

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6366693号
(P6366693)

(45) 発行日 平成30年8月1日 (2018. 8. 1)

(24) 登録日 平成30年7月13日 (2018. 7. 13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 H 19/10 (2006. 01)

C O 7 H 19/10 C S P

C O 7 H 19/11 (2006. 01)

C O 7 H 19/11

A 6 1 K 31/7068 (2006. 01)

A 6 1 K 31/7068

A 6 1 P 31/14 (2006. 01)

A 6 1 P 31/14

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

A 6 1 K 45/00

請求項の数 19 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-514104 (P2016-514104)
 (86) (22) 出願日 平成26年5月15日 (2014. 5. 15)
 (65) 公表番号 特表2016-518453 (P2016-518453A)
 (43) 公表日 平成28年6月23日 (2016. 6. 23)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/038287
 (87) 国際公開番号 W02014/186637
 (87) 国際公開日 平成26年11月20日 (2014. 11. 20)
 審査請求日 平成28年11月21日 (2016. 11. 21)
 (31) 優先権主張番号 61/824, 030
 (32) 優先日 平成25年5月16日 (2013. 5. 16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 314013280
 リボサイエンス・エルエルシー
 アメリカ合衆国カリフォルニア州9430
 6, パロ・アルト, ラグーナ・アヴェニュー
 3901
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100101373
 弁理士 竹内 茂雄
 (74) 代理人 100118902
 弁理士 山本 修
 (74) 代理人 100133765
 弁理士 中田 尚志

最終頁に続く

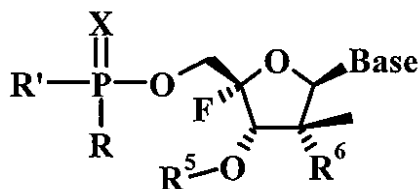
(54) 【発明の名称】 4'-フルオロ-2'-メチル置換ヌクレオシド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I の化合物

【化1】



I

(式中、

RはO-R¹又はNHR¹であり又はRとR⁵一緒になって結合を形成しており；R'は、N(R⁴)C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR³又は-OR³であり；

R¹は、H、C₁~C₇ハロアルキル、又はアリールであり、ここで、アリールはフェニル又はナフチルであり、該フェニル及び該ナフチルは、C₁~C₇アルキル、C₂~C₇アルケニル、C₂~C₇アルキニル、C₁~C₇アルコキシ、ハロ、C₁~C₇ハロ

アルキル、 $-N(R^{1a})_2$ 、アシルアミノ、 $-SO_2N(R^{1a})_2$ 、 $-COR^{1b}$ 、 $-SO_2(R^{1c})$ 、 $-NH-SO_2(R^{1c})$ 、ニトロ又はシアノの1つ又は2つ以上で置換されていてもよく；

各 R^{1a} は、独立にH又は $C_1 \sim C_7$ アルキルであり；

各 R^{1b} は、独立に $-OR^{1a}$ 又は $-N(R^{1a})_2$ であり；

各 R^{1c} は $C_1 \sim C_7$ アルキルであり；

$R^{1'}$ は、 $-C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$ であり；

各 R^{2a} 及び R^{2b} は、独立に、H、 $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $-(CH_2)_rN(R^{1a})_2$ 、 $C_1 \sim C_7$ ヒドロキシアルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-(CH_2)_s(O)_pMe$ 、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、(1H-インドール-3-イル)メチル、(1H-インドール-4-イル)メチル、 $-(CH_2)_mC(=O)R^{1b}$ 、アリール及びアリール $C_1 \sim C_7$ アルキルであり、ここで、アリールは、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $C_1 \sim C_7$ アルコキシ、ハロ、ニトロ又はシアノの1つ又は2つ以上で置換されていてもよく；

又は R^{2a} は、Hであり、 R^{2b} と R^4 とは一緒になって $(CH_2)_n$ を形成し；

各 R^3 は、H、 $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $C_1 \sim C_7$ ハロアルキル、フェニル又はフェニル $C_1 \sim C_7$ アルキルであり；

各 R^4 は、H、 $C_1 \sim C_7$ アルキルであり、又は R^{2b} と R^4 が一緒になって $(CH_2)_3$ を形成し；

R^5 は、H、 $C(=O)R^{1c}$ 、 $C(=O)R^{1b}$ 、 $P(=O)(OR^1)(OR^{1a})$ 、又は $P(=O)(OR^1)(NR^4R^7)$ であり；

R^6 はOH又はFであり；

R^7 は $C(R^{2a}R^{2b})C(=O)OR^3$ であり

mは0ないし3であり；

nは3、4又は5であり；

pは0ないし2であり；

rは1ないし6であり；

XはO又はSであり；及び

Baseは、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $C_1 \sim C_7$ アルコキシ、ハロ、ニトロ又はシアノの1つ又は2つ以上で置換されていてもよいシトシンであり、該シトシンはその環窒素でリボース環に結合している）又はそれらの薬理学的に許容し得る塩。

【請求項2】

R^4 がHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^6 がH又はハロである、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R^1 がナフチル又はフェニルである、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

R^{2a} がHである、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

R^{2b} がメチルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

R^3 がイソプロピルである、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

R^5 がHである、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

Rと R^5 とが一緒になって結合を形成している、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

R^6 がOHである、請求項9に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 1 1】

R' が -OR³ であり、R³ がイソプロピルである、請求項 1 0 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

X が S である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチルチオホスホルアミデート;

2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(O-1-ナフチル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチルチオホスホルアミデート;

10

2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(O-2-ナフチル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチルチオホスホルアミデート;

2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルシチジン-3', 5'-環状リン酸イソプロピルエステル;

2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルシチジン-3', 5'-環状チオリン酸イソプロピルエステル;

4'-フルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチルホスホルアミデート;

4'-フルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(O-1-ナフチル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチルホスホルアミデート;

20

4'-フルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(O-1-ナフチル-N-(S)-2-(イソプロポキシカルボニル)エチルホスホルアミデート;

4'-フルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチルチオホスホルアミデート;

4'-フルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(O-1-ナフチル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチルチオホスホルアミデート;

4'-フルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(O-1-ナフチル-N-(S)-2-(イソプロポキシカルボニル)エチルチオホスホルアミデート;

4'-フルオロ-2'-メチルシチジン-3', 5'-環状リン酸イソプロピルエステル;

30

4'-フルオロ-2'-メチルシチジン-3', 5'-環状チオリン酸イソプロピルエステル;

2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルシチジン-5'-{N, N'-ビス[(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル]ホスホルジアミデート;

2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルシチジン-5'-{N, N'-ビス[(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル]チオホスホルジアミデート;

4'-フルオロ-2'-メチルシチジン-5'-{N, N'-ビス[(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル]ホスホルジアミデート; 及び

40

4'-フルオロ-2'-メチルシチジン-5'-{N, N'-ビス[(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル]チオホスホルジアミデート

からなる群から選択される化合物。

【請求項 1 4】

請求項 1 の化合物の治療的有効量を含有する、C型肝炎ウイルス(HCV)感染を治療するための組成物。

【請求項 1 5】

免疫系調節剤又はHCVの複製を阻害する抗ウイルス剤、又はそれらの組合せをさらに含有する、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

50

前記免疫系調節剤が、インターフェロン又は化学的に誘導体化されたインターフェロンである、請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

前記抗ウイルス剤が、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、HCVヘリカーゼ阻害剤、HCVプライマーゼ阻害剤、HCV融合阻害剤、及びそれらの組合せからなる群から選択される、請求項15に記載の組成物。

【請求項18】

請求項1の化合物を含有する、細胞内におけるHCVの複製を阻害するための組成物。

【請求項19】

少なくとも1種の担体、希釈剤又は賦形剤と混合された請求項1の化合物を含む組成物

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、その開示が参照により本明細書に組み込まれて共有される2013年5月16日出願の米国特許仮出願第61/824,030号による優先権を主張する。

【0002】

本発明は、HCVレプリコンRNA複製の阻害剤としてのヌクレオシド誘導体に関する。本発明は、サブゲノムC型肝炎ウイルス(HCV)RNA複製の阻害剤としてのプリン及びピリミジンヌクレオシド誘導体及びそのような化合物を含有する医薬組成物の使用に特に関する。

20

【背景技術】

【0003】

C型肝炎ウイルスは、世界中の慢性肝臓疾患の主要な原因である。HCVに感染した患者は、肝硬変及びそれに続いて肝細胞癌を発症するリスクがあり、したがって、HCVは肝臓移植に対する主要な適応症である。2通りの承認された療法だけが、HCV感染の治療のために現在利用可能である(R. G. Gish, Sem. Liver Dis., 1999年, 19巻, 35頁)。これらは、インターフェロン-α単独療法、及びさらに最近の、ヌクレオシドアナログ、リバビリン(Virazole)のインターフェロン-αとの組合せ療法である。

30

【0004】

ウイルス感染の治療のために承認された薬剤の多くは、ヌクレオシド又はヌクレオシドアナログであり、これらのヌクレオシドアナログ薬剤の大部分は、対応するトリホスフェートへの変換によりウイルスのポリメラーゼ酵素を阻害することによりウイルスの複製を阻害する。トリホスフェートへのこの変換は、通常細胞のキナーゼにより媒介され、それ故、HCV複製の阻害剤としてのヌクレオシドの直接評価は、細胞に基づくアッセイを使用してのみ実施される。HCVについて、真の細胞に基づくウイルス複製のアッセイ又は感染動物モデル利用の可能性は欠如している。

【0005】

40

C型肝炎ウイルスは、フラビウイルス科のファミリーに属する。それはRNAウイルスであり、そのRNAゲノムはプロセッシング後に後代RNAの合成を確実にするために必要な複製機構を生成する大きいポリタンパク質をコードしている。HCV RNAゲノムによりコードされる非構造的タンパク質の大部分は、RNA複製に関与すると考えられる。Lohmannら[V. Lohmannら, Science, 1999年, 285号, 110~113頁]は、ヒト肝細胞癌(Huh7)系統の構造を記載し、その中にサブゲノムHCV RNA分子が導入されて高い効率で複製されることを示した。これらの細胞系統におけるRNA複製の機構は、感染した肝細胞中におけるHCV RNAゲノム全長の複製と同一であると考えられる。これらの細胞系統を単離するために使用されたサブゲノムHCV cDNAクローンは、HCV複製のヌクレオシドアナログ阻害剤を同定するた

