

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7126947号

(P7126947)

(45)発行日 令和4年8月29日(2022.8.29)

(24)登録日 令和4年8月19日(2022.8.19)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 207/34 (2006.01)

C 0 7 D 207/34

C S P

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

C 0 7 D 403/12

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/4439(2006.01)

A 6 1 K 31/4439

請求項の数 31 (全120頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-546884(P2018-546884)

(86)(22)出願日 平成29年3月9日(2017.3.9)

(65)公表番号 特表2019-507774(P2019-507774
A)

(43)公表日 平成31年3月22日(2019.3.22)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/021551

(87)国際公開番号 WO2017/156255

(87)国際公開日 平成29年9月14日(2017.9.14)

審査請求日 令和2年3月9日(2020.3.9)

(31)優先権主張番号 62/305,865

(32)優先日 平成28年3月9日(2016.3.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 504391260

エモリー ユニバーシティ

アメリカ合衆国 ジョージア 3 0 3 2 2

, アトランタ, クリフトン ロード

1 5 9 9, エヌイー, 4 ティーエイチ

フロア

(74)代理人 100079108

弁理士 稲葉 良幸

(74)代理人 100109346

弁理士 大貫 敏史

(74)代理人 100117189

弁理士 江口 昭彦

(74)代理人 100134120

弁理士 内藤 和彦

(72)発明者 シナジ, レイモンド エフ.

最終頁に続く

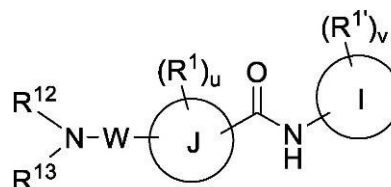
(54)【発明の名称】 抗ウイルス剤によるB型肝炎ウイルスの排除

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式：

【化1】



(V)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

R¹ 及び R¹ は、炭素と結合するとき、それらは、独立して、水素、ハロゲン、S F₅、C F₃、ヒドロキシ、N (R') S (O)₂ R'、S (O)₂ R'、S (O)₂ N (R')₂、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 ハロアルコキシ、C₂ - 6 アルケニル、シアノ、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 6 アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、C₁ - 6 アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、C₁ - 6 ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、または C₁ - 6 ヒドロキシアルキルであり、

R¹ 及び R¹ が、窒素と結合するとき、それらは、独立して、水素、C₂ - 6 アルコキシ、C₃ - 6 アルコキシアルキル、C₂ - 6 アルケニル、アルコキシカルボニル、カルボ

ニルアルキル、カルボニルアリール、 C_1-6 アルキル、ヘテロシクリルアルキル、 C_2-6 ヒドロキシアルキル、または $S(O)_2R'$ であり、

各 R' は、独立して、 H 、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_1-6 アルコキシ、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-6 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、もしくはアリールアルキルであるか、または2つの R' が同じ窒素原子上に存在する場合、それらは、一緒に、任意選択で N 、 O 、または S ヘテロ原子を含有する C_3-6 環を形成することができ、

H 以外の前記 R' 基は、任意選択で、1つ以上の置換基で置換されてもよく、これらの置換基は、独立して、ハロ、 C_1-6 ハロアルキル、 C_1-6 ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、酸ハロゲン化物、無水物、オキシム、ヒドロジン、カルバメート、ホスホン酸、またはホスホネートであり、

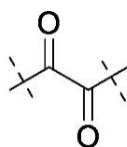
u 及び v は、独立して、0、1、2、3、4、または5であり、

I は、フェニル、1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、独立して、 N 、 O 、もしくは S である1、2、もしくは3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環、 C_4-14 二環式環、アルキルヘテロアリール、またはアルキルアリールであり、

J は、ピロリルであり、

W は、

【化2】



であり、

R^{12} は、 H 、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、または C_2-6 アルキニルであり、

R^{13} は、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、 C_4-14 二環式環、または独立して、 N 、 O 、もしくは S である0、1、もしくは2個のヘテロ原子を含有する6員架橋もしくはスピロ縮合環であり、

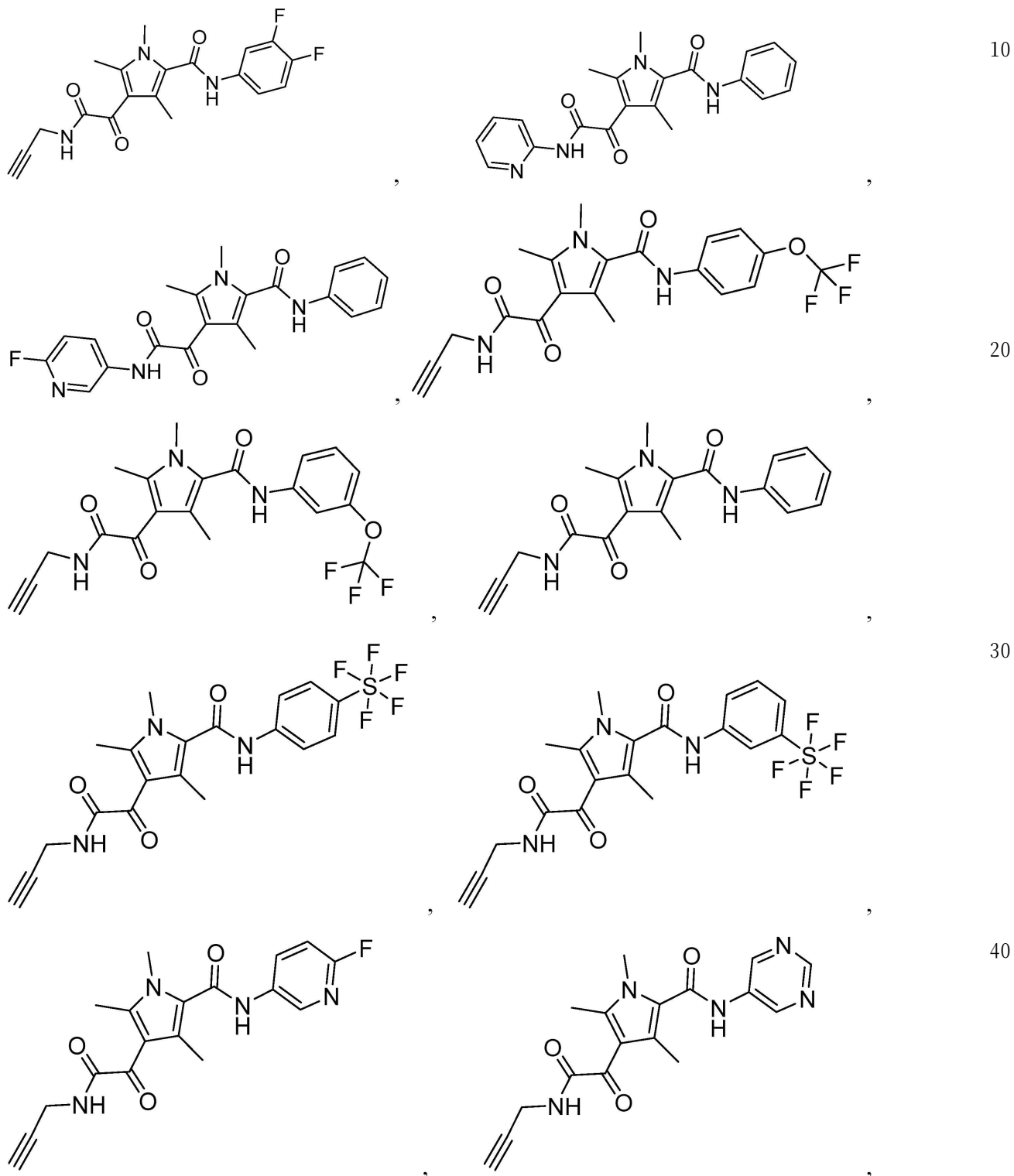
R^{13} は、任意選択で、各々が、独立して、水素、ハロゲン、 CF_3 、 SF_5 、ヒドロキシ、 $N(R')$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、 $C(O)R'$ 、 C_1-6 アルコキシ、 C_1-6 ハロアルコキシ、シアノ、アジド、 C_2-6 アルキニル、 C_3-6 アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、 C_1-6 アルキル、シクロアルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシル、ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、 C_1-6 ヒドロキシアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群から選択される、1つ以上の置換基で置換され、前記置換アリール及び置換ヘテロアリール上の置換基は、ハロゲン、 SF_5 、 CF_3 、ヒドロキシ、 $N(R')$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、 $C(O)R'$ 、 C_1-6 アルコキシ、シアノ、アジド、 C_2-6 アルキニル、 C_3-6 アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、及び C_1-6 アルキルからなる群から選択されるか、

あるいは R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合する窒素と一緒に、任意選択で、各々が、独立して、水素、ハロゲン、 CF_3 、ヒドロキシ、 $N(R')$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2$

R'、S(O)₂N(R')₂、C₁–6アルコキシ、シアノ、アジド、C₂–6アルキニル、C₃–6アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、C₁–6アルキル、アリーラルコシカルボニル、カルボキシ、C₁–6ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、及びC₁–6ヒドロシアルキルからなる群から選択される、1つ以上の置換基で置換された3～4員環を形成する、化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

【化3】



10

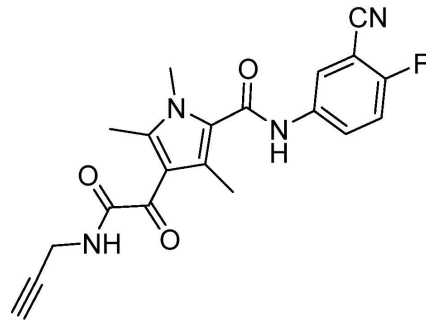
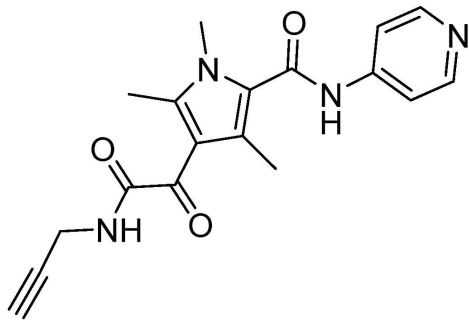
20

30

40

50

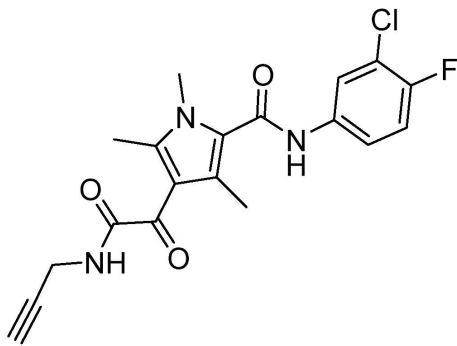
【化 4】



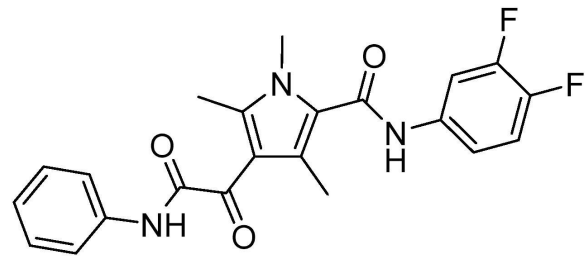
,

,

10

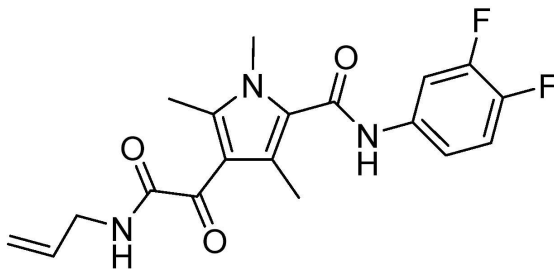


,

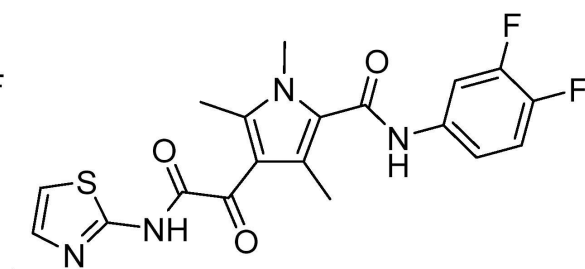


,

20

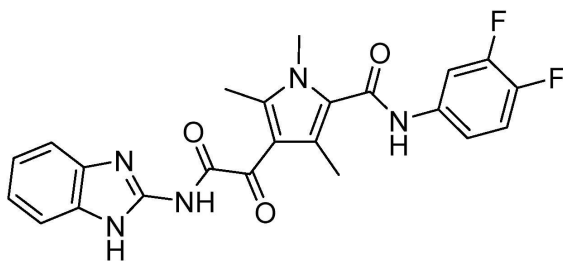


,



30

および



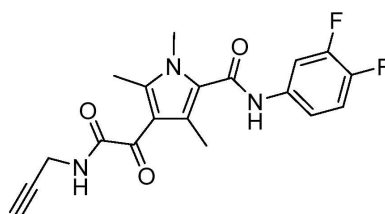
,

40

からなる群から選択される化合物、
またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

【化 5】

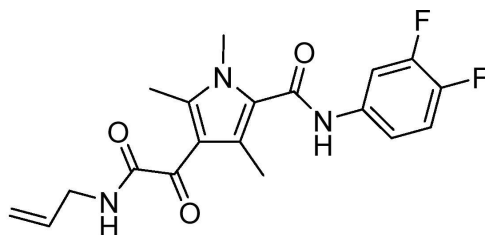


50

である、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

【化 6】

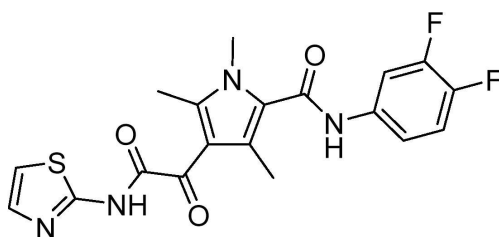


10

である、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

【化 7】

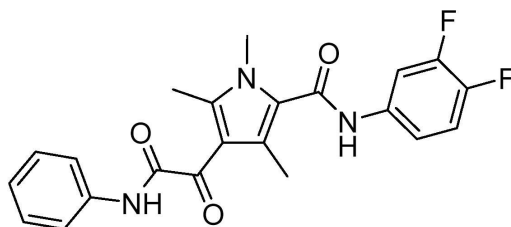


20

である、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

【化 8】



30

である、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R¹ 2 が水素である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R¹ 3 が C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、アリール又はヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R¹ 3 が C₂ - 6 アルケニルである、請求項 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R¹ 3 が C₂ - 6 アルキニルである、請求項 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

R¹ 3 がアリールである、請求項 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

R¹ 3 がヘテロアリールである、請求項 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

I がフェニルである、請求項 1 又は 7 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 14】

u が 3 である、請求項 1 又は 7 ～ 13 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

R¹ が C₁ - 6 アルキルである、請求項 1 又は 7 ～ 14 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

R¹ が C₁ アルキルである、請求項 15 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

v が 2 である、請求項 1 又は 7 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

R¹ がハロゲンである、請求項 1 又は 7 ～ 17 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

R¹ がフルオロである、請求項 18 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

請求項 1 ～ 19 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物であって、HBV 感染の治療、HBV 感染の予防、または HBV による感染の生物学的活性の低減のための薬学的組成物。

【請求項 21】

別の HBV ウイルス剤との組み合わせで使用することができる、請求項 20 に記載の薬学的組成物。

【請求項 22】

請求項 1 ～ 19 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物であって、ウエストナイルウイルス感染を治療する、ウエストナイルウイルス感染を予防する、またはウエストナイルウイルスによる感染の生物学的活性を低減するための薬学的組成物。

【請求項 23】

別の抗ウエストナイルウイルス剤との組み合わせで使用することができる、請求項 22 に記載の薬学的組成物。

【請求項 24】

請求項 1 ～ 19 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物であって、flaviviridae ウイルスに感染した宿主を治療する、1 つもしくはこれらのウイルスによる感染を予防する、または宿主におけるこれらのウイルスのうちの 1 つによる感染の生物学的活性を低減するための薬学的組成物。

【請求項 25】

別の抗 flaviviridae 剤との組み合わせで使用することができる、請求項 24 に記載の薬学的組成物。

【請求項 26】

前記ウイルスが、C 型肝炎ウイルス (HCV)、デング熱、ジカウイルス、及び黄熱からなる群から選択される、請求項 24 又は 25 に記載の薬学的組成物。

【請求項 27】

HDV 感染を抑制する、請求項 20 に記載の薬学的組成物。

【請求項 28】

請求項 1 ～ 19 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、HCV 及び休眠 HBV 感染の治療に使用するための、薬学的組成物であって、前記使用が更に 1 つ以上の抗 HCV 治療薬の使用を含む、薬学的組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 29】

経皮用組成物またはナノ粒子組成物である、請求項 20～28 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 30】

第 2 の抗ウイルス剤との組み合わせで使用することができる、請求項 20～29 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項 31】

前記第 2 の抗ウイルス剤が、ポリメラーゼ阻害剤、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、IMP DH 阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、免疫系治療薬、逆転写酵素阻害剤、TLR アゴニスト、siRNA、shRNA、Tal en、Crisper/Cas9、mi r（マイクロRNA）、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 30 に記載の薬学的組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、B 型肝炎ウイルス（HBV）感染を予防、治療、及び／または治療するための化合物、方法、及び組成物を対象とする。より具体的には、本発明は、具体的には、HBV 感染の治療における、置換芳香族／ヘテロ芳香族化合物、その薬学的に許容される塩、または他の誘導体、及びその使用を説明する。

【背景技術】

20

【0002】

B 型肝炎ウイルス（HBV）は、重篤なヒトの健康問題を引き起こし、ヒト癌の原因としてタバコに次いで第 2 位である。HBV が癌を誘導する機序は不明である。それが直接的に腫瘍発達をもたらす、または慢性炎症、硬変、及び感染に関連する細胞再生により間接的に腫瘍発達をもたらす可能性があるとして仮定される。

【0003】

宿主が典型的には感染を認識していない 2～6 ヶ月のインキュベーション期間の後、HBV 感染は、急性肝炎及び肝臓損傷を引き起こし、腹痛、黄疸、及びある特定の酵素の高血液レベルをもたらす場合がある。HBV は、肝臓の大部分が破壊される、急速に進行し、しばしば疾患の致死的な形態である、劇症肝炎を引き起こす場合がある。

30

【0004】

対象は、典型的には、HBV 感染の急性期から回復する。しかしながら、一部の患者において、ウイルスは、長期または不定期間にわたって複製を継続し、慢性感染を引き起こす。慢性感染は、慢性持続性肝炎を引き起こす場合がある。慢性持続性 HBV に感染した患者は、途上国において最も一般的である。1991 年半ばまでに、HBV の慢性保有者はアジアだけでおよそ 2.25 億人であり、世界的に保有者はほぼ 3 億人であった。慢性持続性肝炎は、疲労、肝硬変、及び原発性肝臓癌である肝細胞癌腫を引き起こす場合がある。

【0005】

産業国において、HBV 感染の高リスク群は、HBV 保持者またはそれらの血液試料と接触するものを含む。HBV の疫学は、HIV/AIDS と非常に類似しており、これが、HBV 感染が HIV に感染した患者または AIDS に罹患している患者の間で一般的である理由である。しかしながら、HBV は、HIV よりも伝染性である。

40

【0006】

現在、3TC（ラミブジン）、インターフェロンアルファ-2b、ペグインターフェロンアルファ-2a、ヘプセラ（アデホビルジビボキシル）、バラクルード（エンテカビル）、及び Tyze ka（テルビブジン）が、HBV 感染の治療に FDA 承認された薬物である。別のヌクレオシド、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩（TAF）（以前の GS-7340）は、現在、第 3 相試験中である。これらの薬物は全て、ウイルス負荷の低減において非常に有効であるが、これらの薬物のいずれも HBV の治療をもたらさない。加

