

(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2016-509602

(P2016-509602A)

(43) 公表日 平成28年3月31日 (2016. 3. 31)

|                                     |                        |             |
|-------------------------------------|------------------------|-------------|
| (51) Int. Cl.                       | F I                    | テーマコード (参考) |
| <b>C 0 7 D 251/52 (2006. 01)</b>    | C O 7 D 251/52 C S P E | 4 C O 6 3   |
| <b>C 0 7 D 403/12 (2006. 01)</b>    | C O 7 D 403/12         | 4 C O 8 4   |
| <b>A 6 1 K 31/53 (2006. 01)</b>     | A 6 1 K 31/53          | 4 C O 8 6   |
| <b>A 6 1 K 45/00 (2006. 01)</b>     | A 6 1 K 45/00          |             |
| <b>A 6 1 K 38/21 (2006. 01)</b>     | A 6 1 K 37/66 G        |             |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 64 頁) 最終頁に続く |                        |             |

(21) 出願番号 特願2015-555256 (P2015-555256)  
 (86) (22) 出願日 平成26年1月23日 (2014. 1. 23)  
 (85) 翻訳文提出日 平成27年9月17日 (2015. 9. 17)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/012650  
 (87) 国際公開番号 W02014/116772  
 (87) 国際公開日 平成26年7月31日 (2014. 7. 31)  
 (31) 優先権主張番号 61/756, 557  
 (32) 優先日 平成25年1月25日 (2013. 1. 25)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

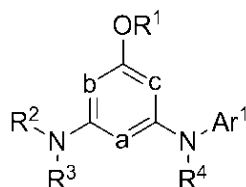
(71) 出願人 391015708  
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン  
 パニー  
 B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B  
 B C O M P A N Y  
 アメリカ合衆国08543ニュージャージ  
 ー州 プリンストン、ルート206アンド  
 ・プロビンス・ライン・ロード  
 (74) 代理人 100100158  
 弁理士 鮫島 睦  
 (74) 代理人 100068526  
 弁理士 田村 恭生  
 (74) 代理人 100126778  
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

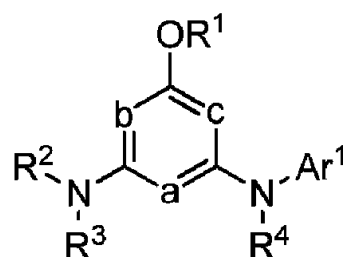
(54) 【発明の名称】 C型肝炎の処置のためのスクアリン酸誘導体

## (57) 【要約】

その医薬的に許容される塩を含む式 I で示される化合物、更にこれら化合物を用いた組成物および方法を提供する。該化合物はC型肝炎ウイルス (HCV) に対して活性を有しHCV感染者の処置に有用となり得る。



I



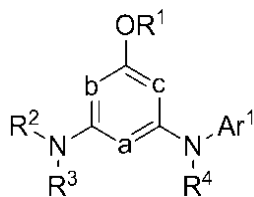
I

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



I

〔式中〕

a、bおよびcは窒素であり；

aおよびbは窒素であり、cは－CHであり；

bおよびcは窒素であり、aは－CHであり；

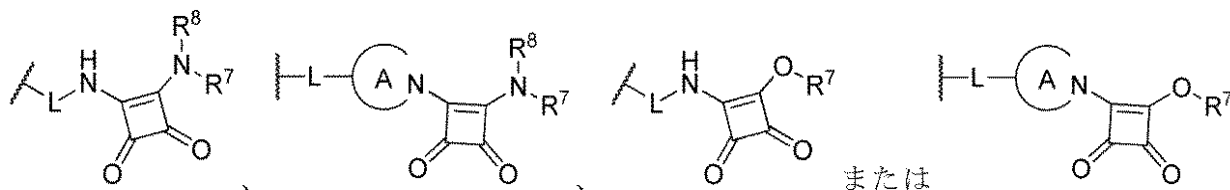
またはaおよびcは窒素であり、bは－CHであり；

R<sup>1</sup>は、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、ハロシクロアルキル、シクロアルケニル、インダニル、アルキルカルボニル、およびベンジルの群より選択され、ここで、ベンジル部分は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシより選択された0～3個の置換基で置換され；

R<sup>2</sup>は、アルキル、(Ar<sup>2</sup>)アルキル、(Ar<sup>2</sup>)シクロアルキル、((Ar<sup>2</sup>)シクロアルキル)アルキル、((Ar<sup>2</sup>)アルキル)シクロアルキル、および((Ar<sup>2</sup>)アルキル)シクロアルキル)アルキルの群より選択され；

R<sup>3</sup>は、水素またはアルキルであり；R<sup>4</sup>は、水素またはアルキルであり；R<sup>5</sup>は、

## 【化 2】



であり、ここで、環Aは、Lで置換された4～7員のアルキレン環であり；

R<sup>6</sup>は、水素またはアルキルであり；

R<sup>7</sup>は、アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、(アルキル)シクロアルキル、((アルキル))シクロアルキル)アルキル、および架橋ビスシクロアルキルの群より選択され、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ベンジルオキシ、CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、およびAr<sup>4</sup>の群より選択された0～4個の置換基で置換され；

またはR<sup>7</sup>は、水素、N-アルコキシカルボニルピペリジニル、ピペリジノニル、またはAr<sup>3</sup>であり；

R<sup>8</sup>は、水素またはアルキルであり；

またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、アルキル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルより選択された0～2個の置換基で置換され；

R<sup>9</sup>は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、((ヒドロキシ

10

20

30

40

50

アルキル) アルコキシ) アルコキシ、および ( (アルコキシ) アルコキシ) アルコキシの群より選択され；

$R^{10}$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルの群より選択され；

$R^{11}$  は、水素またはアルキルであり；

または  $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、アルキル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルより選択された 0～2 個の置換基で置換され；

$R^{12}$  は、水素またはアルキルであり；

$R^{13}$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルの群より選択され；

$R^{14}$  は、水素またはアルキルであり；

または  $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、アルキル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルより選択された 0～2 個の置換基で置換され；

L は、アルキレン、シクロアルキレン、(シクロアルキル) アルキル、(アルキル) シクロアルキル、またはアルキル (シクロアルキル) アルキルであり、0～1 個の  $CO_2 R^{12}$  または  $CONR^{13} R^{14}$  で置換され；

$Ar^1$  は、1 個の  $CON(R^5)(R^6)$ 、 $OR^5$ 、 $N(R^5)(R^6)$  で、またはハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシより選択された 0～3 個の置換基で、置換された、フェニル、ピリジルまたはピリミジニルであり；

$Ar^2$  は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシより選択された 0～3 個の置換基で置換されたフェニルであり；

$Ar^3$  は、フェニル、インダニル、フルオレニル、ビフェニル、テルフェニル、ピリジニル、ピラゾリル、イソオキサザリル、イミダゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ベンゾオキサザリル、インドリニル、およびジベンゾフラニルの群より選択され、シアノ、ハロ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、( $CO_2 R^{12}$ ) アルキル、( $CO_2 R^{12}$ ) アルケニル、( $CON(R^{13})(R^{14})$ ) アルキル、フェニル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルカルボニル、 $CO_2 R^{12}$ 、 $CON(R^{13})(R^{14})$ 、および  $PhCONHSO_2$  の群より選択された 0～3 個の置換基で置換され；

または  $Ar^3$  は、ベンジル、テトラゾリルオキシ、チアゾリル、フェニルピラゾリル、メチルオキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、メチルトリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、およびジメトキシピリミジニルの群より選択された 1 個の置換基で置換されたフェニルであり；そして、

$Ar^4$  は、フェニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、イソクロマニル、ベンゾジオキサソリル、ピリジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、およびトリアゾリルの群より選択され、シアノ、ハロ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $N(R^{13})(R^{14})$ 、およびアルキル  $CO$  の群より選択された 0～3 個の置換基で置換される]

で示され、

式 I：

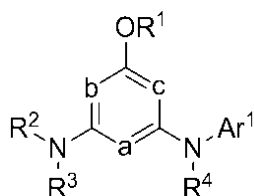
10

20

30

40

## 【化 3】



I

〔式中〕

a、bおよびcは窒素であり；

aおよびbは窒素であり、cは—CHであり；

bおよびcは窒素であり、aは—CHであり；

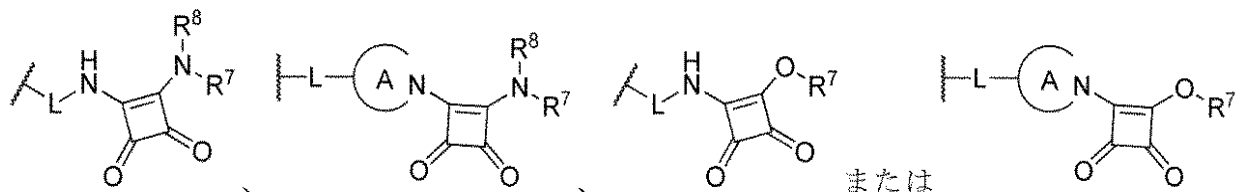
またはaおよびcは窒素であり、bは—CHであり；

R<sup>1</sup>は、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、ハロシクロアルキル、シクロアルケニル、インダニル、アルキルカルボニル、およびベンジルより選択され、ここで、ベンジル部分は、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシより選択された0～3個の置換基で置換され；

R<sup>2</sup>は、アルキル、シクロアルキル、(Ar<sup>2</sup>)アルキル、(Ar<sup>2</sup>)シクロアルキル、((Ar<sup>2</sup>)シクロアルキル)アルキル、((Ar<sup>2</sup>)アルキル)シクロアルキル、および(((Ar<sup>2</sup>)アルキル)シクロアルキル)アルキルより選択され；

R<sup>3</sup>は、アルキルまたはシクロアルキルであり；R<sup>4</sup>は、水素、アルキルまたはシクロアルキルであり；R<sup>5</sup>は、

## 【化 4】



であり、環Aは、Lで置換された4～7員のアルキレン環であり；

R<sup>6</sup>は、水素、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシより選択され；

R<sup>7</sup>は、ヒドロキシ、アルキルオキシ、フェノキシ、SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)、CN、アルキル、シクロアルキル、ベンゾシクロアルキル、二環式アルキル、(シクロアルキル)アルキル、(アルキル)シクロアルキル、((アルキル))シクロアルキル)アルキル、または架橋ビスシクロアルキルであり、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ベンゾシクロアルキル、二環式アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ベンジルオキシ、エーテル、環状エーテル、ベンゾ環状エーテル、二環式エーテル、CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)、CON(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)、NR<sup>9</sup>CON(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)、SO<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、Ar<sup>3</sup>、OAr<sup>3</sup>、NR<sup>13</sup>Ar<sup>3</sup>、N(R<sup>13</sup>)COAr<sup>3</sup>、N(R<sup>13</sup>)COAr<sup>3</sup>、およびN(R<sup>13</sup>)SO<sub>2</sub>Ar<sup>3</sup>からなる群より選択された0～4個の置換基で置換され；

またはR<sup>7</sup>は、水素、N-アルコキシカルボニルピペリジニル、ピペリジノニル、またはAr<sup>4</sup>であり；

R<sup>8</sup>は、水素、アルキル、またはシクロアルキルであり、アルキルまたはシクロアルキルは、ハロ、アルキル、シクロアルキル、結合二環式アルキル、架橋二環式アルキル、ス

10

20

30

40

50

ピロ二環式アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ベンジルオキシ、 $\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ 、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、 $\text{Ar}^3$ 、 $\text{OAr}^3$ 、 $\text{NR}^{13}\text{Ar}^3$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})\text{COAr}^3$ 、および $\text{N}(\text{R}^{13})\text{SO}_2\text{Ar}^3$ からなる群より選択された0～4個の置換基で置換され；

または $\text{R}^7$ および $\text{R}^8$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリン 1, 1-ジオキシド、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリニルまたはイソインドリニルであり、アルキル、(アリール)アルキル、アルキルカルボニルおよびアルコキシカルボニルより選択された0～2個の置換基で置換され；

$\text{R}^9$ は、水素、 $\text{Ar}^3$ 、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、((ヒドロキシアルキル)アルコキシ)アルコキシ、または((アルコキシ)アルコキシ)アルコキシであり；

$\text{R}^{10}$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、または $\text{Ar}^6$ であり；

$\text{R}^{11}$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、または $\text{Ar}^6$ であり；

または $\text{R}^{10}$ および $\text{R}^{11}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリン 1, 1-ジオキシド、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリニルまたはイソインドリニルであり、アルキル、(アリール)アルキル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルより選択された0～2個の置換基で置換され；

$\text{R}^{12}$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、または $\text{Ar}^6$ であり；

$\text{R}^{13}$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、または $\text{Ar}^6$ であり、シアノ、ハロ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ 、およびアルキルCOより選択された0～3個の置換基で置換され；

$\text{R}^{14}$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、または $\text{Ar}^6$ であり；

または $\text{R}^{13}$ および $\text{R}^{14}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリン 1, 1-ジオキシド、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリニル、またはイソインドリニルであり、アルキル、(アリール)アルキル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルより選択された0～2個の置換基で置換され；

$\text{R}^{15}$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、またはアルコキシカルボニルであり；

$\text{R}^{16}$ は、水素、アルキル、またはシクロアルキルであり；

または $\text{R}^{15}$ および $\text{R}^{16}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリン 1, 1-ジオキシド、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリニル、またはイソインドリニルであり、アルキル、(アリール)アルキル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルより選択された0～2個の置換基で置換され；

Lは、アルキレン、シクロアルキレン、(シクロアルキル)アルキル、(アルキル)シクロアルキル、およびアルキル(シクロアルキル)アルキルの群より選択され、0～1個の $\text{CO}_2\text{R}^{12}$ または $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ で置換され；

$\text{Ar}^1$ は、1個の $\text{CON}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 、 $\text{OR}^5$ 、 $\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ または $\text{R}^5$ で、またはハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシより選択された0～3個の置換基で、置換された、フェニル、ピリジル、ピリミジニルまたはピラゾリルであり；

10

20

30

40

50

$Ar^2$  は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシより選択された 0～3 個の置換基で置換されたフェニルであり；

$Ar^3$  は、フェニル、ピフェニル、テルフェニル、ナフタレニル、フラニル、ベンゾフラニル、フルオレニル、フルオレノニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ピロリル、インドリル、インダニル、ピリジニル、キノリニル、アザキノリニル、イソキノリニル、アザイソキノリニル、キノキサリニル、アザキノキサリニル、ピリミジニル、キナゾリニル、アザキナゾリニル、ピラゾリル、インダゾリル、アザインドリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、アザベンゾオキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、アザベンゾイソオキサゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、アザベンゾイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、アザベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、アザベンゾイソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ベンゾトリアゾリル、アザベンゾトリアゾリル、テトラゾリル、インドリニル、クロメノニル、またはジベンゾフラニルであり、シアノ、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $(CO_2R^{12})$  アルキル、 $(CO_2R^{12})$  アルケニル、 $(CON(R^{13})(R^{14}))$  アルキル、フェニル、ヒドロキシ、アルコキシ、 $Ar^5$ 、 $OAr^5$ 、 $NR^{13}Ar^5$ 、 $N(R^{13})COAr^5$ 、 $N(R^{13})SO_2Ar^5$ 、アルキルチオ、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、アルキルカルボニル、 $CO_2R^{12}$ 、 $COR^{12}$ 、 $SO_2R^{12}$ 、 $CON(R^{13})(R^{14})$ 、 $SO_2N(R^{13})(R^{14})$ 、 $N(R^{13})(R^{14})$ 、アミジン、ウレア、ケトン、スルホン、スルファミド、および  $PhCONHSO_2$  より選択された 0～5 個の置換基で置換され；および上記のアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキニルまたは  $Ar^5$  は、シアノ、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $(CO_2R^{12})$  アルキル、 $(CO_2R^{12})$  アルケニル、 $(CON(R^{13})(R^{14}))$  アルキル、フェニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、アルキルカルボニル、 $CO_2R^{12}$ 、 $COR^{12}$ 、 $SO_2R^{12}$ 、 $CON(R^{13})(R^{14})$ 、 $SO_2N(R^{13})(R^{14})$ 、 $N(R^{13})(R^{14})$ 、アミジン、ウレア、ケトン、スルホン、スルファミド、 $PhCONHSO_2$  および  $Ar^6$  より選択された 0～5 個の置換基で更に置換され；

または  $Ar^3$  は、ベンジル、フェノキシ、ピリジルオキシ、ピリミジルオキシ、テトラゾリルオキシ、チアゾリル、フェニルピラゾリル、メチルオキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、メチルトリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ジメトキシピリミジニル、インドリル、インドリニル、およびイソインドリニルより選択された 1 個の置換基で置換されたフェニルであり；

$Ar^4$  は、フェニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、イソクロマニル、ベンゾジオキサソリル、ピリジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、またはトリアゾリルであり、シアノ、ハロ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $N(R^{13})(R^{14})$ 、およびアルキル  $CO$  より選択された 0～3 個の置換基で置換され；

$Ar^5$  は、フェニル、ナフタレニル、フラニル、ベンゾフラニル、アザベンゾフラニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、アザベンゾチオフェニル、ピロリル、インドリル、アザインドリル、インダニル、ピリジニル、キノリニル、アザキノリニル、イソキノリニル、アザイソキノリニル、キノキサリニル、アザキノキサリニル、ピリミジニル、キナゾリニル、アザキナゾリニル、ピラゾリル、インダゾリル、アザインダゾリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、アザベンゾオキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、アザベンゾイソオキサゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、アザベンゾイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、アザベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、アザベンゾチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ベンゾトリアゾリル、アザベンゾトリアゾリル、テトラゾリル、またはインドリニルであり、シアノ、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキ

10

20

30

40

50

ニル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $(CO_2R^{12})$ アルキル、 $(CO_2R^{12})$ アルケニル、 $(CON(R^{13})(R^{14}))$ アルキル、フェニル、ヒドロキシ、アルコキシ、 $OAr^6$ 、 $NR^{13}Ar^6$ 、アルキルチオ、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、アルキルカルボニル、 $CO_2R^{12}$ 、 $COR^{12}$ 、 $SO_2R^{12}$ 、 $CON(R^{13})(R^{14})$ 、 $SO_2N(R^{13})(R^{14})$ 、 $N(R^{13})(R^{14})$ 、アミジン、ウレア、ケトン、スルホンおよびスルファミドより選択された0～5個の置換基で置換され；そして、

$Ar^6$ は、フェニル、ナフタレニル、フラニル、ベンゾフラニル、アザベンゾフラニル、チオフエニル、ベンゾチオフエニル、アザベンゾチオフエニル、ピロリル、インドリル、アザインドリル、インダニル、ピリジニル、キノリニル、アザキノリニル、イソキノリニル、アザイソキノリニル、キノキサリニル、アザキノキサリニル、ピリミジニル、キナゾリニル、アザキナゾリニル、ピラゾリル、インダゾリル、アザインダゾリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、アザベンゾオキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、アザベンゾイソオキサゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、アザベンゾイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、アザベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、アザベンゾチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ベンゾトリアゾリル、アザベンゾトリアゾリル、テトラゾリル、またはインドリニルであり、シアノ、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、フェニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、アルキルカルボニル、エステル、ケトン、アミジン、ウレア、ケトン、スルホンおよびスルファミドより選択された0～5個の置換基で置換される]

