

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6490686号  
(P6490686)

(45) 発行日 平成31年3月27日 (2019.3.27)

(24) 登録日 平成31年3月8日 (2019.3.8)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04 C S P

C O 7 D 487/08 (2006.01)

C O 7 D 487/08

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

A 6 1 K 31/551

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 31/20 (2006.01)

A 6 1 P 31/20

請求項の数 14 (全 119 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-531048 (P2016-531048)  
 (86) (22) 出願日 平成26年11月14日 (2014.11.14)  
 (65) 公表番号 特表2016-537368 (P2016-537368A)  
 (43) 公表日 平成28年12月1日 (2016.12.1)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/065614  
 (87) 国際公開番号 W02015/073774  
 (87) 国際公開日 平成27年5月21日 (2015.5.21)  
 審査請求日 平成29年11月13日 (2017.11.13)  
 (31) 優先権主張番号 61/904,042  
 (32) 優先日 平成25年11月14日 (2013.11.14)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 514139418  
 ノヴィラ・セラピューティクス・インコー  
 ポレイテッド  
 アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19  
 477, スプリング ハウス, メールスト  
 ップ エスエイチ 22-2-1, ウェル  
 シュ アンド マッキーン ローズ  
 (74) 代理人 100092783  
 弁理士 小林 浩  
 (74) 代理人 100093676  
 弁理士 小林 純子  
 (74) 代理人 100120134  
 弁理士 大森 規雄  
 (74) 代理人 100149010  
 弁理士 星川 亮

最終頁に続く

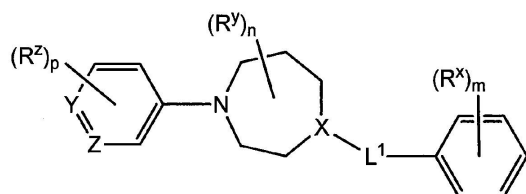
(54) 【発明の名称】 アゼパン誘導体及びB型肝炎感染の治療方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I I

【化 1】



II

(式中、

X は、C または N であり、

Y または Z のうちの 1 つは N であり、かつもう 1 つは C であり、

L<sup>1</sup> は、- C ( O ) N R<sup>1</sup> -、または - S O<sub>2</sub> N R<sup>1</sup> - であり、

R<sup>x</sup> は独立して、各発生において、ハロ、- C N、- N O<sub>2</sub>、- C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> ハロアルキル、  
 - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> ジハロアルキル、- C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> トリハロアルキル、- ( L<sup>2</sup> )<sub>q</sub> - C ( = O )  
 R<sup>2</sup>、- ( L<sup>2</sup> )<sub>q</sub> C O<sub>2</sub> R<sup>3</sup>、または - ( L<sub>2</sub> )<sub>q</sub> - C ( = O ) N ( R<sup>3</sup> )<sub>2</sub> であり、

$R^y$  は独立して、各発生において、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(L^2)_q - OR^3$ 、 $-(L^2)_q - SR^2$ 、 $-(L^2)_q - S(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - S(=O)_2R^2$ 、 $-(L^2)_q - NHS(=O)_2R^2$ 、 $-(L^2)_q - C(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - OC(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - CO_2R^3$ 、 $-(L^2)_q - CO_2R^3$ 、 $-(L^2)_q - N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - OC(=O)N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - NHC(=O)NH(R^3)$ 、 $-(L^2)_q - NHC(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - NHC(=O)OR^2$ 、 $-(L^2)_q - C(OH)(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - C(NH_2)(R^3)_2$ 、 $-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-C_{1-6}$  ジハロアルキル、 $-C_{1-6}$  トリハロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$  アルキレン - ( $C_{3-7}$  シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン - ( $C_{3-10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン - (アリール)、もしくは  $-C_{1-4}$  アルキレン - (ヘテロアリール) であり、

10

または

隣接する炭素原子上の 2 つの  $R^y$  基は一緒になって、縮合環を形成し、もしくは  
隣接していない炭素原子上の 2 つの  $R^y$  基は一緒になって、架橋した二環式基の架橋を形成し、もしくは

同じ炭素原子上の 2 つの  $R^y$  基は前記炭素原子とともに、 $C(O)$  を形成し、

$R^z$  は独立して、各発生において、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(L^2)_q - OR^3$ 、 $-(L^2)_q - SR^2$ 、 $-(L^2)_q - S(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - S(=O)_2R^2$ 、 $-(L^2)_q - NHS(=O)_2R^2$ 、 $-(L^2)_q - C(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - OC(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - CO_2R^3$ 、 $-(L^2)_q - CO_2R^3$ 、 $-(L^2)_q - N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - OC(=O)N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - NHC(=O)NH(R^3)$ 、 $-(L^2)_q - NHC(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - NHC(=O)OR^2$ 、 $-(L^2)_q - C(OH)(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - C(NH_2)(R^3)_2$ 、 $-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-C_{1-6}$  ジハロアルキル、 $-C_{1-6}$  トリハロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$  アルキレン - ( $C_{3-7}$  シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン - ( $C_{3-10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン - (アリール)、または  $-C_{1-4}$  アルキレン - (ヘテロアリール) であり、

20

30

$L^2$  は独立して、各発生において、 $-(C_{1-3}$  アルキレン) -、 $-(C_{3-7}$  シクロアルキレン) -、 $-(C_{1-3}$  アルキレン) $_q - O - (C_{1-3}$  アルキレン) $_q -$ 、または  $-(C_{1-3}$  アルキレン) $_q - NH - (C_{1-3}$  アルキレン) $_q -$  から選択される二価の基であり、

$R^1$  は、H または  $C_{1-6}$  アルキルであり、

$R^2$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-C_{1-6}$  ジハロアルキル、 $-C_{1-6}$  トリハロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$  アルキレン - ( $C_{3-7}$  シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン - ( $C_{3-10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン - (アリール)、または  $-C_{1-4}$  アルキレン - (ヘテロアリール) であり、

40

各  $R^3$  は独立して、各発生において、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-C_{1-6}$  ジハロアルキル、 $-C_{1-6}$  トリハロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$  アルキレン - ( $C_{3-7}$  シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン - ( $C_{3-10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン - (アリール)、または  $-C_{1-4}$  アルキレン - (ヘテロアリール) であり、

$m$  は、1、2、または 3 であり、

$n$  は、0、1、2、または 3 であり、

$p$  は、1、2、または 3 であり、かつ

50

q は、0 または 1 である )  
 の化合物またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 2】

Y は N であり、かつ Z は C である、請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 3】

L<sup>1</sup> は - C ( O ) N H - である、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 4】

R<sup>x</sup> は独立して、各発生においてハロゲンである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩。

10

【請求項 5】

R<sup>y</sup> は C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ハロゲン、 - ( L<sup>2</sup> )<sub>q</sub> - O R<sup>3</sup>、 - ( L<sup>2</sup> )<sub>q</sub> C O<sub>2</sub> R<sup>3</sup>、または - C<sub>1</sub> ~ 4 アルキレン - ( アリール ) である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 6】

同じ炭素原子上の 2 つの R<sup>y</sup> 基は、前記炭素原子とともに C ( O ) を形成する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 7】

隣接する炭素原子上の 2 つの R<sup>y</sup> 基は、一緒になって、縮合環を形成し、かつ前記環は、C<sub>3</sub> ~ 10 - シクロアルキルまたはフェニルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩。

20

【請求項 8】

隣接していない炭素原子上の 2 つの R<sup>y</sup> 基は、一緒になって、架橋した二環式基の架橋を形成し、かつ前記架橋は、C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル鎖である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 9】

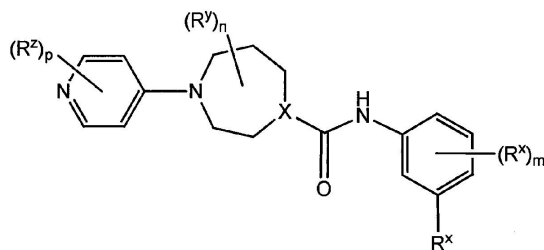
R<sup>z</sup> は独立して、各発生において、ハロゲンまたは C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 10】

30

式 I I I

【化 2】



III

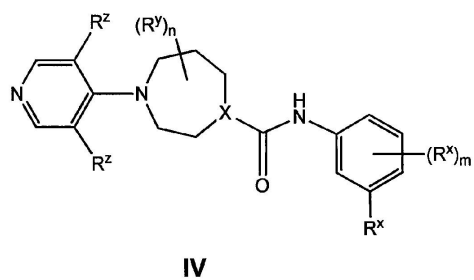
40

( 式中、m は 0、1、または 2 である ) を有する、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 11】

式 I V

## 【化 3】



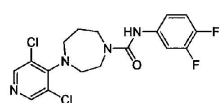
10

(式中、mは0、1、または2である)を有する、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩。

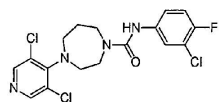
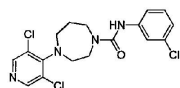
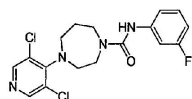
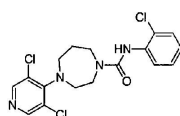
## 【請求項12】

下記

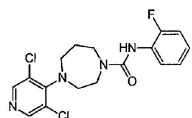
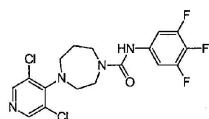
## 【化 4 - 1】

**004**

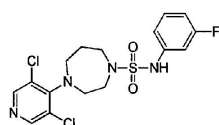
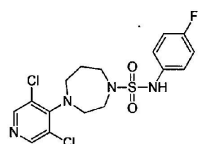
20

**005****010****011****012**

30

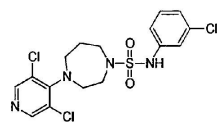
**013****025**

40

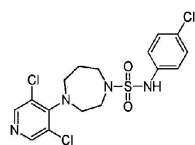
**026****027**

50

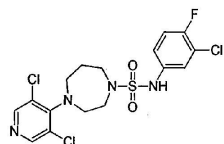
## 【化 4 - 2】



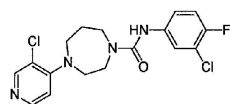
028



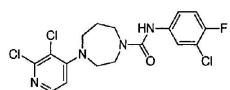
029



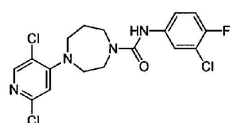
030



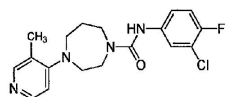
040



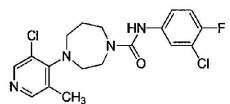
041



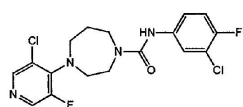
042



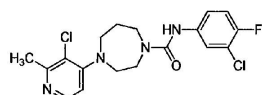
043



044



045



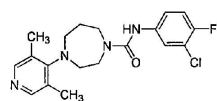
046

10

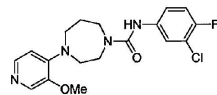
20

30

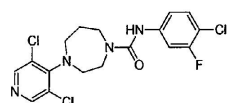
## 【化 4 - 3】



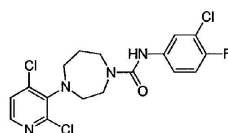
047



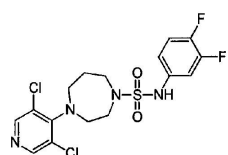
048



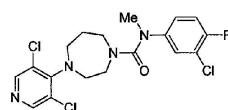
049



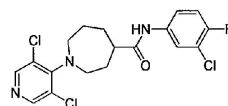
051



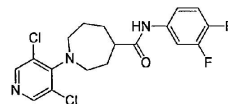
052



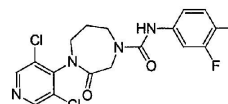
053



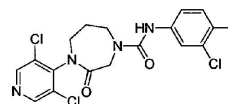
055



056



058



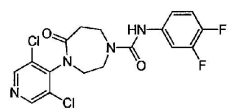
059

10

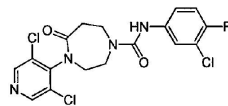
20

30

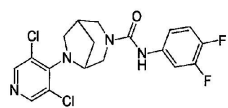
## 【化 4 - 4】



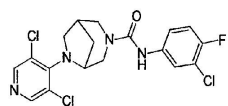
061



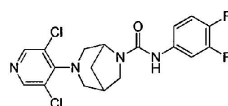
062



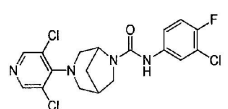
064



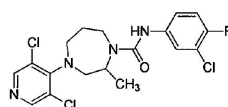
065



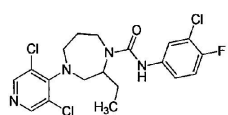
067



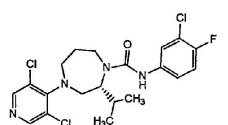
068



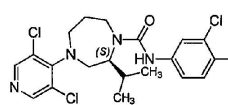
087



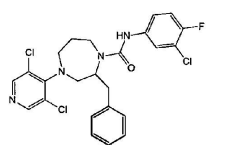
088



089R



089S



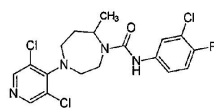
091

10

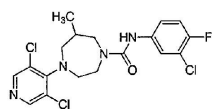
20

30

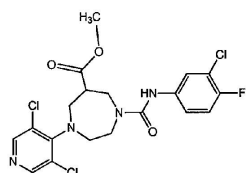
## 【化 4 - 5】



092

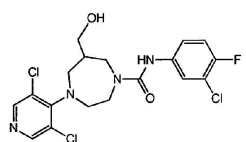


097

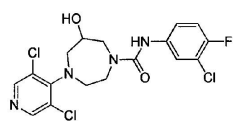


098

10

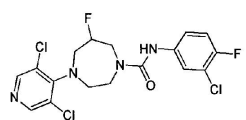


099

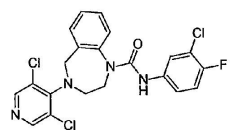


100

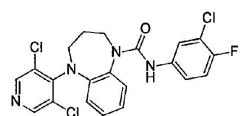
20



101



102

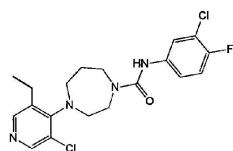


103

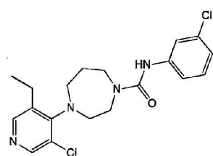
30



## 【化 4 - 6】

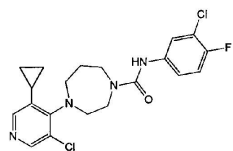


107

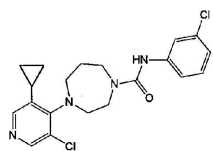


108

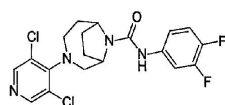
10



109

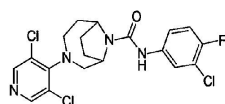


110

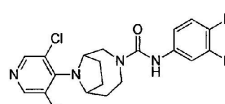


120

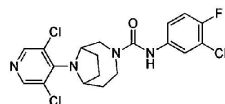
20



121

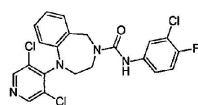


123

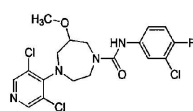


124

30

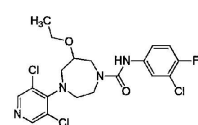


125



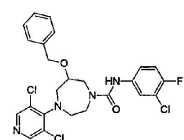
130

## 【化 4 - 7】



131

40



132

から選択される請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩。

## 【請求項 1 3】

50

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩を医薬として許容し得る担体とともに含む、医薬組成物。

【請求項 14】

治療有効量の請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩を含む、HBV 感染を治療する必要のある個体における、HBV 感染の治療のための組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

(関連出願)

本出願は、2013 年 11 月 14 日出願の米国仮出願第 61/904,042 号に対する優先権を請求し、当該米国仮出願の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

慢性 B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染は、重要な地球規模の健康問題であり、世界人口の 5 % 超 (世界中の 3 億 5 千万人超及び米国における 125 万個体) に影響している。

【0003】

予防用 HBV ワクチンの利用可能性にもかかわらず、慢性 HBV 感染に関する負担は、発展途上国の世界のほとんどの部分における最適に至らない治療選択肢及び新たな感染の持続的な割合により、重要な未処置の世界規模の医療問題であり続けている。現行治療は、治療をもたらしておらず、2 つのクラスの薬剤 (インターフェロン及びウイルスポリメラーゼのヌクレオシド類似体 / 阻害薬) にのみ制限されており、薬剤耐性、低い効能、及び耐容性問題は、当該薬剤の影響力を制限している。HBV の低い治療率は、感染した肝細胞の核における共有結合性閉環状 DNA (cccDNA) の存在及び持続性に少なくとも一部起因している。しかしながら、HBV DNA の持続的抑制は、肝疾患の進行を遅延させ、肝細胞癌を予防するのに役立っている。HBV 感染した患者についての現行療法の目標は、血清 HBV DNA を低レベルまたは検出できないレベルまで減少させ、究極的には、硬変及び肝細胞癌の発症を低下または予防させることに向けられている。

20

【0004】

30

HBV 感染を治療、寛解または予防する新規の治療薬についての当該技術分野における需要がある。HBV 感染患者への単一療法または他の HBV 治療もしくは補助治療との併用でのこれらの治療薬の投与は、有意に改善した予後、当該疾患の進行低下、及び高い抗体陽転率をもたらすであろう。

【発明の概要】

【0005】

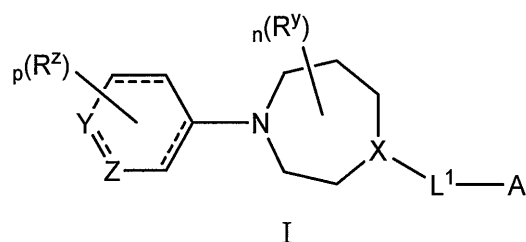
HBV 感染の治療を必要とする対象における当該治療に有用な化合物が本明細書に提供される。

【0006】

したがって、一態様において、式 I

40

【化 1】



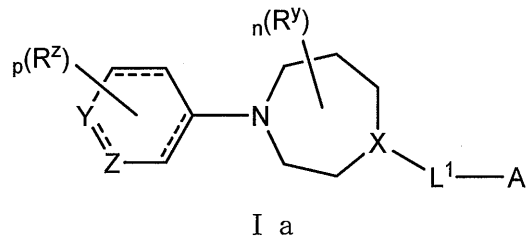
の化合物またはその医薬として許容し得る塩が本明細書に提供される。

50

【 0 0 0 7 】

別の態様において、式 I a

【化 2】



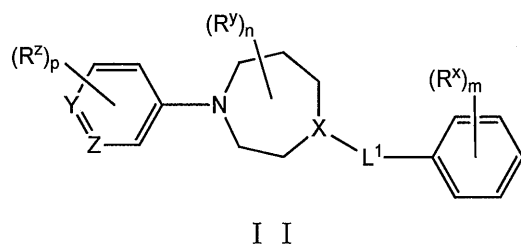
10

の化合物またはその医薬として許容し得る塩が本明細書に提供される。

【 0 0 0 8 】

別の態様において、式 I I

【化 3】



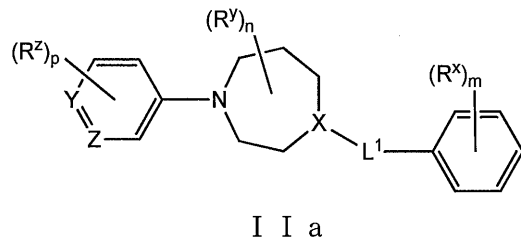
20

の化合物またはその医薬として許容し得る塩が本明細書に提供される。

【 0 0 0 9 】

別の態様において、式 I I a

【化 4】



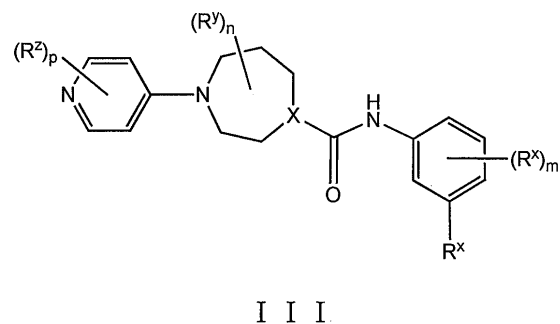
30

の化合物またはその医薬として許容し得る塩が本明細書に提供される。

【 0 0 1 0 】

一実施形態において、式 I I の化合物またはその医薬として許容し得る塩は、式 I I I

【化 5】



40

を有し、式中、mは0、1、または2である。

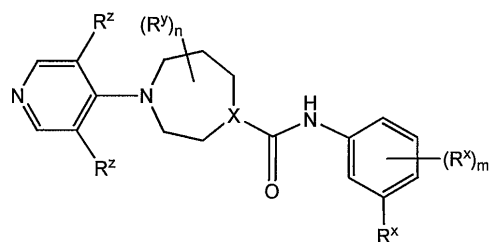
【 0 0 1 1 】

さらなる実施形態において、式 I I の化合物またはその医薬として許容し得る塩は、式

50

I V

【化 6】



I V

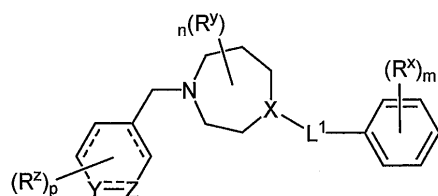
10

を有し、式中、 $m$ は0、1、または2である。

【0012】

別の態様において、式 V

【化 7】



V

20

の化合物またはその医薬として許容し得る塩が本明細書に提供される。

【0013】

別の態様において、本発明の化合物、またはその医薬として許容し得る塩を、医薬として許容し得る担体とともに含む医薬組成物が本明細書に提供される。

【0014】

一態様において、HBV感染を治療することを必要とする個体へ治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、当該個体における当該感染の治療方法が本明細書に提供される。

30

【0015】

別の態様において、HBV感染を根絶する必要がある個体へ、治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、当該個体におけるHBV感染の根絶方法が本明細書に提供される。

【0016】

別の態様において、HBV感染と関係したウイルス量を減少させることを必要とする個体へ、治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、当該個体におけるHBV感染と関係したウイルス量の減少方法が本明細書に提供される。

【0017】

なおも別の態様において、HBV感染の再発を低下させることを必要とする個体へ、治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、当該個体におけるHBV感染の再発低下方法が本明細書に提供される。

40

【0018】

さらに別の態様において、HBV感染の有害な生理学的影響を低下させる必要がある個体へ、治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、当該個体におけるHBV感染の有害な生理学的影響の低下方法が本明細書に提供される。

【0019】

HBV感染由来の肝損傷の緩解を誘導する必要がある個体へ、治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、当該個体におけるHBV感染由来の肝損傷の緩解の誘導方法

50

も本明細書に提供される。

【 0 0 2 0 】

別の態様において、H B V 感染に対する長期抗ウイルス療法の生理学的影響を低下させる必要のある個体へ、治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、当該個体におけるH B V 感染に対する長期抗ウイルス療法の生理学的影響の低下方法が本明細書に提供される。

【 0 0 2 1 】

別の態様において、H B V 感染を予防的に治療する必要のある個体（この中で、当該個体は潜伏性H B V 感染に罹患している）へ、治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、当該個体におけるH B V 感染の予防的治療方法が本明細書に提供される。

10

【 0 0 2 2 】

先の方法のうちのいずれかはさらに、当該個体への少なくとも1つの追加の治療薬の投与を含み得る。一実施形態において、追加の治療薬は、H B V ポリメラーゼ阻害薬、免疫調節薬、ペグ化インターフェロン、ウイルス侵入阻害薬、ウイルス成熟阻害薬、カプシド集合調節薬、逆転写酵素阻害薬、シクロフィリン/T N F 阻害薬、T L R - アゴニスト、H B V ワクチン、及び異なる機序または未知の機序の薬剤、ならびにこれらの組み合わせから選択され得るが、それらに限定しない。

【 0 0 2 3 】

先の方法のうちのいずれかはさらに、当該個体への少なくとも1つの追加の治療薬の投与を含み得る。一実施形態において、追加の治療薬は、H B V ポリメラーゼ阻害薬、インターフェロン、ウイルス侵入阻害薬、ウイルス成熟阻害薬、文献に説明されているカプシド集合調節薬、逆転写酵素阻害薬、T L R - アゴニスト、及び異なる機序または未知の機序の薬剤、ならびにこれらの組み合わせからなる群から選択される。

20

【 0 0 2 4 】

別の実施形態において、当該追加の治療薬は、逆転写酵素阻害薬であり、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタピン、d d A、スタブジン、ラミブジン、アバカビル、エムトリシタピン、エンテカビル、アブリシタピン、アテビラピン、リバビリン、アシクロビル、ファミシクロビル、パラシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、テノホビル、アデホビル、P M P A、シドホビル、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、またはエトラピリンのうちの少なくとも1つである。

30

【 0 0 2 5 】

当該併用療法の別の実施形態において、当該追加の治療薬はT L R アゴニストである。好ましい実施形態において、当該T L R アゴニストは、S M 3 6 0 3 2 0（9 - ベンジル - 8 - ヒドロキシ - 2 - （2 - メトキシ - エトキシ）アデニン）及びA Z D 8 8 4 8（[ 3 - （{ [ 3 - （6 - アミノ - 2 - ブトキシ - 8 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - 9 H - プリン - 9 - イル）プロピル] [ 3 - （4 - モルホリニル）プロピル] アミノ } メチル）フェニル] 酢酸メチル）から選択されるT L R - 7 アゴニストである。

【 0 0 2 6 】

当該併用療法のさらなる実施形態において、当該追加の治療薬は、インターフェロンであり、この中で当該インターフェロンは任意のインターフェロンであり、任意にペグ化され得る。なおさらなる実施形態において、当該インターフェロンは、インターフェロン（I N F - ）、インターフェロン（I F N - ）、インターフェロン（I F N - ）、またはインターフェロン（I F N - ）である。好ましい実施形態において、当該インターフェロンは、インターフェロン 2 a、インターフェロン 2 b、インターフェロン n 1、ペグ化インターフェロン 2 a、またはペグ化インターフェロン 2 bである。

40

【 0 0 2 7 】

本明細書に定義される方法のうちのいずれかにおいて、当該方法はさらに、当該個体へ少なくとも1つのH B V ワクチン、ヌクレオシドH B V 阻害薬、またはこれらの任意の組み合わせを投与することを含み得る。一実施形態において、当該H B V ワクチンは、R e

50

combi vax HB, Engerix-B, Elovac B, GeneVac-B、またはShanvac Bのうちの少なくとも1つである。

【0028】

本明細書に提供する方法の別の実施形態において、本発明の化合物を投与することは、HBV感染を予防的に治療する必要のある個体における当該感染を予防的に治療することにおける類似の結果を達成するのに必要な少なくとも1つの追加の治療薬単独の投与と比較して、低用量または低頻度で少なくとも1つの追加の治療薬の投与を可能にする。

【0029】

本明細書に提供する方法の別の実施形態において、本発明の化合物を投与することは、HBVポリメラーゼ阻害薬、インターフェロン、ウイルス侵入阻害薬、ウイルス成熟阻害薬、異なるカプシドの集合調節薬、異なる機序または未知の機序の抗ウイルス化合物、及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される化合物の投与と比較して当該個体におけるウイルス量をより減少させる。

10

【0030】

本明細書に提供する方法の別の実施形態において、本発明の化合物を投与することは、HBVポリメラーゼ阻害薬、インターフェロン、ウイルス侵入阻害薬、ウイルス成熟阻害薬、異なるカプシドの集合調節薬、異なる機序または未知の機序の抗ウイルス化合物、及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される化合物の投与と比較して当該個体におけるウイルス量をより速く、またはより減少させる。

【0031】

20

本明細書に提供する方法の別の実施形態において、本発明の化合物を投与することは、HBVポリメラーゼ阻害薬、インターフェロン、ウイルス侵入阻害薬、ウイルス成熟阻害薬、異なるカプシドの集合調節薬、異なる機序または未知の機序の抗ウイルス化合物、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される化合物の投与よりもウイルス成熟及び/またはウイルス耐性に関する低い発生率を生じる。

【0032】

別の態様において、HBV感染を治療することを必要とする個体へ、治療有効量の本発明の化合物を単独または逆転写酵素阻害薬との併用で投与すること、及び当該個体へ治療有効量のHBVワクチンをさらに投与することによって、HBVウイルス量を減少させることを含む、当該個体におけるHBV感染の治療方法が本明細書に提供される。一実施形態において、逆転写酵素阻害薬は、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタピン、ddA、スタブジン、ラミブジン、アバカビル、エムトリシタピン、エンテカビル、アブリシタピン、アテビラピン、リバビリン、アシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、テノホビル、阿德ホビル、PMPA、シドホビル、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、またはエトラピリンのうちの少なくとも1つである。

30

【0033】

本明細書に提供する方法の別の実施形態において、当該方法はさらに、HBVウイルス量をモニターすることを含み、この中で、当該方法は、HBVウイルスが検出不可能であるため、ある時間実施される。

40

【発明を実施するための形態】

【0034】

人間におけるHBV感染の治療及び予防において有用な化合物が本明細書に提供される。非限定的な態様において、これらの化合物は、HBVカプシドと相互作用して病原性の大いに低下した欠陥性ウイルス粒子を生じることによって、HBV集合及び感染性粒子の発生に必要な他のHBVコアタンパク質機能を調節することができ及び/または崩壊させることができる。本発明の化合物は、強力な抗ウイルス活性を有し、好ましい代謝特性、組織分布特性、安全性特性及び医薬特性を呈し、人間における使用に適している。

【0035】

HBVカプシドタンパク質は、ウイルスの生活環の間本質的な機能を担っている。HB

50

Vカプシド/コアタンパク質は、細胞間移動の間にウイルスゲノムを保護する準安定性ウイルス粒子またはタンパク質外殻を形成し、ゲノムカプシド形成、ゲノム複製、ならびにビリオンの形態形成及び放出を含むウイルス複製過程における中心的な役割も担っている。カプシド構造はまた、環境的な手掛かりに応答してウイルス侵入後の脱外被を許容する。一貫して、適切なカプシド集合及びコアタンパク質の機能は、ウイルス感染力にとって必須であることがこれまで認められている。

#### 【0036】

H B Vカプシドタンパク質の決定的な機能は、観察される低い配列変化及び高い保存をもたらす、ウイルスカプシドタンパク質配列に厳密な進化上の制約を与える。一貫して、H B Vカプシドの集合を崩壊させるH B Vカプシドにおける突然変異は致死的であり、カプシド安定性を動揺させる突然変異は、ウイルス複製を激しく減弱させる。薬剤標的が保護されればされるほど、複製形質転換受容性耐性突然変異は患者によってあまり獲得されなくなる。実際、慢性的に感染した患者についてのH B Vカプシドにおける天然の突然変異は、全長タンパク質における183残基のうちの4つのみにおいて蓄積する。したがって、H B Vカプシド集合阻害薬は、既存のH B V抗ウイルス薬と比較して低い薬剤耐性発生率を生じ得る。さらに、H B Vカプシドを標的にする薬剤療法は、従来のN A酵素活性部位を標的にする薬剤と比較して薬剤耐性突然変異をあまり起こしにくくある。ウイルスカプシドを結合してH I V、リノウイルス及びH B Vの複製を阻害する化合物を説明する報告は、抗ウイルス薬標的としてのウイルスカプシドタンパク質についての概念に関する強力な薬理学的証明を提供している。

#### 【0037】

一態様において、本発明の化合物は、正常なウイルスカプシド集合及び/または未熟なもしくは成熟した粒子の解体を崩壊、加速、低下、遅延及び/または阻害し、それにより異常なカプシド形態を誘導して、ビリオン集合及び/もしくは解体、ビリオン成熟、ならびに/またはウイルス放出のような抗ウイルス効果をもたらすことによって、H B V治療において有用である。一実施形態において、カプシド集合の崩壊因子は、成熟または未成熟のウイルスカプシドと相互作用して、カプシドの安定性を動揺させ、したがって集合及び/または解体に影響する。別の実施形態において、カプシド集合の崩壊因子は、安定性に必要なタンパク質の折りたたみ及び/または塩架橋、ウイルスカプシドの機能及び/または正常な形態を動揺させ、それによりカプシド集合及び/または解体を崩壊及び/または加速させる。さらに別の実施形態において、本発明の化合物は、カプシドを結合し、細胞内ポリタンパク質及び前駆体の代謝を変化させ、タンパク質モノマー及び/もしくはオリゴマーならびに/または異常な粒子の異常な蓄積をもたらす、このことが感染した細胞の細胞毒性及び死滅を生じさせる。別の実施形態において、本発明の化合物は、最適な安定性のカプシドの形成を失敗させ、ウイルスの効率的な脱外被及び/または解体(例えば、感染の間)に影響を及ぼす。

#### 【0038】

一実施形態において、本発明の化合物は、カプシドタンパク質が未熟である場合、カプシド集合及び/または解体を崩壊及び/または加速させる。別の実施形態において、本発明の化合物は、カプシドタンパク質が成熟である場合、カプシド集合及び/または解体を崩壊及び/または加速させる。さらに別の実施形態において、本発明の化合物は、ウイルス感染の間にカプシド集合及び/または解体を崩壊及び/または加速させる。さらに別の実施形態において、カプシド集合及び/または解体の崩壊及び/または加速は、H B Vウイルス感染を減弱させ、及び/またはウイルス量を減少させる。さらに別の実施形態において、カプシド集合及び/または解体の崩壊、加速、阻害、遅延及び/または低下は、宿主生体からウイルスを根絶する。さらに別の実施形態において、宿主からのH B Vの根絶は、慢性的な長期療法についての必要性を有利に不要にし、長期療法の持続時間を短縮する。

#### 【0039】

一実施形態において、本明細書に説明する化合物は、単一療法に適しており、天然のま

10

20

30

40

50

たは未処置のHBV株に対して及び現に公知の薬剤に耐性のあるHBV株に対して有効である。別の実施形態において、本明細書に説明する化合物は、併用療法における使用に適している。

【0040】

別の実施形態において、本発明の化合物は、HBVcccDNAの活性、安定性、機能、及びウイルス複製特性を調節する（例えば、阻害するまたは崩壊させる）方法において使用することができる。さらに別の実施形態において、本発明の化合物は、HBVcccDNAの形成を低下または予防する方法において使用することができる。

【0041】

別の実施形態において、本発明の化合物は、HBVcccDNAの活性を調節する（例えば、阻害する、崩壊させるまたは加速させる）方法において使用することができる。さらに別の実施形態において、本発明の化合物は、HBVcccDNAの形成を低下または予防する方法において使用することができる。

10

【0042】

（定義）

本発明を説明するために使用する種々の用語の定義を以下に列挙する。これらの定義は、具体的な場合において、個々にまたはより大きな群の一部としてのいずれかで、別段に制限されない限り、本明細書及び特許請求の範囲の至る所で使用する場合に当該用語へ適用する。

【0043】

別段の定義がない限り、本明細書で使用する技術用語及び科学用語はすべて概して、本発明の属する技術分野における当業者によって通常理解されるのと同じ意味を有する。概して、本明細書で使用する専門用語ならびに細胞培養、分子遺伝学、有機化学、及びペプチド化学における実験手順は、当該技術分野において周知かつ通常採用されているものである。

20

【0044】

本明細書で使用する場合、「a」及び「an」という冠詞は、当該冠詞の文法上の対象の1つまたは1つを超える（すなわち、少なくとも1つ）を指す。例として、「an element」は、1つの要素または1つを超える要素を意味する。さらに、「を含まれている」という用語及び「を含む（include）」、「を含ま（includes）」及び「を含んだ」のような他の形態の使用は限定していない。

30

【0045】

本明細書で使用する場合、「約」という用語は、当業者によって理解され、当該用語を使用する文脈においてある程度まで変化する。量、一時的な持続時間、及びこれらに類するもののような測定可能な値を指すとき、本明細書で使用する場合、「約」という用語は、指定の値から±20%または±10%、より好ましくは±5%、さらにより好ましくは±1%、なおもより好ましくは±0.1%の変化が、開示した方法を実施するために適しているので、このような変化を包含するよう意味する。

【0046】

本明細書で使用する場合、「カプシド集合調節薬」という用語は、正常なカプシド集合（例えば、成熟の間）及び/または正常なカプシド解体（例えば、感染の間）を崩壊及び/または加速及び/または阻害及び/または妨害及び/または遅延及び/または低下及び/または改変ならびに/あるいはカプシド安定性を動揺させ、それにより異常なカプシド形態及び機能を誘導する化合物を指す。一実施形態において、カプシド集合調節薬は、カプシド集合及び/または解体を加速させ、それにより異常なカプシド形態を誘導する。別の実施形態において、カプシド集合調節薬は、主要なカプシド集合タンパク質（CA）と相互作用し（例えば、活性部位で結合し、アロステリック部位で結合し、ならびに/または折りたたみを修飾及び/もしくは妨害するなど）、それによりカプシド集合及び/または解体を崩壊させる。さらに別の実施形態において、カプシド集合調節薬は、CAの構造及び/または機能（例えば、CAが集合し、解体し、基質へ結合し、適切な立体配座へ

40

50



と折りたたむ、またはこれらに類する能力)における動揺を生じさせ、このことがウイルスの感染を減弱させ及び/またはウイルスにとって致死的である。

【0047】

本明細書で使用する場合、「文献に説明されているカプシド集合調節薬」という用語は、本発明の化合物ではないカプシド集合調節薬を指す。

【0048】

本明細書で使用する場合、「治療(treatment)」または「治療すること(treating)」という用語は、HBV感染、HBV感染の症状またはHBV感染を発症させる可能性を治癒(cure)、治癒(heal)、緩和、軽減、変化、治療(remedy)、寛解、改善するまたは当該感染等に影響を及ぼす目的での、治療薬、すなわち本発明の化合物の患者への適用または投与(単独または別の医薬剤との併用における)、あるいは、HBV感染、HBV感染の症状またはHBV感染を発症させる可能性を有している患者から分離した組織または細胞株への治療薬の適用または投与(例えば、診断または生体外適用のため)として定義する。このような治療(treatment)は具体的には、薬理ゲノミクスの分野から得た知識を基に、具体的に個別化または改変してもよい。

【0049】

本明細書で使用する場合、「予防する」または「予防」という用語は、何も発症していない場合、障害または疾患の発症がないこと、あるいは当該障害または疾患の発症をすでに有していた場合、さらなる障害または疾患の発症がないことを意味する。当該障害または疾患と関係した症状の一部または全部を予防する能力も考慮する。

【0050】

本明細書で使用する場合、「患者」、「個体」または「対象」という用語は、ヒトまたは非ヒト哺乳類を指す。非ヒト哺乳類には例えば、ヒツジ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ及びネズミ哺乳類動物のような家畜及びペットが含まれる。好ましくは、当該患者、対象または個体はヒトである。

【0051】

本明細書で使用する場合、「有効量」、「医薬有効量」及び「治療有効量」という用語は、非毒性だが、薬剤が所望の生物学的結果を提供するのに十分な量を指す。当該結果は、疾患の徴候、症状、または原因の低下及び/または緩和、あるいは生物学的な系の任意の他の所望の変化であり得る。任意の個体の症例における適切な治療量は、通常の実験法を用いて当業者によって判断され得る。

【0052】

本明細書で使用する場合、「医薬として許容し得る」という用語は、化合物の生物活性または特性を抑止しない、かつ比較的非毒性である、担体または希釈剤のような材料を指し、すなわち、当該材料は、所望ではない生物学的効果を生じること、当該材料が含有される組成物の成分のうちのいずれかと有害な様式で相互作用することなく、個体へ投与され得る。

【0053】

本明細書で使用する場合、「医薬として許容し得る塩」という用語は、既存の酸部分または塩基部分をそれらの塩形態へ転換することによって親化合物が修飾される、開示した化合物の誘導体を指す。医薬として許容し得る塩の例としては、アミンのような塩基性残基のミネラル塩または有機酸塩、カルボン酸のような酸性残基のアルカリ塩または有機塩、及びこれらに類するものが挙げられるが、それらに限定しない。本発明の医薬として許容し得る塩には、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成された親化合物の従来の非毒性塩が含まれる。本発明の医薬として許容し得る塩は、従来の化学的方法によって塩基性部分または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。概して、このような塩は、これらの化合物の遊離酸形態または遊離塩基形態を化学量論量の適切な塩基または酸と、水中でまたは有機溶媒中で、またはこれら2つの混合物中で反応させることによって調製することができ、概して、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノ

10

20

30

40

50

ール、またはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。適切な塩のリストは、Remingtonの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences), 第17版増刊, Mack Publishing Company, ペンシルバニア州イーストン市, 1985, p. 1418及びJournal of Pharmaceutical Science, 66, 2(1977)において認められ、これらの各々はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0054】

本明細書で使用する場合、「組成物」または「医薬組成物」という用語は、本発明内で有用な少なくとも1つの化合物と医薬として許容し得る担体との混合物を指す。医薬組成物は、患者または対象への化合物の投与を容易にする。静脈内投与、経口投与、エアゾール投与、非経口投与、点眼投与、肺投与及び局所投与を含むがこれらに限定しない、化合物を投与する複数の技術が当該技術分野に存在する。

