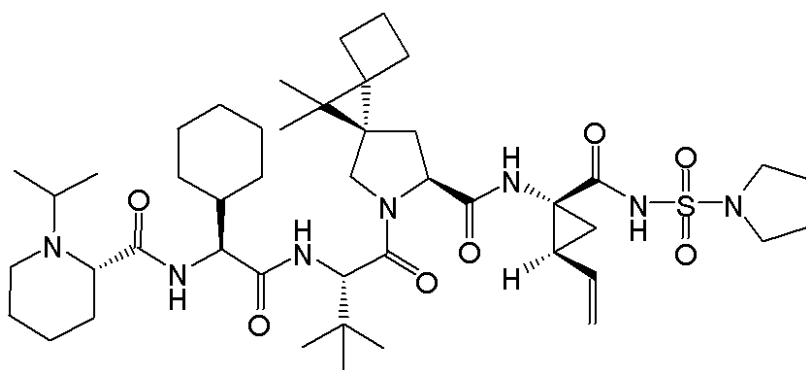
30

40

【0281】

実施例 14 : 化合物 174

【化 4 7】



10

化合物 100 に準じて製造した

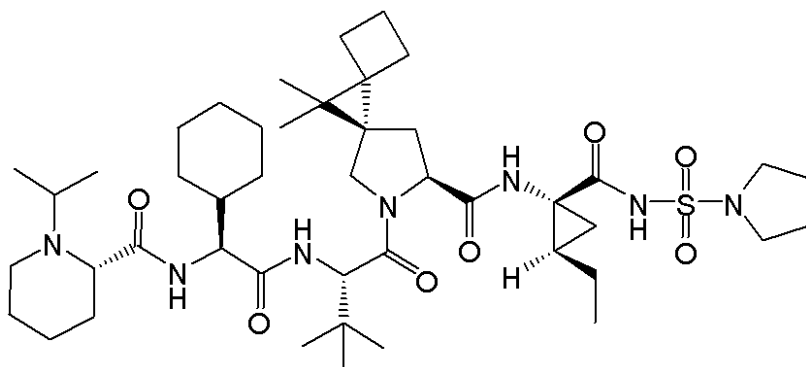
¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.82 (d, 9 H) 0.88 - 1.03 (m, 7 H) 1.04 - 1.22 (m, 3 H) 1.09 (t, 12 H) 1.26 (br. s., 2 H) 1.65 (br. s., 8 H) 1.83 (br. s., 8 H) 1.97 (br. s., 2 H) 2.10 (br. s., 2 H) 2.37 (br. s., 1 H) 2.55 (br. s., 1 H) 2.72 (br. s., 1 H) 3.19 - 3.36 (m, 1 H) 3.29 (ddd, 3 H) 3.39 (br. s., 1 H) 3.45 (br. s., 2 H) 3.58 (s, 1 H) 3.94 (br. s., 1 H) 4.20 (br. s., 1 H) 4.58 (br. s., 1 H) 5.05 (s, 1 H) 5.19 (s, 1 H) 5.61 (s, 1 H) 6.62 (br. s., 1 H) 6.94 (d, 1 H) 9.36 (br. s., 1 H) 9.74 (br. s., 1 H) 11.97 (br. s., 1 H)

【 0 2 8 2 】

20

実施例 15 : 化合物 203

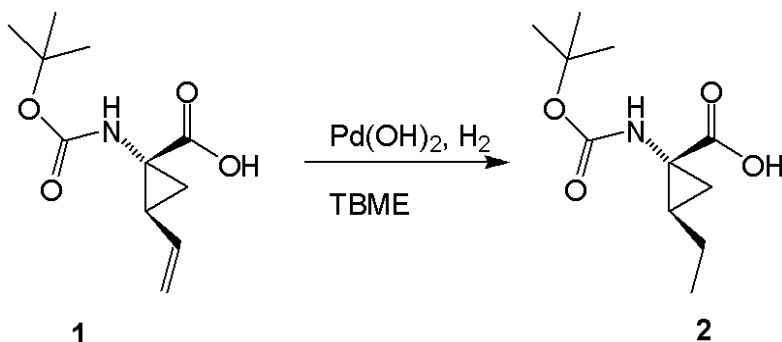
【化 4 8】



30

工程 a

【化 4 9】



40

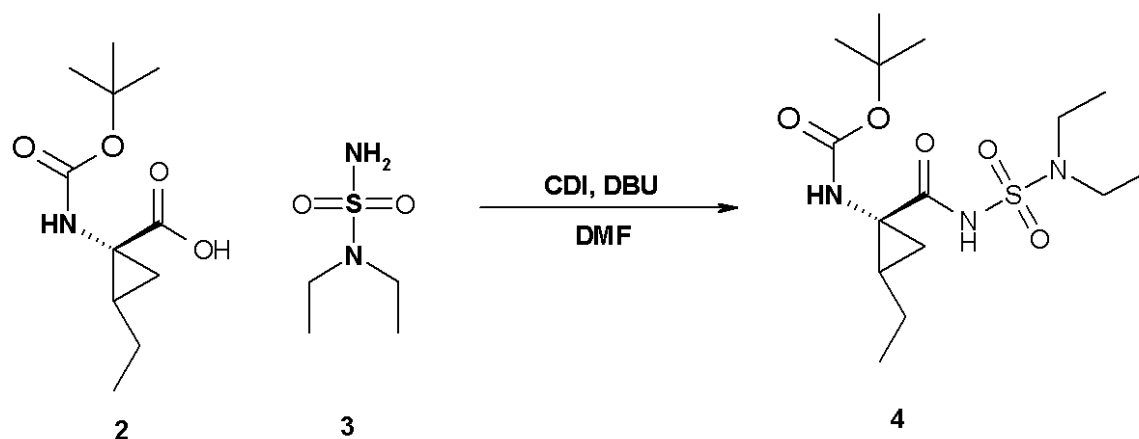
2 を、文献(J. Org. Chem., 2005, 70, 5869)に記載された方法を修飾して製造した。
1 (1.004 g、4.40 mmol) を T B M E (25 ml) に溶解し、20% Pd(OH)₂ / C (150 mgs) で3時間、水素化した(1気圧水素ガス)。懸濁液をセライトで濾過し、粗物質を減圧下濃縮した。粗物質を水-エタノールから結晶化する。粗物質を100 ml 水に取り込み、70℃に加熱し、エタノールを溶液が透明になるまで滴下する。溶液を一夜冷却させ、固体を濾過して、純粋生成物 2 (494 mgs、2.155 mmol、49% 収率) を得る。純粋生成物を真空下乾燥させる。

50

【 0 2 8 3 】

工程 b

【 化 5 0 】



10

DMF (2 ml)中の2 (100 mg、0.436 mmol)に、CDI (150 mgs、0.925 mmol)を添加し、攪拌し、100 で1時間加熱する。攪拌溶液に、3 (100 mgs、0.657 mmol)およびDBU (0.5 ml、3.32 mmol)を添加し、室温で一夜攪拌する。粗物質を酢酸エチル (25 ml)で希釈し、連続的に1 M 硫酸 (3 × 100 ml)および飽和塩水 (3 × 100 ml)で洗浄する。生成物含有酢酸エチル層を減圧下濃縮し、溶離剤として0 - 50 % 酢酸エチルのヘプタン溶液を使用するシリカカラムで精製して、純粋生成物4 (64 mgs、0.176 mmol、40 %)を得る。

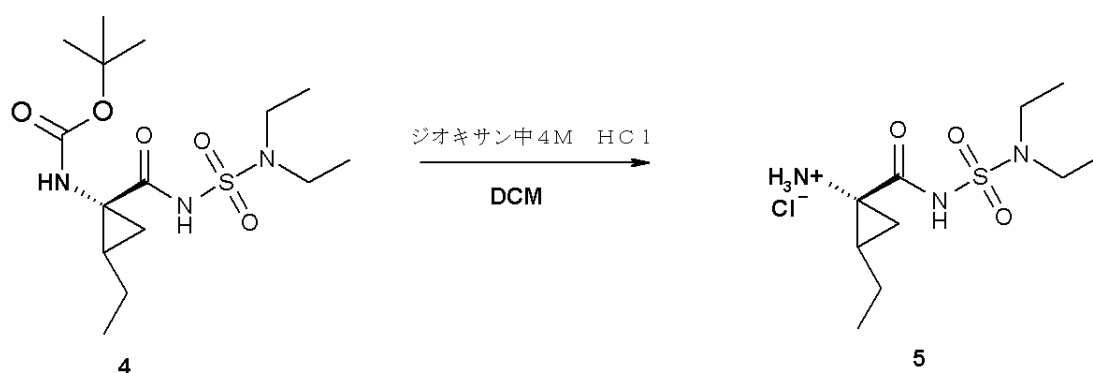
20

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 1.00 (t, $J=7.20$ Hz, 3 H) 1.05 - 1.13 (m, 1 H) 1.22 (t, $J=7.20$ Hz, 6 H) 1.36 - 1.43 (m, 1 H) 1.48 (s, 9 H) 1.56 (br. s., 4 H) 3.42 (dd, 4 H) 4.67 - 5.59 (m, 1 H)

【 0 2 8 4 】

工程 c

【 化 5 1 】



30

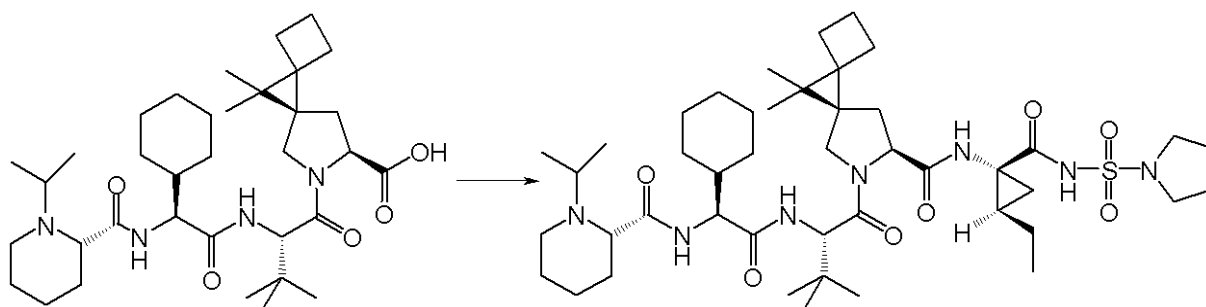
4 (64 mgs、0.176 mmol)をDCM (1 ml)に溶解し、4 M HClのジオキサン (1 ml)溶液を添加し、32 で1時間、脱保護が完了するまで攪拌して、粗5を得た。粗物質を減圧下濃縮し、さらに精製せずに次工程に使用する。

40

【 0 2 8 5 】

工程 d

【化 5 2】



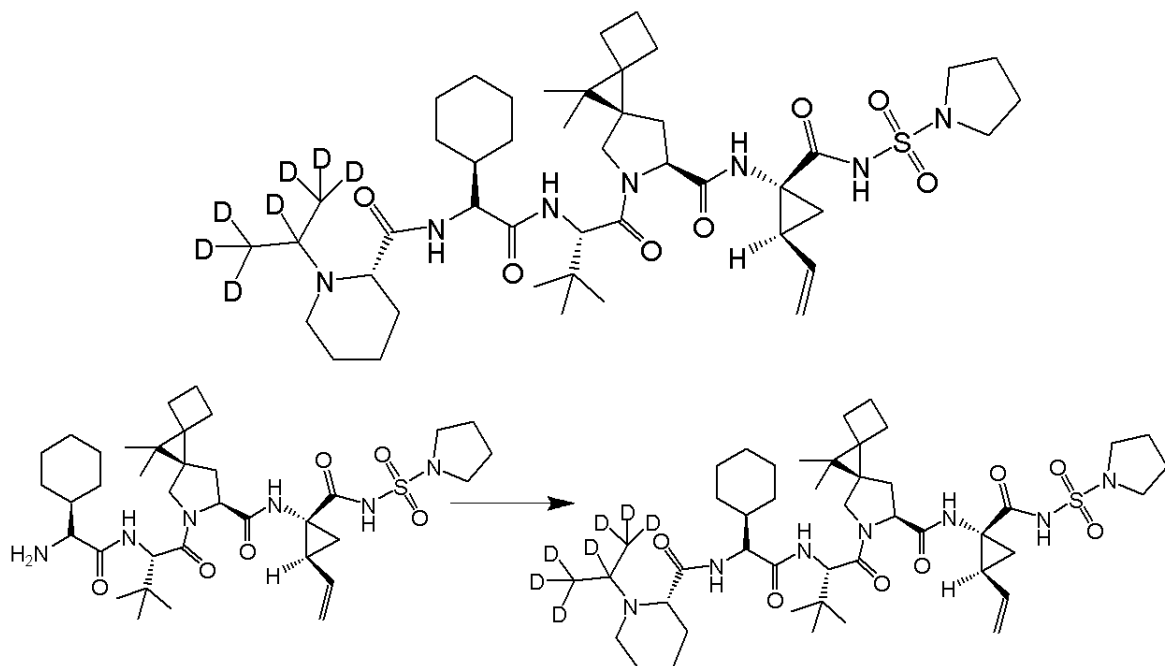
(5R, 8S) - 7 - ((S) - 2 - {(S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - [((S) - 1 - イソプロピル - ピペリジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - アセチルアミノ} - 3,3 - ジメチル - ブチリル) - 10,10 - ジメチル - 7 - アザ - ジスピロ[3.0.4.1]デカン - 8 - カルボン酸(実施例150工程c参照)(90mg、0.146mmol)および5(55mg、0.210mmol)のDMF(1ml)溶液に、DIPEA(0.5ml、2.86mmol)、HATU(80mg、0.210mmol)を添加し、反応が完了するまで撹拌する。粗物質を酢酸エチルで希釈し、飽和塩水で洗浄して、DMFを除去する。粗酢酸エチル層を減圧下濃縮し、精製する。アンモニア(0.1%)のアセトニトリル - 水を使用するHPLC精製により、生成物(4mg、0.0046mmol、3%収率)を得る。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.83 (d, 8 H) 0.98 (br. s., 1 H) 1.00 (s, 9 H) 1.09 - 1.26 (m, 11 H) 1.54 (d, 10 H) 1.63 (br. s., 2 H) 1.68 (br. s., 4 H) 1.87 (d, 8 H) 2.09 (br. s., 1 H) 2.26 (s, 1 H) 2.40 (br. s., 1 H) 2.61 (br. s., 1 H) 3.22 (d, 1 H) 3.24 (s, 1 H) 3.33 (s, 1 H) 3.31 (d, 2 H) 3.44 (s, 2 H) 3.53 (s, 2 H) 3.95 (br. s., 1 H) 4.23 (s, 2 H) 4.58 (s, 1 H) 6.64 (br. s., 1 H) 6.93 (s, 1 H) 9.42 (br. s., 1 H) 9.69 (s, 1 H) 12.00 (br. s., 1 H)

【0286】

実施例16：化合物145

【化 5 3】



(S) - 1 - D₇ - イソプロピル - ピペリジン - 2 - カルボン酸(0.039g; 0.108mmol)、DIPEA(0.047mL; 0.27mmol)およびHATU(0.041g; 0.108mmol)のDMF(2mL)溶液を、15分間、環境温度で撹拌した。(5R, 8S) - 7 - [(S) - 2 - ((S) - 2 - アミノ - 2 - シクロヘキシル - アセチルアミノ) - 3,3 - ジメチル - ブチリル] - 10,10 - ジメチル - 7 - アザ - ジスピロ[3.0.4.1]デカン - 8 - カル

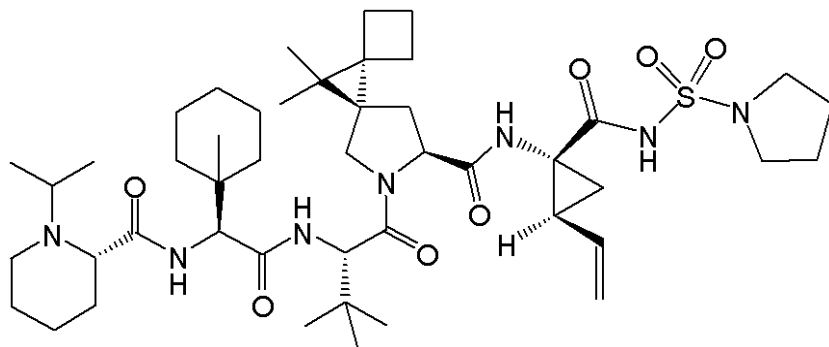
ボン酸[(1R,2S)-1-(ピロリジン-1-スルホニルアミノカルボニル)-2-ビニル-シクロプロピル]-アミド(0.040g; 0.054mmol)添加後、反応混合物を一夜攪拌し、後処理せずに分取HPLC(方法L)で精製して、表題化合物を得た。HPLC(方法A3)Rt=5.69分; MS(方法E): M/z=863[M+1]; ¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆): 0.84 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H), 0.95 (s, 9 H), 0.96-1.23 (m, 7 H), 1.23-1.27 (m, 2 H), 1.35-1.50 (m, 2 H), 1.55-2.00 (m, 19 H), 2.09-2.17 (m, 1 H), 2.81-2.88 (m, 1 H), 3.23-3.36 (m, 6 H), 3.54 (dd, 2 H), 3.99 (dd, 1 H), 4.13 (dd, 1 H), 4.41 (dd, 1 H), 4.55 (d, 1 H), 5.10 (dd, 2 H), 5.51 (ddd, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 8.72 (d, 1 H), 9.49 (bs, 1 H), 10.17 (bs, 1 H)。

【0287】

10

実施例17: 化合物135

【化54】

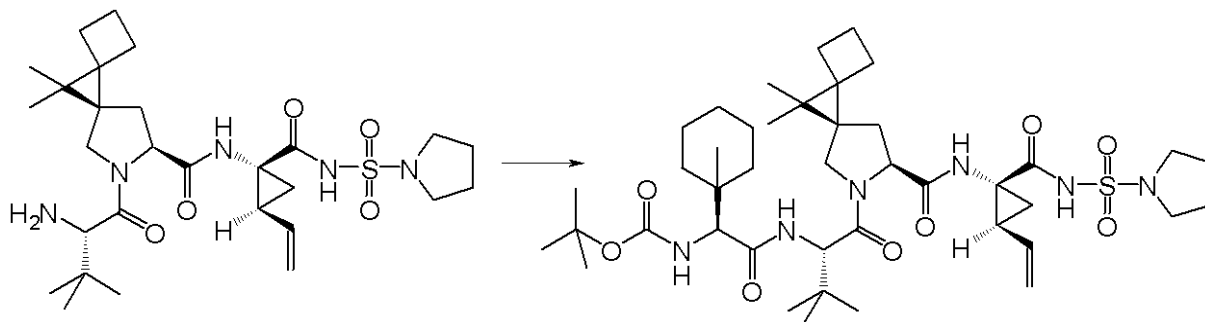


20

工程 a

[(S)-((S)-1-{(5R,8S)-10,10-ジメチル-8-[(1R,2S)-1-(ピロリジン-1-スルホニルアミノカルボニル)-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル]-7-アザ-ジスピロ[3.0.4.1]デカン-7-カルボニル}-2,2-ジメチル-プロピルカルバモイル)-(1-メチル-シクロヘキシル)-メチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化55】



30

(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-(1-メチル-シクロヘキシル)-酢酸(0.217g; 0.80mmol)(Tetrahedron Let. 2007, 48, 6343-6347に従い製造)およびHATU(0.38g; 1.00mmol)のDCM(10mL)溶液を、20分間、環境温度で攪拌した。DIPEA(0.698mL; 4.00mmol)および(5R,8S)-7-((S)-2-アミノ-3,3-ジメチル-ブチリル)-10,10-ジメチル-7-アザ-ジスピロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボン酸[(1R,2S)-1-(ピロリジン-1-スルホニルアミノカルボニル)-2-ビニル-シクロプロピル]-アミド(0.400g; 0.67mmol)のDCM(10mL)溶液添加後、反応混合物を15時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、残留物を分取HPLCで精製して(方法L)、表題化合物を得た。LC-MS(方法E): Rt=2.91分; M/z=818[M+H]、HPLC(方法A3) Rt=7.18分

40

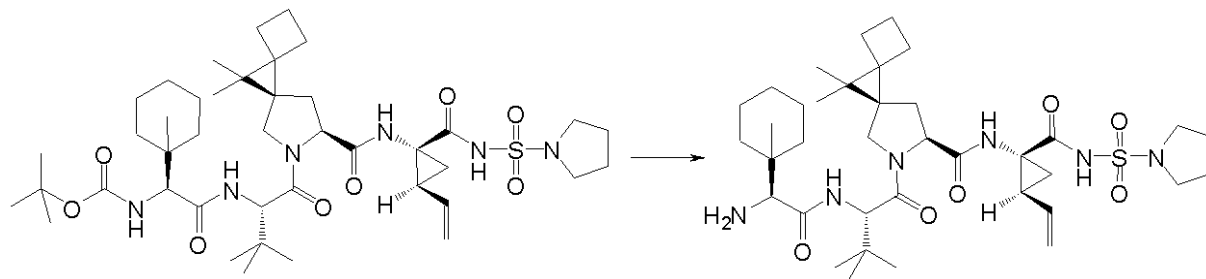
【0288】

工程 b

(5R,8S)-7-((S)-2-((S)-2-アミノ-2-(1-メチル-シクロヘキシル)

50

- アセチルアミノ]-3,3-ジメチル-ブチリル}-10,10-ジメチル-7-アザ-ジスピロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボン酸[(1R,2S)-1-(ピロリジン-1-スルホニルアミノカルボニル)-2-ビニル-シクロプロピル]-アミド
【化56】



10

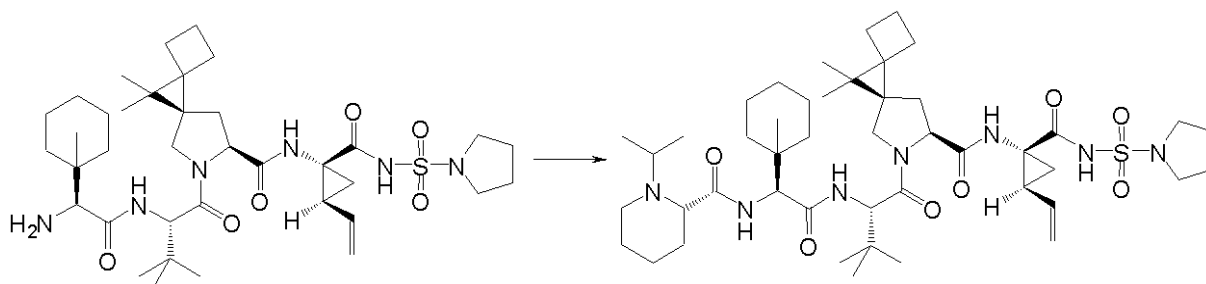
[(S)-((S)-1-((5R,8S)-10,10-ジメチル-8-[(1R,2S)-1-(ピロリジン-1-スルホニルアミノカルボニル)-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル]-7-アザ-ジスピロ[3.0.4.1]デカン-7-カルボニル}-2,2-ジメチル-プロピルカルバモイル)-(1-メチル-シクロヘキシル)-メチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.219g; 0.27mmol)および2.0mL HCl(ジオキサン中4M)の2mL ジオキサン中の混合物を、環境温度で2時間撹拌した。混合物を減圧下濃縮し、2回DCMと共蒸発させて、表題化合物を得て、それを次工程にさらに精製せずに使用した。LC-MS(方法E): Rt = 1.64分; M/z = 717[M+]; HPLC(方法A3): Rt = 4.82分