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

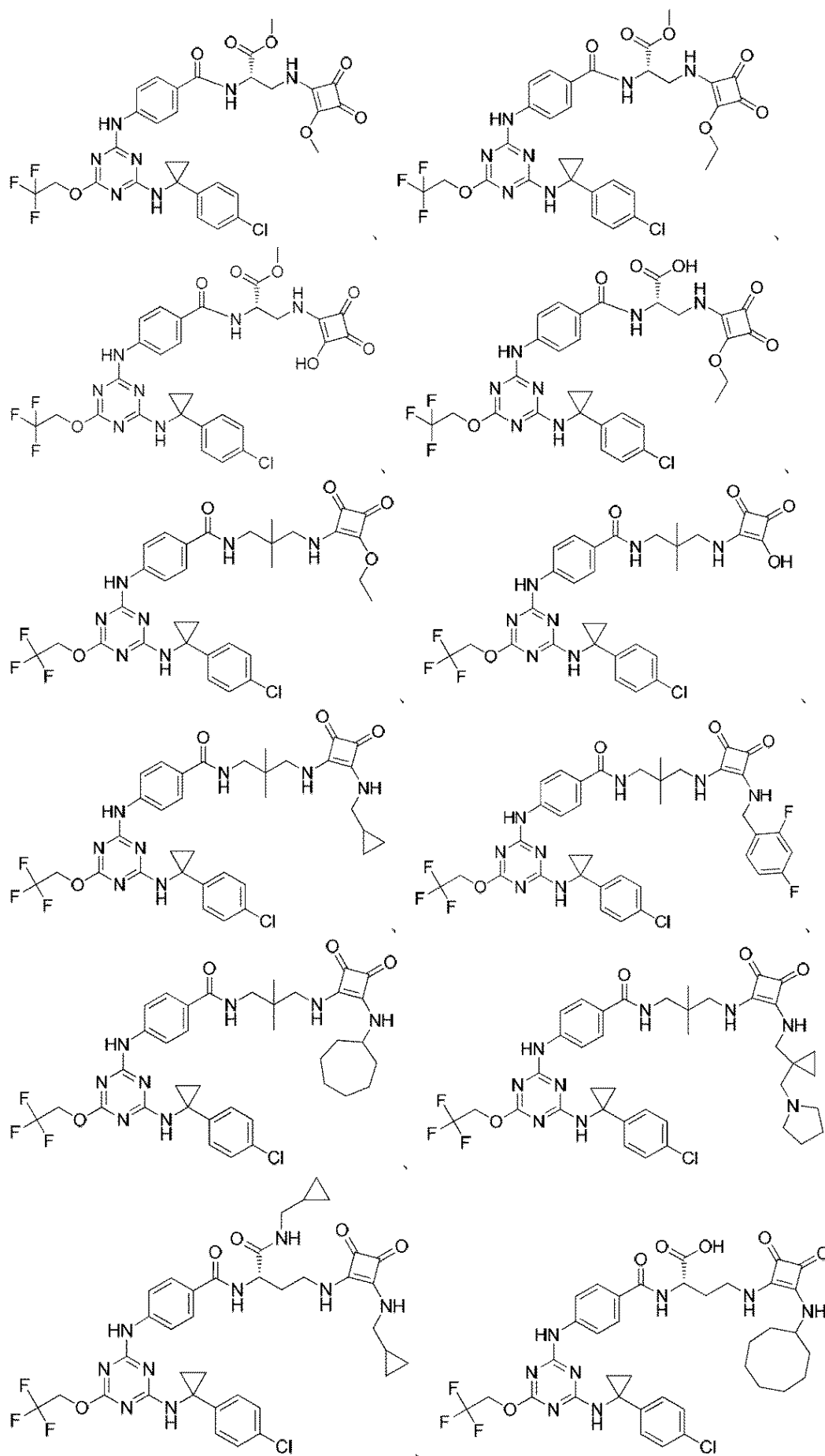
【請求項2】

式：

10

20

【化 5】



10

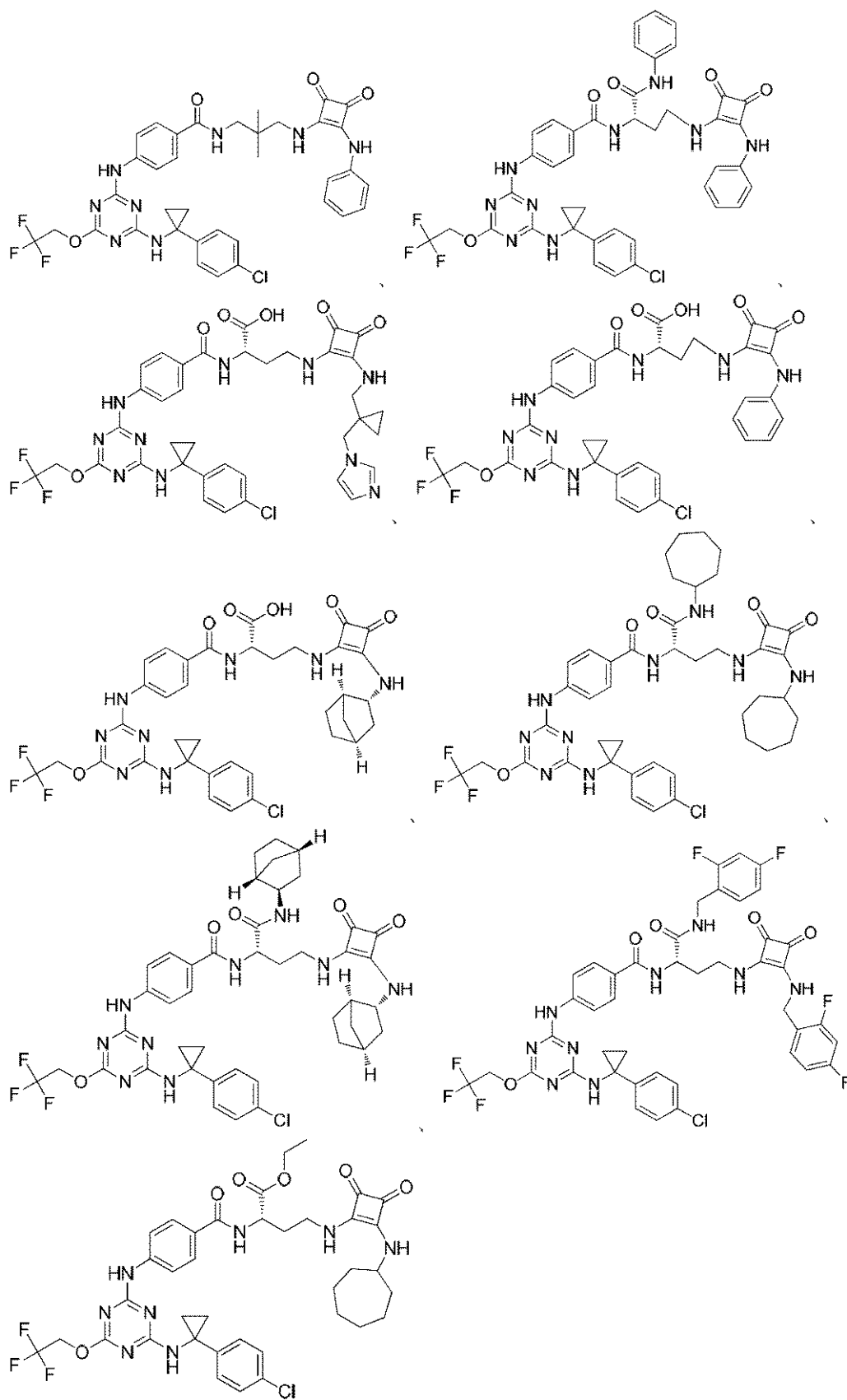
20

30

40

50

## 【化 6】



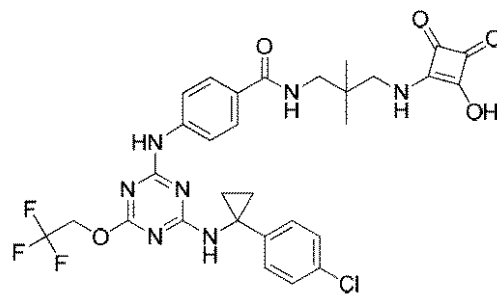
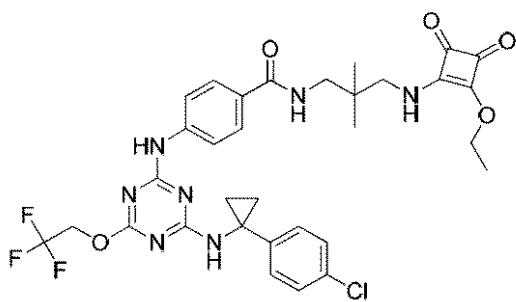
および

の群より選択される化合物またはその医薬的に許容される塩。

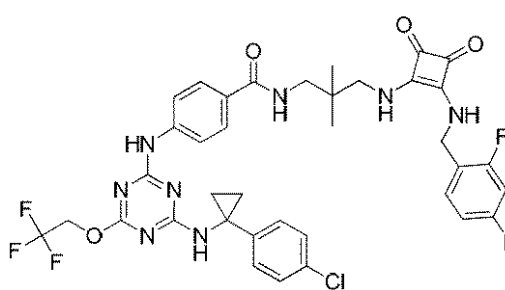
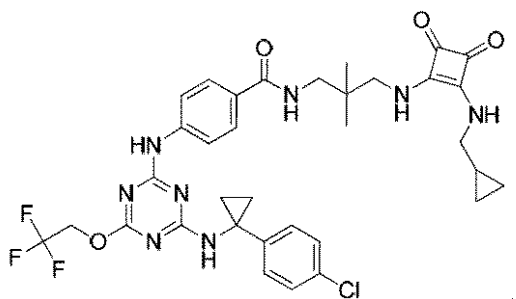
## 【請求項 3】

式：

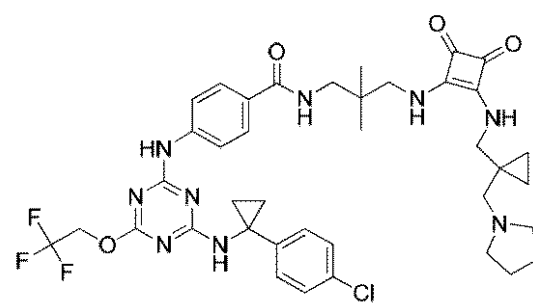
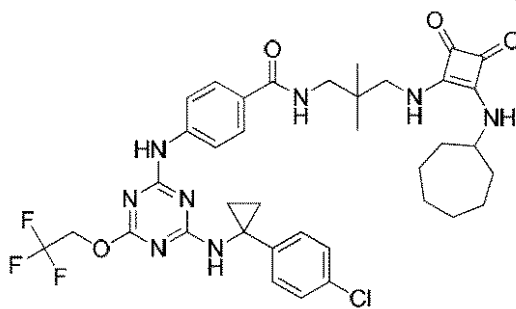
【化 7】



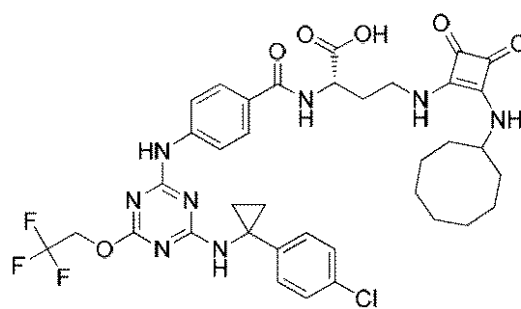
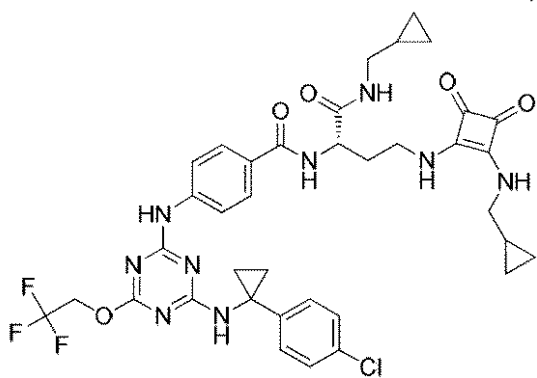
10



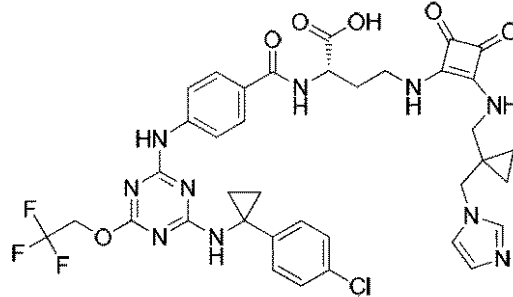
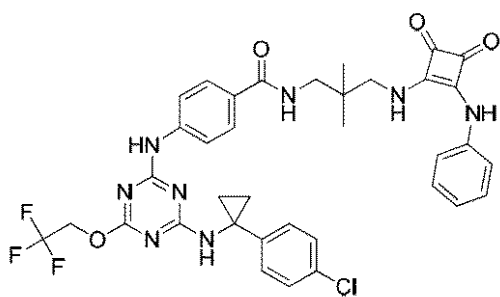
20



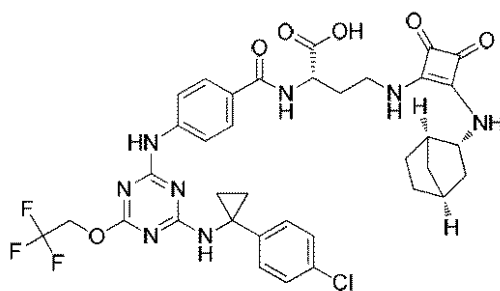
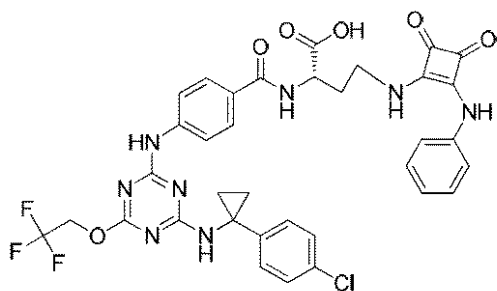
30



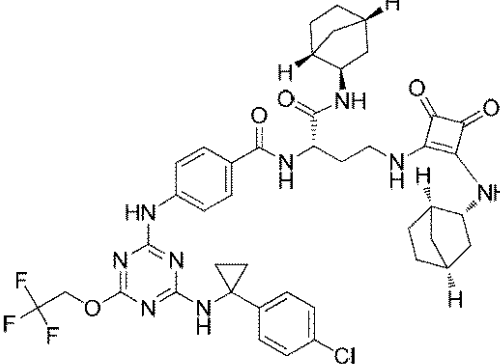
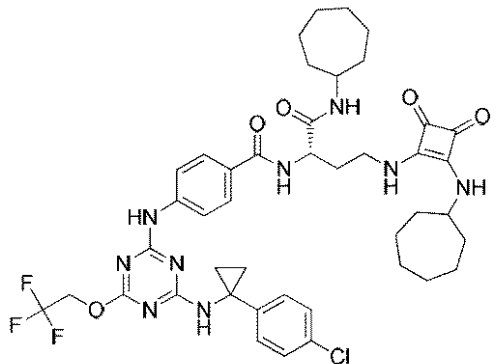
40



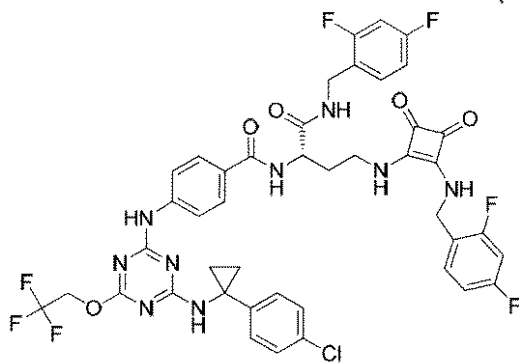
## 【化 8】



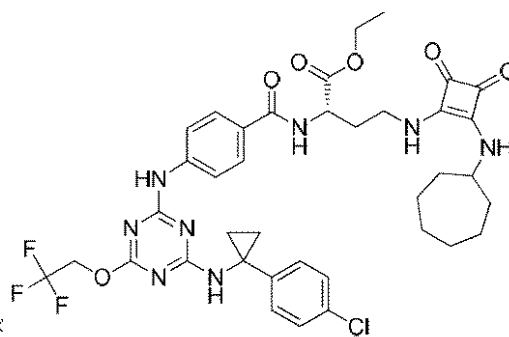
10



20



および



30

の群より選択される化合物またはその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 4】

請求項 1 記載の化合物、および医薬的に許容される担体を含む組成物。

## 【請求項 5】

請求項 2 記載の化合物、および医薬的に許容される担体を含む組成物。

## 【請求項 6】

請求項 3 記載の化合物、および医薬的に許容される担体を含む組成物。

## 【請求項 7】

HCV の治療効果を有する少なくとも 1 つの追加の化合物を更に含む請求項 4 記載の組成物であって、該化合物が、インターフェロン、シクロスポリン、インターロイキン、HCV メタロプロテアーゼ阻害剤、HCV セリン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 NS4B タンパク質阻害剤、HCV エントリ-阻害剤、HCV アセンブリー阻害剤、HCV エグレス阻害剤、HCV NS5A タンパク質阻害剤、HCV NS5B タンパク質阻害剤および HCV レプリコン阻害剤の群より選択される、該組成物。

40

## 【請求項 8】

治療的に有効な量の請求項 1 に記載の化合物を患者に投与することを含む、C 型肝炎感染の処置方法。

## 【請求項 9】

HCV の治療効果を有する少なくとも 1 つの追加の化合物を投与することを更に含む請

50

求項 8 記載の方法であって、該化合物が、インターフェロン、シクロスポリン、インターロイキン、H C V メタロプロテアーゼ阻害剤、H C V セリンプロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤、H C V ヘリカーゼ阻害剤、H C V NS 4 B タンパク質阻害剤、H C V エントリー阻害剤、H C V アセンブリー阻害剤、H C V エグレス阻害剤、H C V NS 5 A タンパク質阻害剤、H C V NS 5 B タンパク質阻害剤および H C V レプリコン阻害剤の群より選択される、該方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は引用により本明細書中に取り込む、2013 年 1 月 25 日出願の米国仮出願番号 61/756, 557 の優先権を主張する。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、式 I で示される新規な化合物およびその医薬的に許容される塩で、C 型肝炎ウイルス (H C V) に対して活性を有し、H C V 感染者の処置に有用である化合物に関する。本発明はまた、これら化合物を用いた組成物および方法に関する。

【背景技術】

【0003】

C 型肝炎ウイルス (H C V) は世界中で推計一億七千万人が慢性的に感染しており、米国だけで三〜四百万人が感染している (非特許文献 1、非特許文献 2)。1990 年代半ば以前において、感染した血液製剤の輸血が H C V 感染の主要経路であった。血液検査方法の導入により、注射剤の使用を介した感染が主たる危険因子となった。慢性感染症は、線維症、肝硬変および肝細胞癌を含む重篤な肝臓の合併症の発症をしばしばもたらす。H C V 感染は、米国における同所性肝移植の主要原因でもある。疾患の進行がウイルスおよび細胞の要因に関連する度合は完全には解明されていない。

【0004】

かなりの数の異種が、H C V 遺伝子のヌクレオチドおよびエンコードされたアミノ酸の配列中に見受けられる。(非特許文献 3)。この配列多様性に基づいて 6 種の主たる遺伝子型および多数の関連亜種が説明されている。H C V の遺伝子型は世界中の分布により異なり、H C V の遺伝的異種の臨床的有意性は、発症機序および治療における遺伝子型の可能性がある影響についての多数の試験にもかかわらず、未だ解明されていない。

【0005】

H C V の医療処置はウイルスを特に標的とするワクチンまたは承認された治療の欠如によって制限される。現在、患者は非経口投与されるペグ化インターフェロン α と経口投与されるリバビリンの併用処置を受ける。遺伝子型 1 の H C V が最も処置が困難であり、ウイルスの除去 (持続性ウイルス陰性化) がわずかに約 50 % の患者において達成されている (非特許文献 4、非特許文献 5)。この不十分な処置反応は、治療によって生じる重篤な副作用をしばしば伴い、より良い有効性および安全性を有する改善された抗ウイルス薬の必要性を明らかにしている。

【0006】

H C V は一本鎖のプラス鎖 RNA ゲノムを持つウイルスのフラビウイルス科の一つである。宿主細胞が感染すると、9.6 Kb のゲノムが約 3000 個のアミノ酸のポリタンパク質前駆物質に翻訳される (非特許文献 6、非特許文献 7 参照)。細胞およびウイルスプロテアーゼ両方による翻訳後プロセッシングにより、少なくとも 10 個の分離したウイルスタンパク質が発生する。構造タンパク質 (定義上、成熟ビリオンで見られる) は、コア、E1、E2 および場合により p7 を含み、ポリタンパク質のアミノ末端領域から生じる。コアタンパク質はウイルスヌクレオカプシド中に構築する。E1 および E2 糖タンパク質は、ウイルス粒子を取り囲む脂質エンベロープ内に見られるヘテロダイマーを形成し、宿主細胞受容体結合および細胞へのウイルスの侵入を媒介する。p7 が構造タンパク質であ

10

20

30

40

50

るかは明らかでなく、複製におけるその役割はまだ明確にされていない。しかしながら p 7 は、ビリオンが構築される細胞内コンパートメントの酸性化を妨げることで細胞膜にイオンチャネルを形成すると考えられており、ウイルスの複製およびアセンブリーに不可欠であると示されている。非構造タンパク質である NS 2、NS 3、NS 4 A、NS 4 B、NS 5 A および NS 5 B は、ポリタンパク質のカルボキシ末端領域の成熟切断によって作り出される。NS 3 のアミノ末端と一緒に NS 2 は NS 2-NS 3 結合部を切断する NS 2-3 メタロプロテアーゼを形成する。更に、NS 2 は新生ビリオンのアセンブリーおよびエグレスに関連する。NS 3 タンパク質はアミノ末端領域にセリンプロテアーゼを、カルボキシ末端領域にヌクレオチド依存性 RNA ヘリカーゼを、両方含む。NS 3 は NS 4 A タンパク質とヘテロダイマーを形成し、NS 3-NS 4 A 切断部位についてシス、および残りの NS 4 A-NS 4 B、NS 4 B-NS 5 A、NS 5 A-NS 5 B 部位についてトランスの両方にて、NS 3 のポリタンパク質下流の切断を媒介する活性プロテアーゼを含む。NS 4 A と NS 3 タンパク質の複合体形成は、プロセシング事象、すなわち全ての部位における分解効率の増加に必要であると思われる。NS 3 タンパク質はまた、ヌクレオシドトリホスファターゼおよび RNA ヘリカーゼ活性を示す。NS 4 B タンパク質は、細胞内で改変した膜構造における複製複合体への HCV タンパク質の局在化において重要であると分かっている。NS 5 B は、HCV の複製に関係する RNA 依存性 RNA ポリメラーゼをエンコードする。

10

#### 【0007】

非構造タンパク質または完全鎖ポリタンパク質に縮合するコード配列への非翻訳領域 5' および 3' を含む、サブゲノム HCV レプリコンは、翻訳、ウイルスタンパク質発現および培養細胞内での複製において有能である（非特許文献 8、非特許文献 9）。レプリコンシステムは、これら機能に関連する非構造タンパク質を標的とする阻害剤の同定に対し有益であることがわかっている。しかしながら、HCV 遺伝子型の制限サブセットだけは機能的レプリコンを発生させるために用いられている。

20

#### 【0008】

他のシステムは、宿主細胞への侵入を媒介する HCV 構造タンパク質の生物学を研究するために用いられている。例えば、HCV コア、E 1 および E 2 タンパク質との組み換えバキュロウイルス感染細胞で作られたウイルス様粒子もまた、HCV E 1 および E 2 タンパク質の機能を研究するために用いられている（非特許文献 10）。更に、E 1 および E 2 糖タンパク質がレトロウイルスの糖タンパク質を機能的に置き換えるために用いられている偽型システムが、開発されている。（非特許文献 11、非特許文献 12）。これらのシステムは、天然ウイルスに類似していると考えられる方法で宿主細胞と結合しそこに侵入する HCV 疑似粒子を生じさせ、そのため、ウイルスの侵入過程を研究するとともにこのプロセスを遮断する阻害剤を同定するための便利な道具となる。

30

#### 【0009】

現在、完全鎖遺伝子型 2a HCV クローン、JFH 1 は、単離され、インビトロで複製する能力を示している。細胞培養において反復した継代および適応にもかかわらず、感染ウイルスの力価の増加を生じた（非特許文献 13、非特許文献 14）。HCV レプリコンまたは偽型システムに対比して、感染ウイルスは、複製タンパク質だけでなく、ウイルス感染（アセンブリーおよび脱殻）および子孫ウイルスの生成（ゲノムパッケージング、ヌクレオカプシドアセンブリー、ビリオンエンベロップメント、エグレス）における初期段階に関連するものの阻害剤を同定することを含む、完全な HCV 複製周期を研究することに有用である。

