

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-511633

(P2008-511633A)

(43) 公表日 平成20年4月17日(2008.4.17)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07K 5/08 (2006.01)	C07K 5/08	4C084
A61K 38/00 (2006.01)	A61K 37/02	4C086
A61K 38/21 (2006.01)	A61K 37/66	G 4H045
A61K 31/7052 (2006.01)	A61K 31/7052	
A61P 31/14 (2006.01)	A61P 31/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 124 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-530123 (P2007-530123)	(71) 出願人	596129215 シェーリング コーポレイション Scherling Corporation アメリカ合衆国 ニュージャージー 07 033-0530, ケニルワース, ギャロ ッピング ヒル ロード 2000
(86) (22) 出願日	平成17年8月25日 (2005.8.25)	(74) 代理人	100107489 弁理士 大塙 竹志
(85) 翻訳文提出日	平成19年4月13日 (2007.4.13)	(72) 発明者	サンニグラヒ, ムースミ アメリカ合衆国 ニュージャージー 07 901, サミット, ニュー プロビデンス アベニュー 2
(86) 國際出願番号	PCT/US2005/030249		
(87) 國際公開番号	W02006/026352		
(87) 國際公開日	平成18年3月9日 (2006.3.9)		
(31) 優先権主張番号	60/605, 234		
(32) 優先日	平成16年8月27日 (2004.8.27)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C型肝炎ウィルスNS3セリンプロテアーゼの阻害因子としてのアシルスルホンアミド化合物

(57) 【要約】

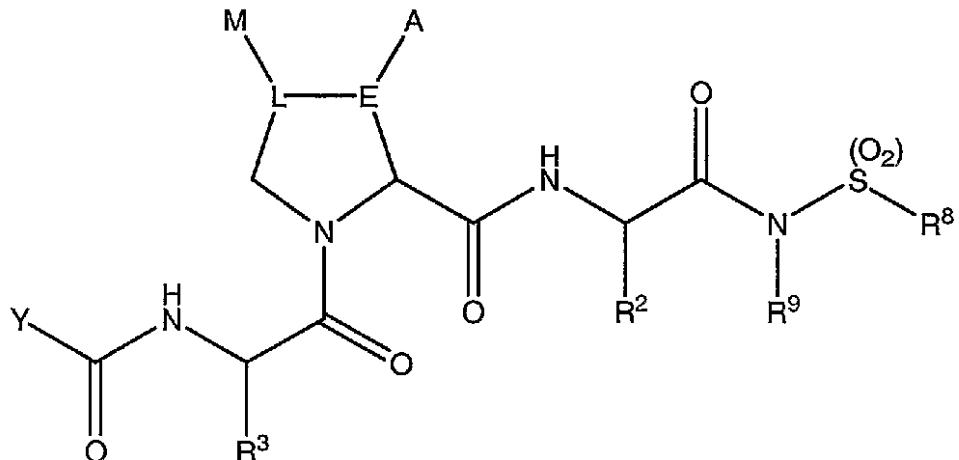
本発明は、HCVプロテアーゼ阻害活性を有する新たな化合物、およびこのような化合物の調製の方法を開示する。別の実施形態において、本発明は、このような化合物を含む薬学的組成物、およびHCVプロテアーゼに関連する障害を処置するためのこれらの活用の方法を開示する。さらに本発明は、HCV NS3/NS4aセリンプロテアーゼの阻害因子としてアシルスルホンアミドP1'部分を含む新たな化合物、または該化合物のエナンチオマー、立体異性体、ロータマー、互変異性体およびラセミ体、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒化合物またはエステルを開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物、または該化合物のエナンチオマー、立体異性体、ロータマー、互変異性体およびラセミ体、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒化合物またはエステルであって、該化合物は、式 I に従う一般的構造を有し：

【化 1】



10

20

30

40

50

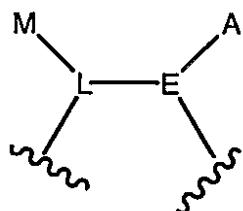
ここで：

R⁸ は、アルキル - 、アリール - 、ヘテロアルキル - 、ヘテロアリール - 、シクロアルキル - 、ヘテロシクリル - 、アリールアルキル - 、ヘテロアリールアルキル - 、およびヘテロシクリルアルキル - からなる群から選択され；

R⁹ は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、およびシクロアルキルからなる群から選択され；

A および M は同じであっても異なっていてもよく、それぞれ独立して、R、O R、N (H) R、N (R R')、S R、S (O₂) R およびハロから選択されるか；または、A および M が互いに結合して（すなわち、A - E - L - M は一緒になっている）あり、その結果、式 I において上記に示される部分：

【化 2】



は 3 員、4 員、5 員、6 員、7 員または 8 員のシクロアルキル、4 ~ 8 員のヘテロシクリル、6 ~ 10 員のアリール、または 5 ~ 10 員のヘテロアリールのいずれかを形成し；

E は C (H) または C (R) であり；

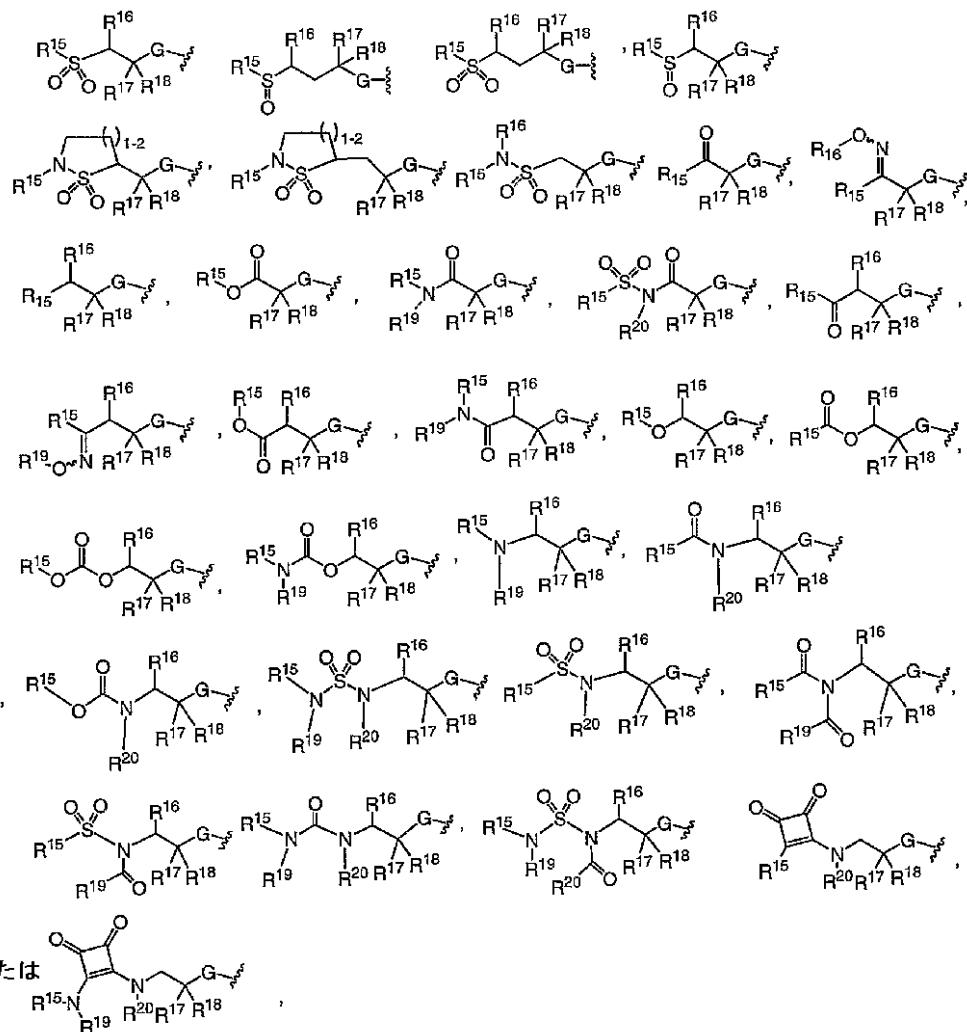
L は C (H)、C (R)、C H₂ C (R)、または C (R) C H₂ であり；

R および R' は同じであっても異なっていてもよく、それぞれ独立して、H、アルキル - 、アルケニル - 、アルキニル - 、シクロアルキル - 、ヘテロアルキル - 、ヘテロシクリル - 、アリール - 、ヘテロアリール - 、（シクロアルキル）アルキル - 、（ヘテロシクリル）アルキル - 、アリール - アルキル - 、およびヘテロアリール - アルキル - からなる群から選択されるか；または N (R R') 中の R および R' が互いに結合しており、その結果 N (R R') は 4 ~ 8 員のヘテロシクリルを形成し；

R^2 および R^3 は同じであっても異なっていてもよく、それぞれ独立して、H、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、スピロ結合したシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；

Yは、以下に記載される部分から選択され：

【化 3】



ここで、G は N H または O であり； $R^{1/5}$ 、 $R^{1/6}$ 、 $R^{1/7}$ 、 $R^{1/8}$ 、 $R^{1/9}$ および $R^{2/0}$ は同じであっても異なっていてもよく、それぞれ独立して、H、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか、あるいは (i) $R^{1/7}$ および $R^{1/8}$ が独立して互いに結合して 3 ~ 8 員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成し； (ii) 同様に独立して $R^{1/5}$ および $R^{1/9}$ が互いに結合して 4 ~ 8 員のヘテロシクリルを形成し； (iii) 同様に独立して $R^{1/5}$ および $R^{1/6}$ が互いに結合して 4 ~ 8 員のヘテロシクリルを形成し； および (iv) 同様に独立して $R^{1/5}$ および $R^{2/0}$ が互いに結合して 4 ~ 8 員のヘテロシクリルを形成し；

ここで、それぞれの該アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、スピロ結合したシクロアルキル、およびヘテロシクリルは非置換であり得るか、または任意に独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アミド、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルホンアミド、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、ケト、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボキサミド、アルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルウレ

イド、アリールウレイド、ハロ、シアノ、およびニトロからなる群から独立して選択される一つ以上の部分で置換される、化合物。

【請求項 2】

R^8 が、アルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、シクロアルキル-、アリールアルキル-、およびヘテロアリールアルキル-からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^8 がアリールまたはシクロアルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^8 がフェニルまたはシクロプロピルである、請求項 3 に記載の化合物。

10

【請求項 5】

R^9 が H、アルキル、アルケニル、またはシクロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^9 が H、メチル、アリール、またはシクロプロピルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

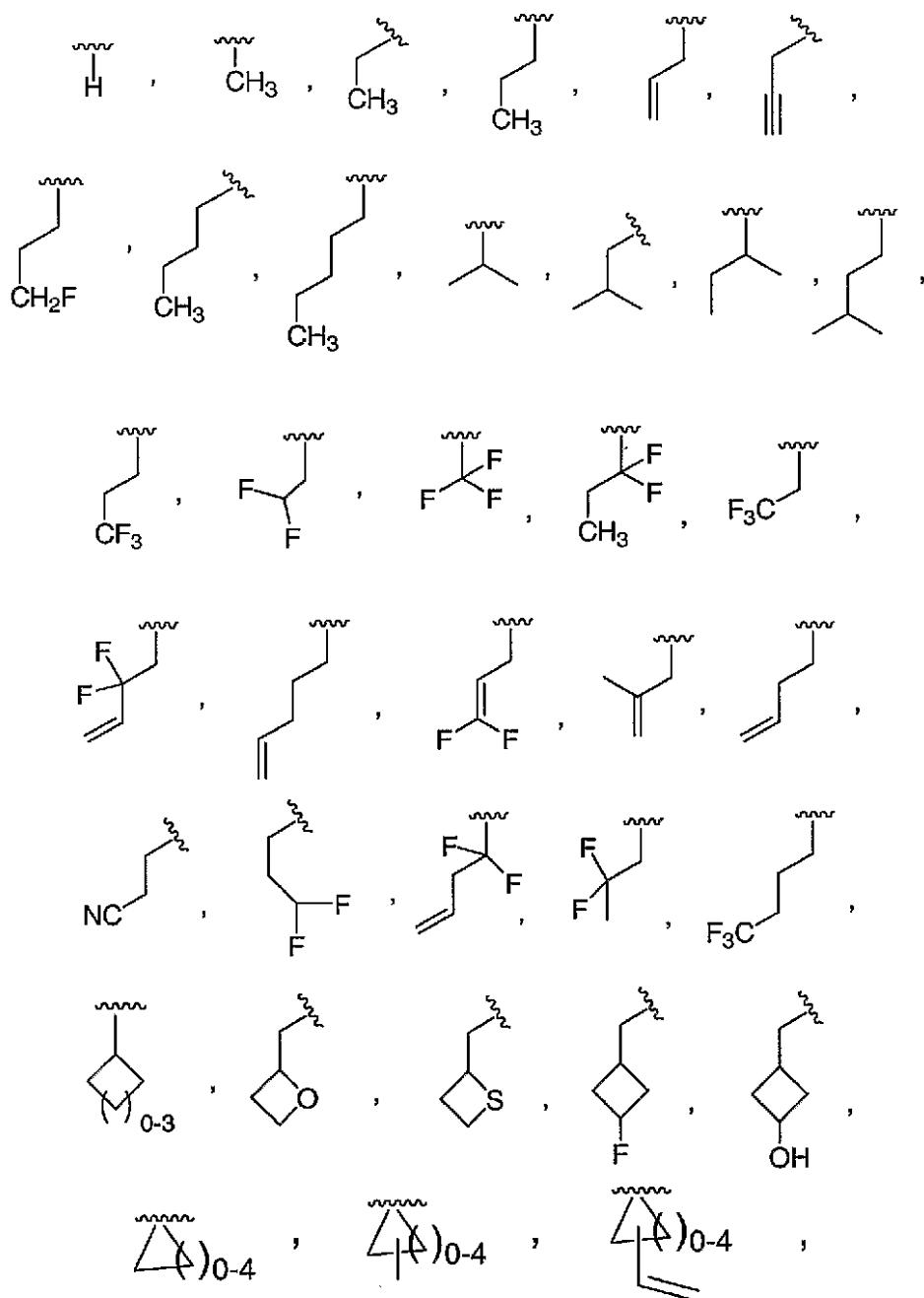
R^2 が以下に記載される部分からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

【化 4】

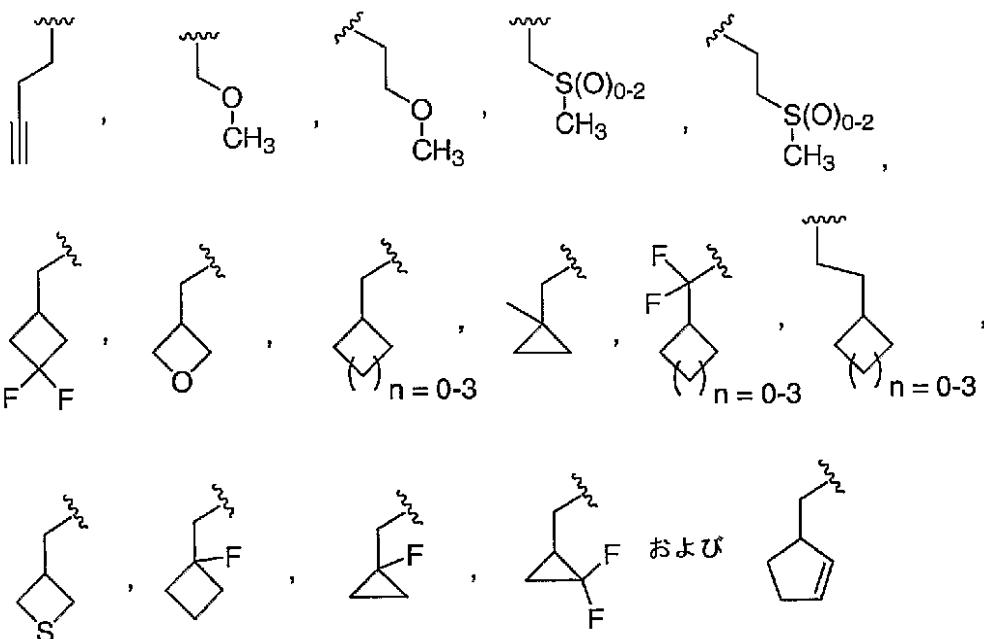


20

【化 5】



【化6】



10

20

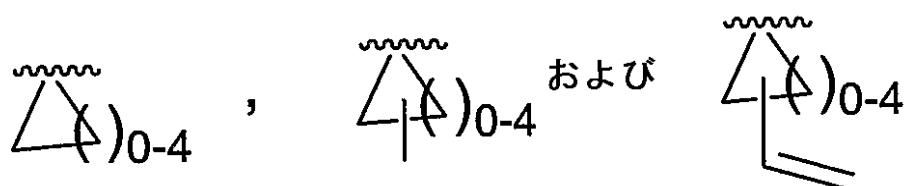
30

40

【請求項 8】

 R^2 が以下からなる群から選択される、請求項 7 に記載の化合物：

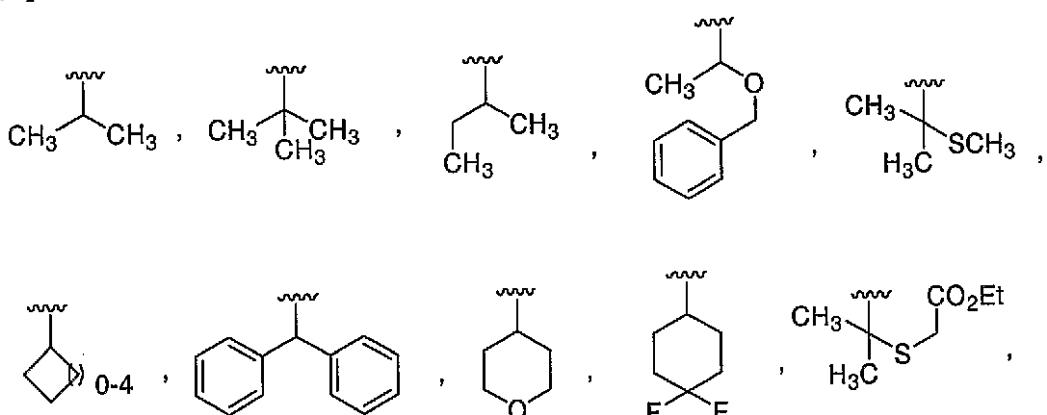
【化7】



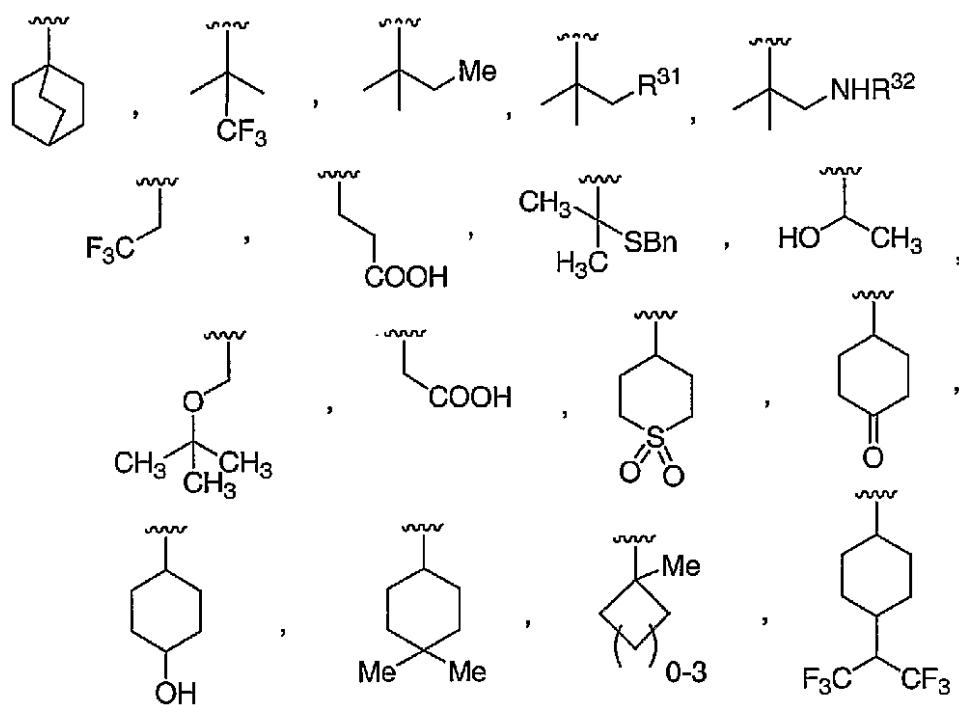
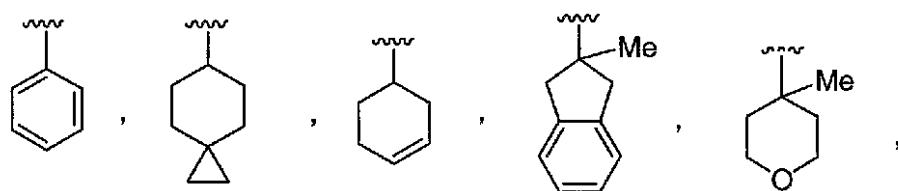
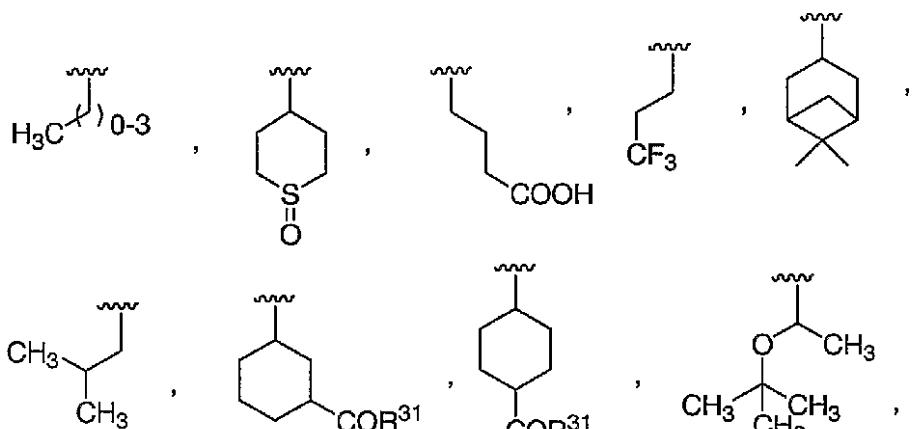
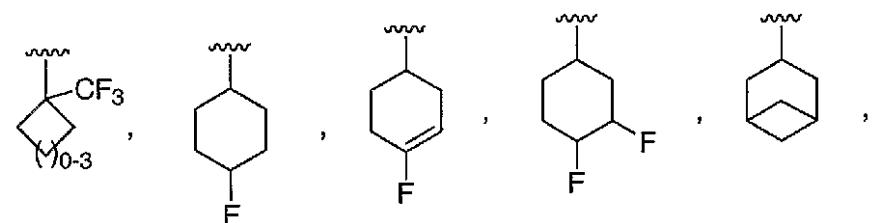
【請求項 9】

 R^3 が以下からなる群から選択され：

【化8】



【化 9】



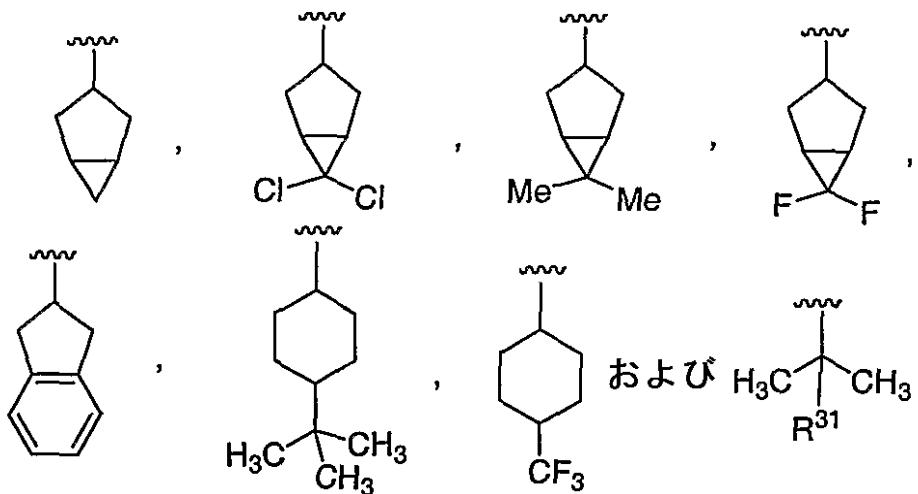
10

20

30

40

【化 1 0 】



10

ここで、 R^{3-1} は OH または O-アルキルであり；

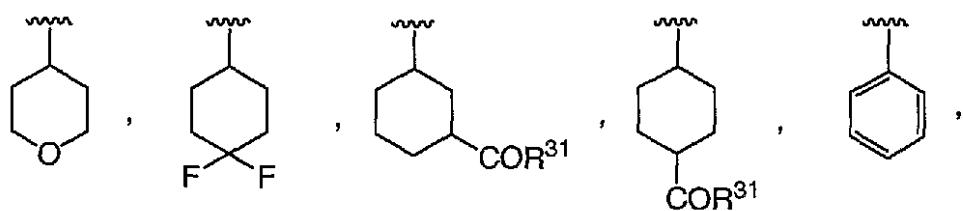
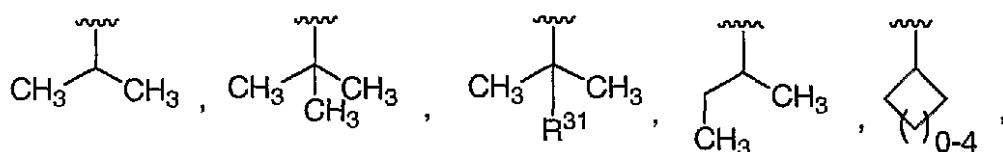
R^3 が H 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)OTBu$ 、 または $C(O)N(H)OTBu$ である、請求項 1 に記載の化合物。

20

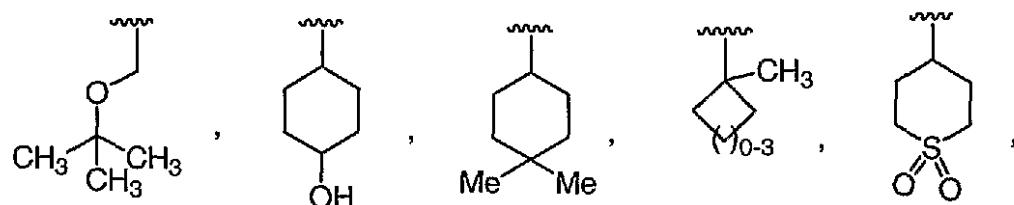
【請求項】

R¹ が以下の部分からなる群から選択される、請求項 9 に記載の化合物：

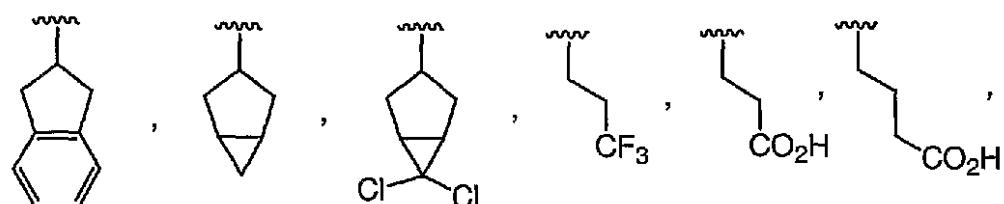
【化11】



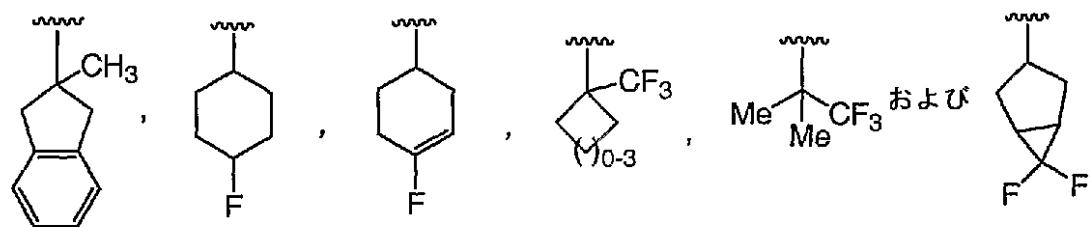
10



20



30



。

【請求項11】

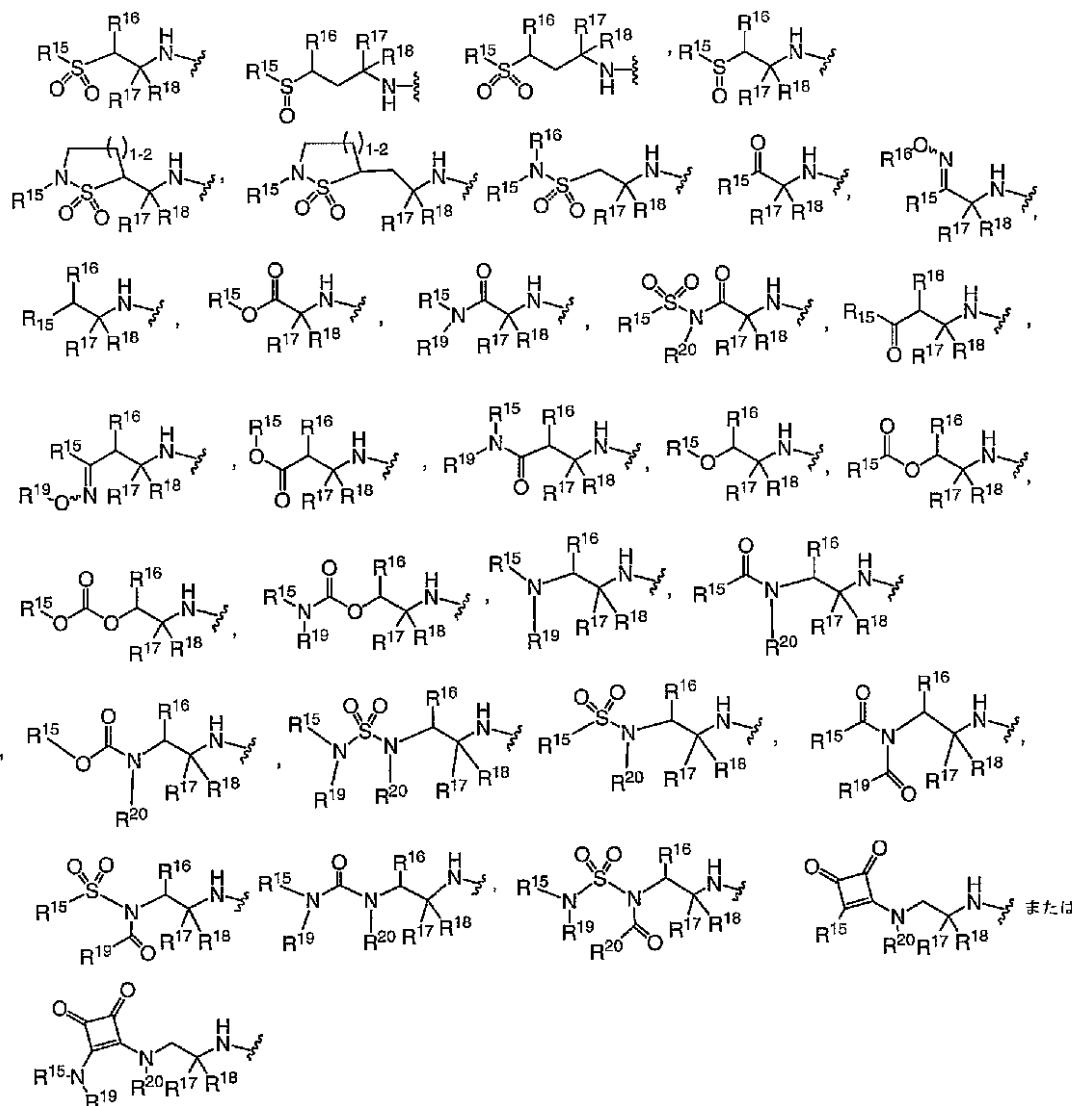
GがNHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

Yは、以下に記載される部分から選択され：

40

【化12】



10

20

30

40

ここで、R^{1~5}、R^{1~6}、R^{1~7}、R^{1~8}、R^{1~9}、およびR^{2~0}は同じであっても異なっていてもよく、それぞれ独立して、H、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか、あるいは(i)R^{1~7}およびR^{1~8}が独立して互いに結合して3~8員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成し；(i i)同様に独立してR^{1~5}およびR^{1~9}が互いに結合して4~8員のヘテロシクリルを形成し；(i i i)同様に独立してR^{1~5}およびR^{1~6}が互いに結合して4~8員のヘテロシクリルを形成し；および(i v)同様に独立してR^{1~5}およびR^{2~0}が互いに結合して4~8員のヘテロシクリルを形成し；

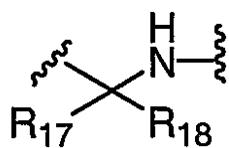
ここで、それぞれの該アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、非置換であり得るか、または任意に独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アミド、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルホニアミド、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホニアミド、アリールスルホニアミド、ケト、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボキサミド、アルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルウレイド、アリールウレイド、ハロ、シアノ、およびニトロからなる群から選択される一つ以上の部分で置換される、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

前記部分：

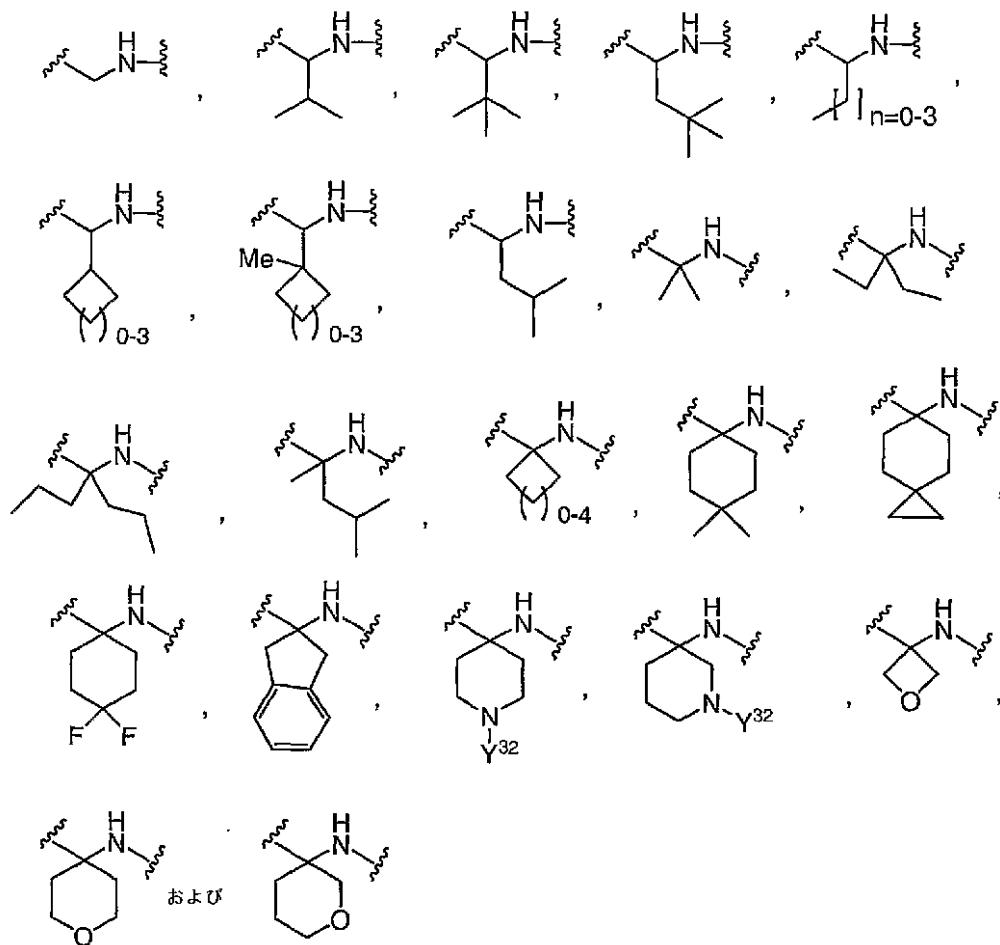
50

【化13】

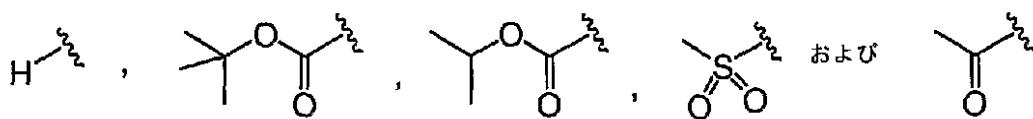


が、以下：

【化14】

から選択され、ここで、Y³⁻² が以下：

【化15】

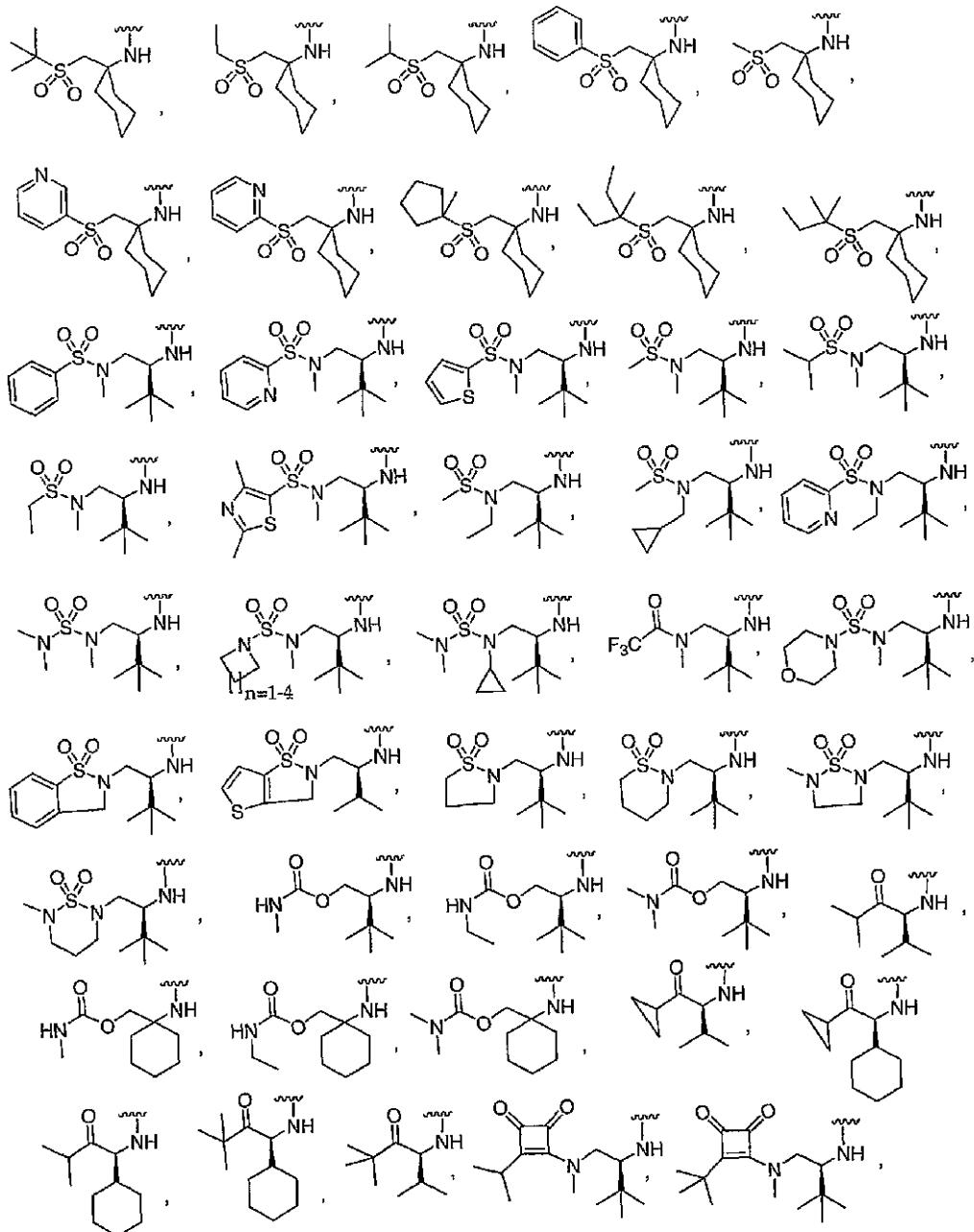


からなる群から選択される、請求項12に記載の化合物。

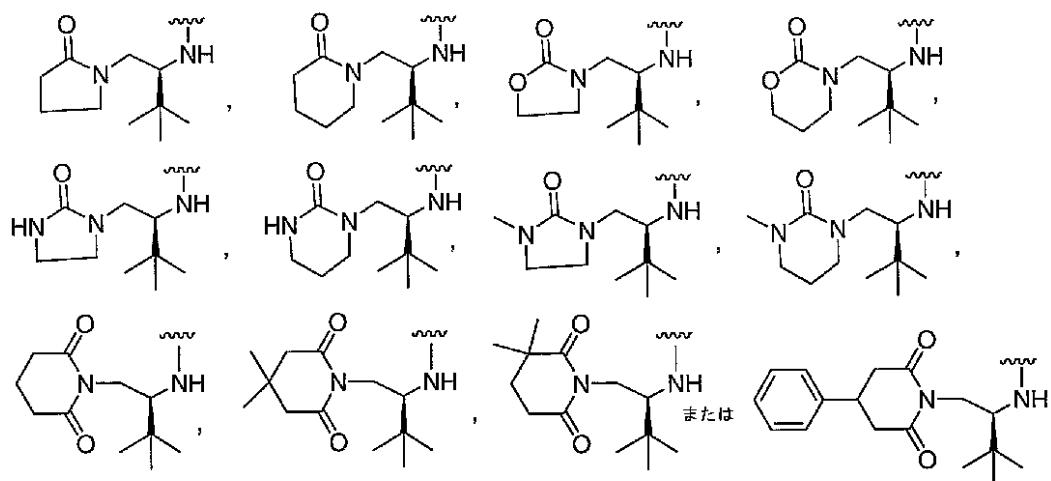
【請求項14】

Yが以下：

【化 1 6】



【化17】



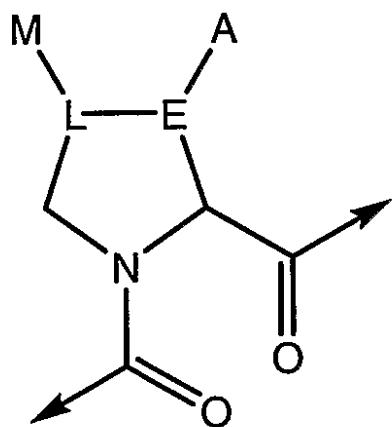
10

から選択され、請求項12に記載の化合物。

【請求項15】

前記部分：

【化18】

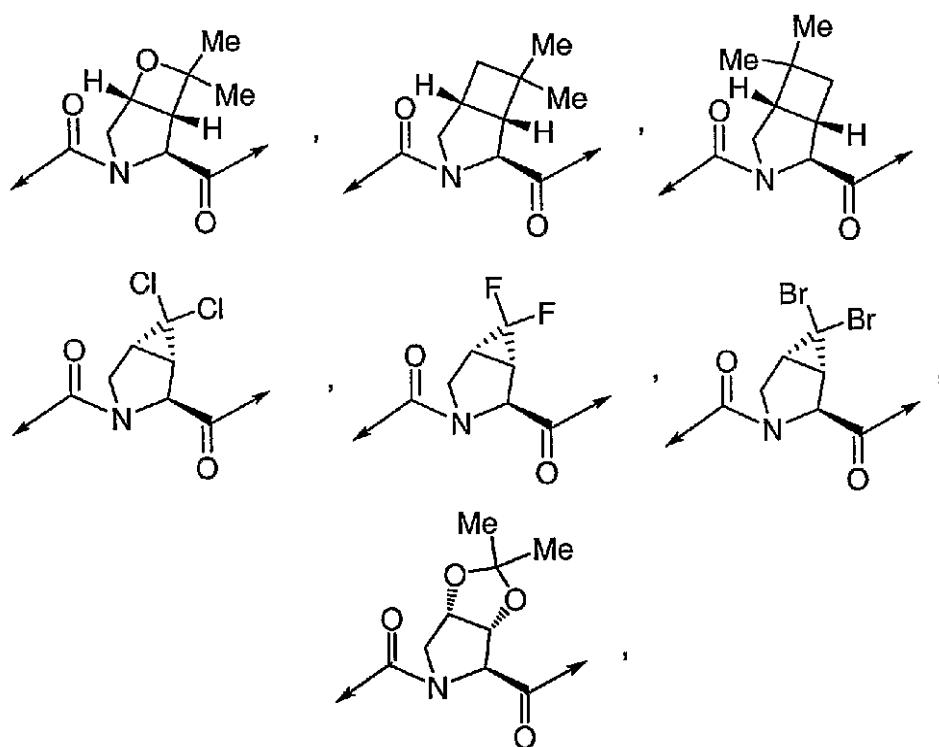


20

30

が、以下の構造：

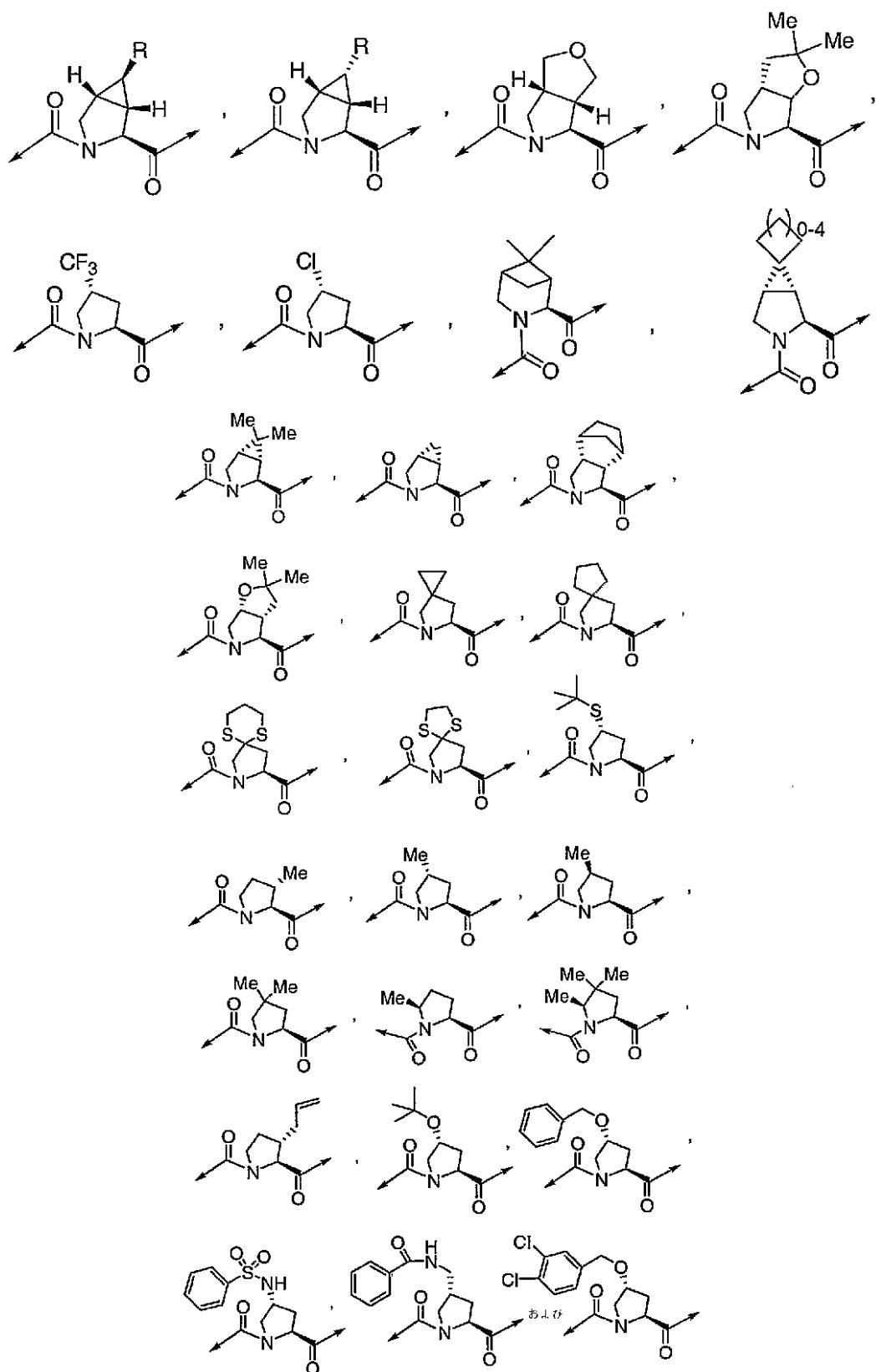
【化19】



10

20

【化 2 0】

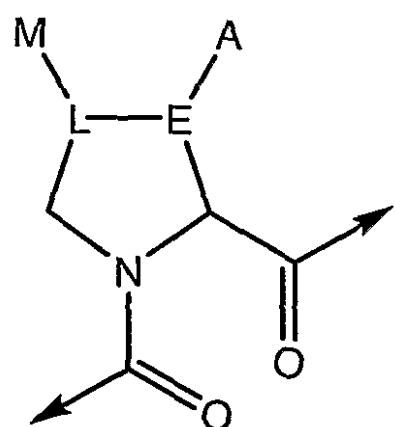


から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

前記部分：

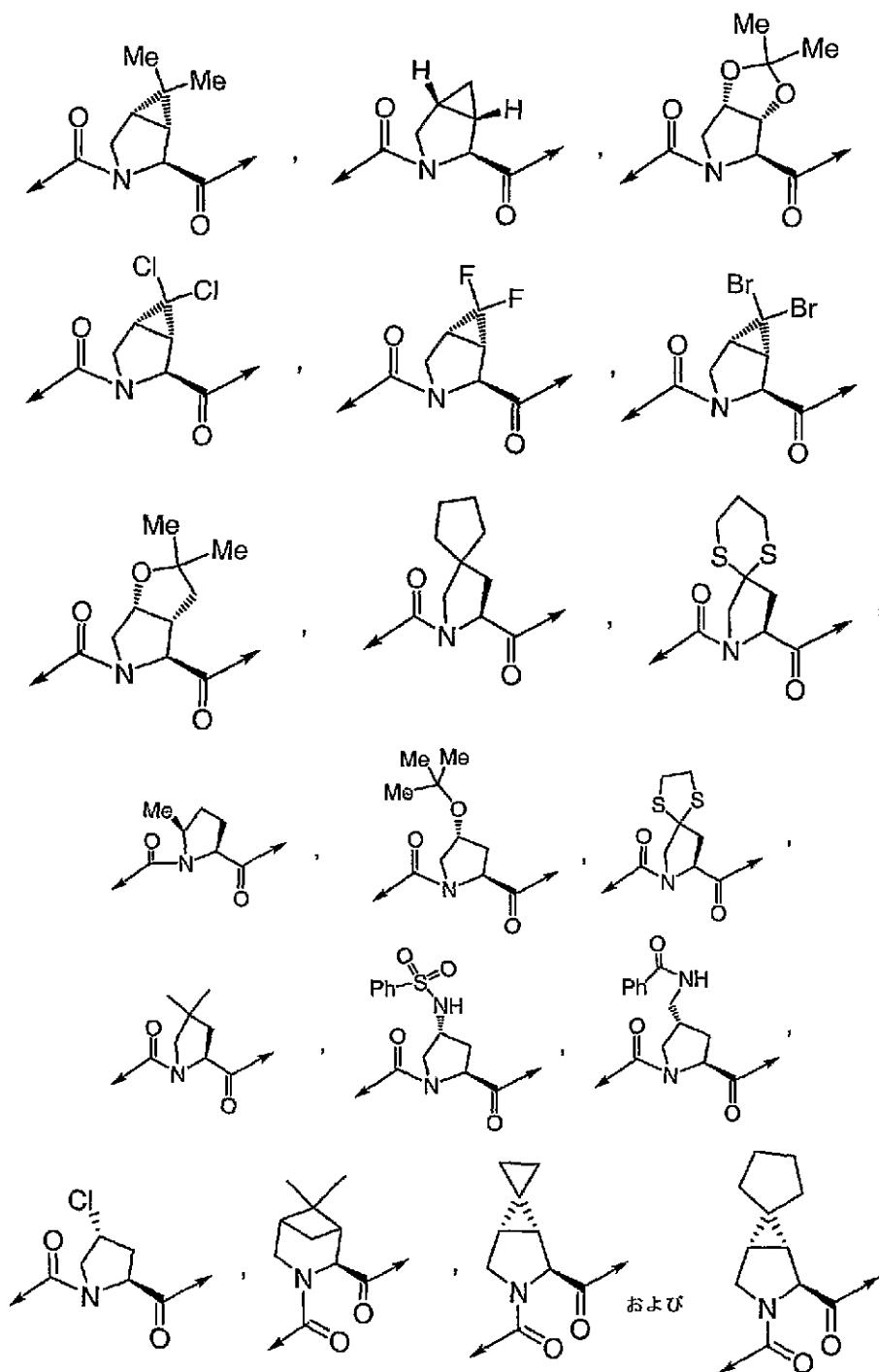
【化 2 1】



10

が、以下の構造：

【化 2 2】

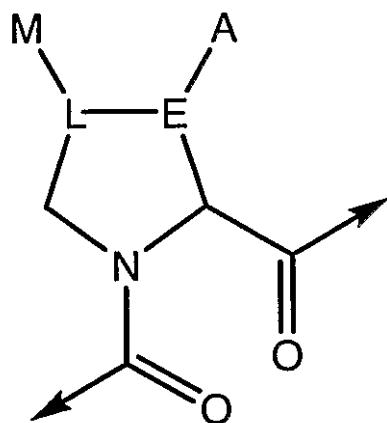


から選択される、請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

前記部分：

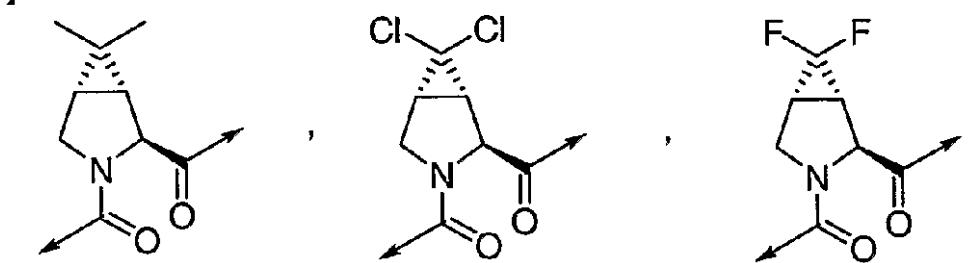
【化23】



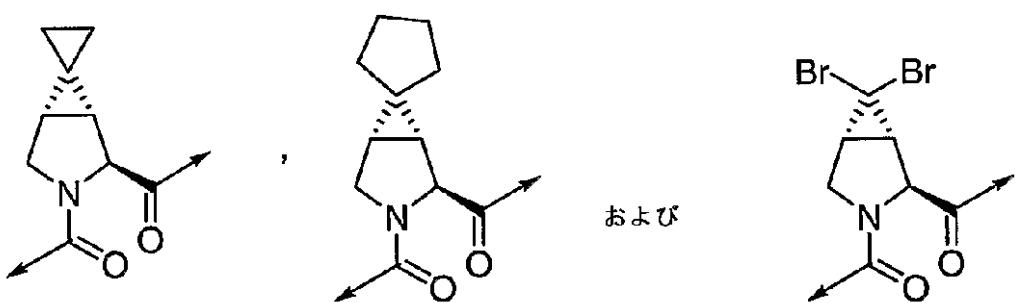
10

が、以下の構造：

【化24】



20



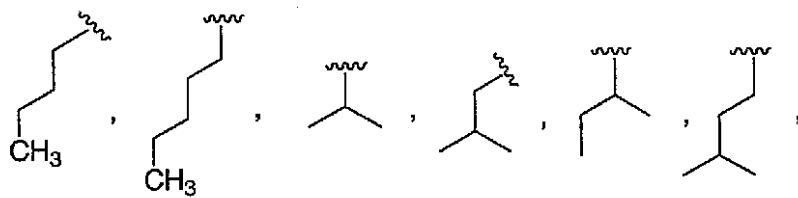
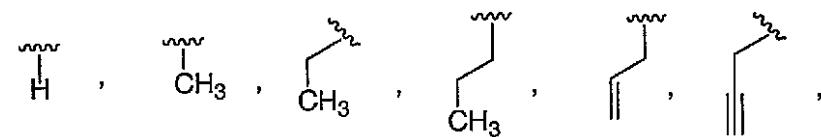
30

