

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-510159

(P2018-510159A)

(43) 公表日 平成30年4月12日 (2018.4.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 0 7 D 225/02</b> (2006.01)	C 0 7 D 225/02	4 C 0 3 4
<b>A 6 1 P 31/20</b> (2006.01)	A 6 1 P 31/20	4 C 0 5 6
<b>A 6 1 P 1/16</b> (2006.01)	A 6 1 P 1/16	4 C 0 8 4
<b>C 0 7 D 267/22</b> (2006.01)	C 0 7 D 267/22 C S P	4 C 0 8 5
<b>A 6 1 K 31/395</b> (2006.01)	A 6 1 K 31/395	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 102 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2017-549199 (P2017-549199)  
 (86) (22) 出願日 平成28年3月18日 (2016.3.18)  
 (85) 翻訳文提出日 平成29年10月30日 (2017.10.30)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/023066  
 (87) 国際公開番号 W02016/149581  
 (87) 国際公開日 平成28年9月22日 (2016.9.22)  
 (31) 優先権主張番号 62/135,243  
 (32) 優先日 平成27年3月19日 (2015.3.19)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 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・189  
 02・ドイルスタウン・オールド・イース  
 トン・ロード・3805  
 (74) 代理人 100092783  
 弁理士 小林 浩  
 (74) 代理人 100095360  
 弁理士 片山 英二  
 (74) 代理人 100093676  
 弁理士 小林 純子  
 (74) 代理人 100120134  
 弁理士 大森 規雄

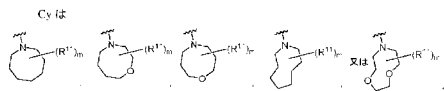
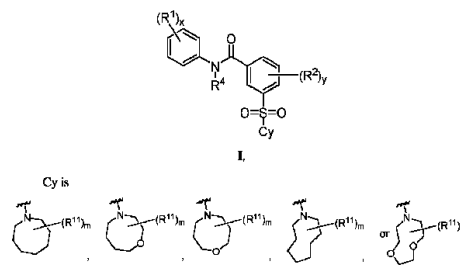
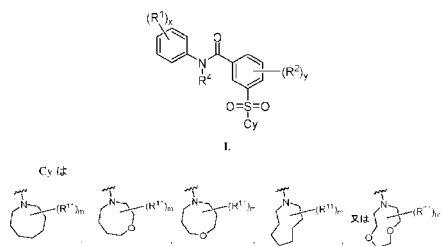
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アゾカン及びアゾナン誘導体及びB型肝炎感染症の治療法

## (57) 【要約】

本明細書では、それを必要とする対象におけるHBV感染の治療に有用な式(I)の化合物、その医薬組成物、及び対象においてHBV感染を阻害、抑制、又は予防する方法が提供される。

## 【化1】

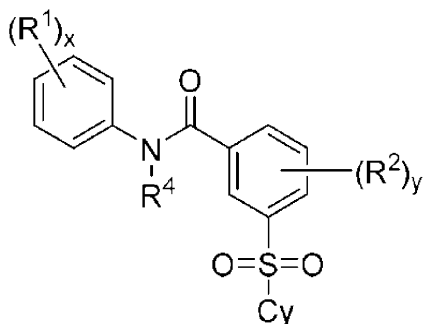


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



(I),

の化合物、又はその医薬的に許容される塩であって、  
式中、

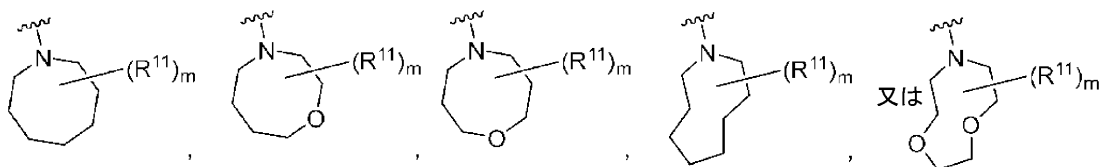
$R^4$  は、H 又は  $C_1 \sim C_3$  アルキルであり、

$R^1$  は、各出現で独立して、 $-OH$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-H_2PO_4$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、 $C_5 \sim C_9$  ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル - ( $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル - ( $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル - ( $C_6 \sim C_{10}$  アリール)、又は  $-C_1 \sim C_4$  アルキル - ( $C_5 \sim C_9$  ヘテロアリール) であり、式中、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリール基は、任意にハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、又は  $-NO_2$  で 1 ~ 5 回置換され、

$R^2$  は、各出現で独立して、 $-OH$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $R^6$ 、又は  $OR^6$  であり、式中、 $R^6$  は、各出現で独立して、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、 $C_5 \sim C_9$  ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル - ( $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル - ( $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル - ( $C_6 \sim C_{10}$  アリール)、又は  $-C_1 \sim C_4$  アルキル - ( $C_5 \sim C_{10}$  ヘテロアリール) であり、式中、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリール基は、任意にハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、又は  $-NO_2$  で 1 ~ 5 回置換され、

$Cy$  は、

## 【化 2】



であり、

式中、

$R^{11}$  は、各出現で独立して、 $-OH$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、 $C_5 \sim C_9$  ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル - ( $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル - ( $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル - ( $C_6 \sim C_{10}$  アリール)、又は  $-C_1 \sim C_4$  アルキル - ( $C_5 \sim$

C<sub>9</sub>ヘテロアリール)であり、式中、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリール基は、任意にハロ、-OH、-CN、又は-NO<sub>2</sub>で1~5回置換され、あるいは2つのR<sup>1 1</sup>基が、それらが結合している炭素と共に合わさって環状ホスフェート環を形成し、

mは、0、1、2、3、又は4であり、

xは、0、1、2、3、4、又は5であり、

yは、0、1、2、3、又は4である、化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

式中、

R<sup>4</sup>は、Hであり、

mは、0、1、2、又は3であり、

xは、0、1、2、又は3であり、

yは、0、1、2、又は3である、請求項1に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

10

【請求項3】

式中、

R<sup>1</sup>は、各出現で独立して、-OH、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-O-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、-O-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、-C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル、-C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル)、又は-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル)であり、式中、アルキル基は、任意にハロ、又は-OHで1~5回置換される、請求項1又は2に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

20

【請求項4】

式中、

R<sup>2</sup>は、各出現で独立して、-OH、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、R<sup>6</sup>、又はOR<sup>6</sup>であり、式中、R<sup>6</sup>は、各出現で独立して、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、-C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル、-C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル)、又は-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル)であり、式中、アルキル基は、任意にハロ、又は-OHで1~5回置換される、請求項1~3のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

30

【請求項5】

式中、

R<sup>1 1</sup>は、各出現で独立して、-OH、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-O-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、-O-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、-C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル、-C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル)、又は-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル)であり、式中、アルキル基は、任意にハロ、又は-OHで1~5回置換される、請求項1~4のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

40

【請求項6】

式中、

R<sup>1 1</sup>は、各出現で独立して、-OH、ハロ、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、-C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル、又は-C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキルである、請求項1~5のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項7】

式中、

R<sup>4</sup>は、Hであり、

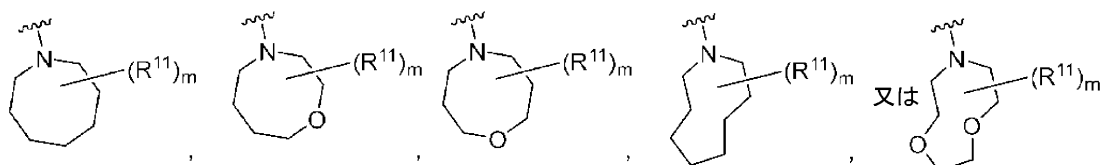
50

各  $R^1$  は、各出現で独立して、 $-OH$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、又は  $-C_1 \sim C_6$  アルキルであり、

$R^2$  は、 $-OH$ 、ハロ、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、及び  $-C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキルから選択され、式中、アルキル基及びシクロアルキル基は、任意にハロで 1 ~ 5 回置換され、

$Cy$  は、

【化 3】



10

であり、

式中、

$R^{11}$  は、各出現で独立して、 $-OH$ 、又はハロであり、

$m$  は、0、1、又は 2 であり、

$x$  は、0、1、2、又は 3 である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 8】

式中、

20

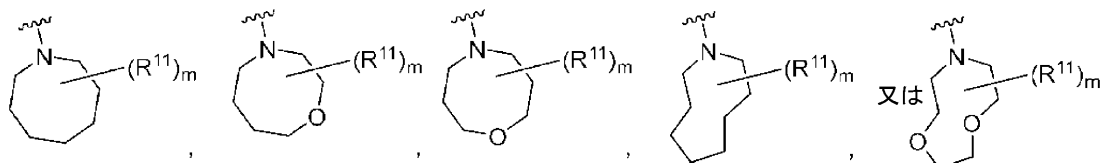
$R^4$  は、 $H$  であり、

各  $R^1$  は、各出現で独立して、 $-OH$ 、又はハロであり、

$R^2$  は、 $-OH$ 、ハロ、及び  $-C_1 \sim C_6$  アルキルから選択され、式中、アルキル基は、任意にハロで 1 ~ 5 回置換され、

$Cy$  は、

【化 4】



30

であり、

式中、

$R^{11}$  は、各出現で独立して、 $-OH$ 、ハロ、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、又は  $-C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキルであり、

$m$  は、0、1、又は 2 であり、

$x$  は、0、1、2、又は 3 である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 9】

40

式中、

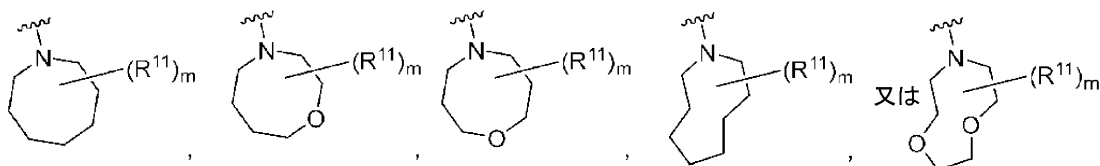
$R^4$  は、 $H$  であり、

各  $R^1$  は、各出現で独立して、 $-OH$ 、又はハロであり、

$R^2$  は、ハロ、及び  $-C_1 \sim C_3$  アルキルから選択され、式中、アルキル基は、任意にハロで 1 ~ 3 回置換され、

$Cy$  は、

## 【化 5】



であり、

式中、

$R^{11}$  は、各出現で独立して、 $-OH$ 、ハロ、 $-C_1 \sim C_3$  アルキル、 $-C_1 \sim C_4$  ヘテロアルキル、 $-C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、又は  $-C_3 \sim C_7$  ヘテロシクロアルキルであり、

10

$m$  は、0、1、又は2であり、

$x$  は、0、1、2、又は3である、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

## 【請求項10】

式中、

$R^4$  は、 $H$  であり、

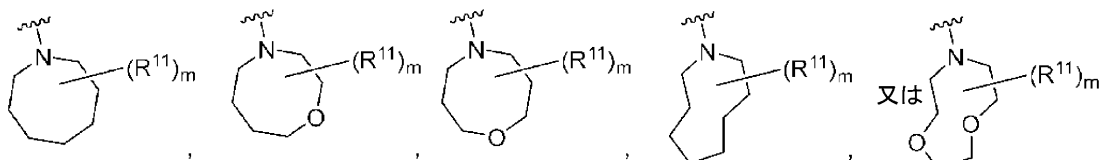
各  $R^1$  は、各出現で独立して、ハロであり、

$R^2$  は、ハロ、及び  $-C_1$  アルキルから選択され、式中、アルキル基は、任意にハロで1～3回置換され、

20

$Cy$  は、

## 【化 6】



であり、

式中、

$R^{11}$  は、各出現で独立して、 $-OH$ 、ハロ、 $-C_1 \sim C_3$  アルキル、又は  $-C_3 \sim C_7$  シクロアルキルであり、

30

$m$  は、0、1、又は2であり、

$x$  は、2又は3である、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

## 【請求項11】

式中、

$R^4$  は、 $H$  であり、

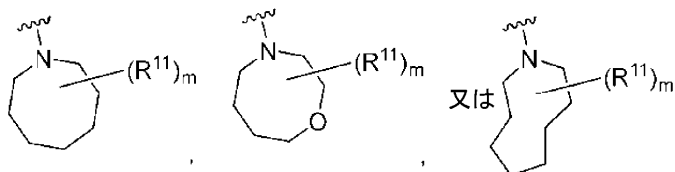
各  $R^1$  は、各出現で独立して、ハロであり、

$R^2$  は、ハロ、及び  $-C_1$  アルキルから選択され、式中、アルキル基は、任意にハロで1～3回置換され、

40

$Cy$  は、

## 【化 7】



であり、

式中、

$R^{11}$  は、各出現で独立して、 $-OH$ 、ハロ、 $-C_1 \sim C_3$  アルキル、又は  $-C_3 \sim C$

50

7 シクロアルキルであり、

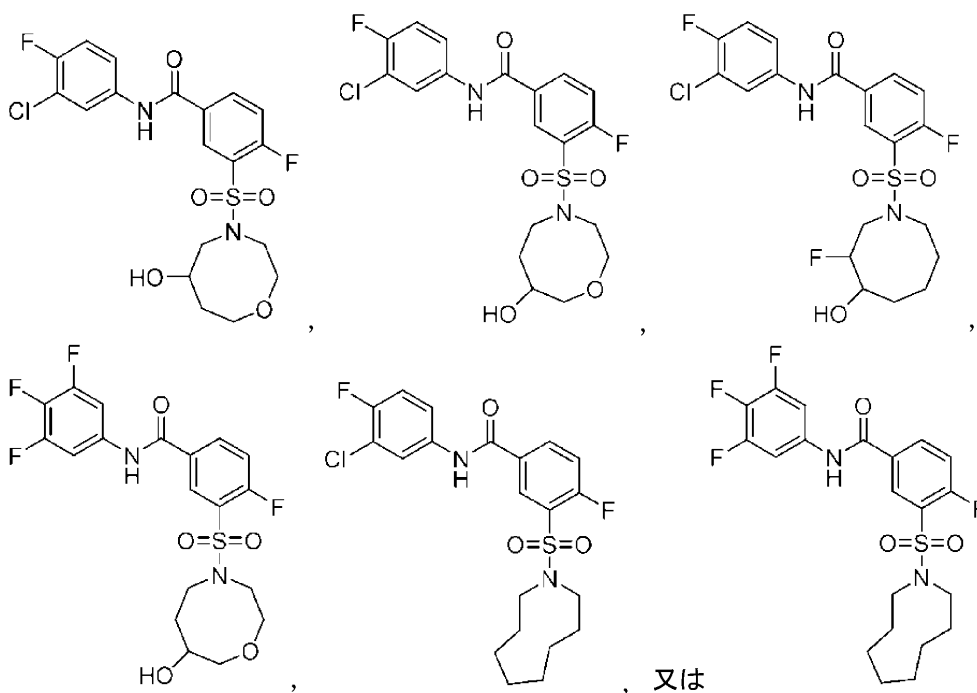
m は、0、1、又は2であり、

x は、2又は3である、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項12】

前記化合物が、

【化8】



10

20

から選択される、請求項11に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項13】

請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩を含む組成物。

【請求項14】

前記組成物が、医薬組成物であり、かつ少なくとも1種類の医薬的に許容される担体を更に含む、請求項13に記載の組成物。

【請求項15】

H B V 感染を治療することを要する個体において前記 H B V 感染を治療する方法であって、前記個体に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を投与することを含む、方法。

【請求項16】

H B V 感染に伴うウイルス負荷を低減させることを要する個体において前記 H B V 感染に伴うウイルス負荷を低減させる方法であって、前記個体に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を投与することを含む、方法。

40

【請求項17】

H B V 感染の再発を低減させることを要する個体において前記 H B V 感染の再発を低減させる方法であって、前記個体に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を投与することを含む、方法。

【請求項18】

H B V 感染の有害な生理学的影響を低減させることを要する個体において前記 H B V 感染の有害な生理学的影響を低減させる方法であって、前記個体に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を投与することを含む、方法。

【請求項19】

H B V 感染による肝損傷の寛解を誘発することを要する個体において前記 H B V 感染に

50

よる肝損傷の寛解を誘発する方法であって、前記個体に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を投与することを含む、方法。

【請求項 20】

H B V 感染の長期的抗ウイルス療法の生理学的影響を低減させることを要する個体において前記 H B V 感染の長期的抗ウイルス療法の生理学的影響を低減させる方法であって、前記個体に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を投与することを含む、方法。

【請求項 21】

H B V 感染を予防的に治療することを要する個体において前記 H B V 感染を予防的に治療する方法であって、前記個体は、潜伏性 H B V 感染に罹患しており、前記方法は、前記個体に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を投与することを含む、方法。

10

【請求項 22】

H B V ポリメラーゼ阻害剤、免疫調節剤、ペグ化インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、カプシド集合調節剤、逆転写酵素阻害剤、シクロフィリン / T N F 阻害剤、T L R アゴニスト、及び H B V ワクチン、並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 つの追加の治療剤を前記個体に投与することを更に含む、請求項 15 ~ 21 のいずれかに記載の方法。

【請求項 23】

前記治療剤は、逆転写酵素阻害剤であって、かつ、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、2', 3'-ジデオキシアデノシン、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、アテビラビン、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、シドホビル、エファビレンツ、ネビラビン、デラビルジン、及びエトラビリンのうちの少なくとも 1 つである、請求項 22 に記載の方法。

20

【請求項 24】

前記 T L R アゴニストが、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 ( メチル [ 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 ] アセテート ) からなる群から選択される、請求項 22 に記載の方法。

30

【請求項 25】

前記治療剤が、インターフェロンアルファ ( I F N - )、インターフェロンベータ ( I F N - )、インターフェロンラムダ ( I F N - )、及びインターフェロンガンマ ( I F N - ) からなる群から選択されるインターフェロンである、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 26】

前記インターフェロンが、インターフェロン - アルファ - 2 a、インターフェロン - アルファ - 2 b、又はインターフェロン - アルファ - n 1 である、請求項 25 に記載の方法。

40

【請求項 27】

前記インターフェロン - アルファ - 2 a 又は前記インターフェロン - アルファ - 2 b が、ペグ化されている、請求項 25 又は 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記インターフェロン - アルファ - 2 a が、ペグ化インターフェロン - アルファ - 2 a ( P E G A S Y S ) である、請求項 26 又は 27 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物を投与することで、H B V 感染を予防的に治療することを要する個体において前記 H B V 感染を予防的に治療することにおいて同様の結果を達成するために要求される前記少なくとも 1 つの追加の治療剤を単独で投与す

50

ることと比較して、より低用量又は低頻度で前記少なくとも1つの追加の治療剤を投与することが可能となる、請求項22～28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項30】

請求項1～12のいずれか一項に記載の前記化合物を前記投与することによって、HBVポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、異なるカプシド集合調節剤、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、前記個体における前記ウイルス負荷をより大きい程度、又はより速い速度で低減させる、請求項15～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項31】

請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物を投与することで、HBVポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、カプシド集合調節剤、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を投与することよりもウイルス変異又はウイルス抵抗性の発生率を低下させる、請求項15～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項32】

少なくとも1種類のHBVワクチン、ヌクレオシドHBV阻害剤、インターフェロン、又はこれらの任意の組み合わせを、前記個体に投与することを更に含む、請求項15～31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項33】

前記HBVワクチンが、RECOMBIVAX HB、ENGERRIX-B、ELOVAC B、GENEVAC-B、及びSHANVAC Bからなる群から選択される、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

HBV感染を治療することを要する個体において前記HBV感染を治療する方法であって、前記個体に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を単独で又は逆転写酵素阻害剤と組み合わせて投与することによって、前記HBVウイルス負荷を低下させること、および、前記個体に治療有効量のHBVワクチンを更に投与することを含む、方法。

【請求項35】

前記対象の前記HBVウイルス負荷をモニタリングすることを更に含み、前記方法が、前記HBVウイルスが検出不能となるような期間実施される、請求項15～34のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、2015年3月19日出願の米国特許仮出願第62/135,243号の優先権を主張する。この出願の全内容は、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)の感染は世界的に重大な健康問題であり、世界人口の5%以上(世界中で3億5000万人超、米国内では125万人)が感染している。

【0003】

予防的なHBVワクチンが存在するものの、慢性HBV感染の負担は、発展途上国の大部分では治療選択肢が最適とは言えず、また新たな感染の割合が依然高いことから、重要な未解決の世界的な医療上の問題であり続けている。現行の治療法は、治癒をもたらさず、また2種類の薬剤のみに限定されており(ウイルスポリメラーゼのインターフェロン及びヌクレオシドアナログ/阻害剤)、薬剤耐性、低い有効性、及び忍容性の問題によりその効果は限定的である。HBVの低い治癒率は、少なくとも部分的に、感染した肝細胞の

10

20

30

40

50



核内の共有結合閉環状DNA(cccDNA)の存在及び残存が原因である。しかしながら、HBV DNAの持続的な抑制は、肝臓疾患の進行を遅らせるため、肝細胞癌の防止に役立つ。HBV感染患者の現在の治療目標は、血清中のHBVのDNAを低いレベル、又は検出不能なレベルにまで低減させ、肝硬変及び肝細胞癌の発症を低下又は防止することにある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

当該技術分野において、HBV感染を治療、改善、又は防止する治療剤に対するニーズが存在する。HBV感染患者に対するこれらの治療剤の投与は、単独療法、又は他のHBV治療剤若しくは補助治療剤との併用療法のいずれかとして、予後の大幅な改善をもたらす、疾患の進行を抑え、セロコンバージョン率を高める。

10

【課題を解決するための手段】

【0005】

本明細書は、HBV感染の治療を要する対象のHBV感染を治療するうえで有用な化合物が提供される。

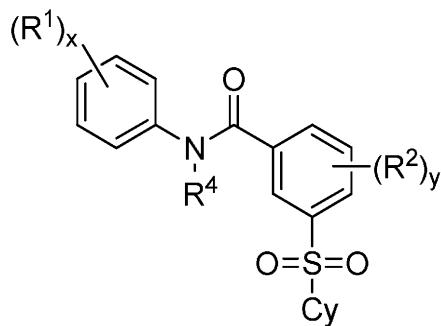
【0006】

一態様では、本明細書は、式I：

【0007】

【化1】

20



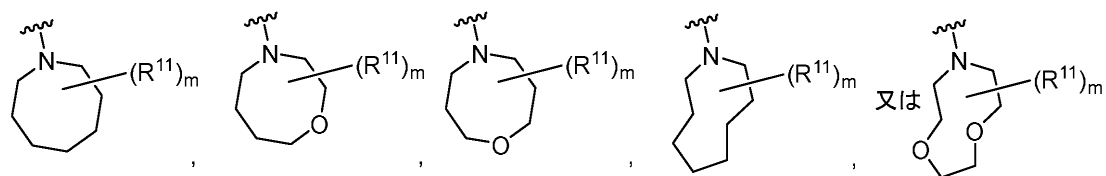
(式I)

30

を有する化合物、又はその医薬的に許容される塩が提供され、式中、Cyは、

【0008】

【化2】



である。

【0009】

40

別の態様では、本明細書は、式Iの化合物を含む組成物、又はその医薬的に許容される塩が提供される。

【0010】

一実施形態では、組成物は医薬組成物であり、少なくとも1種類の医薬的に許容される担体を更に含む。

【0011】

別の態様では、本明細書は、HBV感染を治療することを要する個体においてHBV感染を治療する方法であって、個体に治療有効量の式Iの化合物を投与することを含む方法を提供する。

【0012】

50

更に別の態様では、本明細書は、HBV感染に伴うウイルス負荷を低減させることを要する個体においてHBV感染に伴うウイルス負荷を低減させる方法であって、個体に治療有効量の式Iの化合物を投与することを含む方法を提供する。

#### 【0013】

また更に別の態様では、本明細書は、HBV感染の再発を低減させることを要する個体においてHBV感染の再発を低減させる方法であって、個体に治療有効量の式Iの化合物を投与することを含む方法を提供する。

#### 【0014】

本明細書は、HBV感染の有害な生理学的影響を低減させることを要する個体においてHBV感染の有害な生理学的影響を低減させる方法であって、個体に治療有効量の式Iの化合物を投与することを含む方法も提供する。

10

#### 【0015】

別の態様では、本明細書は、HBV感染による肝損傷の寛解を誘発すること要する個体においてHBV感染による肝損傷の寛解を誘発する方法であって、個体に治療有効量の式Iの化合物を投与することを含む方法を提供する。

#### 【0016】

更に別の態様では、本明細書は、HBV感染の長期的抗ウイルス療法の生理学的影響を低減させることを要する個体においてHBV感染の長期的抗ウイルス療法の生理学的影響を低減させる方法であって、個体に治療有効量の式Iの化合物を投与することを含む方法を提供する。

20

#### 【0017】

更に別の態様では、本明細書は、HBV感染を予防的に治療することを要する個体においてHBV感染を予防的に治療する方法であって、個体が潜伏性のHBV感染に罹患しており、個体に治療有効量の式Iの化合物を投与することを含む方法を提供する。

#### 【0018】

上記の方法のいずれも、個体に少なくとも1種類の追加の治療剤を投与することを更に含んでよい。一実施形態では、追加の治療剤は、HBVポリメラーゼ阻害剤、免疫調節剤、ペグ化インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、カプシド集合調節剤、逆転写酵素阻害剤、シクロフィリン/TNF阻害剤、TLRアゴニスト、及びHBVワクチン、並びにこれらの組み合わせからなる群から選択される。

30

#### 【0019】

別の実施形態では、治療剤は逆転写酵素阻害剤であって、かつ、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、2',3'-ジデオキシアデノシン、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、アテビラビン、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、シドホビル、エファビレンツ、ネビラビン、デラビルジン、及びエトラビリンのうちの少なくとも1つである。

#### 【0020】

別の実施形態では、追加の治療剤は、TLRアゴニストである。好ましい実施形態では、TLR-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(メチル[3-(6-アミノ-2-プトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-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]アセテート)からなる群から選択される。

40

#### 【0021】

本発明の併用療法の更なる実施形態では、追加の治療剤はインターフェロンであり、インターフェロンは任意にペグ化されてもよい任意のインターフェロンである。なお更なる実施形態では、治療剤は、インターフェロンアルファ(IFN-α)、インターフェロンベータ(IFN-β)、インターフェロンラムダ(IFN-λ)、及びインターフェロンガンマ(IFN-γ)からなる群から選択されるインターフェロンである。好ましい実施

50

形態では、インターフェロンは、インターフェロン - アルファ - 2 a、インターフェロン - アルファ - 2 b、インターフェロン - アルファ - n 1、ペグ化インターフェロン - アルファ - 2 a、又はペグ化インターフェロン - アルファ - 2 bである。別の好ましい実施形態では、インターフェロンは、インターフェロン - アルファ - 2 a、インターフェロン - アルファ - 2 b、又はインターフェロン - アルファ n 1である。更に別の好ましい実施形態では、インターフェロン - アルファ 2 a又は - インターフェロン - アルファ - 2 bはペグ化されている。また別の好ましい実施形態では、インターフェロン - アルファ - 2 aはペグ化インターフェロン - アルファ - 2 a ( P E G A S Y S ) である。

#### 【 0 0 2 2 】

本明細書に提供される方法の別の実施形態では、式 I の化合物を投与することで、H B V 感染を予防的に治療することを要する個体においてH B V 感染を予防的に治療することにおいて同様の結果を達成するために要求される少なくとも 1 つの追加の治療剤を単独で投与することと比較して、より低用量又は低頻度で少なくとも 1 つの追加の治療剤を投与することが可能となる。

10

#### 【 0 0 2 3 】

本明細書に提供される方法の更に別の実施形態では、式 I の化合物を投与することによって、H B V ポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、異なるカプシド集合調節剤 ( distinct capsid assembly modulator )、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、個体におけるウイルス負荷をより大きい程度、又はより速い速度で ( faster rate ) 低減させる。

20

#### 【 0 0 2 4 】

本明細書に提供される方法の更に別の実施形態では、式 I の化合物を投与することで、H B V ポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、カプシド集合調節剤、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を投与することと比較して、ウイルス変異又はウイルス抵抗性の発生率はより低下する。

#### 【 0 0 2 5 】

本明細書で提供する方法のいずれかにおいて、方法は、少なくとも 1 つのH B V ワクチン、ヌクレオシドH B V 阻害剤、インターフェロン、又はこれらの任意の組み合わせを個体に投与することを更に含んでもよい。一実施形態では、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。

30

#### 【 0 0 2 6 】

別の態様では、本明細書は、個体に治療有効量の式 I の化合物を単独で又は逆転写酵素阻害剤と組み合わせて投与することによって、H B V ウイルス負荷を低下させること、及び個体に治療有効量のH B V ワクチンを更に投与することを含む、H B V 感染を治療することを要する個体においてH B V 感染を治療する方法を提供する。一実施形態では、逆転写酵素阻害剤は、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、2' , 3' - ジデオキシアデノシン、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 ( Apricitabine )、アテビラピン ( Atevirapine )、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、シドホビル、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、及びエトラビリンのうちの少なくとも 1 つである。

40

#### 【 0 0 2 7 】

別の実施形態では、本明細書で提供される方法は、対象のH B V ウイルス負荷のモニタリングを更に含み、方法は、H B V ウイルスが検出不能となる期間実施される。

#### 【 発明を実施するための形態 】

#### 【 0 0 2 8 】

本明細書は、ヒトH B V 感染の治療及び予防に有用な化合物を提供する。非限定的な態

50

様では、これらの化合物は、HBVカプシドと相互作用して毒性が大幅に低減した欠陥ウイルス粒子を産出することによって、感染性粒子の生成に必要なHBV集合及び他のHBVコアタンパク質機能を調節するか又は破壊させ得る。本発明の化合物は、強力な抗ウイルス活性を有し、好ましい代謝プロファイル、組織分布プロファイル、安全性プロファイル、及び薬物プロファイルを示し、ヒトにおける使用に対して好適である。

#### 【0029】

HBVカプシドタンパク質は、ウイルスのライフサイクルの間に必須の機能を果たす。HBVカプシド/コアタンパク質は、細胞内通過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又はタンパク質殻を形成し、かつゲノムカプシド形成、ゲノム複製、並びにビリオンの形態形成及び排出を含むウイルス複製プロセスにおいて中心的な役割を果たす。カプシド構造は、また、ウイルス侵入後に脱殻を可能にする環境合図に応答する。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がウイルス感染性に重要であることが判明している。

10

#### 【0030】

HBVカプシドタンパク質の重要な機能により、ウイルスカプシドタンパク質配列に厳密な進化的制約が課され、観察された低い配列変動性及び高い保存性をもたらす。一貫して、その集合を破壊するHBVカプシド中の変異は致死的であり、カプシドの安定性を乱す変異によりウイルス複製が著しく減弱する。薬剤標的がより保護されるほど、患者が得る複製可能な耐性変異はより少なくなる。実際に、慢性感染患者に対するHBVカプシドの自然変異は、完全長タンパク質中の183の残基のうち4つでしか蓄積しない。したがって、HBVカプシド集合及び機能阻害剤は、既存のHBV抗ウイルス剤と比較してより低い薬剤耐性出現率を誘発する場合がある。更に、HBVカプシドを標的とする薬物療法は、従来のノイラミニダーゼ酵素活性部位を標的とする薬剤と比較すると、薬剤耐性変異を起こす傾向がより低下する可能性がある。ウイルスカプシドに結合し、HIV、ライノウイルス、及びHBVの複製を阻害する化合物を記載する報告書により、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関する概念の強い薬理学的証明が提供される。

20

#### 【0031】

一態様では、本発明の化合物は、未成熟若しくは成熟粒子の正常なウイルスカプシドの集合及び/又は脱集合を破壊、促進、低減、遅延、及び/又は阻害することによりHBV治療において有用であり、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/若しくは脱集合の破壊、ビリオン成熟、並びに/又はウイルス排出などの抗ウイルス効果をもたらす。一実施形態では、カプシド集合の破壊剤は、成熟又は未成熟ウイルスカプシドと相互作用してカプシドの安定性を乱すことで、集合及び/又は脱集合に影響を及ぼす。別の実施形態では、カプシド集合の破壊剤は、ウイルスカプシドの安定性、機能、及び/又は正常形態に要求されるタンパク質フォールディング及び/又は塩橋を乱し、それにより、カプシド集合及び/又は脱集合を破壊及び/又は促進させる。更に別の実施形態では、本発明の化合物はカプシドに結合し、細胞の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/又はオリゴマー及び/又は異常粒子の異常蓄積をもたらし、それにより細胞毒性及び感染細胞の死滅が起こる。別の実施形態では、本発明の化合物により、最適な安定性のカプシド形成の失敗が起こり、(例えば、感染の間での)ウイルスの効率的な脱殻及び/又は脱集合に影響を及ぼす。

30

40

#### 【0032】

一実施形態では、本発明の化合物は、カプシドタンパク質が未成熟である場合、カプシドの集合及び/又は脱集合を破壊及び/又は促進する。別の実施形態では、本発明の化合物は、カプシドタンパク質が成熟している場合、カプシドの集合及び/又は脱集合を破壊及び/又は促進する。更に別の実施形態では、本発明の化合物は、ウイルス感染の間にカプシドの集合及び/又は脱集合を破壊及び/又は促進する。更に別の実施形態では、カプシド集合及び/又は脱集合の破壊及び/又は促進により、HBVウイルス感染性が減弱し、かつ/又はウイルス負荷が低減する。更に別の実施形態では、カプシドの集合及び/又は脱集合の破壊、促進、阻害、遅延、及び/又は低減により、ウイルスを宿主生物から根

50

絶する。更に別の実施形態では、HBVを宿主から根絶することにより、有利にも、慢性長期治療の必要性が防がれ、及び/又は長期治療の持続時間が低減される。

【0033】

一実施形態では、本明細書に記載される化合物は単独療法に好適であり、天然又は自然のHBV株に対して、及び現在知られている薬剤に耐性を有するHBV株に対して効果的である。別の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、併用療法での使用のために好適である。

【0034】

別の実施形態では、本発明の化合物は、HBVのcccDNAの活性、安定性、機能、及びウイルス複製特性を調節（例えば阻害又は破壊）する方法において使用することができる。更に別の実施形態では、本発明の化合物は、HBVのcccDNAの生成を減少させるか又は防止する方法において使用することができる。

10

【0035】

別の実施形態では、本発明の化合物を、HBVのcccDNAの活性を調節（例えば阻害、又は妨害）する方法において使用することができる。更に別の実施形態では、本発明の化合物を、HBVのcccDNAの生成を減少させるか又は防止する方法において使用することができる。