20

【0289】

工程c

【化57】



30

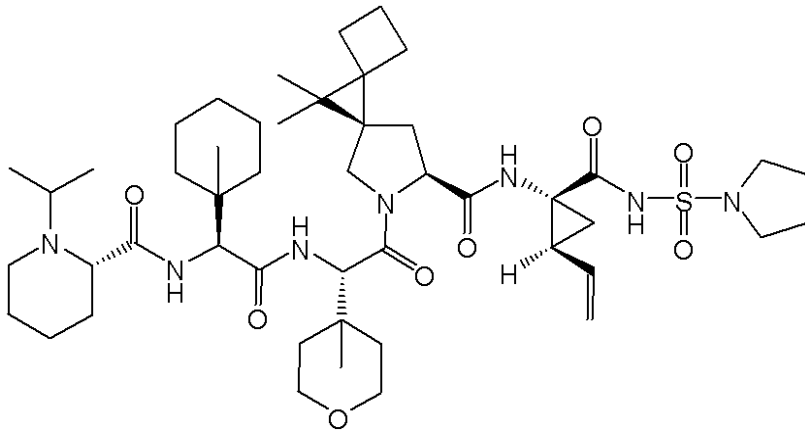
(S)-1-イソプロピル-ピペリジン-2-カルボン酸(0.014g; 0.080mmol)およびHATU(0.038g; 0.100mmol)のDMF(2mL)溶液を、30分間、環境温度で撹拌した。DIPEA(0.070mL; 0.398mmol)および((5R,8S)-7-((S)-2-((S)-2-アミノ-2-(1-メチル-シクロヘキシル)-アセチルアミノ)-3,3-ジメチル-ブチリル}-10,10-ジメチル-7-アザ-ジスピロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボン酸[(1R,2S)-1-(ピロリジン-1-スルホニルアミノカルボニル)-2-ビニル-シクロプロピル]-アミド(0.050g; 0.066mmol)の添加後、反応混合物を3時間撹拌し、後処理せずに分取HPLC(方法L)で精製して、表題化合物を得た。HPLC(方法A3)Rt = 5.40分; MS(方法E): M/z = 870[M+]; ¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): 0.82(s, 3H), 0.83(s, 3H), 0.91(s, 3H), 0.94(s, 9H), 1.15-1.35(m, 11H), 1.39-1.55(m, 6H), 1.65-1.85(m, 12H), 2.09-2.17(m, 1H), 2.79-2.86(m, 1H), 3.24-3.36(m, 6H), 3.23-3.36(m, 6H), 3.40-3.51(m, 3H), 3.53-3.55(m, 2H), 4.52-4.58(m, 2H), 5.15(dd, 2H), 5.50(ddd, 1H), 8.00(d, 1H), 8.62(d, 1H), 9.50(bs, 1H), 10.19(bs, 1H)。

40

【0290】

実施例18: 化合物147

【化 5 8】



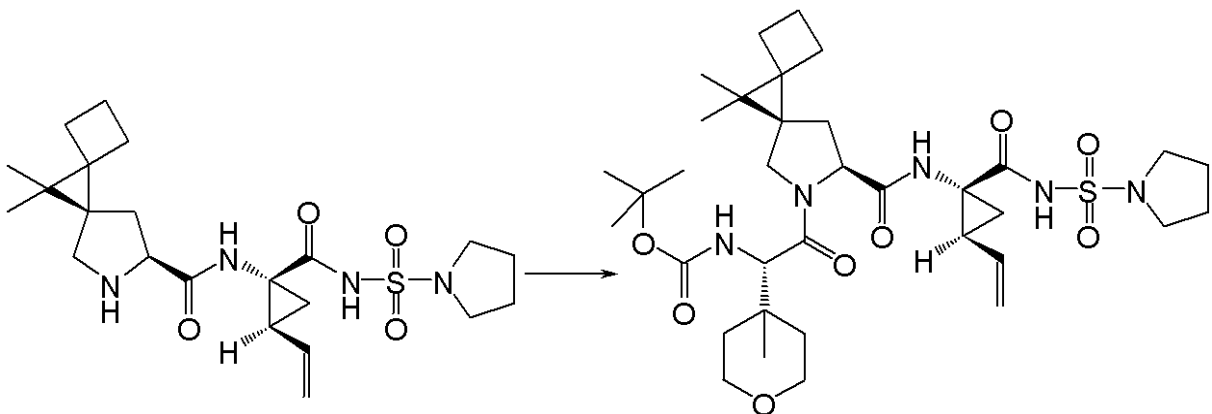
10

工程 a

[(S)-2-{(5R,8S)-10,10-ジメチル-8-[(1R,2S)-1-(ピロリジン-1-スルホニルアミノカルボニル)-2-ビニル-シクロプロピル-カルバモイル]-7-アザ-ジスピロ[3.0.4.1]デカ-7-イル}-1-(4-メチル-テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化 5 9】

20



30

(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-メチル-テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-酢酸(0.306 g; 1.12 mmol)(Tetrahedron Let. 2007, 48, 6343-6347に従い製造)およびHATU(0.581 g; 1.53 mmol)のDCM(20 mL)溶液を、10分間、環境温度で撹拌した。DIPEA(1.05 mL; 6.11 mmol)および(5R,8S)-10,10-ジメチル-7-アザ-ジスピロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボン酸[(1R,2S)-1-(ピロリジン-1-スルホニルアミノカルボニル)-2-ビニル-シクロプロピル]-アミド(0.57 g; 1.02 mmol)を添加し、反応混合物を一夜撹拌し、後処理せずに分取HPLC(方法L)で精製して、表題化合物を得た。LC-MS(方法E): Rt = 2.55分; M/z = 706 [M+]; HPLC(方法A3): Rt = 6.16分

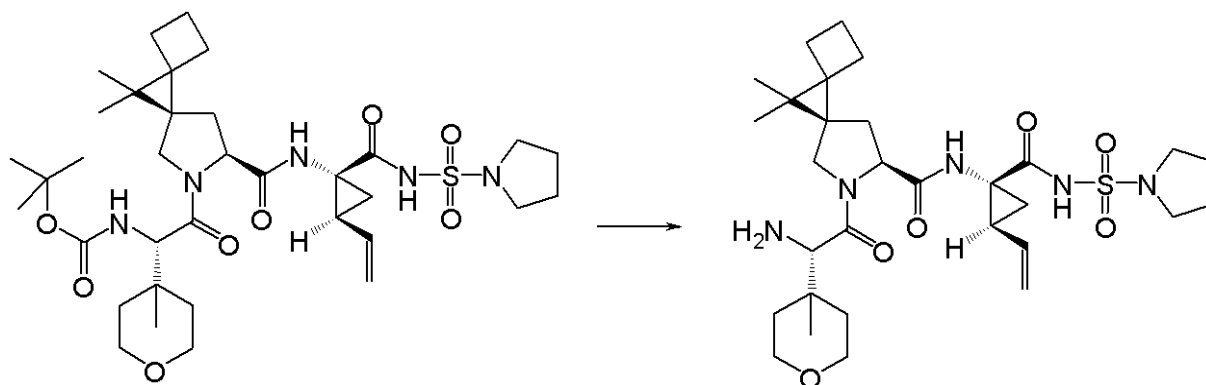
【0291】

40

工程 b

(5R,8S)-7-[(S)-2-アミノ-2-(4-メチル-テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセチル]-10,10-ジメチル-7-アザ-ジスピロ-[3.0.4.1]デカン-8-カルボン酸[(1R,2S)-1-(ピロリジン-1-スルホニルアミノカルボニル)-2-ビニル-シクロプロピル]-アミド

【化60】



10

[(S)-2-[(5R,8S)-10,10-ジメチル-8-[(1R,2S)-1-(ピロリジン-1-スルホニルアミノカルボニル)-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル]-7-アザ-ジスピロ[3.0.4.1]デク-7-イル]-1-(4-メチル-テトラヒドロピラン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.415g; 0.588mmol)および13.0mL HCl(ジオキサン中4M)の10mL ジオキサン中の混合物を、一夜、環境温度で撹拌した。混合物を減圧下濃縮して、表題化合物を得て、それを次工程にさらに精製せずに使用した。LC-MS(方法E): Rt = 1.45分; M/z = 606[M⁺]; HPLC(方法A3): Rt = 4.01分

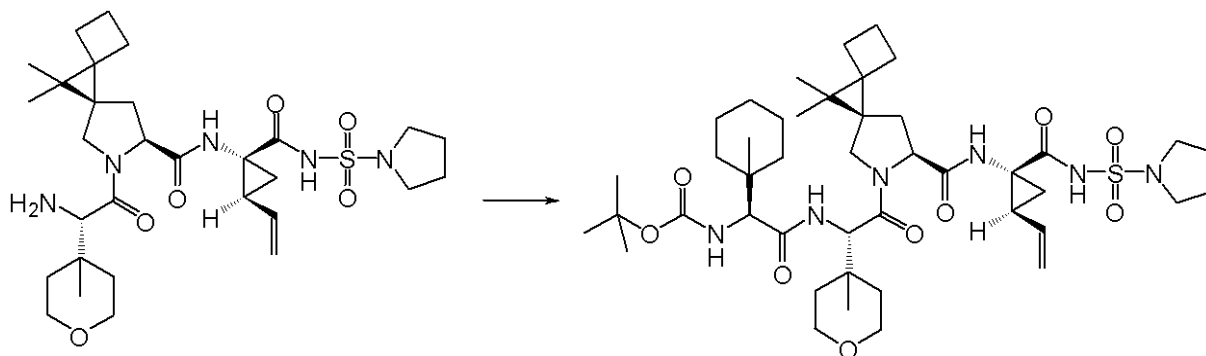
【0292】

20

工程c

[(S)-[(S)-2-[(5R,8S)-10,10-ジメチル-8-[(1R,2S)-1-(ピロリジン-1-スルホニルアミノカルボニル)-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル]-7-アザ-ジスピロ[3.0.4.1]デク-7-イル]-2-オキソ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-エチルカルバモイル]-1-(1-メチル-シクロヘキシル)-メチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化61】



30

(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-(1-メチル-シクロヘキシル)-酢酸(0.15g; 0.55mmol)(Tetrahedron Let. 2007, 48, 6343-6347に従い製造)およびHATU(0.31g; 0.82mmol)のDCM(15mL)溶液を、30分間、環境温度で撹拌した。DIPEA(0.56mL; 3.27mmol)および(5R,8S)-7-[(S)-2-アミノ-2-(4-メチル-テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-10,10-ジメチル-7-アザ-ジスピロ-[3.0.4.1]デカン-8-カルボン酸[(1R,2S)-1-(ピロリジン-1-スルホニルアミノカルボニル)-2-ビニル-シクロプロピル]-アミド(0.412g; 0.55mmol)のDCM(5mL)溶液添加後、反応混合物を3時間撹拌し、溶媒を真空で除去し、残留物を分取HPLCで精製して(方法L)、表題化合物を得た。LC-MS(方法E): Rt = 2.78分; M/z = 859[M⁺]; HPLC(方法A3): Rt = 6.81分

40

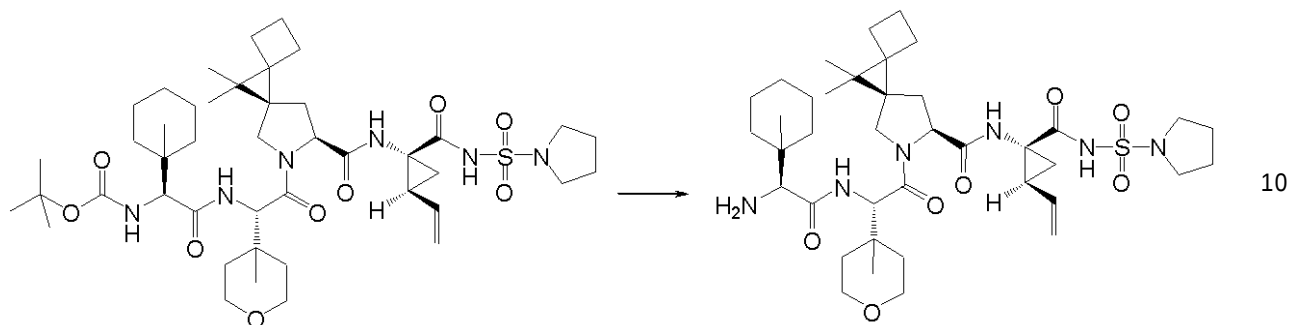
【0293】

工程d

50

(5R, 8S) - 7 - [(S) - 2 - [(S) - 2 - アミノ - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - アセチルアミノ] - 2 - (4 - メチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アセチル] - 10, 10 - ジメチル - 7 - アザ - ジスピロ[3.0.4.1]デカン - 8 - カルボン酸[(1R, 2S) - 1 - (ピロリジン - 1 - スルホニルアミン(amin))

【化62】



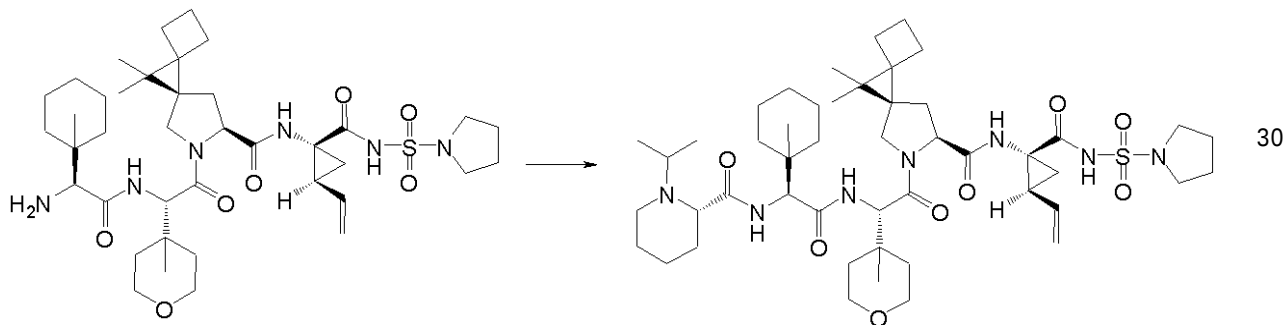
[(S) - [(S) - 2 - {(5R, 8S) - 10, 10 - ジメチル - 8 - [(1R, 2S) - 1 - (ピロリジン - 1 - スルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニル - シクロプロピルカルバモイル] - 7 - アザ - ジスピロ[3.0.4.1]デカ - 7 - イル} - 2 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - エチルカルバモイル] - (1 - メチル - シクロヘキシル) - メチル] - カルバミン酸tert - ブチルエステル(0.227 g ; 0.264 mmol)および1.3 mL HCl(ジオキサン中4 M)の2 mL ジオキサン中の混合物を、一夜、環境温度で撹拌した。混合物を減圧下濃縮して、表題化合物を得て、それを次工程にさらに精製せずに使用した。LC - MS(方法E) : R_t = 1.59分 ; M/z = 759[M⁺] ; HPLC(方法A3) : R_t = 4.58分

20

【0294】

工程 e

【化63】



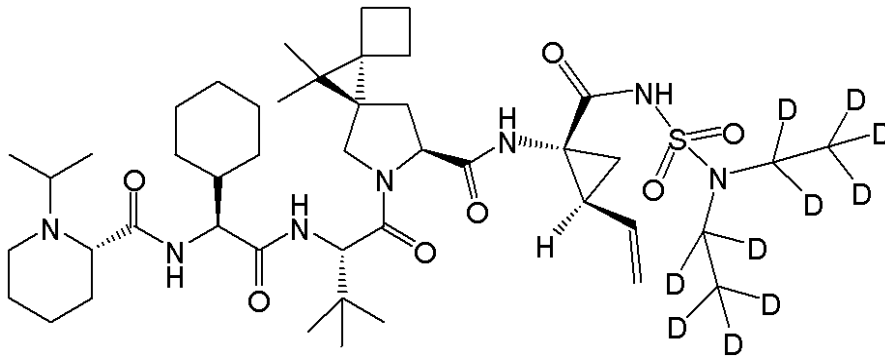
(S) - 1 - イソプロピル - ピペリジン - 2 - カルボン酸(0.011 g ; 0.053 mmol) およびHATU(0.031 g ; 0.080 mmol)のDMF(2 mL)溶液を、30分間、環境温度で撹拌した。DIPEA(0.055 mL ; 0.32 mmol)および(5R, 8S) - 7 - [(S) - 2 - [(S) - 2 - アミノ - 2 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - アセチルアミノ] - 2 - (4 - メチル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アセチル] - 10, 10 - ジメチル - 7 - アザ - ジスピロ[3.0.4.1]デカン - 8 - カルボン酸[(1R, 2S) - 1 - (ピロリジン - 1 - スルホニルアミノ - カルボニル) - 2 - ビニル - シクロプロピル] - アミド(0.050 g ; 0.053 mmol)を添加し、反応混合物を一夜撹拌し、後処理せずに分取HPLC(方法L)で精製して、表題化合物を得た。LC - MS(方法E) : R_t = 1.71分 ; M/z = 913[M⁺ + H] ; HPLC(方法A3) : R_t = 5.11分

40

【0295】

実施例19 : 化合物149

【化 6 4】

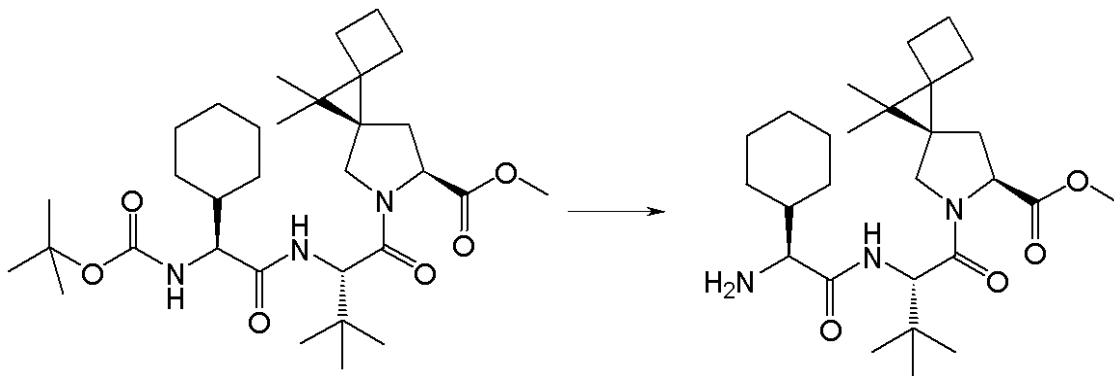


10

工程 a

(5R,8S)-7-[(S)-2-((S)-2-アミノ-2-シクロヘキシル-アセチルアミノ)-3,3-ジメチル-ブチリル]-10,10-ジメチル-7-アザ-ジスピロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボン酸メチルエステル

【化 6 5】



20

(5R,8S)-7-[(S)-2-((S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-シクロヘキシル-アセチルアミノ)-3,3-ジメチル-ブチリル]-10,10-ジメチル-7-アザ-ジスピロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボン酸メチルエステル(0.755 g; 1.31 mmol)および4.9 mL HCl(ジオキサン中4 M)の10 mL ジオキサン中の混合物を、一夜、環境温度で撹拌した。混合物を減圧下濃縮して、表題化合物を得て、それを次工程にさらに精製せずに使用した。LC-MS(方法E): $R_t = 1.47$ 分; $M/z = 476 [M+]$; HPLC(方法A3): $R_t = 4.27$ 分

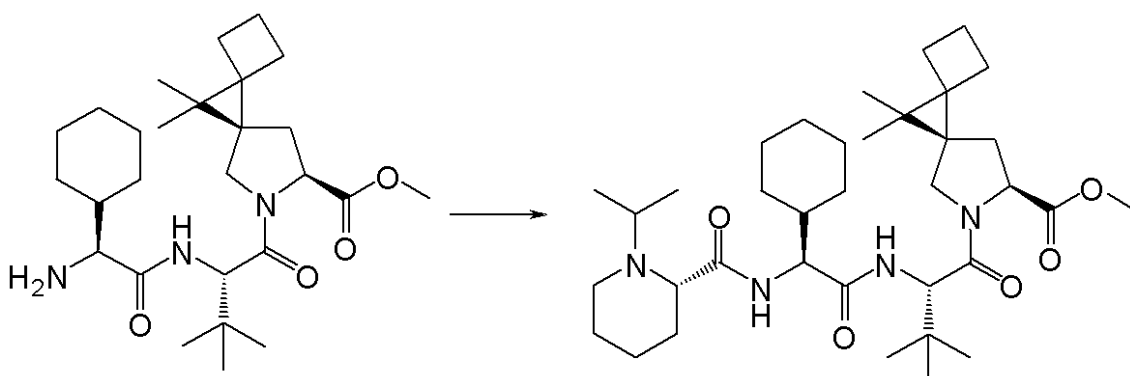
30

【0296】

工程 b

(5R,8S)-7-((S)-2-((S)-2-シクロヘキシル-2-(((S)-1-イソプロピル-ピペリジン-2-カルボニル)-アミノ)-アセチルアミノ)-3,3-ジメチル-ブチリル)-10,10-ジメチル-7-アザ-ジスピロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボン酸メチルエステル

【化 6 6】



40

50

(S)-1-イソプロピル-ピペリジン-2-カルボン酸(0.497 g; 2.90 mmol)およびHATU(1.65 g; 4.35 mmol)のDCM(100 mL)溶液を0℃に冷却し、(5R, 8S)-7-[(S)-2-((S)-2-アミノ-2-シクロヘキシル-アセチルアミノ)-3,3-ジメチル-ブチリル]-10,10-ジメチル-7-アザ-ジスピロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボン酸メチルエステル(1.65 g; 2.90 mmol)およびDIPEA(2.98 mL; 17.4 mmol)を添加した。反応混合物を3時間、室温で攪拌し、飽和水性ピカーボネートでクエンチした。水性相を2回DCMで抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去した。生成物を分取HPLCで精製して(方法L)、表題化合物を得た。LC-MS(方法E): R_t = 1.62分; M/z = 629[M⁺]; HPLC(方法A3): R_t = 5.01分