から選択される、請求項16に記載の化合物。

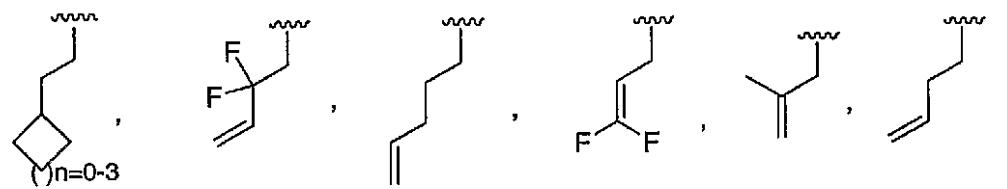
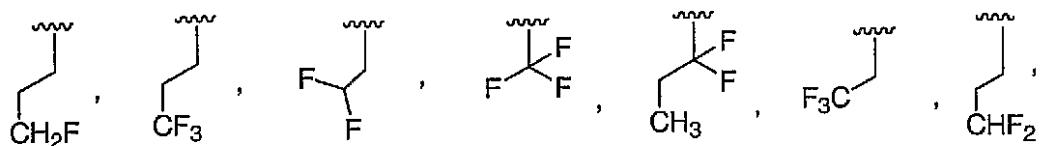
【請求項18】

R⁸がフェニル、またはシクロプロピルであり；R⁹がH、メチル、アリル、またはシクロプロピルであり；R²が以下の部分からなる群：

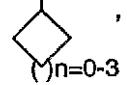
【化 25】



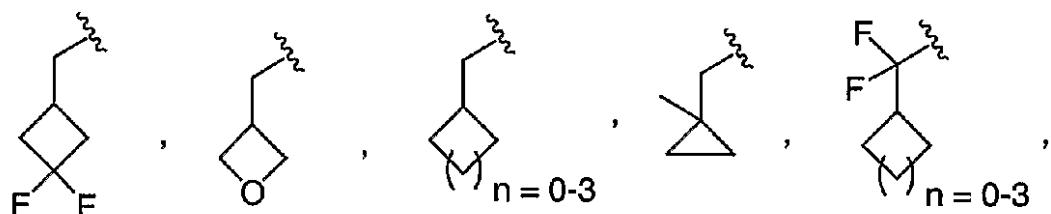
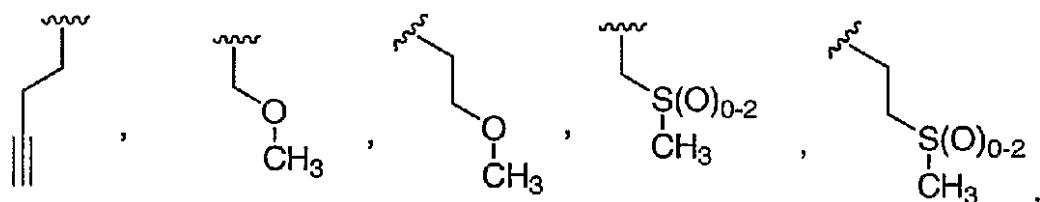
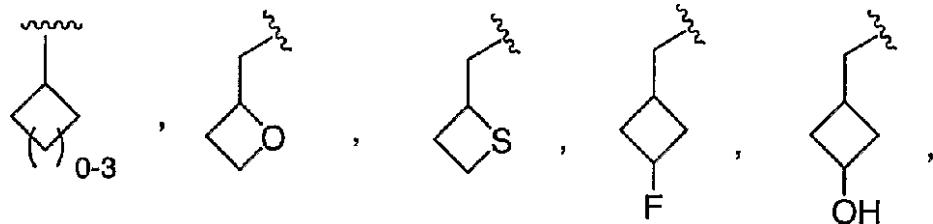
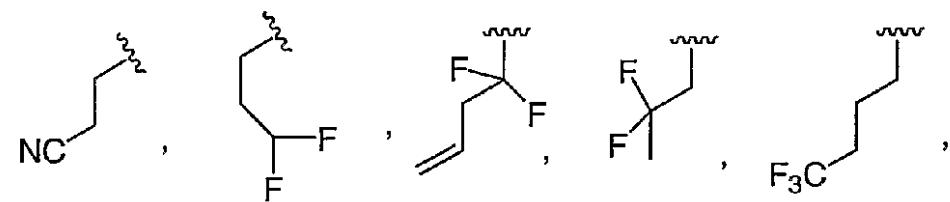
10



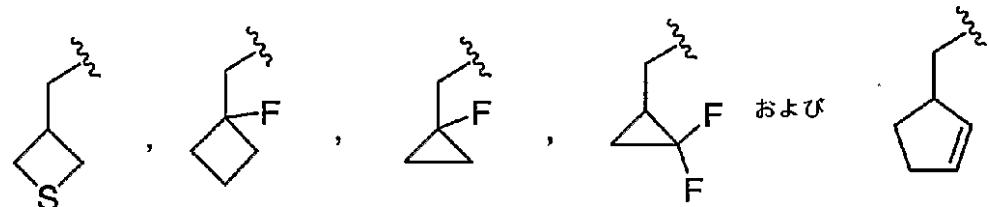
20



【化 2 6】



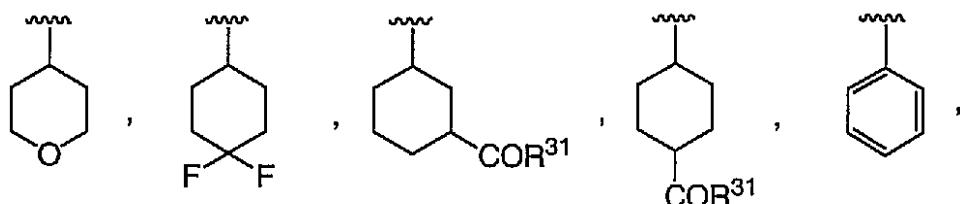
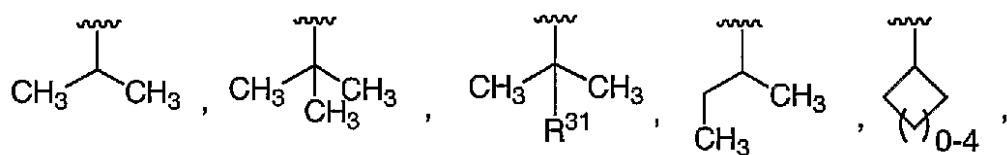
30



から選択され；

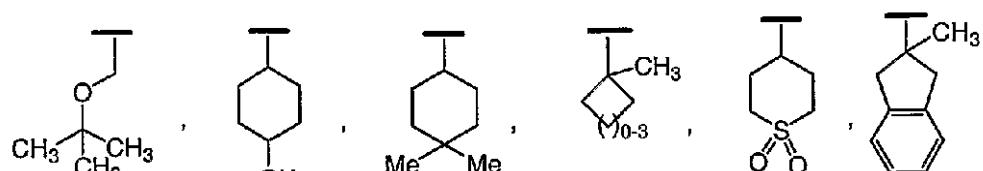
R³ が以下の部分からなる群：

【化27】

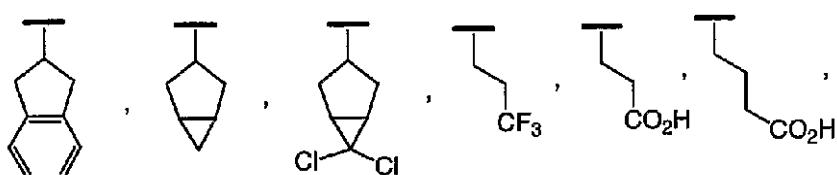


10

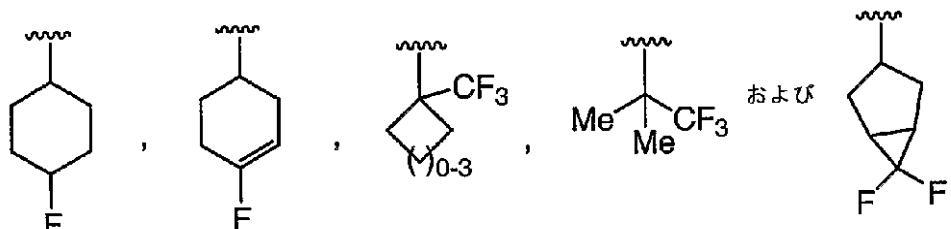
【化28】



20



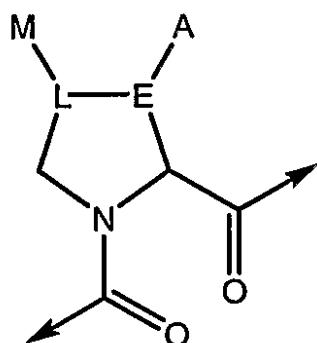
30



から選択され；

前記部分：

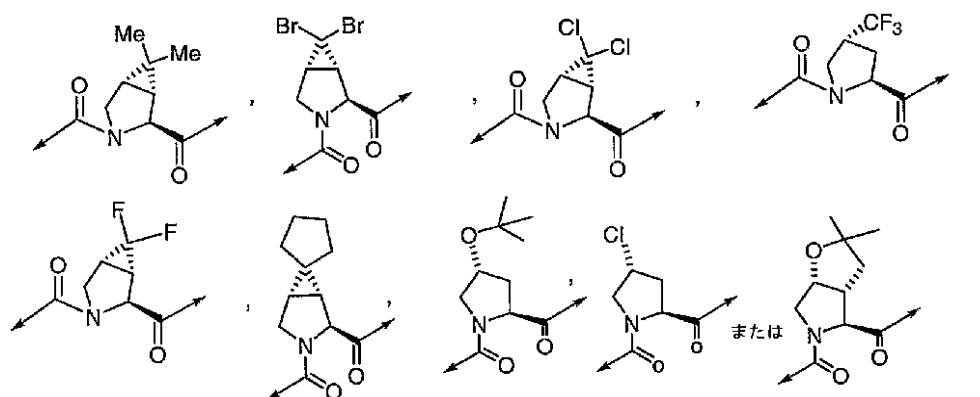
【化29】



40

が：

【化 3 0】

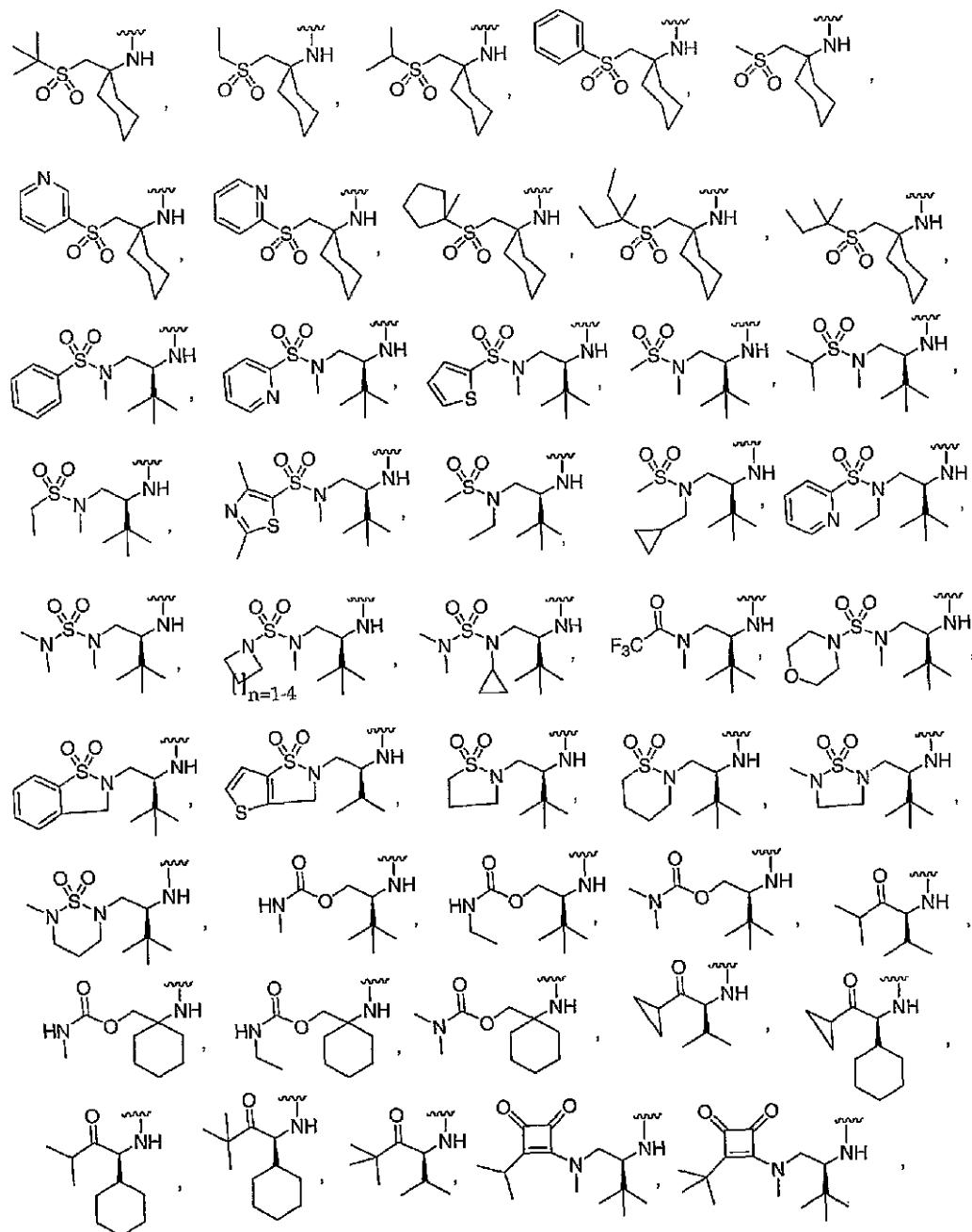


10

であり；

Y が以下：

【化 3 1】

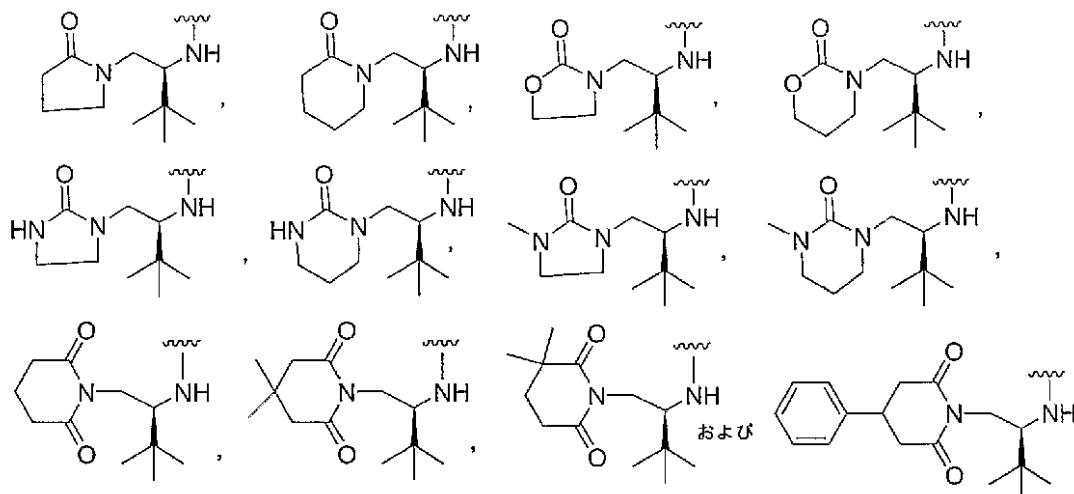


10

20

30

【化 3 2】



10

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

活性成分として少なくとも一つの請求項 1 に記載の化合物を含む、薬学的組成物。

【請求項 2 0】

さらに少なくとも一つの薬学的に受容可能なキャリアを含む、請求項 1 9 に記載の薬学的組成物。

20

【請求項 2 1】

さらに少なくとも一つの抗ウィルス性因子を含む、請求項 2 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 2】

さらに少なくとも一つのインターフェロンを含む、請求項 2 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 3】

前記少なくとも一つの抗ウィルス性因子がリバビリンであり、前記少なくとも一つのインターフェロンが -インターフェロンまたは P E G 化したインターフェロンである、請求項 2 2 に記載の薬学的組成物。

30

【請求項 2 4】

H C V に関連した障害を処置する方法であって、該方法が、このような処置を必要とする患者に少なくとも一つの請求項 1 に記載の化合物の治療学的に有効な量を含む薬学的組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 2 5】

前記投与が経口または皮下である、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

H C V に関連した障害を処置する方法であって、該方法が、このような処置を必要とする患者に少なくとも一つの請求項 1 に記載の化合物の治療学的に有効な量、および少なくとも一つの抗ウィルス性因子の治療学的に有効な量を投与することを含む、方法。

40

【請求項 2 7】

前記少なくとも一つの化合物および前記少なくとも一つの抗ウィルス性因子を同時に、共に、または遂次的に投与する、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記少なくとも一つの化合物および前記少なくとも一つの抗ウィルス性因子を、違う分量で、または固定投与量(該固投与量は固定量の該少なくとも一つの化合物および固定量の該少なくとも一つの抗ウィルス性因子を含む)で、投与する、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記投与が経口または皮下である、請求項 2 6 に記載の方法。

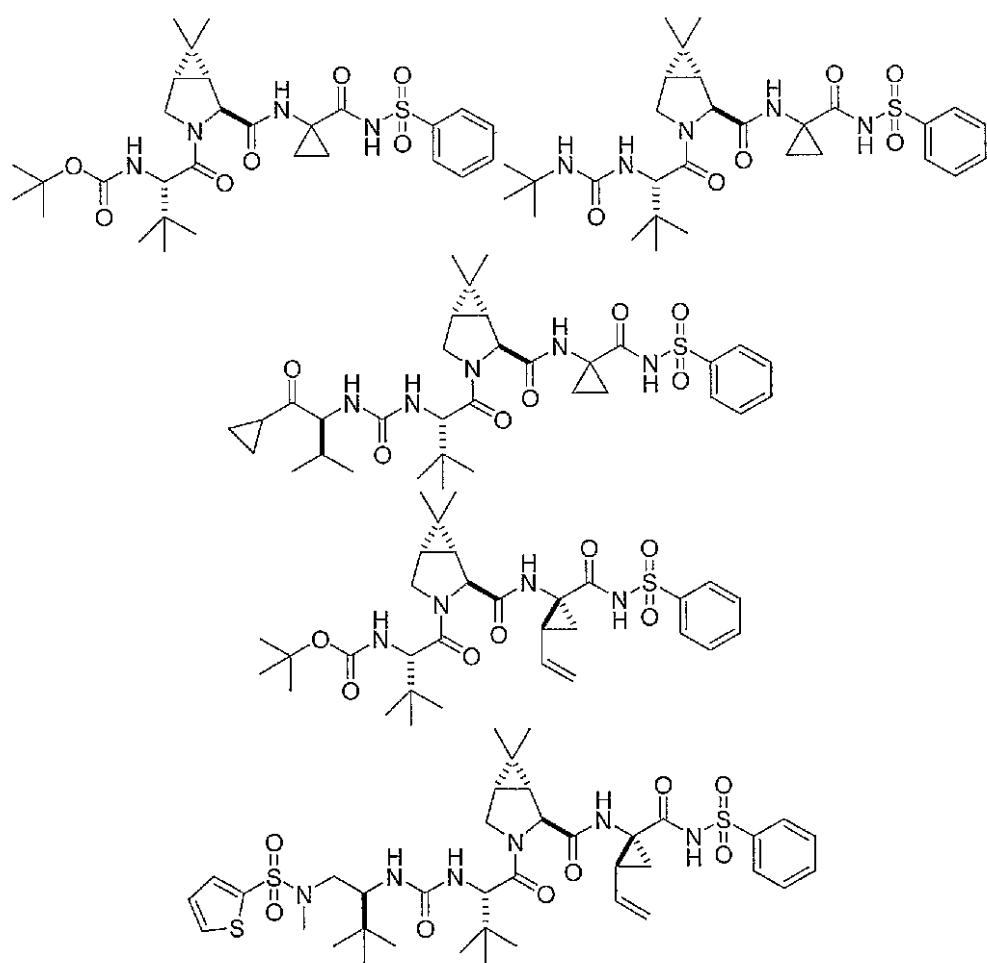
【請求項 3 0】

H C V プロテアーゼ阻害活性を示す化合物、または該化合物のエナンチオマー、立体異性

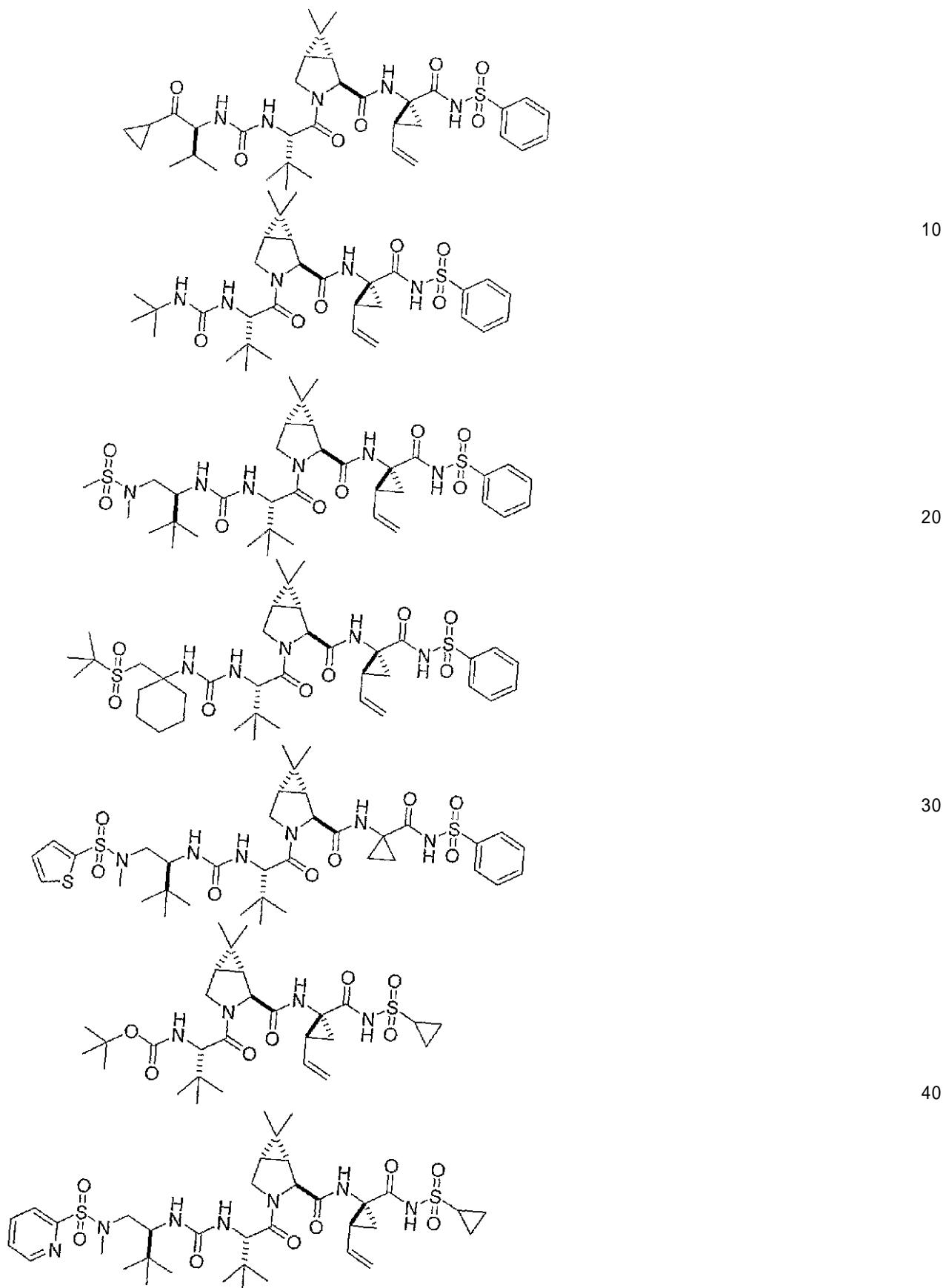
50

体、ロータマー、互変異性体およびラセミ体、あるいは該化合物の薬学的に受容可能な塩、溶媒化合物またはエステルであって、該化合物は以下の構造の化合物：

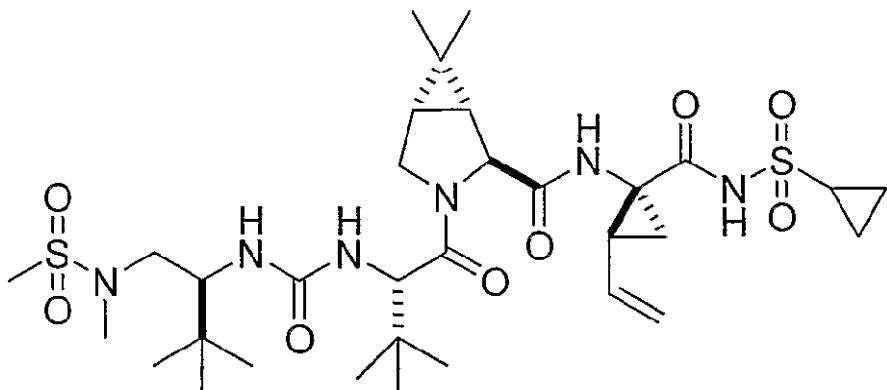
【化 3 3】



【化 3 4】



【化35】



10

から選択される、化合物。

【請求項31】

HCVに関連した障害を処置するための薬学的組成物であって、該組成物が、治療学的に有効な量の一つ以上の請求項30に記載の化合物、および薬学的に受容可能なキャリア含む、組成物。

【請求項32】

さらに少なくとも一つの抗ウィルス性因子を含む、請求項31に記載の薬学的組成物。

20

【請求項33】

さらに少なくとも一つのインターフェロン、またはPEG-インターフェロン結合体を含む、請求項32に記載の薬学的組成物。

【請求項34】

前記少なくとも一つの抗ウィルス性因子がリバビリンであり、前記少なくとも一つのインターフェロンが-インターフェロンである、請求項33に記載の薬学的組成物。

【請求項35】

有効な量の一つ以上の請求項30に記載の化合物を投与することを含む、C型肝炎ウィルスが関連した障害を処置する方法。

【請求項36】

HCVプロテアーゼと一つ以上の請求項30に記載の化合物とを接触させる工程を含む、C型肝炎ウィルス(HCV)プロテアーゼの活性を調整する、方法。

30

【請求項37】

治療学的に有効な量の一つ以上の請求項30に記載の化合物を投与することを含む、C型肝炎の一つ以上の症状を処置、予防、または改善する方法。

【請求項38】

前記HCVプロテアーゼがNS3/NS4aプロテアーゼである、請求項36に記載の方法。

【請求項39】

前記化合物(単数または複数)がHCV NS3/NS4aプロテアーゼを阻害する、請求項38に記載の方法。

40

【請求項40】

C型肝炎ウィルス(HCV)ポリペプチドのプロセシングを調整する方法であって、該ポリペプチドが処理される条件の下で、該HCVポリペプチドを含む組成物と一つ以上の請求項30に記載の化合物とを接触させる工程を含む、方法。

【請求項41】

単離および精製した形態の請求項1に記載の化合物。

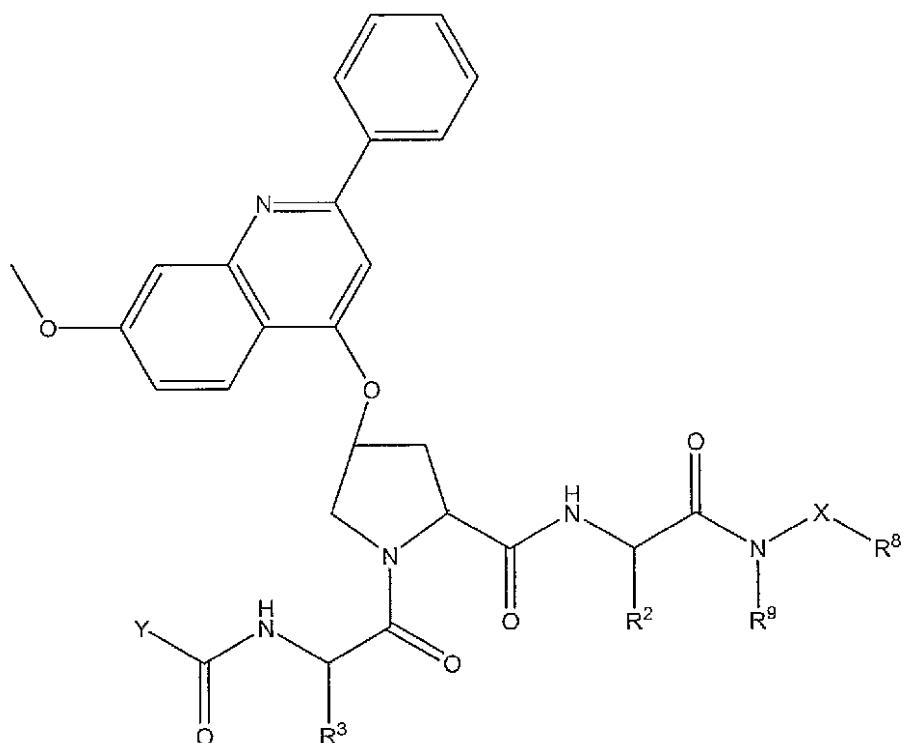
【請求項42】

化合物、または該化合物のエナンチオマー、立体異性体、ロータマー、互変異性体およびラセミ体、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒化合物またはエステルであって

50

、該化合物は、式ⅠⅠに従う一般的構造を有し：

【化36】



10

20

30

ここで：

R^8 は、アルキル-、アリール-、ヘテロアルキル-、ヘテロアリール-、シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、アリールアルキル-、ヘテロアリールアルキル-、スピロ結合したシクロアルキル、およびヘテロシクリルアルキル-からなる群から選択され；

R^9 は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、およびシクロアルキルからなる群から選択され；

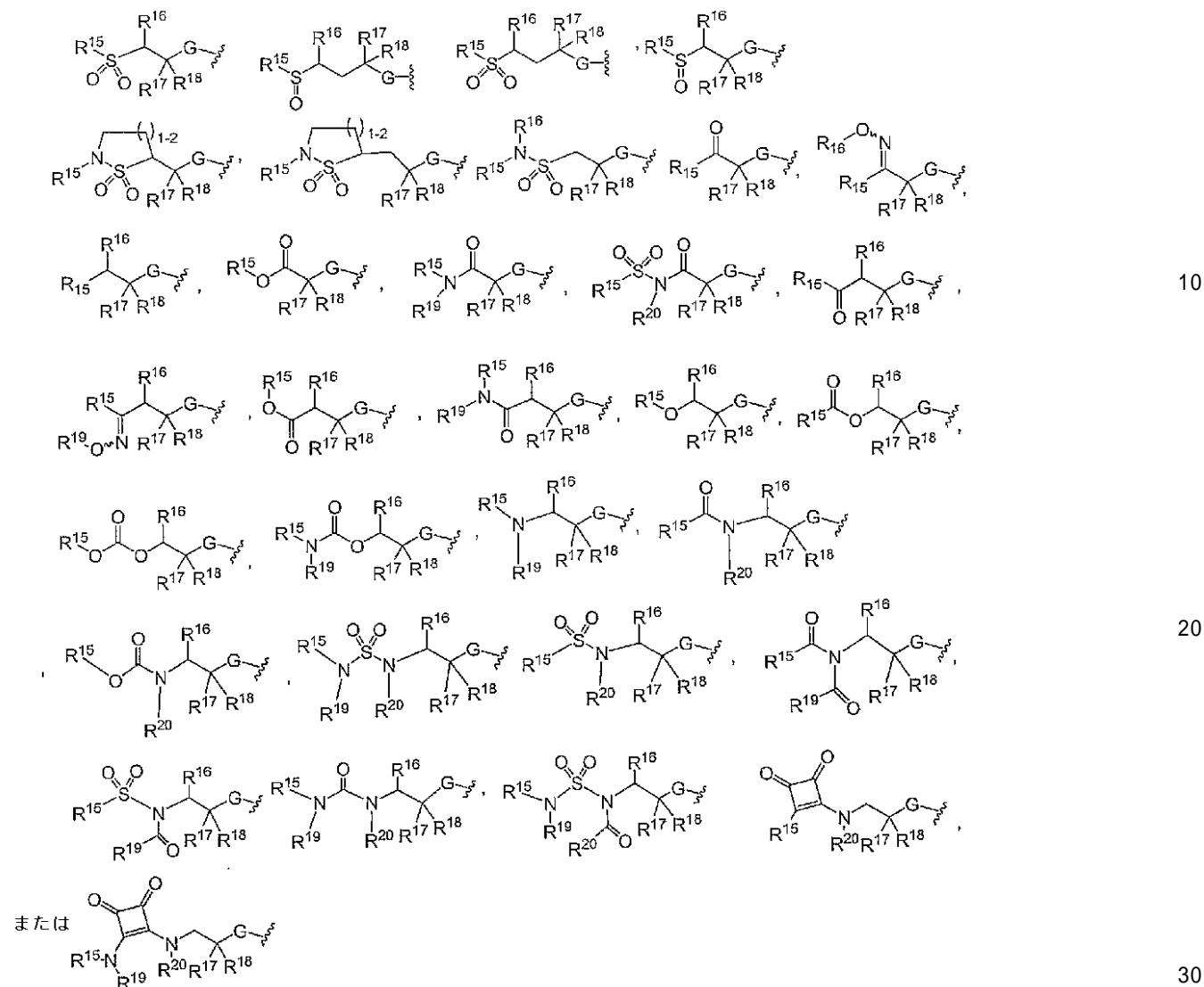
X は $S(O)$ または $S(O_2)$ であり；

R^2 は、H、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、非スピロ結合したシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；

R^3 は、H、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、スピロ結合したシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；

Y は以下に記載される部分から選択され：

【化37】



ここで、G は NH または O であり；R¹~R⁵、R¹~R⁶、R¹~R⁷、R¹~R⁸、R¹~R⁹、および R²~R⁰ は、同じであっても異なっていてもよく、それぞれ独立して、H、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか、あるいは (i) R¹~R⁷ および R¹~R⁸ が独立して互いに結合して 3~8 員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成し；(i i) 同様に独立して R¹~R⁵ および R¹~R⁹ が互いに結合して 4~8 員のヘテロシクリルを形成し；(i i i) 同様に独立して R¹~R⁵ および R¹~R⁶ が互いに結合して 4~8 員のヘテロシクリルを形成し；および (i v) 同様に独立して R¹~R⁵ および R²~R⁰ が互いに結合して 4~8 員のヘテロシクリルを形成し；

ここで、それぞれの該アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、非置換であり得るか、または任意に独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アミド、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルホニアミド、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホニアミド、アリールスルホニアミド、ケト、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボキサミド、アルコキシカルボニルアミノ、アルコキカルボニルオキシ、アルキルウレイド、アリールウレイド、ハロ、シアノ、およびニトロからなる群から選択される一つ以上の部分で置換される、化合物。

【請求項 4 3】

R^8 がアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、シクロアルキル-、アリールアルキル-、およびヘテロアリールアルキル-からなる群から選択される、請求項42に記載の化合物。

【請求項44】

R^8 がアリールまたはシクロアルキルである、請求項43に記載の化合物。

【請求項45】

R^8 がフェニルまたはシクロプロピルである、請求項44に記載の化合物。

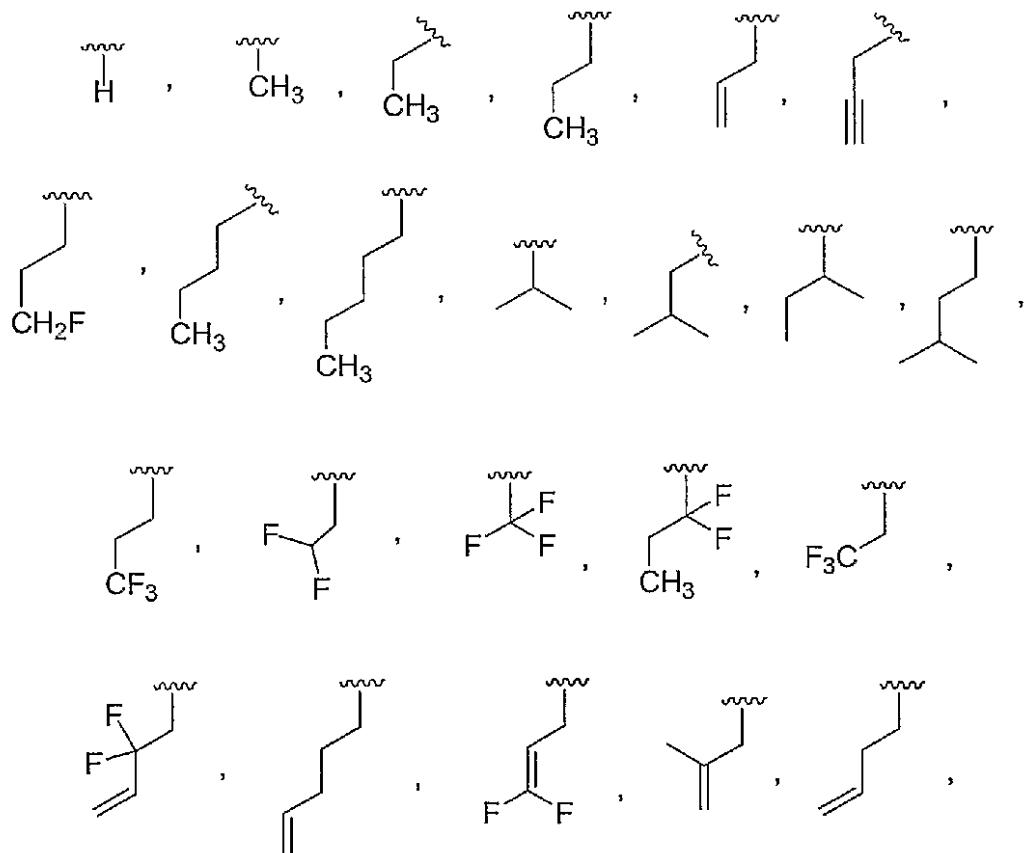
【請求項46】

R^9 がH、メチル、アリル、またはシクロプロピルである、請求項42に記載の化合物。

【請求項47】

R^2 が以下からなる群：

【化38】

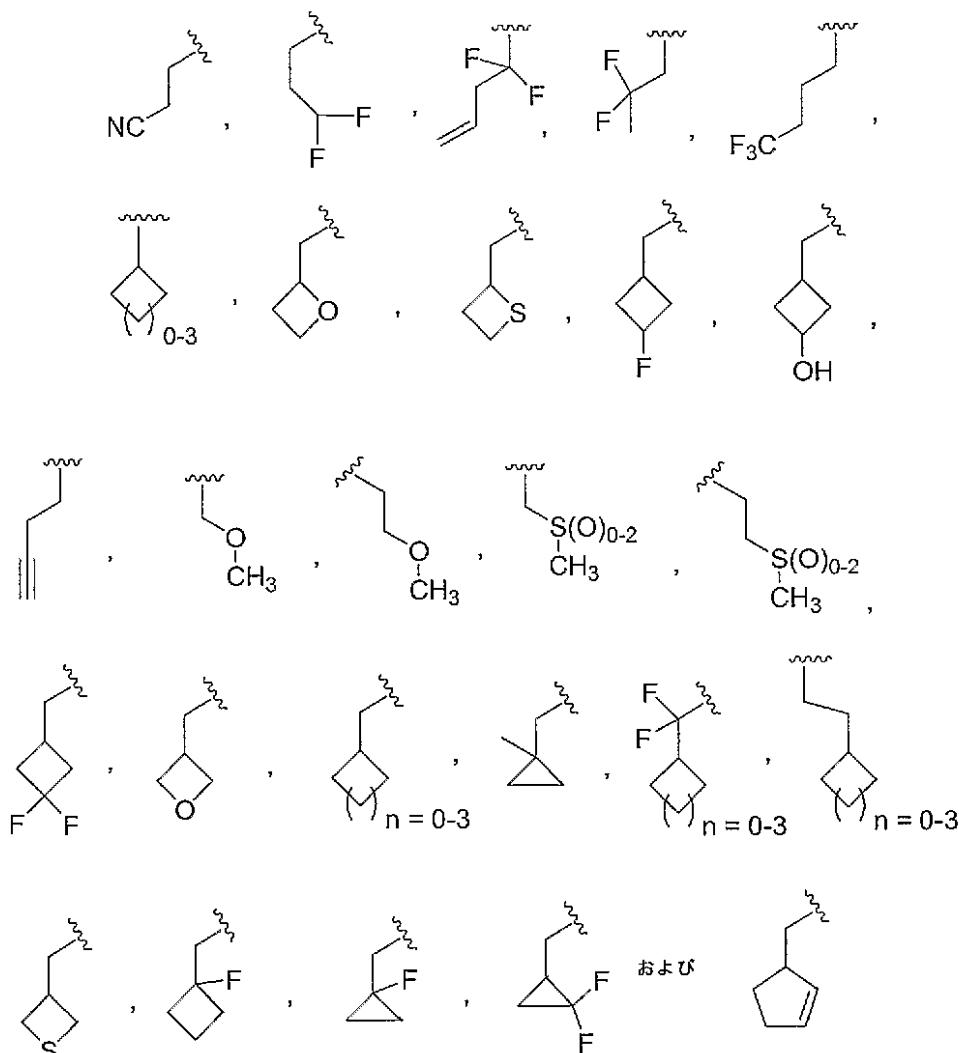


10

20

30

【化39】

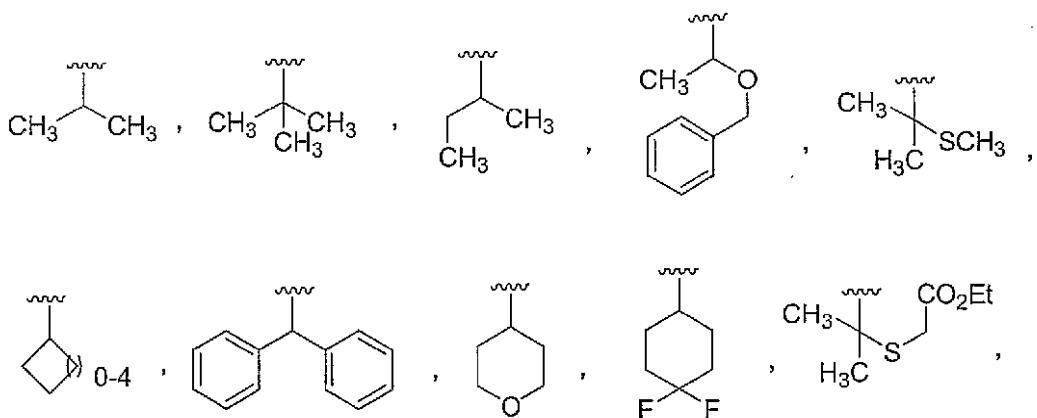


から選択される、請求項42に記載の化合物。

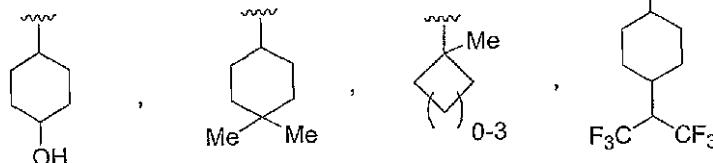
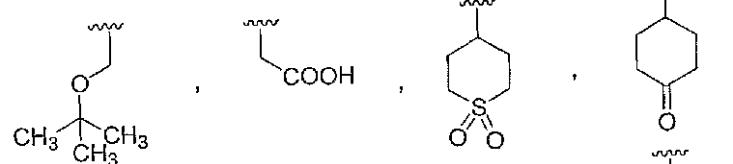
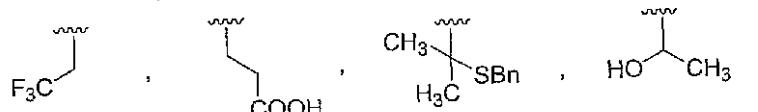
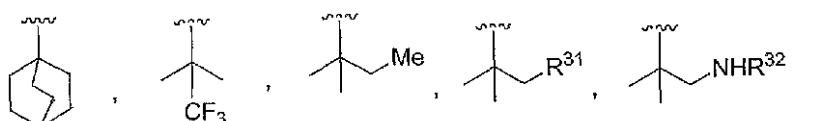
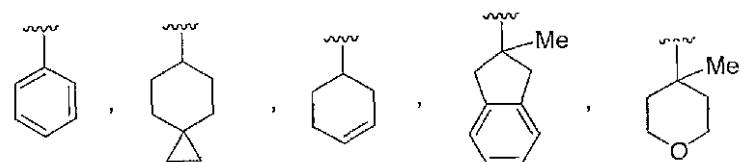
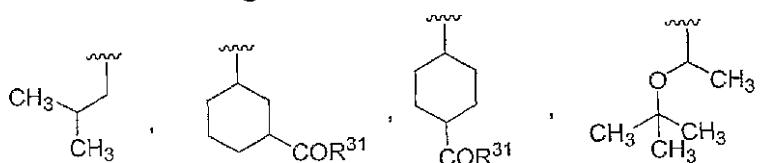
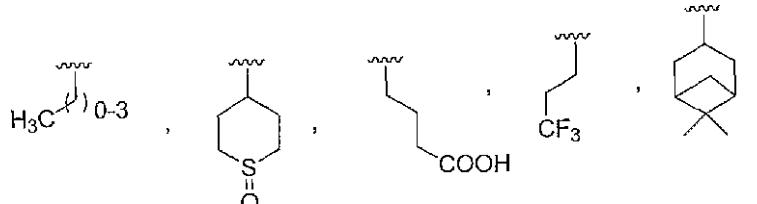
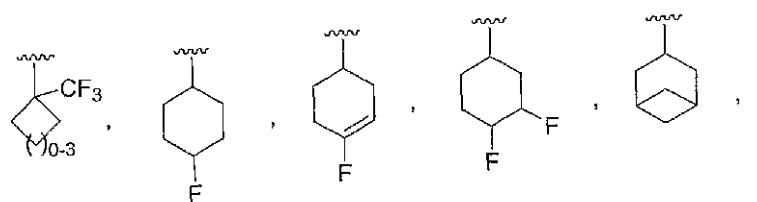
【請求項48】