50

えて、それらの影響は、薬物耐性、低有効性、及び忍容性の問題によって限られる場合がある。HBVの低治癒率は、少なくとも一部、感染した肝細胞の核における共有結合閉環DNA (cccDNA) の存在及び持続に起因する。

【0007】

したがって、ヌクレオシド類似体とは異なる機序により機能し、cccDNAとして既知のHBVの潜在型を低減することができる強力な安全な新しいHBV薬物に対する緊急の必要性が存在する。

【0008】

新しい抗ウイルス剤、これらの薬剤を含む組成物、及びHBVを治療し、薬物耐性HBVの出現を予防するためにこれらの薬剤を使用する治療方法を提供することが有利であろう。本発明は、かかる薬剤、組成物、及び方法を提供する。

【発明の概要】

【0009】

本発明は、宿主におけるHBV感染を予防、治療、及び／もしくは治癒する、または宿主におけるHBVの活性を低減するための化合物、方法、及び組成物を提供する。本方法は、HBV感染による感染を治療、治癒、または予防するために、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物の治療または予防有効量、またはHBV感染の生物学的活性を低減するのに十分な量を投与することを伴う。

【0010】

本化合物はまた、ウエストナイルウイルス (WNV)、及びC型肝炎ウイルス (HCV)、デング熱、ジカウイルスなどのflaviviridaeウイルスによるものを含む、他のウイルス感染を治療するためにも使用され得る。

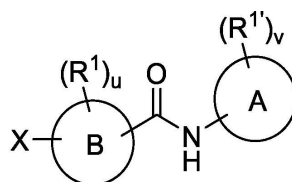
【0011】

薬学的組成物は、HBVに感染した宿主を治療するために、薬学的に許容される担体または賦形剤と組み合わせて、本明細書に記載される化合物のうちの1つ以上を含む。これらの化合物は、HBVのヌクレオシド及び非ヌクレオシド阻害剤と組み合わせて使用され得る。製剤は、少なくとも1つの他の治療薬をさらに含み得る。加えて、本発明は、かかる化合物を調製するためのプロセスを含む。

【0012】

一実施形態において、本化合物は、以下の式：

【化1】



(I)

を有するか、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグであり、式中、

Aは、フェニル、1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、もしくはSである1、2、もしくは3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環、C₄-1,4二環式環、アルキルヘテロアリアル、またはアルキルアリアルであり、

Bは、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する6もしくは7員環、または6もしくは7員架橋もしくはスピロ縮合環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する5員環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する4員環、あるいはC₅-1,4二環式環であり、

R¹及びR¹が、炭素と結合するとき、それらは、独立して、水素、ハロゲン (F、C

l、Br、及びIを含む)、SF₅、CF₃、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C₁–6アルコキシ、C₁–6ハロアルコキシ、C₂–6アルケニル、シアノ、C₂–6アルキニル、C₃–6アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、C₁–6アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、C₁–6ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、またはC₁–6ヒドロキシアルキルであり、

R¹及びR¹が、窒素と結合するとき、それらは、独立して、水素、C₂–6アルコキシ、C₃–6アルコキシアルキル、C₂–6アルケニル、アルコキシカルボニル、カルボニルアルキル、カルボニルアリール、C₁–6アルキル、ヘテロシクリルアルキル、C₂–6ヒドロキシアルキル、またはS(O)₂R'であり、

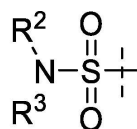
各R'は、独立して、H、C₁–6アルキル、C₁–6ハロアルキル、C₁–6アルコキシ、C₂–6アルケニル、C₂–6アルキニル、C₃–6シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、もしくはアリールアルキルであるか、または2つのR'が同じ窒素原子上に存在する場合、それらは、一緒に、任意選択でN、O、またはSヘテロ原子を含有するC₃–6環を形成することができ、

R'基は、任意選択で、1つ以上の置換基で置換されてもよく、これらの置換基は、当業者に既知であるように、例えば、Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991 (参照により本明細書に組み込まれる)に教示されるように、必要に応じて保護されないか、または保護されるかのいずれかで、独立して、ハロ、C₁–6ハロアルキル、C₁–6ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、酸ハロゲン化物、無水物、オキシム、ヒドロジン、カルバメート、ホスホン酸、またはホスホネートであり、

u及びvは、独立して、0、1、2、3、4、または5であり、

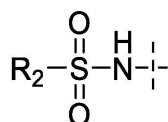
Xは、

【化2】



または

【化3】



であり、

R³は、H、C₁–6アルキル、C₁–6ハロアルキル、C₂–6アルケニル、またはC₂–6アルキニルであり、

R²は、C₁–6アルキル、C₁–6ハロアルキル、C₂–8アルコキシアルキル、C₂–6アルケニル、C₂–6アルキニル、アリール、例えばフェニル、ヘテロアリール(1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、及び独立して、N、O、またはSである1、2、または3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環を含む)、アルキルアリール、アリールアルキル、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する、6員環、または6員架橋もしくはスピロ縮合環、独立

10

20

30

40

50

して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する7員架橋もしくはスピロ縮合環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する5員環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する4員環、シクロアルキル、アルキルヘテロアリール、あるいはアルキルアリールであり、

R²は、任意選択で、1つ以上の置換基で置換される（これらは各々、独立して、ハロゲン（F、Cl、Br、及びIを含む）、CF₃、SF₅、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C₁–6アルコキシ、C₁–6ハロアルコキシ、シアノ、アジド、C₂–6アルキニル、C₃–6アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、C₁–6アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、C₁–6ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、もしくはC₁–6ヒドロキシアルキルである）か、または任意選択で、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、もしくは置換ヘテロアリールで置換され、この置換アリール及び置換ヘテロアリール上の置換基は、ハロゲン、SF₅、CF₃、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C(O)R'、C₁–6アルコキシ、シアノ、アジド、C₂–6アルキニル、C₃–6アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、及びC₁–6アルキルからなる群から選択される。

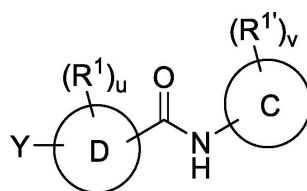
あるいは

R²及びR³は、それらが結合する窒素と一緒に、6～10員二環式もしくは架橋環、3～8飽和環、または5員不飽和環を形成することができ、かかる二環式、架橋、飽和、及び不飽和環は、任意選択で、1つ以上の追加のヘテロ原子を含有し、ここで、各々が、独立して、O、S、またはNであり、任意選択で、1つ以上の置換基で置換され、各々が、独立して、ハロゲン（F、Cl、Br、Iを含む）、CF₃、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C₁–6アルコキシ、シアノ、アジド、C₂–6アルキニル、C₃–6アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、C₁–6アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、C₁–6ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、またはC₁–6ヒドロキシアルキルである。

【0013】

第2の実施形態において、本化合物は、以下の式：

【化4】



(I I)

を有するか、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグであり、式中、

R¹及びR¹は、式Iに関して定義される通りであり、

u及びvは、独立して、0、1、2、3、4、または5であり、

Cは、フェニル、1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、もしくはSである1、2、もしくは3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環、C₄–1₄二環式環、アルキルアリール、またはアルキルヘテロアリールであり、

Dは、フェニル、1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、もしくはSである1、2、もしくは3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環、またはC₅–1₄二環式環であり、

Yは、

10

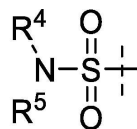
20

30

40

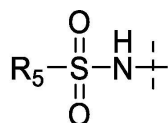
50

【化 5】



または

【化 6】



10

であり、

R⁴ は、H、または C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニルであり、一実施形態において、R⁴ は、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニルであり、

R⁵ は、アルキルアリール、アリールアルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、アリール、例えばフェニル、ヘテロアリール（1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、及び独立して、N、O、またはSである1、2、または3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環を含む）、及び独立して、N、O、もしくはSである0、1、もしくは2個のヘテロ原子を含有する6員架橋もしくはスピロ縮合環であり、一実施形態において、R⁵ は、アルキルアリール、アリールアルキル、フェニル、5もしくは6員ヘテロアリール、または独立して、N、O、もしくはSである0、1、もしくは2個のヘテロ原子を含有する6員架橋もしくはスピロ縮合環であり、

20

R⁵ は、任意選択で、1つ以上の置換基で置換される（これらの各々が、独立して、ハロゲン（F、Cl、Br、及びIを含む）、CF₃、SF₅、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 ハロアルコキシ、シアノ、アジド、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 6 アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、C₁ - 6 アルキル、シクロアルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、C₁ - 6 ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、もしくはC₁ - 6 ヒドロキシアルキルである）か、またはアリール、置換アリール、ヘテロアリール、もしくは置換ヘテロアリールで置換され、この置換アリール及び置換ヘテロアリール上の置換基は、ハロゲン、SF₅、CF₃、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C(O)R'、C₁ - 6 アルコキシ、シアノ、アジド、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 6 アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、及びC₁ - 6 アルキルからなる群から選択され、

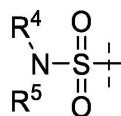
30

一実施形態において、Cがフェニルである場合、Dは、フェニルもしくは5員環ヘテロアリールではなく、別の実施形態において、Cがフェニルであり、Dがフェニルまたは5員環ヘテロアリールである場合、R⁵ は、アルキルアリール、アルケニル、または6員架橋環ではないか、

あるいはYが、

40

【化 7】



であるとき、R⁴ 及びR⁵ は、それらが結合する窒素と一緒に、任意選択で、1つ以上の置換基で置換された3～4員環を形成し、それらの各々が、独立して、ハロゲン（F、Cl、Br、及びIを含む）、CF₃、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C₁ - 6 アルコキシ、シアノ、アジド、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 6 アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル

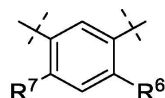
50

ル、C₁－6アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、C₁－6ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、またはC₁－6ヒドロキシアルキルである。

【0014】

一実施形態において、Dは、

【化8】



であり、式中、R⁶は、H、Cl、F、またはBrであり、R⁷は、H、メチル、F、またはClである。

【0015】

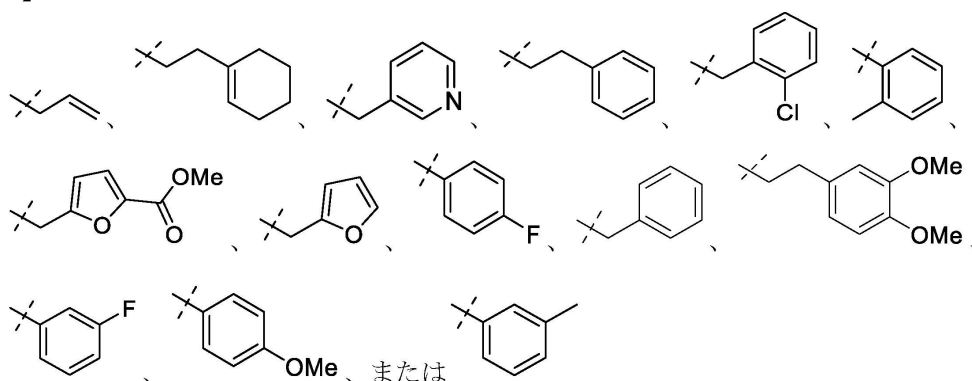
この実施形態の一態様において、Yは、

【化9】



であり、R⁵は、

【化10】

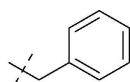


ではない。

【0016】

この実施形態の別の態様において、R⁴がエチルであるとき、R⁵は、

【化11】

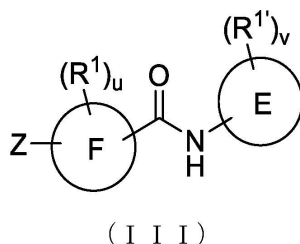


ではない。

【0017】

第3の実施形態において、本化合物は、以下の式：

【化12】



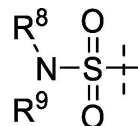
を有するか、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグであり、式中、R¹及びR¹は、式Iに関して定義される通りであり、u及びvは、独立して、0、1、2、3、4、または5であり、

E は、1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、各々が、独立して、N、O、もしくはSである、1、2、もしくは3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環、C₄ - 1 4二環式環、アルキルヘテロアリール、またはアルキルアリールであり、

F は、独立して、N、O、もしくはSである1、2、もしくは3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環、またはC₄ - 1 4二環式環であり、

Z は、

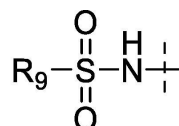
【化13】



10

または

【化14】



であり、

R⁸ は、H、C₁ - 6アルキル、C₁ - 6ハロアルキル、C₂ - 6アルケニル、またはC₂ - 6アルキニルであり、

20

R⁹ は、C₁ - 6アルキル、C₁ - 6ハロアルキル、C₂ - 8アルコキシアルキル、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する、6員環、または6員架橋もしくはスピロ縮合環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する7員架橋もしくはスピロ縮合環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する5員環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する4員環、あるいは3員環であり、

R⁹ は、任意選択で、1つ以上の置換基で置換される（これらの各々が、独立して、ハロゲン（F、Cl、Br、及びIを含む）、CF₃、SF₅、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C₁ - 6アルコキシ、C₁ - 6ハロアルコキシ、シアノ、アジド、C₂ - 6アルキニル、C₃ - 6アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、C₁ - 6アルキル、シクロアルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、C₁ - 6ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、もしくはC₁ - 6ヒドロキシアルキルである）か、またはアリール、置換アリール、ヘテロアリール、もしくは置換ヘテロアリールで置換され、この置換アリール及び置換ヘテロアリール上の置換基は、ハロゲン、SF₅、CF₃、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C(O)R'、C₁ - 6アルコキシ、シアノ、アジド、C₂ - 6アルキニル、C₃ - 6アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、及びC₁ - 6アルキルからなる群から選択されるか、あるいは

30

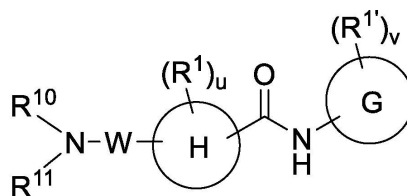
R⁸ 及び R⁹ は、それらが結合する窒素と一緒に、6～10員二環式もしくは架橋環、または3～8飽和環を形成することができ、かかる二環式、架橋、及び飽和環部分は、任意選択で、独立して、O、S、またはNである1つ以上の追加のヘテロ原子を含有し、かつ任意選択で、各々が、独立して、ハロゲン（F、Cl、Br、及びIを含む）、CF₃、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C₁ - 6アルコキシ、シアノ、アジド、C₂ - 6アルキニル、C₃ - 6アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、C₁ - 6アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、C₁ - 6ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、またはC₁ - 6ヒドロキシアルキルである1つ以上の置換基で置換される。

40

【0018】

50

第4の実施形態において、本化合物は、以下の式：
【化15】



(IV)

を有するか、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグであり、式中、
Gは、フェニル、1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、もしくはSである1、2、もしくは3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環、C₄ - 14二環式環、アルキルヘテロアリール、またはアルキルアリールであり、

Hは、フェニル、1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、もしくはSである、1、2、もしくは3個のヘテロ原子を任意選択で含有する6員非ヘテロ芳香族環、またはC₄ - 14二環式環であり、

R¹及びR¹が、炭素と結合するとき、それらは、独立して、水素、ハロゲン（F、Cl、Br、及びIを含む）、CF₃、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C₁ - 6アルコキシ、シアノ、C₂ - 6アルキニル、C₃ - 6アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、C₁ - 6アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、C₁ - 6ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、またはC₁ - 6ヒドロキシアルキルであり、

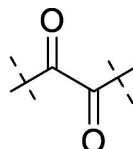
R¹及びR¹が、窒素と結合するとき、それらは、独立して、水素、C₁ - 6アルコキシ、C₃ - 6アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、カルボニルアルキル、カルボニルアリール、C₁ - 6アルキル、C₂ - 6アルキニル、C₂ - 6アルケニル、ヘテロシクリルアルキル、C₁ - 6ヒドロキシアルキル、またはS(O)₂R'であり、

各R'は、独立して、H、C₁ - 6アルキル、C₁ - 6ハロアルキル、C₁ - 6アルコキシ、C₂ - 6アルケニル、C₂ - 6アルキニル、C₃ - 6シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、もしくはアリールアルキルであるか、または2つのR'が同じ窒素原子上に存在する場合、それらは、一緒に、N、O、またはSを任意選択で含有するC₃ - 6アルキル環を形成することができ、R'基は、上記に定義されるように、1つ以上の置換基、例えば、C₁ - 6ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及びアルコキシアルキルで置換されてもよく、

u及びvは、独立して、0、1、2、3、4、または5であり、

Wは、

【化16】



であり、

R¹⁰は、H、C₁ - 6アルキル、C₁ - 6ハロアルキル、C₂ - 6アルケニル、またはC₂ - 6アルキニルであり、

R¹¹は、C₁ - 6アルキル、C₁ - 6ハロアルキル、C₂ - 8アルコキシアルキル、C₂ - 6アルケニル、C₂ - 6アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、フェニル、1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する、6員環、または6員架橋もしくはスピロ縮合環、独立して、N、O、またはSである

0、1、または2個のヘテロ原子を含有する7員架橋もしくはスピロ縮合環、独立して、N、O、またはSである1、2、または3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する5員環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する4員環、3員環、アルキルヘテロアリアル、あるいはアルキルアリアルであり、

R¹¹は、任意選択で、ハロゲン（F、Cl、Br、及びIを含む）、SF₅、CF₃、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C₁–6アルコキシ、C₁–6ハロアルコキシ、C₂–6アルケニル、シアノ、C₂–6アルキニル、C₃–6アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、C₁–6アルキル、アリアルアルコシカルボニル、カルボキシ、C₁–6ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、C₁–6ヒドロシアルキル、アリアル、置換アリアル、ヘテロアリアル、及び置換ヘテロアリアルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換され、この置換アリアル及び置換ヘテロアリアル上の置換基は、ハロゲン、SF₅、CF₃、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C(O)R'、C₁–6アルコキシ、シアノ、アジド、C₂–6アルキニル、C₃–6アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、及びC₁–6アルキルからなる群から選択されるか、

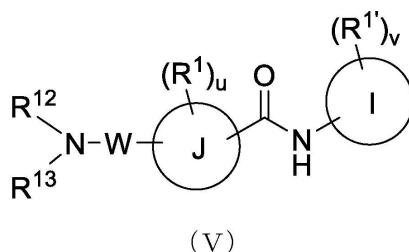
あるいは

R¹⁰及びR¹¹は、それらが結合する窒素と一緒に、6～10員二環式もしくは架橋環、または3～8飽和環を形成することができ、かかる二環式、架橋、または飽和環部分は、任意選択で、各々、独立して、O、S、またはNである1つ以上の追加のヘテロ原子を含有し、かつ任意選択で、それらの各々が、独立して、ハロゲン（F、Cl、Br、及びIを含む）、CF₃、SF₅、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C₁–6アルコキシ、シアノ、アジド、C₂–6アルキニル、C₃–6アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、C₁–6アルキル、アリアルアルコシカルボニル、カルボキシ、C₁–6ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、またはC₁–6ヒドロシアルキルである1つ以上の置換基で置換される。

【0019】

第5の実施形態において、本化合物は、以下の式：

【化17】



を有するか、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグであり、式中、

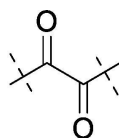
R¹及びR¹は、式Iに関して定義される通りであり、

u及びvは、独立して、0、1、2、3、4、または5であり、

Iは、フェニル、1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、もしくはSである1、2、もしくは3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環、C₄–14二環式環、アルキルヘテロアリアル、またはアルキルアリアルであり、

Jは、独立して、N、O、またはSである1、2、または3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する6もしくは7員環、または6もしくは7員架橋もしくはスピロ縮合環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する5員環、あるいは独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する4員