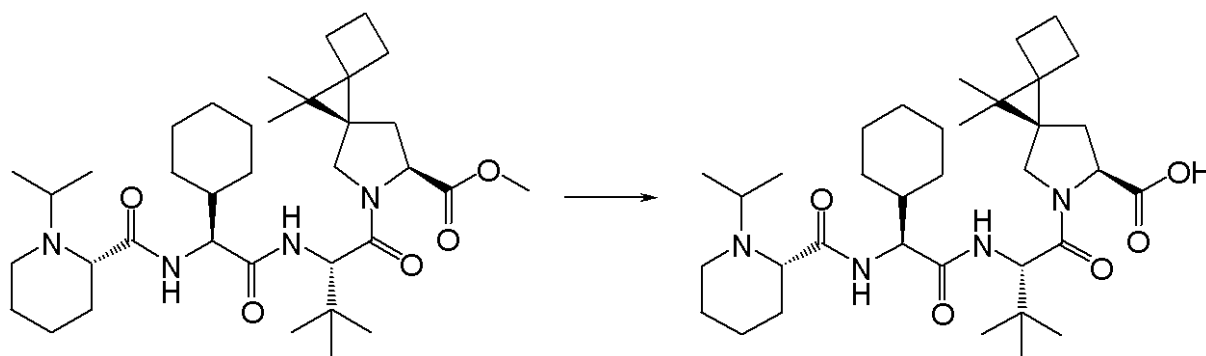
10

【0297】

工程 c

(5R, 8S)-7-[(S)-2-((S)-2-シクロヘキシル-2-[(S)-1-イソプロピル-ピペリジン-2-カルボニル]-アミノ]-アセチルアミノ}-3,3-ジメチル-ブチリル)-10,10-ジメチル-7-アザ-ジスピロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボン酸

【化67】



20

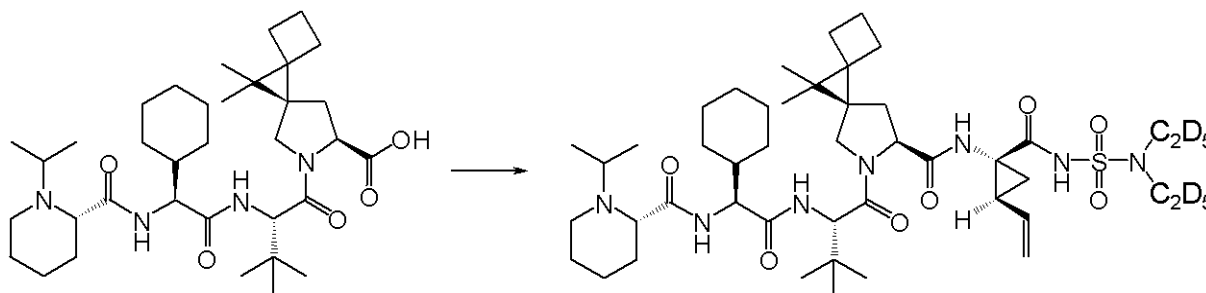
(5R, 8S)-7-[(S)-2-((S)-2-シクロヘキシル-2-[(S)-1-イソプロピル-ピペリジン-2-カルボニル]-アミノ]-アセチルアミノ}-3,3-ジメチル-ブチリル)-10,10-ジメチル-7-アザ-ジスピロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボン酸メチルエステル(0.69 g; 1.10 mmol)のTHF/メタノール/水(2:1:1; 20 mL)溶液に、LiOH-水和物(0.138 g; 3.3 mmol)を添加し、反応物を、一夜、室温で攪拌した。溶媒を真空で除去し、水を添加し、生成物を液体窒素で凍結させ、一夜凍結乾燥させて、表題化合物を得た。LC-MS(方法E): R_t = 1.50分; M/z = 615[M⁺]; HPLC(方法A3): R_t = 4.38分

30

【0298】

工程 d

【化68】



40

(5R, 8S)-7-[(S)-2-((S)-2-シクロヘキシル-2-[(S)-1-イソプロピル-ピペリジン-2-カルボニル]-アミノ]-アセチルアミノ}-3,3-ジメチル-ブチリル)-10,10-ジメチル-7-アザ-ジスピロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボン酸(0.040 g; 0.065 mmol)およびHATU(0.050 g; 0.130 mmol)のD

50

M F (2 mL) 溶液を、 3 0 分間、環境温度で撹拌した。D I P E A (0 . 0 5 7 mL ; 0 . 3 2 5 mmol) および (D 1 0) - ジエチルアミノ - 1 - スルホン酸 ((1 R , 2 S) - 1 - アミノ - 2 - ビニル - シクロプロパンカルボニル) - アミド (0 . 0 4 0 g ; 0 . 1 3 0 mmol) (市販の重水素化 d 1 0 - ジエチルアミンから出発して、中間体 I I I についての記載に準じて製造) の D M F (2 mL) 添加後、反応混合物を一夜撹拌し、後処理せずに分取 H P L C (方法 L) で精製して、表題化合物を得た。L C - M S (方法 E) : R t = 1 . 7 6 分 ; M / z = 8 6 9 [M + H] 、 H P L C (方法 A 3) R t = 5 . 7 8 分 ; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : 0.79-0.87 (m, 9 H), 0.92-0.96 (m, 9 H), 1.00-1.18 (m, 6 H), 1.22-1.29 (m, 1 H), 1.32-1.39 (m, 1 H), 1.43-1.51 (m, 2 H), 1.53-1.73 (m, 11 H), 1.74-1.93 (m, 8 H), 2.05-2.14 (m, 2 H), 2.66-2.74 (m, 1 H), 2.77 (dd, 1 H), 2.66-1.74 (m, 1 H), 2.89 (dd, 1 H), 3.53 (dd, 2 H), 4.11 (dd, 1 H), 4.36 (dd, 1 H), 4.50 (d, 1 H), 5.15 (dd, 2 H), 5.54 (ddd, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 10.15 (s, 1 H)。

10

【 0 2 9 9 】

さらなる本発明の化合物を表 A に記載する。化合物 1 - 2 0 3 は、実施例 1 ~ 1 9 の方法により製造か、または実施例 1 ~ 1 9 で使用した方法に準じる合成法により製造している。表 A の各化合物の物理的特徴付けデータおよび生物学的データを表 C に記載する。

【 0 3 0 0 】

【表 3】

表 A

化合物 番号	構造	名前
1		tert-ブチル[(1S)-1-[(5R, 8S)-10, 10-ジメチル-8-((1R, 2S)-1-[(ヒ)ロリシン-1-イルスルホニル]カルバモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]カルバモイル)-7-アサシンスビロ[3.0.4.1]テトラ-7-イル]カルボニル)-2, 2-ジメチルプロピル]カルバメート
2		tert-ブチル[(1S)-1-[(1S)-1-[(5R, 8S)-10, 10-ジメチル-8-((1R, 2S)-1-[(ヒ)ロリシン-1-イルスルホニル]カルバモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]カルバモイル)-7-アサシンスビロ[3.0.4.1]テトラ-7-イル]カルボニル)-2, 2-ジメチルプロピル]カルバモイル)-2, 2-ジメチルプロピル]カルバメート
3		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-((2S)-1-イソプロピルヒペリシン-2-イル]カルボニル)アミノ)-3, 3-ジメチルプロパノイル]アミノ)-3, 3-ジメチルプロパノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒ)ロリシン-1-イルスルホニル]カルバモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アサシンスビロ[3.0.4.1]テトラ-8-カルボキサミト
4		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-((3R)-1-エチルヒペリシン-3-イル]カルボニル)アミノ)-3, 3-ジメチルプロパノイル]アミノ)-3, 3-ジメチルプロパノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒ)ロリシン-1-イルスルホニル]カルバモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アサシンスビロ[3.0.4.1]テトラ-8-カルボキサミト
5		tert-ブチル[(1S)-1-[(1S)-1-[(5R, 8S)-10, 10-ジメチル-8-((1R, 2S)-1-[(モルホリン-4-イルスルホニル]カルバモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]カルバモイル)-7-アサシンスビロ[3.0.4.1]テトラ-7-イル]カルボニル)-2, 2-ジメチルプロピル]カルバモイル)-2, 2-ジメチルプロピル]カルバメート

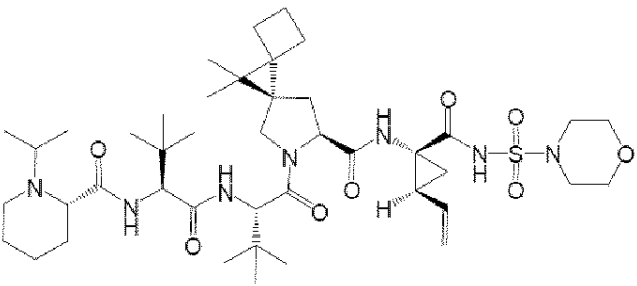
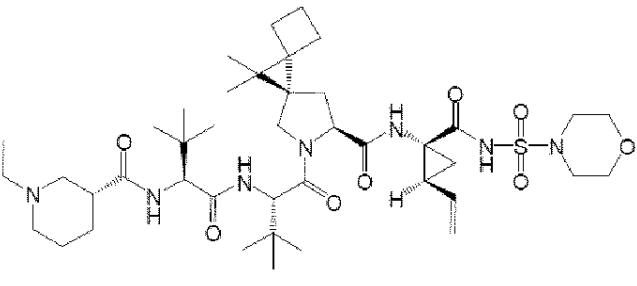
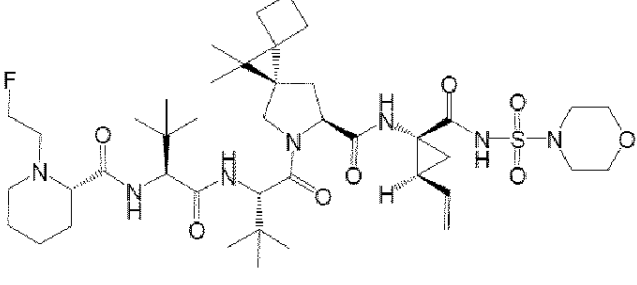
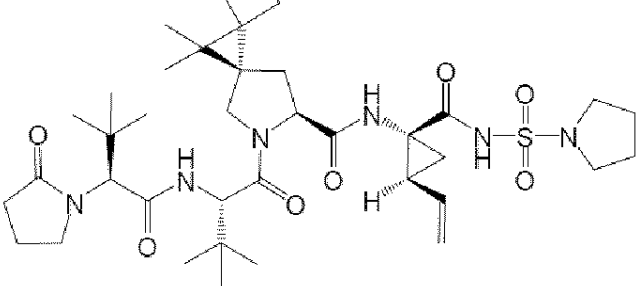
10

20

30

40

【表 4】

化合物 番号	構造	名前
6		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-([(2S)-1-イソプロピルヒペリシネ-2-イル)カルボニル)アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル)アミノ]-3, 3-ジメチル-N-{(1R, 2S)-1-[(モルホリン-4-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ヒニルシクロプロピル}-7-アサシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキシミド
7		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-([(3R)-1-エチルヒペリシネ-3-イル)カルボニル)アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル)アミノ]-3, 3-ジメチル-N-{(1R, 2S)-1-[(モルホリン-4-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ヒニルシクロプロピル}-7-アサシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキシミド
8		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-([(2S)-1-(2-フルオロエチル)ヒペリシネ-2-イル)カルボニル)アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル)アミノ]-3, 3-ジメチル-N-{(1R, 2S)-1-[(モルホリン-4-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ヒニルシクロプロピル}-7-アサシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキシミド
9		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-3, 3-ジメチル-2-(2-オキソピペリシネ-1-イル)ブタノイル)アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-10, 10-ジメチル-N-{(1R, 2S)-1-[(ヒペリシネ-1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ヒニルシクロプロピル}-7-アサシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキシミド

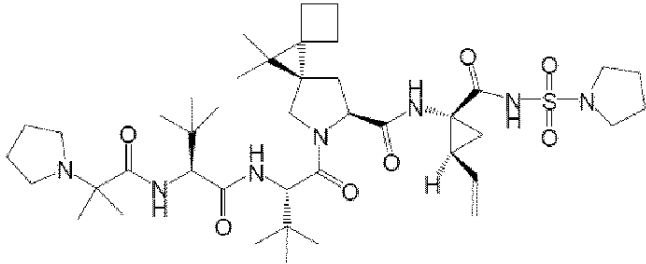
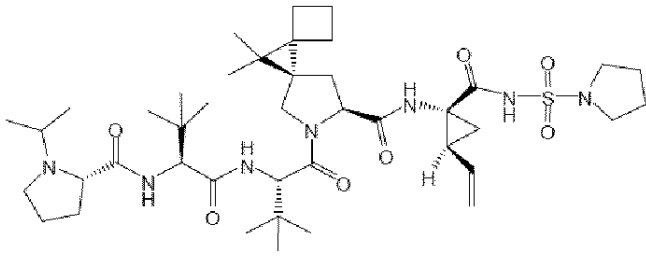
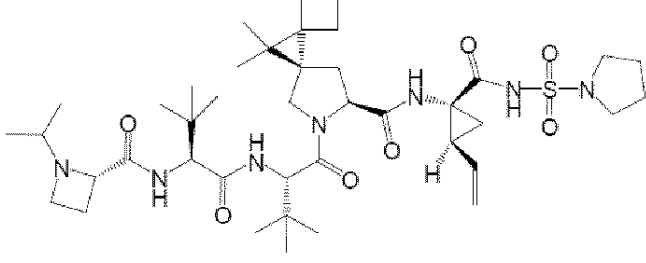
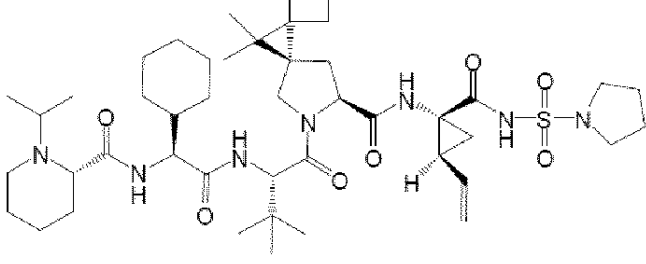
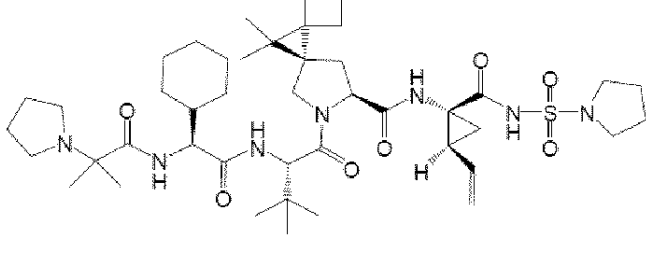
10

20

30

【 0 3 0 1 】

【表 5】

化合物 番号	構造	名前
1 0		(5R, 8S)-7-[(2S)-2- { (2S)-3, 3-ジメチル-2- [(2-メチル-2-ヒドロキシ-1-イルブクロハノイル) アミノ] フタノイル} アミノ]-3, 3-ジメチルフタノイル]-10, 10-ジメチル-N- { (1R, 2S)-1- [(ヒドロキシ-1-イルスルホニル) カルボモイル]-2-ヒドロキシクロプロピル}-7-アサシスビロ [3. 0. 4. 1] テカン-8-カルボキサミト
1 1		(5R, 8S)-7-[(2S)-2- { (2S)-2- ({ (2S)-1-イソブピルヒドロキシ-2-イル] カルボニル} アミノ)-3, 3-ジメチルフタノイル} アミノ]-3, 3-ジメチルフタノイル]-10, 10-ジメチル-N- { (1R, 2S)-1- [(ヒドロキシ-1-イルスルホニル) カルボモイル]-2-ヒドロキシクロプロピル}-7-アサシスビロ [3. 0. 4. 1] テカン-8-カルボキサミト
1 2		(5R, 8S)-7-[(2S)-2- { (2S)-2- ({ (2S)-1-イソブピルアセチル-2-イル] カルボニル} アミノ)-3, 3-ジメチルフタノイル} アミノ]-3, 3-ジメチルフタノイル]-10, 10-ジメチル-N- { (1R, 2S)-1- [(ヒドロキシ-1-イルスルホニル) カルボモイル]-2-ヒドロキシクロプロピル}-7-アサシスビロ [3. 0. 4. 1] テカン-8-カルボキサミト
1 3		(5R, 8S)-7-[(2S)-2- { (2S)-2-シクロヘキシル-2- { ({ (2S)-1-イソブピルヒドロキシ-2-イル] カルボニル} アミノ) アセチル} アミノ]-3, 3-ジメチルフタノイル]-10, 10-ジメチル-N- { (1R, 2S)-1- [(ヒドロキシ-1-イルスルホニル) カルボモイル]-2-ヒドロキシクロプロピル}-7-アサシスビロ [3. 0. 4. 1] テカン-8-カルボキサミト
1 4		(5R, 8S)-7-[(2S)-2- { (2S)-2-シクロヘキシル-2- [(2-メチル-2-ヒドロキシ-1-イルブクロハノイル) アミノ] アセチル} アミノ)-3, 3-ジメチルフタノイル]-10, 10-ジメチル-N- { (1R, 2S)-1- [(ヒドロキシ-1-イルスルホニル) カルボモイル]-2-ヒドロキシクロプロピル}-7-アサシスビロ [3. 0. 4. 1] テカン-8-カルボキサミト

10

20

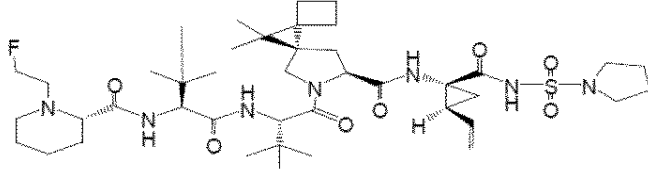
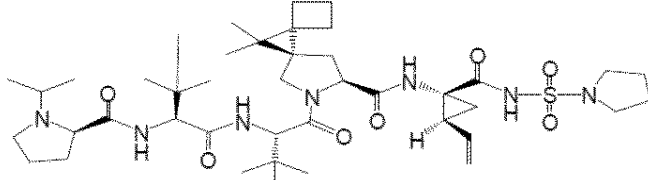
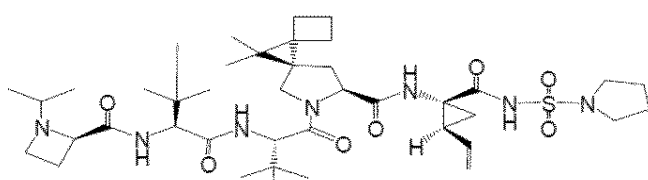
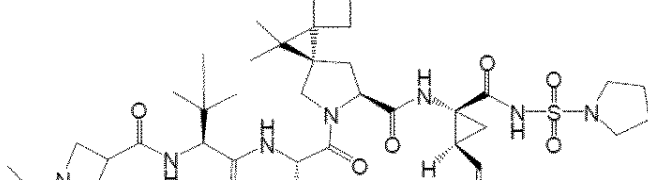
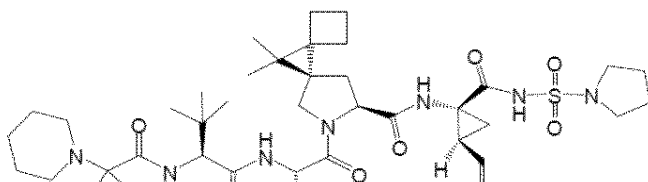
30

40

【表 6】

化合物 番号	構造	名前
1 5		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル]カルボニル]アミノ)アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-10,10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルボニル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキシミド
1 6		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2R)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル]カルボニル]アミノ)アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-10,10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルボニル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキシミド
1 7		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル]カルボニル]アミノ)アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-10,10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルボニル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキシミド
1 8		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2R)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル]カルボニル]アミノ)アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-10,10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルボニル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキシミド
1 9		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(1-イソプロピルピロリジン-3-イル)カルボニル]アミノ)アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-10,10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルボニル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキシミド

【表 7】

化合物 番号	構造	名前
2 0		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-2-イル]カルボニル)アミノ]-3, 3-ジメチルプロパノイル}アミノ)-3, 3-ジメチルプロパノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ピニルシクロプロピル]-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミト
2 1		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2R)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル]カルボニル)アミノ]-3, 3-ジメチルプロパノイル}アミノ)-3, 3-ジメチルプロパノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ピニルシクロプロピル]-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミト
2 2		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2R)-1-イソプロピルアゼチジン-2-イル]カルボニル)アミノ]-3, 3-ジメチルプロパノイル}アミノ)-3, 3-ジメチルプロパノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ピニルシクロプロピル]-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミト
2 3		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(1-イソプロピルアゼチジン-3-イル]カルボニル)アミノ]-3, 3-ジメチルプロパノイル}アミノ)-3, 3-ジメチルプロパノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ピニルシクロプロピル]-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミト
2 4		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-({[(2S)-3, 3-ジメチル-2-[(2-メチル-2-ピペリジン-1-イルプロパノイル)アミノ]プロパノイル}アミノ)-3, 3-ジメチルプロパノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ピニルシクロプロピル]-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミト

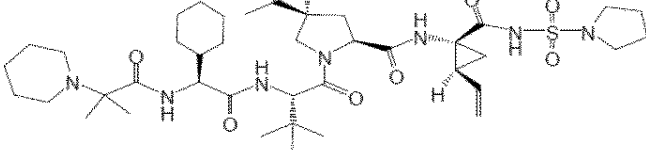
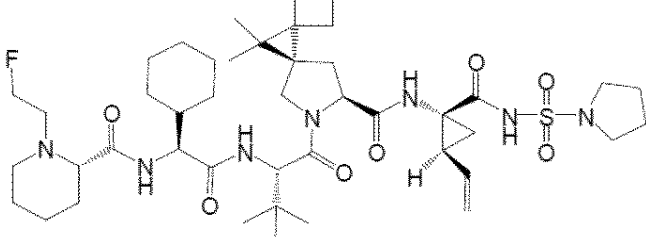
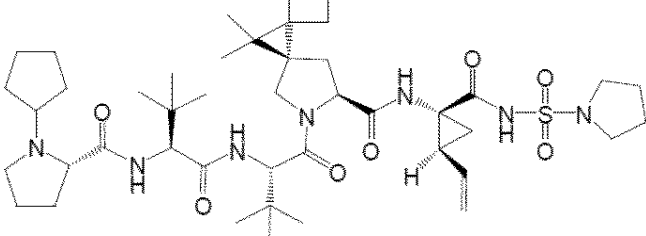
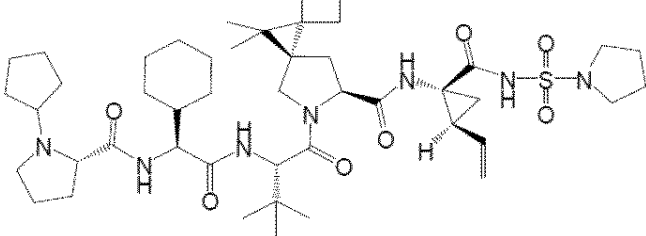
10