【0036】

定義

本発明を説明するために使用される種々の用語の定義が以下に記載されている。これらの定義は、特定の場合において個別に又はより大きな群の一部として別途限定されない限り、本明細書及び特許請求の範囲を通して使用される用語に適用される。

20

【0037】

別途定義されないかぎり、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野における当業者により一般的に理解される意味と同じ意味を一般的に有する。一般的に、本明細書で使用される命名法、並びに細胞培養、分子遺伝学、有機化学、及びペプチド化学における実験法は、当該技術分野では周知のものであり、一般的に用いられているものである。

【0038】

本明細書で使用する時、冠詞「a（1つの）」及び「an（1つの）」は、1乃至複数（すなわち少なくとも1つ）の冠詞の文法上の目的語を指す。例として「an element（1つの要素）」とは、1つの要素又は複数の要素を意味する。更に、「including（含む）」なる用語、並びに「include（含む）」、「includes（含む）」、及び「含んだ（included）」といった他の形態の使用は非限定的である。

30

【0039】

本明細書で使用する時、「約」なる用語は、当業者には理解されるものであり、この用語が用いられる文脈によってある程度異なる。本明細書で使用する時、量及び持続時間などの測定可能な値を指す場合には、「約」なる用語は、特定された値から、 $\pm 20\%$ 又は $\pm 10\%$ 、より好ましくは $\pm 5\%$ 、更により好ましくは $\pm 1\%$ 、いっそうより好ましくは $\pm 0.1\%$ のばらつきを包含することを意味するが、かかるばらつきは、本開示の方法を実施するうえで適切なものである。

40

【0040】

本明細書で使用する時、「カプシド集合調節剤」なる用語は、（例えば、成熟の間での）正常なカプシド集合又は（例えば、感染の間での）正常なカプシド脱集合を破壊又は促進又は阻害又は妨害又は遅延又は低減又は修飾する、或いはカプシドの安定性を乱し、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。一実施形態では、カプシド集合調節剤は、カプシドの集合又は脱集合を促進させ、それにより異常なカプシド形態を誘導する。別の実施形態では、カプシド集合調節剤は、主要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、折り畳みなどを修飾及び/又は妨害する）、それによりカプシドの集合又は脱集合を破壊する。

50

更に別の実施形態では、カプシド集合調節剤は、C Aの構造又は機能（例えば、集合、脱集合、基質への結合、好適なコンフォメーションへの折り畳みなどのC Aの能力）において攪乱を起こし、これはウイルスの感染性を減弱させ、かつ／又はこれはウイルスに対して致死的である。

【0041】

本明細書で使用する時、「治療」又は「治療する」なる用語は、HBV感染、HBV感染の症状、又はHBV感染を発症する可能性に対する治療、治癒、緩和、軽減、改変、救済、好転、向上、又は影響の目的で、HBV感染、HBV感染の症状、又はHBV感染を発症する可能性を有する患者への治療剤、すなわち本発明の化合物の（単独で又は別の薬剤と併用での）適用若しくは投与、又はこうした患者から（例えば、診断又はエクスピボの用途のために）単離された組織又は細胞株に対する治療剤の適用若しくは投与として定義される。かかる治療は、薬理ゲノミクスの分野より得られる知識に基づいて具体的に調整又は改変される場合がある。

10

【0042】

本明細書で使用する時、「予防する」又は「予防」なる用語は、疾患若しくは病気の発症が生じていない場合には疾患若しくは病気の発症がまったくないことを、又は既に疾患若しくは病気の発症があった場合には更なる疾患若しくは病気の発症がないことを意味する。疾患又は病気にもなう症状の一部又はすべてを予防する個体の能力も考慮される。

【0043】

本明細書で使用する時、「患者」、「個体」、又は「対象」なる用語は、ヒト又は非ヒト哺乳動物のことを指す。非ヒト哺乳動物としては、例えば、ヒツジ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、及びネズミ科の哺乳動物などの家畜及びペットが挙げられる。好ましくは、患者、対象、又は個体は、ヒトである。

20

【0044】

本明細書で使用する時、「有効量」、「医薬有効量」、及び「治療有効量」なる用語は、毒性を示さないで、所望の生物学的結果をもたらすうえで十分な薬剤の量のことを指す。そのような結果は、病気の徴候、症状、又は原因の低減及び／若しくは緩和、あるいは生物学的な系の任意の他の望ましい変化であってもよい。任意の個別のケースにおける適当な治療量は、当業者によって通常の実験を用いて決定されてもよい。

【0045】

本明細書で使用する時、「医薬的に許容される」なる用語は、化合物の生物活性又は特性を損なわず、かつ比較的無毒性の（すなわち、かかる材料は、望ましくない生物学的作用を引き起こすことなく、また、それが含まれる組成物の成分のいずれかと有害な様式で相互作用することなく、個体に投与され得る）担体又は希釈剤などの材料を指す。

30

【0046】

本明細書で使用する時、「医薬的に許容される塩」なる用語は、既存の酸又は塩基部分をその塩の形態に変換することによって親化合物が改質された開示される化合物の誘導体のことを指す。医薬的に許容される塩類の例としては、限定されないが、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩又は有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ又は有機塩、及びこれらに類するものが挙げられる。本発明の医薬的に許容される塩としては、例えば、無毒性の無機酸又は有機酸から形成された親化合物の、従来の無毒性塩が挙げられる。本発明の医薬的に許容される塩は、従来の化学的方法によって、塩基性又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。一般的に、かかる塩は、これらの化合物の遊離酸又は塩基の形を、水中若しくは有機溶媒中、又はその両方の混合物中で、化学量論的量の適切な塩基又は酸と反応させることにより、調製することができる。有機溶媒としては、一般的には、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はアセトニトリルのような非水性媒質が好ましい。好適な塩のリストは、「Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418及びJournal of Pharmaceutical Science, 66, 2(1

40

50

977)に見出され、そのそれぞれは、その全容にわたって参照により本明細書に組み込まれる。

【0047】

本明細書で使用する時、「組成物」又は「医薬組成物」なる用語は、本発明の範囲内で有用な少なくとも1つの化合物と医薬的に許容される担体との混合物のことを指す。医薬組成物は、患者又は対象への化合物の投与を容易にするものである。当該技術分野では、これらに限定されるものではないが、静脈内投与、経口投与、エアロゾル投与、非経口投与、眼内投与、肺内投与、及び局所投与を含む、化合物を投与するための多くの技法が存在している。

【0048】

本明細書で使用する時、「医薬的に許容される担体」なる用語は、本発明の範囲内で有用な化合物を、その目的とする機能を行い得るように患者の体内で、又は患者に、搬送若しくは輸送することに関係した、液体若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、溶媒又はカプセル化材料などの医薬的に許容される材料、組成物、又は担体を意味する。典型的には、かかる構造体は、身体のある臓器又は部分から、身体別の臓器又は部分に搬送又は輸送される。それぞれの担体は、本発明の範囲内で有用な化合物を含む、製剤の他の成分と適合性を有し、かつ患者に有害ではないという意味において「許容される」ものでなければならない。医薬的に許容される担体として機能し得る材料のいくつかの例としては、ラクトース、グルコース、及びスクロースなどの糖類；コーンスターチ及びジャガイモデンプンなどのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロースなどのセルロース及びその誘導体；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバター及び坐剤ワックスなどの賦形剤；落花生油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブオイル、コーン油、及び大豆油などの油類；プロピレングリコールなどのグリコール；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などのポリオール；オレイン酸エチル、及びラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；界面活性剤；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；及び医薬製剤に用いられる他の無毒性適合性物質が挙げられる。本明細書で使用する時、「医薬的に許容される担体」には、本発明の範囲内で有用な化合物の活性と適合性を有し、患者に対して生理学的に許容されるありとあらゆるコーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、並びに吸収遅延剤なども含まれる。補助的活性化合物を本組成物に添加することもできる。「医薬的に許容される担体」は、本発明内で有用な化合物の医薬的に許容される塩を更に含んでもよい。本発明を実施するうえで用いられる医薬組成物に含まれ得る他の更なる成分は当該技術分野では既知のものであり、例えば、本明細書に参照により組み込まれる、Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA)に記載されている。

【0049】

本明細書で使用する時、「アルキル」なる用語は、それ自体で、又は別の置換基の一部として、別段の指示がない限り、指定された数の炭素原子（すなわち、 $C_{1-6}$ は、1個～6個の炭素原子を意味する）を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素を意味し、直鎖、分枝鎖、又は環状置換基を含む。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。

【0050】

本明細書で使用する時、「ハロ」又は「ハロゲン」なる用語は、単独で、又は別の置換基の一部として、別段の指示がない限り、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素原子を意味し、好ましくはフッ素、塩素、又は臭素を意味し、より好ましくはフッ素又は塩素を意味す

10

20

30

40

50

る。

#### 【0051】

本明細書で使用する時、「シクロアルキル」なる用語は、環を構成する原子のそれぞれ（すなわち、骨格原子）が炭素原子である単環式又は多環式の新芳香族ラジカルを指す。一実施形態では、シクロアルキル基は、飽和又は部分飽和している。別の実施形態では、シクロアルキル基は、芳香環と融合している。シクロアルキル基としては、3～10の環原子を有する基（ $C_3 \sim 10$ シクロアルキル）、又は3～7の環原子を有する基（ $C_3 \sim 7$ シクロアルキル）が挙げられる。

#### 【0052】

シクロアルキルなる用語には、「不飽和新芳香族カルボシクリル」又は「新芳香族不飽和カルボシクリル」基が含まれ、これらはいずれも、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合又は1個の炭素-炭素三重結合を含む、本明細書で定義される新芳香族炭素環を指す。

#### 【0053】

本明細書で使用する時、「ヘテロアルキル」なる用語は、それ自体で又は別の用語と組み合わせ、別段の指示がない限り、定められた数の炭素原子、並びにO、N、及びSからなる群から選択される1つ又は2つのヘテロ原子からなる安定な直鎖又は分枝鎖アルキル基を意味する。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の残りと、それが結合するフラグメントと、の間を含むヘテロアルキル基の任意の位置に配置されてもよく、のみならずヘテロアルキル基中で最も遠位の炭素原子と結合してもよい。例としては、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、及び $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ が挙げられる。例えば、 $-CH_2-NH-OCH_3$ 、又は $-CH_2-CH_2-S-S-CH_3$ のように、2個以下のヘテロ原子が連続していてもよい。好ましいヘテロアルキル基は、1～10個の炭素を有する。

#### 【0054】

本明細書で使用する時、「ヘテロシクロアルキル」又は「ヘテロシクリル」なる用語は、それぞれO、S、及びNから選択される1～4個の環ヘテロ原子を含むヘテロ脂環式基を指す。一実施形態では、各ヘテロシクロアルキル基は、上記の基の環が2つの隣接するO又はS原子を含まないことを条件に、その環系中に4～10個の原子を有する。別の実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、芳香族環と融合している。一実施形態では、窒素及び硫黄ヘテロ原子は、場合により酸化されてもよく、窒素原子は場合により四級化されてもよい。ヘテロ環系は、別段の指示がない限り、安定した構造を与える任意のヘテロ原子又は炭素原子に結合してもよい。ヘテロ環は、本来、芳香族であっても又は新芳香族であってもよい。一実施形態では、ヘテロ環はヘテロアリールである。

#### 【0055】

本明細書で使用する時、「芳香族」なる用語は、1つ以上の多価不飽和環を伴い、芳香族性を有する、すなわち、 $(4n+2)$ 非局在化（パイ）電子（ $n$ は整数である）を有する炭素環又は複素環を指す。

#### 【0056】

本明細書で使用する時、「アリール」なる用語は、単独で、又は他の用語と組み合わせ、用いられて、別段の指示がない限り、1個以上の環（典型的には、1個、2個、又は3個の環）を有する炭素環式芳香族系を意味し、かかる環はビフェニルのようにペンダント式に互いに結合されていてもよく、又はナフタレンのように縮合していてもよい。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、フェニルが最も好ましい。いくつかの実施形態では、アリール基は、6個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アリール基は、6～10個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アリール基は、6～16個の炭素原子を有する。

#### 【0057】

本明細書で使用する時、「ヘテロアリール」又は「ヘテロ芳香族」なる用語は、芳香族特性を有するヘテロ環のことを指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール又はヘテ

10

20

30

40

50



ロ芳香族基は、2～5個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール又はヘテロ芳香族基は、2～10個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール又はヘテロ芳香族基は、2～16個の炭素原子を有する。多環式ヘテロアリールは、部分飽和した1個以上の環を含んでもよい。いくつかの実施形態では、多環式ヘテロアリール基は2～5個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、多環式ヘテロアリール基は2～10個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、多環式ヘテロアリール基は2～16個の炭素原子を有する。

#### 【0058】

本明細書で使用する時、「置換された」なる用語は、原子又は原子群が、別の基に付着した置換基として水素を置換していることを意味する。「置換された」なる用語は、こうした置換が許容される場合に、任意の置換レベル、すなわちモノ-、ジ-、トリ-、テトラ-、又ペンタ-置換を更に指す。置換基は、独立して選択され、置換は化学的に接近可能な任意の位置であってもよい。一実施形態では、置換基の数は1～4個の間で変化する。別の実施形態では、置換基の数は1～3個の間で変化する。更に別の実施形態では、置換基の数は1～2個の間で変化する。

#### 【0059】

##### 本発明の化合物

本発明は、ヒトにおけるHBV感染の治療及び予防に有用な化合物の発見に関するものである。一態様では、本発明の化合物は、未成熟若しくは成熟粒子の正常なウイルスカプシドの集合又は脱集合を破壊、促進、低減、遅延、又は阻害することによりHBV治療において有用であり、それにより、異常なカプシド形態を誘導して、ビリオン集合若しくは脱集合の破壊、ビリオン成熟、又はウイルス排出などの抗ウイルス効果をもたらす。

#### 【0060】

別の態様では、本発明の化合物はコアタンパク質に結合して、それにより異常なビリオンを誘導してビリオン集合、脱集合、成熟、又はウイルス排出の破壊などの抗ウイルス作用をもたらす。

#### 【0061】

本明細書に開示されるカプシド集合破壊剤(capsid assembly disruptor)は、ヒトにおけるHBV感染を治療するために、単独療法として、又はクラス横断的併用レジメン(cross-class combination regimen)で使用されてもよい。ウイルス生活環の異なる段階で作用する異なる作用機序(MOA)を示す薬剤との併用療法は、相加的又は相乗的抗ウイルス作用によってより高い有効性を与える場合がある。臨床評価が行われたHIV治療レジメンによって、併用療法がウイルス負荷低減の有効性を高め、抗ウイルス耐性の出現を劇的に低下させることが示されている。C型肝炎(HCV)ウイルス感染に対する併用療法によっても、持続的な抗ウイルス反応及び根絶率の大幅な改善がもたらされている。したがって、本発明のHBVカプシド集合阻害剤と、例えばノイラミニダーゼ薬との併用により、現在の治療標準と比較してより顕著な抗ウイルス効果及びより高い疾患根絶率をもたらされる可能性が高い。

#### 【0062】

カプシド集合はHBVゲノム複製において中心的な役割を果たす。HBVポリメラーゼは、プレゲノムHBV RNA(pgRNA)と結合し、pgRNAカプシド形成は、HBV DNA合成の前に起きるはずである。更に、ヌクレオシド抑制療法の存在下で慢性HBV複製の維持の原因となるcccDNA複製中間体の核蓄積が、この核へのHBV DNAのシャットリングのためにカプシドを必要とすることは十分に立証されている。したがって、本発明のHBVカプシド集合破壊剤は、単独で使用するか又は既存のヌクレオシド薬と併用すると、ウイルスゲノム複製の相乗的又は相加的な抑制によってHBV根絶速度を高め、更に、cccDNA蓄積を低減させる能力を有している。本発明のカプシド集合破壊剤は、更に、正常なコアタンパク質の機能又は分解も変化させて、変化したMHC-1抗原提示をもたらす可能性があり、これが続いて免疫刺激活性を通じてセロコンバージョン/根絶速度を高めて、感染した細胞をより効果的に取り除く場合がある。

## 【 0 0 6 3 】

一態様では、薬剤耐性は慢性HBV感染の現在の治療法に対する主要な脅威となっており、クラス横断的併用療法は、薬剤耐性株の出現を遅らせるための実証されている1つの方法である。本発明のカプシド集合破壊剤は、単独で、又は他のHBV治療剤と併用して投与される場合に薬剤耐性プロファイルを向上させ、慢性HBVの管理を改善することができる。

## 【 0 0 6 4 】

本発明の範囲内で有用な化合物は、有機合成の技術分野で周知の技法を用いて合成することができる。合成に必要とされる出発物質及び中間体は、市販の供給元から入手するか又は当業者には既知の方法にしたがって合成することができる。

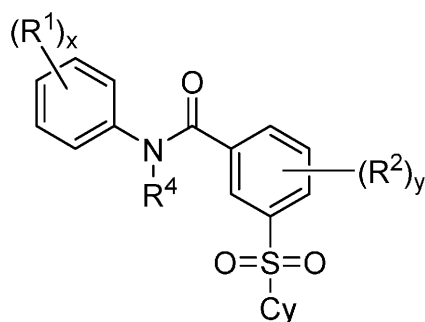
10

## 【 0 0 6 5 】

一態様では、本発明の化合物は、式Iの化合物：

## 【 0 0 6 6 】

## 【 化 3 】



(I, )

20

又はその医薬的に許容される塩であり、  
式中、

$R^4$  は、H又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

$R^1$  は、各出現で独立して、-OH、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、-H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、- $C_1 \sim C_6$ アルキル、-O- $C_1 \sim C_6$ アルキル、- $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、-O- $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、- $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、- $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_9$ ヘテロアリール、- $C_1 \sim C_4$ アルキル-( $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)、- $C_1 \sim C_4$ アルキル-( $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、- $C_1 \sim C_4$ アルキル-( $C_6 \sim C_{10}$ アリール)、又は- $C_1 \sim C_4$ アルキル-( $C_5 \sim C_9$ ヘテロアリール)であり、式中、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリール基は、任意にハロ、-OH、-CN、又は-NO<sub>2</sub>で1~5回置換され、

30

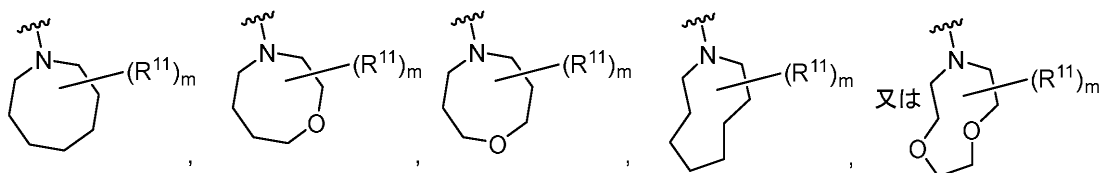
$R^2$  は、各出現で独立して、-OH、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、 $R^6$ 、又はOR<sup>6</sup>であり、式中、 $R^6$  は、各出現で独立して、- $C_1 \sim C_6$ アルキル、- $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、- $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、- $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、- $C_1 \sim C_4$ アルキル-( $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)、- $C_1 \sim C_4$ アルキル-( $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、- $C_1 \sim C_4$ アルキル-( $C_6 \sim C_{10}$ アリール)、又は- $C_1 \sim C_4$ アルキル-( $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール)であり、式中、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリール基は、任意にハロ、-OH、-CN、又は-NO<sub>2</sub>で1~5回置換され、

40

Cyは、

## 【 0 0 6 7 】

## 【化 4】



であり、

式中、

$R^{11}$  は、各出現で独立して、 $-OH$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、 $C_5 \sim C_9$  ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル - ( $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル - ( $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル - ( $C_6 \sim C_{10}$  アリール)、又は  $-C_1 \sim C_4$  アルキル - ( $C_5 \sim C_9$  ヘテロアリール) であり、式中、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリール基は、任意にハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、又は  $-NO_2$  で 1 ~ 5 回置換され、あるいは 2 つの  $R^{11}$  基が、それらが結合している炭素と共に合わさって環状ホスフェート環を形成し、

$m$  は、0、1、2、3、又は 4 であり、

$x$  は 0、1、2、3、4、又は 5 であり、

$y$  は 0、1、2、3、又は 4 である。一実施形態では、 $y$  は 0、1、又は 2 である。

## 【0068】

本明細書で提供される式 I の一実施形態、又はその医薬的に許容される塩では、

$R^4$  は、H であり、

$m$  は、0、1、2、又は 3 であり、

$x$  は 0、1、2、又は 3 であり、

$y$  は 0、1、2、又は 3 である。更なる実施形態では、 $y$  は 0、1、又は 2 である。更に別の実施形態 (embodiment) では、 $y$  は 1 である。

## 【0069】

本明細書で提供される式 I の別の実施形態、又はその医薬的に許容される塩では、

$R^1$  は、各出現で独立して、 $-OH$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル - ( $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル)、又は  $-C_1 \sim C_4$  アルキル - ( $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキル) であり、式中、アルキル基は、任意にハロ、又は  $-OH$  で 1 ~ 5 回置換される。

## 【0070】

本明細書で提供される式 I の更に別の実施形態、又はその医薬的に許容される塩では、

$R^2$  は、各出現で独立して、 $-OH$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $R^6$ 、又は  $OR^6$  であり、式中、 $R^6$  は、各出現で独立して、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル - ( $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル)、又は  $-C_1 \sim C_4$  アルキル - ( $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキル) であり、式中、アルキル基は、任意にハロ、又は  $-OH$  で 1 ~ 5 回置換される。

## 【0071】

本明細書で提供される式 I の更に別の実施形態、又はその医薬的に許容される塩では、

$R^{11}$  は、各出現で独立して、 $-OH$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル - ( $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル)、又は  $-C_1 \sim C_4$  アルキル - ( $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキル) であり、式中、アルキル基は、任意にハロ、又は  $-OH$  で 1 ~ 5 回置換される。

$_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキル) であり、式中、アルキル基は、任意にハロ、又は -OH で 1 ~ 5 回置換される。

【0072】

本明細書で提供される式 I の別の実施形態、又はその医薬的に許容される塩では、

$R^{11}$  は、各出現で独立して、-OH、ハロ、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、又は  $-C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキルである。

【0073】

本明細書で提供される式 I の更に別の実施形態、又はその医薬的に許容される塩では、

$R^4$  は、H であり、

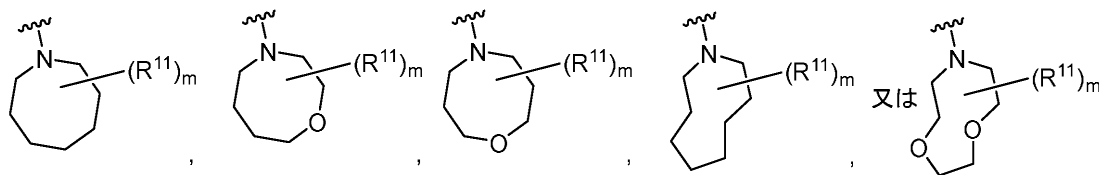
各  $R^1$  は、各出現で独立して、-OH、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、又は  $-C_1 \sim C_6$  アルキルであり、

$R^2$  は、-OH、ハロ、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、及び  $-C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキルから選択され、式中、アルキル及びシクロアルキル基は、任意にハロで 1 ~ 5 回置換され、

Cy は、

【0074】

【化 5】



であり、

式中、

$R^{11}$  は、各出現で独立して、-OH、又はハロであり、

m は、0、1、又は 2 であり、

x は 0、1、2、又は 3 である。

【0075】

本明細書で提供される式 I の更に別の実施形態、又はその医薬的に許容される塩では、

$R^4$  は、H であり、

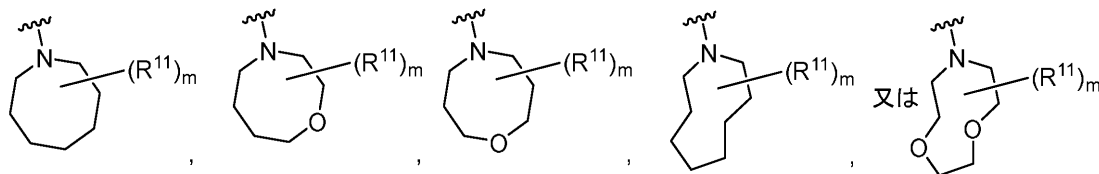
各  $R^1$  は、各出現で独立して、-OH、又はハロであり、

$R^2$  は、-OH、ハロ、及び  $-C_1 \sim C_6$  アルキルから選択され、式中、アルキル基は、任意にハロで 1 ~ 5 回置換され、

Cy は、

【0076】

【化 6】



であり、

式中、

$R^{11}$  は、各出現で独立して、-OH、ハロ、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、又は  $-C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキルであり、

m は、0、1、又は 2 であり、

x は 0、1、2、又は 3 である。

【0077】

10

20

30

40

50

本明細書で提供される式 I の別の実施形態、又はその医薬的に許容される塩では、

$R^4$  は、H であり、

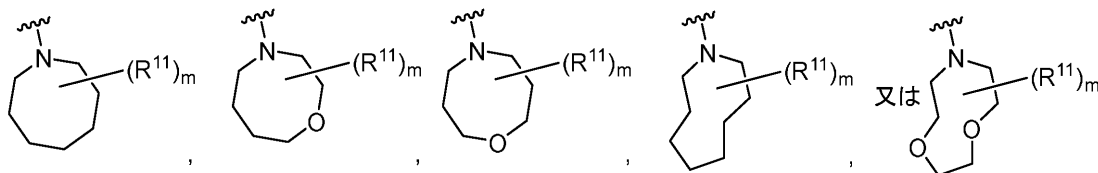
各  $R^1$  は、各出現で独立して、-OH、又はハロであり、

$R^2$  は、ハロ、及び -C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルから選択され、式中、アルキル基は、任意にハロで 1 ~ 3 回置換され、

Cy は、

【0078】

【化7】



10

であり、

式中、

$R^{11}$  は、各出現で独立して、-OH、ハロ、-C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ヘテロアルキル、-C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、又は -C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> ヘテロシクロアルキルであり、

m は、0、1、又は 2 であり、

x は 0、1、2、又は 3 である。

20

【0079】

本明細書で提供される式 I の更に別の実施形態、又はその医薬的に許容される塩では、

$R^4$  は、H であり、

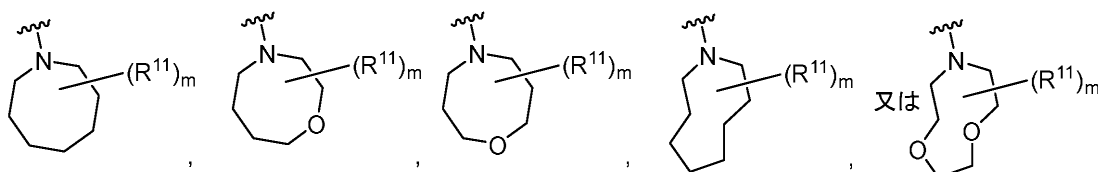
各  $R^1$  は、各出現で独立して、ハロであり、

$R^2$  は、ハロ、及び -C<sub>1</sub> アルキルから選択され、式中、アルキル基は、任意にハロで 1 ~ 3 回置換され、

Cy は、

【0080】

【化8】



30

であり、

式中、

$R^{11}$  は、各出現で独立して、-OH、ハロ、-C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、又は -C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキルであり、

m は、0、1、又は 2 であり、

x は、2 又は 3 である。

40

【0081】

本明細書で提供される式 I の更に別の実施形態、又はその医薬的に許容される塩では、

$R^4$  は、H であり、

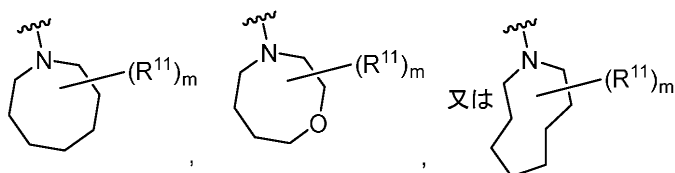
各  $R^1$  は、各出現で独立して、ハロであり、

$R^2$  は、ハロ、及び -C<sub>1</sub> アルキルから選択され、式中、アルキル基は、任意にハロで 1 ~ 3 回置換され、

Cy は、

【0082】

## 【化 9】



であり、

式中、

R<sup>11</sup> は、各出現で独立して、-OH、ハロ、-C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、又は-C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキルであり、  
mは、0、1、又は2であり、  
xは、2又は3である。

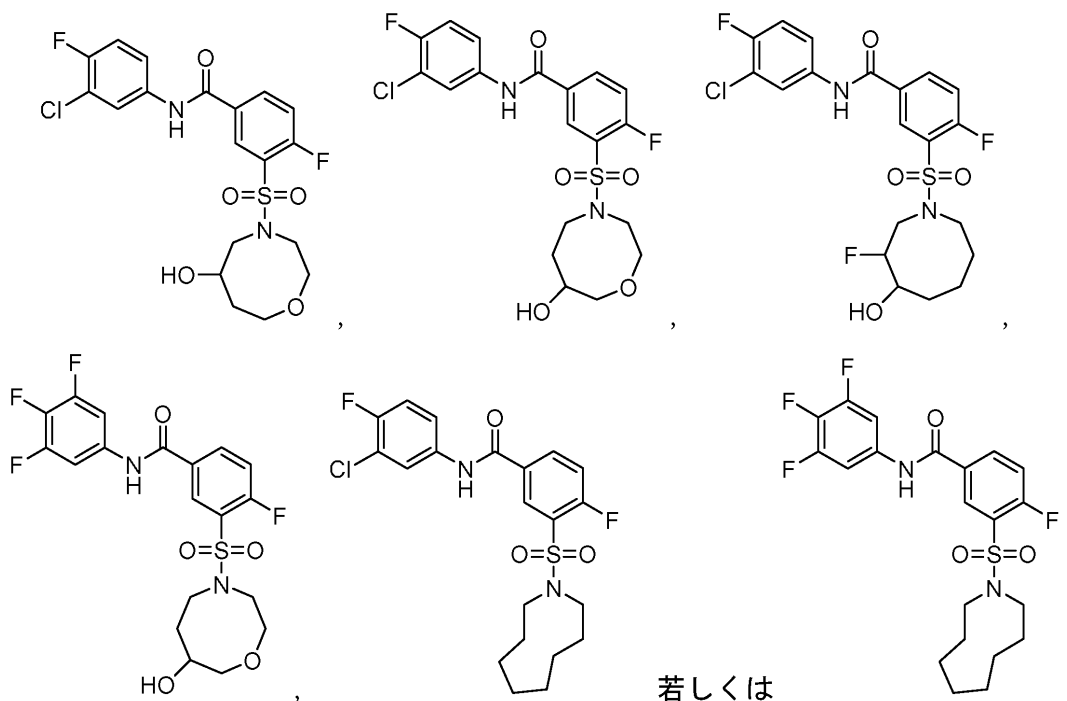
10

## 【0083】

本明細書で提供される式 I の別の実施形態では、化合物は

## 【0084】

## 【化 10】



20

30

又はその医薬的に許容される塩から選択される。

## 【0085】

式 I の特定の好ましい実施形態（その医薬的に許容される塩を含む）を、以下の表 1 に示す。式 I のすべての化合物及び医薬的に許容されるそれらの塩、並びに表 1 の化合物及び医薬的に許容されるそれらの塩は、「本発明の化合物」と考えられる。

40

## 【0086】

合成法コードは、実験の項で提供される合成方法を指す。例えば「A 0 1 B 0 1 C 0 1」は、領域 A に対する中間体 A 0 1、領域 B に対する中間体 B 0 1、及び領域 C に対する中間体 C 0 1、の使用を指す。

## 【0087】

【表 1 - 1】

表 1

構造	化合物ID	<sup>1</sup> H NMR	MS(M+H) <sup>+</sup>	合成法
	2037		443/445	A01B01C01
	2038		445/447	A16B01C01
	2039	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.46(dd, J=2.3, 6.5Hz, 1H), 8.24(m, 1H), 7.95(dd, J=2.5, 6.5Hz, 1H), 7.66~7.57(m, 1H), 7.50(t, J=9.3Hz, 1H), 7.24(t, J=9.0Hz, 1H), 4.01~4.17(m, 2H), 3.79~3.87(m, 1H), 3.56~3.77(m, 4H), 3.10~3.23(m, 2H), 2.18~2.29(m, 1H), 1.68~1.79(m, 1H)。	461/463	A17B01C01
	2039_E1	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.46(d, J=5.3Hz, 1H), 8.24(brs, 1H), 7.96(d, J=5.3Hz, 1H), 7.61(brs, 1H), 7.51(t, J=8.8Hz, 1H), 7.25(t, J=8.3Hz, 1H), 3.97~4.22(m, 2H), 3.51~3.92(m, 5H), 3.06~3.25(m, 2H), 2.23(brs, 1H), 1.75(brs, 1H)。	461/463	A17B01C01 エナンチオマーは超臨界液体クロマトグラフィ(SUPERCritical FLUID CHOMATOGRAPHY)によって分離した。 AD-3S_2_5_40_3 ML_T35. M
	2039_E2	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.46(dd, J=2.3, 6.5Hz, 1H), 8.20~8.30(m, 1H), 7.96(dd, J=2.4, 6.7Hz, 1H), 7.59~7.65(m, 1H), 7.51(t, J=9.4Hz, 1H), 7.25(t, J=8.9Hz, 1H), 4.02~4.19(m, 2H), 3.80~3.87(m, 1H), 3.55~3.78(m, 4H), 3.09~3.22(m, 2H), 2.17~2.30(m, 1H), 1.67~1.79(m, 1H)。	461/463	A17B01C01 エナンチオマーは超臨界液体クロマトグラフィ(SUPERCritical FLUID CHOMATOGRAPHY)によって分離した。 AD-3S_2_5_40_3 ML_T35. M

10

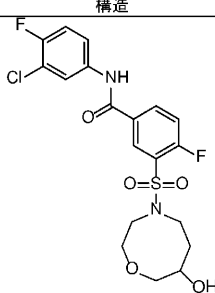
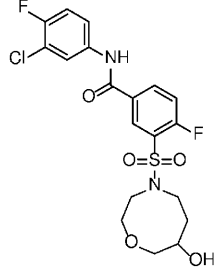
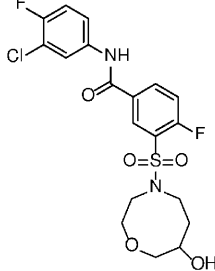
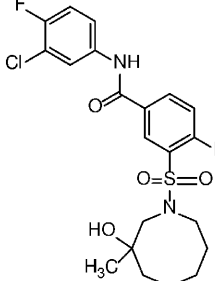
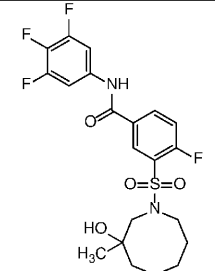
20