50

めの、細胞に基づくアッセイの開発の基礎を形成した。

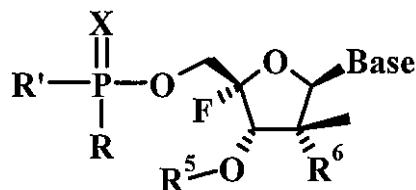
【発明の概要】

【0006】

本出願は式 I の化合物：

【0007】

【化1】



10

I

【0008】

(式中、

RはO-R¹又はNHR^{1'}であり；

又はRとR⁵とが一緒になって結合を形成しており；

R'はN(R⁴)C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR³又は-OR³であり；

20

R¹は、H、低級ハロアルキル又はアリールであり、ここで、アリールはフェニル又はナフチルであり、該フェニル及びナフチルは、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルコキシ、ハロ、低級ハロアルキル、-N(R^{1a})₂、アシルアミノ、-SO₂N(R^{1a})₂、-COR^{1b}、-SO₂(R^{1c})、-NH-SO₂(R^{1c})、ニトロ又はシアノの1つ又は2つ以上で置換されていてもよく；

各R^{1a}は、独立にH又は低級アルキルであり；

各R^{1b}は、独立に-OR^{1a}又は-N(R^{1a})₂であり；

各R^{1c}は低級アルキルであり；

R^{1'}は、-C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR³であり；

各R^{2a}及びR^{2b}は、独立にH、低級アルキル、-(CH₂)_rN(R^{1a})₂、低級ヒドロキシアルキル、-CH₂SH、-(CH₂)_pS(O)_pMe、-(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂、(1H-インドール-3-イル)メチル、(1H-インドール-4-イル)メチル、-(CH₂)_mC(=O)R^{1b}、アリール及びアリール低級アルキルであり、ここで、アリールは、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ、ニトロ又はシアノ1つ又は2つ以上で置換されていてもよく；

30

又はR^{2a}は、Hであり、及びR^{2b}とR⁴とが一緒になって(CH₂)_nを形成し；

各R³は、H、低級アルキル、低級ハロアルキル、フェニル又はフェニル低級アルキルであり；

各R⁴は、H、低級アルキルであり、又はR^{2b}とR⁴とが一緒になって(CH₂)₃を形成し；

40

R⁵は、H、C(=O)R^{1c}、C(=O)R^{1b}、P(=O)(OR¹)(OR^{1a})、又はP(=O)(OR¹)(NR⁴R⁷)であり；

R⁶はOH又はFであり；

R⁷はC(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR³であり

mは0ないし3であり；

nは3、4又は5であり；

pは0ないし2であり；

rは1ないし6であり；

XはO又はSであり；及び

50

Baseは、ウラシル、シトシン、グアニン、アデニン、チミン、又はヘテロシクロアルキルであり、その各々はヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ、ニトロ又はシアノの1つ又は2つ以上で置換されていてもよい）、又はそれらの薬理的に許容し得る塩を提供する。

【0009】

式Iの化合物は、C型肝炎ウイルス（HCV）により媒介される疾患の治療に、及びそのような化合物を含む医薬組成物に有用である。

本出願は、治療的有效量の式Iの化合物を、それを必要とする患者に投与することを含むC型肝炎ウイルス（HCV）感染を治療する方法を提供する。

【0010】

本出願は、式Iの化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む組成物を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0011】

式Iの化合物は、肝細胞癌の細胞系統におけるサブゲノムC型肝炎ウイルス複製の阻害剤であることが示されている。これらの化合物は、ヒトにおけるHCV感染の治療のための抗ウイルス性薬剤として有効である可能性を有する。

【0012】

本明細書において使用する用語「アルキル」は、1ないし12個の炭素原子を含有する直鎖又は分岐鎖の炭化水素残基を指示する。好ましくは、用語「アルキル」は、1ないし7個の炭素原子を含有する直鎖又は分岐鎖の炭化水素残基を指示する。最も好ましいのは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル又はペンチルである。アルキルは、置換されていなくても置換されていてもよい。置換基は、シクロアルキル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニル及びシクロアルキルカルボニルの1つ又は2つ以上から選択される。

【0013】

本明細書において使用する用語「シクロアルキル」は、3ないし7個の炭素原子を含有する置換されていてもよいシクロアルキル基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチルを指示する。

【0014】

本明細書において使用する用語「アルコキシ」は、置換されていてもよい直鎖又は分岐鎖のアルキルオキシ基、例えば、「アルキル」構成部分が上で定義された場合の、それらの異性体を含むメトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、i-プロピルオキシ、n-ブチルオキシ、i-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシなどを指示する。

【0015】

本明細書において使用する用語「アルコキシアルキル」は、上で定義されたアルキル基に結合した上で定義されたアルコキシ基を指示する。例は、それらの異性体を含むメトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、プロピルオキシプロピル、メトキシブチル、エトキシブチル、プロピルオキシブチル、ブチルオキシブチル、tert-ブチルオキシブチル、メトキシペンチル、エトキシペンチル、プロピルオキシペンチルである。

【0016】

本明細書において使用する用語「アルケニル」は、2ないし7個の炭素原子、好ましくは2ないし4個の炭素原子、及び1つ又は2つのオレフィン性二重結合、好ましくは1つのオレフィン性二重結合を有する非置換の又は置換された炭化水素鎖ラジカルを指示する。例は、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル（アリル）又は2-ブテニル（クロチル）である。

【0017】

本明細書において使用する用語「アルキニル」は、2ないし7個の炭素原子、好ましくは2ないし4個の炭素原子を有し、及び1つ又は可能な場合には2つの三重結合、好まし

10

20

30

40

50

くは1つの三重結合を有する非置換の又は置換された炭化水素鎖ラジカルを指示する。例は、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル又は3-ブチニルである。

【0018】

本明細書において使用する用語「ヒドロキシアルキル」は、1、2、又は3個以上の水素原子がヒドロキシ基により置換されている場合の、上で定義された直鎖又は分岐鎖のアルキル基を指示する。例は、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、ヒドロキシイソプロピル、及びヒドロキシブチル等である。

【0019】

本明細書において使用する用語「ハロアルキル」は、1、2、又は3個以上の水素原子がハロゲンにより置換されている場合の、上で定義された直鎖又は分岐鎖のアルキル基を指示する。例は、1-フルオロメチル、1-クロロメチル、1-ブロモメチル、1-ヨードメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリブロモメチル、トリヨードメチル、1-フルオロエチル、1-クロロエチル、1-ブロモエチル、1-ヨードエチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、2-ヨードエチル、2, 2-ジクロロエチル、3-ブロモプロピル又は2, 2, 2-トリフルオロエチル等である。

【0020】

本明細書において使用する用語「アルキルチオ」は、「アルキル」構成部分が上で定義されたものである場合の、直鎖又は分岐鎖の(アルキル) S-基を指示する。例は、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、i-プロピルチオ、n-ブチルチオ、i-ブチルチオ又はtert-ブチルチオである。

【0021】

本明細書において使用する用語「アリール」は、置換されていてもよいフェニル及びナフチル(例えば、1-ナフチル、2-ナフチル又は3-ナフチル)を指示する。アリールに対する適当な置換基は、アルキルについて表示された上記のものから選択することができるが、しかしながら、それらに加えて、ハロゲン、ヒドロキシ及び置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル及びアリールオキシも、選択に加えることができる置換基である。

【0022】

本明細書において使用する用語「ヘテロシクリル」は、窒素、酸素及び硫黄から選択される1個又は2個以上のヘテロ原子を含有し、置換されていてもよい、飽和した、部分的に不飽和の又は芳香族の単環式、二環式、または三環式の複素環を指示する。該ヘテロシクリルは、置換されていてもよい、飽和した、部分的に不飽和の又は芳香族の単環式の炭素環又は複素環と融合していてもよい。

【0023】

適当な複素環の例は、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フリル、テトラヒドロフリル、1, 3-ジオキサソラン、ジヒドロピラニル、2-チエニル、3-チエニル、ピラジニル、イソチアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ピリミジニル、テトラゾリル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、ピロリジノニル、(N-オキシド)-ピロリジニル、1-ピロリル、2-ピロリル、トリアゾリル、例えば、1, 2, 3-トリアゾリル又は1, 2, 4-トリアゾリル、1-ピラゾリル、2-ピラゾリル、4-ピラゾリル、ピペリジニル、モルホリニル(例えば、4-モルホリニル)、チオモルホリニル(例えば、4-チオモルホリニル)、チアゾリル、ピリジニル、ジヒドロチアゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピペラジル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、チアジアゾリル、例えば、1, 2, 3-チアジアゾリル、4-メチルピペラジニル、4-ヒドロキシピペリジン-1-イルである。

【0024】

ヘテロシクリルに適する置換基は、アルキルについて表示された上記のものから選択することができるが、しかしながら、それらに加えて、置換されていてもよいアルキル、ア

10

20

30

40

50

ルケニル、アルキニル、オキシ基 (=O) 又はアミノスルホニルが、選択に加えることができる置換基である。

【0025】

本明細書において使用する用語「アシル」（「アルキルカルボニル」）は、Rが、水素、1ないし7個の炭素原子を有する非置換の又は置換された直鎖又は分岐鎖の炭化水素残基、又はフェニル基である式C(=O)Rの基を指示する。最も好ましいアシル基は、Rが、水素、1ないし4個の炭素原子を有する非置換の直鎖又は分岐炭化水素残基、又はフェニル基である上記のものである。

【0026】

用語ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素、好ましくはフッ素、塩素、臭素を表す。

10

本出願を通じて示される化合物の図式表示において、楔型の実線

【0027】

【化2】



【0028】

は不斉炭素が属する環の面より上にある置換基を示し、点線

【0029】

【化3】



20

【0030】

は不斉炭素が属する環の面より下にある置換基を示す。

式Iの化合物は、立体異性を示す。これらの化合物は、式Iの化合物の任意の異性体又はこれらの異性体の混合物であることができる。1個又は2個以上の不斉炭素原子を有する本発明の化合物及び中間体は、分割され得る立体異性体のラセミ混合物として得ることができる。

【0031】

式Iの化合物は、本発明の化合物が、容易に相互変換され得る2種以上の化合物として存在し得ることを意味する互変異性を示す。多くの場合、それは、いずれも共有結合を形成する2個の他原子間における水素原子の交換を意味するにすぎない。互変異性化合物は、互いに可動の平衡で存在し、その結果、別々の物質を調製する試みの結果は、それらの成分の構造に基づいて予想される全ての化学的及び物理的性質を示す混合物の形成である。

30

【0032】

互変異性の最も一般的なタイプは、カルボニル又はケト化合物及び不飽和ヒドロキシル化合物、又はエノールを含むものである。構造的変化は、結合の転位を伴う炭素原子と酸素原子の間における水素原子の移動である。例えば、アセトアルデヒドなどの多くの脂肪族アルデヒド及びケトンでは、ケト型が優勢な成分であり；フェノールでは、エノール型が主要な成分である。

【0033】

塩基性である式Iの化合物は、ハロ水素酸（例えば塩酸及び臭化水素酸）、硫酸、硝酸及びリン酸などの無機酸、有機酸（例えば酢酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、サリチル酸、クエン酸、メタンスルホン酸及びp-トルエンスルホン酸等）との薬学的に許容される塩を形成することができる。そのような塩の形成及び単離は、当技術分野において知られた方法に従って実施することができる。