R³が以下からなる群から選択され：

【化40】



【化 4 1】



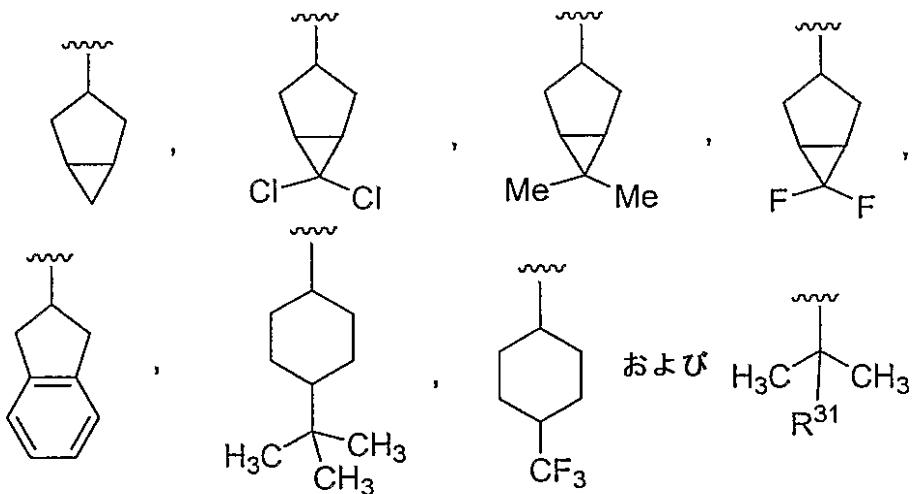
10

20

30

40

【化 4 2】



10

20

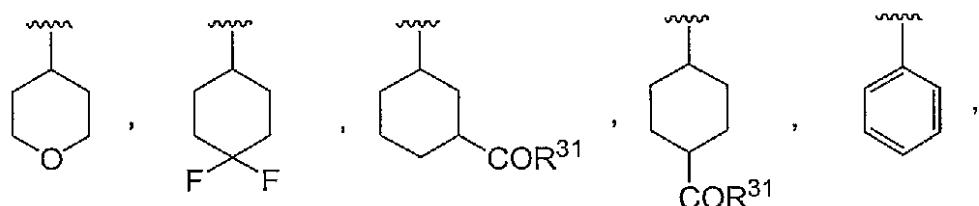
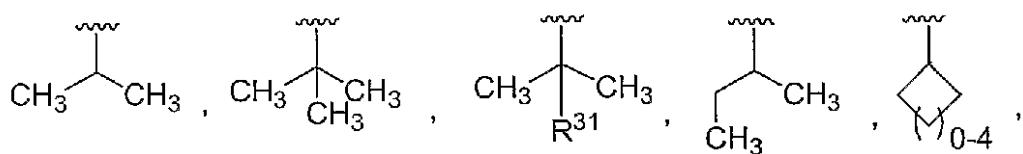
ここで、 R^{3-1} は OH または O-アルキルであり；

R^{3-2} は H 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)O tBu$ または $C(O)N(H) tBu$ である、請求項 4-2 に記載の化合物。

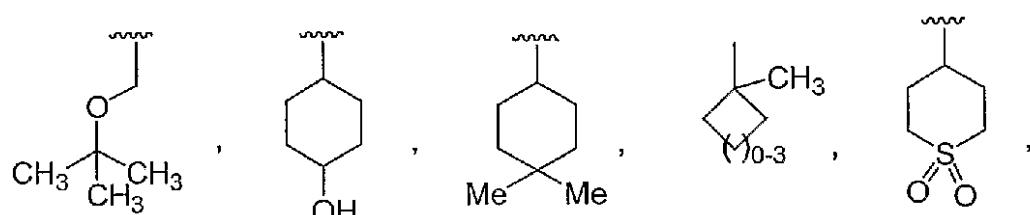
【請求項 4 9】

R^3 が以下の部分からなる群：

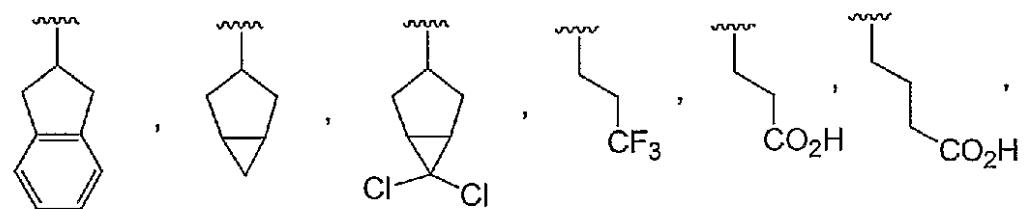
【化43】



10

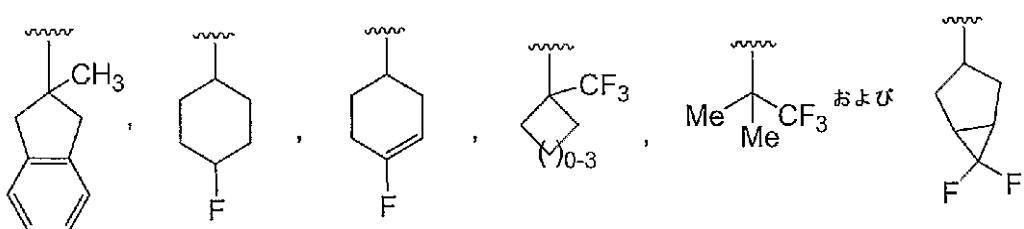


20



30

【化44】



から選択される、請求項48に記載の化合物。

【請求項50】

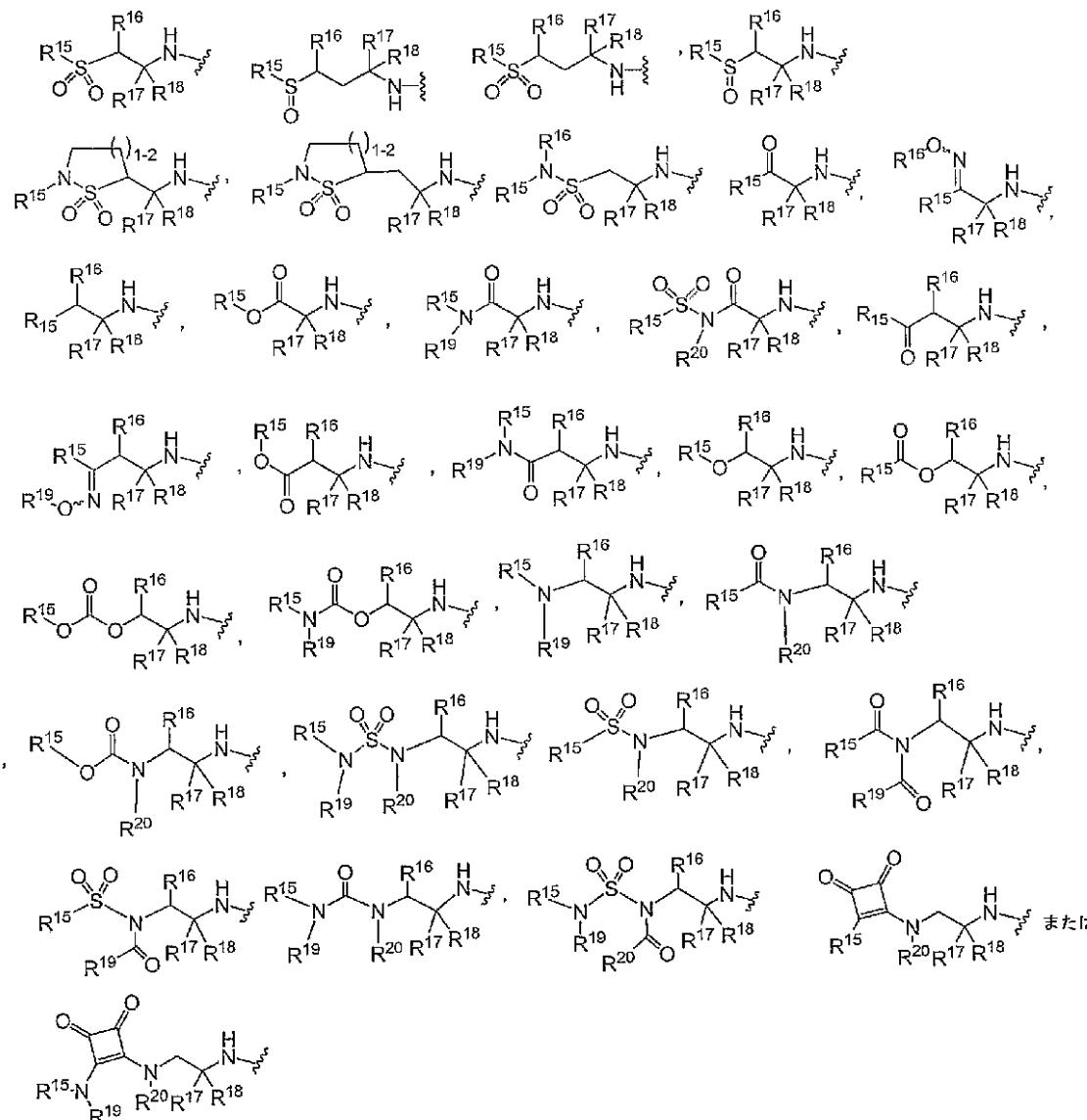
40

GがNHである、請求項42に記載の化合物。

【請求項51】

Yが以下の部分からなる群から選択され：

【化45】



10

20

30

40

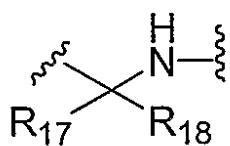
ここで、R¹~⁵、R¹~⁶、R¹~⁷、R¹~⁸、R¹~⁹、およびR²~⁰は、同じであっても異なっていてもよく、それぞれ独立して、H、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか、あるいは(i) R¹~⁷およびR¹~⁸が独立して互いに結合して3~8員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成し；(ii)同様に独立してR¹~⁵およびR¹~⁹が互いに結合して4~8員のヘテロシクリルを形成し；(iii)同様に独立してR¹~⁵およびR¹~⁶が互いに結合して4~8員のヘテロシクリルを形成し；および(iv)同様に独立してR¹~⁵およびR²~⁰が互いに結合して4~8員のヘテロシクリルを形成し；ここで、それぞれの該アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、非置換であり得るか、または任意に独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アミド、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルホンアミド、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、ケト、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボキサミド、アルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルウレア、アリールウレア、ハロ、シアノ、およびニトロからなる群から選択される一つ以上の部分で置換される、請求項42に記載の化合物。

【請求項52】

50

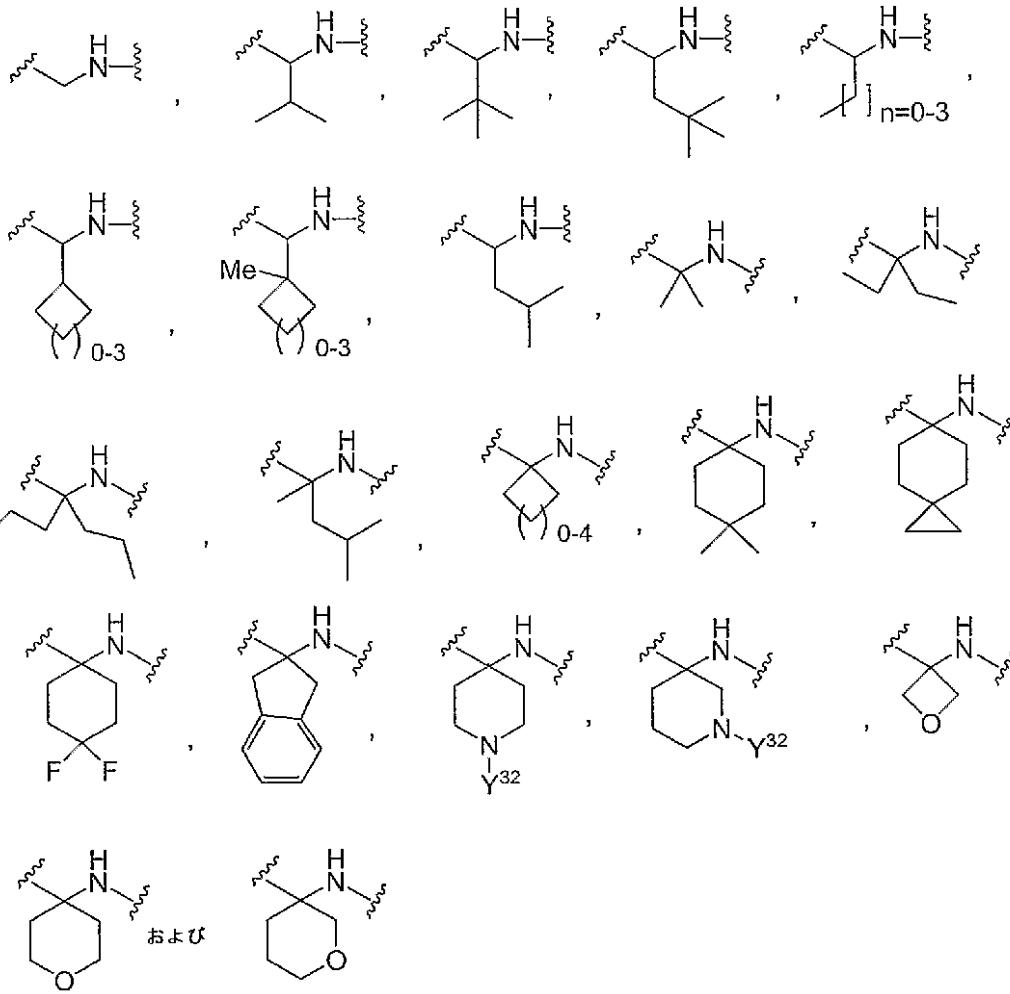
前記部分：

【化 4 6】



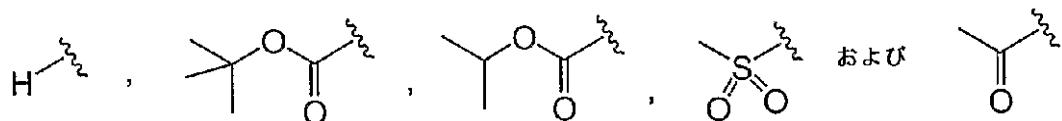
が以下から選択され：

【化 4 7】



ここで、 $Y^{3/2}$ が以下からなる群：

【化 4 8】

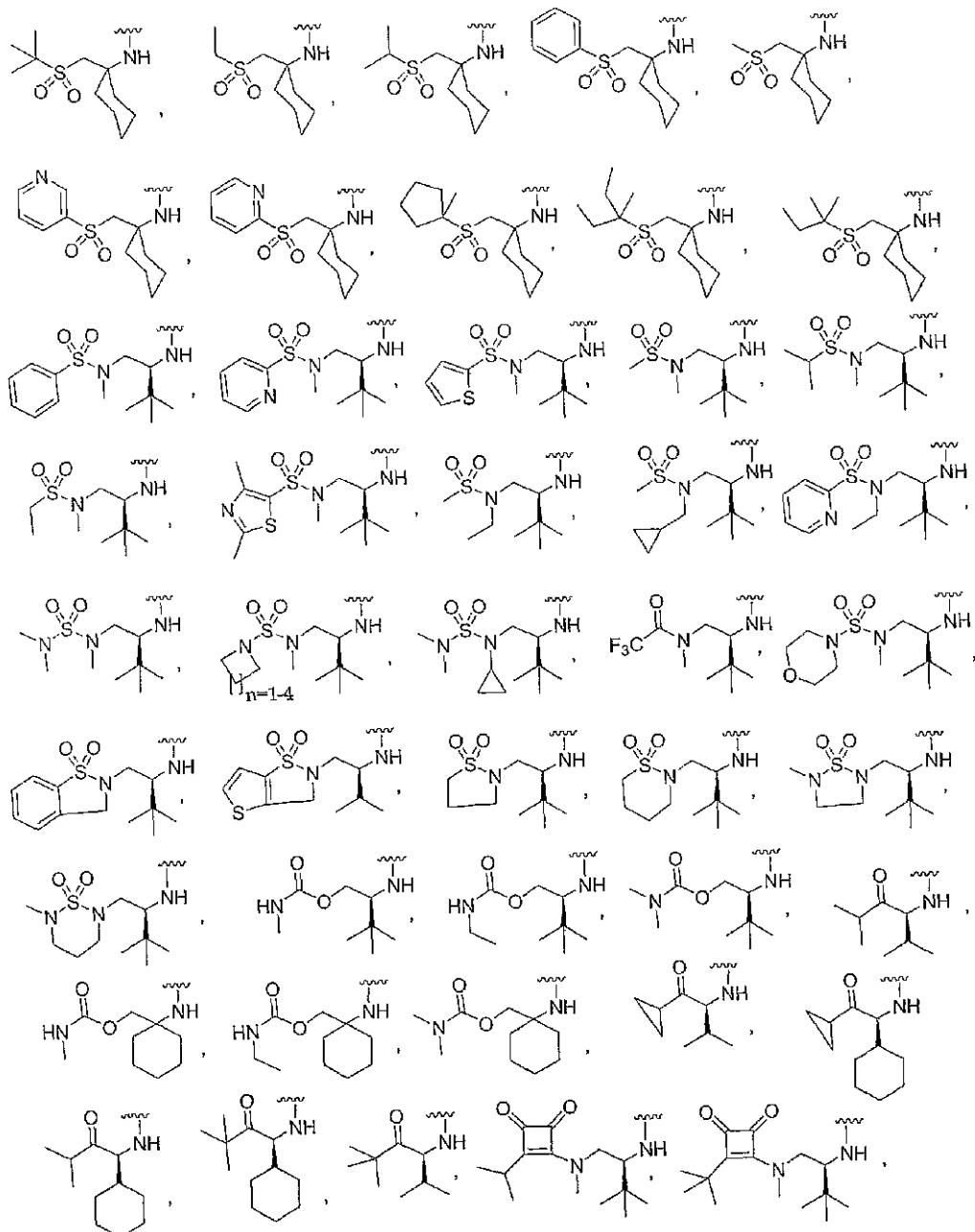


から選択される、請求項 5 1 に記載の化合物。

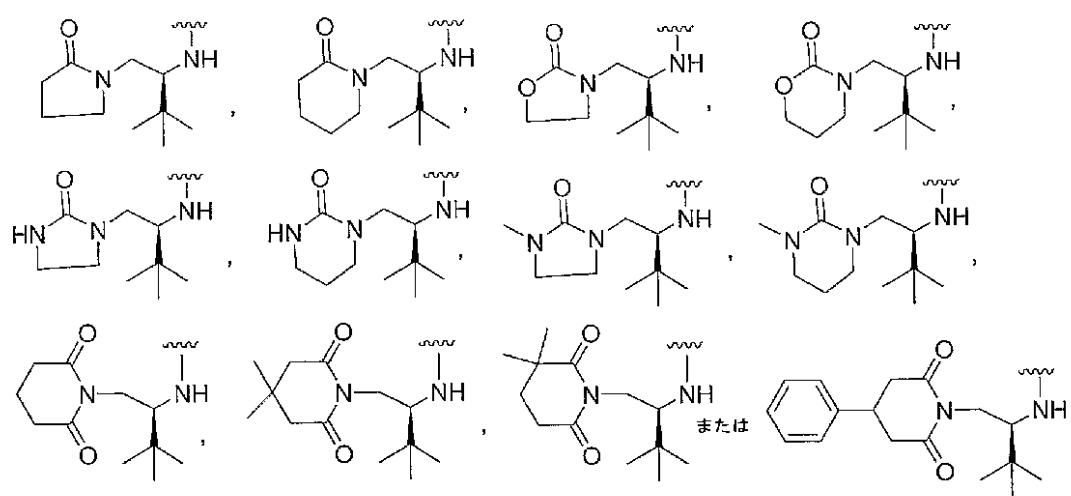
【請求項 5 3】

Y が以下：

【化 4 9】



【化 5 0】



から選択される、請求項 4 2 に記載の化合物。

【請求項 5 4】

X が S (O₂) である、請求項 4 2 に記載の化合物。

【請求項 5 5】

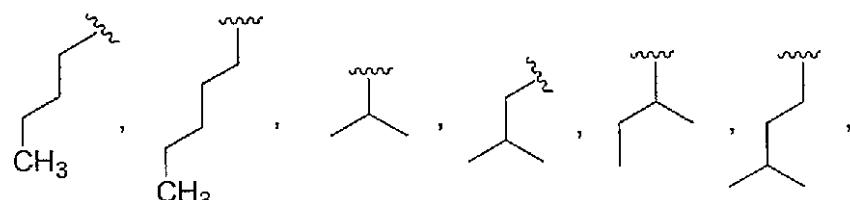
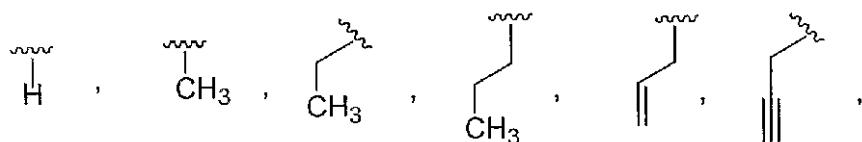
R⁸ がフェニルまたはシクロプロピルであり；

R⁹ が H またはメチルであり；

X が S (O₂) であり；

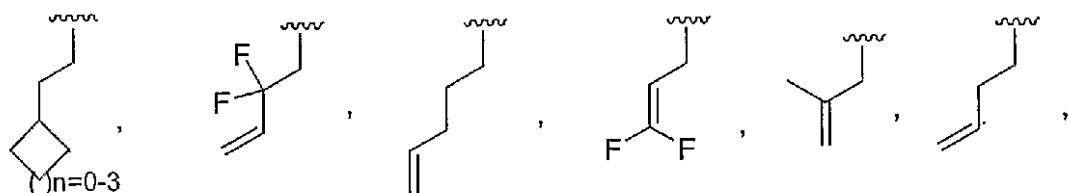
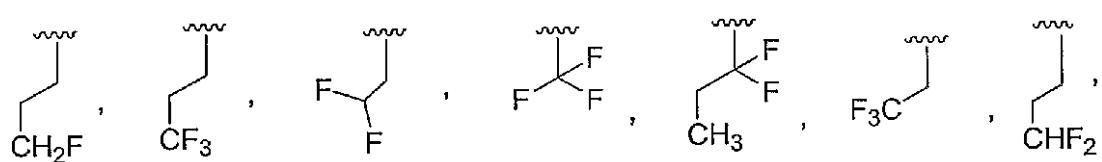
R₂ が以下の部分からなる群：

【化 5 1】



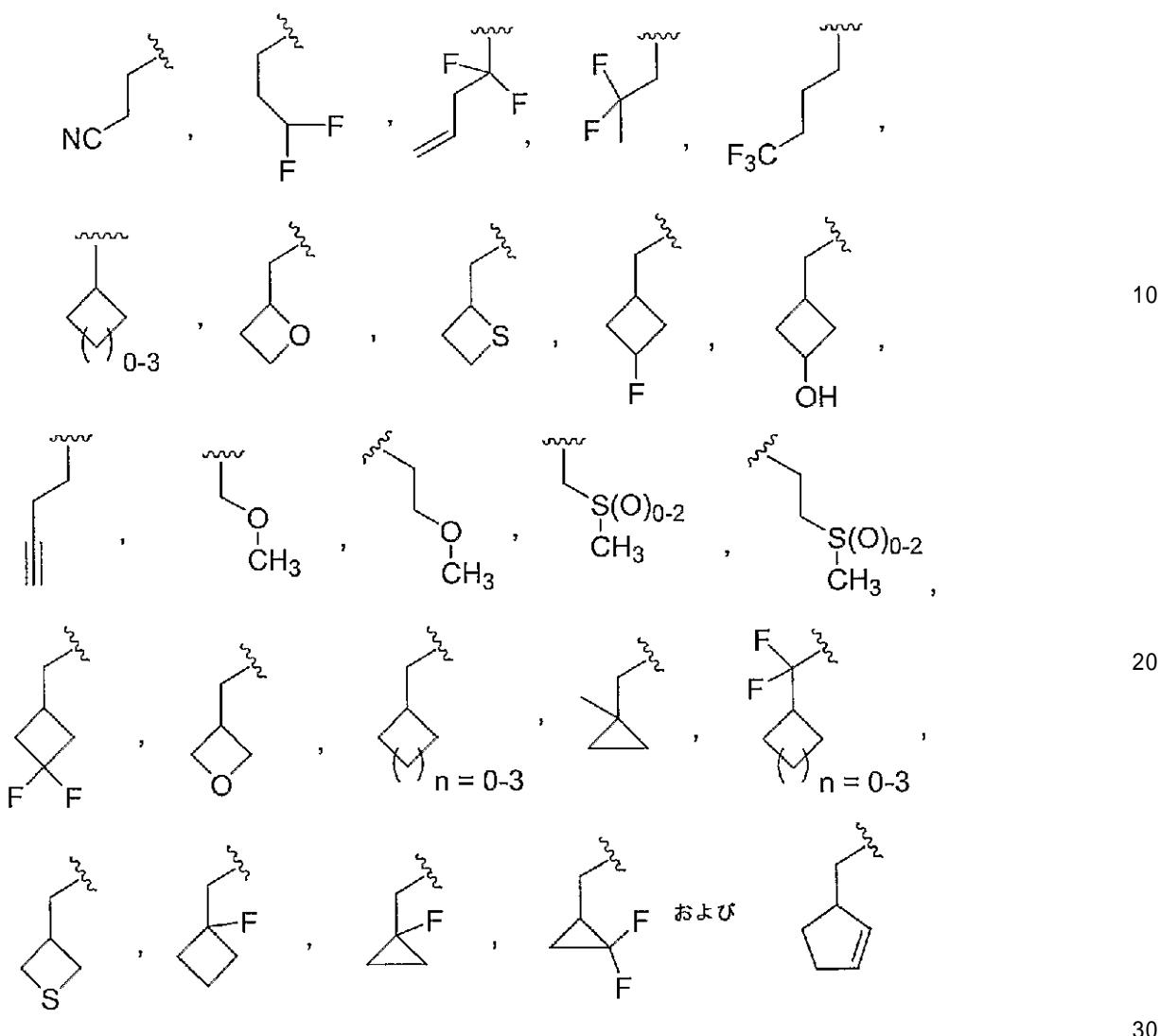
10

20

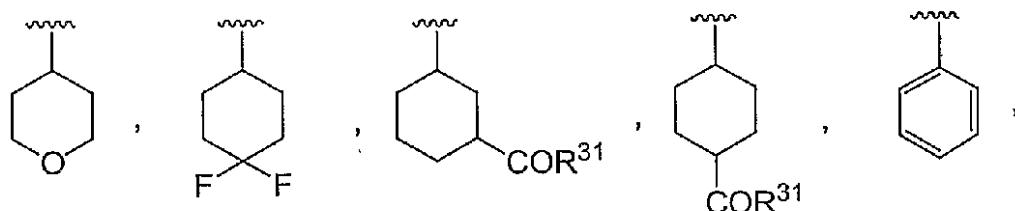
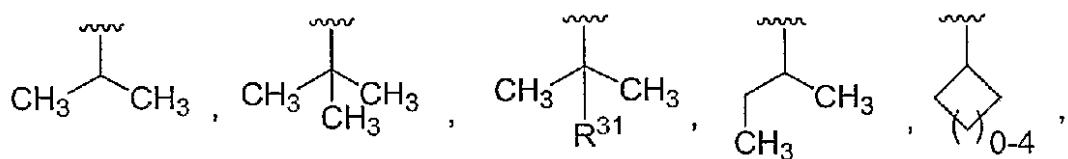


30

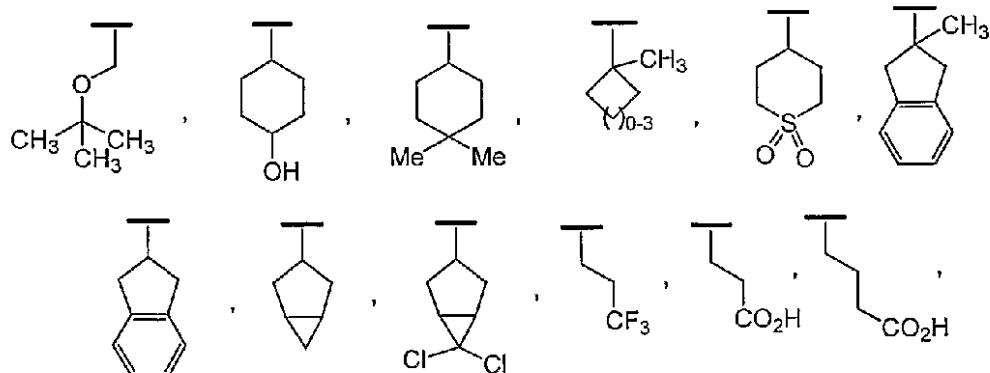
【化 5 2】



【化53】

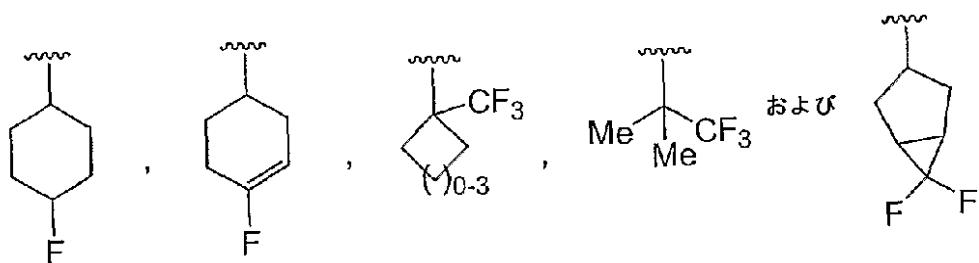


10



20

【化54】

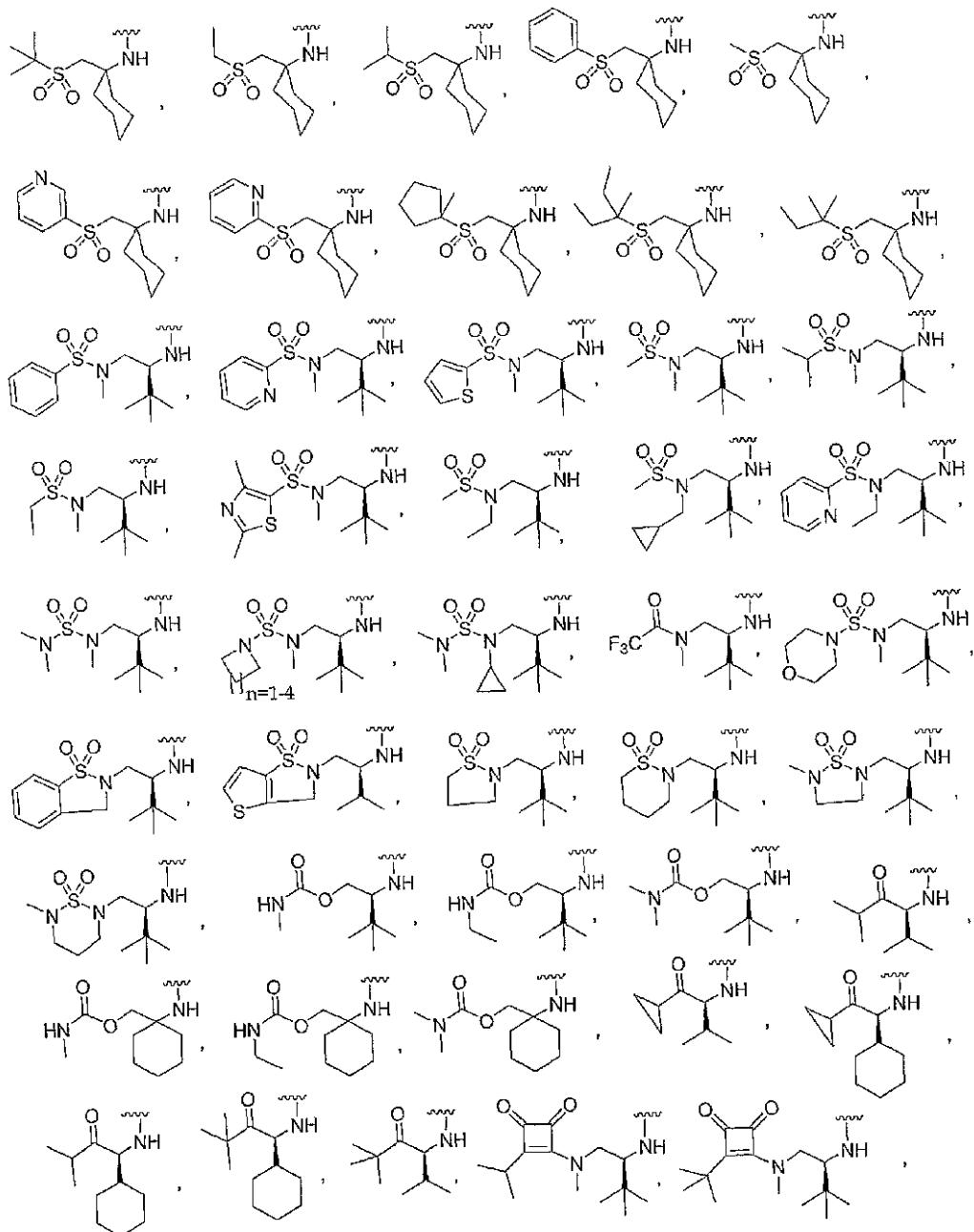


30

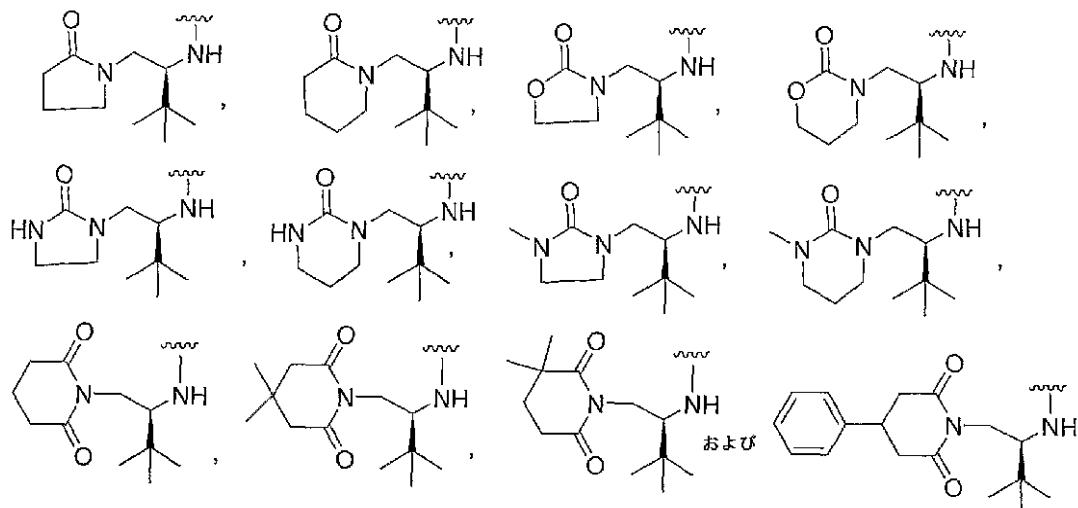
から選択され；

Y が以下：

【化 5 5】



【化 5 6】



10

20

30

40

50

から選択される、請求項 4 2 に記載の化合物。

【請求項 5 6】

H C V に関連した障害を処置するための薬学的組成物であって、該組成物が、治療学的に有効な量の一つ以上の請求項 4 2 に記載の化合物、および薬学的に受容可能なキャリア含む、組成物。

【請求項 5 7】

さらに少なくとも一つの抗ウィルス性因子を含む、請求項 5 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5 8】

さらに少なくとも一つのインターフェロンまたは P E G -インターフェロン 結合体を含む、請求項 5 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5 9】

前記少なくとも一つの抗ウィルス性因子がリバビリンであり、前記少なくとも一つのインターフェロンが -インターフェロンまたは P E G 化したインターフェロンである、請求項 5 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 6 0】

一つ以上の請求項 4 2 に記載の化合物の、有効な量の一つ以上の該化合物を投与することにより C 型肝炎ウィルスが関連した障害を処置するための医薬を製造するための使用。

【請求項 6 1】

H C V プロテアーゼと一つ以上の請求項 4 2 に記載の化合物とを接触させる工程を含む、C 型肝炎ウィルス (H C V) プロテアーゼの活性を調整する、方法。

【請求項 6 2】

一つ以上の請求項 4 2 に記載の化合物の、治療学的に有効な量の一つ以上の該化合物を投与することにより C 型肝炎の一つ以上の症状を処置、予防、または改善するための薬剤を製造するための使用。

【請求項 6 3】

H C V プロテアーゼが N S 3 / N S 4 a プロテアーゼである、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記化合物(单数または複数)が H C V N S 3 / N S 4 a プロテアーゼを阻害する、請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 5】

C 型肝炎ウィルス (H C V) ポリペプチドのプロセシングを調整する方法であって、該 H C V ポリペプチドを含む組成物と請求項 4 2 に記載の一つ以上の化合物とを、該ポリペプチドが処理される条件の下、接触させる工程を含む、方法。

【請求項 6 6】

単離および精製した形態の請求項 4 2 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(本発明の分野)

本発明は、新たなC型肝炎ウィルス(「HCV」)プロテアーゼ阻害因子、一つ以上のそういう阻害因子を含む薬学的組成物、そういう阻害因子の調製の方法、およびC型肝炎およびそれに関連する障害を処置するためのそういう阻害因子を使用する方法に関連している。さらに本発明は、HCV NS3/NS4aセリンプロテアーゼの阻害因子としてアシルスルホンアミドP1'部分を含む新たな化合物を開示する。本願は、2004年8月27日に出願された米国仮特許出願番号60/605,234から優先権を主張する。

10

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

C型肝炎ウィルス(HCV)は、非A非B型肝炎(NANBH)、特に、血液関連NANBH(BB-NANBH)において主要な原因である因子として関係がある(+) - センス一本鎖RNAウイルスである(特許文献1および特許文献2を参照のこと)。NANBHは、他の型のウイルス誘発性肝疾患(例えば、A型肝炎ウィルス(HAV)、B型肝炎ウィルス(HBV)、デルタ型肝炎ウィルス(HDV)、サイトメガロウイルス(CMV)およびエプスタイン-バーウィルス(EBV))および他の形態の肝疾患(例えば、アルコール中毒および原発性胆汁性肝硬変)と区別される。

20

【0003】

近年、ポリペプチドプロセシングおよびウイルス複製に必要なHCVプロテアーゼが、同定、クローニング、そして発現されている(例えば、特許文献3を参照のこと)。この約3000個のアミノ酸ポリタンパク質は、アミノ末端からカルボキシ末端に、ヌクレオカブシドタンパク質(C)、エンベロープタンパク質(E1およびE2)および数個の非構造タンパク質(NS1、2、3、4a、5aおよび5b)を含む。NS3は、HCVゲノムの約1893個のヌクレオチドによってコードされる約68kdaのタンパク質であり、2個の異なるドメイン:(a)約200個のN末端アミノ酸からなるセリンプロテアーゼドメイン;および(b)タンパク質のC末端にRNA依存性ATPaseドメインを有する。NS3プロテアーゼは、タンパク質配列、3次構造全体および触媒作用機構における類似性のために、キモトリプシンファミリーのメンバーとみなされる。他のキモトリプシン様酵素は、エラスターーゼ、Xa因子、トロンビン、トリプシン、プラスミン、ウロキナーゼ、tPAおよびPSAである。HCV NS3セリンプロテアーゼは、NS3/NS4a、NS4a/NS4b、NS4b/NS5aおよびNS5a/NS5b結合におけるポリペプチド(ポリタンパク質)のタンパク質分解を担い、従って、ウイルス複製の間に4種のウイルスタンパク質の生成を担う。これにより、HCV NS3セリンプロテアーゼは、抗ウイルス化学療法のための魅力的な標的となる。本発明の化合物は、このようなプロテアーゼを阻害し得る。これらはまた、C型肝炎ウィルス(HCV)ポリペプチドのプロセシングを調節し得る。

30

【0004】

NS4aタンパク質の約6kdaのポリペプチドは、NS3のセリンプロテアーゼ活性についての補因子であることが、決定されている。NS3/NS4aセリンプロテアーゼによるNS3/NS4a結合の自己切断は、分子内(すなわち、シス)で生じるが、他の切断部位は、分子間(すなわち、トランス)で処理される。

40

【0005】

HCVプロテアーゼについての天然の切断部位の分析によって、P1におけるシステインおよびP1'におけるセリンの存在が示され、これらの残基は、NS4a/NS4b、NS4b/NS5aおよびNS5a/NS5b結合において完全に保存される。NS3/NS4a結合は、P1におけるトレオニンおよびP1'におけるセリンを含む。NS3/

50

NS 4 a における C y s T h r 置換は、この結合におけるトランスプロセシングよりむしろ必要とされるシスプロセシングが原因であると想定される。例えば、非特許文献 1、非特許文献 2 を参照のこと。NS 3 / NS 4 a 切断部位はまた、変異原性に対して他の部位より耐性がある。例えば、非特許文献 3 を参照のこと。切断部位の上流領域における酸性の残基が、効果的な切断のために必要とされることもまた見出されている。例えば、非特許文献 4 を参照のこと。

【 0 0 0 6 】

報告されている H C V プロテアーゼのインヒビターとしては、抗酸化物質（特許文献 4 を参照のこと）、特定のペプチドおよびペプチドアナログ（特許文献 5 、非特許文献 5 、非特許文献 6 、非特許文献 7 を参照のこと）、70 個のアミノ酸ポリペプチドエグリン（ e g l i n ） c （非特許文献 8 ）、ヒト臍臓分泌性トリプシンインヒビター（ h P S T I - C 3 ）およびミニボディレパートリー（ m i n i b o d y r e p e r t o r y ）（ M B i p ）（非特許文献 9 ）から選択されるインヒビター親和性に基づくインヒビター、 c V_H E 2 （「カメリライズ（ c a m e l i z e d ）」可変ドメイン抗体フラグメント）（非特許文献 10 ）、ならびに 1 - 抗キモトリプシン（ A C T ）（非特許文献 11 ）が挙げられる。近年、 C 型肝炎ウイルス R N A を選択的に破壊するように設計されたリボザイムが、開示されている（非特許文献 12 を参照のこと）。

10

【 0 0 0 7 】

1998 年 4 月 30 日に公開された特許文献 6 （ V e r t e x P h a r m a c e u t i c a l s I n c o r p o r a t e d ）； 1998 年 5 月 28 日に公開された特許文献 7 （ F . H o f f m a n n - L a R o c h e A G ）；および 1999 年 2 月 18 日に公開された特許文献 8 （ B o e h r i n g e r I n g e l h e i m C a n a d a L t d . ）もまた、参考となされる。

20

【 0 0 0 8 】

H C V は、肝硬変および肝細胞癌の誘発に関係する。 H C V 感染を罹患している患者についての予後は、現在のところ不十分である。 H C V 感染は、 H C V 感染に関する免疫または寛解の欠如に起因して、他の形態の肝炎より処置することがより困難である。現在のデータは、肝硬変の診断の 4 年後において 50 % 未満の生存率を示す。局在性の切除可能な肝細胞癌と診断された患者は、 10 ~ 30 % の 5 年生存率を有するが、局在性の切除不可能な肝細胞癌と診断された患者は、 1 % 未満の 5 年生存率を有する。

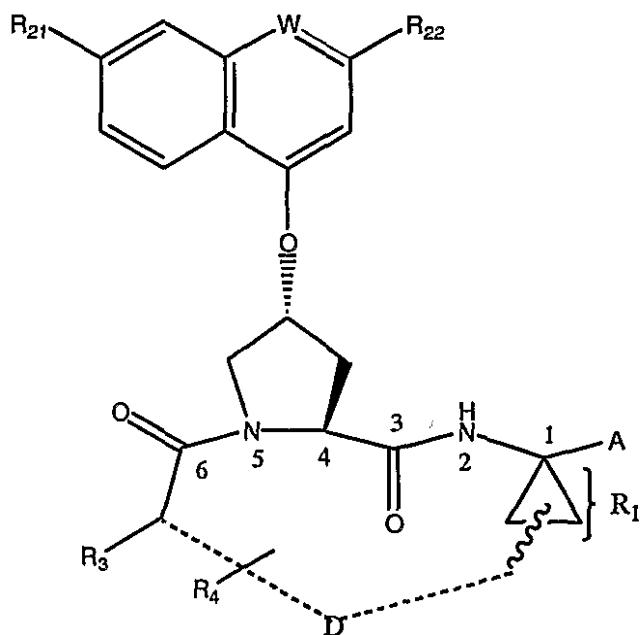
30

【 0 0 0 9 】

式：

【 0 0 1 0 】

【化 5 7】



10

20

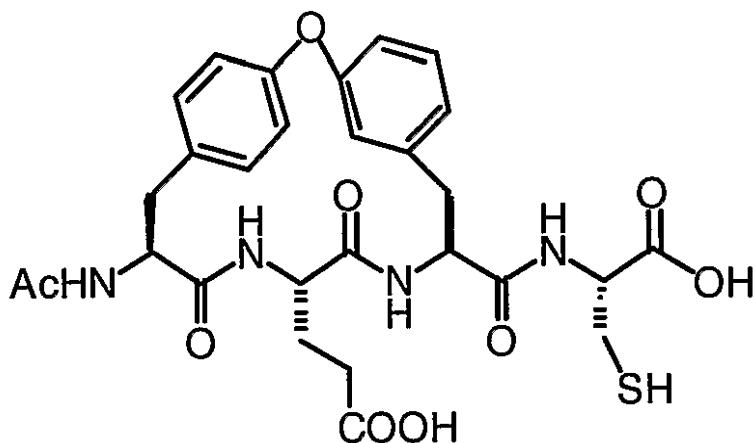
のペプチドの誘導体を開示する特許文献9(特許文献10、譲受人:Boehringer Ingelheim Canada Ltd.; 2000年10月12日発行)に対して参照する。

【 0 0 1 1 】

H C V N S 3 プロテアーゼの阻害因子の二環式の類似体の合成を記載した非特許文献 13 に対して参照する。その中で開示されている化合物は、式：

【 0 0 1 2 】

【化 5 8】



30

を有する。

40

〔 0 0 1 3 〕

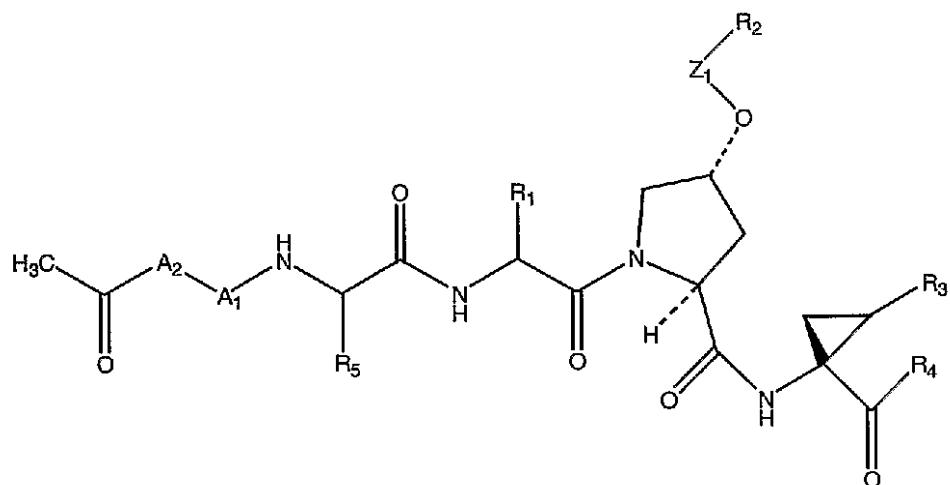
アリルおよびエチル官能基を有する特定の - ケトアミド、 - ケトエステル、および - ジケトンの調製を記載した非特許文献 1 4 に対しても参照する。

【 0 0 1 4 】

式：

[0 0 1 5]

【化 5 9】



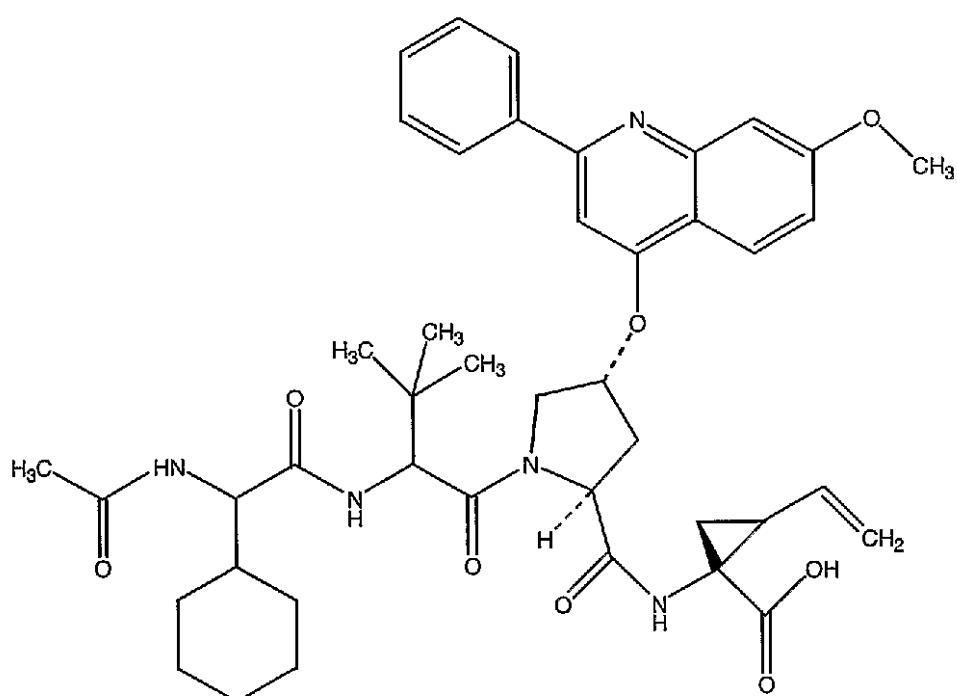
10

のペプチドの誘導体を開示している特許文献 11(譲受人: B o e h r i n g e r I n g e l h e i m L i m i t e d ; 2 0 0 0 年 2 月 2 4 日発行)に対しても参照し: ここで、多種の要素はその中で定義する。この系列の実例となる化合物は:

【0 0 1 6】

【化 6 0】

20



30

である。

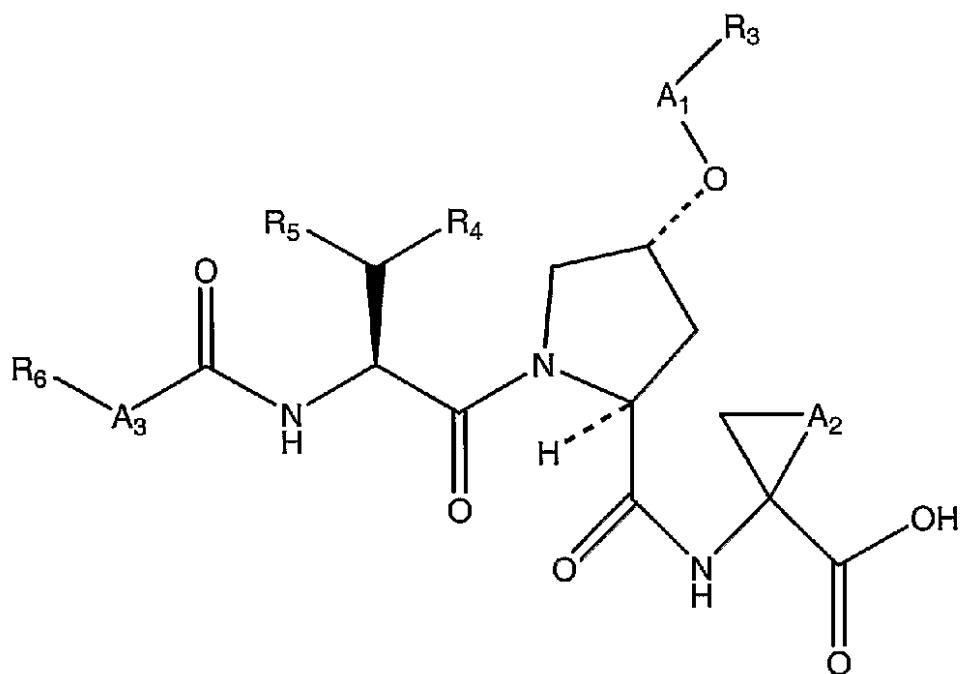
40

【0 0 1 7】

式:

【0 0 1 8】

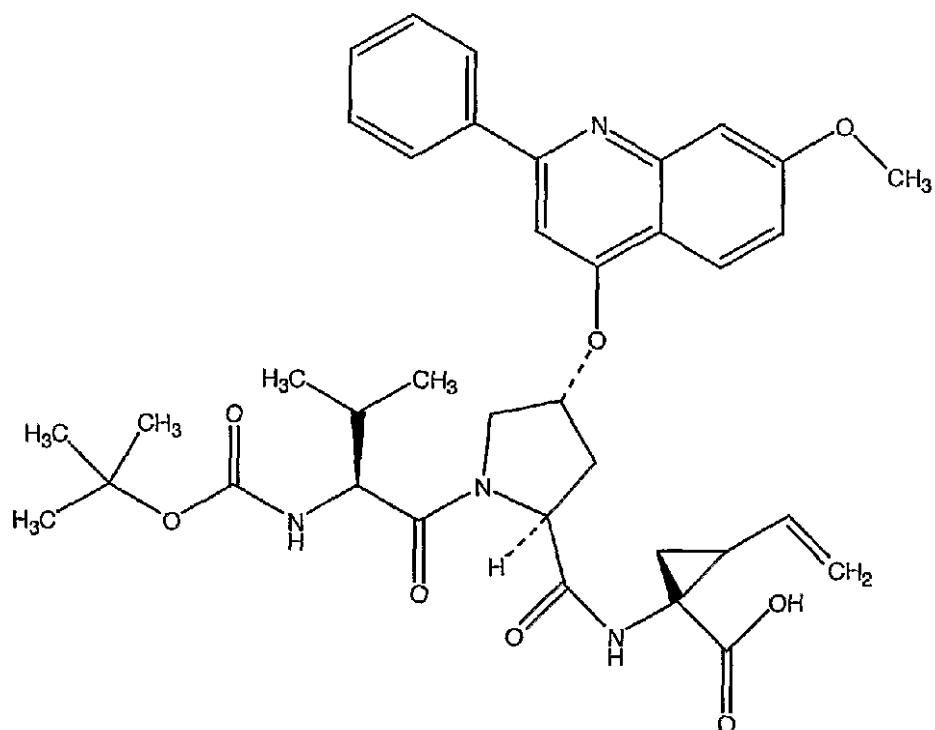
【化61】



のペプチドの誘導体を開示している特許文献12(譲受人: B o e h r i n g e r I n g e l h e i m L i m i t e d ; 2 0 0 0 年 2 月 2 4 日発行)に対しても参照し:
ここで、多種の要素はその中に定義する。この系列の実例となる化合物は:

【0019】

【化62】



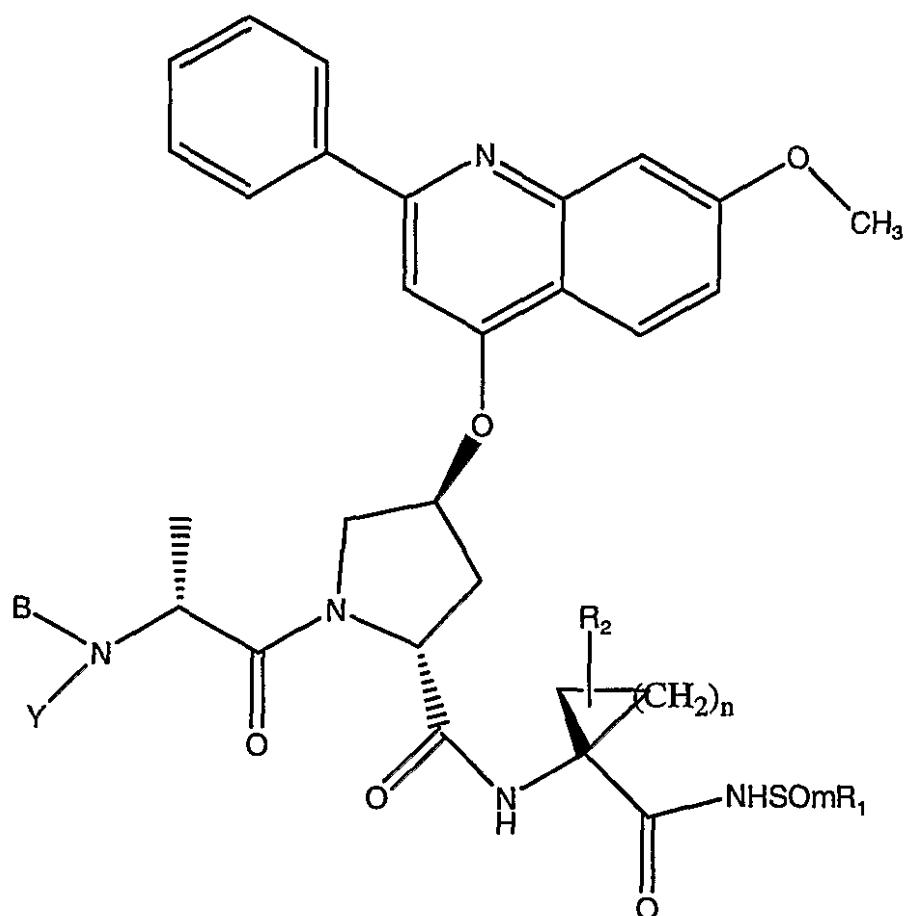
である。

【0020】

式:

【0021】

【化 6 3】

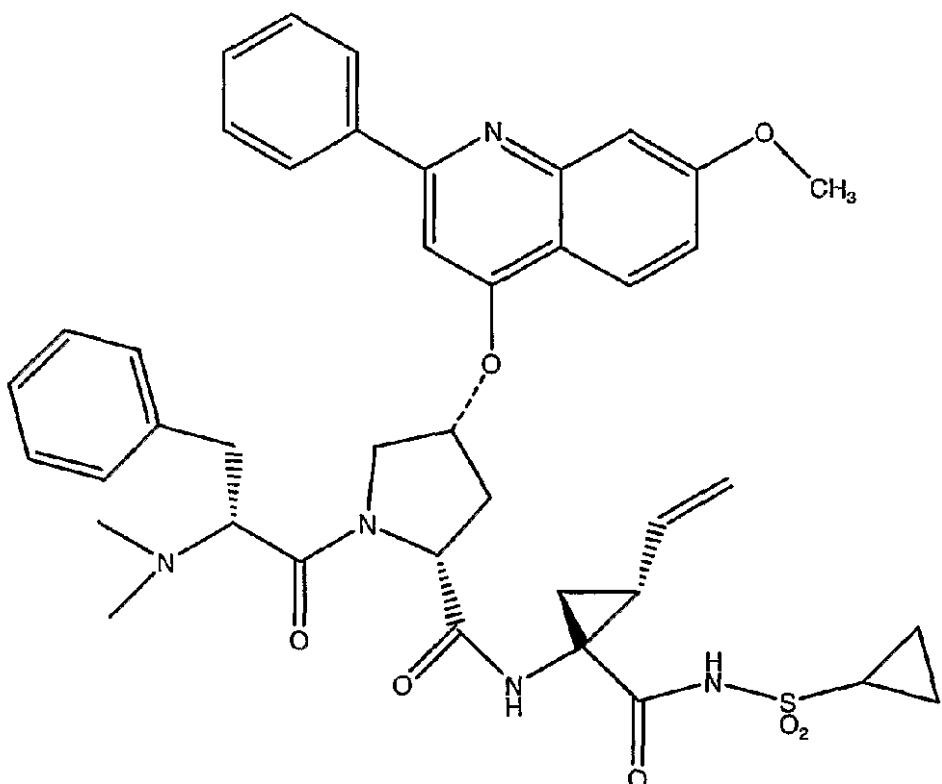


の化合物を開示している特許文献13(Bristol-Myers Squibb Company; 2002年8月8日発行)に対しても参照し:

特許文献24の発行物からの実例となる化合物は:

【0022】

【化64】



10

20

30

40

である。

【0023】

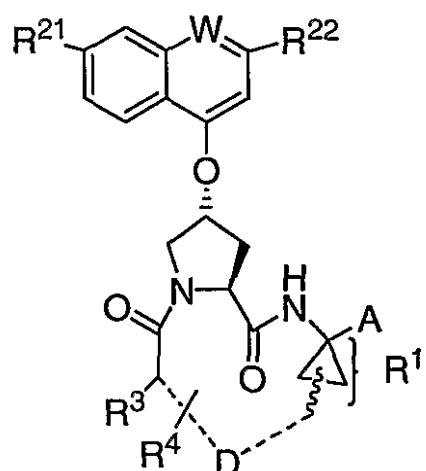
特定のアシルスルホンアミドおよびテトラペプチドを開示している非特許文献15および非特許文献16に対しても参照する。

【0024】

タイプ：

【0025】

【化65】



30

40

のNS3プロテアーゼ阻害因子を開示している特許文献14(Boehringer Ingelheim, Canada)に対しても参照し：

ここで、多種の部分はその中で定義する。

【0026】

C型肝炎の現在の処置としては、インターフェロン- α (INF α)およびリバビリンとインターフェロンとを組み合わせた処置が挙げられる。例えば、非特許文献17を参照の

50

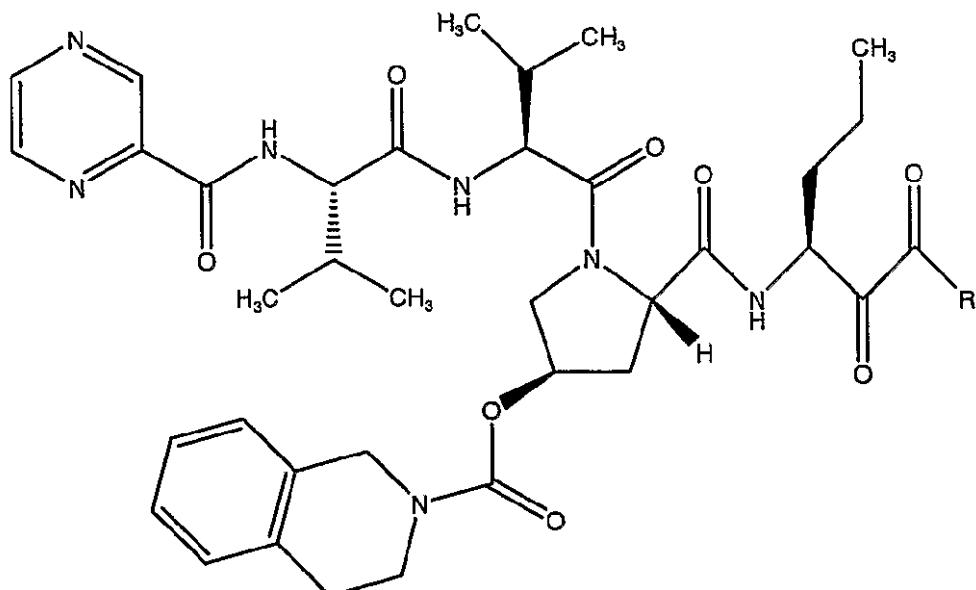
こと。これらの処置は、反応速度の持続した低さおよび頻繁に起こる副作用に苦しむ。例えば、非特許文献18を参照せよ。現在は、HCV感染に対するワクチンは入手できない。

【0027】

C型肝炎ウィルスのNS3-セリンプロテアーゼ阻害因子として、以下の一般的式(Rはその中で定義する)：

【0028】

【化66】



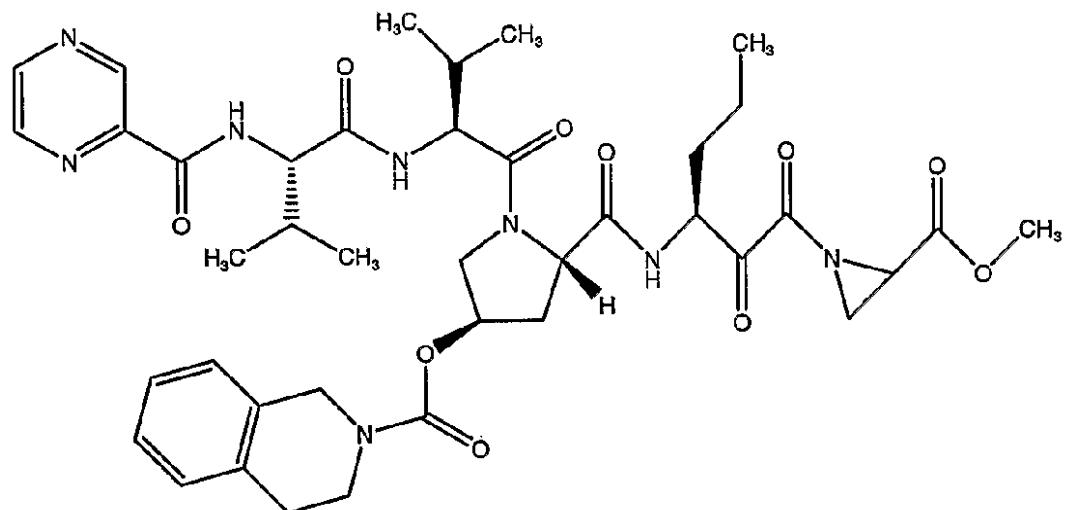
の特定の化合物を開示している2001年10月11日に発刊された特許文献15(譲受人: Vertex Pharmaceuticals Inc.)に対してさらに参照する。

【0029】

前述の特許文献15に開示されている特定の化合物は、以下の式：

【0030】

【化67】



を有する。

【0031】

PCT公報特許文献16;特許文献17;特許文献18;特許文献19;特許文献20;特許文献21;特許文献22;特許文献23;および2002年1月18日に出願され

10

20

30

40

50

た係属中の米国特許出願番号 10 / 052,386 は、C型肝炎ウィルスの NS - 3 セリンプロテアーゼ阻害因子として、多種のタイプのペプチドおよび／またはその他の化合物を開示している。これらの出願書の開示は、本明細書中に参考として援用される。

- 【特許文献 1】国際公開第 89 / 04669 号パンフレット
- 【特許文献 2】欧州特許出願公開第 381 216 号明細書
- 【特許文献 3】米国特許第 5,712,145 号明細書
- 【特許文献 4】国際公開第 98 / 14181 号パンフレット
- 【特許文献 5】国際公開第 98 / 17679 号パンフレット
- 【特許文献 6】国際公開第 98 / 17679 号パンフレット
- 【特許文献 7】国際公開第 98 / 22496 号パンフレット
- 【特許文献 8】国際公開第 99 / 07734 号パンフレット
- 【特許文献 9】国際公開第 00 / 59929 号パンフレット
- 【特許文献 10】米国特許第 6,008,027 号明細書
- 【特許文献 11】国際公開第 00 / 09558 号パンフレット
- 【特許文献 12】国際公開第 00 / 09543 号パンフレット
- 【特許文献 13】国際公開第 02 / 060926 号パンフレット
- 【特許文献 14】米国特許第 6,008,027 号明細書
- 【特許文献 15】国際公開第 01 / 74768 号パンフレット
- 【特許文献 16】国際公開第 01 / 77113 号パンフレット
- 【特許文献 17】国際公開第 01 / 081325 号パンフレット
- 【特許文献 18】国際公開第 02 / 08198 号パンフレット
- 【特許文献 19】国際公開第 02 / 08256 号パンフレット
- 【特許文献 20】国際公開第 02 / 08187 号パンフレット
- 【特許文献 21】国際公開第 02 / 08244 号パンフレット
- 【特許文献 22】国際公開第 02 / 48172 号パンフレット
- 【特許文献 23】国際公開第 02 / 08251 号パンフレット
- 【特許文献 24】国際公開第 02 / 060926 号パンフレット
- 【非特許文献 1】Pizzilà, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)、1994年、第 91 卷、p. 888~892
- 【非特許文献 2】Faiillaら、Folding & Design、1996 年、第 1 卷、p. 35~42
- 【非特許文献 3】Kollykhalovら、J. Virol.、1994 年、第 68 卷、p. 7525~7533
- 【非特許文献 4】Komodala ら、J. Virol.、1994 年、第 68 卷、p. 7351~7353
- 【非特許文献 5】Landro ら、Biochem.、1997 年、第 36 卷、p. 9340~9348
- 【非特許文献 6】Ingallinella ら、Biochem.、1998 年、第 37 卷、p. 8906~8914
- 【非特許文献 7】Llinás-Brunet ら、Bioorg. Med. Chem. Lett.、1998 年、第 8 卷、p. 1713~1718
- 【非特許文献 8】Martin ら、Biochem.、1998 年、第 37 卷、p. 11459~11468
- 【非特許文献 9】Dimasi ら、J. Virol.、1997 年、第 71 卷、p. 7461~7469
- 【非特許文献 10】Martin ら、Protein Eng.、1997 年、第 10 卷、p. 607~614
- 【非特許文献 11】Elzoukia ら、J. Hepat.、1997 年、第 27 卷、p. 42~28
- 【非特許文献 12】BioWorld Today、1998 年 11 月 10 日、第 9 卷、

10

20

30

40

50

217号、p.4

【非特許文献13】A. Marchettiら, Synlett, (1999) S1, 1000-1002

【非特許文献14】W. Hanら, Bioorganic & Medicinal Chem. Lett, (2000) 10, 711-713

【非特許文献15】A. Johanssonら, Bioorg. and Med. Chem., (2002) 3915-3922

【非特許文献16】A. Johanssonら, Bioorg. and Med. Chem., (2003) 2551-2568

【非特許文献17】Beremguerら Proc. Assoc. Am. Physicians (1998) 110(2): 98-112

【非特許文献18】Hoofnagleら N. Engl. J. Med. (1997) 336: 347

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0032】

HCV感染に対する新たな処置および治法が必要である。C型肝炎の一つ以上の症状を処置、予防、または改善するのに有用な化合物が必要である。

【0033】

C型肝炎の一つ以上の症状を処置、予防、または改善する方法が必要である。

【0034】

本明細書で提供される化合物を使用して、セリンプロテアーゼ、特にHCV NS3/NS4aセリンプロテアーゼの活性を調整する方法が必要である。

【0035】

本明細書で提供される化合物を使用して、HCVポリペプチドのプロセシングを調整する方法が必要である。

【課題を解決するための手段】

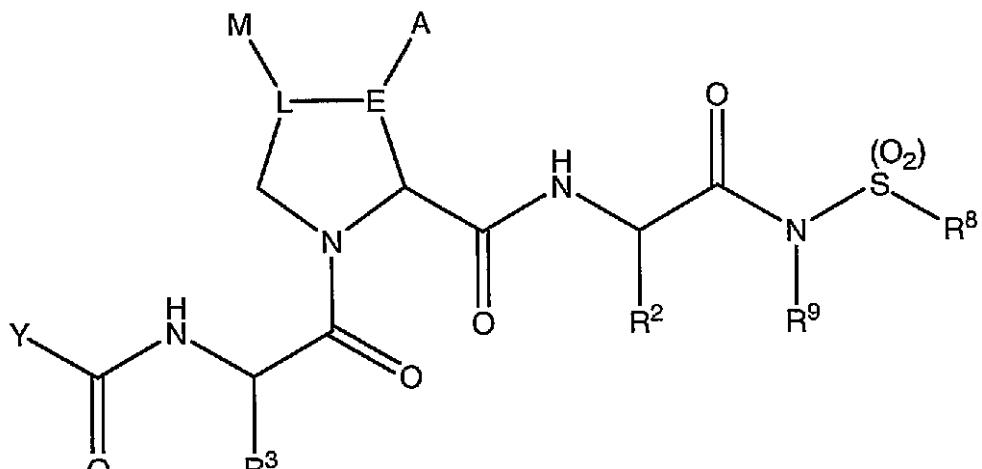
【0036】

(発明の概要)

この多くの実施形態において、本発明は、新たなクラスのHCVプロテアーゼの阻害因子、一つ以上のその化合物を含む薬学的組成物、このような化合物を一つ以上含む薬学的医薬品を調製する方法、および一つ以上のこののような化合物または一つ以上のこのような医薬品をを使用してHCVの処置または予防、またはC型肝炎の症状の一つ以上を改善する方法を提供する。また、HCVポリペプチドとHCVプロテアーゼとの相互作用を調整する方法も提供する。本明細書中で提供される化合物中で、HCV NS3/NS4aセリンプロテアーゼの活性を阻害する化合物が望ましい。本発明は構造式I:

【0037】

【化68】



10

20

30

に従う一般構造を有する化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒化合物またはエステルを開示し、

ここで：

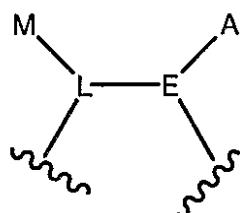
R⁸ は、アルキル-、アリール-、ヘテロアルキル-、ヘテロアリール-、シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、アリールアルキル-、ヘテロアリールアルキル-、およびヘテロシクリルアルキル-からなる群から選択され；

R⁹ は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、およびシクロアルキルからなる群から選択され；

A および M は同じであっても異なっていてもよく、それぞれ独立して、R、OR、N(H)R、N(RR')、SR、S(O₂)R およびハロから選択されるか；または、A および M が互いに結合して(すなわち、A-E-L-M は一緒になっている)あり、その結果、式 I において上記に示される部分：

【0038】

【化69】



は3員、4員、5員、6員、7員または8員のシクロアルキル、4～8員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または5～10員のヘテロアリールのいずれかを形成し；

E は C(H) または C(R) であり；

L は C(H)、C(R)、CH₂C(R)、または C(R)CH₂ であり；

R および R' は同じであっても異なっていてもよく、それぞれ独立して、H、アルキル-、アルケニル-、アルキニル-、シクロアルキル-、ヘテロアルキル-、ヘテロシクリル-、アリール-、ヘテロアリール-、(シクロアルキル)アルキル-、(ヘテロシクリル)アルキル-、アリール-アルキル-、およびヘテロアリール-アルキル-からなる群から選択されるか；または NRR' 中の R および R' が互いに結合しており、その結果 NRR' は4～8員のヘテロシクリルを形成し；

R² および R³ は同じであっても異なっていてもよく、それぞれ独立して、H、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、スピロ結合したシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリール

40

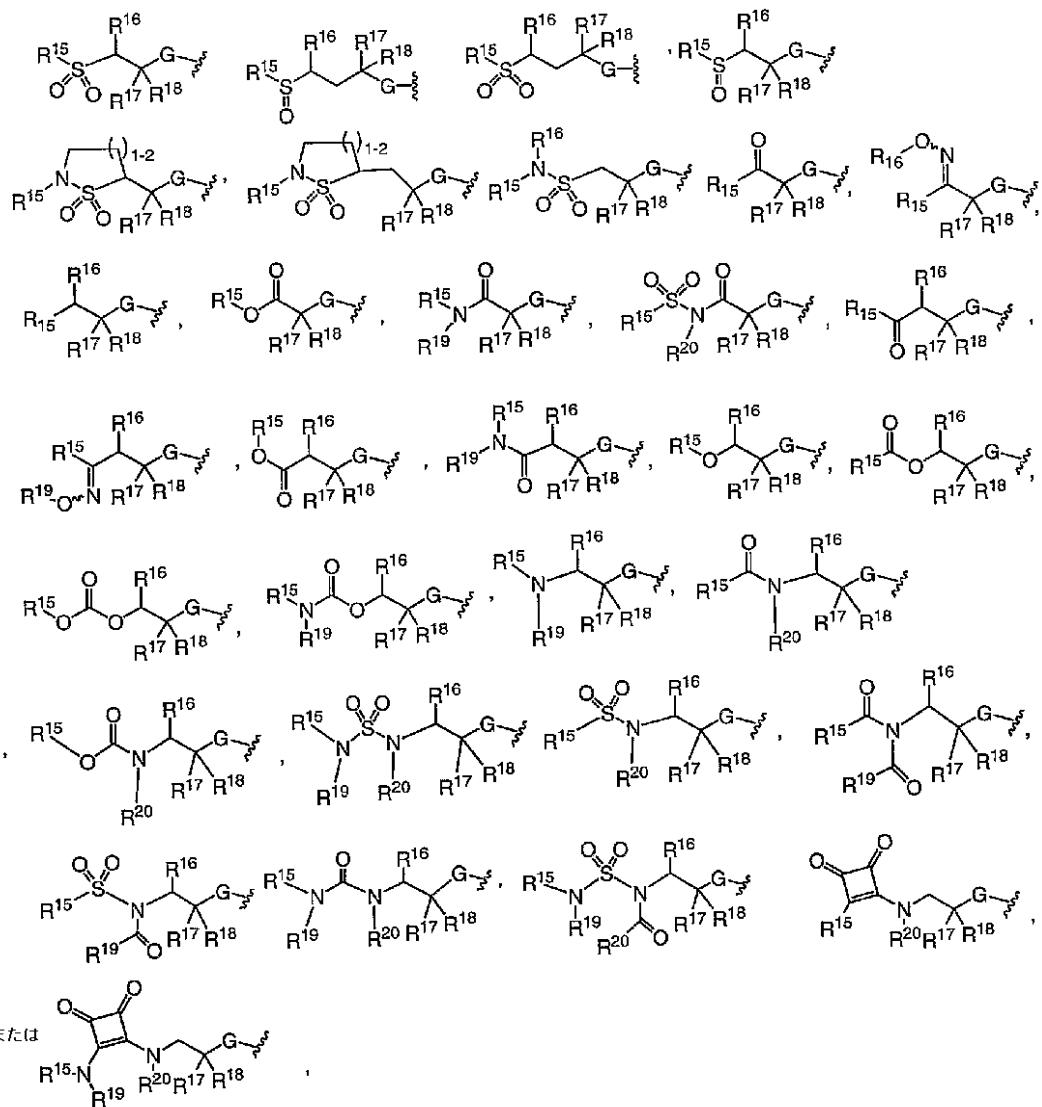
50

アルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

Yは、以下に記載される部分から選択され：

【 0 0 3 9 】

【化 7 0 】



ここで、GはN HまたはOであり；R^{1 5}、R^{1 6}、R^{1 7}、R^{1 8}、R^{1 9}、R^{2 0}、R^{2 1}、R^{2 2}、R^{2 3}、R^{2 4}、およびR^{2 5}は同じであっても異なっていてもよく、それぞれ独立して、H、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか、あるいは(i)R^{1 7}およびR^{1 8}が独立して互いに結合して3～8員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成し；(i i)同様に独立してR^{1 5}およびR^{1 9}が互いに結合して4～8員のヘテロシクリルを形成し；(i i i)同様に独立してR^{1 5}およびR^{1 6}が互いに結合して4～8員のヘテロシクリルを形成し；および(i v)同様に独立してR^{1 5}およびR^{2 0}が互いに結合して4～8員のヘテロシクリルを形成し；

ここで、それぞれの上記のアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、スピロ結合したシクロアルキル、およびヘテロシクリルは非置換であり得るか、または任意に独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アミド、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルホンアミド、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、ケト、カルボキシ、カルボアルコキシ、

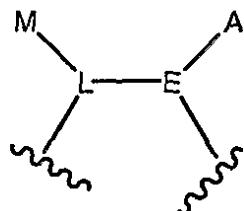
カルボキサミド、アルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルウレイド、アリールウレイド、ハロ、シアノ、およびニトロからなる群から独立して選択される一つ以上の部分で置換される。

【0040】

上記の「AおよびMが互いに結合しており、その結果、式Iにおいて上記に示される部分：

【0041】

【化71】

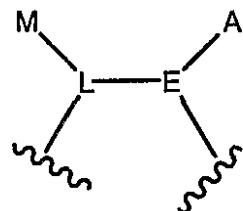


10

は3員、4員、5員、6員、7員または8員のシクロアルキル、4～8員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、または5～10員のヘテロアリールのいずれかを形成する」の記述は、以下の非限定的な物質で説明され得る。ゆえに、例えば、AおよびMが互いに結合しており、その結果、式Iにおいて上記に示される部分：

【0042】

【化72】



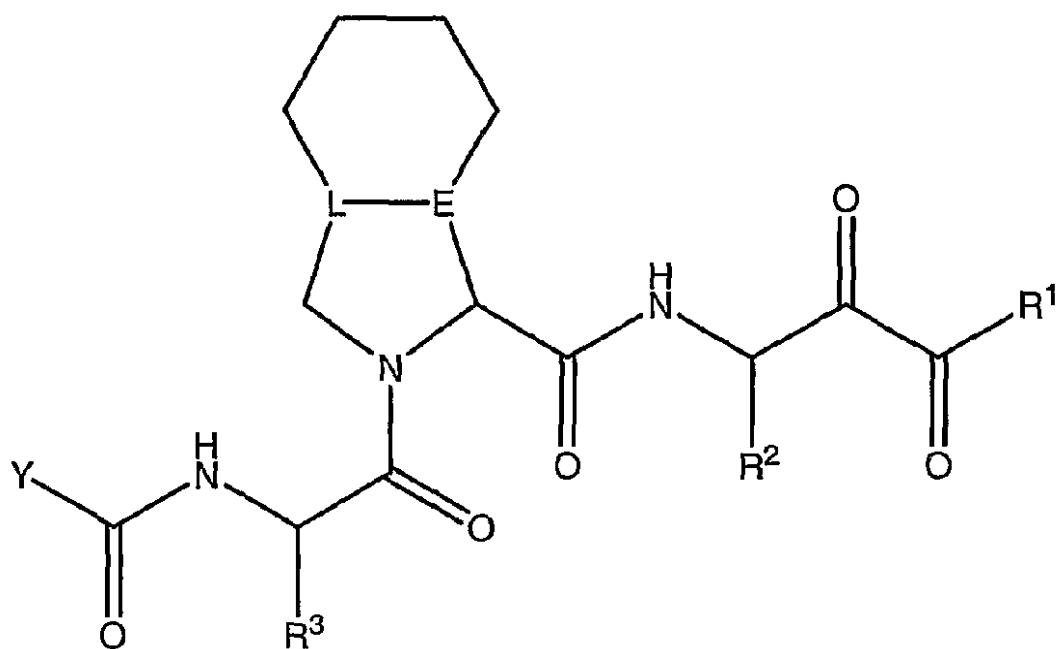
20

が6員のシクロアルキル(シクロヘキシル)を形成する場合、式Iは：

【0043】

【化73】

30



40

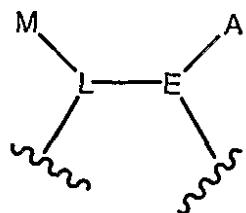
のように表され得る。

当業者は、上記に示される部分でAおよびMが：

50

【0044】

【化74】



(すなわち、M - L - E - Mは一緒になっている)が、結合して、3員、4員、5員、7員または8員のシクロアルキル、4~8員のヘテロシクリル、6~10員のアリール、または5~10員のヘテロアリールのいずれかを形成するとき、式Iに類似した表現が出得ると理解する。

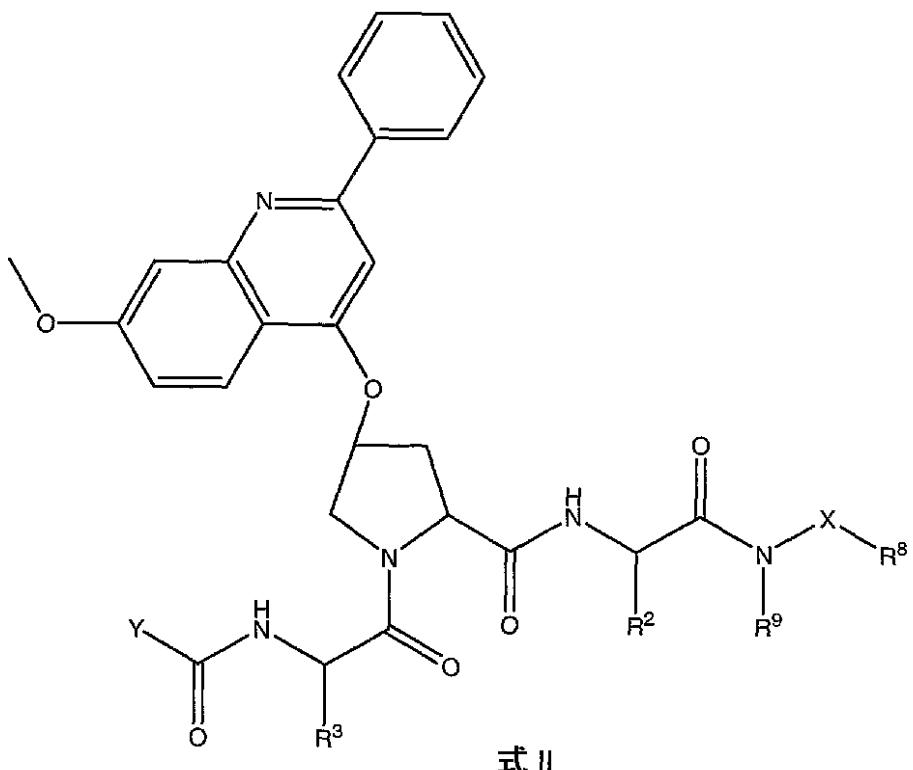
10

【0045】

また、本発明は構造式II：

【0046】

【化75】



20

30

に従う一般構造を有する化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒化合物またはエステルを開示し、

40

ここで：

R⁸は、アルキル-、アリール-、ヘテロアルキル-、ヘテロアリール-、シクロアルキル-、ヘテロシクリル-、アリールアルキル-、ヘテロアリールアルキル-、スピロ結合したシクロアルキル、およびヘテロシクリルアルキル-からなる群から選択され；

R⁹は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、およびシクロアルキルからなる群から選択され；

XはS(O)またはS(O₂)であり；

R²は、H、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、非スピロ結合したシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択さ

50

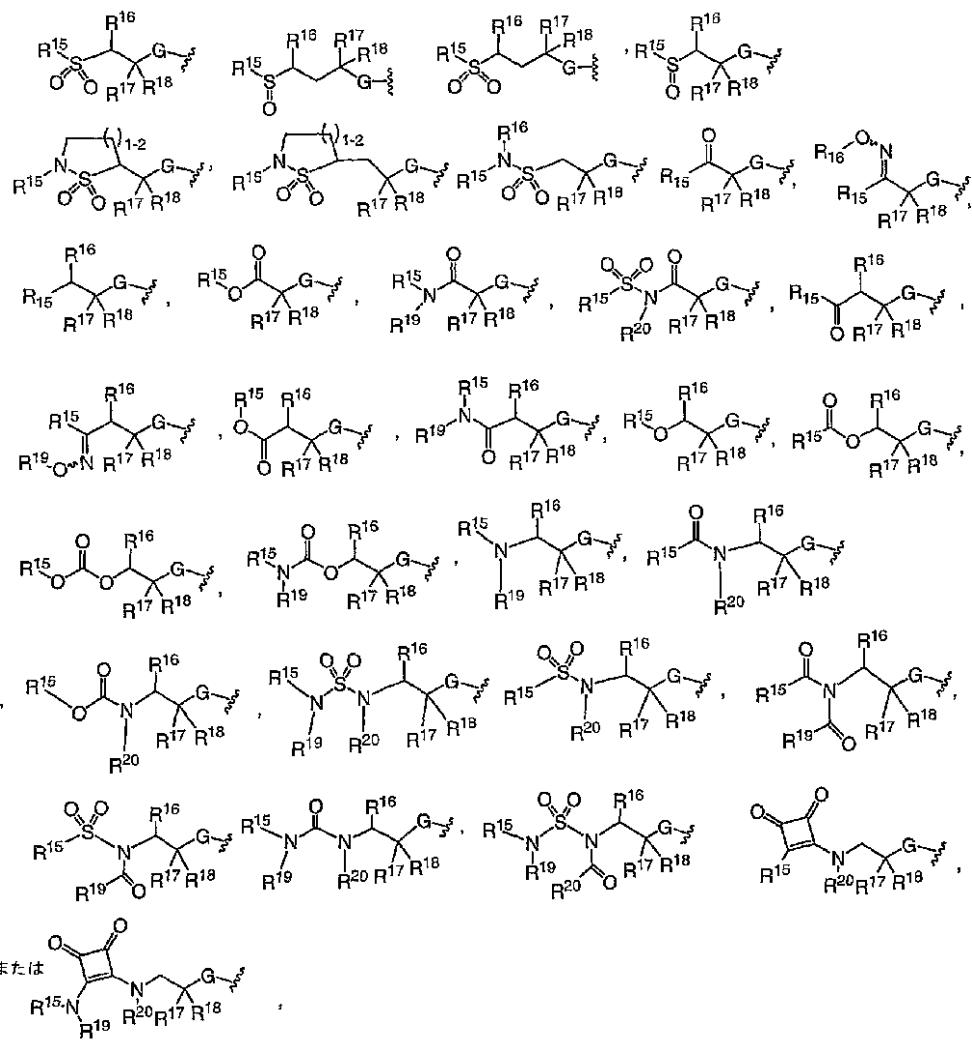
れ；

R^3 は、H、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、スピロ結合したシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；

Y は以下に記載される部分から選択され：

【 0 0 4 7 】

【化 7 6】



ここで、GはNHまたはOであり；R¹⁻⁵、R¹⁻⁶、R¹⁻⁷、R¹⁻⁸、R¹⁻⁹、R²⁻⁰、およびR²⁻¹は、同じであっても異なっていてもよく、それぞれ独立して、H、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか、あるいは(i)R¹⁻⁷およびR¹⁻⁸が独立して互いに結合して3～8員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成し；(i i)同様に独立してR¹⁻⁵およびR¹⁻⁹が互いに結合して4～8員のヘテロシクリルを形成し；(i i i)同様に独立してR¹⁻⁵およびR¹⁻⁶が互いに結合して4～8員のヘテロシクリルを形成し；および(i v)同様に独立してR¹⁻⁵およびR²⁻⁰が互いに結合して4～8員のヘテロシクリルを形成し；

ここで、それぞれの上記のアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、非置換であり得るか、または任意に独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アミド、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルホンアミド、

アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、ケト、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボキサミド、アルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルウレイド、アリールウレイド、ハロ、シアノ、およびニトロからなる群から選択される一つ以上の部分で置換される。

【0048】

上記の定義の中で、望ましいアルキルは、1～10個の炭素原子から成り、望ましいアルケニルまたはアルキニルは2～10個の炭素原子から成り、望ましいシクロアルキルは3～8個の炭素原子から成り、望ましいヘテロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキル(ヘテロシクリル)は1～6個の酸素、窒素、硫黄、またはリン原子を有する。望ましいスピロ結合したシクロアルキルはスピロ結合したシクロプロピルである。

10

【0049】

式Iまたは式IIに表される化合物は、それら自体または本明細書中で開示している一つ以上の別の適切な因子との組み合わせで、例えばHCV、HIV、AIDS(後天性免疫不全症候群)といった疾患、および関連した障害の処置、ならびにC型肝炎ウィルス(HCV)プロテアーゼの活性の調製、HCVの予防、またはC型肝炎の一つ以上の症状の改善に有用になり得る。このような調製、処置、予防、または改善は、本発明の化合物ならびにこのような化合物を含む薬学的組成物または医薬品によってなされ得る。理論に制限されないで、HCVプロテアーゼはNS3プロテアーゼまたはNS4aプロテアーゼであり得ると考えられている。本発明の化合物はこのようなプロテアーゼを阻害し得る。これらはまた、C型肝炎ウィルス(HCV)ポリペプチドのプロセシングを調製し得る。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0050】

(詳細な説明)

実施形態において、本発明は構造式Iまたは式IIで表される化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒化合物、またはエステル(ここで多種の部分は上記で定義されるとおり)を開示する。

【0051】

本発明のさらなる実施形態は、3つに区分した部分で下記に詳述され：第一部は式Iおよび式IIの両方で表される化合物に適用可能なさらなる実施形態を記載し、第二部は式Iのみで表される化合物に適用可能なさらなる実施形態を記載し、第三部は式IIのみで表される化合物に適用可能なさらなる実施形態を記載している。

30

【0052】

(1. 以下のさらなる実施形態は式Iの化合物および式IIの化合物両方に適用する：)
別の実施形態において、R⁸はアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、シクロアルキル-、アリールアルキル-、およびヘテロアリールアルキル-からなる群から選択される。

【0053】

別の実施形態において、R⁸はアリールまたはシクロアルキルである。

【0054】

別の実施形態において、R⁸はフェニルまたはシクロプロピルである。

40

【0055】

別の実施形態において、R⁹はH、アルキル、またはシクロアルキルである。

【0056】

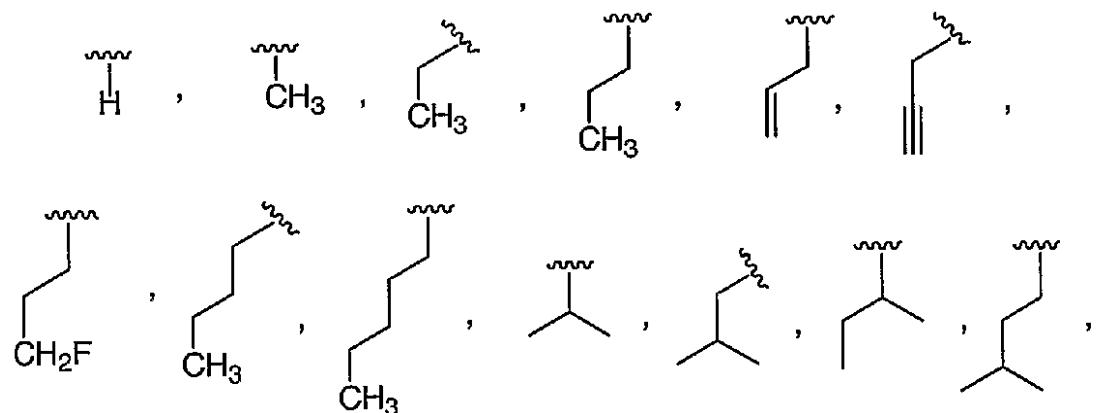
別の実施形態において、R⁹はH、メチル、またはシクロプロピルである。

【0057】

別の実施形態において、R²は以下の部分からなる群：

【0058】

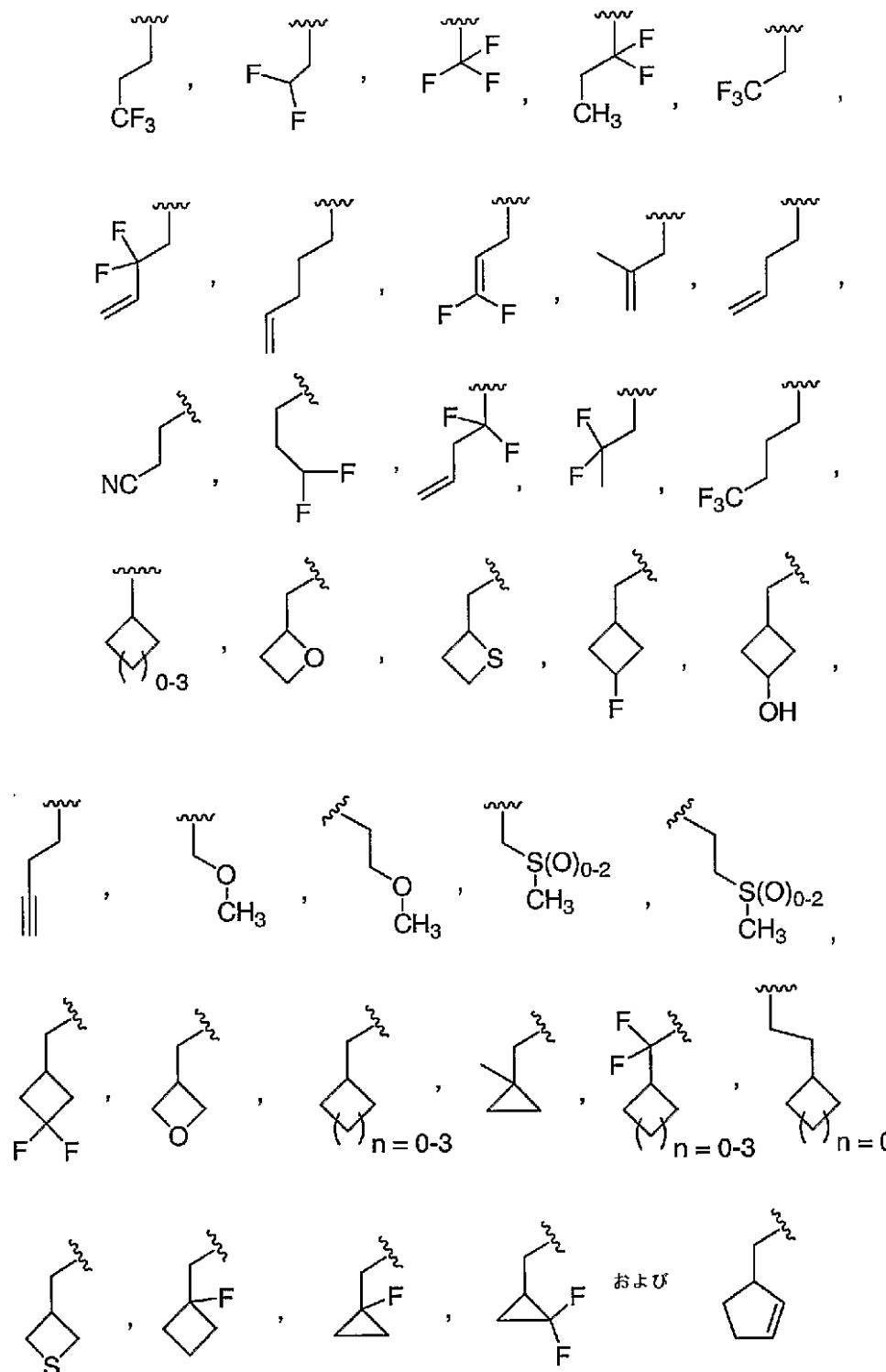
【化 7 7】



10

【0 0 5 9】

【化78】



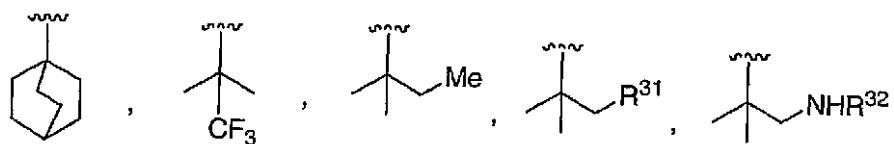
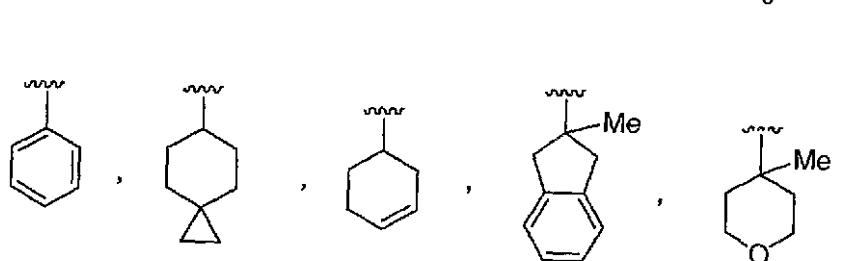
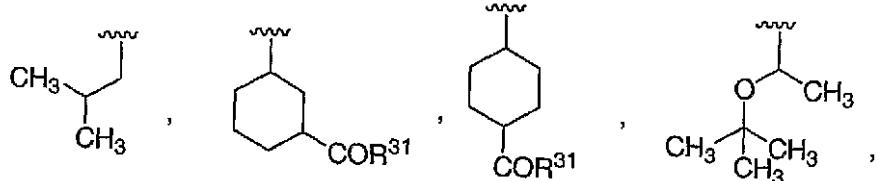
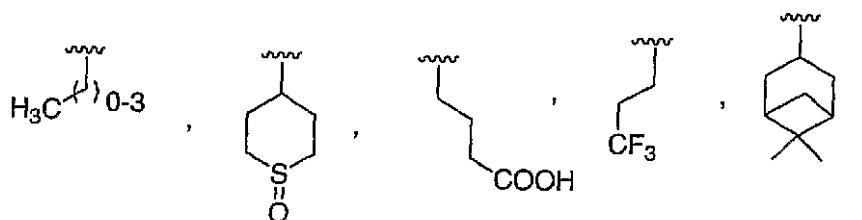
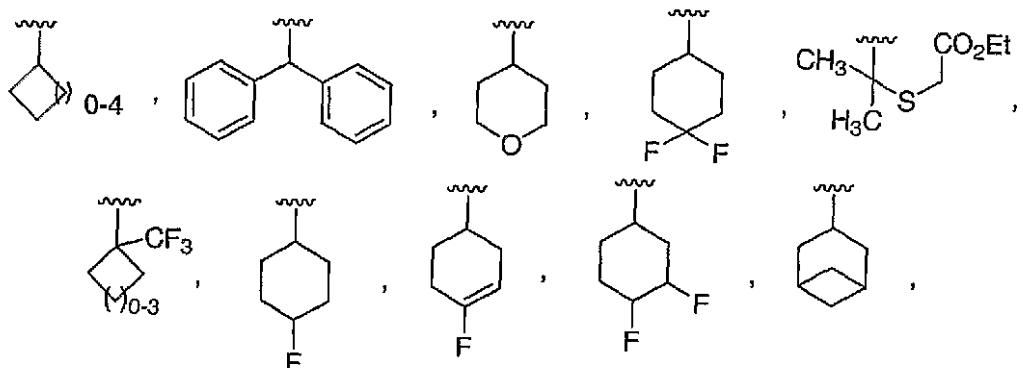
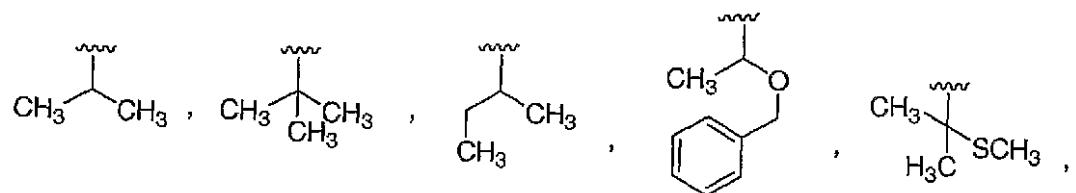
から選択される。