30

【 0 0 8 8 】

【表 1 - 2】

(表 1 の続き)

構造	化合物ID	<sup>1</sup> H NMR	MS(M+H) <sup>+</sup>	合成法
	2040	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.44(dd, J=2.0, 6.5Hz, 1H), 8.24(m, 1H), 7.96(dd, J=2.5, 6.5Hz, 1H), 7.56~7.66(m, 1H), 7.49(t, J=9.3Hz, 1H), 7.25(t, J=8.9Hz, 1H), 3.71~3.98(m, 5H), 3.39~3.54(m, 3H), 3.32~3.37(m, 1H), 1.95~2.15(m, 2H)。	461/463	A18B01C01
	2040_E1	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.44(dd, J=2.0, 6.5Hz, 1H), 8.18~8.28(m, 1H), 7.96(dd, J=2.5, 6.5Hz, 1H), 7.57~7.67(m, 1H), 7.50(t, J=9.3Hz, 1H), 7.25(t, J=8.9Hz, 1H), 3.71~3.99(m, 5H), 3.39~3.54(m, 3H), 3.35(brs, 1H), 1.90~2.17(m, 2H)。	461/463	A18B01C01 エナンチオマーは超臨界液体クロマトグラフィ(SUPERCritical FLUID CHOMATOGRAPHY)によって分離した。 AD-3S_2_5_40_3 ML_T35. M
	2040_E2	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.44(dd, J=2.0, 6.5Hz, 1H), 8.19~8.29(m, 1H), 7.96(dd, J=2.5, 6.8Hz, 1H), 7.57~7.66(m, 1H), 7.50(t, J=9.3Hz, 1H), 7.25(t, J=9.0Hz, 1H), 3.71~3.98(m, 5H), 3.42~3.54(m, 3H), 3.35(brs, 1H), 1.94~2.15(m, 2H)。	461/463	A18B01C01 エナンチオマーは超臨界液体クロマトグラフィ(SUPERCritical FLUID CHOMATOGRAPHY)によって分離した。 AD-3S_2_5_40_3 ML_T35. M
	2069		473/475	A03B01C01
	2070	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.46(d, J=6.5Hz, 1H), 8.22~8.30(m, 1H), 7.47~7.67(m, 3H), 3.35~3.43(m, 3H), 3.06~3.19(m, 1H), 1.50~1.93(m, 8H), 1.26(s, 3H)。	475	A03B01C02

10

20

30

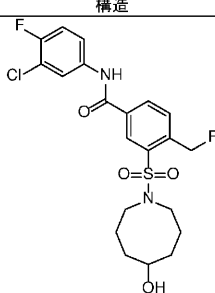
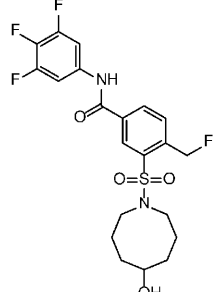
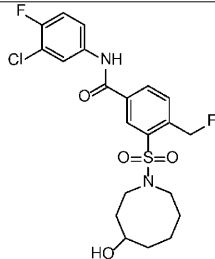
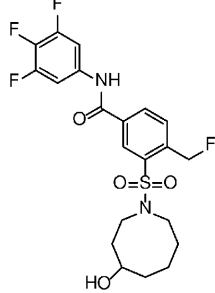
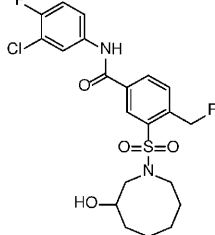
40

【 0 0 8 9 】



【表 1 - 3】

(表 1 の続き)

構造	化合物ID	<sup>1</sup> H NMR	MS(M+H) <sup>+</sup>	合成法
	2227		455/457 (m-18) <sup>+</sup>	A15B02C01
	2228	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.19~8.30 (m, 2H), 7.91(d, J=8.0Hz, 1H), 7.57~7.68(m, 2H), 5.78~5.98(m, 2H), 3.98~4.11(m, 1H), 3.39~3.49 (m, 2H), 3.21~3.30(m, 2H), 1.66~2.03(m, 8H)。	475	A15B02C02
	2229	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.22~8.30 (m, 2H), 7.90~8.01(m, 2H), 7.63~7.65(m, 1H), 7.24~7.31(m, 1H), 5.97(s, 1H), 5.81(s, 1H), 3.85~3.95(m, 1H), 3.40~3.50 (m, 4H), 1.78~2.00(m, 8H)。	473/475	A04B02C01
	2230		475	A15B02C02
	2231		473/475	A02B02C01

【 0 0 9 0 】

10

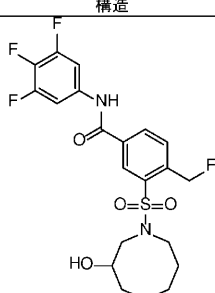
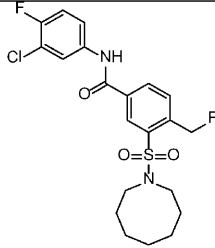
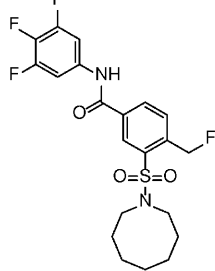
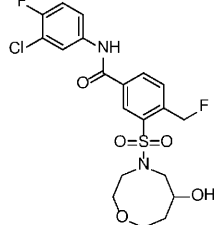
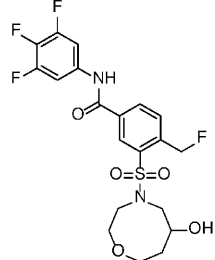
20

30

40

【表 1 - 4】

(表 1 の続き)

構造	化合物ID	<sup>1</sup> H NMR	MS(M+H) <sup>+</sup>	合成法
	2232		475	A02B02C02
	2233		457/459	A01B02C01
	2234		459	A02B02C02
	2237		475/477	A17B02C01
	2238		477	A17B02C02

10

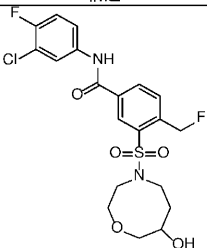
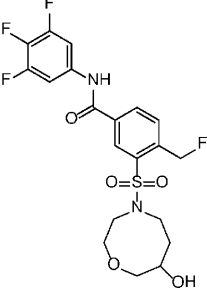
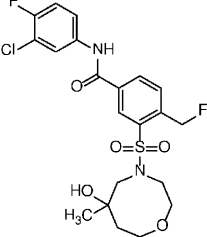
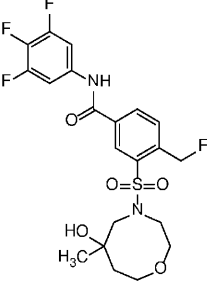
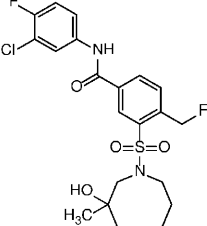
20

30

【 0 0 9 1 】

【表 1 - 5】

(表 1 の続き)

構造	化合物ID	$^1\text{H}$ NMR	MS(M+H) $^{+}$	合成法
	2239		475/477	A18B02C01
	2240		477	A18B02C02
	2241		471/473 (M-18) $^{+}$	A19B02C01
	2242	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, MeOD) $\delta$ 8.32~8.37 (m, 1H), 8.20~8.27 (m, 1H), 7.89~7.94 (m, 1H), 7.56~7.66 (m, 2H), 5.94~5.98 (m, 1H), 5.82~5.86 (m, 1H), 3.64~3.85 (m, 4H), 3.54~3.61 (m, 1H), 3.37~3.51 (m, 2H), 3.16~3.25 (m, 1H), 2.07~2.17 (m, 1H), 1.67~1.77 (m, 1H), 1.26 (s, 3H)。	473/513 (M-18) $^{+}$ / (M+23) $^{+}$	A19B02C02
	2249		469/471 (M-18) $^{+}$	A03B02C01

10

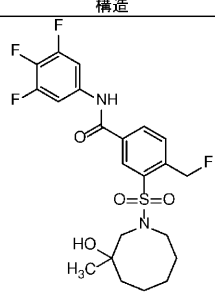
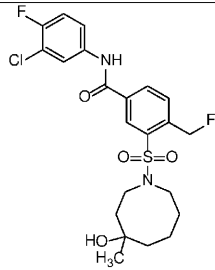
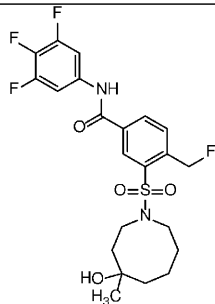
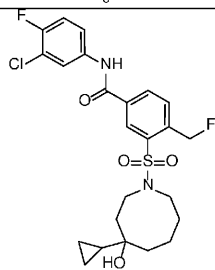
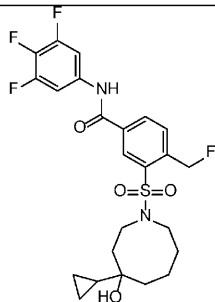
20

30

【 0 0 9 2 】

【表 1 - 6】

(表 1 の続き)

構造	化合物ID	$^1\text{H}$ NMR	MS(M+H) $^{+}$	合成法
	2250		471 (M-18) $^{+}$	A03B02C02
	2253		469/471 (M-18) $^{+}$	A05B02C01
	2254		471 (M-18) $^{+}$	A05B02C02
	2255		495/497 (M-18) $^{+}$	A06B02C01
	2256		497 (M-18) $^{+}$	A06B02C02

10

20

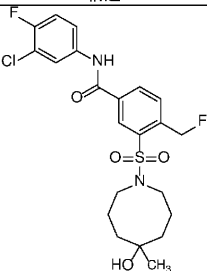
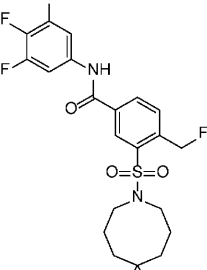
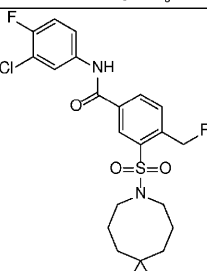
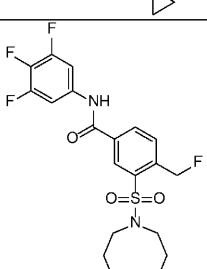
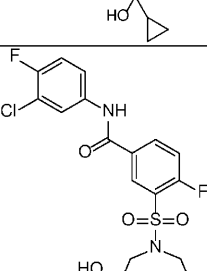
30

40

【 0 0 9 3 】

【表 1 - 7】

(表 1 の続き)

構造	化合物ID	<sup>1</sup> H NMR	MS(M+H) <sup>+</sup>	合成法
	2257		469/471 (M-18) <sup>+</sup>	A08B02C01
	2258		471 (M-18) <sup>+</sup>	A08B02C02
	2259		495/497 (M-18) <sup>+</sup>	A09B02C01
	2260	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.29(s, 1H), 8.22(dd, =8.1, 1.6Hz, 1H), 7.91(d, J=8.0Hz, 1H), 7.56~7.66(m, 2H), 5.77~5.98(m, 2H), 3.34~3.52(m, 4H), 1.64~2.06(m, 8H), 0.92~1.10(m, 1H), 0.26~0.46(m, 4H)。	497 (M-18) <sup>+</sup>	A09B02C02
	2261		457/459 (M-18) <sup>+</sup>	A19B01C01

10

20

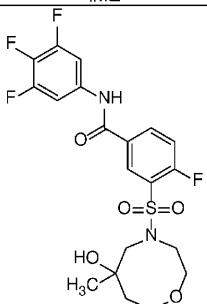
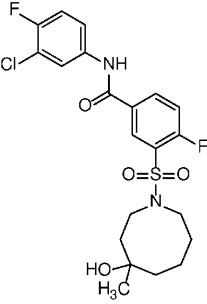
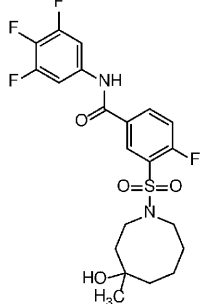
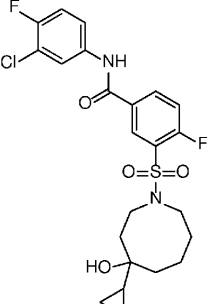
30

40

【 0 0 9 4 】

【表 1 - 8】

(表 1 の続き)

構造	化合物ID	<sup>1</sup> H NMR	MS(M+H) <sup>+</sup>	合成法
	2262		459/499 (M-18) <sup>+</sup> / (M+23) <sup>+</sup>	A19B01C02
	2273	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.39~8.48 (m, 1H), 8.18~8.27(m, 1H), 7.93~8.01(m, 1H), 7.57~7.67 (m, 1H), 7.45~7.52(m, 1H), 7.20~7.31(m, 1H), 3.41~3.63 (m, 2H), 3.03~3.15(m, 2H), 1.98~2.13(m, 1H), 1.87~1.97 (m, 2H), 1.48~1.86(m, 5H), 1.27(s, 3H)。	455/457 (M-18) <sup>+</sup>	A05B01C01
	2274		457 (M-18) <sup>+</sup>	A05B01C02
	2275		481/483 (M-18) <sup>+</sup>	A06B01C01

【 0 0 9 5 】

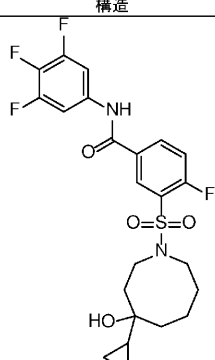
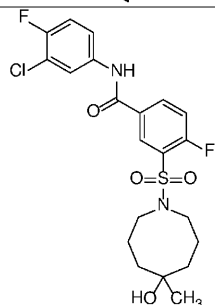
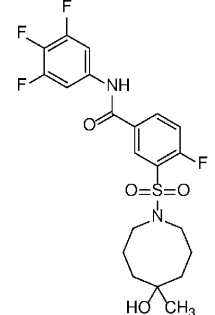
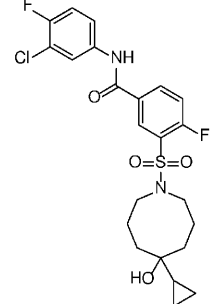
10

20

30

【表 1 - 9】

(表 1 の続き)

構造	化合物ID	$^1\text{H}$ NMR	MS(M+H) $^{+}$	合成法
	2276	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, MeOD) $\delta$ 8.38~8.50 (m, 1H), 8.20~8.27 (m, 1H), 7.55~7.65 (m, 2H), 7.45~7.54 (m, 1H), 3.50~3.73 (m, 2H), 3.00~3.19 (m, 2H), 1.96~2.13 (m, 2H), 1.59~1.94 (m, 6H), 1.04~1.19 (m, 1H), 0.41~0.51 (m, 1H), 0.26~0.40 (m, 3H)。	483 (M-18) $^{+}$	A06B01C02
	2277	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, MeOD) $\delta$ 10.68 (s, 1H), 8.39~8.40 (m, 1H), 8.35~8.37 (m, 1H), 8.03~8.06 (m, 1H), 7.68~7.71 (m, 2H), 7.43~7.48 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.18~3.34 (m, 4H), 1.53~1.79 (m, 8H), 1.10 (s, 3H)。	455/457 (M-18) $^{+}$	A08B01C01
	2278		457 (M-18) $^{+}$	A08B01C02
	2279	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, MeOD) $\delta$ 8.44~8.47 (m, 1H), 8.23~8.29 (m, 1H), 7.97~7.99 (m, 1H), 7.55~7.65 (m, 1H), 7.48~7.53 (m, 1H), 7.25~7.29 (m, 1H), 3.25~3.50 (m, 4H), 1.76~1.96 (m, 8H), 0.98~1.02 (m, 1H), 0.33~0.41 (m, 4H)。	481/483 (M-18) $^{+}$	A09B01C01

10

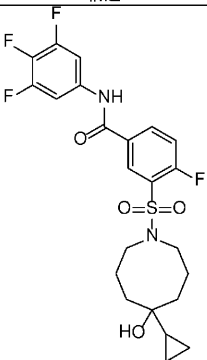
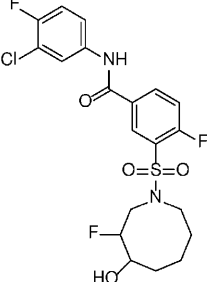
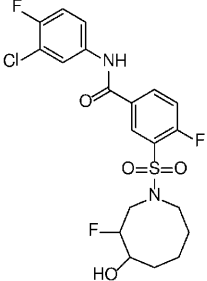
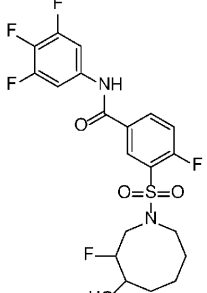
20

30

【 0 0 9 6 】

【表 1 - 10】

(表 1 の続き)

構造	化合物ID	<sup>1</sup> H NMR	MS(M+H) <sup>+</sup>	合成法
	2280		483 (M-18) <sup>+</sup>	A09B01C02
	2285_D1	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.46~8.52 (m, 1H), 8.23~8.32 (m, 1H), 7.95~8.02 (m, 1H), 7.61~7.68 (m, 1H), 7.49~7.59 (m, 1H), 7.21~7.32 (m, 1H), 4.39~4.65 (m, 1H), 3.71~3.89 (m, 2H), 3.49~3.61 (m, 1H), 3.34~3.42 (m, 2H), 3.10 (d, J=13.6Hz, 1H), 1.69~2.06 (m, 6H)。	477/479	A14B01C01
	2285_D2	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.45~8.53 (m, 1H), 8.23~8.32 (m, 1H), 7.94~8.01 (m, 1H), 7.61~7.69 (m, 1H), 7.48~7.59 (m, 1H), 7.22~7.31 (m, 1H), 4.93~4.95 (m, 1H), 4.75~4.86 (m, 1H), 4.10~4.28 (m, 1H), 3.68~3.82 (m, 1H), 3.39~3.62 (m, 2H), 2.98~3.13 (m, 1H), 2.06 (s, 6H)。	477/479	A14B01C01
	2286_D1	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.43~8.53 (m, 1H), 8.23~8.34 (m, 1H), 7.45~7.68 (m, 3H), 4.41~4.65 (m, 1H), 3.67~3.88 (m, 2H), 3.50~3.59 (m, 1H), 3.34~3.43 (m, 1H), 3.04~3.17 (m, 1H), 1.67~2.06 (m, 6H)。	479	A14B01C02

【0097】

10

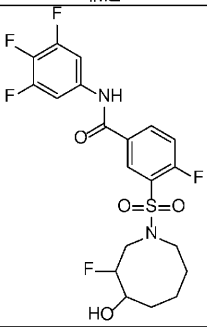
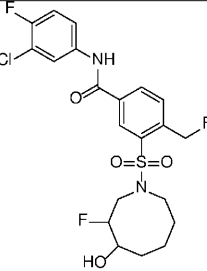
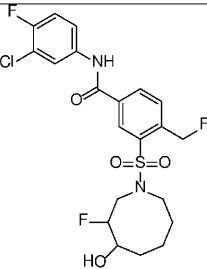
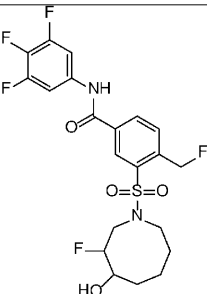
20

30



【表 1 - 1 1】

(表 1 の続き)

構造	化合物ID	<sup>1</sup> H NMR	MS(M+H) <sup>+</sup>	合成法
	2286_D2	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.45~8.50 (m, 1H), 8.24~8.31 (m, 1H), 7.49~7.66 (m, 3H), 4.78~4.83 (m, 1H), 4.11~4.26 (m, 1H), 3.67~3.78 (m, 1H), 3.42~3.62 (m, 2H), 3.03~3.13 (m, 1H), 1.63~2.07 (m, 6H)。	479	A14B01C02
	2287_D1		491/493	A14B02C01
	2287_D2		491/493	A14B02C01
	2288_D1		493	A14B02C02

10

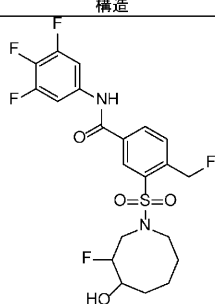
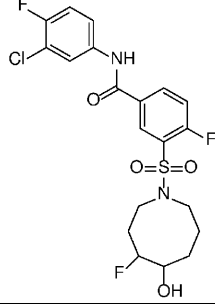
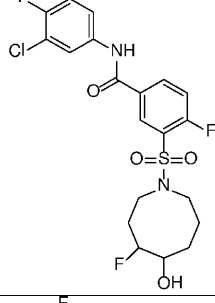
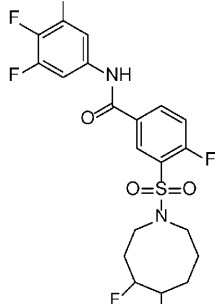
20

30

【 0 0 9 8 】

【表 1 - 1 2】

(表 1 の続き)

構造	化合物ID	<sup>1</sup> H NMR	MS(M+H) <sup>+</sup>	合成法
	2288_D2		493	A14B02C02
	2293_D1		477/479	A12B01C01
	2293_D2		477/479	A12B01C01
	2294_D1	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.45~8.47 (m, 1H), 8.24~8.26(m, 1H), 7.49~7.63(m, 3H), 4.53~4.65 (m, 1H), 4.19~4.24(m, 1H), 3.74~3.76(m, 1H), 3.52~3.56 (m, 1H), 3.03~3.09(m, 2H), 1.82~2.13(m, 6H)。	479	A12B01C02

10

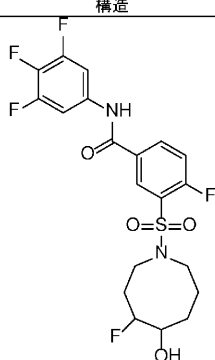
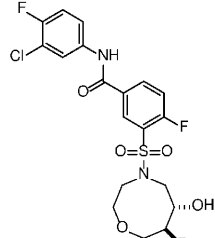
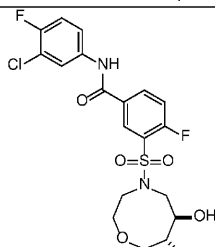
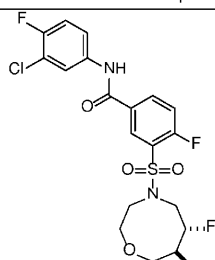
20

30

【 0 0 9 9 】

【表 1 - 13】

(表 1 の続き)

構造	化合物ID	<sup>1</sup> H NMR	MS(M+H) <sup>+</sup>	合成法
	2294_D2	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.44~8.46 (m, 1H), 8.23~8.26(m, 1H), 7.51~7.63(m, 3H), 4.79~4.92 (m, 1H), 4.26~4.32(m, 1H), 3.57~3.66(m, 2H), 3.10~3.20 (m, 1H), 2.99~3.04(m, 1H), 1.75~2.30(m, 6H)。	479	A12B01C02
	2297_Trans1	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.47 (dd, J=2.0, 6.5Hz, 1H), 8.22~8.32 (m, 1H), 7.97(dd, J=2.5, 6.5Hz, 1H), 7.67~7.58(m, 1H), 7.53(t, J=9.3Hz, 1H), 7.25(t, J=8.9Hz, 1H), 4.28~4.48 (m, 1H), 4.08~4.26(m, 2H), 4.01 (dt, J=5.8, 12.3Hz, 1H), 3.70~3.90 (m, 2H), 3.44~3.59(m, 2H), 3.33~3.37 (m, 1H), 3.27(brs, 1H)。	479/481	A21B01C01 レジオマー(Regiomers)は超臨界液体クロマトグラフィ(SUPERCritical FLUID CHOMATOGRAPHY)によって分離した。 AD-3S_5_5_40_3 ML_T35. M
	2297_Trans2	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.47 (dd, J=2.0, 6.5Hz, 1H), 8.26(dt, J=2.3, 5.4Hz, 1H), 7.96(dd, J=2.5, 6.5Hz, 1H), 7.62(td, J=3.3, 8.9Hz, 1H), 7.52(t, J=9.4Hz, 1H), 7.25(t, J=9.0Hz, 1H), 4.28~4.48(m, 1H), 4.10~4.27(m, 2H), 4.01(dt, J=5.6, 12.4Hz, 1H), 3.71~3.89(m, 2H), 3.44~3.58(m, 2H), 3.33~3.37 (m, 1H), 3.26~3.30(m, 1H)。	479/481	A21B01C01 レジオマー(Regiomers)は超臨界液体クロマトグラフィ(SUPERCritical FLUID CHOMATOGRAPHY)によって分離した。 AD-3S_5_5_40_3 ML_T35. M
	2301_Trans1	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.48 (dd, J=2.3, 6.8Hz, 1H), 8.27(ddd, J=2.3, 4.7, 8.6Hz, 1H), 7.97(dd, J=2.5, 6.5Hz, 1H), 7.59~7.65(m, 1H), 7.49~7.57(m, 1H), 7.25(t, J=8.9Hz, 1H), 4.69(d, J=3.0Hz, 1H), 4.57(d, J=3.3Hz, 1H), 3.95~4.03(m, 1H), 3.81~3.93(m, 2H), 3.68~3.80(m, 2H), 3.55~3.67 (m, 2H), 3.49(d, J=14.3Hz, 1H), 3.27(brs, 1H)。	479/481	A22B01C01 レジオマー(Regiomers)は超臨界液体クロマトグラフィ(SUPERCritical FLUID CHOMATOGRAPHY)によって分離した。 AD-3S_5_5_40_3 ML_T35. M

10

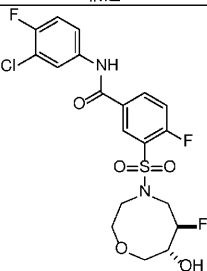
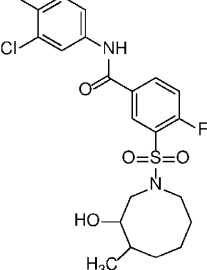
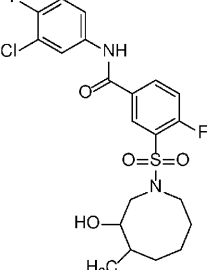
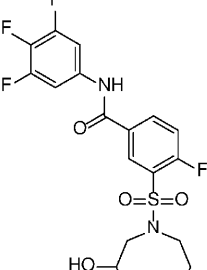
20

30

【0100】

【表 1 - 1 4】

(表 1 の続き)

構造	化合物ID	<sup>1</sup> H NMR	MS(M+H) <sup>+</sup>	合成法
	2301_Trans2	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.48 (dd, J=2.3, 6.8Hz, 1H), 8.27(m, 1H), 7.97(dd, J=2.5, 6.5Hz, 1H), 7.58~7.67(m, 1H), 7.53(dd, J=8.9, 9.9Hz, 1H), 7.25(t, J=8.9Hz, 1H), 4.69(dt, J=2.9, 8.3Hz, 1H), 4.57(d, J=3.0Hz, 1H), 3.99(m, 1H), 3.81~3.93(m, 2H), 3.68~3.80(m, 2H), 3.55~3.67(m, 2H), 3.49(d, J=14.3Hz, 1H), 3.25~3.29(m, 1H)。	479/481	A22B01C01 レジオマー(Regiomers)は超臨界液体クロマトグラフィ(SUPERCritical FLUID CHOMATOGRAPHY)によって分離した。 AD-3S_5_5_40_3 ML_T35. M
	2309_D1		473/475	A10B01C01
	2309_D2		473/475	A10B01C01
	2310_D1	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.44~8.47(m, 1H), 8.24~8.26(m, 1H), 7.52~7.63(m, 3H), 4.01~4.03(m, 1H), 3.44~3.54(m, 2H), 3.09~3.15(m, 2H), 2.10~2.13(m, 1H), 1.69~1.79(m, 5H), 1.47~1.63(m, 1H), 1.04~1.06(m, 3H)。	475	A10B01C02

10

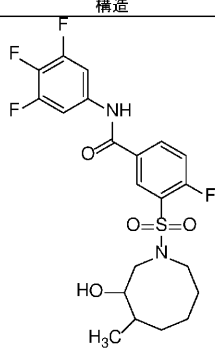
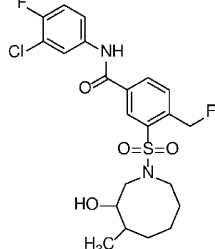
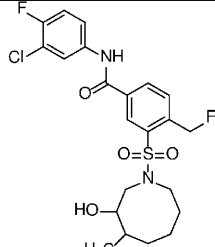
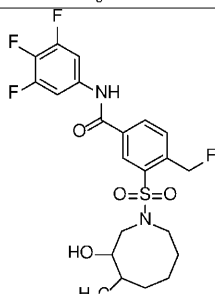
20

30

【 0 1 0 1】

【表 1 - 15】

(表 1 の続き)

構造	化合物ID	<sup>1</sup> H NMR	MS(M+H) <sup>+</sup>	合成法
	2310_D2	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.45~8.47 (m, 1H), 8.23~8.26(m, 1H), 7.50~7.64(m, 3H), 3.48~3.63 (m, 3H), 2.96~3.03(m, 2H), 1.56~2.06(m, 7H), 1.09~1.11 (m, 3H)。	475	A10B01C02
	2311_D1		487/489	A10B02C01
	2311_D2		487/489	A10B02C01
	2312_D1	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.32 (s, 1H), 8.23~8.26(m, 1H), 7.92~7.94(m, 1H), 7.61~7.65 (m, 2H), 5.95(s, 1H), 5.83(s, 1H), 3.96~4.00(m, 1H), 3.47~3.54 (m, 2H), 3.15~3.21(m, 2H), 2.06~2.12(m, 1H), 1.69~1.81 (m, 5H), 1.45~1.47(m, 1H), 1.03~1.05(m, 3H)。	489	A10B02C02

10

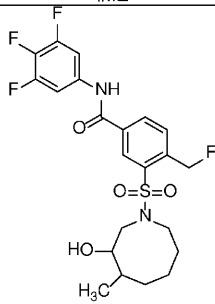
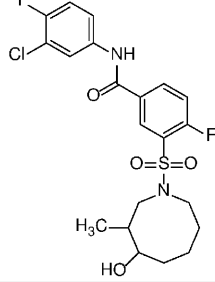
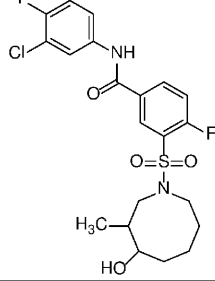
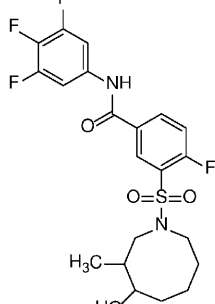
20

30

【 0 1 0 2 】

【表 1 - 16】

(表 1 の続き)

構造	化合物ID	$^1\text{H}$ NMR	MS(M+H) <sup>+</sup>	合成法
	2312_D2	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, MeOD) $\delta$ 8.32 (s, 1H), 8.22~8.25(m, 1H), 7.92~7.94(m, 1H), 7.61~7.65(m, 2H), 5.96(s, 1H), 5.84(s, 1H), 3.48~3.60(m, 3H), 3.07~3.12(m, 2H), 1.59~1.92(m, 7H), 1.08~1.10(m, 3H)。	489	A10B02C02
	2313_D1	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, MeOD) $\delta$ 8.43~8.46(m, 1H), 8.20~8.25(m, 1H), 7.80~7.97(m, 1H), 7.62~7.65(m, 1H), 7.49~7.53(m, 1H), 7.25~7.29(m, 1H), 3.25~3.40(m, 3H), 3.10~3.13(m, 2H), 2.04~2.14(m, 3H), 1.70~1.81(m, 4H), 1.01~1.03(m, 3H)。	473/475	A11B01C01
	2313_D2	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, MeOD) $\delta$ 8.44~8.47(m, 1H), 8.20~8.25(m, 1H), 7.80~7.97(m, 1H), 7.60~7.65(m, 1H), 7.48~7.53(m, 1H), 7.24~7.29(m, 1H), 3.94~3.97(m, 1H), 3.26~3.40(m, 3H), 3.08~3.11(m, 1H), 2.30~2.35(m, 1H), 1.60~2.06(m, 6H), 0.96~0.98(m, 3H)。	473/475	A11B01C01
	2314_D1		475	A11B01C02

10

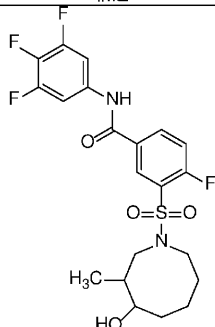
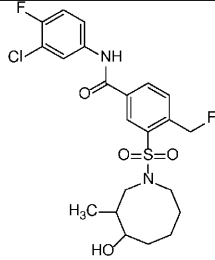
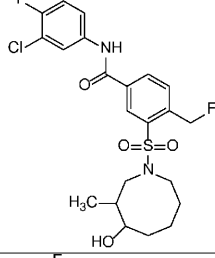
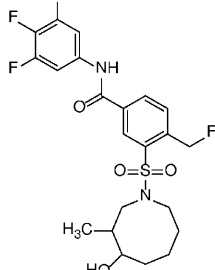
20

30

【 0 1 0 3 】

## 【表 1 - 17】

(表 1 の続き)

構造	化合物ID	<sup>1</sup> H NMR	MS(M+H) <sup>+</sup>	合成法
	2314_D2		475	A11B01C02
	2315_D1		487/489	A11B02C01
	2315_D2		487/489	A11B02C01
	2316_D1		489	A11B02C02

10

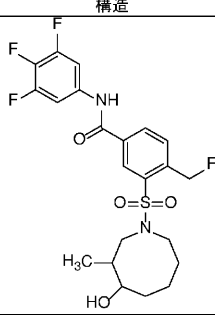
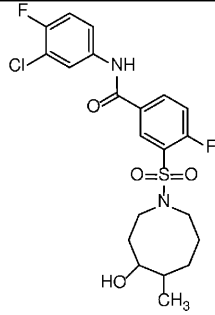
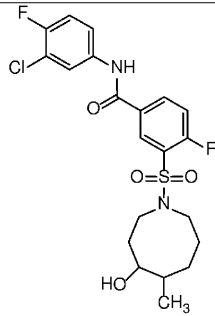
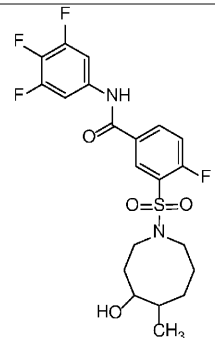
20