40

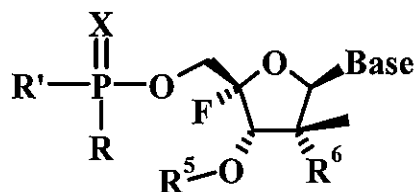
【0034】

HCVの阻害剤

本出願は、式Iの化合物、

【0035】

【化 4】



I

10

【0036】

(式中、

RはO-R¹又はNHR^{1'}であり；又はRとR⁵とが一緒になって結合を形成しており；R'は、N(R⁴)C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR³又は-OR³であり；

R¹は、H、低級ハロアルキル、又はアリールであり、ここでアリールは、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルコキシ、ハロ、低級ハロアルキル、-N(R^{1a})₂、アシルアミノ、-SO₂N(R^{1a})₂、-COR^{1b}、-SO₂(R^{1c})、-NH-SO₂(R^{1c})、ニトロ又はシアノの1つ又は2つ以上で置換されていてもよいフェニル又はナフチルであり；

20

各R^{1a}は、独立にH又は低級アルキルであり；各R^{1b}は、独立に-OR^{1a}又は-N(R^{1a})₂であり；各R^{1c}は、低級アルキルであり；R^{1'}は、-C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR³であり；

各R^{2a}及びR^{2b}は、独立にH、低級アルキル、-(CH₂)_rN(R^{1a})₂、低級ヒドロキシアルキル、-CH₂SH、-(CH₂)_pMe、-(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂、(1H-インドール-3-イル)メチル、(1H-インドール-4-イル)メチル、-(CH₂)_mC(=O)R^{1b}、アリール及びアリール低級アルキルであり、ここでアリールは、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ、ニトロ又はシアノの1つ又は2つ以上で置換されていてもよく；

30

又はR^{2a}はHであり、R^{2b}とR⁴とが一緒になって(CH₂)_nを形成し；

各R³は、H、低級アルキル、低級ハロアルキル、フェニル又はフェニル低級アルキルであり；

各R⁴は、H、低級アルキルであり、又はR^{2b}とR⁴とが一緒になって(CH₂)₃を形成し；

R⁵は、H、C(=O)R^{1c}、C(=O)R^{1b}、P(=O)(OR¹)(OR^{1a})、又はP(=O)(OR¹)(NR⁴R⁷)であり；

R⁶はOH又はFであり；R⁷は、C(R^{2a}R^{2b})C(=O)OR³であり

mは0ないし3であり；

40

nは3、4又は5であり；

pは0ないし2であり；

rは、1ないし6であり；

XはO又はSであり；及び

Baseは、ウラシル、シトシン、グアニン、アデニン、チミン、又はヘテロシクロアルキルであり、それらの各々はヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ、ニトロ又はシアノの1つ又は2つ以上で置換されていてもよい)

又はそれらの薬理学的に許容し得る塩を提供する。

【0037】

本出願は、R⁴がHである式Iの化合物を提供する。

50

本出願は、 R^6 がH又はハロである上の式 I の化合物を提供する。

本出願は、 R^1 がナフチル又はフェニルである上の式 I の化合物を提供する。

【0038】

本出願は、 R^{2a} がHである上の式 I の化合物を提供する。

本出願は、 R^{2b} がメチルである上の式 I の化合物を提供する。

本出願は、 R^3 がイソプロピルである上の式 I の化合物を提供する。

【0039】

本出願は、 R^5 がHである上の式 I の化合物を提供する。

本出願は、 R と R^5 とが一緒になって結合を形成している式 I の化合物を提供する。

本出願は、 R^6 がOHである上の式 I の化合物を提供する。

10

【0040】

本出願は、 R' が $-OR^3$ であり又は及び R^3 がイソプロピルである上の式 I の化合物を提供する。

本出願は、 X がSである式 I の化合物を提供する。

【0041】

本出願は、Base がウラシル又はシトシンである式 I の化合物を提供する。

本出願は、

2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルウリジン-5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチルチオホスホルアミデート;

2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルウリジン-5'-(O-2-ナフチル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチルチオホスホルアミデート;

20

2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルウリジン-5'-(O-1-ナフチル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチルチオホスホルアミデート;

2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチルチオホスホルアミデート;

2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(O-1-ナフチル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチルチオホスホルアミデート;

30

2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(O-2-ナフチル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチルチオホスホルアミデート;

2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルウリジン-3', 5'-環状リン酸イソプロピルエステル;

2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルシチジン-3', 5'-環状リン酸イソプロピルエステル;

2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルウリジン-3', 5'-環状チオリン酸イソプロピルエステル;

2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルシチジン-3', 5'-環状チオリン酸イソプロピルエステル;

40

4'-フルオロ-2'-メチルウリジン-5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチルホスホルアミデート;

4'-フルオロ-2'-メチルウリジン-5'-(O-1-ナフチル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチルホスホルアミデート;

4'-フルオロ-2'-メチルウリジン-5'-(O-1-ナフチル-N-(S)-2-(イソプロポキシカルボニル)エチルホスホルアミデート;

4'-フルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチルホスホルアミデート;

4'-フルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(O-1-ナフチル-N-(S)-1-

50

(イソプロポキシカルボニル) エチルホスホルアミデート ;
 4'-フルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(O-1-ナフチル-N-(S)-2-(
 (イソプロポキシカルボニル) エチルホスホルアミデート ;
 4'-フルオロ-2'-メチルウリジン-5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(イ
 ソプロポキシカルボニル) エチルチオホスホルアミデート ;
 4'-フルオロ-2'-メチルウリジン-5'-(O-1-ナフチル-N-(S)-1-(
 (イソプロポキシカルボニル) エチルチオホスホルアミデート ;
 4'-フルオロ-2'-メチルウリジン-5'-(O-1-ナフチル-N-(S)-2-(
 (イソプロポキシカルボニル) エチルチオホスホルアミデート ;
 4'-フルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(イ 10
 ソプロポキシカルボニル) エチルチオホスホルアミデート ;
 4'-フルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(O-1-ナフチル-N-(S)-1-(
 (イソプロポキシカルボニル) エチルチオホスホルアミデート ;
 4'-フルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(O-1-ナフチル-N-(S)-2-(
 (イソプロポキシカルボニル) エチルチオホスホルアミデート ;
 4'-フルオロ-2'-メチルウリジン-3', 5'-環状リン酸イソプロピルエステル
 ;
 4'-フルオロ-2'-メチルシチジン-3', 5'-環状リン酸イソプロピルエステル
 ;
 4'-フルオロ-2'-メチルウリジン-3', 5'-環状チオリン酸イソプロピルエス 20
 テル ;
 4'-フルオロ-2'-メチルシチジン-3', 5'-環状チオリン酸イソプロピルエス
 テル ;
 2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルウリジン-5'-(N, N'-
 ビス [(S)-1-(イソプロポキシカルボニル) エチル] ホスホルジアミデート ;
 2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(N, N'-
 ビス [(S)-1-(イソプロポキシカルボニル) エチル] ホスホルジアミデート ;
 2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルウリジン-5'-(N, N'-
 ビス [(S)-1-(イソプロポキシカルボニル) エチル] チオホスホルジアミデート ;
 2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(N, N'- 30
 ビス [(S)-1-(イソプロポキシカルボニル) エチル] チオホスホルジアミデート ;
 4'-フルオロ-2'-メチルウリジン-5'-(N, N'-ビス [(S)-1-(イソ
 プロポキシカルボニル) エチル] ホスホルジアミデート ;
 4'-フルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(N, N'-ビス [(S)-1-(イソ
 プロポキシカルボニル) エチル] ホスホルジアミデート ;
 4'-フルオロ-2'-メチルウリジン-5'-(N, N'-ビス [(S)-1-(イソ
 プロポキシカルボニル) エチル] チオホスホルジアミデート ; 及び
 4'-フルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(N, N'-ビス [(S)-1-(イソ
 プロポキシカルボニル) エチル] チオホスホルジアミデート
 からなる群から選択される式 I の化合物を提供する。 40

【0042】

本出願は、治療の有効量の式 I の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含
 む C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染を治療する方法を提供する。

本出願は、免疫系調節剤又は HCV の複製を阻害する抗ウイルス剤、又はそれらの組合
 せを投与することをさらに含む上の方法を提供する。

【0043】

本出願は、上記免疫系調節剤が、インターフェロン又は化学的に誘導体化されたインタ
 ーフェロンである上の方法を提供する。

本出願は、上記抗ウイルス剤が、HCV プロテアーゼ阻害剤、HCV ポリメラーゼ阻害
 剤、HCV ヘリカーゼ阻害剤、HCV プライマーゼ阻害剤、HCV 融合阻害剤、及びそれ 50

らの組合せからなる群から選択される上の方法を、別法として提供する。

【0044】

本出願は、式 I の化合物を投与することを含む、細胞中における H C V の複製を阻害する上の方法を提供する。

本出願は、式 I の化合物を含む組成物を提供する。

【0045】

本出願は、少なくとも 1 種の担体、希釈剤又は賦形剤と混合した上の組成物を提供する。

本出願は、H C V を治療するための医薬の製造における式 I の化合物の使用を提供する。

10

【0046】

本出願は、本明細書に記載した化合物、組成物、又は方法を提供する。

本発明による及び本発明の範囲内に包含される代表的化合物の例を、以下の表に示す。これらの例及びそれに続く調製は、当業者が本発明をより明確に理解して実施することを可能にするために提供される。それらは本発明の範囲を限定すると考えられるべきではなく、それらを単に例示し、代表すると考えられるべきである。

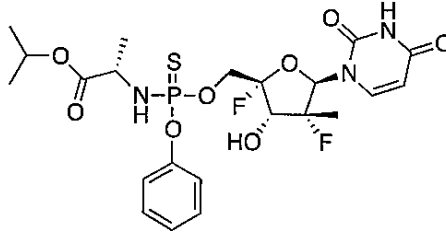
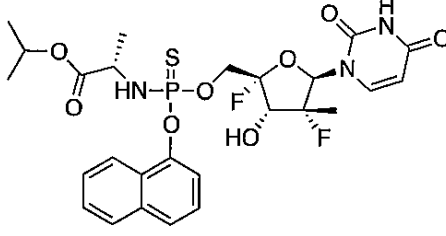
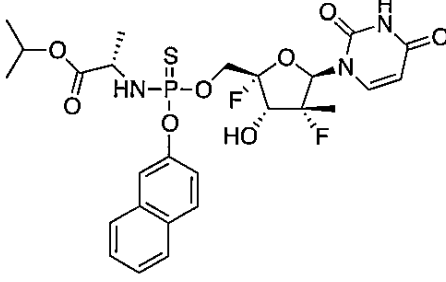
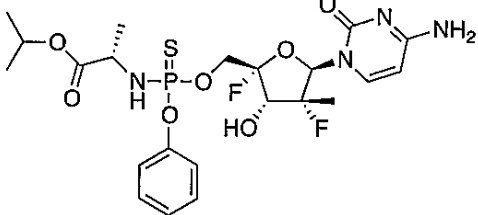
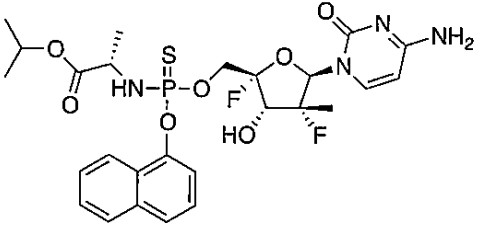
【0047】