40

#### 【0010】

トリアジンの特許文献 1、特許文献 2 で開示されている。

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0011】

【特許文献 1】国際公開第 2009/091388 号

50

【特許文献 2】米国特許出願第2009/0286778号

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献 1】Boyer, N. and Marcellin, P. J. Hepatology. 2000, 32:98-112

【非特許文献 2】Alter, M. J., et al. Engl. J. Med. 1999, 341:556-562

【非特許文献 3】Simmonds, P. J. Gen. Virology. 2004, 85:3173-3188

【非特許文献 4】Fried, M. W. et al. N. Engl. J. Med. 2002, 347:975-982

【非特許文献 5】Zeumzem, S. Nature Clinical Practice. 2008, 5:610-622

【非特許文献 6】Lindenbach, B. D. and Rice, C. M. Nature. 2005, 436:933-938

【非特許文献 7】Moradpour, D, Penin, F., and Rice, C. M. Nature Reviews. 2007, 5 :453-463 10

【非特許文献 8】Lohmann, V. et al. Science. 1999, 285:110-113

【非特許文献 9】Moradpour, D, Penin, F., and Rice, C. M. Nature Reviews. 2007, 5 :453-463

【非特許文献 10】Barth, H., et al. J. Biol. Chem. 2003, 278:41003-41012

【非特許文献 11】Bartosch, B., Dubuisson, J. and Cosset, F.-L. J. Exp. Med. 2003, 197:633-642

【非特許文献 12】Hsu, M. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003, 100:7271-7276

【非特許文献 13】Lindenbach, B. D., et al. Science. 2005, 309:623-626

【非特許文献 14】Wakita, T. et al. Nature Med. 2005, 11:791-796 20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明は、例えば、化合物が新規であり C 型肝炎に対して効果的である技術的利点を提供する。加えて、該化合物は、例えば、作用機序、結合性、阻害有効性、標的選択性、溶解性、安全性またはバイオアベイラビリティの一以上に関して、医薬品用途の利点を提供する。

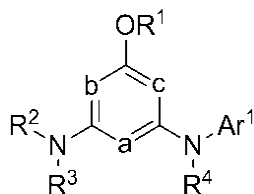
【課題を解決するための手段】

【0014】

発明の概要

本発明の一の態様は式 I :

【化 1】



I

[式中]

a、b および c は窒素であり；

a および b は窒素であり、c は -CH であり；

b および c は窒素であり、a は -CH であり；

または a および c は窒素であり、b は -CH であり；

R<sup>1</sup> は、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、ハロシクロアルキル、シクロアルケニル、インダニル、アルキルカルボニル、およびベンジルより選択され、ここで、ベンジル部分は、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシより選択された 0 ~ 3 個の置換基で置換され；

30

40

50

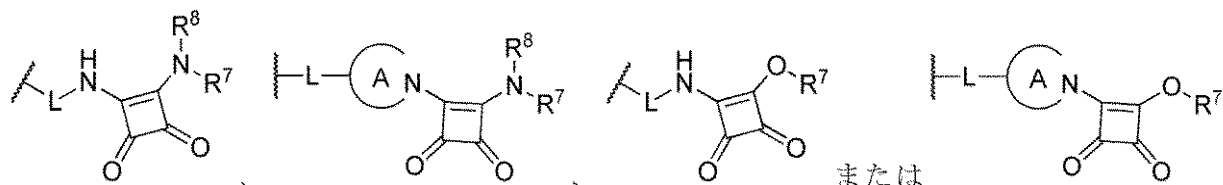
$R^2$  は、アルキル、シクロアルキル、 $(Ar^2)$  アルキル、 $(Ar^2)$  シクロアルキル、 $((Ar^2)$  シクロアルキル) アルキル、 $((Ar^2)$  アルキル) シクロアルキル、および $((Ar^2)$  アルキル) シクロアルキル) アルキルより選択され；

$R^3$  は、水素、アルキルまたはシクロアルキルであり；

$R^4$  は、水素、アルキルまたはシクロアルキルであり；

$R^5$  は、

【化 2】



10

であり、ここで、環 A は、L で置換された 4～7 員のアルキレン環であり；

$R^6$  は、水素、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシより選択され；

$R^7$  は、ヒドロキシ、アルキルオキシ、フェノキシ、 $SO_2 R^9$ 、 $SO_2 N(R^{10})$  ( $R^{11}$ )、CN、アルキル、シクロアルキル、ベンゾシクロアルキル、二環式アルキル、(シクロアルキル) アルキル、(アルキル) シクロアルキル、((アルキル)) シクロアルキル) アルキル、または架橋ビスシクロアルキルであり、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ベンゾシクロアルキル、二環式アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ベンジルオキシ、エーテル、環状エーテル、ベンゾ環状エーテル、二環式エーテル、 $CO_2 R^9$ 、 $NR^9 CO_2 R^{11}$ 、 $N(R^{10})$  ( $R^{11}$ )、 $CON(R^{10})$  ( $R^{11}$ )、 $NR^9 CON(R^{10})$  ( $R^{11}$ )、 $SO_2 N(R^{10})$  ( $R^{11}$ )、 $N(R^{11})$ 、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、 $Ar^3$ 、 $OAr^3$ 、 $NR^{13} Ar^3$ 、 $N(R^{13}) COAr^3$ 、 $N(R^{13}) COAr^3$ 、および  $N(R^{13}) SO_2 Ar^3$  からなる群より選択された 0～4 個の置換基で置換され；

20

または  $R^7$  は、水素、N-アルコキシカルボニルピペリジニル、ピペリジノニル、または  $Ar^4$  であり；

$R^8$  は、水素、アルキル、またはシクロアルキルであり、アルキルまたはシクロアルキルは、ハロ、アルキル、シクロアルキル、結合二環式アルキル、架橋二環式アルキル、スピロ二環式アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ベンジルオキシ、 $CO_2 R^9$ 、 $N(R^{10})$  ( $R^{11}$ )、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、 $Ar^3$ 、 $OAr^3$ 、 $NR^{13} Ar^3$ 、 $N(R^{13}) COAr^3$ 、および  $N(R^{13}) SO_2 Ar^3$  からなる群より選択された 0～4 個の置換基で置換され；

30

または  $R^7$  および  $R^8$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリン 1, 1-ジオキシド、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリニル、またはイソインドリニルであり、アルキル、(アリール) アルキル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルより選択された 0～2 個の置換基で置換され；

40

$R^9$  は、水素、 $Ar^3$ 、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、((ヒドロキシアルキル) アルコキシ) アルコキシ、または ((アルコキシ) アルコキシ) アルコキシであり；

$R^{10}$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、または  $Ar^6$  であり；

$R^{11}$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、または  $Ar^6$  であり；

または  $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル

50

、チオモルホリン 1, 1-ジオキシド、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリニルまたはイソインドリニルであり、アルキル、(アリール)アルキル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルより選択された0～2個の置換基で置換され；

$R^{12}$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、または  $Ar^6$  であり；

$R^{13}$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、または  $Ar^6$  であり、シアノ、ハロ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $N(R^{15})(R^{16})$ 、およびアルキルCOより選択された0～3個の置換基で置換され；

$R^{14}$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、または  $Ar^6$  であり；

または  $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリン 1, 1-ジオキシド、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリニル、またはイソインドリニルであり、アルキル、(アリール)アルキル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルより選択された0～2個の置換基で置換され；

$R^{15}$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、またはアルコキシカルボニルであり；

$R^{16}$  は、水素、アルキル、またはシクロアルキルであり；

または  $R^{15}$  および  $R^{16}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリン 1, 1-ジオキシド、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリニル、またはイソインドリニルであり、アルキル、(アリール)アルキル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルより選択された0～2個の置換基で置換され；

L は、アルキレン、シクロアルキレン、(シクロアルキル)アルキル、(アルキル)シクロアルキル、およびアルキル(シクロアルキル)アルキルの群より選択され、0～1個の  $CO_2R^{12}$  または  $CONR^{13}R^{14}$  で置換され；

$Ar^1$  は、1個の  $CON(R^5)(R^6)$ 、 $OR^5$ 、 $N(R^5)(R^6)$  または  $R^5$  で、またはハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシより選択された0～3個の置換基で、置換された、フェニル、ピリジル、ピリミジニルまたはピラゾリルであり；

$Ar^2$  は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシより選択された0～3個の置換基で置換されたフェニルであり；

$Ar^3$  は、フェニル、ビフェニル、テルフェニル、ナフタレニル、フラニル、ベンゾフラニル、フルオレニル、フルオレノニル、チオフエニル、ベンゾチオフエニル、ピロリル、インドリル、インダニル、ピリジニル、キノリニル、アザキノリニル、イソキノリニル、アザイソキノリニル、キノキサリニル、アザキノキサリニル、ピリミジニル、キナゾリニル、アザキナゾリニル、ピラゾリル、インダゾリル、アザインドリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、アザベンゾオキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、アザベンゾイソオキサゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、アザベンゾイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、アザベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、アザベンゾイソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ベンゾトリアゾリル、アザベンゾトリアゾリル、テトラゾリル、インドリニル、クロメノニル、またはジベンゾフラニルであり、シアノ、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、( $CO_2R^{12}$ )アルキル、( $CO_2R^{12}$ )アルケニル、( $CON(R^{13})(R^{14})$ )アルキル、フェニル、ヒドロキシ、アルコキシ、 $Ar^5$ 、 $OAr^5$ 、 $NR^{13}Ar^5$ 、 $N(R^{13})COAr^5$ 、 $N(R^{13})SO_2Ar^5$ 、アルキルチオ、ハロアルコキシ、ハロアルキル

10

20

30

40

50

チオ、アルキルカルボニル、 $\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{COR}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{CON}(\text{R}^{13})$  ( $\text{R}^{14}$ )、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{13})$  ( $\text{R}^{14}$ )、 $\text{N}(\text{R}^{13})$  ( $\text{R}^{14}$ )、アミジン、ウレア、ケトン、スルホン、スルファミド、および  $\text{PhCONHSO}_2$  より選択された 0～5 個の置換基で置換され；および上記のアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキニルまたは  $\text{Ar}^5$  は、シアノ、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、( $\text{CO}_2\text{R}^{12}$ ) アルキル、( $\text{CO}_2\text{R}^{12}$ ) アルケニル、( $\text{CON}(\text{R}^{13})$  ( $\text{R}^{14}$ )) アルキル、フェニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、アルキルチオ、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、アルキルカルボニル、 $\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{COR}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{CON}(\text{R}^{13})$  ( $\text{R}^{14}$ )、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{13})$  ( $\text{R}^{14}$ )、 $\text{N}(\text{R}^{13})$  ( $\text{R}^{14}$ )、アミジン、ウレア、ケトン、スルホン、スルファミド、 $\text{PhCONHSO}_2$  および  $\text{Ar}^6$  より選択された 0～5 個の置換基で更に置換され；

または  $\text{Ar}^3$  は、ベンジル、フェノキシ、ピリジルオキシ、ピリミジルオキシ、テトラゾリルオキシ、チアゾリル、フェニルピラゾリル、メチルオキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、メチルトリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ジメトキシピリミジニル、インドリル、インドリニル、およびイソインドリニルより選択された 1 個の置換基で置換されたフェニルであり；

$\text{Ar}^4$  は、フェニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、イソクロマニル、ベンゾジオキサニル、ピリジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、またはトリアゾリルであり、シアノ、ハロ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $\text{N}(\text{R}^{13})$  ( $\text{R}^{14}$ )、およびアルキル  $\text{CO}$  より選択された 0～3 個の置換基で置換され；

$\text{Ar}^5$  は、フェニル、ナフタレニル、フラニル、ベンゾフラニル、アザベンゾフラニル、チオフエニル、ベンゾチオフエニル、アザベンゾチオフエニル、ピロリル、インドリル、アザインドリル、インダニル、ピリジニル、キノリニル、アザキノリニル、イソキノリニル、アザイソキノリニル、キノキサリニル、アザキノキサリニル、ピリミジニル、キナゾリニル、アザキナゾリニル、ピラゾリル、インダゾリル、アザインダゾリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、アザベンゾオキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、アザベンゾイソオキサゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、アザベンゾイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、アザベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、アザベンゾチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ベンゾトリアゾリル、アザベンゾトリアゾリル、テトラゾリル、またはインドリニルであり、シアノ、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、( $\text{CO}_2\text{R}^{12}$ ) アルキル、( $\text{CO}_2\text{R}^{12}$ ) アルケニル、( $\text{CON}(\text{R}^{13})$  ( $\text{R}^{14}$ )) アルキル、フェニル、ヒドロキシ、アルコキシ、 $\text{OAr}^6$ 、 $\text{NR}^{13}\text{Ar}^6$ 、アルキルチオ、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、アルキルカルボニル、 $\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{COR}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{CON}(\text{R}^{13})$  ( $\text{R}^{14}$ )、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{13})$  ( $\text{R}^{14}$ )、 $\text{N}(\text{R}^{13})$  ( $\text{R}^{14}$ )、アミジン、ウレア、ケトン、スルホンおよびスルファミドより選択された 0～5 個の置換基で置換され；そして、

$\text{Ar}^6$  は、フェニル、ナフタレニル、フラニル、ベンゾフラニル、アザベンゾフラニル、チオフエニル、ベンゾチオフエニル、アザベンゾチオフエニル、ピロリル、インドリル、アザインドリル、インダニル、ピリジニル、キノリニル、アザキノリニル、イソキノリニル、アザイソキノリニル、キノキサリニル、アザキノキサリニル、ピリミジニル、キナゾリニル、アザキナゾリニル、ピラゾリル、インダゾリル、アザインダゾリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、アザベンゾオキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、アザベンゾイソオキサゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、アザベンゾイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、アザベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、アザベンゾチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ベンゾトリアゾリル、アザベンゾトリアゾリル、テトラゾリル、またはインドリニルであり、シアノ、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキ

10

20

30

40

50

ニル、ハロアルキル、シクロアルキル、フェニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、アルキルチオ、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、アルキルカルボニル、エステル、ケトン、アミジン、ウレア、ケトン、スルホンおよびスルファミドより選択された0～5個の置換基で置換される]

で示される化合物およびその医薬的に許容される塩である。

【0015】

本発明はまた、その医薬的に許容される塩を含む式 I で示される化合物、および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

【0016】

更に本発明は、式 I で示される化合物の治療上有効な量の患者への投与を含む、C 型感染を処置する一以上の方法を提供する。

10

【0017】

本発明の一部として提供されるものはまた、式 I で示される化合物を製造するための一以上の方法である。

【0018】

本発明は、これらの目的、ならびに他の重要な目的に関するものであって、以下に記載する。

【0019】

実施態様の詳細な記載

本明細書中の他所において他に明確に断らない限り、これら用語は以下の意味を有する。

20

「H」は、水素を意味し、同位体例えば重水素を含む。「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素をいう。「アルキル」は、1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基を意味する。「アルケニル」は、少なくとも1つの二重結合を有する2～6個の炭素原子の直鎖または分枝鎖のアルキル基を意味する。「シクロアルキル」は、3～8個の炭素原子を有する単環環式を意味する。「アルキレン」は、直鎖または分枝鎖の二価のアルキル基を意味する。「アルケニレン」は、少なくとも1つの二重結合を有する直鎖または分枝鎖の二価のアルキル基を意味する。「シクロアルキレン」は、3～7個の炭素を有する二価のシクロアルカン部分を意味し、ジェミナル二価性（例えば、1, 1-シクロプロパンジイル）および非ジェミナル二価性（例えば、1, 4-シクロヘキサンジイル）を含む。「アルキリジニル」は、アルケンの同一炭素において二価性がある二価のアルケン置換基を意味する。「ヒドロキシアルキル」、「アルコキシ」および置換されたアルキル部分を有する他の用語は、アルキル部分に1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の異性体を含む。「ハロアルキル」および「ハロアルコキシ」は、モノハロで置換されたアルキルからペルハロで置換されたアルキルまでの全てのハロゲン化された異性体を含む。「アリール」は、炭環式および複素環式の芳香族置換基を含む。フェニレンは二価のベンゼン環である。「1, 4-フェニレン」は、二価の部分の位置化学について1, 4-ベンゼンジイルを意味する。括弧でくくられたおよび複数の括弧でくくられた用語は、当業者に対し結合関係を明確にすることを意図する。例えば、((R)アルキル)という用語は、アルキル置換基が更にR置換基で置換されたことを意味する。

30

【0020】

上記の置換基は、他に明記されていない限り、適切な結合位で結合され得る。また、本発明に包含される化合物は、当業者に明らかであるような化学的に安定なものであると解釈される。更に、本明細書に包含される化合物は、医薬品としての用途のために適切に安定なものである。

40

【0021】

上述したように、本発明は、化合物の医薬的に許容される全ての塩の形態を含む。医薬的に許容される塩とは、カウンターイオンが化合物の生理活性または毒性に有意に寄与することがなく、薬理学的同等物として機能するものである。これらの塩は、市販の試薬を用いた一般的な有機化学的技法により製造できる。陰イオン塩の形態は、例えば、酢酸塩、アシストレート、ベンシル酸塩、臭化物塩、カンシル酸塩、塩化物塩、クエン酸塩、フ

50

マル酸塩、グルクロン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヨウ化物塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、およびキシナホ酸塩である。陽イオン塩の形態は、例えば、アンモニウム塩、アルミニウム塩、ベンザチン塩、ビスマス塩、カルシウム塩、コリン塩、ジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、リチウム塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、4-フェニルシクロヘキシルアミン塩、ピペラジン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、トロメタミン塩、および亜鉛塩である。

#### 【0022】

本願に記載の化合物には、不斉炭素原子を有するもの（例えば、以下の構造参照）もある。本発明は、エナンチオマー、ジアステレオマー、およびラセミ体のような立体異性の混合物であるものを含む、全ての立体異性体を含む。立体異性体には、公知の方法を用いて製造できるものもある。化合物および関連する中間体の立体異性混合物は、当該分野で慣用的に知られる方法により、個々の異性体に分離できる。以下のスキームおよび表での分子構造の表現におけるくさび形または破線の使用は、相対的な立体化学を示すことのみを意図し、絶対的な立体化学の帰属を含意するとして解釈されるべきではない。

10

#### 【0023】

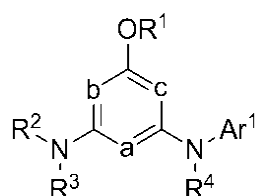
本発明は、本願に記載の化合物に現れる原子全ての同位体を含むことを意図する。同位体には、原子番号が同一であるが質量数が異なる原子が含まれる。一般的な例として、限定されることなく、水素の同位体には重水素および三重水素が含まれる。炭素の同位体としては $^{13}\text{C}$ および $^{14}\text{C}$ が挙げられる。同位体で標識された本願に記載の化合物は、一般に、当業者に公知の通常の技法によってか、または本明細書に記載されたものと類似した方法によって、他で用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体-標識試薬を用いて、製造することができる。そのような化合物は、例えば、生物活性の測定における標準物質および試薬として、様々な使用可能性を有し得る。安定な同位体の場合、そのような化合物は、生物学的、薬理的または薬物動態学的特性を都合よく修飾する能力を有し得る。

20

#### 【0024】

上述したように、本発明は式 I :

#### 【化 3】



I

[式中

a、bおよびcが窒素であり；

aおよびbが窒素であり、cは-CHであり；

bおよびcが窒素であり、aは-CHであり；

またはaおよびcが窒素であり、bは-CHであり；

40

$R^1$  は、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、ハロシクロアルキル、シクロアルケニル、インダニル、アルキルカルボニル、およびベンジルより選択され、ここで、ベンジル部分は、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシル、シアノ、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシより選択された0~3個の置換基で置換され；

$R^2$  は、アルキル、シクロアルキル、( $Ar^2$ )アルキル、( $Ar^2$ )シクロアルキル、(( $Ar^2$ )シクロアルキル)アルキル、(( $Ar^2$ )アルキル)シクロアルキル、および((( $Ar^2$ )アルキル)シクロアルキル)アルキルより選択され；

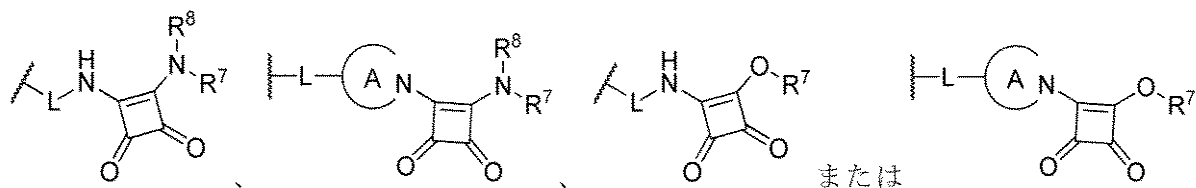
50

$R^3$  は、水素、アルキルまたはシクロアルキルであり；

$R^4$  は、水素、アルキルまたはシクロアルキルであり；

$R^5$  は、

【化4】



10

であり、ここで、環Aは、Lで置換された4～7員のアルキレン環であり；

$R^6$  は、水素、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロシクロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシより選択され；

$R^7$  は、ヒドロキシ、アルキルオキシ、フェノキシ、 $SO_2R^9$ 、 $SO_2N(R^{10})$  ( $R^{11}$ )、CN、アルキル、シクロアルキル、ベンゾシクロアルキル、二環式アルキル、(シクロアルキル)アルキル、(アルキル)シクロアルキル、((アルキル))シクロアルキル)アルキル、または架橋ビスシクロアルキルであり、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ベンゾシクロアルキル、二環式アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ベンジルオキシ、エーテル、環状エーテル、ベンゾ環状エーテル、二環式エーテル、 $CO_2R^9$ 、 $NR^9CO_2R^{11}$ 、 $N(R^{10})(R^{11})$ 、 $CON(R^{10})(R^{11})$ 、 $NR^9CON(R^{10})(R^{11})$ 、 $SO_2N(R^{10})(R^{11})$ 、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、 $Ar^3$ 、 $OAr^3$ 、 $NR^{13}Ar^3$ 、 $N(R^{13})COAr^3$ 、 $N(R^{13})COAr^3$ 、および $N(R^{13})SO_2Ar^3$ からなる群より選択された0～4個の置換基で置換され；