【0055】

本明細書で使用する場合、「医薬として許容し得る担体」という用語は、当該担体がある意図する機能を実施し得るよう、患者内でまたは患者へ本発明内で有用な化合物を運搬または輸送することに関与する液体もしくは固体の充填剤、安定化剤、分散剤、懸濁剤、希釈剤、賦形剤、増粘剤、溶剤または封入材料のような医薬として許容し得る材料、組成物または担体を意味する。典型的には、このような構成物は、身体のある器官、または部分から当該身体の別の器官、または部分へと運搬または輸送される。各担体は、本発明内で有用でありかつ患者に対して有害ではない化合物を含む、製剤の他の成分と適合性があるという意味で「許容し得る」なければならない。医薬として許容し得る担体として機能し得る材料に関するいくつかの例としては、ラクトース、グルコース及びスクロースのような糖、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンのようなデンプン、セルロースならびに、カルボキシメチルセルロースナトリウム、セルロースエチル及び酢酸セルロースのようなその誘導体、トラガカント粉末、麦芽、ゼラチン、タルク、ココアバター及び坐剤蠟のような賦形剤、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及びダイズ油のような油、プロピレングリコールのようなグリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコールのようなポリオール、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルのようなエステル、アガー、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムのような緩衝剤、界面活性剤、アルギン酸、発熱物質非含有水、等張性塩類溶液、リンゲル溶液、エチルアルコール、リン酸緩衝溶液、及び医薬製剤において採用される他の非毒性適合性物質が挙げられる。本明細書で使用する場合、「医薬として許容し得る担体」には、本発明内で有用な化合物の活性と適合性のある任意の及びすべてのコーティング、抗菌薬及び抗真菌薬、ならびに吸収遅延剤、ならびにこれらに類するものも含まれ、これらは生理学的に患者に許容される。補助活性化合物も当該組成物中に組み込んでよい。「医薬として許容し得る担体」にはさらに、本発明内で有用な化合物の医薬として許容し得る塩が含まれ得る。本発明の実施において使用される医薬組成物中に含まれ得る他の追加の成分は、当該技術分野において公知であり、例えば、参照により本明細書に組み込まれるRemingtonの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)(Genaro編, Mack Publishing社, 1985, ペンシルベニア州イーストン市)において説明されている。

【0056】

本明細書で使用する場合、それ自体によるまたは別の置換基の一部としての「アルキル」という用語は、別段の記載がない限り、炭素原子数の示された直鎖または分枝鎖炭化水素を意味し(すなわち、 $C_{1-6}$ は1~6個の炭素原子を意味する)、直鎖、分枝鎖、または環状の置換基を含む。例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、及びシクロプロピルメチルが挙げられる。 $(C_{1-6})$ アルキル、特にエチル、メチル、イソプロピル、イソブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル及びシクロプロピルメチルが最も好ましい。

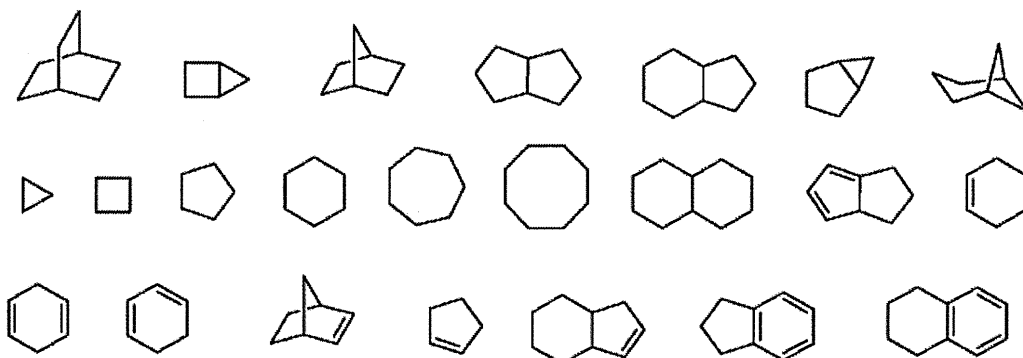
【0057】

本明細書で使用する場合、単独でまたは別の置換基の一部としての「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、別段の記載がない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子、好ましくはフッ素、塩素、または臭素、より好ましくはフッ素または塩素を意味する。

#### 【0058】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」という用語は、単環式または多環式の非芳香族ラジカルを指し、この中で、当該環を形成する原子の各々（すなわち、骨格原子）は、炭素原子である。一実施形態において、シクロアルキル基は、飽和または部分的に不飽和である。別の実施形態において、シクロアルキル基は、芳香環と縮合している。シクロアルキル基には、3～10個の環原子を有する基（ $C_{3-10}$ シクロアルキル）または3～7個の環原子を有する基（ $C_{3-7}$ シクロアルキル）が含まれる。シクロアルキル基の実例となる例としては、以下の部分が挙げられるが、これらに限定しない。

#### 【化8】



#### 【0059】

単環式シクロアルキルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが含まれるが、これらに限定しない。二環式シクロアルキルには、テトラヒドロナフチル、インダニル、及びテトラヒドロペンタレンが含まれるが、これらに限定しない。多環式シクロアルキルには、アダマンチン及びノルボルナンが含まれる。シクロアルキルという用語には、「不飽和芳香族カルボシクリル」基または「非芳香族不飽和カルボシクリル」基が含まれ、これらのうちの両者は、本明細書に定義する非芳香族炭素環を指し、当該非芳香族炭素環は少なくとも1つの炭素間二重結合または1つの炭素換算重結合を含有する。

#### 【0060】

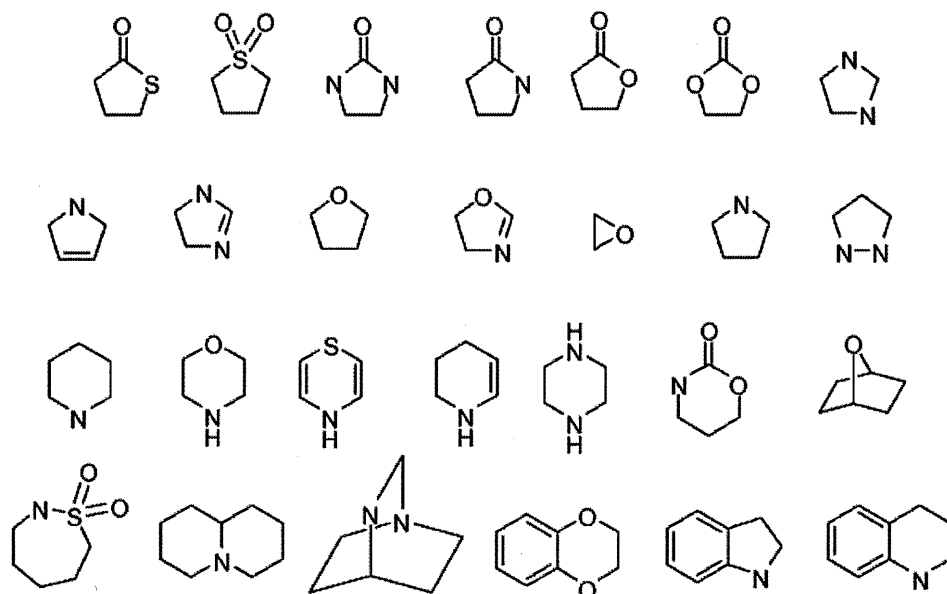
本明細書で使用する場合、「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」という用語は、O、S、Nから各々選択される1～4個の環ヘテロ原子を含有する複素脂環式基を指す。一実施形態において、各ヘテロシクロアルキル基は、その環系において4～10個の原子を有しており、但し、当該基の環は、2つの隣接するO原子またはS原子を含有しないという条件付きである。別の実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、芳香環と縮合している。一実施形態において、窒素ヘテロ原子及び硫黄ヘテロ原子は、任意に酸化し得、窒素原子は任意に四級化され得る。複素環系は、別段の記載がない限り、安定した構造を生じる任意のヘテロ原子または炭素原子において結合し得る。複素環は、天然で芳香族または非芳香族であり得る。一実施形態において、複素環はヘテロアリールである。

#### 【0061】

3員のヘテロシクロアルキル基の一例としては、アジリジンが挙げられるが、これに限定しない。4員のヘテロシクロアルキル基の例としては、アゼチジン及びラクタムが挙げられるが、これらに限定しない。5員のヘテロシクロアルキル基の例としては、ピロリジン、オキサゾリジン及びチアゾリジンジオンが挙げられるが、これらに限定しない。6員のヘテロシクロアルキル基の例としては、ピペリジン、モルホリン及びピペラジンが挙

げられるが、これらに限定しない。ヘテロシクロアルキル基に関する他の非限定例は、下記である。

【化 9】



10

20

【0062】

非芳香族複素環の例としては、アジリジン、オキシラン、チラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリジン、イミダゾリン、ジオキサラン、スルホラン、2,3-ジヒドロフラン、2,5-ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チオファン、ピペリジン、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、1,4-ジヒドロピリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、2,3-ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ホモピペラジン、ホモピペリジン、1,3-ジオキセパン、4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン、及びヘキサメチレンオキシドが挙げられる。

【0063】

本明細書で使用する場合、「芳香族」という用語は、1つ以上の多不飽和環を有する、かつ芳香族特徴を有する、すなわち、 $(4n+2)$ 非局在化した（パイ）電子（式中、 $n$ は整数である）を有する炭素環または複素環を指す。

【0064】

本明細書で使用する場合、単独でまたは他の用語との併用で採用される「アリール」という用語は、別段の記載がない限り、1つ以上の環（典型的には1個、2個、または3個の環）を含有する炭素環式芳香族系を意味し、この中で、このような環は、ビフェニルのように張り出している様式で互いに結合し得、またはナフタレンのように縮合し得る。アリール基の例としては、フェニル、アントラシル、及びナフチルが挙げられる。好ましい例はフェニル及びナフチルであり、最も好ましいのはフェニルである。

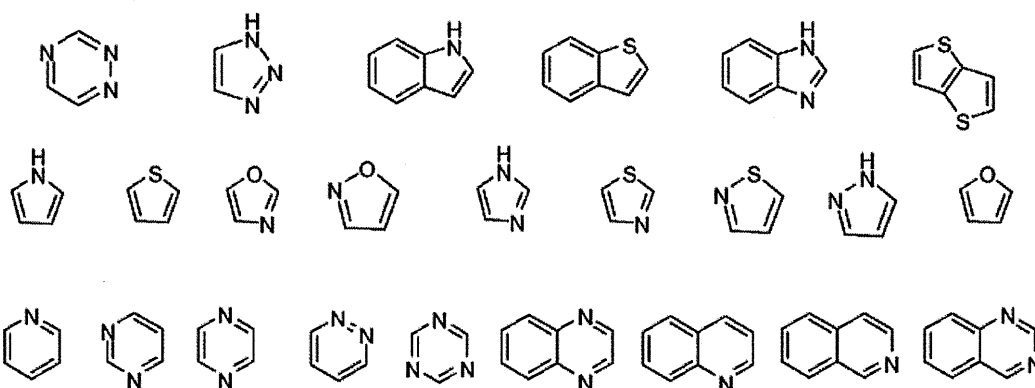
【0065】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」または「複素芳香族」という用語は、芳香族特徴を有する複素環を指す。多環式ヘテロアリールには、部分的に飽和している1つ以上の環が含まれ得る。例としては、以下の部分が含まれる。

30

40

## 【化 10】



10

## 【0066】

ヘテロアリアル基の例としては、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル（特に2-及び4-ピリミジニル）、ピリダジニル、チエニル、フリル、ピロリル（特に2-ピロリル）、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル（特に3-及び5-ピラゾリル）、イソチアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル及び1,3,4-オキサジアゾリルも挙げられる。

20

## 【0067】

多環式複素環及びヘテロアリアル基の例としては、インドリル（特に3-、4-、5-、6-及び7-インドリル）、インドリニル、キノリル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル（特に1-及び5-イソキノリル）、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、シンノリニル、キノキサリニル（特に2-及び5-キノキサリニル）、キナゾリニル、フタラジニル、1,8-ナフチリジニル、1,4-ベンゾジオキサニル、クマリン、ジヒドロクマリン、1,5-ナフチリジニル、ベンゾフリル（特に3-、4-、5-、6-、及び7-ベンゾフリル）、2,3-ジヒドロベンゾフリル、1,2-ベンゾキサゾリル、ベンゾチエニル（特に3-、4-、5-、6-及び7-ベンゾチエニル）、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル（特に2-ベンゾチアゾリル及び5-ベンゾチアゾリル）、プリニル、ベンズイミダゾリル（特に2-ベンズイミダゾリル）、ベンゾトリアゾリル、チオキサニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジジニル、及びキノリジジニルが挙げられる。

30

## 【0068】

本明細書で使用する場合、「置換された」という用語は、1つの原子または複数の原子の1つの基が、別の基へ結合した置換基として置き換えられた水素を有することを意味する。「置換された」という用語はさらに、任意のレベルの置換、すなわち、単置換、二置換、三置換、四置換、または五置換を指し、ここで、このような置換は可能である。置換基は独立して選択され、置換は、任意の化学的に到達可能な位置であり得る。一実施形態において、置換基は1と4の間の数で変化する。別の実施形態において、置換基は1と3

40

## 【0069】

（本発明の化合物）

本発明は、人間におけるHBV感染の治療及び予防において有用な化合物の発見に関する。一態様において、本発明の化合物は、未熟なまたは成熟した粒子の正常なウイルスカプシド集合及び/または解体を崩壊、加速、低下、遅延及び/または阻害し、それにより異常なカプシド形態を誘導し、ビリオン集合及び/もしくは解体ならびに/またはビリオン成熟、ならびに/あるいはウイルス放出の崩壊のような抗ウイルス効果をもたらすことによるHBV治療において有用である。

50

## 【 0 0 7 0 】

別の態様において、本発明の化合物は、コアタンパク質へ結合し、それにより異常なビリオンを誘導して、ビリオンの集合、解体、成熟、またはウイルス放出の崩壊のような抗ウイルス効果をもたらす。

## 【 0 0 7 1 】

本明細書に開示するカプシド集合崩壊剤は、単一療法として及び／または人間におけるHBV感染を治療するための交差クラス併用療法において使用され得る。ウイルス生活環において異なる段階で作用する異なる作用機序(MOA)を呈する薬剤との併用療法は、相加的又は相乗的な抗ウイルス効果によりさらに大きな効能を送達し得る。臨床的に評価されるHIV治療投与計画は、併用療法がウイルス量の減少に関する効能を改善し、抗ウイルス耐性の出現を劇的に低下させることを既に示している。C型肝炎(HCV)ウイルス感染の治療のための併用療法も、持続した抗ウイルス応答及び根絶率における有意な改善を結果的にもたらしめている。したがって、例えばNA薬と併用した本発明のHBVカプシド集合阻害剤の使用は、より重大な抗ウイルス効果及び現行の標準治療よりもさらに大きな疾患根絶率を送達するようである。

## 【 0 0 7 2 】

カプシド集合は、HBVゲノム複製において中心的な役割を担っている。HBVポリメラーゼは、プレゲノムHBV RNA(pgRNA)を結合し、pgRNAカプシド形成は、HBV DNA合成に先立って生じなければならない。その上、ヌクレオシド抑制療法の存在下で慢性HBV複製の維持の原因であるcccDNA複製中間体の核内蓄積が、HBV DNAを核へと定期往復するためにカプシドを必要とすることは十分に確立されている。それゆえ、本発明のHBVカプシド集合崩壊剤は、単独でまたは既存のヌクレオシド薬との併用で使用する場合、ウイルスゲノム複製の相乗的なまたは相加的な抑制を通じてHBV根絶率を高め、cccDNAの蓄積をさらに低下させる能力を有する。本発明のカプシド集合崩壊剤は、正常なコアタンパク質の機能または分解も変化させ得、MHC-1抗原提示を変化させることを潜在的にもたらし、このことが順に免疫刺激活性を通じて抗体陽転／根絶率を高め、感染した細胞をより有効に明瞭にし得る。

## 【 0 0 7 3 】

一態様において、薬剤耐性は、慢性HBV感染のための現行療法に対する主要な脅威を提起し、交差クラス併用療法は、薬剤耐性株の出現を遅延させるための証明された戦略である。本発明のカプシド集合崩壊剤は、単独でまたは他のHBV療法との併用で投与する場合、薬剤耐性特性の亢進及び慢性HBVの管理改善を提唱する。

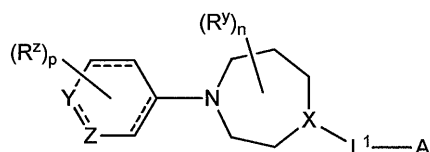
## 【 0 0 7 4 】

本発明内で有用な化合物は、有機合成の分野において周知の技術を用いて合成することができる。当該合成に必要な出発材料及び中間体は、商業的源から得られ得、または当業者に公知の方法により合成され得る。

## 【 0 0 7 5 】

一態様において、本発明の化合物は、式I

## 【 化 1 1 】



I

(式中、

## 【 化 1 2 】

---線

は、任意に二重結合を示し、

XはCまたはNであり、

YまたはZのうちの1つはNであり、もう1つはCであり、

$L^1$ は、 $-C(O)NR^1-$ 、 $-SO_2NR^1-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、または $-SO_2-$ であり、

Aは、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-(L^2)_q-OR^3$ 、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{3-10}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $(C_{3-10}$ シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $(C_{3-10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $(アリール)$ 、または $-C_{1-4}$ アルキレン- $(ヘテロアリール)$ であり、この中でAは $R^x$ の1つ以上の発生と任意に置換され、

$R^x$ は独立して、各発生において、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ ジハロアルキル、 $-C_{1-6}$ トリハロアルキル、 $-(L^2)_q-C(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q-CO_2R^3$ 、または $-(L^2)_q-C(=O)N(R^3)_2$ であり。

$R^y$ は独立して、各発生において、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(L^2)_q-OR^3$ 、 $-(L^2)_q-SR^2$ 、 $-(L^2)_q-S(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q-S(=O)_2R^2$ 、 $-(L^2)_q-NHS(=O)_2R^2$ 、 $-(L^2)_q-C(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q-OC(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q-CO_2R^3$ 、 $-(L^2)_q-CO_2R^3$ 、 $-(L^2)_q-N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q-OC(=O)N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q-NHC(=O)NH(R^3)$ 、 $-(L^2)_q-NHC(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q-NHC(=O)OR^2$ 、 $-(L^2)_q-C(OH)(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q-C(NH_2)(R^3)_2$ 、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ ジハロアルキル、 $-C_{1-6}$ トリハロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{3-10}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $(C_{3-7}$ シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $(C_{3-10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $(アリール)$ 、もしくは $-C_{1-4}$ アルキレン- $(ヘテロアリール)$ であり、

または

隣接する炭素原子上の2つの $R^y$ 基は一緒になって、縮合環を形成し、もしくは

隣接していない炭素原子上の2つの $R^y$ 基は一緒になって、架橋した二環式基の架橋を形成し、もしくは

同じ炭素原子上の2つの $R^y$ 基は、当該炭素原子とともに、 $C(O)$ を形成し、

$R^z$ は独立して、各発生において、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(L^2)_q-OR^3$ 、 $-(L^2)_q-SR^2$ 、 $-(L^2)_q-S(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q-S(=O)_2R^2$ 、 $-(L^2)_q-NHS(=O)_2R^2$ 、 $-(L^2)_q-C(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q-OC(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q-CO_2R^3$ 、 $-(L^2)_q-CO_2R^3$ 、 $-(L^2)_q-N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q-C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q-OC(=O)N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q-NHC(=O)NH(R^3)$ 、 $-(L^2)_q-NHC(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q-NHC(=O)OR^2$ 、 $-(L^2)_q-C(OH)(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q-C(NH_2)(R^3)_2$ 、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ ジハロアルキル、 $-C_{1-6}$ トリハロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{3-10}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $(C_{3-7}$ シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $(C_{3-10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $(アリール)$ 、または $-C_{1-4}$ アルキレン- $(ヘテロアリール)$ であり、

$L^2$ は独立して、各発生において、 $-(C_{1-3}$ アルキレン)-、 $-(C_{3-7}$ シクロアルキレン)-、 $-(C_{1-3}$ アルキレン) $_q-O-(C_{1-3}$ アルキレン) $_q-$ 、または $-(C_{1-3}$ アルキレン) $_q-NH-(C_{1-3}$ アルキレン) $_q-$ から選択される二価のラジカルであり、

$R^1$ はHまたは $C_{1-6}$ -アルキルであり、

$R^2$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ ジハロアルキル、-

10

20

30

40

50

$C_{1 \sim 6}$  トリハロアルキル、 $C_{3 \sim 10}$  シクロアルキル、 $C_{3 \sim 10}$  ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1 \sim 4}$  アルキレン- ( $C_{3 \sim 10}$  シクロアルキル)、 $-C_{1 \sim 4}$  アルキレン- ( $C_{3 \sim 10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1 \sim 4}$  アルキレン- (アリール)、または  $-C_{1 \sim 4}$  アルキレン- (ヘテロアリール) であり、

各  $R^3$  は独立して、各発生において、H、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、 $-C_{1 \sim 6}$  ハロアルキル、 $-C_{1 \sim 6}$  ジハロアルキル、 $-C_{1 \sim 6}$  トリハロアルキル、 $C_{3 \sim 10}$  シクロアルキル、 $C_{3 \sim 10}$  ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1 \sim 4}$  アルキレン- ( $C_{3 \sim 10}$  シクロアルキル)、 $-C_{1 \sim 4}$  アルキレン- ( $C_{3 \sim 10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1 \sim 4}$  アルキレン- (アリール)、または  $-C_{1 \sim 4}$  アルキレン- (ヘテロアリール) であり、

$n$  は 0、1、2、または 3 であり、

$p$  は 1、2、または 3 であり、かつ

$q$  は 0 または 1 である)

の化合物またはその医薬として許容し得る塩である。

【0076】

式 I の実施形態において、

【化13】

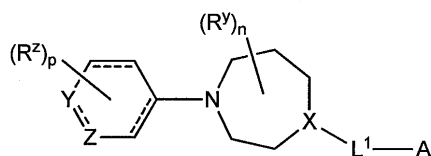
----

は、二重結合を示す。

【0077】

別の態様において、本発明の化合物は、式 I a

【化14】



I a

(式中、

【化15】

----線

は、任意に二重結合を示し、

$X$  は C または N であり、

各  $Y$  及び  $Z$  は独立して、N 及び C から選択され、

$L^1$  は、 $-C(O)NR^1-$ 、 $-SO_2NR^1-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C_{1 \sim 4}$  アルキル、または  $-SO_2-$  であり、

$A$  は、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、 $-(L^2)_q-OR^3$ 、 $C_{3 \sim 10}$  シクロアルキル、 $C_{3 \sim 10}$  ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1 \sim 4}$  アルキレン- ( $C_{3 \sim 10}$  シクロアルキル)、 $-C_{1 \sim 4}$  アルキレン- ( $C_{3 \sim 10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1 \sim 4}$  アルキレン- (アリール)、または  $-C_{1 \sim 4}$  アルキレン- (ヘテロアリール) であり、この中で  $A$  は  $R^x$  の 1 つ以上の発生と任意に置換され、

$R^x$  は独立して、各発生において、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1 \sim 6}$  ハロアルキル、 $-C_{1 \sim 6}$  ジハロアルキル、 $-C_{1 \sim 6}$  トリハロアルキル、 $-(L^2)_q-C(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_qCO_2R^3$ 、または  $-(L^2)_q-C(=O)N(R^3)_2$  であり、

$R^y$  は独立して、各発生において、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(L^2)_q-OR^3$ 、 $-(L^2)_q-SR^2$ 、 $-(L^2)_q-S(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q-S(=O)_2R^2$ 、 $-(L^2)_q-NHS(=O)_2R^2$ 、 $-(L^2)_q-C(=O)$

10

20

30

40

50



$R^2$ 、 $-(L^2)_q - OC(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q CO_2R^3$ 、 $-(L^2)_q - OCO_2R^3$ 、 $-(L^2)_q - N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - OC(=O)N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - NHC(=O)NH(R^3)$ 、 $-(L^2)_q - NHC(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - NHC(=O)OR^2$ 、 $-(L^2)_q - C(OH)(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q C(NH_2)(R^3)_2$ 、 $-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-C_{1-6}$  ジハロアルキル、 $-C_{1-6}$  トリハロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$  アルキレン $-(C_{3-7}$  シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン $-(C_{3-10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン $-(アリール)$ 、もしくは $-C_{1-4}$  アルキレン $-(ヘテロアリール)$ であり、

10

または

隣接する炭素原子上の2つの $R^y$ 基は一緒になって、縮合環を形成し、もしくは隣接していない炭素原子上の2つの $R^y$ 基は一緒になって、架橋した二環式基の架橋を形成し、もしくは

同じ炭素原子上の2つの $R^y$ 基は、当該炭素原子とともに、 $C(O)$ を形成し、

$R^2$ は独立して、各発生において、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(L^2)_q - OR^3$ 、 $-(L^2)_q - SR^2$ 、 $-(L^2)_q - S(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - S(=O)_2R^2$ 、 $-(L^2)_q - NHS(=O)_2R^2$ 、 $-(L^2)_q - C(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - OC(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q CO_2R^3$ 、 $-(L^2)_q - OCO_2R^3$ 、 $-(L^2)_q - N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - OC(=O)N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - NHC(=O)NH(R^3)$ 、 $-(L^2)_q - NHC(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - NHC(=O)OR^2$ 、 $-(L^2)_q - C(OH)(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q C(NH_2)(R^3)_2$ 、 $-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-C_{1-6}$  ジハロアルキル、 $-C_{1-6}$  トリハロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$  アルキレン $-(C_{3-7}$  シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン $-(C_{3-10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン $-(アリール)$ 、または $-C_{1-4}$  アルキレン $-(ヘテロアリール)$ であり、

20

$L^2$ は独立して、各発生において、 $-(C_{1-3}$  アルキレン) $-$ 、 $-(C_{3-7}$  シクロアルキレン) $-$ 、 $-(C_{1-3}$  アルキレン) $_q - O - (C_{1-3}$  アルキレン) $_q -$ 、または $-(C_{1-3}$  アルキレン) $_q - NH - (C_{1-3}$  アルキレン) $_q -$ から選択される二価のラジカルであり、

30

$R^1$ は、Hまたは $C_{1-6}$  アルキルであり、

$R^2$ は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-C_{1-6}$  ジハロアルキル、 $-C_{1-6}$  トリハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$  アルキレン $-(C_{3-10}$  シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン $-(C_{3-10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン $-(アリール)$ 、または $-C_{1-4}$  アルキレン $-(ヘテロアリール)$ であり、

各 $R^3$ は独立して、各発生において、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-C_{1-6}$  ジハロアルキル、 $-C_{1-6}$  トリハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$  アルキレン $-(C_{3-10}$  シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン $-(C_{3-10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン $-(アリール)$ 、または $-C_{1-4}$  アルキレン $-(ヘテロアリール)$ であり、

40

$n$ は0、1、2、または3であり、

$p$ は1、2、または3であり、かつ

$q$ は0または1である)

の化合物またはその医薬として許容し得る塩である。

【0078】

式I aの実施形態において、

50

【化 16】

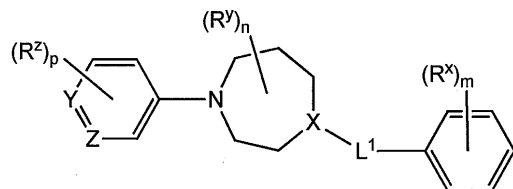
----

は、二重結合を示す。

【0079】

別の態様において、式 I I

【化 17】



I I

(式中、

Xは、CまたはNであり、

YまたはZのうちの1つはNであり、かつもう1つはCであり、

L<sup>1</sup>は、-C(O)NR<sup>1</sup>-、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>-、-C(O)-、-C(O)O-、または-SO<sub>2</sub>-であり、

R<sup>x</sup>は独立して、各発生において、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、-C<sub>1-6</sub>ジハロアルキル、-C<sub>1-6</sub>トリハロアルキル、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)R<sup>2</sup>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、または-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>であり、

R<sup>y</sup>は独立して、各発生において、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-OR<sup>3</sup>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-SR<sup>2</sup>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-S(=O)R<sup>2</sup>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)R<sup>2</sup>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-OC(=O)R<sup>2</sup>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-OC(=O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-NHC(=O)NH(R<sup>3</sup>)、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-NHC(=O)R<sup>2</sup>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-NHC(=O)OR<sup>2</sup>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-C(OH)(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>C(NH<sub>2</sub>)(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、-C<sub>1-6</sub>ジハロアルキル、-C<sub>1-6</sub>トリハロアルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>3-10</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-C<sub>1-4</sub>アルキレン-(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル)、-C<sub>1-4</sub>アルキレン-(C<sub>3-10</sub>ヘテロシクロアルキル)、-C<sub>1-4</sub>アルキレン-(アリール)、もしくは-C<sub>1-4</sub>アルキレン-(ヘテロアリール)であり、

または

隣接する炭素原子上の2つのR<sup>y</sup>基は一緒になって、縮合環を形成し、もしくは

隣接していない炭素原子上の2つのR<sup>y</sup>基は一緒になって、架橋した二環式基の架橋を形成し、もしくは

同じ炭素原子上の2つのR<sup>y</sup>基は当該炭素原子とともに、C(O)を形成し、

R<sup>z</sup>は独立して、各発生において、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-OR<sup>3</sup>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-SR<sup>2</sup>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-S(=O)R<sup>2</sup>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)R<sup>2</sup>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-OC(=O)R<sup>2</sup>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-C(=O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-OC(=O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-NHC(=O)NH(R<sup>3</sup>)、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-NHC(=O)R<sup>2</sup>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-NHC(=O)OR<sup>2</sup>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>-C(OH)(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、-(L<sup>2</sup>)<sub>q</sub>C(NH<sub>2</sub>)(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、-C<sub>1-6</sub>ジハロアルキル、-C<sub>1-6</sub>トリハロアルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキ

10

20

30

40

50

ル、 $C_{3 \sim 10}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1 \sim 4}$ アルキレン- ( $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル)、 $-C_{1 \sim 4}$ アルキレン- ( $C_{3 \sim 10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1 \sim 4}$ アルキレン- (アリール)、または $-C_{1 \sim 4}$ アルキレン- (ヘテロアリール)であり、

$L^2$ は独立して、各発生において、 $-(C_{1 \sim 3}$ アルキレン)-、 $-(C_{3 \sim 7}$ シクロアルキレン)-、 $-(C_{1 \sim 3}$ アルキレン) $_q$ -O- ( $C_{1 \sim 3}$ アルキレン) $_q$ -、または $-(C_{1 \sim 3}$ アルキレン) $_q$ -NH- ( $C_{1 \sim 3}$ アルキレン) $_q$ -から選択される二価のラジカルであり、

$R^1$ は、Hまたは $C_{1 \sim 6}$ アルキルである。

$R^2$ は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、 $-C_{1 \sim 6}$ ジハロアルキル、 $-C_{1 \sim 6}$ トリハロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、 $C_{3 \sim 10}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1 \sim 4}$ アルキレン- ( $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル)、 $-C_{1 \sim 4}$ アルキレン- ( $C_{3 \sim 10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1 \sim 4}$ アルキレン- (アリール)、または $-C_{1 \sim 4}$ アルキレン- (ヘテロアリール)であり、

各 $R^3$ は独立して、各発生において、H、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、 $-C_{1 \sim 6}$ ジハロアルキル、 $-C_{1 \sim 6}$ トリハロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、 $C_{3 \sim 10}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1 \sim 4}$ アルキレン- ( $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル)、 $-C_{1 \sim 4}$ アルキレン- ( $C_{3 \sim 10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1 \sim 4}$ アルキレン- (アリール)、または $-C_{1 \sim 4}$ アルキレン- (ヘテロアリール)であり、

mは、1、2、または3であり、

nは、0、1、2、または3であり、

pは、1、2、または3であり、かつ

qは、0または1である)

の化合物またはその医薬として許容し得る塩が本明細書に提供される。

【0080】

式IIの実施形態において、

【化18】

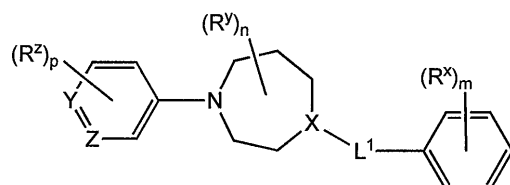
----

は、二重結合を示す。

【0081】

別の態様において、式IIa

【化19】



II a

(式中、

XはCまたはNであり、

YまたはZのうちの1つはNであり、かつもう1つはCであり、

$L^1$ は、 $-C(O)NR^1-$ 、 $-SO_2NR^1-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、または $-SO_2-$ であり、

$R^x$ は独立して、各発生において、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、 $-C_{1 \sim 6}$ ジハロアルキル、 $-C_{1 \sim 6}$ トリハロアルキル、 $-(L^2)_q-C(=O)$   
 $R^2$ 、 $-(L^2)_qCO_2R^3$ 、もしくは $-(L^2)_q-C(=O)N(R^3)_2$ であ

り、

$R^y$  は独立して、各発生において、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(L^2)_q - OR^3$ 、 $-(L^2)_q - SR^2$ 、 $-(L^2)_q - S(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - S(=O)_2R^2$ 、 $-(L^2)_q - NHS(=O)_2R^2$ 、 $-(L^2)_q - C(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - OC(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - CO_2R^3$ 、 $-(L^2)_q - CO_2R^3$ 、 $-(L^2)_q - N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - OC(=O)N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - NHC(=O)NH(R^3)$ 、 $-(L^2)_q - NHC(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - NHC(=O)OR^2$ 、 $-(L^2)_q - C(OH)(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - C(NH_2)(R^3)_2$ 、 $-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-C_{1-6}$  ジハロアルキル、 $-C_{1-6}$  トリハロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$  アルキレン $-(C_{3-7}$  シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン $-(C_{3-10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン $-(アリール)$ 、もしくは $-C_{1-4}$  アルキレン $-(ヘテロアリール)$ であり、

10

または

隣接する炭素原子上の2つの $R^y$ 基は一緒になって、縮合環を形成し、もしくは隣接していない炭素原子上の2つの $R^y$ 基は一緒になって、架橋した二環式基の架橋を形成し、もしくは

同じ炭素原子上の2つの $R^y$ 基は当該炭素原子とともに、 $C(O)$ を形成し、

$R^z$  は独立して、各発生において、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(L^2)_q - OR^3$ 、 $-(L^2)_q - SR^2$ 、 $-(L^2)_q - S(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - S(=O)_2R^2$ 、 $-(L^2)_q - NHS(=O)_2R^2$ 、 $-(L^2)_q - C(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - OC(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - CO_2R^3$ 、 $-(L^2)_q - CO_2R^3$ 、 $-(L^2)_q - N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - OC(=O)N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - NHC(=O)NH(R^3)$ 、 $-(L^2)_q - NHC(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - NHC(=O)OR^2$ 、 $-(L^2)_q - C(OH)(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - C(NH_2)(R^3)_2$ 、 $-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-C_{1-6}$  ジハロアルキル、 $-C_{1-6}$  トリハロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$  アルキレン $-(C_{3-7}$  シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン $-(C_{3-10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン $-(アリール)$ 、または $-C_{1-4}$  アルキレン $-(ヘテロアリール)$ であり、

20

30

$L^2$  は独立して、各発生において、 $-(C_{1-3}$  アルキレン) $-$ 、 $-(C_{3-7}$  シクロアルキレン) $-$ 、 $-(C_{1-3}$  アルキレン) $_q - O - (C_{1-3}$  アルキレン) $_q -$ 、または $-(C_{1-3}$  アルキレン) $_q - NH - (C_{1-3}$  アルキレン) $_q -$ から選択される二価のラジカルであり、

$R^1$  はHまたは $C_{1-6}$  - アルキルであり、

$R^2$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-C_{1-6}$  ジハロアルキル、 $-C_{1-6}$  トリハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$  アルキレン $-(C_{3-10}$  シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン $-(C_{3-10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン $-(アリール)$ 、または $-C_{1-4}$  アルキレン $-(ヘテロアリール)$ であり、

40

各 $R^3$  は独立して、各発生において、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-C_{1-6}$  ジハロアルキル、 $-C_{1-6}$  トリハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$  アルキレン $-(C_{3-10}$  シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン $-(C_{3-10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン $-(アリール)$ 、または $-C_{1-4}$  アルキレン $-(ヘテロアリール)$ であり、

mは1、2、または3であり、

nは0、1、2、または3であり、

50

p は 1、2、または 3 であり、かつ

q は 0 または 1 である )

の化合物またはその医薬として許容し得る塩が本明細書に提供される。

#### 【0082】

本明細書に提供する式 I、I a、II 及び II a の化合物の一実施形態において、

X は C または N であり、

Y または Z のうちの 1 つは N であり、かつもう 1 つは C であり、

$L^1$  は、 $-C(O)NR^1-$ 、または  $-SO_2NR^1-$  であり、

$R^x$  は独立して、各発生において、ハロゲンであり、

$R^y$  は独立して、各発生において、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン、 $-(L^2)_q-OR^3$ 、  
 $-(L^2)_qCO_2R^3$ 、 $-C_{1-4}$  アルキレン - (アリアル) であり、または 10

隣接する炭素原子上の 2 つの  $R^y$  基は一緒になって、縮合環を形成し、または  
 隣接していない炭素原子上の 2 つの  $R^y$  基は一緒になって、架橋した二環式基の架橋を  
 形成し、または

同じ炭素原子上の 2 つの  $R^y$  基は当該炭素原子とともに、 $C(O)$  を形成し、

$R^z$  は独立して、各発生において、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン、 $-(L^2)_q-OR^3$ 、  
 $C_{3-7}$  シクロアルキルであり、

$L^2$  は独立して、各発生において、 $-(C_{1-3}$  アルキレン) - から選択される二価の  
 ラジカルであり、

各  $R^3$  は独立して、各発生において、H、 $C_{1-6}$  アルキル、または  $-C_{1-4}$  アルキ  
 レン - (アリアル) であり、 20

m は 1、2、または 3 であり、

n は 0、1、2、または 3 であり、

p は 1、2、または 3 であり、かつ

q は 0 または 1 である。

#### 【0083】

式 II a の実施形態において、

#### 【化 20】

----

30

は、二重結合を示す。

#### 【0084】

本明細書に提供する式 I 及び式 II の化合物の別の実施形態において、X は N である。

本明細書に提供する式 I 及び式 II の化合物の別の実施形態において、X は C である。

#### 【0085】

本明細書に提供する式 I 及び式 II の化合物の一実施形態において、Y は Z であり、か  
 つ Z は C である。

#### 【0086】

本明細書に提供する式 I 及び式 II の化合物の別の実施形態において、 $L^1$  は  $-C(O)$   
 $NR^1-$  または  $-SO_2NR^1-$  である。好ましい実施形態において、 $L^1$  は  $-C(O)$   
 $NR^1$  であり、またはより好ましい実施形態において、 $-C(O)NH-$  である。 40

#### 【0087】

本明細書に提供する式 I 及び式 II の化合物の一実施形態において、 $R^x$  は独立して、  
 各発生において、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-C_{1-6}$  ジハロ  
 アルキル、または  $-C_{1-6}$  トリハロアルキルである。別の実施形態において、 $R^x$  は独  
 立して、各発生において、ハロゲンである。さらなる実施形態において、 $R^x$  は独立して、各  
 発生において、 $-F$  または  $-Cl$  である

#### 【0088】

本明細書に提供する式 I 及び式 II の化合物の一実施形態において、 $R^y$  は、 $C_{1-6}$   
 アルキル、ハロゲン、 $-(L^2)_q-OR^3$ 、 $-(L^2)_qCO_2R^3$  または  $-C_{1-4}$  アル 50

キレン - (アリール) である。本明細書に提供する式 I 及び式 I I の化合物の別の実施形態において、同じ炭素原子上の 2 つの  $R^y$  基は、当該炭素原子とともに、 $C(O)$  を形成する。本明細書に提供する式 I 及び式 I I の化合物のさらに別の実施形態において、隣接する炭素原子上の 2 つの  $R^y$  基は一緒になって、縮合環を形成し、かつこの中で当該環は  $C_{3-10}$  - シクロアルキルまたはフェニルである。本明細書に提供する式 I 及び式 I I の化合物のさらなる実施形態において、隣接していない炭素原子上の 2 つの  $R^y$  基は一緒になって、架橋した二環式基の架橋を形成し、かつこの中で当該架橋は  $C_{1-3}$  - アルキル鎖である。

#### 【0089】

本明細書に提供する式 I 及び式 I I の化合物の一実施形態において、 $R^z$  は独立して、各発生において、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ、 $-(L^2)_q-OR^3$ 、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-C_{1-4}$  アルキレン - ( $C_{3-7}$  シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン - (アリール)、または  $-C_{1-4}$  アルキレン - (ヘテロアリール) である。さらなる実施形態において、 $R^z$  は独立して、各発生において、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ、 $-(L^2)_q-OR^3$ 、または  $C_{3-7}$  シクロアルキルである。なおもさらなる実施形態において、 $R^z$  は独立して、各発生において、 $C_{1-6}$  アルキルまたはハロである。なおも別の実施形態において、 $R^z$  は独立して、各発生において、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、またはシクロプロピルである。

#### 【0090】

本明細書に提供する式 I 及び式 I I の化合物の別の実施形態において、 $L^2$  は、 $-(C_{1-3}$  アルキレン) - である。

#### 【0091】

本明細書に提供する式 I 及び式 I I の化合物の別の実施形態において、 $R^3$  は、 $H$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、または  $-C_{1-4}$  アルキレン - (アリール) である。

#### 【0092】

なおもさらなる実施形態において、 $-(L^2)_q-OR^3$  は、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、または  $-CH_2CH_2OCH_3$  である。