環であり、
Wは、
【化18】



であり、

R¹²は、H、C₁–6アルキル、C₁–6ハロアルキル、C₂–6アルケニル、またはC₂–6アルキニルであり、

R¹³は、C₂–6アルケニル、C₂–6アルキニル、アリール（フェニルを含む）、ヘテロアリール（1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、及び独立して、N、O、またはSである1、2、または3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環を含む）、アルキルアリール、アリールアルキル、C₄–14二環式環、独立して、N、O、もしくはSである0、1、もしくは2個のヘテロ原子を含有する6員架橋もしくはスピロ縮合環であり、

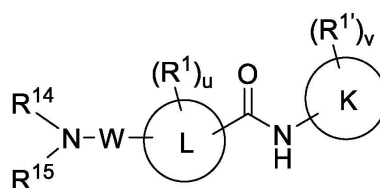
R¹³は、任意選択で、各々が、独立して、水素、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、CF₃、SF₅、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C(O)R'、C₁–6アルコキシ、C₁–6ハロアルコキシ、シアノ、アジド、C₂–6アルキニル、C₃–6アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、C₁–6アルキル、シクロアルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシル、ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、もしくはC₁–6ヒドロキシアルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されるか、または任意選択で、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールで置換され、この置換アリール及び置換ヘテロアリール上の置換基は、ハロゲン、SF₅、CF₃、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C(O)R'、C₁–6アルコキシ、シアノ、アジド、C₂–6アルキニル、C₃–6アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、及びC₁–6アルキルからなる群から選択されるか、

あるいはR¹²及びR¹³は、それらが結合する窒素と一緒に、任意選択で、各々が、独立して、水素、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、CF₃、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C₁–6アルコキシ、シアノ、アジド、C₂–6アルキニル、C₃–6アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、C₁–6アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、C₁–6ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、及びC₁–6ヒドロキシアルキルからなる群から選択される、1つ以上の置換基で置換された3～4員環を形成する。

【0020】

第6の実施形態において、本化合物は、以下の式：

【化19】



(VI)

を有するか、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグであり、式中、

R¹及びR¹は、式Iに関して定義される通りであり、

u及びvは、独立して、0、1、2、3、4、または5であり、

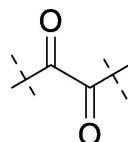
Kは、1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、独立して、N、

O、もしくはSである1、2、もしくは3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環、C₄－14二環式環、アルキルヘテロアリール、またはアルキルアリールであり、

Lは、独立して、N、O、またはSである1、2、または3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する6もしくは7員環、または6もしくは7員架橋もしくはスピロ縮合環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する5員環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する4員環、あるいはC₄－14二環式環であり、

Wは、

【化20】



10

であり、

R¹⁴は、H、C₁－6アルキル、C₁－6ハロアルキル、C₂－6アルケニル、またはC₂－6アルキニルであり、

R¹⁵は、C₁－6アルキル、C₁－6ハロアルキル、C₂－8アルコキシアルキル、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する、6員環、または6員架橋もしくはスピロ縮合環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する7員架橋もしくはスピロ縮合環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する5員環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する4員環であり、

20

R¹⁵は、任意選択で、独立して、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、SF₅、CF₃、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C₁－6アルコキシ、C₁－6ハロアルコキシ、シアノ、アジド、C₂－6アルキニル、C₃－6アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、C₁－6アルキル、シクロアルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、C₁－6ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、もしくはC₁－6ヒドロキシアルキルである、1つ以上の置換基で置換されるか、または任意選択で、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、もしくは置換ヘテロアリールで置換され、この置換アリール及び置換ヘテロアリール上の置換基は、ハロゲン、SF₅、CF₃、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C(O)R'、C₁－6アルコキシ、シアノ、アジド、C₂－6アルキニル、C₃－6アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、及びC₁－6アルキルからなる群から選択されるか、

30

あるいは

R¹⁴及びR¹⁵は、それらが結合する窒素と一緒に、6～10員二環式もしくは架橋環、または3～8飽和環を形成することができ、かかる二環式、架橋、及び飽和環部分は、任意選択で、独立して、O、S、またはNである1つ以上の追加のヘテロ原子を含有し、かつ任意選択で、各々、独立して、ハロゲン（F、Cl、Br、及びIを含む）、SF₅、CF₃、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C₁－6アルコキシ、シアノ、アジド、C₂－6アルキニル、C₃－6アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、C₁－6アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、C₁－6ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、及びC₁－6ヒドロキシアルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される。

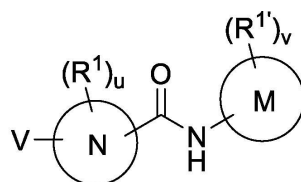
40

【0021】

第7の実施形態において、本化合物は、以下の式：

50

【化 2 1】



(VII)

を有するか、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグであり、式中、

R^1 及び R^1 は、式 I に関して定義される通りであり、

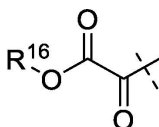
u 及び v は、独立して、0、1、2、3、4、または5であり、

M は、フェニル、1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、もしくはSである1、2、もしくは3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環、C4-14二環式環、アルキルヘテロアリール、またはアルキルアリールであり、

N は、フェニル、1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、またはSの1、2、または3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する6もしくは7員環、または6もしくは7員架橋もしくはスピロ縮合環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する5員環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する4員環、あるいはC4-14二環式環であり、

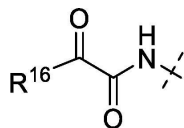
V は、

【化 2 2】



または

【化 2 3】



であり、

R^{16} は、C1-6アルキル、C1-6ハロアルキル、C2-8アルコシアルキル、C2-6アルケニル、C2-6アルキニル、アリール、例えばフェニル、ヘテロアリール、例えば、1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、または独立して、N、O、もしくはSである1、2、または3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する6員環、または6員架橋もしくはスピロ縮合環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する5員環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する4員環、アルキルアリール、アリールアルキル、アルキルヘテロアリール、あるいはアルキルアリールであり、

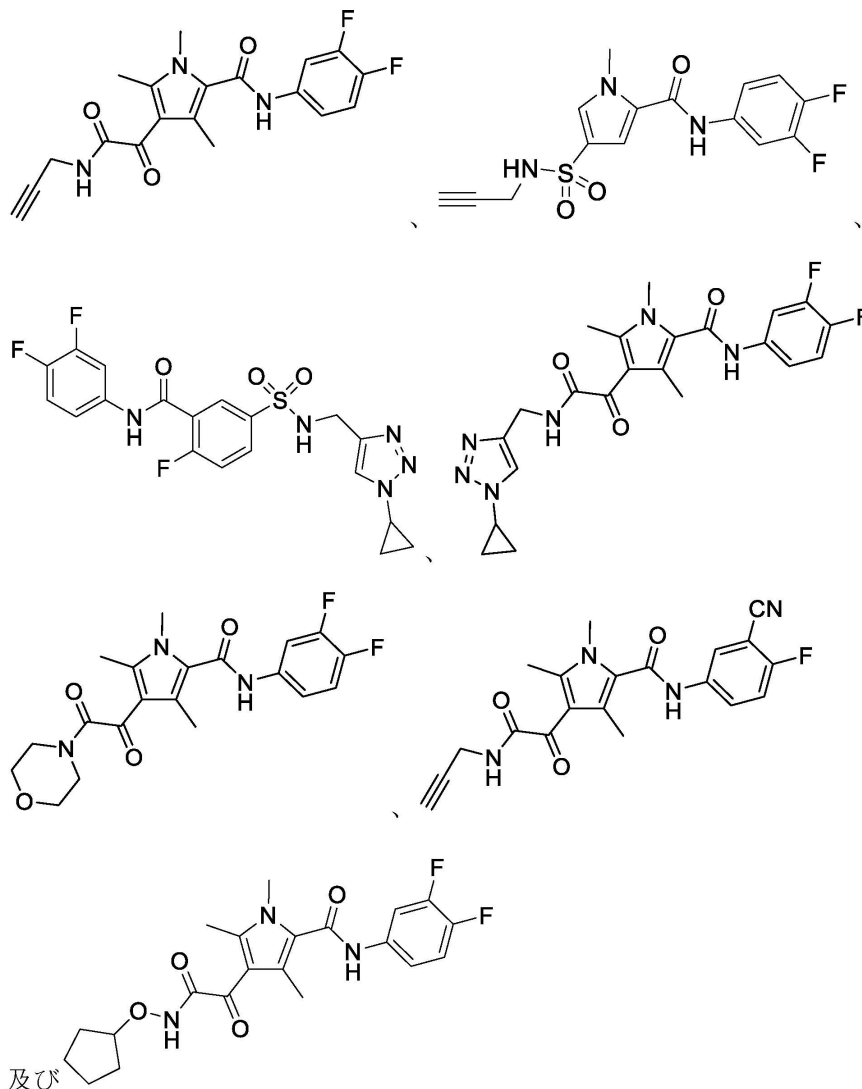
R^{16} は、任意選択で、ハロゲン (F、Cl、Br、及びIを含む)、SF₅、CF₃、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C1-6アルコキシ、C1-6ハロアルコキシ、C2-6アルケニル、シアノ、C2-6アルキニル、C3-6アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、C1-6アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、C1-6ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、C1-6ヒドロシアルキル、アリール、置換アリー

ル、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換され、この置換アリール及び置換ヘテロアリール上の置換基は、ハロゲン、 SF_5 、 CF_3 、ヒドロキシ、 $\text{N}(\text{R}')\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 C_1-6 アルコキシ、シアノ、アジド、 C_2-6 アルキニル、 C_3-6 アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、及び C_1-6 アルキルからなる群から選択される。

【0022】

本発明の範囲内の代表的な化合物は、以下：

【化24】



ならびにその薬学的に許容される塩またはプロドラッグを含む。

【0023】

追加の化合物はまた、

10

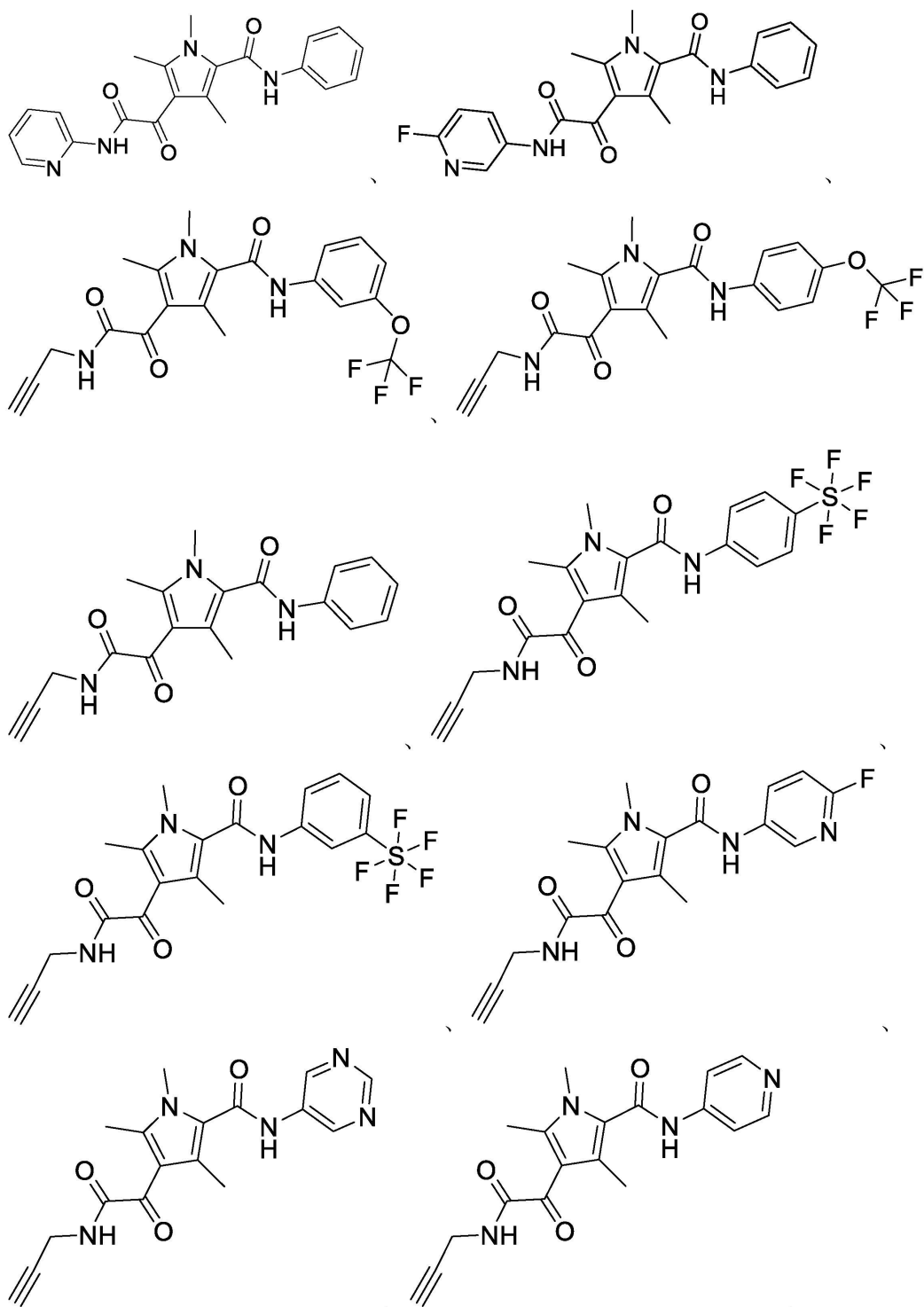
20

30

40

50

【化 2 5】



10

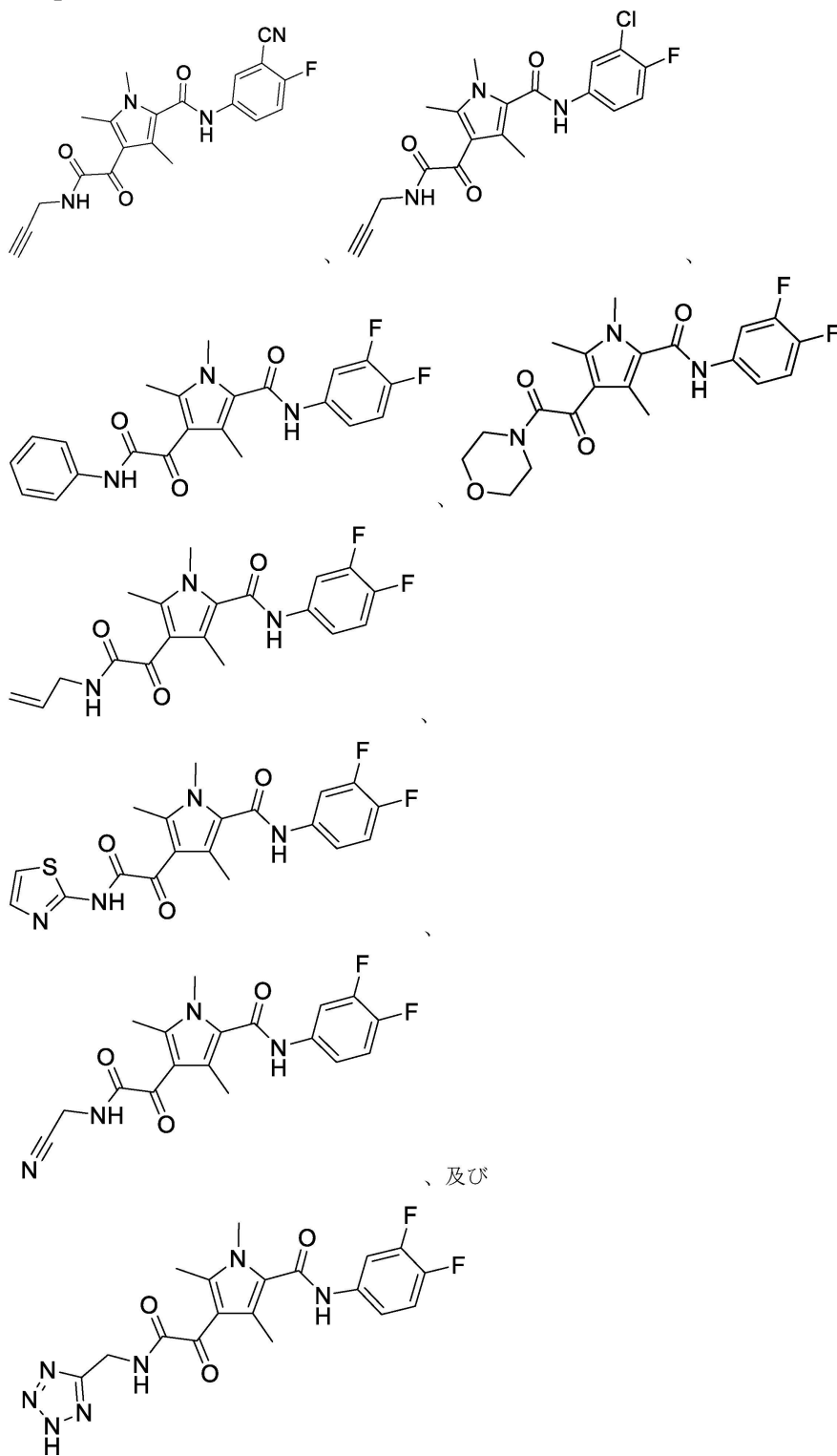
20

30

40

50

【化 2 6】



、ならびにその薬学的に許容される塩またはプロドラッグも含む。

【0024】

特に好ましい化合物としては、

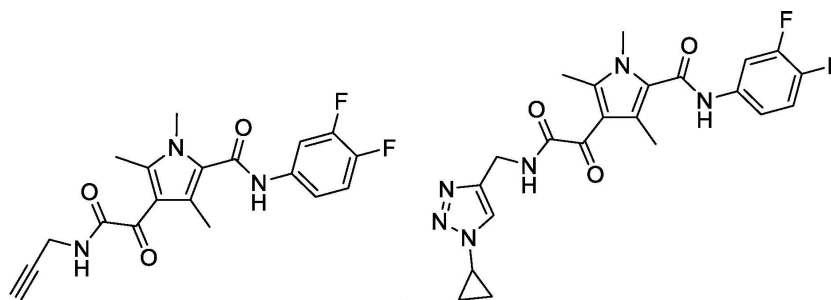
10

20

30

40

【化 27】



10

、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグが挙げられる。

【0025】

また、式Ⅰ～Ⅴの化合物のうちの1つ以上、及び薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物も開示される。担体は、例えば、経口用組成物、注射用組成物、経皮用組成物、またはナノ粒子組成物であり得る。組成物は、特に、薬剤がHBV感染に対して活性である場合、より具体的には、第2の抗ウイルス剤が今記載した化合物とは異なる機序を介してHBV感染に対して活性である場合、第2の抗ウイルス剤をさらに含み得る。

【0026】

代表的な種類の第2の抗ウイルス剤としては、ポリメラーゼ阻害剤、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、カプシド集合調節薬、IMP DH阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、免疫系治療薬、逆転写酵素阻害剤、TLRアゴニスト、及び明確なまたは不明の機序の薬剤が挙げられる。これらの薬剤の組み合わせが使用され得る。

20

【0027】

本明細書に記載される化合物は、HBV感染を治療する、HBV感染を予防する、またはHBVによる感染の生物学的活性を低減するための薬剤を調製するために使用され得る。薬剤は、別の抗HBV剤をさらに含み得る。

【0028】

本化合物及び組成物は、HBVに感染した宿主を治療する、HBVによる感染を予防する、及び宿主におけるHBVによる感染の生物学的活性を低減するための方法に使用され得る。本方法は、共投与が同時または順次であり得る別の抗HBV剤の共投与も伴い得る。