20

または $R^7$ は、水素、N-アルコキシカルボニルピペリジニル、ピペリジノニル、または $Ar^4$ であり；

$R^8$  は、水素、アルキル、またはシクロアルキルであり、アルキルまたはシクロアルキルは、ハロ、アルキル、シクロアルキル、結合二環式アルキル、架橋二環式アルキル、スピロ二環式アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ベンジルオキシ、 $CO_2R^9$ 、 $N(R^{10})(R^{11})$ 、テトラヒドロフラン、テ

30

または $R^7$ および $R^8$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリン 1, 1-ジオキシド、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリニルまたはイソインドリニルであり、アルキル、(アリール)アルキル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルより選択された0～2個の置換基で置換され；

$R^9$  は、水素、 $Ar^3$ 、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、((ヒドロキシアルキル)アルコキシ)アルコキシ、または((アルコキシ)アルコキシ)アルコキシであり；

40

$R^{10}$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、または $Ar^6$ であり；

$R^{11}$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、または $Ar^6$ であり；

または $R^{10}$ および $R^{11}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリン 1, 1-ジオキシド、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリニルまたはイソインドリニルであり、アルキル、(アリール)アルキル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルより選択された0～2個の置換基で置換され；

50

$R^{12}$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、または  $Ar^6$  であり；

$R^{13}$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、または  $Ar^6$  であり、シアノ、ハロ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $N(R^{15})(R^{16})$ 、およびアルキルCOより選択された0～3個の置換基で置換され；

$R^{14}$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、または  $Ar^6$  であり；

または  $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ペペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリン 1, 1-ジオキシド、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリニル、またはイソインドリニルであり、アルキル、(アリール)アルキル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルより選択された0～2個の置換基で置換され；

10

$R^{15}$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルキルカルボニル、またはアルコキシカルボニルであり；

$R^{16}$  は、水素、アルキル、またはシクロアルキルであり；

または  $R^{15}$  および  $R^{16}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ペペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリン 1, 1-ジオキシド、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリニル、またはイソインドリニルであり、アルキル、(アリール)アルキル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルより選択された0～2個の置換基で置換され；

20

L は、アルキレン、シクロアルキレン、(シクロアルキル)アルキル、(アルキル)シクロアルキル、およびアルキル(シクロアルキル)アルキルの群より選択され、0～1個の  $CO_2R^{12}$  または  $CONR^{13}R^{14}$  で置換され；

$Ar^1$  は、1個の  $CON(R^5)(R^6)$ 、 $OR^5$ 、 $N(R^5)(R^6)$  または  $R^5$  で、またはハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシより選択された0～3個の置換基で、置換された、フェニル、ピリジル、ピリミジニルまたはピラゾリルであり；

$Ar^2$  は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシより選択された0～3個の置換基で置換されたフェニルであり；

30

$Ar^3$  は、フェニル、ビフェニル、テルフェニル、ナフタレニル、フラニル、ベンゾフラニル、フルオレニル、フルオレノニル、チオフエニル、ベンゾチオフエニル、ピロリル、インドリル、インダニル、ピリジニル、キノリニル、アザキノリニル、イソキノリニル、アザイソキノリニル、キノキサリニル、アザキノキサリニル、ピリミジニル、キナゾリニル、アザキナゾリニル、ピラゾリル、インダゾリル、アザインドリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、アザベンゾオキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、アザベンゾイソオキサゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、アザベンゾイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、アザベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、アザベンゾイソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ベンゾトリアゾリル、アザベンゾトリアゾリル、テトラゾリル、インドリニル、クロメノニル、またはジベンゾフラニルであり、シアノ、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、( $CO_2R^{12}$ )アルキル、( $CO_2R^{12}$ )アルケニル、( $CON(R^{13})(R^{14})$ )アルキル、フェニル、ヒドロキシ、アルコキシ、 $Ar^5$ 、 $OAr^5$ 、 $NR^{13}Ar^5$ 、 $N(R^{13})COAr^5$ 、 $N(R^{13})SO_2Ar^5$ 、アルキルチオ、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、アルキルカルボニル、 $CO_2R^{12}$ 、 $COR^{12}$ 、 $SO_2R^{12}$ 、 $CON(R^{13})(R^{14})$ 、 $SO_2N(R^{13})(R^{14})$ 、 $N(R^{13})(R^{14})$ 、アミジン、ウレア、ケトン、スルホン、スルファミド、および  $PhCONHSO_2$  より選択された0～5個の置換基で置換され；および上記のアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキ

40

50

ニルまたは  $\text{Ar}^5$  は、シアノ、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $(\text{CO}_2\text{R}^{12})$  アルキル、 $(\text{CO}_2\text{R}^{12})$  アルケニル、 $(\text{CON}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14}))$  アルキル、フェニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、アルキルカルボニル、 $\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{COR}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{CON}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$ 、アミジン、ウレア、ケトン、スルホン、スルファミド、 $\text{PhCONHSO}_2$  および  $\text{Ar}^6$  より選択された 0～5 個の置換基で更に置換され；

または  $\text{Ar}^3$  は、ベンジル、フェノキシ、ピリジルオキシ、ピリミジルオキシ、テトラゾリルオキシ、チアゾリル、フェニルピラゾリル、メチルオキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、メチルトリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ジメトキシピリミジニル、インドリル、インドリニル、およびイソインドリニルより選択された 1 個の置換基で置換されたフェニルであり；

$\text{Ar}^4$  は、フェニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、イソクロマニル、ベンゾジオキサソリル、ピリジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、またはトリアゾリルであり、シアノ、ハロ、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$ 、およびアルキル  $\text{CO}$  より選択された 0～3 個の置換基で置換され；

$\text{Ar}^5$  は、フェニル、ナフタレニル、フラニル、ベンゾフラニル、アザベンゾフラニル、チオフエニル、ベンゾチオフエニル、アザベンゾチオフエニル、ピロリル、インドリル、アザインドリル、インダニル、ピリジニル、キノリニル、アザキノリニル、イソキノリニル、アザイソキノリニル、キノキサリニル、アザキノキサリニル、ピリミジニル、キナゾリニル、アザキナゾリニル、ピラゾリル、インダゾリル、アザインダゾリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、アザベンゾオキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、アザベンゾイソオキサゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、アザベンゾイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、アザベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、アザベンゾチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ベンゾトリアゾリル、アザベンゾトリアゾリル、テトラゾリル、またはインドリニルであり、シアノ、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $(\text{CO}_2\text{R}^{12})$  アルキル、 $(\text{CO}_2\text{R}^{12})$  アルケニル、 $(\text{CON}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14}))$  アルキル、フェニル、ヒドロキシ、アルコキシ、 $\text{OAr}^6$ 、 $\text{NR}^{13}\text{Ar}^6$ 、アルキルチオ、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、アルキルカルボニル、 $\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{COR}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{CON}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$ 、アミジン、ウレア、ケトン、スルホンおよびスルファミドより選択された 0～5 個の置換基で置換され；そして、

$\text{Ar}^6$  は、フェニル、ナフタレニル、フラニル、ベンゾフラニル、アザベンゾフラニル、チオフエニル、ベンゾチオフエニル、アザベンゾチオフエニル、ピロリル、インドリル、アザインドリル、インダニル、ピリジニル、キノリニル、アザキノリニル、イソキノリニル、アザイソキノリニル、キノキサリニル、アザキノキサリニル、ピリミジニル、キナゾリニル、アザキナゾリニル、ピラゾリル、インダゾリル、アザインダゾリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、アザベンゾオキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、アザベンゾイソオキサゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、アザベンゾイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、アザベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、アザベンゾチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ベンゾトリアゾリル、アザベンゾトリアゾリル、テトラゾリル、またはインドリニルであり、シアノ、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、フェニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、ハロアルコキシ、ハロアルキルチオ、アルキルカルボニル、エステル、ケトン、アミジン、ウレア、ケトン、スルホンおよびスルファミドより選択された 0～5 個の置換基で置換される]

で示される化合物およびその医薬的に許容される塩に関する。

10

20

30

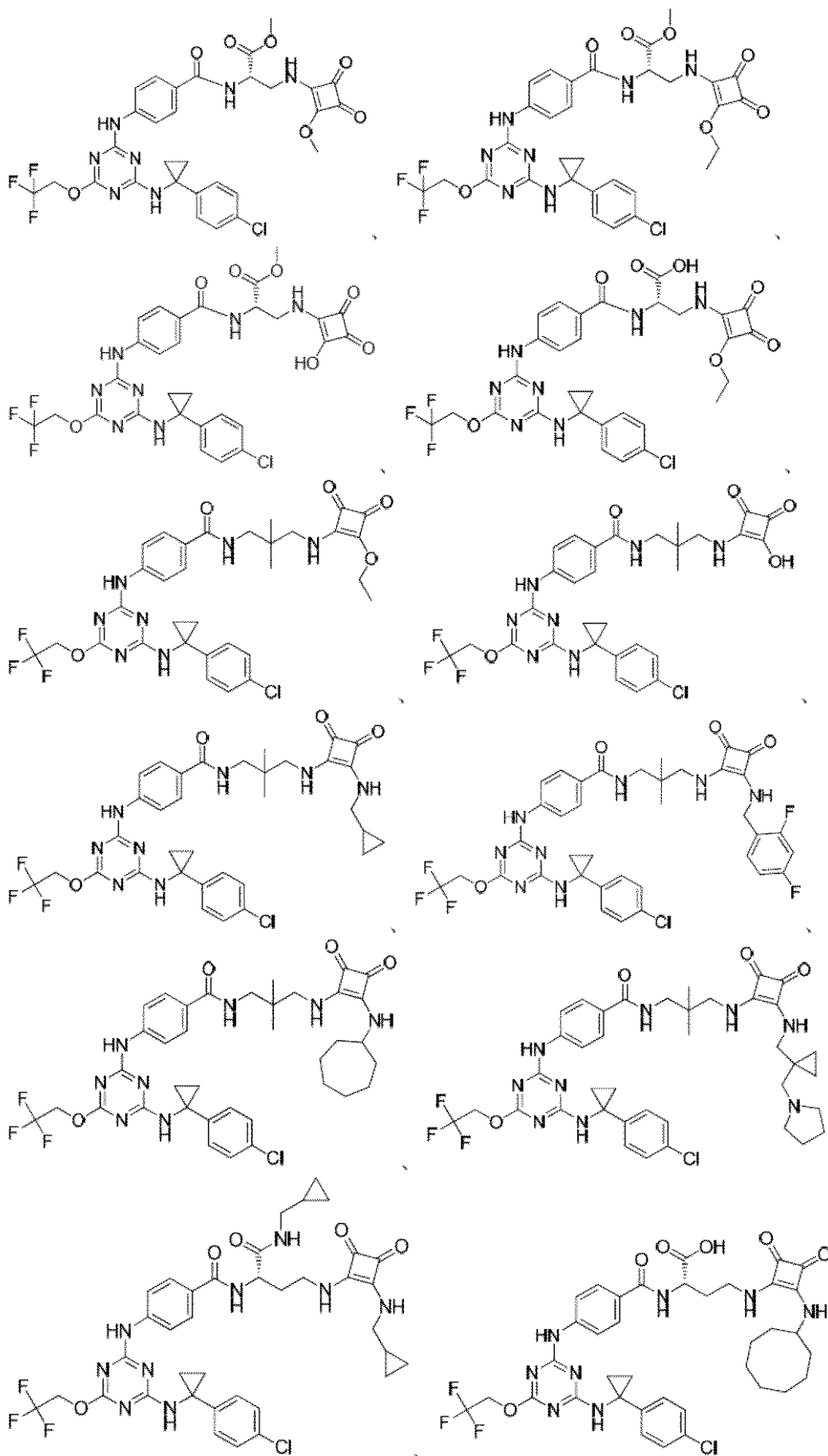
40

50

【 0 0 2 5 】

医薬的に許容される塩を含む、より好ましい化合物は、

【化 5】



10

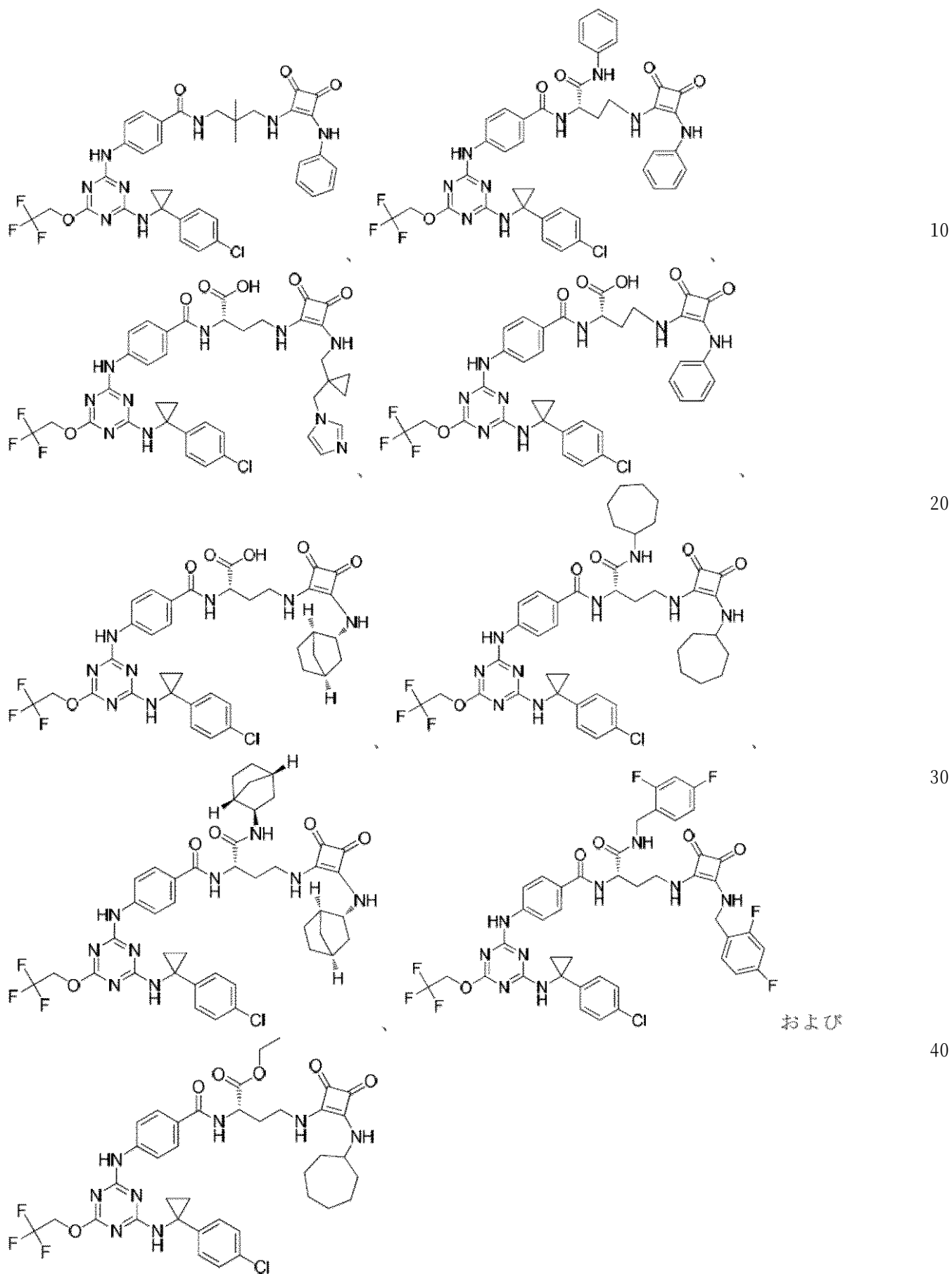
20

30

40

50

【化 6】



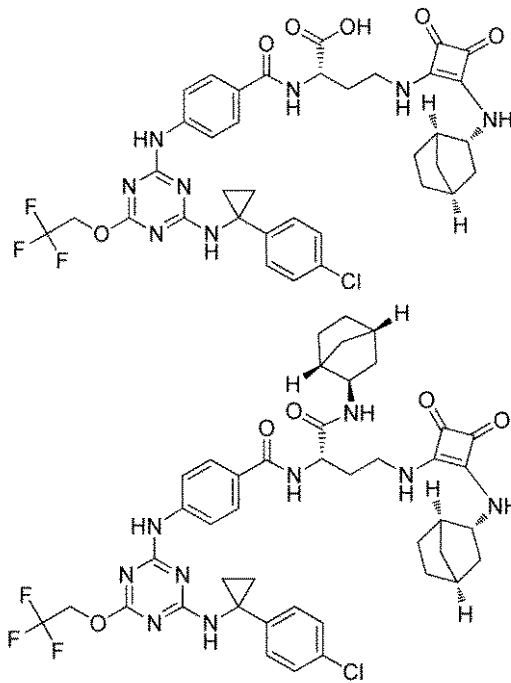
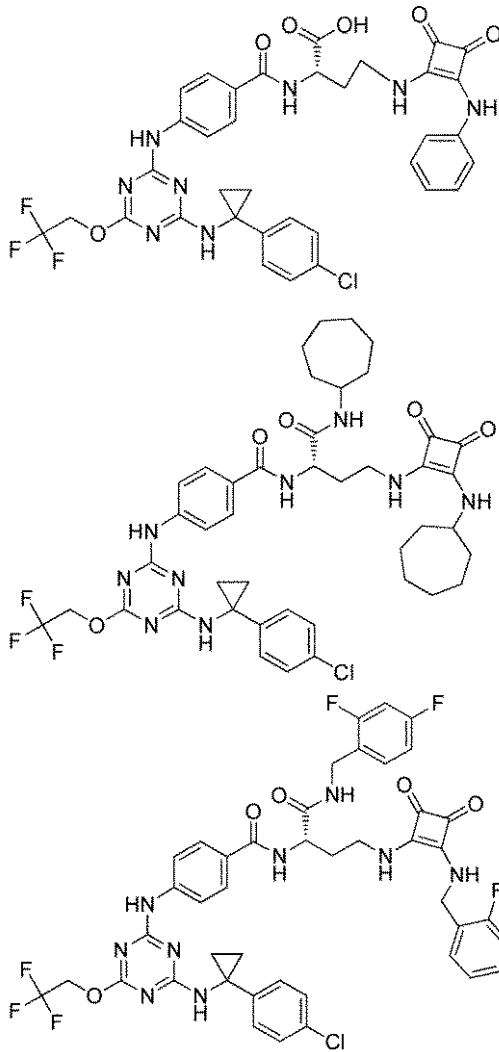
の群より選択される。

50

【化 7】



## 【化 8】



10

20

および

30

の群より選択される。

## 【0027】

医薬組成物および処置方法

化合物はHCV NS5Bに対して活性を示し、HCVおよびHCV感染の治療に有用であり得る。したがって、本発明の別の一態様は、化合物、またはその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体を含む組成物である。

## 【0028】

本発明の別の一態様は、抗HCV活性を有する化合物を更に含む組成物である。

## 【0029】

本発明の別の一態様は、抗HCV活性を有する化合物がインターフェロンまたはリバビリンである組成物である。本発明の別の一態様にて、インターフェロンは、インターフェロン・アルファ2B、ペグ化インターフェロン・アルファ、コンセンサスインターフェロン、インターフェロン・アルファ2A、インターフェロン・ラムダ、およびリンパ芽球様インターフェロン・タウより選択される。

40

## 【0030】

本発明の別の一態様は、抗HCV活性を有する化合物がシクロスポリンである組成物である。本発明の別の一態様にて、シクロスポリンは、シクロスポリンAである。

## 【0031】

本発明の別の一態様は、抗HCV活性を有する化合物が、インターロイキン2、インターロイキン6、インターロイキン12、1型ヘルパーT細胞応答の発生を亢進する化合物

50

、干渉RNA、アンチセンスRNA、イミキモド、リバビリン、イノシン5'-モノホスフェート脱水素酵素阻害剤、アマンタジン、およびリマンタジンからなる群より選択される組成物である。

【0032】

本発明の別の一態様は、抗HCV活性を有する化合物が、HCV感染症の処置のために、HCVメタロプロテアーゼ、HCVセリンプロテアーゼ、HCVポリメラーゼ、HCVヘリカーゼ、HCV NS4Bタンパク質、HCVエントリー、HCVアSEMBリー、HCVエグレス、HCV NS5Aタンパク質、IMP DH、およびヌクレオシド類似体より選択される標的の機能を阻害するのに有効である組成物である。

【0033】

本発明の別の一態様は、化合物、またはその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される担体、インターフェロンおよびリバビリンを含む組成物である。

【0034】

本発明の別の一態様は、HCVレプリコンの機能を阻害する方法であって、HCVレプリコンを化合物またはその医薬的に許容される塩と接触させることを含む該方法である。

【0035】

本発明の別の一態様は、HCV NS5Bタンパク質の機能を阻害する方法であって、HCV NS5Bタンパク質を化合物またはその医薬的に許容される塩と接触させることを含む該方法である。

【0036】

本発明の別の一態様は、患者においてHCV感染症を処置する方法であって、化合物またはその医薬的に許容される塩の治療上有効な量を患者に投与することを含む該方法である。別の一実施態様において、化合物はHCVレプリコンの機能を阻害するのに有効である。別の一実施態様において、化合物はHCV NS5Bタンパク質の機能を阻害するのに有効である。

【0037】

本発明の別の一態様は、患者においてHCV感染症を処置する方法であって、化合物またはその医薬的に許容される塩の治療上有効な量を、抗HCV活性を有する別の化合物と（先に、後に、または同時に）併せて患者に投与することを含む該方法である。

【0038】

本発明の別の一態様は、抗HCV活性を有する他の化合物がインターフェロンまたはリバビリンである方法である。

【0039】

本発明の別の一態様は、インターフェロンが、インターフェロン・アルファ2B、ペグ化インターフェロン・アルファ、コンセンサスインターフェロン、インターフェロン・アルファ2A、インターフェロン・ラムダ、およびリンパ芽球様インターフェロン・タウより選択される方法である。