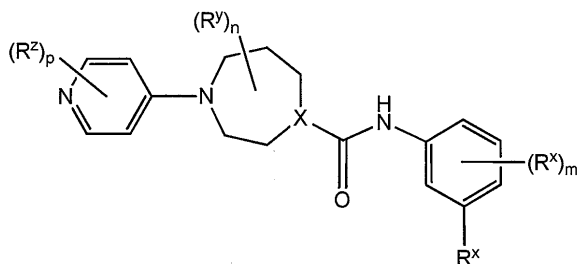
#### 【0093】

本明細書に提供する式 I 及び式 I I の化合物の一実施形態において、 $X$  は  $N$  であり、 $R^y$  は  $-C_{1-6}$  アルキル、ハロ、 $-(L^2)_q-OR^3$ 、 $-(L^2)_qCO_2R^3$  または  $-C_{1-4}$  アルキレン - (アリール) であり、 $R^z$  は独立して、各発生において、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ、または  $C_{3-7}$  シクロアルキルであり、 $R^x$  は独立して、各発生において、ハロであり、かつ  $n$  は 0 または 1 である。

#### 【0094】

一実施形態において、式 I I の化合物は、式 I I I

#### 【化 2 1】



I I I

(式中、 $m$  は 0、1、2 であり、かつ他の変数は全部、例えば、 $X$ 、 $R^x$ 、 $R^y$ 、 $R^z$ 、 $n$ 、及び  $p$  は、式 I I について提供されるような定義を有する) またはその医薬として許容し得る塩を有する。

## 【 0 0 9 5 】

本明細書に提供する式 I I I の化合物の一実施形態において、X は N である。本明細書に提供する式 I I I の化合物の別の実施形態において、X は C である。

## 【 0 0 9 6 】

本明細書に提供する式 I I I の化合物の一実施形態において、 $R^x$  は独立して、各発生において、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-C_{1-6}$  ジハロアルキル、または  $-C_{1-6}$  トリハロアルキルである。別の実施形態において、 $R^x$  は独立して、各発生において、ハロである。さらなる実施形態において、 $R^x$  は独立して、各発生において、 $-F$  または  $-Cl$  である。

## 【 0 0 9 7 】

本明細書に提供する式 I I I の化合物の一実施形態において、 $R^y$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ、 $-(L^2)_q-OR^3$ 、 $-(L^2)_qCO_2R^3$  または  $-C_{1-4}$  アルキレン - (アリアル) である。本明細書に提供する式 I I I の化合物の別の実施形態において、同じ炭素原子上の 2 つの  $R^y$  基は、当該炭素原子とともに、 $C(O)$  を形成する。本明細書に提供する式 I I I の化合物のなおも別の実施形態において、隣接する炭素原子上の 2 つの  $R^y$  基は一緒になって、縮合環を形成し、かつこの中で当該環は  $C_{3-10}$  - シクロアルキルまたはフェニルである。本明細書に提供する式 I I I の化合物のさらなる実施形態において、隣接していない炭素原子上の 2 つの  $R^y$  基は一緒になって、架橋した二環式基の架橋を形成し、かつこの中で当該架橋は  $C_{1-3}$  - アルキル鎖である。

## 【 0 0 9 8 】

本明細書に提供する式 I I I の化合物の一実施形態において、 $R^z$  は独立して、各発生において、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ、 $-(L^2)_q-OR^3$ 、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-C_{1-4}$  アルキレン - ( $C_{3-7}$  シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$  アルキレン - (アリアル)、または  $-C_{1-4}$  アルキレン - (ヘテロアリアル) である。さらなる実施形態において、 $R^z$  は独立して、各発生において、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ、 $-(L^2)_q-OR^3$ 、または  $C_{3-7}$  シクロアルキルである。なおもさらなる実施形態において、 $R^z$  は独立して、各発生において、 $C_{1-6}$  アルキルまたはハロである。なおも別の実施形態において、 $R^z$  は独立して、各発生において、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、またはシクロプロピルである。

## 【 0 0 9 9 】

本明細書に提供する式 I I I の化合物の別の実施形態において、 $L^2$  は、 $-(C_{1-3}$  アルキレン) - である。

## 【 0 1 0 0 】

本明細書に提供する式 I I I の化合物の別の実施形態において、 $R^3$  は H、 $C_{1-6}$  アルキル、または  $-C_{1-4}$  アルキレン - (アリアル) である。

## 【 0 1 0 1 】

なおもさらなる実施形態において、 $-(L^2)_q-OR^3$  は、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、または  $-CH_2CH_2OCH_3$  である。

## 【 0 1 0 2 】

本明細書に提供する式 I I I の化合物の一実施形態において、X は N であり、 $R^y$  は  $C_{1-6}$  アルキル、ハロ、 $-(L^2)_q-OR^3$ 、 $-(L^2)_qCO_2R^3$  または  $-C_{1-4}$  アルキレン - (アリアル) であり、 $R^z$  は独立して、各発生において、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ、または  $C_{3-7}$  シクロアルキルであり、 $R^x$  は独立して、各発生において、ハロであり、かつ n は 0 または 1 である。

## 【 0 1 0 3 】

さらなる実施形態において、式 I I の化合物は、式 I V

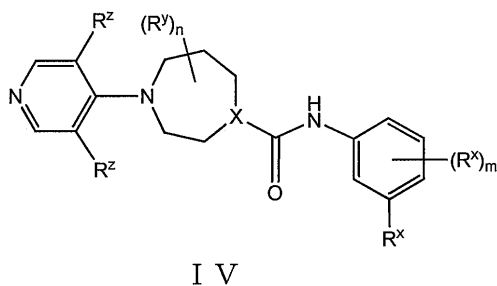
10

20

30

40

## 【化 2 2】



10

(式中、 $m$ は0、1、2であり、かつ他の変数は全部、例えば、 $X$ 、 $R^X$ 、 $R^Y$ 、 $R^Z$ 、 $n$ 、及び $p$ は、式 I I について提供されるような定義を有する)  
またはその医薬として許容し得る塩を有する。

## 【0104】

本明細書に提供する式 I V の化合物の一実施形態において、 $X$ はNである。本明細書に提供する式 I I I の化合物の別の実施形態において、 $X$ はCである。

## 【0105】

本明細書に提供する式 I V の化合物の一実施形態において、 $R^X$ は独立して、各発生において、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ ジハロアルキル、または $-C_{1-6}$ トリハロアルキルである。別の実施形態において、 $R^X$ は独立して、各発生において、ハロである。さらなる実施形態において、 $R^X$ は独立して、各発生において、 $-F$ または $-Cl$ である。

20

## 【0106】

本明細書に提供する式 I V の化合物の一実施形態において、 $R^Y$ は、H、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $-(L^2)_q-OR^3$ 、 $-(L^2)_qCO_2R^3$ または $-C_{1-4}$ アルキレン-(アリール)である。本明細書に提供する式 I V の化合物の別の実施形態において、同じ炭素原子上の2つの $R^Y$ 基は、当該炭素原子とともに、 $C(O)$ を形成する。本明細書に提供する式 I V の化合物のなお別の実施形態において、隣接する炭素原子上の2つの $R^Y$ 基は一緒になって、縮合環を形成し、かつこの中で当該環は $C_{3-10}$ -シクロアルキルまたはフェニルである。本明細書に提供する式 I V の化合物のさらなる実施形態において、隣接していない炭素原子上の2つの $R^Y$ 基は一緒になって、架橋した二環式基の架橋を形成し、かつこの中で当該架橋は $C_{1-3}$ -アルキル鎖である。

30

## 【0107】

本明細書に提供する式 I V の化合物の一実施形態において、 $R^Z$ は独立して、各発生において、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $-(L^2)_q-OR^3$ 、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキレン-( $C_{3-7}$ シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキレン-(アリール)、または $-C_{1-4}$ アルキレン-(ヘテロアリール)である。さらなる実施形態において、 $R^Z$ は独立して、各発生において、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $-(L^2)_q-OR^3$ 、または $C_{3-7}$ シクロアルキルである。なおもさらなる実施形態において、 $R^Z$ は独立して、各発生において、 $C_{1-6}$ アルキルまたはハロである。なおも別の実施形態において、 $R^Z$ は独立して、各発生において、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、またはシクロプロピルである。

40

## 【0108】

本明細書に提供する式 I V の化合物の別の実施形態において、 $L^2$ は、 $-(C_{1-3}$ アルキレン)-である。

## 【0109】

本明細書に提供する式 I V の化合物の別の実施形態において、 $R^3$ はH、 $C_{1-6}$ アルキル、または $-C_{1-4}$ アルキレン-(アリール)である。

## 【0110】

なおもさらなる実施形態において、 $-(L^2)_q-OR^3$ は、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、-

50



$\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ である。

【0111】

本明細書に提供する式IVの化合物の好ましい実施形態において、XはNであり、 $R^y$ は $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $-(\text{L}^2)_q-\text{OR}^3$ 、 $-(\text{L}^2)_q\text{CO}_2\text{R}^3$ または $-\text{C}_{1-4}$ アルキレン-(アリアル)であり、 $R^z$ は独立して、各発生において、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、ハロ、または $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキルであり、 $R^x$ は独立して、各発生において、ハロであり、かつnは0または1である。

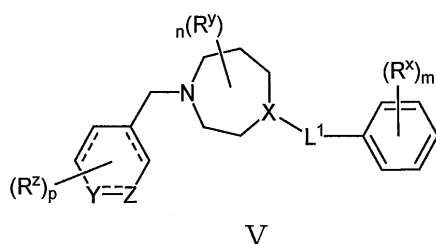
【0112】

式IVのなおもさらなる実施形態、またはその医薬として許容し得る塩において、  
XはCまたはNであり、  
 $R^x$ は独立して、各発生において、ハロであり、  
 $R^y$ は独立して、各発生において、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $-(\text{L}^2)_q-\text{OR}^3$ 、 $-(\text{L}^2)_q\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ アルキレン-(アリアル)であり、または  
隣接する炭素原子上の2つの $R^y$ 基は一緒になって、縮合環を形成し、または  
隣接していない炭素原子上の2つの2つの $R^y$ 基は一緒になって、架橋した二環式基の架橋を形成し、または  
同じ炭素原子上の2つの $R^y$ 基は前記炭素原子とともに、 $\text{C}(\text{O})$ を形成し、  
 $R^z$ は独立して、各発生において、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $-(\text{L}^2)_q-\text{OR}^3$ 、 $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキルであり、  
 $\text{L}^2$ は独立して、各発生において、 $-(\text{C}_{1-3}$ アルキレン)-から選択される二価のラジカルであり、  
各 $R^3$ は独立して、各発生において、H、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、または $-\text{C}_{1-4}$ アルキレン-(アリアル)であり、かつ  
qは0または1である。

【0113】

一態様において、本発明の化合物は、式V

【化23】



(式中、

XはCまたはNであり、

各Y及びZは独立して、N及びCから選択され、

$\text{L}^1$ は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1-$ 、または $-\text{SO}_2\text{NR}^1-$ であり、

$R^x$ は独立して、各発生において、ハロであり、

$R^y$ は独立して、各発生において、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $-(\text{L}^2)_q-\text{OR}^3$ 、 $-(\text{L}^2)_q\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ アルキレン-(アリアル)であり、または  
隣接する炭素原子上の2つの $R^y$ 基は一緒になって、縮合環を形成し、または  
隣接していない炭素原子上の2つの2つの $R^y$ 基は一緒になって、架橋した二環式基の架橋を形成し、または

同じ炭素原子上の2つの $R^y$ 基は前記炭素原子とともに、 $\text{C}(\text{O})$ を形成し、

$R^z$ は独立して、各発生において、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $-(\text{L}^2)_q-\text{OR}^3$ 、 $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキルであり、

$\text{L}^2$ は独立して、各発生において、 $-(\text{C}_{1-3}$ アルキレン)-から選択される二価の

ラジカルであり、

各  $R^3$  は独立して、各発生において、H、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、または  $-C_{1 \sim 4}$  アルキレン - (アリール) であり、

m は、1、2、または3であり、

n は、0、1、2、または3であり、

p は、1、2、または3であり、かつ

q は0または1である)

の化合物またはその医薬として許容し得る塩である。

【0114】

式Vの実施形態において、

【化24】

----

は、二重結合を示し、YはNであり、かつZはCである。

【0115】

式I～Vの好ましい実施形態の医薬として許容し得る塩を含む当該実施形態は、以下の表1に示す。式I、Ia、II、IIa、III、IV、及びVのすべての化合物ならびにそれらの医薬として許容し得る塩、ならびに表1の化合物、ならびにそれらの医薬として許容し得る塩は、「本発明の化合物」とであるとみなす。

【0116】

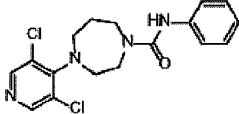
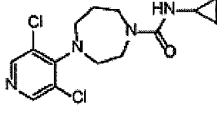
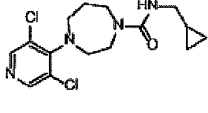
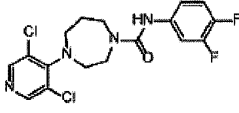
合成方法コードは、実験の節において提供する合成方法論を指す。例えば、「A01B01C01D01」は、領域Aについての中間体A01、領域Bについての中間体B01、領域Cについての中間体C01、及び領域Dについての中間体D01の使用を参照する。

10

20

【表 1 - 1】

表 1.

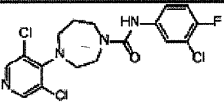
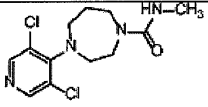
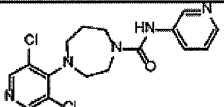
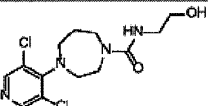
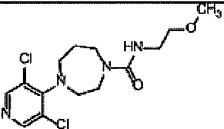
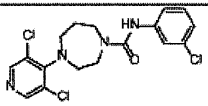
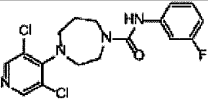
化合物 ID 合成方法	構造 MS (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H NMR
<b>001</b> 一般的な手順 A A01B01C01D01	 365/367 <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ8.44 (s, 2H), 7.40-7.42 (m, 2H), 7.07-7.31 (m, 2H), 7.05-7.07 (m, 1H), 3.77-3.83 (m, 4H), 3.43-3.47 (m, 4H), 2.00-2.06 (m, 2H).
<b>002</b> 一般的な手順 A A01B01C01D02	 329/331
<b>003</b> 一般的な手順 A A01B01C01D03	 343/345
<b>004</b> 一般的な手順 A A01B01C01D04	 401/403 <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ8.45 (s, 2H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 3.75-3.81 (m, 4H), 3.42-3.46 (m, 4H), 1.99-2.05 (m, 2H).

10

20

30

【表 1 - 2】

<b>005</b> 一般的な手順A A01B01C01D05	 417/419
<b>006</b> 一般的な手順A A01B01C01D07	 303/305
<b>007</b> 一般的な手順A A01B01C01D08	 366/368 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.21 (dd, $J = 1.2$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H), 7.30 (dd, $J = 4.8$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.78-3.84 (m, 4H), 3.45-3.48 (m, 4H), 2.00-2.06 (m, 2H).
<b>008</b> 一般的な手順A A01B01C01D09	 333/335
<b>009</b> 一般的な手順A A01B01C01D10	 347/349
<b>010</b> 一般的な手順A A01B01C01D11	 399/401 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.44 (s, 2H), 7.58 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.02-7.05 (m, 1H), 3.76-3.82 (m, 4H), 3.42-3.47 (m, 4H), 1.99-2.05 (m, 2H).
<b>011</b> 一般的な手順A A01B01C01D12	 383/385

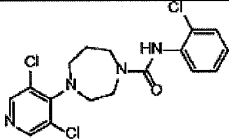
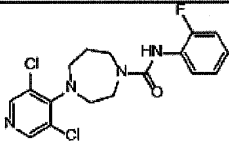
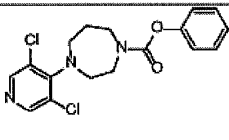
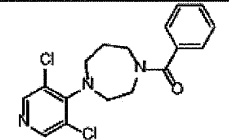
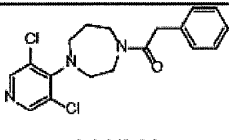
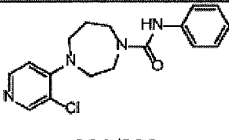
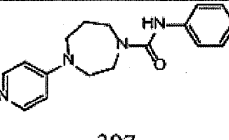
10

20

30

40

【表 1 - 3】

<b>012</b> 一般的な手順A A01B01C01D13	 399/401
<b>013</b> 一般的な手順A A01B01C01D14	 383/385
<b>014</b> 一般的な手順B A01B01C01D15	 366/368
<b>015</b> 一般的な手順B A01B01C01D16	 350/352
<b>016</b> 一般的な手順B A01B01C01D17	 364/366
<b>017</b> 一般的な手順A A02B01C01D01	 331/333 <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.28 (s, 1 H), 8.13 - 8.16 (m, 2 H), 7.24 - 7.32 (m, 4 H), 7.04 - 7.11 (m, 2 H), 3.83 (s, 4 H), 3.69 - 3.74 (m, 4 H), 2.12 - 2.15 (m, 2 H).
<b>018</b> 一般的な手順F A03B01C01D01	 397

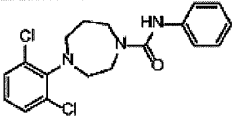
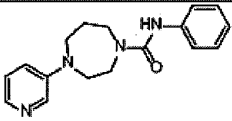
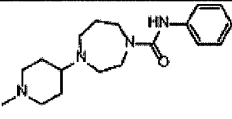
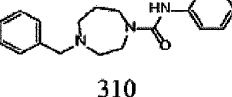
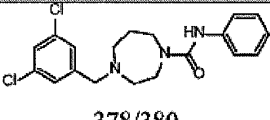
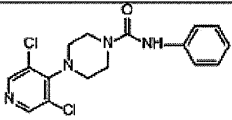
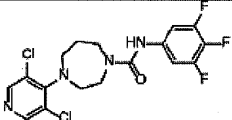
10

20

30

40

【表 1 - 4】

<b>019</b> 一般的な手順 F A04B01C01D01	 364/366
<b>020</b> 一般的な手順 F A05B01C01D01	 297/299
<b>021</b> 一般的な手順 F A06B01C01D01	 317
<b>022</b> 一般的な手順 F A07B01C01D01	 310 <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.35 - 7.54 (m, 7 H), 7.25 - 7.32 (m, 2 H), 7.03 - 7.10 (m, 1 H), 4.13 (s, 2 H), 3.73 - 3.80 (m, 2 H), 3.67 (t, J = 6.27 Hz, 2 H), 3.12 - 3.21 (m, 4 H), 2.13 - 2.16 (m, 2 H).
<b>023</b> 一般的な手順 F A08B01C01D01	 378/380
<b>024</b> 一般的な手順 A A01B02C01D01	 351/353
<b>025</b> 一般的な手順 A A01B01C01D06	 419/421 <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.45 (s, 2H), 7.26-7.34 (m, 2H), 3.74-3.81(m, 4H), 3.41-3.46 (m, 4H), 1.99-2.05 (m, 2H).

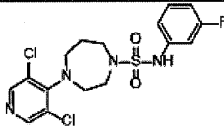
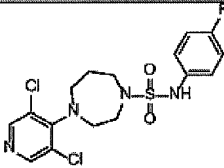
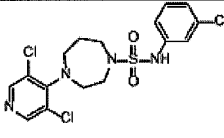
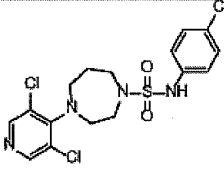
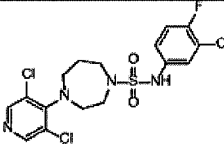
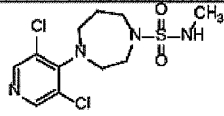
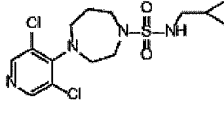
10

20

30

40

【表 1 - 5】

<b>026</b> 一般的な手順D A01B01C02D12	 419/421
<b>027</b> 一般的な手順D A01B01C02D24	 419/421
<b>028</b> 一般的な手順D A01B01C02D11	 435/437
<b>029</b> 一般的な手順D A01B01C02D25	 435/437
<b>030</b> 一般的な手順D A01B01C02D05	 453/455
<b>031</b> 一般的な手順D A01B01C02D07	 339/341 <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ8.45 (s, 2H), 3.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.56-3.58 (m, 2H), 3.43-3.47 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.03-2.09 (m, 2H).
<b>032</b> 一般的な手順D A01B01C02D03	 379/381

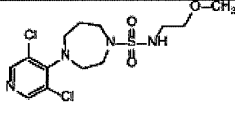
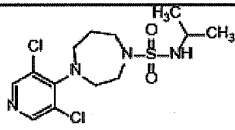
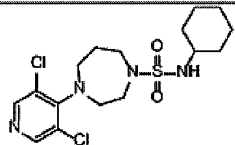
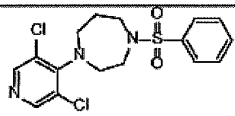
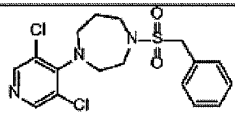
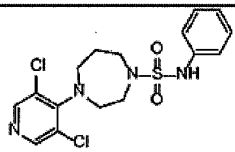
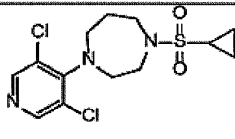
10

20

30

40

【表 1 - 6】

<b>033</b> 一般的な手順 D A01B01C02D10	 383/385
<b>034</b> 一般的な手順 D A01B01C02D21	 367/369
<b>035</b> 一般的な手順 D A01B01C02D22	 407/409
<b>036</b> 一般的な手順 C A01B01C02D16	 386/388
<b>037</b> 一般的な手順 C A01B01C02D17	 400/402
<b>038</b> 一般的な手順 D A01B01C02D01	 401/403 <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ8.40 (s, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.11-7.14 (m, 1H), 3.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.53-3.55 (m, 2H), 3.32-3.55 (m, 2H), 3.27 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.93-7.99 (m, 2H).
<b>039</b> 一般的な手順 C A01B01C02D23	 350/352 <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ8.45 (s, 2H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.61-3.63 (m, 2H), 3.44-3.47 (m, 4H), 2.58-2.62 (m, 1H), 2.05-2.09 (m, 2H), 1.00-

10

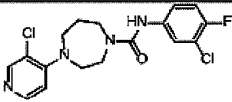
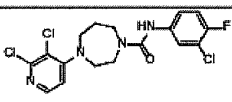
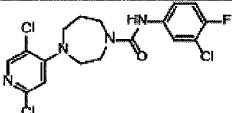
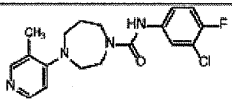
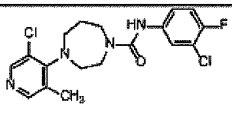
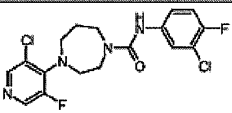
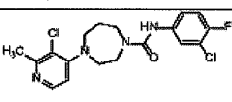
20

30

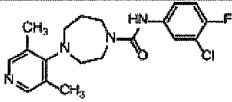
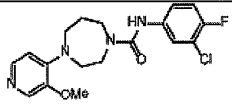
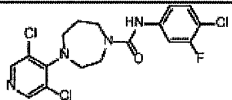
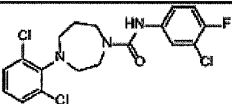
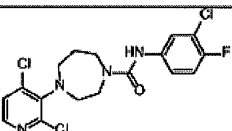
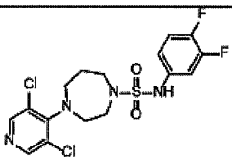
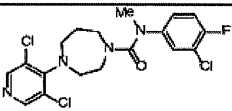
40



【表 1 - 7】

	1.11 (m, 4H).	
<b>040</b> 一般的な手順 A A02B01C01D05	 383/385 <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.13 - 8.15 (m, 2 H), 7.51 - 7.53 (m, 1 H), 7.23 - 7.25 (m, 1 H), 7.08 - 7.15 (m, 2 H), 3.79 - 3.86 (m, 4H), 3.68 - 3.72 (m, 4 H), 2.10 - 2.16(m, 2H).	10
<b>041</b> 一般的な手順 A A09B01C01D05	 417/419	
<b>042</b> 一般的な手順 A A10B01C01D05	 417/419	20
<b>043</b> 一般的な手順 E A11B01C01D05	 363/365	
<b>044</b> 一般的な手順 G A12B01C01D05	 397/399	
<b>045</b> 一般的な手順 J A13B01C01D05	 401/403 <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.45 (s, 2 H), 7.43 - 7.52 (m, 1 H), 7.12 - 7.20 (m, 2 H), 3.79 (dt, J = 13.49 Hz, 5.80 Hz, 4 H), 3.44 (q, J = 5.94 Hz, 4 H), 2.02 (dt, J = 11.29 Hz, 5.90 Hz, 2 H).	30
<b>046</b> 一般的な手順 K A14B01C01D05	 397/399	40

【表 1 - 8】

<p><b>047</b></p> <p>一般的な手順 G</p> <p>A15B01C01D05</p>	 <p>377/379</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8.19 (s, 2H), 7.56 (dd, <math>J</math> = 2.8 Hz, 6.4 Hz, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.06 (t, <math>J</math> = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.67-3.73 (m, 4H), 3.19-3.25 (m, 4H), 2.24 (s, 6H), 1.95-2.00 (m, 2H).</p>
<p><b>048</b></p> <p>一般的な手順 A</p> <p>A16B01C01D05</p>	 <p>379/381</p>
<p><b>049</b></p> <p>一般的な手順 A</p> <p>A01B01C01D018</p>	 <p>417/419</p>
<p><b>050</b></p> <p>一般的な手順 A</p> <p>A17B01C01D05</p>	 <p>416/418</p>
<p><b>051</b></p> <p>一般的な手順 A</p> <p>A18B01C01D05</p>	 <p>417/419</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400MHz, MeOD) <math>\delta</math> 7.64 - 7.67 (m, 2 H), 7.19 - 7.23 (m, 1 H), 7.10 - 7.15 (m, 2 H), 3.27 - 3.33 (m, 8 H), 1.70 - 1.76 (m, 2H).</p>
<p><b>052</b></p> <p>一般的な手順 D</p> <p>A01B01C02D04</p>	 <p>437/439</p>
<p><b>053</b></p> <p>一般的な手順 A</p> <p>A01B01C01D19</p>	 <p>431/433</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8.42 (s, 2H), 7.31-3.33 (m, 1H), 7.27 (t, <math>J</math> = 9.0</p>

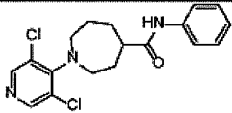
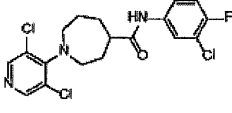
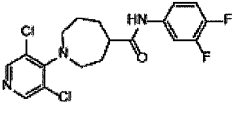
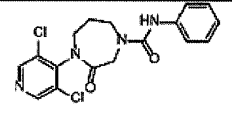
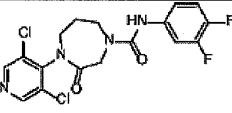
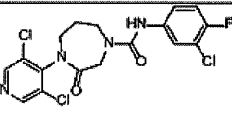
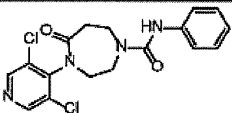
10

20

30

40

【表 1 - 9】

	Hz, 1H), 7.14-7.15 (m, 1H), 3.43-3.48 (m, 4H), 3.30-3.32 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 1.88-1.94 (m, 2H).
<b>054</b> 一般的な手順 H A01B23C01D01	 364/366
<b>055</b> 一般的な手順 H A01B23C01D05	 416/418 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD-d <sub>4</sub> ) δ 8.45 (s, 2H), 7.85 – 7.87 (m, 1H), 7.44 – 7.47 (m, 1H), 7.17 – 7.22 (m, 1H), 3.31 – 3.48 (m, 4H), 2.78 – 2.82 (m, 1H), 2.01 – 2.10 (m, 6H).
<b>056</b> 一般的な手順 H A01B23C01D04	 400/402
<b>057</b> 一般的な手順 I A01B24C01D01	 379/381
<b>058</b> 一般的な手順 I A01B24C01D04	 415/417 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD-d <sub>4</sub> ) δ 8.64 (s, 2H), 7.48 – 7.51 (m, 1H), 7.14 – 7.19 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.88 – 3.92 (m, 4H), 2.14 – 2.16 (m, 2H).
<b>059</b> 一般的な手順 I A01B24C01D05	 431/433
<b>060</b> 一般的な手順 I A01B25C01D01	

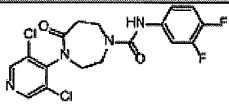
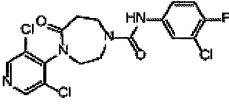
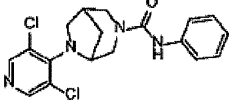
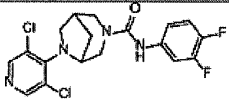
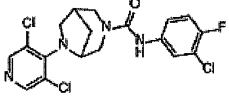
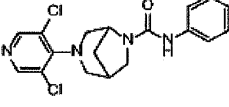
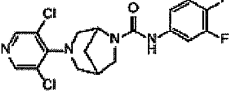
10

20

30

40

【表 1 - 10】

	<p>379/381</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8.68 (s, 2 H), 7.40 (d, <math>J = 7.78</math> Hz, 2 H), 7.27 - 7.33 (m, 2 H), 7.04 - 7.09 (m, 1 H), 3.99 - 4.03 (m, 2 H), 3.88 - 3.95 (m, 4 H), 3.00 - 3.05 (m, 2 H).</p>
<p><b>061</b></p> <p>一般的な手順 I</p> <p>A01B25C01D04</p>	 <p>415/417</p>
<p><b>062</b></p> <p>一般的な手順 I</p> <p>A01B25C01D05</p>	 <p>431/433</p>
<p><b>063</b></p> <p>一般的な手順 L</p> <p>A01B26C01D01</p>	 <p>377/379</p> <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8.36 (s, 2H), 7.24-7.35 (m, 4H), 7.03-7.05 (m, 1H), 4.53 (t, <math>J = 4.4</math> Hz, 1H), 4.29 (d, <math>J = 11.6</math> Hz, 1H), 4.21 (d, <math>J = 8.8</math> Hz, 1H), 3.74 (d, <math>J = 13.2</math> Hz, 1H), 3.24 (d, <math>J = 12.0</math> Hz, 1H), 3.13-3.17 (m, 1H), 3.07 (d, <math>J = 12.0</math> Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.27-2.33 (m, 1H), 1.96 (d, <math>J = 10.8</math> Hz, 1H).</p>
<p><b>064</b></p> <p>一般的な手順 L</p> <p>A01B26C01D04</p>	 <p>413/415</p>
<p><b>065</b></p> <p>一般的な手順 L</p> <p>A01B26C01D05</p>	 <p>429/431</p>
<p><b>066</b></p> <p>一般的な手順 L</p> <p>A01B27C01D01</p>	 <p>377/379</p>
<p><b>067</b></p> <p>一般的な手順 L</p>	

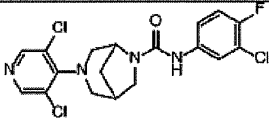
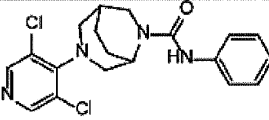
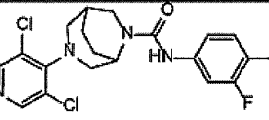
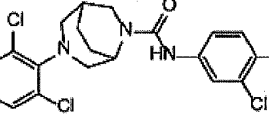
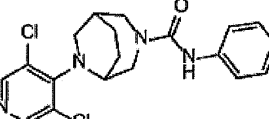
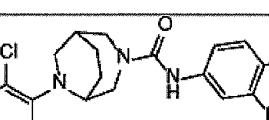
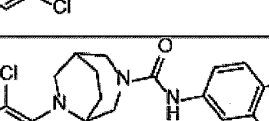
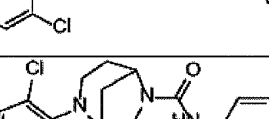
10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

A01B27C01D04	413/415 <sup>1</sup> HNMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) 88.43 (s, 2H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 1H), 4.34 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.82 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 3.78 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 3.63-3.64 (m, 1H), 3.44 (dd, <i>J</i> = 2.8 Hz, 11.2 Hz, 1H), 3.31-3.32 (m, 1H), 3.00 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.95 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H).
068 一般的な手順 L A01B27C01D05	 429/431
069	
070	
071	
072	
073	
074	
075	

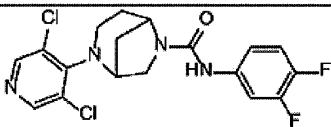
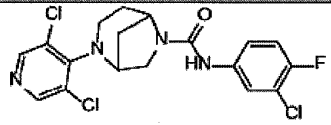
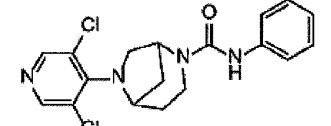
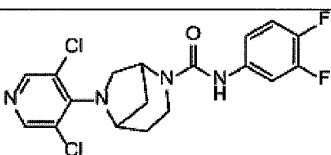
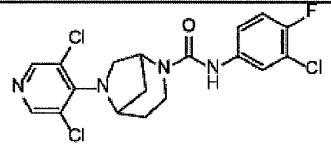
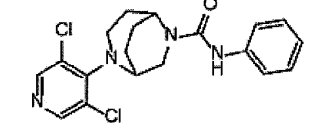
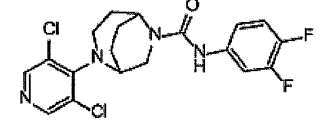
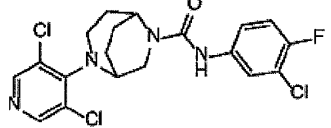
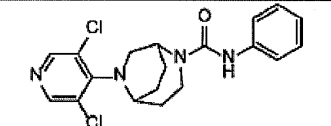
10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

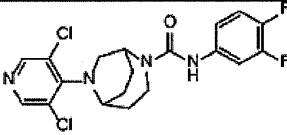
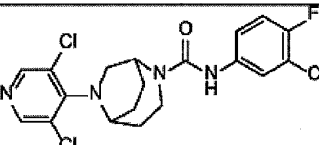
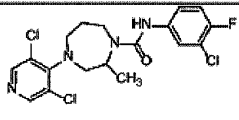
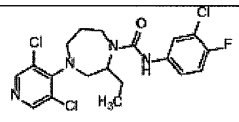
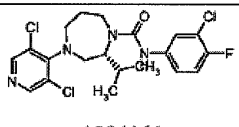
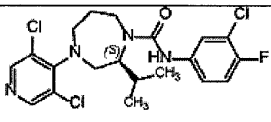
076	
077	
078	
079	
080	
081	
082	
083	
084	

10

20

30

【表 1 - 13】

085	
086	
087 一般的な手順A A01B03C01D05	 431/433 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD) $\delta$ 8.45 (s, 2 H), 7.15 - 7.63 (m, 3 H), 3.67 - 4.39 (m, 3 H), 3.15 - 3.47 (m, 4 H), 1.77 - 2.35 (m, 2 H), 1.14(d, $J$ = 6.4 Hz, 3H).
088 一般的な手順A A01B04C01D05	 445/447 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.45 (s, 2H), 7.60 (dd, $J$ = 2.6 Hz, 6.8 Hz, 2H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.16 (t, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.98 (d, $J$ = 11.2 Hz, 1H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.36-3.38 (m, 2H), 3.21-3.24 (m, 2H), 2.28-2.33 (m, 1H), 1.76 (d, 1H), 1.53-1.61 (m, 2H), 0.92-0.95 (t, 3H).
089_R 一般的な手順A A01B05C01D05	 459/461
089_S 一般的な手順A A01B05C01D05	 459/461 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.45 (s, 2 H), 7.59 (d, $J$ = 4.77 Hz, 1 H), 7.30 (br. s., 1 H), 7.12 - 7.20 (m, 1 H), 4.02 (br. s., 2 H), 3.87 (dd, $J$ = 14.81, 5.52 Hz, 1 H), 3.34 - 3.41 (m, 2 H), 3.21 - 3.31 (m, 2 H), 2.32 (d, $J$ = 5.77 Hz, 1 H), 1.93 (dd, $J$ = 14.68, 6.90 Hz, 1 H), 1.73 (br. s., 1 H), 0.95 (d, $J$ = 6.02 Hz, 6 H).

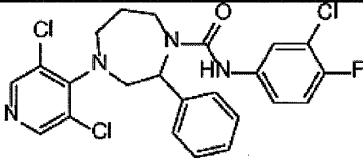
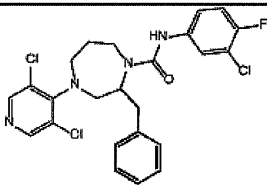
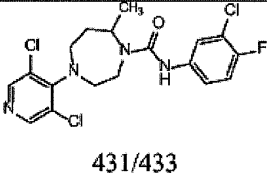
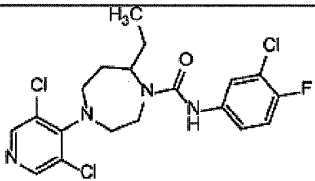
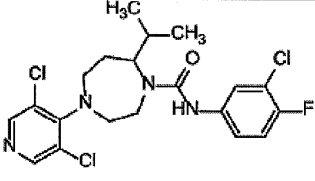
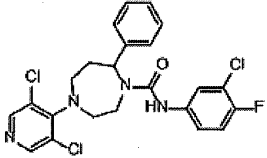
10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

090	
091	 <p>507/509</p>
092 一般的な手順A A01B08C01D05	 <p>431/433</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> (400MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8.41 (s, 2 H), 7.64 (dd, <math>J = 6.78, 2.51</math> Hz, 1 H), 7.36 (dt, <math>J = 9.03, 3.39</math> Hz, 1 H), 7.17 (t, <math>J = 8.91</math> Hz, 1 H), 4.34 (br. s., 1 H), 4.05 (d, <math>J = 14.30</math> Hz, 1 H), 3.46 - 3.56 (m, 2 H), 3.35 - 3.41 (m, 3 H), 2.25 - 2.36 (m, 1 H), 1.90 - 2.02 (m, 1 H), 1.26 (d, <math>J = 6.27</math> Hz, 3 H).</p>
093	
094	
095	

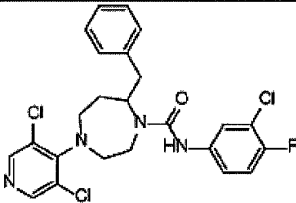
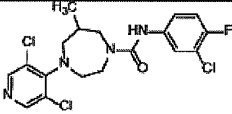
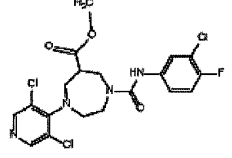
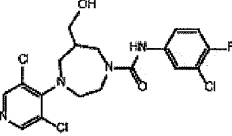
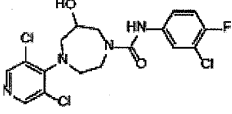
10

20

30



【表 1 - 15】

096	
097 一般的な手順A A01B13C01D05	 431/433 <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.46 (s, 2 H), 7.11 - 7.61 (m, 3 H), 3.97 - 4.11 (m, 2 H), 3.05-3.67 (m, 8 H), 2.17 - 2.31 (m, 1 H), 0.93(d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
098	 475/477 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.49 (s, 2H), 7.61-7.63 (s, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 4.05-4.30 (m, 2H), 3.89-3.94 (m, 2H), 3.68-3.75 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.25-3.30 (m, 2H), 3.11-3.13 (m, 1H).
099	 447/449 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.46 (s, 2H), 7.57-7.59 (s, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 3.80-4.21 (m, 2H), 3.67-3.81 (m, 3H), 3.40-3.51 (m, 5H), 3.11-3.17 (m, 1H), 2.30-2.32 (m, 1H)
100 一般的な手順A A01B16C01D05	 433/435 <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.49 (s, 2 H), 7.59 (d, <i>J</i> = 6.8 HZ, 1 H), 7.12 - 7.31 (m, 2 H), 3.82 - 4.21 (m, 3 H), 3.15 - 3.61 (m, 6 H).