【0060】

さらなる実施形態において、R³は以下からなる群：

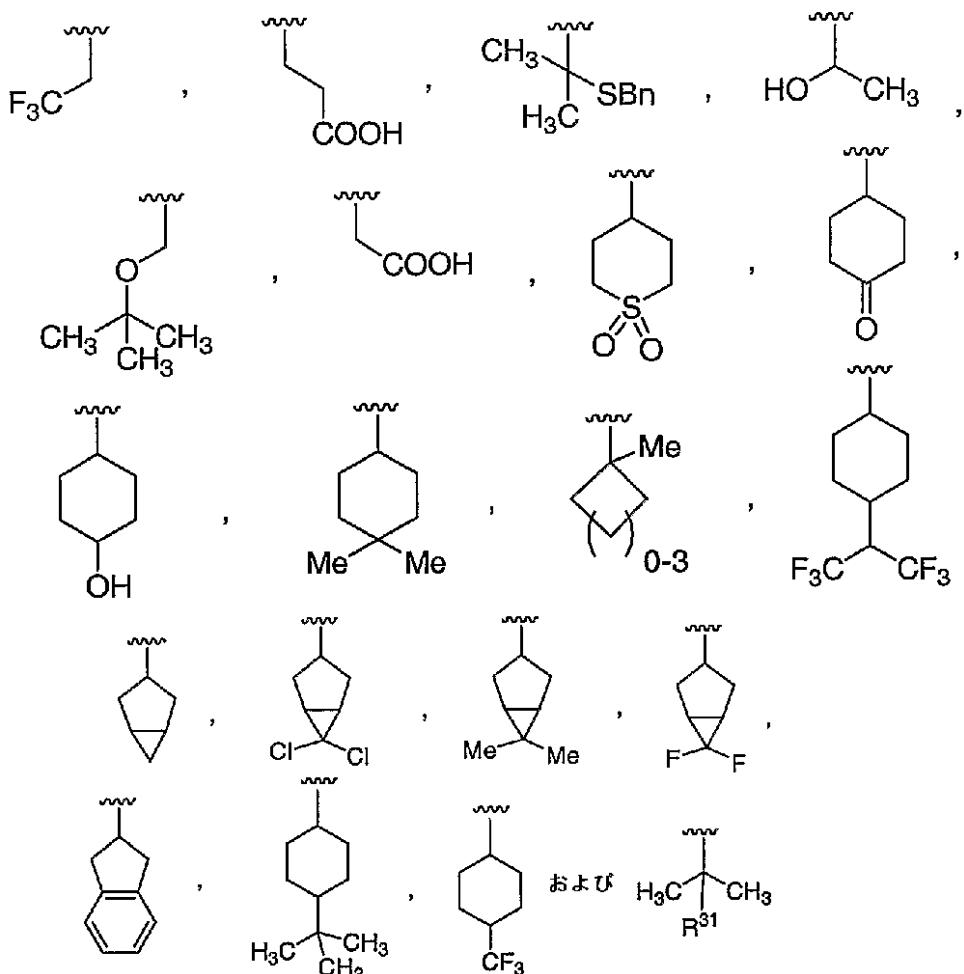
【0061】

【化79】



【0062】

【化 8 0】



から選択され、

ここで、 R^{31} は $O\ H$ または $O\text{-アルキル}$ であり；

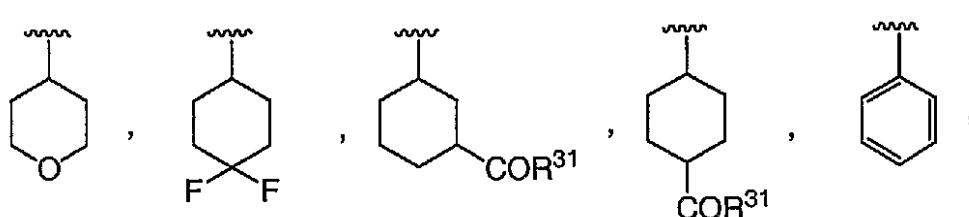
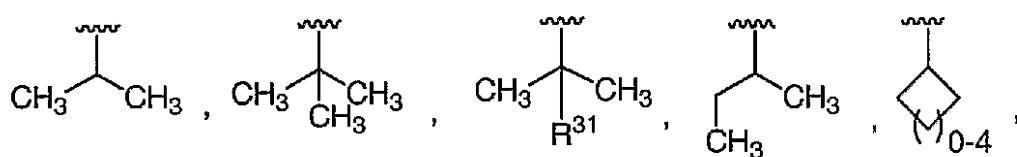
R^{32} は H 、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)O\text{tBu}$ 、または $C(O)N(H)\text{tBu}$ である。

【0 0 6 3】

さらなる実施形態において、 R^3 は以下の部分からなる群：

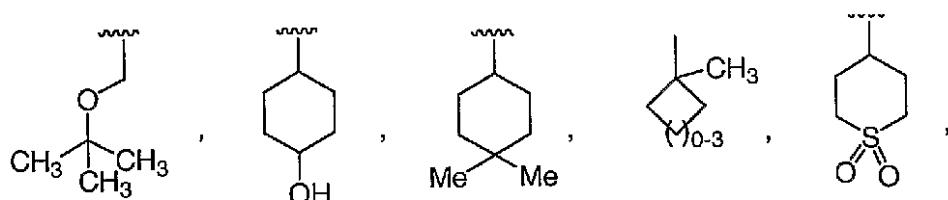
【0 0 6 4】

【化 8 1】

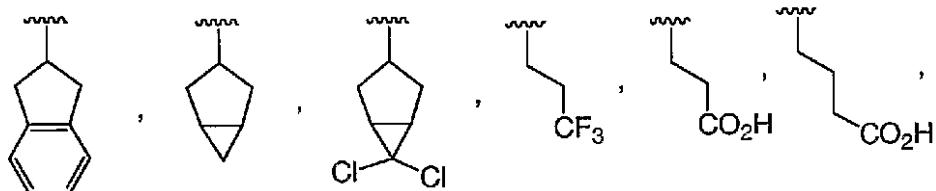


【0 0 6 5】

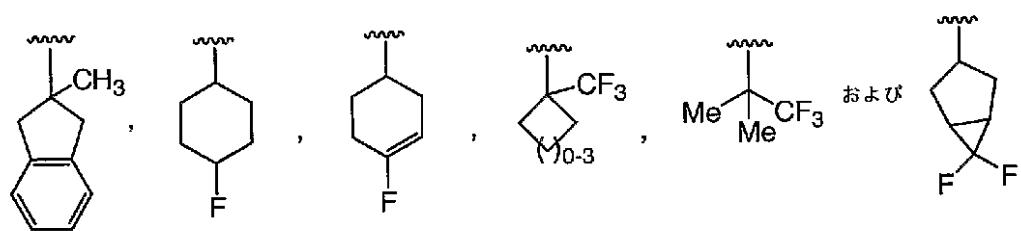
【化 8 2】



10



20



から選択される。

【0066】

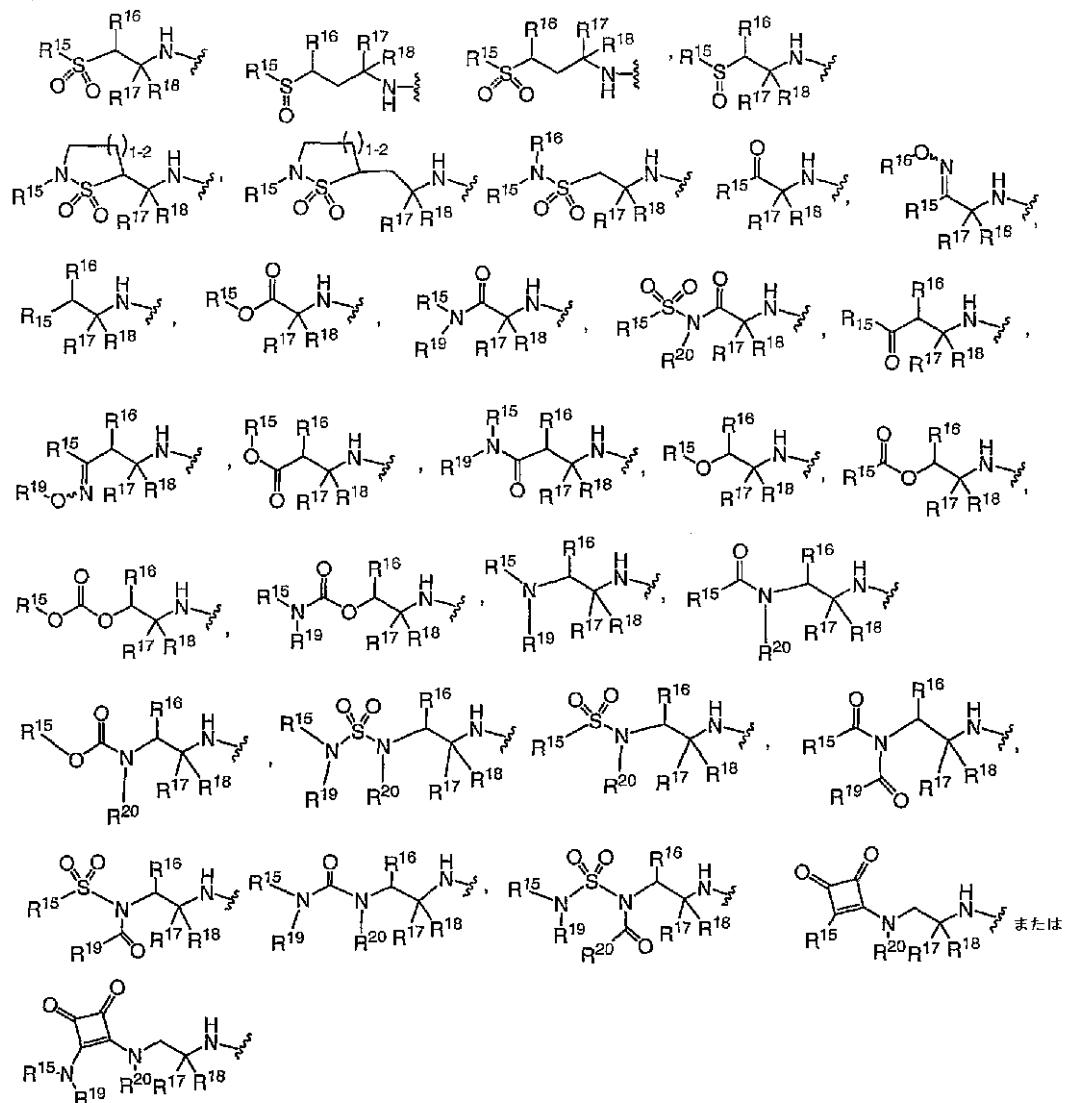
さらなる実施形態においてでも、GはNHである。

【0067】

さらなる実施形態において、Yは以下の部分：

【0068】

【化 8 3】



から選択され、

ここで、 $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$ 、 $R^{1\ 8}$ 、 $R^{1\ 9}$ 、 $R^{2\ 0}$ 、 $R^{2\ 1}$ 、 $R^{2\ 2}$ 、 $R^{2\ 3}$ 、 $R^{2\ 4}$ および $R^{2\ 5}$ は、それぞれ独立して、H、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか、あるいは(i) $R^{1\ 7}$ および $R^{1\ 8}$ が独立して互いに結合して3~8員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成し；(i i) 同様に独立して $R^{1\ 5}$ および $R^{1\ 9}$ が互いに結合して4~8員のヘテロシクリルを形成し；(i i i) 同様に独立して $R^{1\ 5}$ および $R^{1\ 6}$ が互いに結合して4~8員のヘテロシクリルを形成し；および(i v) 同様に独立して $R^{1\ 5}$ および $R^{2\ 0}$ が互いに結合して4~8員のヘテロシクリルを形成し；

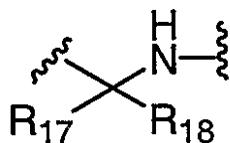
ここで、それぞれの上記のアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは非置換であり得るか、または任意に独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アミド、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルホンアミド、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、ケト、カルボキシ、カルボアルコキシ、カルボキサミド、アルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルウレイド、アリールウレイド、ハロ、シアノ、およびニトロからなる群から独立して選択される一つ以上の部分で置換される。

【0069】

さらなる実施形態においてもなお、部分：

【0070】

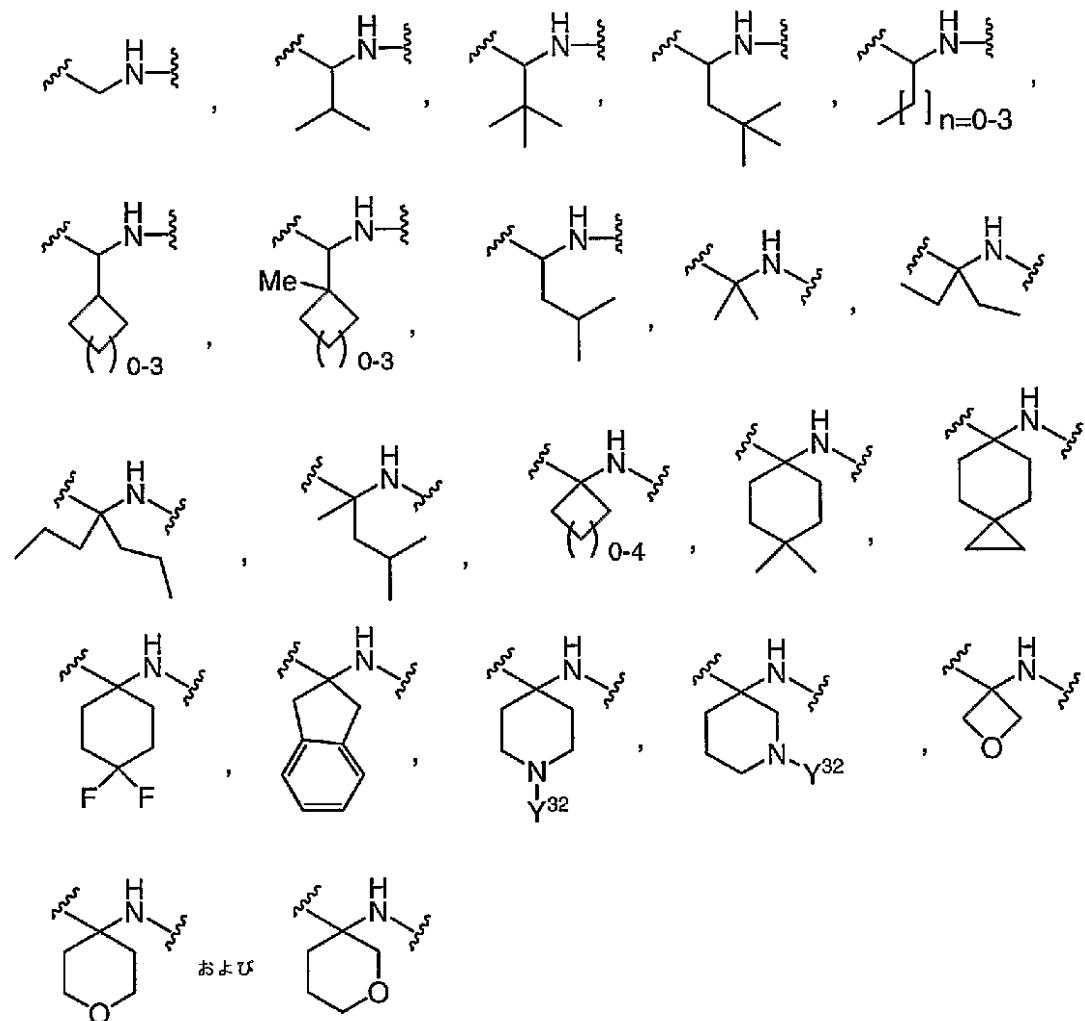
【化84】



は、以下：

【0071】

【化85】

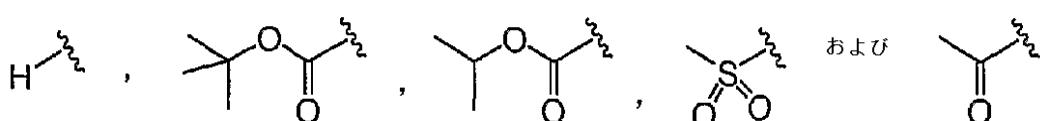


から選択され、

ここで、Y³²は以下からなる群：

【0072】

【化86】



から選択される。

【0073】

10

20

30

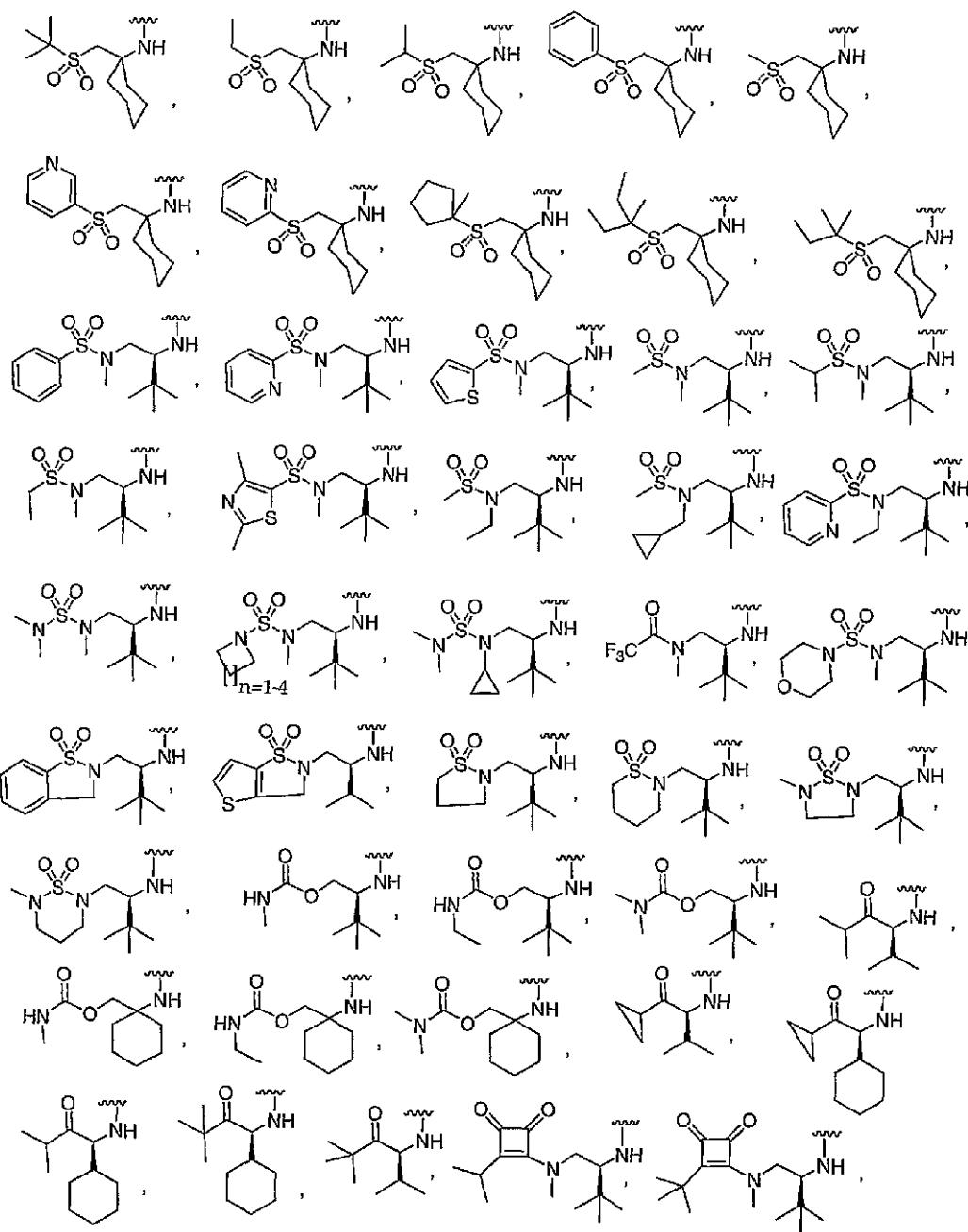
40

50

さらなる実施形態において、Yは以下：

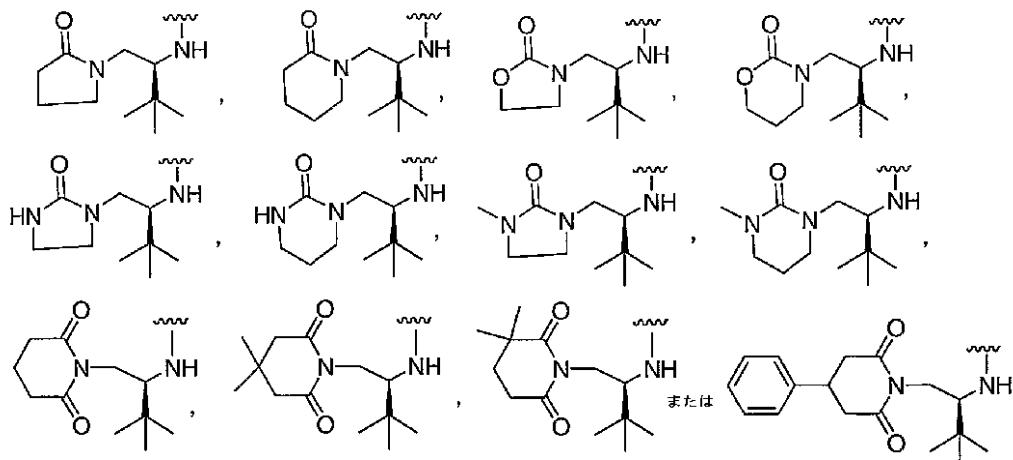
〔 0 0 7 4 〕

【化 8 7】



【 0 0 7 5 】

【化88】



10

から選択される。

【0076】

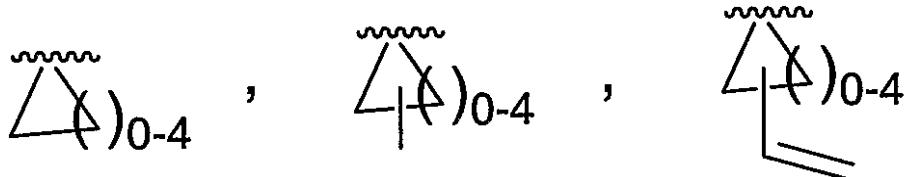
(2. 以下のさらなる実施形態は特定的に式Iの化合物のみに適用する:)

別の実施形態において、前記で定義したR²の実施形態に加えて、R²は以下からなる群:

【0077】

20

【化89】



から選択される。

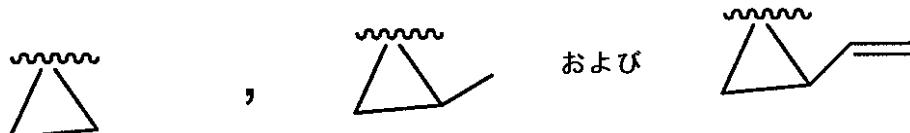
【0078】

別の実施形態において、R²は以下からなる群:

【0079】

30

【化90】



から選択される。

【0080】

別の実施形態において、R⁸はフェニルまたはシクロプロピルである。

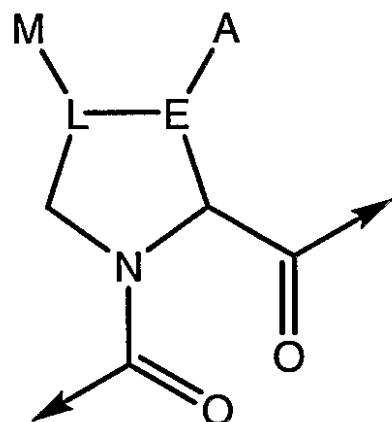
【0081】

40

別の実施形態において、部分:

【0082】

【化91】

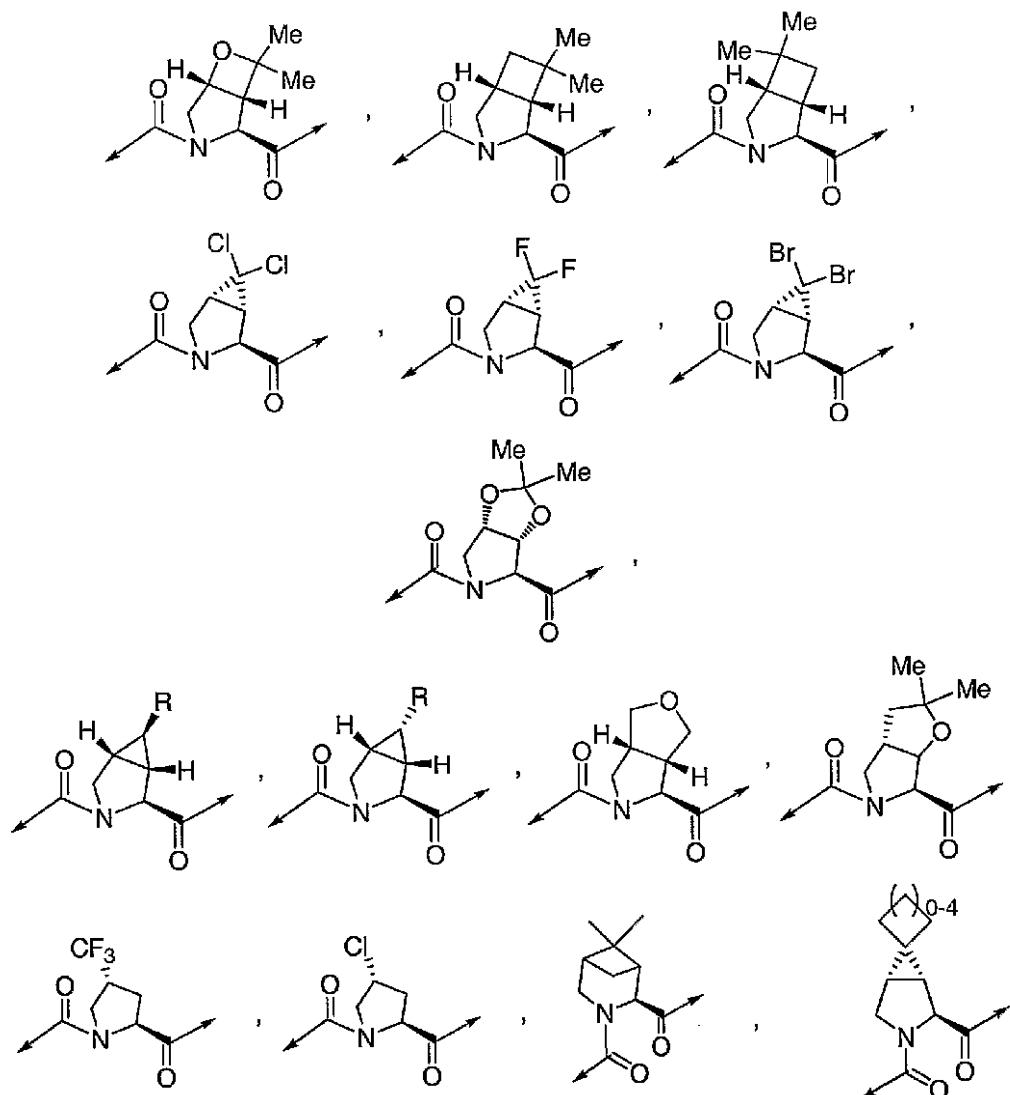


10

は、以下の構造：

【0083】

【化92】



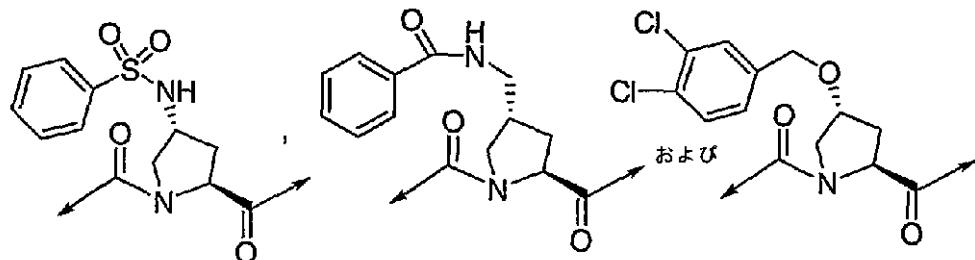
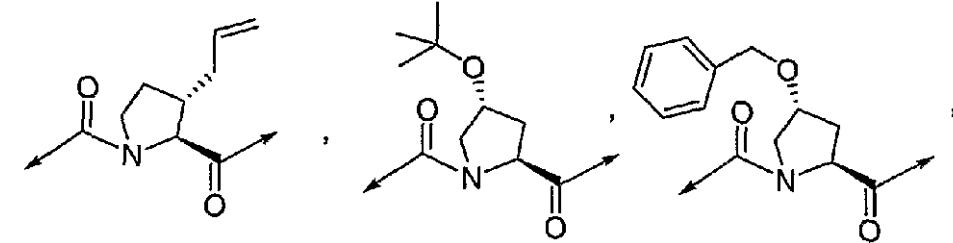
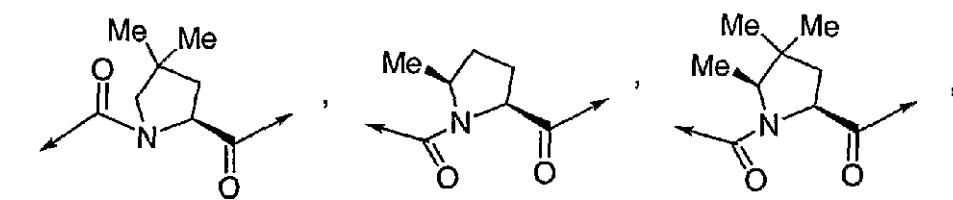
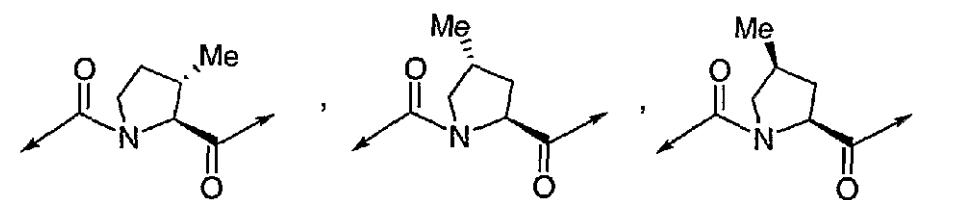
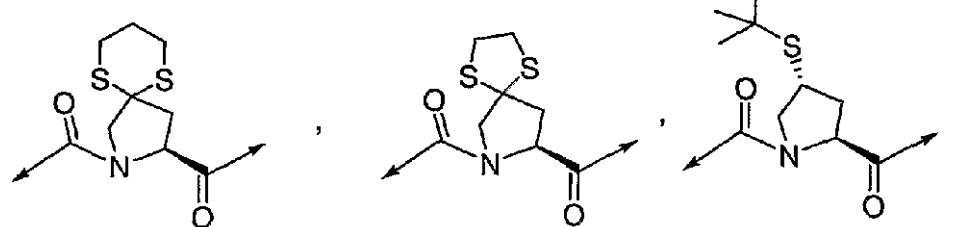
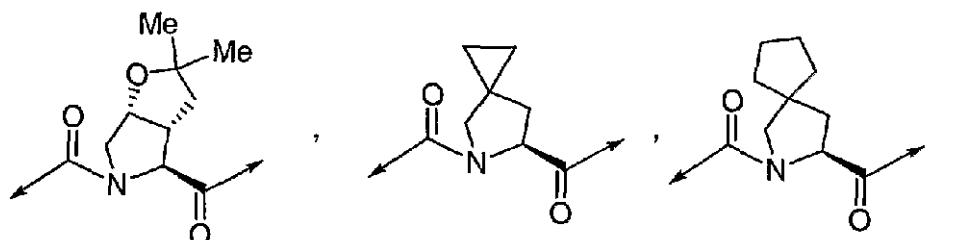
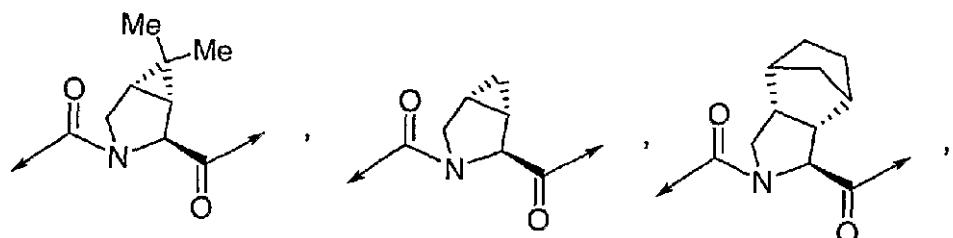
20

30

40

【0084】

【化 9 3】



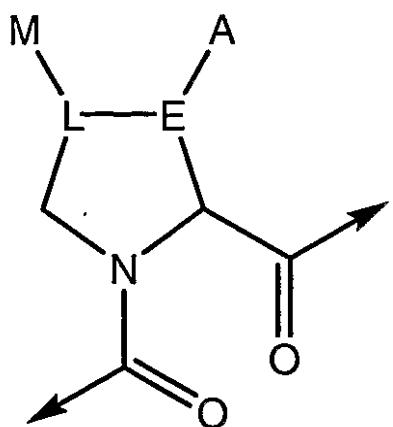
から選択される。

【0085】

さらなる実施形態において、部分：

【0086】

【化94】

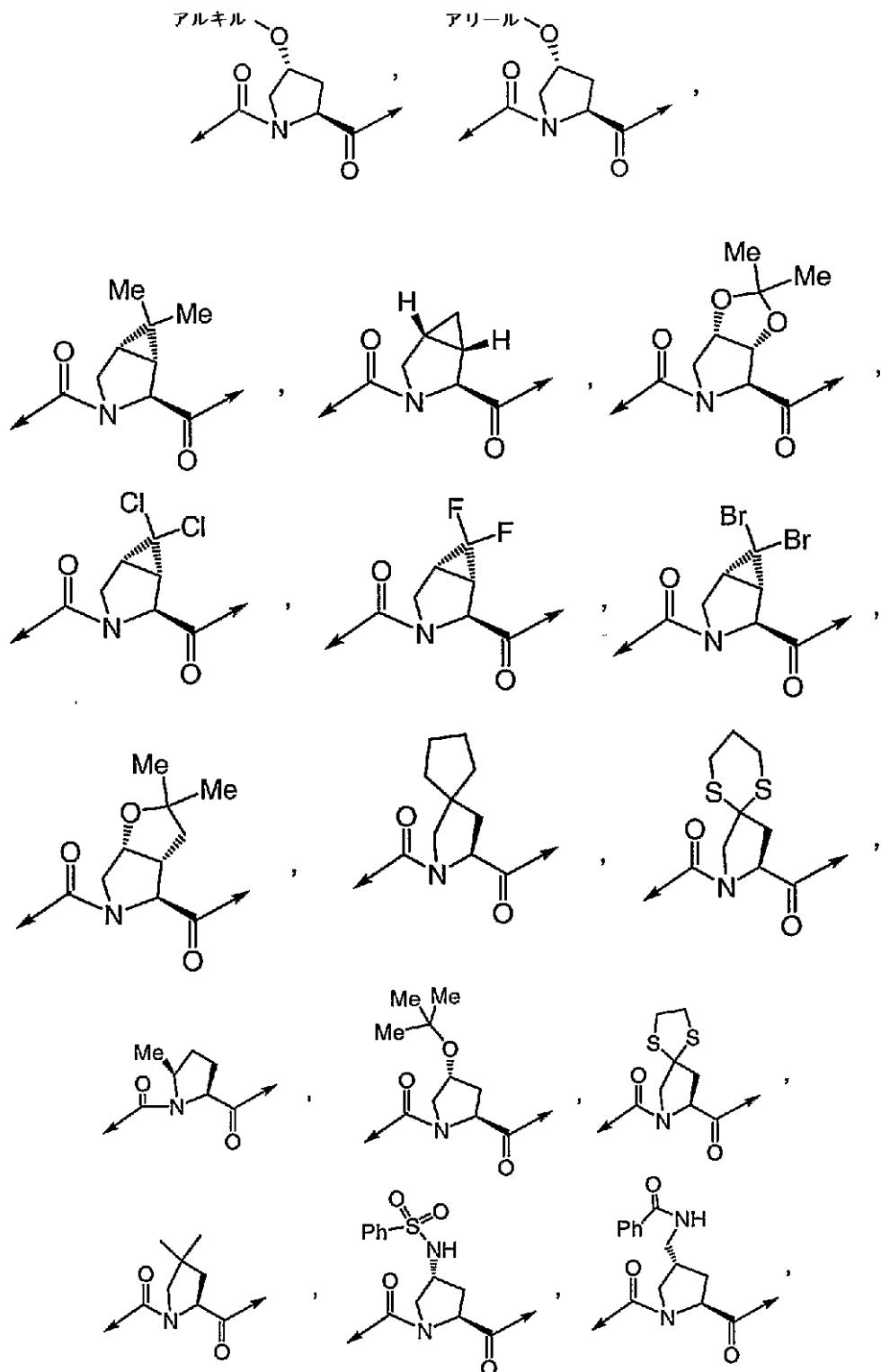


10

は、以下の構造：

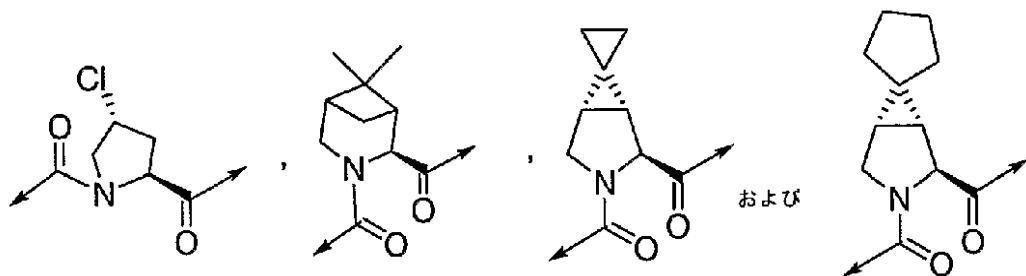
【0087】

【化95】



【0088】

【化96】



10

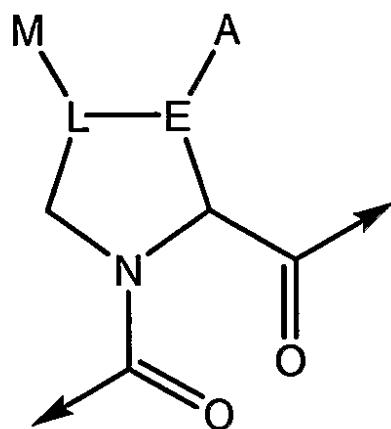
から選択される。

【0089】

さらなる実施形態においてもなお、部分：

【0090】

【化97】

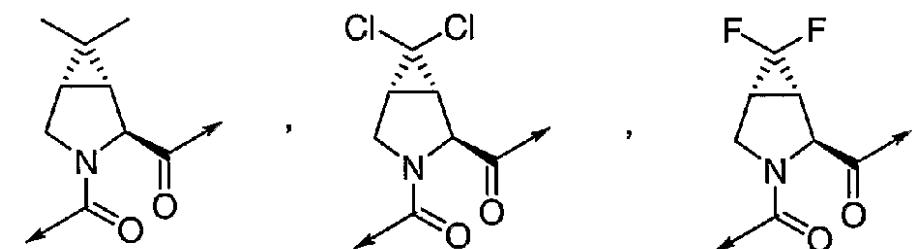


20

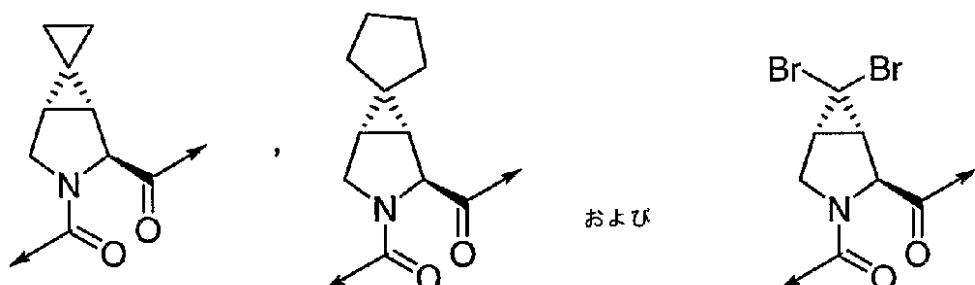
は、以下の構造：

【0091】

【化98】



30



40

から選択される。

【0092】

50

さらなる実施形態においてもなお、

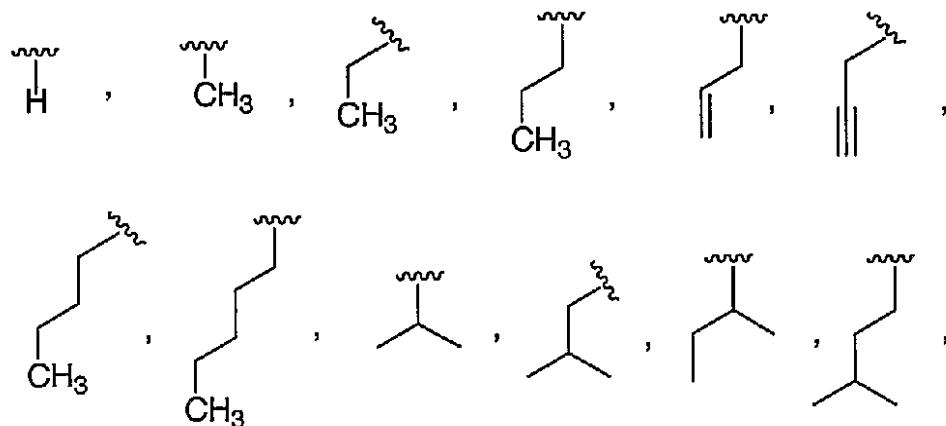
R⁸はフェニルまたはシクロプロピルであり；

R⁹はHまたはメチルであり；

R²は以下の部分からなる群：

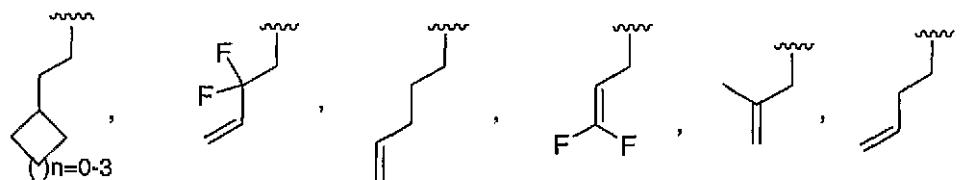
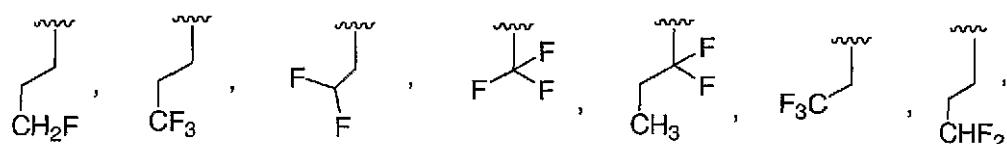
【0 0 9 3】

【化99】

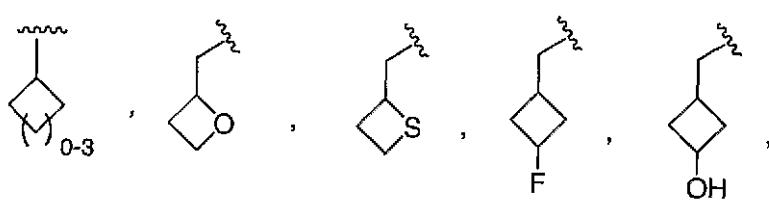
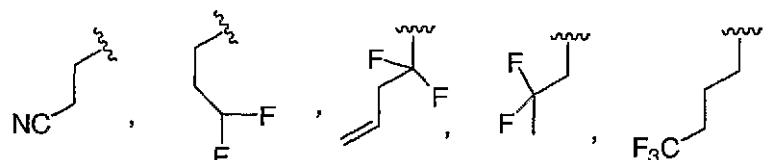


【0 0 9 4】

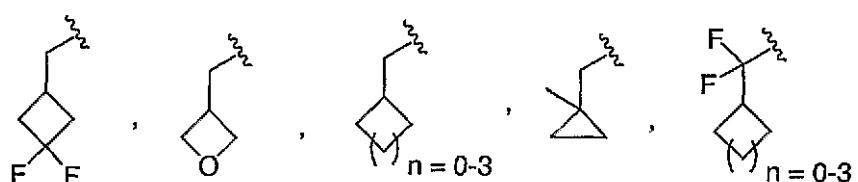
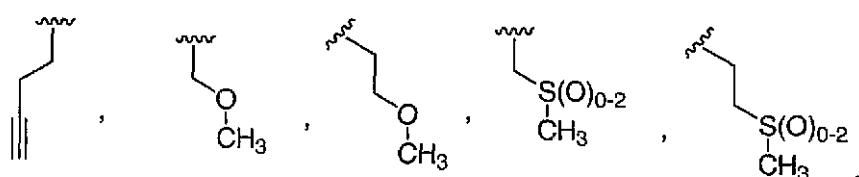
【化 1 0 0 】



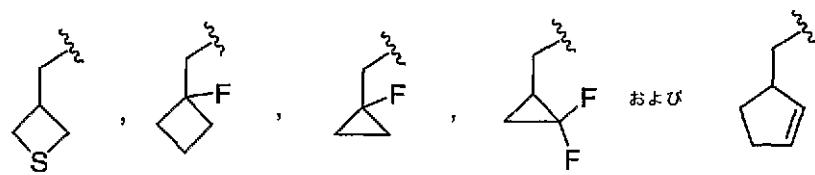
10



20



30



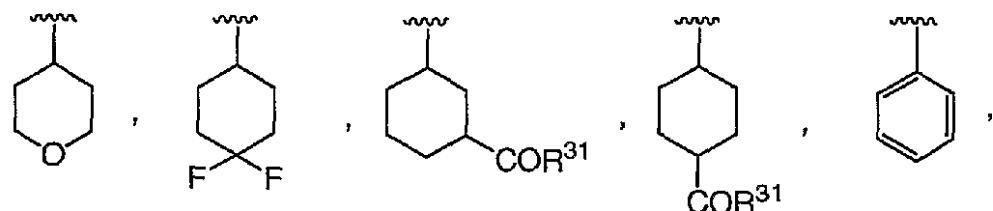
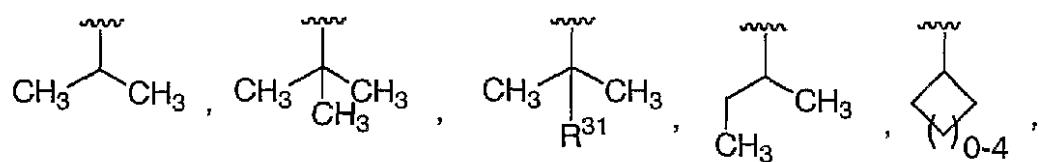
40

から選択され；

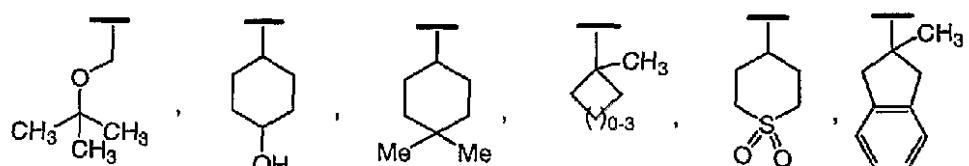
R^3 は以下の部分からなる群：

〔 0 0 9 5 〕

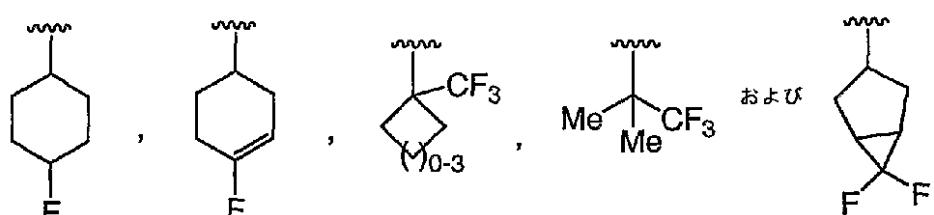
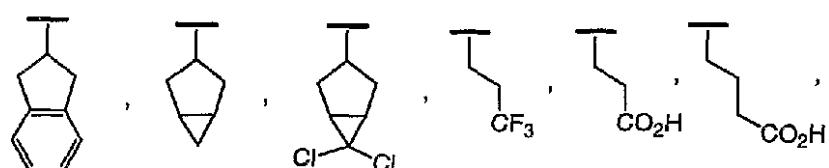
【化101】