【0040】

本発明の別の一態様は、抗HCV活性を有する他の化合物がシクロスポリンである方法である。

【0041】

本発明の別の一態様は、シクロスポリンがシクロスポリンAである方法である。

【0042】

本発明の別の一態様は、抗HCV活性を有する他の化合物が、インターロイキン2、インターロイキン6、インターロイキン12、1型ヘルパーT細胞応答の発生を亢進する化合物、干渉RNA、アンチセンスRNA、イミキモド、リバビリン、イノシン5'-モノホスフェート脱水素酵素阻害剤、アマンタジン、およびリマンタジンより選択される方法である。

【0043】

本発明の別の一態様は、抗HCV活性を有する他の化合物が、HCV感染症の処置のた

10

20

30

40

50

めに、H C Vメタロプロテアーゼ、H C Vセリンプロテアーゼ、H C Vポリメラーゼ、H C Vヘリカーゼ、H C V NS 4 Bタンパク質、H C Vエントリー、H C Vアセンブリー、H C Vエグレス、H C V NS 5 Aタンパク質、I M P D H、およびヌクレオシド類似体からなる群より選択される標的の機能を阻害するのに有効である方法である。

【0044】

本発明の別の態様は、抗H C V活性を有する他の化合物が、H C V NS 5 Bタンパク質以外のH C V生活環における標的の機能を阻害するのに有効である方法である。

【0045】

「治療上有効な」は、肝炎およびH C V感染の分野における医療従事者によって理解されるような有意義な患者利益をもたらすために必要とされる、薬剤の量を意味する。

10

【0046】

「患者」は、肝炎およびH C V感染の分野における医療従事者によって理解されるようにH C Vウイルスに感染し、治療に適した人を意味する。

【0047】

「処置」、「治療」、「処方」「H C V感染」および関連する用語は、肝炎およびH C V感染の分野における医療従事者によって理解されるように用いられる。

【0048】

本願に記載の化合物は、治療上有効な量の化合物またはその医薬的に許容される塩および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物として一般的に提供され、従来の賦形剤を含み得る。医薬的に許容される担体は、許容される安全性を有する従来知られている担体である。組成物は、全ての一般的な固形および液体の形態を含み、例えば、カプセル剤、錠剤、トローチ剤、および散剤、ならびに懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤、および液剤を含む。組成物は、一般的な製剤技術を用いて作られ、従来の賦形剤（例えば、結合剤および湿潤剤）およびビークル（例えば、水およびアルコール）は、組成物に一般的に用いられる。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 17th edition, 1985参照。

20

【0049】

固形組成物は、用量単位で通常製剤化され、投与当たり約1～1000mgの有効成分を提供する組成物が好ましい。用量のいくつかの例は、1mg、10mg、100mg、250mg、500mg、および1000mgである。一般的に、他の薬剤が、臨床的に用いられるその分類の薬剤と同様の単位範囲に存在している。典型的には、0.25～1000mg／単位である。

30

【0050】

液体組成物は、通常、用量単位範囲にある。一般的に液体組成物は、約1～100mg／mLの単位用量範囲にある。用量のいくつかの例は、1mg／mL、10mg／mL、25mg／mL、50mg／mL、および100mg／mLである。一般的に、他の薬剤が、臨床的に用いられるその分類の薬剤と同様の単位範囲に存在している。典型的には、1～100mg／mLである。

【0051】

本発明は、全ての従来の投与方法を含み、経口および非経口方法が好ましい。一般的に、投与する処方は、臨床的に用いられる他の薬剤と同様である。典型的には、1日用量は約1～100mg／kg体重である。一般的には、経口投与ではより多くの化合物が、非経口投与ではより少ない化合物が必要とされる。しかしながら、具体的な投与する処方、正常な医学的判断を用いて医師により決定される。

40

【0052】

本発明はまた、化合物が併用療法において供される方法を含む。すなわち、化合物は、肝炎およびH C V感染の処置において有用な他の薬剤との併用で用いることができるが、別に離して用いることができる。これら併用の方法において、化合物は、約1～100mg／kg体重の1日用量で、他の薬剤と併用して一般的に供される。他の薬剤は、治療上用いられる量で一般的に供される。しかしながら、具体的な投与する処方、正常な医学

50

的判断を用いて医師により決定される。

【0053】

組成物および方法に適する化合物のいくつかの例を、表1に記載する。

【表1】

| 商品名                                                              | 生理学上の分類 | 阻害剤または標的の種類          | 供給会社                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------|---------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| NIM811                                                           |         | シクロフィリン阻害剤           | Novartis                                                                                      |
| Zadaxin                                                          |         | 免疫調節剤                | Sciclone                                                                                      |
| Suvus                                                            |         | メチレンブルー              | Bioenvision                                                                                   |
| Actilon<br>(CPG10101)                                            |         | TLR9 アゴニスト           | Coley                                                                                         |
| Batabulin<br>(T67)                                               | 抗癌剤     | $\beta$ -チューブリン阻害剤   | Tularik Inc., South<br>San Francisco, CA                                                      |
| ISIS 14803                                                       | 抗ウイルス剤  | アンチセンス               | ISIS Pharmaceuticals<br>Inc, Carlsbad, CA/Elan<br>Pharmaceuticals Inc.,<br>New York, NY       |
| Summetrel                                                        | 抗ウイルス剤  | 抗ウイルス剤               | Endo Pharmaceuticals<br>Holdings Inc., Chadds<br>Ford, PA                                     |
| GS-9132 (ACH-<br>806)                                            | 抗ウイルス剤  | HCV 阻害剤              | Achillion / Gilead                                                                            |
| WO-2005047288<br>(2005年5月26<br>日)由来のピラ<br>ゾロピリミジ<br>ン化合物およ<br>び塩 | 抗ウイルス剤  | HCV 阻害剤              | Arrow Therapeutics<br>Ltd.                                                                    |
| Levovirin                                                        | 抗ウイルス剤  | IMPDH 阻害剤            | Ribapharm Inc., Costa<br>Mesa, CA                                                             |
| Merimepodib<br>(VX-497)                                          | 抗ウイルス剤  | IMPDH 阻害剤            | Vertex Pharmaceuticals<br>Inc., Cambridge, MA                                                 |
| XTL-6865<br>(XTL-002)                                            | 抗ウイルス剤  | モノクローナル抗体            | XTL Biopharmaceuticals<br>Ltd., Rehovot, Isreal                                               |
| Telaprevir<br>(VX-950, LY-5<br>70310)                            | 抗ウイルス剤  | NS3 セリンプロテア<br>ーゼ阻害剤 | Vertex Pharmaceuticals<br>Inc., Cambridge, MA/<br>Eli Lilly and Co.<br>Inc., Indianapolis, IN |
| HCV-796                                                          | 抗ウイルス剤  | NS5B レプリカーゼ阻<br>害剤   | Wyeth / Viropharma                                                                            |
| NM-283                                                           | 抗ウイルス剤  | NS5B レプリカーゼ阻<br>害剤   | Idenix / Novartis                                                                             |
| GL-59728                                                         | 抗ウイルス剤  | NS5B レプリカーゼ阻<br>害剤   | Gene Labs / Novartis                                                                          |
| GL-60667                                                         | 抗ウイルス剤  | NS5B レプリカーゼ阻<br>害剤   | Gene Labs / Novartis                                                                          |
| 2' C MeA                                                         | 抗ウイルス剤  | NS5B レプリカーゼ阻<br>害剤   | Gilead                                                                                        |
| PSI 6130                                                         | 抗ウイルス剤  | NS5B レプリカーゼ阻<br>害剤   | Roche                                                                                         |
| R1626                                                            | 抗ウイルス剤  | NS5B レプリカーゼ阻<br>害剤   | Roche                                                                                         |

10

20

30

40

50

【表 2】

| 商品名                     | 生理学上の分類  | 阻害剤または標的の種類             | 供給会社                                               |
|-------------------------|----------|-------------------------|----------------------------------------------------|
| 2' C Methyl adenosine   | 抗ウイルス剤   | NS5B レプリカーゼ阻害剤          | Merck                                              |
| JTK-003                 | 抗ウイルス剤   | RdRp 阻害剤                | Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan                   |
| Levovirin               | 抗ウイルス剤   | リバビリン                   | ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA                |
| Ribavirin               | 抗ウイルス剤   | リバビリン                   | Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ        |
| Viramidine              | 抗ウイルス剤   | リバビリンプロドラッグ             | Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA                     |
| Heptazyme               | 抗ウイルス剤   | リボザイム                   | Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO         |
| BILN-2061               | 抗ウイルス剤   | セリンプロテアーゼ阻害剤            | Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany |
| SCH 503034              | 抗ウイルス剤   | セリンプロテアーゼ阻害剤            | Schering Plough                                    |
| Zadazim                 | 免疫調節剤    | 免疫調節剤                   | SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA       |
| Ceplene                 | 免疫調節剤    | 免疫調節剤                   | Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA          |
| CellCept                | 免疫抑制剤    | HCV IgG 免疫抑制剤           | F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland       |
| Civacir                 | 免疫抑制剤    | HCV IgG 免疫抑制剤           | Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL       |
| Albuferon - $\alpha$    | インターフェロン | アルブミン IFN- $\alpha$ 2b  | Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD          |
| Infergen A              | インターフェロン | IFN アルファコン-1            | InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA       |
| Omega IFN               | インターフェロン | IFN- $\omega$           | Intarcia Therapeutics                              |
| IFN- $\beta$ および EMZ701 | インターフェロン | IFN- $\beta$ および EMZ701 | Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada      |
| Rebif                   | インターフェロン | IFN- $\beta$ 1a         | Serono, Geneva, Switzerland                        |
| Roferon A               | インターフェロン | IFN- $\alpha$ 2a        | F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland       |
| Intron A                | インターフェロン | IFN- $\alpha$ 2b        | Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ        |

10

20

30

40

【表 3】

| 商品名                       | 生理学上の分類      | 阻害剤または標的の種類                           | 供給会社                                                                                          |
|---------------------------|--------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Intron A およ<br>び Zadaxin  | インターフェロ<br>ン | IFN- $\alpha$ 2b/ $\alpha$ 1-チモ<br>シン | RegeneRx Biopharma.<br>Inc., Bethesda, MD/<br>SciClone Pharmaceutica<br>ls Inc, San Mateo, CA |
| Rebetron                  | インターフェロ<br>ン | IFN- $\alpha$ 2b/リバビリ<br>ン            | Schering-Plough<br>Corporation,<br>Kenilworth, NJ                                             |
| Actimmune                 | インターフェロ<br>ン | INF- $\gamma$                         | InterMune Inc.,<br>Brisbane, CA                                                               |
| Interferon- $\beta$       | インターフェロ<br>ン | インターフェロン-<br>$\beta$ -1a              | Serono                                                                                        |
| Multiferon                | インターフェロ<br>ン | 長期持続性 IFN                             | Viragen/<br>Valentis                                                                          |
| Wellferon                 | インターフェロ<br>ン | リンパ芽球様 IFN- $\alpha$<br>n1            | GlaxoSmithKline plc,<br>Uxbridge, UK                                                          |
| Omniferon                 | インターフェロ<br>ン | 天然 IFN- $\alpha$                      | Viragen Inc.,<br>Plantation, FL                                                               |
| Pegasys                   | インターフェロ<br>ン | ペグ化 IFN- $\alpha$ 2a                  | F. Hoffmann-La Roche<br>LTD, Basel,<br>Switzerland                                            |
| Pegasys およ<br>び Cephene   | インターフェロ<br>ン | ペグ化 IFN- $\alpha$ 2a/<br>免疫調節剤        | Maxim Pharmaceuticals<br>Inc., San Diego, CA                                                  |
| Pegasys およ<br>び Ribavirin | インターフェロ<br>ン | ペグ化 IFN- $\alpha$ 2a/リ<br>バビルン        | F. Hoffmann-La Roche<br>LTD, Basel,<br>Switzerland                                            |
| PEG-Intron                | インターフェロ<br>ン | ペグ化 IFN- $\alpha$ 2b                  | Schering-Plough<br>Corporation,<br>Kenilworth, NJ                                             |
| PEG-Intron /<br>Ribavirin | インターフェロ<br>ン | ペグ化 IFN- $\alpha$ 2b/リ<br>バビルン        | Schering-Plough<br>Corporation,<br>Kenilworth, NJ                                             |
| IP-501                    | 肝臓保護剤        | 抗線維化剤                                 | Indevus<br>Pharmaceuticals Inc.,<br>Lexington, MA                                             |
| IDN-6556                  | 肝臓保護剤        | カスパーゼ阻害剤                              | Idun Pharmaceuticals<br>Inc., San Diego, CA                                                   |
| ITMN-191 (R-<br>7227)     | 抗ウイルス剤       | セリンプロテアーゼ<br>阻害剤                      | InterMune<br>Pharmaceuticals Inc.,<br>Brisbane, CA                                            |
| GL-59728                  | 抗ウイルス剤       | NS5B レプリカーゼ阻<br>害剤                    | Genelabs                                                                                      |
| ANA-971                   | 抗ウイルス剤       | TLR-7 アゴニスト                           | Anadys                                                                                        |
| Boceprevir                | 抗ウイルス剤       | セリンプロテアーゼ<br>阻害剤                      | Schering Plough                                                                               |
| TMS-435                   | 抗ウイルス剤       | セリンプロテアーゼ<br>阻害剤                      | Tibotec BVBA,<br>Mechelen, Belgium                                                            |

10

20

30

40

【表 4】

| 商品名                   | 生理学上の分類 | 阻害剤または標的の種類            | 供給会社                                                   |
|-----------------------|---------|------------------------|--------------------------------------------------------|
| BI-201335             | 抗ウイルス剤  | セリンプロテアーゼ阻害剤           | Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany     |
| MK-7009               | 抗ウイルス剤  | セリンプロテアーゼ阻害剤           | Merck                                                  |
| PF-00868554           | 抗ウイルス剤  | レプリカーゼ阻害剤              | Pfizer                                                 |
| ANA598                | 抗ウイルス剤  | 非ヌクレオシド NS5B ポリメラーゼ阻害剤 | Anadys Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA       |
| IDX375                | 抗ウイルス剤  | 非ヌクレオシドレプリカーゼ阻害剤       | Idenix Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA             |
| BILB 1941             | 抗ウイルス剤  | NS5B ポリメラーゼ阻害剤         | Boehringer Ingelheim Canada Ltd R&D, Laval, QC, Canada |
| PSI-7851              | 抗ウイルス剤  | ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤        | Pharmasset, Princeton, NJ, USA                         |
| PSI-7977              | 抗ウイルス剤  | ヌクレオシド NS5B ポリメラーゼ阻害剤  | Pharmasset, Princeton, NJ, USA                         |
| VCH-759               | 抗ウイルス剤  | NS5B ポリメラーゼ阻害剤         | ViroChem Pharma                                        |
| VCH-916               | 抗ウイルス剤  | NS5B ポリメラーゼ阻害剤         | ViroChem Pharma                                        |
| GS-9190               | 抗ウイルス剤  | NS5B ポリメラーゼ阻害剤         | Gilead                                                 |
| Peg-interferon lambda | 抗ウイルス剤  | インターフェロン               | ZymoGenetics/Bristol-Myers Squibb                      |

10

20

## 【発明を実施するための形態】

30

## 【0054】

## 合成方法

化合物は、当該技術分野で利用できる方法、ならびに以下で説明された方法および当該技術範囲内での改変を含む方法によって製造され得る。いくつかの試薬および中間体は、当該技術分野で公知である。他の試薬および中間体は、容易に入手可能な材料を用いた当該技術分野で公知な方法によって製造されることができる。化合物の合成の説明に用いられる可変基（例えば、番号付けされた「R」置換基）は、化合物をどのように製造するかを示すことのみを意図し、請求項または明細書の他の部分で用いられる可変基と混同しない。以下の方法は、例証目的であり、本発明の範囲を制限することを意図しない。

## 【0055】

40

スキームで用いられる略語は、通常、当該分野の慣例に従うものとする。本明細書および実施例で用いられる化学略語は以下のように定義される：「NaHMDs」はナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド；「DMF」はN，N-ジメチルホルムアミド；「MeOH」はメタノール；「NBS」はN-ブロモスクシンイミド；「Ar」はアリール；「TFA」はトリフルオロ酢酸；「LAH」は水素化アルミニウムリチウム；「BOC」；「DMSO」はジメチルスルホキシド；「h」は時間；「rt」は室温または保持時間（文脈による）；「min」は分；「EtOAc」は酢酸エチル；「THF」はテトラヒドロフラン；「EDTA」はエチレンジアミン四酢酸；「Et<sub>2</sub>O」はジエチルエーテル；「DMAP」は4-ジメチルアミノピリジン；「DCE」は1，2-ジクロロエタン；「ACN」はアセトニトリル；「DME」は1，2-ジメトキシエタン；「HOBt」は

50

1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物；「D I E A」はジイソプロピルエチルアミン；「N f」は  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2-$ ；および「T M O F」はオルトギ酸トリメチル。

#### 【0056】

略語は以下のように定義される：「1 x」は1回；「2 x」は2回；「3 x」は3回；「℃」は摂氏；「eq」は当量；「g」はグラム；「mg」はミリグラム；「L」はリットル；「mL」はミリリットル；「μL」はマイクロリットル；「N」は規定度；「M」はモル濃度；「mmol」はミリモル；「min」は分；「h」は時間；「rt」は室温；「RT」は保持時間；「atm」は気圧；「psi」はポンド毎平方インチ；「conc.」は濃度；「sat」または「sat'd」は飽和；「MW」は分子量；「mp」は融点；「ee」は鏡像体過剰率；「MS」または「Mass Spec」は質量分析；「ESI」はエレクトロスプレーイオン化；「HR」は高分解能；「HRMS」は高分解能質量分析；「LCMS」は液体クロマトグラフィー質量分析；「HPLC」は高速液体クロマトグラフィー；「RP HPLC」は逆相高速液体クロマトグラフィー；「TLC」または「tlc」は薄層クロマトグラフィー；「NMR」は核磁気共鳴；「 $^1\text{H}$ 」はプロトン；「δ」はデルタ；「s」は一重項；「d」は二重項；「t」は三重項；「q」は四重項；「m」は多重項；「br」はブロードな；「Hz」はヘルツ；「α」、「β」；、「R」、「S」、「E」、および「Z」は当業者に周知の立体化学記号。

#### 【実施例】

#### 【0057】

##### LCMS法（すなわち化合物の同定）

全ての液体クロマトグラフィー（LC）データは、SPD-10AVまたはSPD-20A紫外可視検出器を用いた島津製LC-10ASまたはLC-20AS液体クロマトグラムで記録され、質量分析（MS）データは、Micromass Platformを用いてLCのエレクトロスプレーモードで測定された。

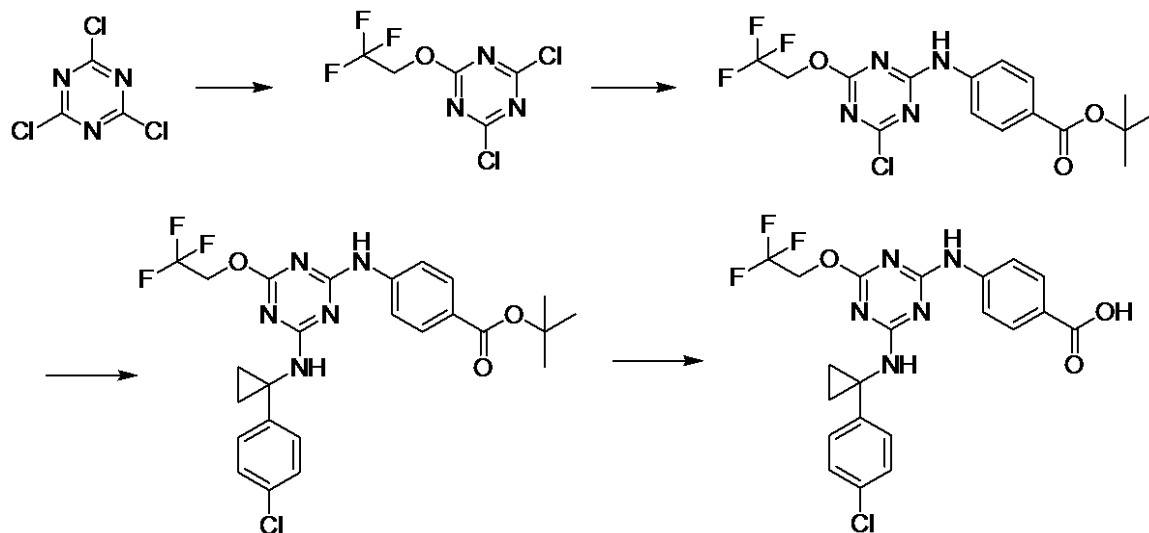
#### 【0058】

##### HPLC法（すなわち化合物の分離）

分取HPLCによって精製された化合物は、メタノール（1.2 mL）で希釈され、島津製LC-8AまたはLC-10A自動分取HPLCシステムを用いて精製された。

#### 【0059】

4-（4-（1-（4-クロロフェニル）シクロプロピルアミノ）-6-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ）安息香酸の製造【化9】



工程1：2, 4, 6-トリクロロ-1, 3, 5-トリアジン（15 g）のTHF（300 mL）中溶液に2, 2, 2-トリフルオロエタノール（8.14 g）およびヒューニッヒ

塩基（15.63 mL）を加えた。得られた混合物を16時間攪拌した。THFで洗浄したプラグにより大部分の沈殿物THFを除去後、ろ液を濃縮し、そのまま用いられる粗製物を得た。

#### 【0060】

工程2：上記工程1生成物（10 g）のTHF（100 mL）中溶液にtert-ブチル 4-アミノベンゾエート（7.79 g）およびヒューニッヒ塩基（7.04 mL）を加えた。得られた混合物を16時間攪拌した。沈殿物をろ過し、Et<sub>2</sub>Oで洗浄し、乾燥して、その後水で洗浄し、乾燥して、10.6 gのtert-ブチル 4-（4-クロロ-6-（2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）-1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ）ベンゾエートを固体として得た。