30

【0029】

本発明のこれら及び他の態様は、以下の詳細な説明においてさらに説明される。

【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1】通常カプシドを形成するであろう条件下でHBV Cp149をインキュベートした結果の一連の電子顕微鏡写真を示し、インキュベーションは推定活性剤の添加を伴い、活性剤は少なくとも一部カプシド形成を阻害することによって機能する。ビヒクルのみを使用するインキュベーションがパーマ処理された場合、電子顕微鏡写真は、完全に形成された中空球体の形態のカプシドを示す。GLS4と共にインキュベートされたとき、カプシドは誤って構築された中空球体を形成し、化合物7aと共にインキュベートされたとき、カプシドは比較的低い存在量で不完全な中空球体を形成した。

40

【図2】ビヒクル（完全に形成された中空球体の形態のカプシドを示す）で処理されたHBV Cp149カプシドの一連の電子顕微鏡写真を示し、GLS4では、カプシドが誤って構築された中空球体を形成したこと示し、化合物7aでは、カプシドは比較的低い存在量で不完全な中空球体を形成したことを示す。

【図3】図2に示されるカプシドの一連の電子顕微鏡写真を示し、最初の2つの顕微鏡写真は繰り返しであり、3番目の顕微鏡写真は、カプシドに対する損傷の表示を強調するために2番目の顕微鏡写真の一部を拡大している。

【図4】図2に示されるカプシドの一連の電子顕微鏡写真を示し、1番目及び3番目の顕微鏡写真は、1番目及び2番目の顕微鏡写真の繰り返しである。カプシドへの損傷の表示

50

を強調するために、2番目の顕微鏡写真の一部を拡大する3番目の顕微鏡写真が示される。

【0031】

結果は、化合物がHBVカプシド形成を効果的に破壊したことを示す。

【発明を実施するための形態】

【0032】

HBV感染の治療、予防、または治癒に有用な化合物及び組成物が開示される。HBV感染を治療、予防、または治癒するための方法も開示される。

【0033】

本明細書に記載される化合物は、細胞系アッセイにおいてHBVに対する阻害活性を示す。したがって、本化合物は、宿主におけるHBVを治療もしくは予防するため、またはウイルスの生物学的活性を低減するために使用され得る。宿主は、HBVに感染した哺乳動物、特にヒトであり得る。本方法は、有効量の本明細書に記載される化合物のうちの1つ以上を投与することを伴う。

【0034】

薬学的に許容される担体または賦形剤と組み合わせて、本明細書に記載される1つ以上の化合物を含む薬学的製剤も開示される。一実施形態において、製剤は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物と、少なくとも1つのさらなる治療剤とを含む。

【0035】

本発明は、以下の定義を参照してより良く理解されるであろう。

I. 定義

「独立して」という用語は、本明細書において、独立して適用される変数が、適用ごとに独立して異なることを示すために使用される。したがって、R¹XYR²などの化合物において、R¹は、「独立して炭素または窒素」であり、両方のR¹が炭素であってもよい、両方のR¹が窒素であってもよい、または一方のR¹が炭素であり、もう一方のR¹が窒素であってもよい。

【0036】

本明細書で使用される場合、「鏡像異性体的に純粋な」という用語は、その化合物の少なくともおよそ95%、好ましくはおよそ97%、98%、99%、または100%の単一の鏡像異性体を含む化合物組成物を指す。

【0037】

本明細書で使用される場合、「実質的に含まない」または「実質的に不在下で」という用語は、その化合物の少なくとも85~90重量%、好ましくは95重量%~98重量%、さらにより好ましくは99重量%~100重量%の指定された鏡像異性体を含む化合物組成物を指す。好ましい実施形態において、本明細書に記載される化合物は、鏡像異性体を実質的に含まない。

【0038】

同様に、「単離された」という用語は、少なくとも85~90重量%、好ましくは95重量%~98重量%、さらにより好ましくは99重量%~100重量%の化合物を含む化合物組成物を指し、残りは他の化学種または鏡像異性体を含む。

【0039】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、別段の指定がない限り、置換及び非置換の両方のアルキル基を含む、飽和直鎖状、分岐状、また環状の第1級、第2級、または第3級炭化水素を指す。アルキル基は、任意選択で、当業者に既知であるように、例えば、Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991 (参照により本明細書に組み込まれる) に教示されるように、必要に応じて保護されないか、または保護されるかのいずれかで、さもなければ反応に干渉しないか、またはプロセスにおいて改善を提供する任意の部分で置換されてもよく、これには、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリアル、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミ

10

20

30

40

50

ノ、アリアルアミノ、アルコキシ、アリアルオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、酸ハロゲン化物、無水物、オキシム、ヒドロジン、カルバメート、ホスホン酸、ホスホネートが含まれるが、これらに限定されない限定される。具体的には、 CF_3 及び CH_2CF_3 が含まれる。

【0040】

本文において、C（アルキル範囲）という用語が使用されるとき、本用語は、独立して、具体的かつ別々に設定されているかのようにそのクラスの各メンバーを含む。「アルキル」という用語は、 C_{1-22} アルキル部分を含み、「低級アルキル」という用語は、 C_{1-6} アルキル部分を含む。関連するアルキルラジカルは接尾辞「-ane」を接尾辞「-yl」に置き換えることによって命名されることが当業者に理解される。

10

【0041】

本明細書で使用される場合、「架橋アルキル」は、ビシクローまたはトリシクロアルカン、例えば、2:1:1のビシクロヘキサンを指す。

【0042】

本明細書で使用される場合、「スピロアルキル」は、単一（第4級）炭素原子で結合する2つの環を指す。

【0043】

「アルケニル」という用語は、1つ以上の二重結合を含有するので、不飽和炭化水素ラジカル、直鎖状または分岐状を指す。本明細書に開示されるアルケニル基は、任意選択で、反応プロセスに悪影響を及ぼさない任意の部分で置換され得、これにはアルキル部分上の置換基について記載されるものが含まれるが、これらに限定されない限定されない。アルケニル基の非限定的な例としては、エチレン、メチルエチレン、イソプロピリデン、1,2-エタレンジイル、1,1-エタレンジイル、1,3-プロパレンジイル、1,2-プロパレンジイル、1,3-ブタレンジイル、及び1,4-ブタレンジイルが挙げられる。

20

【0044】

「アルキニル」という用語は、1つ以上の三重結合を含有するので、不飽和非環状炭化水素ラジカル、直鎖状または分岐状を指す。アルキニル基は、任意選択で、反応プロセスに悪影響を及ぼさない任意の部分で置換され得、これにはアルキル部分について上述されるものが含まれるが、これらに限定されない。好適なアルキニル基の非限定的な例としては、エチニル、プロピニル、ヒドロキシプロピニル、ブチン-1-イル、ブチン-2-イル、ペンチン-1-イル、ペンチン-2-イル、4-メトキシペンチン-2-イル、3-メチルブチン-1-イル、ヘキシン-1-イル、ヘキシン-2-イル、及びヘキシン-3-イル、3,3-ジメチルブチン-1-イルラジカルが挙げられる。

30

【0045】

「アルキルアミノ」または「アリアルアミノ」という用語は、それぞれ、1つもしくは2つのアルキルまたはアリアル置換基を有するアミノ基を指す。

【0046】

本明細書で使用される場合、及び別途定義されない限り、「保護された」という用語は、酸素、窒素、またはリン原子に付加されて、そのさらなる反応を阻止するか、または他の目的のための基を指す。多種多様な酸素及び窒素保護基が有機合成の当業者に既知であり、例えば、Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis (上記)に記載されている。

40

【0047】

「アリアル」という用語は、単独でまたは組み合わせて、1、2、または3つの環を含有する炭素環式芳香族系を意味し、かかる環は、ペンダント様式で一緒に結合し得るか、または縮合され得る。アリアルの非限定的な例としては、フェニル、ビフェニル、もしくはナフチル、または芳香族環から水素を除去した後に残る他の芳香族基が挙げられる。本用語アリアルは、置換部分及び非置換部分の両方を含む。アリアル基は、任意選択で、プ

50

ロセスに悪影響を及ぼさない任意の部分で置換され得、これにはアルキル部分について上述されるものが含まれるが、これらに限定されない限定されない。置換アリールの非限定的な例としては、ヘテロアリールアミノ、N-アリール-N-アルキルアミノ、N-ヘテロアリールアミノ-N-アルキルアミノ、ヘテロアラルコキシ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、アリールチオ、モノアリールアミドスルホニル、アリールスルホンアミド、ジアリールアミドスルホニル、モノアリールアミドスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイル、ヒドロキシアラルキル、ヒドロキシヘテロアラルキル、ハロアルコキシアルキル、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アリールオキシアルキル、飽和ヘテロシクリル、部分飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、及びヘテロアリールアルケニル、カルボアラルコキシが挙げられる。

【0048】

「アルカリル」または「アルキルアリール」という用語は、アリール置換基を有するアルキル基を指す。「アラルキル」または「アリールアルキル」という用語は、アルキル置換基を有するアリール基を指す。

【0049】

本明細書で使用される場合、「ハロ」という用語は、クロロ、ブロモ、ヨード、及びフルオロを含む。

【0050】

「アシル」という用語は、エステル基の非カルボニル部分が、直鎖状、分岐状、もしくは環状アルキルまたは低級アルキル、アルコキシアルキル（メトキシメチルを含むが、これに限定されない）、アラルキル（ベンジルを含むが、これに限定されない）、アリールオキシアルキル（フェノキシメチルなど）、アリール（任意選択で、ハロゲン（F、Cl、Br、またはI）で置換されるフェニルを含むが、これに限定されない）、アルキル（C₁、C₂、C₃、及びC₄を含むが、これらに限定されない）、またはアルコキシ（C₁、C₂、C₃、及びC₄を含むが、これらに限定されない）、アルキルもしくはアラルキルスルホニルなどのスルホン酸エステル（メタンスルホニルを含むが、これに限定されない）、一、二、もしくは三リン酸エステル、トリチルもしくはモノメトキシトリチル、置換ベンジル、トリアルキルシリル（例えば、ジメチル-tert-ブチルシリル）、及びジフェニルメチルシリルからなる群から選択されるカルボン酸エステルを指す。エステルにおけるアリール基は、最適に、フェニル基を含む。「低級アシル」という用語は、非カルボニル部分が低級アルキルであるアシル基を指す。

【0051】

「アルコキシ」及び「アルコキシアルキル」という用語は、メトキシラジカルなどのアルキル部分を有する直鎖状または分岐状オキシ含有ラジカルを包含する。「アルコキシアルキル」という用語は、アルキルラジカルに結合する1つ以上のアルコキシラジカルを有する、つまり、モノアルコキシアルキル及びジアルコキシアルキルラジカルを形成する、アルキルラジカルも包含する。「アルコキシ」ラジカルは、フルオロ、クロロ、またはブロモなどの1つ以上のハロ原子でさらに置換されて、「ハロアルコキシ」ラジカルをもたらすことができる。かかるラジカルの例としては、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ、テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、及びフルオロプロポキシが挙げられる。

【0052】

「アルキルアミノ」という用語は、それぞれ、アミノラジカルに結合した、1つまたは2つのアルキルラジカルを含有する「モノアルキルアミノ」及び「ジアルキルアミノ」を表す。アリールアミノという用語は、それぞれ、アミノラジカルに結合した、1つまたは2つのアリールラジカルを含有する「モノアリールアミノ」及び「ジアリールアミノ」を

10

20

30

40

50

表す。「アルキルアミノ」という用語は、アミノラジカルに結合したアラルキルラジカルを包含する。アラルキルアミノという用語は、それぞれ、アミノラジカルに結合した、1つまたは2つのアラルキルラジカルを含有する「モノアラルキルアミノ」及び「ジアラルキルアミノ」を表す。アラルキルアミノという用語はさらに、アミノラジカルに結合した、1つのアラルキルラジカル及び1つのアルキルラジカルを含有する「モノアラルキルモノアルキルアミノ」を表す。

【0053】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄、窒素、及びリンを指す。

【0054】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」という用語は、芳香環中に少なくとも1つの硫黄、酸素、窒素、またはリンを含む芳香族を指す。

【0055】

「複素環式」、「ヘテロシクリル」、及びシクロヘテロアルキルという用語は、環に酸素、硫黄、窒素、またはリンなどの少なくとも1つのヘテロ原子が存在する非芳香族環状基を指す。

【0056】

ヘテロアリール及び複素環式基の非限定的な例としては、フリル、フラニル、ピリジル、ピリミジル、チエニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチエニル、イソベンゾフリル、ピラゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、カルバゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、キサンチニル、ヒポキサンチニル、チオフェン、フラン、ピロール、イソピロール、ピラゾール、イミダゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジンまたはピリダジン、及びプテリジニル、アジリジン、チアゾール、イソチアゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、チアジン、ピリジン、ピラジン、ピペラジン、ピロリジン、オキサジラン、フェナジン、フェノチアジン、モルホリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、キノキサリニル、キサンチニル、ヒポキサンチニル、プテリジニル、5-アザシチジニル、5-アザウラシリル、トリアゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、アデニン、N⁶-アルキルプリン、N⁶-ベンジルプリン、N⁶-ハロプリン、N⁶-ビニプリン、N⁶-アセチレンプリン、N⁶-アシルプリン、N⁶-ヒドロキシアルキルプリン、N⁶-チオアルキルプリン、チミン、シトシン、6-アザピリミジン、2-メルカプトピリミジン、ウラシル、N⁵-アルキルピリミジン、N⁵-ベンジルピリミジン、N⁵-ハロピリミジン、N⁵-ビニルピリミジン、N⁵-アセチレンピリミジン、N⁵-アシルピリミジン、N⁵-ヒドロキシアルキルプリン、ならびにN⁶-チオアルキルプリン及びイソオキサゾリルが挙げられる。ヘテロ芳香族基は、任意選択で、アリールに関して上述されるように置換され得る。複素環式またはヘテロ芳香族基は、任意選択で、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシル誘導体、アミド、アミノ、アルキルアミノ、及びジアルキルアミノからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換され得る。ヘテロ芳香族は、所望に応じて、部分的または完全に水素化される。非限定的な例として、ピリジンの代わりにジヒドロピリジンを使用することができる。複素環式またはヘテロアリール基上の機能的酸素及び窒素基は、必要に応じて、または所望に応じて保護され得る。好適な保護基は、当業者に周知であり、トリメチルシリル、ジメチルヘキシルシリル、セブチルジメチルシリル及びセブチルジフェニルシリル、トリチルまたは置換トリチル、アルキル基、アシル基（アセチル及びプロピオニルなど）、メタンスルホニル、ならびにp-トルエネスルホニルを含む。複素環式またはヘテロ芳香族基は、反応に悪影響を及ぼさない任意の部分で置換され得、これにはアリール部分について上述されるものが含まれるが、これらに限定されない限定さ

10

20

30

40

50

れない。

【0057】

本明細書で使用される場合、「宿主」という用語は、ウイルスが複製することができる単細胞または多細胞生物を指し、これには細胞株及び動物、好ましくはヒトが含まれるが、これらに限定されない。あるいは、宿主は、その複製または機能が本発明の化合物により変更され得るウイルスゲノムの一部を有していてもよい。宿主特異的という用語は、感染細胞、ウイルスゲノムの全てもしくは一部でトランスフェクトされた細胞、動物、特に霊長類（チンパンジーを含むが、これに限定されない）、及びヒトを指す。本発明の大半の動物用途では、宿主はヒトである。しかしながら、ある特定の適応症において、獣医学的用途が、明らかに、本発明（チンパンジーの治療における使用など）により企図される。

10

【0058】

「ペプチド」という用語は、1つのアミノ酸のカルボキシル基によって別のアミノ基に連結された2～100個のアミノ酸を含有する天然または合成化合物を指す。

【0059】

「薬学的に許容される塩またはプロドラッグ」という用語は、患者への投与時に、化合物を提供する任意の薬学的に許容される形態（エステルなど）の化合物を説明するために、本明細書全体を通して使用される。薬学的に許容される塩としては、薬学的に許容される無機または有機塩基及び酸に由来するものが挙げられる。好適な塩としては、薬学的分野において周知の多くの他の酸の中でも、カリウム及びナトリウムなどのアルカリ金属、カルシウム及びマグネシウムなどのアルカリ土類金属に由来するものが挙げられる。

20

【0060】

「薬学的に許容される塩またはプロドラッグ」という用語は、患者への投与時に、化合物を提供する任意の薬学的に許容される形態（エステルなど）の化合物を説明するために、本明細書全体を通して使用される。薬学的に許容される塩としては、薬学的に許容される無機または有機塩基及び酸に由来するものが挙げられる。好適な塩としては、薬学的分野において周知の多くの他の酸の中でも、カリウム及びナトリウムなどのアルカリ金属、カルシウム及びマグネシウムなどのアルカリ土類金属に由来するものが挙げられる。薬学的に許容されるプロドラッグは、宿主内で代謝されて、例えば、加水分解または酸化されて、本発明の化合物を形成する化合物を指す。プロドラッグの典型的な例としては、活性化合物の機能的部分上の生物学的に不安定な保護基を有する化合物が挙げられる。プロドラッグとしては、酸化、還元、アミノ化、脱アミノ化、ヒドロキシル化、脱ヒドロキシル化、加水分解、脱加水分解（dehydrolyzed）、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、脱アシル化、リン酸化、または脱リン酸化されて、活性化合物をもたらすことができる化合物が含まれる。本発明の化合物のプロドラッグ形態は、抗ウイルス活性を有し得るか、代謝されて、かかる活性を呈する化合物を形成し得るか、またはその両方である。

30

【0061】

II. 活性化合物

B型肝炎ウイルス（HBV）は、ヘパドナウイルス科（Hepadnaviridae）のエンベロープ部分的二本鎖DNA（dsDNA）ウイルスである。そのゲノムは、4つの重複したリーディングフレーム、プレコア／コア遺伝子、ポリメラーゼ遺伝子、3つのエンベロープタンパク質をコードするL、M、及びS遺伝子、ならびにX遺伝子を含有する。

40

【0062】

感染後、部分的二本鎖DNAゲノム（弛緩型開環状DNA、rcDNA）は、宿主細胞の核において、共有結合閉環状DNA（cccDNA）に変換され、ウイルスmRNAが転写される。一旦カプシド形成されると、コアタンパク質及びPolもコードするプレゲノムRNA（pgRNA）は、ヌクレオカプシドにおいて部分的dsDNAゲノム（rcDNA）を再生する逆転写のための鋳型として機能する。

【0063】

50

B型肝炎感染後、cccDNAは、肝臓細胞における臨床治療後に留まり得、再活性化し得る。存在するcccDNAの相対量は、HBV治療の指標である（Bourne, et al., (January 2007). “Quantitative analysis of HBV cccDNA from clinical specimens: correlation with clinical and virological response during antiviral therapy”. Journal of Viral Hepatitis 14 (1): 56-63）。

【0064】

カプシドは、ウイルスのタンパク質シェルであり、プロトマーと呼ばれるタンパク質でできているオリゴマー構造サブユニットを含む。個々のタンパク質に対応していてもしていなくてもよい観察可能な3次元形態的サブユニットは、キャプソメアと呼ばれる。カプシドは、ウイルスの遺伝子材料を封入する。

10

【0065】

インビボで、HBVカプシドは、RNA逆転写酵素複合体の周りに集合する。カプシドの集合は、RNAプレゲノムの成熟DNA形態への逆転写に必要とされる。HBVにおいて、カプシドの優性型は、120のカプシドタンパク質二量体のコピーから構成される。カプシドタンパク質の軽度な変異でさえ、子孫ウイルスの生存率に劇的な効果を有し得る。

【0066】

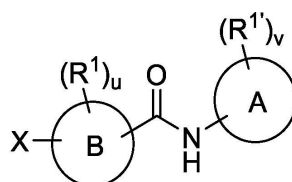
本明細書に記載される化合物の大半は、カプシド阻害剤として活性である。カプシド集合の阻害は、HBVのための主リザーバであるcccDNAを低減することができ、HBV DNA、HBsAg、及びHBeAgのレベルも減少させることができる。

20

【0067】

一実施形態において、本化合物は、以下の式：

【化28】



(I)

30

を有するか、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグであり、式中、

Aは、フェニル、1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、もしくはSである1、2、もしくは3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環、C₄-14二環式環、アルキルヘテロアリール、またはアルキルアリールであり、