10

20

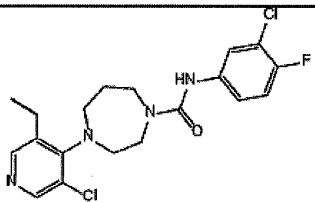
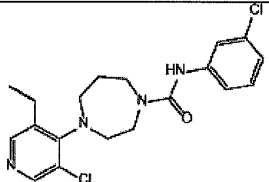
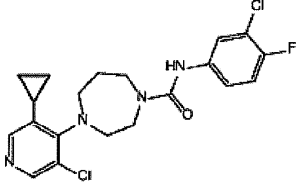
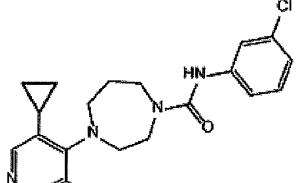
30

40

【表 1 - 1 6】

40

【表 1 - 17】

107	 <p>411/413</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.36 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.65-7.67 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 3.75-3.78 (m, 2H), 3.35-3.37 (m, 2H), 2.75-2.81 (m, 2H), 1.94-1.99 (m, 1H), 1.21-1.24 (m, 1H).</p>
108	 <p>393/395</p>
109	 <p>423/425</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.31 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.63-7.65 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 3.76-3.81 (m, 4H), 3.44-3.48 (m, 4H), 2.17-2.21 (m, 1H), 1.96-2.00 (m, 2H), 1.00-1.04 (m, 2H), 0.76-0.78 (m, 2H).</p>
110	 <p>405/407</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.30 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.57-7.58 (m, 1H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.02-7.05 (m, 1H), 3.76-3.83 (m, 4H), 3.45-3.48 (m, 4H), 2.17-2.22 (m, 1H), 1.98-2.02 (m, 2H), 0.99-1.02 (m, 2H), 0.75-0.78 (m, 2H).</p>

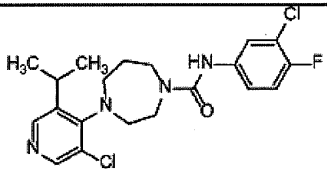
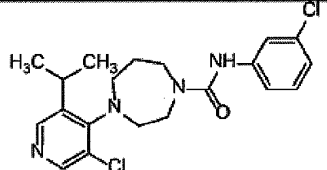
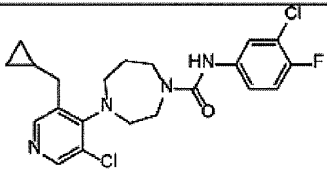
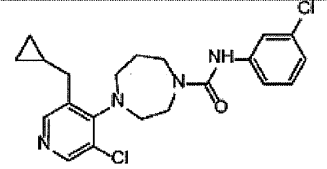
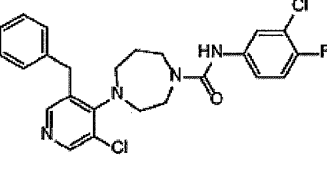
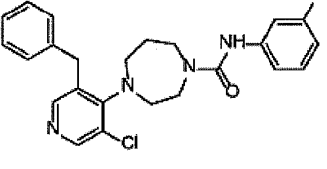
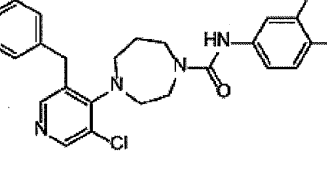
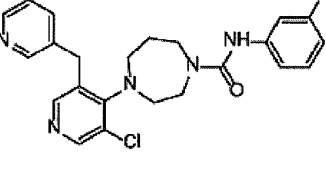
10

20

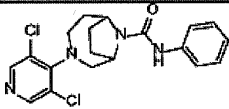
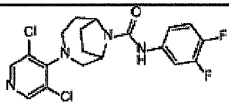
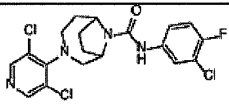
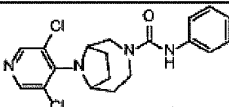
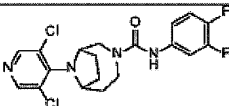
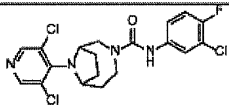
30

40

【表 1 - 1 8】

111		
112		10
113		
114		20
115		
116		30
117		
118		40

【表 1 - 19】

<p><b>119</b></p> <p>一般的な手順 L</p> <p>A01B34C01D01</p>	 <p>391/393</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.45 (s, 2H), 7.43-7.45 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.03-7.07 (m, 1H), 4.58-4.59 (m, 2H), 3.80 (dd, <i>J</i> = 2.7 Hz, 12.2 Hz, 1H), 3.28-3.30 (m, 2H), 2.97 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 2.19-2.32 (m, 5H), 1.92-1.94 (m, 1H).</p>
<p><b>120</b></p> <p>一般的な手順 L</p> <p>A01B34C01D04</p>	 <p>427/429</p>
<p><b>121</b></p> <p>一般的な手順 L</p> <p>A01B34C01D05</p>	 <p>443/445</p>
<p><b>122</b></p> <p>一般的な手順 L</p> <p>A01B35C01D01</p>	 <p>391/393</p>
<p><b>123</b></p> <p>一般的な手順 L</p> <p>A01B35C01D04</p>	 <p>427/429</p>
<p><b>124</b></p> <p>一般的な手順 L</p> <p>A01B35C01D05</p>	 <p>443/445</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.39 (s, 2H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 2.8 Hz, 6.8 Hz, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.35-4.40 (m, 1H), 4.22-4.24 (m, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 3.98-4.02 (m, 1H), 3.82-3.85 (m, 1H), 3.48-3.52 (dd, 1H), 2.39-2.43 (m, 1H), 2.16-2.22 (m, 2H), 1.77-1.93 (m, 3H).</p>

10

20

30


40

10

20

30

40

<p>132</p> <p>一般的な手順 M</p> <p>A01B38C01D05</p>	 <p>523/525</p>
--	---

本発明の化合物は、1つ以上の立体中心を有し得、各立体中心は、R配置またはS配置のいずれかにおいて独立して存在し得る。一実施形態において、本明細書に説明する化合物は、光学活性形態またはラセミ形態で存在する。本明細書に説明する化合物が、ラセミ形態、光学活性形態、位置異性体形態及び立体異性体形態、または本明細書に説明する治療上有益な特性を有するこれらの組み合わせを包含することは理解されよう。

【0118】

光学活性形態の調製は、非限定的な例として、再結晶技術を用いたラセミ形態の分割、光学活性出発材料からの合成、キラル合成、またはキラル固定相を用いたクロマトグラフィー分離によることを含む任意の適切な様式で達成される。一実施形態において、1つ以上の異性体の混合物は、本明細書に説明する治療用化合物として利用される。別の実施形態において、本明細書に説明する化合物は、1つ以上のキラル中心を含有する。これらの化合物は、立体選択的合成、エナンチオ選択的合成ならびに/または鏡像異性体及び/もしくはジアステレオマーの混合物の分離を含む任意の手段によって調製される。化合物及びその異性体の分割は、非限定例として化学的方法、酵素による方法、分別結晶、蒸留、及びクロマトグラフィーを含む任意の手段によって達成される。

【0119】

一実施形態において、本発明の化合物は、互変異性体として存在し得る。互変異性体はすべて、本明細書に呈する化合物の範囲内に含まれる。

【0120】

本明細書に説明する化合物には、1つ以上の原子が同じ原子番号を有するが天然に置いて通常認められる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられる、同位体標識した化合物が含まれる。本明細書に説明する化合物に含まれるのに適した同位体の例としては、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、及び $^{35}\text{S}$ が挙げられるが、これらに限定しない。一実施形態において、同位体標識した化合物は、薬剤及び/または基質組織分布研究において有用である。別の実施形態において、重水素のようなより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性（例えば、インピボでの半減期の延長または薬用量の必要量の減少）を生じる。なおも別の実施形態において、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 及び $^{13}\text{N}$ のような陽電子放射同位体による置換は、基質受容体占有率を検討するための陽電子放射型断層撮影法（PET）試験において有用である。同位体標識した化合物は、任意の適切な方法によって、またはその他の点では採用される標識していない試薬の代わりに適切な同位体標識した試薬を用いる方法によって調製される。

【0121】

一実施形態において、本明細書に説明する化合物は、発色団もしくは蛍光部分、生物発光標識、または化学発光標識の使用を含むがこれらに限定しない他の手段によって標識される。

【0122】

本明細書に説明する化合物、及び異なる置換基を有する他の関連化合物は、本明細書に説明する技術及び材料を用いて、ならびに例えば、有機合成のためのFieser及びFieserの試薬（Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 第1～17巻（John Wiley and Sons, 1991）、Roddの炭素化合物の化学（Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第1～5巻及び付録（Elsevier Science Publishers, 1989）、有機反応（Organic Reactions）、第1～40巻（John Wiley and Sons, 1991）、Larockの総合的な有機転換（Larock's Comprehensive Organic Transformations）（VCH Publishers社, 1989）、March, 上級有機化学（Advanced Organic Chemistry）第4版,（Wiley 1992）、Carey及びSundb

erg, 上級有機化学 (Advanced Organic Chemistry) 第4版, 第A巻及び第B巻 (Plenum 2000, 2001)、ならびにGreen及びWuts, 有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis) 第3版, (Wiley 1999) (これらの全部はこのような開示のために参照により組み込まれる) において説明するように合成される。本明細書に説明する化合物の調製のための一般的な方法は、本明細書に提供する式において見られる種々の部分の導入のために、適切な試薬及び条件の使用によって改変される。

【0123】

本明細書に説明する化合物は、商業的供給源から入手可能な化合物、または本明細書に説明する手順を用いて調製される化合物から出発する任意の適切な手順を用いて合成される。

10

【0124】

一実施形態において、ヒドロキシ基、アミノ基、イミノ基、チオ基またはカルボキシ基のような反応性官能基は、反応における当該反応性官能基の望ましくない関与を回避するために保護される。保護基は、反応性部分の一部または全部を遮断して、当該保護基が除去されるまで化学反応に当該反応基が関与するのを防止するために使用される。別の実施形態において、各保護基は、異なる手段によって除去できる。全体として異なる反応条件下で開裂する保護基は、差次的除去の必要条件を満たす。

【0125】

一実施形態において、保護基は、酸、塩基、還元条件 (例えば、水素化分解など)、及び/または酸化条件によって除去される。トリチル、ジメトキシトリチル、アセタール及びt-ブチルジメチルシリルは酸不安定性であり、水素化分解によって除去できるCbz基により保護されたアミノ基、及び塩基不安定性であるFmoc基により保護されたアミノ基の存在下で、カルボキシ反応性部分及びヒドロキシ反応性部分を保護するために使用する。カルボン酸及びヒドロキシ反応性部分は、カルバミン酸t-ブチルのような酸不安定性基により、または酸及び塩基の両方に安定だが加水分解で除去できるカルバマートにより遮断されるアミンの存在下で、メチル、エチル、及びアセチルのような、しかしこれらに限定しない塩基不安定性基により遮断される。

20

【0126】

(本発明の方法)

30

本発明は、HBV感染の治療を必要とする個体へ、治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、当該治療の方法を提供する。

【0127】

本発明は、HBV感染を根絶する必要がある個体へ、治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、HBV感染の根絶方法も提供する。

【0128】

本発明は、HBV感染と関係したウイルス量を減少させる必要がある個体へ、治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、当該ウイルス量の減少方法も提供する。

【0129】

本発明はさらに、HBV感染の再発を低下させる必要がある個体へ、治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、当該再発の低下方法を提供する。

40

【0130】

本発明は、HBV感染の生理学的影響を低下させる必要がある個体へ、治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、当該生理学的影響の低下方法も提供する。

【0131】

本発明はさらに、HBV感染を低下、遅延、または阻害する必要がある個体へ、治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、当該HBV感染の低下方法、遅延方法、または阻害方法を提供する。

【0132】

本発明は、HBV感染由来の肝損傷の緩解を誘導することを必要とする個体へ、治療有

50



効量の本発明の化合物を投与することを含む、当該緩解の誘導方法も提供する。

【0133】

本発明はさらに、HBV感染のための長期抗ウイルス療法の生理学的影響を低下させる必要のある個体へ、治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、当該生理学的影響の低下方法を提供する。

【0134】

本発明は、HBV感染を根絶することを必要とする個体へ、治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、当該HBV感染の根絶方法も提供する。

【0135】

本発明はさらに、HBV感染を予防的に治療する必要のある、潜伏性HBV感染に罹患している個体へ、治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、当該HBV感染の予防的治療方法を提供する。

10

【0136】

一実施形態において、本明細書に説明する方法はさらに、ヌクレオチド/ヌクレオシド類似体、侵入阻害薬、融合阻害薬、及びこれらまたは他の抗ウイルス機序の任意の組み合わせからなる群から選択される少なくとも1つの追加の治療薬を投与することを含む。別の実施形態において、本発明の化合物及び少なくとも1つの追加の治療薬は、併用処方される。なおも別の実施形態において、本発明の化合物及び少なくとも1つの追加の治療薬は、併用投与される。

【0137】

20

一実施形態において、当該個体は、他の治療クラスのHBV薬（例えば、HBVポリメラーゼ阻害薬、インターフェロン、ウイルス侵入阻害薬、ウイルス成熟阻害薬、文献に説明されているカプシド集合調節薬、異なる機序または未知の機序に関する抗ウイルス化合物、及びこれらに類するもの、あるいはそれらの組み合わせ）に対して不応性である。別の実施形態において、本発明の方法は、HBV感染に罹患している個体におけるウイルス量を、他の治療クラスのHBV薬が当該個体におけるウイルス量を減少させる程度と比較してより減少させる。

【0138】

一実施形態において、本発明の方法は、HBV感染に罹患している個体におけるウイルス量を減少させ、したがって、より低用量であることを可能にし、または使用することになる併用療法の投与計画を変化させる。

30

【0139】

一実施形態において、本発明の方法は、他のクラスのHBV薬と比較してウイルス成熟及び/またはウイルス耐性の発生を低下させ、それにより、長期療法を可能にし、治療投与計画の変更についての必要性を最低限にする。

【0140】

一実施形態において、本発明の方法は、現行治療投与計画の抗体陽転率を超えて抗体陽転率を高める。

【0141】

一実施形態において、本発明の方法は、正常な健康を高め及び/または正常化し及び/または回復させ、正常な健康の完全な回復を誘発し、平均余命を回復させ、ならびに/あるいはウイルス感染を消散させる必要のある個体において、正常な健康を高め及び/または正常化し及び/または回復させ、正常な健康の完全な回復を誘発し、平均余命を回復させ、ならびに/あるいはウイルス感染を消散させる。

40

【0142】

一実施形態において、本発明の方法は、HBVに感染した個体からHBVを根絶し、それにより長期間の必要性及び/もしくは生涯にわたる治療を不要にし、または治療の持続期間を短縮し、ならびに/または他の抗ウイルス薬の投薬の減少を可能にする。

【0143】

したがって、一実施形態において、HBV感染を治療する必要のある個体へ、治療有効

50

量の式 I の化合物、またはその医薬として許容し得る塩を投与することを含む、当該 H B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

【 0 1 4 4 】

別の実施形態において、H B V 感染を治療する必要がある個体へ、治療有効量の式 I a の化合物、またはその医薬として許容し得る塩を投与することを含む、当該 H B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

【 0 1 4 5 】

別の実施形態において、H B V 感染を治療する必要がある個体へ、治療有効量の式 I I の化合物、またはその医薬として許容し得る塩を投与することを含む、当該 H B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

10

【 0 1 4 6 】

別の実施形態において、H B V 感染を治療する必要がある個体へ、治療有効量の式 I I a の化合物、またはその医薬として許容し得る塩を投与することを含む、当該 H B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

【 0 1 4 7 】

別の実施形態において、H B V 感染を治療する必要がある個体へ、治療有効量の式 I I I の化合物、またはその医薬として許容し得る塩を投与することを含む、当該 H B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

【 0 1 4 8 】

別の実施形態において、H B V 感染を治療する必要がある個体へ、治療有効量の式 I V の化合物、またはその医薬として許容し得る塩を投与することを含む、当該 H B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

20

【 0 1 4 9 】

したがって、一実施形態において、H B V 感染を治療する必要がある個体へ、治療有効量の化合物 0 0 5 を投与することを含む、当該 H B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

【 0 1 5 0 】

したがって、一実施形態において、H B V 感染を治療する必要がある個体へ、治療有効量の化合物 0 1 0 を投与することを含む、当該 H B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

30

【 0 1 5 1 】

したがって、一実施形態において、H B V 感染を治療する必要がある個体へ、治療有効量の化合物 0 4 4 を投与することを含む、当該 H B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

【 0 1 5 2 】

したがって、一実施形態において、H B V 感染を治療する必要がある個体へ、治療有効量の化合物 0 4 5 を投与することを含む、当該 H B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

【 0 1 5 3 】

したがって、一実施形態において、H B V 感染を治療する必要がある個体へ、治療有効量の化合物 0 9 1 を投与することを含む、当該 H B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

40

【 0 1 5 4 】

したがって、一実施形態において、H B V 感染を治療する必要がある個体へ、治療有効量の化合物 0 9 2 を投与することを含む、当該 H B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

【 0 1 5 5 】

したがって、一実施形態において、H B V 感染を治療する必要がある個体へ、治療有効量の化合物 0 9 8 を投与することを含む、当該 H B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

50

## 【 0 1 5 6 】

したがって、一実施形態において、H B V 感染を治療する必要がある個体へ、治療有効量の化合物 0 9 9 を投与することを含む、当該 H B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

## 【 0 1 5 7 】

したがって、一実施形態において、H B V 感染を治療する必要がある個体へ、治療有効量の化合物 1 0 0 を投与することを含む、当該 H B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

## 【 0 1 5 8 】

したがって、一実施形態において、H B V 感染を治療する必要がある個体へ、治療有効量の化合物 1 0 7 を投与することを含む、当該 H B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

10

## 【 0 1 5 9 】

したがって、一実施形態において、H B V 感染を治療する必要がある個体へ、治療有効量の化合物 1 0 8 を投与することを含む、当該 H B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

## 【 0 1 6 0 】

したがって、一実施形態において、H B V 感染を治療する必要がある個体へ、治療有効量の化合物 1 0 9 を投与することを含む、当該 H B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

20

## 【 0 1 6 1 】

したがって、一実施形態において、H B V 感染を治療する必要がある個体へ、治療有効量の化合物 1 1 0 を投与することを含む、当該 H B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

## 【 0 1 6 2 】

( 併用療法 )

本発明の化合物は、H B V 感染を治療するのに有用な 1 つ以上の追加の化合物と併用する上で有用であるよう企図されている。これらの追加の化合物は、本発明の化合物または H B V 感染の症状もしくは効果を治療、予防、もしくは低下させることが公知の化合物を含み得る。このような化合物には、H B V ポリメラーゼ阻害薬、インターフェロン、ウイルス侵入阻害薬、ウイルス成熟阻害薬、文献に説明されているカプシド集合調節薬、ならびに H B V の生活環に影響し及び／もしくは H B V 感染の結果に影響する異なる機序または未知の機序を有する他の薬剤が含まれるが、これらに限定しない。

30

## 【 0 1 6 3 】

非限定例において、本発明の化合物は、

ラミブジン ( 3 T C、ゼフィックス、ヘプトビル、エピビル、及びエピビル - H B V )、エンテカビル ( パラクルード、エンタビル )、アデホビルジピボキシル ( ヘプセラ、プレベオン、ピス - P O M P M E A )、テノホビルジソプロキシルフマレート ( ビリアード、T D F または P M P A ) を含むがこれらに限定しない、H B V 逆転写酵素阻害薬、ならびに D N A 及び R N A ポリメラーゼ阻害薬、

40

インターフェロン ( I F N - )、インターフェロン ( I F N - )、及びインターフェロン ( I F N - ) を含むがこれらに限定しないインターフェロン、

ウイルス侵入阻害薬、

ウイルス成熟阻害薬、

B A Y 4 1 - 4 1 0 9 のような、しかしこれに限定しない文献に説明されているカプシド集合調節薬、

A T - 6 1 ( ( E ) - N - ( 1 - クロロ - 3 - オキソ - 1 - フェニル - 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) プロパ - 1 - エン - 2 - イル ) ベンズアミド )、A T - 1 3 0 ( ( E ) - N - ( 1 - ブロモ - 1 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソ - 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) プロパ - 1 - エン - 2 - イル ) - 4 - ニトロベンズアミド )、及び類似の類似体

50

のような、しかしこれらに限定しない異なる機序または未知の機序の化合物からなる群から選択される１つ以上の薬剤（またはその塩）と併用して使用され得る。

【 0 1 6 4 】

一実施形態において、追加の治療薬はインターフェロンである。「インターフェロン」または「ＩＦＮ」という用語は、ウイルス複製及び細胞増殖を阻害し、免疫応答を調節する、高度に相同的な種特異的タンパク質のファミリーの任意の構成因子を指す。ヒトインターフェロンは、インターフェロン（ＩＦＮ- $\alpha$ ）、インターフェロン（ＩＦＮ- $\beta$ ）、及びインターフェロン（ＩＦＮ- $\gamma$ ）を含むＩ型、インターフェロン（ＩＦＮ- $\delta$ ）を含むＩＩ型、ならびにインターフェロン（ＩＦＮ- $\omega$ ）を含むＩＩＩ型の３つのクラスへと分類される。既に開発され市販されているインターフェロンの組換え形態は、本明細書で使用する「インターフェロン」という用語によって包含される。化学的に修飾されたまたは突然変異したインターフェロンのようなインターフェロンのサブタイプも、本明細書で使用する「インターフェロン」という用語によって包含される。化学的に修飾されたインターフェロンには、ペグ化インターフェロン及びグリコシル化インターフェロンが含まれる。インターフェロンの例としては、インターフェロン 2 a、インターフェロン 2 b、インターフェロン n 1、インターフェロン 1 a、インターフェロン 1 b、インターフェロン 1、インターフェロン 2、及びインターフェロン 3 が挙げられるが、これらに限定しない。ペグ化インターフェロンの例としては、ペグ化インターフェロン 2 a 及びペグ化インターフェロン 2 b が挙げられる。

10

【 0 1 6 5 】

別の実施形態において、追加の治療薬は、インターフェロンクラスに属する生物薬を含む、免疫調節薬療法または免疫刺激薬療法から選択される。

20

【 0 1 6 6 】

さらに、追加の治療薬は、ＨＢＶの複製または持続に必要な他の必須ウイルスタンパク質（複数含む）または宿主タンパク質の機能を崩壊させる薬剤を含む異なる機序または未知の機序に関する薬剤であり得る。

【 0 1 6 7 】

別の実施形態において、追加の治療薬は、ウイルスの侵入もしくは成熟を遮断しあるいはヌクレオシドまたはヌクレオシドまたは非ヌクレオシドもしくは非ヌクレオチドポリメラーゼ阻害薬のようなＨＢＶポリメラーゼを標的とする抗ウイルス薬である。併用療法のさらなる実施形態において、逆転写酵素阻害薬ならびにノまたはＤＮＡ及びノもしくはＲＮＡポリメラーゼ阻害薬は、ジドブジン、ジダノシン、ダルシタビン、ｄｄＡ、スタブジン、ラミブジン、アバカビル、エムトリシタビン、エンテカビル、アブリシタビン、アテビラピン、リバビリン、アシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、テノホビル、アデホビル、ＰＭＰＡ、シドホビル、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、またはエトラビルンである。

30

【 0 1 6 8 】

一実施形態において、追加の治療薬は、ＴＬＲ- 7 アゴニストまたはＴＬＲ- 9 アゴニストのようなＴＬＲ調節薬である。併用療法のさらなる実施形態において、ＴＬＲ- 7 アゴニストは、ＳＭ３６０３２０（９-ベンジル- 8 -ヒドロキシ- 2 -（２-メトキシ-エトキシ）アデニン）及びＡＺＤ８８４８（〔３-（〔３-（６-アミノ- 2 -ブトキシ- 8 -オキソ- 7 , 8 -ジヒドロ- 9 H -プリン- 9 -イル）プロピル〕〔３-（４-モルホリニル）プロピル〕アミノ〕メチル）フェニル〕酢酸メチル）からなる群から選択される。

40

【 0 1 6 9 】

本明細書に提供する方法のうちのいずれかにおいて、当該方法はさらに、当該個体へ少なくとも１つのＨＢＶワクチン、ヌクレオシドＨＢＶ阻害薬、インターフェロンまたはこれらの任意の組み合わせを投与することを含み得る。一実施形態において、ＨＢＶワクチンは、Ｒｅｃｏｍｂｉｖａｘ ＨＢ（登録商標）、Ｅｎｇｅｒｉｘ - Ｂ（登録商標）、Ｅｌｏｖａｃ Ｂ（登録商標）、ＧｅｎｅＶａｃ - Ｂ（登録商標）、またはＳｈａｎｖａｃ

50

(登録商標)のうちの少なくとも1つである。

【0170】

別の態様において、HBV感染を治療する必要のある個体へ、治療有効量の本発明の化合物を単独でまたは逆転写酵素阻害薬との併用で投与すること、及び当該個体へ治療有効量のHBVワクチンを投与することによって、HBVウイルス量を減少させることを含む、当該HBV感染の治療方法が本明細書に提供される。逆転写酵素阻害薬は、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタピン、ddA、スタブジン、ラミブジン、アバカビル、エムトリシタピン、エンテカビル、アブリシタピン、アテビラピン、リバビリン、アシクロビル、ファムシクロビル、パラシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、テノホビル、アデホビル、PMPA、シドホビル、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、またはエトラピリンのうちの1つであり得る。

10

【0171】

本明細書に説明する任意の併用療法について、相乗効果は、例えば、シグモイド -  $E_{max}$  式 (Holford 及び Scheiner, 19981, Clin. Pharmacokin. 6: 429 ~ 453)、Loewe 相加性の式 (Loewe 及び Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 114: 313 ~ 326) 及び中央値 - 効果式 (Chou 及び Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22: 27 ~ 55) のような適切な方法を用いて算出され得る。先に言及した各式は、実験データへ適用して、対応するグラフを作成して、薬剤併用の効果を評価するのを支援する。先に言及した各式と関係する対応するグラフはそれぞれ、濃度 - 効果曲線、アイソボログラム曲線及び併用指数曲線である。

20

【0172】

(投与 / 薬用量 / 製剤)

投与計画は、何が有効量を構成しているのかに影響し得る。治療用製剤は、HBV感染の発症の前または後のいずれかに患者へ投与され得る。さらに、いくつかの分割された薬用量、及び変化する薬用量は、毎日または連続的に投与され得、あるいは用量は持続的に注入され得、あるいはボーラス注射であり得る。さらに、治療用製剤の薬用量は、治療状態または予防状態の急務によって示されるように比例的に増減し得る。

【0173】

患者、好ましくは哺乳類動物、より好ましくはヒトに対する本発明の組成物の投与は、公知の手順を用いて、患者におけるHBV感染を治療するのに有効な薬用量及び期間で実施され得る。治療効果を達成するのに必要な治療用化合物の有効量は、患者における疾患もしくは障害の状態、患者の年齢、性別、及び体重、ならびに患者におけるHBV感染を治療する治療化合物の能力のような因子によって変化し得る。薬用量投与計画は、最適な治療応答を提供するために調整され得る。例えば、数回の分割された用量は毎日投与され得、または治療状況の急務によって示されるように比例的に減少され得る。本発明の治療用化合物について有効な用量範囲の非限定例は、約 1 ~ 5000 mg / 体重 kg / 日である。当業者は、関連因子を試験することができ、過度の実験なしで治療用化合物の有効量に関する判断を下すことができるであろう。

30

【0174】

本発明の医薬組成物における有効成分の実際の薬用量レベルは、患者に対して毒性であることなく、特定の患者、組成、及び投与様式について所望の治療応答を達成するのに有効な有効成分の量を得るよう変化し得る。

40

【0175】

特に、選択する薬用量レベルは、採用する特定の化合物の活性、投与時間、化合物の排泄速度、治療持続期間、当該化合物との併用で使用する他の薬剤、化合物もしくは材料、治療する患者の年齢、性別、体重、容態、健康状態及び既往歴、ならびに医学の分野で周知の類似の因子を含む種々の因子による。

【0176】

当該技術分野で通常の技術を有する医師、例えば、内科医または獣医は、必要とされる

50

医薬組成物の有効量を容易に判断及び処方し得る。例えば、内科医または獣医は、所望の治療効果を達成するために必要とされる用量よりも低レベルで、医薬組成物中に採用される本発明の化合物の用量を開始し、所望の効果に達するまで薬用量を漸増する。

【0177】

特定の実施形態において、投与の簡便さ及び薬用量の均一性のために単位剤形において化合物を製剤することは特に有利である。本明細書で使用する単位剤形は、治療することになる患者に対する単位薬用量として適した物理的に離散した単位を指し、各単位は、必要な医薬ビヒクルに関連した所望の治療効果を生じるよう算出された所定の量の治療用化合物を含有している。本発明の単位剤形は、(a)治療用化合物の特有の特徴及び達成することになる特定の治療効果、ならびに(b)患者におけるHBV感染の治療のためのこのような治療用化合物を化合する/製剤する当該技術分野に固有の制限によって規定され、(a)及び(b)に直接依存する。

10

【0178】

一実施形態において、本発明の組成物は、1つ以上の医薬として許容し得る賦形剤または担体を用いて製剤される。一実施形態において、本発明の医薬組成物は、治療有効量の本発明の化合物及び医薬として許容し得る担体を含む。

【0179】

当該担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコール、ならびにこれらに類するもの)、これらの適切な混合物、及び植物油を含有する溶剤または分散媒体であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティングの使用によって、分散の場合に必要な粒径の維持によって、及び界面活性剤の使用によって維持され得る。微生物の作用の防止は、種々の抗菌薬及び抗真菌薬、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサル、及びこれらに類するものによって達成され得る。多くの場合、等張性剤、例えば、糖、塩化ナトリウム、またはマンニトール及びソルビトールのようなポリアルコールを組成物中に含むことが好ましい。注射液組成物の長期吸収は、組成物中に吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを含むことによってもたらされ得る。一実施形態において、医薬として許容し得る担体は、DMSOだけではない。

20

【0180】

一実施形態において、本発明の組成物は、1日当たり1~5回またはそれより多数回に及び薬用量で患者へ投与される。別の実施形態において、本発明の組成物は、毎日、隔日、3日おきに1回から週1回、及び隔週に1回を含むがこれらに限定しない投薬の範囲で患者へ投与される。本発明の種々の組み合わせ組成物の投与の頻度が、年齢、治療することになる疾患もしくは障害、性別、健康状態、及び他の因子を含むがこれらに限定しない多くの因子に応じて個人間で変わることは当業者に容易に明らかである。したがって、本発明は、任意の特定の投薬計画に限定すると解釈されるべきではなく、いかなる患者へも投与することになる正確な薬用量及び組成物は、患者についての他の因子全部を考慮に入れる担当医によって判断される。

30

【0181】

投与のための本発明の化合物は、約1 $\mu$ g~約10000mg、約20 $\mu$ g~約9500mg、約40 $\mu$ g~約9000mg、約75 $\mu$ g~約8500mg、約150 $\mu$ g~約7500mg、約200 $\mu$ g~約7000mg、約3050 $\mu$ g~約6000mg、約500 $\mu$ g~約5000mg、約750 $\mu$ g~約4000mg、約1mg~約3000mg、約10mg~約2500mg、約20mg~約2000mg、約25mg~約1500mg、約30mg~約1000mg、約40mg~約900mg、約50mg~約800mg、約60mg~約750mg、約70mg~約600mg、約80mg~約500mgの範囲で、ならびにその間の全体的なまたは部分的な増分のいずれか及びすべてであり得る。

40

【0182】

50

いくつかの実施形態において、本発明の化合物の用量は、約 1 mg ~ 約 2,500 mg である。いくつかの実施形態において、本明細書に説明する組成物に使用する本発明の化合物の用量は、約 10000 mg 未満、または約 8000 mg 未満、または約 6000 mg 未満、または約 5000 mg 未満、または約 3000 mg 未満、または約 2000 mg 未満、または約 1000 mg 未満、または約 500 mg 未満、または約 200 mg 未満、または約 50 mg 未満である。同様に、いくつかの実施形態において、本明細書に説明する第二の化合物（すなわち、HBV 治療のための別の薬剤）の用量は、約 1000 mg 未満、または約 800 mg 未満、または約 600 mg 未満、または約 500 mg 未満、または約 400 mg 未満、または約 300 mg 未満、または約 200 mg 未満、または約 100 mg 未満、または約 50 mg 未満、または約 40 mg 未満、または約 30 mg 未満、または約 25 mg 未満、または約 20 mg 未満、または約 15 mg 未満、または約 10 mg 未満、または約 5 mg 未満、または約 2 mg 未満、または約 1 mg 未満、または約 0.5 mg 未満、ならびにその全体的なまたは部分的な増分のいずれかが及びすべてであり得る。

10

#### 【0183】

一実施形態において、本発明は、治療有効量の本発明の化合物を単独で、または第二の医薬剤と組み合わせて保持する容器と、患者における HBV 感染の 1 つ以上の症状を治療、予防、または低下させるために当該化合物を使用するための説明書とを含む包装された医薬組成物に関する。

#### 【0184】

20

製剤は、従来の賦形剤、すなわち、経口、非経口、鼻内、静脈内、皮下、腸内、または当該技術分野で公知の任意の他の適切な投与様式に適した医薬として許容し得る有機または無機担体物質との混合物において採用され得る。医薬調製物は滅菌され得、所望の場合、補助剤、例えば、潤滑剤、保存料、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧緩衝液に影響を及ぼすための塩、着色料、香味料及び/または芳香性物質ならびにこれらに類するものと混合され得る。当該医薬調製物は、所望の場合、他の活性剤、例えば、他の鎮痛薬とも組み合わせられ得る。

#### 【0185】

本発明の組成物のうちのいずれかの投与経路には、経口、鼻内、直腸、膣内、非経口、頬側、舌下または局所が含まれる。本発明における使用のための化合物は、経口投与または非経口投与、例えば、経皮投与、経粘膜投与（例えば、舌下投与、舌投与、（経）頬側投与、（経）尿道投与、膣投与（例えば、経膣投与及び膣周辺投与）、鼻（内）投与及び（経）直腸投与）、膀胱内投与、肺内投与、十二指腸内投与、胃内投与、髄腔内投与、皮下投与、筋肉内投与、皮内投与、動脈内投与、静脈内投与、気管支内投与、吸入投与及び局所投与のような任意の適切な経路による投与のために製剤化され得る。

30

#### 【0186】

適切な組成物及び剤形には、例えば、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸薬、ゲルキャップ剤、トローチ剤、分散剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、顆粒剤、ビーズ剤、経皮用パッチ、ゲル剤、散剤、ペレット剤、泥膏剤、ロゼンジ剤、クリーム剤、ペースト剤、膏薬、ローション剤、ディスク剤、坐剤、鼻内投与または経口投与のための液状スプレー剤、吸入のための乾燥散剤製剤またはエアゾール製剤、膀胱内投与のための組成物及び製剤、ならびにこれらに類するものが含まれる。本発明において有用であろう製剤及び組成物が、本明細書に説明する特定の製剤及び組成物に限定されないことは理解されるべきである。

40

#### 【0187】

経口適用のためには、錠剤、糖衣錠、液剤、ドロップ剤、坐剤、またはカプセル剤、カプレット剤及びゲルキャップ剤が特に適している。経口用に企図した組成物は、当該技術分野で公知の任意の方法により調製され得、このような組成物は、錠剤の製造に適した不活性の非毒性の医薬賦形剤からなる群から選択される 1 つ以上の薬剤を含有し得る。このような賦形剤には例えば、ラクトースのような不活性希釈剤、トウモロコシデンプンのよ

50

うな造粒及び崩壊剤、デンプンのような結合剤、ならびにステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤が含まれる。錠剤は、脱外被していてもよく、または当該錠剤は、巧妙かつ単純であるためのまたは有効成分の放出を遅延させるための公知の技術によって被覆してもよい。経口使用のための製剤はまた、有効成分が不活性希釈剤と混合されている硬質ゼラチンカプセル剤として呈されていてもよい。

【0188】

非経口投与のためには、本発明の化合物は、注射または注入のために、例えば、静脈内、筋肉内または皮下への注射または注入、あるいはボラス投与及び／または持続的注入における投与のために製剤され得る。懸濁剤、安定化剤及び／または分散剤のような他の調合剤を任意に含有する油性または水性のビヒクル中の懸濁剤、液剤またはエマルションが使用され得る。

10

【0189】

当業者は、所定の実験、具体的な手順に対する数多くの等価物のみを用いて、本明細書に説明する実施形態、特許請求の範囲、及び実施例を認識するであろうし、または確認することができるであろう。このような均等物は、本発明の範囲内であるとみなし、添付の特許請求の範囲に包含される。例えば、反応時間、反応サイズ／容積、ならびに溶媒、触媒、圧力、雰囲気条件、例えば窒素雰囲気、ならびに還元剤／酸化剤のような実験試薬を当該技術分野で認識されている代替物とともに含むがこれらに限定しない、かつ所定の実験のみを用いた反応条件における改変が、本出願の範囲内であることは理解されるべきである。

20

【0190】

値及び範囲が本明細書に提供される箇所はどこでも、これらの値及び範囲によって包含される値及び範囲がすべて本発明の範囲内で包含されるよう意味することは理解されよう。その上、これらの範囲内に収まる値もすべて、値の範囲の上限値または下限値と同様、本出願によって企図される。

【0191】

以下の実施例は、本発明の態様をさらに説明する。しかしながら、本発明の教示または開示を実施例に示すように決して限定するものではない。

【実施例】

【0192】

次に本発明を、以下の実施例に関して説明する。これらの実施例は、説明目的のためのみ提供されるのであって、本発明はこれらの実施例に制限せず、むしろ本明細書に提供する教示の結果として明白である変法をすべて包含する。

30

【0193】

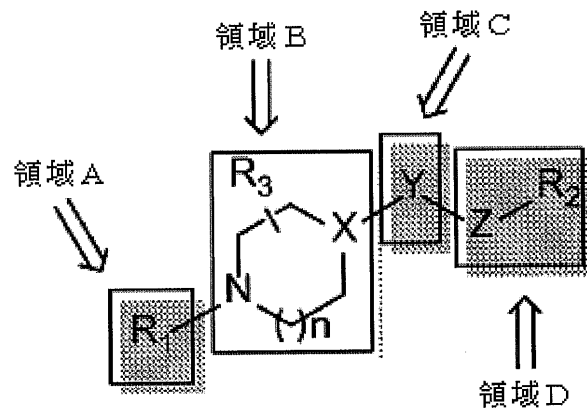
(材料)

別段の記載がない限り、出発材料及び樹脂はすべて、商業的供給源から得ており、精製なしで使用した。



【化 2 5】

ライブラリー一般的な設計



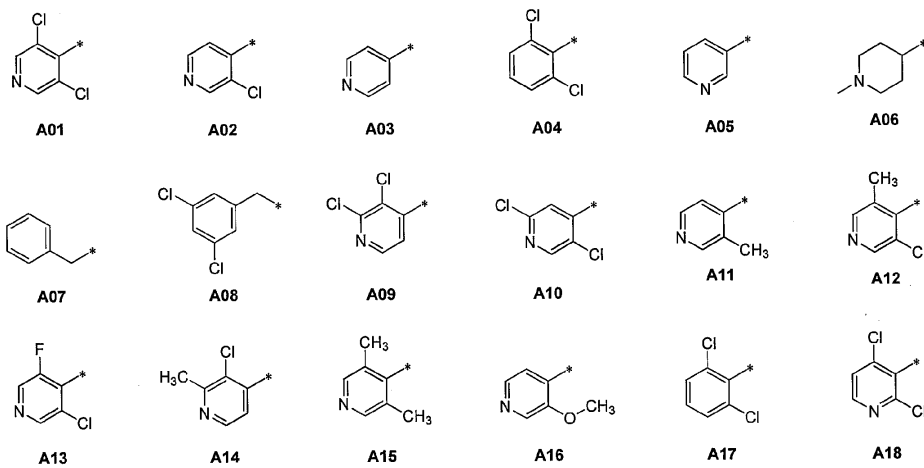
10

【 0 1 9 4】

( 領域 A )

【化 2 6】

20

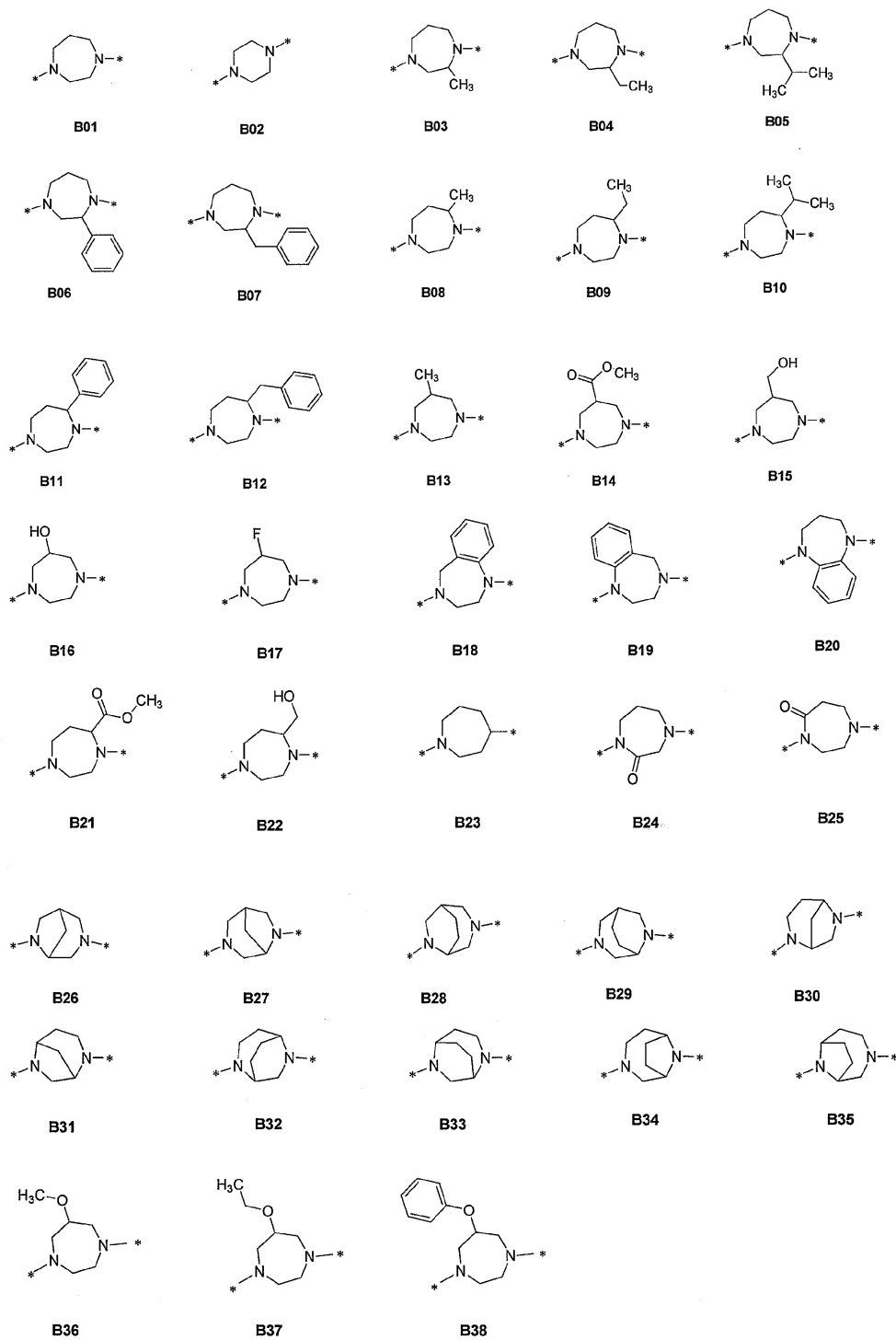


30

【 0 1 9 5】

( 領域 B )