30

【 0 1 0 4 】

【表 1 - 18】

(表 1 の続き)

構造	化合物ID	<sup>1</sup> H NMR	MS(M+H) <sup>+</sup>	合成法
	2316_D2	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.29 (s, 1H), 8.21~8.24(m, 1H), 7.91~7.93(m, 1H), 7.61~7.65(m, 2H), 5.94(s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.95~3.97(m, 1H), 3.32~3.42(m, 3H), 3.10~3.14 (m, 1H), 2.30~2.35(m, 1H), 1.60~1.94(m, 6H), 0.96~0.98 (m, 3H)。	489	A11B02C02
	2317_D1		473/475	A07B01C01
	2317_D2		473/475	A07B01C01
	2318_D1		475	A07B01C02

10

20

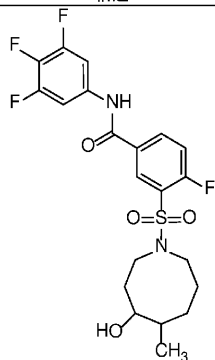
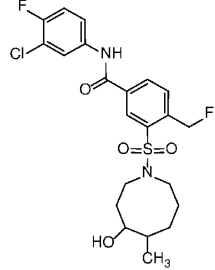
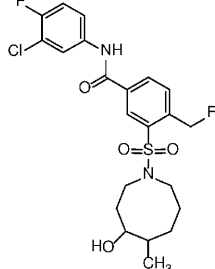
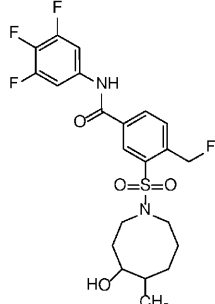
30

【0105】



【表 1 - 19】

(表 1 の続き)

構造	化合物ID	<sup>1</sup> H NMR	MS(M+H) <sup>+</sup>	合成法
	2318_D2		475	A07B01C02
	2319_D1		487/489	A07B02C01
	2319_D2		487/489	A07B02C01
	2320_D1		489	A07B02C02

10

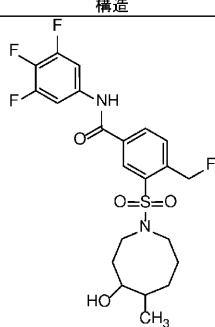
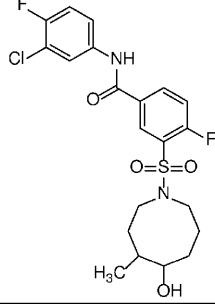
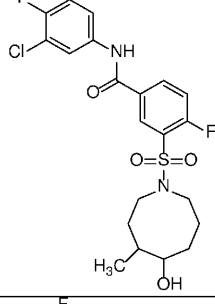
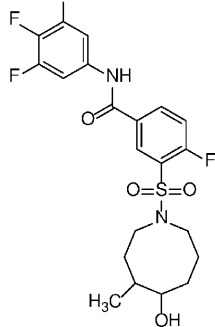
20

30

【 0 1 0 6 】

【表 1 - 20】

(表 1 の続き)

構造	化合物ID	<sup>1</sup> H NMR	MS(M+H) <sup>+</sup>	合成法
	2320_D2		489	A07B02C02
	2321_D1	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.44~8.46 (m, 1H), 8.20~8.25(m, 1H), 7.97~7.99(m, 1H), 7.60~7.65 (m, 1H), 7.48~7.52(m, 1H), 7.25~7.29(m, 1H), 3.72~3.78 (m, 2H), 3.50~3.55(m, 1H), 3.00~3.05(m, 1H), 2.84~2.88 (m, 1H), 1.63~2.02(m, 7H), 1.18~1.20(m, 3H)。	473/475	A13B01C01
	2321_D2	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.44~8.46 (m, 1H), 8.20~8.25(m, 1H), 7.97~7.99(m, 1H), 7.60~7.65 (m, 1H), 7.48~7.52(m, 1H), 7.25~7.29(m, 1H), 3.90~3.92 (m, 1H), 3.61~3.65(m, 1H), 3.48~3.50(m, 1H), 3.05~3.19 (m, 2H), 1.52~2.08(m, 7H), 1.04~1.06(m, 3H)。	473/475	A13B01C01
	2322_D1		475	A13B01C02

10

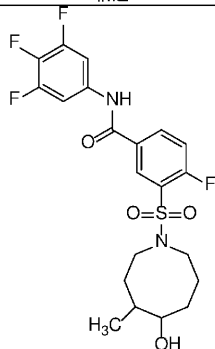
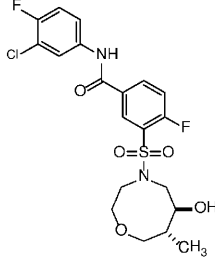
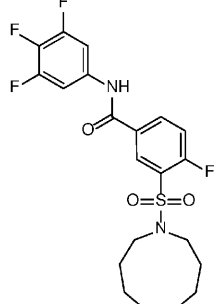
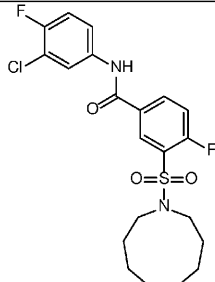
20

30

【 0 1 0 7 】

【表 1 - 2 1】

(表 1 の続き)

構造	化合物ID	<sup>1</sup> H NMR	MS(M+H) <sup>+</sup>	合成法
	2322_D2		475	A13B01C02
	2325	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.48 (dd, J=2.3, 6.8Hz, 1H), 8.25(m, 1H), 7.96(dd, J=2.6, 6.7Hz, 1H), 7.58~7.66(m, 1H), 7.52(dd, J=9.0, 9.8Hz, 1H), 7.25(t, J=8.9Hz, 1H), 3.80~3.93(m, 2H), 3.67~3.76(m, 1H), 3.34~3.66(m, 6H), 1.87~2.00(m, 1H), 0.97(d, J=6.8Hz, 3H)。	475/477	A20B01C01
	2435		459	A27B01C02
	2436		457/459	A27B01C01

10

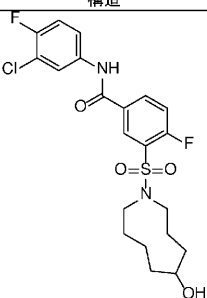
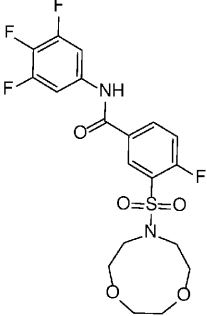
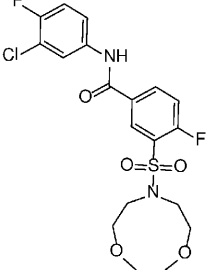
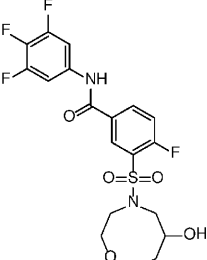
20

30

【 0 1 0 8 】

【表 1 - 2 2】

(表 1 の続き)

構造	化合物ID	$^1\text{H}$ NMR	MS(M+H) <sup>+</sup>	合成法
	2448	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, MeOD) $\delta$ 8.45~8.43 (dd, 1H), 8.22~8.24(m, 1H), 7.95~7.97(m, 1H), 7.60~7.64(m, 1H), 7.47~7.52(t, 1H), 7.23~7.28(t, 1H), 4.02(m, 1H), 3.33~3.37(m, 2H), 3.13~3.17(m, 2H), 1.83~1.97(m, 8H), 1.67~1.70(m, 2H)。	473/475	A28B01C01
	2483	$^1\text{H}$ NMR(400MHz, MeOD) $\delta$ 8.47 (dd, J=6.52, 2.01Hz, 1H), 8.21~8.30(m, 1H), 7.47~7.67(m, 3H), 3.87~3.99(m, 4H), 3.76(s, 4H), 3.43~3.54(m, 4H)。	463	A26B01C02
	2484		461/463	A26B01C01
	2518		463/465	A17B01C02

10

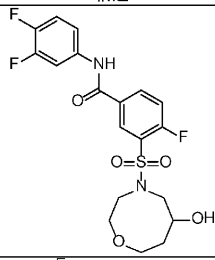
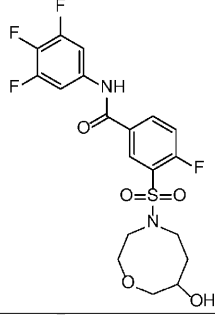
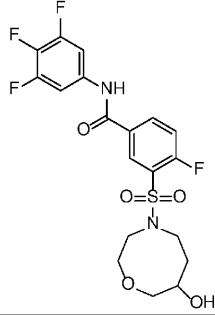
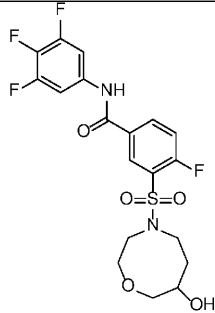
20

30

【 0 1 0 9 】

【表 1 - 23】

(表 1 の続き)

構造	化合物ID	<sup>1</sup> H NMR	MS(M+H) <sup>+</sup>	合成法
	2519		445/447	A17B01C03
	2520		463/465	A18B01C02
	2520_E1		463/465	A18B01C02 エナンチオマーは超臨界液体 クロマトグラフィ(SUPERCritical FLUID CHOMATOGRAPHY)によって 分離した。
	2520_E2		463/465	A18B01C02 エナンチオマーは超臨界液体 クロマトグラフィ(SUPERCritical FLUID CHOMATOGRAPHY)によって 分離した。

10

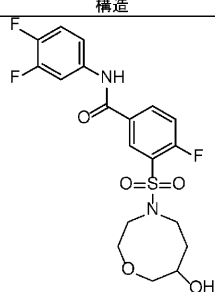
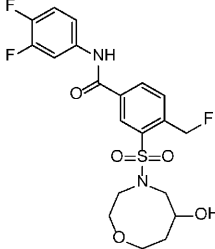
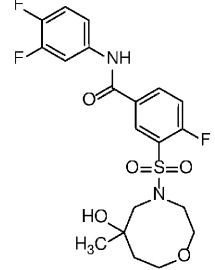
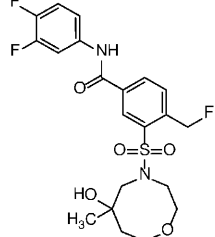
20

30

【0110】

【表 1 - 2 4】

(表 1 の続き)

構造	化合物ID	<sup>1</sup> H NMR	MS(M+H) <sup>+</sup>	合成法
	2521		445/447	A18B01C03
	2527		459	A17B02C03
	2533	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.43~8.52 (m, 1H), 8.22~8.32(m, 1H), 7.76~7.91(m, 1H), 7.39~7.56 (m, 2H), 7.22~7.32(m, 1H), 3.67~3.87(m, 4H), 3.35~3.56 (m, 3H), 3.12~3.24(m, 1H), 2.01~2.14(m, 1H), 1.68~1.79 (m, 1H), 1.26(s, 3H)。	441 (M-18) <sup>+</sup>	A19B01C03
	2534		455/495 (M-18) <sup>+</sup> / (M+23) <sup>+</sup>	A19B02C03

10

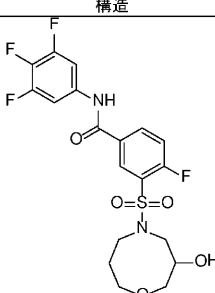
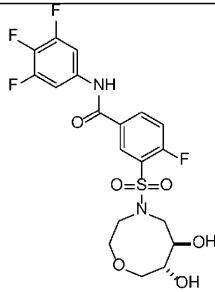
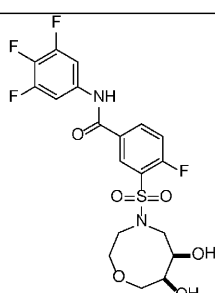
20

30

【 0 1 1 1 】

【表 1 - 25】

(表 1 の続き)

構造	化合物ID	<sup>1</sup> H NMR	MS(M+H) <sup>+</sup>	合成法
	2584	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.46~8.48 (dd, 1H), 8.22~8.26(m, 1H), 7.57~7.61(dd, 2H), 7.49~7.54 (dd, 1H), 3.96~3.99(m, 1H), 3.87~3.91(dd, 1H), 3.69~3.84 (m, 4H), 3.58~3.62(dd, 1H), 3.07~3.15(m, 2H), 2.05~2.14 (m, 1H), 1.85~1.92(m, 1H)。	463	A23B01C02
	2580_Trans	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.46~8.48 (dd, 1H), 8.23~8.25(m, 1H), 7.51~7.61(m, 3H), 4.03(m, 1H), 3.86~3.87(m, 2H), 3.68~3.73 (m, 2H), 3.54~3.57(m, 3H), 3.26~3.22(m, 2H)。	479	A24B01C02
	2580_Cis	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.45~8.47 (dd, 1H), 8.23~8.27(m, 1H), 7.49~7.61(m, 3H), 4.10~4.18 (m, 2H), 3.92~4.00(m, 2H), 3.59~3.71(m, 4H), 3.26~3.29 (m, 1H), 3.06~3.12(m, 1H)。	479	A25B01C02

10

20

## 【0112】

本発明の化合物は、1つ以上の立体中心を持つ場合があるが、各立体中心は、R 構成又は S 構成のいずれかにおいて独立して存在する場合がある。一実施形態では、本明細書に記載の化合物は、光学活性体又はラセミ体で存在する。本明細書に記載の化合物は、本明細書に記載の治療的に有用な特性を持つラセミ体、光学活性体、位置異性体、及び立体異性体、又はこれらの組み合わせを含むことを理解すべきである。

30

## 【0113】

光学活性体の調製は、非限定的な例として、再結晶技法によるラセミ体の分解、光学活性出発材料からの合成、キラル合成、又はキラル固定相を使用したクロマトグラフィ分離を含む、任意の好適な様式で達成される。一実施形態では、1つ以上の異性体の混合物が、本明細書に記載の治療化合物として利用される。別の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、1つ以上のキラル中心を含む。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、並びに / 或いはエナンチオマー及び / 又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り調製される。化合物及びその異性体の分解は、非限定的な例として、化学プロセス、酵素プロセス、分別結晶化、蒸留、及びクロマトグラフィを含む任意の手段により達成される。

40

## 【0114】

一実施形態では、本発明の化合物は互変異性体として存在してもよい。すべての互変異性体は、本明細書に提示する化合物の範囲内に含まれる。

## 【0115】

本明細書に記載の化合物は、また、1つ以上の原子が、同じ原子番号を有するが、原子質量又は質量数が通常天然に見出される原子質量又は質量数とは異なる原子で置き換えられる同位体標識化合物も含む。本明細書に記載の化合物に含むのに好適な同位体の例としては、<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>36</sup>Cl、<sup>18</sup>F、<sup>123</sup>I、<sup>125</sup>I、

50

$^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、及び $^{35}\text{S}$ が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、同位体標識化合物は、薬物及び/又は基質組織分布試験において有用である。別の実施形態では、重水素などのより重い同位体による置換によって、より大きな代謝安定性(例えば、インビボ半減期の増加又は用量要件の低減)がもたらされる。更に別の実施形態において、陽電子放出同位体(例えば、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、及び $^{13}\text{N}$ など)による置換は、基質受容体占有率を検証するための陽電子放射トポグラフィー(PET)試験において有用である。同位体標識化合物は、任意の好適な方法により、又は別途用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用するプロセスにより調製される。

#### 【0116】

一実施形態では、本明細書に記載の化合物は、発色団若しくは蛍光部分、生物発光標識、又は化学発光標識の使用を含むが、これらに限定されない他の手段により標識される。

#### 【0117】

本明細書に記載される化合物、及び異なる置換基を有する他の関連化合物は、本明細書に記載される技法及び材料を用い、また、例えば、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1~17 (John Wiley and Sons, 1991)、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1~5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions, Volumes 1~40 (John Wiley and Sons, 1991)、Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)、March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley, 1992)、Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001)、及びGreen and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999)に記載される技法及び材料を用いて、合成される(これらはすべて、かかる開示に対してその全体が参照により本明細書に組み込まれる)。本明細書に記載の化合物の一般的な調製方法は、本明細書に提供する式で見出される種々の部分の導入のための適切な試薬及び条件の使用により改変される。

#### 【0118】

本明細書に記載の化合物は、商業的供給源から入手可能であるか、又は本明細書に記載の手順を使用して調製される化合物から開始する任意の好適な手順を使用して合成される。

#### 【0119】

一実施形態では、反応性官能基(ヒドロキシ基、アミノ基、イミノ基、チオ基、又はカルボキシ基など)は、反応における望ましくない関与を回避するために保護される。保護基を使用し、反応性部分の一部又は全部をブロックし、そのような基が、保護基が除去されるまで化学反応に関与しないようにする。別の実施形態では、各保護基は、異なる手段により除去可能である。完全に異種の反応条件下で切断される保護基は、異なる除去の要件を満たす。

#### 【0120】

一実施形態では、保護基は、酸、塩基、還元条件(例えば、水素化分解など)、及び/又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などの基は、酸に不安定であり、水素化分解によって除去可能なCbz基、及び塩基に不安定なFmoc基で保護されたアミノ基の存在下でカルボキシ及びヒドロキシ反応性部分を保護するために用いられる。カルボン酸及びヒドロキシ反応性部分は、t-ブチルカルバメートなどの酸不安定性基、又は酸及び塩基の両方に安定性で



あるが、加水分解で除去可能であるカルバメートでブロックされたアミンの存在下で、メチル基、エチル基、及びアセチル基などであるがこれらに限定されない塩基不安定性基でブロックされる。

【0121】

本発明の方法

本発明は、個体に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、HBV感染を治療することを要する個体においてHBV感染を治療する方法を提供する。

【0122】

本発明は、個体に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、HBV感染に伴うウイルス負荷を低減させることを要する個体においてHBV感染に伴うウイルス負荷を低減させる方法も提供する。

10

【0123】

本発明は、個体に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、HBV感染の再発を低減させることを要する個体においてHBV感染の再発を低減させる方法も提供する。

【0124】

本発明は、個体に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、HBV感染の有害な生理学的影響を低減させることを要する個体においてHBV感染の有害な生理学的影響を低減させる方法を更に提供する。

【0125】

本発明は、個体に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、HBV感染による肝損傷の寛解を誘発することを要する個体においてHBV感染による肝損傷の寛解を誘発する方法を更に提供する。

20

【0126】

本発明は、個体に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、HBV感染の長期的抗ウイルス療法の生理学的影響を低減させることを要する個体においてHBV感染の長期的抗ウイルス療法の生理学的影響を低減させる方法も提供する。

【0127】

本発明は、個体に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、HBV感染を予防的に治療することを要する個体においてHBV感染を予防的に治療する方法であって、個体が潜伏性HBV感染に罹患している、方法も提供する。

30

【0128】

一実施形態では、本明細書に記載される方法は、HBVポリメラーゼ阻害剤、免疫調節剤、ペグ化インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、カプシド集合調節剤、逆転写酵素阻害剤、シクロフィリン/TNF阻害剤、TLRアゴニスト、及びHBVワクチン、並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つの追加の治療剤を個体に投与することを更に含む。別の実施形態では、本発明の化合物及び少なくとも1つの追加の治療剤を共配合する。更に別の実施形態では、本発明の化合物及び少なくとも1つの追加の治療剤を同時投与する。

【0129】

一実施形態では、本発明の化合物を投与することによって、HBV感染を予防的に治療することを要する個体においてHBV感染を予防的に治療することにおいて同様の結果を達成するために要求される少なくとも1つの追加の治療剤を単独で投与することと比較して、より低用量又は低頻度で少なくとも1つの追加の治療剤を投与することが可能となる。

40

【0130】

一実施形態では、本発明の化合物を投与することによって、HBVポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、異なるカプシド集合調節剤、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、個体におけるウイルス負荷をより大きい程度、又はより速い速度で

50

、低減させる。

【 0 1 3 1 】

一実施形態では、本発明の化合物を投与することによって、HBVポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、カプシド集合調節剤、抗ウイルス化合物、及びそ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、ウイルス変異又はウイルス抵抗性の発生率を低下させる。

【 0 1 3 2 】

本発明は、個体に治療有効量の本発明の化合物を単独で又は逆転写酵素阻害剤と組み合わせて投与することによって、HBVウイルス負荷を低下させること、及び個体に治療有効量のHBVワクチンを更に投与することを含む、HBV感染を治療することを要する個体においてHBV感染を治療する方法も提供する。

10

【 0 1 3 3 】

一実施形態では、本発明の方法は、対象のHBVウイルス負荷のモニタリングを更に含み、方法は、HBVウイルスが検出不能となるような期間実施される。

【 0 1 3 4 】

したがって、一実施形態では、本明細書は、個体に治療有効量の式Iの化合物又はその医薬的に許容される塩を投与することを含む、HBV感染を治療する必要のある個体においてHBV感染を治療する方法を提供する。

【 0 1 3 5 】

別の実施形態では、本明細書は、個体に治療有効量の化合物2039、又はその医薬的に許容される塩を投与することを含む、HBV感染を治療することを要する個体においてHBV感染を治療する方法を提供する。

20

【 0 1 3 6 】

別の実施形態では、本明細書は、個体に治療有効量の化合物2039\_\_E1、又はその医薬的に許容される塩を投与することを含む、HBV感染を治療することを要する個体においてHBV感染を治療する方法を提供する。

【 0 1 3 7 】

別の実施形態では、本明細書は、個体に治療有効量の化合物2039\_\_E2、又はその医薬的に許容される塩を投与することを含む、HBV感染を治療することを要する個体においてHBV感染を治療する方法を提供する。

30

【 0 1 3 8 】

別の実施形態では、本明細書は、個体に治療有効量の化合物2040、又はその医薬的に許容される塩を投与することを含む、HBV感染を治療することを要する個体においてHBV感染を治療する方法を提供する。

【 0 1 3 9 】

別の実施形態では、本明細書は、個体に治療有効量の化合物2040\_\_E1、又はその医薬的に許容される塩を投与することを含む、HBV感染を治療することを要する個体においてHBV感染を治療する方法を提供する。

【 0 1 4 0 】

別の実施形態では、本明細書は、個体に治療有効量の化合物2040\_\_E2、又はその医薬的に許容される塩を投与することを含む、HBV感染を治療することを要する個体においてHBV感染を治療する方法を提供する。

40

【 0 1 4 1 】

別の実施形態では、本明細書は、個体に治療有効量の化合物2285\_\_D1、又はその医薬的に許容される塩を投与することを含む、HBV感染を治療することを要する個体においてHBV感染を治療する方法を提供する。

【 0 1 4 2 】

別の実施形態では、本明細書は、個体に治療有効量の化合物2285\_\_D2、又はその医薬的に許容される塩を投与することを含む、HBV感染を治療することを要する個体においてHBV感染を治療する方法を提供する。

50

## 【 0 1 4 3 】

別の実施形態では、本明細書は、個体に治療有効量の化合物 2 4 3 5、又はその医薬的に許容される塩を投与することを含む、H B V 感染を治療することを要する個体において H B V 感染を治療する方法を提供する。

## 【 0 1 4 4 】

別の実施形態では、本明細書は、個体に治療有効量の化合物 2 4 3 6、又はその医薬的に許容される塩を投与することを含む、H B V 感染を治療することを要する個体において H B V 感染を治療する方法を提供する。

## 【 0 1 4 5 】

別の実施形態では、本明細書は、個体に治療有効量の化合物 2 5 2 0、又はその医薬的に許容される塩を投与することを含む、H B V 感染を治療することを要する個体において H B V 感染を治療する方法を提供する。

10

## 【 0 1 4 6 】

別の実施形態では、本明細書は、個体に治療有効量の化合物 2 5 2 0 \_\_ E 1、又はその医薬的に許容される塩を投与することを含む、H B V 感染を治療することを要する個体において H B V 感染を治療する方法を提供する。

## 【 0 1 4 7 】

別の実施形態では、本明細書は、個体に治療有効量の化合物 2 5 2 0 \_\_ E 2、又はその医薬的に許容される塩を投与することを含む、H B V 感染を治療することを要する個体において H B V 感染を治療する方法を提供する。

20

## 【 0 1 4 8 】

## 併用療法

本発明の化合物は、H B V 感染の治療に有用な 1 つ又は 2 つ以上の追加の化合物との組み合わせで有用となるように意図される。これらの追加の化合物は、本発明の化合物、或いは H B V 感染の症状若しくは影響を治療、予防、又は低減することが既知である化合物を含んでもよい。このような化合物としては、H B V ポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、文献記載のカプシド集合調節剤、逆転写酵素阻害剤、T L R アゴニスト、並びに H B V のライフサイクルに影響を及ぼす、かつ / 又は H B V 感染の転帰に影響を及ぼす異なる又は未知の機序を伴う他の薬剤が挙げられるが、これらに限定されない。

30

## 【 0 1 4 9 】

非限定的な例では、本発明の化合物は、以下からなる群から選択される 1 つ又は 2 つ以上の薬剤（又はその塩）と併用されてもよい。

H B V 逆転写酵素阻害剤、並びに、ラミブジン（3 T C、Z e f f i x、H e p t o v i r、E p i v i r、及び E p i v i r - H B V）、エンテカビル（B a r a c l u d e、E n t a v i r）、アデホビルジピボキシル（H e p s a r a、P r e v e o n、b i s - P O M P M E A）、テノホビルジソプロキシルフマレート（V i r e a d、T D F、又は P M P A）が挙げられるがこれらに限定されない D N A 及び R N A ポリメラーゼ阻害剤；

40

インターフェロンアルファ（I F N - ）、インターフェロンラムダ（I F N - ）、及びインターフェロンガンマ（I F N - ）が挙げられるがこれらに限定されないインターフェロン；

ウイルス侵入阻害剤；

ウイルス成熟阻害剤；

B A Y 4 1 - 4 1 0 9 などの、しかしこれらに限定されない、文献記載のカプシド集合調節剤；

逆転写酵素阻害剤；

T L R アゴニスト；並びに

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）-

50

N - ( 1 - プロモ - 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 )、及び類似の類似体などの、しかしこれらに限定されない、異なる又は未知の機序の薬剤。

#### 【 0 1 5 0 】

一実施形態では、追加の治療剤はインターフェロンである。「インターフェロン」又は「IFN」なる用語は、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、高度に相同な種特異的タンパク質のファミリーの任意のメンバーを指す。ヒトインターフェロンは、以下の3つのクラス、すなわちインターフェロ - アルファ ( IFN - )、インターフェロ - ベータ ( IFN - )、及びインターフェロ - オメガ ( IFN - ) を含む I 型、インターフェロ - ガンマ ( IFN - ) を含む II 型、並びにインターフェロ - ラムダ ( IFN - ) を含む III 型にグループ化される。開発され、市販されている組換え型のインターフェロンは、本明細書で使用する時、「インターフェロン」なる用語により包含される。化学修飾インターフェロン又は変異インターフェロンなどのインターフェロンのサブタイプも、本明細書で使用する時、「インターフェロン」なる用語に包含される。化学修飾インターフェロンとしては、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挙げられる。インターフェロンの例としては、インターフェロ - アルファ - 2 a、インターフェロ - アルファ - 2 b、インターフェロ - アルファ - n 1、インターフェロ - ベータ - 1 a、インターフェロ - ベータ - 1 b、インターフェロ - ラムダ - 1、インターフェロ - ラムダ - 2、及びインターフェロ - ラムダ - 3 が挙げられるが、これらに限定されない。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 - アルファ - 2 a 及びペグ化インターフェロ - アルファ - 2 b が挙げられる。

10

20

#### 【 0 1 5 1 】

したがって、一実施形態では、式 I の化合物は、インターフェロ - アルファ ( IFN - )、インターフェロ - ベータ ( IFN - )、インターフェロ - ラムダ ( IFN - )、及びインターフェロ - ガンマ ( IFN - ) からなる群から選択されるインターフェロンと併用投与することができる。1つの特定の実施形態では、インターフェロンは、インターフェロ - アルファ - 2 a、インターフェロ - アルファ - 2 b、又はインターフェロ - アルファ - n 1 である。別の特定の実施形態では、インターフェロ - アルファ - 2 a 又はインターフェロ - アルファ - 2 b はペグ化されている。好ましい実施形態では、インターフェロ - アルファ - 2 a はペグ化インターフェロ - アルファ - 2 a ( PEGASS ) である。

30

#### 【 0 1 5 2 】

別の実施形態では、追加の治療剤は逆転写酵素阻害剤であって、かつこれは、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、2' , 3' - ジデオキシアデノシン、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、アテビラビン、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、シドホビル、エファビレンツ、ネビラビン、デラビルジン、及びエトラビリンのうちの少なくとも1つである。

40

#### 【 0 1 5 3 】

一実施形態では、追加の治療剤は、TLR - 7 アゴニスト若しくは TLR - 9 アゴニストなどの TLR 調節因子又は TLR アゴニストである。併用療法 of 更なる実施形態では、TLR 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 ( メチル [ 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 ] アセテート ) からなる群から選択される。

#### 【 0 1 5 4 】

本明細書で提供する方法のいずれかにおいて、方法は、少なくとも1つのHBVワクチン、ヌクレオシドHBV阻害剤、インターフェロン、又はこれらの任意の組み合わせを個

50

体に投与することを更に含んでもよい。一実施形態では、HBVワクチンは、RECOMBIVAX HB、ENGERIX-B、ELOVAC B、GENEVAC-B、及びSHANVAC Bからなる群から選択される。

【0155】

別の態様では、本明細書は、個体に治療有効量の本発明の化合物を単独で、又は逆転写酵素阻害剤と組み合わせて投与することによって、HBVウイルス負荷を低下させること、及び個体に治療有効量のHBVワクチンを更に投与することを含む、HBV感染を治療することを要する個体においてHBV感染を治療する方法を提供する。逆転写酵素阻害剤は、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、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 (Apricitabine)、アテビラビン (Atevirapine)、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、シドホビル、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、又はエトラビリンのうちの1つであってもよい。

10

【0156】

薬剤間には、相加的、相乗的、及び拮抗的の3つの種類の相互作用が存在する可能性がある。相加的相互作用とは、2つの薬剤の効果が、同じ用量で個別に取られた2つの薬剤の効果の合計と等しいことを意味する。相乗的相互作用とは、一緒に取られた2つの薬剤の効果が、同じ用量でのこれらの個別の効果の合計よりも大きいことを意味する。拮抗的相互作用とは、2つの薬剤の作用が、同じ用量で相互に独立して取られた2つの薬剤の作用の合計よりも小さいことを意味する。

20

【0157】

本明細書に記載される任意の併用療法では、例えば、Sigmoid-Emax式 (Holford & Scheiner, 19981, Clin. Pharmacokinetics, 6: 429~453)、Loewe加法の式 (Loewe & Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313~326)、及びメジアン効果式 (Chou & Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22: 27~55) などの適切な方法を使用して、相乗効果が計算される場合がある。上記で引用した各等式を実験データに適用し、対応するグラフを生成して、薬物併用の効果を評価するのに役立ててもよい。上記で引用した等式に関連付けられた対応するグラフは、それぞれ濃度-効果曲線、アイソボログラム曲線、及び組み合わせインデックス曲線である。

30

【0158】

投与 / 用量 / 処方

別の態様では、本明細書は、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩を、医薬的に許容される担体と一緒に含む医薬組成物を提供する。

【0159】

本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の投与量レベルは、患者に対して有毒にならずに、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である量の活性成分を得るように変動させてもよい。

40

【0160】

特に、選択された投与量レベルは、用いられる特定の化合物の活性、投与時間、化合物の排泄速度、治療期間、化合物と併用される他の薬物、化合物、又は物質、治療される患者の年齢、性別、体重、状態、全般的な健康状態、及び過去の病歴、並びに医学分野で周知の同様の因子を含む、種々の因子に依存する。

【0161】

当業者である医師、例えば、内科医又は獣医は、必要な医薬組成物の有効量を容易に決定し、処方する場合がある。例えば、内科医又は獣医は、で医薬組成物中に用いられる本発明の化合物の用量を、所望の治療効果を達成するために要求されるレベルより低いレベル開始し、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加させることができる。

50

【0162】

特定の実施形態では、投与の容易さ及び投与量の均一性のために、化合物を投与単位形態で処方することが特に有利である。本明細書で使用する時、投与単位形態とは、治療される患者のための単位投与量として適した物理的に異なる単位を指し、各単位には、要求される医薬賦形剤と関連して所望の治療効果を生じるように計算された所定量の治療化合物が含まれる。本発明の投薬単位形態は、(a)治療化合物の独特の特徴及び達成すべき特定の治療効果、並びに(b)患者におけるHBV感染の治療のためのそのような治療剤の配合/製剤化の技術に固有の制限により定められ、かつ直接的に依存している。

【0163】

一実施形態では、本発明の組成物は、1つ以上の医薬的に許容される賦形剤又は担体を使用して製剤化される。一実施形態では、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的に許容される担体を含む。

10

【0164】

投与される本発明の化合物は、約1 $\mu$ g～約10,000mg、約20 $\mu$ g～約9,500mg、約40 $\mu$ g～約9,000mg、約75 $\mu$ g～約8,500mg、約150 $\mu$ g～約7,500mg、約200 $\mu$ g～約7,000mg、約3050 $\mu$ g～約6,000mg、約500 $\mu$ g～約5,000mg、約750 $\mu$ g～約4,000mg、約1mg～約3,000mg、約10mg～約2,500mg、約20mg～約2,000mg、約25mg～約1,500mg、約30mg～約1,000mg、約40mg～約900mg、約50mg～約800mg、約60mg～約750mg、約70mg～約600mg、約80mg～約500mgの範囲、及びそれらの間のありとあらゆる全体的又は部分的増分であってもよい。

20

【0165】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物の用量は、約1mg～約2,500mgである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物中で使用される本発明の化合物の用量は、約10,000mg未満、約8,000mg未満、約6,000mg未満、約5,000mg未満、約3,000mg未満、約2,000mg未満、約1,000mg未満、約500mg未満、約200mg未満、又は約50mg未満である。同様に、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の第2の化合物(すなわち、HBV治療のための別の薬剤)の用量は、約1,000mg未満、約800mg未満、約600mg未満、約500mg未満、約400mg未満、約300mg未満、約200mg未満、約100mg未満、約50mg未満、約40mg未満、約30mg未満、約25mg未満、約20mg未満、約15mg未満、約10mg未満、約5mg未満、約2mg未満、約1mg未満、又は約0.5mg未満、並びにありとあらゆる全体的又は部分的な増分である。