Bは、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する6もしくは7員環、または6もしくは7員架橋もしくはスピロ縮合環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する5員環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する4員環、あるいはC₄-14二環式環であり、

40

R¹及びR¹が、炭素と結合するとき、それらは、独立して、水素、ハロゲン（F、Cl、Br、及びIを含む）、CF₃、SF₅、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C₁-6アルコキシ、C₂-6アルケニル、シアノ、C₂-6アルキニル、C₃-6アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、C₁-6アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、C₁-6ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、またはC₁-6ヒドロキシアルキルであり、

R¹及びR¹が、窒素と結合するとき、それらは、独立して、水素、C₂-6アルコキシ、C₃-6アルコキシアルキル、C₂-6アルケニル、アルコキシカルボニル、カルボ

50

ニルアルキル、カルボニルアリール、C₁－6アルキル、ヘテロシクリルアルキル、C₂－6ヒドロキシアルキル、またはS(O)₂R'であり、

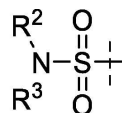
各R'は、独立して、H、C₁－6アルキル、C₁－6ハロアルキル、C₁－6アルコキシ、C₂－6アルケニル、C₂－6アルキニル、C₃－6シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、もしくはアリールアルキルであるか、または2つのR'が同じ窒素原子上に存在する場合、それらは、一緒に、任意選択でN、O、またはSヘテロ原子を含有するC₃－6環を形成することができ、

R'基は、任意選択で、1つ以上の置換基で置換されてもよく、これらの置換基は、当業者に既知であるように、例えば、Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991（参照により本明細書に組み込まれる）に教示されるように、必要に応じて保護されないか、または保護されるかのいずれかで、独立して、ハロ、C₁－6ハロアルキル、C₁－6ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アリール、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、チオール、イミン、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモニル、エステル、カルボン酸、アミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、酸ハロゲン化物、無水物、オキシム、ヒドロジン、カルバメート、ホスホン酸、またはホスホネートであり、

u及びvは、独立して、0、1、2、3、4、または5であり、

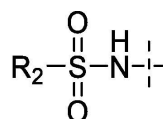
Xは、

【化29】



または

【化30】



であり、

R³は、H、C₁－6アルキル、C₁－6ハロアルキル、C₂－6アルケニル、またはC₂－6アルキニルであり、

R²は、C₁－6アルキル、C₁－6ハロアルキル、C₂－8アルコキシアルキル、C₂－6アルケニル、C₂－6アルキニル、アリール、例えばフェニル、ヘテロアリール（1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、及び独立して、N、O、またはSである1、2、または3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環を含む）、アルキルアリール、アリールアルキル、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する、6員環、または6員架橋もしくはスピロ縮合環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する7員架橋もしくはスピロ縮合環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する5員環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する4員環、シクロアルキル、アルキルヘテロアリール、あるいはアルキルアリールであり、

R²は、任意選択で、1つ以上の置換基で置換される（これらは各々、独立して、ハロゲン（F、Cl、Br、及びIを含む）、CF₃、SF₅、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C₁－6アルコキシ、C₁－6ハロア

ルコキシ、シアノ、アジド、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 6 アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、C₁ - 6 アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、C₁ - 6 ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、もしくはC₁ - 6 ヒドロキシアルキルである) か、またはアリール、置換アリール、ヘテロアリール、もしくは置換ヘテロアリールで置換され、この置換アリール及び置換ヘテロアリール上の置換基は、ハロゲン、SF₅、CF₃、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C(O)R'、C₁ - 6 アルコキシ、シアノ、アジド、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 6 アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、及びC₁ - 6 アルキルからなる群から選択される。

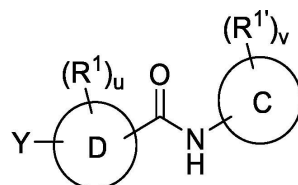
【0068】

R² 及び R³ は、それらが結合する窒素と一緒に、6 ~ 10 員二環式もしくは架橋環、3 ~ 8 飽和環、または5員不飽和環を形成することができ、かかる二環式、架橋、飽和、及び不飽和環は、任意選択で、1つ以上の追加のヘテロ原子を含有し、ここで、各々が、独立して、O、S、またはNであり、任意選択で、1つ以上の置換基で置換され、各々が、独立して、ハロゲン(F、Cl、Br、Iを含む)、CF₃、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C₁ - 6 アルコキシ、シアノ、アジド、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 6 アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、C₁ - 6 アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、C₁ - 6 ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、またはC₁ - 6 ヒドロキシアルキルである。

【0069】

第2の実施形態において、本化合物は、以下の式：

【化31】



(I I)

を有するか、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグであり、式中、

R¹ 及び R¹ は、式 I に関して定義される通りであり、

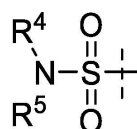
u 及び v は、独立して、0、1、2、3、4、または5であり、

C は、フェニル、1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、もしくはSである1、2、もしくは3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環、C₄ - 14 二環式環、アルキルアリール、またはアルキルヘテロアリールであり、

D は、フェニル、1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、もしくはSである1、2、もしくは3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環、またはC₄ - 14 二環式環であり、

Y は、

【化32】



または

10

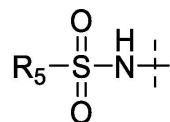
20

30

40

50

【化 3 3】



であり、

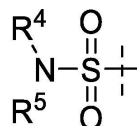
R⁴ は、H、または C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニルであり、一実施形態において、R⁴ は、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニルであり、

一実施形態において、C がフェニルである場合、D は、フェニルもしくは 5 員環ヘテロアリールではなく、別の実施形態において、C がフェニルであり、D がフェニルまたは 5 員環ヘテロアリールである場合、R⁵ は、アルキルアリール、アルケニル、または 6 員架橋環ではないか、

R⁵ は、アルキルアリール、アリールアルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、アリール、例えばフェニル、ヘテロアリール（1、2、または 3 個の窒素原子を含有する 6 員ヘテロ芳香族環、及び独立して、N、O、または S である 1、2、または 3 個のヘテロ原子を含有する 5 員ヘテロ芳香族環を含む）、及び独立して、N、O、もしくは S である 0、1、もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 6 員架橋もしくはスピロ縮合環であり、一実施形態において、R⁵ は、アルキルアリール、アリールアルキル、フェニル、5 もしくは 6 員ヘテロアリール、または独立して、N、O、もしくは S である 0、1、もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 6 員架橋もしくはスピロ縮合環であり、

R⁵ は、任意選択で、1 つ以上の置換基で置換される（これらの各々が、独立して、ハロゲン（F、Cl、Br、及び I を含む）、CF₃、SF₅、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 ハロアルコキシ、シアノ、アジド、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 6 アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、C₁ - 6 アルキル、シクロアルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、C₁ - 6 ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、もしくは C₁ - 6 ヒドロキシアルキルである）か、またはアリール、置換アリール、ヘテロアリール、もしくは置換ヘテロアリールで置換され、この置換アリール及び置換ヘテロアリール上の置換基は、ハロゲン、SF₅、CF₃、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C(O)R'、C₁ - 6 アルコキシ、シアノ、アジド、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 6 アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、及び C₁ - 6 アルキルからなる群から選択され、あるいは Y が、

【化 3 4】



であるとき、R⁴ 及び R⁵ は、それらが結合する窒素と一緒に、任意選択で、1 つ以上の置換基で置換された 3 ~ 4 員環を形成し、それらの各々が、独立して、ハロゲン（F、Cl、Br、及び I を含む）、CF₃、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C₁ - 6 アルコキシ、シアノ、アジド、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 6 アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、C₁ - 6 アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、C₁ - 6 ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、または C₁ - 6 ヒドロキシアルキルである。

【0070】

式 I I の化合物の一実施形態において、D は、

10

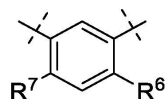
20

30

40

50

【化 3 5】

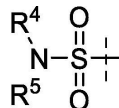


であり、式中、 R^6 は、H、Cl、F、または Br であり、 R^7 は、H、メチル、F、または Cl である。

【0071】

この実施形態の一態様において、Y は、

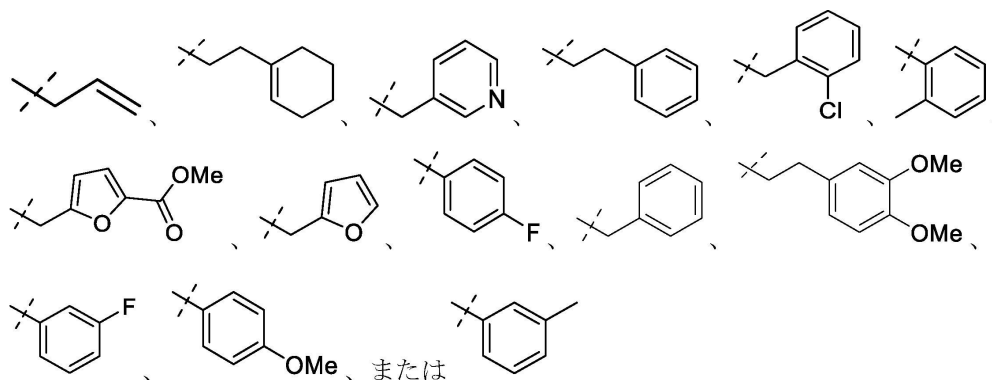
【化 3 6】



10

であり、 R^5 は、

【化 3 7】



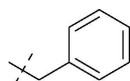
20

ではない。

【0072】

この実施形態の別の態様において、 R^4 がエチルであるとき、 R^5 は、

【化 3 8】



30

ではない。

【0073】

式 I I の化合物の一実施形態において、C は、1、2、または 3 個の窒素原子を含有する 6 員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、もしくは S である 1、2、もしくは 3 個のヘテロ原子を含有する 5 員ヘテロ芳香族環、C₄-1₄ 二環式環、アルキルアリール、またはアルキルヘテロアリールである。

【0074】

式 I I の化合物の一実施形態において、D は、C₄-1₄ 二環式環である。

【0075】

式 I I の化合物の別の実施形態において、 R^5 は、アリールアルキル、C₂-6 アルキニル、アリール、例えばフェニル、ヘテロアリール（1、2、または 3 個の窒素原子を含有する 6 員ヘテロ芳香族環、及び独立して、N、O、または S である 1、2、または 3 個のヘテロ原子を含有する 5 員ヘテロ芳香族環を含む）、独立して、N、O、もしくは S である 0、1、もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 6 員架橋もしくはスピロ縮合環である。

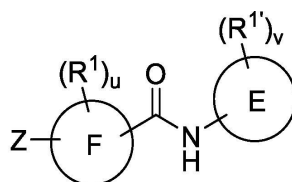
【0076】

第 3 の実施形態において、本化合物は、以下の式：

40

50

【化 3 9】



(I I I)

を有するか、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグであり、式中、

R¹ 及び R¹ は、式 I に関して定義される通りであり、

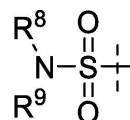
u 及び v は、独立して、0、1、2、3、4、または5であり、

E は、1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、各々が、独立して、N、O、もしくはSである、1、2、もしくは3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環、C₄ - 1₄二環式環、アルキルヘテロアリール、またはアルキルアリールであり、

F は、独立して、N、O、もしくはSである1、2、もしくは3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環、またはC₄ - 1₄二環式環であり、

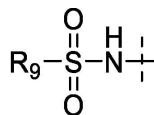
Z は、

【化 4 0】



または

【化 4 1】



であり、

R⁸ は、H、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₂ - 6 アルケニル、またはC₂ - 6 アルキニルであり、

R⁹ は、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₂ - 8 アルコシアルキル、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する、6員環、または6員架橋もしくはスピロ縮合環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する7員架橋もしくはスピロ縮合環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する5員環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する4員環、あるいは3員環であり、

R⁹ は、任意選択で、1つ以上の置換基で置換される（これらの各々が、独立して、ハロゲン（F、Cl、Br、及びIを含む）、CF₃、SF₅、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 ハロアルコキシ、シアノ、アジド、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 6 アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、C₁ - 6 アルキル、シクロアルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、C₁ - 6 ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、C₁ - 6 ヒドロシアルキルである）か、またはアリール、置換アリール、ヘテロアリール、もしくは置換ヘテロアリールで置換され、この置換アリール及び置換ヘテロアリール上の置換基は、ハロゲン、SF₅、CF₃、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C(O)R'、C₁ - 6 アルコキシ、シアノ、アジド、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 6 アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、及びC₁ - 6 アルキルからなる群から選択される。

【0077】

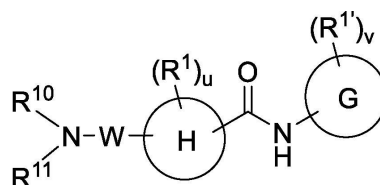
R⁸ 及び R⁹ は、それらが結合する窒素と一緒に、6～10員二環式もしくは架橋環、または3～8飽和環を形成することができ、かかる二環式、架橋、及び飽和環部分は、任意選択で、独立して、O、S、またはNである1つ以上の追加のヘテロ原子を含有し、かつ任意選択で、各々が、独立して、ハロゲン（F、Cl、Br、及びIを含む）、CF₃、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C₁–6アルコキシ、シアノ、アジド、C₂–6アルキニル、C₃–6アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、C₁–6アルキル、アリアルアルコシカルボニル、カルボキシ、C₁–6ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、またはC₁–6ヒドロシアルキルである1つ以上の置換基で置換される。

10

【0078】

第4の実施形態において、本化合物は、以下の式：

【化42】



(IV)

20

を有するか、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグであり、式中、

Gは、フェニル、1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、もしくはSである1、2、もしくは3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環、C₄–14二環式環、アルキルヘテロアリアル、またはアルキルアリアルであり、

Hは、フェニル、1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、もしくはSである、1、2、もしくは3個のヘテロ原子を任意選択で含有する6員非芳香族環、またはC₄–14二環式環であり、

R¹ 及び R¹ ' が、炭素と結合するとき、それらは、独立して、水素、ハロゲン（F、Cl、Br、及びIを含む）、CF₃、SF₅、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C₁–6アルコキシ、シアノ、C₂–6アルキニル、C₃–6アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、C₁–6アルキル、アリアルアルコシカルボニル、カルボキシ、C₁–6ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、またはC₁–6ヒドロシアルキルであり、

30

R¹ 及び R¹ ' が、窒素と結合するとき、それらは、独立して、水素、C₁–6アルコキシ、C₃–6アルコシアルキル、アルコシカルボニル、カルボニルアルキル、カルボニルアリアル、C₁–6アルキル、C₂–6アルキニル、C₂–6アルケニル、ヘテロシクリルアルキル、C₁–6ヒドロシアルキル、またはS(O)₂R'であり、

各 R' は、独立して、H、C₁–6アルキル、C₁–6ハロアルキル、C₁–6アルコキシ、C₂–6アルケニル、C₂–6アルキニル、C₃–6シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、アルキルアリアル、もしくはアリアルアルキルであるか、または2つのR' が同じ窒素原子上に存在する場合、それらは、一緒に、N、O、またはSを任意選択で含有するC₃–6アルキル環を形成することができ、R' 基は、上記に定義されるように、1つ以上の置換基、例えば、C₁–6ヒドロシアルキル、アミノアルキル、及びアルコシアルキルで置換されてもよく、

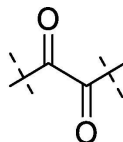
40

u 及び v は、独立して、0、1、2、3、4、または5であり、

Wは、

50

【化 4 3】



であり、

R^{10} は、H、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、または C_2-6 アルキニルであり、

R^{11} は、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-8 アルコキシアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アリールアルキル、フェニル、1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する、6員環、または6員架橋もしくはスピロ縮合環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する7員架橋もしくはスピロ縮合環、独立して、N、O、またはSである1、2、または3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する5員環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する4員環、3員環、アルキルヘテロアリール、あるいはアルキルアリールであり、

R^{11} は、任意選択で、ハロゲン (F、Cl、Br、及びIを含む)、 SF_5 、 CF_3 、ヒドロキシ、 $N(R')S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、 C_1-6 アルコキシ、 C_1-6 ハロアルコキシ、 C_2-6 アルケニル、シアノ、 C_2-6 アルキニル、 C_3-6 アルコキシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、 C_1-6 アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、 C_1-6 ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、 C_1-6 ヒドロキシアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換され、この置換アリール及び置換ヘテロアリール上の置換基は、ハロゲン、 SF_5 、 CF_3 、ヒドロキシ、 $N(R')S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、 $C(O)R'$ 、 C_1-6 アルコキシ、シアノ、アジド、 C_2-6 アルキニル、 C_3-6 アルコキシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、及び C_1-6 アルキルからなる群から選択されるか、あるいは

R^{10} 及び R^{11} は、それらが結合する窒素と一緒に、6～10員二環式もしくは架橋環、または3～8飽和環を形成することができ、かかる二環式、架橋、または飽和環部分は、任意選択で、各々、独立して、O、S、またはNである1つ以上の追加のヘテロ原子を含有し、かつ任意選択で、それらの各々が、独立して、ハロゲン (F、Cl、Br、及びIを含む)、 CF_3 、ヒドロキシ、 $N(R')S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、 C_1-6 アルコキシ、シアノ、アジド、 C_2-6 アルキニル、 C_3-6 アルコキシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、 C_1-6 アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、 C_1-6 ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、または C_1-6 ヒドロキシアルキルである1つ以上の置換基で置換される。

【0079】

第5の実施形態において、本化合物は、以下の式：

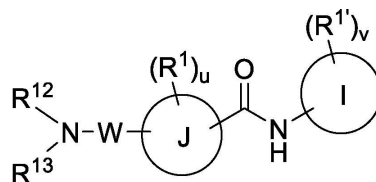
10

20

30

40

【化 4 4】



(V)

を有するか、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグであり、式中、

R¹ 及び R¹ は、式 I に関して定義される通りであり、

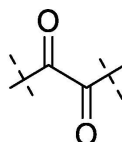
u 及び v は、独立して、0、1、2、3、4、または 5 であり、

I は、フェニル、1、2、または 3 個の窒素原子を含有する 6 員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、もしくは S である 1、2、もしくは 3 個のヘテロ原子を含有する 5 員ヘテロ芳香族環、C₄ - 1₄ 二環式環、アルキルヘテロアリール、またはアルキルアリールであり、

J は、独立して、N、O、または S である 1、2、または 3 個のヘテロ原子を含有する 5 員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含有する 6 もしくは 7 員環、または 6 もしくは 7 員架橋もしくはスピロ縮合環、独立して、N、O、または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含有する 5 員環、あるいは独立して、N、O、または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含有する 4 員環であり、

W は、

【化 4 5】



であり、

R¹² は、H、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₂ - 6 アルケニル、または C₂ - 6 アルキニルであり、

R¹³ は、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、アリール（フェニルを含む）、ヘテロアリール（1、2、または 3 個の窒素原子を含有する 6 員ヘテロ芳香族環、及び独立して、N、O、または S である 1、2、または 3 個のヘテロ原子を含有する 5 員ヘテロ芳香族環を含む）、アルキルアリール、アリールアルキル、C₄ - 1₄ 二環式環、独立して、N、O、もしくは S である 0、1、もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 6 員架橋もしくはスピロ縮合環であり、

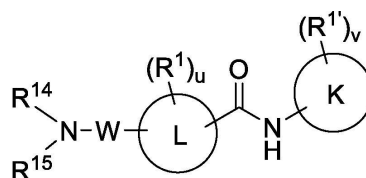
R¹³ は、任意選択で、各々が、独立して、水素、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、CF₃、SF₅、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C(O)R'、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 ハロアルコキシ、シアノ、アジド、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 6 アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、C₁ - 6 アルキル、シクロアルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシル、ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、及び C₁ - 6 ヒドロキシアルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されるか、または任意選択で、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールで置換され、この置換アリール及び置換ヘテロアリール上の置換基は、ハロゲン、CF₃、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C(O)R'、C₁ - 6 アルコキシ、シアノ、アジド、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 6 アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、及び C₁ - 6 アルキルからなる群から選択されるか、