10



20



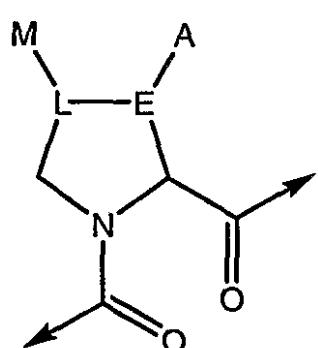
30

から選択され；

部分：

【0096】

【化102】

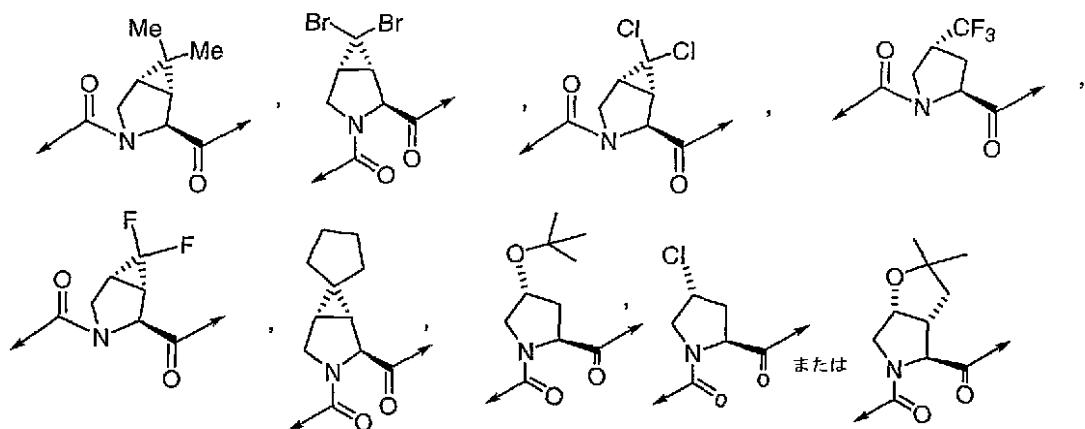


40

は、

50

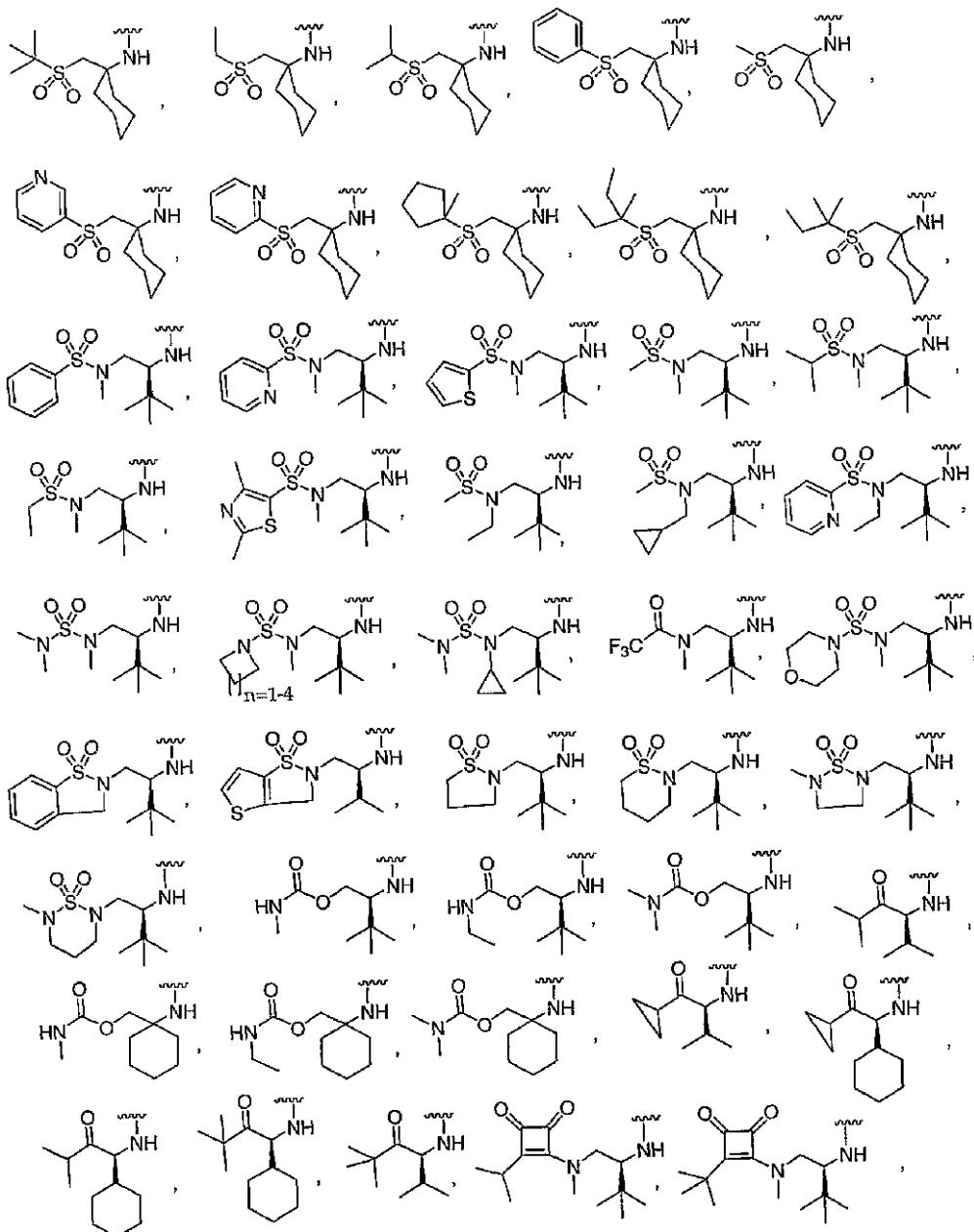
【 0 0 9 7 】
【 化 1 0 3 】



10

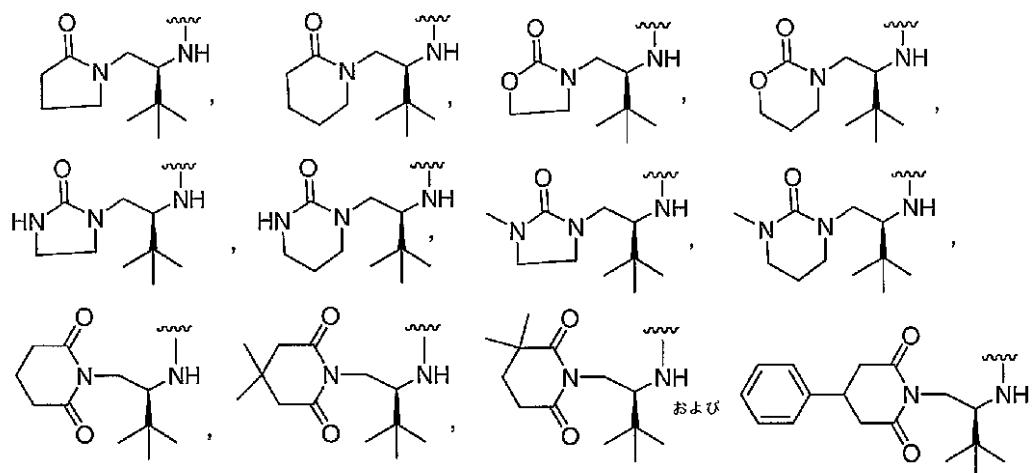
であり；
Y は以下：
【 0 0 9 8 】

【化 1 0 4】



【 0 0 9 9 】

【化105】



10

から選択される。

【0100】

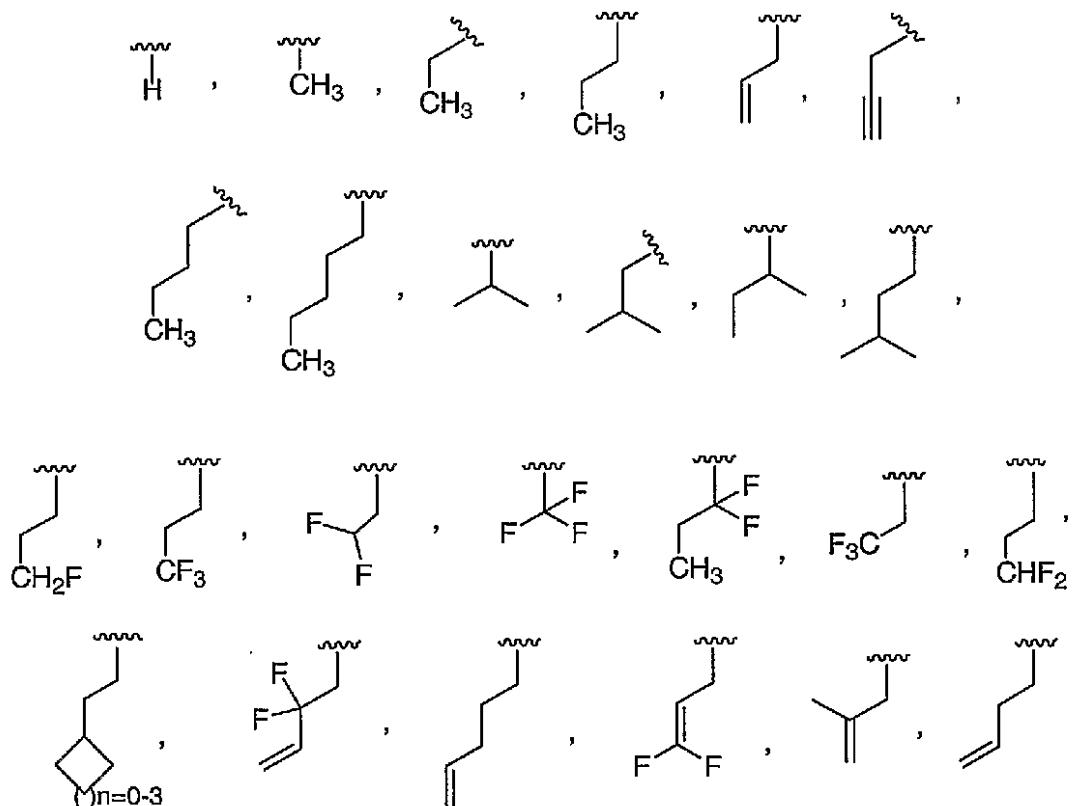
(3. 以下のさらなる実施形態は特定的に式IIの化合物のみに適用する：)

さらなる実施形態において、R⁸はフェニルまたはシクロプロピルであり；R⁹はHまたはメチルであり；R²は以下の部分からなる群：

20

【0101】

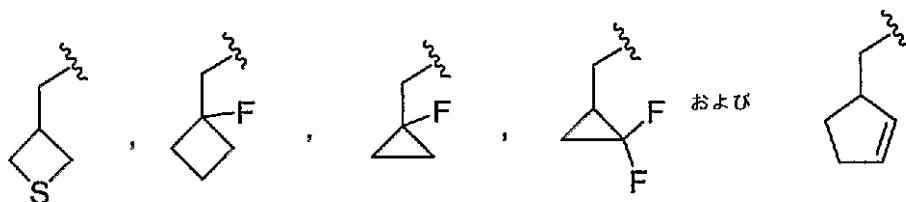
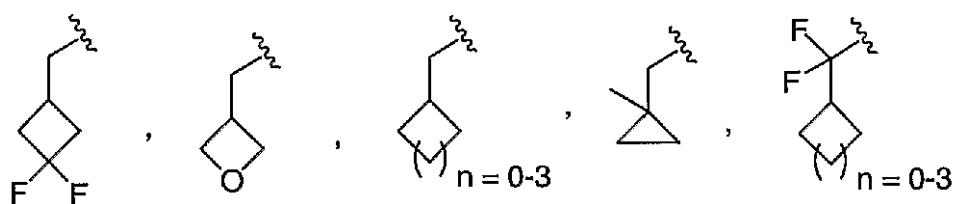
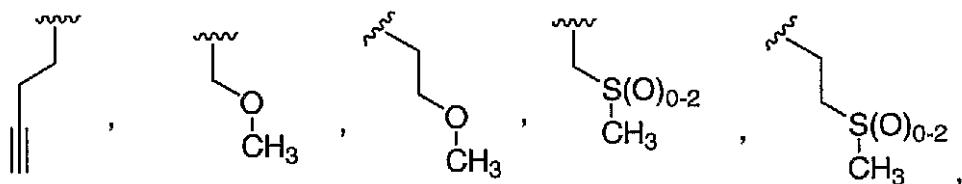
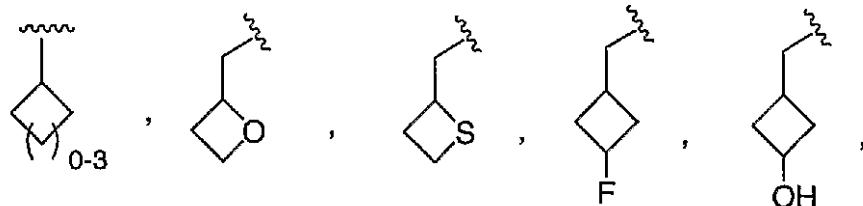
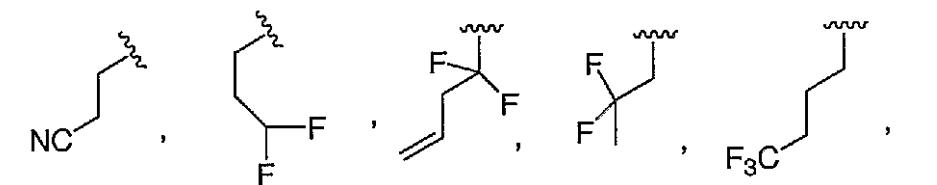
【化106】



30

【0102】

【化 1 0 7 】

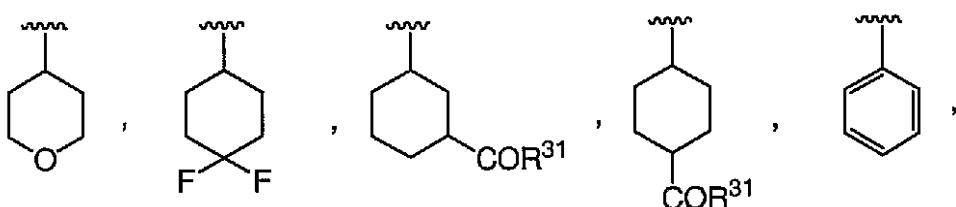
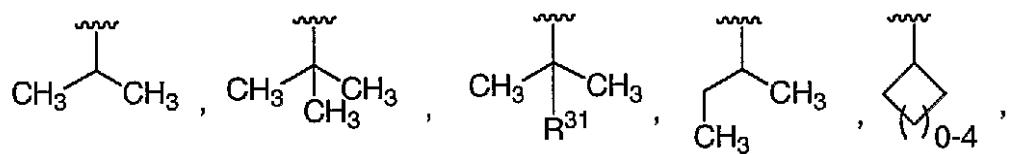


から選択され；

R^3 は以下の部分からなる群：

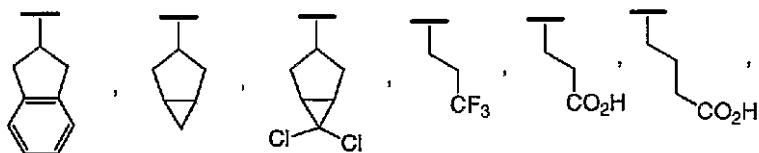
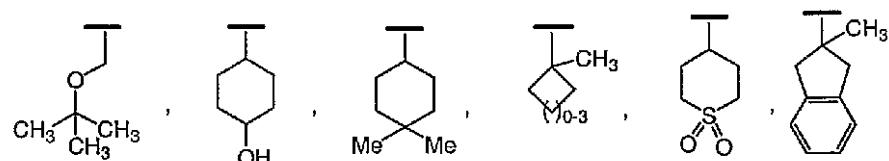
【 0 1 0 3 】

【化 1 0 8 】

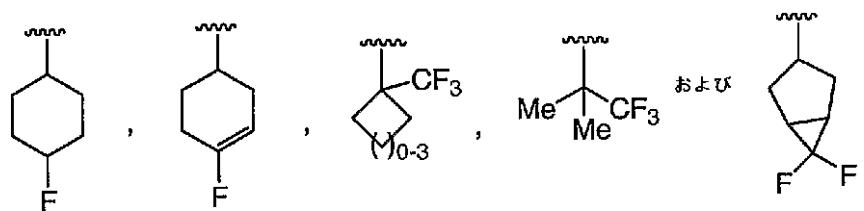


【 0 1 0 4 】

【化109】



10



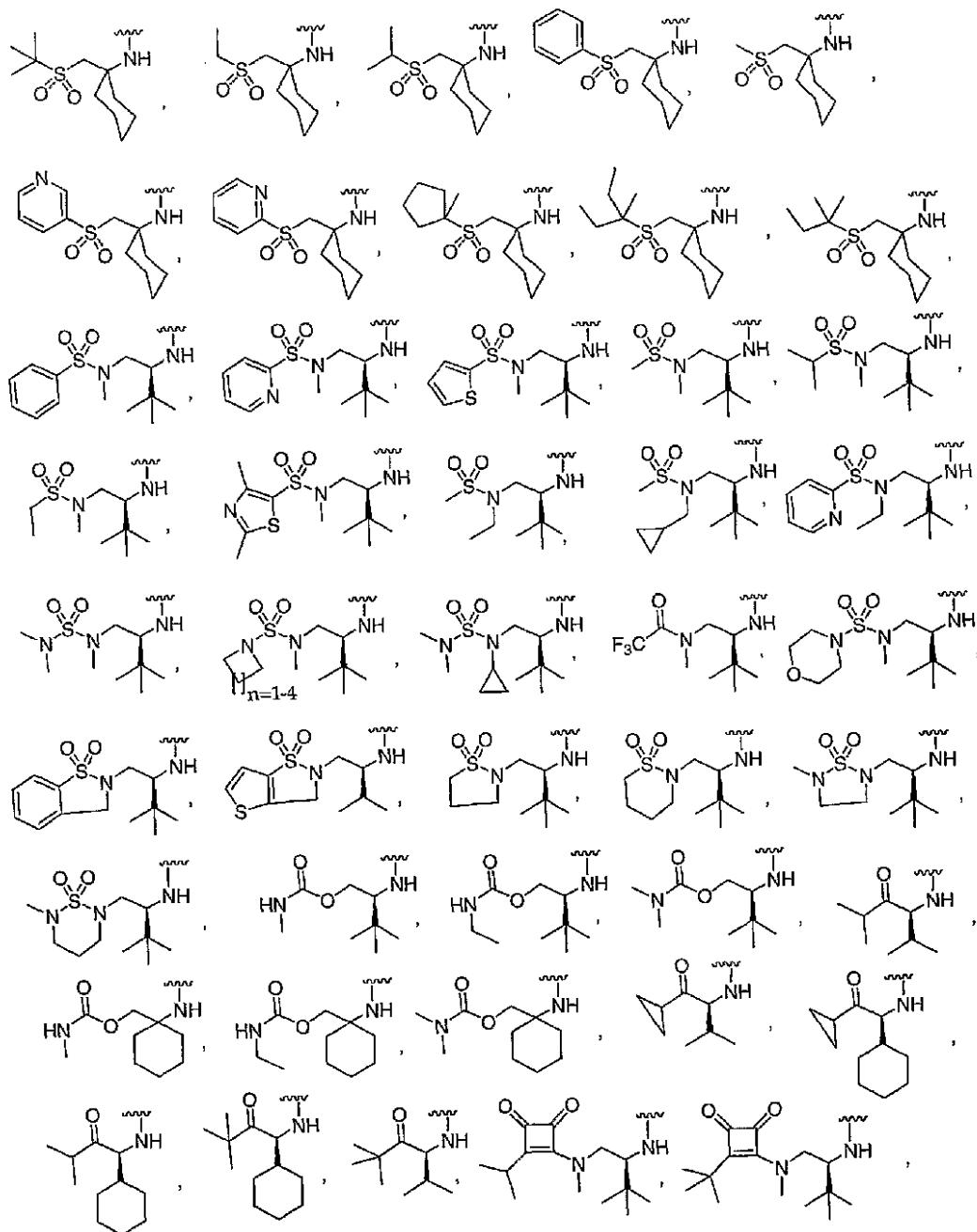
20

から選択され；

Yは以下：

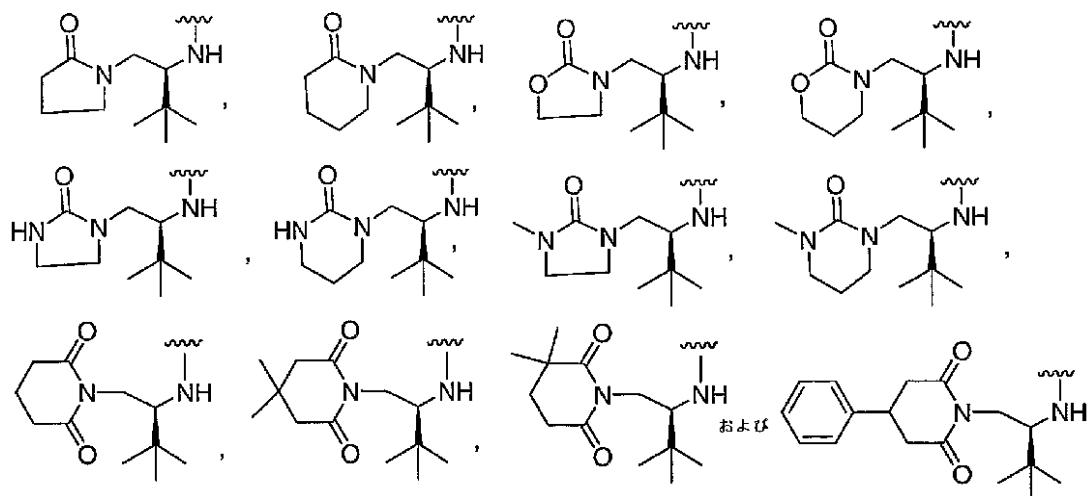
【0105】

【化 1 1 0】



【0 1 0 6】

【化 1 1 1 】



10

から選択される。

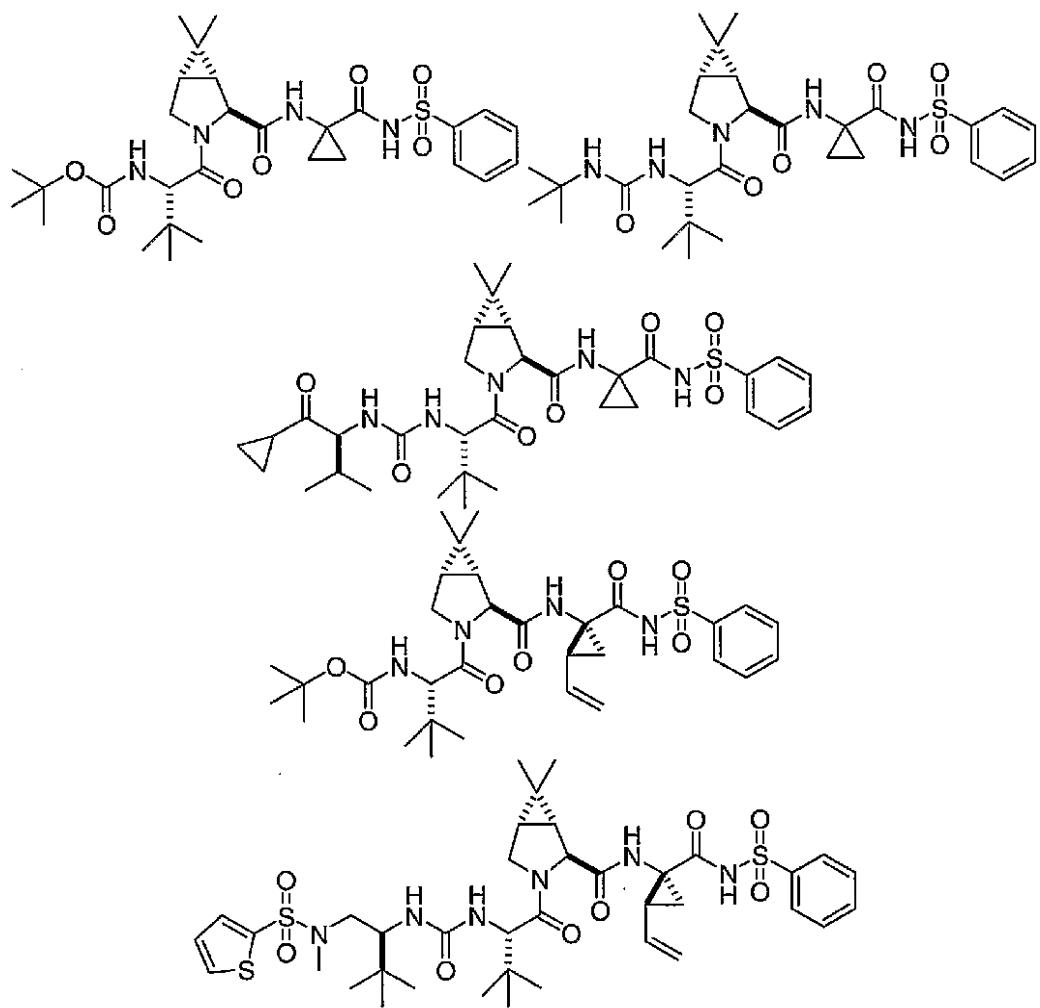
〔 0 1 0 7 〕

本発明の別の実施形態もなお、表 1 に記載する化合物を開示する。

[0 1 0 8]

【化 1 1 2 】

表 1



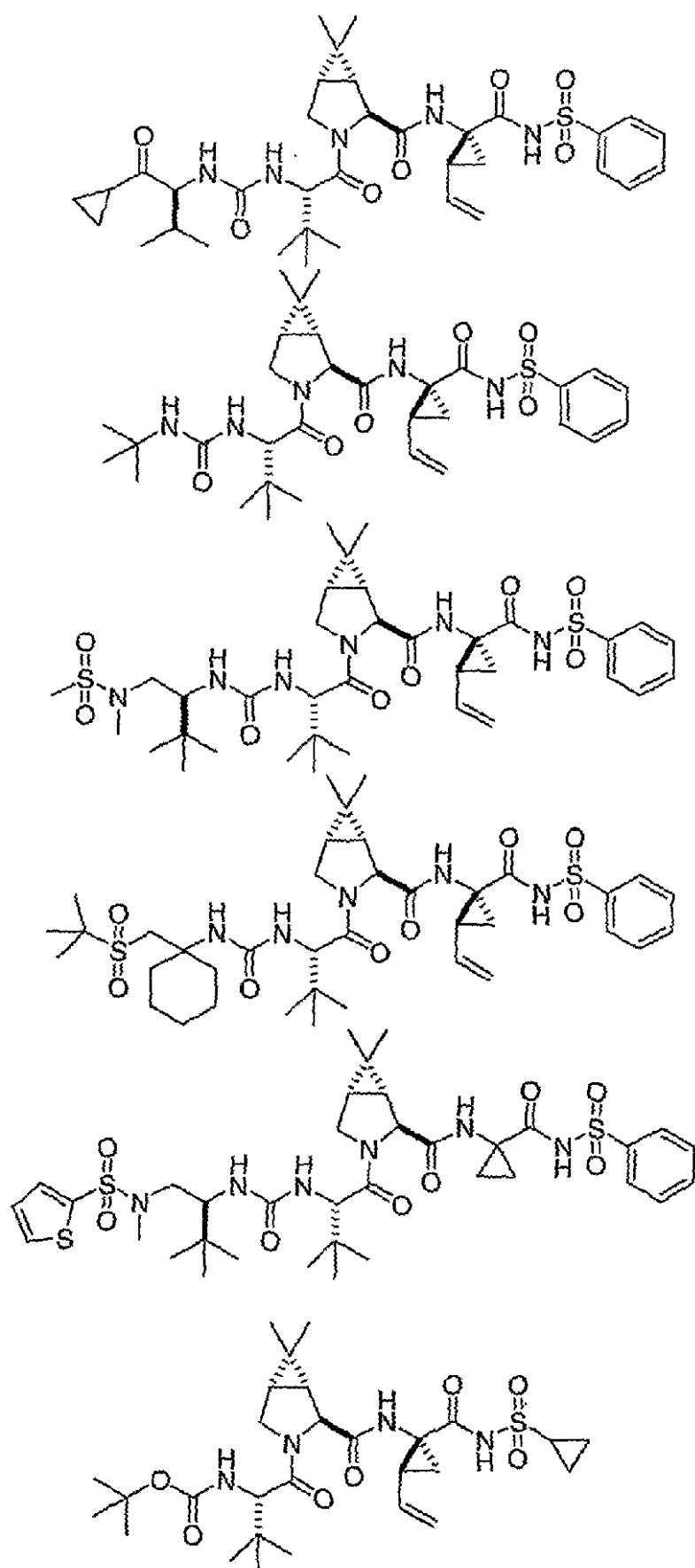
30

40

【 0 1 0 9 】

50

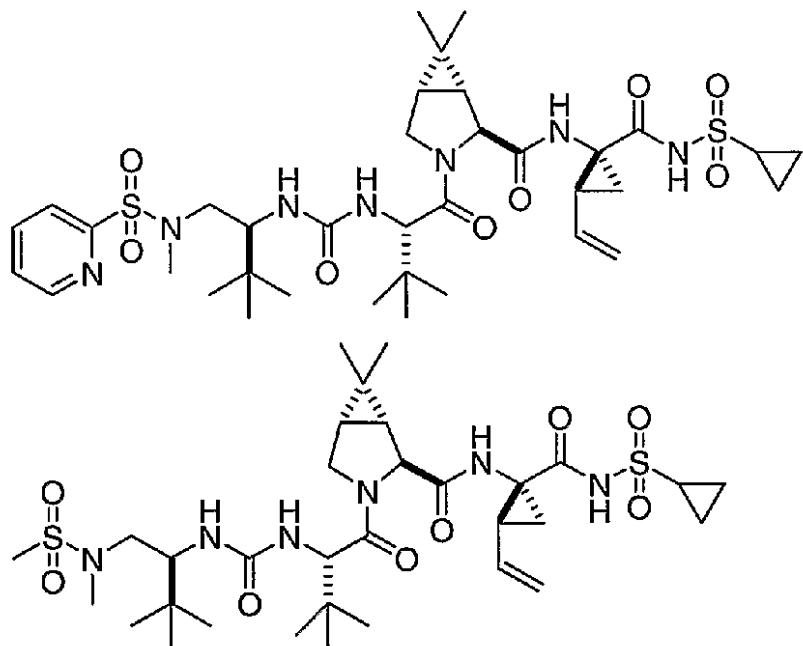
【化 1 1 3】



【0 1 1 0】

50

【化114】



10

20

30

40

50

上記および本開示をとおして使用されたとおり、以下の用語は、もし定義されなければ
、以下の意味をもつと解釈する：

「患者」はヒトおよび動物の両方を含む。

【0111】

「哺乳動物」はヒトおよびその他の哺乳類の動物を意味する。

【0112】

「アルキル」は、直鎖状でも分枝していてもよく、約1～約20個の炭素原子を連鎖中にふくむ脂肪族炭化水素基を意味する。望ましいアルキル基は、その連鎖中に約1～約12個の炭素原子をふくむ。さらに望ましいアルキル基は、その連鎖中に約1～約6個の炭素原子をふくむ。分枝したというのは、一つ以上の低級のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル)が線状のアルキル鎖に結合している意味である。「低級のアルキル」は、直鎖状でも分枝していてもよい連鎖中に約1～約6個の炭素原子を有した基の意味である。「アルキル」は非置換であり得るか、または任意にハロ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、-NH(アルキル)、-NH(シクロアルキル)、-N(アルキル)₂、カルボキシ、および-C(O)O-アルキルからなる群から独立して選択される一つ以上の同じであっても異なっていてもよい置換基で置換される。適切なアルキル基の非限定的な例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、およびt-ブチルが挙げられる。

【0113】

「アルケニル」は、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合をふくみ、直鎖状でも分枝していてもよく、約2～約15個の炭素原子をその連鎖中にふくむ脂肪族炭化水素基を意味する。望ましいアルケニル基は、その連鎖中に約2～約12個の炭素原子を有しており；さらに望ましいのは、その連鎖中に約2～約6個の炭素原子を有する。分枝したというのは、一つ以上の低級のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル)が線状のアルケニル鎖に結合している意味である。「低級のアルケニル」は、直鎖状でも分枝していてもよい連鎖中に約2～約6個の炭素原子があるという意味である。「アルケニル」は非置換であり得るか、または任意にハロ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シアノ、アルコキシ、およびS(アルキル)からなる群から独立して選択される一つ以上の同じであっても異なっていてもよい置換基で置換される。適切なアルケニル基の非限定的な例として、エテニル、プロペニル、n-ブテニル、3-メチルブタ-2-エニル、n-ペンテニル、オクテニル、およびデセニルが挙げられる。

【0114】

「アルキレン」は、上記で定義したアルキル基から水素原子を取り除いて得られる二官能基を意味する。アルキレンの非限定的な例として、メチレン、エチレン、およびプロピレンが挙げられる。

【0115】

「アルキニル」は、少なくとも一つの炭素 - 炭素三重結合をふくみ、直鎖状でも分枝していてもよく、約2～約15個の炭素原子をその連鎖中にふくむ脂肪族炭化水素基を意味する。望ましいアルキニル基は、その連鎖中に約2～約12個の炭素原子を有しており；さらに望ましいのは、その連鎖中に約2～約4個の炭素原子を有する。分枝したというの 10 は、一つ以上の低級のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル)が線状のアルキニル鎖に結合している意味である。「低級のアルキニル」は、直鎖状でも分枝していてもよい連鎖中に約2～約6個の炭素原子があるという意味である。適切なアルキニル基の非限定的な例として、エチニル、プロピニル、2-ブチニル、および3-メチルブチニルが挙げられる。「アルキニル」は非置換であり得るか、または任意にアルキル、アリール、およびシクロアルキルからなる群から独立して選択される一つ以上の同じであっても異なっていてもよい置換基で置換される。

【0116】

「アリール」は、約6～約14個の炭素原子をふくむ芳香族の単環または多環の環系を意味し、望ましいのは約6～約10個の炭素原子である。このアリール基は、任意に一つ以上の同じであっても異なっていてもよい、「環系置換基」で置換され、それらは本明細書中で定義したとおりである。適切なアリール基の非限定的な例として、フェニルおよびナフチルが挙げられる。 20

【0117】

「ヘテロアリール」は、約5～約14個の環原子をふくむ芳香族の単環または多環の環系を意味し、望ましいのは約5～約10個の環原子で、ここで一つ以上の環原子は炭素以外の元素であり、例えば、窒素、酸素、または硫黄のどれか一つかそれらの組み合わせである。望ましいヘテロアリールは、約5～約6個の環原子をふくむ。この「ヘテロアリール」は、任意に一つ以上の同じであっても異なっていてもよい、「環系置換基」で置換され、それらは本明細書中で定義したとおりである。ヘテロアリルの基名の前に接頭辞のアザ、オキサ、またはチアがつくのは、少なくともめいめいに窒素原子、酸素原子、または硫黄原子が環原子として存在するという意味である。ヘテロアリールの窒素原子は、任意に対応するN-酸化物に酸化され得る。適切なヘテロアリールの非限定的な例として、ピリジル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、ピリドン(N-置換ピリドンをふくむ)、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、オキシンドリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、ベンゾフラザニル、インドリル、アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジル、キナゾリニル、チエノピリミジル、ピロロピリジル、イミダゾピリジル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、1,2,4-トリアジニル、ベンゾチアゾリルなどが挙げられる。「ヘテロアリール」という用語は、部分的に飽和したヘテロアリールの部分、例えばテトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリルなどである。 30

【0118】

「アラルキル」または「アリールアルキル」は、アリール-アルキル基を意味しており、ここでのアリールおよびアルキルは前述で定義したとおりである。望ましいアラルキルは、低級のアルキル基をふくむ。適切なアラルキルの非限定的な例として、ベンジル、2-フェネチル、およびナフタレニルメチルが挙げられる。この親部分への結合は、アルキルをとおしてである。

【0119】

「アルキルアリール」は、アルキル-アリール基を意味しており、ここでのアルキルお 50

およびアリールは前述で定義したとおりである。望ましいアルキルアリールは、低級のアルキル基をふくむ。適切なアルキルアリール基の非限定的な例として、トリルが挙げられる。この親部分への結合は、アリールをとおしてである。

【0120】

「シクロアルキル」は、約3～約10個の炭素原子をふくむ非芳香族の単環または多環の環系を意味し、望ましいのは約5～約10個の炭素原子である。望ましいシクロアルキルの環は約5～約7個の環原子をふくむ。このシクロアルキルは、任意に一つ以上の同じであっても異なっていてもよい、「環系置換基」で置換され、それらは本明細書中で定義したとおりである。望ましい単環のシクロアルキルの非限定的な例として、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。望ましい多環のシクロアルキルの非限定的な例として、1-デカリニル、ノルボルニル、アダマンチルなどが挙げられる。

10

【0121】

「シクロアルキルアルキル」は、アルキル部分(上記で定義した)を経て親核に結合する上記で定義したシクロアルキル部分を意味する。適切なシクロアルキルアルキルの非限定的な例として、シクロヘキシルメチル、アダマンチルメチルなどが挙げられる。

【0122】

「シクロアルケニル」は、約3～約10個の炭素原子をふくむ非芳香族の単環または多環の環系を意味し、望ましいのは、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合をふくむ約5～約10個の炭素原子である。望ましいシクロアルケニル環は、約5～約7個の環原子をふくむ。このシクロアルケニルは、任意に一つ以上の同じであっても異なっていてもよい、「環系置換基」で置換され、それらは本明細書中で定義したとおりである。適切な単環のシクロアルケニルの非限定的な例として、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプタ-1,3-ジエニルなどが挙げられる。適切な多環のシクロアルケニルの非限定的な例として、ノルボルニレンが挙げられる。

20

【0123】

「シクロアルケニルアルキル」は、アルキル部分(上記で定義した)を経て親核に結合する上記で定義したシクロアルケニル部分を意味する。適切なシクロアルケニルアルキルの非限定的な例として、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチルなどが挙げられる。

30

【0124】

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。望ましいのは、フッ素、塩素、および臭素である。

【0125】

「環系置換基」は、芳香族または非芳香族の環系に結合した置換基を意味し、例えば、その環系上の利用可能な水素にとって代わる。環系置換基は、同じであっても異なっていてもよく、それぞれがアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルキルアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、アルキルヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシル、アロイル、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アラルキルチオ、ヘテロアラルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-C(=N-CN)-NH₂、-C(=NH)-NH₂、-C(=NH)-NH(アルキル)、Y₁Y₂N-、Y₁Y₂N-アルキル、Y₁Y₂NC(O)-、Y₁Y₂NSO₂-および-SO₂NY₁Y₂からなる群から独立して選択され、ここでY₁およびY₂は同じであっても異なっていてもよく、これらは水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、およびアラルキルからなる群から独立して選択される。「環系置換基」は、環系上の二つの隣接した炭素原子の二つの利用可能な水素(一つのHがそれぞれの炭素に)を同時に置換する单一の部分も意味し得る。このような部分の例として、メ

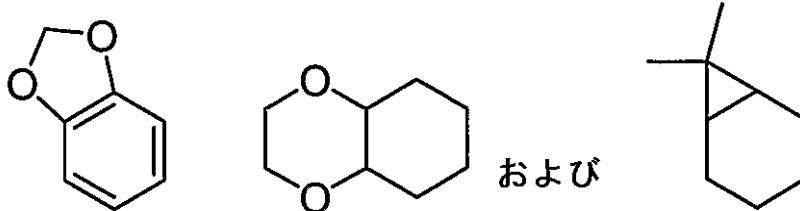
40

50

チレンジオキシ、エチレンジオキシ、-C(CH₃)₂-などが挙げられ、例えばそれらは：

【0126】

【化115】



10

のような部分を形成する。

【0127】

「ヘテロアリールアルキル」は、アルキル部分(上記で定義した)を経て親核に結合する上記で定義したヘテロアリール部分を意味する。適切なヘテロアリールの非限定的な例として、2-ピリジニルメチル、キノリニルメチルなどが挙げられる。

【0128】

「ヘテロシクリル」は、約3～約10個の環原子をふくむ非芳香族の飽和した单環または多環の環系を意味し、望ましいのは約5～約10個の環原子であり、ここで環系内的一つ以上の原子は炭素以外の元素であり、例えば、窒素、酸素、または硫黄のどれか一つがそれらの組み合わせである。この環系内には隣接した酸素および/または硫黄原子はない。望ましいヘテロシクリルは、約5～約6個の環原子をふくむ。ヘテロシクリルの基名の前に接頭辞のアザ、オキサ、またはチアがつくのは、少なくともめいめいに窒素原子、酸素原子、または硫黄原子が環原子として存在するという意味である。ヘテロシクリル環内の-NHは全て、保護されて存在し得、例えば-N(Boc)、-N(CBz)、-N(Tos)基などとしてあり；このような保護もまた本発明の一部であるとみなす。このヘテロシクリルは、任意に一つ以上の同じであっても異なっていてもよい、「環系置換基」で置換され、それらは本明細書中で定義したとおりである。ヘテロシクリルの窒素原子または硫黄原子は、任意に対応するN-酸化物、S-酸化物、またはS₂S-二酸化物に酸化され得る。適切な单環のヘテロシクリル環の非限定的な例として、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1,4-ジオキサン二環、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ラクタム、ラクトンなどが挙げられる。

20

【0129】

「ヘテロシクリルアルキル」は、アルキル部分(上記で定義した)を経て親核に結合する上記で定義したヘテロシクリル部分を意味する。適切なヘテロシクリルアルキルの非限定的な例として、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチルなどが挙げられる。

30

【0130】

「ヘテロシクレニル」は、約3～約10個の環原子をふくむ非芳香族の单環または多環の環系を意味し、望ましいのは約5～約10個の環原子であり、ここで環系内的一つ以上の原子は炭素以外の元素であり、例えば、窒素原子、酸素原子、または硫黄原子のどれか一つがそれらの組み合わせであり、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合、または炭素-窒素二重結合をふくむ。この環系内には隣接した酸素原子および/または硫黄原子はない。望ましいヘテロシクレニル環は約5～約6個の環原子をふくむ。ヘテロシクレニルの基名の前に接頭辞のアザ、オキサ、またはチアがつくのは、少なくともめいめいに窒素原子、酸素原子、または硫黄原子が環原子として存在するという意味である。このヘテロシクレニルは、任意に一つ以上の環系置換基で置換され得、ここでの「環系置換基」は上記で定義したとおりである。ヘテロシクレニルの窒素原子または硫黄原子は、対応するN-酸化物、S-酸化物、またはS₂S-二酸化物に任意に酸化され得る。適切なヘテロシクレニル基の非限定的な例としては、1,2,3,4-テトラヒドロピリジン、1,2-ジビ

40

50

ドロピリジル、1,4-ジヒドロピリジル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン、2-ピロリニル、3-ピロリニル、2-イミダゾリニル、2-ピラゾリニル、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチアゾール、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン、ジヒドロフラニル、フルオロジヒドロフラニル、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプテニル、ジヒドロチオフェニル、ジヒドロチオピラニルなどが挙げられる。

【0131】

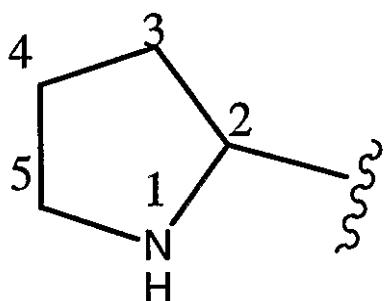
「ヘテロシクレニルアルキル」は、アルキル部分(上記で定義した)を経て親核に結合する上記で定義されたヘテロシクレニル部分を意味する。

【0132】

本発明の環系をふくむヘテロ-原子内では、N、O、またはSに隣接する炭素原子にはヒドロキシ基はなく、ならびに別のヘテロ原子に隣接する炭素にはNまたはS基がないことを注意する。ゆえに、例えば、環：

【0133】

【化116】



10

20

内では、-OHが直接2および5のマークの炭素には結合しない。

【0134】

例えば、部分：

【0135】

【化117】



30

のような互変異性の形態は、本発明の特定の実施形態において等価であるとみなされるこ^トを注意する。

【0136】

「アルキニルアルキル」は、アルキニル-アルキル-基を意味し、ここでアルキニルおよびアルキルは前記で定義されたとおりである。望ましいアルキニルアルキルは、低級のアルキニル基および低級のアルキル基をふくむ。この親部分への結合は、アルキルをとおしてである。適切なアルキニルアルキル基の非限定的な例としては、プロパルギルメチルが挙げられる。

【0137】

「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリール-アルキル-基を意味し、ここでヘテロアリールおよびアルキルは前記で定義されたとおりである。望ましいヘテロアラルキルは低級のアルキル基をふくむ。適切なアラルキル基の非限定的な例としては、ピリジルメチルおよびキノリン-3-イルメチルが挙げられる。この親部分への結合は、アルキルをとおしてである。

40

50

【0138】

「ヒドロキシアルキル」は、H-O-アルキル-基を意味し、ここでアルキルは、前記で定義されたとおりである。望ましいヒドロキシアルキルは低級のアルキルをふくむ。適切なヒドロキシアルキル基の非限定的な例としては、ヒドロキシメチルおよび2-ヒドロキシエチルが挙げられる。

【0139】

「アシル」は、H-C(O)-基、アルキル-C(O)-基、またはシクロアルキル-C(O)-基を意味し、ここで多種の基は前記で定義されたとおりである。この親部分への結合は、カルボニルをとおしてである。望ましいアシルは低級のアルキルをふくむ。適切なアシル基の非限定的な例としては、ホルミル、アセチル、およびプロパノイルが挙げられる。

10

【0140】

「アロイル」は、アリール-C(O)-基を意味し、ここでアリール基は前記で定義されたとおりである。この親部分への結合は、カルボニルをとおしてである。適切な基の非限定的な例としては、ベンゾイルおよび1-ナフトイルが挙げられる。

20

【0141】

「アルコキシ」は、アルキル-O-基を意味し、ここでアルキル基は前記で定義されたとおりである。適切なアルコキシ基の非限定的な例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、およびn-ブトキシが挙げられる。この親部分への結合は、エーテル酸素をとおしてである。

【0142】

「アリールオキシ」は、アリール-O-基を意味し、ここでアリール基は前記で定義されたとおりである。適切なアリールオキシ基の非限定的な例としては、フェノキシおよびナフトキシが挙げられる。この親部分への結合は、エーテル酸素をとおしてである。

30

【0143】

「アラルキルオキシ」は、アラルキル-O-基を意味し、ここでアラルキル基は前記で定義されたとおりである。適切なアラルキルオキシ基の非限定的な例としては、ベンジルオキシおよび1-または2-ナフタレンメトキシが挙げられる。この親部分への結合は、エーテル酸素をとおしてである。

【0144】

「アルキルチオ」は、アルキル-S-基を意味し、ここでアルキル基は前記で定義されたとおりである。適切なアルキルチオ基の非限定的な例としては、メチルチオおよびエチルチオが挙げられる。この親部分への結合は、硫黄をとおしてである。

30

【0145】

「アリールチオ」は、アリール-S-基を意味し、ここでアリール基は前記で定義されたとおりである。適切なアリールチオ基の非限定的な例としては、フェニルチオおよびナフチルチオが挙げられる。この親部分への結合は、硫黄をとおしてである。

【0146】

「アラルキルチオ」は、アラルキル-S-基を意味し、ここでアラルキル基は上記で定義されたとおりである。適切なアラルキルチオ基の非限定的な例としては、ベンジルチオが挙げられる。この親部分への結合は、硫黄をとおしてである。

40

【0147】

「アルコキシカルボニル」は、アルキル-O-CO-基を意味する。適切なアルコキシカルボニル基の非限定的な例としては、メトキシカルボニルおよびエトキシカルボニルが挙げられる。この親部分への結合は、カルボニルをとおしてである。

【0148】

「アリールオキシカルボニル」は、アリール-O-C(O)-基を意味する。適切なアリールオキシカルボニル基の非限定的な例としては、フェノキシカルボニルおよびナフトキシカルボニルが挙げられる。この親部分への結合は、カルボニルをとおしてである。

50

【0149】

「アラルコキシカルボニル」は、アラルキル - O - C(O) - 基を意味する。適切なアラルコキシカルボニル基の非限定的な例としては、ベンジルオキシカルボニルが挙げられる。この親部分への結合は、カルボニルをとおしてである。

【0150】

「アルキルスルホニル」は、アルキル - S(O₂) - 基を意味する。望ましい基は、アルキル基が低級のアルキルである基である。この親部分への結合は、スルホニルをとおしてである。

【0151】

「アリールスルホニル」は、アリール - S(O₂) - 基を意味する。この親部分への結合は、スルホニルをとおしてである。

10

【0152】

「置換された」という用語は、示された原子において一つ以上の水素が記載された群から選択されたものでとて代えられ、示された原子の標準原子価が現状では超えないで、この置換が安定した化合物を生成するという意味である。置換基および／または変わるものとの組み合わせは、このような組み合わせによって安定した化合物を生じる限り、許容可能である。「安定した化合物」または「安定した構造」は、反応混合物から有効な程度の純度および有効な治療学的因子に処方するまで単離残存するのに十分に頑丈な化合物の意味である。

【0153】

「任意に置換された」という用語は、特定の基、ラジカルまたは部分での任意の置換を意味する。

20

【0154】

化合物の「精製された」、「精製された形態」、または「単離され精製された形態」という用語は、合成プロセス、自然資源、またはこれらの組み合わせから単離された後の上記化合物の物理的状態を意味する。ゆえに。化合物の「精製された」、「精製された形態」、または「単離され精製された形態」という用語は、本明細書中に記載するまたは当業者には周知の精製プロセスの後の、本明細書中に記載するまたは当業者には周知の標準的な分析技術で特性が明らかになるくらいに十分な純度を有する上記の物理的状態を意味する。

30

【0155】

本明細書中の本文、スキーム、実施例、または表中の不十分な原子価の炭素ならびにヘテロ原子は、その原子価を満たすために十分な数の水素原子を有するとみなしていることに注意する。

【0156】

化合物内の官能基が「保護化」と名づけられたら、それは、その化合物が反応を受けやすいとき、保護された位置での望ましくない反応を妨げるためにその基が修正された形態であることを意味する。適切な保護基は、当業者によって承認され、および標準的な教科書、例えばT. W. Greene et al, Protective Groups in organic Synthesis (1991), Wiley, New Yorkによって参照する。

40

【0157】

構成成分のどれでもまたは式I中で、1つより多くの変数(例えば、アリール、ヘテロシクリル、R²など)がある場合、それぞれの存在におけるその定義は、その他の存在におけるその定義とは独立する。

【0158】

本明細書中で使用されるとおり、「組成物」という用語は、特定の要素を特定の量をふくむ生成物、および特定の量において特定の要素の組み合わせから直接的にまたは間接的に生じた生成物を包含することを意図する。

【0159】

本発明の化合物を命名する際に使用される場合、本明細書中で使用されているとおり、

50

「P1'、P1、P2、P3、P4」などの名称は、プロテアーゼ阻害因子結合のアミノ酸残基の相対的な位置を天然ペプチドの切断基質の結合と比較して、位置づける。切断は、天然基質において、最初でない位置がペプチドの天然切断部位のC-末端からN-末端まで伸びているアミノ酸を明示するP1とP1'の間で起こるが、最初の位置は、この切断部位明示のN-末端から生じ、C-末端まで伸びる。例えば、P1'は、切断部位のC-末端の右端から離れた最初の位置のこと(N-末端の最初の位置)だが、P1は、C-末端切断部位の左端から数え始め、P2:C-末端から2番目の位置など。A. Berger et al., *Transactions of the Royal Society London Series*, B250, 249-264 (1970)を参照せよ。

10

【0160】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒化合物もまた本明細書中で考察される。プロドラッグに関する議論は、T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, および *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press内に提供されている。「プロドラッグ」の用語は、インビボで変換されて式(I)の化合物またはこの化合物の薬学的に受容可能な塩、水和物、または溶媒化合物を生成する化合物(例えば、薬物の前駆物質)を意味する。この変換は、多種のメカニズム(例えば、代謝性または化学的プロセスで)で起こり得て、例えば、血液中の加水分解をとおしてなどである。プロドラッグの使用に関する議論は、A.C.S. Symposium SeriesのVol. 14のT. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987内に提供されている。