10

#### 【表5】

| tert-ブチル 4-（4-クロロ-6-（2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）-1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ）ベンゾエート |                                 |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値                                             | 405.1                           |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値                                             | 405.0                           |
| LC条件                                                                  |                                 |
| 溶媒A                                                                   | 100%水-0.1%TFA                   |
| 溶媒B                                                                   | 100%ACN-0.1%TFA                 |
| 開始%B                                                                  | 2                               |
| 最終%B                                                                  | 98                              |
| グラジエント時間                                                              | 1.6分                            |
| 停止時間                                                                  | 1.8分                            |
| 流速                                                                    | 0.8 mL/分                        |
| 波長                                                                    | 220                             |
| 溶媒ペア                                                                  | ACN -H <sub>2</sub> O - 0.1%TFA |
| カラム                                                                   | Aquity UPLC BEH C18 1.7 μm      |

20

#### 【0061】

工程3：tert-ブチル 4-（4-クロロ-6-（2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）-1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ）ベンゾエート（3.6 g）および1-（4-クロロフェニル）シクロプロパンアミン（1.49 g）のTHF（50 mL）中スラリーを5時間80℃で攪拌した。沈殿物をTHFで洗浄したプラグによりろ過し、粗生成物を得て、これを4：1のヘキサン／酢酸エチルで溶出したBiotaで精製し、1.8 gのtert-ブチル 4-（4-（1-（4-クロロフェニル）シクロプロピルアミノ）-6-（2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）-1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ）ベンゾエートを固体として得た。

30

【表 6】

|                                                                                                     |                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| tert-ブチル 4- (4- (1- (4-クロロフェニル) シクロプロピルアミノ) -6- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ) ベンゾエート |                                 |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値                                                                           | 536.2                           |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値                                                                           | 536.0                           |
| LC条件                                                                                                |                                 |
| 溶媒A                                                                                                 | 100%水-0.1%TFA                   |
| 溶媒B                                                                                                 | 100%ACN-0.1%TFA                 |
| 開始%B                                                                                                | 2                               |
| 最終%B                                                                                                | 98                              |
| グラジエント時間                                                                                            | 1.6分                            |
| 停止時間                                                                                                | 1.8分                            |
| 流速                                                                                                  | 0.8 mL/分                        |
| 波長                                                                                                  | 220                             |
| 溶媒ペア                                                                                                | ACN -H <sub>2</sub> O - 0.1%TFA |
| カラム                                                                                                 | Aquity UPLC BEH C18 1.7 um      |

10

## 【0062】

工程 4：上記 tert-ブチル 4- (4- (1- (4-クロロフェニル) シクロプロピルアミノ) -6- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ) ベンゾエート (4 g) および塩酸のジオキササン (7.46 mL、4 M) 中溶液を 4 時間攪拌した。濃縮し、3.58 g の 4- (4- (1- (4-クロロフェニル) シクロプロピルアミノ) -6- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ) 安息香酸を固体として得た。

20

【表 7】

|                                                                                          |                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 4- (4- (1- (4-クロロフェニル) シクロプロピルアミノ) -6- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ) 安息香酸 |                                 |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値                                                                | 480.1                           |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値                                                                | 480.1                           |
| LC条件                                                                                     |                                 |
| 溶媒A                                                                                      | 100%水-0.1%TFA                   |
| 溶媒B                                                                                      | 100%ACN-0.1%TFA                 |
| 開始%B                                                                                     | 2                               |
| 最終%B                                                                                     | 98                              |
| グラジエント時間                                                                                 | 1.6分                            |
| 停止時間                                                                                     | 1.8分                            |
| 流速                                                                                       | 0.8 mL/分                        |
| 波長                                                                                       | 220                             |
| 溶媒ペア                                                                                     | ACN -H <sub>2</sub> O - 0.1%TFA |
| カラム                                                                                      | Aquity UPLC BEH C18 1.7 um      |

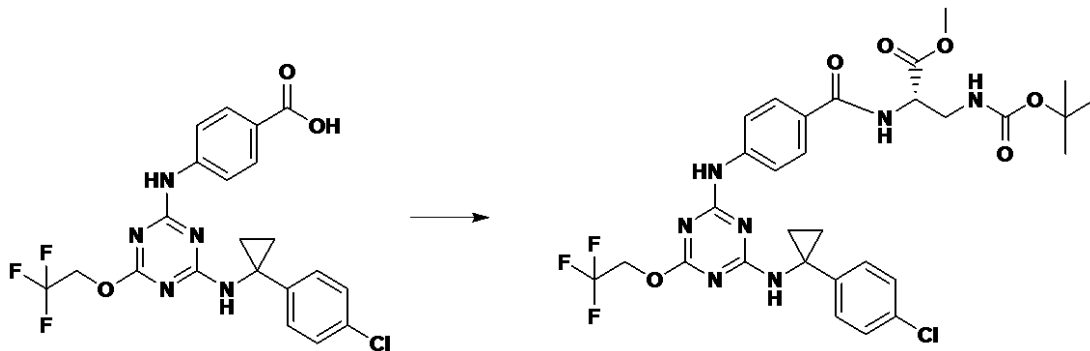
30

## 【0063】

(S)-メチル 3- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -2- (4- (4- (1- (4-クロロフェニル) シクロプロピルアミノ) -6- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ) ベンズアミド) プロパノエートの製造：

40

【化 10】



10

4-(4-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピルアミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)安息香酸(50 mg)のDMF(2 mL)中溶液にO-(ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム テトラフルオロホウ酸塩(23.82 mg)、(S)-メチル 2-アミノ-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエート塩酸塩(18.90 mg)および*i*Pr<sub>2</sub>NEt(0.052 mL)を加えた。室温で4時間攪拌後、混合物を分取HPLCで精製し、(S)-メチル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(4-(4-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピルアミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)ベンズアミド)プロパノエートを得た。

20

【表 8】

|                                                                                                                         |                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| (S)-メチル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(4-(4-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピルアミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)ベンズアミド)プロパノエート |                                 |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値                                                                                               | 680.2                           |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値                                                                                               | 680.3                           |
| 保持時間                                                                                                                    | 3.44分                           |
| LC条件                                                                                                                    |                                 |
| 溶媒A                                                                                                                     | 5%ACN:95%水:10mM酢酸アンモニウム         |
| 溶媒B                                                                                                                     | 95%ACN:5%水:10mM酢酸アンモニウム         |
| 開始%B                                                                                                                    | 0                               |
| 最終%B                                                                                                                    | 100                             |
| グラジエント時間                                                                                                                | 4分                              |
| 流速                                                                                                                      | 0.8 mL/分                        |
| 波長                                                                                                                      | 220                             |
| 溶媒ペア                                                                                                                    | ACN:水:酢酸アンモニウム                  |
| カラム                                                                                                                     | Phenomenex Luna C18, 50 x 2, 3u |

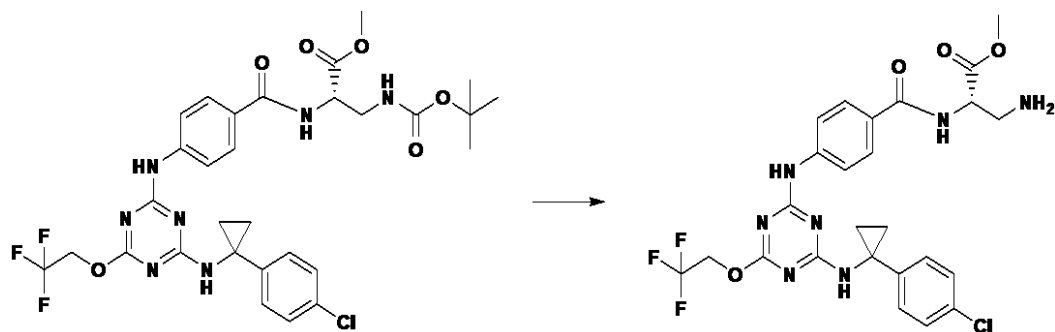
30

【0064】

(S)-メチル 3-アミノ-2-(4-(4-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピルアミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)ベンズアミド)プロパノエートの製造:

40

## 【化 1 1】



10

(S)-メチル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(4-(4-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピルアミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)ベンズアミド)プロパノエート (1 g) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 中溶液に TFA (3 mL) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。全ての溶媒を真空下除去し、(S)-メチル 3-アミノ-2-(4-(4-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピルアミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)ベンズアミド)プロパノエート (0.8 g) を得た。

## 【表 9】

20

|                                                                                                         |                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| (S)-メチル 3-アミノ-2-(4-(4-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピルアミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)ベンズアミド)プロパノエート |                                |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値                                                                               | 580.2                          |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値                                                                               | 580.0                          |
| 保持時間                                                                                                    | 1.35分                          |
| LC条件                                                                                                    |                                |
| 溶媒A                                                                                                     | 90%水-10%メタノール-0.1%TFA          |
| 溶媒B                                                                                                     | 10%水-90%メタノール-0.1%TFA          |
| 開始%B                                                                                                    | 50                             |
| 最終%B                                                                                                    | 100                            |
| グラジエント時間                                                                                                | 2分                             |
| 流速                                                                                                      | 1 mL/分                         |
| 波長                                                                                                      | 220                            |
| 溶媒ペア                                                                                                    | 水-メタノール-TFA                    |
| カラム                                                                                                     | PHENOMENEX-LUNA 2.0 x 30mm 3μm |

30

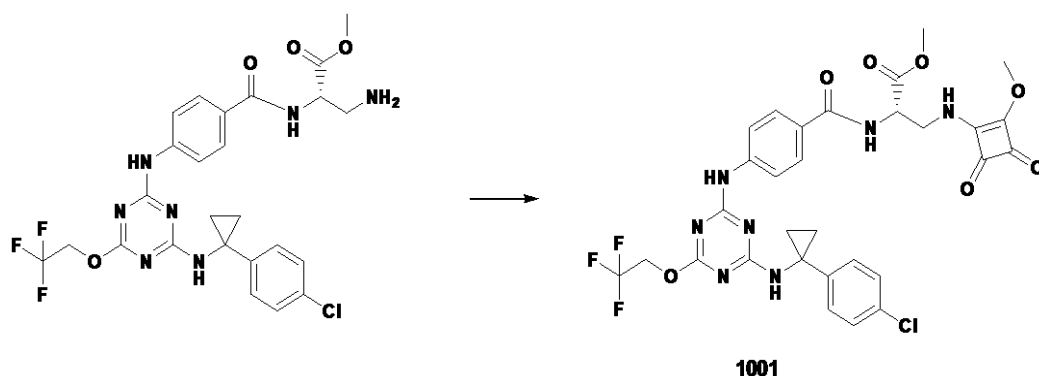
## 【0065】

## 請求項 I の合成

化合物 1001、(S)-メチル 2-(4-(4-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピルアミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)ベンズアミド)-3-(2-メトキシ-3,4-ジオキソシクロブタン-1-エンイルアミノ)プロパノエートの合成：

40

## 【化 1 2】



10

(S)-メチル 3-アミノ-2-(4-(4-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピルアミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)ベンズアミド)プロパノエート (20 mg) および 3,4-ジオキソシクロブタン-3-エン-1,2-ジオン (7.35 mg) のメタノール (2 mL) 中混合物を 100℃ で 16 時間加熱した。室温に冷却後、混合物を分取 HPLC で精製し、(S)-メチル 2-(4-(4-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピルアミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)ベンズアミド)-3-(2-メトキシ-3,4-ジオキソシクロブタン-1-エンイルアミノ)プロパノエート (4 mg) を得た。

20

## 【表 1 0】

| 化合物 1 0 0 1               |                                |
|---------------------------|--------------------------------|
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値 | 690.2                          |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値 | 690.1                          |
| 保持時間                      | 3.01分                          |
| LC条件                      |                                |
| 溶媒A                       | 90%水-10%メタノール-0.1%TFA          |
| 溶媒B                       | 10%水-90%メタノール-0.1%TFA          |
| 開始%B                      | 50                             |
| 最終%B                      | 100                            |
| グラジエント時間                  | 4分                             |
| 流速                        | 0.8 mL/分                       |
| 波長                        | 220                            |
| 溶媒ペア                      | 水-メタノール-TFA                    |
| カラム                       | PHENOMENEX-LUNA 2.0 x 50mm 3μm |

30

## 【0 0 6 6】

化合物 1 0 0 2、(S)-メチル 2-(4-(4-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピルアミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)ベンズアミド)-3-(2-エトキシ-3,4-ジオキソシクロブタン-1-エンイルアミノ)プロパノエートおよび化合物 1 0 0 3、(S)-メチル 2-(4-(4-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピルアミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)ベンズアミド)-3-(2-ヒドロキシ-3,4-ジオキソシクロブタン-1-エンイルアミノ)プロパノエートの合成：

40

## 10



30

【表 1 1】

| 化合物 1002                  |                                |
|---------------------------|--------------------------------|
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値 | 704.2                          |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値 | 704.1                          |
| 保持時間                      | 3.15分                          |
| LC条件                      |                                |
| 溶媒A                       | 90%水-10%メタノール-0.1%TFA          |
| 溶媒B                       | 10%水-90%メタノール-0.1%TFA          |
| 開始%B                      | 50                             |
| 最終%B                      | 100                            |
| グラジエント時間                  | 4分                             |
| 流速                        | 0.8 mL/分                       |
| 波長                        | 220                            |
| 溶媒ペア                      | 水-メタノール-TFA                    |
| カラム                       | PHENOMENEX-LUNA 2.0 x 50mm 3um |

【表 1 2】

| 化合物 1 0 0 3               |                                |
|---------------------------|--------------------------------|
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値 | 676.2                          |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値 | 676.1                          |
| 保持時間                      | 2.90分                          |
| LC条件                      |                                |
| 溶媒A                       | 90%水-10%メタノール-0.1%TFA          |
| 溶媒B                       | 10%水-90%メタノール-0.1%TFA          |
| 開始%B                      | 50                             |
| 最終%B                      | 100                            |
| グラジェント時間                  | 4分                             |
| 流速                        | 0.8 mL/分                       |
| 波長                        | 220                            |
| 溶媒ペア                      | 水-メタノール-TFA                    |
| カラム                       | PHENOMENEX-LUNA 2.0 x 50mm 3um |

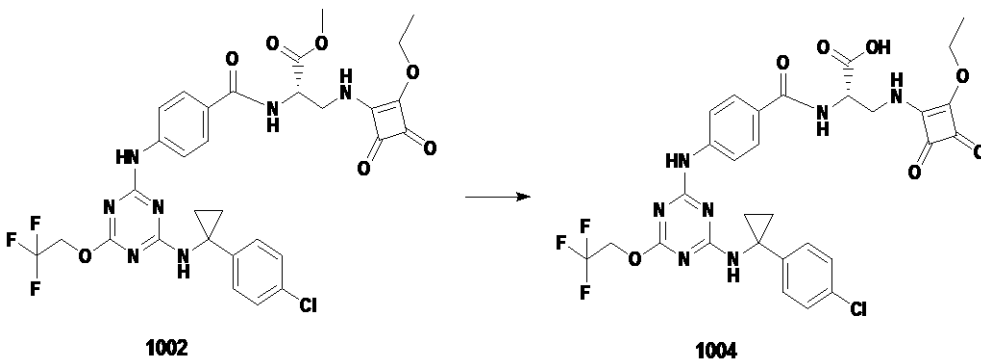
10

## 【0 0 6 7】

化合物 1 0 0 4、(S)-2-(4-(4-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピルアミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)ベンズアミド)-3-(2-エトキシ-3,4-ジオキソシクロブタン-1-エンイルアミノ)プロピオン酸の合成：

20

## 【化 1 4】



30

(S)-メチル 2-(4-(4-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピルアミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)ベンズアミド)-3-(2-エトキシ-3,4-ジオキソシクロブタン-1-エンイルアミノ)プロパノエート (10 mg) および  $K_2CO_3$  (7.85 mg、0.057 mmol) のアセトン/水 (2 mL、体積比 1:1) 中混合物を 100℃で 3 時間加熱した。全ての溶媒を真空下除去し、残渣を分取 HPLC で精製して、(-)-2-(4-(4-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピルアミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イルアミノ)ベンズアミド)-3-(2-エトキシ-3,4-ジオキソシクロブタン-1-エンイルアミノ)プロピオン酸 (3.8 mg) を得た。

40

【表 1 3】

| 化合物 1 0 0 4               |                                |
|---------------------------|--------------------------------|
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値 | 690.2                          |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値 | 690.1                          |
| 保持時間                      | 3.60分                          |
| LC条件                      |                                |
| 溶媒A                       | 90%水-10%メタノール-0.1%TFA          |
| 溶媒B                       | 10%水-90%メタノール-0.1%TFA          |
| 開始%B                      | 30                             |
| 最終%B                      | 100                            |
| グラジェント時間                  | 4分                             |
| 流速                        | 0.8 mL/分                       |
| 波長                        | 220                            |
| 溶媒ペア                      | 水-メタノール-TFA                    |
| カラム                       | PHENOMENEX-LUNA 2.0 x 50mm 3um |

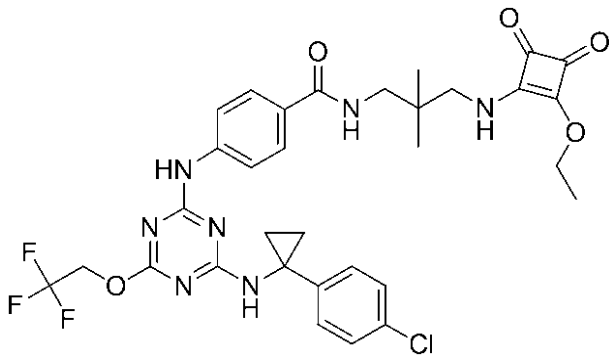
10

## 【0 0 6 8】

化合物 1 0 0 5、4-((4-((1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)アミノ)-N-(3-((2-エトキシ-3, 4-ジオキソシクロブタン-1-エン-1-イル)アミノ)-2, 2-ジメチルプロピル)ベンズアミドの合成：

20

## 【化 1 5】



30

化合物 1 0 0 5を、化合物 1 0 0 2を製造する同じ手順を用いて、N-(3-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル)-4-((4-((1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)アミノ)ベンズアミドを出発物質として用い製造した。

【表 1 4】

| 化合物 1 0 0 5               |                               |
|---------------------------|-------------------------------|
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値 | 688.2                         |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値 | 688.4                         |
| 保持時間                      | 1.87分                         |
| LC条件                      |                               |
| 溶媒A                       | 5%ACN:95%水:10mM酢酸アンモニウム       |
| 溶媒B                       | 95%ACN:5%水:10mM酢酸アンモニウム       |
| 開始%B                      | 30                            |
| 最終%B                      | 100                           |
| グラジエント時間                  | 2分                            |
| 流速                        | 1 mL/分                        |
| 波長                        | 220                           |
| 溶媒ペア                      | ACN:水:酢酸アンモニウム                |
| カラム                       | Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u |

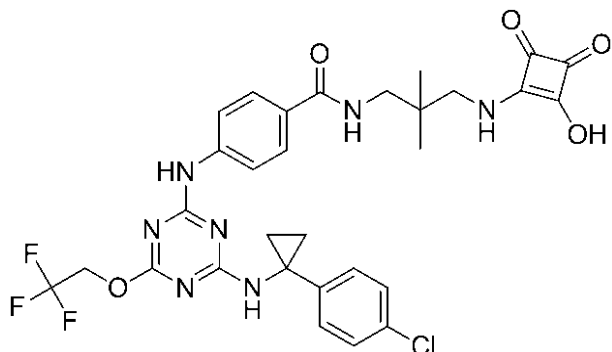
10

【0 0 6 9】

化合物 1 0 0 6、4-((4-((1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)アミノ)-N-(3-((2-ヒドロキシ-3, 4-ジオキソシクロブター-1-エン-1-イル)アミノ)-2, 2-ジメチルプロピル)ベンズアミドの合成：

20

【化 1 6】



30

$K_2CO_3$  (5.2 mg) を化合物 1 0 0 5 (25 mg) の EtOH (2 mL) および水 (2 mL) 中溶液に加えた。反応を室温で 16 時間行った。全ての溶媒を真空下除去し、残渣を分取 HPLC で精製して、化合物 1 0 0 6 を得た。

【表 1 5】

| 化合物 1 0 0 6               |                                |
|---------------------------|--------------------------------|
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値 | 660.2                          |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値 | 660.2                          |
| 保持時間                      | 2.28分                          |
| LC条件                      |                                |
| 溶媒A                       | 90%水-10%メタノール-0.1%TFA          |
| 溶媒B                       | 10%水-90%メタノール-0.1%TFA          |
| 開始%B                      | 0                              |
| 最終%B                      | 100                            |
| グラジエント時間                  | 2分                             |
| 流速                        | 1 mL/分                         |
| 波長                        | 220                            |
| 溶媒ペア                      | 水-メタノール-TFA                    |
| カラム                       | PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 30mm 3um |

40

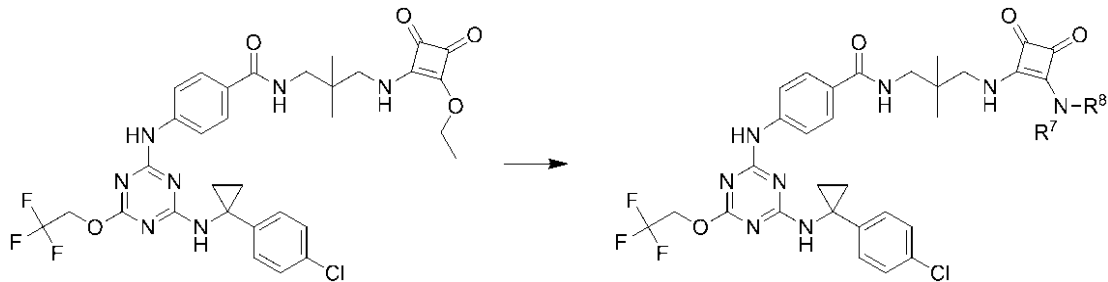
50

## 【0070】

化合物1005からの請求項Iを製造する基本手順：

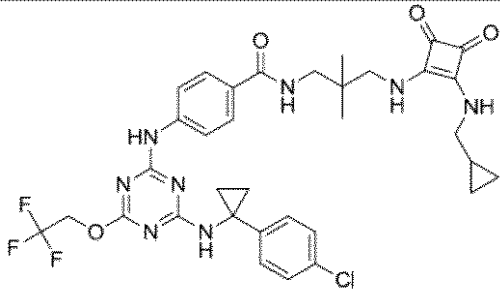
iPr<sub>2</sub>NEtまたはEt<sub>3</sub>N（1～20eq.）およびアミンを化合物1005の溶液に加え、MeOH、EtOH、THFまたはDMF中で合わせた。混合物を室温または115℃で17時間攪拌した。溶媒を減圧下エバポレーションで除去し、残渣を分取HPLCシステムで精製した。