一般的に、本出願において使用される命名法は、当業者に共通の標準的核酸命名法に基づく。叙述された構造とその構造に与えられた名称の間に乖離があれば、叙述された構造がより重要と認められるべきである。それに加えて、構造又は構造の構成部分の立体化学が、例えば、太線又は破線で指示されていなければ、該構造又は該構造の構成部分は、その全ての立体異性体を含むと解釈されるべきである。

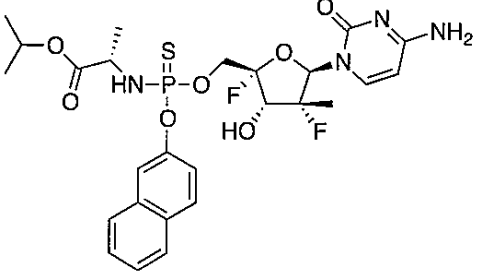
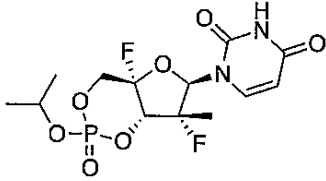
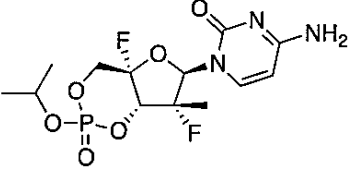
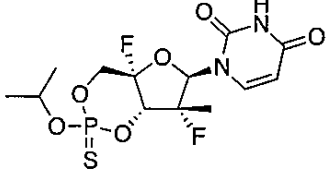
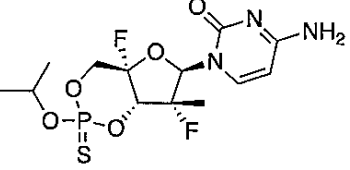
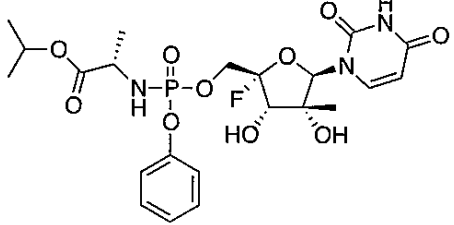
20

【0048】

【表 1 - 1】

表1		
化合物番号	構造	名称
I-1		2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルウリジン-5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチルチオホスホルアミデート
I-2		2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルウリジン-5'-(O-2-ナフチル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチルチオホスホルアミデート
I-3		2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルウリジン-5'-(O-1-ナフチル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチルチオホスホルアミデート
I-4		2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチルチオホスホルアミデート
I-5		2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(O-1-ナフチル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチルチオホスホルアミデート

【表 1 - 2】

表1		
化合物番号	構造	名称
I-6		2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(O-2-ナフチル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチルチオホスホルアミデート
I-7		2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルウリジン-3', 5'-環状リン酸イソプロピルエステル
I-8		2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルシチジン-3', 5'-環状リン酸イソプロピルエステル
I-9		2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルウリジン-3', 5'-環状チオリン酸イソプロピルエステル
I-10		2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルシチジン-3', 5'-環状チオリン酸イソプロピルエステル
I-11		4'-フルオロ-2'-メチルウリジン-5'-(O-フェニル-N-(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチルホスホルアミデート

【 0 0 5 0 】

10

20

30

40

【表 1 - 3】

表1		
化合物番号	構造	名称
I-12		4'-フルオロ-2'-メチルウリジン -5'-(O-1-ナフチル-N-(S)) -1-(イソプロポキシカルボニル) エチルホスホルアミデート
I-13		4'-フルオロ-2'-メチルウリジン -5'-(O-1-ナフチル-N-(S)) -2-(イソプロポキシカルボニル) エチルホスホルアミデート
I-14		4'-フルオロ-2'-メチルシチジン -5'-(O-フェニル-N-(S))-1 -(イソプロポキシカルボニル)エチ ルホスホルアミデート
I-15		4'-フルオロ-2'-メチルシチジン -5'-(O-1-ナフチル-N-(S)) -1-(イソプロポキシカルボニル) エチルホスホルアミデート
I-16		4'-フルオロ-2'-メチルシチジン -5'-(O-1-ナフチル-N-(S)) -2-(イソプロポキシカルボニル) エチルホスホルアミデート

【 0 0 5 1 】

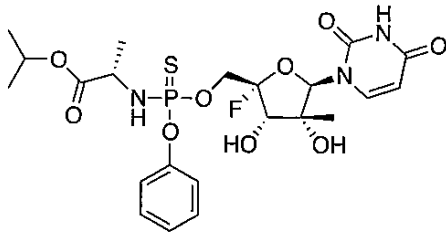
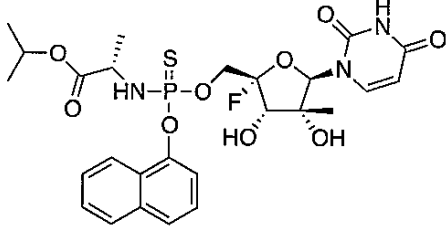
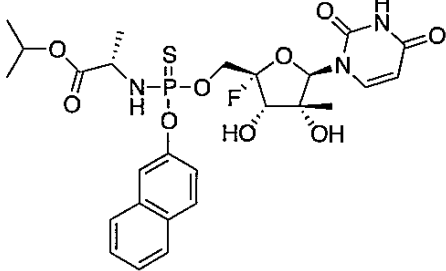
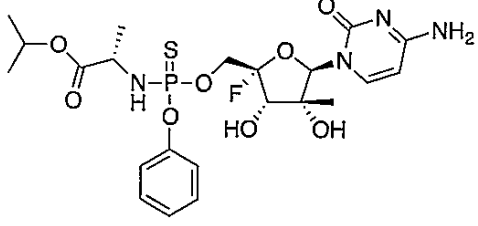
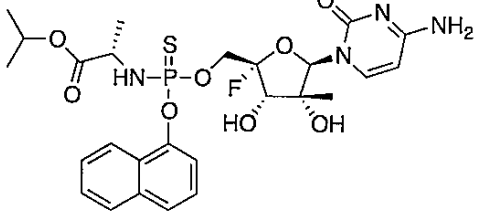
10

20

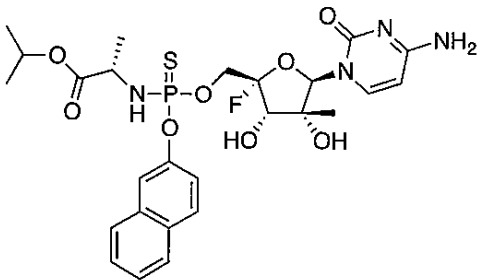
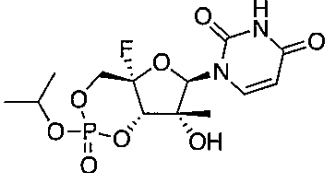
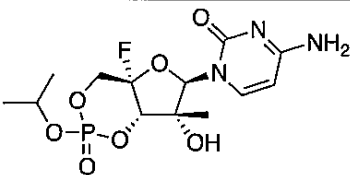
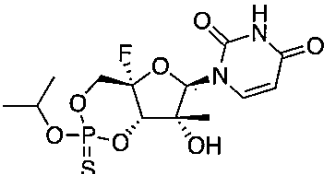
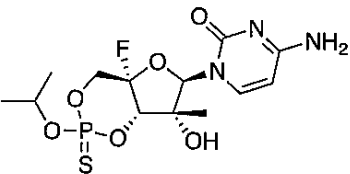
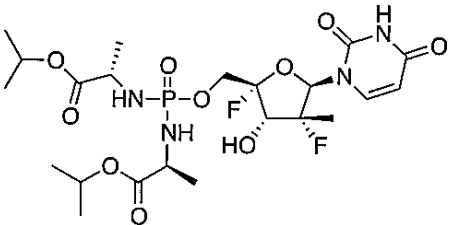
30

40

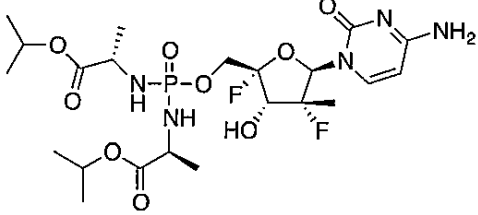
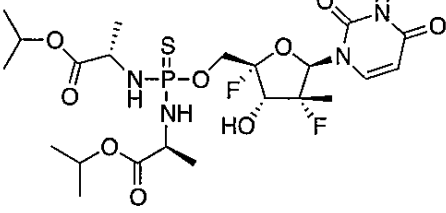
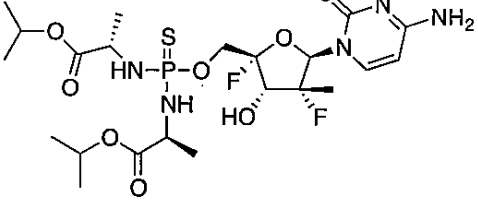
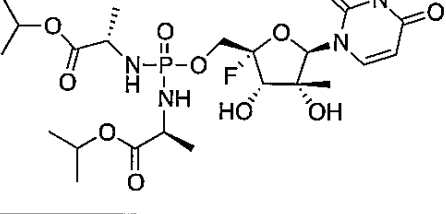
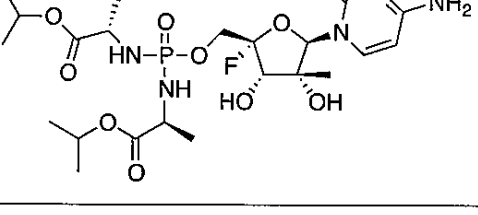
【表 1 - 4】