## 【化 2 7】



10

20

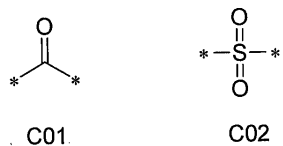
30

40

## 【 0 1 9 6】

( 領域 C )

## 【化 2 8】

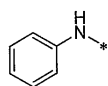


50

【 0 1 9 7 】

( 領 域 D )

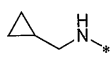
【 化 2 9 】



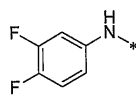
D01



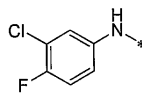
D02



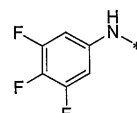
D03



D04



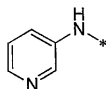
D05



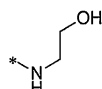
D06



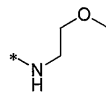
D07



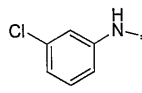
D08



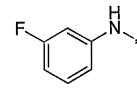
D09



D10

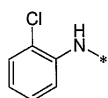


A11

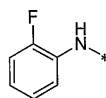


D12

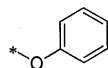
10



D13



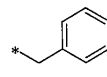
D14



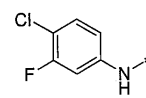
D15



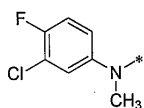
D16



D17



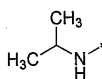
D18



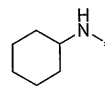
D19



D20



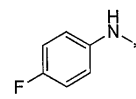
D21



D22

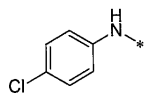


D23



D24

20



D25

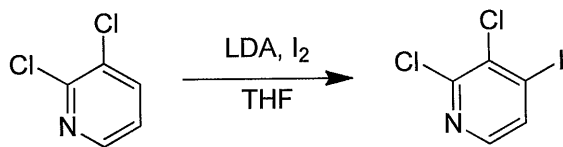
【 0 1 9 8 】

( パートI 中間体の合成 ( 領域 A 及び領域 B ) )

( 1 領域 A 中間体の調製 )

( 1 . 1 A 0 9 の調製 )

【 化 3 0 】



1

A09

30

40

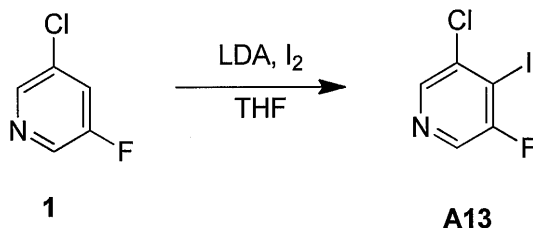
- 78 の無水THF ( 40 mmol、50 mL ) 中のLDAの溶液へ、THF ( 30 mL ) 中の化合物 1 ( 5.0 g、34.0 mmol ) の溶液を滴下して添加した。添加後、反応混合物を - 78 で0.5時間攪拌した。次に、THF ( 10 mL ) 中のI<sub>2</sub> ( 10 g、40 mmol ) の溶液を - 78 で滴下して添加した。結果として生じる混合物を室温で2時間攪拌した。NH<sub>4</sub>Cl水溶液 ( 50 mL ) を添加して、反応を失活させた。この混合物をEA ( 酢酸エチル ) ( 300 mL ) で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー ( PE : EA = 50 : 1 ) によって精製して、生成物A09 ( 4.3 g、46.5% ) を白色の固体として得た。LCMS : 274 / 276 [ M + 1 ]。

50

## 【 0 1 9 9 】

( 1 . 2 A 1 3 の調製 )

## 【 化 3 1 】



10

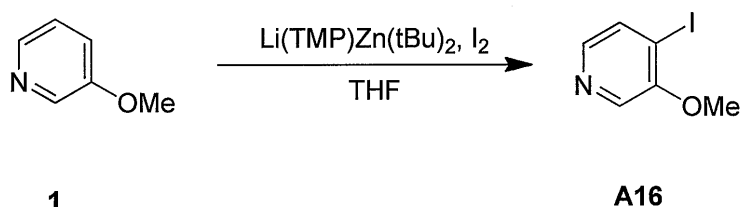
- 78 の無水THF ( 12 mmol、20 mL ) 中のLDAの溶液へ、THF ( 30 mL ) 中の化合物1 ( 1.3 g、1.0 mmol ) の溶液を滴下して添加した。添加後、反応混合物を - 78 で0.5時間撹拌した。次に、THF ( 10 mL ) 中のI<sub>2</sub> ( 3.8 g、1.5 mmol ) の溶液を - 78 で滴下して添加した。結果として生じる混合物を室温で2時間撹拌した。NH<sub>4</sub>Cl水溶液 ( 50 mL ) を添加して、反応を失活させた。この混合物をEA ( 300 mL ) で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー ( PE : EA = 50 : 1 ) によって精製して、生成物A13 ( 2.1 g、収率 : 84 % ) を得た。LCMS : 258 / 260 [ M + 1 ]。

20

## 【 0 2 0 0 】

( 1 . 3 A 1 6 の調製 )

## 【 化 3 2 】



30

ZnCl<sub>2</sub> ( 540 mg、4 mmol ) をTHF ( 10 mL ) 中に溶解し、N<sub>2</sub>雰囲気下で - 78 へ冷却した。t-BuLi ( 5.6 mL、8 mmol ) を滴下して添加し、この溶液を - 78 で40分間撹拌しておいた。TMPH ( 4 mmol ) 及びTHF ( 10 mL ) を含有する分離バイアルにおいて、n-BuLi ( 4 mmol ) を - 78 で滴下して添加し、この溶液を室温に到達する40分間撹拌しておいた。次に、LiTMP溶液を - 78 でインサイツのt-Bu<sub>2</sub>Zn溶液へと導入し、30分間撹拌し、0 へと徐々に加温した。化合物1 ( 436 mg、4 mmol ) を添加し、結果として生じる混合物を室温で2時間撹拌した。次に、この混合物を0 へ冷却し、THF ( 10 mL ) 中のI<sub>2</sub> ( 1 g、4 mmol ) を添加し、1時間撹拌した。Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>の10%溶液を添加し、この混合物をEAで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮して、粗生成物を得、カラムによって精製して、生成物A1 ( 185 mg、収率 : 19 % ) を得た。LCMS : 236 [ M + 1 ]。

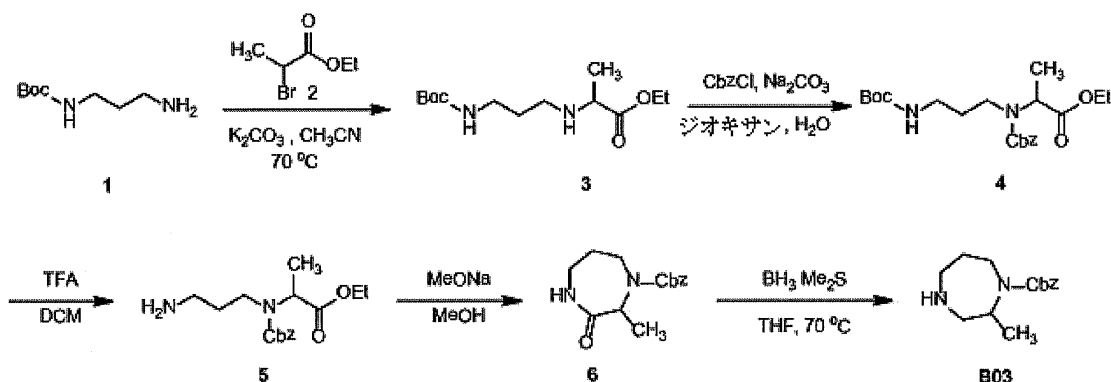
40

## 【 0 2 0 1 】

( 2 領域B中間体の調製 )

( B 0 3 の調製 )

## 【化 3 3】

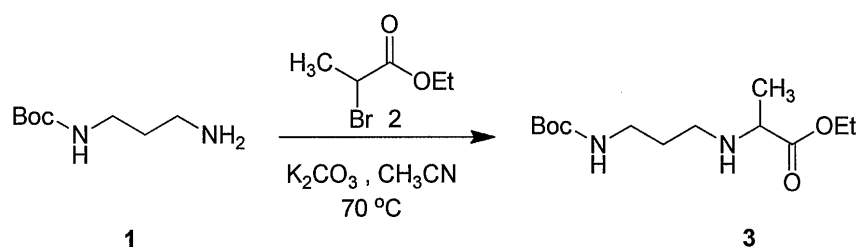


10

## 【 0 2 0 2 】

( 2 . 1 化合物 3 の調製 )

## 【化 3 4】



20

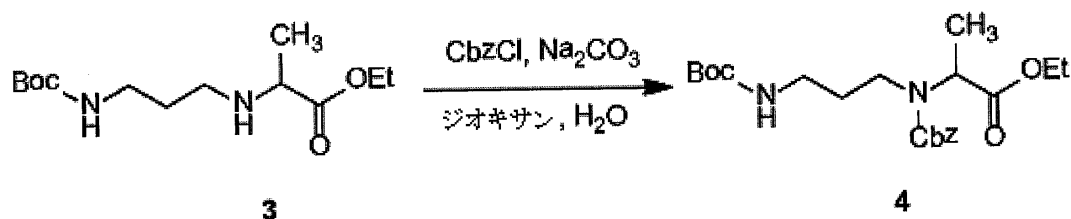
CH<sub>3</sub>CN ( 100 mL ) 中の化合物 1 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 4 . 2 g 、 30 mmol ) ( 3 . 8 g 、 22 mmol ) の溶液へ化合物 2 ( 3 . 6 g 、 20 mmol ) を添加した。この混合物を 80 まで加熱し、2 時間撹拌した。この混合物を真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( PE : EA = 2 : 1 ) によって精製して、化合物 3 を無色の油として得た ( 2 . 7 g 、 50 . 2 % )。

LCMS : 275 [ M + 1 ]。

## 【 0 2 0 3 】

( 2 . 2 化合物 4 の調製 )

## 【化 3 5】



40

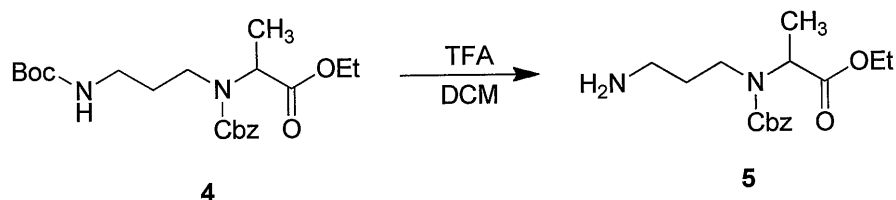
ジオキサン ( 30 mL ) 及び水 ( 30 mL ) 中の化合物 3 ( 2 . 7 g 、 10 mmol ) 及び Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 2 . 1 g 、 20 mmol ) の溶液へ、CbzCl ( 1 . 93 g 、 11 mmol ) を添加した。この混合物を 25 で 2 時間撹拌した。この混合物を EA ( 50 mL × 2 ) で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( PE : EA = 8 : 1 ) によって精製して、化合物 4 を無色の油として得た ( 4 . 1 g 、 100 % )。

LCMS : 409 [ M + 1 ]。

## 【 0 2 0 4 】

( 2 . 3 化合物 5 の調製 )

## 【化 3 6】

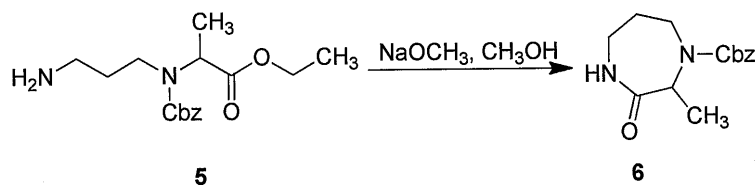


DCM (30 mL) 中の化合物 4 (4.1 g、10 mmol) の溶液へ、 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  (30 mL) を添加した。この混合物を 30℃ で 2 時間撹拌した。この混合物を真空濃縮した。残渣を飽和  $\text{NaHCO}_3$  で pH 8 に調整した後、DCM で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、真空濃縮して、化合物 5 を無色の油として得 (3.1 g、100%)、これは精製せずに次の工程に使用した。LCMS: 309 [M + 1]。

## 【0205】

(2.4 化合物 6 の調製)

## 【化 3 7】

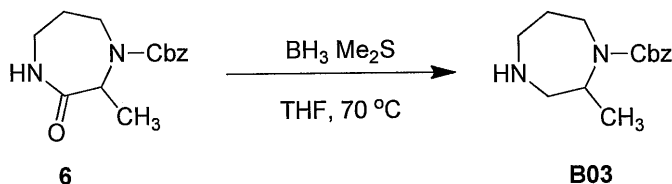


MeOH (50 mL) 中の化合物 5 (3.1 g、10 mmol) の溶液へ、 $\text{NaOCH}_3$  (1.62 g、30 mmol) を添加した。この混合物を 30℃ で 12 時間撹拌した。この混合物を 1 N の  $\text{HCl}$  で中和し、真空濃縮した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 20:1) によって精製して、化合物 6 を無色の油として得た (2.1 g、収率: 79%)。LCMS: 309 [M + 1]。

## 【0206】

(2.5 B03 の調製)

## 【化 3 8】



化合物 6 (1.3 g、5 mmol) を THF (20 mL) 中に溶解した後、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  (1 mL、10 mmol) を添加した。この混合物を 60℃ まで加熱し、5 時間撹拌した。2 N の  $\text{HCl}$  (3 mL) を添加し、この混合物を 30 分間還流した。この混合物を真空濃縮した。残渣を  $\text{NaHCO}_3$  で中和し、EA で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 10:1) によって精製して、化合物 B03 を黄色の固体として得た (750 mg、収率: 60.2%)。LCMS: 249 [M + 1]。

## 【0207】

(B20 の調製)

10

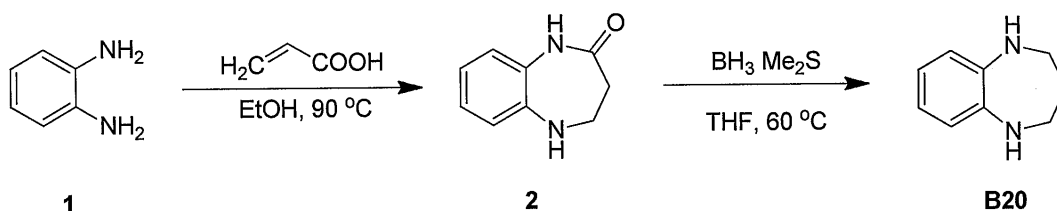
20

30

40

50

## 【化39】

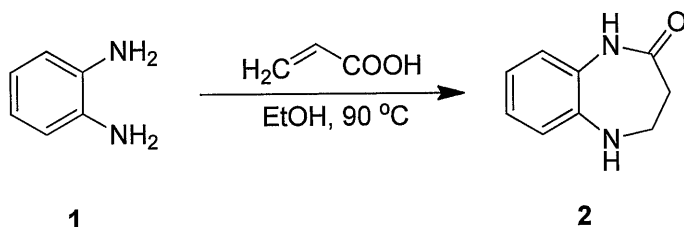


## 【0208】

10

(2.6 化合物2の調製)

## 【化40】



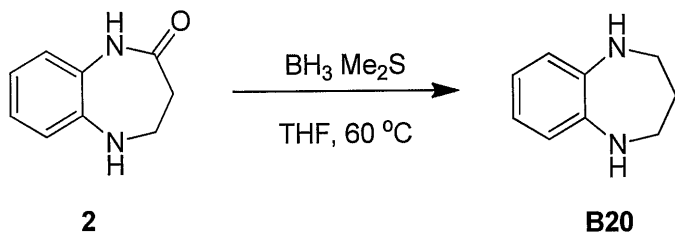
EtOH (300 mL) 中の化合物 1 (10.8 g、100 mmol) 及びアクリル酸 (10.8 g、150 mmol) の溶液を 90 °C まで 24 時間加熱した。この混合物を真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EA = 2 : 1) によって精製して、化合物 2 を黄色の固体として得た (6.9 g、収率 : 42.5%)。LCMS : 163 [M + 1]。

20

## 【0209】

(2.7 化合物 B20 の調製)

## 【化41】



30

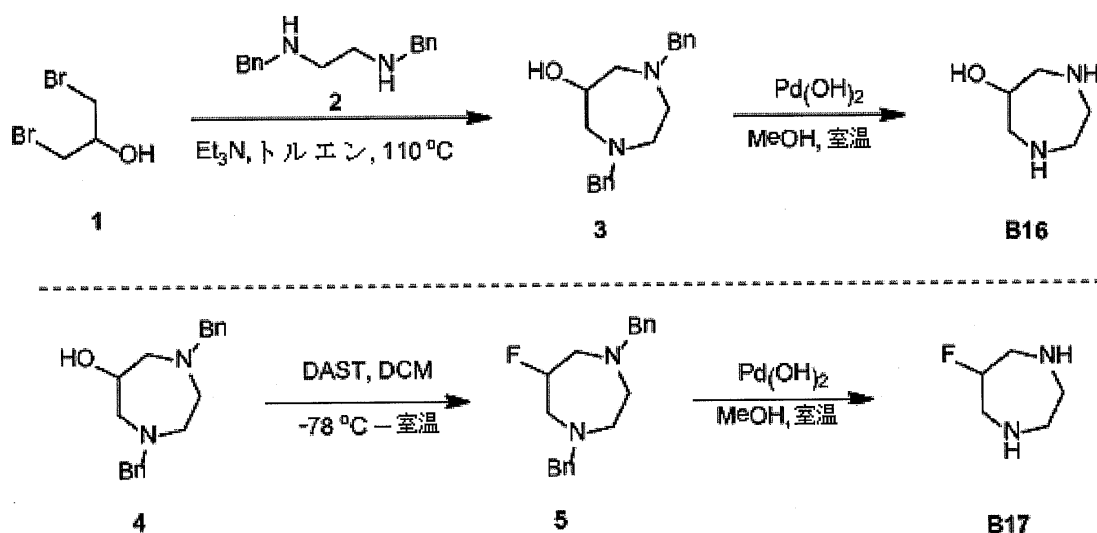
THF (50 mL) 中の化合物 2 (3.3 g、20 mmol) の溶液へ、BH<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S (3 mL、30 mmol) を添加した。この混合物を 60 °C まで 5 時間加熱した。この混合物を真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EA = 1 : 1) によって精製して、B20 を黄色の固体として得た (2.1 g、収率 : 73.9%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : ppm : 6.85 - 6.71 (m, 4H), 3.09 - 2.97 (m, 4H), 1.95 - 1.86 (m, 2H)。LCMS : 149 [M + 1]。

40

## 【0210】

(B16 / 17 の調製)

## 【化 4 2】

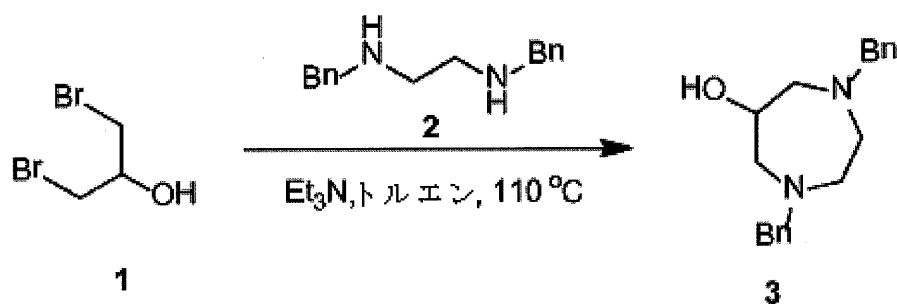


## 【 0 2 1 1】

( 2 . 8 化合物 3 の調製 )

20

## 【化 4 3】



トルエン ( 8 0 0 m L ) 中の化合物 1 ( 1 2 . 3 7 g 、 5 6 . 5 m m o l ) 及び化合物 2 ( 1 3 . 5 6 g 、 5 6 . 5 m m o l ) の溶液へ、 $\text{Et}_3\text{N}$  ( 1 7 . 1 7 g 、 1 7 0 m m o l ) を添加した。この混合物を 1 2 0 まで 4 8 時間加熱した。この混合物を真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( P E : E A = 2 : 1 ) によって精製して、化合物 3 を黄色の固体として得た ( 6 . 9 g 、 4 1 . 2 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ) : p p m : 7 . 4 7 - 7 . 2 1 ( m , 1 0 H ) , 3 . 8 7 - 3 . 6 1 ( m , 5 H ) , 2 . 9 7 - 2 . 4 1 ( m , 8 H ) 。

L C M S : 2 9 7 [ M + 1 ] 。

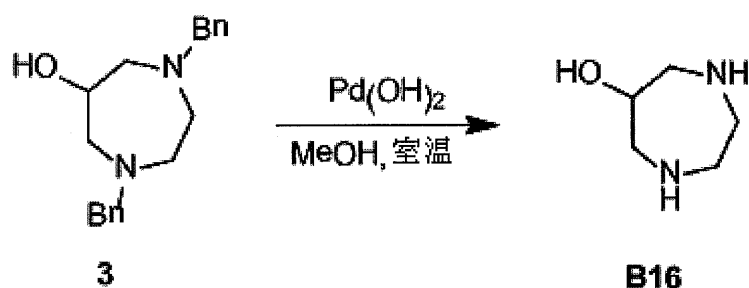
## 【 0 2 1 2】

( 2 . 9 B 1 6 の調製 )

40



## 【化 4 4】



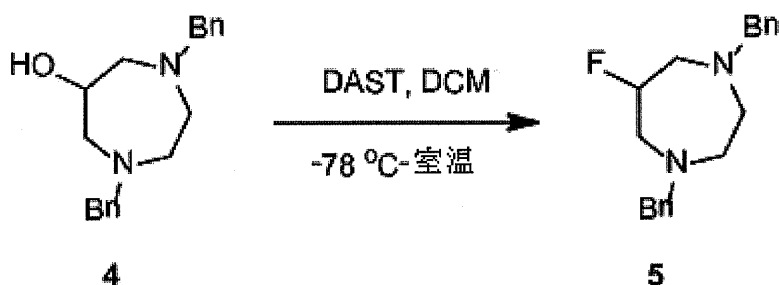
10

MeOH (80 mL) 中の化合物 3 (2.2 g、7.5 mmol) 及び Pd(OH)<sub>2</sub>/C (500 mg) の混合物を H<sub>2</sub> バルーン雰囲気下で一晩水素化した。触媒を濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物 B16 (0.8 g、100%) を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD): ppm: 3.89 - 3.71 (m, 1H), 2.97 - 2.63 (m, 8H)。

## 【0213】

(2.10 化合物 5 の調製)

## 【化 4 5】



20

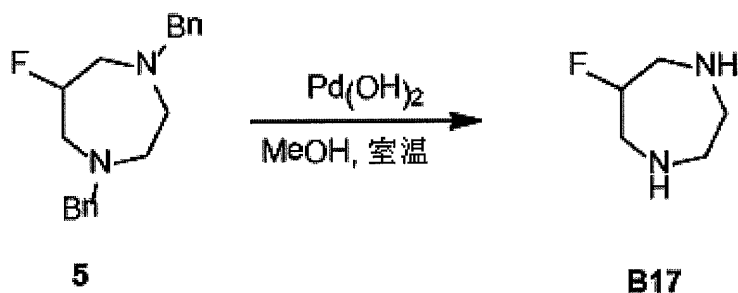
DCM (50 mL) 中の化合物 4 (2.97 g、10 mmol) の溶液へ、DAST (1.94 g、12 mmol) を -78 °C で N<sub>2</sub> 雰囲気下で添加した。この混合物を 20 °C まで加温し、2 時間攪拌した。この混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) で失活させ、DCM で抽出した。組み合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE:EA = 5:1) によって精製して、化合物 5 を白色の固体として得た (2.3 g、77.2%)。LCMS: 299 [M+1]。

30

## 【0214】

(2.11 B17 の調製)

## 【化 4 6】



40

MeOH (80 mL) 中の化合物 5 (1.5 g、5 mmol) の混合物へ、Pd(OH)

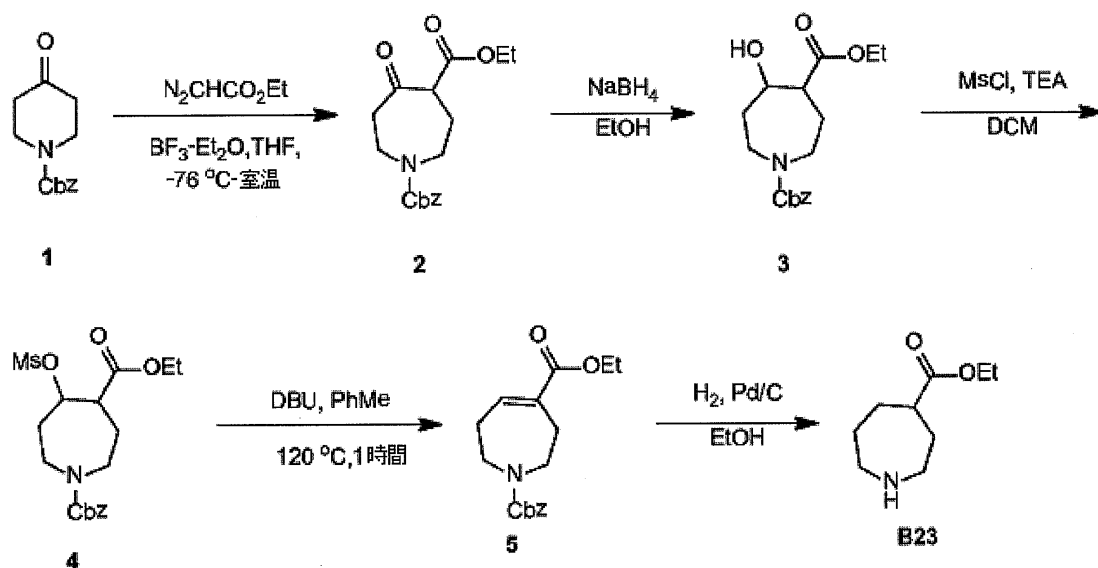
50

)<sub>2</sub>/C(500mg)を添加した。この混合物をH<sub>2</sub>バルーン雰囲気したで一晩水素化した。触媒を濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物B17(510mg、98%)を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD): ppm: 4.51 - 4.11(m, 1H), 2.97 - 2.63(m, 8H)。

【0215】

(B23の調製)

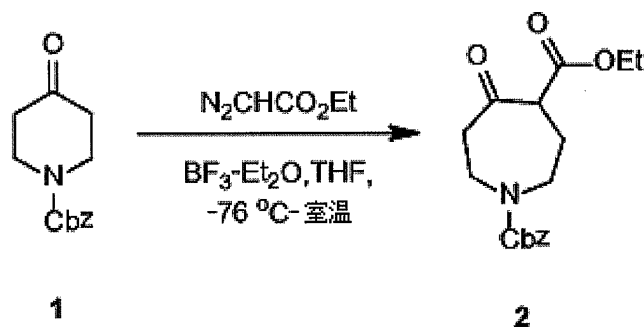
【化47】



【0216】

(2.12 化合物2の調製)

【化48】



THF(130mL)中の化合物1(15.0g、64.5mmol)の溶液へ、N<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOEt(8.79mL、84.0mmol)を、次いでBF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O(8.1mL、64.5mmol)を-78で添加した。この混合物を-78で1時間攪拌した後、25~30までさらに1時間加温して、透明な黄色の溶液を得た。(1文訳出不能)。この混合物を濃縮して溶媒を取り出した。水層をDCM(100mL×4)で抽出した。組み合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EA=30:1~PE:EA=12:1)によって精製して、所望の化合物2(14.8g、70.4%)を黄色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): ppm: 7.45 - 7.31(m, 5H), 5.23 - 5.06(m, 2H), 4.29 - 4.17(m, 2H), 3.98 - 3.70(m, 3H), 3.69 - 3.36(m, 6H), 2.97 - 2.43(m, 2H), 2.18 - 1.98(m, 2H), 1.66(s, 2H), 1.38 - 1.23(m, 4H)。LCMS: 320[M+1]。

【0217】

(2.13 化合物3の調製)

10

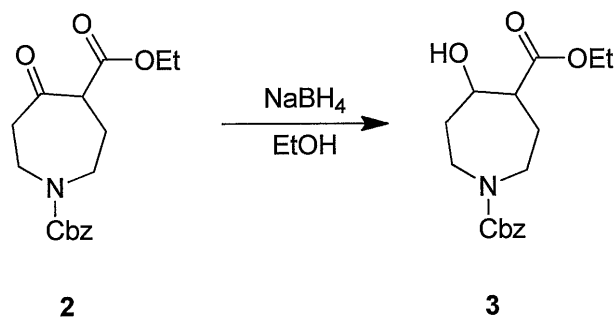
20

30

40

50

## 【化 4 9】



10

EtOH (50 mL) 中の化合物 2 (5.0 g、15.6 mmol) の溶液へ、NaBH<sub>4</sub> (237 mg、6.24 mmol) を少量ずつ 0 で添加した。この混合物を 25 で 15 分間撹拌した。この混合物を 1 N の HCl 水溶液で中和した。この混合物を真空濃縮して、EtOH を除去した。水層を DCM (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空濃縮して、化合物 3 (4.9 g、97%) を黄色の油として得た。

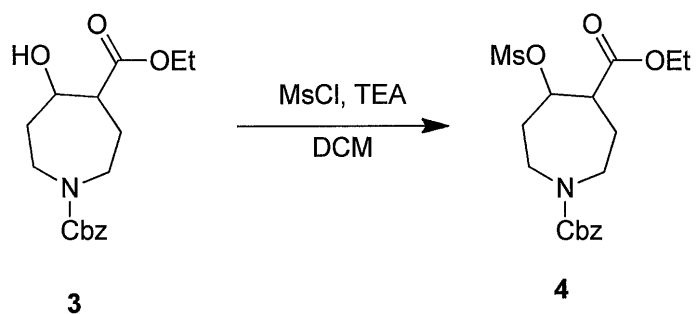
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): ppm: 7.43 - 7.30 (m, 5 H), 5.22 - 5.09 (m, 2 H), 4.31 - 4.11 (m, 3 H), 3.84 - 3.60 (m, 2 H), 3.54 - 3.38 (m, 4 H), 3.37 - 3.00 (m, 1 H), 2.66 - 2.48 (m, 1 H), 2.43 - 2.24 (m, 1 H), 2.20 - 1.86 (m, 2 H), 1.85 - 1.67 (m, 3 H), 1.38 - 1.23 (m, 3 H)。LCMS: 322 [M + 1]。

20

## 【0218】

(2.14 化合物 4 の調製)

## 【化 5 0】



30

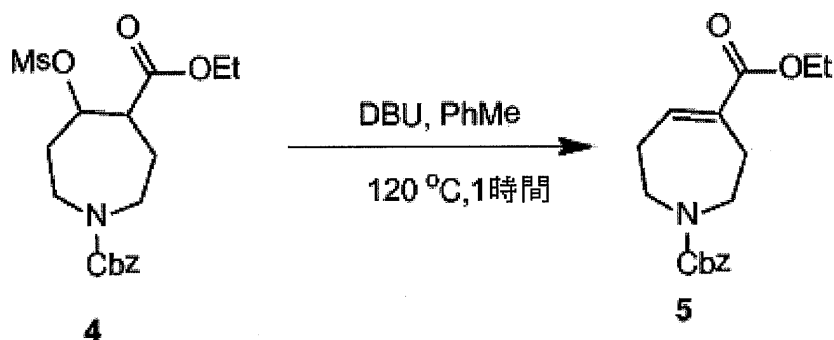
DCM (50 mL) 中の化合物 3 (5.0 g、15.6 mmol) 及び TEA (6.3 g、62.4 mmol) の溶液へ、MsCl (5.34 g、46.8 mmol) を 0 で添加し、25 で N<sub>2</sub> 下で 16 時間撹拌した。この混合物を H<sub>2</sub>O (20 mL) で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮して、所望の化合物 4 (6.5 g の粗生成物、黄色の油) を得、これをさらなる精製なしで次の工程において直接使用した。

40

## 【0219】

(2.15 化合物 5 の調製)

## 【化51】



10

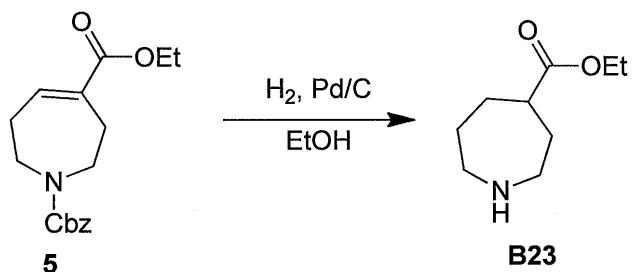
トルエン (50 mL) 中の化合物 4 (6.5 g、16.3 mmol) 及び DBU (3.72 g、24.5 mmol) の溶液を 120 で 5 時間攪拌した。TLC は、反応が完了することをモニターした。この混合物を HCl 水溶液 (1 N) で pH 6 に調整した。次に、この混合物を濃縮して溶媒を除去した。残渣を DCM (60 mL) 中に溶解し、H<sub>2</sub>O で洗浄した。組み合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE : EA = 50 : 1 ~ PE : EA = 20 : 1) を通じて精製して、化合物 5 (2.1 g、43%) を黄色の油として得た。LCMS : 304 [M + 1]。

## 【0220】

20

(2.16 B23 の調製)

## 【化52】



30

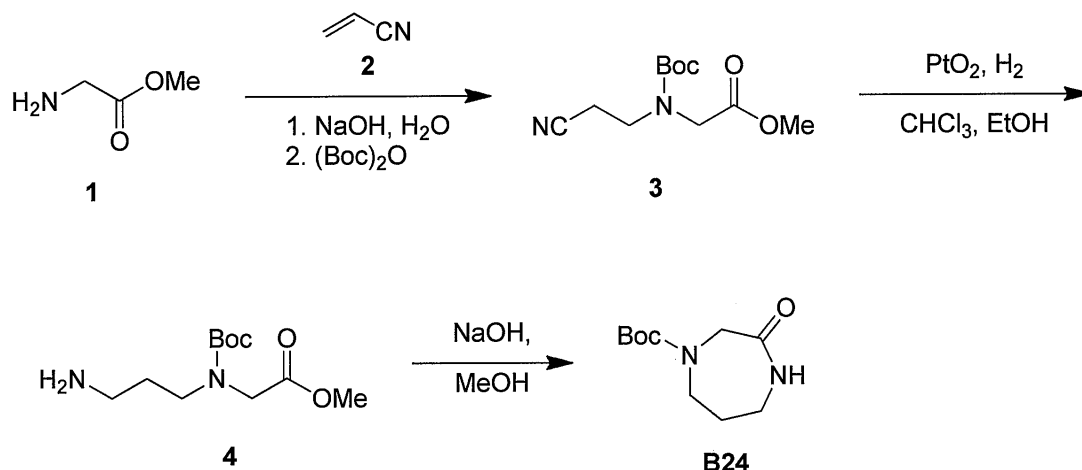
EtOH (25 mL) 中の化合物 5 (2.1 g、6.9 mmol) 及び Pd/C (0.4 g) からなる混合物を 25 で H<sub>2</sub> (50 ポンド / 平方インチ) 下で 24 時間攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物 B23 (1.1 g、91%) を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : ppm : 4.24 - 4.08 (m, 2H), 3.51 - 3.34 (m, 1H), 3.32 - 3.03 (m, 3H), 3.01 - 2.80 (m, 1H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 2.44 - 2.29 (m, 1H), 2.20 - 2.03 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 1H), 1.27 (m, 4H)。

## 【0221】

40

(B24 の調製)

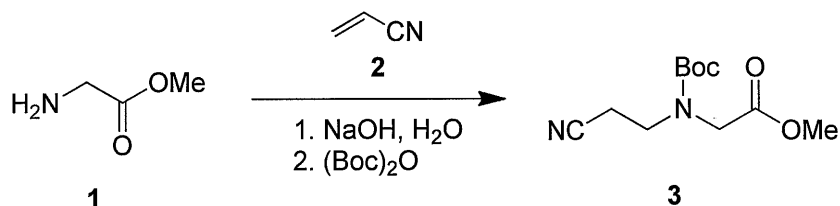
## 【化 5 3】



## 【 0 2 2 2 】

( 2 . 1 7 化合物 3 の調製 )

## 【化 5 4】



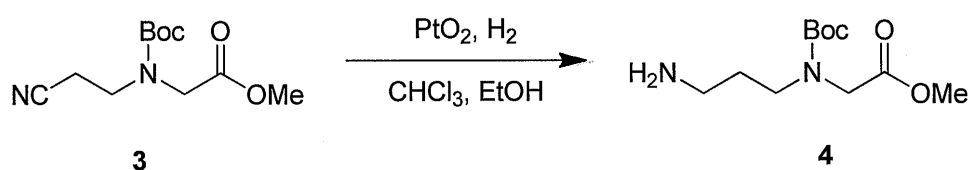
H<sub>2</sub>O ( 8 0 m L ) 中の化合物 1 ( 5 . 0 g 、 4 0 . 0 m m o l ) 及び N a O H ( 1 . 8 g 、 4 5 . 0 m m o l ) の溶液へ、化合物 2 ( 2 . 5 g 、 5 0 . 0 m m o l ) を 0 で添加した。この反応混合物を 7 5 まで 3 時間加熱した後、2 5 まで冷却した。( B o c )<sub>2</sub>O ( 1 0 . 5 g 、 5 0 . 0 m m o l ) を添加し、この混合物を濃縮して 1 6 時間攪拌した。形成した混合物を水で希釈し、E A ( 1 0 0 m L × 2 ) で抽出した。有機層を N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た ( 5 . 5 g 、 5 7 % ) 。<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) : p p m : 4 . 0 3 ( s , 2 H ) , 3 . 7 8 - 3 . 7 7 ( m , 3 H ) , 3 . 6 0 - 3 . 5 7 ( m , 2 H ) , 2 . 7 2 - 2 . 6 7 ( m , 2 H ) , 1 . 5 1 - 1 . 4 5 ( m , 9 H ) 。

30

## 【 0 2 2 3 】

( 2 . 1 8 化合物 4 の調製 )

## 【化 5 5】



E t O H - C H C l<sub>3</sub> ( 9 0 m L / 2 m L ) 中の化合物 3 ( 2 . 8 g 、 1 1 . 6 m m o l ) の溶液へ、P t O<sub>2</sub> ( 5 6 0 m g ) を添加した。形成した混合物を 2 5 で 1 6 時間、5 0 ポンド / 平方インチ圧の H<sub>2</sub> 雰囲気下で水素化した。触媒を濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得、これを次の工程において直接使用した ( 2 . 8 g 、 9 8 % ) 。<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) : p p m : 8 . 4 5 - 8 . 4 3 ( m , 2 H ) , 3 . 9 1 - 3 . 8 9 ( m , 2 H ) , 3 . 7 6 - 3 . 7 3 ( m , 3 H ) , 3 . 5 1 - 3 . 4 8

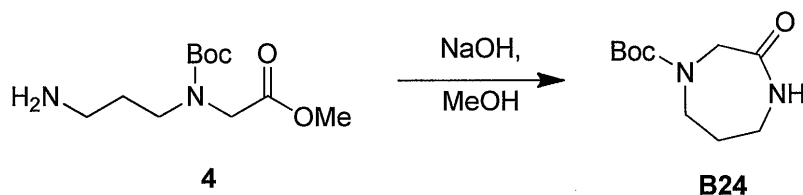
50

(m, 2H), 3.21 - 3.19 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.50 - 1.44 (m, 9H)。

【0224】

(2.19 B24の調製)