あるいは R¹² 及び R¹³ は、それらが結合する窒素と一緒に、任意選択で、各々が、独立して、水素、ハロゲン (F、Cl、Br、I)、CF₃、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C₁–6 アルコキシ、シアノ、アジド、C₂–6 アルキニル、C₃–6 アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、C₁–6 アルキル、アリアルアルコシカルボニル、カルボキシ、C₁–6 ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、及び C₁–6 ヒドロシアルキルからなる群から選択される、1つ以上の置換基で置換された 3～4 員環を形成する。

【0080】

第 6 の実施形態において、本化合物は、以下の式：

【化 46】



(VI)

を有するか、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグであり、式中、

R¹ 及び R¹ は、式 I に関して定義される通りであり、

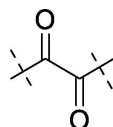
u 及び v は、独立して、0、1、2、3、4、または 5 であり、

K は、1、2、または 3 個の窒素原子を含有する 6 員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、もしくは S である 1、2、もしくは 3 個のヘテロ原子を含有する 5 員ヘテロ芳香族環、C₄–1₄ 二環式環、アルキルヘテロアリール、またはアルキルアリールであり、

L は、独立して、N、O、または S である 1、2、または 3 個のヘテロ原子を含有する 5 員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含有する 6 もしくは 7 員環、または 6 もしくは 7 員架橋もしくはスピロ縮合環、独立して、N、O、または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含有する 5 員環、独立して、N、O、または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含有する 4 員環、あるいは C₄–1₄ 二環式環であり、

W は、

【化 47】



であり、

R¹⁴ は、H、C₁–6 アルキル、C₁–6 ハロアルキル、C₂–6 アルケニル、または C₂–6 アルキニルであり、

R¹⁵ は、C₁–6 アルキル、C₁–6 ハロアルキル、C₂–8 アルコシアルキル、独立して、N、O、または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含有する、6 員環、または 6 員架橋もしくはスピロ縮合環、独立して、N、O、または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含有する 7 員架橋もしくはスピロ縮合環、独立して、N、O、または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含有する 5 員環、独立して、N、O、または S である 0、1、または 2 個のヘテロ原子を含有する 4 員環であり、

R¹⁵ は、任意選択で、独立して、ハロゲン (F、Cl、Br、I)、SF₅、CF₃、ヒドロキシ、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C₁–6 アルコキシ、C₁–6 ハロアルコキシ、シアノ、アジド、C₂–6 アルキニル、C₃–6 アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、C₁–6 アルキル、シクロアルキル、アリアルアルコシカルボニル、カルボキシ、C₁–6 ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、及び C₁–6 ヒドロシアルキルである、1つ以

10

20

30

40

50

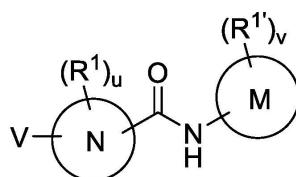
上の置換基で置換されるか、またはアリール、置換アリール、ヘテロアリール、もしくは置換ヘテロアリールで置換され、この置換アリール及び置換ヘテロアリール上の置換基は、ハロゲン、 SF_5 、 CF_3 、ヒドロキシ、 $\text{N}(\text{R}')\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 C_{1-6} アルコキシ、シアノ、アジド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択されるか、あるいは

R^{14} 及び R^{15} は、それらが結合する窒素と一緒に、6～10員二環式もしくは架橋環、または3～8飽和環を形成することができ、かかる二環式、架橋、及び飽和環部分は、任意選択で、独立して、O、S、またはNである1つ以上の追加のヘテロ原子を含有し、かつ任意選択で、各々、独立して、ハロゲン(F、Cl、Br、及びIを含む)、 CF_3 、ヒドロキシ、 $\text{N}(\text{R}')\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 C_{1-6} アルコキシ、シアノ、アジド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、 C_{1-6} アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、及び C_{1-6} ヒドロキシアルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換される。

【0081】

第7の実施形態において、本化合物は、以下の式：

【化48】



(VII)

を有するか、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグであり、式中、

R^{14} 及び R^{15} は、式Iに関して定義される通りであり、

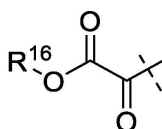
u及びvは、独立して、0、1、2、3、4、または5であり、

Mは、フェニル、1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、もしくはSである1、2、もしくは3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環、 C_{4-14} 二環式環、アルキルヘテロアリール、またはアルキルアリールであり、

Nは、フェニル、1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、及びSから選択される1、2、または3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する6もしくは7員環、または6もしくは7員架橋もしくはスピロ縮合環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する5員環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する4員環、あるいは C_{4-14} 二環式環であり、

Vは、

【化49】



または

10

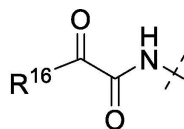
20

30

40

50

【化 5 0】



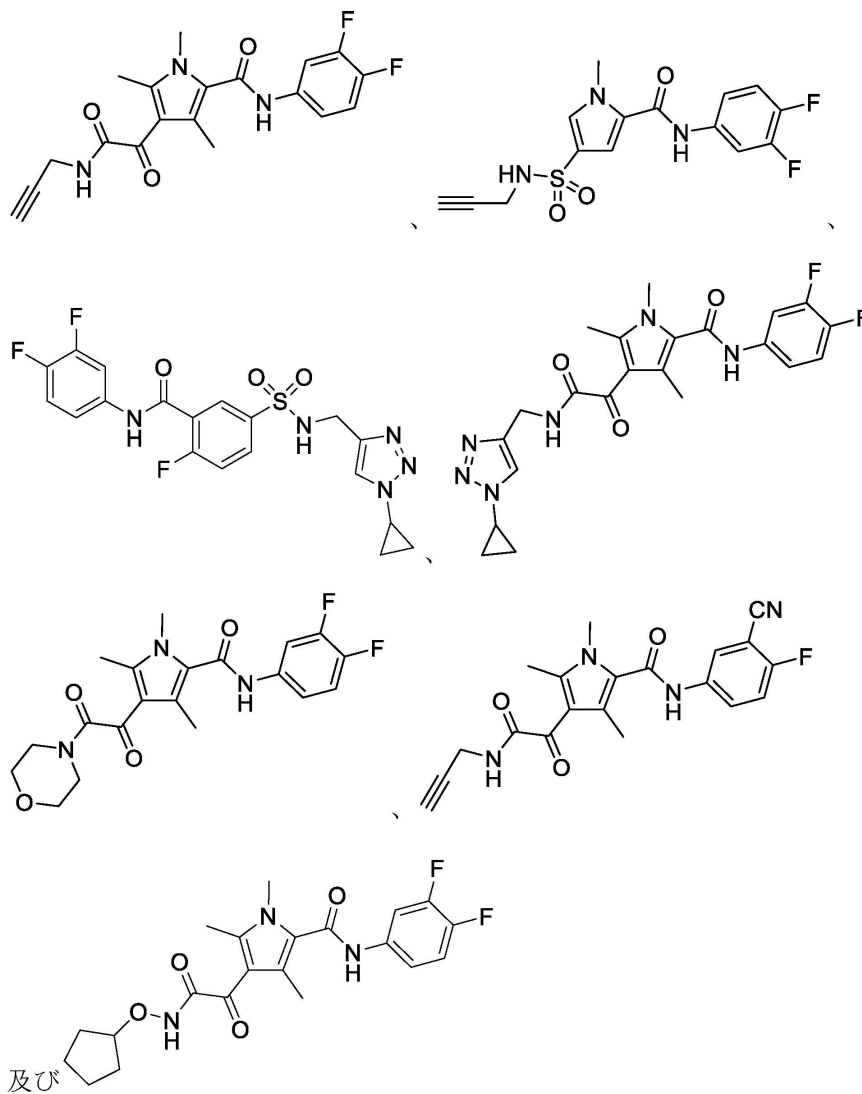
であり、

R¹⁶は、C₁－6アルキル、C₁－6ハロアルキル、C₂－8アルコシアルキル、C₂－6アルケニル、C₂－6アルキニル、アリール、例えばフェニル、ヘテロアリール、例えば、1、2、または3個の窒素原子を含有する6員ヘテロ芳香族環、または独立して、N、O、またはSである1、2、または3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロ芳香族環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する、6員環、または6員架橋もしくはスピロ縮合環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する5員環、独立して、N、O、またはSである0、1、または2個のヘテロ原子を含有する4員環、アルキルアリール、アリールアルキル、アルキルヘテロアリール、あるいはアルキルアリールであり、R¹⁶は、任意選択で、ハロゲン（F、Cl、Br、及びIを含む）、SF₅、CF₃、ヒドロキシ、N（R'）S（O）₂R'、S（O）₂R'、S（O）₂N（R'）₂、C₁－6アルコキシ、C₁－6ハロアルコキシ、C₂－6アルケニル、シアノ、C₂－6アルキニル、C₃－6アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、C₁－6アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、C₁－6ハロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、C₁－6ヒドロシアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換され、この置換アリール及び置換ヘテロアリール上の置換基は、ハロゲン、SF₅、CF₃、ヒドロキシ、N（R'）S（O）₂R'、S（O）₂R'、S（O）₂N（R'）₂、C（O）R'、C₁－6アルコキシ、シアノ、アジド、C₂－6アルキニル、C₃－6アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、及びC₁－6アルキルからなる群から選択される。

【0082】

本発明の範囲内の代表的な化合物は、以下：

【化 5 1】



ならびにその薬学的に許容される塩またはプロドラッグを含む。

【 0 0 8 3 】

代表的な化合物としては、

10

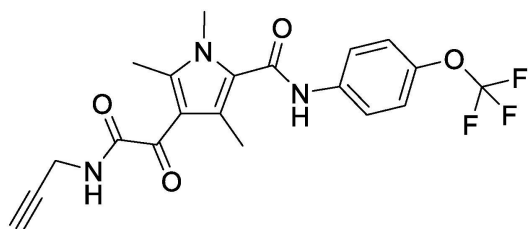
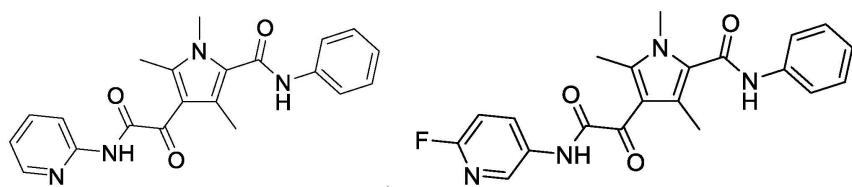
20

30

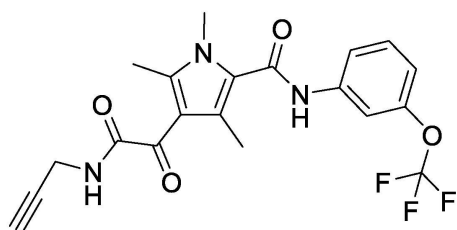
40

50

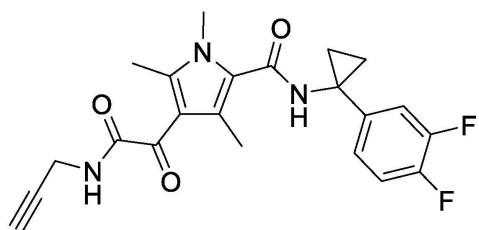
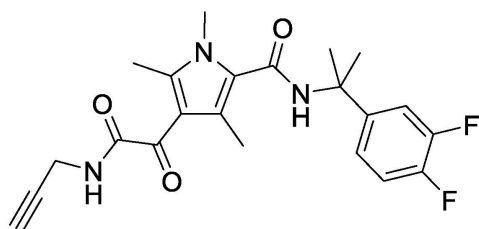
【化 5 2】



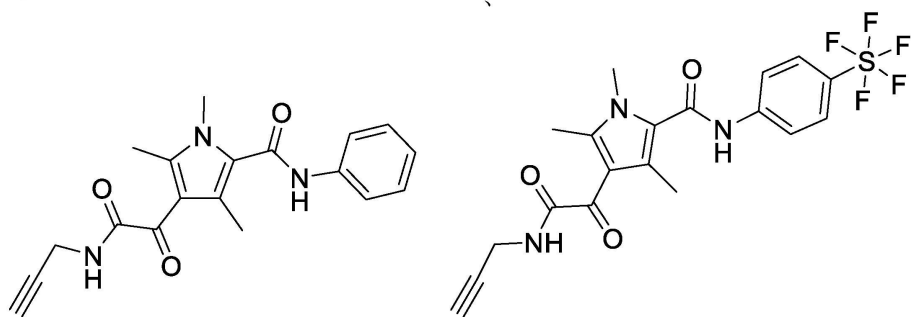
10



20



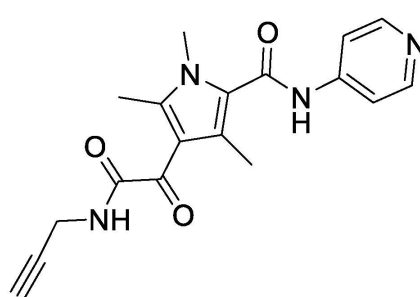
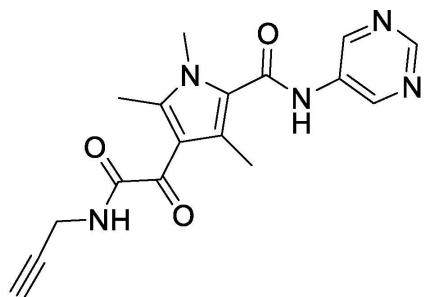
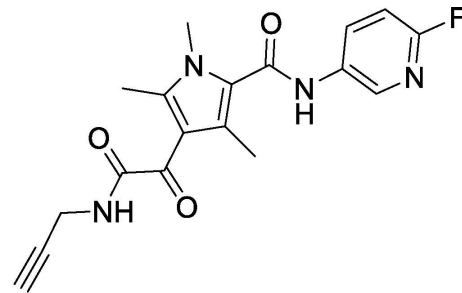
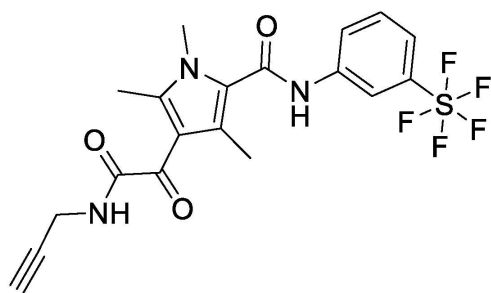
30



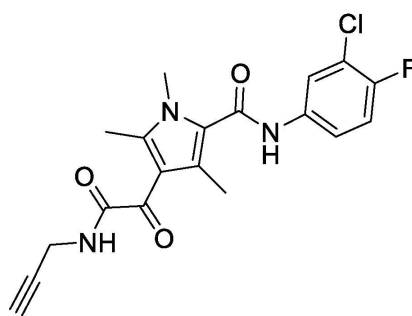
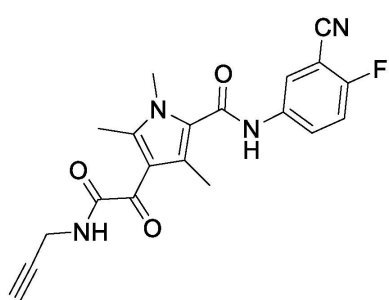
40

50

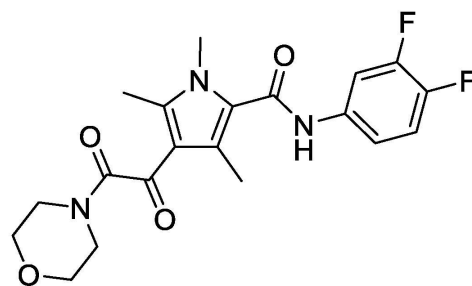
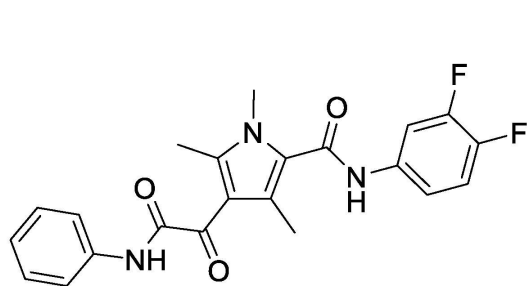
【化 5 3】



10



20

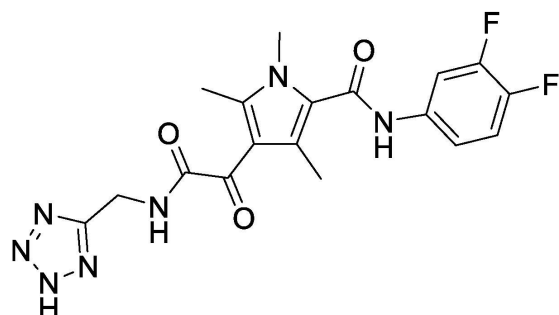
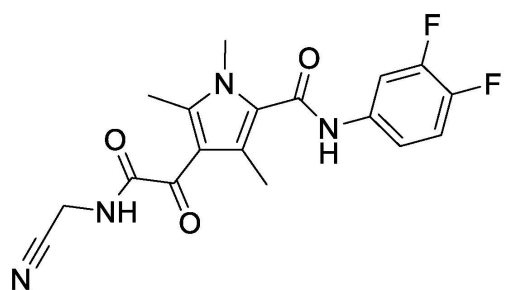
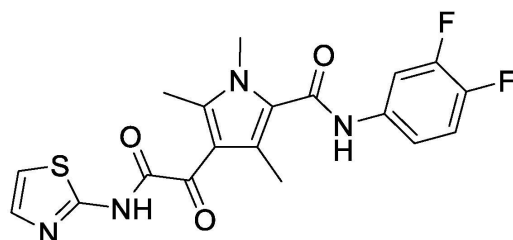
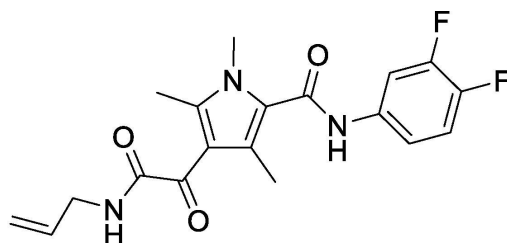


30

40

50

【化 5 4】

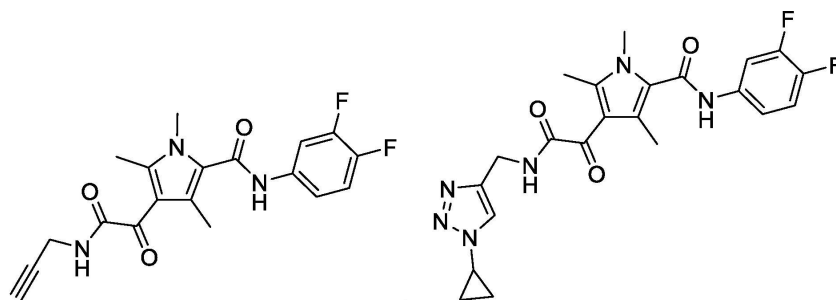


ならびにその薬学的に許容される塩またはプロドラッグも含む。

【0084】

特に好ましい化合物としては、

【化 5 5】



、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグが挙げられる。

【0085】

特に好ましい化合物は、式：

10

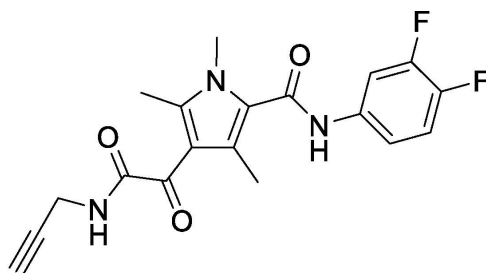
20

30

40

50

【化 5 6】



を有するか、またはその薬学的に許容される塩である。

【0086】

I I I 立体異性体及び多型

本明細書に記載される化合物は、不斉中心を有し、ラセミ体、ラセミ混合物、個々のジアステレオマー、または鏡像異性体として生じ得、全ての異性体形態が本発明に含まれる。キラル中心を有する本発明の化合物は、光学的に活性であり、ラセミ形態で存在し、単離され得る。いくつかの化合物は、多型を呈し得る。本発明は、本明細書に記載される有用な特性を有する本発明の化合物のラセミ、光学的に活性、多型、もしくは立体異性体の形態、またはそれらの混合物を包含する。光学的に活性な形態は、例えば、再結晶化技法によるラセミ形態の分割によって、光学的に活性な出発材料からの合成によって、キラル合成によって、またはキラル固定相を使用するか、もしくは酵素分割によるクロマトグラフィー分離によって調製され得る。それぞれの化合物を精製し、次いで化合物を誘導体化して本明細書に記載される化合物を形成するか、または化合物自体を精製するかのいずれかを行うことができる。