表1		
化合物番号	構造	名称
I-17		4'-フルオロ-2'-メチルウリジン -5'- (O-フェニル-N-(S)-1 -(イソプロポキシカルボニル)エチ ルチオホスホルアミデート
I-18		4'-フルオロ-2'-メチルウリジン -5'- (O-1-ナフチル-N-(S) -1-(イソプロポキシカルボニル) エチルチオホスホルアミデート
I-19		4'-フルオロ-2'-メチルウリジン -5'- (O-1-ナフチル-N-(S) -2-(イソプロポキシカルボニル) エチルチオホスホルアミデート
I-20		4'-フルオロ-2'-メチルシチジン -5'- (O-フェニル-N-(S)-1 -(イソプロポキシカルボニル)エチ ルチオホスホルアミデート
I-21		4'-フルオロ-2'-メチルシチジン -5'- (O-1-ナフチル-N-(S) -1-(イソプロポキシカルボニル) エチルチオホスホルアミデート

【表 1 - 5】

表1		
化合物番号	構造	名称
I-22		4'-フルオロ-2'-メチルシチジン-5'-(O-1-ナフチル-N-(S)-2-(イソプロポキシカルボニル)エチルチオホスホルアミデート
I-23		4'-フルオロ-2'-メチルウリジン-3', 5'-環状リン酸イソプロピルエステル
I-24		4'-フルオロ-2'-メチルシチジン-3', 5'-環状リン酸イソプロピルエステル
I-25		4'-フルオロ-2'-メチルウリジン-3', 5'-環状チオリン酸イソプロピルエステル
I-26		4'-フルオロ-2'-メチルシチジン-3', 5'-環状チオリン酸イソプロピルエステル
I-27		2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルウリジン-5'-[N, N'-ビス[(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル]ホスホルジアミデート

【表 1 - 6】

表1		
化合物番号	構造	名称
I-28		2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルシチジン-5'-[N, N'-ビス[(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル]ホスホルジアミデート
I-29		2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルウリジン-5'-[N, N'-ビス[(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル]チオホスホルジアミデート
I-30		2'-デオキシ-2', 4'-ジフルオロ-2'-メチルシチジン-5'-[N, N'-ビス[(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル]チオホスホルジアミデート
I-31		4'-フルオロ-2'-メチルウリジン-5'-[N, N'-ビス[(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル]ホスホルジアミデート
I-32		4'-フルオロ-2'-メチルシチジン-5'-[N, N'-ビス[(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル]ホスホルジアミデート

【 0 0 5 4 】

【表 1 - 7】

表1		
化合物番号	構造	名称
I-33		4'-フルオロ-2'-メチルウリジン -5'-[N, N'-ビス[(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル]チオホスホルジアミデート
I-34		4'-フルオロ-2'-メチルシチジン -5'-[N, N'-ビス[(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル]チオホスホルジアミデート

【0055】

実施例

本出願で使用される略記号は：アセチル (Ac)、酢酸 (HOAc)、アゾービスイソブチロニトリル (AIBN)、1-N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、気圧 (Atm)、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、9-ボラビシクロ [3. 3. 1] ノナン (9-BBN又はBBN)、メチル (Me)、tert-ブチルカルボニル (Boc)、アセトニトリル (MeCN)、ジ-tert-ブチルピロカーボネート又はboc酸無水物 (BOC₂O)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDCI)、ベンゾイル (Bz)、ベンジル (Bn)、m-クロロ過安息香酸 (MCPBA)、ブチル (Bu)、メタノール (MeOH)、ベンジルオキシカルボニル (cbz又はZ)、融点 (mp)、カルボニルジイミダゾール (CDI)、MeSO₂- (メシル又はMs)、1, 4-ジアザビシクロ [2, 2. 2] オクタン (DABCO)、質量スペクトル (ms)、ジエチルアミノ三フッ化イオウ (DAST)、メチルtert-ブチルエーテル (MTBE)、ジベジリデンアセトン (Dba)、N-カルボン酸無水物 (NCA)、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-5-エン (DBN)、N-プロモスクシンイミド (NBS)、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (DBU)、N-メチルモルホリン (NMM)、N-メチルピロリドン (NMP)、1, 2-ジクロロエタン (DCE)、クロロギ酸ピリジニウム (PCC)、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、重クロム酸ピリジニウム (PDC)、ジクロロメタン (DCM)、プロピル (Pr)、ジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD)、フェニル (Ph)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (DIAD)、平方インチ当たりのポンド (psi)、ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA)、ピリジン (pyr)、ジイソブチルアルミニウムヒドリド (DIBAL-H)、室温 (rt又はRT)、N, N-ジメチルアセトアミド (DMA)、tert-ブチルジメチルシリル又はt-BuMe₂Si、(TBDMS)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン (DMAp)、トリエチルアミン (Et₃N又はTEA)、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、トリフレート又はCF₃SO₂- (Tf)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、トリフルオロ酢酸 (TFA)、1, 1'-ビス-(ジフェニルホスフィノ) エタン (dppf)、2, 2, 6, 6-テトラメチルヘプタン-2, 6-ジオン (TMHD)、1, 1'-ビス-(ジフェニルホスフィノ) フェロセン (dppf)、薄層クロマトグラフィー (TLC)、酢酸エチル (EtOAc)、テトラヒドロフラン (THF)、ジエチルエーテル (Et₂O)、トリメチルシリル又はMe₃Si (TMS)、エチル (Et)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (TsOH又はpTsOH)、リチウムヘキサメチルジシラ

ザン (LiHMDS)、4-Me-C₆H₄SO₂-又はトシル (Ts)、イソプロピル (i-Pr)、N-ウレタン-N-カルボン酸無水物 (UNCA)、エタノール (EtOH) を含む。接頭辞、ノルマル (n)、イソ (i-)、第二級 (sec-)、第三級 (tert-) 及びネオを含む従来の命名法は、アルキル部分で使用された場合には、それらの慣習上の意味を有する (J. Rigaudy 及び D. P. Klesney, *Nomenclature in Organic Chemistry*, IUPAC 1979年 Pergamon Press, Oxford.)。

【0056】

一般的条件

本発明の化合物は、下の実施例の項に記載された例示の合成反応で叙述された種々の方法により作製することができる。

【0057】

これらの化合物の調製において使用された出発原料及び試薬は、一般的に、Aldrich Chemical Co. などの市場の供給業者から入手できるか、又は Fieser 及び Fieser の *Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York、1991年、1~15巻; Rodd の *Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers、1989年、1~5巻及び補巻; 及び *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York、1991年、1~40巻などの参考文献に示された以下の手順に従って、当業者に知られた方法により調製されるかのいずれかである。実施例の項で示される合成反応スキームは、本発明の化合物を合成することができる一部の方法の例示にすぎず、これらの合成反応スキームに対する種々の改変が為され得て、本出願に含まれる開示を参照した当業者に示唆されるであろうということとは認識されるべきである。

【0058】

該合成反応スキームの出発原料及び中間体は、単離して、所望であれば、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィー等を含むがこれらに限定されない従来の技法を使用して、精製することができる。そのような材料は、物理定数及びスペクトルのデータを含む従来の手段を使用して特徴付けすることができる。

【0059】

特に断りのない限り、本明細書に記載される反応は、大気圧の不活性雰囲気下において、約-78℃ないし約150℃、しばしば約0℃ないし約125℃の範囲の反応温度で、よりしばしば及び便利におよそ室内 (又は外部環境) の温度、例えば、約20℃で典型的には実施される。

【0060】

本発明の化合物に付いた種々の置換基は、出発化合物に存在するか、置換若しくは変換反応の既知の方法により中間体のいずれかに付加するか又は最終生成物の形成後に付加することができる。置換基それ自体が反応性であれば、その場合は、置換基を、それ自体で当技術分野において知られた技法にしたがって保護することができる。種々の保護基が当技術分野において知られており、使用することができる。可能な基の多くの例を、Green 及び John Wiley and Sons、1999年の「*Protective Groups in Organic Synthesis*」に見出すことができる。例えば、ニトロ基は、ニトロ化により付加することができ、該ニトロ基を、他の基に、例えば、還元によりアミノ基に、該アミノ基のジアゾ化及び該ジアゾ基のハロゲンによる置換によりハロゲンに変換することができる。アシル基は、フリーデルクラフツアシル化により付加することができる。該アシル基は、次に、ウルフキシナー還元及びクレメンゼン還元を含む種々の方法により対応するアルキル基に変換することができる。アミノ基は、アルキル化してモノ及びジアルキルアミノ基を形成することができ; メルカプト及びヒドロキシ基は、アルキル化して対応するエーテルにすることができる。第一級アルコールは、当技術分野において知られた酸化剤により酸化されてカルボン酸又はアルデヒドを形成

し、第二級アルコールは酸化されてケトンを形成することができる。したがって、置換又は改造反応を使用して、出発原料、中間体、又は単離された生成物を含む最終生成物の分子を通じて種々の置換基を提供することができる。

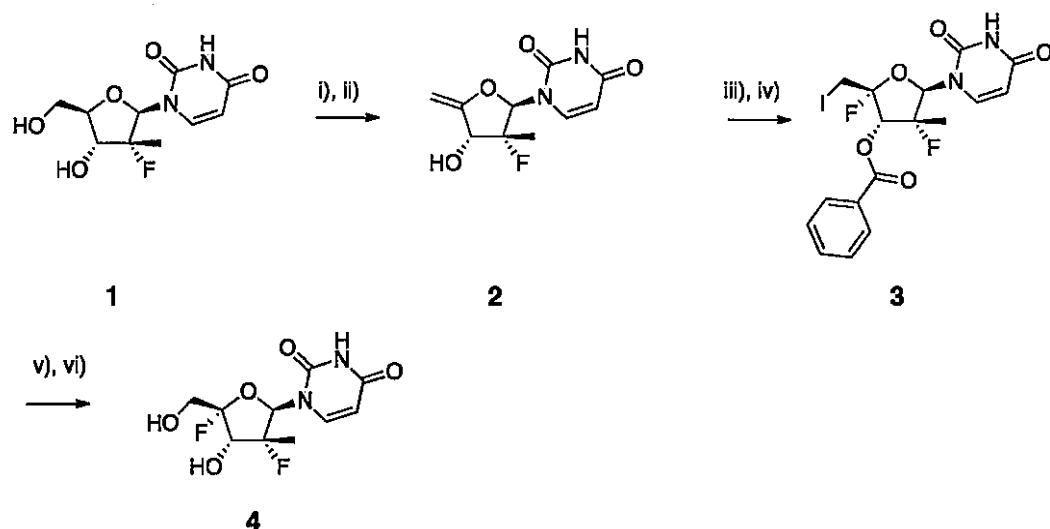
【0061】

出発原料1は、Sofia、M. J. ら、J. Med. Chem. (2010)、53巻(19号)、7202~7218頁及びClark、J. L. ら、J. Med. Chem. (2005年)、48巻(17号)、5504~5508頁により記載された手順にしたがって調製することができる。塩基性条件下におけるヨード化に続くヨウ化物の脱離により、中間体2が生じ得て、そのベンゾイル基による3'-ヒドロキシの保護に続くキーとなる立体特異的フッ素化反応により中間体4が得られる。4'α位にフッ素を取り付ける同様な変換が、Ajmera、S. ら、J. Med. Chem. (1988年)、31巻(6号)、1094~1098頁及びMoffatt、J. G. ら、J. Am. Chem. Soc. (1971年)、93巻(17号)、4323~4324頁により記載されている。5'ヨウ素の安息香酸ナトリウムによる置換と、それに続く3', 5'-ベンゾイル基の脱保護によりヌクレオシド中間体4が生ずる(スキーム1)。