20

30

40

【表 8】

化合物 番号	構造	名前
2 5		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-({(2S)-2-シクロヘキシル-2-[(2-メチル-2-ヒ°ヒ°リジン-1-イルブ°ロハ°ノイル)アミノ]アセチル}アミノ)-3, 3-ジ°メチルブ°タノイル]-10, 10-ジ°メチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒ°ロリジン-1-イルスルホニル)カルハ°モイル]-2-ヒ°ニルシクロブ°ロヒ°ル]-7-アサ°シ°スビ°ロ[3. 0. 4. 1]テ°カン-8-カルホ°キサミト°
2 6		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-({[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-(2-フルオロエチル)ヒ°ヒ°リジン-2-イル]カルホ°ニル}アミノ)アセチル]アミノ)-3, 3-ジ°メチルブ°タノイル]-10, 10-ジ°メチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒ°ロリジン-1-イルスルホニル)カルハ°モイル]-2-ヒ°ニルシクロブ°ロヒ°ル]-7-アサ°シ°スビ°ロ[3. 0. 4. 1]テ°カン-8-カルホ°キサミト°
2 7		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-({[(2S)-2-({[(2S)-1-シクロペンチルヒ°ロリジン-2-イル]カルホ°ニル}アミノ)アセチル]アミノ)-3, 3-ジ°メチルブ°タノイル]-10, 10-ジ°メチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒ°ロリジン-1-イルスルホニル)カルハ°モイル]-2-ヒ°ニルシクロブ°ロヒ°ル]-7-アサ°シ°スビ°ロ[3. 0. 4. 1]テ°カン-8-カルホ°キサミト°
2 8		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-({[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-シクロペンチルヒ°ロリジン-2-イル]カルホ°ニル}アミノ)アセチル]アミノ)-3, 3-ジ°メチルブ°タノイル]-10, 10-ジ°メチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒ°ロリジン-1-イルスルホニル)カルハ°モイル]-2-ヒ°ニルシクロブ°ロヒ°ル]-7-アサ°シ°スビ°ロ[3. 0. 4. 1]テ°カン-8-カルホ°キサミト°

【 0 3 0 3 】

30

化合物 番号	構造	名前
29		(5R,8S)-7-[[[(2S)-2-{[(2S)-3,3-ジメチル-2-[[[(6S)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾール[4,5-c]ピリジン-6-イルカルボニルアミノ]ブタノイル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-10,10-ジメチル-N-{(1R,2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ヒニルシクロプロピル}-7-アサシンスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキсамит
30		(5R,8S)-N-{(1R,2R)-2-エチル-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルバモイル]シクロプロピル}-7-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-{[(2S)-1-イソプロピルヒペリン-2-イル]カルボニルアミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-10,10-ジメチル-7-アサシンスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキсамит
31		(5R,8S)-7-[[[(2S)-2-{[(2S)-2-{[(2S)-1-シクロヘンチルヒペリン-2-イル]カルボニルアミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-10,10-ジメチル-N-{(1R,2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ヒニルシクロプロピル}-7-アサシンスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキсамित
32		(5R,8S)-7-[[[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-{[(2S)-1-シクロヘンチルヒペリン-2-イル]カルボニルアミノ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-10,10-ジメチル-N-{(1R,2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ヒニルシクロプロピル}-7-アサシンスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキсамित

【表 10】

化合物 番号	構造	名前
3 3		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-(2-メトキシエチル)ヒ° リシン-2-イル]カルボ°ニル]アミノ)アセチル]アミノ]-3, 3-ジ°メチルブ°タノイル]-10, 10-ジ°メチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒ°ロリシン-1-イルスルホニル)カルバ°モイル]-2-ヒ°ニルシクロブ°ロヒ°ル]-7-アサ°シ°スビ°ロ[3. 0. 4. 1]テ°カン-8-カルボ°キサミト°
3 4		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソブ°ロヒ°ルヒ°ベ°リシン-2-イル]カルボ°ニル]アミノ)アセチル]アミノ]-3, 3-ジ°メチルブ°タノイル]-N-[(1R, 2R)-2-エチル-1-[(ヒ°ロリシン-1-イルスルホニル)カルバ°モイル]シクロブ°ロヒ°ル]-10, 10-ジ°メチル-7-アサ°シ°スビ°ロ[3. 0. 4. 1]テ°カン-8-カルボ°キサミト°
3 5		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソブ°ロヒ°ルヒ°ベ°リシン-2-イル]カルボ°ニル]アミノ)アセチル]アミノ)アセチル]-10, 10-ジ°メチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒ°ロリシン-1-イルスルホニル)カルバ°モイル]-2-ヒ°ニルシクロブ°ロヒ°ル]-7-アサ°シ°スビ°ロ[3. 0. 4. 1]テ°カン-8-カルボ°キサミト°
3 6		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2R)-1-エチルヒ°ベ°リシン-2-イル]カルボ°ニル]アミノ)アセチル]アミノ]-3, 3-ジ°メチルブ°タノイル]-10, 10-ジ°メチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒ°ロリシン-1-イルスルホニル)カルバ°モイル]-2-ヒ°ニルシクロブ°ロヒ°ル]-7-アサ°シ°スビ°ロ[3. 0. 4. 1]テ°カン-8-カルボ°キサミト°
3 7		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-エチルヒ°ベ°リシン-2-イル]カルボ°ニル]アミノ)アセチル]アミノ]-3, 3-ジ°メチルブ°タノイル]-10, 10-ジ°メチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒ°ロリシン-1-イルスルホニル)カルバ°モイル]-2-ヒ°ニルシクロブ°ロヒ°ル]-7-アサ°シ°スビ°ロ[3. 0. 4. 1]テ°カン-8-カルボ°キサミト°

10

20

30

40

【表 1 1】

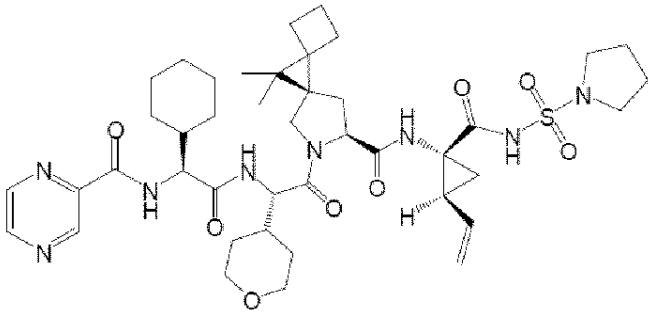
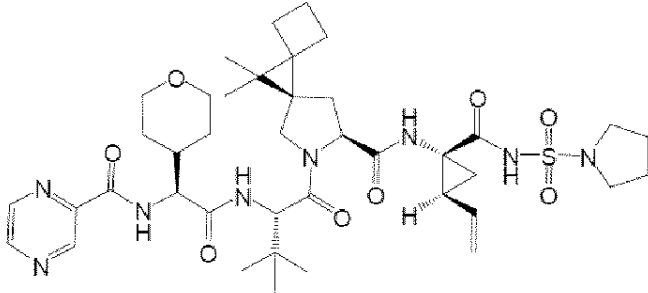
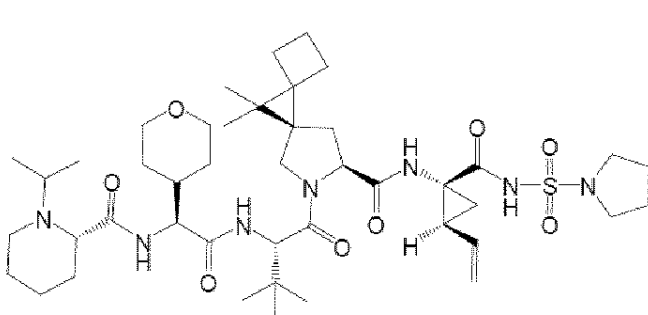
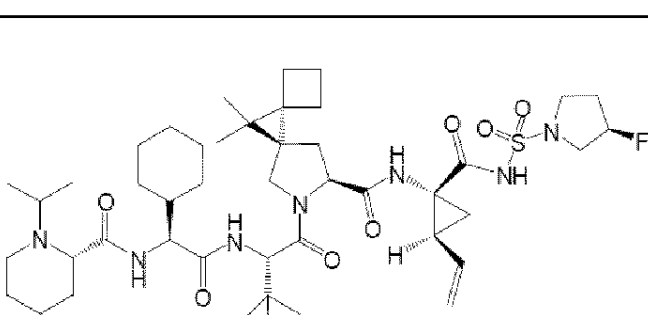
化合物 番号	構造	名前
3 8		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2R)-1-エチルピロリジン-2-イル]カルボニルトアミノ)アセチル]アミノ}-3,3-ジメチルプロパノイル]-10,10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルボモイル]-2-ピニルシクロプロピル]-7-アサシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
3 9		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-エチルピロリジン-2-イル]カルボニルトアミノ)アセチル]アミノ}-3,3-ジメチルプロパノイル]-10,10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルボモイル]-2-ピニルシクロプロピル]-7-アサシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
4 0		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(1-tert-ブチルアセチル]アミノ)-2-シクロヘキシルアセチル]アミノ}-3,3-ジメチルプロパノイル]-10,10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルボモイル]-2-ピニルシクロプロピル]-7-アサシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
4 1		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル]カルボニルトアミノ)アセチル]アミノ}-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]-10,10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルボモイル]-2-ピニルシクロプロピル]-7-アサシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド

10

20

30

【表 12】

化合物 番号	構造	名前
4 2		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-({(2S)-2-シクロヘキシル-2-[(ヒ)ラシソ-2-イルカルボニル]アミノ]アセチル]アミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒ)ロリシソ-1-イルスルホニル]カルバモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アサシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
4 3		(5R, 8S)-7-[(2S)-3, 3-ジメチル-2-[(2S)-2-[(ヒ)ラシソ-2-イルカルボニル]アミノ]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]アミノ]ブタノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒ)ロリシソ-1-イルスルホニル]カルバモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アサシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
4 4		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-({(2S)-1-イソプロピルヒペリシソ-2-イル]カルボニル]アミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒ)ロリシソ-1-イルスルホニル]カルバモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アサシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
4 5		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({(2S)-1-イソプロピルヒペリシソ-2-イル]カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-({(3R)-3-フルオロヒペリシソ-1-イル]スルホニル]カルバモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-10, 10-ジメチル-7-アサシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド

【0305】

10

20

30

40

【表 13】

化合物 番号	構造	名前
46		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-イソプロピルピペリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-3,3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-({[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}カルボモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
47		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2R)-1-イソプロピルピペリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-3,3-ジメチルブタノイル]-10,10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルボモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
48		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2R)-1-メチルピペリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-3,3-ジメチルブタノイル]-10,10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルボモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
49		(5R, 8S)-N-[(1R, 2S)-1-({[シクロブチル(メチル)アミノ]スルホニル}カルボモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-イソプロピルピペリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-3,3-ジメチルブタノイル]-10,10-ジメチル-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド

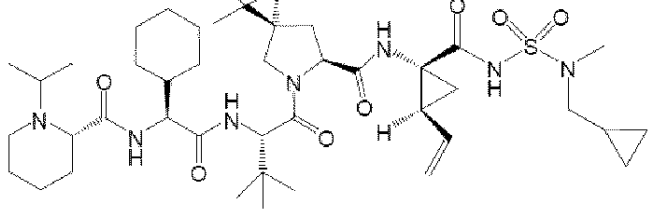
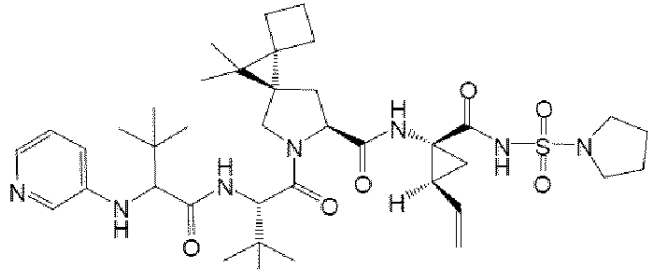
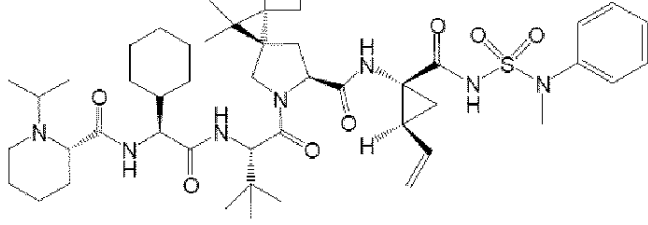
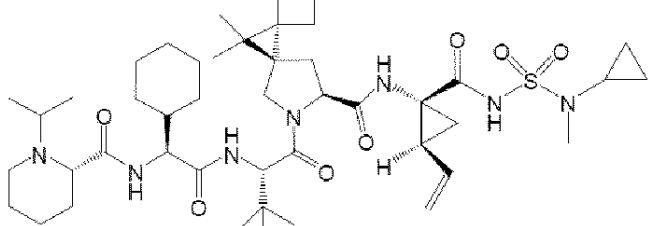
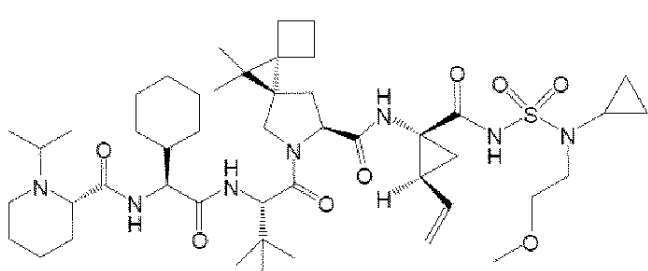
10

20

30

40

【表 1 4】

化合物 番号	構造	名前
5 0		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソプロピル-2-イル]カルボニル]アミノ)アセチル]アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-([[(シクロプロピル]メチル]アミノ)スルホニル]カルボモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-10, 10-ジメチル-7-アサシスビロ[3. 0. 4. 1]デカン-8-カルボキサミド
5 1		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[3, 3-ジメチル-2-(ヒリシソ-3-イルアミノ)ブタノイル]アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-([[(ヒリシソ-1-イルスルホニル]カルボモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アサシスビロ[3. 0. 4. 1]デカン-8-カルボキサミド
5 2		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソプロピル-2-イル]カルボニル]アミノ)アセチル]アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-([[(メチル(フェニル)アミノ]スルホニル]カルボモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アサシスビロ[3. 0. 4. 1]デカン-8-カルボキサミド
5 3		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソプロピル-2-イル]カルボニル]アミノ)アセチル]アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-([[(シクロプロピル]メチル]アミノ)スルホニル]カルボモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-10, 10-ジメチル-7-アサシスビロ[3. 0. 4. 1]デカン-8-カルボキサミド
5 4		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソプロピル-2-イル]カルボニル]アミノ)アセチル]アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-([[(シクロプロピル]2-メトキシエチル]アミノ)スルホニル]カルボモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-10, 10-ジメチル-7-アサシスビロ[3. 0. 4. 1]デカン-8-カルボキサミド

10

20

30

40

【表 15】

化合物 番号	構造	名前
5 5		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソプロピルヒンソ-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-([[(2-メトキシ(メチル)アミノ]スルホニル)カルボニル]-2-ヒンシクロプロピル)-10, 10-ジメチル-7-アサシンスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミト
5 6		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソプロピルヒンソ-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-([[(2-メトキシエチル(メチル)アミノ]スルホニル)カルボニル]-2-ヒンシクロプロピル)-10, 10-ジメチル-7-アサシンスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミト
5 7		(5R, 8S)-N-[(1R, 2S)-1-[[(シクロブチルアミノ]スルホニル)カルボニル]-2-ヒンシクロプロピル]-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソプロピルヒンソ-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-10, 10-ジメチル-7-アサシンスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミト
5 8		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロペンチル-2-([[(2S)-1-イソプロピルヒンソ-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒンソ-1-イルスルホニル)カルボニル]-2-ヒンシクロプロピル]-7-アサシンスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミト
5 9		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロペンチル-2-([[(2S)-1-イソプロピルヒンソ-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒンソ-1-イルスルホニル)カルボニル]-2-ヒンシクロプロピル]-7-アサシンスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミト

10

20

30

40

【表 16】

化合物 番号	構造	名前
6 0		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-({[1-(2-アミノ-2-オキソエチル)シクロヘキシル]アセチル}アミノ)-3, 3-ジメチルブタノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒ)ロリジノン-1-イルスルホニル]カルハモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アサシスビロ[3. 0. 4. 1]デカン-8-カルボキサミト
6 1		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-({[1-(シアノメチル)シクロヘキシル]アセチル}アミノ)-3, 3-ジメチルブタノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒ)ロリジノン-1-イルスルホニル]カルハモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アサシスビロ[3. 0. 4. 1]デカン-8-カルボキサミト
6 2		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-イソブピルビロリジノン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ)-3, 3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-[(シ)エチルアミノ]スルホニル]カルハモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-10, 10-ジメチル-7-アサシスビロ[3. 0. 4. 1]デカン-8-カルボキサミト
6 3		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-エチルビロリジノン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ)-3, 3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-[(シ)エチルアミノ]スルホニル]カルハモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-10, 10-ジメチル-7-アサシスビロ[3. 0. 4. 1]デカン-8-カルボキサミト
6 4		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-シクロペンチルビロリジノン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ)-3, 3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-[(シ)エチルアミノ]スルホニル]カルハモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-10, 10-ジメチル-7-アサシスビロ[3. 0. 4. 1]デカン-8-カルボキサミト

【 0 3 0 7 】

【表 17】

化合物 番号	構造	名前
65		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2R)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-3,3-ジメチルプロパノイル]-N-[(1R, 2S)-1-[(シエチルアミノ)スルホニル]カルバモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-10, 10-ジメチル-7-アザジスビロ[3.0.4.1]テカン-8-カルボキサミト
66		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-2-シクロヘンチルアセチル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒロリジン-1-イルスルホニル]カルバモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アザジスビロ[3.0.4.1]テカン-8-カルボキサミト
67		(5R)-7-[(2S)-2-[(N-[(2S)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル]カルボニル)-3-メチル-L-ハリル]アミノ]-2-(テトラヒト)ロ-2H-ヒラン-4-イル]アセチル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒロリジン-1-イルスルホニル]カルバモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アザジスビロ[3.0.4.1]テカン-8-カルボキサミト
68		N-[(1S)-1-[(5R)-10, 10-ジメチル-8-({(1R, 2S)-1-[(ヒロリジン-1-イルスルホニル]カルバモイル)-2-ヒニルシクロプロピル}カルバモイル)-7-アザジスビロ[3.0.4.1]テク-7-イル]カルボニル]-2,2-ジメチルプロピル]-N'-フプロピルイソフタミト
69		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[6-(シメチルアミノ)ピロリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-3,3-ジメチルプロパノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒロリジン-1-イルスルホニル]カルバモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アザジスビロ[3.0.4.1]テカン-8-カルボキサミト

10

20

30

40

【表 18】

化合物 番号	構造	名前
70		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[2-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]カルボニル)アミノ]アセチル}アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-10,10-ジメチル-N-((1R,2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルボモイル]-2-ピニルシクロプロピル)-7-アザシスビロ[3.0.4.1]テカン-8-カルボキサミド
71		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル}アミノ]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]-10,10-ジメチル-N-((1R,2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルボモイル]-2-ピニルシクロプロピル)-7-アザシスビロ[3.0.4.1]テカン-8-カルボキサミド
72		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル}アミノ]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]-10,10-ジメチル-N-((1R,2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルボモイル]-2-ピニルシクロプロピル)-7-アザシスビロ[3.0.4.1]テカン-8-カルボキサミド
73		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-(2-フルオロエチル)ピロリジン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル}アミノ]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]-10,10-ジメチル-N-((1R,2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルボモイル]-2-ピニルシクロプロピル)-7-アザシスビロ[3.0.4.1]テカン-8-カルボキサミド

【0308】

【表 19】

化合物 番号	構造	名前
74		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([(2S)-1-(2, 2-ジフルオロエチル)ヒペリジン-2-イル)カルボニル)アミノ]アセチル]アミノ]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒ)ロリジン-1-イルスルホニル)カルボモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アザシスビロ[3.0.4.1]テカン-8-カルボキサミト
75		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([(2S)-1-(2-フルオロエチル)ヒペリジン-2-イル)カルボニル)アミノ]アセチル]アミノ]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒ)ロリジン-1-イルスルホニル)カルボモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アザシスビロ[3.0.4.1]テカン-8-カルボキサミト
76		2-フルオロエチル(2S)-2-[[(1S)-1-シクロヘキシル-2-[[(1S)-2-[(5R, 8S)-10, 10-ジメチル-8-([(1R, 2S)-1-[(ヒ)ロリジン-1-イルスルホニル)カルボモイル]-2-ヒニルシクロプロピル)カルボモイル]-7-アザシスビロ[3.0.4.1]テカン-7-イル]-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]アミノ)-2-オキソエチル]カルボモイル]ヒペリジン-1-カルボキシレート
77		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([(2S)-1-エチルヒペリジン-2-イル)カルボニル)アミノ]アセチル]アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-[(シ)エチルアミノ]スルホニル)カルボモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-10, 10-ジメチル-7-アザシスビロ[3.0.4.1]テカン-8-カルボキサミト

10

20

30

40

【表 20】

化合物 番号	構造	名前
78		(5R)-7-[(2S)-3,3-ジメチル-2-[[(2-オキソピペリジン-3-イル)カルボニル]アミノ]フタノイル]-10,10-ジメチル-N-[(1R,2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
79		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロペンチル-2-[[(2S)-1-イソプロピルピペリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルフタノイル]-N-[(1R,2S)-1-[[(シエチルアミノ)スルホニル]カルバモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
80		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-[[(2S)-1-イソプロピルピペリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]-2-シクロペンチルアセチル]-N-[(1R,2S)-1-[[(シエチルアミノ)スルホニル]カルバモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
81		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロペンチル-2-[[(2S)-1-エチルピペリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルフタノイル]-N-[(1R,2S)-1-[[(シエチルアミノ)スルホニル]カルバモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
82		(5R,8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-[[(2S)-1-メチルピペリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルフタノイル]-10,10-ジメチル-N-[(1R,2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド

10

20

30

40

【表 2 1】

化合物 番号	構造	名前
8 3		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソプロピルヒドラルジン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-([[(2,2-シフルオロエチル)(メチル)アミノ]スルホニル)カルハモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アサシンスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミト
8 4		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソプロピルヒドラルジン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル]アミノ]-2-(テトラヒドロ-2H-ヒラン-4-イル)アセチル]-N-[(1R, 2S)-1-[[[(シ)エチルアミノ]スルホニル)カルハモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アサシンスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミト
8 5		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-エチルヒドラルジン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル]アミノ]-2-(テトラヒドロ-2H-ヒラン-4-イル)アセチル]-N-[(1R, 2S)-1-[[[(シ)エチルアミノ]スルホニル)カルハモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アサシンスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミト
8 6		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-エチルヒドラルジン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2R)-1-[[[(シ)エチルアミノ]スルホニル)カルハモイル]-2-エチルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アサシンスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミト

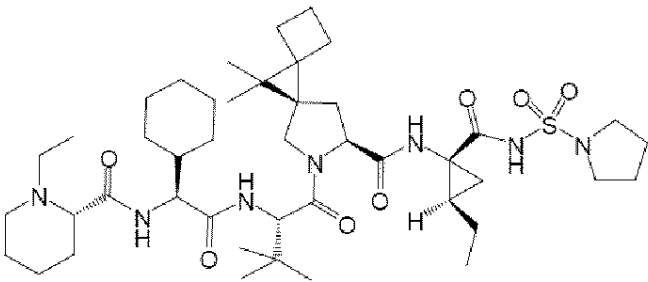
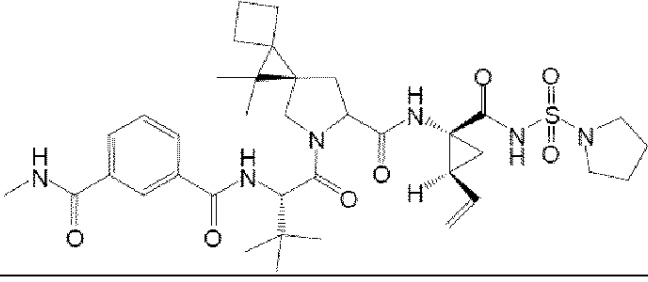
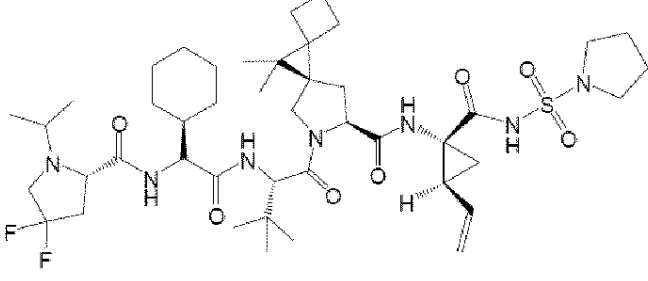
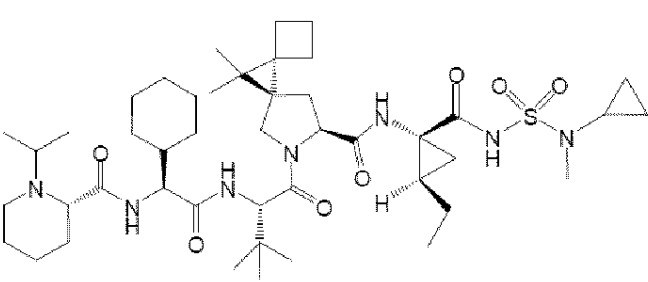
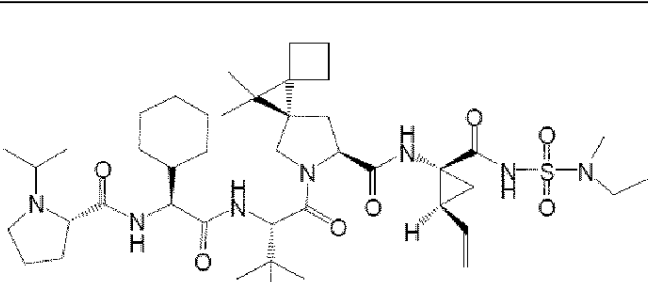
10

20

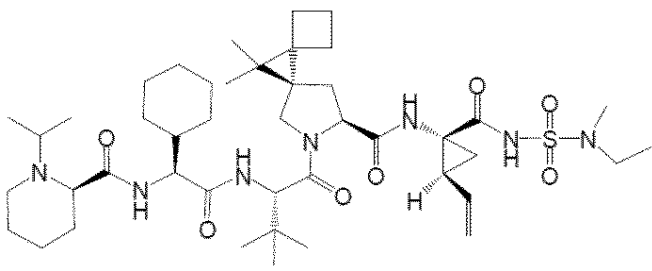
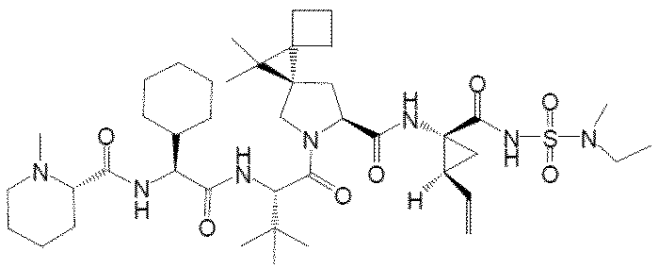
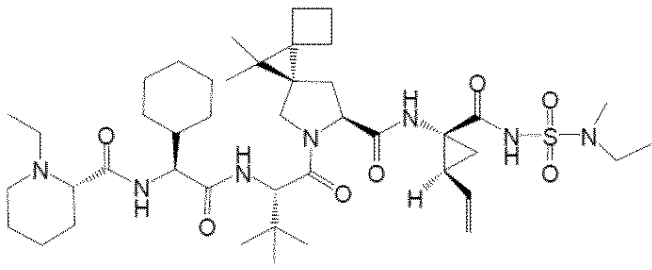
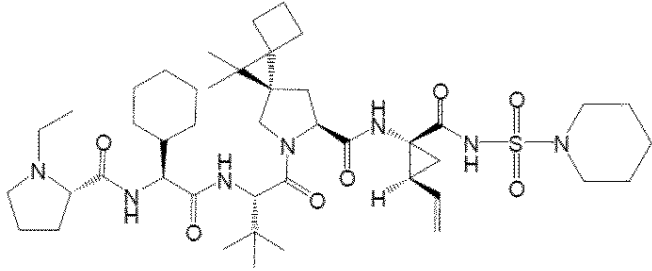
30

40

【表 2 2】

化合物 番号	構造	名前
8 7		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-エチルピペリジン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2R)-2-エチル-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルボニル]シクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アザシステミロ[3.0.4.1]テカン-8-カルボキサミト
8 8		N-[(1S)-1-[(5R)-10,10-ジメチル-8-([[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルボニル]-2-ピニルシクロプロピル]カルボニル)-7-アザシステミロ[3.0.4.1]テク-7-イル]カルボニル]-2,2-ジメチルプロピル]-N'-メチルイソフタラミト
8 9		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-4,4-ジフルオロ-1-イソプロピルピロリジン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルボニル]-2-ピニルシクロプロピル]-7-アザシステミロ[3.0.4.1]テカン-8-カルボキサミト
9 0		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2R)-1-([シクロプロピル(メチル)アミノ]スルホニル)カルボニル]-2-エチルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アザシステミロ[3.0.4.1]テカン-8-カルボキサミト
9 1		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-([エチル(メチル)アミノ]スルホニル)カルボニル]-2-ピニルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アザシステミロ[3.0.4.1]テカン-8-カルボキサミト

【表 2 3】

化合物 番号	構造	名前
9 2		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2R)-1-イソプロピルピペリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-3,3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-({[エチル(メチル)アミノ]スルホニル}カルバモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
9 3		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-メチルピペリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-3,3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-({[エチル(メチル)アミノ]スルホニル}カルバモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
9 4		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-エチルピペリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-3,3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-({[エチル(メチル)アミノ]スルホニル}カルバモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
9 5		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-エチルピペリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-3,3-ジメチルブタノイル]-10,10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒ)ピペリジン-1-イルスルホニル]カルバモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド

10

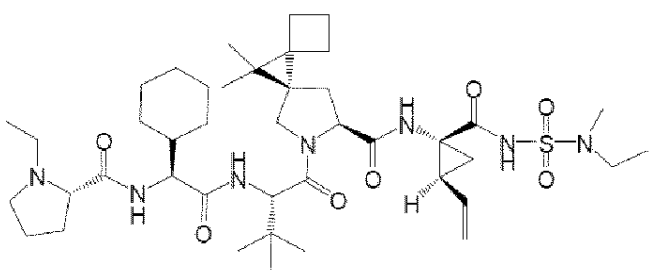
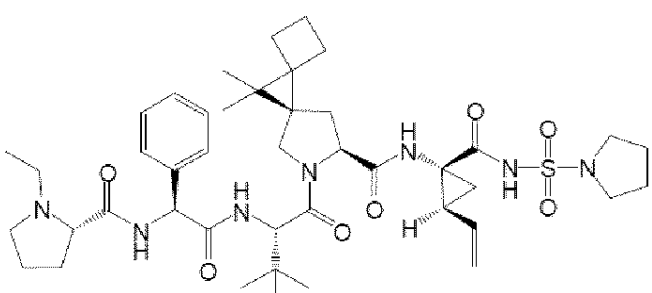
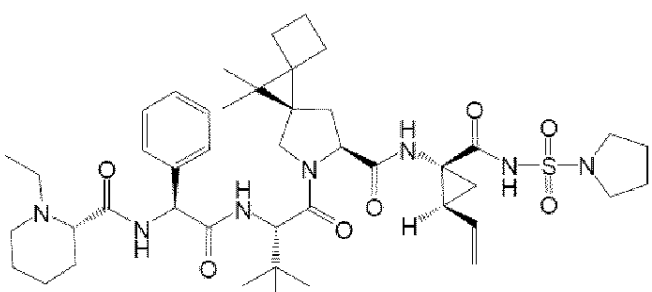
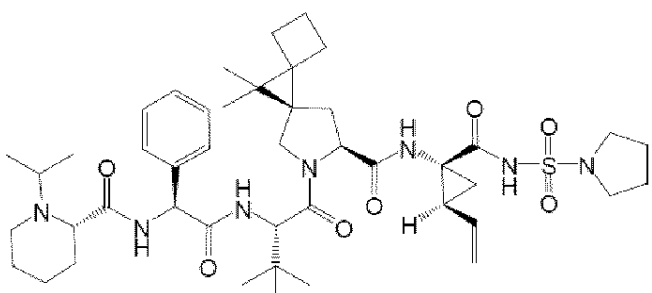
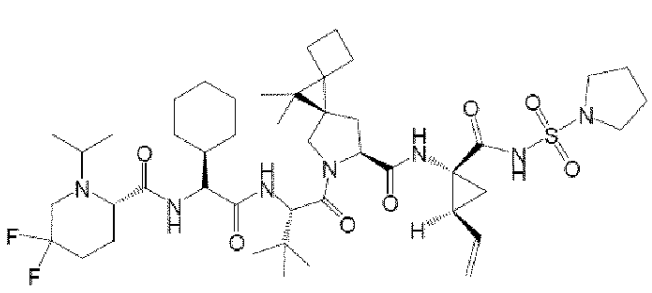
20

30

【表 2 4】

化合物 番号	構造	名前
9 6		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-エチルピロリジン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル]アミノ]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]-N-[(1R, 2S)-1-[(シ)エチルアミノ]スルホニル]カルバモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-10, 10-ジメチル-7-アサシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
9 7		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-シクロペンチル-2-([[(2S)-1-エチルピロリジン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル]アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-[(シ)エチルアミノ]スルホニル]カルバモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-10, 10-ジメチル-7-アサシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
9 8		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-エチルピロリジン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル]アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-([メチル(プロピル)アミノ]スルホニル)カルバモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アサシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
9 9		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-エチルピロリジン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル]アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2R)-2-エチル-1-[(ピロリジン-1-イル)スルホニル]カルバモイル]シクロプロピル]-10, 10-ジメチル-7-アサシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
1 0 0		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-エチルピロリジン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル]アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2R)-1-[(シ)エチルアミノ]スルホニル]カルバモイル]-2-エチルシクロプロピル]-10, 10-ジメチル-7-アサシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド

【表 25】

化合物 番号	構造	名前
101		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-エチルピロリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-3,3-ジメチルブタノイル)-N-[(1R, 2S)-1-({[エチル(メチル)アミノ]スルホニル}カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アサシンスピロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
102		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{{[(2S)-2-({[(2S)-1-エチルピロリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2-フェニルアセチル]アミノ}-3,3-ジメチルブタノイル)-10,10-ジメチル-N-{{(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ビニルシクロプロピル}-7-アサシンスピロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
103		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{{[(2S)-2-({[(2S)-1-エチルピロリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2-フェニルアセチル]アミノ}-3,3-ジメチルブタノイル)-10,10-ジメチル-N-{{(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ビニルシクロプロピル}-7-アサシンスピロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
104		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{{[(2S)-2-({[(2S)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2-フェニルアセチル]アミノ}-3,3-ジメチルブタノイル)-10,10-ジメチル-N-{{(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ビニルシクロプロピル}-7-アサシンスピロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
105		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-5,5-ジフルオロ-1-イソプロピルピロリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-3,3-ジメチルブタノイル)-10,10-ジメチル-N-{{(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ビニルシクロプロピル}-7-アサシンスピロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド

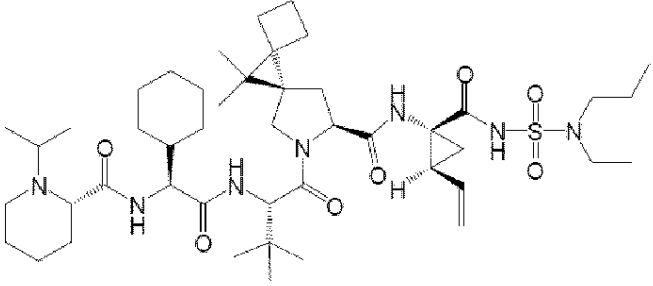
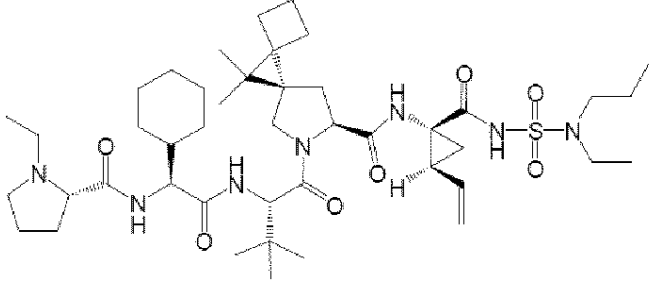
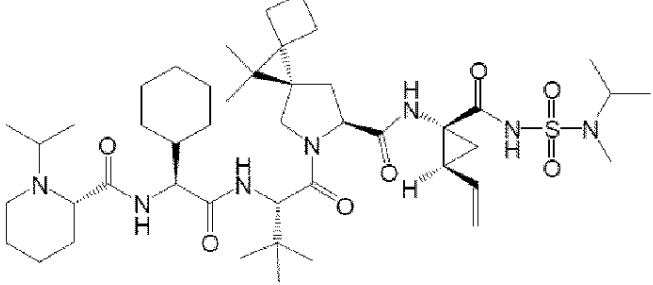
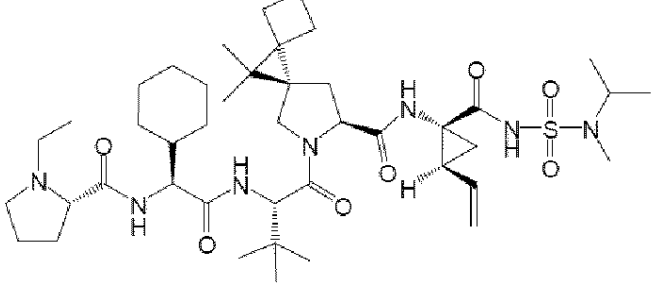
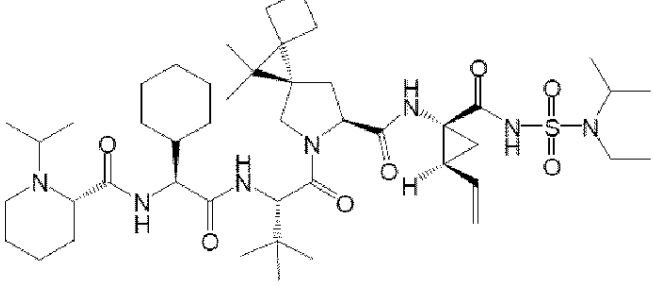
10

20

30

40

【表 26】

化合物 番号	構造	名前
106		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソプロピルピペリジン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル}アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル)-N-[(1R, 2S)-1-([エチル(プロピル)アミノ]スルホニル)カルボモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
107		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-エチルピロリジン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル}アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル)-N-[(1R, 2S)-1-([エチル(プロピル)アミノ]スルホニル)カルボモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
108		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソプロピルピペリジン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル}アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル)-N-[(1R, 2S)-1-([イソプロピル(メチル)アミノ]スルホニル)カルボモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
109		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-エチルピロリジン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル}アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル)-N-[(1R, 2S)-1-([イソプロピル(メチル)アミノ]スルホニル)カルボモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
110		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソプロピルピペリジン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル}アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル)-N-[(1R, 2S)-1-([エチル(イソプロピル)アミノ]スルホニル)カルボモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド

【0312】

10

20

30

40

【表 27】

化合物 番号	構造	名前
1 1 1		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-エチルピロリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-3,3-ジメチルブタノイル)-N-[(1R, 2S)-1-({[エチル(イソプロピル)アミノ]スルホニル]カルボニル)-2-ヒニルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アサシンスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミト
1 1 2		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-3,3-ジメチルブタノイル)-10,10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-({[メチル(プロピル)アミノ]スルホニル]カルボニル)-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アサシンスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミト
1 1 3		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-3,3-ジメチルブタノイル)-10,10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-({[ヒンペリジン-1-イルスルホニル]カルボニル)-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アサシンスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミト
1 1 4		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2R)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-3,3-ジメチルブタノイル)-10,10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-({[メチル(プロピル)アミノ]スルホニル]カルボニル)-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アサシンスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミト
1 1 5		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2R)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-3,3-ジメチルブタノイル)-10,10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-({[ヒンペリジン-1-イルスルホニル]カルボニル)-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アサシンスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミト

10

20

30

40

【表 28】

化合物 番号	構造	名前
116		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソブチル]ピロリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2R)-2-エチル-1-[(ピロリジン-1-イル)スルホニル]カルボモイル]シクロブチル]-10, 10-ジメチル-7-アサシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
117		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソブチル]ピロリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2R)-1-[[[(シ)エチルアミノ]スルホニル]カルボモイル]-2-エチルシクロブチル]-10, 10-ジメチル-7-アサシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
118		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-メチルピペリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-[[[(シ)エチルアミノ]スルホニル]カルボモイル]-2-ピペリジンシクロブチル]-10, 10-ジメチル-7-アサシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
119		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2R)-1-イソブチル]ピロリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-[[[(イソブチル]メチル]アミノ]スルホニル]カルボモイル]-2-ピペリジンシクロブチル]-10, 10-ジメチル-7-アサシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
120		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2R)-1-イソブチル]ピロリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-[[[(エチル(イソブチル]アミノ]スルホニル]カルボモイル]-2-ピペリジンシクロブチル]-10, 10-ジメチル-7-アサシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド

【表 29】

化合物 番号	構造	名前
121		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2R)-1-イソプロピルヒドラルジソン-2-イル]カルボニル]アミノ)アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2R)-1-[(シエチルアミノ)スルホニル]カルボモイル]-2-エチルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
122		(5R, 8S)-N-[(1R, 2S)-1-[(シエチルアミノ)スルホニル]カルボモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-1-イソプロピルヒドラルジソン-2-イル]カルボニル]アミノ]-3-メチルブタノイル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-10,10-ジメチル-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
123		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2R)-1-イソプロピルヒドラルジソン-2-イル]カルボニル]アミノ)アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2R)-2-エチル-1-[(ヒドリシソン-1-イルスルホニル]カルボモイル]シクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
124		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソプロピルヒドラルジソン-2-イル]カルボニル]アミノ)アセチル]アミノ]-2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラソ-4-イル)アセチル]-10,10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒドリシソン-1-イルスルホニル]カルボモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド

10

20

30

【表 30】

化合物 番号	構造	名前
125		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-エチルピロリジン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル]アミノ]-2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルボニル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アサシスビロ[3. 0. 4. 1]テカン-8-カルボキサミド
126		1-エチル-L-プロリン-N-[(1S)-2-[(5R, 8S)-10, 10-ジメチル-8-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルボニル]-2-ヒニルシクロプロピル]カルボニル]-7-アサシスビロ[3. 0. 4. 1]テク-7-イル]-1-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-オキソエチル]-3-メチル-L-バリンアミド
127		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[[(2S)-2-([[(2S)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル]カルボニル)アミノ]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]アミノ]-2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルボニル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アサシスビロ[3. 0. 4. 1]テカン-8-カルボキサミド
128		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(N-[(2S)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル]カルボニル]-3-メチル-L-バリン)アミノ]-2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルボニル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アサシスビロ[3. 0. 4. 1]テカン-8-カルボキサミド

10

20

30

40

【0314】

【表 3 1】

化合物 番号	構造	名前
1 2 9		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-エチルピロリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]アミノ}-2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]-10,10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ピニルシクロプロピル]-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
1 3 0		(5R, 8S)-N-[(1R, 2S)-1-{[(シエチルアミノ)スルホニル]カルバモイル}-2-ピニルシクロプロピル]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチルブタノイル]アミノ}-3-メチルブタノイル]-10,10-ジメチル-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
1 3 1		(5R, 8S)-N-[(1R, 2S)-1-{[(シエチルアミノ)スルホニル]カルバモイル}-2-ピニルシクロプロピル]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-3,3-ジメチルブタノイル]アミノ}-3-メチルブタノイル]-10,10-ジメチル-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
1 3 2		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-({[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-イソプロピルピロリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-3-メチルブタノイル)-N-[(1R, 2S)-1-{[(シエチルアミノ)スルホニル]カルバモイル}-2-ピニルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド

10

20

30

40

【表 3 2】

化合物 番号	構造	名前
1 3 3		(5R, 8S)-N-[(1R, 2S)-1- {[(シ)エチルアミノ]スルホニル}カルハ ⁺ モ イル}-2-ヒ ⁺ ニルシクロブ ⁺ ロビ ⁺ ル]-7- [(2S)-2-{[(2S)-2-{[(2 S)-1-イソブ ⁺ ロビ ⁺ ルヒ ⁺ ペリジ ⁺ ン- 2-イル]カルホ ⁺ ニル}アミノ]-2-(1-メ チルシクロヘキシル)アセチル}アミノ]-3, 3-シ ⁺ メチルブ ⁺ タノイル]-10, 10-シ ⁺ メチル-7-アサ ⁺ シ ⁺ スピ ⁺ ロ[3, 0, 4, 1]デ ⁺ カン-8-カルホ ⁺ キサミト ⁺
1 3 4		(5R, 8S)-N-[(1R, 2S)-1- {[(シ)エチルアミノ]スルホニル}カルハ ⁺ モ イル}-2-ヒ ⁺ ニルシクロブ ⁺ ロビ ⁺ ル]-7- [(2S)-2-{[(2S)-2-{[(2 S)-1-エチルヒ ⁺ ロリジ ⁺ ン-2-イル]カル ホ ⁺ ニル}アミノ]-2-(1-メチルシクロヘキ シル)アセチル}アミノ]-3, 3-シ ⁺ メチル ブ ⁺ タノイル]-10, 10-シ ⁺ メチル-7-ア サ ⁺ シ ⁺ スピ ⁺ ロ[3, 0, 4, 1]デ ⁺ カン- 8-カルホ ⁺ キサミト ⁺
1 3 5		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2 S)-2-{[(2S)-1-イソブ ⁺ ロビ ⁺ ル ヒ ⁺ ペリジ ⁺ ン-2-イル]カルホ ⁺ ニル}アミ ノ]-2-(1-メチルシクロヘキシル)アセチ ル}アミノ]-3, 3-シ ⁺ メチルブ ⁺ タノイ ル]-10, 10-シ ⁺ メチル-N-{(1R, 2 S)-1-[(ヒ ⁺ ロリジ ⁺ ン-1-イルスルホニ ル)カルハ ⁺ モイル]-2-ヒ ⁺ ニルシクロブ ⁺ ロビ ⁺ ル]-7-アサ ⁺ シ ⁺ スピ ⁺ ロ[3, 0, 4, 1]デ ⁺ カン-8-カルホ ⁺ キサミト ⁺
1 3 6		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2 S)-2-{[(2S)-1-エチルヒ ⁺ ロリ ジ ⁺ ン-2-イル]カルホ ⁺ ニル}アミノ]-2- (1-メチルシクロヘキシル)アセチル}アミ ノ]-3, 3-シ ⁺ メチルブ ⁺ タノイル]-10, 10-シ ⁺ メチル-N-{(1R, 2S)-1- [(ヒ ⁺ ロリジ ⁺ ン-1-イルスルホニル)カル ハ ⁺ モイル]-2-ヒ ⁺ ニルシクロブ ⁺ ロビ ⁺ ル]-7-アサ ⁺ シ ⁺ スピ ⁺ ロ[3, 0, 4, 1] デ ⁺ カン-8-カルホ ⁺ キサミト ⁺
1 3 7		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2 S)-2-シクロヘキシル-2-{[(2R)- 1-イソブ ⁺ ロビ ⁺ ルヒ ⁺ ペリジ ⁺ ン-2-イ ル]カルホ ⁺ ニル}アミノ]アセチル}アミノ]- 3, 3-シ ⁺ メチルブ ⁺ タノイル]-N-[(1 R, 2S)-1-{[(エチル(ブ ⁺ ロビ ⁺ ル)ア ミノ]スルホニル)カルハ ⁺ モイル]-2-ヒ ⁺ ニルシクロブ ⁺ ロビ ⁺ ル]-10, 10-シ ⁺ メチ ル-7-アサ ⁺ シ ⁺ スピ ⁺ ロ[3, 0, 4, 1] デ ⁺ カン-8-カルホ ⁺ キサミト ⁺