20

【0161】

例えば、式(I)の化合物またはこの化合物の薬学的に受容可能な塩、水和物、または溶媒化合物がカルボン酸の官能基をふくむ場合、プロドラッグは酸基の水素原子を、例えば(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₁₂)アルカノイルオキシメチル、4~9個の炭素原子を有する1-(アルカノイルオキシ)エチル、5~10個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルカノイルオキシ)-エチル、3~6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4~7個の炭素原子を有する1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、5~8個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、3~9個の炭素原子を有するN-(アルコキシカルボニル)アミノメチル、4~10個の炭素原子を有する1-(N-(アルコキシカルボニル)アミノ)エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、ガンマ-ブチロラクトン-4-イル、ジ-N,N-(C₁-C₂)アルキルアミノ(C₂-C₃)アルキル(例えば、-ジメチルアミノエチル)、カルバモイル-(C₁-C₂)アルキル、N,N-ジ(C₁-C₂)アルキルカルバモイル-(C₁-C₂)アルキル、およびピペリジノ-、ピロリジノ-、またはモルホリノ(C₂-C₁)アルキルなどの基で置換することで形成されるエステルをふくみ得る。

30

【0162】

同様に、式(I)の化合物がアルコール官能基をふくむ場合、プロドラッグは、アルコール基の水素原子を、例えば(C₁-C₆)アルカノイルオキシメチル、1-((C₁-C₆)アルカノイルオキシ)エチル、1-メチル-1-((C₁-C₆)アルカノイルオキシ)エチル、(C₁-C₆)アルコキシカルボニルオキシメチル、N-(C₁-C₆)アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシノイル、(C₁-C₆)アルカノイル、-アミノ(C₁-C₄)アルカニル、アリールアシリル、およびそれぞれの-アミノアシリル基が独立して天然

40

50

発生の L - アミノ酸から選択される - アミノアシル、または - アミノアシル - - アミノアシル、P(O)(OH)₂、- P(O)(O(C₁ - C₆)アルキル)₂ またはグリコシル(ラジカルは炭水化物のヘミアセタール形態のヒドロキシル基を取り除くことで生じる)などの基で置換することで形成され得る。

【0163】

式(I)の化合物がアミン官能基をふくむ場合、プロドラッグは、アミン基の水素原子を、例えば、RおよびR'がそれぞれ独立して(C₁ - C₁₀)アルキル、(C₃ - C₇)シクロアルキル、ベンジル、またはR - カルボニルが天然 - アミノアシルまたは天然 - アミノアシルである、R - カルボニル、RO - カルボニル、NRR' - カルボニル、Y¹がH、(C₁ - C₆)アルキル、またはベンジルである - C(OH)C(O)OY¹、Y²が(C₁ - C₆)アルキルであり、Y³が(C₁ - C₆)アルキル、カルボキシ(C₁ - C₆)アルキル、アミノ(C₁ - C₄)アルキル、またはモノ - N - またはジ - N, N - (C₁ - C₆)アルキルアミノアルキルである - C(OY²)Y³、Y⁴がHまたはメチル、Y⁵がモノ - N - またはジ - N, N - (C₁ - C₆)アルキルアミノモルホリノ、ピペリジン - 1 - イルまたはピロリジン - 1 - イルである - CY⁴Y⁵などの基で置換することで形成され得る。

【0164】

本発明の一つ以上の化合物は、非溶媒和物および薬学的に受容可能な溶媒(例えば、水、エタノールなど)での溶媒和物の形態で存在し得て、本発明は溶媒和物および非溶媒和物の両方の形態を包含することを意図されている。「溶媒和物」は、一つ以上の溶媒分子をもつ本発明の化合物の物理的会合を意味する。この物理的会合は、様々な程度のイオン結合および水素結合をふくむ共有結合をふくむ。特定の実例中では、その溶媒和物は単離可能で、例えば一つ以上の溶媒分子が結晶性の固体の結晶格子内に含まれている。「溶媒和物」は、溶液相と単離可能な溶媒和物の両方を包含する。適切な溶媒和物の非限定的な例として、エタノレート、メタノレートなどが挙げられる。「水和物」は、溶媒分子がH₂Oである溶媒和物である。

【0165】

本発明の一つ以上の化合物は、任意に溶媒和物に変換される。溶媒和物の調製は、一般的に知られている。ゆえに、例えば、M. Cari a et al, J. Pharmaceutical Sciences, 93(3), 601 - 611 (2004) は、酢酸エチル中および水からの抗真菌性のフルコナゾールの溶媒和物の調製を記載している。溶媒和物、半溶媒和物、水和物などの同じような調製は、E. C. van Tonder et al, AAPS PharmSciTech., 5(1), 記事 12 (2004) および A. L. Bingham et al, Chem. Commun., 603 - 604 (2001) によって記載されている。典型的な非限定的なプロセスは、本発明の化合物を望ましい量の望ましい溶媒(有機または水またはこれらの混合物)に、周りの温度より高い温度で溶解し、そしてその溶液を後に標準的な方法で分離する結晶を形成する程に十分な速度で冷却することをふくむ。分析技術は、例えば I. R. 分光学で、結晶中に溶媒和物(または水和物)としてその溶媒(または水)の存在を示す。

【0166】

「有効な量」または「治療学的に有効な量」は、上記に述べた疾患を阻害し、したがつて望ましい治療学的、改善的、阻害性の、または予防的な効果を生じるのに有効な本発明の化合物または組成物の量を意味する。

【0167】

式IまたはIIの化合物は、塩を形成し得、これも本発明の範囲内である。本明細書中の式IまたはIIの化合物に対する参照は、他に表示がない限りこれらの塩の参照にふくまれると理解される。「塩(单数および複数)」は、本明細書中で使用されているとおり、無機および/または有機の酸を使って形成される酸塩、および無機および/または有機の塩基を使って形成される塩基性塩を示す。さらに、式IまたはIIの化合物が塩基部分(例えば、ピリジンまたはイミダゾールだが、これらに限定しない)、および酸部分(例えば

、カルボン酸だが、これに限定しない)の両方をふくむ場合、ツビッターイオン(「分子内塩」)が形成され得、本明細書中で使用されているとおり「塩(单数および複数)」の用語にふくまれ得る。他の塩もまた有効であっても、薬学的に受容可能な(すなわち、非毒性、生理学上受容可能)塩が望ましい。例えば、媒体中(塩が沈殿する媒体または凍結乾燥が続く水性の媒体中)で式IまたはIIの化合物とある量(例えば、等量)の酸または塩基を反応させることにより、式IまたはIIの化合物の塩が形成され得る。

【0168】

典型的な酸付加塩は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、カンホラート、ショウノウスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、トルエンスルホン酸塩(トシラートとしても知られている)などが挙げられる。さらに、塩基性の薬学的化合物から一般的に薬学的に有効な塩を形成するために適切であると考えられる酸は、例えばP. Stahl et al., Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley - VCH; S. Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1997) 66 (1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-2017; Anderson et al. *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New Yorkによって;およびThe Orange Book(Food & Drug Administration, Washington, D. C. ウェブサイトにて)中で議論されている。これらの開示は、本明細書中に参考として援用される。

【0169】

典型的な塩基性塩は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、リチウム塩およびカリウム塩)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩およびマグネシウム塩)、有機塩基(例えば、有機アミン)を有する塩(例えば、ジシクロヘキシルアミン、t-ブチルアミン)、およびアミノ酸を有する塩(例えば、アルギニン、リシン)などが挙げられる。塩基性の窒素含有基は、低級のハロゲン化アルキル(例えば、メチル、エチル、およびブチルの塩化物、臭化物、およびヨウ化物)、硫酸ジアルキル(例えば、硫酸のジメチル、ジエチル、およびジブチル)、長鎖のハロゲン化物(例えば、デシル、ラウリル、およびステアリルの塩化物、臭化物、およびヨウ化物)、ハロゲン化アラルキル(ベンジルおよびフェネチルの臭化物)、およびその他によって、四級化され得る。

【0170】

このような酸性塩および塩基性塩はすべて、本発明の範囲内で薬学的に受容可能な塩で、すべての酸および塩基の塩は、本発明の目的のために対応する化合物の遊離した形態と等価であるとみなされる。

【0171】

本発明の化合物の薬学的に受容可能なエステルは、以下の群をふくむ:(1)ヒドロキシ基のエステル化によって得られるカルボン酸エステルで、ここで、このエステル群のカルボン酸部分の非カルボニル部分は、直鎖状または分枝したアルキル(例えば、アセチル、n-プロピル、t-ブチル、またはn-ブチル)、アルコキシアルキル(例えば、メトキシメチル)、アラルキル(例えば、ベンジル)、アリールオキシアルキル(例えば、フェノキシメチル)、アリール(例えば、任意に、例えばハロゲン、C₁-4アルキルまたはC₁-4アルコキシまたはアミノで置換されたフェニル)から選択され;(2)スルホン酸エステル(例えば、アルキル-またはアラルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル));(3)アミノ酸エステル(例えば、L-バリルまたはL-イソロイシル);(4)ホスホン酸エステル、および(5)モノ-、ジ-、またはトリホスホン酸エステル。このホスホン酸エステルは

10

20

30

40

50

、例えば C_{1-20} アルコールまたはそれらの反応誘導体によって、または 2, 3-ジ(C_{6-24})アシルグリセロールによって、さらにエステル化され得る。

【0172】

式IまたはIIの化合物、およびそれらの塩、溶媒和物、エステル、およびプロドラッグは、それらの互変異性の形態で存在し得る(例えば、アミドまたはイミノエーテルとして)。このような互変異性の形態はすべて、本明細書中で、本発明の一部として考察され得る。

【0173】

式IまたはIIの化合物は、不斉のまたはキラル中心をふくみ得て、ゆえに、さまざまな立体異性体の形態で存在し得る。ラセミ混合物をふくむ式IまたはIIの化合物およびそれらの混合物のすべての立体異性体の形態は、本発明の一部となることが意図される。さらに、本発明は、すべての幾何異性体および位置異性体を包含する。例えば、式IまたはIIの化合物が二重結合または縮合環を含む場合、シス-およびトランス-の形態の両方およびその混合物が、本発明の範囲内に包含される。

10

【0174】

ジアステレオマーの混合物は、それらの物理的、化学的相違から、当業者に周知の方法(例えば、クロマトグラフィー、および/または分別結晶)によって、それらの個々のジアステレオマーに分離され得る。エナンチオマーは、適切な光学活性化合物(例えば、キラルアルコールまたは、Mosherの酸塩化物のようなキラルの補助的能力)との反応により、そのエナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換し、そのジアステレオマーを分離し、それぞれのジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーに変換する(例えば、加水分解)ことで、分離され得る。また、式IまたはIIの化合物のいくつかは、アトロブ異性体(例えば、置換ビアリール)であり得、これらは本発明の一部とみなす。エナンチオマーもまたキラルHPLCカラムの使用によって分離され得る。

20

【0175】

式Iまたは式IIの化合物は、異なる互変異性体の形態で存在し得ることもまた可能であり、このような形態はすべて本発明の範囲内に包含される。また、例えば、この化合物のすべてのケト-エノールおよびイミン-エナミン形態は、本発明に含まれる。

【0176】

本化合物(この化合物の塩、溶媒和物、エステル、およびプロドラッグ、およびこのプロドラッグの塩、溶媒和物、およびエステルをふくむ)のすべての立体異性体(例えば、幾何異性体、光学異性体など)(例えば、エナンチオマー形態(不斉炭素がなくても存在し得る)、ロータマーの形態、アトロブ異性体、およびジアステレオマーの形態をふくむ多種の置換基上の不斉炭素のために存在し得るもの)は、これらが位置異性体(例えば、4-ピリジルおよび3-ピリジルといった)であるものと同様に、本発明の範囲内で考察される。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば他の異性体を実質的に含まなくなり得るか、または例えばラセミ体として、または他の全てと、もしくは他の選択された異性体と混合され得る。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974 Recommendationsに定義されているようにS構造またはR構造を有し得る。「塩」、「溶媒和物」、「エステル」、「プロドラッグ」などの用語の使用は、本発明の化合物のエナンチオマー、立体異性体、ロータマー、互変異性体、位置異性体、ラセミ体、もしくはプロドラッグの塩、溶媒和物、エステル、およびプロドラッグに等しく適用すると意図する。

30

【0177】

本発明はまた、本明細書中に詳述した化合物と同一であるが、一つ以上の原子が、通常天然で確かめられる原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子と置換される、本発明の同位体的標識をした化合物を包含する。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例として、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体(それぞれ 2H 、 3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl)が挙げられる。

40

【0178】

50

特定の同位体的標識をした式(I)の化合物(例えば、³H、¹⁴Cの標識をしたもの)は、化合物および/もしくは基質の組織類別アッセイにおいて有効である。トリチウム(すなわち、³H)および炭素-14(すなわち、¹⁴C)同位体は、それらの調製および追跡のしやすさのために、特に望ましい。さらに、重水素(すなわち、²H)のような重い同位体を有する置換基は、より高い代謝の安定性(例えば、インビボの半減期を伸ばす、または必要投与量を下げる)から生じる特定の薬学的利点を生じ得て、ゆえに、ある環境においては望ましくなり得る。同位体的標識をした式(I)の化合物は、一般的に、本明細書の後記のスキームおよび/または実施例において開示する手順と類似した以下の手順に沿って、同位体的標識をしていない因子を適切な同位体的標識をした因子で置換することで調製し得る。

10

【0179】

式IまたはIIの化合物、および式IまたはIIの化合物の塩、溶媒化合物、エステル、およびプロドラッグの多型の形態は、本発明にふくまれると意図する。

【0180】

本発明に従う化合物は、薬理学的特性を有し；特に、式IおよびIIの化合物は、HCVプロテアーゼの阻害因子であり得、それぞれの化合物は、それ自体または一つ以上の式IまたはIIの化合物が、式IまたはIIの内部から選択された一つ以上の化合物と一緒になれ得る。その化合物(単数および複数)は、疾患(例えば、HCV、HIV(AIDS、後天性免疫不全症候群)、および関連する障害)を処置する、およびC型肝炎ウィルス(HCV)プロテアーゼの活性を調整する、HCVを予防する、またはC型肝炎の一つ以上の症状を改善するのに有効であり得る。

20

【0181】

式IおよびIIの化合物は、HCVプロテアーゼが関連する障害を処置するための薬剤の製造に使用され得る(例えば、この方法は式IおよびIIの化合物と薬学的に受容可能なキャリアとの完全な接触への導入をふくむ)。

【0182】

別の実施形態において、本発明は本発明の化合物または活性成分としての化合物をふくむ薬学的組成物を提供する。この薬学的組成物は、一般的にさらに少なくとも一つの薬学的に受容可能なキャリア希釈剤、賦形剤、またはキャリア(集合的に、本明細書中ではキャリア物質を意味する)をふくむ。HCVの阻害活性により、このような薬学的組成物は、C型肝炎および関連する障害を処置する際の有用性を有する。

30

【0183】

別の実施形態においてもなお、本発明は、活性成分として本発明の化合物をふくむ薬学的組成物を調製するための方法を開示する。本発明の薬学的組成物および方法において、活性成分は、典型的に意図した投薬の形態を考慮して適切に選択された適切なキャリア物質との混合で投与され、すなわち、構成として、経口錠剤、カプセル(固体で満たした、半固体で満たした、または液体で満たした)、粉末、経口ゲル、エリキシル、分散可能な顆粒、シロップ、懸濁剤などがあり、通常の薬学的慣習と一致する。例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口の投薬に対して、活性薬剤の成分は、経口の非毒性の薬学的に受容可能な非活性のキャリア(例えば、ラクトース、デンプン、ショ糖、セルロース、マグネシウムステアリン酸塩、ニカルシウムリン酸塩、硫酸カルシウム、タルク、マンニトール、エチルアルコール(液体)など)と併用され得る。さらに、望むまたは必要な場合、この混合物に適切な結合剤、滑剤、崩解因子、および着色因子が混合され得る。粉末および錠剤は、約5～約95%の本発明の組成物をふくみ得る。

40

【0184】

適切な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然糖、とうもろこし甘味料、アカシアのような天然および合成ゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、およびろうが挙げられる。この滑剤中で、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどのこれらの投薬形態の使用に関して言及され得る。崩解剤は、デンプン、メチルセルロース、ガーゴムなどをふくむ。

50

【0185】

甘味および香味因子および保存薬は、適切な場合、ふくまれ得る。上記のいくつかの用語、すなわち崩解剤、希釈剤、滑剤、結合剤などは、下記で詳細に論じる。

【0186】

さらに、本発明の組成物は、一つ以上の組成物または治療学的な有用さ（すなわちHCV阻害活性など）を最も効果的に活用するための活性成分の速度制御された放出を提供するために、徐放形態で処方され得る。徐放のために適切な投薬形態として、多種の崩解速度または制御された活性成分で飽和させた重合体基質の層をふくむ層状の錠剤、および錠剤形態の形、またはこのような含浸したまたはカプセルで包まれた多孔性の重合体基質をふくむカプセルが挙げられる。

10

【0187】

液体形態の調製は、溶液、懸濁液、乳濁液をふくむ。例としては、非経口の注射または甘味料の添加および経口溶液、懸濁液、および乳濁液のためのおしゃぶりのための水または水-プロピレングリコール溶液が挙げられ得る。液体形態の調製物はまた、鼻内投与のための液体を含み得る。

【0188】

吸入薬に適したエーロゾルの調製物として、圧縮不活性ガス(例えば、窒素)のような薬学的に受容可能なキャリアとの組み合わせの溶液および粉末状の固体が挙げられ得る。

20

【0189】

坐剤の調製では、脂肪酸グリセリドの混合物のような低い融点のろう(例えば、カカオ脂)をまず融解し、そこへ攪拌または類似の混合によって活性成分を均一に分散する。次に、溶解した均一な混合物を手ごろな型に流し込み、冷却し、それによって凝固させる。

20

【0190】

また、経口または非経口の投与のために使用直前に液体形態調製に変換することが意図されたナトリウム形態の調製物もふくまれる。このような液体形態としては、溶液、懸濁液、および乳濁液が挙げられる。

30

【0191】

本発明の化合物はまた、経皮的に投薬され得る。この経皮的な組成物は、クリーム、ローション、エーロゾル、および/または乳濁液の形態をとり得、マトリックスまたは貯蔵タイプの経皮的なこう薬にふくまれ得、この目的で使用する際当該分野には常套的である。

30

【0192】

本発明の化合物はまた、経口、静脈注射、鼻腔、皮下をとおして投与され得る。

【0193】

本発明の化合物はまた、投薬形態の単位での調製をふくみ得る。このような形態では、この調製物は、例えば、望ましい目的に達するための有効な量のように、適切な量の活性成分をふくむ適切な大きさの投薬単位に細分される。

30

【0194】

調製の用量の単位としての本発明の活性組成物の量は、一般的に変わり得るか、または約1.0ミリグラム～約1,000ミリグラムに調整され得、望ましいのは約1.0～約950ミリグラムで、さらに望ましいのは約1.0～約500ミリグラムで、特定の適用によると、典型的に約1～約250ミリグラムである。実際に使用した投与量は、患者の年齢、性別、体重、および処置されている疾患の重症度によって決まる。このような技術は、当業者には周知である。

40

【0195】

一般的に、活性成分を含む人間の経口の投薬形態は、1日に1または2回投与され得る。この投与の量と頻度は、従事する臨床医の決定によって調整される。一般的に推奨される経口投与の一日の投薬レジメンは、一日に、一度または分配投与で約1.0ミリグラム～約1,000ミリグラムの範囲であり得る。

【0196】

50

いくつかの有用な用語を以下に記載する：

カプセル：活性成分を含む組成物を保持または含むためのメチルセルロース、ポリビニルアルコール、または変性したゼラチンもしくはデンプンでできた特別な容器または囲い物を意味する。硬い殻のカプセルは、典型的に相対的に高いゲルの強い骨および豚の皮のゼラチンからできている。カプセル自体は、少量の染料、不透明因子、可塑剤、および保存料を含み得る。

【0197】

錠剤 - 活性成分を適切な希釈剤と一緒に含む圧縮または成型された固体の投与形態を意味する。この錠剤は、混合物を圧縮することで、または湿式造粒法、乾燥式造粒法、または圧縮から得られる顆粒化によって、調製され得る。

10

【0198】

経口ジェル - 親水性の半固体のマトリックス中に拡散または溶解した活性成分を意味する。

【0199】

粉末の構成は、活性成分と水または液中に浮遊させた適切な希釈剤を含む粉末混合物を意味する。

【0200】

希釈剤 - 通常、組成物または投薬形態の大部分を構成する物質を意味する。適切な希釈剤として、糖(例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール、およびソルビトール)；麦、とうもろこし、米、およびじゃがいもからとれるデンプン；およびセルロース(例えば、微結晶セルロース)を含む。組成物中の希釈剤の量は、組成物の約10～約90重量%の範囲であり得て、望ましいのは、約25～75重量%で、さらに望ましいのは、約30～約60重量%で、もっとさらに望ましいのは、約12～約60重量%である。

20

【0201】

崩解剤 - 組成物を壊し(分解)、薬物を放出するのを促進するために組成物に加えられる物質である。適切な崩解剤としては、デンプン；「冷水に可溶な」に変化したデンプン(例えば、カルボキシメチルナトリウムデンプン)；天然または合成ゴム(例えば、イナゴマメ、カラヤゴム、グアール、トラガカントゴム、寒天)；セルロース誘導体(例えば、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム)；微結晶セルロースおよび架橋微結晶セルロース(例えば、クロスカルメロース)；アルギン酸塩(例えば、アルギン酸およびアルギン酸ナトリウム)；粘土(例えば、ベントナイト)；および発泡性の混合物が挙げられる。組成物中の崩解剤の量は、組成物の約2～約15重量%の範囲で、より望ましいのは約4～約10重量%であり得る。

30

【0202】

結合剤 - 粉末を結合または接着し、顆粒を形成することで粘着性のある物質にし、その処方物中で「粘着性物質」として使用する物質を意味する。結合剤は、希釈因子または増大因子に既に利用できる粘着力を加える。適切な結合剤として、糖(例えば、スクロース)；麦、とうもろこし米、およびじゃがいもからとれるデンプン；天然ゴム(例えば、アカシア、ゼラチン、トラガカント)；海草の派生物(例えば、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、およびアルギン酸アンモニウムカルシウム)；セルロース系物質(例えば、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)；ポリビニルピロリドン；および無機物(例えば、マグネシウムアルミニウムケイ酸塩)が挙げられる。組成物中の結合剤の量は、組成物の約2～約20重量%の範囲で、さらに望ましいのは約3～約10重量%で、もっとさらに望ましいのは約3～約6重量%であり得る。

40

【0203】

滑剤 - 錠剤、顆粒などが圧縮されたあとに、摩擦または水を減らすことで型またはダイス型から離れるのを促進するために投薬形態に加えられる物質を意味する。適切な滑剤として、金属のステアリン酸塩(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、またはステアリン酸カリウム)；ステアリン酸；高い融点のろう；水に可溶の滑剤(

50

例えば、塩化ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、および d ' 1 - ロイシン)が挙げられる。滑剤は通常、それらが顆粒の表面、および顆粒と錠剤圧縮機との間になければいけないので、圧縮前の最後の段階で加えられる。組成物中の滑剤の量は、組成物の約 0 . 2 ~ 約 5 重量 % で、望ましいのは約 0 . 5 ~ 約 2 重量 % で、さらに望ましいのは約 0 . 3 ~ 約 1 . 5 重量 % であり得る。

【 0 2 0 4 】

グリデント - 顆粒が固まるのを防ぎ、その流動の性質を向上させ、その結果流動を順調にし、均質にする物質である。適切なグリデントとしては、二酸化ケイ素およびタルクが挙げられる。組成物中のグリデントの量は、組成物の約 0 . 1 ~ 約 5 重量 % 内で変わり、望ましいのは約 0 . 5 ~ 約 2 重量 % であり得る。

10

【 0 2 0 5 】

着色料 - 組成物または投薬形態に着色を提供する賦形剤である。このような賦形剤は、食品基準の染料、および吸着物質(例えば、粘土または酸化アルミニウム)に吸着した食品基準の染料を含み得る。着色料の量は、組成物の約 0 . 1 ~ 約 5 重量 % 内で変わり、望ましいのは約 0 . 1 ~ 約 1 重量 % であり得る。

【 0 2 0 6 】

バイオアベイラビリティー - 標準またはコントロールと比べて投薬される投薬形態から全身循環に吸収される活性薬成分または治療学的部分の割合および程度を意味する。

20

【 0 2 0 7 】

錠剤の調製の一般的方法は公知である。このような方法は、乾燥方法(直接圧縮およびぎっしりつめることによる顆粒の圧縮)、または湿式方法、または他の特別な手順が含まれる。投与のその他の形態(例えば、カプセル、坐薬など)の調製の従来の方法もまた公知である。

【 0 2 0 8 】

本発明の別の実施形態は、疾患(例えば、C型肝炎など)の処置のための上記で開示した本発明の化合物または薬学的組成物の使用を開示する。この方法は、このような疾患をもつ、およびこのような処置を必要とする患者に、治療学的に有効な量の本発明の化合物または薬学的組成物の投与をすることを含む。

30

【 0 2 0 9 】

さらに別の実施形態において、本発明の化合物は、単独治療様式または併用療法(例えば、二重併用、三重併用など)様式(例えば、抗ウイルスおよび/または免疫調節因子との組み合わせ)においてヒトにおけるHCVの処置のために使用され得る。このような抗ウイルスおよび/または免疫調節因子の例としては、リバビリン(Ribavirin)(Schering-Plough Corporation製、Madison、New Jersey)およびLevovirinTM(ICN Pharmaceuticals製、Costa Mesa、California)、VP 50406TM(Viropharma, Incorporated製、Exton、Pennsylvania)、ISIS 14803TM(ISIS Pharmaceuticals製、Carlsbad、California)、HeptazymeTM(Ribozyme Pharmaceutical製、Boulder、Colorado)、VX 497TM(Vertex Pharmaceuticals製、Cambridge、Massachusetts)、ThymosinTM(ScicClone Pharmaceuticals製、San Mateo、California)、MaxamineTM(Maxim Pharmaceuticals、San Diego、California)、ミコフェノレートモフェチル(mycophenolate mofetil)(Hoffmann-La Roche製、Nutley、New Jersey)、インターフェロン(例えば、インターフェロン-、PEG-インターフェロン 結合体)などが挙げられる。「PEG-インターフェロン 結合体」は、PEG分子に共有結合したインターフェロン 分子である。例示的なPEG-インターフェロン 結合体としては

40

50

、（例えば、商品名 P e g a s y s TM として販売されているような）ペグ化インターフェロン - 2 a の形態におけるインターフェロン - 2 a (R o f e r o n TM 、 H o f f m a n L a - R o c h e 製、 N u t l e y 、 N e w J e r s e y) 、（例えば、商品名 P E G - I n t r o n TM として販売されているような）ペグ化インターフェロン - 2 b の形態におけるインターフェロン - 2 b (I n t r o n TM 、 S c h e r i n g - P l o u g h C o r p o r a t i o n 製）、インターフェロン - 2 c (B e r o f o r A l p h a TM 、 B o e h r i n g e r I n g e l h e i m 製、 I n g e l h e i m 、 G e r m a n y) または天然に生じるインターフェロン のコンセンサス配列の決定によって規定されるようなコンセンサスインターフェロン (I n f e r g e n TM 、 A m g e n 製、 T h o u s a n d O a k s 、 C a l i f o r n i a) が挙げられる。 10

【 0 2 1 0 】

このような投与を必要とする患者に併用療法を投与する場合、組み合わせる治療因子、あるいは治療因子を含む薬学的組成物または組成物は、任意の順序（例えば、連続的、同時に（ c o n c u r r e n t l y ）、同時に（ s i m u l t a n e o u s l y ）など）で投与され得る。このような併用療法におけるワクチン活性の量は、異なる量（投薬量）であってもよいか、または同じ量（投薬量）であってもよい。用語「薬学的組成物」はまた、任意の薬学的に不活性な賦形剤と一緒に、バルク組成物および 1 種より多い（例えば、2 種）薬学的に活性な因子（例えば、本発明の化合物および本明細書中に開示されるさらなる因子のリストから選択されるさらなる因子）からなる個々の投薬単位の両方を包含することが意図される。このバルク組成物および各々の個々の投薬単位は、一定量の上記の「 1 種より多い薬学的に活性な因子」を含み得る。このバルク組成物は、個々の投薬単位にまだ形成されていない物質である。例示的な投薬単位は、経口投薬単位（例えば、錠剤、丸剤など）である。同様に、本発明の薬学的組成物を投与することによって患者を処置する本明細書中に開示される方法はまた、上記のバルク組成物および個々の投薬単位の投与を包含することを意図される。従って、例示的目的のために、式 I の化合物および抗ウイルス因子は、単回投与単位（例えば、カプセル、錠剤など）において一定量（投薬量）で存在し得る。2 種の異なる活性化合物の一定量を含むこのような単回投与単位の商業的な例は、 V Y T O R I N (登録商標) (M e r c k S c h e r i n g - P l o u g h P h a r m a c e u t i c a l s 、 K e n i l w o r t h 、 N e w J e r s e y から入手可能である) である。 20

【 0 2 1 1 】

前に述べたように、本発明は、本発明の化合物の互変異性体、ロータマー、エナンチオマー、およびその他の立体異性体も含む。ゆえに、当業者が理解するように、本発明の化合物のいくつかは、適切な異性体形態で存在し得る。このような変化は、本発明の範囲内で考察される。 30

【 0 2 1 2 】

本発明の別の実施形態は、本明細書中に記載した化合物の調製の方法を開示する。化合物は、当業者に公知のいくつかの技術によって調製され得る。詳しい手順は、以下の反応スキーム中に略述されている。この説明は、添付の特許請求の範囲で定義されている本発明の範囲を限定するように解釈されるべきではない。代わりの機構的な経路および類似した構造は、当業者に明白となる。 40

【 0 2 1 3 】

以下の詳しいスキームが多少の本発明の化合物の代表の調製を述べているとしても、天然または人工両方のアミノ酸の適切な代用が、このような代用に基づいて望ましい化合物を形成することを理解する。このような変化は、本発明の範囲内で考察される。 50

【 0 2 1 4 】

（略語）

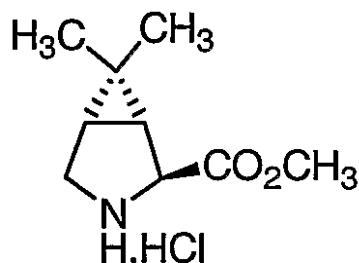
スキーム、調製、および実施例において記載されている略語は以下である：

T H F : テトラヒドロフラン

D M F : N , N - ジメチルホルムアミド

E t O A c : 酢酸エチル	
A c O H : 酢酸	
H O O B t : 3 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾン - 4 (3 H) - オン	
E D C 1 : 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチル - カルボジイミド塩酸塩	
N M M : N - メチルモルホリン	
A D D P : 1 , 1 ' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン	
D E A D : ジエチルアゾジカルボキシレート	
M e O H : メタノール	
E t O H : エタノール	
E t 2 O : ジエチルエーテル	10
D M S O : ジメチルスルホキシド	
H O B t : N - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
P y B r O P : ブロモ - t r i s - ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩	
D C M : ジクロロメタン	
D C C : 1 , 3 - ジシクロヘキシカルボジイミド	
T E M P O : 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - 1 - ピペリジニルオキシ	
P h g : フェニルグリシン	
C h g : シクロヘキシカルボニルグリシン	
B n : ベンジル	
B z 1 : ベンジル	20
E t : エチル	
P h : フェニル	
i B o c : イソブトキシカルボニル	
i P r : イソプロピル	
^t B u または B u ^t : t e r t - ブチル	
B O C : t e r t - ブチルオキシカルボニル	
C b z : ベンジルオキシカルボニル	
C p : シクロペンチルジエニル	
T s : p - トルエンスルホニル	
M e : メチル	30
H A T U : O - (7 - アザベンゾトリアゾル - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩	
D M A P : 4 - N , N - ジメチルアミノピリジン	
B O P : ベンゾトリアゾル - 1 - イル - オキシ - トリス (ジメチルアミノ) ヘキサフルオロリン酸塩	
P C C : ピリジニウムクロロクロム酸塩	
K H M D S : ヘキサメチルジシラジドカリウムまたはビス (トリメチルシリルアミド) カリウム	
N a H M D S : ヘキサメチルジシラジドナトリウムまたはビス (トリメチルシリルアミド) ナトリウム	40
L i H M D S : ヘキサメチルジシラジドリチウムまたはビス (トリメチルシリルアミド) リチウム	
1 0 % P d / C : 炭素中 1 0 重量 % パラジウム	
T G : チオグリセロール	
【実施例】	
【 0 2 1 5 】	
（実施例）	
（中間体 1 . 0 1 の調製）	
【 0 2 1 6 】	

【化118】



1.01

10

このアミノエステル 1.01 を、 R. Zhang and J. S. Madalengoitia (J. Org. Chem. 1999, 64, 330) の方法に沿って調製したが、この Boc 基を Boc - 保護化アミノ酸をメタノール媒体の HCl と反応させて切斷したこと（この脱保護化には、ジオキサン中の 4 M の HCl も使用した）は例外とした。（注意：この報告されている合成の変更において、このスルホニウムイリドは、これに相当するホスホニウムイリドに取り替えられた）。

【0217】

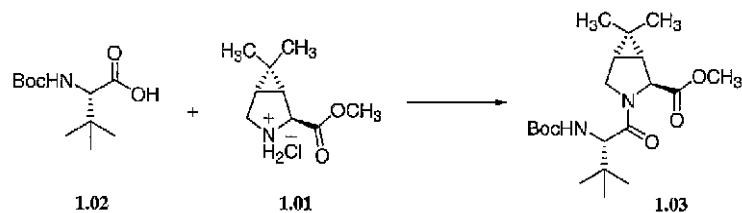
(中間体 1.04 の調製)

(手順 1)

20

【0218】

【化119】



乾燥した CH_2Cl_2 / DMF (50 ml, 1 : 1) 中の Boc - tert - Leu 1.02 (Fluka, 5.0 g, 21.6 mmol) の溶液を 0 $^{\circ}\text{C}$ まで冷却し、アミン塩 1.02 (5.3 g, 25.7 mmol) 、 NMM (6.5 g, 64.8 mmol) および BOP 試薬 (11.6 g, 25.7 mmol) で処理した。この反応物を室温で 24 時間攪拌し、水性 HCl (1 M) で希釈し、そして CH_2Cl_2 で抽出した。この合わせた有機層を HCl (水性、 1 M) 、飽和した NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 (MgSO_4) で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮し、クロマトグラフィー (SiO_2 、アセトン / ヘキサン 1 : 5) により精製して、無色の固体の 1.03 を得た。

30

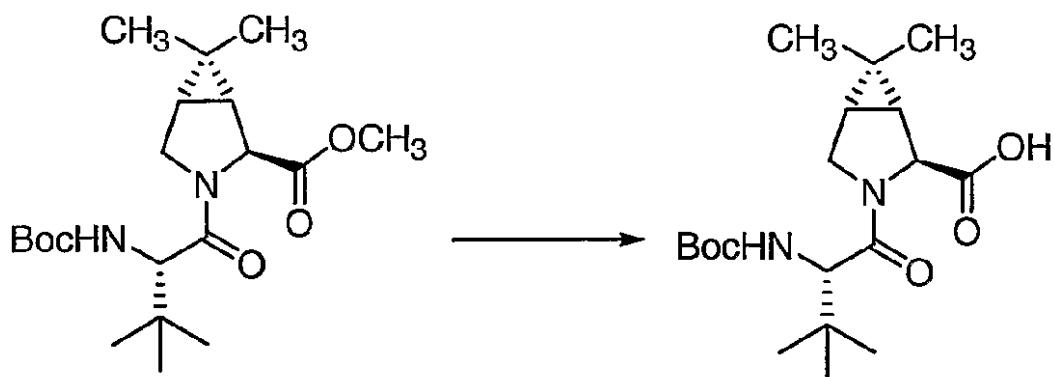
【0219】

(手順 2)

【0220】

40

【化120】



1.03

1.04

THF / H₂O (1 : 1) 中のメチルエステル 1.03 (4.0 g, 10.05 mmol) の溶液を LiOH · H₂O (429 mg, 10.05 mmol) で処理し、室温で 3 時間攪拌した。この反応混合物を水性 HCl で酸性化し、真空中で濃縮し、必要な中間体である遊離酸 1.04 を得た。

20

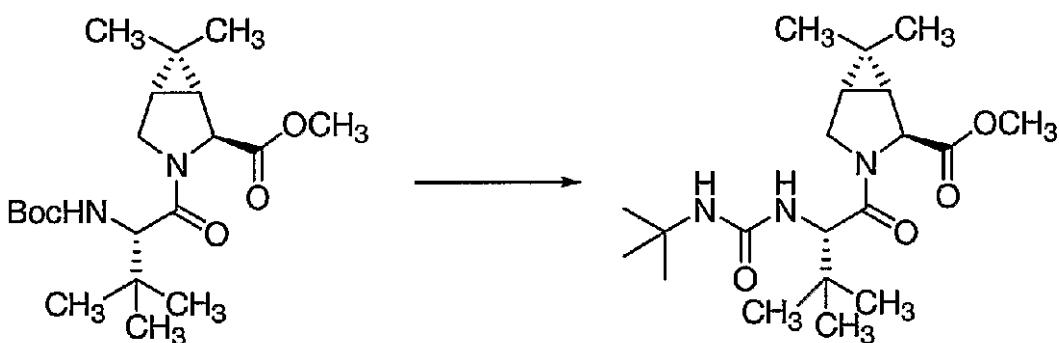
【0221】

(中間体 1.06 の調製)

(手順 1)

【0222】

【化121】



1.03

1.05

メチルエステル 1.03 (4.0 g, 10.46 mmol) の溶液を HCl (ジオキサン中 4 M の溶液) 中に溶解し、室温で 3 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮し、次の手順でこれ以上精製せずに使用するアミン塩酸塩を得た。

40

【0223】

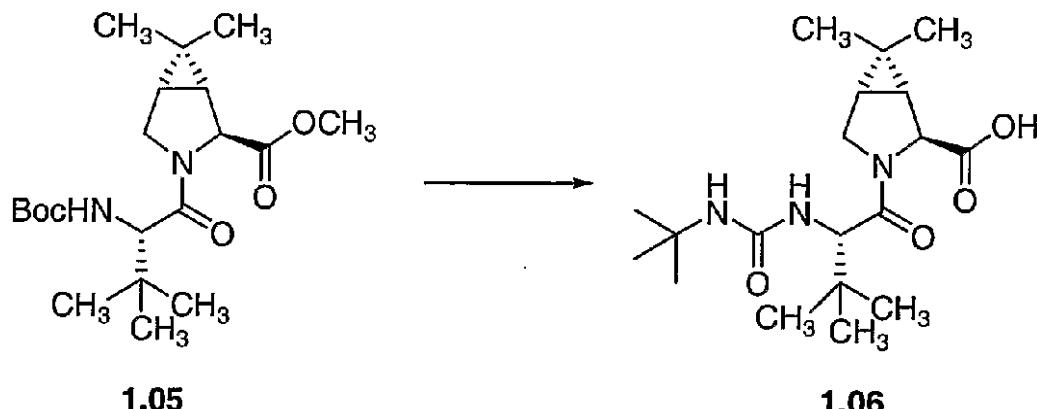
CH₂Cl₂ (10 ml) 中のこのアミン塩酸塩 (397 mg, 1.24 mmol) の溶液を -78 ℃ まで冷却し、tert-ブチルイソシアネート (250 mg, 2.5 mmol) で処理し、室温で一晩攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮し、その残渣を水性 HCl (1 M) で希釈し、そして CH₂Cl₂ で抽出した。この合わせた有機層を水性 HCl (1 M)、飽和した NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。この有機層を乾燥し、ろ過し、そして真空中で濃縮し、そしてその残渣をクロマトグラフィー (SiO₂、アセトン / ヘキサン 1 : 4) で精製して、無色の固体の 1.05 を得た。

【0224】

(手順 2)

50

【 0 2 2 5 】
【 化 1 2 2 】



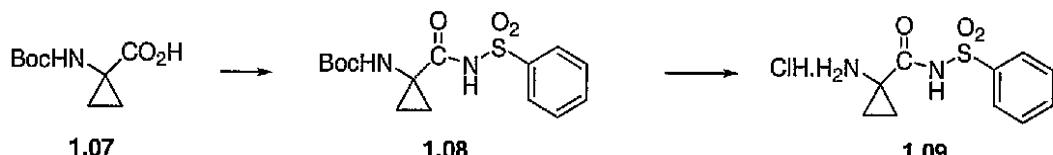
THF/H₂O(1:1, 5 ml)中のメチルエステル1.05(381mg, 1.0mmol)の溶液をLiOH·H₂O(62mg, 1.5mmol)で処理し、室温で3時間攪拌した。この反応混合物を水性HC1で酸性化し、真空中で濃縮して、遊離酸1.06を得た。

【 0 2 2 6 】

(中間体 1. 0 9 の調製)

[0 2 2 7]

【化 1 2 3 】



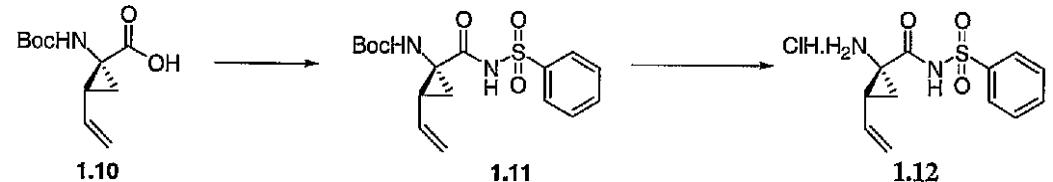
D M F (1 0 . 0 m l) 中のカルボン酸 1 . 0 7 (F l u k a 、 1 . 0 g 、 4 . 9 7 m o l) にフェニルスルホンアミド (7 8 0 . 8 m g 、 4 . 9 7 m m o l) を加え、その後 H A T U (1 . 9 g 、 4 . 9 7 m m o l) を 0 °C の温度下で加えた。3 時間後、この反応を 1 N の H C l で停止させ、E t O A c で希釈した後、水で洗浄した。この有機層を濃縮し、ジオキサン中の 4 N の H C l で処理し、1 . 0 9 (2 0 0 . 0 m g 、 0 . 1 4 4 m o l) を得た。

〔 0 2 2 8 〕

(中間体 1 . 1 2 の調製)

[0 2 2 9]

【化 1 2 4 】



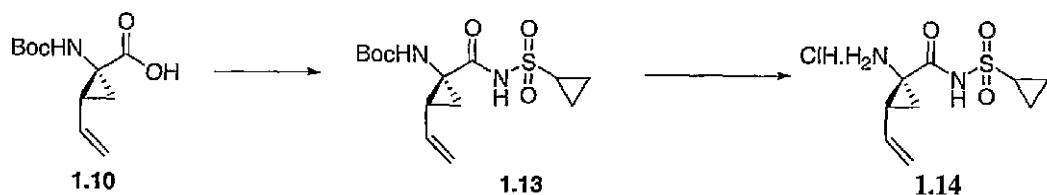
この中間体 1.12 を、1.10 から始まる中間体 1.09 の調製の方法に沿って調製した。化合物 1.10 は、C. Fliche et al. (Synthetic Communications 1994, 24 (20), 2873) の方法を使用して調製し得る。

[0 2 3 0]

(中間体 1 . 1 4 の調製)

[0 2 3 1]

【化125】



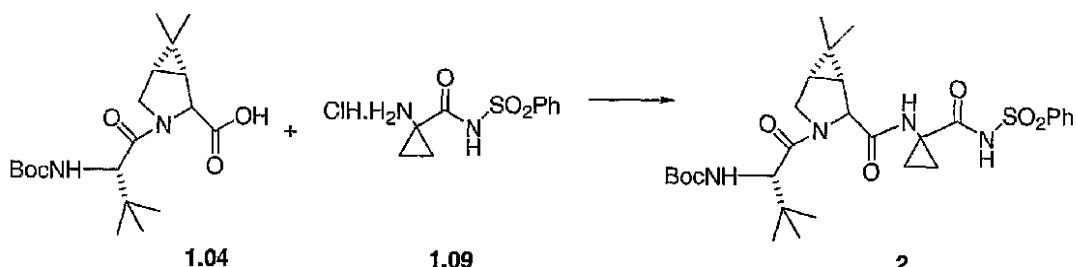
この中間体 1.13 を、Campbell et al. (WO 2002060926) の方法を使用して調製した。この中間体 1.14 を、1.08 から始まる中間体 1.09 の調製の方法に沿って調製した。 10

【0232】

(実施例2 式2の化合物の調製)

【0233】

【化126】



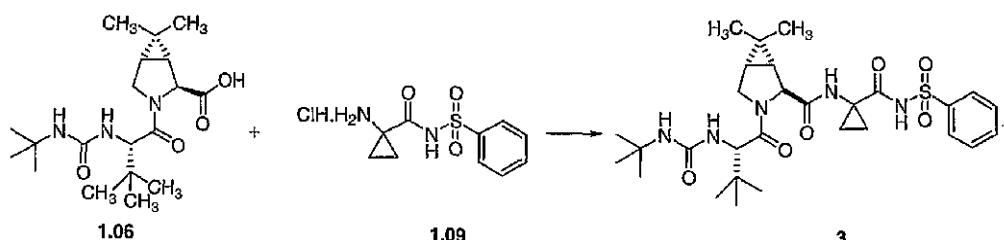
DMF (5.0 ml) 中の中間体 1.04 (75.0 mg, 0.20 mmol) および 1.09 (100.0 mg, 0.36 mmol) の冷却した (0) 溶液に、HATU (Aldrich, 76.05 mg, 0.20 mmol) を加え、その後 DIP EA (0.102 ml, 6 mmol) を加えた。この反応混合物を 2 日間攪拌し、その後室温まで温め、酢酸エチル (40.0 ml) で希釈し、0.05 ml の 1M の H_3PO_4 を含有した 5% KH_2PO_4 とブラインで洗浄した。この有機層を $MgSO_4$ によって乾燥し、ろ過し、そして濃縮して乾燥状態にした。残渣を、アセトン - CH_2Cl_2 (1:9 から 1:1) を使用してシリカゲルによって精製し、34.0 mg の式2の生成物を得た (28% 収率) ; LCMS : (591.1 : M + 1)。 30

【0234】

(実施例3 式3の化合物の調製)

【0235】

【化127】



DMF (5.0 ml) 中の中間体 1.06 (75.0 mg, 0.2 mmol) および 1.09 (100.0 mg, 0.36 mmol) の冷却した (0) 溶液に、HATU (Aldrich, 76.05 mg, 0.20 mmol) を加え、その後 DIP EA (0.102 ml, 6 mmol) を加えた。この反応混合物を 2 日間攪拌し、その後室温まで温め、酢酸エチル (40.0 ml) で希釈し、0.05 ml の 1M の H_3PO_4 を含有した 5% KH_2PO_4 とブラインで洗浄した。有機層を $MgSO_4$ によって乾燥し、ろ過し 40

10

20

30

40

50

、そして濃縮して乾燥状態にした。残渣を、アセトン - CH_2Cl_2 (1:9から1:1)を使用してシリカゲルによって精製し、8.0mgの式3の生成物を得た(6.5%収率) ; L C M S : (590.1)。

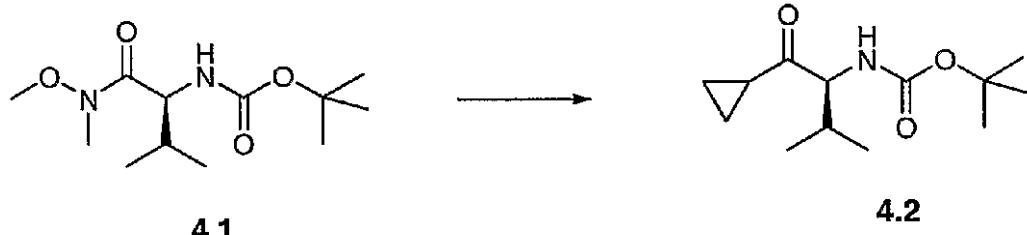
【0236】

(実施例4 式4の化合物の調製)

(手順1)

【0237】

【化128】



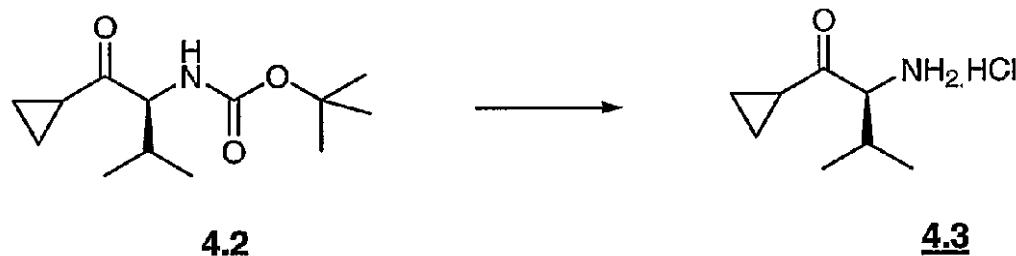
THF中のアミド4.1(0.5g、1eq)に、臭化シクロプロピルマグネシウム(4eq、7.68mmol)を0で加えた。この反応を15分後に室温まで温め、そしてこの反応物を室温で5時間攪拌し、その後、1NのHClを加えてこの反応を停止した。反応物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄した。この有機層をMgSO₄によって乾燥し、ヘキサン中の10%EtOAcを使用してカラムクロマトグラフィーにかけて精製して、0.2gの生成物4.2を得た。収率43.1%。

【0238】

(手順2)

【0239】

【化129】



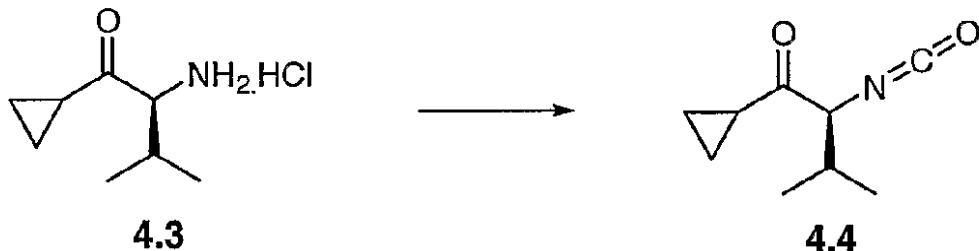
N-Boc保護化アミン4.2(0.2g)に、4MのHCl(ジオキサン中)を加えた。この反応物を室温で50分間攪拌し、TLCはこの反応が完了していることを示した。この混合物を乾燥状態まで濃縮し、0.162gの生成物4.3を得た。

【0240】

(手順3)