30

【0166】

一実施形態では、本発明は、治療有効量の本発明の化合物を、単独で、又は第2の医薬品と組み合わせて保持する容器、及び患者におけるHBV感染の1つ以上の症状を治療、予防、又は低減するための化合物の使用説明書を含む包装された医薬組成物を目的とする。

【0167】

本発明の組成物のいずれかの投与経路としては、経口、経鼻、直腸、腔内、非経口、頬側、舌下、又は局所が挙げられる。本発明での使用のための化合物は、経口又は非経口、例えば経皮、経粘膜(例えば、舌下、舌、(経)頬、(経)尿道、腔(例えば、経腔及び腔周囲)、鼻(内)及び(経)直腸)、膀胱内、肺内、十二指腸内、胃内、髄腔内、皮下、筋肉内、皮内、動脈内、静脈内、気管支内、吸入、及び局所投与などの任意の好適な経路による投与のために処方されてもよい。

40

【0168】

好適な組成物及び投薬形態としては、例えば、錠剤、カプセル、カプレット、ピル、ゲルキャップ、トローチ、分散液、懸濁液、溶液、シロップ、顆粒、ビーズ、経皮パッチ、ゲル、粉末、ペレット、マグマ剤、トローチ剤、クリーム剤、ペースト、軟膏、ローション、ディスク、坐剤、鼻又は経口投与用液体スプレー、吸入用の乾燥粉末又はエアロゾル

50

化製剤、膀胱内投与用のための組成物及び製剤などが挙げられるが、これらに限定されない。本発明において有用となる製剤及び組成物は、本明細書に記載される特定の製剤及び組成物に限定されないことを理解すべきである。

【0169】

経口適用のために特に好適なのは、錠剤、糖衣錠、液体、滴剤、坐剤、又はカプセル、カプレット及びゲルキャップである。経口使用が意図される組成物は、当該分野で既知の任意の方法に従って調製されてもよく、かかる組成物は、錠剤の製造に対して好適な不活性で非毒性の医薬的賦形剤からなる群から選択される1つ以上の薬剤を含んでもよい。かかる賦形剤としては、例えば、乳糖などの不活性希釈剤、コーンスターチなどの造粒剤及び崩壊剤、デンプンなどの結合剤、及びステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤が挙げられる。錠剤はコーティングされていなくてもよく、又はそれらは、活性成分の放出の正確さ若しくは遅延のために既知の技法によりコーティングされていてもよい。経口使用のための製剤は、活性成分が不活性希釈剤と混合された硬質ゼラチンカプセルとして提供されてもよい。

10

【0170】

非経口投与のために、本発明の化合物は、注射又は注入、例えば、静脈内、筋肉内又は皮下注射若しくは注入、或いはボーラス用量での投与及び/又は連続注入のために処方されてもよい。懸濁剤、安定剤及び/又は分散剤などの他の処方剤を任意に含む、油性又は水性賦形剤中の懸濁剤、溶液、又はエマルジョンを使用してもよい。

20

【0171】

当業者は、ルーチンの実験だけを使用し、本明細書に記載の特定の手順、実施形態、特許請求の範囲、及び実施例に対する多数の等価物を認識する、又は確認することができるであろう。そのような等価物は、本発明の範囲内であり、添付の特許請求の範囲の対象となると見なされる。例えば、当技術分野において認知された代替法を用いて、ルーチンの実験だけを使用し、反応時間、反応サイズ/容積、及び例えば溶媒、触媒などの実験試薬、圧力、例えば窒素雰囲気などの大気条件、並びに還元剤/酸化剤などを含むが、これらに限定されない反応条件における改変が本出願の範囲内であることを理解すべきである。

【0172】

本明細書において値及び範囲がどこに提供されようとも、これらの値及び範囲に包含されるすべての値及び範囲が、本発明の範囲内に包含されることが意図されることを理解されたい。更に、これらの範囲内にあるすべての値、及び値の範囲の上限又は下限も本出願により想到される。

30

【0173】

以下の実施例は、本発明の態様を更に例示する。しかしながら、これらは、本明細書に記載する本発明の教示又は開示を決して限定するものではない。

【実施例】

【0174】

ここで、本発明を以下の実施例を参照しながら説明する。これらの実施例は、例示のみを目的として提供されるものであり、本発明はこれらの実施例に限定されず、むしろ本明細書で提供される教示の結果として明らかなすべての変形を包含するものである。

40

【0175】

材料：

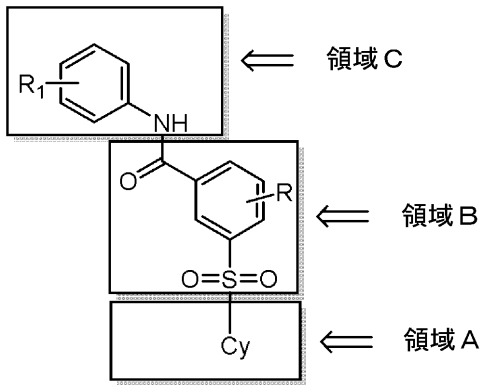
別段の記載がないかぎり、すべての出発物質及び樹脂は、商業的な供給業者より入手したものを精製せずに使用した。

【0176】

ライブラリの基本設計

【0177】

## 【化 1 1】



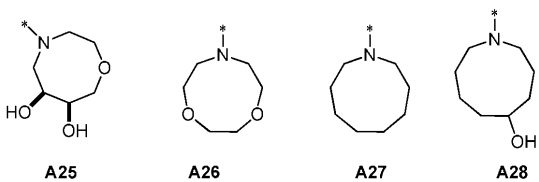
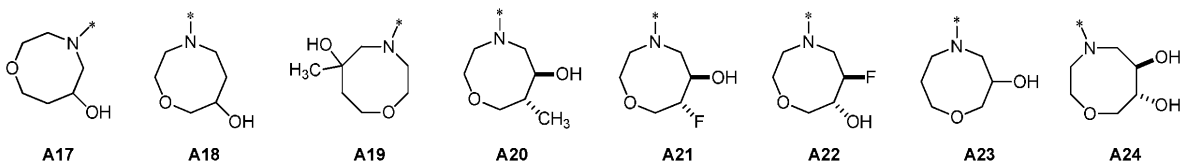
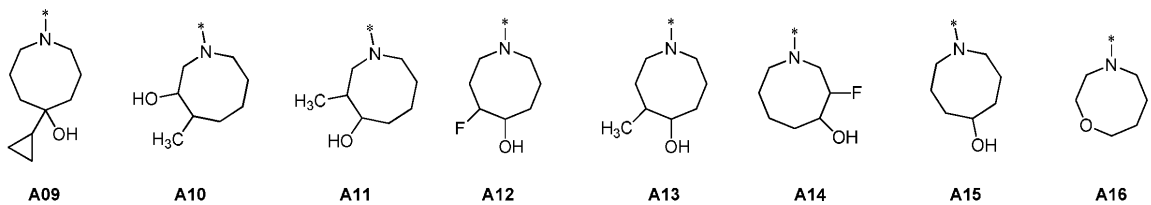
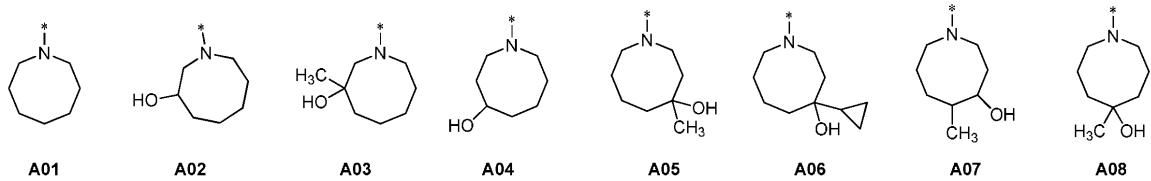
iiii

## 【 0 1 7 8 】

領域 A :

## 【 0 1 7 9 】

## 【化 1 2】



## 【 0 1 8 0 】

領域 B :

## 【 0 1 8 1 】

10

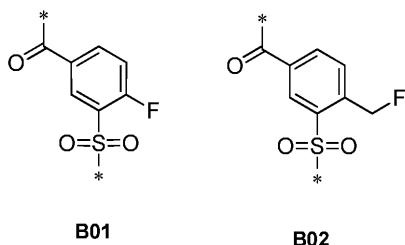
20

30

40



## 【化 1 3】



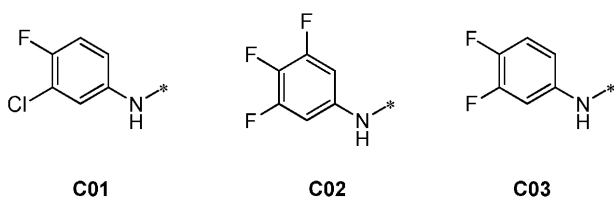
## 【 0 1 8 2】

領域 C :

10

## 【 0 1 8 3】

## 【化 1 4】



## 【 0 1 8 4】

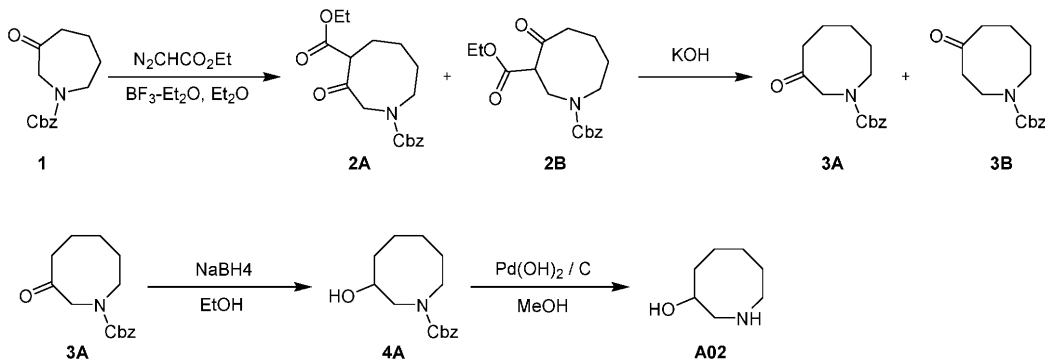
第 1 部中間体の合成（領域 A）

20

1. 1 化合物 A 0 2 の調製

## 【 0 1 8 5】

## 【化 1 5】



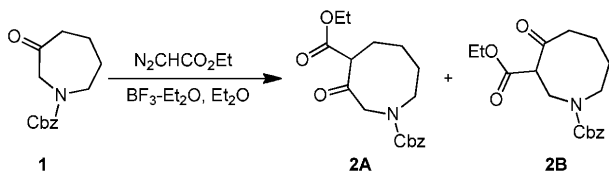
30

## 【 0 1 8 6】

1. 1. 1 化合物 2 A / 2 B の調製

## 【 0 1 8 7】

## 【化 1 6】



40

## 【 0 1 8 8】

- 78 にて、 $N_2$  下で、THF (280 mL) 中の化合物 1 (14.0 g、56.7 mmol) の溶液に、 $BF_3 \cdot Et_2O$  (24.8 mL、198.4 mmol)、及びエチル - 2 - ジアゾアセテート (22.7 g、199.1 mmol) を添加した。反応混合物を - 78 で 1.5 時間攪拌し、次に 25 に加温して 1.5 時間攪拌した。得られた混合物を  $NaHCO_3$  (飽和) でクエンチし、EA (600 mL) で抽出した。この有機層に  $Na_2SO_4$  を入れて乾燥させ、真空中で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で精製して、化合物 2 A と 2 B との混合物 (19.0 g、粗製)

50

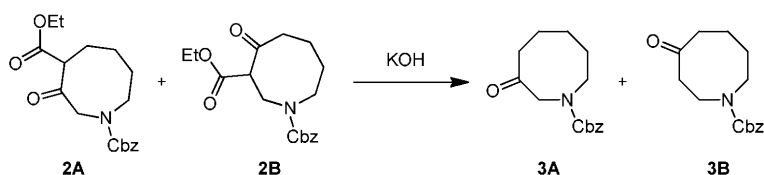
を得た。LCMS : 334.0 [M + 1]。

【0189】

1.1.2 化合物3A / 3Bの調製

【0190】

【化17】



10

【0191】

MeOH (200 mL) 中の化合物 2A 及び 2B (19.0 g、粗製) の溶液に、H<sub>2</sub>O (40 mL) 中の KOH (4.8 g、85.6 mmol) の溶液を添加し、混合物を 55 に加熱してから 2 時間攪拌した。混合物を EA (800 mL) で希釈してから生理食塩水 (600 mL) で洗浄した。この有機層に Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、真空中で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で精製して、化合物 3A (4.5 g、31% 収率) 及び化合物 3B (3.8 g、26% 収率) を得た。化合物 3A : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.36 ~ 7.42 (m、5H)、5.21 ~ 5.24 (m、2H)、3.92 ~ 3.99 (m、2H)、3.54 ~ 3.57 (m、2H)、2.41 ~ 2.45 (m、2H)、1.58 ~ 1.73 (m、6H)。化合物 3B : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.28 ~ 7.41 (m、5H)、5.18 (s、2H)、3.68 ~ 3.75 (m、2H)、3.19 ~ 3.25 (m、2H)、2.62 ~ 2.68 (m、2H)、2.40 ~ 2.44 (m、2H)、1.62 ~ 1.92 (m、4H)。

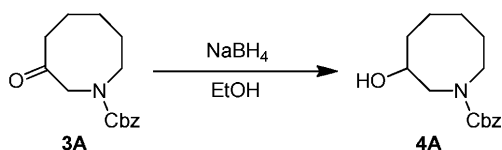
20

【0192】

1.1.3 化合物 4A の調製

【0193】

【化18】



30

【0194】

0 にて、EtOH (15 mL) 中の化合物 3A (1.0 g、3.8 mmol) の溶液に、NaBH<sub>4</sub> (0.22 g、5.8 mmol) を添加して、混合物を 18 にて 1 時間攪拌した。得られた混合物を NH<sub>4</sub>Cl でクエンチし、EA (100 mL) で抽出した。この有機層に Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、真空中で濃縮して化合物 4A (0.95 g、粗製) を得、これを次の工程で直接使用した。

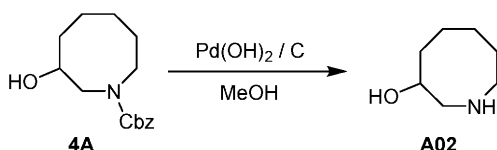
【0195】

1.1.4 化合物 A02 の調製

40

【0196】

【化19】



【0197】

MeOH (60 mL) 中の化合物 4A (0.95 g、3.6 mmol) の溶液に、Pd(OH)<sub>2</sub> / C (200 mg) を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H<sub>2</sub> で数回パージした。混合物を 25 にて 16 時間、H<sub>2</sub> (15 Psi (1.0 bar)) 下で攪拌した

50

【 0 1 9 8 】

【 0 1 9 9 】

【化 2 0】



【 0 2 0 0 】

【 0 2 0 1 】

【化 2 1】



【 0 2 0 2 】

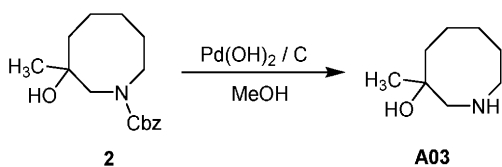
0 にて、N<sub>2</sub> 下で、THF ( 3 mL ) 中 CH<sub>3</sub> M r ( 5 . 8 mL、11 . 6 mmol ) の溶液に、THF ( 7 mL ) 中の化合物 1 ( 1 . 0 g、3 . 8 mmol ) の溶液を添加した。この反応混合物を 20 で 2 時間にわたって攪拌した。得られた混合物を NH<sub>4</sub> Cl ( 飽和 ) でクエンチし、EtOAc ( 100 mL ) で抽出した。有機層を乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィで精製して所望の生成物 ( 0 . 52 g、49 % ) を得た。

【 0 2 0 3 】

30

【 0 2 0 4 】

【化 2 2】



【 0 2 0 5 】

MeOH (30 mL) 中の化合物 2 (0.52 g、1.9 mmol) の溶液に、Pd(OH)<sub>2</sub> (100 mg) を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H<sub>2</sub> で数回パージした。混合物を 25 にて 16 時間、H<sub>2</sub> (15 Psi (1.0 bar)) 下で攪拌した。触媒を濾過して、濾液を真空中で濃縮して粗生成物を得、これを次の工程で直接使用した (0.26 g、97%)。

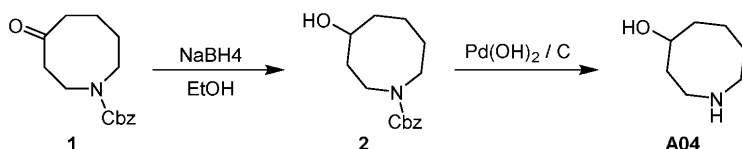
40

【 0 2 0 6 】

### 1.3 化合物 A 04 の調製

【 0 2 0 7 】

## 【化 2 3】

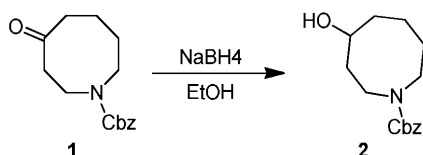


## 【 0 2 0 8】

1 . 3 . 1 化合物 2 の調製

## 【 0 2 0 9】

## 【化 2 4】



10

## 【 0 2 1 0】

0 にて、EtOH (15 mL) 中の化合物 1 (0.80 g、3.1 mmol) の溶液に、NaBH<sub>4</sub> (0.17 g、4.5 mmol) を添加して、25 にて混合物を 1 時間攪拌した。得られた混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl でクエンチし、EA (100 mL) で抽出した。この有機層に Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、真空中で濃縮して化合物 2 (0.76 g、粗製) を得、これを次の工程で直接使用した。

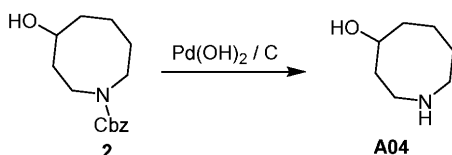
20

## 【 0 2 1 1】

1 . 3 . 2 化合物 A 0 4 の調製

## 【 0 2 1 2】

## 【化 2 5】



30

## 【 0 2 1 3】

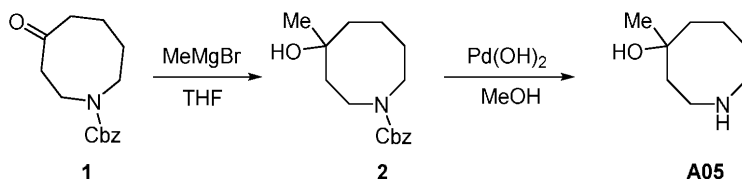
MeOH (40 mL) 中の化合物 2 (0.76 g、2.9 mmol) の溶液に、Pd(OH)<sub>2</sub>/C (150 mg) を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H<sub>2</sub> で数回ページした。混合物を 25 にて 16 時間、H<sub>2</sub> (15 Psi (1.0 bar)) 下で攪拌した。触媒を濾過して、濾液を真空中で濃縮して粗生成物を得、これを次の工程で直接使用した (0.37 g、99%)。

## 【 0 2 1 4】

1 . 4 化合物 A 0 5 の調製

## 【 0 2 1 5】

## 【化 2 6】



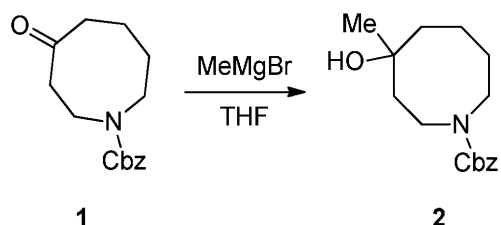
40

## 【 0 2 1 6】

1 . 4 . 1 化合物 2 の調製

## 【 0 2 1 7】

【化 2 7】



【 0 2 1 8 】

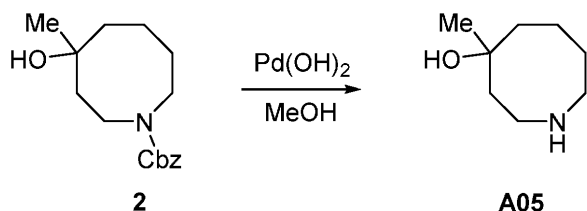
0 にて、N<sub>2</sub> 下で、THF ( 3 0 m L ) 中の Me M r ( 3 M、3 . 8 3 m L、3 . 0 0 当量 ) の混合物に、THF ( 3 0 m L ) 中のベンジル - 4 - オキソアゾカン ( oxoazocane ) - 1 - カルボキシレート ( 1 . 0 0 g、3 . 8 3 m m o l、1 . 0 0 当量 ) を添加した。混合物を 0 にて 1 0 分間攪拌し、次に 1 5 に加温し、2 時間攪拌した。T L C が、反応が完了したことを示すと、混合物を飽和 N H<sub>4</sub> C l ( 5 0 m L ) に注入して 2 0 分間攪拌した。水相を E A ( 4 0 m L × 2 ) で抽出した。合わせた有機相を飽和生理食塩水 ( 2 0 m L ) で洗浄し、無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> を用いて乾燥させ、濾過して真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ ( P E / E A = 1 0 / 1 ) で精製して、黄色油としてベンジル - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - アゾカン - 1 - カルボキシレート ( 9 5 0 . 0 0 m g、3 . 4 3 m m o l、8 9 . 4 3 % 収率 ) を得た。

【 0 2 1 9 】

#### 1. 4. 2 化合物 A 0 5 の調製

【 0 2 2 0 】

## 【化 2 8】



【 0 2 2 1 】

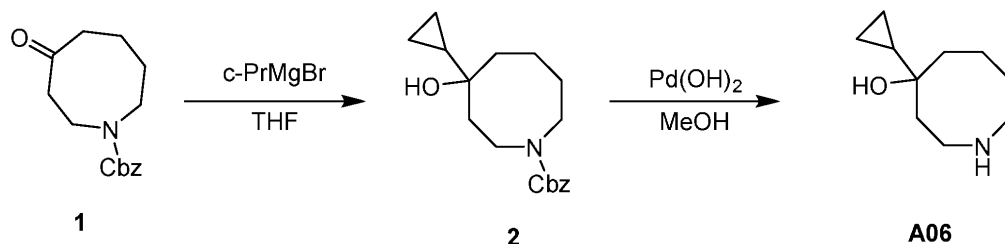
N<sub>2</sub> 下で、MeOH ( 30 mL ) 中のベンジル - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - アゾカン - 1 - カルボキシレート ( 950 . 00 mg、3 . 43 mmol、1 . 00 当量 ) の溶液に、Pd ( OH )<sub>2</sub> ( 200 . 00 mg、1 . 44 mmol、0 . 42 当量 ) を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H<sub>2</sub> で数回パージした。混合物を H<sub>2</sub> バルーン下で、15 にて 6 時間攪拌した。TLC は、出発物質が完全に消費されたことを示した。この反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、黄色油として 4 - メチルアゾカン ( methylazocan ) - 4 - オール ( 400 . 00 mg、2 . 79 mmol、81 . 42 % 収率 ) を得た。

【 0 2 2 2 】

### 1. 5 化合物 A 0 6 の調製

【 0 2 2 3 】

## 【化 2 9】

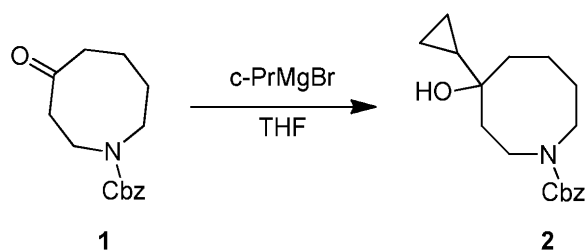


【 0 2 2 4 】

1 . 5 . 1 化合物 2 の調製

【 0 2 2 5 】

## 【化 3 0】



## 【 0 2 2 6】

0 にて、 $\text{N}_2$  下で、THF (30 mL) 中のプロモ (シクロプロピル) マグネシウム (0.5 M、3.21 mL、7.00 当量) の混合物に、THF (30 mL) 中のベンジル - 4 - オキソアゾカン - 1 - カルボキシレート (800.00 mg、3.06 mmol、1.00 当量) を添加した。混合物を 0 にて 10 分間攪拌し、次に 15 に加温し、15 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を飽和  $\text{NH}_4$  (50 mL) に注入して 20 分間攪拌し、水相を EA (40 mL  $\times$  2) で抽出し、合わせた有機相を飽和生理食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を入れて乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE / EA = 10 / 1) で精製して、黄色油としてベンジル - 4 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシ - アゾカン - 1 - カルボキシレート (650.00 mg、2.14 mmol、70.01% 収率) を得た。LCMS : 304.0 [M + 1]。

10

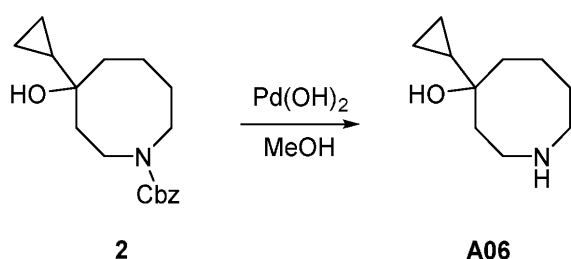
20

## 【 0 2 2 7】

1.5.2 化合物 A 0 6 の調製

## 【 0 2 2 8】

## 【化 3 1】



30

## 【 0 2 2 9】

$\text{N}_2$  下で、MeOH (30 mL) 中のベンジル - 4 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシ - アゾカン - 1 - カルボキシレート (650.00 mg、2.14 mmol、1.00 当量) の溶液に、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (100.00 mg、722.44  $\mu\text{mol}$ 、0.34 当量) を添加した。懸濁液を真空中で脱気し、 $\text{H}_2$  で数回バージした。混合物を  $\text{H}_2$  下で、15 にて 6 時間攪拌した。TLC は、出発物質が完全に消費されたことを示した。この反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、黄色油として 4 - シクロプロピルアゾカン (cyclopropylazocan) - 4 - オール (350.00 mg、2.07 mmol、96.63% 収率) を得た。

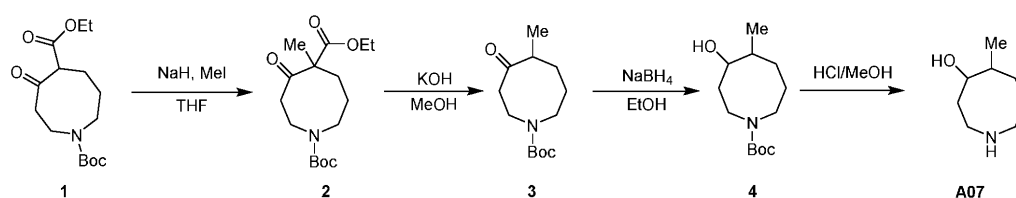
40

## 【 0 2 3 0】

1.6 化合物 A 0 7 の調製

## 【 0 2 3 1】

## 【化 3 2】



50

1 . 6 . 1 化合物 2 の調製

【化 3 3】



0 にて、N<sub>2</sub> 下で、THF ( 3 0 m L ) 中の NaH ( 2 4 0 . 4 8 m g 、 1 0 . 0 2 m m o l 、 1 . 5 0 当量 ) の混合物に、1 - t e r t - ブチル 5 - エチル 4 - オキソアゾカン - 1 , 5 - ジカルボキシレート ( 2 . 0 0 g 、 6 . 6 8 m m o l 、 1 . 0 0 当量 ) を添加した。混合物を 0 で 0 . 5 時間攪拌し、次に MeI ( 2 . 8 4 g 、 2 0 . 0 4 m m o l 、 3 . 0 0 当量 ) を 0 にて混合物に加え、混合物を 1 8 にて 6 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl ( 1 5 0 m L ) に注入し、2 0 分間攪拌した。水相を EA ( 4 0 m L × 2 ) で抽出した。合わせた有機相を飽和生理食塩水 ( 2 0 m L × 2 ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ ( PE / EA = 1 0 / 1 ) で精製して、黄色油として 1 - t e r t - ブチル 5 - エチル 5 - メチル - 4 - オキソ - アゾカン - 1 , 5 - ジカルボキシレート ( 2 . 0 0 g 、 6 . 3 8 m m o l 、 9 5 . 5 4 % 収率 ) を得た。

20

## 1 . 6 . 2 化合物 3 の調製

【化 3 4】



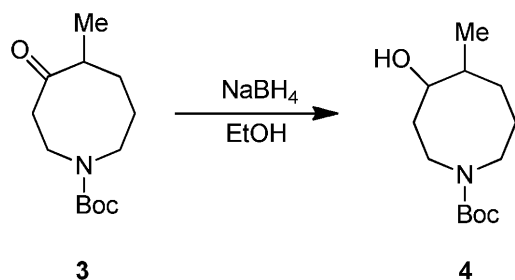
18にて、 $N_2$ 下で、 $MeOH$  (50 mL) 及び  $H_2O$  (10 mL) 中の 1-tert-butyl 5-ethyl 5-methyl-4-oxo-azocan-1,5-dicarboxylate (2.28 g、7.28 mmol、1.00 当量) の混合物に、 $KOH$  (816.96 mg、14.56 mmol、2.00 当量) を一度に添加した。混合物を 60 に 3 時間加熱した。TLC は反応が完了したことを示した。混合物を 18 に冷却して減圧下で濃縮した。水相を  $EA$  (40 mL  $\times$  2) で抽出した。合わせた有機相を飽和生理食塩水 (20 mL  $\times$  2) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  を入れて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ ( $PE/EA = 10/1$ ) で精製して、黄色油として 1-tert-butyl 5-methyl-4-oxo-azocan-1-carboxylate (1.53 g、6.34 mmol、87.09% 収率) を得た。

40

### 1.6.3 化合物 4 の調製

50

## 【化 3 5】



## 【0 2 4 0】

10

1 8 にて、 $\text{N}_2$  下で、 $\text{EtOH}$  (50 mL) 中の *tert*-ブチル 5-メチル-4-オキソ-アゾカン-1-カルボキシレート (1.53 g、6.34 mmol、1.00 当量) の混合物に、 $\text{NaBH}_4$  (287.81 mg、7.61 mmol、1.20 当量) を一度に添加した。混合物を 1 8 にて 2 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。混合物を水 (100 mL) 中に注入した。水相を  $\text{EA}$  (50 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機相を飽和生理食塩水 (20 mL  $\times$  2) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を入れて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ ( $\text{PE}/\text{EA} = 10/1$ 、 $5/1$ ) で精製して、黄色油として *tert*-ブチル 4-ヒドロキシ-5-メチル-アゾカン-1-カルボキシレート (1.34 g、5.51 mmol、86.8 % 収率) を得た。

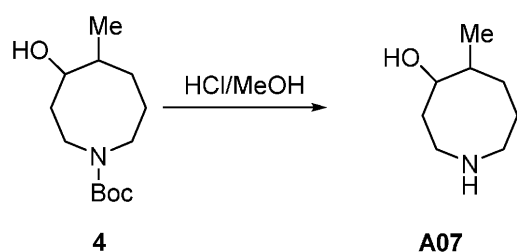
20

## 【0 2 4 1】

1. 6. 4 化合物 A 0 7 の調製

## 【0 2 4 2】

## 【化 3 6】



30

## 【0 2 4 3】

$\text{MeOH}$  (10 mL) 中の *tert*-ブチル 4-ヒドロキシ-5-メチル-アゾカン-1-カルボキシレート (300.00 mg、1.23 mmol、1.00 当量) の混合物に、 $\text{HCl}/\text{MeOH}$  (10 mL、4 M) を添加した。混合物を 1 8 にて 2 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。混合物を濃縮して、黄色油として 5-メチルアゾカン-4-オール (200.00 mg、1.11 mmol、90.49 % 収率) を得た。

## 【0 2 4 4】

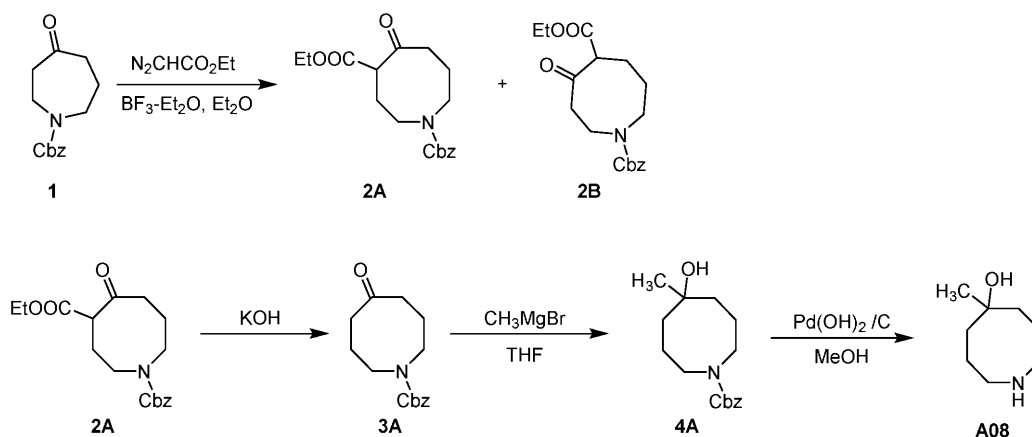
1. 7 化合物 A 0 8 の調製

40

## 【0 2 4 5】



## 【化 3 7】

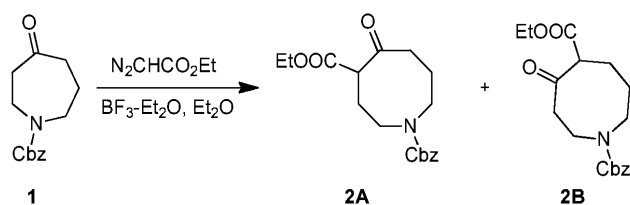


## 【 0 2 4 6】

1 . 7 . 1 化合物 2 A / 2 B の調製

## 【 0 2 4 7】

## 【化 3 8】



## 【 0 2 4 8】

- 78 にて、 $N_2$  下で、 $Et_2O$  (200 mL) 中の化合物 1 (9.3 g、37.7 mmol) の溶液に、エチル - 2 - ジアゾアセテート (6.0 g、52.7 mmol) 及び  $BF_3 \cdot Et_2O$  (5.4 mL、43.3 mmol) を添加した。反応混合物を - 78 にて 1.5 時間攪拌し、次に 25 に 16 時間加温した。得られた混合物を  $NaHCO_3$  (飽和) でクエンチし、EA (300 mL) で抽出した。この有機層に  $Na_2SO_4$  を入れて乾燥させ、真空中で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で精製して、化合物 2 A (4.3 g、35%) 及び化合物 2 B (2.6 g、21%) を得た。