【化56】



10

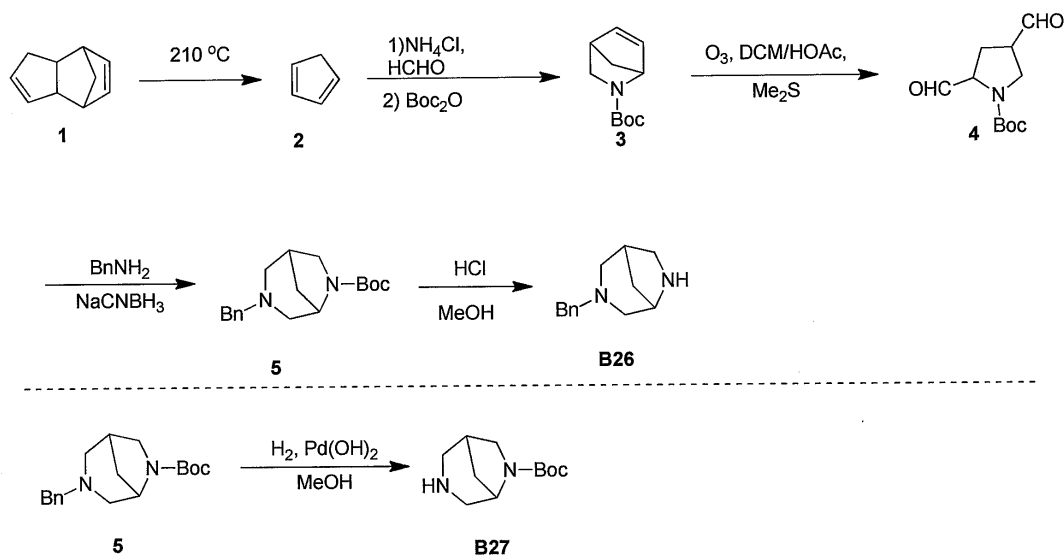
MeOH (20 mL) 及び NaOH (3 N、4 mL) 中の化合物 4 (2.3 g、9.3 mmol) の溶液を 25 で 2 時間撹拌した。TLC は反応が完了するのをモニターした。この混合物を EA (150 mL) で希釈して、ブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 B24 (1.25 g、63%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): ppm: 4.10 - 4.05 (m, 2H), 3.60 - 3.58 (m, 2H), 3.31 - 3.28 (m, 2H), 1.91 - 1.85 (m, 2H), 1.63 - 1.45 (m, 9H)。

20

【0225】

(B26 / 27の調製)

【化57】

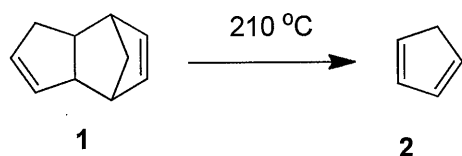


30

【0226】

(2.20 化合物2の調製)

【化58】



化合物 1 (80.4 g) を 210 で解重合して、この混合物を真空 (210、0.1 MPa) で蒸留して、純粋な生成物 (68.4 g、84.5%) を無色の液体として得

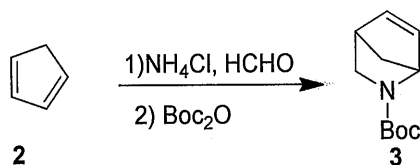
50

た。

【0227】

(2.21 化合物3の調製)

【化59】



10

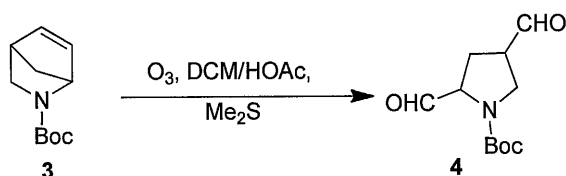
水(500 mL)中の $\text{NH}_4\text{Cl}$ (167 g、3.09 mol)の溶液をホルマリン水溶液(125 mL、1.54 mmol)へ添加した。新鮮に蒸留した化合物2(720 mg、2 mmol)を添加し、この混合物を室温で3日間撹拌した。この混合物を1 Mの $\text{NaOH}$ によってpH約9まで塩基性にし、 $\text{Boc}_2\text{O}$ (224 g、1.03 mmol)を添加した。次に、この混合物を室温で一晩撹拌した。この混合物を(PE:EA=5:1)で抽出し、有機層を濃縮して、粗生成物を得、これを蒸留、次いでクロマトグラフィーによって精製して、純粋な生成物である化合物3(9.1 g、4.5%)を得た。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ppm: 6.26(s, 1H), 4.71(d,  $J=5.5$  Hz, 1H), 3.30(dd,  $J=2.8$  Hz, 8.8 Hz, 1H), 3.15(s, 1H), 2.58-2.64(m, 1H), 1.51-1.57(m, 2H), 1.44(s, 9H)。

20

【0228】

(2.22 化合物4の調製)

【化60】



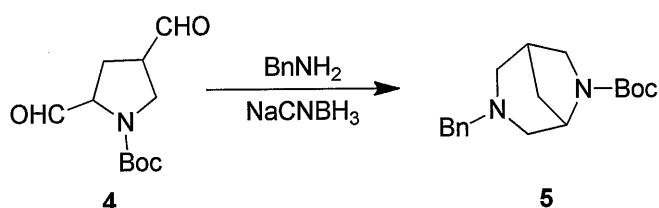
30

$\text{O}_3$ 流を-50~60で $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (21 mL)及びDCM(350 mL)中の化合物3(8.0 g、41 mmol)の溶液を通じて、この溶液が青色になるまで発泡させた。過剰量の $\text{O}_3$ を $\text{O}_2$ で除去し、 $\text{Me}_2\text{S}$ (7.7 mL)をこの溶液へ滴下して添加した。この混合物を室温まで徐々に加温させておき、 $\text{N}_2$ 下で16時間撹拌した。この溶液を濃縮して、残渣を次の工程に直接使用した。

【0229】

(2.23 化合物5の調製)

【化61】



40

氷浴中で、 $\text{MeOH}$ (210 mL)中の化合物4(40 g、41 mmol)の溶液へ $\text{BnNH}_2$ (10.5 mL、98 mmol)及び $\text{NaBH}_3\text{CN}$ を添加した。次に、この混合物を室温で $\text{N}_2$ 下で一晩撹拌した。 $\text{NaHCO}_3$ の水溶液をこの反応混合物中へ添加し、揮発性物質を真空で蒸発させた。残渣をEA(400 mL×2)で希釈した。組み合わせた有機相を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、真空で濃縮した。残渣をクロマトグラフィーに

50

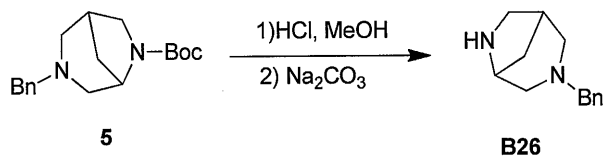
よって精製して、所望の生成物 ( 8 . 0 g、65% ) を得た。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : ppm : 7 . 27 - 7 . 31 ( m , 4 H ) , 7 . 23 - 7 . 25 ( m , 1 H ) , 3 . 91 - 4 . 04 ( m , 1 H ) , 3 . 43 - 3 . 62 ( m , 3 H ) , 3 . 28 - 3 . 36 ( m , 1 H ) , 3 . 01 - 3 . 21 ( m , 1 H ) , 2 . 76 - 2 . 85 ( m , 1 H ) , 2 . 31 - 2 . 35 ( m , 1 H ) , 2 . 26 ( t ,  $J = 12 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 2 . 01 ( t ,  $J = 10 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 1 . 83 - 1 . 94 ( m , 2 H ) , 1 . 54 ( s , 4 H ) , 1 . 42 ( s , 5 H ) 。

【 0 2 3 0 】

( 2 . 2 4 B 2 6 の調製 )

【 化 6 2 】

10



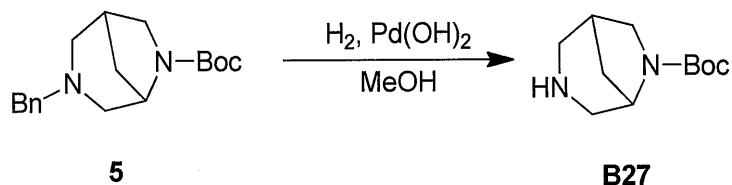
化合物 5 ( 1 . 0 g、3 . 3 mmol ) を 4 M の HCl - MeOH ( 20 mL ) で処理した。次に、この混合物を室温 0 . 5 時間攪拌し、真空で蒸発させた。残渣を次の工程に直接使用した。

【 0 2 3 1 】

( 2 . 2 5 B 2 7 の調製 )

【 化 6 3 】

20



MeOH ( 20 mL ) 中の化合物 5 ( 450 mg、1 . 49 mmol ) の溶液へ、Pd ( OH )<sub>2</sub> / C ( 150 mg ) を添加した。この混合物を H<sub>2</sub> バルーン下で室温で一晩攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物 B 2 7 を油として得た ( 260 g、82 . 2% )。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : ppm : 3 . 88 - 4 . 02 ( d ,  $J = 54 . 8 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 3 . 33 - 3 . 47 ( m , 2 H ) , 2 . 80 - 3 . 01 ( m , 3 H ) , 2 . 63 - 2 . 67 ( d ,  $J = 13 . 2 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 2 . 22 - 2 . 25 ( m , 1 H ) , 1 . 96 ( m , 1 H ) , 1 . 79 ( m , 1 H ) , 1 . 48 ( s , 9 H ) 。

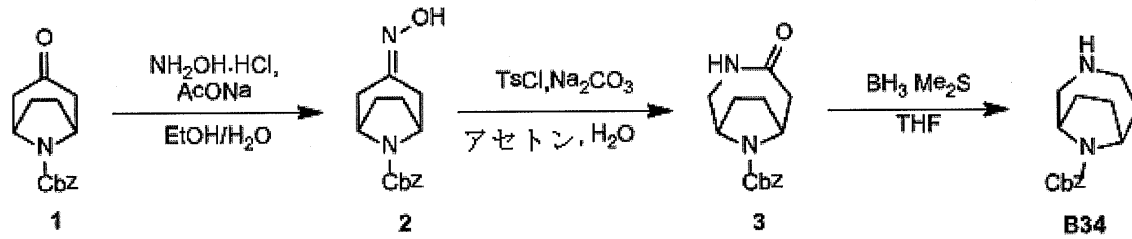
【 0 2 3 2 】

( B 3 4 / 3 5 の調製 )

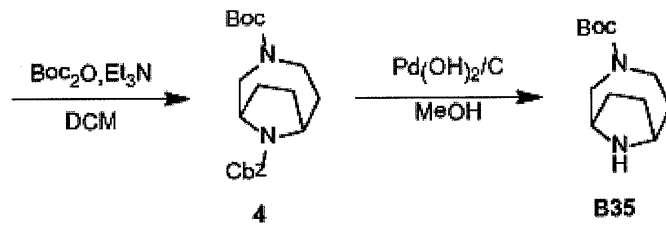
30



## 【化 6 4】



10

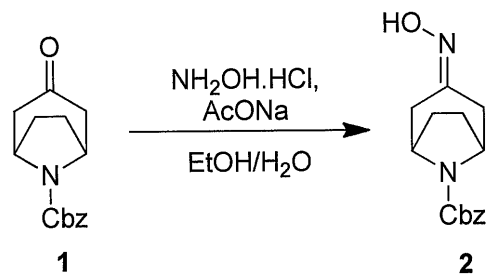


## 【 0 2 3 3 】

( 2 . 2 6 化合物 2 の調製 )

## 【化 6 5】

20



30

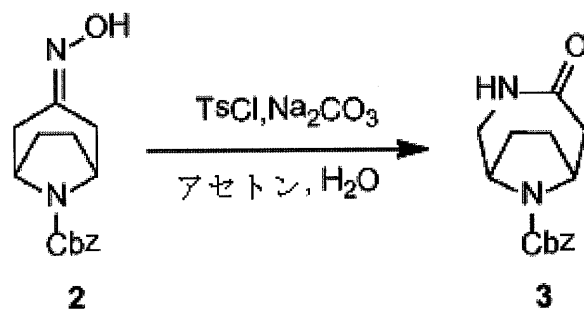
$\text{EtOH}$  (170 mL) 及び  $\text{H}_2\text{O}$  (9 mL) 中の化合物 1 (8.6 g、33.2 mmol) 及び  $\text{AcONa}$  (8.1 g、99.6 mmol) の溶液へ、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (11.4 g、165 mmol) を添加した。次に、この混合物を室温で 1 時間撹拌した。この混合物を真空濃縮して、残渣を EA (200 mL  $\times$  2) で抽出した。有機層を  $\text{NaHCO}_3$  で洗浄して濃縮し、粗生成物を得、これを次の工程に直接使用した (8.9 g、97%)。

## 【 0 2 3 4 】

( 2 . 2 7 化合物 3 の調製 )

## 【化 6 6】

40



50

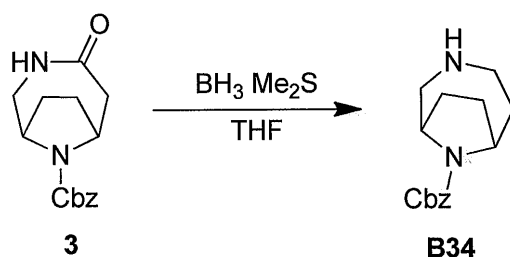
アセトン (100 mL) 中の化合物 2 (9.4 g、34.3 mmol) の溶液へ、H<sub>2</sub>O (60 mL) 中の Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10.9 g、103 mmol) の溶液、次いでアセトン (50 mL) 中の TosCl (9.8 g、51.6 mmol) の溶液を添加した。次に、この混合物を 75 で 4 時間撹拌した。この混合物を真空濃縮して、残渣を DCM (200 mL × 2) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、真空濃縮して、粗生成物を得、これをクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 (8.4 g、89%) を得た。

【0235】

(2.28 B34の調製)

【化67】

10



氷浴中で、THF (100 mL) 中の化合物 3 (7.4 g、27 mmol) の溶液へ、BH<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S (12.1 mL、121 mmol) を滴下して添加した。次に、この混合物を室温で一晩撹拌した。この混合物を MeOH で失活させ、真空濃縮した。残渣を 2 M の HCl (160 mL) に溶解し、3 時間加熱還流した。この混合物を Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で pH 約 9 まで塩基性にした。この混合物を DCM で抽出し、有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 B34 (4.0 g、56.9%) を得た。LCMS: 261.0 [M+1]。

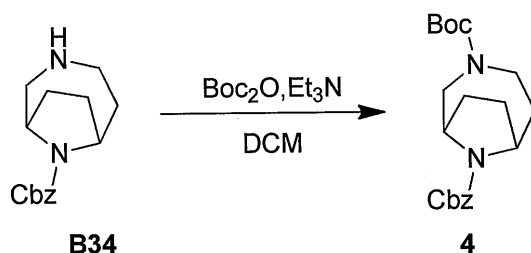
20

【0236】

(2.29 化合物 4 の調製)

【化68】

30



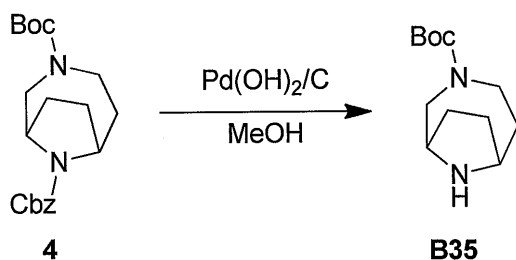
DCM (20 mL) 中の B34 (2.0 g、7.7 mmol) 及び Et<sub>3</sub>N (1.16 g、11.5 mmol) の溶液へ、Boc<sub>2</sub>O (2.0 g、9.2 mmol) を添加した。次に、この混合物を室温で 2 時間撹拌した。これをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、純粋な生成物を油として得た (2.3 g、83%)。

40

【0237】

(2.30 B35の調製)

## 【化 6 9】



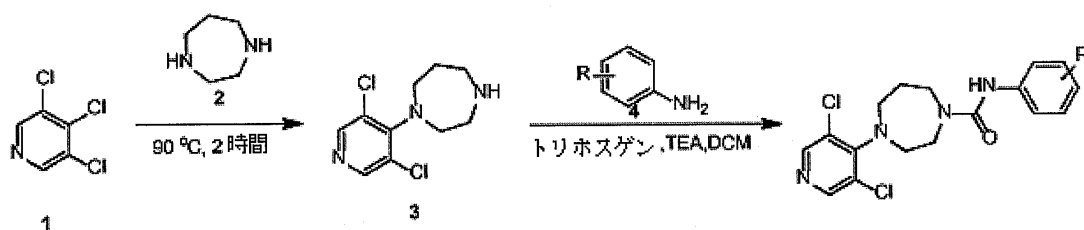
MeOH (50 mL) 中の化合物 4 (1.88 g、5.2 mmol) の溶液へ、Pd(OH)<sub>2</sub>/C (210 mg) を添加した。この混合物を H<sub>2</sub> パルーン下で室温で 3 時間撹拌した。この混合物を濾過し、濾液を濃縮して、所望の化合物 3 を油として得た (260 g、82.2%)。LCMS: 227 [M+1]。

## 【0238】

(パート II 標的についての一般的な手順)

(一般的な手順 A)

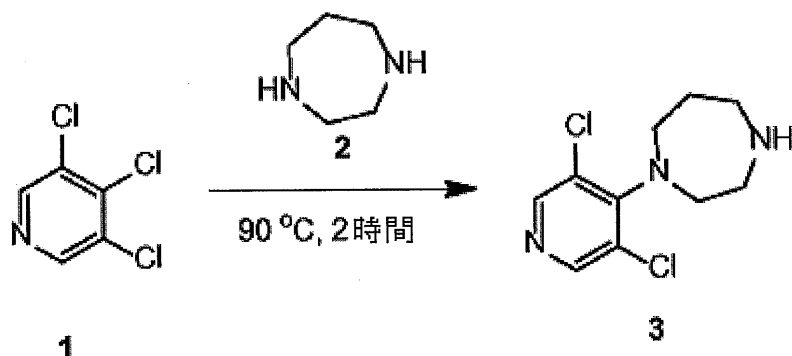
## 【化 7 0】



## 【0239】

(3.1 化合物 3 の調製)

## 【化 7 1】

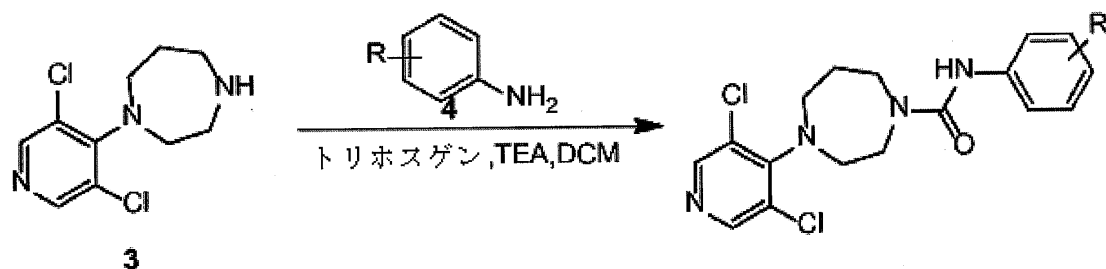


化合物 1 (5.00 g、27.50 mmol) 及び化合物 2 (13.75 g、137.50 mmol) を溶媒なしで組み合わせ、この混合物を 90 ~ 100 で 2 時間撹拌した。この混合物を DCM (250 mL) で希釈し、NH<sub>4</sub>Cl (100 mL × 2) で洗浄した。組み合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカクロマトグラフィーゲルによって精製して、所望の生成物 (5.80 g、72%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): ppm: 8.43 (s, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.09 (m, 2H), 1.99 (m, 2H)。

## 【0240】

(3.2 A01B01C01D の調製)

## 【化 7 2】

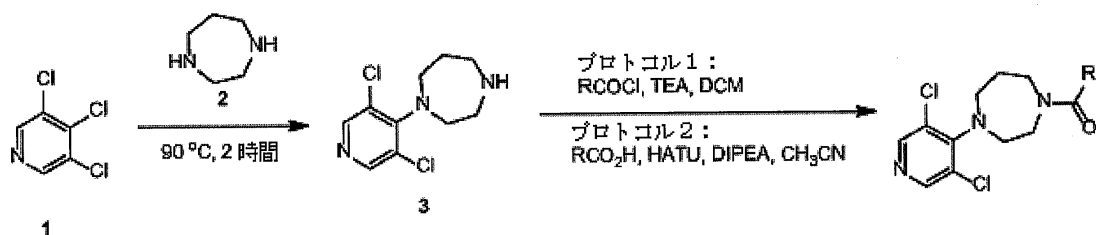


DCM (10 mL) 中の化合物 4 (0.40 mmol) 及び  $\text{Et}_3\text{N}$  (202 mg、2.00 mmol) の溶液へ、トリホスゲン (72 mg、0.24 mmol) を添加した。混合物を 5 分間撹拌した後、化合物 3 (98 mg、0.40 mmol) を添加し、室温で 30 分間撹拌した。溶媒を除去し、残渣を調製用 HPLC (ホルムアルデヒド) によって精製して、所望の生成物を得た。

## 【0241】

(一般的な手順 B)

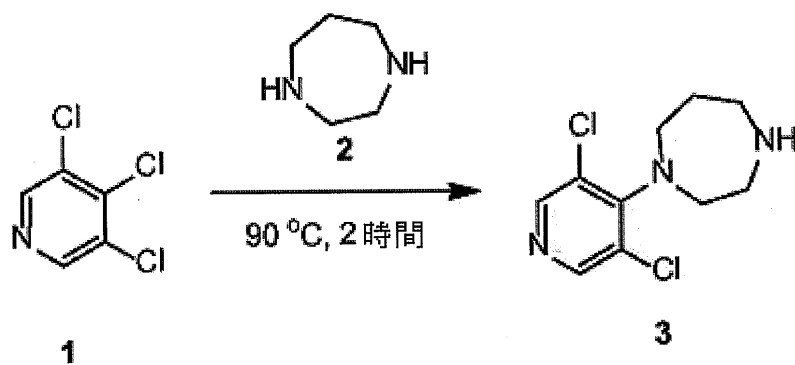
## 【化 7 3】



## 【0242】

(3.3 化合物 3 の調製)

## 【化 7 4】

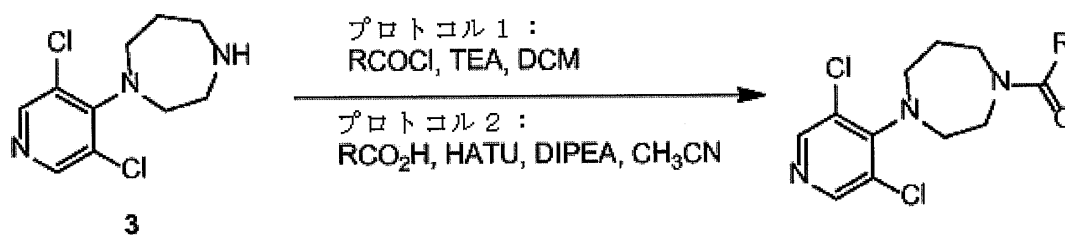


化合物 3 は、一般的な手順 A の第 3.1 節に説明した通り調製した。

## 【0243】

(3.4 A01B01C01R の調製)

## 【化 7 5】



## (プロトコル 1)

10

DCM (2 mL) 中の化合物 2 (98 mg、0.40 mmol) 及び  $\text{Et}_3\text{N}$  (81 mg、0.80 mmol) の溶液へ、塩化アシル (0.40 mmol) を添加し、室温で 30 分間撹拌した。溶媒を除去し、残渣を  $\text{CH}_3\text{CN}$  中に溶解し、これを調製用 HPLC (ホルムアルデヒド) によって精製して、所望の生成物を得た。

## 【0244】

## (プロトコル 2)

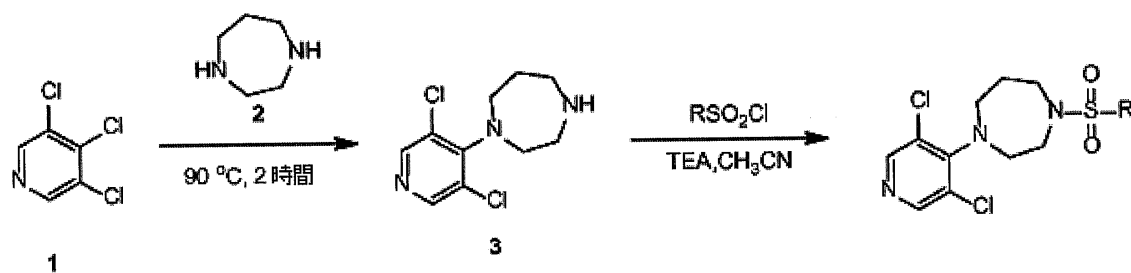
$\text{CH}_3\text{CN}$  (2 mL) 中の化合物 3 (55 mg、0.40 mmol) 及び DIPEA (77 mg、0.60 mmol) の溶液へ、HATU (198 mg、0.52 mmol) を  $\text{N}_2$  下で添加した。この混合物を室温で 30 分間撹拌した後、カルボン酸 (0.40 mmol) を添加し、さらに 30 分間撹拌した。この混合物を EA (50 mL) で希釈し、水 (20 mL  $\times$  2) で洗浄した。有機層を濃縮して、粗生成物を得、これを調製用 HPLC (ホルムアルデヒド) によって精製して、所望の生成物を得た。

20

## 【0245】

## (一般的な手順 C)

## 【化 7 6】

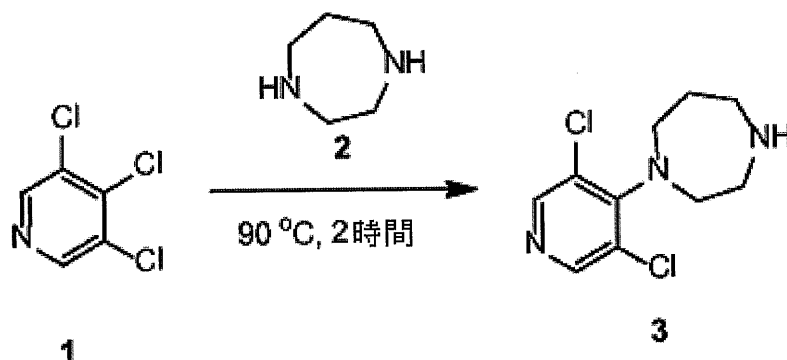


30

## 【0246】

## (3.5 化合物 3 の調製)

## 【化 7 7】



40

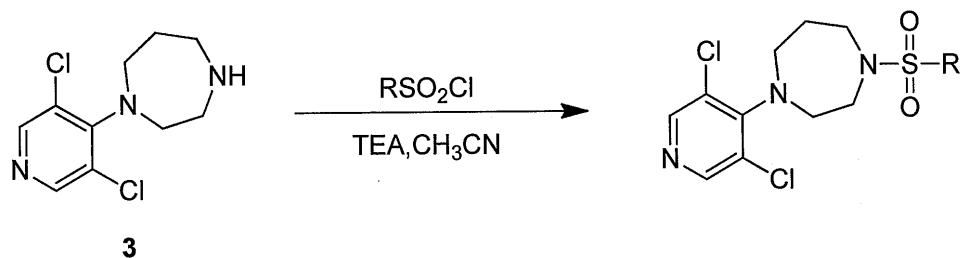
化合物 3 は、一般的な手順 A の 3.1 に説明した通り調製した。

## 【0247】

## (3.6 A01B01C02R の調製)

50

## 【化78】



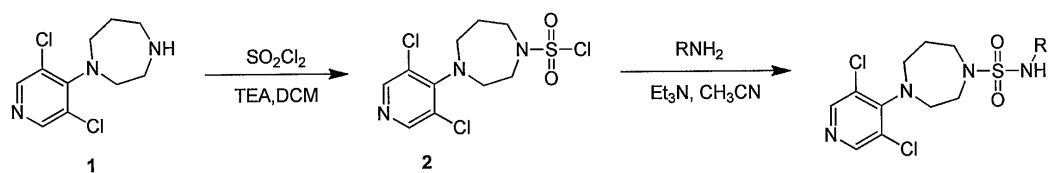
10

CH<sub>3</sub>CN (4 mL) 中の化合物 3 (98 mg、0.40 mmol) 及び Et<sub>3</sub>N (81 mg、0.80 mmol) の溶液へ、RSO<sub>2</sub>Cl (0.40 mmol) を添加し、室温で 30 分間撹拌した。これを調製用 HPLC (ホルムアルデヒド) によって精製して、所望の生成物を得た。

## 【0248】

(一般的な手順 D)

## 【化79】

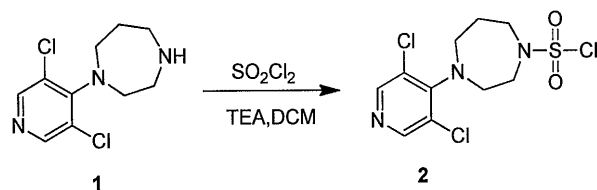


20

## 【0249】

(3.7 化合物 2 の調製)

## 【化80】



30

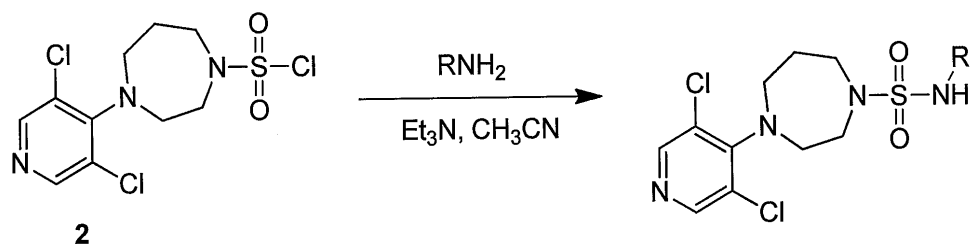
- 40 で、DCM (50 mL) 中の化合物 1 (2.78 g、11.30 mmol) 及び Et<sub>3</sub>N (2.29 g、22.70 mmol) の溶液へ、SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.06 g、22.7 mmol) を N<sub>2</sub> 下で添加した。次に、この混合物を室温で 1 時間撹拌した。この混合物を水で失活させ、DCM (200 mL) で抽出した。有機層を濃縮して、粗生成物を得た (3.39 g、96.7%)。

## 【0250】

(3.8 化合物 031 ~ 038、及び 052 (A01B01C02R) の調製)

40

## 【化81】



CH<sub>3</sub>CN (4 mL) 中の RNH<sub>2</sub> (0.35 mmol) 及び Et<sub>3</sub>N (58 mg、0.58 mmol) の溶液へ、化合物 2 (100 mg、0.29 mmol) を添加し、この

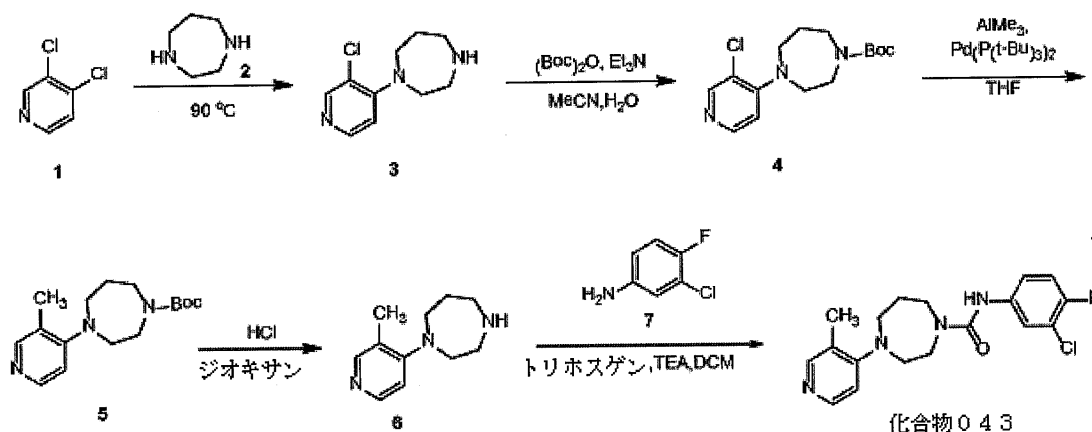
50

反応物を室温で撹拌した。この反応物を 80℃ まで非反応性アミン及びアニリンのために加熱した。LCMS を用いて反応完了をモニターした。この混合物を調製用 HPLC (ホルムアルデヒド) によって調製して、所望の生成物を得た。

【0251】

(一般的な手順 E)

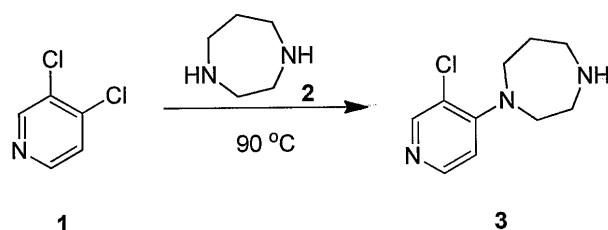
【化82】



【0252】

(3.9 化合物3の調製)

【化83】

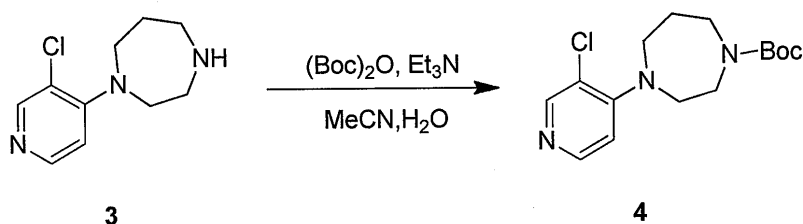


化合物1 (1.5 g、10 mmol) 及び化合物2 (5.0 g、50 mmol) の混合物を 90 ~ 100℃ まで2時間加熱した。この混合物を DCM (250 mL) で希釈し、NH<sub>4</sub>Cl (50 mL x 2) で洗浄した。組み合わせた有機層を濃縮して、粗生成物を得、これを次の工程において直接使用した。

【0253】

(3.10 化合物4の調製)

【化84】



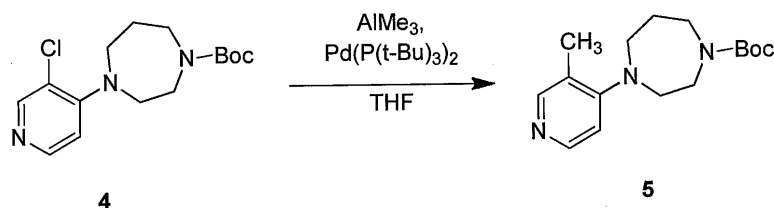
MeCN / H<sub>2</sub>O (10 mL / 2 mL) 中の化合物 (468 mg、2.21 mmol) の溶液へ、(Boc)<sub>2</sub>O (703 mg、3.32 mmol)、次いで Et<sub>3</sub>N (1.02 g、10.1 mmol) を添加した。この反応混合物 26 で16時間撹拌した。この混合物を真空濃縮して、EAで抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 20 : 1) によって精製して

、生成物 ( 4 6 7 m g 、 7 4 . 4 % ) を褐色の油として得た。LCMS : 3 1 2 / 3 1 4 [ M + 1 ] 。

【 0 2 5 4 】

( 3 . 1 1 化合物 5 の調製 )

【化 8 5 】



10

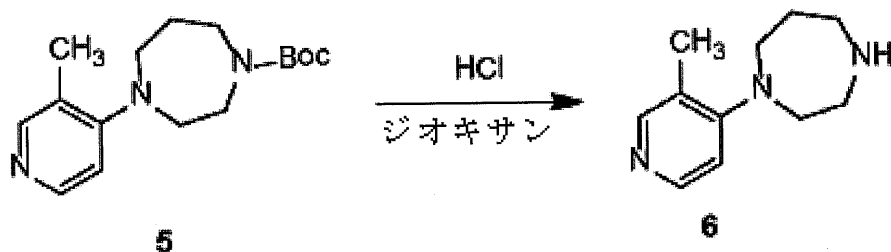
THF ( 5 . 0 m L ) 中の化合物 4 ( 4 6 7 m g 、 1 . 5 m m o l ) 及び Pd ( P ( t - B u ) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ( 1 1 5 m g 、 0 . 2 2 5 m m o l ) の溶液へ、AlMe<sub>3</sub> ( 2 . 0 M 、 1 . 1 3 m L ) を一度に 2 6 で N<sub>2</sub> 下で添加した。この混合物を 7 0 まで 2 時間加熱した。この混合物を NH<sub>4</sub>Cl で失活させ、EA で抽出した。組み合わせた有機層を Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液及びブラインで洗浄して、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空濃縮した。結果として生じる生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー ( DCM : MeOH = 4 0 : 1 ) によって精製して、生成物 ( 3 0 6 m g 、 6 9 . 8 % ) を褐色の油として得た。LCMS : 2 9 2 [ M + 1 ] 。

20

【 0 2 5 5 】

( 3 . 1 2 化合物 6 の調製 )

【化 8 6 】



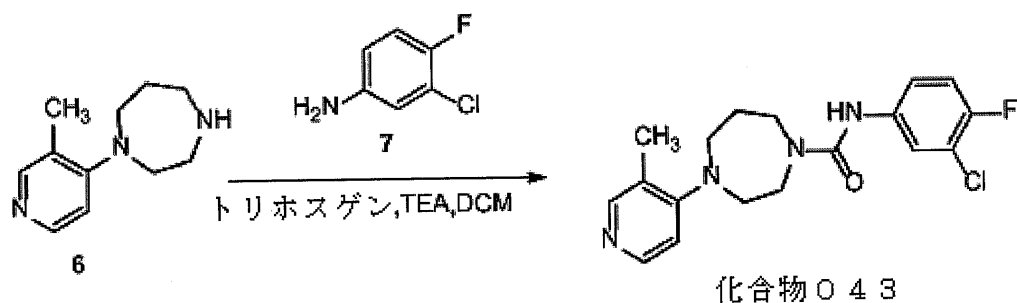
30

DCM ( 1 0 . 0 m L ) 中の化合物 5 ( 3 0 6 m g 、 1 . 0 5 m m o l ) の溶液へ、HCl / ジオキサン ( 1 0 m L ) を添加し、2 5 で 3 時間撹拌した。この混合物を真空濃縮して、生成物 ( 1 9 9 m g 、 9 9 % ) を褐色の油として得た。LCMS : 1 9 2 [ M + 1 ] 。

【 0 2 5 6 】

( 3 . 1 3 化合物 0 4 3 の調製 )

【化 8 7 】



40

DCM ( 1 0 m L ) 中の化合物 7 ( 7 3 m g 、 0 . 5 0 m m o l ) 及び Et<sub>3</sub>N ( 2 5 5 m g 、 2 . 5 m m o l ) の溶液へ、トリホスゲン ( 9 0 m g 、 0 . 3 m m o l ) を添加した。この混合物を 5 分間撹拌した後、化合物 6 ( 9 0 m g 、 0 . 5 0 m m o l ) を添加

50

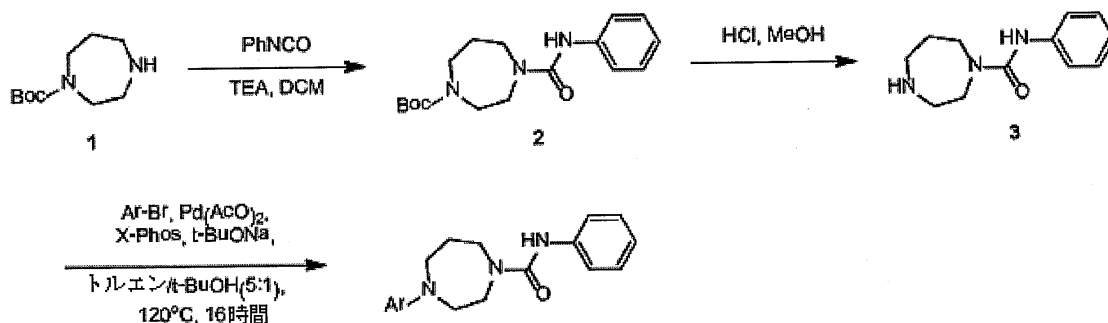


し、室温で30分間撹拌した。溶媒を除去し、残渣は、所望の生成物(54mg、30%)を得るための精製した調製用HPLC(ホルムアルデヒド)であった。LCMS: 363/365 [M+1]。

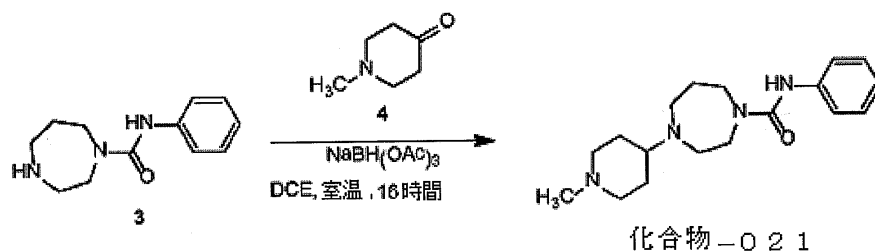
【0257】

(一般的な手順F)

【化88】



10



20

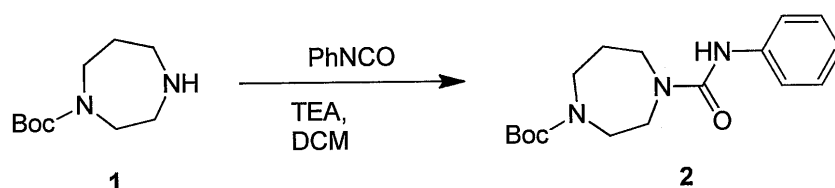


30

【0258】

(3.14 化合物2の調製)

【化89】



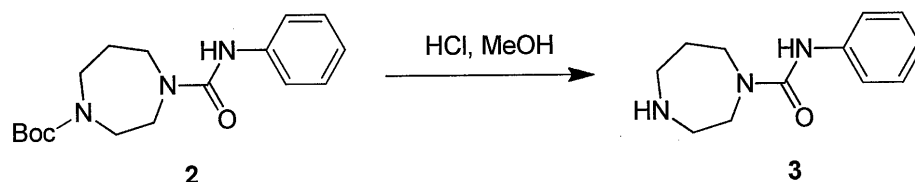
40

DCM(40mL)中の化合物1(2g、10mmol)及びTEA(2g、20mmol)の溶液へ、PhNCO(1.19g、10mmol)を0で添加し、この混合物を室温で2時間撹拌した。この混合物をDCM(20mL)で希釈し、水で洗浄した。有機相を真空濃縮して、化合物2を無色の油として得た(2.5g、収率:78%)。LCMS: 320 [M+1]。