## 【化17】



10

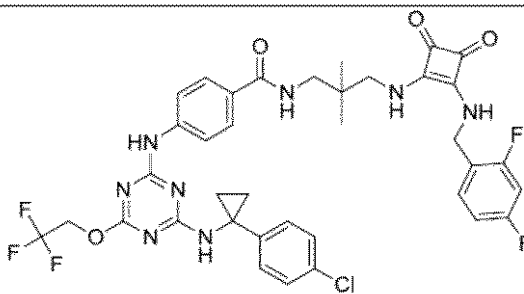
## 【表16】

|                                                                                                   |                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|  <p>化合物1007</p> |                                |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値                                                                         | 713.2                          |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値                                                                         | 713.3                          |
| 保持時間                                                                                              | 2.37分                          |
| LC条件                                                                                              |                                |
| 溶媒A                                                                                               | 90%水-10%メタノール-0.1%TFA          |
| 溶媒B                                                                                               | 10%水-90%メタノール-0.1%TFA          |
| 開始%B                                                                                              | 0                              |
| 最終%B                                                                                              | 100                            |
| グラジエント時間                                                                                          | 2分                             |
| 流速                                                                                                | 1 mL/分                         |
| 波長                                                                                                | 220                            |
| 溶媒ペア                                                                                              | 水-メタノール-TFA                    |
| カラム                                                                                               | PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 30mm 3μm |

20

30

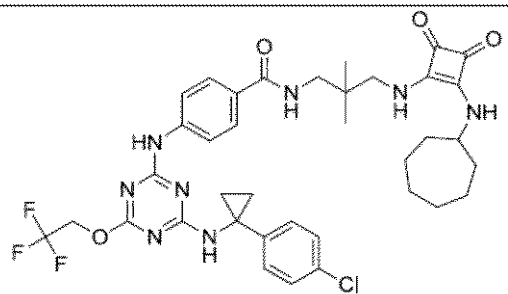
【表 17】

|                                                                                                   |                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|  <p>化合物 1008</p> |                                |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値                                                                         | 785.2                          |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値                                                                         | 785.3                          |
| 保持時間                                                                                              | 2.40分                          |
| LC条件                                                                                              |                                |
| 溶媒A                                                                                               | 90%水-10%メタノール-0.1%TFA          |
| 溶媒B                                                                                               | 10%水-90%メタノール-0.1%TFA          |
| 開始%B                                                                                              | 0                              |
| 最終%B                                                                                              | 100                            |
| グラジエント時間                                                                                          | 2分                             |
| 流速                                                                                                | 1 mL/分                         |
| 波長                                                                                                | 220                            |
| 溶媒ペア                                                                                              | 水-メタノール-TFA                    |
| カラム                                                                                               | PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 30mm 3um |

10

20

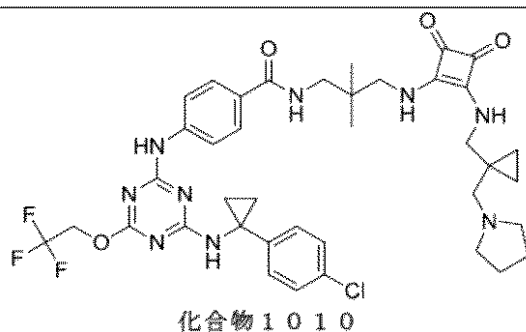
【表 18】

|                                                                                                     |                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|  <p>化合物 1009</p> |                                |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値                                                                           | 755.3                          |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値                                                                           | 755.3                          |
| 保持時間                                                                                                | 2.48分                          |
| LC条件                                                                                                |                                |
| 溶媒A                                                                                                 | 90%水-10%メタノール-0.1%TFA          |
| 溶媒B                                                                                                 | 10%水-90%メタノール-0.1%TFA          |
| 開始%B                                                                                                | 0                              |
| 最終%B                                                                                                | 100                            |
| グラジエント時間                                                                                            | 2分                             |
| 流速                                                                                                  | 1 mL/分                         |
| 波長                                                                                                  | 220                            |
| 溶媒ペア                                                                                                | 水-メタノール-TFA                    |
| カラム                                                                                                 | PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 30mm 3um |

30

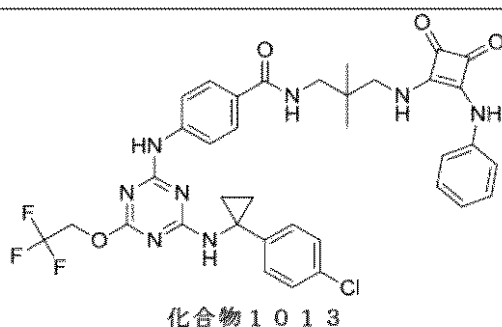
40

【表 19】



|                           |                                |
|---------------------------|--------------------------------|
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値 | 796.3                          |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値 | 796.5                          |
| 保持時間                      | 2.11分                          |
| LC条件                      |                                |
| 溶媒A                       | 90%水-10%メタノール-0.1%TFA          |
| 溶媒B                       | 10%水-90%メタノール-0.1%TFA          |
| 開始%B                      | 0                              |
| 最終%B                      | 100                            |
| グラジエント時間                  | 2分                             |
| 流速                        | 1 mL/分                         |
| 波長                        | 220                            |
| 溶媒ペア                      | 水-メタノール-TFA                    |
| カラム                       | PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 30mm 3um |

【表 20】

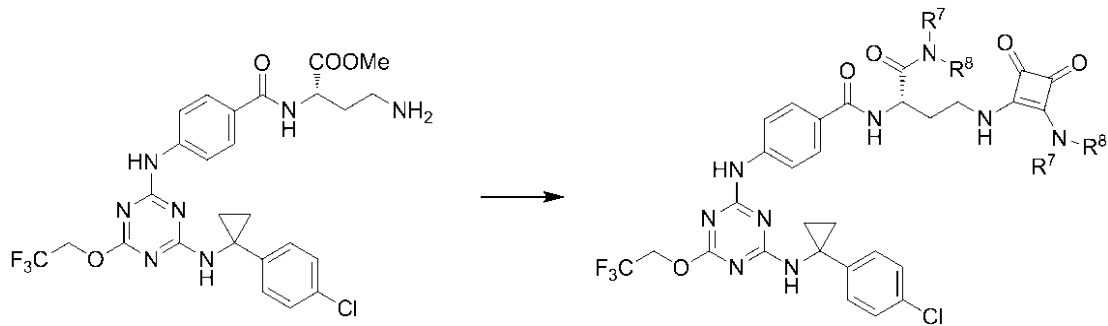


|                           |                                |
|---------------------------|--------------------------------|
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値 | 735.2                          |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値 | 735.3                          |
| 保持時間                      | 2.43分                          |
| LC条件                      |                                |
| 溶媒A                       | 90%水-10%メタノール-0.1%TFA          |
| 溶媒B                       | 10%水-90%メタノール-0.1%TFA          |
| 開始%B                      | 0                              |
| 最終%B                      | 100                            |
| グラジエント時間                  | 2分                             |
| 流速                        | 1 mL/分                         |
| 波長                        | 220                            |
| 溶媒ペア                      | 水-メタノール-TFA                    |
| カラム                       | PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 30mm 3um |

【 0 0 7 1 】

(S)-メチル 4-アミノ-2-(4-((4-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)ブタノエートからの請求項 I を製造する基本手順：

## 【化 1 8】



10

(S) -メチル 4-アミノ-2-(4-(4-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)アミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)ブタノエート (1 eq.) および 3,4-ジエトキシシクロブタン-3-エン-1,2-ジオンまたは 3,4-ジメトキシシクロブタン-3-エン-1,2-ジオン (1~2 eq.) のエタノール中混合物を 100℃~130℃で 16 時間加熱した。その後、アミン (10~20 eq.) および  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (20 eq.) を加え、得られた混合物を 100℃~130℃で 1~16 時間加熱した。混合物を分取 HPLC システムで精製した。

## 【表 2 1】

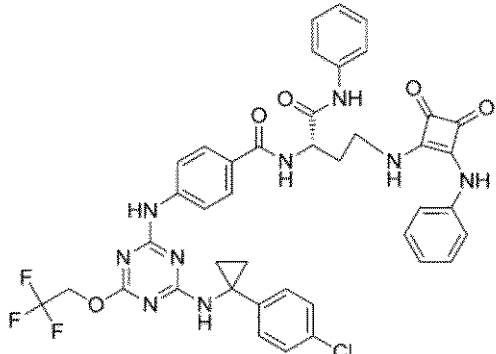
20

|                           |                                |
|---------------------------|--------------------------------|
| <p>化合物 1011</p>           |                                |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値 | 782.3                          |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値 | 782.4                          |
| 保持時間                      | 2.29分                          |
| LC条件                      |                                |
| 溶媒A                       | 90%水-10%メタノール-0.1%TFA          |
| 溶媒B                       | 10%水-90%メタノール-0.1%TFA          |
| 開始%B                      | 0                              |
| 最終%B                      | 100                            |
| グラジエント時間                  | 2分                             |
| 流速                        | 1 mL/分                         |
| 波長                        | 220                            |
| 溶媒ペア                      | 水-メタノール-TFA                    |
| カラム                       | PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 30mm 3μm |

30

40

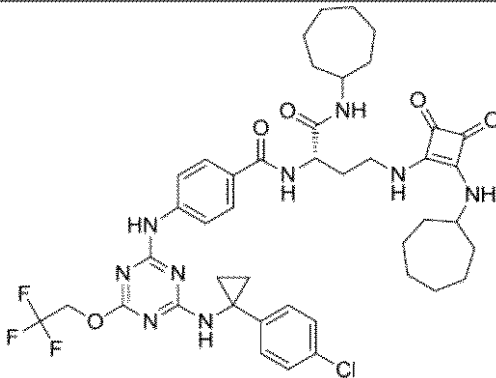
【表 2 2】

|                                                                                                      |                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|  <p>化合物 1 0 1 4</p> |                                 |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値                                                                            | 826. 2                          |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値                                                                            | 826. 4                          |
| 保持時間                                                                                                 | 2. 56分                          |
| LC条件                                                                                                 |                                 |
| 溶媒A                                                                                                  | 90%水-10%メタノール-0. 1%TFA          |
| 溶媒B                                                                                                  | 10%水-90%メタノール-0. 1%TFA          |
| 開始%B                                                                                                 | 0                               |
| 最終%B                                                                                                 | 100                             |
| グラジエント時間                                                                                             | 2分                              |
| 流速                                                                                                   | 1 mL/分                          |
| 波長                                                                                                   | 220                             |
| 溶媒ペア                                                                                                 | 水-メタノール-TFA                     |
| カラム                                                                                                  | PHENOMENEX-LUNA 2. 0 X 30mm 3um |

10

20

【表 2 3】

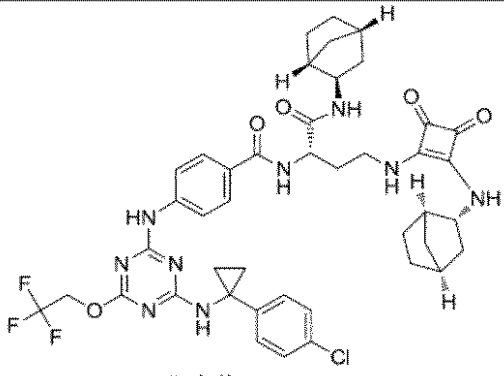
|                                                                                                        |                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|  <p>化合物 1 0 1 8</p> |                                 |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値                                                                              | 866. 4                          |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値                                                                              | 866. 5                          |
| 保持時間                                                                                                   | 2. 57分                          |
| LC条件                                                                                                   |                                 |
| 溶媒A                                                                                                    | 90%水-10%メタノール-0. 1%TFA          |
| 溶媒B                                                                                                    | 10%水-90%メタノール-0. 1%TFA          |
| 開始%B                                                                                                   | 0                               |
| 最終%B                                                                                                   | 100                             |
| グラジエント時間                                                                                               | 2分                              |
| 流速                                                                                                     | 1 mL/分                          |
| 波長                                                                                                     | 220                             |
| 溶媒ペア                                                                                                   | 水-メタノール-TFA                     |
| カラム                                                                                                    | PHENOMENEX-LUNA 2. 0 X 30mm 3um |

30

40

50

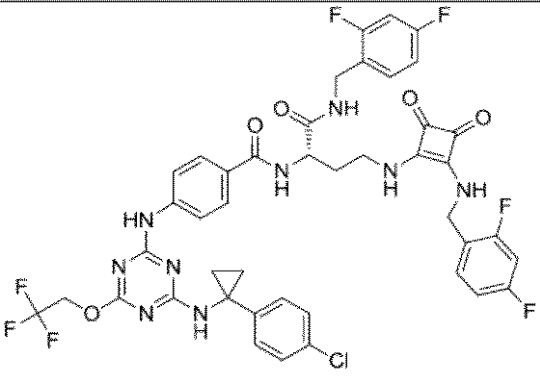
【表 2 4】

|                                                                                                      |                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|  <p>化合物 1 0 1 9</p> |                                |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値                                                                            | 862.3                          |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値                                                                            | 862.5                          |
| 保持時間                                                                                                 | 2.51分                          |
| LC条件                                                                                                 |                                |
| 溶媒A                                                                                                  | 90%水-10%メタノール-0.1%TFA          |
| 溶媒B                                                                                                  | 10%水-90%メタノール-0.1%TFA          |
| 開始%B                                                                                                 | 0                              |
| 最終%B                                                                                                 | 100                            |
| グラジエント時間                                                                                             | 2分                             |
| 流速                                                                                                   | 1 mL/分                         |
| 波長                                                                                                   | 220                            |
| 溶媒ペア                                                                                                 | 水-メタノール-TFA                    |
| カラム                                                                                                  | PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 30mm 3um |

10

20

【表 2 5】

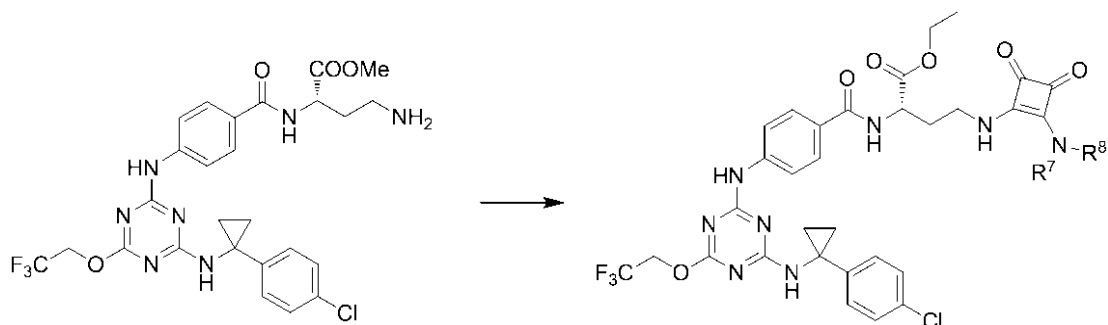
|                                                                                                        |                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|  <p>化合物 1 0 2 0</p> |                               |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値                                                                              | 926.2                         |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値                                                                              | 926.6                         |
| 保持時間                                                                                                   | 1.91分                         |
| LC条件                                                                                                   |                               |
| 溶媒A                                                                                                    | 5%ACN:95%水:10mM酢酸アンモニウム       |
| 溶媒B                                                                                                    | 95%ACN:5%水:10mM酢酸アンモニウム       |
| 開始%B                                                                                                   | 0                             |
| 最終%B                                                                                                   | 100                           |
| グラジエント時間                                                                                               | 2分                            |
| 流速                                                                                                     | 1 mL/分                        |
| 波長                                                                                                     | 220                           |
| 溶媒ペア                                                                                                   | ACN:水:酢酸アンモニウム                |
| カラム                                                                                                    | Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u |

30

40

(S)－メチル 4－アミノ－2－（4－（（4－（（1－（4－クロロフェニル）シクロプロピル）アミノ）－6－（2，2，2－トリフルオロエトキシ）－1，3，5－トリアジン－2－イル）アミノ）ベンズアミド）ブタノエートからの請求項 I を製造する基本手順：

【化 1 9】



10

(S)－メチル 4－アミノ－2－（4－（（4－（（1－（4－クロロフェニル）シクロプロピル）アミノ）－6－（2，2，2－トリフルオロエトキシ）－1，3，5－トリアジン－2－イル）アミノ）ベンズアミド）ブタノエート（1 eq.）および3，4－ジエトキシシクロブタン－3－エン－1，2－ジオンまたは3，4－ジメトキシシクロブタン－3－エン－1，2－ジオン（1～2 eq.）のエタノール中混合物を100℃～130℃で16時間加熱した。その後、アミン（10～20 eq.）および  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ （20 eq.）を加え、得られた混合物を室温で16～72時間加熱した。混合物を分取HPLCシステムで精製した。

20

【表 2 6】

|                           |                                |
|---------------------------|--------------------------------|
| <p>化合物 1 0 2 2</p>        |                                |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値 | 799.3                          |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値 | 799.4                          |
| 保持時間                      | 2.43分                          |
| LC条件                      |                                |
| 溶媒A                       | 90%水-10%メタノール-0.1%TFA          |
| 溶媒B                       | 10%水-90%メタノール-0.1%TFA          |
| 開始%B                      | 0                              |
| 最終%B                      | 100                            |
| グラジエント時間                  | 2分                             |
| 流速                        | 1 mL/分                         |
| 波長                        | 220                            |
| 溶媒ペア                      | 水-メタノール-TFA                    |
| カラム                       | PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 30mm 3um |

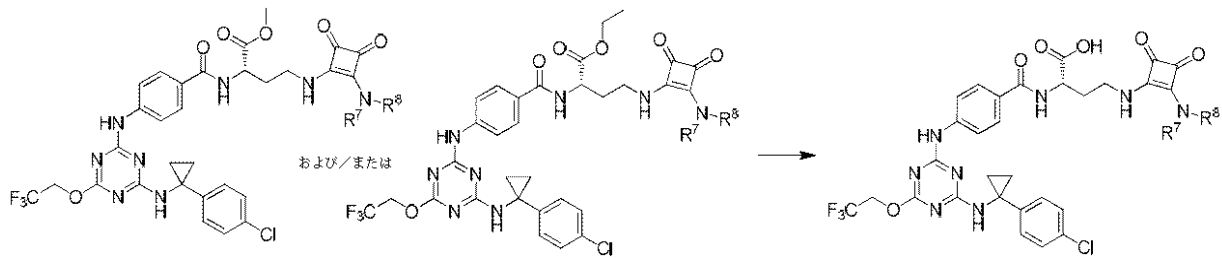
30

40

【0073】

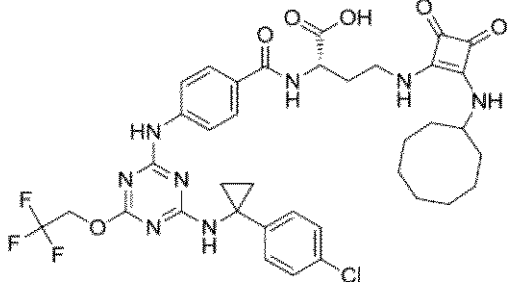
エステルからの請求項 I を製造する基本手順：

## 【化 20】

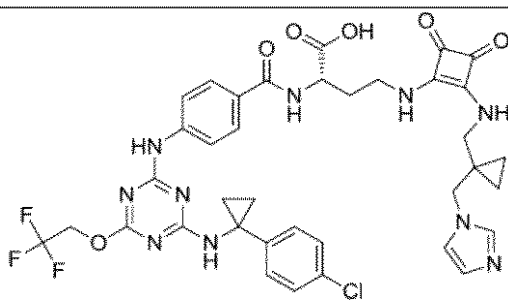


$K_2CO_3$  (2 eq.) をメチルエステル誘導体および／またはエチルエステル誘導体 (1 eq.) の EtOH および水中溶液に加えた。反応液を室温で 16 時間攪拌し、固体をろ過により除去した。ろ液を分取 HPLC システムで精製した。

## 【表 27】

|                                                                                                                               |                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|  <p style="text-align: center;">化合物 1012</p> |                                |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値                                                                                                     | 785.3                          |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値                                                                                                     | 785.3                          |
| 保持時間                                                                                                                          | 2.45分                          |
| LC条件                                                                                                                          |                                |
| 溶媒A                                                                                                                           | 90%水-10%メタノール-0.1%TFA          |
| 溶媒B                                                                                                                           | 10%水-90%メタノール-0.1%TFA          |
| 開始%B                                                                                                                          | 0                              |
| 最終%B                                                                                                                          | 100                            |
| グラジエント時間                                                                                                                      | 2分                             |
| 流速                                                                                                                            | 1 mL/分                         |
| 波長                                                                                                                            | 220                            |
| 溶媒ペア                                                                                                                          | 水-メタノール-TFA                    |
| カラム                                                                                                                           | PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 30mm 3μm |

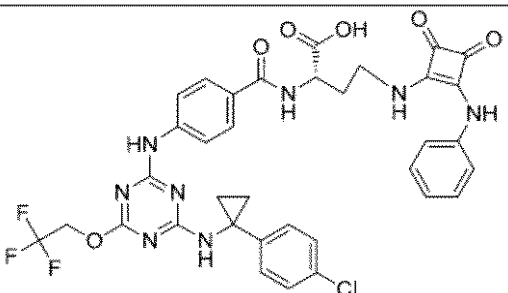
【表 2 8】

|                                                                                                      |                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|  <p>化合物 1 0 1 5</p> |                                |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値                                                                            | 809.3                          |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値                                                                            | 809.4                          |
| 保持時間                                                                                                 | 2.04分                          |
| LC条件                                                                                                 |                                |
| 溶媒A                                                                                                  | 90%水-10%メタノール-0.1%TFA          |
| 溶媒B                                                                                                  | 10%水-90%メタノール-0.1%TFA          |
| 開始%B                                                                                                 | 0                              |
| 最終%B                                                                                                 | 100                            |
| グラジエント時間                                                                                             | 2分                             |
| 流速                                                                                                   | 1 mL/分                         |
| 波長                                                                                                   | 220                            |
| 溶媒ペア                                                                                                 | 水-メタノール-TFA                    |
| カラム                                                                                                  | PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 30mm 3um |