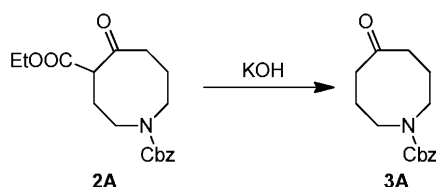
30

## 【 0 2 4 9】

1 . 7 . 2 化合物 3 A の調製

## 【 0 2 5 0】

## 【化 3 9】



## 【 0 2 5 1】

$MeOH$  (40 mL) 中の化合物 2 A (4.3 g、粗製) の溶液に、 $H_2O$  (8 mL) 中の  $KOH$  (1.1 g、19.6 mmol) の溶液を添加し、混合物を 55 に加熱し、2 時間攪拌した。混合物を EA (200 mL) で希釈してから生理食塩水 (120 mL) で洗浄した。この有機層に  $Na_2SO_4$  を入れて乾燥させ、真空中で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で精製して、化合物 3 A (1.5 g、45%) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz、 $CDCl_3$ ) 7.33 ~ 7.44 (m、5 H)、5.12 (s、2 H)、3.34 ~ 3.46 (m、4 H)、2.41 ~ 2.44 (m、4 H)、2.11 ~ 2.18 (m、4 H)。

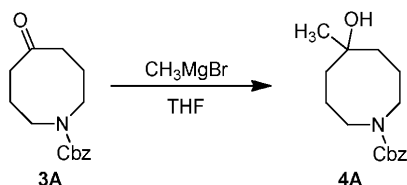
50

【 0 2 5 2 】

1 . 7 . 3 化合物 4 A の調製

【 0 2 5 3 】

【 化 4 0 】



【 0 2 5 4 】

10

0 にて、 $\text{N}_2$  下で、THF ( 3 mL ) 中の  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  ( 5 . 8 mL 、 1 1 . 6 mmol ) の溶液に、THF ( 7 mL ) 中の化合物 3 B ( 1 . 0 g 、 3 . 8 mmol ) の溶液を添加した。この反応混合物を 20 にて 2 時間にわたって攪拌した。得られた混合物を  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( 飽和 ) でクエンチし、EtOAc ( 1 0 0 mL ) で抽出した。有機層を乾燥させ、真空中で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で精製して所望の生成物を得た ( 0 . 5 5 g 、 5 1 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz 、  $\text{CDCl}_3$  ) 7 . 3 3 ~ 7 . 3 9 ( m 、 5 H ) 、 5 . 1 6 ( s 、 2 H ) 、 3 . 3 3 ~ 3 . 5 1 ( m 、 4 H ) 、 1 . 5 8 ~ 2 . 0 7 ( m 、 8 H ) 、 1 . 2 3 ( s 、 3 H ) 。

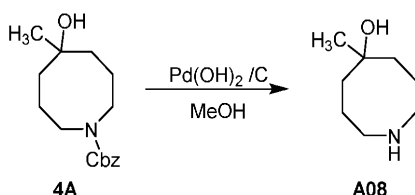
【 0 2 5 5 】

1 . 7 . 4 化合物 A 0 8 の調製

20

【 0 2 5 6 】

【 化 4 1 】



【 0 2 5 7 】

30

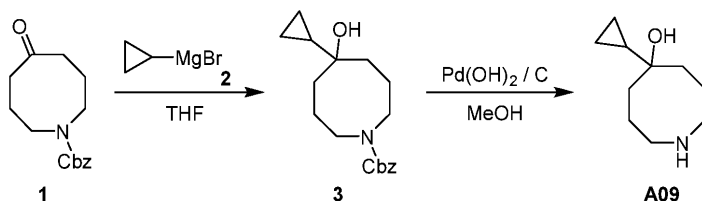
MeOH ( 3 0 mL ) 中の化合物 4 B ( 0 . 5 5 g 、 2 . 0 mmol ) の溶液に、 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  ( 1 0 0 mg ) を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、 $\text{H}_2$  で数回バージした。混合物を 25 にて  $\text{H}_2$  バルーン下で 1 6 時間攪拌した。触媒を濾過し、濾液を真空中で濃縮して粗生成物を得、これを次の工程で直接使用した ( 0 . 2 6 g 、 9 2 % ) 。

【 0 2 5 8 】

1 . 8 化合物 A 0 9 の調製

【 0 2 5 9 】

【 化 4 2 】



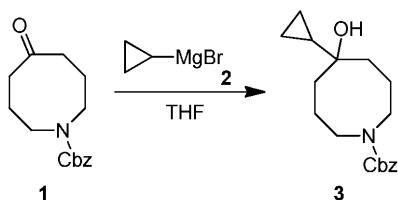
40

【 0 2 6 0 】

1 . 8 . 1 化合物 3 の調製

【 0 2 6 1 】

## 【化 4 3】



## 【 0 2 6 2 】

0 にて、 $N_2$  下で、THF (3 mL) 中の化合物 2 (32 mL、16.1 mmol) の溶液に、THF (3 mL) 中の化合物 1 (0.60 g、2.3 mmol) の溶液を添加した。この反応混合物を 20 にて 16 時間攪拌した。得られた混合物を飽和  $NH_4C$  でクエンチし、EtOAc (120 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ、真空中で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で精製して所望の生成物を得た (0.24 g、34%)。 $^1H$  NMR (400 MHz、 $CDCl_3$ ) 7.28 ~ 7.39 (m、5 H)、5.16 ~ 5.17 (m、2 H)、3.51 ~ 3.54 (m、2 H)、3.33 ~ 3.36 (m、2 H)、1.85 ~ 1.87 (m、2 H)、1.60 ~ 1.71 (m、4 H)、0.93 ~ 0.97 (m、1 H)、0.34 ~ 0.37 (m、4 H)。

10

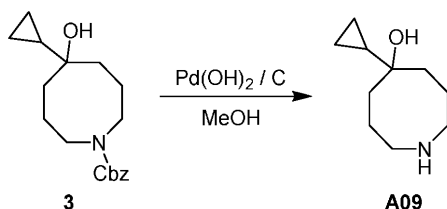
## 【 0 2 6 3 】

1.8.2 化合物 A09 の調製

20

## 【 0 2 6 4 】

## 【化 4 4】



## 【 0 2 6 5 】

MeOH (15 mL) 中の化合物 3 (0.24 g、0.8 mmol) の溶液に、 $Pd(OH)_2 / C$  (48 mg) を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、 $H_2$  で数回バージした。混合物を 25 にて 16 時間、 $H_2$  バルーン下で攪拌した。触媒を濾過して、濾液を真空中で濃縮して粗生成物を得、これを次の工程で直接使用した (0.13 g、97%)。

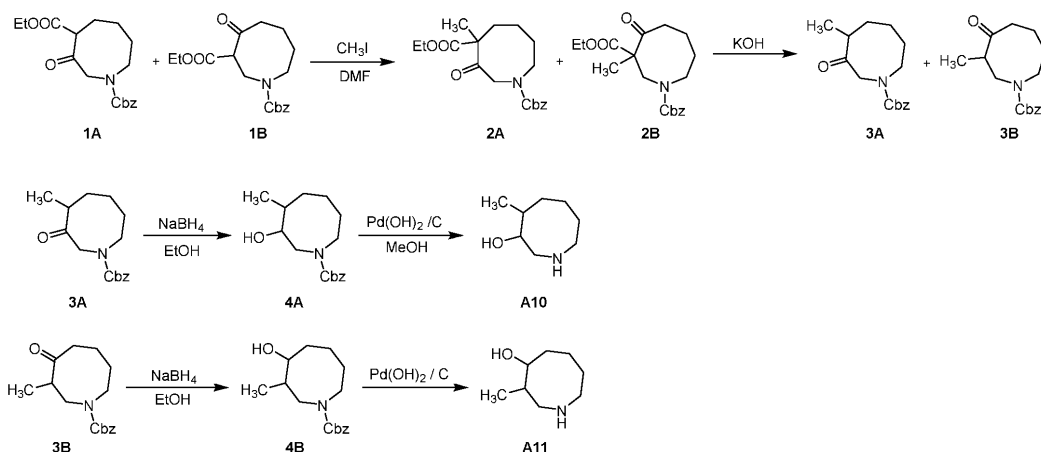
30

## 【 0 2 6 6 】

1.9 化合物 A10 / 11 の調製

## 【 0 2 6 7 】

## 【化 4 5】



40

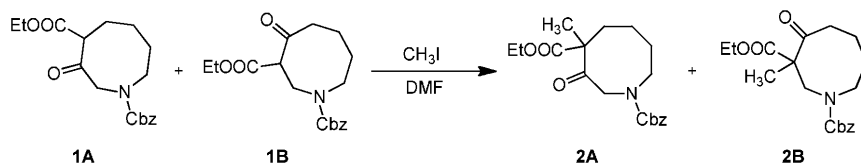
## 【 0 2 6 8 】

50

## 1.9.1 化合物 2 A / 2 B の調製

【0269】

【化46】



【0270】

N<sub>2</sub> 下で、DMF (40 mL) 中の化合物 1 A 及び 1 B (2.5 g、7.5 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.1 g、15.0 mmol) の混合物に、CH<sub>3</sub>I (1.6 g、11.3 mmol) を添加し、反応混合物を 16 にて 16 時間攪拌した。得られた混合物を生理食塩水で希釈して、EA (150 mL) で抽出した。この有機層を生理食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、真空中で濃縮して化合物 2 A と 2 B との混合物 (2.5 g、粗製) を得、これを次の工程で直接使用した。LCMS: 348.1 [M+1]。

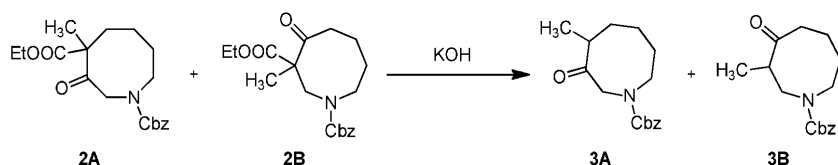
10

【0271】

## 1.9.2 化合物 3 A / 3 B の調製

【0272】

【化47】



20

【0273】

MeOH (20 mL) 中の化合物 2 A 及び 2 B (2.5 g、粗製) の溶液に、H<sub>2</sub>O (4 mL) 中の KOH (0.73 g、12.9 mmol) の溶液を添加し、混合物を 70 に加熱し、2 時間攪拌した。混合物を EA (100 mL) で希釈してから生理食塩水 (80 mL) で洗浄した。この有機層に Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、真空中で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で精製して、化合物 3 A (0.82 g、39%) 及び化合物 3 B (0.68 g、33%) を得た。化合物 3 A: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.28 ~ 7.42 (m, 5H)、5.10 ~ 5.32 (m, 2H)、4.48 ~ 4.72 (m, 1H)、4.10 ~ 4.40 (m, 1H)、3.28 ~ 3.39 (m, 1H)、2.81 ~ 2.88 (m, 2H)、1.35 ~ 1.85 (m, 5H)、0.93 ~ 1.05 (m, 3H)。化合物 3 B: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.28 ~ 7.40 (m, 5H)、5.14 ~ 5.32 (m, 2H)、4.73 (s, 1H)、3.76 ~ 4.15 (m, 2H)、3.20 ~ 3.22 (m, 1H)、2.32 ~ 2.76 (m, 3H)、1.45 ~ 2.07 (m, 4H)、0.99 ~ 1.04 (m, 3H)。

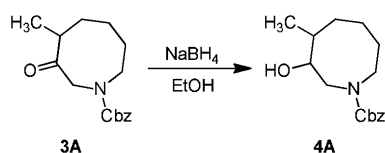
30

【0274】

## 1.9.3 化合物 4 A の調製

【0275】

【化48】



【0276】

0 にて、EtOH (15 mL) 中の化合物 3 A (0.82、3.0 mmol) の溶液に、NaBH<sub>4</sub> (0.17 g、4.5 mmol) を添加して、混合物を 16 にて 1 時間

50

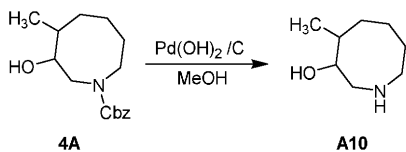
攪拌した。得られた混合物を  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (飽和) でクエンチし、 $\text{EA}$  (80 mL) で抽出した。この有機層に  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を入れて乾燥させ、真空中で濃縮して化合物 4 A (0.79 g、粗製) を得、これを次の工程で直接使用した。

【0277】

1.9.4 化合物 A 10 の調製

【0278】

【化49】



10

【0279】

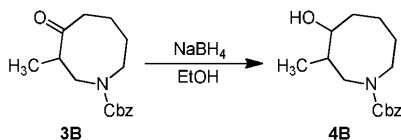
$\text{MeOH}$  (40 mL) 中の化合物 4 A (0.79 g、2.9 mmol) の溶液に、 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (160 mg) を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、 $\text{H}_2$  で数回ページした。 $\text{H}_2$  雰囲気 (15 Psi (1.0 bar)) 下で混合物を 16 にて 2 時間攪拌した。触媒を濾過し、濾液を真空中で濃縮して粗生成物を得、これを次の工程で直接使用した (0.38 g、94%)。

【0280】

1.9.5 化合物 4 B の調製

【0281】

【化50】



【0282】

0 にて、 $\text{EtOH}$  (15 mL) 中の化合物 3 B (0.68 g、2.5 mmol) の溶液に、 $\text{NaBH}_4$  (0.14 g、3.7 mmol) を添加して、混合物を 16 にて 1 時間攪拌した。得られた混合物を  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (飽和) でクエンチし、 $\text{EA}$  (80 mL) で抽出した。この有機層に  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を入れて乾燥させ、真空中で濃縮して化合物 4 B (0.64 g、粗製) を得、これを次の工程で直接使用した。

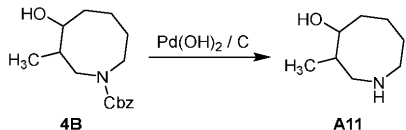
30

【0283】

1.9.6 化合物 A 11 の調製

【0284】

【化51】



【0285】

$\text{MeOH}$  (30 mL) 中の化合物 4 B (0.64 g、2.3 mmol) の溶液に、 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (130 mg) を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、 $\text{H}_2$  で数回ページした。 $\text{H}_2$  雰囲気 (15 Psi (1.0 bar)) 下で混合物を 18 にて 2 時間攪拌した。触媒を濾過し、濾液を真空中で濃縮して粗生成物を得、これを次の工程で直接使用した (0.32 g、95%)。

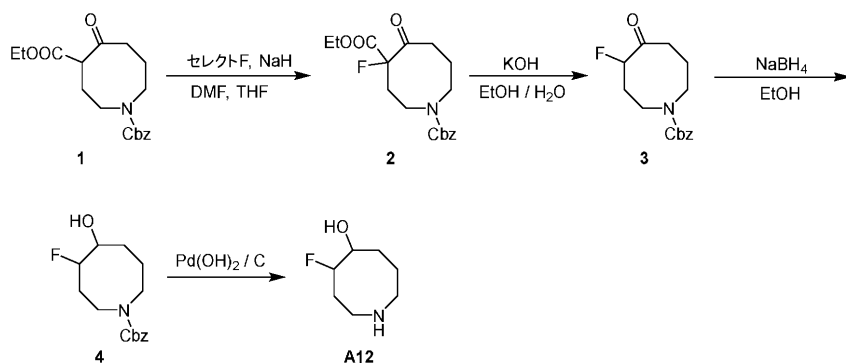
40

【0286】

1.10 化合物 A 12 の調製

【0287】

## 【化 5 2】



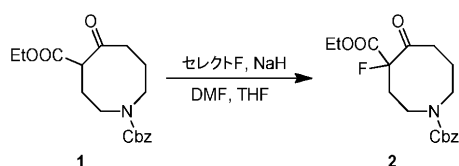
10

## 【 0 2 8 8】

1 . 1 0 . 1 化合物 2 の調製

## 【 0 2 8 9】

## 【化 5 3】



20

## 【 0 2 9 0】

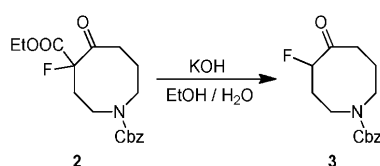
0 にて、 $N_2$  下で、THF (10 mL) 中の NaH (0.27 g、6.8 mmol) の懸濁液に、THF (10 mL) 中の化合物 1 (1.5 g、4.5 mmol) の溶液を添加し、続いて、0.5 時間後に DMF (10 mL) 中のセレクト F (1.9 g、5.4 mmol) の溶液を添加した。この反応混合物を 18 にて 2 時間攪拌した。得られた混合物を  $NH_4Cl$  (飽和) でクエンチし、EA (150 mL) で抽出した。この有機層を生理食塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$  を入れて乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得、これを次の工程で直接使用した (1.8 g、粗製)。

## 【 0 2 9 1】

1 . 1 0 . 2 化合物 3 の調製

## 【 0 2 9 2】

## 【化 5 4】



30

## 【 0 2 9 3】

MeOH /  $H_2O$  (48 mL、MeOH /  $H_2O$  = 5 : 1) 中の化合物 2 (1.8 g、粗製) と KOH (0.52 g、9.3 mmol) との混合物を 70 に加熱して 2 時間攪拌した。混合物を EA (150 mL) で希釈してから生理食塩水 (120 mL) で洗浄した。この有機層に  $Na_2SO_4$  を入れて乾燥させ、真空中で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で精製して、化合物 3 ((0.91 g、72%) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz、 $CDCl_3$ ) 7.28 ~ 7.41 (m、5 H)、5.13 ~ 5.14 (m、2 H)、4.86 ~ 4.88 (m、1 H)、3.67 ~ 3.99 (m、2 H)、3.10 ~ 3.20 (m、1 H)、2.60 ~ 3.03 (m、3 H)、2.07 ~ 2.40 (m、4 H)。

40

## 【 0 2 9 4】

1 . 1 0 . 3 化合物 4 の調製

## 【 0 2 9 5】

50

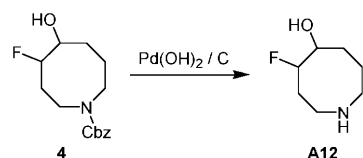
Chemical reaction scheme showing the reduction of compound **3** to compound **4**. Compound **3** is a 9-membered ring with a carbonyl group at position 1, a fluorine atom at position 2, and a Cbz group on the nitrogen at position 8. It reacts with  $\text{NaBH}_4$  in  $\text{EtOH}$  to form compound **4**, which is the corresponding alcohol where the carbonyl is reduced to a hydroxyl group.

0 にて、EtOH (15 mL) 中の化合物 3 (0.91 g、3.3 mmol) の溶液に、NaBH<sub>4</sub> (0.18 g、4.7 mmol) を添加して、混合物を 18 にて 1 時間攪拌した。得られた混合物を NH<sub>4</sub>Cl (飽和) でクエンチし、EA (80 mL) で抽出した。この有機層に Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、真空中で濃縮して化合物 4 (0.88 g、粗製) を得、これを次の工程で直接使用した。

10

1 . 1 0 . 4 化合物 A 1 2 の調製

## 【化 5 6】



20

MeOH (25 mL) 中の化合物 4 (0.44 g、1.5 mmol) の溶液に、Pd(OH)<sub>2</sub>/C (100 mg) を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H<sub>2</sub> で数回パージした。H<sub>2</sub> 雰囲気 (15 Psi (1.0 bar)) 下で混合物を 18 にて 2 時間攪拌した。触媒を濾過し、濾液を真空中で濃縮して粗生成物を得、これを次の工程で直接使用した (0.22 g、95%)。

### 1. 1. 1 化合物 A 13 の調製

## 30

1

2

3

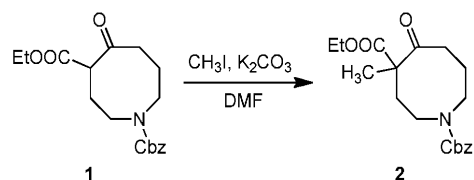
4

A13

40

1 . 1 1 . 1 化合物 2 の調製

## 【化 5 8】



50

## 【0304】

0 にて、 $N_2$  下で、THF (15 mL) 中の NaH (0.27 g、6.8 mmol、60%) の懸濁液に、THF (15 mL) 中の化合物 1 (1.5 g、4.5 mmol) の溶液を添加し、続いて、0.5 時間後に  $CH_3I$  (0.96 g、6.8 mmol) を添加した。この反応混合物を 25 にて 2 時間攪拌した。得られた混合物を  $NH_4Cl$  (飽和) でクエンチし、EA (150 mL) で抽出した。この有機層を生理食塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$  を入れて乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得、これを次の工程で直接使用した (1.7 g、粗製)。

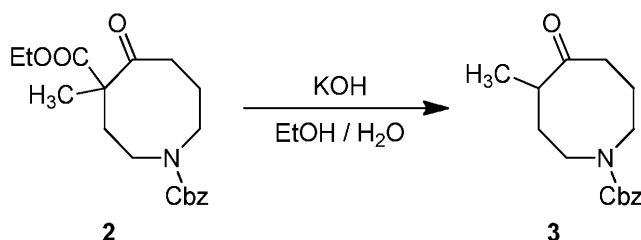
## 【0305】

## 1.11.2 化合物 3 の調製

10

## 【0306】

## 【化59】



## 【0307】

20

MeOH /  $H_2O$  (33 mL、MeOH /  $H_2O$  = 10 : 1) 中の化合物 2 (1.7 g、粗製) と KOH (0.17 g、4.5 mmol) との混合物を 70 に加熱して 2 時間攪拌した。混合物を EA (150 mL) で希釈してから生理食塩水 (100 mL) で洗浄した。この有機層に  $Na_2SO_4$  を入れて乾燥させ、真空中で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で精製して、化合物 3 (0.80 g、65%) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz、 $CDCl_3$ ) 7.28 ~ 7.40 (m、5 H)、5.13 ~ 5.15 (m、2 H)、3.45 ~ 3.71 (m、2 H)、3.15 ~ 3.20 (m、2 H)、2.57 ~ 2.70 (m、1 H)、2.39 ~ 2.43 (m、2 H)、2.07 ~ 2.12 (m、4 H)、1.07 ~ 1.14 (m、3 H)。

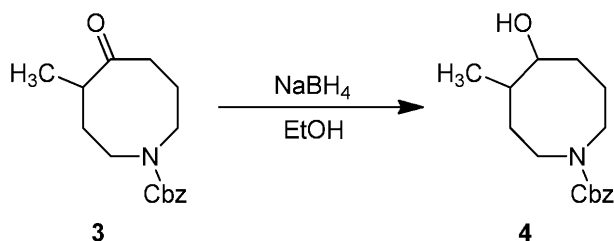
## 【0308】

30

## 1.11.3 化合物 4 の調製

## 【0309】

## 【化60】



40

## 【0310】

0 にて、EtOH (15 mL) 中の化合物 3 (0.80 g、3.1 mmol) の溶液に、 $NaBH_4$  (0.17 g、4.5 mmol) を添加して、混合物を 18 にて 1 時間攪拌した。得られた混合物を  $NH_4Cl$  (飽和) でクエンチし、EA (80 mL) で抽出した。この有機層に  $Na_2SO_4$  を入れて乾燥させ、真空中で濃縮して化合物 4 (0.80 g、粗製) を得、これを次の工程で直接使用した。

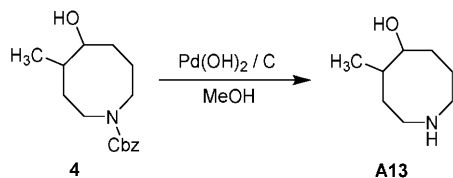
## 【0311】

## 1.11.4 化合物 A13 の調製

## 【0312】



## 【化 6 1】



## 【0313】

MeOH (25 mL) 中の化合物 4 (0.40 g、1.4 mmol) の溶液に、Pd(OH)<sub>2</sub>/C (100 mg) を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H<sub>2</sub> で数回パージした。H<sub>2</sub> 雰囲気 (15 Psi (1.0 bar)) 下で混合物を 18 にて 2 時間攪拌した。触媒を濾過し、濾液を真空中で濃縮して粗生成物を得、これを次の工程で直接使用した (0.19 g、94%)。

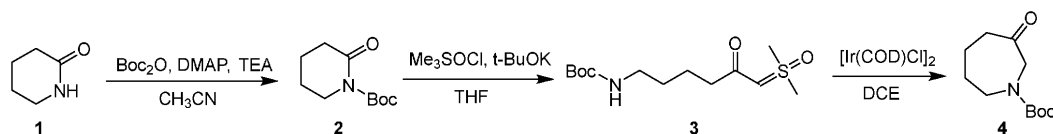
10

## 【0314】

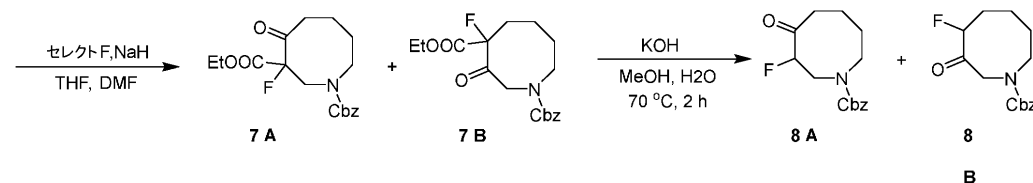
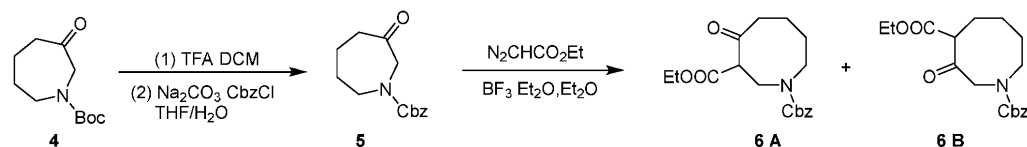
1.12 化合物 A14 の調製

## 【0315】

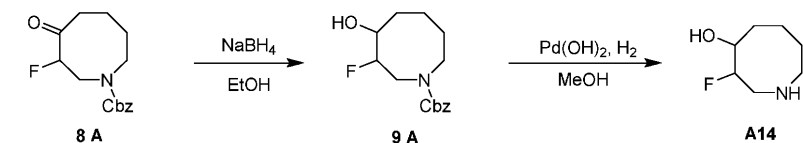
## 【化 6 2】



20



30

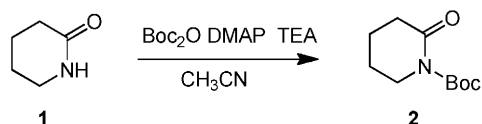


## 【0316】

1.12.1 化合物 2 の調製

## 【0317】

## 【化 6 3】



40

## 【0318】

N<sub>2</sub> 下で、CH<sub>3</sub>CN (500 mL) 中の化合物 1 (31.00 g、312.72 mmol) の溶液に、TEA (63.29 g、625.44 mmol)、Boc<sub>2</sub>O (88.73 g、406.54 mmol)、DMAP (1.91 g、15.64 mmol) を分割 (in portions) 添加した。混合物を 18 にて 16 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。混合物を 35 にて減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE/EA = 30/1 ~ 5/1) で精製して、黄色油として化合物 2 (41.90 g、210.29 mmol、67.25% 収率) を得た。LCMS: 200 [M+1]

50

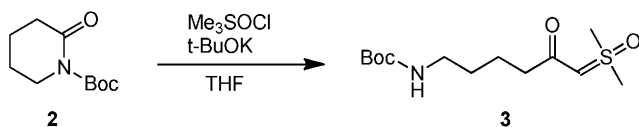
。

## 【0319】

1.12.2 化合物3の調製

## 【0320】

## 【化64】



## 【0321】

10

N<sub>2</sub>下で、THF (600 mL) 中の t-BuOK (17.9 g、160.60 mmol) の溶液に、Me<sub>3</sub>SOCl (30.98 g、240.90 mmol) を一度に添加した。混合物を 100 に加熱し、2 時間攪拌した。次に混合物を -10 に冷却し、-10 下で、THF (600 mL) 中の化合物 2 (32.00 g、160.60 mmol) の溶液を滴下添加し、形成された混合物を -10 から 0 にて 1 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。混合物に水 (100 mL) を加え、EA (200 mL × 3) で抽出した。混ぜ合わせた有機相に無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を PE / EA (50 mL、PE / EA = 10 / 1) で洗浄し、濾過して、白色固形分として化合物 3 (37.60 g、80.34 %) を得た。LCMS : 292 [M + 1]。

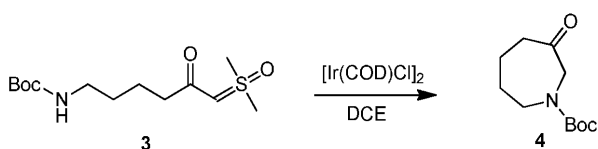
20

## 【0322】

1.12.3 化合物4の調製

## 【0323】

## 【化65】



## 【0324】

30

N<sub>2</sub>下で、DCE (800 mL) 中の化合物 3 (10 g、0.034 mol) の溶液に、[Ir(COD)Cl]<sub>2</sub> (229 mg、0.34 μmol) を一度に添加した。混合物を 70 に加熱し、16 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。混合物を 18 に冷却して、40 にて減圧下で濃縮した。残渣を水 (50 mL) で洗浄し、EA (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を用いて乾燥させ、真空中で濃縮して、油として化合物 4 (6.7 g、粗製) を得た。LCMS : 214 [M + 1]。

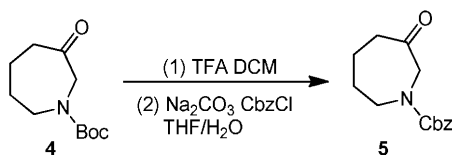
## 【0325】

1.12.4 化合物5の調製

## 【0326】

## 【化66】

40



## 【0327】

MeOH (100 mL) 中の化合物 4 (12.9 g、0.060 mol) の混合物に、HCl / MeOH (30 mL、4 M) を添加した。混合物を 18 にて 0.5 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。溶液を MeOH (30 mL × 3) で洗浄して、濃縮して溶媒を除去した。次に THF / H<sub>2</sub>O (200 mL) を添加し、続いて Na<sub>2</sub>

50

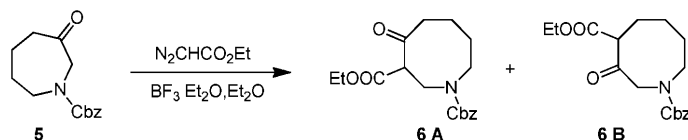
CO<sub>3</sub> (12.72 g、0.12 mol)、CbzCl (15.3 g、0.09 mol) を添加した。混合物を 18 にて 2 時間攪拌した。混合物を EA (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を用いて乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE / EA = 30 / 1 ~ 10 / 1) で精製して、黄色油として化合物 5 (14.3 g、96% 収率) を得た。LCMS: 248 [M + 1]。

【0328】

1.12.5 化合物 6A / 6B の調製

【0329】

【化67】



10

【0330】

-30 にて、N<sub>2</sub> 下で、Et<sub>2</sub>O (1000 mL) 中の化合物 5 (13.10 g、52.97 mmol) の溶液に、BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (26.31 g、185.40 mmol)、N<sub>2</sub>CHCO<sub>2</sub>Et (21.15 g、185.40 mmol) をゆっくりと添加した。混合物を -30 にて 1 時間攪拌した。次にこの溶液を 18 にて 16 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> (200 mL) でクエンチして、Et<sub>2</sub>O (300 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相に無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE / EA = 30 / 1 ~ 5 / 1) で精製して、混合物として化合物 6 (19.80 g、粗製) を得た。LCMS: 334 [M + 1]。

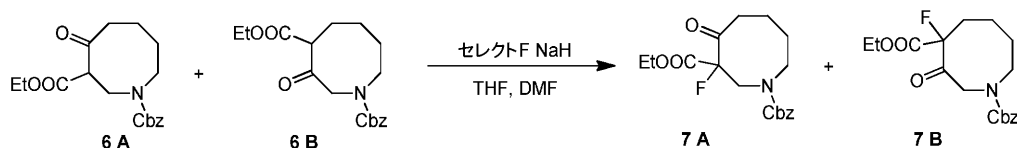
20

【0331】

1.12.6 化合物 7A / 7B の調製

【0332】

【化68】



30

【0333】

N<sub>2</sub> 下で、-10 にて、THF (400 mL) 中混合物としての化合物 6 (19.80 g、59.39 mmol) の溶液に、NaH (2.85 g、71.27 mmol、60%) を分割添加して、-10 にて 1 時間攪拌した。次に、-10 にて、N<sub>2</sub> 下で、DMF (50 mL) 中のセレクト F (25.25 g、71.27 mmol) の溶液を混合物に分割添加した。混合物を -10 にて 30 分間攪拌した。次に混合物を 18 に加温し、2.5 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) に注入して、EA (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相に無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE / EA = 30 / 1 ~ 10 / 1) で精製して、黄色油として、7A と 7B との混合物として化合物 7 (13.40 g、粗製) を得た。LCMS: 352 [M + 1]。

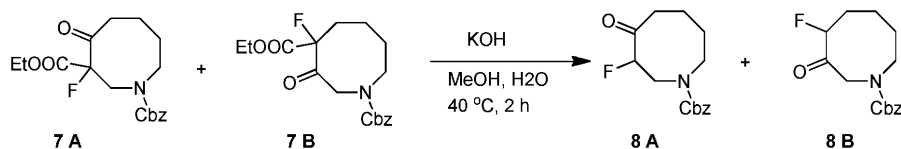
40

【0334】

1.12.7 化合物 8A / 8B の調製

【0335】

【化69】



50

## 【0336】

N<sub>2</sub> 下で、MeOH/H<sub>2</sub>O (200 mL) 中の化合物 7 (13.40 g、38.14 mmol) の混合物に、KOH (4.28 g、76.28 mmol) を一度に添加した。混合物を 40℃ にて 2 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を 18℃ に冷却し、0℃ 下で HCl (4 N) によって pH = 7 に調節した。混合物を EA (200 mL × 2) で抽出し、有機層に無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィで精製して、黄色油として、化合物 8 A (430.00 mg、4.22%)、並びに化合物 8 A 及び 8 B の混合物 (4.5 g、混合物) を得た。LCMS: 280 [M + 1]。

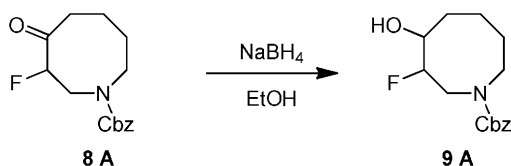
## 【0337】

10

1.12.8 化合物 9 A の調製

## 【0338】

## 【化 7 0】



## 【0339】

18℃ にて、N<sub>2</sub> 下で、EtOH (10 mL) 中の化合物 8 A (430.00 mg、1.54 mmol) の溶液に、NaBH<sub>4</sub> (87.39 mg、2.31 mmol) を一度に添加した。混合物を 18℃ にて 2 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を 35℃ にて、減圧下で濃縮した。残渣を水 (10 mL) に注入し、EA (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相に無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE/EA = 20/1 ~ 3/1) で精製して、黄色油として化合物 9 A (370.00 mg、85.40%) を得た。LCMS: 282 [M + 1]。