【0259】

50

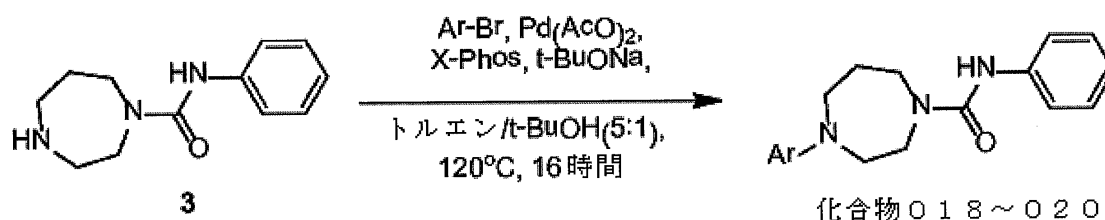
( 3 . 1 5 化合物 3 の調製 )  
 【化 9 0】



化合物 2 ( 6 3 8 m g 、 2 m m o l ) をメタノール ( 1 0 m L ) 中の 4 N H C l で処理し、室温で 3 0 分間撹拌した。この混合物を真空濃縮して、H C l 塩を得た ( 5 0 0 m g 、 9 9 % ) 。

【 0 2 6 0 】

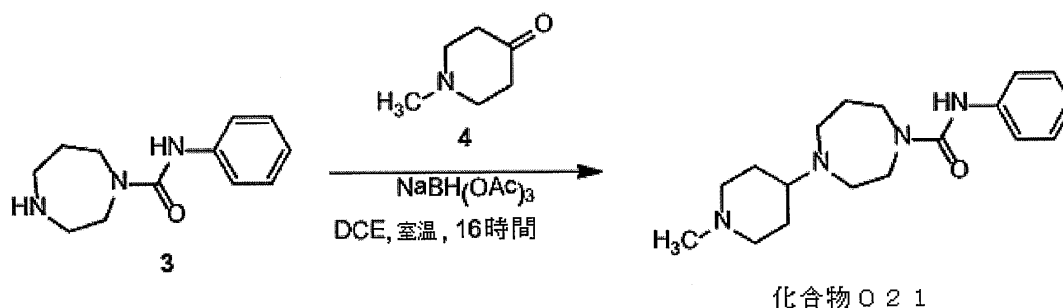
( 3 . 1 6 化合物 0 1 8 ~ 0 2 0 の調製 )  
 【化 9 1】



トルエン / t - B u O H ( 6 m L 、 5 : 1 ) 中の化合物 3 ( 0 . 6 m m o l ) 及び A r B r ( 0 . 6 6 m m o l ) の溶液へ、P d ( O A c ) <sub>2</sub> ( 0 . 0 3 m m o l ) 、 X - P h o s ( 0 . 0 6 m m o l ) 及び t - B u O N a ( 0 . 7 2 m m o l ) を添加し、この混合物を 1 2 0 ° C で 1 6 時間、N<sub>2</sub> 雰囲気下で撹拌した。この混合物を真空濃縮した。残渣を D C M ( 2 0 m L ) で希釈し、水で洗浄した。有機相を真空濃縮して、粗生成物を得、これを調製用 H P L C ( ホルムアルデヒド ) によって精製して、所望の生成物を得た。

【 0 2 6 1 】

( 3 . 1 7 化合物 0 2 1 の調製 )  
 【化 9 2】



D C E ( 5 m L ) 中の化合物 3 ( 0 . 6 m m o l ) 及び化合物 4 ( 0 . 7 2 m m o l ) の溶液へ、N a B H ( O A c ) <sub>3</sub> ( 1 . 2 m m o l ) を添加し、この混合物を室温で 1 6 時間、N<sub>2</sub> 雰囲気下で撹拌した。飽和 N H <sub>4</sub> C l 水溶液を添加して、反応を失活させた。この混合物を E A ( 5 0 m L × 3 ) で抽出した。有機相を真空濃縮して、粗生成物を得、これを調製用 H P L C ( ホルムアルデヒド ) によって精製して、所望の生成物である化合物 0 2 1 を白色の固体として得た ( 2 2 m g 、 収率 : 1 1 % ) 。 L C M S : 3 1 7 [ M + 1 ] 。

【 0 2 6 2 】

( 3 . 1 8 化合物 0 2 2 及び化合物 0 2 3 の調製 )

10

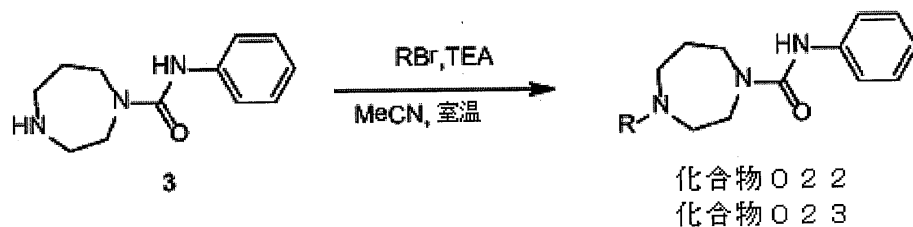
20

30

40

50

## 【化 9 3】

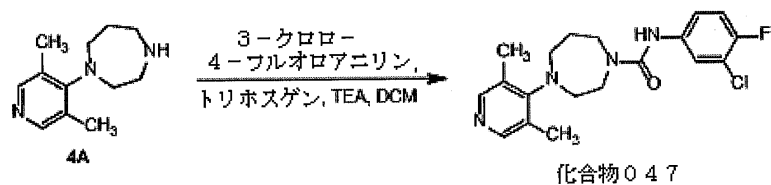
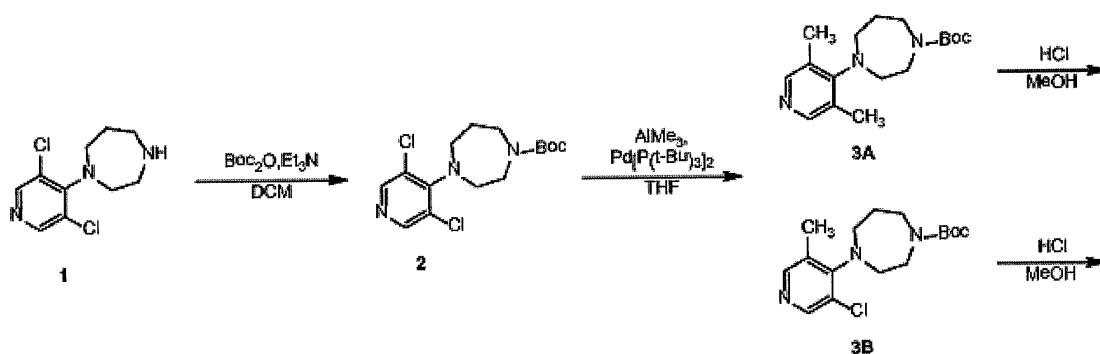


MeCN (10 mL) 中の化合物 3 (0.6 mmol) 及び TEA (1.2 mmol) の溶液へ、RBr を添加し、この混合物を室温で 16 時間撹拌した。この混合物を DCM (30 mL) で希釈し、水で洗浄した。有機相を真空濃縮して、粗生成物を得、これを調製用 HPLC (ホルムアルデヒド) によって精製して、所望の生成物を得た。

## 【0263】

(一般的な手順 G)

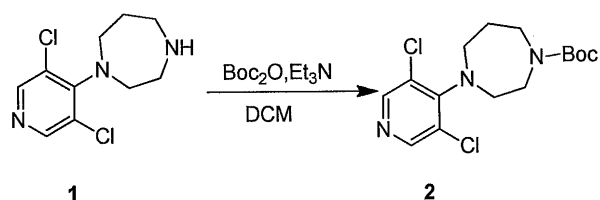
## 【化 9 4】



## 【0264】

(3.19 化合物 2 の調製)

## 【化 9 5】



DCM (10 mL) 中の化合物 1 (1.0 g、4.0 mmol) 及び Et<sub>3</sub>N (0.49 g、4.8 mmol) の溶液へ、Boc<sub>2</sub>O (1.14 g、5.2 mmol) を添加し

【 0 2 6 5 】

【化 9 6】



【 0 2 6 6 】

20

【 0 2 6 7 】

【化 9 7】



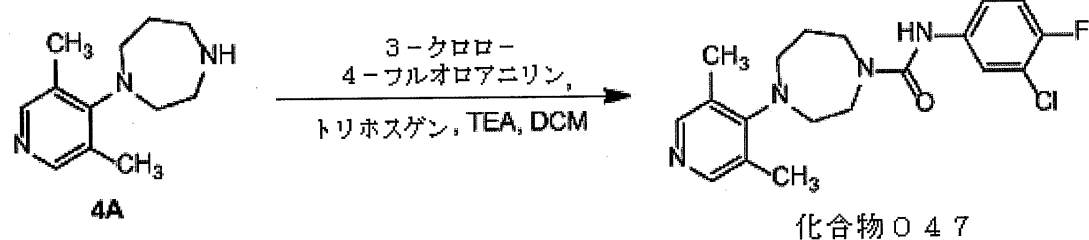
40

【 0 2 6 8 】

【 0 2 6 9 】

( 3 . 2 2 化合物 0 4 7 及び 0 4 4 の調製 )

## 【化 9 8】



DCM (10 mL) 中の 3-クロロ-4-フルオロアニリン (55 mg、0.38 mmol) 及び  $\text{Et}_3\text{N}$  (171 mg、1.70 mmol) の溶液へ、トリホスゲン (61 mg、0.20 mmol) を添加した。この混合物を 2 分間攪拌した後、化合物 4 A (82 mg、0.34 mmol) を添加し、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を  $\text{CH}_3\text{CN}$  中に溶解し、これを調製用 HPLC (ホルムアルデヒド) によって精製して、所望の生成物である化合物 0 4 7 (44 mg、34%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD): ppm: 8.19 (s, 2H), 7.56 (dd,  $J = 2.8$  Hz, 6.4 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.04 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.22 (m, 4H), 2.24 (s, 6H), 1.98 (m, 2H)。

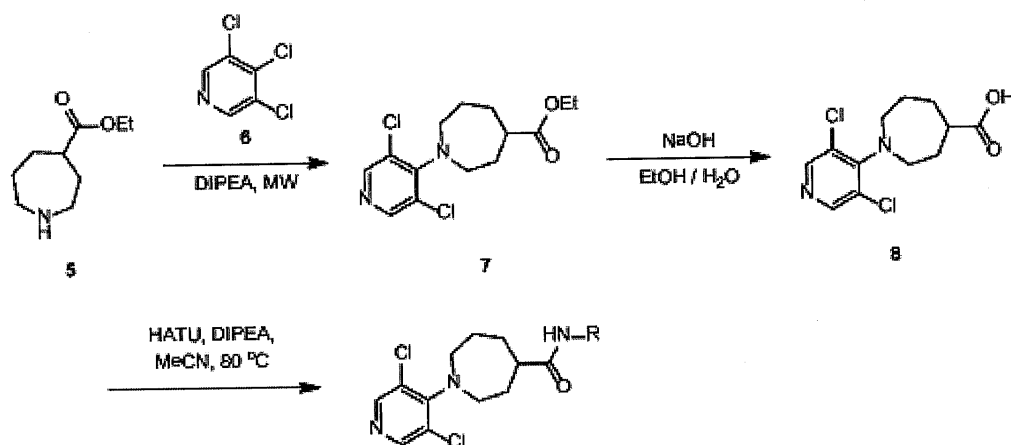
## 【0270】

化合物 0 4 4 は、化合物 4 A から化合物 0 4 7 を調製する手順と類似の手順を用いて、化合物 4 B から調製した (収量: 7 mg、18%)。LCMS: 397 [M+1]。

## 【0271】

(一般的な手順 H)

## 【化 9 9】



化合物 0 5 4 ~ 0 5 6 及び 1 0 6

## 【0272】

(3.23 化合物 7 の調製)

10

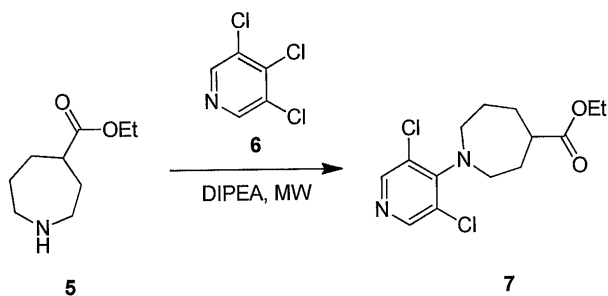
20

30

40

50

## 【化100】

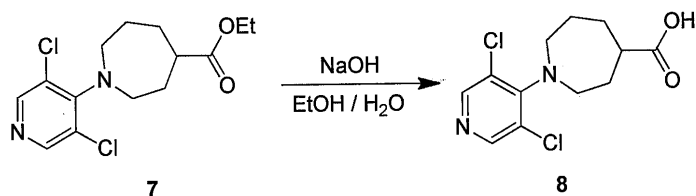


NMP (10 mL) 中の化合物 5 (650 mg、3.8 mmol)、化合物 6 (650 mg、3.6 mol) 及び DIPEA (981 mg、7.6 mol) の混合物を 180 で 0.5 時間、マイクロ波による放射を受けた。この混合物を EA (100 mL) で希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥及び濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た (370 mg、31%)。LCMS: 317 / 319 [M + 1]。

## 【0273】

(3.24 化合物 8 の調製)

## 【化101】

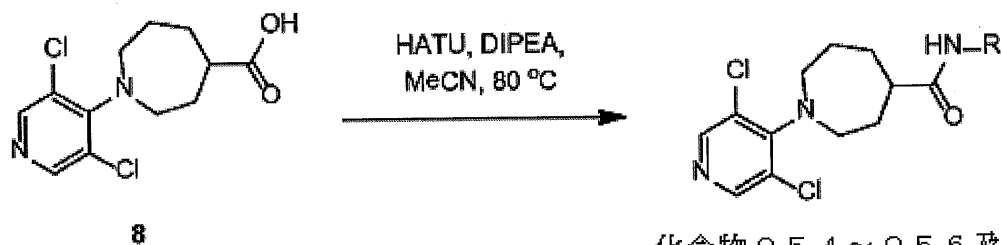


EtOH / H<sub>2</sub>O (5 / 1、mL) 中の化合物 7 (370 mg、1.2 mmol) 及び NaOH (71 mg、1.8 mmol) の混合物を 85 で 1 時間撹拌した。この反応混合物を HCl (2N) で pH = 5 に酸性化し、EA (100 mL) で抽出した。有機層を乾燥及び濃縮して粗生成物を得、これを次の工程に直接使用した (320 mg、95%)。LCMS: 289 / 291 [M + 1]。

## 【0274】

(3.25 化合物 054 ~ 056、及び 106 の調製)

## 【化102】



化合物 054 ~ 056 及び 106

MeCN (4 mL) 中の化合物 8 (100 mg、0.35 mmol)、HATU (158 mg、0.42 mmol) 及び DIPEA (67 mg、0.52 mmol) の溶液へ、3-クロロ-4-フルオロアニリン (55 mg、0.38 mmol) を添加し、この混合物を 70 まで 16 時間加熱した。この混合物を濾過し、濾液を調製用 HPLC によって精製して、所望の生成物である化合物 055 (99 mg、69%) を得た。LCMS: 416.0 / 418.0 [M + 1]。

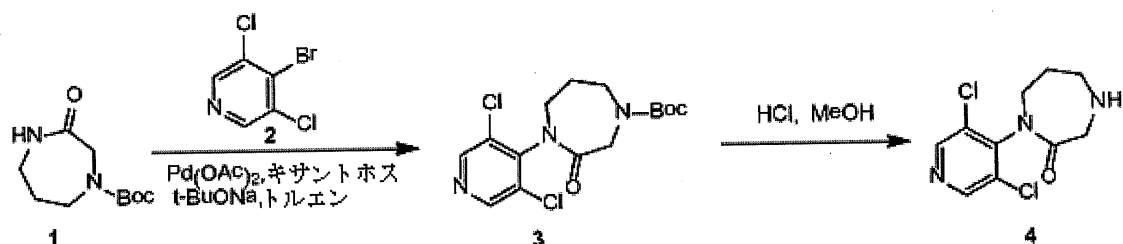
## 【0275】

化合物054、056、及び106を、化合物055を調製するのに使用した手順について同じ手順に従って調製した。

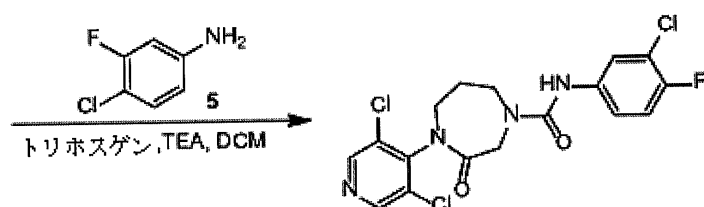
【0276】

(一般的な手順I)

【化103】



10



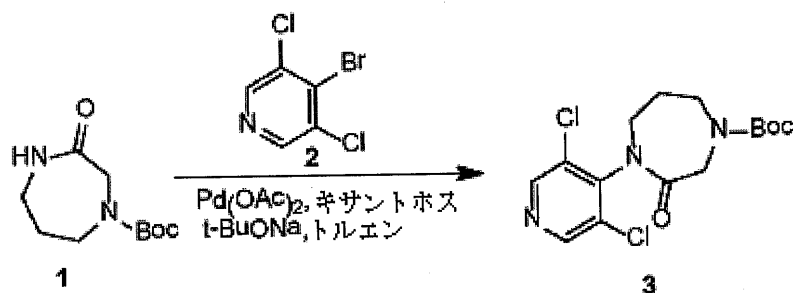
化合物059

20

【0277】

(3.26 化合物3の調製)

【化104】



30

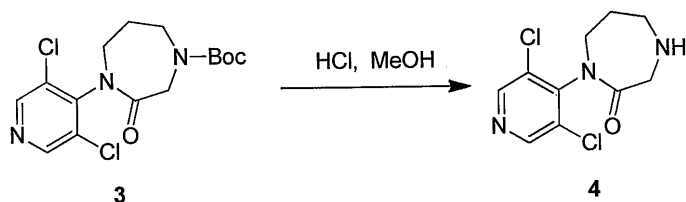
トルエン(50 mL)中の化合物1(600 mg、2.7 mmol)、化合物2(600 mg、2.8 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(90 mg、0.4 mmol)、キサントホス(460 mg、0.8 mmol)及びt-BuONa(510 mg、5.3 mmol)の混合物を115℃まで16時間、N<sub>2</sub>下で加熱した。この混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。残渣をEA(150 mL)で希釈し、ブライン(100 mL)で洗浄した。有機層を乾燥及び濃縮し、粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物である化合物3(190 mg、20%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): ppm: 8.59(s, 2H), 4.28-4.26(m, 2H), 3.73-3.67(m, 4H), 2.14-2.12(m, 2H), 1.51(s, 9H)。

40

【0278】

(3.27 化合物4の調製)

## 【化 1 0 5】



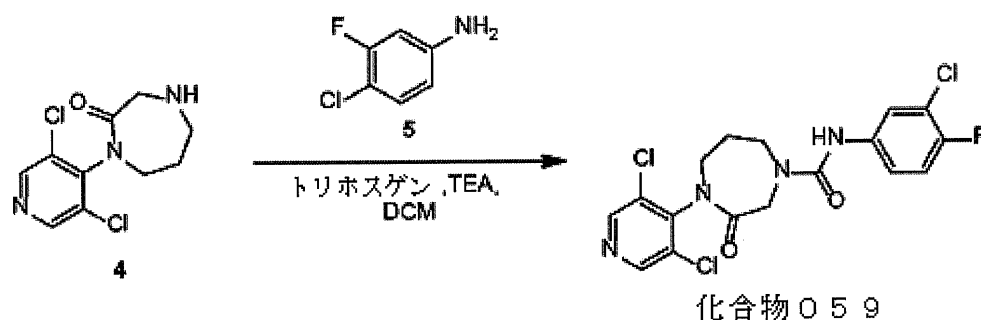
MeOH (5 mL) 中の化合物 3 (190 mg、0.53 mmol) の溶液へ、HCl / MeOH (4 N、5 mL) を添加し、25 °C で 0.5 時間撹拌した。形成した混合物を濃縮し、粗生成物を得、これを次の工程において直接使用した (156 mg、100%)

10

## 【0 2 7 9】

( 3 . 2 8 化合物 0 5 9 の調製 )

## 【化 1 0 6】



20

DCM (15 mL) 中の化合物 4 (50 mg、0.17 mmol) の溶液へ、TEA (0.5 mL、3.5 mmol) 及びトリホスゲン (31 mg、0.10 mmol) を 0 °C で N<sub>2</sub> 下で添加した。5 分間撹拌した後、化合物 5 (25 mg、0.17 mmol) を添加し、反応混合物を 25 °C で 1 時間撹拌した。結果として生じる混合物を DCM (50 mL) で希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を乾燥及び濃縮して粗生成物を得、これを調製用 HPLC によって精製して、所望の生成物 (42.11 mg、58%) を得た。LCMS: 431 / 433 [M + 1]。

30

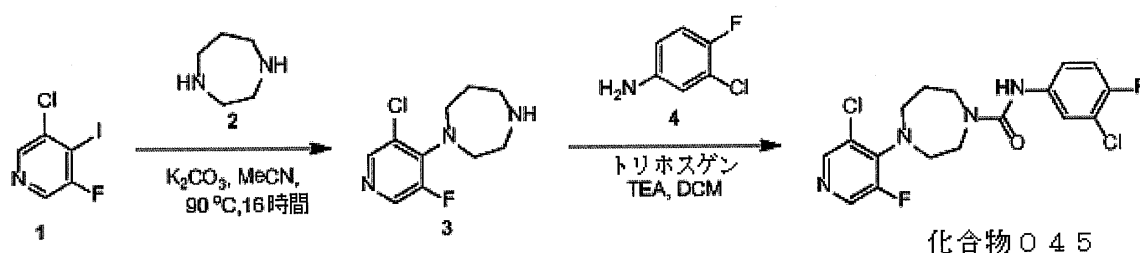
## 【0 2 8 0】

化合物 0 5 7 及び化合物 0 5 8 は、化合物 0 5 9 を調製するために使用したのと同じ手順に従って調製した。

## 【0 2 8 1】

( 一般的な手順 J )

## 【化 1 0 7】



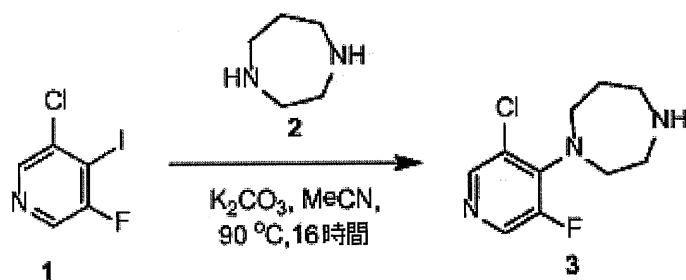
40

## 【0 2 8 2】

( 3 . 2 9 化合物 3 の調製 )



## 【化108】

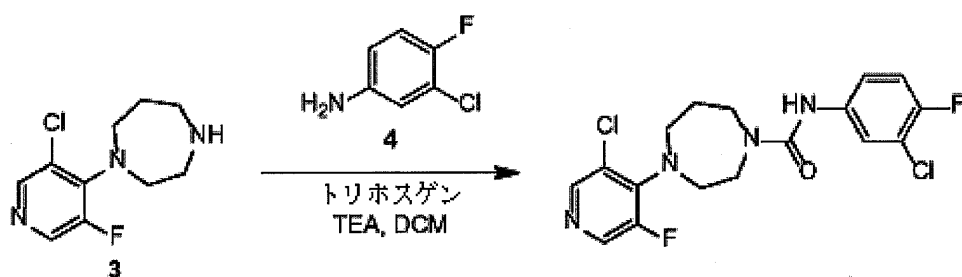


MeCN (10 mL) 中の化合物 1 (200 mg、0.78 mmol) 及び  $K_2CO_3$  (214 mg、1.56 mmol) の溶液へ、化合物 2 (234 mg、2.34 mmol) を添加した。この反応混合物を 90 で一晩撹拌した。この反応混合物を濾過及び濃縮した。残渣を水 (20 mL) 中に溶解し、EA (30 mL) で抽出した。有機層を乾燥及び濃縮して粗生成物を得、カラムによって精製して生成物 (130 mg、収率：73%) を得た。LCMS：230 / 232 [M + 1]。

## 【0283】

(3.30 化合物 045 の調製)

## 【化109】



化合物 045

DCM (10 mL) 中の化合物 3 (46 mg、0.2 mmol) の溶液へ、TEA (202 mg、2 mmol) 及びトリホスゲン (36 mg、0.12 mmol) を 0 で  $N_2$  下で添加した。5 分間撹拌した後、化合物 4 (28 mg、0.2 mmol) を添加し、反応混合物を 25 で 1 時間撹拌した。結果として生じる混合物を DCM (50 mL) で希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を乾燥及び濃縮して粗生成物を得、これを調製用 HPLC によって精製して、所望の生成物 (40 mg、50%) を得た。LCMS：401 / 403 [M + 1]。

## 【0284】

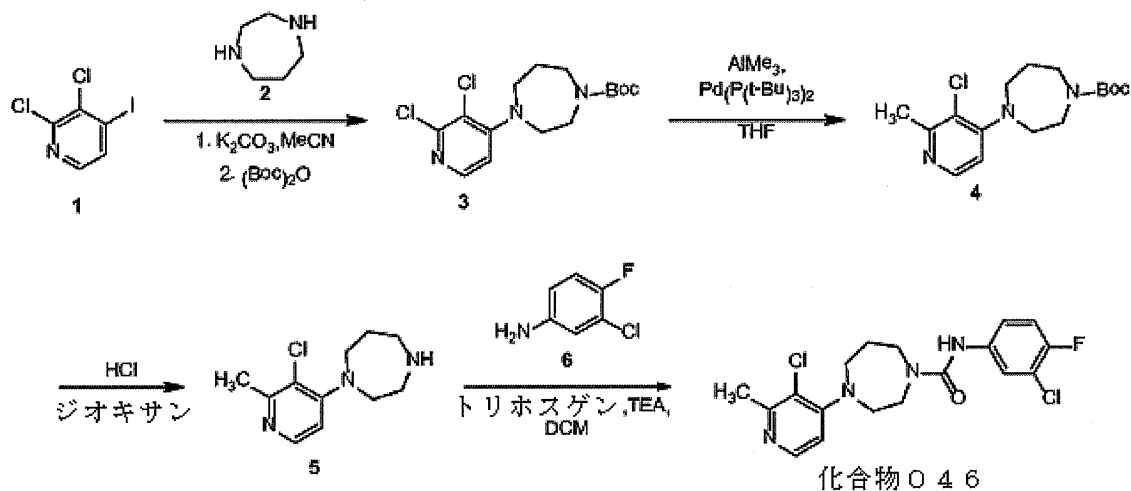
(一般的な手順 K)

10

20

30

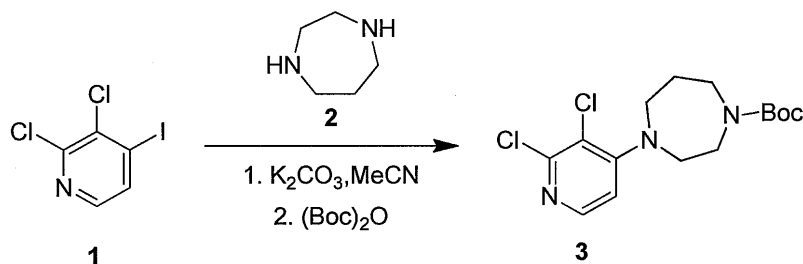
## 【化 1 1 0】



## 【 0 2 8 5】

( 3 . 3 1 化合物 3 の調製 )

## 【化 1 1 1】



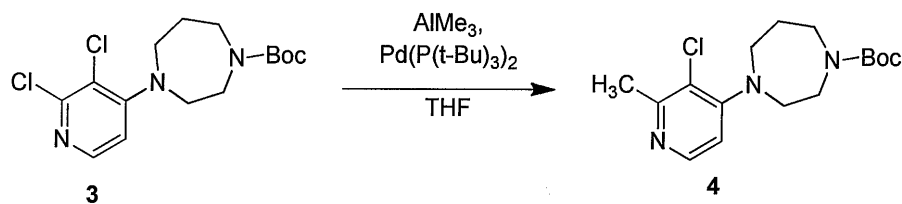
MeCN ( 4 0 m L ) 中の化合物 1 ( 1 . 6 g 、 1 6 . 0 m m o l ) 、化合物 2 ( 2 . 8 5 g 、 1 0 . 4 m m o l ) 及び  $K_2CO_3$  ( 2 . 8 7 g 、 2 0 . 8 m m o l ) の混合物を 7 0 °C まで 2 0 時間加熱し、 $(Boc)_2O$  ( 6 . 6 g 、 3 1 . 2 m m o l ) をこの混合物中へ添加し、室温でさらに 5 時間撹拌した。この混合物を EA 及び水で抽出した。有機相を  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー ( PE : EA = 8 : 1 ) によって精製して、生成物 ( 4 0 0 m g 、 1 1 . 8 % ) を黄色の油として得た。LCMS : 3 4 6 / 3 4 8 [ M + 1 ] 。

30

## 【 0 2 8 6】

( 3 . 3 2 化合物 4 の調製 )

## 【化 1 1 2】



THF ( 5 , 0 m L ) 中の化合物 3 ( 2 0 0 m g 、 0 . 5 6 m m o l ) 及び  $Pd(P(t-Bu)_3)_2$  ( 4 2 . 9 m g 、 0 . 0 8 4 m m o l ) の溶液へ、 $AlMe_3$  ( 2 . 0 M 、 0 . 5 6 m L ) を一度に 3 0 °C で  $N_2$  下で添加した。この混合物を 7 0 °C まで 2 時間加熱した。 $AlMe_3$  ( 2 . 0 M 、 0 . 5 6 m L ) の別のバッチ及び  $Pd(P(t-Bu)_3)_2$  ( 4 2 . 9 m g 、 0 . 0 8 4 m m o l ) を添加した。この混合物を 7 0 °C までさらに 2 時間加熱し続けた。この混合物を飽和  $NH_4Cl$  で失活させ、EA で抽出した。組

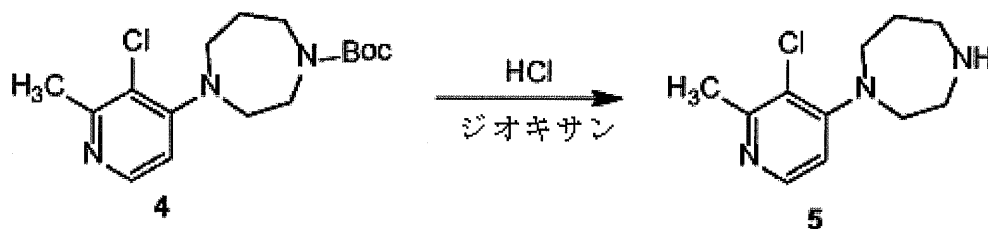
50

み合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液及びブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（PE：EA = 3：1）によって精製して、生成物（80 mg、43.8%）を黄色の油として得た。LCMS：326 / 328 [M + 1]。

【0287】

（3.33 化合物5の調製）

【化113】



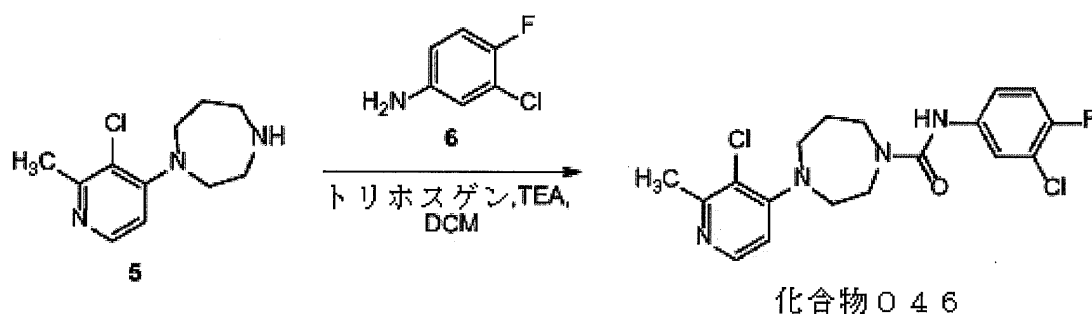
10

化合物4（80 mg、0.245 mmol）をHCl / ジオキサン（4 N、2.0 mL）で処理した。この混合物を25℃で3時間撹拌した。次に、この混合物を真空濃縮して、粗生成物を得、次の工程に直接使用した。LCMS：226 / 228 [M + 1]。

【0288】

（3.34 化合物046の調製）

【化114】



化合物046

30

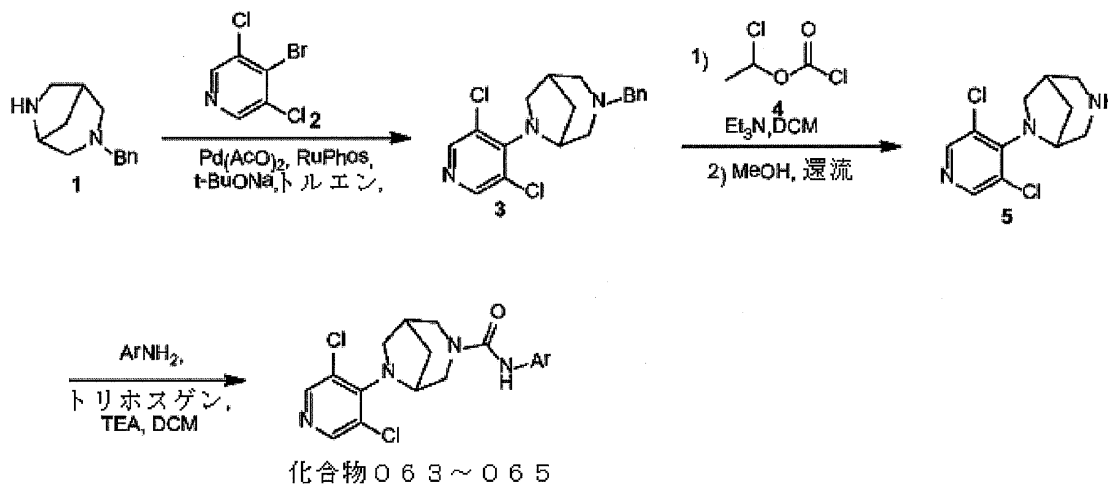
DCM（10 mL）中の化合物5（45 mg、0.2 mmol）の溶液へ、TEA（202 mg、2 mmol）及びトリホスゲン（36 mg、0.12 mmol）を0℃で $\text{N}_2$ 下で添加した。5分間撹拌した後、化合物6（28 mg、0.2 mmol）を添加し、反応混合物を25℃で1時間撹拌した。結果として生じる混合物をDCM（50 mL）で希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を乾燥及び濃縮して粗生成物を得、これを調製用HPLCによって精製して、所望の生成物（40 mg、50%）を得た。LCMS：397 / 399 [M + 1]。

【0289】

（一般的な手順L）

40

## 【化 1 1 5】

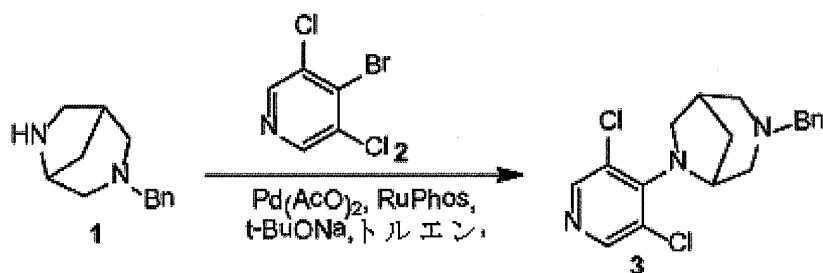


10

## 【 0 2 9 0 】

( 3 . 3 5 化合物 3 の調製 )

## 【化 1 1 6】



20

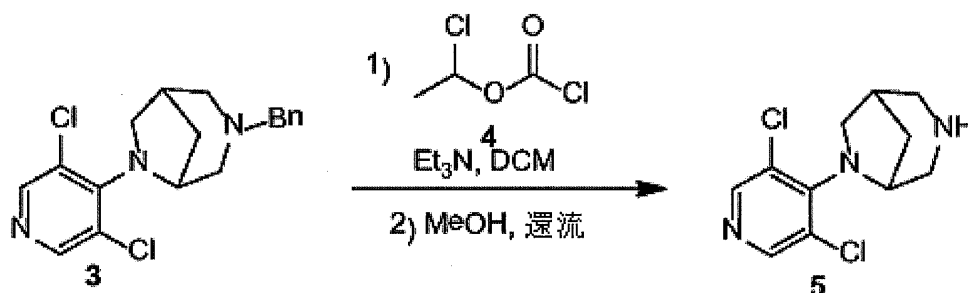
トルエン ( 2 0 m L ) 中の化合物 1 ( 7 0 7 m g 、 3 . 5 m m o l ) 、化合物 2 ( 7 9 5 m g 、 3 . 5 m m o l ) 、及び Na O ( t - B u ) ( 6 7 2 m g 、 7 . 0 m m o l ) の溶液へ、Pd ( O A c ) <sub>2</sub> ( 7 8 m g 、 0 . 3 5 m m o l ) 及び Ru P h o s ( 2 4 4 m g 、 0 . 5 2 m m o l ) を N <sub>2</sub> 下で添加した。次に、この混合物を一晩加熱還流した。溶媒を除去し、残渣を E A ( 8 0 m L × 2 ) で抽出した。有機層を水で洗浄し、濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物である化合物 3 ( 4 8 0 m g 、 3 9 % ) を得た。LCMS : 3 4 8 / 3 5 0 [ M + 1 ] 。

30

## 【 0 2 9 1 】

( 3 . 3 6 化合物 5 の調製 )

## 【化 1 1 7】



40

D C M ( 5 m L ) 中の化合物 3 ( 2 0 0 m g 、 0 . 5 7 m m o l ) の溶液へ、化合物 4 ( 4 0 8 m g 、 2 . 8 6 m m o l ) 及び E t <sub>3</sub> N ( 1 7 2 m g 、 1 . 7 1 m m o l ) を添加した。次に、この混合物を一晩加熱還流した。溶媒を除去し、残渣を M e O H 中に溶解した。結果として生じる混合物をさらに 2 時間加熱還流した。この混合物を真空濃縮して

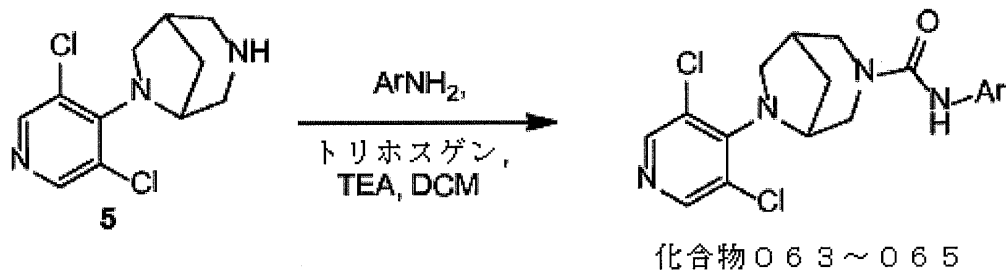
50

、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た（180 mg、81%）。LCMS：258/260 [M+1]。

【0292】

（3.37 化合物063～065の調製）

【化118】



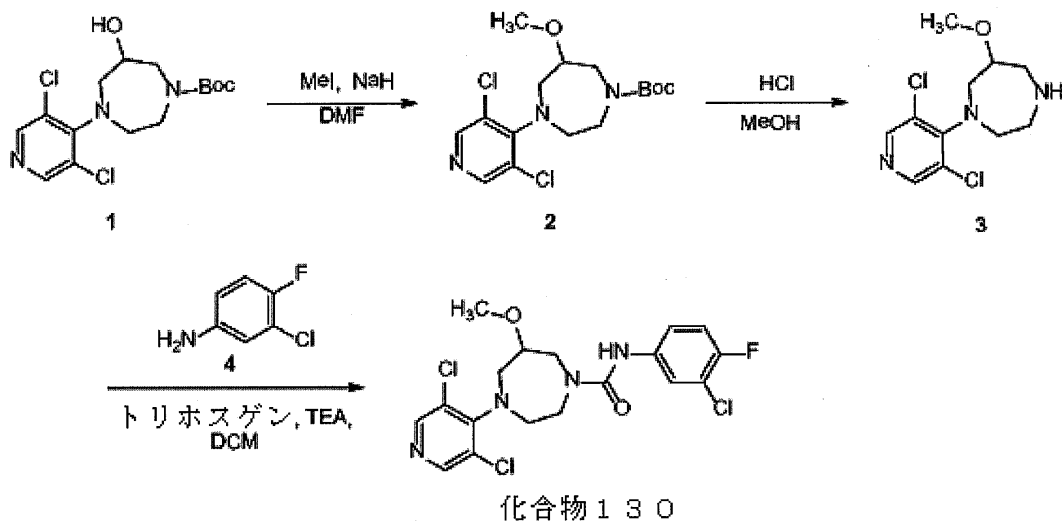
10

DCM（10 mL）中の $\text{ArNH}_2$ （0.15 mmol）及び $\text{Et}_3\text{N}$ （76 mg、0.75 mmol）の溶液へ、トリホスゲン（25 mg、0.08 mmol）を添加した。混合物を2分間撹拌した後、化合物5（40 mg、0.15 mmol）を添加して、室温で30分間撹拌した。溶媒を除去し、残渣を調製用HPLC（ホルムアルデヒド）によって精製して、所望の生成物を得た。