10

20

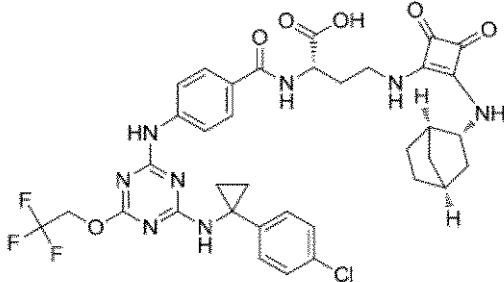
【表 2 9】

|                                                                                                        |                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|  <p>化合物 1 0 1 6</p> |                                |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値                                                                              | 751.2                          |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値                                                                              | 751.3                          |
| 保持時間                                                                                                   | 2.29分                          |
| LC条件                                                                                                   |                                |
| 溶媒A                                                                                                    | 90%水-10%メタノール-0.1%TFA          |
| 溶媒B                                                                                                    | 10%水-90%メタノール-0.1%TFA          |
| 開始%B                                                                                                   | 0                              |
| 最終%B                                                                                                   | 100                            |
| グラジエント時間                                                                                               | 2分                             |
| 流速                                                                                                     | 1 mL/分                         |
| 波長                                                                                                     | 220                            |
| 溶媒ペア                                                                                                   | 水-メタノール-TFA                    |
| カラム                                                                                                    | PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 30mm 3um |

30

40

【表 3 0】

|                                                                                                  |                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <br>化合物 1 0 1 7 |                               |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 計算値                                                                        | 769.2                         |
| MS (M+H) <sup>+</sup> 実測値                                                                        | 769.5                         |
| 保持時間                                                                                             | 1.53分                         |
| LC条件                                                                                             |                               |
| 溶媒A                                                                                              | 5%ACN:95%水:10mM酢酸アンモニウム       |
| 溶媒B                                                                                              | 95%ACN:5%水:10mM酢酸アンモニウム       |
| 開始%B                                                                                             | 0                             |
| 最終%B                                                                                             | 100                           |
| グラジエント時間                                                                                         | 2分                            |
| 流速                                                                                               | 1 mL/分                        |
| 波長                                                                                               | 220                           |
| 溶媒ペア                                                                                             | ACN:水:酢酸アンモニウム                |
| カラム                                                                                              | Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u |

10

20

## 【0074】

## 生物学的方法

感染試験 標準化された方法 (Bartosch, B., Dubuisson, J. and Cosset, F.-L. J. Exp. Med. 2003, 197:633-642) を用いて製造された H C V 疑似粒子を、マウス白血病ウイルスカプシドおよびポリメラーゼタンパク質を発現するプラスミド、ルシフェラーゼ受容体遺伝子をエンコードしている M L V ゲノム、ならびに H C V または水疱性口内炎ウイルス (V S V) いずれか由来のエンベロープ糖タンパク質を用いて 2 9 3 T 細胞のリボソームに基づくトランスフェクション手順によって作成した。遺伝子型 1 a H C V E 1 および E 2 のエンベロープのコード配列を、H 7 7 C 単離株 (GenBank 登録番号 AF009606) から得た。疑似粒子を含む培地をトランスフェクション 3 日後に採取し、ろ過して、ウイルスストックとして -20℃ で保存した。感染を 3 8 4 ウェルプレートで  $1 \times 10^4$  H u h 7 細胞/ウェルと疑似粒子を試験阻害剤の有無で混合することにより実施し、その後 37℃ でインキュベートした。宿主細胞への疑似粒子の侵入度を反映するルシフェラーゼ活性を感染 2 日後に測定した。H C V 阻害に対する化合物の特異性を、V S V 疑似粒子感染の阻害を評価することにより測定した。

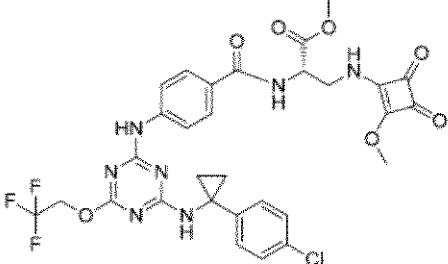
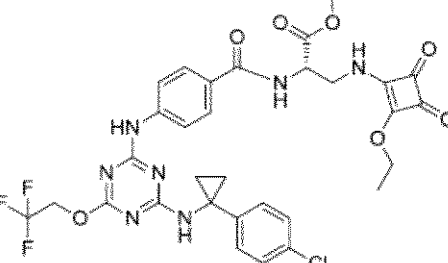
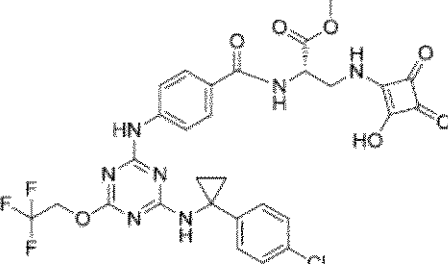
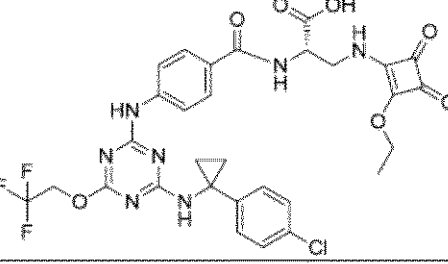
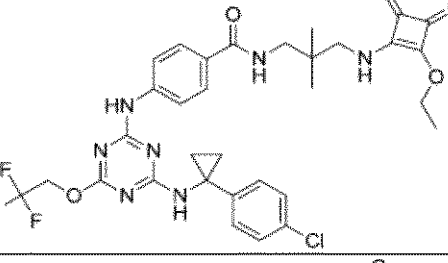
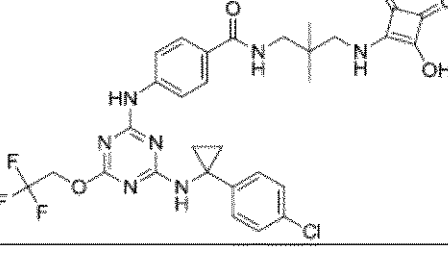
30

## 【0075】

化合物およびデータ解析 試験化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) で 3 倍に段階希釈し、50.0 μM ~ 0.04 pM の試験における最終濃度範囲を得た。最大活性 (100% の対照群) およびバックグラウンドを、DMSO を含むが阻害剤を含まない対照群のウェルまたは感染させていないウェルからそれぞれ得た。化合物の試験ウェルそれぞれにおける個々のシグナルをバックグラウンド除去後の平均化した対照群の値で割り算し、活性のパーセントを決めるために 100% 換算した。試験を繰り返し回数 2 回で実施し、平均 E C <sub>50</sub> 値 (50% のウイルス複製阻害が達成された濃度を表す) を計算した。化合物の E C <sub>50</sub> データを、0.01 ~ 10 以下 nM のときは A と、10 未満 ~ 1000 nM のときは B と表記する。化合物の代表的なデータを表 2 に記載する。

40

【表 3 1】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | EC <sub>50</sub><br>(1a, nM) | EC <sub>50</sub><br>(1a, nM) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1001      |    | 117.20                       | B                            |
| 1002      |    |                              | B                            |
| 1003      |   | 47.00                        | B                            |
| 1004      |  |                              | B                            |
| 1005      |  |                              | A                            |
| 1006      |  | 0.52                         | A                            |

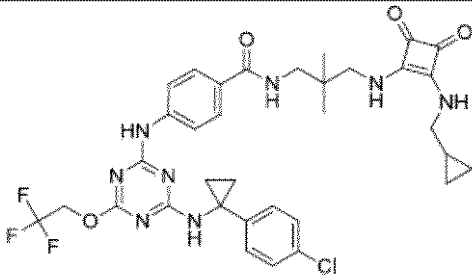
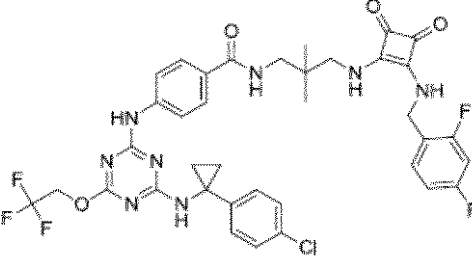
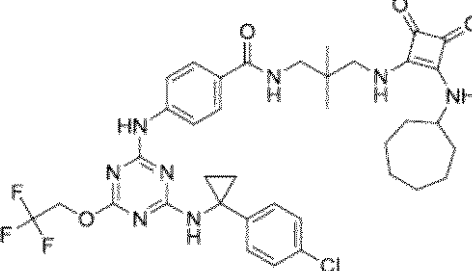
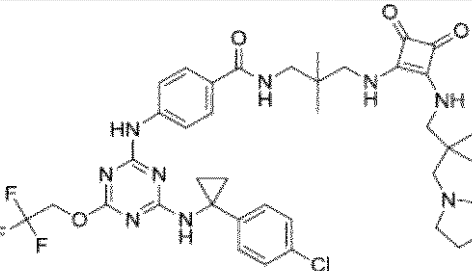
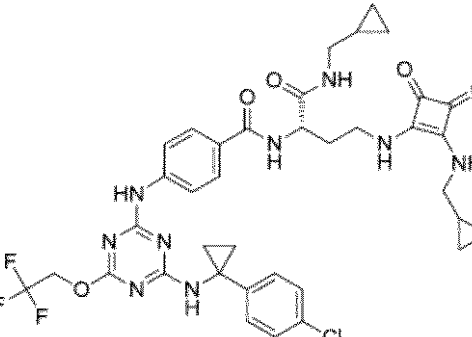
10

20

30

40

【表 3 2】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | EC <sub>50</sub><br>(1a, nM) | EC <sub>50</sub><br>(1a, nM) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1007      |    |                              | A                            |
| 1008      |    | 0.050                        | A                            |
| 1009      |   |                              | A                            |
| 1010      |  |                              | A                            |
| 1011      |  | 5.98                         | A                            |

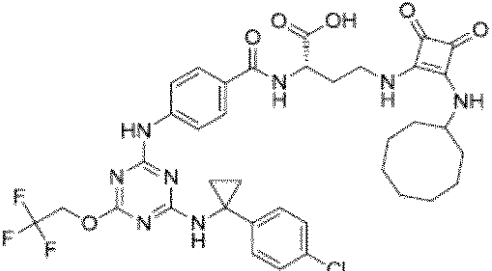
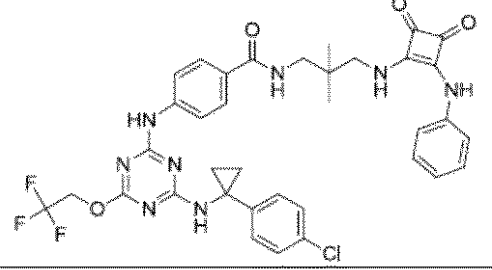
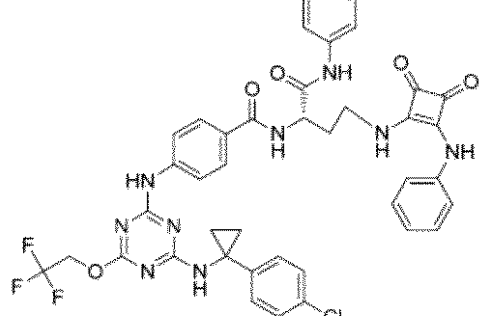
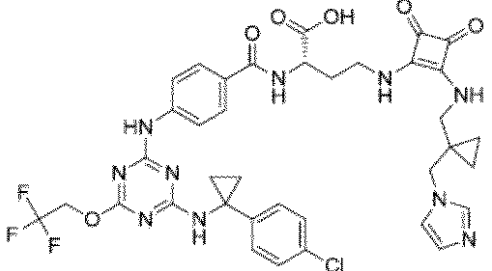
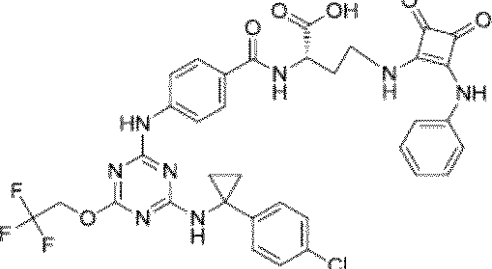
10

20

30

40

【表 3 3】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | EC <sub>50</sub><br>(1a, nM) | EC <sub>50</sub><br>(1a, nM) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1012      |    |                              | A                            |
| 1013      |    |                              | A                            |
| 1014      |   |                              | B                            |
| 1015      |  | 6.55                         | A                            |
| 1016      |  |                              | A                            |

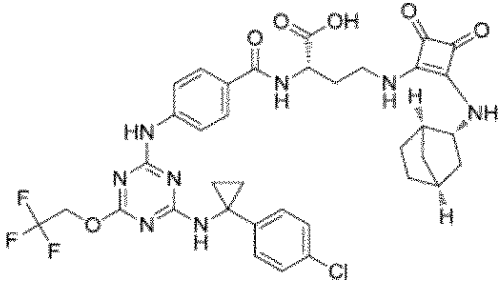
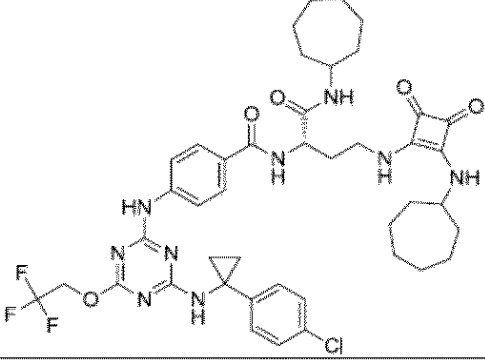
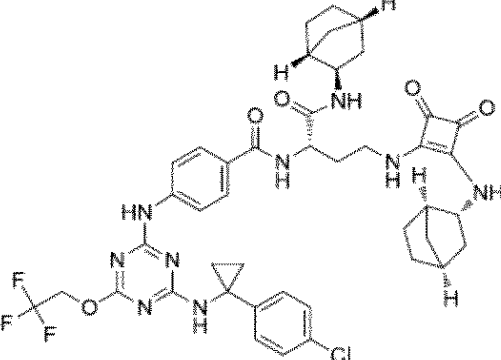
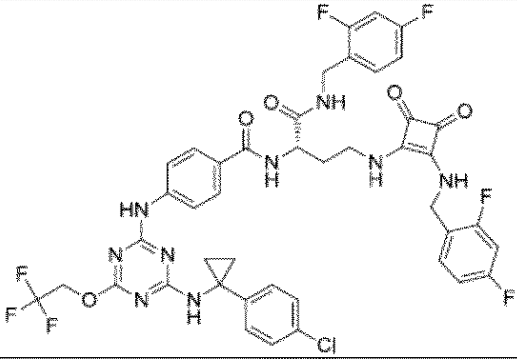
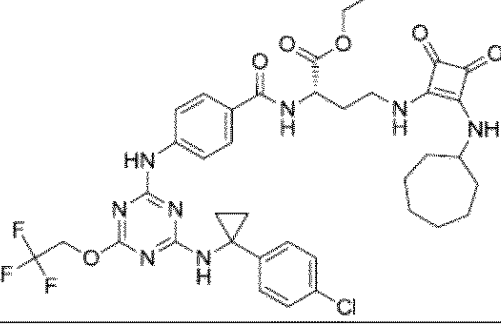
10

20

30

40

【表 3 4】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | EC <sub>50</sub><br>(1a, nM) | EC <sub>50</sub><br>(1a, nM) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1017      |    |                              | A                            |
| 1018      |    |                              | A                            |
| 1019      |   |                              | B                            |
| 1020      |  |                              | A                            |
| 1021      |  | 1.24                         | A                            |

本発明は前述の例示的な実施例に限定されず、そしてその本質的特性から逸脱することなく他の特定の形態において具体化することができることが当業者には明白であろう。従って該実施例は、あらゆる点で、制限するものではなく例示的なものとしてみなされ、そして、前述の実施例に対してよりはむしろ特許請求の範囲を参照すべきであり、従って、特許請求の範囲と均等の意味および範囲内となる全ての変更を包含すると意図することが望ましい。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/012650

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D251/52 A61P31/12 A61K31/53  
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 A61P A61K

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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                   | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | US 7 163 943 B2 (TIMMER RICHARD T [US] ET AL) 16 January 2007 (2007-01-16)<br>column 61 - column 66; claims; figure 84;<br>examples 110,127<br>----- | 1,4,7-9               |
| A         | WO 2012/141704 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; WANG TAO [US]; PENDRI ANNAPURNA [US]; ZH) 18 October 2012 (2012-10-18)<br>claims<br>-----           | 1-9                   |
| X         | EP 1 674 457 A1 (GPC BIOTECH AG [DE])<br>28 June 2006 (2006-06-28)<br>paragraph [0145]; claims; compounds SQ-5,<br>SQ-16<br>-----<br>-/-             | 1-9                   |

☒ 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

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 October 2014

Date of mailing of the international search report

16/10/2014

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

Härtinger, Stefan

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/012650

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                    |                       |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                 | Relevant to claim No. |
| X                                                    | WO 2009/012375 A2 (WYETH CORP [US];<br>LOVERING FRANK ELDRIDGE [US]; KIRINCICH<br>STEVEN JOHN [])<br>22 January 2009 (2009-01-22)<br>page 34, line 5; claims; example 213<br>----- | 1-9                   |
| A                                                    | US 2010/173910 A1 (LIBERATORE ANNE-MARIE<br>[FR] ET AL) 8 July 2010 (2010-07-08)<br>paragraph [0030]; claims<br>-----                                                              | 1-9                   |
| Y                                                    | WO 01/47897 A1 (PHARMACOEPIA INC [US];<br>SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US])<br>5 July 2001 (2001-07-05)<br>page 15, paragraph 7; claims; examples<br>-----                             | 1,4,7-9               |
| Y                                                    | WO 02/079187 A1 (DONG WHA PHARM IND CO LTD<br>[KR]; CHUNG YONG-HO [KR]; LEE CHI-WOO<br>[KR];) 10 October 2002 (2002-10-10)<br>page 1 - page 2; claims; examples<br>-----           | 1,4,7-9               |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2014/012650

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

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

see additional sheet

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

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2014/012650

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 2, 3, 5, 6(completely); 1, 4, 7-9(partially)

Compounds wherein Ar1 is substituted with a R5 containing moiety

---

2. claims: 1, 4, 7-9(all partially)

Compounds wherein Ar1 is unsubstituted or substituted with 1-3 substituents not containing R5

---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/012650

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date         |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------------|
| US 7163943                                | B2                  | 16-01-2007                 | US 2004209880 A1 21-10-2004 |
|                                           |                     |                            | US 2005137196 A1 23-06-2005 |
|                                           |                     |                            | US 2007004729 A1 04-01-2007 |
| WO 2012141704                             | A1                  | 18-10-2012                 | EP 2697230 A1 19-02-2014    |
|                                           |                     |                            | WO 2012141704 A1 18-10-2012 |
| EP 1674457                                | A1                  | 28-06-2006                 | AT 432921 T 15-06-2009      |
|                                           |                     |                            | EP 1674457 A1 28-06-2006    |
|                                           |                     |                            | EP 2096107 A1 02-09-2009    |
|                                           |                     |                            | ES 2327840 T3 04-11-2009    |
| WO 2009012375                             | A2                  | 22-01-2009                 | NONE                        |
| US 2010173910                             | A1                  | 08-07-2010                 | AU 2008299744 A1 19-03-2009 |
|                                           |                     |                            | CA 2692702 A1 19-03-2009    |
|                                           |                     |                            | CN 101687817 A 31-03-2010   |
|                                           |                     |                            | EP 2178848 A1 28-04-2010    |
|                                           |                     |                            | FR 2918665 A1 16-01-2009    |
|                                           |                     |                            | JP 2010533209 A 21-10-2010  |
|                                           |                     |                            | KR 20100035711 A 06-04-2010 |
|                                           |                     |                            | RU 2010105064 A 20-08-2011  |
|                                           |                     |                            | US 2010173910 A1 08-07-2010 |
|                                           |                     |                            | WO 2009034258 A1 19-03-2009 |
| WO 0147897                                | A1                  | 05-07-2001                 | AT 449764 T 15-12-2009      |
|                                           |                     |                            | AU 2457201 A 09-07-2001     |
|                                           |                     |                            | AU 2735201 A 09-07-2001     |
|                                           |                     |                            | CA 2394727 A1 05-07-2001    |
|                                           |                     |                            | CA 2396693 A1 05-07-2001    |
|                                           |                     |                            | EP 1242385 A1 25-09-2002    |
|                                           |                     |                            | EP 1246823 A1 09-10-2002    |
|                                           |                     |                            | ES 2335265 T3 24-03-2010    |
|                                           |                     |                            | JP 4794793 B2 19-10-2011    |
|                                           |                     |                            | JP 2003519130 A 17-06-2003  |
|                                           |                     |                            | JP 2003519143 A 17-06-2003  |
|                                           |                     |                            | WO 0147897 A1 05-07-2001    |
|                                           |                     |                            | WO 0147921 A1 05-07-2001    |
| WO 02079187                               | A1                  | 10-10-2002                 | KR 20020076920 A 11-10-2002 |
|                                           |                     |                            | WO 02079187 A1 10-10-2002   |

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 K 38/00 (2006.01)</b> |  | A 6 1 K | 37/02 |             |
| <b>A 6 1 P 31/14 (2006.01)</b> |  | A 6 1 P | 31/14 |             |
| <b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b> |  | A 6 1 P | 43/00 | 1 2 1       |

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,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,LT,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 100156155  
弁理士 水原 正弘

(72)発明者 タオ・ワン  
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 チャン・チョンシン  
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ポール・マイケル・スコラ  
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

F ターム (参考) 4C063 AA01 BB09 CC43 DD25 EE01  
4C084 AA02 AA03 AA19 BA44 DA11 DA12 DA21 NA14 ZA751 ZB111  
ZB331 ZC751  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC64 GA07 GA12 GA16 MA01 MA02 MA04  
MA05 NA14 ZB33 ZC75