【0062】

【化5】

スキーム1



i) I_2 , PPh_3 , THF; ii) $NaOMe$, $MeOH$; iii) $BzCl$, $DMAP$, THF; iv) I_2 , AgF , CH_2Cl_2 ; v) $PhCO_2Na$, $DMSO$; vi) NH_3 , $MeOH$

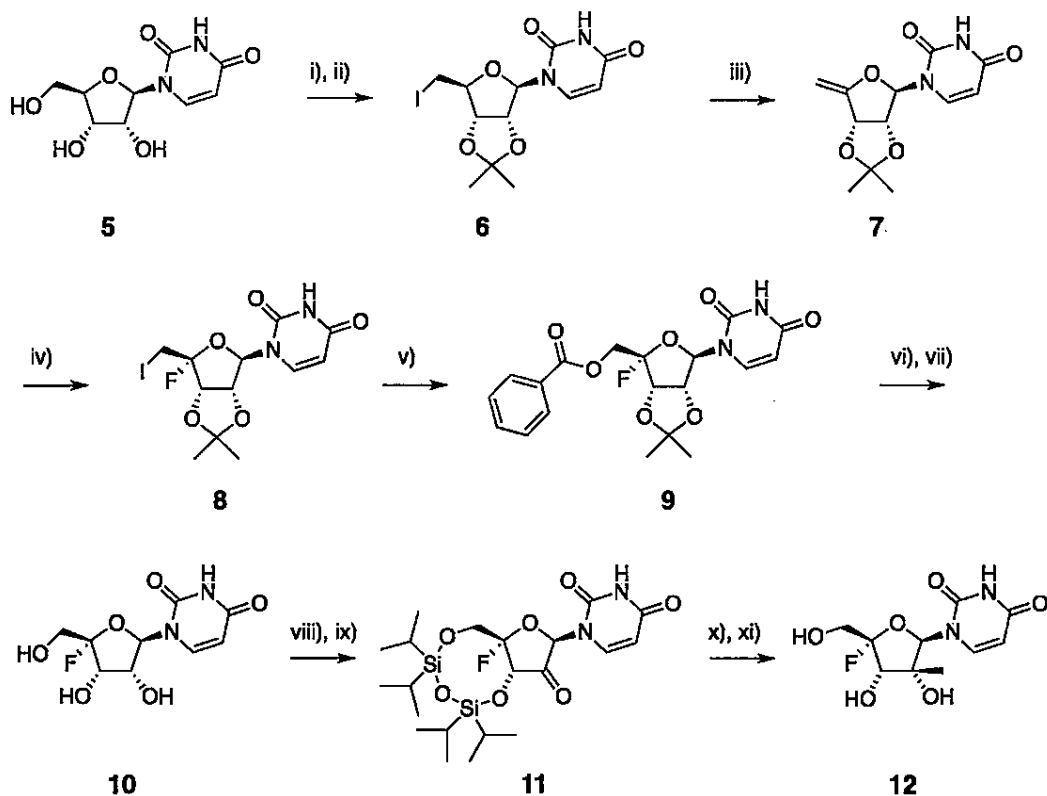
【0063】

化合物12は、下に概略を示した合成経路に従って有機合成の当業者により調製され得る。したがって、保護、ヨード化及び続く塩基性条件下における脱離は、中間体7を生ずることになる。4'位におけるフッ素化は、Ajmera、S. ら、J. Med. Chem. (1988年)、31巻(6号)、1094~1098頁及びMoffatt、J. G. ら、J. Am. Chem. Soc. (1971年)、93巻(17号)、4323~4324頁により以前に報告された。5'ヨウ化物8の安息香酸ナトリウムによる置換は、中間体9を生ずることになる。脱保護に続く3'-及び5'-ヒドロキシ基の1, 3-ジクロロ-1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン(DIPSCl)による選択的保護、及び次にDess-Martin条件下における酸化は、Hayakawa、H. ら、Chem. Pharm. Bull. (1987年)、35巻(6号)、2605~2608頁により記載された同様な方法に従ってケトン11を生ずると予想される。シリル保護基を除去する標準的条件下における脱保護は所望の生成物12を生ずることになる(スキーム2)。

【0064】

【化 6】

スキーム2



i) アセトン, PTSA; ii) I_2 , PPh_3 , THF; iii) NaOMe, MeOH; iv) I_2 , AgF, CH_2Cl_2 ; v) $PhCO_2Na$, DMSO; vi) NH_3 , MeOH; vii) ギ酸; viii) DIPSCl, ピリジン; ix) Dess-Martin, CH_2Cl_2 ; x) $AlCl_3$, CH_2Cl_2 ; xi) TBAF, THF.

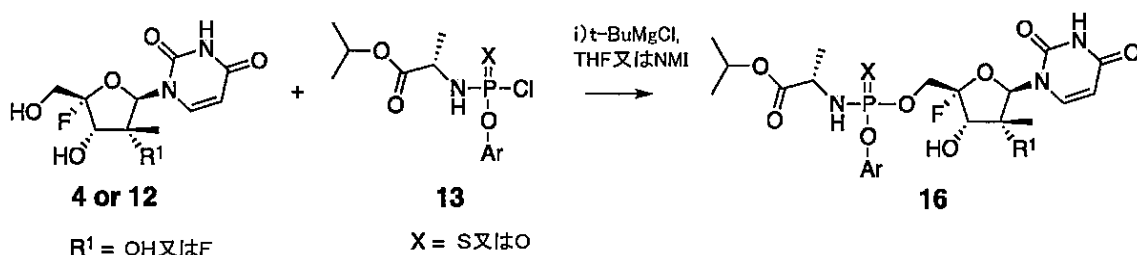
【0065】

本発明のホスホルアミデート化合物は、強塩基の存在下におけるヌクレオシド 4 又は 12 と適当に置換されたホスホクロリデート又はタイプ 13 のその硫黄アナログとの縮合（スキーム 3）により調製することができる。式 I のカップルした生成物 16 がカップリング反応下で最初に 2 つのジアステレオマーの混合物として得られ、キラルカラム、キラル HPLC、又はキラル SFC クロマトグラフィーによりそれらの対応するキラルエナンチオマーに分離され得る。

【0066】

【化 7】

スキーム3



【0067】

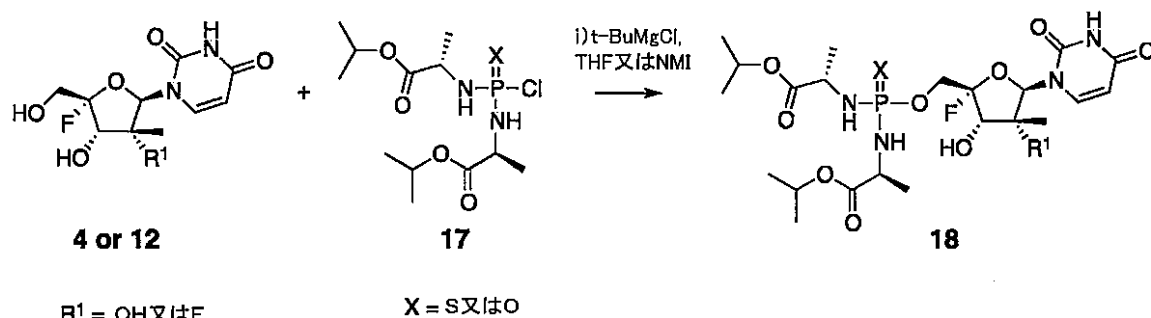
本発明における式 I のホスホルジアミデート化合物は、強塩基の存在下でヌクレオシド 4 又は 12 とタイプ 17 の適当に置換されたホスホルジアミジン酸塩化物、又はホスホル

ジアミドチオン酸塩化物との縮合により調製することができる（スキーム4）。

【0068】

【化8】

スキーム4



10

【0069】

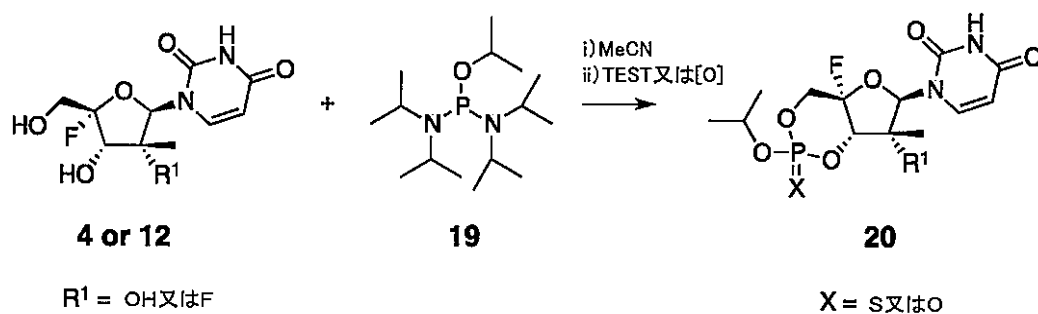
本発明のリン酸エステルは、ヌクレオシド4又は12とイソプロピルN, N, N, N-テトライソプロピルホスホロジアミダイト19との縮合により調製することができる（スキーム5）。チオ誘導体への変換は、粗反応混合物をビス（3-トリエトキシシリル）プロピル-テトラスルフィド（TEST）と共に加熱することにより実施することができる。

20

【0070】

【化9】

スキーム5



30

【0071】

生物学的例

HCVレプリコンアッセイ

このアッセイにより、HCV RNA複製を阻害する式Iの化合物の能力、及びそれ故HCV感染を治療するためのそれらの可能な効用が測定される。該アッセイは、細胞内におけるHCVレプリコンRNAのレベルの簡単な読み出しとしてレポーターを利用する。ウミシイタケルシフェラーゼ遺伝子が、遺伝子型1bレプリコンの構造NK5.1の第1のオープンリーディングフレーム（N. Kriegerら、J. Virol 2001年75巻（10号）：4614頁）中で、内部リボソーム進入部位（IRES）配列の直後に導入されて、ネオマイシンホスホトランスフェラーゼ（NPTII）遺伝子と、手足口病ウイルスからの自己切断ペプチド2A（M. D. Ryan & J. Drew、EMBO 1994年13巻（4号）：928～933頁）により融合される。インビトロ転写後、該RNAが電気穿孔法によりヒト肝細胞癌Huh7細胞中に導入されて、G418抵抗性コロニーが単離されて拡大される。安定に選択された細胞系統2209～23は複製HCVサブゲノムRNAを含有し、レプリコンにより発現されたウミシイタケルシフェラーゼの活性が細胞中におけるそのRNAレベルを反映する。該アッセイは、化合物の抗ウイルス活性及び細胞傷害性を平行して測定するために、2枚のプレート、不透明な白色の1