【0293】

（一般的な手順M）

【化119】

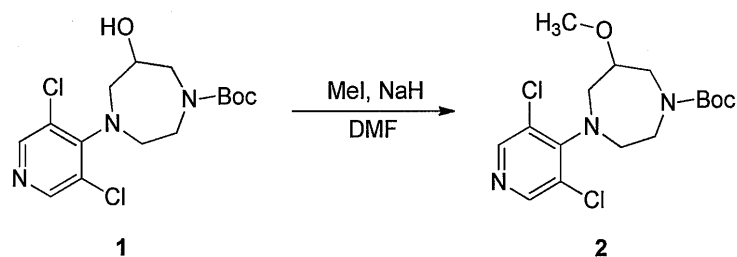


30

【0294】

（3.38 化合物2の調製）

【化120】



40

DMF（10 mL）中の化合物1（100 mg、0.28 mmol）の溶液へ、 $\text{NaH}$ （17 mg、0.42 mmol）を0 で添加した。結果として生じる混合物を室温で15分間撹拌した。次に、 $\text{MeI}$ （78 mg、0.55 mmol）を添加し、この混合物を

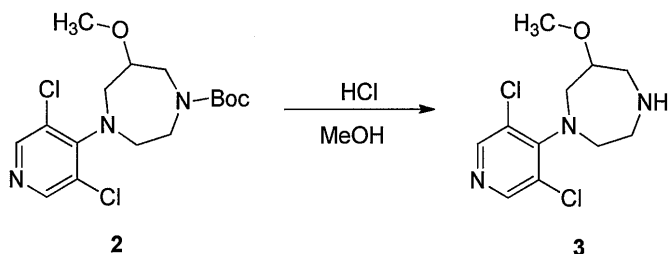
50

4 時間撈拌した。この混合物を水で失活させ、E A で抽出した。組み合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、真空濃縮した。次に、残渣をカラムクロマトグラフィー (P E : E A = 1 5 : 1) によって精製して、化合物 2 (9 1 m g、8 7 %) を得た。L C M S : 3 7 6 [ M + 1 ]。

【 0 2 9 5 】

( 3 . 3 9 化合物 3 の調製 )

【 化 1 2 1 】



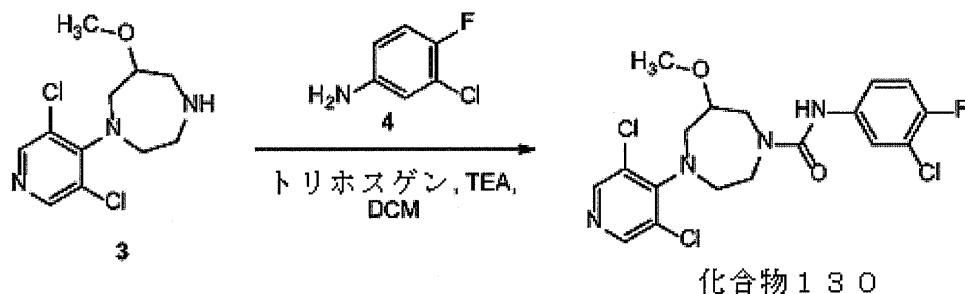
10

M e O H ( 1 0 m L ) 中の化合物 2 ( 9 1 m g、0 . 2 4 m m o l ) の溶液へ、H C l / M e O H ( 5 m L ) を添加した。結果として生じる混合物を 2 6 で 5 時間撈拌した。次に、この混合物を真空下で濃縮して、粗生成物を得、次の工程に直接使用した。

【 0 2 9 6 】

( 3 . 4 0 化合物 1 3 0 の調製 )

【 化 1 2 2 】



30

D C M ( 1 0 m L ) 中の化合物 4 ( 4 1 . 3 m g、0 . 3 2 m m o l ) の溶液へ、T E A ( 1 6 1 m g、1 . 6 m m o l ) 及びトリホスゲン ( 5 7 . 6 m g、0 . 1 9 m m o l ) を添加した。結果として生じる混合物を 1 5 分間撈拌した。次に、化合物 3 ( 1 0 0 m g、0 . 3 2 m m o l ) を添加し、この混合物をさらに 0 . 5 時間撈拌した。この混合物を真空濃縮した。残渣を調製用 H P L C によって精製して、化合物 1 3 0 ( 4 2 . 0 9 m g、2 9 %) を得た。L C M S : 4 4 7 / 4 4 9 ( M + 1 )。

【 0 2 9 7 】

( 実施例 : H B V 集合アッセイ )

蛍光消光インビトロ集合 H B V アッセイは、Z l o t n i c k 及び共同研究者 ( N a t u r e B i o t e c h n o l o g y 2 0 0 6 , 2 4 : 3 5 8 ) によって説明された方法により開発した。当該アッセイは、H B V コアタンパク質の C 末端がカプシド形成中に互いにクラスター形成するという観察に基づいている。本アッセイは、野生型システインがすべてアラニンへ突然変異するが、C 末端システイン残基が保存され、蛍光 B O D I P Y - F L 色素で標識される、突然変異体 C 1 5 0 H B V カプシドを利用する。H B V C 1 5 0 B o タンパク質は、高度に蛍光性であるが、この蛍光は、カプシド集合過程の間に劇的に低下する。したがって、本アッセイは、標識したカプシド C 1 5 0 B o タンパク質の蛍光をモニターすることによって、カプシド集合を調節する検査化合物の能力及び効能を測定する。

40

【 0 2 9 8 】

50

典型的なアッセイにおいて、突然変異体HBV C150タンパク質（アミノ酸1～150、C49A、C61A、C107A、150C）を、T7 RNA-ポリメラーゼ系発現ベクター中へとクローン化し、大腸菌において発現させ、二量体としての均質性まで精製する。精製したHBVコアタンパク質を脱塩し、BODIPY-FL色素で標識する。

#### 【0299】

非限定的な実施形態において、当該集合アッセイは、96穴プレートフォーマットにおいて実施する。集合反応は、50 mM HEPES 緩衝液、pH 7.5 及び 150 mM NaCl 中で実施する。化合物は、HBV CAタンパク質とともに15分間ブレインキュベートし、集合反応は、NaClの添加によって開始する。当該反応は、室温で1時間

10

#### 【0300】

カプシド集合に及ぼす効果を測定するために、各検査化合物をまず二つ組で少なくとも4つの異なる濃度でスクリーニングする。主要ヒットは、10  $\mu$ Mでの集合アッセイにおいて活性を示す化合物である。識別した主要ヒットは、本明細書の他所で説明する通り、追跡研究において確認する。HAP-1 及び BAY 41-4109 のようなHBV CA集合に関する公知の調節薬は、これらの実験における対照化合物として使用し、文献と一致したEC<sub>50</sub>値を呈する。検査化合物についてのEC<sub>50</sub>値は、用量応答曲線の分析を介して判定する。

#### 【0301】

20

本発明の選択した化合物は、先に説明した通り、HBV集合アッセイにおいてアッセイした。集合アッセイは、96穴プレートフォーマットにおいて実施した。集合反応は、50 mM HEPES 緩衝液、pH 7.5 及び 150 mM NaCl 中で実施した。当該化合物をHBV CAタンパク質とともに15分間ブレインキュベートし、集合反応はNaClの添加によって開始した。当該反応は、室温で1時間続行させておいた。96穴プレート集合アッセイは、0.7よりも大きなZ'因子を一致して有しており、プレート間及び検査日間の両方で頑強かつ再現性があった。

#### 【0302】

カプシド集合に及ぼす効果を測定するために、各検査化合物はまず、5つの異なる濃度、すなわち、30  $\mu$ M、10  $\mu$ M、3  $\mu$ M、1  $\mu$ M、及び0.3  $\mu$ Mで二つ組でスクリー

30

ニングした。主要ヒットは、約10  $\mu$ Mでの集合アッセイにおいて50%超の活性を示す化合物であったので、これらの活性化合物の代表的な群を表2に示す。

【表 2】

表 2.

HBV集合アッセイ（「+」は、約10 $\mu$ Mでの50%超の活性を示す）

化合物	活性
004	+
005	+
010	+

011	+
044	+
045	+
047	+
055	+
056	+
091	+
092	+
097	+
098	+
099	+
100	+
107	+
108	+
109	+
110	+
120	+

10

20

30

40



## 【表 3】

表 3.

以下の表における化合物はHBV集合効能を有する ( $IC_{50} < 20 \mu M$ )

化合物	活性
091	+
092	+
107	+
108	+
109	+
110	+

10

## 【0303】

(実施例：ドットプロットアッセイ)

HBV集合アッセイにおいて活性のある化合物を、細胞アッセイにおける当該化合物の活性及び毒性について検査する。第一の抗ウイルスアッセイにおいて、ドットプロット法を用いてHBV産生肝細胞腫細胞株におけるHBV複製を阻害する化合物の能力を評価する。

20

## 【0304】

簡潔には、HepG2-2.2.15のコンフルエントな単層を、種々の濃度の検査化合物を含有する完全培地とともにインキュベートする。3日後、培地を、適切に希釈した検査化合物を含有する新鮮培地と置き換える。検査化合物の初回投与の6日後、細胞培養上清を収集し、細胞溶解を実施する。試料をナイロン薄膜上へと適用し、DNAを紫外架橋によってこの薄膜へ固定する。プレハイブリッド形成後、HBVプローブを添加し、ハイブリッド形成を一晩実施する。この薄膜をコダックフィルムへ露光し、抗ウイルス活性をHBV DNAレベル( $EC_{50}$ )における低下から算出する。抗ウイルス活性についての $EC_{50}$ は、活性化合物の用量応答曲線から算出する。継時的なアッセイ性能は、標準物質陽性対照化合物であるETV、BAY41-4109、及びHAP-1の使用によってモニターする。

30

## 【0305】

化合物の細胞毒性( $TC_{50}$ )は、製造元によって推奨されるように採用したCell Titer Blue系の細胞毒性アッセイを用いて、この同じHepG2-2.2.15細胞株において測定する。これらの結果を確認及び拡大するために、第二の抗ウイルスアッセイを、安定したHBV細胞株であるHepG2.2.15を用いて活性化合物に関して実施し、リアルタイムPCRによって抗HBV効能を、及びCell Titer Blueによって細胞毒性を測定する。本アッセイにおいて、細胞播種の24時間後、HepG2-2.2.15細胞を、種々の濃度の検査化合物を、陽性対照として使用するBAY41-4109及びHAP-1とともに含有する完全培地とともにインキュベートする。3日後、培地を、適切に希釈した検査化合物を含有する新鮮培地と置き換える。細胞培養物を検査化合物の初回投与の6日後に収集した後、QIAamp 96 DNA血液キット(Qiagen)を用いてHBV DNA抽出を実施する。抽出したHBV DNAは、希釈して、リアルタイムPCRによって分析する。標準曲線は、Ct値をHBVプラスミド標準物質の量に対してプロットすることによって作成する。細胞毒性は、色素取り込み法を適用することによる先に説明した方法と類似して測定する(Cell Titer Blueキット, Promega)。

40

50

## 【0306】

H B V 集合アッセイにおいて活性があることが示された選択した化合物は、細胞アッセイにおける当該化合物の活性及び毒性について検査した。第一の抗ウイルスアッセイにおいて、ドットプロット法を用いた H B V 産生肝細胞腫細胞株における H B V 複製を阻害する化合物の能力を評価した。

## 【0307】

H e p G 2 - 2 . 2 . 1 5 細胞の H e p G 2 - 2 . 2 . 1 5 のコンフルエントな単層を、種々の濃度の検査化合物を含有する完全培地とともにインキュベートした。3日後、培地を、適切に希釈した検査化合物を含有する新鮮培地と置き換えた。検査化合物の初回投与の6日後、細胞培養上清を収集し、細胞溶解を実施した。試料をナイロン薄膜上へと適用し、DNAを紫外架橋によってこの薄膜へ固定した。プレハイブリッド形成後、H B V プローブを添加し、ハイブリッド形成を一晩実施した。この薄膜をコダックフィルムへ露光し、抗ウイルス活性を H B V DNA レベル ( E C <sub>50</sub> ) における低下から算出した。抗ウイルス活性についての E C <sub>50</sub> は、活性化合物の用量応答曲線から算出した。継続的なアッセイ性能は、標準物質陽性対照化合物である E T V、B A Y 4 1 - 4 1 0 9、及び H A P - 1 の使用によってモニターした。結果を表4に示す。

10

## 【0308】

細胞毒性 ( C C <sub>50</sub> ) は、製造元 ( P r o m e g a ) によって推奨されるように採用した C e l l T i t e r B l u e 系細胞毒性アッセイを用いてこの同じ H e p G 2 - 2 . 2 . 1 5 細胞株において測定した。表4における化合物はすべて、5  $\mu$  M での低い毒性を実証した。

20

【表 4 - 1】

表 4

「活性」は、ドットブロットアッセイにおける活性を表す（「+」は、 $10\mu\text{M}$ での50%超の活性を示す）

化合物	活性
005	+
010	+
011	+
025	+
040	+
041	+
043	+
044	+
045	+
047	+
049	+
056	+
065	+
077	+
087	+
092	+
097	+
099	+
100	+
107	+

10

20

30

【表 4 - 2】

109	+
115	+
120	+
121	+
126	+
129	+
130	+
131	+
135	+

10

## 【 0 3 0 9 】

本明細書に引用する各々の及びあらゆる特許、特許出願、及び公開に関する開示は、本明細書によりそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

20

## 【 0 3 1 0 】

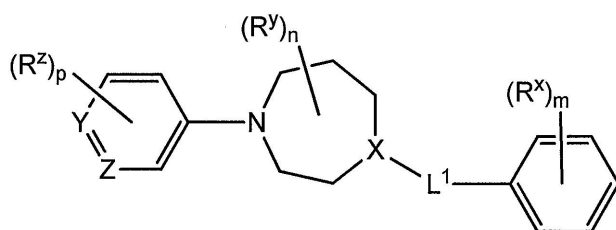
本発明は、具体的な実施形態に関して開示されているが、本発明の他の実施形態及び変法が、本発明の真の精神及び範囲から逸脱することなく、当業者によって改変され得ることは明らかである。添付の特許請求の範囲は、このような実施形態及び等価の変法をすべて含むよう解釈されるよう企図されている。

以下の態様を包含し得る。

[ 1 ] 式 I I

【化 1 2 3】

30



I I

40

( 式中、

X は、C または N であり、

Y または Z のうちの 1 つは N であり、かつもう 1 つは C であり、

L<sup>1</sup> は、- C ( O ) N R<sup>1</sup> -、- S O<sub>2</sub> N R<sup>1</sup> -、- C ( O ) -、- C ( O ) O -、または - S O<sub>2</sub> - であり、

R<sup>x</sup> は独立して、各発生において、ハロ、- C N、- N O<sub>2</sub>、- C<sub>1-6</sub> ハロアルキル、- C<sub>1-6</sub> ジハロアルキル、- C<sub>1-6</sub> トリハロアルキル、- ( L<sup>2</sup> )<sub>q</sub> - C ( = O ) R<sup>2</sup>、- ( L<sup>2</sup> )<sub>q</sub> C O<sub>2</sub> R<sup>3</sup>、または - ( L<sup>2</sup> )<sub>q</sub> - C ( = O ) N ( R<sup>3</sup> )<sub>2</sub> であり、

R<sup>y</sup> は独立して、各発生において、C<sub>1-6</sub> アルキル、ハロ、- C N、- N O<sub>2</sub>、- ( L<sup>2</sup> )<sub>q</sub> - O R<sup>3</sup>、- ( L<sup>2</sup> )<sub>q</sub> - S R<sup>2</sup>、- ( L<sup>2</sup> )<sub>q</sub> - S ( = O ) R<sup>2</sup>、- ( L<sup>2</sup> )

50

$q - S(=O)_2 R^2$ 、 $-(L^2)_q - NHS(=O)_2 R^2$ 、 $-(L^2)_q - C(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - OC(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - CO_2 R^3$ 、 $-(L^2)_q - OCO_2 R^3$ 、 $-(L^2)_q - N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - OC(=O)N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - NHC(=O)NH(R^3)$ 、 $-(L^2)_q - NHC(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - NHC(=O)OR^2$ 、 $-(L^2)_q - C(OH)(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - C(NH_2)(R^3)_2$ 、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ ジハロアルキル、 $-C_{1-6}$ トリハロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{3-10}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $(C_{3-7}$ シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $(C_{3-10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $(アリール)$ 、もしくは $-C_{1-4}$ アルキレン- $(ヘテロアリール)$ であり、

10

または

隣接する炭素原子上の2つの $R^y$ 基は一緒になって、縮合環を形成し、もしくは隣接していない炭素原子上の2つの $R^y$ 基は一緒になって、架橋した二環式基の架橋を形成し、もしくは

同じ炭素原子上の2つの $R^y$ 基は前記炭素原子とともに、 $C(O)$ を形成し、

$R^2$ は独立して、各発生において、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(L^2)_q - OR^3$ 、 $-(L^2)_q - SR^2$ 、 $-(L^2)_q - S(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - S(=O)_2 R^2$ 、 $-(L^2)_q - NHS(=O)_2 R^2$ 、 $-(L^2)_q - C(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - OC(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - CO_2 R^3$ 、 $-(L^2)_q - OCO_2 R^3$ 、 $-(L^2)_q - N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - C(=O)N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - OC(=O)N(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - NHC(=O)NH(R^3)$ 、 $-(L^2)_q - NHC(=O)R^2$ 、 $-(L^2)_q - NHC(=O)OR^2$ 、 $-(L^2)_q - C(OH)(R^3)_2$ 、 $-(L^2)_q - C(NH_2)(R^3)_2$ 、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ ジハロアルキル、 $-C_{1-6}$ トリハロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{3-10}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $(C_{3-7}$ シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $(C_{3-10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $(アリール)$ 、または $-C_{1-4}$ アルキレン- $(ヘテロアリール)$ であり、

20

$L^2$ は独立して、各発生において、 $-(C_{1-3}$ アルキレン)-、 $-(C_{3-7}$ シクロアルキレン)-、 $-(C_{1-3}$ アルキレン) $_q - O - (C_{1-3}$ アルキレン) $_q -$ 、または $-(C_{1-3}$ アルキレン) $_q - NH - (C_{1-3}$ アルキレン) $_q -$ から選択される二価のラジカルであり、

30

$R^1$ は、Hまたは $C_{1-6}$ アルキルであり、

$R^2$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ ジハロアルキル、 $-C_{1-6}$ トリハロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{3-10}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $(C_{3-7}$ シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $(C_{3-10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $(アリール)$ 、または $-C_{1-4}$ アルキレン- $(ヘテロアリール)$ であり、

各 $R^3$ は独立して、各発生において、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ ジハロアルキル、 $-C_{1-6}$ トリハロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{3-10}$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $(C_{3-7}$ シクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $(C_{3-10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $(アリール)$ 、または $-C_{1-4}$ アルキレン- $(ヘテロアリール)$ であり、

40

$m$ は、1、2、または3であり、

$n$ は、0、1、2、または3であり、

$p$ は、1、2、または3であり、かつ

$q$ は、0または1である)

の化合物またはその医薬として許容し得る塩。

50

[ 2 ] YはNであり、かつZはCである、上記[ 1 ]に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩。

[ 3 ]  $L^1$ は、 $-C(O)NR^1$  - または  $-SO_2NR^1$  - である、上記[ 1 ]または[ 2 ]に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩。

[ 4 ]  $L^1$ は  $-C(O)NH-$  である、上記[ 1 ] ~ [ 3 ] のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩。

[ 5 ]  $R^x$ は独立して、各発生において八口である、上記[ 1 ] ~ [ 4 ] のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩。

[ 6 ]  $R^y$ はH、 $C_1 \sim 6$ アルキル、八口、 $-(L^2)_q-OR^3$ 、 $-(L^2)_qCO_2R^3$ 、または $-C_1 \sim 4$ アルキレン-(アリール)である、上記[ 1 ] ~ [ 5 ] のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩。

10

[ 7 ] 同じ炭素原子上の2つの $R^y$ 基は、前記炭素原子とともにC(O)を形成する、上記[ 1 ] ~ [ 5 ] のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩。

[ 8 ] 隣接する炭素原子上の2つの $R^y$ 基は、一緒になって、縮合環を形成し、かつ前記環は、 $C_3 \sim 10$ -シクロアルキルまたはフェニルである、上記[ 1 ] ~ [ 5 ] のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩。

[ 9 ] 隣接していない炭素原子上の2つの $R^y$ 基は、一緒になって、架橋した二環式基の架橋を形成し、かつ前記架橋は、 $C_1 \sim 3$ -アルキル鎖である、上記[ 1 ] ~ [ 5 ] のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩。

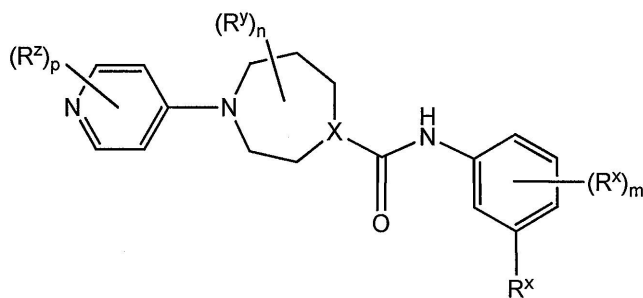
20

[ 10 ]  $R^z$ は独立して、各発生において、 $C_1 \sim 6$ アルキル、八口、 $-(L^2)_q-OR^3$ 、または $C_3 \sim 7$ シクロアルキルである、上記[ 1 ] ~ [ 9 ] のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩。

[ 11 ]  $R^z$ は独立して、各発生において、八口または $C_1 \sim 6$ アルキルである、上記[ 1 ] ~ [ 10 ] のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩。

[ 12 ] 式 I I I

【化 1 2 4】



30

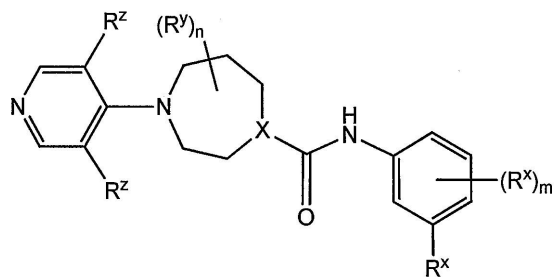
I I I

(式中、mは0、1、または2である)を有する、上記[ 1 ] ~ [ 11 ] のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩。

40

[ 13 ] 式 I V

## 【化 1 2 5】



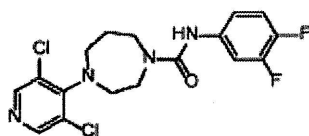
I V

10

(式中、mは0、1、または2である)を有する、上記[1]～[12]のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩。

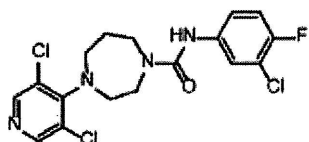
## 【14】 下記

## 【化 1 2 6 - 1】

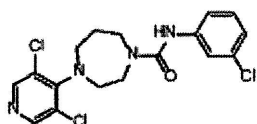


004

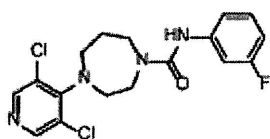
20



005

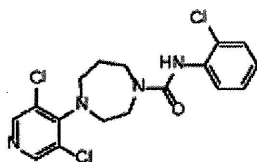


010

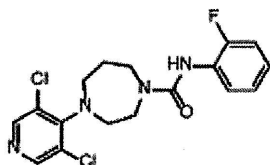


011

30

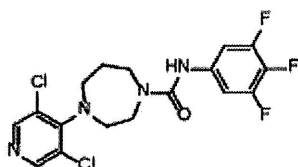


012



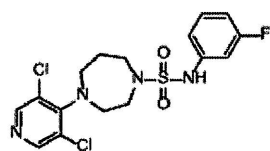
013

40

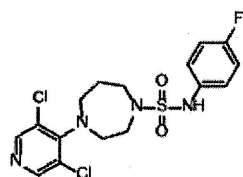


025

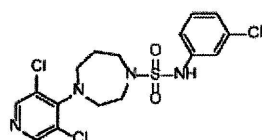
## 【化 1 2 6 - 2】



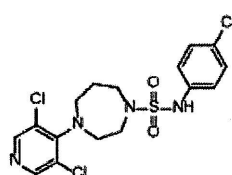
026



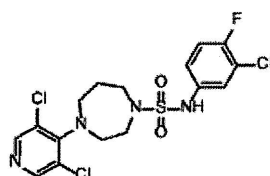
027



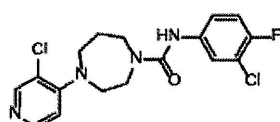
028



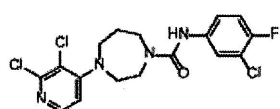
029



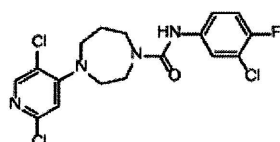
030



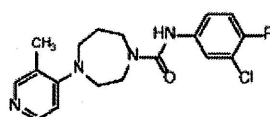
040



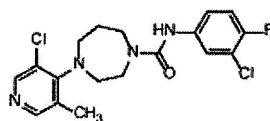
041



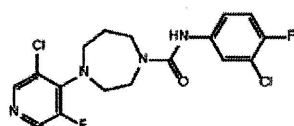
042



043



044



045

10

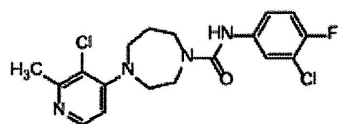
20

30

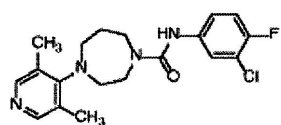
40



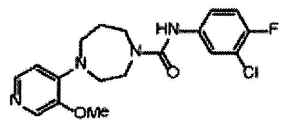
## 【化 1 2 6 - 3】



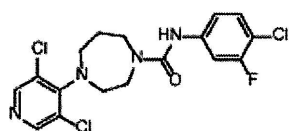
046



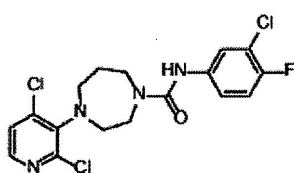
047



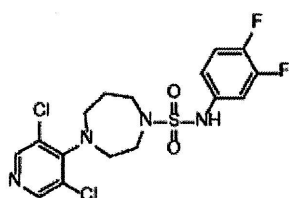
048



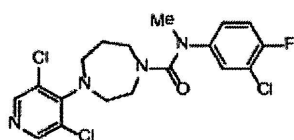
049



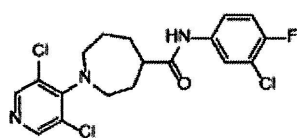
051



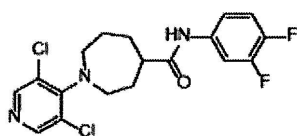
052



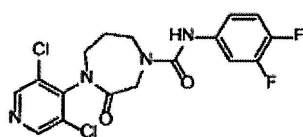
053



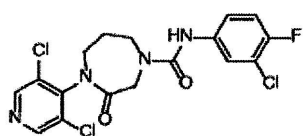
055



056



058



059

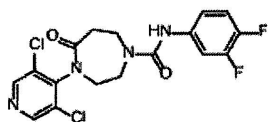
10

20

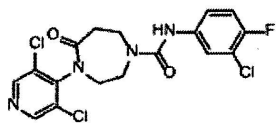
30

40

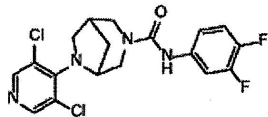
## 【化 1 2 6 - 4】



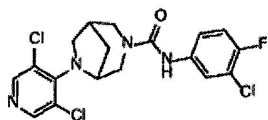
061



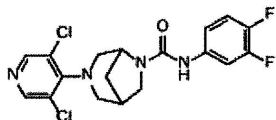
062



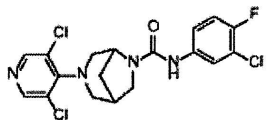
064



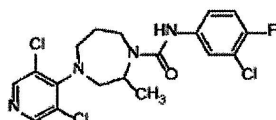
065



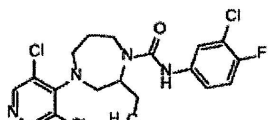
067



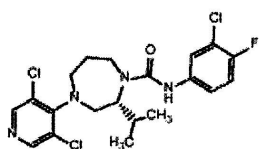
068



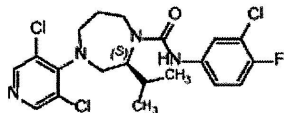
087



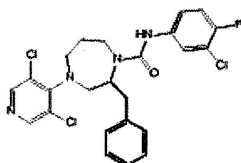
088



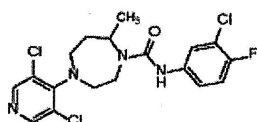
089R



089S



091



092

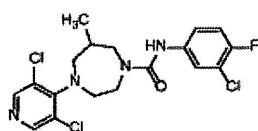
10

20

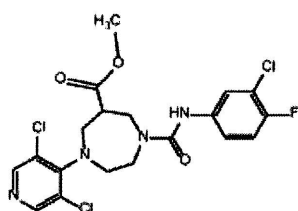
30

40

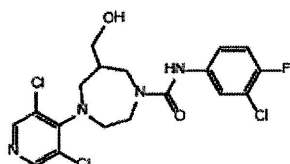
## 【化 1 2 6 - 5】



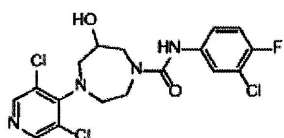
097



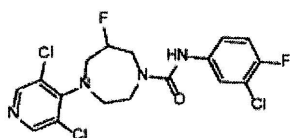
098



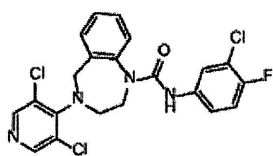
099



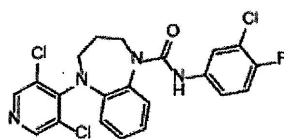
100



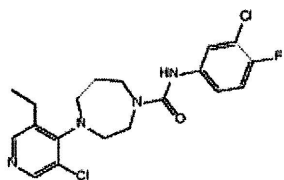
101



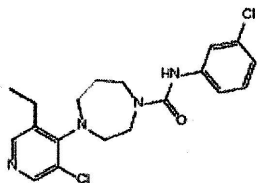
102



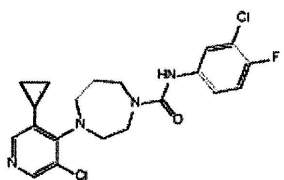
103



107



108



109

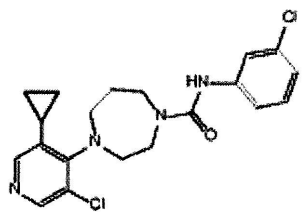
10

20

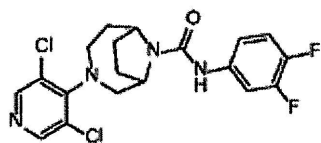
30

40

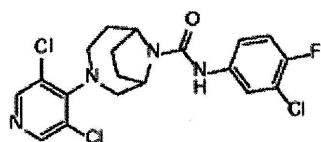
## 【化 1 2 6 - 6】



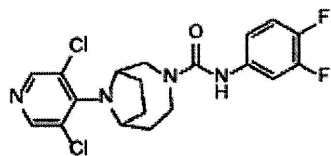
110



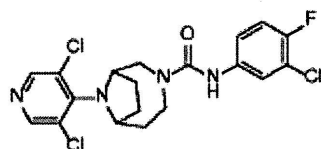
120



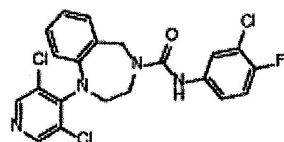
121



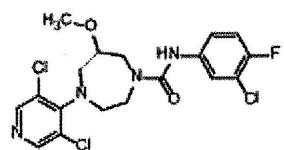
123



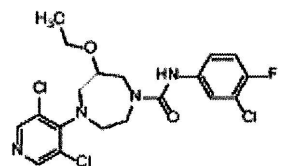
124



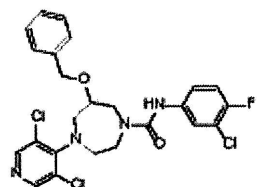
125



130



131



132

またはその医薬として許容し得る塩から選択される上記 [ 1 ] ~ [ 1 3 ] のいずれか一項に記載の化合物。

[ 1 5 ] 上記 [ 1 ] ~ [ 1 4 ] のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬として許容し得る塩を医薬として許容し得る担体とともに含む、医薬組成物。

10

20

30

40

50

[ 1 6 ] H B V 感染を治療する必要のある個体へ、治療有効量の上記 [ 1 ] ~ [ 1 4 ] のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、前記個体における H B V 感染の治療方法。

[ 1 7 ] H B V 感染を根絶する必要のある個体へ、治療有効量の上記 [ 1 ] ~ [ 1 4 ] のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、前記個体における H B V 感染の根絶方法。

[ 1 8 ] H B V 感染と関係したウイルス量を減少させる必要のある個体へ、治療有効量の上記 [ 1 ] ~ [ 1 4 ] のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、前記個体における H B V 感染と関係したウイルス量の減少方法。

[ 1 9 ] H B V 感染の再発を低下させることを必要とする個体へ治療有効量の上記 [ 1 ] ~ [ 1 4 ] のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、前記個体における H B V 感染の再発の低下方法。

[ 2 0 ] H B V 感染の有害な生理学的影響を低下させることを必要とする個体へ、治療有効量の上記 [ 1 ] ~ [ 1 4 ] のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、前記個体における H B V 感染の有害な生理学的影響の低下方法。

[ 2 1 ] H B V 感染由来の肝損傷の緩解を誘導することを必要とする個体へ、治療有効量の上記 [ 1 ] ~ [ 1 4 ] のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、前記個体における H B V 感染由来の肝損傷の緩解の誘導方法。

[ 2 2 ] H B V 感染に対する長期抗ウイルス療法の生理学的影響を低下させる必要のある個体へ、治療有効量の上記 [ 1 ] ~ [ 1 4 ] のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、前記個体における H B V 感染に対する長期抗ウイルス療法の生理学的影響の低下方法。

[ 2 3 ] H B V 感染を予防的に治療する必要のある個体は潜伏性 H B V 感染に罹患している、前記個体へ治療有効量の上記 [ 1 ] ~ [ 1 4 ] のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、前記個体における H B V 感染の予防的治療方法。

[ 2 4 ] 前記個体へ、H B V ポリメラーゼ阻害薬、インターフェロン、ウイルス侵入阻害薬、ウイルス成熟阻害薬、文献に説明されているカプシド集合調節薬、逆転写酵素阻害薬、T L R - アゴニスト、及び異なる機序または未知の機序の薬剤、ならびにこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも 1 つの追加の治療薬を投与することをさらに含む、上記 [ 1 6 ] ~ [ 2 3 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 2 5 ] 前記治療薬は、逆転写酵素阻害薬であり、かつジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、d d A、スタブジン、ラミブジン、アバカビル、エムトリシタビン、エンテカビル、アブリシタビン、アテビラピン、リバビリン、アシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、テノホビル、アデホビル、P M P A、シドホビル、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、またはエトラビリンのうちの少なくとも 1 つである、上記 [ 2 4 ] に記載の方法。

[ 2 6 ] 前記治療薬は T L R アゴニストであり、かつ前記 T L R アゴニストは、S M 3 6 0 3 2 0 ( 9 - ベンジル - 8 - ヒドロキシ - 2 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) アデニン ) 及び A Z D 8 8 4 8 ( [ 3 - ( { [ 3 - ( 6 - アミノ - 2 - ブトキシ - 8 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - 9 H - プリン - 9 - イル ) プロピル ] [ 3 - ( 4 - モルホリニル ) プロピル ] アミノ } メチル ) フェニル ] 酢酸メチル ) からなる群から選択される T L R - 7 アゴニストである、上記 [ 2 4 ] に記載の方法。

[ 2 7 ] 前記治療薬は、インターフェロンであり、かつ前記インターフェロンは、任意のインターフェロンであり、任意にペグ化されてい得る、上記 [ 2 4 ] に記載の方法。

[ 2 8 ] 前記インターフェロンは、インターフェロン ( I F N - )、インターフェロン ( I F N - )、インターフェロン ( I F N - )、またはインターフェロン ( I F N - ) である、上記 [ 2 7 ] に記載の方法。

[ 2 9 ] 前記インターフェロンは、インターフェロン 2 a、インターフェロン 2 b、インターフェロン n 1、ペグ化インターフェロン 2 a、またはペグ化インターフェロン 2 b である、上記 [ 2 7 ] に記載の方法。

10

20

30

40

50

[ 3 0 ] 上記 [ 1 ] ~ [ 1 4 ] のいずれか一項に記載の化合物を投与することは、H B V 感染を予防的に治療することを必要とする個体における前記治療することにおける類似の結果を達成するのに必要とされる少なくとも1つの追加の治療薬の単独投与と比較して低用量または低頻度で前記少なくとも1つの追加の治療薬の投与を可能にする、上記 [ 2 4 ] ~ [ 2 9 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 3 1 ] 上記 [ 1 ] ~ [ 1 4 ] のいずれか一項に記載の化合物の投与は、H B V ポリメラーゼ阻害薬、インターフェロン、ウイルス侵入阻害薬、ウイルス成熟阻害薬、異なるカプシドの集合調節薬、異なる機序または未知の機序の抗ウイルス化合物、及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される化合物の投与と比較して前記個体におけるウイルス量をより減少させる、上記 [ 1 6 ] ~ [ 3 0 ] のいずれか一項に記載の方法。

10

[ 3 2 ] 上記 [ 1 ] ~ [ 1 4 ] のうちのいずれか一項に記載の化合物の投与は、H B V ポリメラーゼ阻害薬、インターフェロン、ウイルス侵入阻害薬、ウイルス成熟阻害薬、異なるカプシドの集合調節薬、異なる機序または未知の機序の抗ウイルス化合物、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される化合物の投与よりもウイルス成熟及び/またはウイルス耐性の低い出現率を生じる、上記 [ 1 6 ] ~ [ 3 1 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 3 3 ] 前記個体へ、少なくとも1つのH B V ワクチン、ヌクレオシドH B V 阻害薬、インターフェロンまたはこれらの任意の組み合わせを投与することをさらに含む、上記 [ 1 6 ] ~ [ 3 2 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 3 4 ] 前記H B V ワクチンは、R e c o m b i v a x H B、E n g e r i x - B、E l o v a c B、G e n e V a c - B、及びS h a n v a c B からなる群から選択される、上記 [ 3 3 ] に記載の方法。

20

[ 3 5 ] H B V 感染を治療することを必要とする個体へ、治療有効量の上記 [ 1 ] ~ [ 1 4 ] のいずれか一項に記載の化合物を単独または逆転写酵素阻害薬との併用で投与すること、及び前記個体へ治療有効量のH B V ワクチンをさらに投与することによって、前記H B V ウイルス量を減少させることを含む、前記個体におけるH B V 感染の治療方法。

[ 3 6 ] 前記対象者のH B V ウイルス量をモニターすることをさらに含む上記 [ 1 6 ] ~ [ 3 5 ] のいずれか一項に記載の方法であって、前記H B V ウイルスが検出不可能であるように、ある時間実施される、前記方法。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 31/7072 (2006.01)	A 6 1 K 31/7072
A 6 1 K 31/708 (2006.01)	A 6 1 K 31/708
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)	A 6 1 K 31/7076
A 6 1 K 31/7056 (2006.01)	A 6 1 K 31/7056
A 6 1 K 31/7064 (2006.01)	A 6 1 K 31/7064
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 ジョージ・ディー・ハートマン

アメリカ合衆国・ペンシルベニア・19446・ランズデール・テニス・サークル・1529

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 国際公開第2007/122411(WO, A1)

特表2010-538968(JP, A)

RN 1413197-87-1 REGISTRY, DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN, 2012年  
12月10日, 検索日: 19 JUL 2018RN 1413479-46-5 REGISTRY, DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN, 2012年  
12月11日, 検索日: 19 JUL 2018RN 1413515-60-2 REGISTRY, DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN, 2012年  
12月11日, 検索日: 19 JUL 2018RN 1394397-49-9 REGISTRY, DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN, 2012年  
9月17日, 検索日: 19 JUL 2018RN 1413425-61-2 REGISTRY, DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN, 2012年  
12月10日, 検索日: 19 JUL 2018RN 1413178-42-3 REGISTRY, DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN, 2012年  
12月10日, 検索日: 19 JUL 2018RN 1422943-97-2 REGISTRY, DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN, 2013年  
3月11日, 検索日: 19 JUL 2018RN 1567331-04-7 REGISTRY, DATABASE REGISTRY [ONLINE] Retrieved from STN, 2014年  
3月12日, 検索日: 19 JUL 2018

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

C A p l u s ( S T N )

R E G I S T R Y ( S T N )