【 0 3 1 5 】

【表 3 3】

化合物 番号	構造	名前
1 3 8		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-d5-エチル]ピロリジン-2-イル)カルボニル]アミノ)アセチル]アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イル)スルホニル]カルボニル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アザシステミド[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド-d5
1 3 9		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-d5-エチル]ピロリジン-2-イル)カルボニル]アミノ)アセチル]アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イル)スルホニル]カルボニル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アザシステミド[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド-d5
1 4 0		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-d7-イソプロピル]ピロリジン-2-イル)カルボニル]アミノ)アセチル]アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イル)スルホニル]カルボニル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アザシステミド[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド-d7
1 4 1		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソプロピル]ピロリジン-2-イル)カルボニル]アミノ)アセチル]アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2R)-2-エチル-1-([イソプロピル(メチル)アミノ]スルホニル)カルボニル]シクロプロピル]-10, 10-ジメチル-7-アザシステミド[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
1 4 2		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソプロピル]ピロリジン-2-イル)カルボニル]アミノ)アセチル]アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2R)-2-エチル-1-([メチル(プロピル)アミノ]スルホニル)カルボニル]シクロプロピル]-10, 10-ジメチル-7-アザシステミド[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド

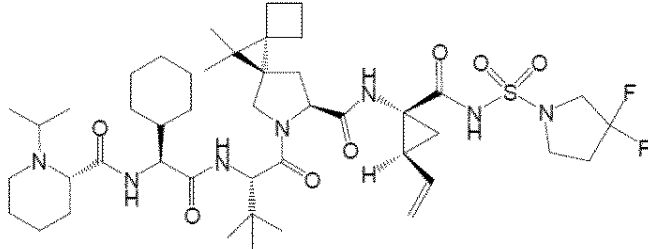
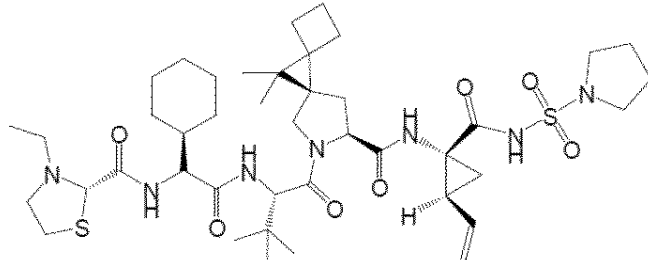
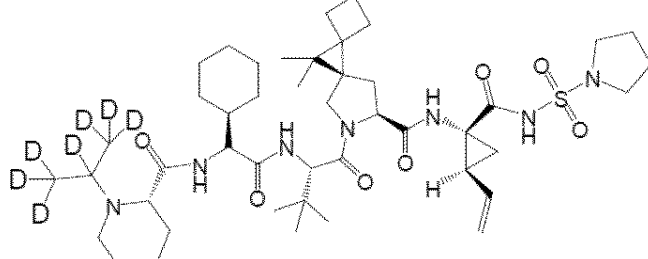
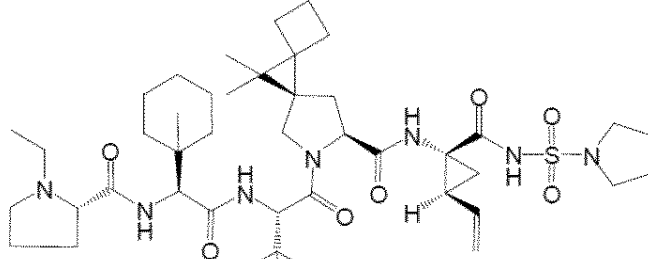
10

20

30

40

【表 3 4】

化合物 番号	構造	名前
1 4 3		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-イソプロピルピペリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-3,3-ジメチルプロパノイル]-N-[(1R, 2S)-1-{[(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)スルホニル]カルボニル}-2-ヒドロキシシクロプロピル]-10, 10-ジメチル-7-アザシステミド[3, 0, 4, 1]テカン-8-カルボキサミド
1 4 4		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-3-エチル-1,3-チアゾリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-3,3-ジメチルプロパノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-{[(ピペリジン-1-イル)スルホニル]カルボニル}-2-ヒドロキシシクロプロピル]-7-アザシステミド[3, 0, 4, 1]テカン-8-カルボキサミド
1 4 5		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-イソプロピルピペリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-3,3-ジメチルプロパノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-{[(ピペリジン-1-イル)スルホニル]カルボニル}-2-ヒドロキシシクロプロピル]-7-アザシステミド[3, 0, 4, 1]テカン-8-カルボキサミド-d7
1 4 6		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-エチルピペリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2-(1-メチルシクロヘキシル)アセチル]アミノ}-2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-{[(ピペリジン-1-イル)スルホニル]カルボニル}-2-ヒドロキシシクロプロピル]-7-アザシステミド[3, 0, 4, 1]テカン-8-カルボキサミド

【 0 3 1 6 】

10

20

30

40

【表 3 5】

化合物 番号	構造	名前
1 4 7		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-イソプロピル]ピペリジン-2-イル)カルボニル}アミノ]-2-(1-メチルシクロヘキシル)アセチル}アミノ]-2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ピロリジン-1-イル)スルホニル]カルボニル]-2-ピニルシクロプロピル]-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
1 4 8		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-イソプロピル]ピペリジン-2-イル)カルボニル}アミノ)アセチル}アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-[(d6-シメチルアミノ)スルホニル]カルボニル]-2-ピニルシクロプロピル]-10, 10-ジメチル-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド-d6
1 4 9		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-イソプロピル]ピペリジン-2-イル)カルボニル}アミノ)アセチル}アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-[(d10-シエチルアミノ)スルホニル]カルボニル]-2-ピニルシクロプロピル]-10, 10-ジメチル-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド-d10
1 5 0		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-イソプロピル]ピペリジン-2-イル)カルボニル}アミノ)アセチル}アミノ]-2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]-N-[(1R, 2S)-1-[(シエチルアミノ)スルホニル]カルボニル]-2-ピニルシクロプロピル]-10, 10-ジメチル-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド

10

20

30

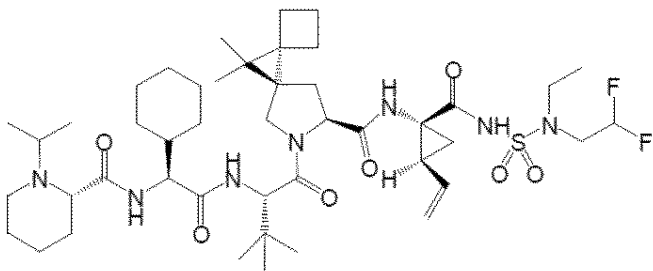
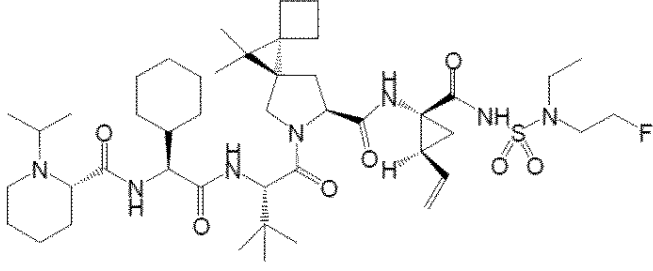
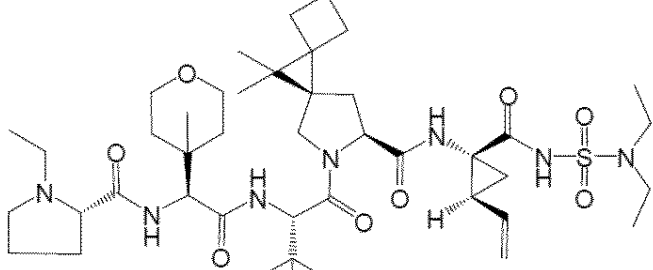
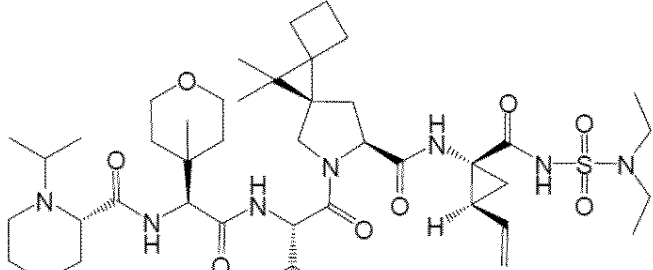
40

【表 3 6】

化合物 番号	構造	名前
151		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-エチルピペリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]-N-[(1R, 2S)-1-{[(シ)エチルアミノ]スルホニル}カルボモイル}-2-ピニルシクロプロピル]-10, 10-ジメチル-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
152		(5R, 8S)-N-[(1R, 2S)-1-{[(シ)エチルアミノ]スルホニル}カルボモイル}-2-ピニルシクロプロピル]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-イソプロピルピペリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2-(1-メチルシクロヘキシル)アセチル]アミノ}-2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]-10, 10-ジメチル-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
153		(5R, 8S)-N-[(1R, 2S)-1-{[(シ)エチルアミノ]スルホニル}カルボモイル}-2-ピニルシクロプロピル]-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2S)-1-エチルピペリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2-(1-メチルシクロヘキシル)アセチル]アミノ}-2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]-10, 10-ジメチル-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
154		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-({[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-エチルピペリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル]-N-[(1R, 2S)-1-{[(シ)エチルアミノ]スルホニル}カルボモイル}-2-ピニルシクロプロピル]-10, 10-ジメチル-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド

【0317】

【表 37】

化合物 番号	構造	名前
155		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-イソプロピルヒペリシン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-3,3-ジメチルブタノイル)-N-[(1R, 2S)-1-({[(2,2-シフルオロエチル)(エチル)アミノ]スルホニル}カルバモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
156		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{[(2S)-2-シクロヘキシル-2-({[(2S)-1-イソプロピルヒペリシン-2-イル]カルボニル}アミノ)アセチル]アミノ}-3,3-ジメチルブタノイル)-N-[(1R, 2S)-1-({[エチル(2-フルオロエチル)アミノ]スルホニル}カルバモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
157		(5R, 8S)-N-[(1R, 2S)-1-({[(シ)エチルアミノ]スルホニル}カルバモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-7-[(2S)-2-[(2S)-2-({[(2S)-1-エチルヒペリシン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ヒラン-4-イル)アセチル]アミノ]-2-(1-メチルシクロヘキシル)アセチル]-10,10-ジメチル-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
158		(5R, 8S)-N-[(1R, 2S)-1-({[(シ)エチルアミノ]スルホニル}カルバモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-7-[(2S)-2-[(2S)-2-({[(2S)-1-イソプロピルヒペリシン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ヒラン-4-イル)アセチル]アミノ]-2-(1-メチルシクロヘキシル)アセチル]-10,10-ジメチル-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド

10

20

30

40

【表 3 8】

化合物 番号	構造	名前
1 5 9		(5R, 8S)-N-[(1R, 2S)-1- {[(シ ⁺ エチルアミノ)スルホニル]カルバ ⁺ モ イル}-2-ヒ ⁺ ニルシクロ ⁺ ロビ ⁺ ル}-7- [(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2 S)-1-エチルヒ ⁺ ロリシ ⁺ ン-2-イル]カル ホ ⁺ ニル}アミノ)-2-(1-メチルシクロヘキ シル)アセチル]アミノ}-2-(1-メチルシク ロヘキシル)アセチル]-10, 10-シ ⁺ メチ ル-7-アサ ⁺ シ ⁺ スビ ⁺ ロ[3. 0. 4. 1] テ ⁺ カン-8-カルホ ⁺ キサミト ⁺
1 6 0		(5R, 8S)-N-[(1R, 2S)-1- {[(シ ⁺ エチルアミノ)スルホニル]カルバ ⁺ モ イル}-2-ヒ ⁺ ニルシクロ ⁺ ロビ ⁺ ル}-7- [(2S)-2-{[(2S)-2-({[(2 S)-1-イソ ⁺ プロ ⁺ ビ ⁺ ルヒ ⁺ ペ ⁺ リシ ⁺ ン- 2-イル]カルホ ⁺ ニル}アミノ)-2-(1-メ チルシクロヘキシル)アセチル]アミノ}-2- (1-メチルシクロヘキシル)アセチル]-10, 10-シ ⁺ メチル-7-アサ ⁺ シ ⁺ スビ ⁺ ロ[3. 0. 4. 1]テ ⁺ カン-8-カルホ ⁺ キサミト ⁺
1 6 1		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{{[(2 S)-2-{{[(3-アセチル-4, 5-シ ⁺ メチ ル-1H-ヒ ⁺ ロー ⁺ ル-2-イル]カルホ ⁺ ニル] アミノ}-3, 3-シ ⁺ メチル ⁺ タノイル]アミ ノ}-3, 3-シ ⁺ メチル ⁺ タノイル]-10, 10-シ ⁺ メチル-N-[(1R, 2S)-1- {[(ヒ ⁺ ロリシ ⁺ ン-1-イルスルホニル]カル バ ⁺ モイル}-2-ヒ ⁺ ニルシクロ ⁺ ロビ ⁺ ル}-7-アサ ⁺ シ ⁺ スビ ⁺ ロ[3. 0. 4. 1] テ ⁺ カン-8-カルホ ⁺ キサミト ⁺
1 6 2		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-{{[(2 S)-2-シクロヘキシル-2-{{[(1-イソ プロ ⁺ ビ ⁺ ルヒ ⁺ ペ ⁺ リシ ⁺ ン-2-イル]カル ホ ⁺ ニル]アミノ}アセチル]アミノ}-3, 3- シ ⁺ メチル ⁺ タノイル]-N-[(1R, 2 S)-1-{{[(シ ⁺ メチルアミノ)スルホニル] カルバ ⁺ モイル}-2-ヒ ⁺ ニルシクロ ⁺ ロビ ⁺ ル]-10, 10-シ ⁺ メチル-7-アサ ⁺ シ ⁺ ス ビ ⁺ ロ[3. 0. 4. 1]テ ⁺ カン-8-カルホ ⁺ キサミト ⁺

10

20

30

40

【表 39】

化合物 番号	構造	名前
163		(5R, 8S)-N-[1-([[(2S)-2-((ヒドロキシメチル)ヒドリジン-1-イル)スルホニル]カルバモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-7-[(2S)-2-([[(2S)-2-((1-イソプロピル)ヒドリジン-2-イル)カルボニル]アミノ)-3,3-ジメチルプロパノイル]アミノ)-3,3-ジメチルプロパノイル]-10,10-ジメチル-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
164		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-([[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(1-イソプロピル)ヒドリジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ)-3,3-ジメチルプロパノイル]-N-(1-([[(3,3-ジフルオロアセチル)ヒドリジン-1-イル)スルホニル]カルバモイル)-2-ヒニルシクロプロピル)-10,10-ジメチル-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
165		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-([[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(ヒラジソン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ)-3,3-ジメチルプロパノイル]-N-([[(1R, 2S)-1-([[(シクロプロピル)アミノ]スルホニル]カルバモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
166		(5R, 8S)-N-[1-([[(1R, 2S)-1-([[(tert-ブチルアミノ)スルホニル]カルバモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-7-[(2S)-2-([[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(ヒラジソン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル]アミノ)-3,3-ジメチルプロパノイル]-10,10-ジメチル-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド

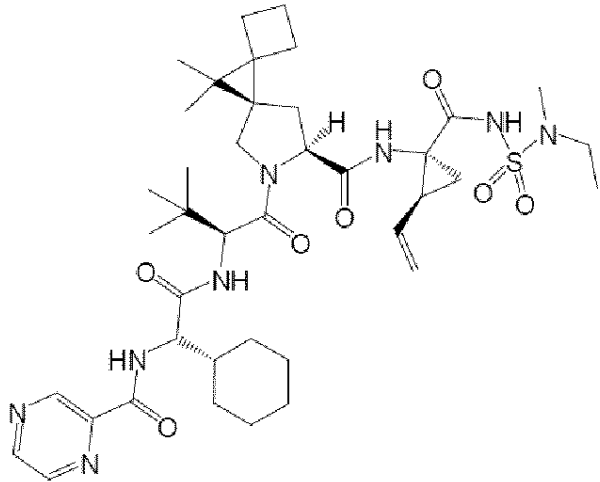
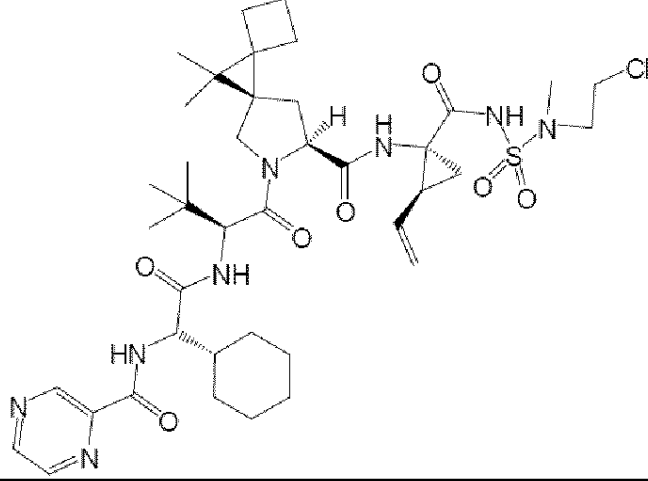
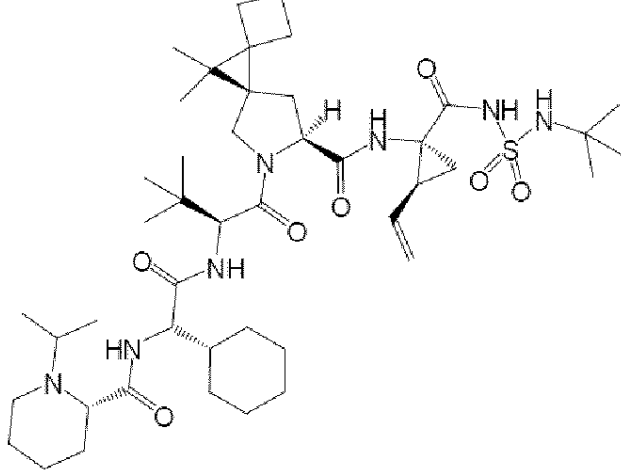
10

20

30

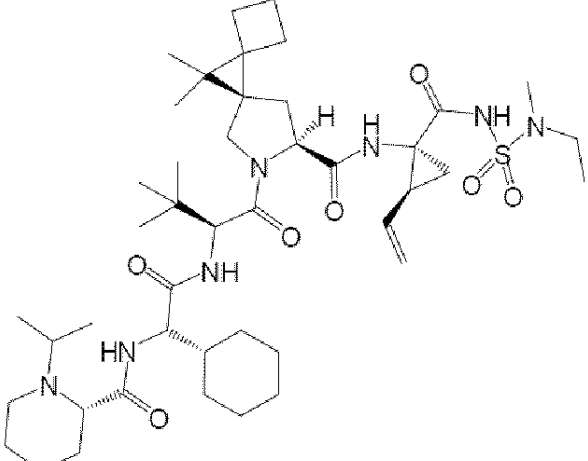
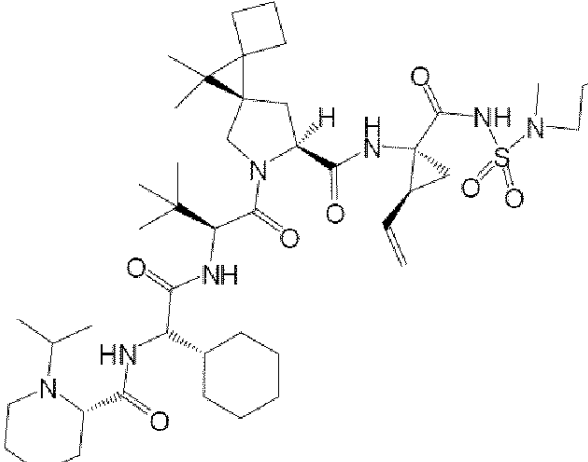
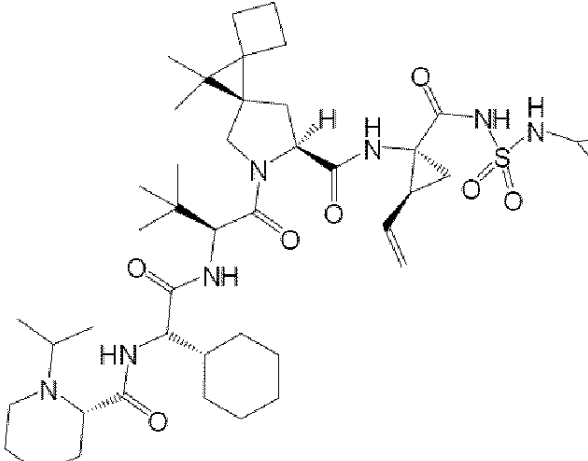
40

【表 40】

化合物 番号	構造	名前
167		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-((2S)-2-シクロヘキシル-2-[(ヒラジソン-2-イルカルボニル)アミノ]アセチル)アミノ)-3, 3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-([エチル(メチル)アミノ]スルホニル)カルボモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-10, 10-ジメチル-7-アサシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
168		(5R, 8S)-N-[(1R, 2S)-1-([[(2-クロロエチル)(メチル)アミノ]スルホニル)カルボモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-7-[(2S)-2-((2S)-2-シクロヘキシル-2-[(ヒラジソン-2-イルカルボニル)アミノ]アセチル)アミノ)-3, 3-ジメチルブタノイル]-10, 10-ジメチル-7-アサシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
169		(5R, 8S)-N-[(1R, 2S)-1-([[(tert-ブチルアミノ]スルホニル)カルボモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-7-[(2S)-2-[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソプロピルヒラジソン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル)アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-10, 10-ジメチル-7-アサシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド

【0319】

【表 4 1】

化合物 番号	構造	名前
170		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソプロピルヒペリシン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-([エチル(メチル)アミノ]スルホニル)カルボモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
171		(5R, 8S)-N-[(1R, 2S)-1-([[(2-クロロエチル)(メチル)アミノ]スルホニル)カルボモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソプロピルヒペリシン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-10,10-ジメチル-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
172		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[(2S)-2-シクロヘキシル-2-([[(2S)-1-イソプロピルヒペリシン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-N-[(1R, 2S)-1-([シクロプロピルアミノ]スルホニル)カルボモイル)-2-ヒニルシクロプロピル]-10,10-ジメチル-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド

10

20

30

40

【表 4 2】

化合物 番号	構造	名前
173		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-シクロヘキシル-2-[(ヒ°ラジ°ン-2-イルカルボ°ニル)アミノ]アセチル}アミノ]-3,3-ジ°メチルプ°タノイル]-N-[(1R, 2S)-1-[(シ°エチルアミノ)スルホニル]カルバ°モイル]-2-ヒ°ニルシクロプ°ロビ°ル]-10,10-ジ°メチル-7-アサ°ジ°スビ°ロ[3.0.4.1]テ°カン-8-カルボ°キサミト°
174		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-シクロヘキシル-2-[(2S)-1-イソプ°ロビ°ルビ°ヘ°リジ°ン-2-イル]カルボ°ニル)アミノ]アセチル}アミノ]-3,3-ジ°メチルプ°タノイル]-N-[(1R, 2S)-1-[(シ°エチルアミノ)スルホニル]カルバ°モイル]-2-ヒ°ニルシクロプ°ロビ°ル]-10,10-ジ°メチル-7-アサ°ジ°スビ°ロ[3.0.4.1]テ°カン-8-カルボ°キサミト°
175		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(シクロヘキシル[(ヒ°リジ°ン-4-イルアセチル)アミノ]アセチル}アミノ]-3,3-ジ°メチルプ°タノイル]-10,10-ジ°メチル-N-{(1R, 2S)-1-[(ヒ°ロリジ°ン-1-イルスルホニル)カルバ°モイル]-2-ヒ°ニルシクロプ°ロビ°ル}-7-アサ°ジ°スビ°ロ[3.0.4.1]テ°カン-8-カルボ°キサミト°
176		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(シクロヘキシル[(5-メトキシ-1H-イント°ール-2-イル)カルボ°ニル]アミノ]アセチル}アミノ]-3,3-ジ°メチルプ°タノイル]-10,10-ジ°メチル-N-{(1R, 2S)-1-[(ヒ°ロリジ°ン-1-イルスルホニル)カルバ°モイル]-2-ヒ°ニルシクロプ°ロビ°ル}-7-アサ°ジ°スビ°ロ[3.0.4.1]テ°カン-8-カルボ°キサミト°

10

20

30

40

【表 4 3】

化合物 番号	構造	名前
177		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-((シクロヘキシル[(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イルアセチル)アミノ]アセチル)アミノ)-3,3-ジメチルプロパノイル]-10,10-ジメチル-N-((1R,2S)-1-[(ヒロリジン-1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ヒニルシクロプロピル)-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
178		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-((シクロヘキシル[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル)アミノ)-3,3-ジメチルプロパノイル]-10,10-ジメチル-N-((1R,2S)-1-[(ヒロリジン-1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ヒニルシクロプロピル)-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
179		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-((シクロヘキシル[(2-エチル-3-メチル-1H-ベンゾトリアジン-5-イル)カルボニル]アミノ]アセチル)アミノ)-3,3-ジメチルプロパノイル]-10,10-ジメチル-N-((1R,2S)-1-[(ヒロリジン-1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ヒニルシクロプロピル)-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
180		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-((シクロヘキシル[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ]アセチル)アミノ)-3,3-ジメチルプロパノイル]-10,10-ジメチル-N-((1R,2S)-1-[(ヒロリジン-1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ヒニルシクロプロピル)-7-アザシステロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド

10

20

30

【表 4 4】

化合物 番号	構造	名前
181		(5R, 8S)-7-[(2S)-2- [[[(3-tert-ブチル-1-メチル- 1H-ビラゾール-5-イル)カルボニル] アミノ](シクロヘキシル)アセチル]アミノ]- 3,3-ジメチルブタノイル]-10, 10- ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒ ロリシン-1-イルスルホニル)カルバモイ ル]-2-ビニルシクロプロピル]-7-ア ザシスビロ[3.0.4.1]デカン- 8-カルボキサミト
182		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(シクロ ヘキシル[[2-(メチルアミノ)ベンゾイ ル]アミノ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメ チルブタノイル]-10, 10-ジメチル- N-[(1R, 2S)-1-[(ヒロリシン- 1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ビ ニルシクロプロピル]-7-アザシスビ ロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサ ミト
183		(5R, 8S)-7-[(2S)-2- [[[(1-tert-ブチル-3-メチル- 1H-ビラゾール-5-イル)カルボニル] アミノ](シクロヘキシル)アセチル]アミノ]- 3,3-ジメチルブタノイル]-10, 10- ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒ ロリシン-1-イルスルホニル)カルバモイ ル]-2-ビニルシクロプロピル]-7-ア ザシスビロ[3.0.4.1]デカン- 8-カルボキサミト
184		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(シクロ ヘキシル[[(1-フェニル-1H-ビラゾ ール-4-イル)カルボニル]アミノ]アセチル) アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-1 0, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)- 1-[(ヒロリシン-1-イルスルホニル)カ ルバモイル]-2-ビニルシクロプロ ピル]-7-アザシスビロ[3.0.4.1] デカン-8-カルボキサミト
185		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(シクロ ヘキシル[[(3-エチル-1-メチル-1H- ビラゾール-5-イル)カルボニル]アミ ノ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルブ タノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1 R, 2S)-1-[(ヒロリシン-1-イルス ルホニル)カルバモイル]-2-ビニルシク ロプロピル]-7-アザシスビロ[3. 0.4.1]デカン-8-カルボキサミト

【0321】

10

20

30

40

【表 4 5】

化合物 番号	構造	名前
186		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(シクロヘキシル{[(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)アセチル]アミノ}アセチル)アミノ]-3,3-ジメチルプロパノイル]-10,10-ジメチル-N-[(1R,2S)-1-[(ピリシジン-1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ピニルシクロプロピル]-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
187		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[[[(2S)-1-アセチルピリシジン-2-イル)カルボニル]アミノ](シクロヘキシル)アセチル]アミノ]-3,3-ジメチルプロパノイル]-10,10-ジメチル-N-[(1R,2S)-1-[(ピリシジン-1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ピニルシクロプロピル]-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
188		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(シクロヘキシル[(1H-インドール-2-イルカルボニル)アミノ]アセチル]アミノ)-3,3-ジメチルプロパノイル]-10,10-ジメチル-N-[(1R,2S)-1-[(ピリシジン-1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ピニルシクロプロピル]-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
189		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(シクロヘキシル[(1H-インドール-3-イルカルボニル)アミノ]アセチル]アミノ)-3,3-ジメチルプロパノイル]-10,10-ジメチル-N-[(1R,2S)-1-[(ピリシジン-1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ピニルシクロプロピル]-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
190		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(シクロヘキシル[(1H-インドール-5-イルカルボニル)アミノ]アセチル]アミノ)-3,3-ジメチルプロパノイル]-10,10-ジメチル-N-[(1R,2S)-1-[(ピリシジン-1-イルスルホニル)カルバモイル]-2-ピニルシクロプロピル]-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド

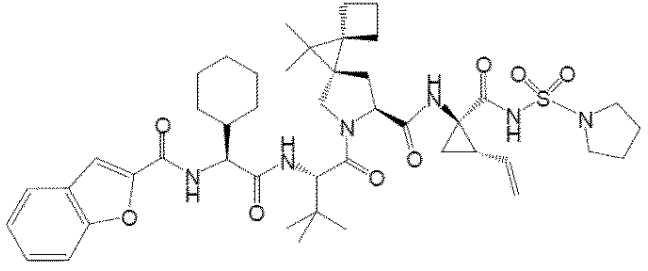
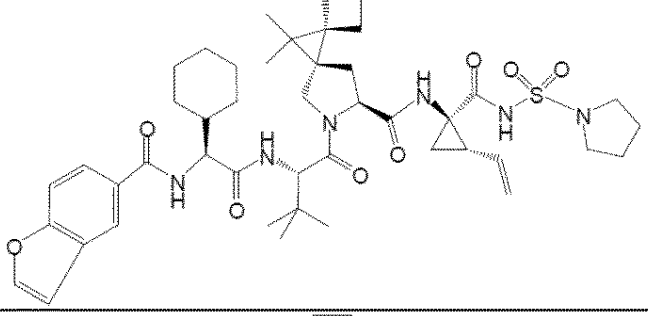
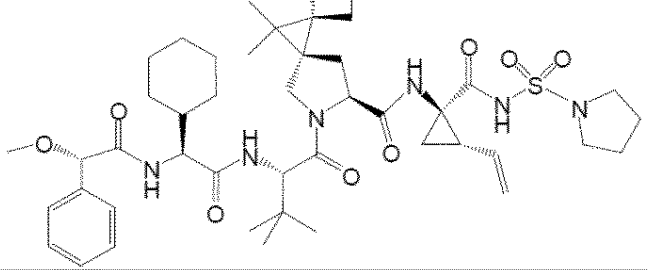
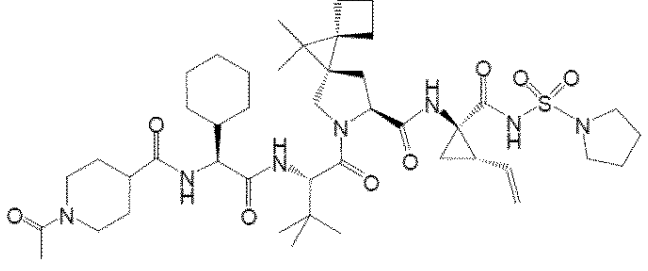
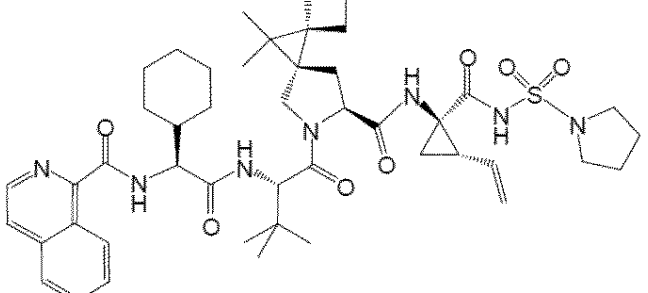
10

20

30

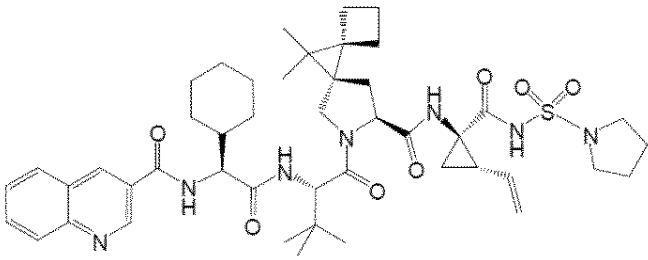
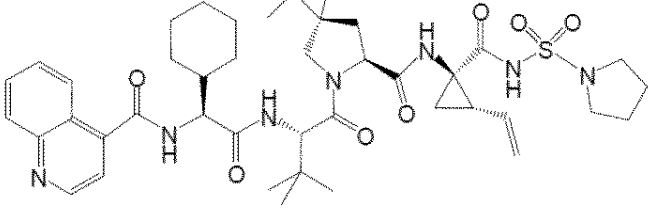
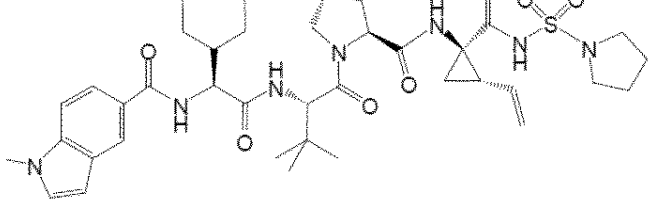
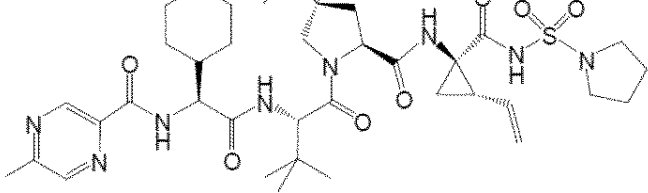
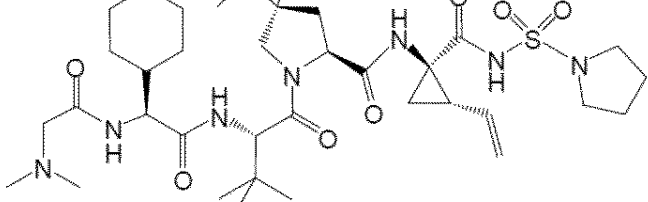
40

【表 4 6】

化合物 番号	構造	名前
191		(5R, 8S)-7-[(2S)-2- ({[(1-ベンゾフラン-2-イルカルボ ニル) アミノ] (シクロヘキシル) アセチル} アミ ノ)-3, 3-ジメチルプロパノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1- [(ヒ) リジン-1-イルスルホニル] カル ボモイル]-2-ヒニルシクロプロピ ル}-7-アサシスビロ[3.0.4.1] デカン-8-カルボキサミド
192		(5R, 8S)-7-[(2S)-2- ({[(1-ベンゾフラン-5-イルカルボ ニル) アミノ] (シクロヘキシル) アセチル} アミ ノ)-3, 3-ジメチルプロパノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1- [(ヒ) リジン-1-イルスルホニル] カル ボモイル]-2-ヒニルシクロプロピ ル}-7-アサシスビロ[3.0.4.1] デカン-8-カルボキサミド
193		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(シクロ ヘキシル [(2S)-2-メトキシ-2-フェニ ルアセチル] アミノ) アセチル] アミノ]-3, 3-ジメチルプロパノイル]-10, 10-ジ メチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒ) リ ジン-1-イルスルホニル] カルボモイル]- 2-ヒニルシクロプロピル}-7-アサ シスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カ ルボキサミド
194		(5R, 8S)-7-[(2S)-2- ({[[(1-アセチルヒ) リジン-4-イ ル] カルボニル} アミノ] (シクロヘキシル) ア セチル] アミノ)-3, 3-ジメチルプロパノイ ル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2 S)-1-[(ヒ) リジン-1-イルスルホニ ル] カルボモイル]-2-ヒニルシクロプロ ピル}-7-アサシスビロ[3.0.4. 1]デカン-8-カルボキサミド
195		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(シクロ ヘキシル [(イソキノリン-1-イルカルボ ニル) アミノ] アセチル] アミノ)-3, 3-ジメ チルプロパノイル]-10, 10-ジメチル N-[(1R, 2S)-1-[(ヒ) リジン- 1-イルスルホニル] カルボモイル]-2-ヒ ニルシクロプロピル}-7-アサシスビ ロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサ ミド

【0322】

【表 47】

化合物 番号	構造	名前
196		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(シクロヘキシル[(キノリン-3-イルカルボニル)アミノ]アセチル)アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-10, 10-ジメチル-N-{(1R, 2S)-1-[(ヒポリジン-1-イルスルホニル)カルボモイル]-2-ヒニルシクロプロピル}-7-アサシスビロ[3. 0. 4. 1]デカン-8-カルボキサミト
197		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(シクロヘキシル[(キノリン-4-イルカルボニル)アミノ]アセチル)アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-10, 10-ジメチル-N-{(1R, 2S)-1-[(ヒポリジン-1-イルスルホニル)カルボモイル]-2-ヒニルシクロプロピル}-7-アサシスビロ[3. 0. 4. 1]デカン-8-カルボキサミト
198		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(シクロヘキシル[(1-メチル-1H-インドール-5-イル)カルボニル]アミノ]アセチル)アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-10, 10-ジメチル-N-{(1R, 2S)-1-[(ヒポリジン-1-イルスルホニル)カルボモイル]-2-ヒニルシクロプロピル}-7-アサシスビロ[3. 0. 4. 1]デカン-8-カルボキサミト
199		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(シクロヘキシル[(5-メチルピラジン-2-イル)カルボニル]アミノ]アセチル)アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-10, 10-ジメチル-N-{(1R, 2S)-1-[(ヒポリジン-1-イルスルホニル)カルボモイル]-2-ヒニルシクロプロピル}-7-アサシスビロ[3. 0. 4. 1]デカン-8-カルボキサミト
200		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(シクロヘキシル[(2-メチルピリジン)アミノ]アセチル)アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-10, 10-ジメチル-N-{(1R, 2S)-1-[(ヒポリジン-1-イルスルホニル)カルボモイル]-2-ヒニルシクロプロピル}-7-アサシスビロ[3. 0. 4. 1]デカン-8-カルボキサミト

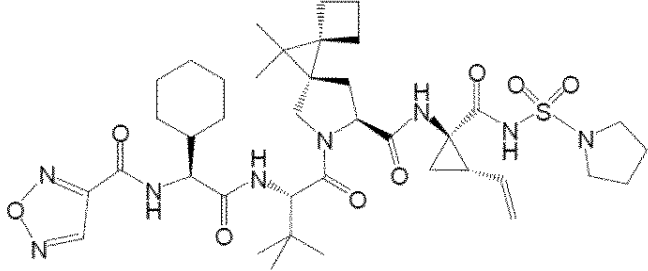
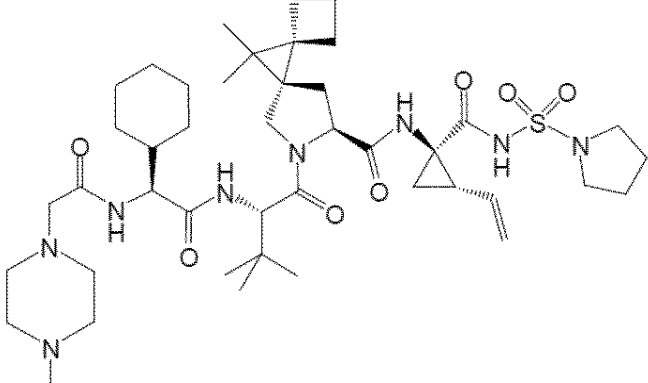
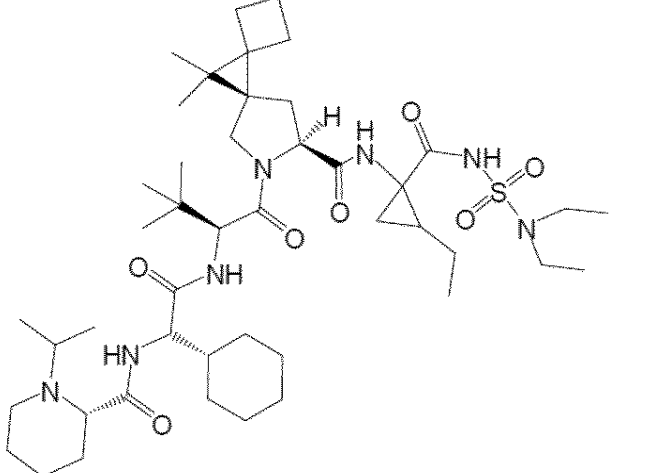
10

20

30

40

【表 48】

化合物 番号	構造	名前
201		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(シクロヘキシル[(1, 2, 5-オキサシゾール-3-イルカルボニル)アミノ]アセチル)アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒドロキシ)-1-イルスルホニル]カルバモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
202		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(シクロヘキシル[(4-メチルピペラジン-1-イル)アセチル)アミノ]アセチル)アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-10, 10-ジメチル-N-[(1R, 2S)-1-[(ヒドロキシ)-1-イルスルホニル]カルバモイル]-2-ヒニルシクロプロピル]-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド
203		(5R, 8S)-7-[(2S)-2-[(2S)-2-シクロヘキシル-2-[(2S)-1-イソプロピルヒドリン-2-イル]カルボニル)アミノ]アセチル)アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-N-(1-[(シエチルアミノ)スルホニル]カルバモイル)-2-エチルシクロプロピル]-10, 10-ジメチル-7-アザシスビロ[3.0.4.1]デカン-8-カルボキサミド

10

20

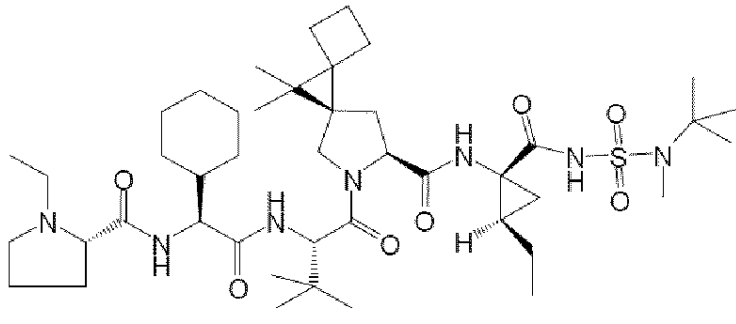
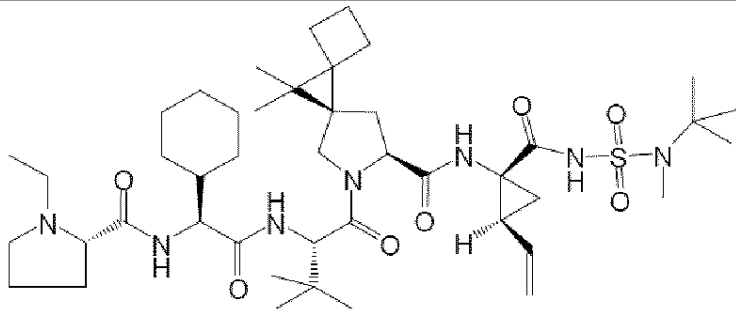
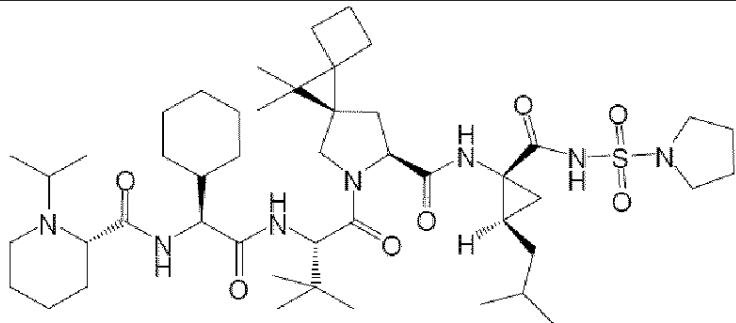
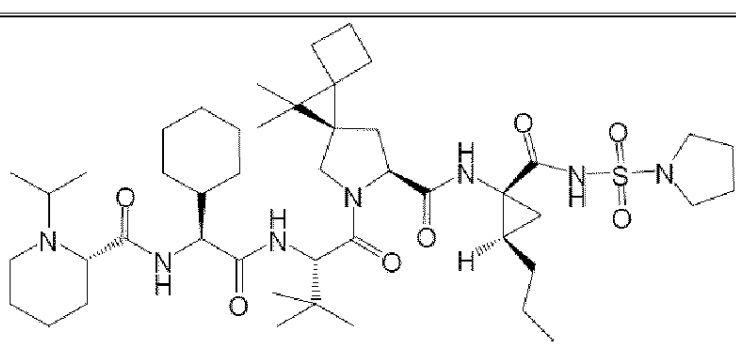
30