40

50

枚及び透明な1枚で実施され、観察された活性が、減少した細胞増殖又は細胞死に基づかないことを確実にする。

【0072】

ウミシイタケルシフェラーゼレポーターを発現するHCVレプリコン細胞(2209-23)を、5%ウシ胎児血清(FBS、Invitrogen カタログ番号10082~147)を添加したDulbeccoのMEM(Invitrogen カタログ番号10569~010)中で培養して96ウェルプレートに1ウェル当たり5000細胞でプレートに入れ、終夜培養した。24時間後に、成長培地中の化合物の異なった希釈を細胞に加え、それを次に37℃で3日間さらに培養する。インキュベーション時の終わりに、白色プレート中の細胞を収穫してルシフェラーゼ活性をR. ルシフェラーゼアッセイ系(Promega カタログ番号E2820)を使用することにより測定する。以下の段落で記載する全ての試薬は、メーカーのキットに含まれ、メーカーの使用説明書に従って試薬を調製する。細胞を1ウェル当たり100μLのリン酸緩衝食塩水(pH7.0)(PBS)で1回洗浄して、20μLの1×R. ルシフェラーゼアッセイ細胞溶解緩衝液で細胞溶解した後、室温で20分間インキュベートする。該プレートを、次にCentral B960マイクロプレートルミノメーター(Berthold Technologies)に挿入して、100μLのR. ルシフェラーゼアッセイ緩衝液を各ウェルに注入してシグナルを2秒延引、2秒測定のプログラムとして測定する。レプリコンレベルを未処理細胞の対照値に対して50%だけ減少させるのに要する薬剤の濃度IC₅₀を、上記のルシフェラーゼ活性対薬剤濃度減少率(パーセンテージ)のプロットから計算することができる。

10

20

【0073】

Roche DiagnosticからのWST-1試薬(カタログ番号1644807)を細胞傷害性アッセイのために使用する。10マイクロリットルのWST-1試薬を、ブランクとして培地単独を含有するウェルを備えた透明なプレートの各ウェルに加える。次に細胞を2h、37℃でインキュベートして、MRX Revelationマイクロタイタープレートリーダー(Lab系)を450nmで(参照フィルターは650nmで)使用してOD値を測定する。再び、細胞増殖を未処理細胞の対照値に対して50%だけ減少させる薬剤濃度CC₅₀は、上記のWST-1値対薬剤濃度の減少率(パーセンテージ)のプロットから計算することができる。

30

【0074】

用量及び投与:

上の表に示したように、式Iの化合物は、ヒトにおけるHCV感染の治療のための抗ウイルス性薬剤として有効である可能性を有するか、又は代謝されてそのような活性を示す化合物になる。

【0075】

本発明の別の実施形態において、有効な化合物又はそのプロドラッグ誘導体若しくは塩は、式Iのものを含む抗肝炎剤などの別の抗ウイルス剤との組合せで投与することができる。有効な化合物又はその誘導体若しくは塩が別の抗ウイルス剤との組合せで投与される場合、その活性は親化合物を超えて増大し得る。これは、本明細書に記載された方法に従って上記誘導体を調製して、その抗HCV活性を試験することにより容易にアセスすることができる。

40

【0076】

有効な化合物の投与は、連続した(静脈内点滴)から1日当たり数回の経口投与(例えば、Q. I. D)の範囲にわたることができ、他の投与経路の中で経口、局所非経口、筋肉内、静脈内、皮下、経皮(それは浸透増強剤を含むこともある)、バツカル及び坐剤投与を含むことができる。

【0077】

4'-F置換ヌクレオシド誘導体並びにそれらの薬学的に使用可能な塩は、任意の薬学的剤形の形態で医薬として使用することができる。薬学的剤形は、腸内に、経口的に、例

50

えば、錠剤、コートされた錠剤、糖衣錠、硬質及び軟質ゼラチンカプセル剤、溶液剤、エマルジョン剤、シロップ剤、若しくは懸濁液剤の形態で、又は直腸に、例えば坐剤の形態でのいずれかで投与することができる。それらは、非経口的に（筋肉内に、静脈内に、皮下に又は胸骨内注射若しくは点滴技法）、例えば、注射溶液剤、鼻内、例えば、鼻内スプレー、又は吸入スプレーの形態で局所的に、等々で投与することができる。

【0078】

薬学的製剤の製造のために、4'-置換ヌクレオシド誘導体、並びにそれらの薬学的に使用可能な塩は、錠剤、コートされた錠剤、糖衣錠、硬質及び軟質ゼラチンカプセル剤、溶液剤、エマルジョン剤又は懸濁液剤の製造のための、治療的に不活性な無機又は有機賦形剤と共に剤形化することができる。

10

【0079】

式Iの化合物は、薬学的に許容される担体との混合物で剤形化することができる。例えば、本発明の化合物は、薬学的に許容し得る塩として経口的に投与することができる。本発明の化合物は大部分水溶性なので、それらは、生理学的食塩水溶液（例えば、約7.2ないし7.5のpHに緩衝された）中で静脈内に投与することができる。リン酸塩、重炭酸塩又はクエン酸塩などの従来の緩衝剤は、この目的のために使用することができる。言うまでもなく、当業者は、本明細書の教示内で剤形を改変して、本発明の組成物を不安定にすること又はそれらの治療活性を弱めることなしに、特定の投与経路のための多数の剤形を提供することができる。特に、それらを水又は他のビヒクルにさらに可溶にする本発明の化合物の改変は、例えば、十分当技術分野内の小さな改変（塩形成、エステル化その他）により容易に達成することができる。本発明の化合物の薬物動態を、患者における最大利益をもたらす効果のために管理するために、特定の化合物の投与経路及び投薬治療計画を改変することも、十分当技術分野内である。

20

【0080】

非経口的剤形のために、担体は、通常、滅菌水又は塩化ナトリウム水溶液を含むが、分散を助けるものを含む他の含有成分が含まれてもよい。言うまでもなく、滅菌水が使用されて、無菌に維持されるべき場合、該組成物及び担体も滅菌されていなければならない。注射用懸濁液剤も調製することができて、その場合、懸濁剤等の適当な液体担体を使用することができる。

【0081】

30

錠剤、コートされた錠剤、糖衣錠、及び硬質ゼラチンカプセルなどに適する賦形剤は、例えば、ラクトース、トウモロコシデンプン及びそれらの誘導体、タルク、及びステアリン酸又はその塩である。

【0082】

所望であれば、錠剤又はカプセルは、標準的技法による腸溶性のコートされた又は徐放性のものであってもよい。

軟質ゼラチンカプセルに適する賦形剤は、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固体及び液体ポリオールである。

【0083】

注射溶液剤に適する賦形剤は、例えば、水、食塩水、アルコール、ポリオール、グリセリン又は植物油である。

40

坐剤に適する賦形剤は、例えば、天然油及び硬化油、ワックス、脂肪、半液体又は液体のポリオールである。

【0084】

腸内使用のための溶液剤及びシロップ剤に適する賦形剤は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖及びグルコースである。

本発明の薬学的製剤は、徐放性剤形又は他の適当な剤形として提供することもできる。

【0085】

薬学的製剤は、防腐剤、可溶化剤、安定剤、加湿剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、着香剤、浸透圧の調節のための塩、緩衝剤、マスキング剤又は抗酸化剤も含有することができる

50

。

【0086】

薬学的製剤は、当技術分野において知られた他の治療的に有効な作用物質を含んでいてもよい。

用量は、広い限度内で変化することができて、言うまでもなく、特定の各場合における個々の要求に合わせて調節されるであろう。経口投与のためには、1日当たり約0.01ないし約100mg/kg体重の毎日の用量が、単独療法及び／又は組合せ療法で適当であるべきである。好ましい毎日の用量は、1日当たり約0.1ないし約500mg/kg体重、より好ましくは0.1ないし約100mg/kg体重、及び最も好ましくは1.0ないし約100mg/kg体重である。典型的な製剤は、約5%ないし約95%の有効化合物を含有するであろう(w/w)。毎日の用量は、単回用量として、又は分割用量で典型的には1日当たり1ないし5用量で投与することができる。

10

【0087】

ある特定の用量形態では、化合物のプロドラッグ形態、特にアセチル化された（アセチル化された又は他の）誘導体、ピリジンエステル及び本発明の化合物の種々の塩形を含むプロドラッグ形態が好ましい。当業者は、有効化合物の宿主生物又は患者内の標的部位への送達を容易にするために、本発明の化合物をプロドラッグ形態に容易に改変する方法を認識するであろう。当業者は、適用可能な場合に、本発明の化合物を宿主生物又は患者内の標的部位に送達して化合物の意図される効果を最大にすることにおける、プロドラッグ形態の有利な薬物動態学的パラメータの利点も利用するであろう。

20

【0088】

適応症及び治療方法

本発明の化合物及びそれらの異性体形態及びそれらの薬学的に許容される塩は、HCV感染の治療及び予防に有用である。

【0089】

本出願は、式Iのいずれか1種の治療的有效量の化合物を、それを必要とする患者に投与することを含むC型肝炎ウイルス（HCV）感染を治療する方法を提供する。

本出願は、式Iのいずれか1種の化合物を投与することを含む、細胞内におけるHCVの複製を阻害する方法を提供する。

【0090】

組合せ療法

本発明の化合物及びそれらの異性体形態及びそれらの薬学的に許容される塩は、単独で又はHCVのライフサイクルに関与するウイルスの若しくは細胞の構成要素若しくは機能を標的とする他の化合物との組合せで使用される場合に、HCV感染を治療又は予防することに有用である。本発明で有用な化合物のクラスには、全てのクラスの抗HCVウイルス剤が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0091】

組合せ療法のために、本発明の化合物と組み合わされた場合に有用であり得る作用物質の機能的分類には、例えば、HCVポリメラーゼのヌクレオシド及び非ヌクレオシド阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、ヘリカーゼ阻害剤、NS4B阻害剤及び内部リボソーム進入部位（IRES）を機能的に阻害する薬効のある作用物質及びHCV細胞付着又はウイルス侵入、HCV RNAの翻訳、HCV RNAの転写、複製又はHCV成熟、アセンブリー又はウイルス放出を阻害する他の医薬が含まれる。これらのクラス内の及び本発明において有用な特定の化合物として、大環状の、複素環及び線状のHCVプロテアーゼ阻害剤、例えば、テラプレビル（VX-950）、ボセプレビル（SCH-503034）、ナルラプレビル（SCH-900518）、ITMN-191（R-72, 27）、TMC-435350（a.k.a. TMC-435）、MK-7009、BI-201335、BI-2061（シルプレビル）、BMS-650032、ACH-1625、ACH-1095（HCV NS4Aプロテアーゼ共同因子阻害剤）、VX-500、VX-813、PHX-1766、PHX2054、IDX-136、IDX-316、ABT-45