20

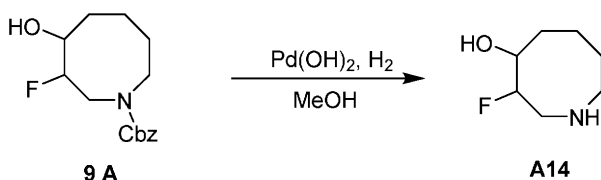
## 【0340】

1.12.9 化合物 A 1 4 の調製

## 【0341】

30

## 【化 7 1】



## 【0342】

18℃ にて、N<sub>2</sub> 下で、MeOH (10 mL) 中の化合物 9 A (370.00 mg、1.32 mmol) の溶液に、Pd(OH)<sub>2</sub> (100.00 mg、722.44 μmol) を一度に添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H<sub>2</sub> で数回バージした。混合物を H<sub>2</sub> 下で 18℃ にて 16 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。混合物を濾過して真空中で濃縮し、黄色油として化合物 A 1 4 (180.00 mg、粗製) を得た。

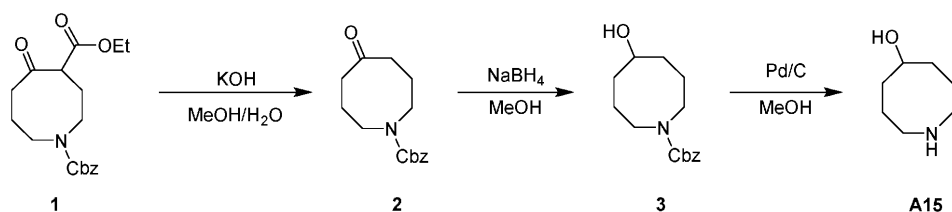
40

## 【0343】

1.13 化合物 A 1 5 の調製

## 【0344】

## 【化 7 2】



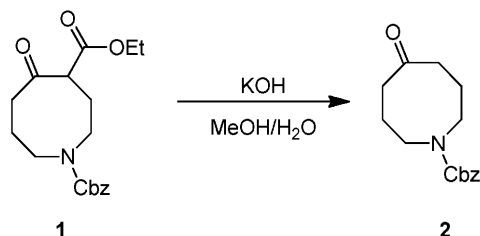
## 【 0 3 4 5】

1 . 1 3 . 1 化合物 2 の調製

## 【 0 3 4 6】

10

## 【化 7 3】



## 【 0 3 4 7】

E t O H ( 1 5 m L ) 中の化合物 1 ( 1 . 2 g 、 3 . 6 m m o l ) の溶液に、K O H 水溶液 ( 1 1 . 6 m L 、 1 M ) を添加した。得られた混合物を 8 0 にて 3 時間攪拌した。この混合物を濃縮して溶媒を除去した。残渣を H<sub>2</sub>O ( 1 0 m L ) 中に溶解し、E A ( 2 0 m L × 3 ) で抽出した。有機層に N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、濾過し、濾液が乾燥するまで濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ ( P E : E A = 1 0 : 1 ~ 5 : 1 ) で精製して、無色油として所望の化合物 2 ( 0 . 6 g 、 6 3 . 8 % 収率 ) を得た。

20

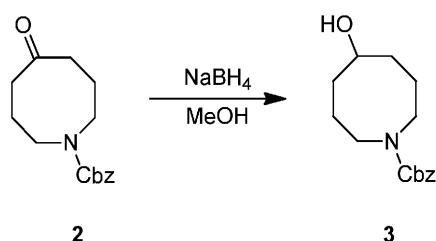
## 【 0 3 4 8】

1 . 1 3 . 2 化合物 3 の調製

## 【 0 3 4 9】

## 【化 7 4】

30



## 【 0 3 5 0】

E t O H ( 1 0 m L ) 中の化合物 2 ( 0 . 6 g 、 2 . 3 m m o l ) の溶液に、N a B H<sub>4</sub> ( 8 7 m g 、 2 . 3 m m o l ) を添加した。混合物を 2 5 ~ 3 0 にて 2 時間攪拌した。混合物を濃縮して溶媒を除去し、残渣を H<sub>2</sub>O ( 1 0 m L ) 中に溶解し、次に水層を E A ( 2 5 m L × 3 ) で抽出し、有機層に N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、黄色油として所望の化合物 3 ( 0 . 5 1 g 、 8 5 % ) を得た。

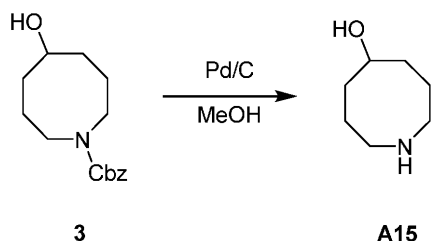
40

## 【 0 3 5 1】

1 . 1 3 . 3 化合物 A 1 5 の調製

## 【 0 3 5 2】

## 【化 7 5】



## 【0353】

N<sub>2</sub> 下で、MeOH (10 mL) 中の化合物 3 (0.51 g、1.9 mmol) の溶液に、Pd/C (0.1 g) を加えた。懸濁液を真空下で脱気し、H<sub>2</sub> で数回パーズした。混合物を H<sub>2</sub> (15 Psi (1.0 bar)) 下で 25 °C にて 16 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、化合物 A15 を得た (200 mg、83.3%)。

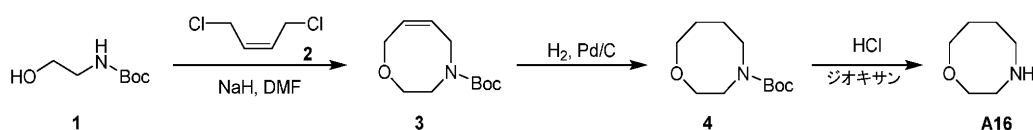
10

## 【0354】

1.14 化合物 A16 の調製

## 【0355】

## 【化 7 6】



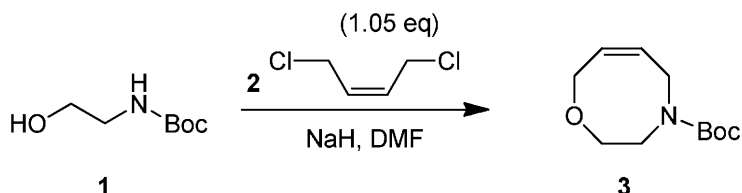
20

## 【0356】

1.14.1 化合物 3 の調製

## 【0357】

## 【化 7 7】



30

## 【0358】

0 °C にて、DMF (300 mL) 中の化合物 1 (20 g、0.124 mol) の混合物に、NaH (12.0 g、0.3 mol、60%) を添加し、続いて化合物 2 (16 g、0.124 mol) を添加した。反応混合物を 25 °C にて 16 時間攪拌した。混合物を NH<sub>4</sub>Cl (600 mL) でクエンチし、EA (150 mL × 3) で抽出した。有機層を生理食塩水で洗浄し (150 mL × 3)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、濾過して、乾燥するまで濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE : EA = 10 : 1 ~ 5 : 1) で精製して、茶色の固形分として所望の化合物 3 (1.2 g、4.6%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 5.91 - 5.74 (m、1 H)、5.65 - 5.41 (m、1 H)、4.28 - 4.17 (m、2 H)、4.05 - 3.89 (m、2 H)、3.79 - 3.66 (m、2 H)、3.54 - 3.38 (m、2 H)、1.44 (s、9 H)。

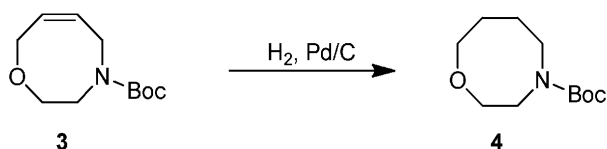
40

## 【0359】

1.14.2 化合物 4 の調製

## 【0360】

## 【化 7 8】



## 【0 3 6 1】

N<sub>2</sub> 下で、MeOH (10 mL) 中の化合物 3 (0.2 g、0.93 mmol) の溶液に、Pd/C (0.05 g) を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H<sub>2</sub> で数回バージした。混合物を H<sub>2</sub> (15 Psi (1.0 bar)) 下、20 °C にて 16 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、化合物 4 を得た (200 mg、93.3%)。

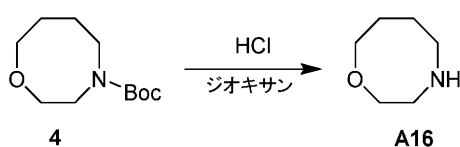
10

## 【0 3 6 2】

1.14.3 化合物 A 16 の調製

## 【0 3 6 3】

## 【化 7 9】



## 【0 3 6 4】

0 °C にて、ジオキサン (3 mL) 中の化合物 4 (0.2 g、21.8 mmol) の溶液に、HCl / ジオキサン (3 mL、4 M) を添加し、混合物を 0 °C にて 1 時間攪拌した。次に混合物を濃縮して、白色固形分として化合物 A 16 (0.1 g、粗製) を得た。

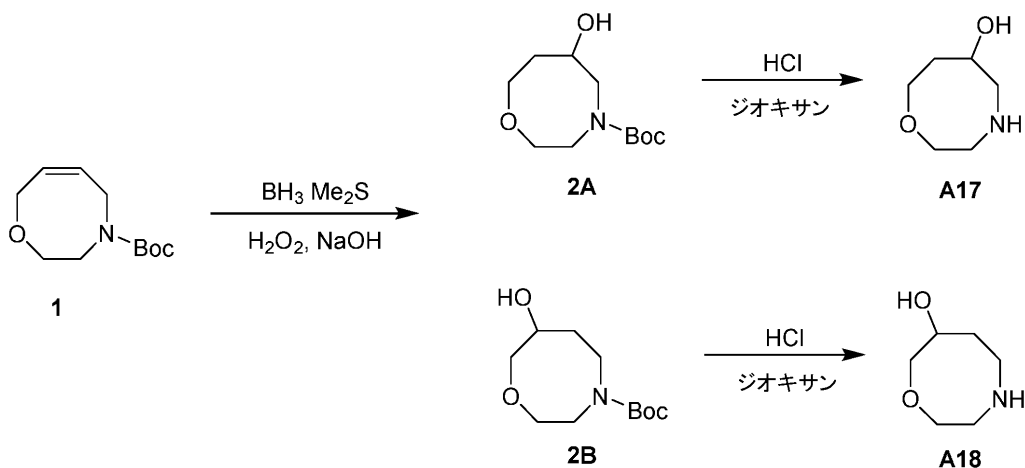
20

## 【0 3 6 5】

1.15 化合物 A 17 / A 18 の調製

## 【0 3 6 6】

## 【化 8 0】



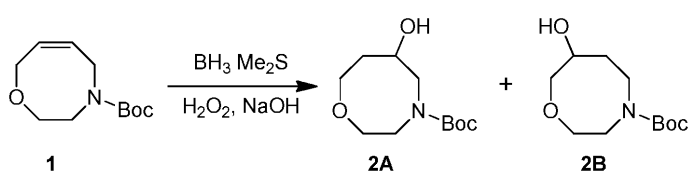
30

## 【0 3 6 7】

1.15.1 化合物 2 A / 2 B の調製

## 【0 3 6 8】

## 【化 8 1】



## 【0 3 6 9】

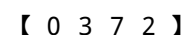
THF (10 mL) 中の化合物 1 (1.0 g、4.7 mmol) の溶液に、BH<sub>3</sub> (0

50

【 0 3 7 0 】

【 0 3 7 1 】

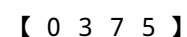
【化 8 2】



【 0 3 7 3 】

【 0 3 7 4 】

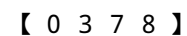
【化 8 3】



【 0 3 7 6 】

【 0 3 7 7 】

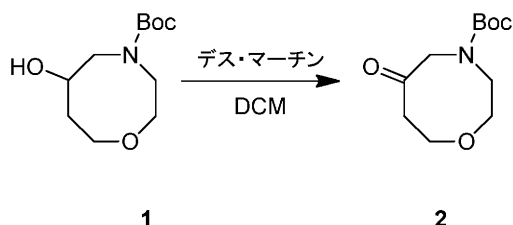
【化 8 4】



【 0 3 7 9 】



## 【化 8 5】



【 0 3 8 0 】

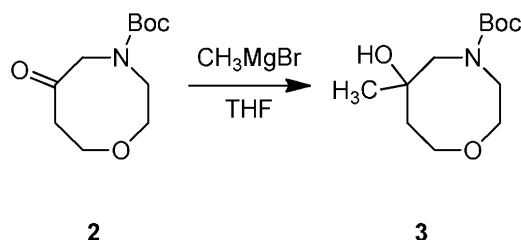
20 にて、N<sub>2</sub> 下で、DCM (100 mL) 中の tert - ブチル 6 - ヒドロキシ - 1, 4 - オキサゾカン - 4 - カルボキシレート (1.40 g、6.05 mmol、1.00 当量) の混合物に、デス・マーチン (3.85 g、9.08 mmol、1.50 当量) を一度に添加した。混合物を 20 にて 12 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) に注入し、20 分間攪拌した。水相を DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和生理食塩水 (20 mL × 2) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE / EA = 10 / 1) で精製して、黄色油として tert - ブチル 6 - オキソ - 1, 4 - オキサゾカン - 4 - カルボキシレート (1.10 g、4.80 mmol、79.30 % 収率) を得た。

【 0 3 8 1 】

1 . 1 6 . 2 化合物 3 の調製

【 0 3 8 2 】

## 【化 8 6】



【 0 3 8 3 】

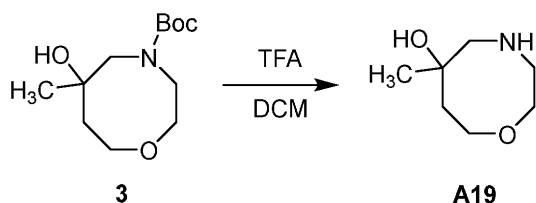
0 にて、N<sub>2</sub> 下で、T H F ( 5 0 m L ) 中の M e M r ( 1 . 4 0 g、1 1 . 7 8 m m o l、3 . 0 0 当量 ) の混合物に、t e r t - ブチル 6 - オキソ - 1 , 4 - オキサゾカン - 4 - カルボキシレート ( 9 0 0 . 0 0 m g、3 . 9 3 m m o l、1 . 0 0 当量 ) を添加した。混合物を 0 にて 1 時間攪拌した。次に 2 0 に加熱し、2 時間攪拌した。T L C は反応が完了したことを示した。混合物を N H<sub>4</sub> C l ( 5 0 m L ) に注入し、2 0 分間攪拌した。水相を E A ( 4 0 m L x 3 ) で抽出した。合わせた有機相を飽和生理食塩水 ( 2 0 m L x 2 ) で洗浄し、無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ ( P E / E A = 1 5 / 1 ) で精製して、黄色油として t e r t - ブチル 6 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1 , 4 - オキサゾカン - 4 - カルボキシレート ( 7 5 0 . 0 0 m g、3 . 0 6 m m o l、7 7 . 8 0 % 収率 ) を得た。

【 0 3 8 4 】

1 . 1 6 . 3 化合物 A 1 9 の調製

【 0 3 8 5 】

【化 8 7】



## 【 0 3 8 6 】

20 にて、 $N_2$  下で、DCM ( 8 mL ) 中の *tert* - ブチル 6 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1 , 4 - オキサゾカン - 4 - カルボキシレート ( 1 . 0 0 g 、 4 . 0 8 mmol 、 1 . 0 0 当量 ) の混合物に、TFA ( 4 mL ) を添加した。混合物を 20 にて 2 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。混合物を濃縮して、粗生成物として 6 - メチル - 1 , 4 - オキサゾカン - 6 - オール ( 1 . 5 0 g 、粗製 ) を得た。

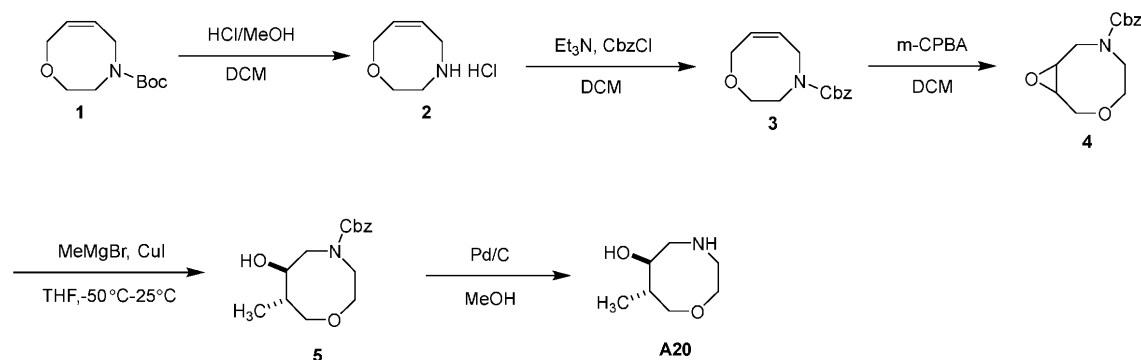
## 【 0 3 8 7 】

1 . 1 7 化合物 A 2 0 の調製

## 【 0 3 8 8 】

## 【 化 8 8 】

10



20

## 【 0 3 8 9 】

1 . 1 7 . 1 化合物 2 の調製

## 【 0 3 9 0 】

## 【 化 8 9 】



## 【 0 3 9 1 】

DCM ( 2 0 mL ) 中の化合物 1 ( 1 0 . 0 0 g 、 4 6 . 8 9 mmol 、 1 . 0 0 当量 ) の溶液に、HCl / MeOH ( 2 0 mL 、 4 M ) を添加した。混合物を 0 にて 1 時間攪拌した。混合物を濃縮して、白色固形分として化合物 2 ( 6 . 5 0 g 、 4 3 . 4 4 mmol 、 9 2 . 6 5 % 収率 ) を得た。

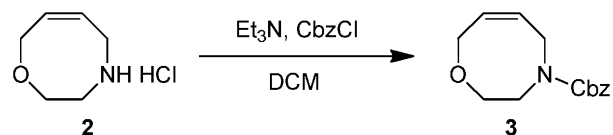
30

## 【 0 3 9 2 】

1 . 1 7 . 2 化合物 3 の調製

## 【 0 3 9 3 】

## 【 化 9 0 】



40

## 【 0 3 9 4 】

DCM ( 2 0 mL ) 中の化合物 2 ( 3 . 5 0 g 、 2 3 . 3 9 mmol 、 1 . 0 0 当量 ) の混合物に、TEA ( 5 . 9 2 g 、 5 8 . 4 8 mmol 、 2 . 5 0 当量 ) 、及び CbzCl ( 5 . 9 9 g 、 3 5 . 0 9 mmol ) を一度に添加した。混合物を 2 5 にて 1 6 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ ( PE / EA = 5 / 1 ~ 3 / 1 ) で精製して、黄色油として化合物 3 ( 4 . 1 0 g 、 1 6 . 5 8 mmol 、 7 0 . 8 8 % 収率 ) を得た。

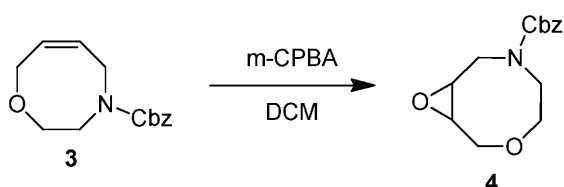
## 【 0 3 9 5 】

1 . 1 7 . 3 化合物 4 の調製

50

【 0 3 9 6 】

【 化 9 1 】



【 0 3 9 7 】

DCM (40 mL) 中の化合物 3 (4.00 g、16.12 mmol、1.00 当量) の混合物に、m-CPBA (6.96 g、40.4 mmol、2.50 当量) を添加した。混合物を、25 にて2時間攪拌した。混合物を NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) 及び Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (30 mL)、生理食塩水 (30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (PE : EA = 5 : 1 ~ 3 : 1) によって精製し、化合物 4 (1.9 g、45.2 %) を得た。

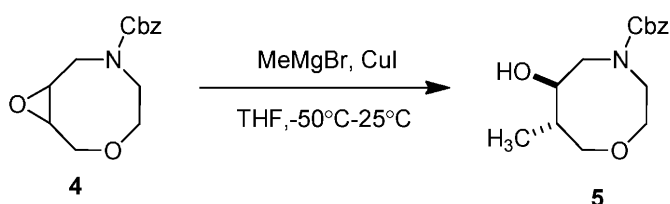
10

【 0 3 9 8 】

1.17.4 化合物 5 の調製

【 0 3 9 9 】

【 化 9 2 】



20

【 0 4 0 0 】

- 50 にて、THF (15 mL) 中の CuI (1.92 g、10.06 mmol) の懸濁液に、MeMgBr (1.2 g、10.06 mmol) を添加し、次に - 50 にて0.5時間攪拌した。 - 50 にて、化合物 4 (0.53 g、2 mmol) を混合物に添加し、反応を 25 に加温させ、2時間攪拌すると、TLC は材料が完全に消費されたことを示した。反応を NH<sub>4</sub>Cl (40 mL) でクエンチし、EA (100 mL) で抽出し、有機層に無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、乾燥するまで濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (PE : EA = 5 : 1 ~ 3 : 1) によって精製し、化合物 5B (0.2 g) を得た。

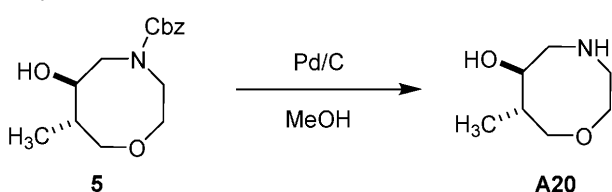
30

【 0 4 0 1 】

1.17.5 化合物 A20 の調製

【 0 4 0 2 】

【 化 9 3 】



40

【 0 4 0 3 】

N<sub>2</sub> 下で、MeOH (5 mL) 中の化合物 5 (100.00 mg、374.11 μmol、1.00 当量) の溶液に、Pd/C (0.02 g) を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H<sub>2</sub> で数回パージした。混合物を 25 にて16時間、H<sub>2</sub> (50 psi (3.4 bar)) 下で攪拌した。TLC (PE : EA = 1 : 1) は、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を濾過して濾液 (filter) を濃縮し、無色油として化合物 A20 (50.00 mg、300.39 μmol、85.29 % 収率) を得た。

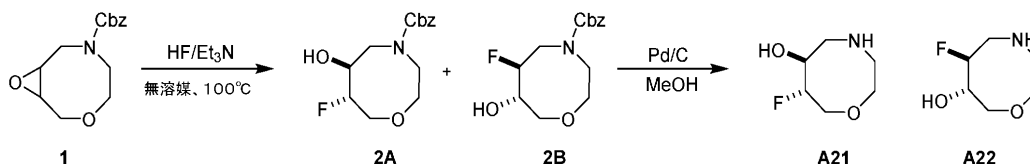
【 0 4 0 4 】

50

## 1.18 化合物 A 2 1 / A 2 2 調製

【0405】

【化94】



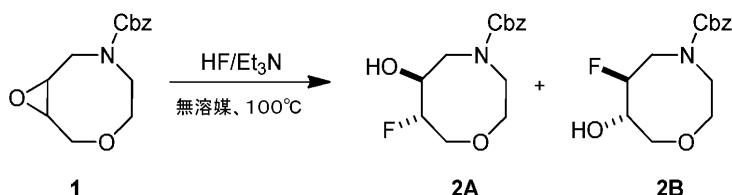
【0406】

## 1.18.1 化合物 2 A / 2 B の調製

10

【0407】

【化95】



【0408】

化合物 1 ( 1.10 g、4.18 mmol ) 及び HF / Et<sub>3</sub>N ( 5.38 g、33.4 mmol ) を、100 mL の一口丸底フラスコに投入した。N<sub>2</sub> 下で混合物を 100 にて 16 時間攪拌した。TLC が、反応が完了したことを示した。次に混合物を DCM ( 20 mL ) 中で希釈し、水 ( 30 mL ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ ( PE : EA = 1 : 1 ) で精製して、無色油として化合物 2 A と 2 B との分離不可能な混合物 ( 300 mg、25.33% ) を得た。

20

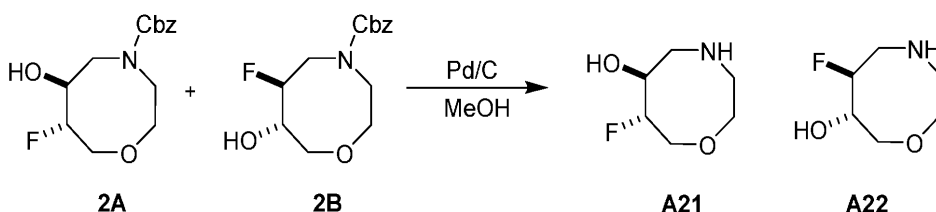
【0409】

## 1.18.2 A 2 1 / A 2 2 の調製

【0410】

【化96】

30



【0411】

N<sub>2</sub> 下で、MeOH ( 10 mL ) 中の化合物 2 A 及び 2 B ( 250.00 mg、882.49 μmol、1.00 当量 ) の溶液に、Pd / C を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H<sub>2</sub> で数回パージした。混合物を 25 にて 16 時間、H<sub>2</sub> ( 15 psi ( 1.0 bar ) ) 下で攪拌した。TLC ( PE : EA = 1 : 1 ) は、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を濾過して濾液 ( filter ) を濃縮して、黄色油として A 2 1 と A 2 2 との分離不可能な混合物 ( 100.00 mg、670.42 μmol、75.97% 収率 ) を得た。混合物は、最終目標を直接調製するのに使用され、超臨界流体クロマトグラフィによってレジオマーを分離させた。

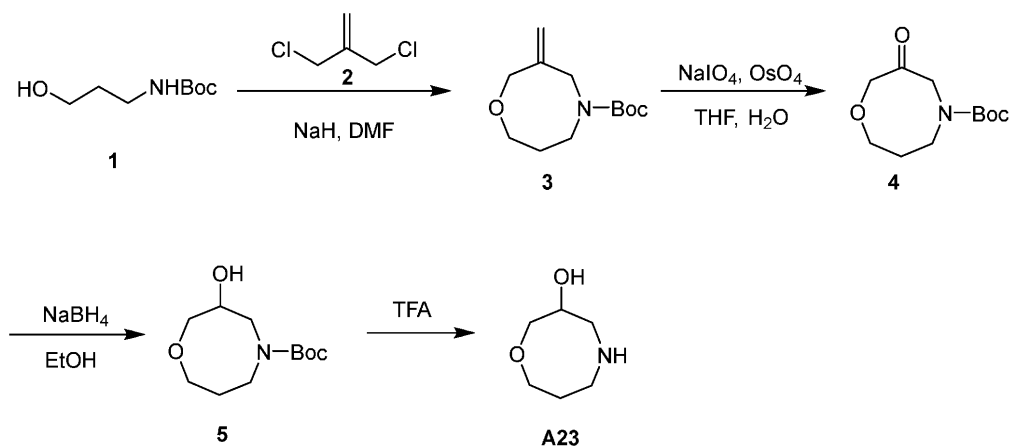
40

【0412】

## 1.19 化合物 A 2 3 の調製

【0413】

## 【化 9 7】

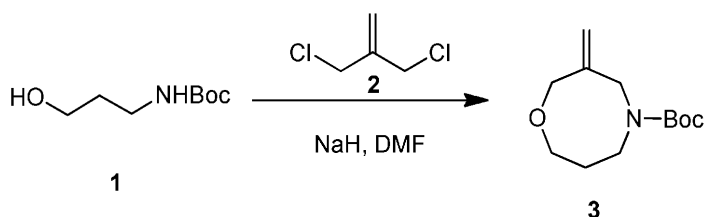


## 【 0 4 1 4 】

1 . 1 9 . 1 化合物 3 の調製

## 【 0 4 1 5 】

## 【化 9 8】



## 【 0 4 1 6 】

- 1 0 にて、DMF ( 2 0 m L ) 中の化合物 1 ( 1 . 0 0 g 、 5 . 7 1 m m o l 、 1 . 0 0 当量 ) の溶液に、NaH ( 5 2 5 . 3 2 m g 、 1 3 . 1 3 m m o l 、 6 0 % 、 2 . 3 0 当量 ) を添加し、- 1 0 ~ 0 にて 3 0 分間攪拌し、N<sub>2</sub> 下で 0 にて、化合物 2 ( 7 1 3 . 3 9 m g 、 5 . 7 1 m m o l 、 1 . 0 0 当量 ) を 1 5 分間にわたって滴下添加した。反応混合物を 2 5 にて 2 時間攪拌した。TLC ( PE / EA = 3 : 1 ) は、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応を氷水でゆっくりとクエンチして、次に EA で抽出した。合わせた有機相を飽和生理食塩水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ ( PE : EA = 5 : 1 ) で精製して、無色油として純粋な化合物 3 ( 2 5 0 . 0 0 m g 、 1 . 1 0 m m o l 、 1 9 . 2 6 % 収率 ) を得た。

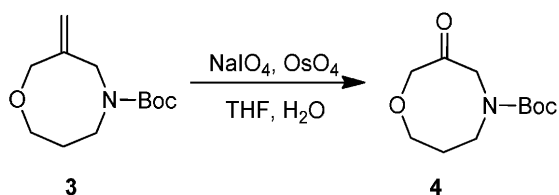
30

## 【 0 4 1 7 】

1 . 1 9 . 2 化合物 4 の調製

## 【 0 4 1 8 】

## 【化 9 9】



## 【 0 4 1 9 】

THF ( 6 m L ) 及び H<sub>2</sub>O ( 3 m L ) 中の化合物 3 ( 2 5 0 . 0 0 m g 、 1 . 1 0 m m o l 、 1 . 0 0 当量 ) の溶液を 2 5 にて 1 時間攪拌し、TLC が、反応が完了したことを示すと、混合物を EA で希釈し、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 及び生理食塩水で洗浄し、有機相に無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、濾過し、濃縮して、薄黄色油として化合物 4 ( 1 8 0 . 0 0 m g 、 7 8 5 . 1 0 μ m o l 、 7 1 . 3 7 % 収率 ) を得た。

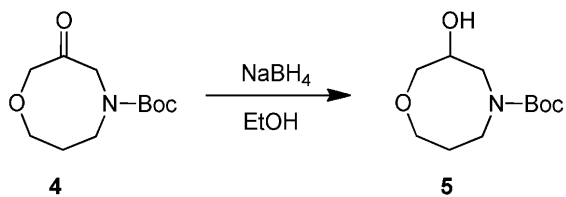
50

【 0 4 2 0 】

1 . 1 9 . 3 化合物 5 の調製

【 0 4 2 1 】

【 化 1 0 0 】



10

【 0 4 2 2 】

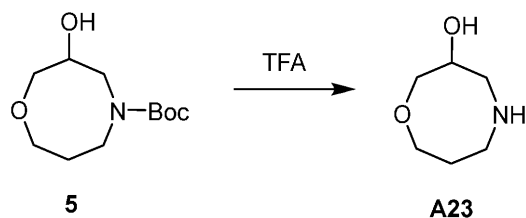
0 にて、MeOH ( 1 0 m L ) 中の化合物 4 ( 1 8 0 . 0 0 m g 、 7 8 5 . 1 0  $\mu$  m o l 、 1 . 0 0 当量 ) の溶液に、NaBH<sub>4</sub> ( 8 9 . 1 0 m g 、 2 . 3 6 m m o l 、 3 . 0 0 当量 ) を添加した。混合物を 2 7 にて 1 時間攪拌し、TLC が、反応が完了したことを示すと、混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl に注入し、EA で抽出し、有機相に無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、濾過し、濃縮して、無色油として化合物 5 ( 1 4 0 . 0 0 m g 、 6 0 5 . 3 0  $\mu$  m o l 、 7 7 . 1 0 % 収率 ) を得た。

【 0 4 2 3 】

1 . 1 9 . 4 化合物 A 2 3 の調製

【 0 4 2 4 】

【 化 1 0 1 】



20

【 0 4 2 5 】

ジオキサン ( 5 m L ) 中の化合物 5 ( 1 4 0 . 0 0 m g 、 6 0 5 . 3 0  $\mu$  m o l 、 1 . 0 0 当量 ) の溶液に、HCl / ジオキサン ( 5 m L 、 4 M ) を添加し、混合物を 2 7 にて 1 時間攪拌し、TLC が、反応が完了したことを示すと、反応溶液を濃縮して、白色固形分として化合物 A 2 3 ( 8 0 . 0 0 m g 、 粗製 ) を得た。

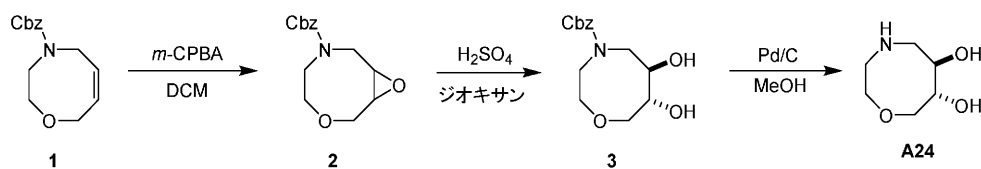
30

【 0 4 2 6 】

1 . 2 0 化合物 A 2 4 の調製

【 0 4 2 7 】

【 化 1 0 2 】



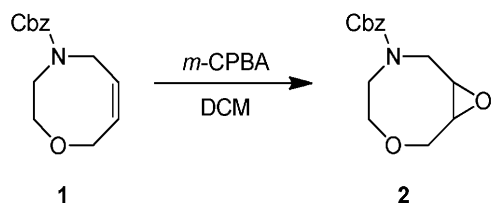
40

【 0 4 2 8 】

1 . 2 0 . 1 化合物 2 の調製

【 0 4 2 9 】

## 【化 1 0 3】



## 【 0 4 3 0】

27 にて、DCM (15 mL) 中の化合物 1 (1.00 g、4.04 mmol、1.00 当量) の溶液に、m-CPBA (2.05 g、10.10 mmol、2.50 当量) を添加し、3 時間攪拌し、TLC が、反応が完了したことを示すと、混合物を EA で希釈し、飽和  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  及び生理食塩水で洗浄し、有機相に無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を入れて乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE : EA = 5 : 1) で精製して、黄色油として化合物 2 (750.00 mg、2.85 mmol、70.51% 収率) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 7.35 ~ 7.39 (m、5 H)、5.15 ~ 5.19 (m、2 H)、4.19 ~ 4.33 (m、1 H)、4.15 ~ 4.16 (m、1 H)、3.94 (m、3 H)、3.47 ~ 3.50 (m、1 H)、3.32 ~ 3.35 (m、3 H)、3.00 ~ 3.04 (m、1 H)。