【0241】

【化130】



CH_2Cl_2 (2eq、1.65mmol)、 NaHCO_3 (5ml飽和水溶液)中の

10

20

30

40

50

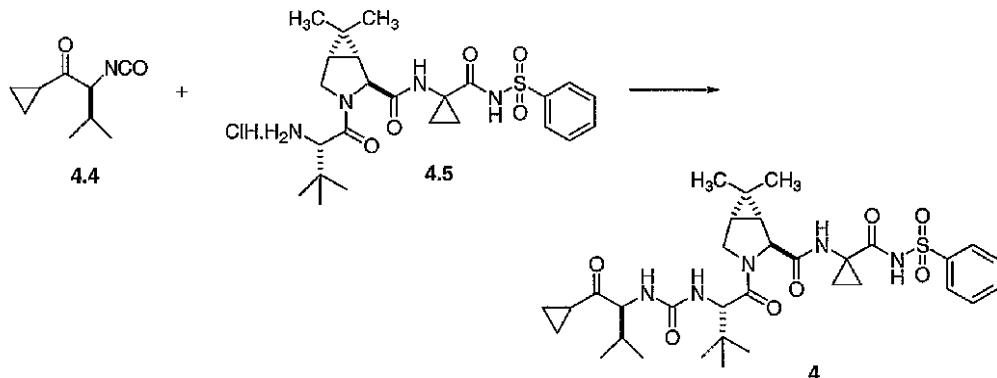
ホスゲンに、0で4.3を加えた。この混合物を室温で2.5時間攪拌した。漏斗で分離した。有機層をNa₂SO₄(無水)によって乾燥した。冷却浴を用いてこの容量を半分まで濃縮した。これを10mlまで希釈して、所望していたイソシアネート4.4をジクロロメタン中0.083Mの溶液として得た。

【0242】

(手順4)

【0243】

【化131】



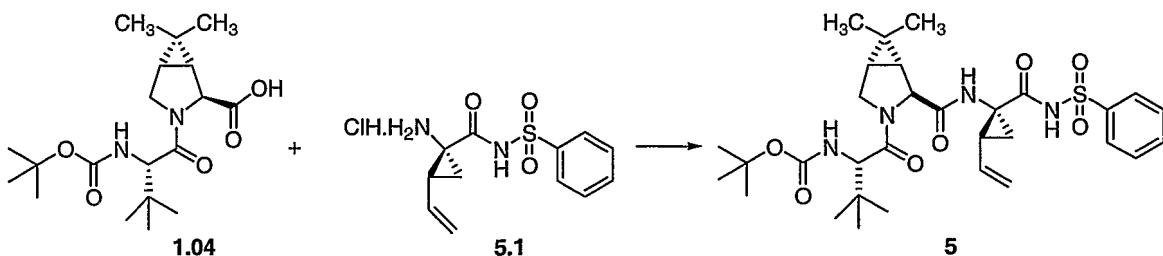
CH₂Cl₂(2.0ml)中の2を4NのHClで30分間処理して調製されるアミン塩酸塩4.5(30.0mg、0.062mmol)の冷却した(0)溶液に、4.4(2.5ml、1.25mmol)を加え、その後DIPSEA(3eq.)を加えた。この反応混合物を室温で1.2時間攪拌し、酢酸エチル(20.0ml)で希釈し、3%クエン酸、ブラインおよび飽和したNaHCO₃で洗浄した。この有機層をMgSO₄によって乾燥し、ろ過し、濃縮して、乾燥状態にした。残渣を、アセトン-CH₂Cl₂(1:9から1:1)を使用してシリカゲルによって精製し、17.0mgの式4の生成物を得た(40%収率)；LCMS：(658.2:M+1)。

【0244】

(実施例5 式5の化合物の調製)

【0245】

【化132】



DMF(10.0ml)中のこの酸1.04(763mg、3.36mmol)およびアミン塩5.1(791.8mg、5.04mmol)の冷却した(0)溶液に、HTU(1.64g、5.6mmol)を加え、その後DIPSEA(2.24ml、12.96mmol)を加えた。この反応混合物を2日間攪拌し、その後室温まで温め、酢酸エチル(40.0ml)で希釈し、5%H₃PO₄を含有したKH₂PO₄(0.05M)、ブラインおよびNaHCO₃で洗浄した。この有機層をMgSO₄によって乾燥し、ろ過し、濃縮して、乾燥状態にした。残渣を、アセトン-CH₂Cl₂(1:9から1:1)を使用してシリカゲルによって精製し、134.0mgの式5の生成物を得た(6%収率)；LCMS：(617.1:M+1)。

【0246】

(実施例6 式6の化合物の調製)

10

20

30

40

50

(手順1)
【0247】
【化133】



10

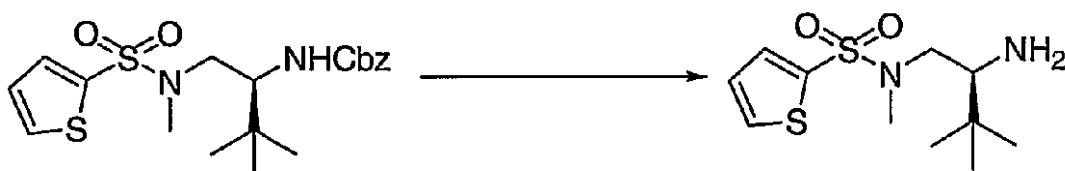
6.1**6.2**

0 で、 CH_2Cl_2 中のアミン 6.1* (900 mg、3.40 mmol) の溶液を、 NMM (511 mg、5.10 mmol) および塩化チオフェンスルホニル (928 mg、5.10 mmol) で処理して、0 で 12 時間攪拌した。この反応混合物を CH_2Cl_2 (300 ml) で希釈し、過剰の水性 HCl (1 M、500 ml) で洗浄した。この有機層を (MgSO_4) で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮し、クロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン / EtOAc 1 : 9 1 : 1) によって精製して、無色の固体のスルホンアミド 6.2 を得た (1.00 g)。

20

* tert-Leu-NH-CH_3 (TCL、Jpn) の Cbz 保護化およびそれに続く $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ による還元によって得られる。

【0248】
(手順2)
【0249】
【化134】



30

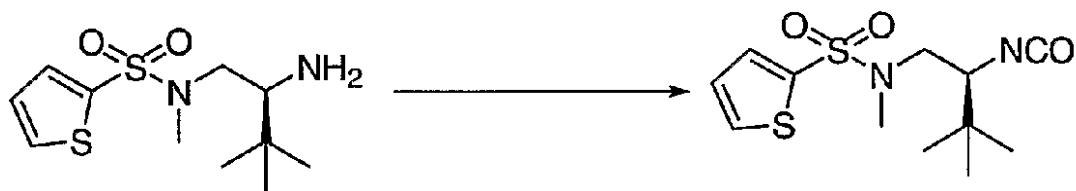
6.2**6.3**

Cbz-保護化化合物 6.2 (1.00 g、2.118 mmol) の溶液を、TFA (30 ml) およびジメチルスルフィド (7.78 ml) で 0 で処理し、そして室温で 3 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮し、水性 NaOH (100 ml) で希釈した。このアミンを塩化メチレン (2×100 ml) で抽出し、その合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、その後の反応で精製することなく使用する 6.3 (800 mg) を得た。MS (m/z、相対強度) 277 [(M + H)⁺、100]、190 (50)。

40

【0250】
(手順3)
【0251】

【化135】



6.3

6.4

10

0 度 CH_2Cl_2 (10 ml)、水性の飽和した NaHCO_3 (10 ml) 中の脱保護化アミン 6.3 (800 mg, 2.9 mmol) の溶液を、ホスゲン (5 ml、トルエン中 15 % の溶液) で処理し、0 度で 2 時間攪拌した。この反応混合物を、 CH_2Cl_2 (50 ml) で希釈し、この有機層を冷たい水性 NaHCO_3 で洗浄した。この有機層を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、10 ml のトルエンでさらに希釈し、この塩化メチレンの層を濃縮して、6.4 の溶液として使用した。

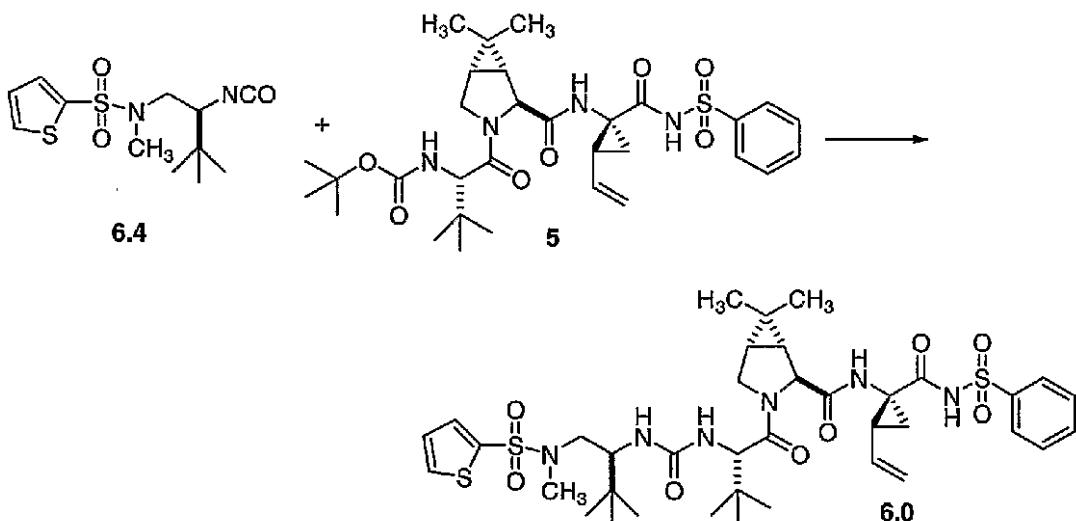
【0252】

(手順4)

【0253】

【化136】

20



30

CH_2Cl_2 (2.0 ml) 中のこの 5 のアミン塩酸塩 (18 mg, 0.03 mmol) の冷却した (0 度) 溶液に、6.4 (0.5 ml, 0.075 mmol) を加え、その後 DIPPEA (3 eq.) を加えた。この反応混合物を室温で 1.2 時間攪拌し、酢酸エチル (20.0 ml) で希釈し、3 % クエン酸、ブライン、および飽和した NaHCO_3 で洗浄した。この有機層を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥状態にした。残渣を、アセトン - CH_2Cl_2 (1:9 から 1:1) を使用してシリカゲルによって精製し、10.0 mg の式 6 の生成物を得た (43 % 収率)；LCMS: (819.2 : M + 1)。

40

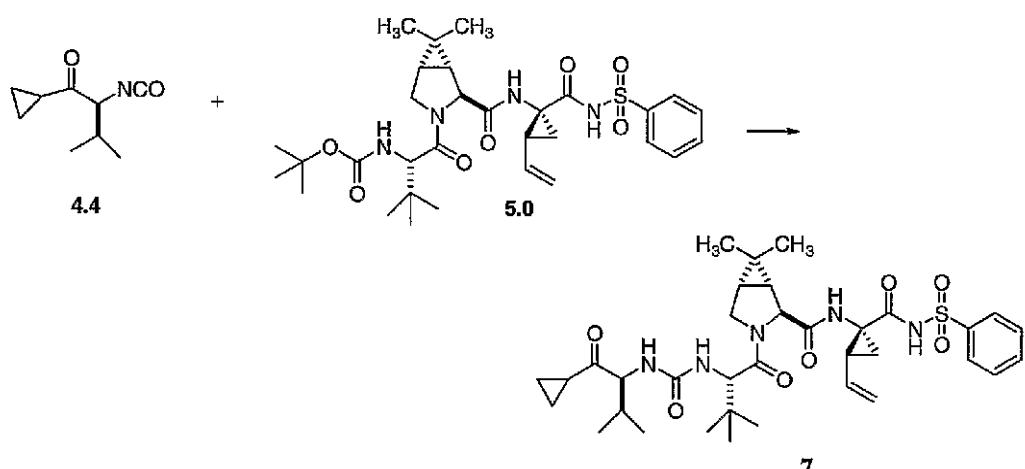
表 1 に記載される HCV 阻害因子 11 を、先に記載された一般的な手順に従って、式 2 の中間体を使用して調製した。

【0254】

(実施例 7 式 7 の化合物の調製)

【0255】

【化137】



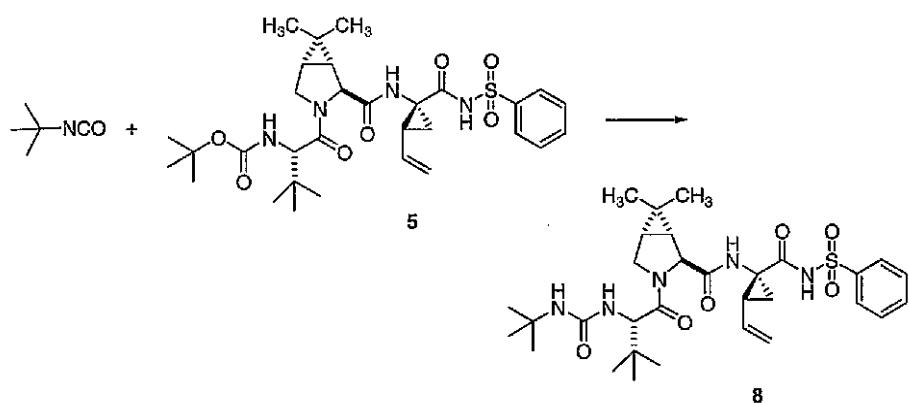
化合物5 (18 mg、0.03 mmol)に、2 mlの4N HCl/ジオキサンを加え、30分間攪拌し、濃縮して薄い黄色の固体を得た。CH₂Cl₂ (2.0 ml)中のこの5のアミン塩酸塩の冷却した(0)溶液に、4.4 (0.18 ml、0.09 mmol)を加え、その後DIPSEA (3 eq.)を加えた。この反応混合物を室温で1.2時間攪拌し、酢酸エチル (20.0 ml)で希釈し、3%クエン酸および飽和したNaHCO₃で洗浄した。この有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥状態にした。残渣を、アセトン-CH₂Cl₂ (1:9から1:1)を使用してシリカゲルによって精製し、8.0 mgの式7の生成物を得た(37%収率)；LCMS: (684.2:M+1)。

【0256】

(実施例8 式8の化合物の調製)

【0257】

【化138】

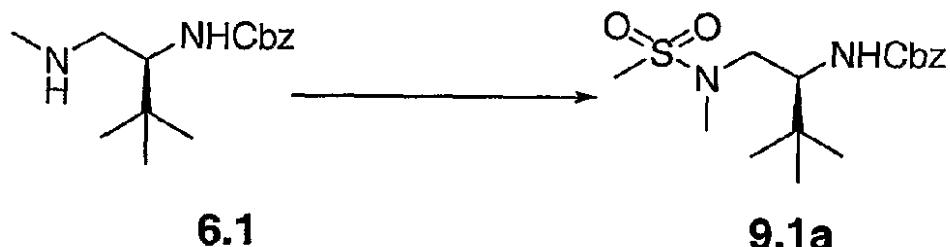


CH₂Cl₂ (2.0 ml)中のこの化合物5のアミン塩酸塩 (18 mg、0.03 mmol)の冷却した(0)溶液に、t-ブチルイソシアネート (Aldrich、10 mg、0.10 mmol)を加え、その後DIPSEA (3 eq.)を加えた。この反応混合物を室温で1.2時間攪拌し、酢酸エチル (20.0 ml)で希釈し、3%クエン酸、ブラインおよび飽和したNaHCO₃で洗浄した。この有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥状態にした。残渣を、アセトン-CH₂Cl₂ (1:9から1:1)を使用してシリカゲルによって精製し、4.0 mgの式8の生成物を得た(24%収率)；LCMS: (617.1:M+1)。

【0258】

(実施例9 式9の化合物の調製：)

(手順 1)
【0259】
【化139】



10

0 下で CH_2Cl_2 中のこのアミン 6.1* (900 mg, 3.40 mmol) の溶液を NMM (5.11 mg, 5.10 mmol) および塩化メタンスルホニルホニル (585 mg, 5.10 mmol) で処理し、0 で 12 時間攪拌した。この反応混合物を CH_2Cl_2 (300 ml) で希釈し、過剰の水性 HCl (1 M, 500 ml) で洗浄した。この有機層を (MgSO_4) で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮し、クロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン / EtOAc 1 : 9 1 : 1) によって精製して、メチルスルホンアミド 9.1a (1.00 g) を得た。

20

【0260】

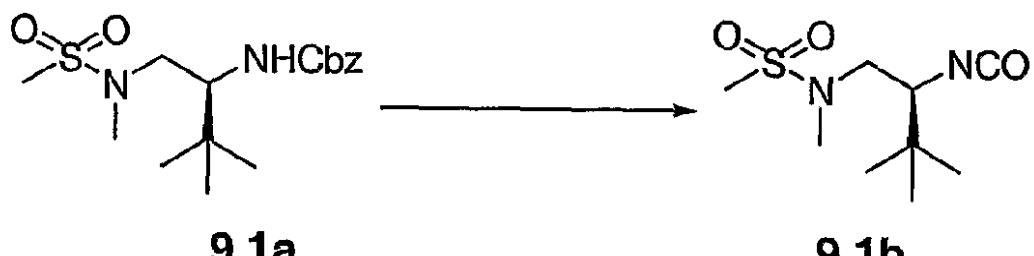
* *tert*-Leu-NH- CH_3 (TCL, Jpn) の Cbz 保護化およびそれに続く $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ による還元によって得られる。

【0261】

(手順 2)

【0262】

【化140】



30

メタノール (30 ml) 中のメタンスルホンアミド 9.1a (1.0 g, 2.9 mmol) の溶液を、パラジウム (200 mg, 10% w/t/C) で処理し、60 psi で 3 時間水素付加した。この反応混合物をセライトの栓を通してろ過し、このろ過液を真空中で濃縮した。この残渣を、その後の反応でこれ以上精製することなしに直接使用した。

40

【0263】

0 で CH_2Cl_2 (10 ml) / 水性の飽和した NaHCO_3 (10 ml) 中の脱保護化アミンの溶液をホスゲン (5 ml、トルエン中 15% の溶液) で処理し、0 で 2 時間攪拌した。この反応混合物を CH_2Cl_2 (50 ml) で希釈し、この有機層を冷たい水性 NaHCO_3 で洗浄した。この有機層を (MgSO_4) で乾燥し、ろ過し、さらに 10 ml のトルエンで希釈し、この塩化メチレンの層を濃縮して、9.1b の溶液として使用した。

40

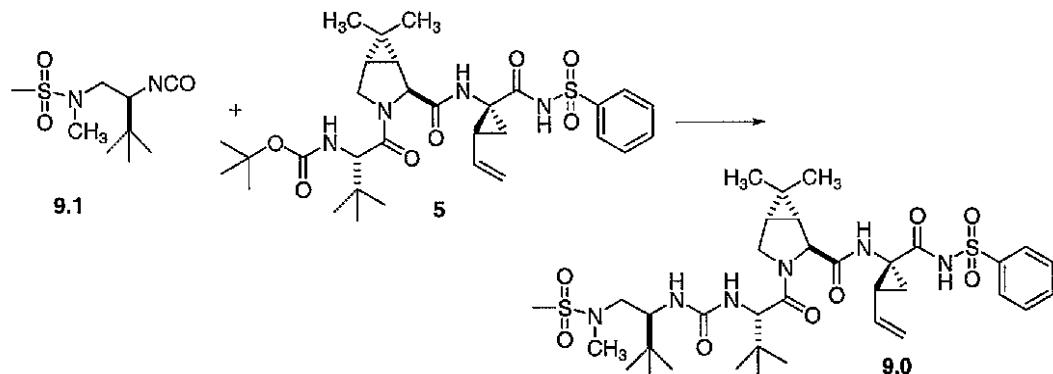
【0264】

(手順 3)

【0265】

50

【化141】



化合物5 (18 mg、0.03 mmol)に2mlの4N HCl/ジオキサンを加え、30分間攪拌し、濃縮して、薄い黄色の固体を得た。CH₂Cl₂ (2.0 ml)中のこの5のアミン塩酸塩の冷却した(0)溶液に、9.1b (0.5 ml、0.075 mmol)を加え、その後DIPPEA (3 eq.)を加えた。この反応混合物を室温で1.2時間攪拌し、酢酸エチル (20.0 ml)で希釈し、3%クエン酸、ブラインおよび飽和したNaHCO₃で洗浄した。この有機層をMgSO₄によって乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥状態にした。残渣を、アセトン-CH₂Cl₂ (1:9から1:1)を使用してシリカゲルによって精製し、10.0 mgの式9の生成物を得た(43%収率)；LCMS: (752.2: M + 1)。

20

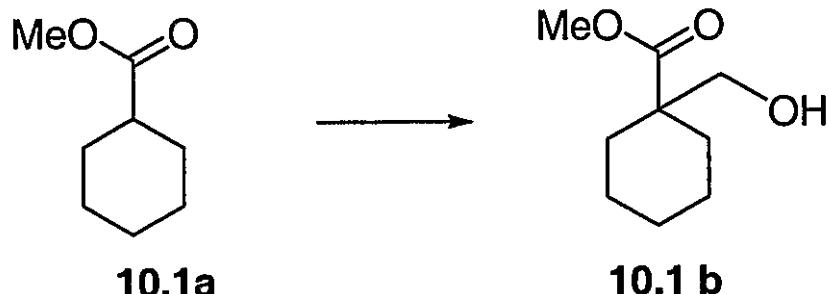
【0266】

(実施例10 式10の化合物の調製)

(手順1)

【0267】

【化142】



無水THF (200 ml)中のメチルシクロヘキサンカルボン酸塩10.1a (11.1 g; 7.8 mmol)の攪拌された溶液に、-78で、窒素雰囲気下で、KHMDS (トルエン中0.5 Mの溶液200 ml)を一滴ずつ添加した。この添加が終了したとき、ベンジルクロロメチルエーテル (TCL、18.6 ml; 13.4 mmol)の添加の前に、この反応をこの温度でさらに0.5時間維持した。この反応物を一晩かけて室温まで温めて、水 (100 ml)を加えた。水による後処理により残渣を得、それをEtOAc；ヘキサン (1:10)を溶出剤として使用したシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製して、所望していた不純の中間体のエーテル (14.98 g)を無色の油状物として得た。

40

【0268】

MeOH (80 ml)中の10%Pd/C (0.5 g)および前述の粗製のエーテルとの黒色懸濁物を、一晩、室温で窒素雰囲気下(バルーン)にさらした。この反応物をセライトのパッドを通してろ過し、その固体をメタノールで完全に洗浄した。この合わせたろ過液を減圧下で濃縮し、この粗製の生成物をEtOAc；ヘキサン (1:5)を使用してシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製して、無色の油状物の第一級アルコール (1

50

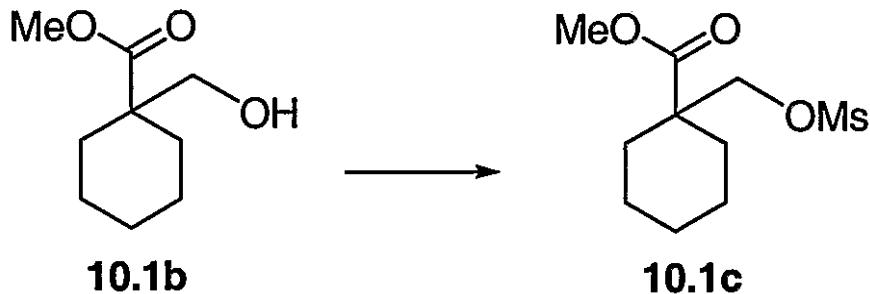
0.1b ; 0.62g)を得た。

【0269】

(手順2)

【0270】

【化143】



0.、窒素雰囲気下で、攪拌したこの第一級アルコールの溶液(10.1b ; 0.62g)に、塩化メタンスルホニル(0.31m1)を加え、その後トリエチルアミン(0.75m1)を加えた。生じた混合物をこの温度で0.5時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc内に抽出し、1MのHCl、飽和した水性のNaHCO₃、水で洗浄し、(MgSO₄)で乾燥し、濃縮した。黄色い油状物として、この残渣(メシラート10.1c ; 0.74g)を得、これを直後の手順で精製することなく使用した。

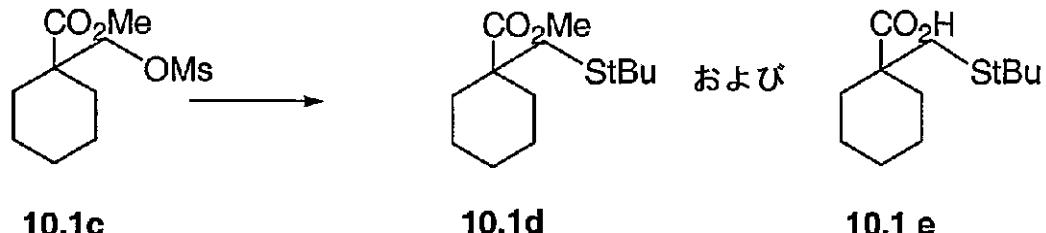
20

【0271】

(手順3)

【0272】

【化144】



窒素雰囲気下で氷浴で冷やしながら、ジメチルホルムアミド(20m1；無水；1d)を水素化ナトリウム(0.56g；1d)に加え、tert-ブチルメルカプタンをこの懸濁液に加えた。この添加が終了したら、このメシラート(10.1c ; 2.00g)のアルコール；10.1bから上記のように調製する)を加え、この生じた混合物を室温で一晩攪拌した。この反応物をEtOAcと水に分配し、その有機層を分離し、(MgSO₄)で乾燥した。EtOAc-ヘキサン(2:98)を使用してシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにかけ、硫化メチルエステル(10.1d ; 1.75g)を得た。

40

【0273】

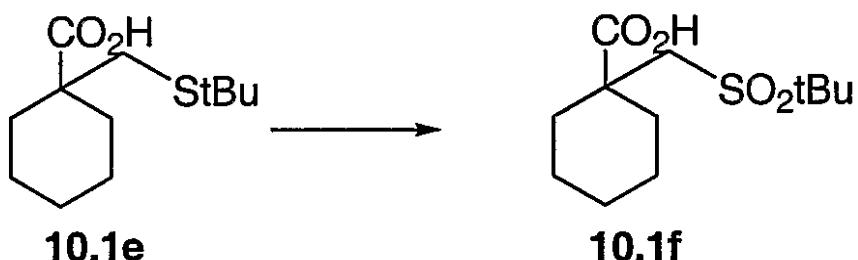
この水性の層にEtOAcを加え、そして、この水の層がpH=1になるまで10%の水性HClを加えた。この有機層を分離して、水で洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮して、白色固体のスルフィドカルボン酸(10.1e ; 0.747g)を得た。

【0274】

(手順4)

【0275】

【化145】



10

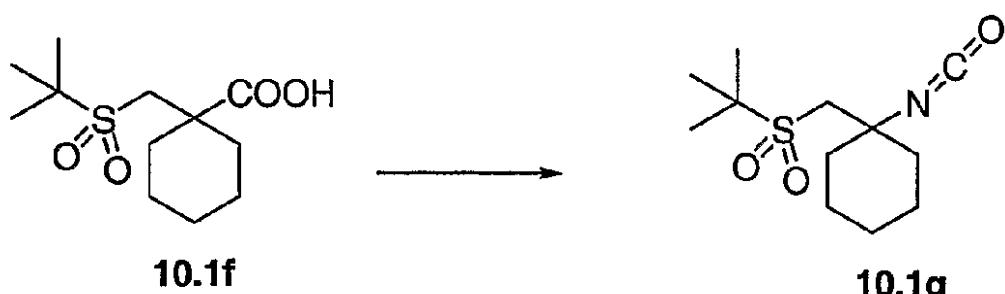
メタノール中(75 ml)のこのスルフィド(10.1e; 2.287 g)に、オキソ(18.00 g; Aldrichより)の溶液を加え、生じた白色懸濁液を室温で一晩攪拌した。この揮発したものを減圧下で除去し、この白色固体を EtOAc と水に分配した。この有機層を分離し、乾燥し、濃縮して、スルホン(10.1f; 2.52 g; いくらかの溶媒を含む)を得た。

【0276】

(手順5)

【0277】

【化146】



20

トルエン 50 ml 中の酸 10.1f (1.61 g) の溶液を、DPPA (1 eq, 1.33 ml, d 1.270) およびトリエチルアミン (1 eq, 0.85 ml, d 0.726) で処理した。この混合物を 2 時間 100℃ まで熱した。この反応混合物を水性の飽和した NaHCO₃ で希釈し、ジクロロメタン (2 × 100 ml) で抽出した。この合わせた有機層を水性の飽和した NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。この有機層を MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、だいたい 20 ml の溶媒が残るまで減圧下で濃縮した。この生成物 1.01 g の溶液を、トルエンを使用して、イソシアネート 0.2 M の濃度まで調整した。

30

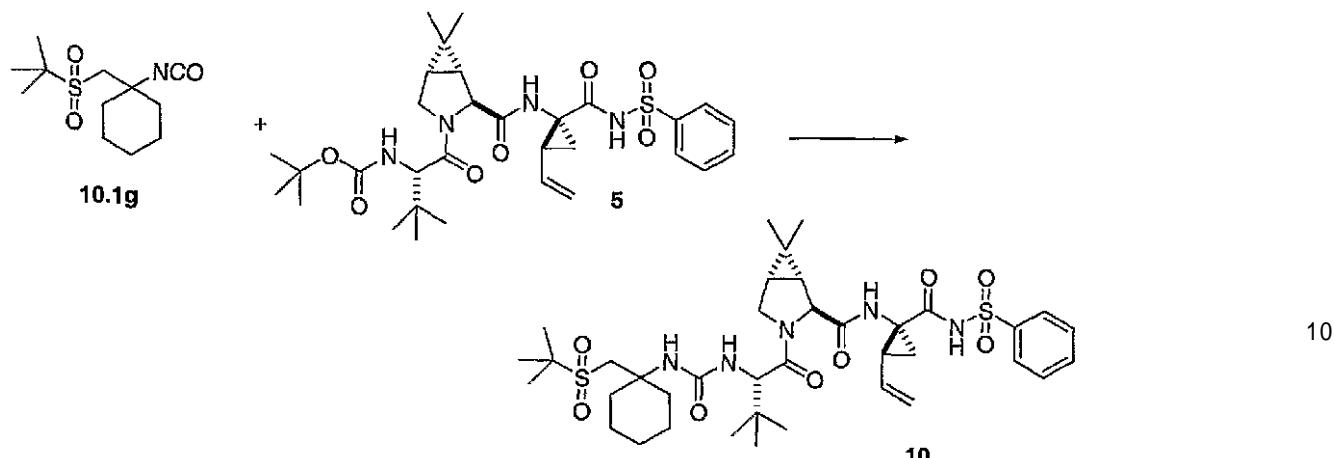
【0278】

(手順6)

【0279】

40

【化147】



CH_2Cl_2 (2.0 ml) 中の化合物 5 のアミン塩酸塩 (18 mg, 0.07 mmol) の冷却した (0°) の溶液に、10.1 g (19.7 mg, 0.076 mmol) を加え、その後 DIPEA (3 eq.) を加えた。この反応混合物を室温で 1.2 時間攪拌し、酢酸エチル (20.0 ml) で希釈し、3% クエン酸およびブライインで洗浄し、 NaHCO_3 で乾燥した。この有機層を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥状態にした。残渣を、アセトン - CH_2Cl_2 (1:9 から 1:1) を使用してシリカゲルによって精製し、10.0 mg の式 10 の生成物を得た (43% 収率)；LCMS: (777.2 : M + 1) 20

【0280】

表 1 に記載される HCV 阻害因子 12、13、および 14 を、先に記載された化合物 5 および 6 の調製のための一般的な手順に従って、式 1.14 の中間体を使用して調製した。

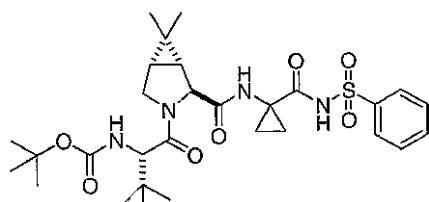
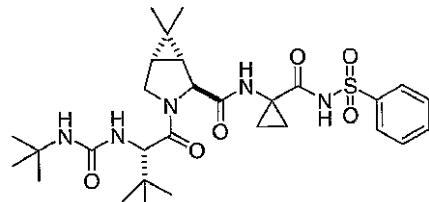
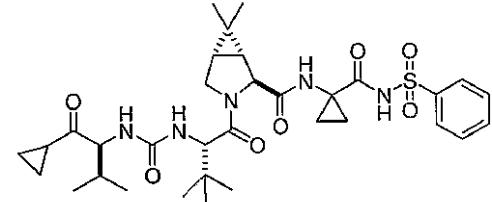
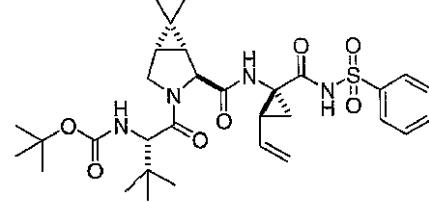
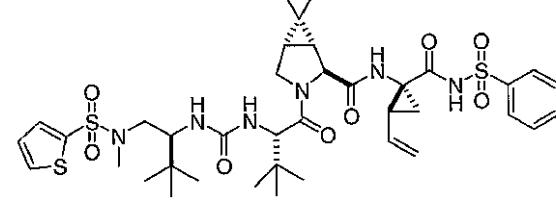
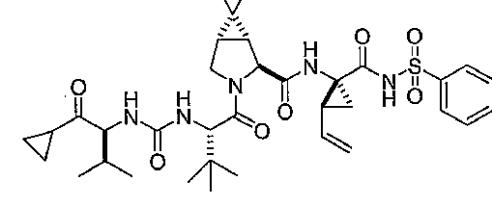
【0281】

カテゴリー A は $K_i < 100 \text{ nM}$ を有し、カテゴリー B は $K_i > 100 \text{ nM}$ を有することに従った以下の表 1 に記載される化合物。

【0282】

【化148】

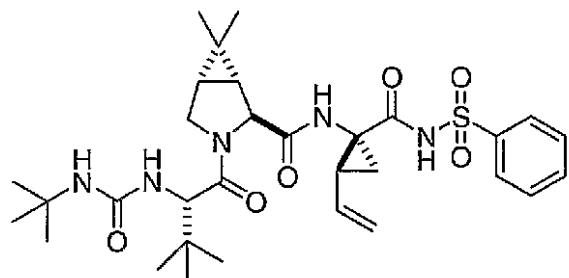
表1

エントリー	構造	Ki
2		B 10
3		B
4		B 20
5		B
6		A 30
7		A 40

【0283】

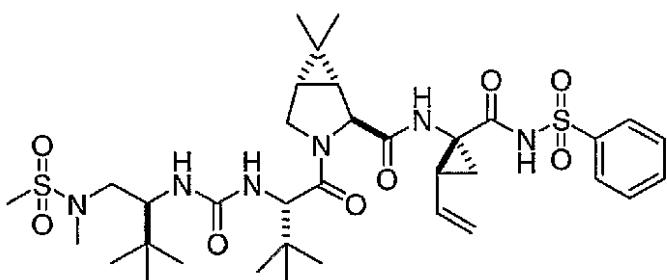
【化 1 4 9】

8



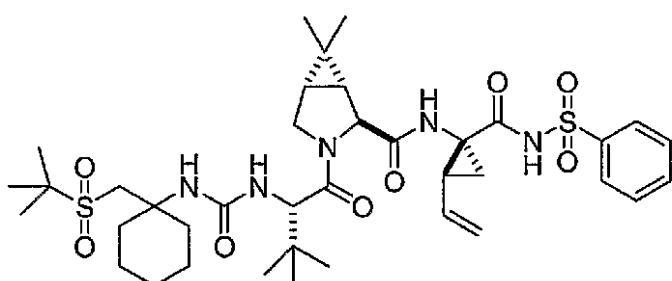
B

9



A

10

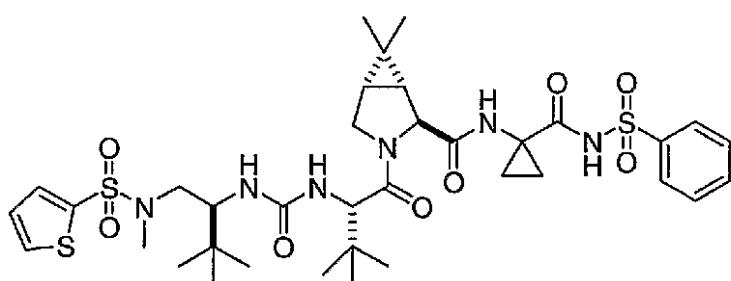


A

10

20

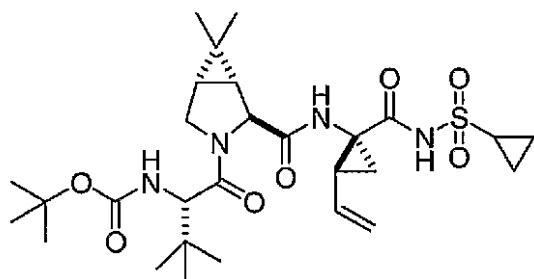
11



B

30

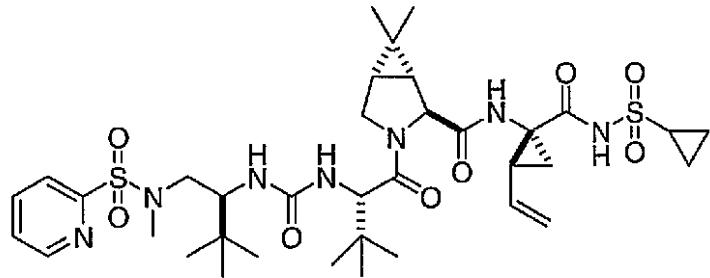
12



A

40

13



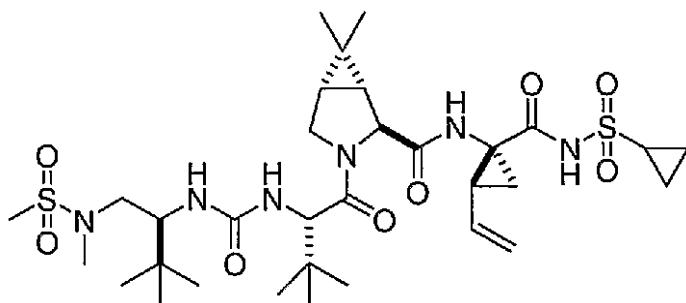
A

【 0 2 8 4 】

【化150】

14

A



10

本発明は、新たなHCVプロテアーゼ阻害薬に関する。この有用性は、これらのHCV NS3/NS4aセリンプロテアーゼを阻害する能力に関して、明示され得る。こういった実証のための一般的な手順を、以下のインピトロアッセイで説明する。

【0285】

(HCVプロテアーゼ阻害活性についてのアッセイ)

分光光度アッセイ：HCVセリンプロテアーゼについての分光光度アッセイを、R.Zhangら、Analytical Biochemistry、270(1999)268~275(この開示は、本明細書中に参考として援用される)に記載される以下の手順によって本発明の化合物に対して実施し得る。色素形成エステル基質のタンパク質分解に基づくアッセイは、HCV NS3プロテアーゼ活性の連続的モニタリングのために適切である。この基質は、NS5A-NS5B結合配列(Ac-DTEDVXX(Nva)、ここで、X=AまたはP)(この配列のC末端カルボキシル基は、4種の異なる色素産生アルコール(3-ニトロフェノールまたは4-ニトロフェノール、7-ヒドロキシ-4-メチル-クマリン、または4-フェニルアゾフェノール)のうちの1つでエステル化される)のP側から誘導される。HCV NS3プロテアーゼインヒビターの高スループットスクリーニングおよび詳細な動的評価に対するこれらの新規の分光光度エステル基質の合成、特徴および適用を以下に例示する。

20

【0286】

(物質および方法)

30

物質：アッセイに関する緩衝液についての化学試薬は、Sigma Chemical Company(St. Louis, Missouri)から得られる。ペプチド合成についての試薬は、Aldrich Chemicals、Novabiochem(San Diego, California)、Applied Biosystems(Foster City, California)およびPerseptive Biosystems(Framingham, Massachusetts)であった。ペプチドは、手動または自動化ABIモデル431A合成機(Applied Biosystems製)で合成される。UV/VIS分光計モデルLAMBDA 12は、Perkin Elmer(Norwalk, Connecticut)であり、96ウェルUVプレートは、Corning(Corning, New York)から入手した。予熱ブロックは、USA Scientific(Ocala, Florida)から入手し得、96ウェルプレートボルテックスミキサー(vortexer)は、Labline Instruments(Melrose Park, Illinois)である。モノクロメーターを備えるSpectramax Plusマイクロタイプレートリーダーは、Molecular Devices(Sunnyvale, California)から入手する。

40

【0287】

酵素調製物：組換えヘテロダイマーHCV NS3/NS4Aプロテアーゼ(1a株)を、以前に公開された手順(D.L.Salilら、Biochemistry、37(1998)3392~3401)を用いることによって調製する。タンパク質濃度を、アミ

50

ノ酸分析によって以前に定量化された組換えHCVプロテアーゼ標準物質を用いてBio-rad染色法によって決定する。アッセイ開始の前に、酵素貯蔵緩衝液(50 mMリン酸ナトリウム(pH 8.0)、300 mM NaCl、10%グリセロール、0.05%ラウリルマルトサイド(lauryl maltoside)および10 mM DTT)を、Bio-rad Bio-Spin P-6 予め充填したカラム(pre packed column)を利用してアッセイ緩衝液(25 mM MOPS(pH 6.5)、300 mM NaCl、10%グリセロール、0.05%ラウリルマルトサイド、5 μM EDTAおよび5 μM DTT)と交換する。

【0288】

基質合成および精製：基質の合成を、R. Zhangら(同書)に報告されたように行い、標準的な手順(K. Barriosら、Int. J. Pept. Protein Res.、37(1991)、513～520)を用いてFmoc-Nva-OHを塩化2-クロロトリチル樹脂に固着することによって開始する。続いて、Fmoc化学を用いて、手動または自動化ABIモデル431ペプチド合成機のいずれかでペプチドを構築する。N-アセチル化および完全に保護されたペプチドフラグメントを、30分間、ジクロロメタン(DCM)中の10%酢酸(HOAc)および10%トリフルオロエタノール(TFE)、または10分間、DCM中の2%トリフルオロ酢酸(TFA)のいずれかによって、樹脂から切断する。合わせた濾液およびDCM洗浄液を、共沸によりエバポレートして(またはNa₂CO₃水溶液によって繰り返し抽出して)、切断に用いた酸を除去する。DCM相を、Na₂SO₄で乾燥してエバポレートする。

【0289】

エステル基質を、標準的な酸-アルコールカップリング手順(K. Holmbergl、Acta Chem. Scand.、B33(1979)410～412)を用いて構築する。ペプチドフラグメントを、無水ピリジン(30～60 mg/ml)中に溶解し、これに10モル当量の発色団およびパラ-トルエンスルホン酸(pTSA)の触媒量(0.1当量)を添加した。ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC、3当量)を添加して、カップリング反応を開始する。生成物形成を、HPLCによってモニタリングして、室温で12～72時間の反応後に完了することを見出しえる。ピリジン溶媒を、減圧下でエバポレートして、さらにトルエンで共沸エバボレーションすることによって除去する。ペプチドエステルを、2時間、DCM中の95%TFAで脱保護し、無水エチルエーテルで3回抽出して、過剰な発色団を除去する。脱保護した基質を、(6個のカラム容積を用いて)30%～60%のアセトニトリル勾配によりC3またはC8カラム上の逆相HPLCによって精製する。HPLC精製後の全収率は、約20～30%であり得る。分子量を、エレクトロスプレーイオン化質量分析によって確認し得る。この基質を、乾燥下で乾燥粉末形態において貯蔵する。

【0290】

基質および生成物のスペクトル：基質および相当する発色団生成物のスペクトルを、pH 6.5のアッセイ緩衝液中に得る。吸光率を、複数の希釈を用いて1 cmキュベットにおいて最適なオフピーク波長(3-NpおよびHMCについて340 nm、PAPについて370 nmならびに4-Npについて400 nm)で決定する。最適なオフピーク波長を、基質と生成物との間の吸光度において最大比の差を生じる波長と規定する((生成物OD-基質OD)/基質OD)。

【0291】

プロテアーゼアッセイ：HCVプロテアーゼアッセイを、96ウェルマイクロタイヤプレート中の200 μlの反応混合物を用いて30℃で実施する。アッセイ緩衝液条件(25 mM MOPS(pH 6.5)、300 mM NaCl、10%グリセロール、0.05%ラウリルマルトサイド、5 μM EDTAおよび5 μM DTT)を、NS3/NS4Aヘテロダイマーのために最適化する(D. L. Salilら(同書))。代表的に、緩衝液、基質およびインヒビターの150 μlの混合物を、ウェルに入れて(DMSO 4% v/vの最終濃度)、約3分間、30℃でプレインキュベートさせた。次いで、アッ

10

20

30

40

50

セイ緩衝液中の $50\ \mu\text{l}$ の予熱したプロテアーゼ (12 nM、30°C) を使用して、反応を開始する (最終容積 $200\ \mu\text{l}$)。このプレートを、モノクロメーターを備える Spectromax Plusマイクロタイプレートリーダーを用いて適切な波長 (3-Np および HMC について 340 nm 、PAP について 370 nm ならびに 4-Np について 400 nm) で吸光度の変化に関するアッセイ時間 (60分) にわたってモニターする (許容範囲の結果が、カットオフフィルターを利用するプレートリーダーを用いて得られ得る)。Nvaと発色団との間のエステル結合のタンパク質分解による切断を、非酵素加水分解についてのコントロールとして酵素を含まないプランクに対する適切な波長でモニターする。基質動的パラメーターの評価を、30倍以上の基質濃度範囲 (約 $6\sim200\ \mu\text{M}$) で実施する。開始速度を直線回帰を用いて決定し、速度定数を、非線形回帰分析 (Mac Curve Fit 1.1、K. Raner) を用いてデータをミカエリスマンテンの式に適合することによって得る。回転回数 (k_{cat}) を、酵素が完全に活性化しているのを想定して計算する。

10

20

30

40

【0292】

インヒビターおよび失活剤の評価：競合インヒビター Ac-D-L-I-(Cha)-C-OH (27)、Ac-DTEDVVA (Nva)-OH および Ac-DTEDVVP (Nva)-OH についての阻害定数 (K_i) を、競合阻害動力学のために再編成したミカエリスマンテンの式： $v_0/v_i = 1 + [I]_0/(K_i(1 + [S]_0/K_m))$ (ここで、 v_0 は、非阻害初期速度であり、 v_i は、任意の所定のインヒビター濃度 ($[I]_0$) でのインヒビターの存在下における初期速度であり、 $[S]_0$ は、使用した基質濃度である) に従って、 v_0/v_i 対インヒビター濃度 ($[I]_0$) をプロットすることによって、一定濃度の酵素および基質で実験的に決定する。得られるデータを、直線回帰を用いて適合し、得られる勾配、 $1/(K_i(1 + [S]_0/K_m))$ を、 K_i 値を計算するために使用する。本発明の化合物のいくつかについての得られた K_{i*} 値 (ナノモルにおいて) を、以下の表2に示す。

【0293】

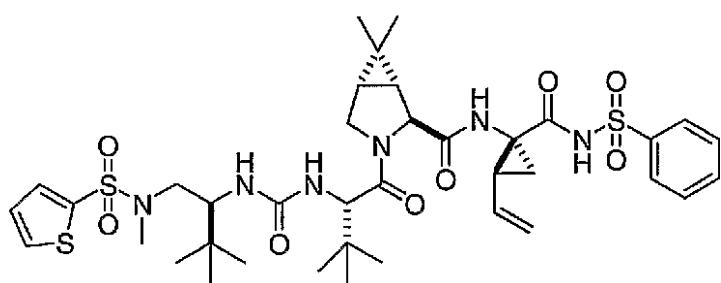
【化151】

表2

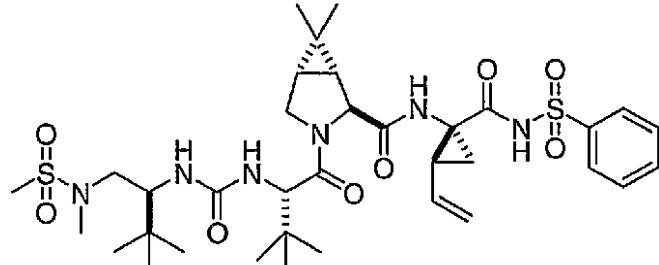
化合物構造式

Ki (nM)

9

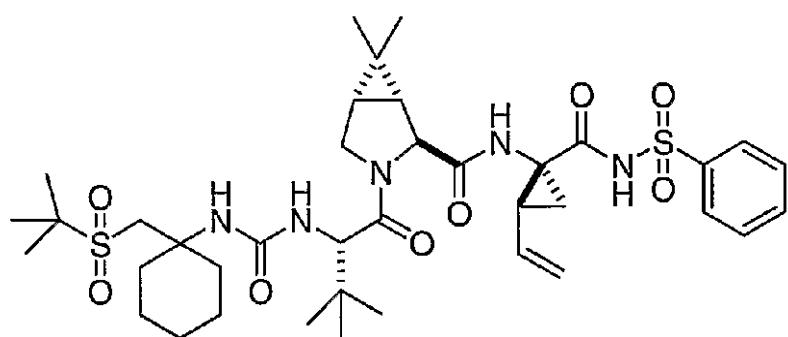


7



【0294】

【化 1 5 2】



7

10

本発明は、上記以後の特定の実施形態と関連して記載されているが、多数の代案、改変、およびそれらの別の変更が当業者にとって明白となる。全てのこういった代案、改変、および変更は本発明の意図および範囲内であることが意図されている。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Interr Application No PCT/US2005/030249
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07K5/08 A61K38/06 A61P31/22		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2005/021584 A (SCHERING CORPORATION; CHEN, KEVIN, X; NJORGE, F. GEORGE; YANG, WEIYIN) 10 March 2005 (2005-03-10) page 127, example 257 page 1, line 2 - page 1, line 9; claims	1-6, 11, 12, 15-21, 24-29, 31-41
A	WO 01/74768 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; PERNI, ROBERT; COURT, JOHN; O'MAL) 11 October 2001 (2001-10-11) cited in the application page 1, lines 5-22; claims, cf. especially claims 15-24; page 14, compounds 1-9	1-66
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the International search report	
23 January 2006	03/02/2006	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 661 epc nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Schmid, A	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/030249

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

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

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 24-29, 35-40 and 61-65 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l	Application No
PC	US2005/030249

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2005021584	A 10-03-2005	NONE		
WO 0174768	A 11-10-2001	AT 297946 T 15-07-2005 AU 5116501 A 15-10-2001 CA 2405043 A1 11-10-2001 DE 60111509 D1 21-07-2005 EP 1268519 A2 02-01-2003 ES 2240446 T3 16-10-2005 JP 2003529583 T 07-10-2003 PT 1268519 T 31-08-2005		

フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)
C 1 2 N 9/99 (2006.01) C 1 2 N 9/99

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

(72) 発明者 ヌジョロジ, エフ. ジョージ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07059, ウォーレン, ソフトウッド ウェイ 11

(72) 発明者 ギリジヤバラバン, ビヨール エム.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07054, パーシッパニー, メープルウッド ドライブ 10

F ターム(参考) 4C084 AA02 BA15 BA23 BA32 DA21 MA02 NA14 ZA751 ZB331
4C086 AA01 AA03 EA01 MA02 MA04 NA14 ZA75 ZB33
4H045 AA10 AA20 AA30 BA12 DA56 EA20 FA10