40

50

OE P-013420（及び同族体）及びVBY-376などが含まれるが、これらに限定されず；本発明において有用なヌクレオシドのHCVポリメラーゼ（レプリカーゼ）阻害剤として、R7128、PSI-7851、IDX-184、IDX-102、R1479、UNX-08189、PSI-6130、PSI-938及びPSI-879並びに種々の他のヌクレオシド及びヌクレオチドアナログ並びに2'-C-メチル修飾ヌクレオシ（チ）ド、4'-アザ修飾ヌクレオシ（チ）ド、及び7'-デアザ修飾ヌクレオシ（チ）ドとして誘導されたものを含む（がこれらに限定されない）HCV阻害剤が含まれるが、これらに限定されない。本発明において有用な非ヌクレオシドのHCVポリメラーゼ（レプリカーゼ）阻害剤には、HCV-796、HCV-371、VCH-759、VCH-916、VCH-222、ANA-598、MK-3281、ABT-333、ABT-072、PF-00868554、BI-207127、GS-9190、A-837093、JKT-109、GL-59728及びGL-60667が含まれるが、これらに限定されない。

【0092】

それに加えて、本発明の化合物は、シクロフィリン及びイムノフィリンアンタゴニスト（例えば、限定されないが、DEBIO化合物、NM-811並びにシクロスポリン及びその誘導体）、キナーゼ阻害剤、熱ショックタンパク質の阻害剤（例えば、HSP90及びHSP70）、限定されないが、インターフェロン（ $-\alpha$ 、 $-\beta$ 、 $-\omega$ 、 $-\gamma$ 、 $-\lambda$ 又は合成）、例えば、イントロンA、ロフェロン-A、カンフェロン-A300、アドパフェロン、Infergen、フモフェロン、スミフェロンMP、アルファフェロン、IFN- β 、フェロンなど；ポリエチレングリコール誘導体化された（ペグ化された）インターフェロン化合物、例えば、PEGインターフェロン- α -2a（Pegasys）、PEGインターフェロン- α -2b（PEGIntron）、ペグ化されたIFN-アルファcon1など；インターフェロン化合物の長期的有効剤形及び誘導体、例えば、アルブミン融合インターフェロン、アルブフェロン、ロクテロンなど；種々のタイプの制御された送達系（例えば、Duros皮下送達系により送達されるITCA-638、 ω -インターフェロン）を用いるインターフェロン；細胞内におけるインターフェロンの合成を刺激する化合物、例えば、レシキモドなど；インターロイキン；タイプ1のヘルパーT細胞応答の発生を増強する化合物、例えば、SCV-07など；TOLL様受容体アゴニスト、例えば、CpG-10101（actilon）、isotorabine、ANA773など；サイモシン α -1；ANA-245及びANA-246など；ヒスタミン二塩酸塩；プロパゲルマニウム；テトラクロロデカオキシド；ampligen；IMP-321；KRN-7000；抗体、例えば、civacir、XTL-6865など、及び予防及び治療用のワクチン、例えば、Innovac C、HCV E1E2/MF59などを含むことができる他の免疫調節作用物質との組合せで使用することができる。それに加えて、NS5A阻害剤、タイプIのインターフェロン受容体アゴニスト（例えば、IFN- α ）及びタイプIIのインターフェロン受容体アゴニスト（例えば、IFN- γ ）を投与することを含む任意の上記の方法は、有効量のTNF- α アンタゴニストの投与により増強することができる。組合せ療法において使用に適する典型的な、非限定的TNF- α アンタゴニストは、ENBREX、REMICADE、及びHUMIRAを含む。

【0093】

それに加えて、本発明の化合物は、抗原虫薬及びHCV感染の治療に有効と考えられる他の抗ウイルス剤、例えば、限定されないが、プロドラッグであるニタゾキサニドなどとの組合せで使用することができる。ニタゾキサニドは、本発明で開示された化合物との組合せ並びにペグインターフェロン α -2a及びリバビリンなどのHCV感染を治療するために有用な他の作用物質との組合せで作用物質として使用することができる。

【0094】

本発明の化合物は、インターフェロン及びペグ化されたインターフェロン、リバビリン又はそのアナログ（例えば、タラババリン、レボビリン）、マイクロRNA、低分子干渉RNA化合物（例えば、SIRPLEX-140-N等）、ヌクレオチド又はヌクレオシド

10

20

30

40

50

アナログ、免疫グロブリン、肝保護剤、抗炎症剤及びNS5Aの他の阻害剤の代替形態で
使用することもできる。HCVライフサイクルにおける他の標的の阻害剤として、NS3
ヘリカーゼ阻害剤；NS4A共同因子阻害剤；アンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤、
例えば、ISIS-14803、AVI-4065など；ベクターがコード化された短い
ヘアピンRNA（shRNA）；HCV特異的リボザイム、例えば、ヘプタザイム、RPI
1、13919など；進入阻害剤、例えば、Hepex-C、HuMax-HepCなど
； α -グルコシダーゼ阻害剤、例えば、セルゴシビル、UT-231Bなど；KPE-0
2003002及びBIVN401及びIMPDPH阻害剤が含まれる。他の例示のHCV
阻害剤化合物には、以下の出版物：米国特許第5,807,876号；第6,498,1
78号；第6,344,465号；及び第6,054,472号；PCT特許出願公開番
号WO97/40028；WO98/40381；WO00/56331、WO02/0
4425；WO03/007945；WO03/010141；WO03/000254
；WO01/32153；WO00/06529；WO00/18231；WO00/1
0573；WO00/13708；WO01/85172；WO03/037893；W
O03/037894；WO03/037895；WO02/100851；WO02/
100846；WO99/01582；WO00/09543；WO02/18369；
WO98/17679、WO00/056331；WO98/22496；WO99/0
7734；WO05/073216、WO05/073195及びWO08/02192
7で開示されたものが含まれる。

10

【0095】

20

それに加えて、例えば、リバビリンとインターフェロンの組合せを、本発明の化合物の
少なくとも1種との複合的な組合せ療法として投与することができる。本発明は、上記の
クラス又は化合物に限定されず、既知及び新規の化合物及び生物学的に活性な作用物質の
組合せも考慮する。本発明の組合せ療法は、その組合せが本発明の群の化合物の抗ウイルス
活性又は該薬学的組成物それ自体の抗ウイルスの活性を排除しない限り、本発明の群の
ある化合物と本発明の群の他の化合物又は本発明の群の外の他の化合物との任意の化学的
に適合性の組合せを含むことが意図される。

【0096】

組合せ療法は逐次的であることができ、それは最初に1つの作用物質で、次に第2の作
用物質（例えば、各治療が異なった本発明の化合物を含む場合又は一方の治療が本発明の
化合物を含み、他方が1種又は2種以上の生物学的に活性な作用物質を含む場合）を用い
る治療であり、又はそれは同じ時に（同時に）両方の作用物質を用いる治療であること
もできる。逐次療法は、第1の治療の完了後第2の治療を開始する前の適当な時を含むこと
ができる。同時に両方の作用物質を用いる治療は、同じ毎日の用量で又は別の用量である
ことができる。組合せ療法は、2種の作用物質に限定される必要はなく、3種以上の作用
物質を含むこともできる。両方の同時の及び逐次の組合せ療法のための用量は、組合せ療
法の成分の吸収、分布、代謝及び排泄速度並びに当業者に知られた他の要因に依存するで
あろう。用量の値は、寛和されるべき状態の重症度によっても変化するであろう。任意の
特定の対象者のために、特異的投薬計画及びスケジュールを、個々の必要性及び投与する
又は組合せ療法の投与を指示する当業者の判断にしたがって、時間の経過とともに調節す
ることができることがさらに理解されるべきである。

30

40

【0097】

本出願は、式Iのいずれか1種の化合物の治療的有效量を、それを必要とする患者に投
与することを含むC型肝炎ウイルス（HCV）感染を治療する方法を提供する。

本出願は、免疫系調節剤又はHCVの複製を阻害する抗ウイルス剤、又はそれらの組合
せを投与することをさらに含む上の方法を提供する。

【0098】

本出願は、上記の免疫系調節剤が、インターフェロン又は化学的に誘導体化されたイン
ターフェロンである上の方法を提供する。

本出願は、上記抗ウイルス剤が、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害

50

剤、H C Vヘリカーゼ阻害剤、H C Vプライマーゼ阻害剤、H C V融合阻害剤、及びそれらの組合せからなる群から選択される上の方法を提供する。

【0099】

本明細書中の治療に対する言及は、予防並びに既存の状態の治療に及ぶこと、及び動物の治療はヒト並びに他の哺乳動物の治療を含むことが理解されるであろう。さらに、本明細書において使用するC型肝炎ウイルス（H C V）感染の治療は、C型肝炎ウイルス（H C V）感染と関連する又はそれに媒介される疾患又は状態、又はそれらの臨床的症状の治療又は予防も含む。

【0100】

それらの特定の形態で又は開示された機能を実施するための手段に関して表現された前述の記載又は以下の請求項、又は添付図面で開示された特徴、又は開示された結果を達成するための方法又はプロセスは、適宜、別々に、又はそのような特徴の任意の組合せで、それらの多様な形態で、本発明を実現するために利用され得る。

10

【0101】

前述の本発明は、明確さ及び理解の目的で、例示及び実施例により若干詳細に記載された。当業者には、変化及び改変が添付の請求項の範囲内で実施され得ることは明らかであろう。それ故、上の記載は例示であることが意図されて、制限するものでないことが理解されるべきである。本発明の範囲は、それ故、上の記載を参照するのではなく、以下の添付の特許請求の範囲を参照して、そのような請求項が権利を与えられる等価の全範囲と一緒に決定されるべきである。

20

【0102】

本出願で引用された全ての特許、特許出願及び出版物は、恰も個々の各特許、特許出願又は出版物が、個々にそのように表されたごとく、同程度に全ての目的のためにそれらの全体で参照により本明細書に組み込まれる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 H 19/06 (2006.01) C 0 7 H 19/06

(72)発明者 スミス, マーク
アメリカ合衆国カリフォルニア州94105, サンフランシスコ, ハリソン・ストリート 333
, ナンバー 363

(72)発明者 クランプ, クラウス・ジー
アメリカ合衆国ペンシルバニア州19382, ウェスト・チェスター, ウィンストン・レーン 6
11

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 特表2010-532747 (JP, A)
特表2011-524356 (JP, A)
特表2012-513479 (JP, A)
特表2016-505595 (JP, A)
特表2015-500852 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 H
CAp l u s (STN)
REG I S T R Y (STN)