【0087】

化合物の光学的活性形態は、再結晶化技法によるラセミ形態の分割による、光学的に活性な出発材料からの合成による、キラル合成による、またはキラル固定相を使用するクロマトグラフィー分離による方法を含むが、これらに限定されない当該技術分野で既知の任意の方法を使用して調製され得る。

【0088】

光学的に活性な材料を得るための方法の例としては、少なくとも以下が挙げられる。

【0089】

i) 結晶の物理的分離：個々の鏡像異性体の巨視的な結晶が手動で分離される技法。この技法は、別個の鏡像異性体の結晶が存在する場合に使用され得る、すなわち、材料は集合体であり、結晶は視覚的に異なる；

ii) 同時結晶化：個々の鏡像異性体がラセミ体の溶液から別個に結晶化される技法であり、後者が固体状態の集合体である場合にのみ可能である；

iii) 酵素分割：酵素との鏡像異性体の異なる反応速度によってラセミ体が部分的または完全に分離する技法；

iv) 酵素不斉合成：少なくとも1つの合成工程が所望の鏡像異性体の鏡像異性体的に純粋または濃縮された合成前駆体を得るために酵素反応を使用する合成技法；

v) 化学不斉合成：所望の鏡像異性体が、キラル触媒またはキラル補助剤を使用して達成され得る、生成物において不斉（すなわち、キラリティー）をもたらす条件下でアキラル前駆体から合成される合成技法；

vi) ジアステレオマー分離：ラセミ化合物が個々の鏡像異性体をジアステレオマーに変換する鏡像異性体的に純粋な試薬（キラル補助剤）と反応させられる技法。次いで、得られたジアステレオマーを、それらの今はより異なる構造差異によりクロマトグラフィーまたは結晶化によって分離し、後にキラル補助剤を除去して、所望の鏡像異性体を得る。

vii) 一次及び二次不斉転移：ラセミ体からジアステレオマーを平衡化して、所望の鏡像異性体から溶液中の圧倒的多数のジアステレオマーを得るか、または所望の鏡像異性体からのジアステレオマーの優先的結晶化が、原理上、最終的には、全ての材料が所望の

10

20

30

40

50

鏡像異性体から結晶ジアステレオマーに変換されるように平衡を変動させる技法。次いで、所望の鏡像異性体がジアステレオマーから解放される；

v i i i) 速度論的分割：この技法は、速度論的条件下での、キラル、非ラセミ試薬、または触媒との鏡像異性体の不等な反応速度による、ラセミ体の部分的または完全な分割（または部分的に分割された化合物のさらなる分割）の達成を指す；

i x) 非ラセミ前駆体からの鏡像特異的合成：所望の鏡像異性体が非キラル出発材料から得られ、立体化学完全性が合成の過程にわたって損なわれないか、または最小限しか損なわれない合成技法；

x) キラル液体クロマトグラフィー：ラセミ体の鏡像異性体が固定相とのそれらの異なる相互作用により液体移動相において分離される（キラルHPLCを介することを含むが、これらに限定されない）技法。固定相はキラル材料で作製され得るか、または移動相は異なる相互作用を引き起こすために追加のキラル材料を含有し得る。

x i) キラルガスクロマトグラフィー：ラセミ体が揮発され、鏡像異性体が固定非ラセミキラル吸着剤相を含有するカラムとのガス状移動相におけるそれらの異なる相互作用により分離される技法；

x i i) キラル溶媒での抽出：鏡像異性体が1つの鏡像異性体の特定のキラル溶媒中への優先的溶解により分離される技法；

x i i i) キラル膜を横断する輸送：ラセミ体が薄い膜障壁と接触して配置される技法。障壁は、典型的には、1つがラセミ体を含有する、2つの混和性流体を分離し、濃度または圧力差などの駆動力は、膜障壁を横断する優先的輸送を引き起こす。分離は、ラセミ体の1つの鏡像異性体のみを通過させる膜の非ラセミキラル性質の結果として生じる。

【0090】

疑似移動床クロマトグラフィーを含むが、これに限定されないキラルクロマトグラフィーが一実施形態において使用される。多種多様なキラル固定相が市販されている。

【0091】

IV. 塩またはプロドラッグ製剤

化合物が安定した非毒性酸または塩基塩を形成するのに十分に塩基性または酸性である場合、薬学的に許容される塩としての化合物の投与は適切であり得る。薬学的に許容される塩の例は、生理学的に許容可能なアニオン、例えば、トシル酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、 α -ケトグルタル酸塩、及び α -グリセロリン酸塩を形成する有機酸である。硫酸塩、硝酸塩、炭酸水素塩、及び炭酸塩を含むが、これらに限定されない好適な無機塩も形成され得る。ある特定の経皮用途に関して、本明細書に記載される化合物の脂肪酸塩を使用することが好ましい場合がある。脂肪酸塩は、角質層を貫通することを補助することができる。好適な塩の例としては、ステアリン酸、オレイン酸、リネオール酸（*l i n e o l e i c a c i d*）、パルミチン酸、カプリル酸、及びカプリン酸との化合物の塩が挙げられる。

【0092】

薬学的に許容される塩は、例えば、アミンなどの十分に塩基性の化合物を好適な酸と反応させて、生理学的に許容されるアニオンを得ることによる、当該技術分野で周知の標準的な手順を使用して得ることができる。化合物が複数のアミン基を含むこれらの場合、塩は、任意の数のアミン基で形成され得る。カルボン酸のアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム、またはリチウム）、またはアルカリ土類金属（例えば、カルシウム）塩も作製され得る。

【0093】

プロドラッグは、不活性（または著しく低い活性）形態で投与され、その後、インビボで活性代謝物に代謝される薬理学的物質である。より低い用量で所望の標的により多くの薬物を提供することは、しばしば、プロドラッグの使用背景の理論的根拠であり、一般に、より良好な吸収、分配、代謝、及び／または排泄（ADME）特性に起因する。プロドラッグは通常、経口バイオアベイラビリティを改善するように設計されており、胃腸管が

らの吸収不良は通常、制限要因である。加えて、プロドラッグ戦略の使用は、その意図される標的のための薬物の選択性を増加させることができるため、オフターゲット効果の可能性を低減する。

【0094】

V. 同位体

本明細書に記載される化合物は、本明細書に提示される様々な式及び構造に列挙されるものと同一であるが、1つ以上の原子が通常自然界において見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられるという事実のため、同位体標識された化合物を含む。他の実施形態において、本化合物に組み込まれる同位体の例としては、例えば、それぞれ、 2H 、 3H 、 13C 、 14C 、 15N 、 18O 、 17O 、 35S 、 18F 、 36Cl などの水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、及び塩素の同位体が挙げられる。本明細書に記載されるある特定の同位体標識された化合物、例えば、 2H などの放射性同位体が組み込まれるものは、薬物及び／または基質組織分布アッセイにおいて有用である。さらに、いくつかの実施形態において、重水素、すなわち、 2H などの同位体による置換は、例えば、インビボ半減期の増加または必要投与量の低減など、より大きな代謝安定性に起因するある特定の治療利点を提供することができる。

【0095】

VI. 治療の方法

本明細書に記載される化合物は、B型肝炎ウイルス（HBV）感染及びウエストナイルウイルス感染を予防、治療、または治癒するために使用され得る。

【0096】

これらの癌のうちの1つに罹患するか、またはHBVもしくはその遺伝子断片などのこれらのウイルスのうちの1つに感染したヒトを含むが、これに限定されない宿主は、薬学的に許容される担体または希釈剤の存在下で、有効量の活性化合物、またはその薬学的に許容されるプロドラッグもしくは塩を患者に投与することによって治療され得る。活性材料は、任意の適切な経路により、例えば、経口、非経口、静脈内、皮内、経皮的、皮下、または局所的、液体または固体形態で投与され得る。

【0097】

本明細書に記載される化合物及び組成物は、他のウイルス疾患を治療するためにも使用され得る。例えば、HBVを治癒、制御、または排除することによって、HDV感染を抑制または排除することもできる。Sheldon et al., "Does treatment of hepatitis B virus (HBV) infection reduce hepatitis delta virus (HDV) replication in HIV-HBV-HDV-coinfected patients?" *Antivir Ther.* 2008; 13 (1): 97-102)。

【0098】

肝炎デルタウイルス（HDV）は、B型肝炎ウイルス（HBV）との共感染を必要とする独特の複製プロセスを有する。治療は、現在、インターフェロン療法に限られると考えられているが、本明細書に記載される化合物を用いた良好な抗HBV療法を受ける患者は、HDV複製の抑制から間接的に利益を得ることができる。血清HDV RNAの有意かつ持続的な低減は、HBV共有結合閉環DNA（cccDNA）を低減することによって得ることができる。HBVにおけるcccDNAは、カプシド関連弛緩型開環状DNA（rcDNA）の変換によって形成される [Guo et al., "Characterization of the intracellular deproteinized relaxed circular DNA of hepatitis B virus: an intermediate of covalently closed circular DNA formation". *J Virol.* 81 (22): 12472-12484 (November 2007)。したがって、本明細書に記載される化合物を使用するカプシド形成の阻害は、HDV複製を抑制または排除することもできる。

【0099】

さらに、早期にHBVにも感染し、HCVが治療されているときにHBVが休眠中であるHCV患者のサブセットがある。これらの患者の一部において、HCVの良好な治療（例えば、ハーボニー／ソバルディ）は、休眠HBV感染を再活性化し得る。HCV治療と共に、本明細書に記載される化合物の共投与は、休眠HBV感染の再活性化を予防するか、または再活性化されたHBV感染を治療することができる。

【0100】

VII. 代替療法の組み合わせ

一実施形態において、本発明の化合物は、ポリメラーゼ阻害剤、抗HBVヌクレオシド及びそれらのプロドラッグ、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、文献に記載されるカプシド集合調節薬、IMP DH阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、免疫系治療薬、逆転写酵素阻害剤、TLRアゴニスト、及び明確なまたは不明の機序の薬剤を含むが、これらに限定されない、少なくとも1つの他の抗ウイルス剤と一緒に用いられ得る。それらはまた、ヒト送達ベクターとしてAAVを使用するCRISPR／CAS9アプローチと併せて使用することもできる。

【0101】

例えば、HBV感染を治療または予防するために使用される場合、活性化化合物またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容される塩は、上記の式のものを含むが、これらに限定されない別の抗HBV剤と組み合わせるまたは代替で投与され得る。一般に、併用療法において、2つ以上の薬剤の有効投与量は一緒に投与されるが、代替療法中、各薬剤の有効投与量は連続的に投与される。投与量は、薬物の吸収、不活性化、及び排泄速度、ならびに当業者に既知の他の要因に依存する。投与量値は軽減される状態の重症度によっても異なることに留意されたい。任意の特定の対象について、特定の投与量レジメン及びスケジュールは、個々の必要性、及び組成物を投与する、または組成物の投与を管理する個人の専門的判断により経時的に調整されるべきであることをさらに理解されたい。

【0102】

本明細書に開示される化合物と組み合わせる使用され得る抗ウイルス剤の非限定的な例としては、以下の表中のものが挙げられる。

【0103】

10

20

30

40

50

【表 1】

B型肝炎療法

ファミリー／薬物名	機序	会社／状態
Intron A (インターフェロンアルファ-2b)	免疫調節剤	Merck, Whitehouse Station, NJ 承認
Pegasis (ペグインターフェロンアルファ-2a)	免疫調節剤	Genentech, South San Francisco, CA 承認
Epivir-HBV (ラミブジン)	ウイルスDNAポリメラーゼを阻害	GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA 承認
Hepsera (アデホビルジピボキシル)	ウイルスDNAポリメラーゼを阻害	Gilead Sciences, Foster City, CA 承認
Baraclude (エンテカビル)	ウイルスDNAポリメラーゼを阻害	Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 承認
Tyzeka (テルビブジン)	ウイルスDNAポリメラーゼを阻害	Novartis, Switzerland 承認
Viread (テノホビル)	ウイルスDNAポリメラーゼを阻害	Gilead Sciences, Foster City, CA 承認
クレブジン (L-FMAU)	ウイルスDNAポリメラーゼを阻害	Bukwang, South Korea Eisai, Japan 承認 S. Korea 2006 (Levovir)
テノホビルアラフェナミド (TAF)	テノホビルのプロドラッグ	Gilead Sciences, Foster City, CA 第III相試験
CMX157	テノホビルのプロドラッグ	Contavir Pharmaceuticals, Edison, NJ 第II相試験

10

20

30

40

B型肝炎療法

【表 2】

AGX-1009	テノホビルのプロドラッグ	Agenix, Australia 第I相試験 China
Myrcludex B	侵入阻害剤	Hepatera, RussiaがMyr-GmbH, Germanyと共に、HBV及びHDVに関して第II相試験
ARC520	RNAi 遺伝子サイレンサー	Arrowhead Research, Pasadena, CA 第II/I相試験
NVR 3-778	カプシド阻害剤	Novira Therapeutics, Doylestown, PA 第IIa相試験
メシル酸モルホチアジン (GLS4)	カプシド阻害剤	Sunshine Lake Pharma of HEC, China 第II相試験
ISIS-HBVRx	アンチセンス薬物	ISIS Pharma (w/GSK), Carlsbad, CA 第II相試験
SB 9200 HBV	小分子核酸ハイブリッドまたは「SMNH」	Spring Bank Pharma, Milford, MA 第II相試験
Rep 2139-Ca	HBsAg 放出阻害剤	REPLICOR Inc., Canada 第II相試験
Bay 41-4109	カプシド阻害剤	AiCuris, Germany 第I相試験
TKM-HBV	RNAi 遺伝子サイレンサー	Tekmira, Canada 第I相試験
Alinia (ニタゾキサニド)	小分子	Romark Labs, Tampa, FL 前臨床

10

20

30

40

【表 3】

CpAMS	HBVコアタンパク質	Assembly Biosciences, NY, NY 前臨床	10
ALN-HBV	RNAi 遺伝子サイレンサー	Alnylam, Cambridge, MA 前臨床	
CPI-431-32	シクロフィリン阻害剤	Ciclofilin Pharma, San Diego, CA 前臨床	
Hepbarna	RNAi 遺伝子サイレンシング	Benitec, Australia 前臨床	
OCB-030	シクロフィリン阻害剤	Arbutus Biopharma (以前の Tekmira), Canada 前臨床	20
GS-9620	TLR7 アゴニスト	Gilead Sciences, Foster City, CA 第II相試験	
RG7795 (以前の ANA773)	TLR7 アゴニスト	Roche, Switzerland 第II相試験	
CYT107 (インターロイキン-7)	免疫調節剤	Cytheris, France 第I/IIa相試験	
NCT01641536	治療ワクチン	Ichor Medical Systems (Janssenで), San Diego, CA 第I相試験	30
TG 1050	免疫療法	Transgene, Shanghai 第I相試験	
CYT-003	TLR9 アゴニスト	Arbutus Biopharma (以前の Tekmira), Canada 前臨床	

10

20

30

40

【表 4】

ARB1467	TKM-HBV	Arbutus Biopharma (以前のTekmira), Canada 前臨床
ARB-1468	TKM-HBV	Arbutus Biopharma (以前のTekmira), Canada 前臨床

10

【0104】

組み合わせまたは代替で使用する事ができる追加の抗HBV治療

cccDNAを阻害することによって機能し得る本明細書に記載される化合物、及び本明細書に記載される化合物をTAFなどの承認された抗HBV薬物と組み合わせる上述の併用療法に加えて、siRNA、shRNA、Talen、Crisper/Cas9、及びmir（マイクロRNA）化合物のような手法も使用することができる。

【0105】

siRNA及びshRNA療法

HBVを治療するためのsiRNA療法は、例えば、Chen and Mahato, “siRNA Pool Targeting Different Sites of Human Hepatitis B Surface Antigen Efficiently Inhibits HBV Infection;” J Drug Target. 2008 Feb; 16 (2) : 140-148及びMorrissey et al., “Potent and persistent in vivo anti-HBV activity of chemically modified siRNAs,” Nature Biotechnology 23, 1002-1007 (2005)に記載されている。

20

【0106】

RNAiは、ベクターから細胞内に発現される二本鎖合成siRNAまたは短ヘアピンRNA (shRNA) によって引き起こされる、配列特異的転写後遺伝子サイレンシング機序である。HBV複製及び発現は、合成siRNAまたは内因的に発現されたshRNAの投与によって阻害され得る。例えば、Giladi et al., “Small interfering RNA inhibits hepatitis B virus replication in mice,” Mol Ther. 2003; 8 (5) : 769-776、McCaffrey et al., “Inhibition of hepatitis B virus in mice by RNA interference,” Nat Biotechnol. 2003; 21 (6) : 639-44、及びShlomai and Shaul, “Inhibition of hepatitis B virus expression and replication by RNA interference,” Hepatology. 2003; 37 (4) : 764-70)を参照されたい。HBV遺伝子サイレンシングは、例えば、siRNA投薬及び配列に依存し得、遺伝子サイレンシングの標的には、例えば、ウイルス複製の阻害及びHBsAg発現の抑制が含まれる。

30

【0107】

一実施形態では、HBV S、C、P、及びX遺伝子のうちの2つ以上を標的とする、いくつかのsiRNA及び／またはshRNAの組み合わせが使用される。このように、HBV複製及び遺伝子発現の阻害のための複数の標的にアクセスすることができる。

【0108】

一旦適切な標的、例えば、ヒトB型肝炎ウイルス表面抗原 (HBsAg) (Gene

50

Bank 受託番号 NM_095551) が特定されると、siRNA は、Ambion (http://www.ambion.com/techlib/misc/siRNA_finder.html) 及び Invitrogen (<https://rnaidesigner.invitrogen.com/rnaiexpress/design.do>) によって提供されるガイドに従って設計され得る。siRNA の配列特異性は、BLAST 検索 (www.ncbi.nlm.nih.gov) を実施することによって確認することができる。

【0109】

一旦 siRNA 配列が特定されると、それらは shRNA に変換され得る。shRNA を発現するために、例えば、直線化したプラスミドであり、U6 RNA ポリメラーゼプロモーターを含有する psiSTRIKE (商標) を使用して、対照ベクターが構築されてもよい。これらの shRNA は、T4 DNA リガーゼなどの適切なリガーゼを使用する、U6 プロモーターなどの好適なプロモーター下で、psiSTRIKE (商標) ベクター対応部位へのライゲーションのための二本鎖 DNA を形成するためにアニールされ得る、2 つの相補的オリゴヌクレオチドを含有する。プラスミドは、例えば、QIAGEN (登録商標) プラスミドミニキット (QIAGEN, Valencia, CA) を使用して精製され得る。

【0110】

Talen / CRISPR

上述のように、慢性 HBV ウイルス感染は、感染細胞におけるウイルス DNA の長命形態の存在により持続することが多い。現在の療法は、ウイルス複製を抑制することができるが、長命 DNA 形態に対する効果はほとんどまたは全くないため、ウイルス複製は、療法が停止されるとすぐに再開される。