【0323】

表 B に記載する化合物もまた本発明の態様である。

【表 4 9】

表B

構造	化合物番号
	204
	205
	206
	207

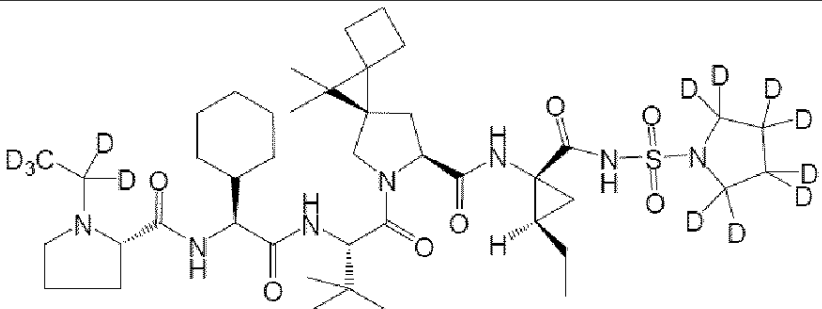
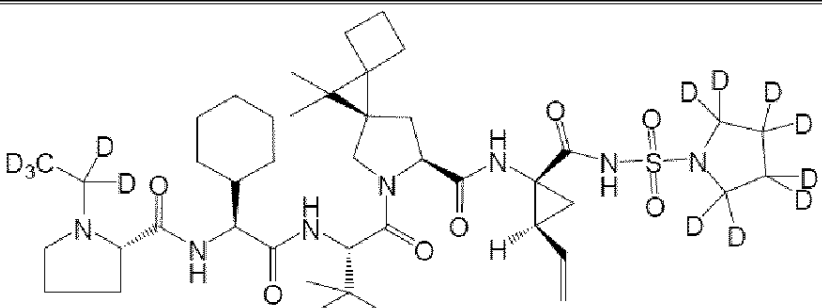
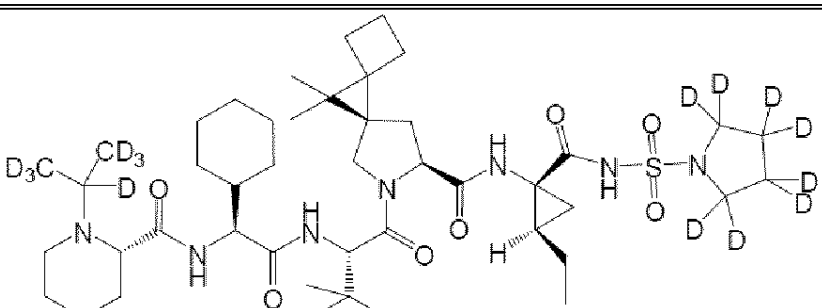
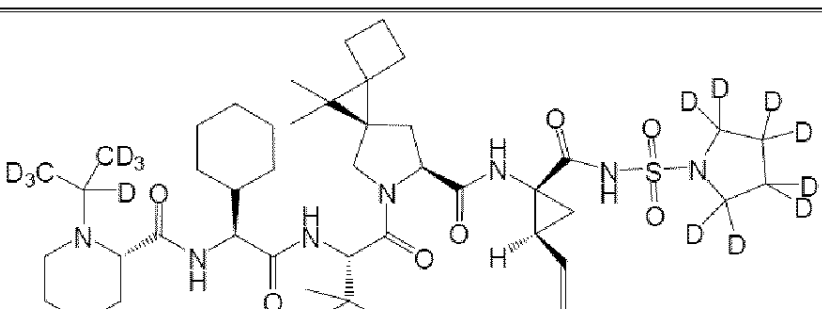
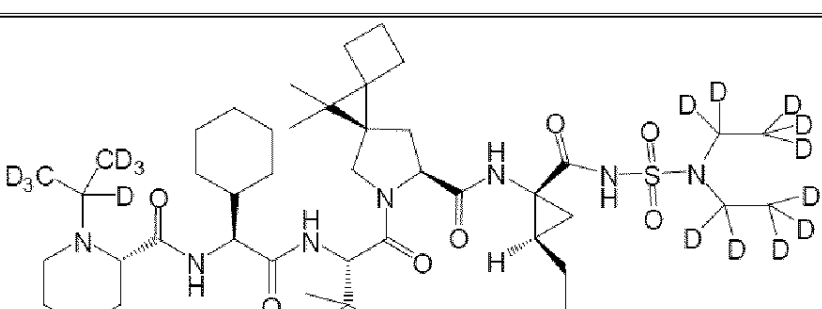
10

20

30

40

【表 5 0】

	2 0 8
	2 0 9
	2 1 0
	2 1 1
	2 1 2

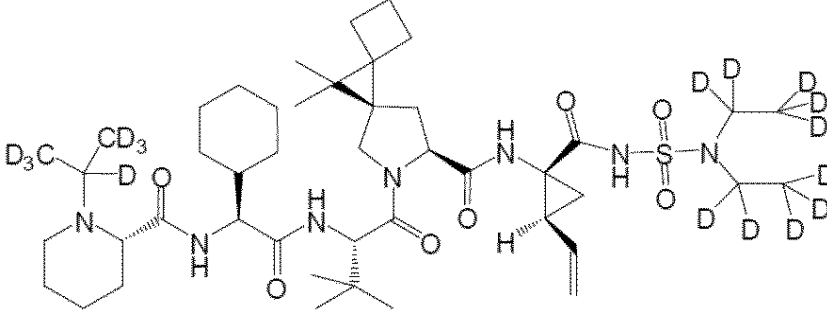
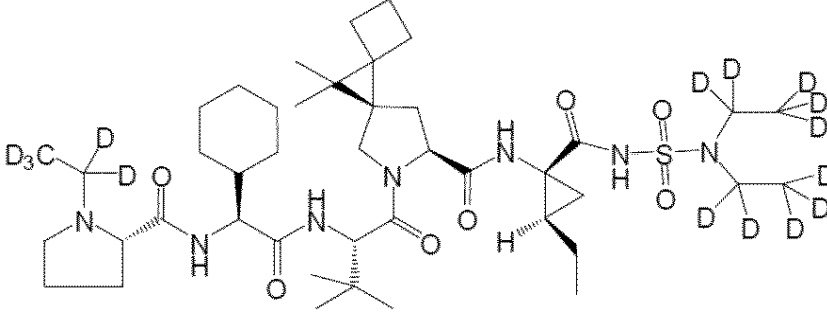
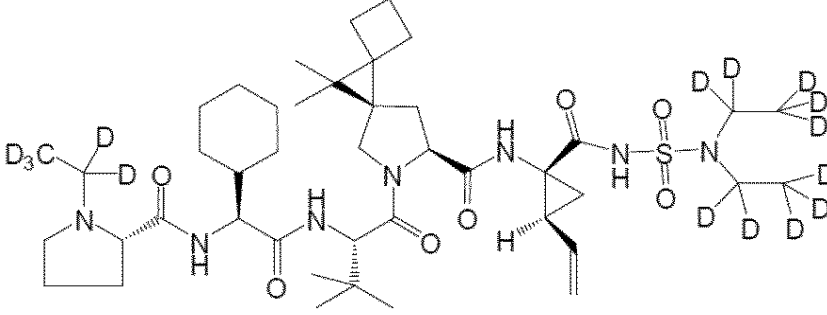
10

20

30

40

【表 5 1】

	2 1 3
	2 1 4
	2 1 5

10

20

【 0 3 2 4 】

30

生物学的活性

実施例 2 0 : H C V N S 3 - 4 A プロテアーゼアッセイ

表 A のある種の化合物の H C V N S 3 - 4 A セリンプロテアーゼに対する阻害活性を、Taliani, M., et al. 1996 Anal. Biochem. 240:60-67(これは、その全体を引用により本明細書に包含させる)に記載の通り完全長 N S 3 - 4 A タンパク質(遺伝子型 1 a、H C V - 1 株)および市販の内部消光蛍光性ペプチド基質を使用する均質アッセイで決定する。

【 0 3 2 5 】

実施例 2 1 : ルシフェラーゼベースの H C V レプリコンアッセイ

表 A のある種の化合物の抗ウイルス活性および細胞毒性を、発現が H C V R N A 複製および翻訳の制御下にあるルシフェラーゼレポーター遺伝子を含むサブゲノム遺伝子型 1 b H C V レプリコン細胞株(Huh-Luc/neo-ET)を使用して決定する。簡単に言うと、5, 0 0 0 レプリコン細胞を 9 6 ウェル組織培養プレートの各ウェルに播種し、G 4 1 8 無しで一夜完全培養培地に接着させる。翌日、培養培地を、1 0 % F B S および 0 . 5 % D M S O の存在下、連続的に希釈した表 A の化合物を含む培地に置き換える。表 A の化合物での 4 8 時間処置後、細胞に残ったルシフェラーゼ活性を、BriteLite 試薬(Perkin Elmer, Wellesley, Massachusetts)と LMaxII プレートリーダー(Molecular Probe, Invitrogen)を使用して決定する。各データ点は、4 つの細胞培養の平均を表す。I C ₅₀ は、レプリコン細胞におけるルシフェラーゼ活性が 5 0 % まで減少する化合物の濃度である。表 A の化合物の細胞毒性を、M T S ベースの細胞生存能アッセイを使用して評価する。

40

50

【 0 3 2 6 】

上の表 A の化合物を、実施例 2 0 のプロテアーゼアッセイで試験している。各化合物の IC_{50} 値を表 C に示す。上の表 A の化合物をまた、実施例 2 1 のレプリコンアッセイで試験し、約 1 0 0 nM 以下の IC_{50} を示す。

【 0 3 2 7 】

【表 5 2】

表 C

化合物番号	プロテアーゼアッセイ 実施例12 $IC_{50}(\mu M)$	LC-法	保持時間	MS-法	観察質量	イオン
1	0.4	I3	3.73	I3	664.3	M+H
2	0.75	I3	3.75	I3	777.4	M+H
3	0.006	B	3.57	J	830.5	M+H
4	0.035	I3	2.92	I3	816.5	M+H
5	6.65	I3	3.65	I3	791.3	M-H
6	0.045	I	2.86	I	846.4	M+H
7	0.45	I	2.76	I	832.5	M+H
8	0.3	I	2.84	I	850.5	M+H
9	0.1	I	3.61	I	745.5	M+H
10	0.065	B	3.59	J	816.4	M+H
11	0.02	B	3.59	J	817.5	M+H
12	0.04	B	3.54	J	802.5	M+H
13	0.003	D	2.13	E	856.5	M+H
14	0.003	B	3.65	J	842.5	M+H
15	0.002	B	3.65	J	842.5	M+H
16	0.0023	B	3.62	J	842.5	M+H
17	0.0025	B	3.63	J	828.4	M+H
18	0.01	B	3.63	J	828.4	M+H
19	0.055	B	3.6	J	828.5	M+H
20	0.07	B	3.52	J	834.5	M+H
21	0.035	B	3.52	J	816.4	M+H
22	0.095	B	3.46	J	802.4	M+H
23	0.4	B	3.49	J	802.4	M+H
24	0.065	B	3.56	J	830.5	M+H
25	0.008	B	3.64	J	856.5	M+H
26	0.015	B	3.62	J	860.5	M+H
27	0.01	B	3.62	J	842.3	M+H
28	0.002	B	3.7	J	868.5	M+H
29	0.04	B	3.11	J	826.3	M+H
30	0.062	B	3.61	J	832.5	M+H

10

20

30

40

【表 5 3】

31	0.008	B	3.65	J	856.6	M+H
32	0.001	B	3.74	J	880.5	M+H
33	0.0035	B	3.65	J	872.5	M+H
34	0.0045	B	3.7	J	858.5	M+H
35	0.003	B	3.83	G	882.4	M+H
36	0.0035	A3	5.11	E	842.3	M+H
37	0.0033	A3	5.15	E	842.3	M+H
38	0.0035	A3	5.07	E	828.3	M+H
39	0.0025	A3	5.07	E	828.3	M+H
40	0.006	A3	5.16	E	842.3	M+H
41	0.0009	A3	4.82	E	884.18	M+
42	0.04	A3	5.854	E	837.04	M+
43	0.06	A3	5.549	E	811	M+
44	0.015	A3	4.6	E	858.14	M-
45	0.001	A3	5.113	J	874.16	M+H
46	0.002	A3	5.086	J	874.16	M+H
47	0.0048	B	3.65	J	856.5	M+H
48	0.0009	B	3.54	J	828.5	M+H
49	0.0033	A3	5.536	E	870.2	M+
50	0.0038	A3	5.402	E	870.2	M+
51	1.15	B	3.61;3.67	J	754.5	M+H
52	0.0025	A3	5.501	E	892.2	M+
53	0.0017	A3	5.257	E	856.17	M+
54	0.0025	A3	5.258	E	900.22	M+
55	0.0014	B	3.61	E	846.4	M+H
56	0.008	A3	5.078	E	874.18	M+
57	0.0065	A3	5.247	E	856.17	M+
58	0.0035	D	2.104	E	842.5	M+H
59	0.0035	D	2.088	E	828.4	M+H
60	1.25	D	2.535	E	756.5	M+H
61	0.75	D	2.734	E	727.5	M+H
62	0.001	B	3.7	E	844.5	M+H
63	0.0012	B	3.66	E	830.5	M+H
64	0.002	B	3.83	E	884.5	M+H
65	0.0045	B	3.7	E	858.5	M+H
66	0.0055	B	3.8	E	868.3	M+H

10

20

30

40

【表 5 4】

67	0.02	A3	4.817	E	858.14	M+
68	0.95	A3	5.987	E	752.96	M+
69	0.05	B	4.73	J	851.5	M+H
70	0.035	B	3.56	J	851.5	M+H
71	0.04	A3	6.279	M	910.1	M+H
72	0.07	A3	4.937	M	892.11	M+H
73	0.015	A3	4.692	M	874.12	M+H
74	0.065	A3	4.84	E	906.13	M+H
75	0.03	A3	4.731	E	888.14	M+H
76	0.08	A3	5.972	E	918.13	M+H
77	0.0009	B	3.72	E	844.3	M+H
78	0.65	A3	5.11/5.26	E	688.88	M+
79	0.0025	B	4.422	H	842.5	M-H
80	0.002	B	4.503	H	868.5	M-H
81	0.004	B	4.378	H	828.4	M-H
82	0.0025	B	3.91	J	828.5	M+H
83	0.002	A3	5.25	E	880.14	M+H
84	0.006	B	4.017	H	884.5	M-H
85	0.0045	B	4.013	H	870.4	M-H
86	0.0045	B	4.252	H	844.5	M-H
87	0.007	D	2.267	E	844.5	M+H
88	0.5	A3	5.545	E	724.91	M+
89	0.03	A3	5.747	E	878.12	M+
90	0.0065	A3	5.319	E	858.18	M+
91	0.005	B	3.61	J	830.5	M+H
92	0.003	B	3.61	J	844.5	M+H
93	0.002	B	3.57	J	816.4	M+H
94	0.0015	B	3.61	J	830.5	M+H
95	0.005	D	2.41	E	842.5	M+H
96	0.007	B	3.664	H	856.5	M-H
97	0.01	B	3.484	H	814.3	M-H

10

20

30

【表 5 5】

98	0.007	D	2.26	E	830.5	M+H
99	0.02	D	2.093	E	830.5	M+H
100	0.01	B	3.813	H	830.5	M-H
101	0.0025	B	3.72	J	816.4	M+H
102	0.008	B	3.651	H	820.3	M-H
103	0.02	B	3.81	H	834.4	M-H
104	0.015	B	3.738	H	848.3	M-H
105	0.045	A3	5.385	E	892.15	M+
106	0.01	B	3.84	B	872.5	M+H
107	0.009	B	3.76	E	844.5	M+H
108	0.006	B	3.69	E	858.4	M+H
109	0.0025	B	3.66	E	830.3	M+H
110	0.008	B	3.8	E	872.5	M+H
111	0.008	B	3.74	E	844.5	M+H
112	0.0014	B	3.72	J	858.5	M+H
113	0.0035	B	3.77	J	870.5	M+H
114	0.0045	B	3.7	J	858.5	M+H
115	0.0045	B	3.7	J	870.5	M+H
116	0.0045	B	3.67	J	844.5	M+H
117	0.0055	B	3.76	J	846.5	M+H
118	0.0045	B	3.66	J	830.5	M+H
119	0.0065	B	3.68	E	858.5	M+H
120	0.01	B	3.75	E	872.5	M+H
121	0.007	B	3.72	J	860.5	M+H
122	0.0014	D	2.07	E	818.5	M+H
123	0.008	B	3.69	E	858.5	M+H
124	0.0015	A3	4.892	E	898.21	M-H
125	<0.0003	A3	4.761	E	870.15	M+
126	0.006	A3	4.58	E	844.12	M-H
127	0.004	A3	4.327	E	900.18	M-H
128	0.0014	A3	4.742	E	872.17	M-H
129	0.006	A3	4.161	E	872.13	M-H
130	0.008	D	2.002	E	804.4	M+H
131	0.0055	D	2.053	E	818.5	M+H
132	0.0028			E	844.5	M+H
133	0.003	A3	5.574	E	872.21	M+
134	0.005	A3	5.427	E	844.16	M+
135	0.0045	A3	5.401	E	870.2	M+
136	0.007	A3	5.27	E	842.14	M+
137	0.0035	B	3.83	E	872.5	M+H
138	0.003	A3	5.552	E	833.15	M+
139	0.0035	A3	5.589	E	847.17	M+H
140	0.0025	A3	5.592	E	849.19	M+H

10

20

30

40

【表 5 6】

141	0.008	B	3.62	E	860.7	M+H
142	0.01	B	3.64	E	860.7	M+H
143	0.003	A3	5.33	E	892.15	M+
144	0.009	A3	5.24/5.33	E	846.15	M+
145	0.0059	A3	5.688	E	863.21	M+H
146	0.003	A3	4.944	E	884.18	M+
147	0.0015	A3	5.115	E	912.23	M+
148	0.0008	A3	5.447	E	836.17	M+H
149	0.0015	A3	5.783	E	868.25	M+H
150	0.0024	A3	5.541	E	900.22	M+H
151	0.002	A3	5.446	E	886.19	M+H
152	0.0011	A3	5.624	E	914.25	M+H
153	0.0018	A3	5.496	E	886.19	M+H
154	0.0028	A3	5.365	E	872.17	M+H
155	0.0044	A3	5.394	E	894.17	M-H
156	0.0013	A3	5.246	E	876.18	M-H
157	0.001	A3	5.217	E	886.19	M-H
158	0.022	A3	5.331	E	914.25	M+
159	0.011	A3	5.839	E	884.22	M-H
160	0.003	A3	5.923	E	912.28	M-H
161	0.065	A5	1.63	A5	840.5	M+H
162	0.0009	A4	1.48	A4	830.8	M+H
163	1.5	A4	1.27	A4	861.6	M+H
164	0.008	A6	14.96	A6	879.6	M+H
165	0.0062	A5	1.49	A5	795.4	M+H
166	0.01	A5	1.55	A5	812.8	M+H
167	0.0006	A5	1.51	A5	798.7	M+H
168	0.03	A5	1.51	A5	832.8	M+H
169	0.0015	A5	1.67	A5	860	M+H

10

20

30

【表 5 7】

170	0.0005	A5	1.66	A5	845	M+H
171	0.001	A5	1.48	A5	879	M+H
172	0.0025	A5	1.42	A5	842.9	M+H
173	0.003	A5	1.55	A5	812.7	M+H
174	0.0006	A4	1.61	A4	858.6	M+H
175	0.01	A6	6.76	A6	822.46	M+H
176	0.025	A6	7.68	A6	876.47	M+H
177	0.025	A6	8.22	A6	876.5	M+H
178	0.08	A6	8.14	A6	860.48	M+H
179	0.025	A6	7.62	A6	829.49	M+H
180	0.03	A6	7.56	A6	839.48	M+H
181	0.09	A6	8.13	A6	867.52	M+H
182	0.07	A6	8.09	A6	836.47	M+H
183	0.095	A6	7.93	A6	867.52	M+H
184	0.035	A6	7.68	A6	873.47	M+H
185	0.04	A6	7.63	A6	839.49	M+H
186	0.065	A6	7.36	A6	839.49	M+H
187	0.025	A6	6.68	A6	842.48	M+H
188	0.02	A6	7.79	A6	846.46	M+H
189	0.025	A6	7.35	A6	846.46	M+H
190	0.02	A6	7.31	A6	846.46	M+H
191	0.055	A6	8.08	A6	847.44	M+H
192	0.025	A6	7.75	A6	847.44	M+H
193	0.025	A6	7.91	A6	851.47	M+H
194	0.01	A6	6.66	A6	856.5	M+H
195	0.075	A6	8.29	A6	858.46	M+H
196	0.02	A6	7.51	A6	858.46	M+H
197	0.04	A6	7.35	A6	858.46	M+H
198	0.04	A6	7.65	A6	860.47	M+H
199	0.014	A6	7.62	A6	823.45	M+H
200	0.008	A6	7.02	A6	788.48	M+H
201	0.035	A6	6.78	A6	799.42	M+H
202	0.02	A6	5.89	A6	843.52	M+H
203	0.008	A6	13.62	A6	860.2	M+H

10

20

30

【 0 3 2 8 】

当業者は、通常の実験を超えるものを使用せずに、ここに記載した具体的態様および方法の多くの均等物を認識し、または確認できる。かかる均等物は、添付する特許請求の範囲に包含されることを意図する。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 1 2 N 9/99	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
		C 1 2 N 9/99	

- (72)発明者 トリクシ・ブランドル
スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 パーゼル、ポストファッハ、ノバルティス・ファルマ・アクチェン
ゲゼルシャフト
- (72)発明者 プラカシュ・ラマン
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、テクノロジー・スクエア 4 0 0 番、
ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッ
ド
- (72)発明者 パスカル・リゴリエ
スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 パーゼル、ポストファッハ、ノバルティス・ファルマ・アクチェン
ゲゼルシャフト
- (72)発明者 モヒンドラ・シーパーサウド
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、テクノロジー・スクエア 4 0 0 番、
ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッ
ド
- (72)発明者 オリヴァー・ジミック
スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 パーゼル、ポストファッハ、ノバルティス・ファルマ・アクチェン
ゲゼルシャフト

審査官 鈴木 崇之

- (56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 2 8 6 8 4 2 (U S , A 1)
国際公開第 2 0 0 6 / 0 1 7 2 9 5 (W O , A 1)
特表 2 0 0 4 - 5 1 5 4 6 5 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 K 5 / 0 8
C 1 2 N 9 / 9 9
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)
T h o m s o n I n n o v a t i o n