10

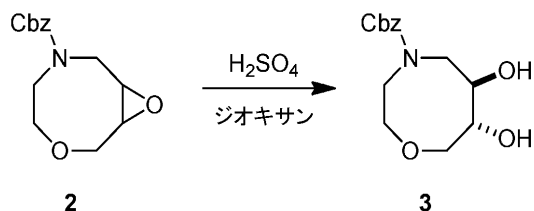
## 【 0 4 3 1】

1.20.2 化合物 3 の調製

20

## 【 0 4 3 2】

## 【化 1 0 4】



## 【 0 4 3 3】

ジオキサン (4.1 mL) 中の化合物 2 (270.00 mg、1.03 mmol、1.00 当量) の溶液に  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1.4 mL) を添加し、混合物を 50 にて 4 時間攪拌し、TLC が、反応が完了したことを示すと、反応溶液を DCM で希釈して、飽和  $\text{NaHCO}_3$  及び生理食塩水で洗浄し、有機相に無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を入れて乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE : EA = 1 : 1) で精製して、無色油として化合物 3 (120.00 mg、426.59  $\mu\text{mol}$ 、41.42% 収率) を得た。

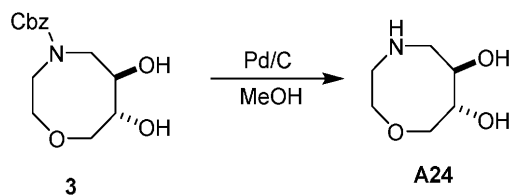
30

## 【 0 4 3 4】

1.20.3 化合物 A24 の調製

## 【 0 4 3 5】

## 【化 1 0 5】



40

## 【 0 4 3 6】

$\text{N}_2$  下で、MeOH (20 mL) 中の化合物 3 (120.00 mg、426.59  $\mu\text{mol}$ 、1.00 当量) の溶液に、Pd/C (20.00 mg、426.59  $\mu\text{mol}$ 、1.00 当量) を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、 $\text{H}_2$  で数回パージした。混合物を 2

50

【化 1 0 6】



【化 1 0 7】



30

【化 1 0 8】



【 0 4 4 6 】



## 【化 1 0 9】



## 【 0 4 4 7】

1 . 2 2 . 1 化合物 2 の調製

## 【 0 4 4 8】

## 【化 1 1 0】

10



## 【 0 4 4 9】

N<sub>2</sub> 雰囲気下で、アセトン (50 mL) 中の 1, 2 - ビス (2 - クロロエトキシ) エタン (5.00 g、26.73 mmol、1.00 当量) 及び NaI (12.02 g、80.19 mmol、3.00 当量) の混合物を 56 にて 72 時間攪拌した。大半の固形塩化ナトリウムが形成された。得られた塩化ナトリウムを濾過した後、溶液を真空中で濃縮した。残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) で希釈し、溶液を水 (100 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィ (PE : EA = 100 : 1 ~ 10 : 1 で溶出) で精製して、無色油として純粋な生成物 1, 2 - ビス (2 - ヨードエトキシ) エタン (9.10 g、24.60 mmol、92.02 % 収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 3.80 (t, J = 6.90 Hz、4 H)、3.70 (s、4 H)、3.29 (t、J = 6.78 Hz、4 H)。

20

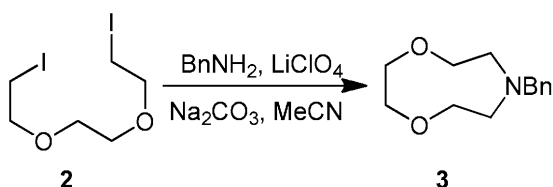
## 【 0 4 5 0】

1 . 2 2 . 2 化合物 3 の調製

## 【 0 4 5 1】

30

## 【化 1 1 1】



## 【 0 4 5 2】

MeCN (200 mL) 中の 1, 2 - ビス (2 - ヨードエトキシ) エタン (2.00 g、5.41 mmol、1.00 当量)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.29 g、21.64 mmol、4.00 当量)、及び LiClO<sub>4</sub> (2.30 g、21.64 mmol、4.00 当量) の混合物に、フェニルメタンアミン (579.24 mg、5.41 mmol、1.00 当量) を添加した。混合物を N<sub>2</sub> 保護下で 80 にて 24 時間攪拌した。TLC が、材料が消費されたことを示すと、混合物を濃縮し、残渣を水 (60 mL) で洗浄し、EA (50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層に無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣をクロマトグラフィによって精製し (シリカゲル、PE : EA = 10 : 1 ~ 3 : 1 で溶出)、無色油として 7 - ベンジル - 1, 4, 7 - ジオキサゾナン (dioxazone) (370.00 mg、1.67 mmol、30.91 % 収率) の生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.23 ~ 7.43 (m、5 H)、3.69 ~ 3.84 (m、10 H)、2.86 ~ 3.00 (m、4 H)。

40

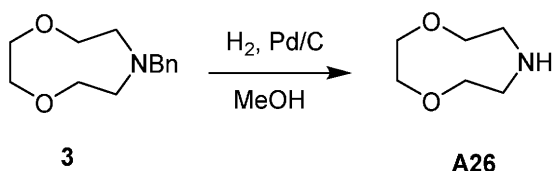
## 【 0 4 5 3】

50

## 1. 2. 2. 3 化合物 A 2 6 の調製

【 0 4 5 4 】

【 化 1 1 2 】



【 0 4 5 5 】

$\text{N}_2$  下で、 $\text{MeOH}$  (20 mL) 中の 7 - ベンジル - 1, 4, 7 - ジオキサゾナン (370.00 mg、1.67 mmol、1.00 当量) の溶液に、 $\text{Pd/C}$  (50.00 mg) を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、 $\text{H}_2$  で数回バージした。混合物を  $\text{H}_2$  (50 Psi (3.4 bar)) 下、28 で 24 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1) は、出発物質が完全に消費されたことを示した。この反応混合物を濾過し、濾液 (filter) を濃縮して、薄黄色油として粗生成物の 1, 4, 7 - ジオキサゾナン (170.00 mg、1.30 mmol、77.61% 収率) を得た。

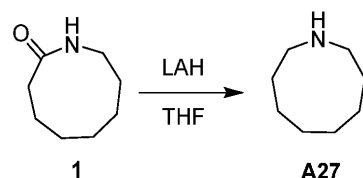
10

【 0 4 5 6 】

## 1. 2. 3 A 2 7 の調製

【 0 4 5 7 】

【 化 1 1 3 】



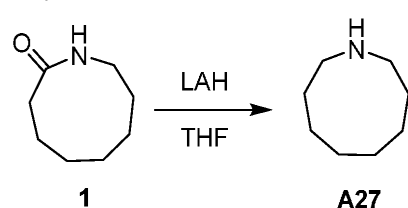
20

【 0 4 5 8 】

## 1. 2. 3. 1 化合物 A 2 7 の調製

【 0 4 5 9 】

【 化 1 1 4 】



30

【 0 4 6 0 】

- 10 にて、 $\text{N}_2$  下で、 $\text{THF}$  (30 mL) 中の化合物 1 (2.00 g、14.16 mmol) の溶液に、 $\text{LAH}$  (1.61 g、42.48 mmol) を分割添加した。混合物を - 10 にて 16 時間攪拌した。次に混合物を、 $\text{H}_2\text{O}$  (1.6 mL)、15% の  $\text{NaOH}$  (1.6 mL)、及び  $\text{H}_2\text{O}$  (3.2 mL) でクエンチした。混合物を  $\text{THF}$  (10 mL) で希釈し、濾過し、濾液を  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (50 mL) で洗浄し、水層を  $\text{EA}$  (50 mL  $\times$  3) で抽出した。有機層を、 $\text{HCl}$  / ジオキサナン (10 mL、4 M) に添加した。混合物を真空中で濃縮して、茶色の固形分として化合物 A 2 7 を得た (2.20 g、 $\text{HCl}$  塩、94.92%)。

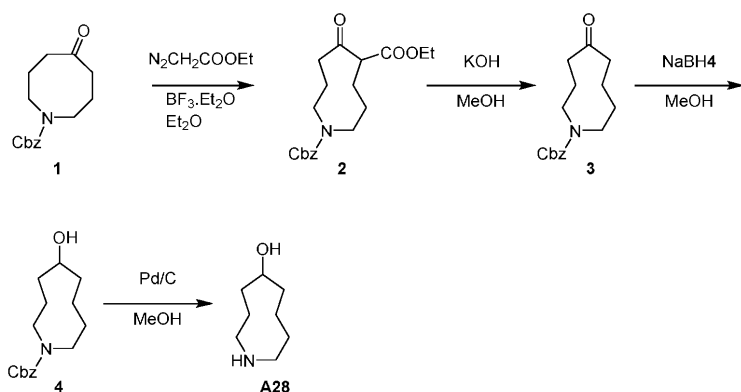
40

【 0 4 6 1 】

## 1. 2. 4 化合物 A 2 8 の調製

【 0 4 6 2 】

## 【化 1 1 5】

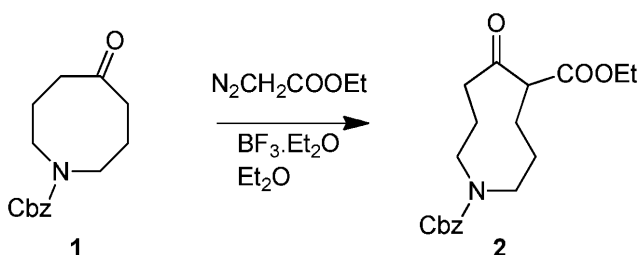


## 【 0 4 6 3】

1 . 2 4 . 1 化合物 2 の調製

## 【 0 4 6 4】

## 【化 1 1 6】



## 【 0 4 6 5】

Et<sub>2</sub>O (20 mL) 中の化合物 1 (1.00 g、3.83 mmol、1.00 当量) の溶液を -35 に冷却し、BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (2.17 g、15.31 mmol、4.00 当量)、及びエチル - 2 - ジアゾアセテート (1.75 g、15.31 mmol、4.00 当量) を添加し、混合物を -35 ~ 25 にて 1 時間攪拌し、次に 25 に加温して 1 時間攪拌した。TLC が、SM が完全に消費されなかったことを示すと、混合物を EA で希釈して、NaHCO<sub>3</sub> で洗浄し、有機相を乾燥させ、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (PE : EA = 10 : 1) で精製して、黄色油として粗生成物の化合物 2 (180.00 mg、粗製) を得た。

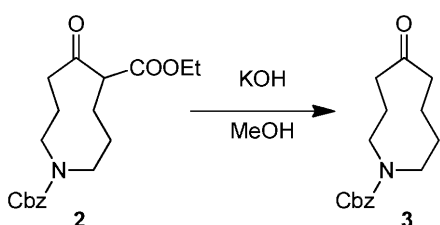
30

## 【 0 4 6 6】

1 . 2 4 . 2 化合物 3 の調製

## 【 0 4 6 7】

## 【化 1 1 7】



## 【 0 4 6 8】

MeOH (2 mL) 及び H<sub>2</sub>O (4 mL) 中の化合物 2 (180.00 mg、518.13 μmol、1.00 当量) の溶液に、KOH (58.14 mg、1.04 mmol、2.00 等量) を添加し、混合物を攪拌して 80 にて 3 時間還流させた。LCMS が、反応が完了したことを示すと、混合物を EA で希釈して、水で洗浄し、有機相に無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を入れて乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣をフラッシュカラムで精製して、無色油として化合物 3 (60.00 mg、217.91 μmol、42.06 % 収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.31 ~ 7.45 (m、5 H)、

50

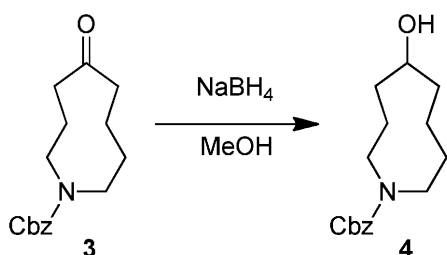
5.15 (s, 2H)、3.23 ~ 3.34 (m, 4H)、2.43 ~ 2.45 (m, 4H)、2.10 ~ 2.17 (m, 2H)、1.82 ~ 1.92 (m, 4H)。LCMS: 276.1 [M+1]、298.1 [M+23]。

【0469】

1.24.3 化合物4の調製

【0470】

【化118】



10

【0471】

0にて、MeOH (5 mL) 中の化合物3 (60.00 mg、217.91 μmol、1.00当量) の溶液に、NaBH<sub>4</sub> (24.73 mg、653.73 μmol、3.00当量) を添加し、混合物を25にて30分間攪拌し、TLCが、反応が完了したことを示すと、混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) に注入し、EA (20 mL × 3) で抽出し、生理食塩水で洗浄し、有機相に無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を入れて乾燥させ、濾過し、濃縮して、無色油として生成物の化合物4 (56.00 mg、201.90 μmol、92.65%収率) を得た。

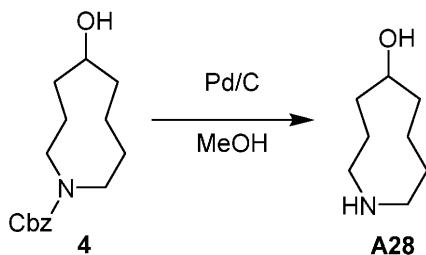
20

【0472】

1.24.4 化合物A28の調製

【0473】

【化119】



30

【0474】

N<sub>2</sub>下で、MeOH (10 mL) 中の化合物4 (56.00 mg、201.90 μmol、1.00当量) の溶液に、Pd/C (10.00 mg、201.90 μmol、1.00当量) を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H<sub>2</sub>で数回パージした。混合物をH<sub>2</sub> (15 Psi (1.0 bar)) で、25にて1時間攪拌した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を濾過し、濾液 (filter) を濃縮して、白色固形分として化合物A28 (35.00 mg、粗製) を得た。

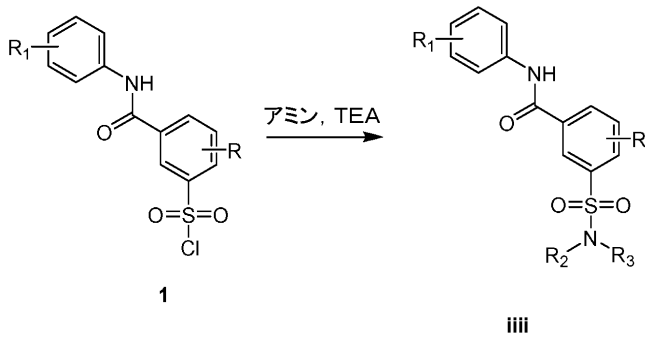
40

【0475】

第2部 標的に対する一般の手順

【0476】

## 【化 1 2 0】



10

## 【 0 4 7 7】

室温で、MeCN (3 mL) 中の化合物 1 (0.3 mmol) の溶液に、アミン (0.3 mmol) 及び Et<sub>3</sub>N (30 mg、0.33 mmol) を添加し、混合物を室温にて 2 時間攪拌した。混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) で希釈して水で洗浄した。有機相を真空中で濃縮して粗生成物を得、これをプレップ HPLC によって精製して所望の生成物を得た。

## 【 0 4 7 8】

キラル化合物の分解

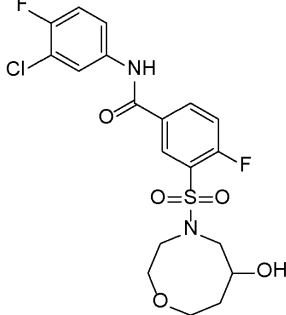
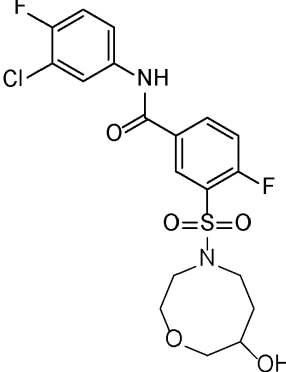
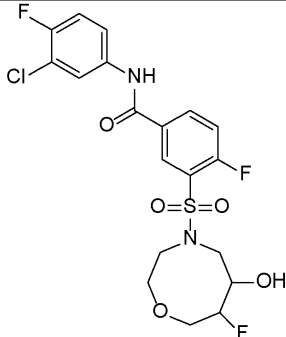
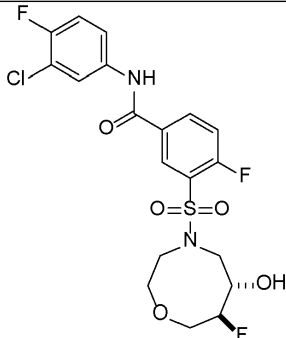
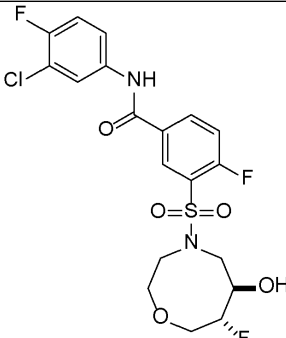
表 2 に列挙された条件に従い、選択された本発明の化合物のキラル分解を実施した。

## 【 0 4 7 9】

20

【表 2 - 1】

表 2

構造	化合物ID	超臨界流体クロマトグラフィの分解条件
	2039 (2039__E1) (2039__E2)	計器: SFC80 カラム: AD-5 $\mu$ m。 移動相: AはCO <sub>2</sub> 用、BはMeOH(0.1%NH <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O)用 勾配: B 40% 流量: 45mL/分 背圧: 100バール カラム温度: 35℃ 波長: 220nm
	2040 (2040__E1) (2040__E2)	計器: SFC80 カラム: AD-5 $\mu$ m。 移動相: AはCO <sub>2</sub> 用、BはEtOH(0.1%NH <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O)用 勾配: B 40% 流量: 50mL/分 背圧: 100バール カラム温度: 35℃ 波長: 220nm
	2297	計器: SFC80 カラム: AD-5 $\mu$ m。 移動相: AはCO <sub>2</sub> 用、BはEtOH(0.1%NH <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O)用 勾配: B 40% 流量: 45mL/分 背圧: 100バール カラム温度: 35℃ 波長: 220nm
	2297__Trans1	
	2297__Trans2	

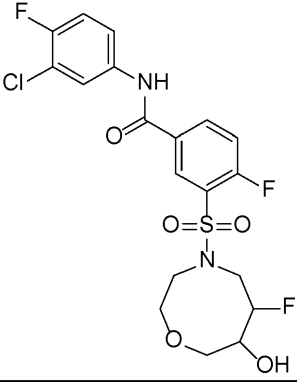
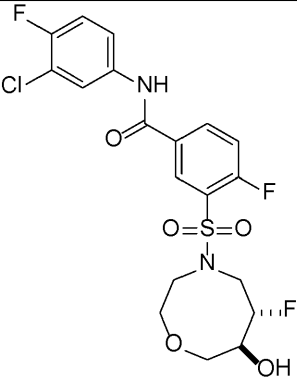
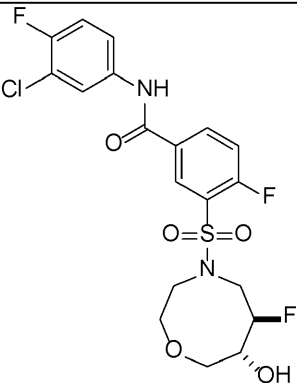
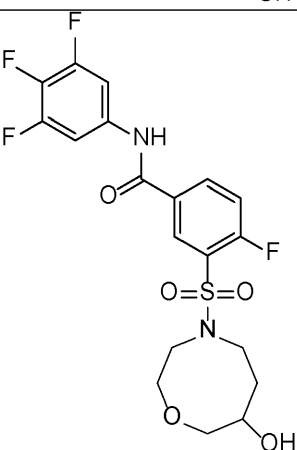
10

20

30

40

【表 2 - 2】  
(表 2 の続き)

構造	化合物ID	超臨界流体クロマトグラフィの分解条件	
	2301	計器: SFC80 カラム: AD-5 $\mu$ m。 移動相: AはCO <sub>2</sub> 用、BはEtOH(0.1% NH <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O)用 勾配: B 40% 流量: 45mL/分 背圧: 100バール カラム温度: 35℃ 波長: 220nm	10
	2301_Trans1		20
	2301_Trans2		30
	2520 (2520_E1) (2520_E2)	計器: SFC80 カラム: AD-10 $\mu$ m。 移動相: AはCO <sub>2</sub> 用、BはMeOH(0.1% NH <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O)用 勾配: B 50% 流量: 70mL/分 背圧: 100バール カラム温度: 35℃ 波長: 220nm	40

【0481】

実施例: HBV集合アッセイ

蛍光クエンチングインビトロ集合HBVアッセイを、Zlotnick及び共同研究者によって説明された方法(Nature Biotechnology 2006, 24: 358)に従って開発した。アッセイは、カプシド形成中に一緒に集団化するHBV

コアタンパク質のC末端の観察に基づいている。このアッセイは、すべての野生型システインがアラニンに変異しているが、C末端システイン残基が保存され、蛍光BODIPY-FL色素で標識されている変異体C150HBVカプシドタンパク質を用いる。HBV C150Bタンパク質は、高蛍光性であるが、その蛍光は、カプシド集合プロセス中に大幅に低減される。したがって、アッセイは、標識カプシドC150Bタンパク質の蛍光をモニタリングすることによって、試験化合物がカプシド集合を調節する能力および効力を測定する。

#### 【0482】

典型的なアッセイでは、変異体HBV C150タンパク質（アミノ酸1-150、C49A、C61A、C107A、150C）をT7 RNAポリメラーゼベースの発現ベクターにクローニングし、大腸菌中で発現させて、二量体として均質に精製する。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。

#### 【0483】

非限定的な実施形態において、集合アッセイは、96ウェルプレート形式で実施される。集合反応は、50 mM Hepes 緩衝液、pH 7.5 及び 150 mM NaCl 中で実施される。化合物をHBV CAタンパク質と15分間プレインキュベートし、集合反応をNaClの添加によって開始する。反応を室温にて1時間継続させる。

#### 【0484】

カプシド集合に対する効果を判定するために、各試験化合物を、最初に、少なくとも4つの異なる濃度で2重にスクリーニングする。主なヒットは、集合アッセイにおいて10  $\mu$ Mで活性を示す化合物である。特定された主なヒット化合物を、本明細書の他の箇所に記載される追跡研究において確認される。HAP-1 及び BAY 41-4109 などの、HBV CA集合の既知の調節物質は、これらの実験における対照化合物として使用され、文献と一致するEC<sub>50</sub>値を示す。試験化合物に関するEC<sub>50</sub>値は、用量反応曲線の分析によって判定される。

#### 【0485】

上記で説明した通り、選択された本発明の化合物を、HBV集合アッセイ中でアッセイした。集合アッセイは、96ウェルプレート形式で実施された。集合反応は、50 mM Hepes 緩衝液、pH 7.5 及び 150 mM NaCl 中で実施された。化合物をHBV CAタンパク質と15分間プレインキュベートし、集合反応をNaClの添加によって開始した。反応を室温で1時間継続させた。96ウェルプレート集合アッセイは、プレートごと（plate-to-plate）及び日ごと（day-to-day）の両方で一貫して0.7を超えるZ'因子を有し、ロバストかつ再現可能であった。

#### 【0486】

カプシド集合に対する効果を判定するために、各試験化合物を、最初に、5つの異なる濃度（約30  $\mu$ M、10  $\mu$ M、3  $\mu$ M、1  $\mu$ M、及び0.3  $\mu$ M）で2重にスクリーニングした。主なヒットは、約10  $\mu$ Mでの集合アッセイで>50%活性を示した化合物であり、これらの活性化合物の代表的な群を表3に示す。

#### 【0487】

#### 【表3】

表3 HBV集合アッセイ（「+」は約10  $\mu$ Mでの>50%活性を示す）

化合物	活性	化合物	活性
2039	+	2285_D2	+
2039_E1	+	2435	+
2039_E2	+	2436	+
2040	+	2520	+
2040_E1	+	2520_E1	+
2040_E2	+	2520_E2	+
2285_D1	+		

#### 【0488】



#### 実施例 H B V 複製の阻害のドットプロットアッセイ

H B V 集合アッセイにおいて活性を示す化合物を、それらの活性及び毒性について細胞アッセイで試験する。第 1 の抗ウイルスアッセイでは、ドットプロット法を用いて、H B V 産生肝細胞癌細胞株における H B V 複製を阻害する各化合物の能力の評価を行う。

##### 【0489】

簡単に述べると、H e p G 2 - 2 . 2 . 1 5 細胞のコンフルエンスに達した単層を異なる濃度の試験化合物を含んだ完全培地とインキュベートする。3 日後、培地を、適切に希釈した試験化合物を含んだ新鮮な培地に置換する。試験化合物の最初の投与の 6 日後、細胞培養物の上清を回収し、細胞溶解を行う。試料を N y l o s 膜上に塗布し、U V 架橋によって D N A を膜に固定化する。プレハイブリダイゼーションの後、H B V プローブを加え、一晚ハイブリダイゼーションを行う。膜を K o d a k フィルムに曝露し、抗ウイルス活性を、H B V D N A レベルにおける低減 ( E C <sub>50</sub> ) から算出する。抗ウイルス活性の E C <sub>50</sub> を活性化化合物の用量反応曲線から計算する。経時的なアッセイ性能を、標準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 を使用してモニタリングする。

10

##### 【0490】

化合物の細胞毒性 ( T C <sub>50</sub> ) を、この同じ H e p G 2 - 2 . 2 . 1 5 細胞株中で、C e l l T i t e r B l u e に基づく細胞毒性アッセイを製造者 ( P r o m e g a ) が推奨する通りに用いて測定する。これらの結果を確認及び発展させるため、安定した H B V 細胞株 H e p G 2 . 2 . 1 5 を用い、リアルタイム P C R により抗 H B V 作用を、また C e l l T i t e r B l u e により細胞毒性を測定して、活性化化合物に第 2 の抗ウイルスアッセイを実施した。このアッセイでは、細胞の播種の 2 4 時間後に、H e p G 2 - 2 . 2 . 1 5 細胞を、陽性対照として使用した B A Y 4 1 - 4 1 0 9 及び H A P - 1 とともに異なる濃度の試験化合物を含む完全培地とインキュベートする。3 日後、培地を、適切に希釈した試験化合物を含んだ新鮮な培地と置換する。細胞培養物を試験化合物の最初の投与の 6 日後に回収した後、Q I A a m p 9 6 D N A B l o o d K i t ( Q i a g e n ) を使用して H B V の D N A を抽出する。抽出した H B V の D N A を希釈し、リアルタイム P C R により分析する。H B V プラスミドスタンダードの量に対して C t 値をプロットすることにより標準曲線を作成する。色素取り込み法 ( C e l l T i t e r B l u e k i t キット、P r o m e g a ) を適用することにより、上記で説明した方法と同様に細胞毒性を判定する。

20

30

##### 【0491】

選択された化合物をそれらの活性及び毒性について細胞アッセイで試験した。第 1 の抗ウイルスアッセイでは、ドットプロット法を用いて、H B V 産生肝細胞癌細胞株における H B V 複製を阻害する各化合物の能力が評価された。

##### 【0492】

H e p G 2 - 2 . 2 . 1 5 細胞のコンフルエント単層を様々な濃度の試験化合物を含む完全培地を用いてインキュベートした。3 日後、培地を、適切に希釈した試験化合物を含む新鮮な培地と置換した。試験化合物の最初の投与から 6 日後に、細胞培養物の上清を回収し、細胞溶解を実施した。試料を N y l o s 膜上に塗布し、U V 架橋によって D N A を膜に固定化した。プレハイブリダイゼーションの後、H B V プローブを加え、一晚ハイブリダイゼーションを行った。膜を K o d a k フィルムに露光し、抗ウイルス活性を、H B V D N A レベルにおける低減 ( E C <sub>50</sub> ) から算出した。抗ウイルス活性の E C <sub>50</sub> を活性化化合物の用量反応曲線から計算した。経時的なアッセイ性能を、標準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 を使用してモニタリングした。選択された本発明の化合物についての結果を、表 4 に示す。

40

##### 【0493】

細胞毒性 ( C C <sub>50</sub> ) を、この同じ H e p G 2 - 2 . 2 . 1 5 細胞株で C e l l T i t e r B l u e に基づいた細胞毒性アッセイを製造者 ( P r o m e g a ) により推奨される通りに用いて測定した。

50

【 0 4 9 4 】

【表 4】

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  $10\ \mu\text{M}$  における  $>50\%$  活性を示す)

化合物	活性		化合物	活性
2039	+		2285__D2	+
2039__E1	+		2435	+
2039__E2	+		2436	+
2040	+		2520	+
2040__E1	+		2520__E1	+
2040__E2	+		2520__E2	+
2285__D1	+			

10

【 0 4 9 5 】

本明細書で引用したそれぞれ及びすべての特許、特許出願、及び刊行物の開示内容は、それらの全体を参照することにより本明細書に組み込まれる。

【 0 4 9 6 】

本発明は、特定の実施形態を参照して開示されているが、本発明の真の趣旨及び範囲から逸脱することなく、当業者によって本発明の他の実施形態及び変更が考案され得ることは明らかである。添付の特許請求の範囲は、すべてのかかる実施形態及び均等な変形を含むと解釈されることが意図される。

20

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2016/023066

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61P31/00 C07D225/02 C07D267/22  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/096744 A1 (NOVIRA THERAPEUTICS INC [US]) 27 June 2013 (2013-06-27) claim 1 -----	1-35
X	WO 2013/006394 A1 (INST HEPATITIS AND VIRUS RES [US]; GUO JU-TAO [US]; XU XIAODONG [US];) 10 January 2013 (2013-01-10) claim 1 -----	1-35
X	WO 2014/106019 A2 (PHILADELPHIA HEALTH & EDUCATIO [US]; INST HEPATITIS AND VIRUS RES [US]) 3 July 2014 (2014-07-03) claim 1 -----	1-35
X	WO 2014/033170 A1 (JANSSEN R & D IRELAND [IE]) 6 March 2014 (2014-03-06) claim 1 -----	1-35



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 April 2016

Date of mailing of the international search report

11/05/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lewis, Sara

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2016/023066

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013096744 A1	27-06-2013	AR 090044 A1	15-10-2014
		AU 2012358332 A1	17-07-2014
		CA 2857344 A1	27-06-2013
		CL 2014001463 A1	26-12-2014
		CN 104144913 A	12-11-2014
		CO 7051027 A2	10-09-2014
		EA 201491223 A1	30-01-2015
		EP 2794565 A1	29-10-2014
		JP 2015506927 A	05-03-2015
		KR 20140138602 A	04-12-2014
		PH 12014501314 A1	15-09-2014
		SG 11201402660Y A	30-10-2014
		TW 201336814 A	16-09-2013
		US 2013251673 A1	26-09-2013
		US 2014178337 A1	26-06-2014
		US 2014179665 A1	26-06-2014
		US 2015152073 A1	04-06-2015
		US 2015259324 A1	17-09-2015
		WO 2013096744 A1	27-06-2013
WO 2013006394 A1	10-01-2013	CN 103889953 A	25-06-2014
		EP 2726459 A1	07-05-2014
		JP 2014523901 A	18-09-2014
		US 2014206666 A1	24-07-2014
		US 2016101074 A1	14-04-2016
		WO 2013006394 A1	10-01-2013
WO 2014106019 A2	03-07-2014	AU 2013370300 A1	02-07-2015
		CA 2896554 A1	03-07-2014
		CN 105209031 A	30-12-2015
		EA 201591220 A1	29-01-2016
		EP 2938338 A2	04-11-2015
		JP 2016509591 A	31-03-2016
		KR 20150114480 A	12-10-2015
		PH 12015501473 A1	21-09-2015
		SG 11201504740U A	30-07-2015
		US 2016024004 A1	28-01-2016
		WO 2014106019 A2	03-07-2014
WO 2014033170 A1	06-03-2014	AU 2013307331 A1	19-02-2015
		AU 2013307337 A1	19-02-2015
		CA 2880699 A1	06-03-2014
		CA 2881057 A1	06-03-2014
		CN 104812743 A	29-07-2015
		CN 104902885 A	09-09-2015
		EA 201590450 A1	30-07-2015
		EA 201590457 A1	30-06-2015
		EP 2890375 A1	08-07-2015
		EP 2890688 A1	08-07-2015
		GT 201500020 A	31-12-2015
		HK 1208465 A1	04-03-2016
		HK 1210030 A1	15-04-2016
		JP 2015531773 A	05-11-2015
		JP 2015533782 A	26-11-2015
		KR 20150046089 A	29-04-2015
		KR 20150046090 A	29-04-2015
		PH 12015500317 A1	06-04-2015
		PH 12015500387 A1	27-04-2015

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2016/023066

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		SG 11201501359T A	30-03-2015
		SG 11201501362P A	30-03-2015
		TW 201422573 A	16-06-2014
		TW 201422574 A	16-06-2014
		US 2015266890 A1	24-09-2015
		US 2015274653 A1	01-10-2015
		UY 34992 A	28-02-2014
		UY 34993 A	28-02-2014
		WO 2014033170 A1	06-03-2014
		WO 2014033176 A1	06-03-2014
-----			

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>		<b>A 6 1 P 43/00</b>	<b>1 2 1</b>	
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>		<b>A 6 1 K 45/00</b>		
<b>A 6 1 K 38/21 (2006.01)</b>		<b>A 6 1 K 38/21</b>		
<b>A 6 1 K 39/29 (2006.01)</b>		<b>A 6 1 K 39/29</b>		
<b>G 0 1 N 33/569 (2006.01)</b>		<b>G 0 1 N 33/569</b>	<b>L</b>	

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

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 ハートマン, ジョージ ディー.

アメリカ合衆国 1 9 4 4 6 ペンシルベニア州, ランズデール, テニス サークル 1 5 2 9

(72)発明者 クドック, スコット

アメリカ合衆国 1 9 4 3 8 ペンシルベニア州, ハーレイスビル, サマーウィンド レーン 2 1 9

F ターム(参考) 4C034 EA10

4C056 AA04 AB01 AC03 AD01 AE01

4C084 AA19 DA21 DA22 DA23 DA24 NA05 ZA751 ZB331 ZB332 ZC751

4C085 AA03 BA89 CC08 EE03

4C086 AA01 AA02 AA03 BC33 BC76 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14

ZA75 ZB33 ZC75