【0111】

本明細書に記載されるカプシド阻害剤を使用する長命 DNA 形態の標的化に加えて、ホーミングエンドヌクレアーゼ、亜鉛フィンガーヌクレアーゼ (ZFN)、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ (TALEN)、及び CRISPR (クラスター化された規則的な配置の短い回文配列リピート) 系などの標的エンドヌクレアーゼを使用することができる。HBV を標的とする TALEN の使用は、例えば、Weber et al., "TALENs Targeting HBV: Designer Endonuclease Therapies for Viral Infections," *Molecular Therapy* (2013); 21: 10, 1819-1820; <http://www.nature.com/mt/journal/v21/n10/full/mt2013208a.html> に記載されている。

【0112】

これらのヌクレアーゼは、不正確な DNA 修復時に遺伝子破壊をもたらす、選択された DNA 配列を具体的に認識し切断することによって機能する。B 型肝炎ウイルス (HBV) ゲノムを標的とする TALEN は、長命 HBV 共有結合閉環 DNA (cccDNA) において TALEN 誘導変異をもたらす得る。cccDNA の変異及び／または破壊は、機能性ウイルスタンパク質の発現を遮断することによりウイルス複製を防止する。

【0113】

CRISPR

CRISPR またはクラスター化された規則的な配置の短い回文配列リピートは、標的ゲノム編集を提供することにより HBV DNA を変異させる別の方法である。上述の亜鉛フィンガーヌクレアーゼ及び転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ (TALEN) などのプログラム可能な編集ツールに加えて、CRISPR (クラスター化された規則的な配置の短い回文配列リピート) / Cas9 技術もゲノム編集を可能にし、HBV における部位特異的ゲノム標的を可能にする。

【0114】

II 型 CRISPR / Cas 系は、部位特異的 DNA 切断を誘導するために、非コード

10

20

30

40

50

RNAを使用してCas9ヌクレアーゼを先導する原核生物適応免疫応答系である。このDNA損傷は、非同末端接合DNA修復経路（NHEJ）または相同組換え修復（HDR）経路のいずれかを介して、細胞DNA修復機序により修復される。

【0115】

CRISPR/Cas9系は、遺伝子ノックアウト（挿入／欠失を介して）またはノックイン（HDRを介して）を生成するための単純なRNAプログラム可能な方法を提供し、HBVにおける部位特異的ゲノム標的化を可能にする。II型CRISPR/Cas系は、部位特異的DNA切断を誘導するために、非コードRNAを使用してCas9ヌクレアーゼを先導する原核生物適応免疫応答系である。

【0116】

遺伝子破壊を創出するために、単一ガイドRNA（sgRNA）を生成して、Cas9ヌクレアーゼを特定のゲノム位置に指向する。Cas9誘導された二本鎖切断は、NHEJ DNA修復経路を介して修復される。修復はエラーを起こしやすく、したがって、遺伝子機能を破壊することができる挿入及び欠失（INDEL）が導入され得る。

【0117】

したがって、CRISPR/Cas9ヌクレアーゼを使用するB型肝炎ウイルスcccDNAの標的化は、ウイルス複製を効率的に阻害することができる。

【0118】

Mir／マイクロRNA

マイクロRNA（miRNA）は、mRNAに結合することによって主に転写後レベルで遺伝子発現を調節する小さい非コードRNAである。miRNAは様々な生理学的及び病理学的プロセスに寄与する。いくつかのmiRNAは、宿主－HBV相互作用において重要な役割を果たすことが見出された。HBV感染は細胞miRNA発現のパターンを変化させることができ、異なる段階のHBV関連疾患は独特のmiRNAプロファイルを示した。差次的発現されたmiRNAは、HBV関連疾患の進行に関与する。例えば、いくつかのmiRNAは、肝臓腫瘍形成及び腫瘍転移に関与する。血清または血漿中の循環miRNAは、HBV関連疾患の診断及び予後の非常に有用なバイオマーカーであり得る。加えて、miRNAに基づく療法は、HBV関連疾患を治療、予防、または治癒するために使用され得る。例えば、Ying-Feng Wei, “MicroRNAs may solve the mystery of chronic hepatitis B virus infection,” World J Gastroenterol. 2013 Aug 14; 19(30): 4867-4876. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3740416/>を参照されたい。

【0119】

ウイルスと宿主との間の相互作用において、miRNAは、細胞miRNAとウイルスmiRNAとに分割され得る。細胞miRNAの発現プロファイルは感染状態で変化し、異常なmiRNAはウイルス生活環ならびに宿主障害に密接に関連することが多い。ウイルスmiRNAは、ウイルス及び細胞遺伝子発現の両方を調節するために進化することができる。

【0120】

時折、ウイルスは、それらの生活環のある特定の工程を容易にするために、細胞miRNAを利用する。例えば、miR-122は、HBV生活環において抗ウイルスの役割を果たす。miR-122の過剰発現はHBVを阻害する一方で、内因性miR-122の枯渇はトランスフェクトされた細胞においてHBVの産生の増加をもたらす。miR-122阻害剤は、HBVコアタンパク質の安定性を低減することによって、HBV共有結合閉環DNA（cccDNA）レベルを減少させることができる細胞ヘムオキシゲナーゼ1の増加を引き起こす。肝臓におけるmiR-122の発現は、健康な対照と比較して、HBV感染を有する患者において著しく下方制御され得る。miR-122は、HBVに感染した患者において著しく上方制御され、Huh7及びHepG2細胞においてHBV

10

20

30

40

50

複製を阻害することができる。サイクリンG1は、p53と特異的に相互作用するmiR-122標的であり、p53のHBVエンハンサー要素への特異的結合、及び同時にHBV転写のp53媒介阻害の抑止をもたらす。

【0121】

HBVは、肝細胞において優先的に複製される非細胞変性ウイルスである。cccDNAは、HBV DNAが肝細胞核に侵入した後、に合成される全てのウイルスRNAの転写のための鋳型として機能する。HBVゲノムは3.2 kb長であり、4つの重複するオープンリーディングフレームを含有する。これは、ウイルスDNAゲノムを合成するために転写を反転するウイルスプレゲノムRNAを転写することができ、B型肝炎ウイルス表面抗原(HBsAg)、B型肝炎ウイルスコアタンパク質、ウイルス逆DNAポリメラーゼ(Pol)、及びXタンパク質をコードする。

10

【0122】

Hsa-miR-125a-5pは、HBV翻訳に干渉し、HBV表面抗原の発現を下方制御する。したがって、細胞miRNAは、HBV転写物を標的とすることによってHBV遺伝子発現を変更することができる。

【0123】

細胞miRNAは、ウイルス翻訳に影響を及ぼし、ウイルス複製を変化させることができる。HBV複製のmiR-122阻害の場合に加えて、宿主miRNAがHBV複製を変更する他の例がある。miR-141は、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体アルファを下方制御することによってHBVプロモーター活性を低減することにより、HBV複製を抑制する。DNA過剰メチル化はHBV cccDNA転写の抑制に密接に関連し得、miR-152はHBV cccDNAのメチル化の調節に関与する因子であり得る。

20

【0124】

したがって、miRNAは、HBV複製を直接または間接的に変更することができる。miRNAとHBV関連疾患との間の密接な関係は、HBVを治療、治癒、または予防するために、併用療法でmiRNAまたはアンタゴミルを使用する機会を提供する。

【0125】

VIII. 薬学的組成物

HBVに感染したヒトを含むが、これに限定されない宿主は、薬学的に許容される担体または希釈剤の存在下で、有効量の活性化合物、またはその薬学的に許容されるプロドラッグもしくは塩を患者に投与することによって治療され得る。活性材料は、任意の適切な経路により、例えば、経口、非経口、静脈内、皮内、皮下、または局所的、液体または固体形態で投与され得る。

30

【0126】

化合物の好ましい用量は、1日当たりレシピエントの体重の約0.01~約10 mg/kg、より一般には約0.1~5 mg/kg、好ましくは約0.5~約2 mg/kgの範囲である。薬学的に許容される塩及びプロドラッグの有効投与量の範囲は、送達される親化合物の重量に基づいて計算され得る。塩またはプロドラッグがそれ自体において活性を呈する場合、有効投与量は、塩もしくはプロドラッグの重量を使用して上述のように、または当業者に既知の他の手段により推定され得る。

40

【0127】

化合物は、単位剤形当たり7~600 mg、好ましくは70~600 mgの活性成分を含有するものを含むが、これらに限定されない、任意の好適な単位剤形で便利に投与される。1~400 mgの経口投与量が通常便利である。

【0128】

薬物組成物中の活性化合物の濃度は、薬物の吸収、不活性化、及び排泄速度、ならびに当業者に既知の他の要因に依存する。投与量値は軽減される状態の重症度によっても異なることに留意されたい。任意の特定の対象に関して、特定の投与量レジメンが個体の必要性、及び組成物を投与する者または組成物の投与を管理する者の専門的判断に従って経時的に調整されるべきであり、本明細書に記載される濃度範囲が単に例示であり、特許請求

50

される組成物の範囲または実践を限定することが意図されないことをさらに理解されたい。活性成分は、一度に投与され得るか、または様々な時間間隔で投与されるようにいくつかのより少ない用量に分割され得る。

【0129】

活性化合物の好ましい投与方法は、経口であるが、ある特定の患者に関して、無菌注射形態が、皮下、腹腔内、または静脈内で与えられ得る。経口用組成物は一般に、不活性希釈剤または食用担体を含む。それらは、ゼラチンカプセルに封入されるか、または錠剤に圧縮され得る。経口治療投与の目的のため、活性化合物は、賦形剤と共に組み込まれ、錠剤、トローチ、またはカプセルの形態で使用され得る。薬学的に適合性の結合剤及び／またはアジュバント材料は、組成物の一部として含むことができる。

10

【0130】

錠剤、ピル、カプセル、トローチなどは、以下の成分のうちのいずれか、または類似の性質の化合物を含有し得る：結晶セルロース、トラガタントゴム、もしくはゼラチンなどの結合剤、デンプンもしくはラクトースなどの賦形剤、アルギン酸、プリモゲル、もしくはコーンスターチなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムもしくはステロート（*Sterotes*）などの滑沢剤、コロイド状二酸化ケイ素などの滑剤、スクロースもしくはサッカリンなどの甘味剤、またはペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレンジ風味などの風味剤。投与単位形態がカプセルである場合、これは、上記の種類の材料に加えて、脂肪油などの液体担体を含有し得る。加えて、単位剤形は、投与量単位の物理的形態を修飾する種々の他の材料、例えば、糖、シェラック、または他の腸溶剤のコーティングを含有し得る。

20

【0131】

化合物は、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウエハ、咀嚼ガムなどの構成成分として投与され得る。シロップは、活性化合物（複数可）に加えて、甘味剤としてのスクロース、ならびにある特定の防腐剤、色素及び着色剤、ならびに風味を含有し得る。

【0132】

化合物またはその薬学的に許容されるプロドラッグもしくは塩は、所望の作用を妨げない他の活性材料、または抗生物質、抗真菌薬、抗炎症薬、もしくは他の抗ウイルス化合物などの所望の作用を補足する材料とも混合され得る。非経口、皮内、皮下、または局所適用に使用される溶液または懸濁液は、以下の構成成分を含み得る：注射用水、生理食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、もしくは他の合成溶媒などの無菌希釈剤、ベンジルアルコールもしくはメチルパラベンなどの抗菌剤、アスコルビン酸もしくは亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤、エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤、酢酸塩、クエン酸塩、もしくはリン酸塩などの緩衝液、及び塩化ナトリウムもしくはデキストロースなどの等張の調整のための薬剤。非経口調製物は、ガラスまたはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジ、または複数用量バイアルに封入され得る。

30

【0133】

静脈内投与される場合、好ましい担体は、生理学的生理食塩水またはリン酸塩緩衝生理食塩水（PBS）である。

40

【0134】

経皮製剤

いくつかの実施形態において、組成物は、FDA承認アゴニストのロチジチン（*rotigotine*）経皮（*Neupro*パッチ）で使用されるような経皮製剤の形態で存在する。別の好適な製剤は、「*Transdermal Therapeutic System for Treating Parkinsonism*」と題される米国公開第2008／0050424号に記載されている。この製剤は、シリコーンまたはアクリレート系接着剤を含み、活性物質のマトリックスの溶解能力を増加させるのに有効な量で活性物質の増加した溶解度を有する添加剤を含み得る。

【0135】

50

経皮製剤は、支持層、活性物質含有粘着性マトリックス、及び使用前に除去される保護フィルムを含む単相マトリックスであり得る。より複雑な実施形態は、非粘着層及び制御膜も含有し得る多層マトリックスを含有する。ポリアクリレート接着剤が使用される場合、それは、アルミニウムアセチルアセトネート及びチタンアセチルアセトネートなど、亜鉛、カルシウム、アルミニウム、またはチタンイオンなどの多価金属イオンで架橋され得る。

【0136】

シリコン接着剤が使用されるとき、それらは、典型的には、ポリジメチルシロキサンである。しかしながら、例えば、エチル基またはフェニル基などの他の有機残基は、原則として、メチル基の代わりに存在し得る。活性化化合物はアミンであるため、アミン耐性接着剤を使用することが有利であり得る。代表的なアミン耐性接着剤は、例えば、E P O 1 8 0 3 7 7 に記載されている。

【0137】

代表的なアクリレート系ポリマー接着剤としては、アクリル酸、アクリルアミド、ヘキシルアクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、オクチルアクリレート、ブチルアクリレート、メチルアクリレート、グリシジルアクリレート、メタクリル酸、メタクリルアミド、ヘキシルメタクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレート、オクチルメタクリレート、メチルメタクリレート、グリシジルメタクリレート、ビニルアセテート、ビニルピロリドン、及びそれらの組み合わせが挙げられる。

【0138】

接着剤は活性物質に好適な溶解能力を有しなければならず、活性物質はほとんどマトリックス内で移動することが可能であり、皮膚に対する接触面を横断することが可能である。当業者は、活性物質の適切な経皮輸送で経皮製剤を容易に製剤化することができる。

【0139】

ある特定の薬学的に許容される塩は、それらが、活性物質が角質層の障壁を通過するのを補助し得るため、経皮製剤における使用により好ましい傾向にある。例としては、ステアリン酸塩及びオレイン酸塩などの脂肪酸塩が挙げられる。オレイン酸塩及びステアリン酸塩は比較的親油性であり、皮膚の浸透増進剤としてさらに作用することができる。

【0140】

浸透増進剤も使用され得る。代表的な浸透増進剤としては、脂肪アルコール、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪酸アミド、グリセロール、またはその脂肪酸エステル、N-メチルピロリドン、リモネン、アルファーピネン、アルファテルピネオール、カルボン、カルベオール、リモネンオキシド、ピネンオキシド、及び1, 8-ユーカリプトールなどのテルペンが挙げられる。

【0141】

パッチは一般に、エタノールまたは別の好適な有機溶媒中に活性剤を溶解または懸濁し、次いで、接着剤溶液を攪拌しながら添加することによって調製することができる。追加の補助物質を、接着剤溶液、活性物質溶液、または活性物質含有接着剤溶液のいずれかに添加することができる。次いで、溶液を好適なシート上にコーティングし、溶媒を除去し、支持層をマトリックス層上に積層し、パッチを全ラミネートから打ち抜く。

【0142】

ナノ粒子組成物

本明細書に記載される化合物は、ナノ粒子組成物の形態でも投与され得る。

【0143】

一実施形態において、制御放出ナノ粒子製剤は、投与されるナノ粒子活性剤と、投与後の薬剤の放出を延長するように機能する速度制御ポリマーとを含む。この実施形態において、組成物は、投与後、約2〜約24時間の範囲、または最大30日以上にわたって活性剤を放出することができる。活性剤のナノ粒子形態を含む代表的な制御放出製剤は、例えば、米国特許第8, 293, 277号に記載されている。

【0144】

ナノ粒子組成物は、それらの表面上に吸着されるか、またはそれらと会合する非架橋表面安定剤を有する、本明細書に記載される活性剤の粒子を含む。

【0145】

ナノ粒子の平均粒径は、典型的には、約800 nm未満、より典型的には約600 nm未満、なおより典型的には約400 nm未満、約300 nm未満、約250 nm未満、約100 nm未満、または約50 nm未満である。この実施形態の一態様において、活性剤の粒子の少なくとも50%は、それぞれ、光散乱技法によって測定されるとき、約800、600、400、300、250、100、または50 nm未満の平均粒径を有する。

【0146】

様々な表面安定剤は、典型的には、粒子が集塊または凝集することを防止するためにナノ粒子組成物と共に使用される。代表的な表面安定剤としては、ゼラチン、レシチン、デキストラン、アカシアゴム、コレステロール、トラガカント、ステアリン酸、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセロール、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンステアリン酸塩、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸塩、ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、非結晶セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、チロキサポール、ポロキサマー、ポロキサミン、ポロキサミン908、スルホコハク酸ナトリウムのジアルキルエステル、ラウリル硫酸ナトリウム、アルキルアリールポリエーテルスルホン酸塩、ステアリン酸スクロースとジステアリン酸スクロースとの混合物、p-イソノニルフェノキシポリー（グリシドール）、SA90HCO、デカノイル-N-メチルグルカミド、n-デシル-D-グルコピラノシド、n-デシル-D-マルトピラノシド、n-ドデシル-D-グルコピラノシド、n-ドデシル-D-マルトシド、ヘプタノイル-N-メチルグルカアミド、n-ヘプチル-D-グルコピラノシド、n-ヘプチル-D-チオグルコシド、n-ヘキシル-D-グルコピラノシド、ノナノイル-N-メチルグルカミド、n-ノニル-D-グルコピラノシド、オクタノイル-N-メチルグルカミド、n-オクチル-D-グルコピラノシド、及びオクチル-D-チオグルコピラノシドが挙げられるが、これらに限定されない。リゾチームもナノ粒子組成物の表面安定剤として使用することができる。ポリ（乳酸-コーグリコール酸）（PLGA）-ナノ粒子などのある特定のナノ粒子は、静脈内（IV）または皮下（SQ）により与えられた場合、肝臓を標的とすることが知られている。

【0147】

HBVが肝臓に損傷を引き起こし、肝臓に存在するため、一実施形態において、ナノ粒子または他の薬物送達ビヒクルは肝臓を標的とする。1つのかかる種類の肝臓標的薬物送達ビヒクルは、Park, et al., Mol Imaging. Feb 2011; 10(1): 69-77に記載されており、分子標的としてグリピカン-3（GPC3）を使用する。Parkは、この標的を、慢性持続性肝炎によって頻繁に引き起こされる原発性肝臓癌である肝細胞癌腫（HCC）に使用することを教示した。

【0148】

この実施形態の一態様において、この薬物送達ビヒクルは、ウイルス感染を治療するために、肝臓に対する治療薬を標的とするようにも使用される。さらに、本明細書に記載される化合物は間接的な抗がん使用を有するため、この種類の系は、肝臓に対する化合物を標的とし、肝臓癌を治療する、またはがんを反転させることができる。GPC3は、正常な成人組織において発現されないヘパラン硫酸プロテオグリカンであるが、最大80%のヒトHCCにおいて大幅に過剰発現される。GPC3は、例えば、抗体媒介標的化及び結合を使用して標的となり得る（Hsu, et al., Cancer Res. 1997; 57: 5179-84を参照されたい）。

10

20

30

40

50

【0149】

肝臓を標的とする別の種類の薬物送達系は、米国特許第7,304,045号に記載されている。‘045特許は、ガラクトサミンと複合された第1のリガンド媒介標的ナノ粒子を含む二重粒子腫瘍またはがん標的系を開示しており、リガンドは標的細胞上にある。第1のナノ粒子は、ポリ(γ-グルタミン酸)／ポリ(ラクチド)ブロックコポリマー及びn抗ウイルス化合物を含み、この場合、これは本明細書に記載される化合物であり、‘045特許において、ガンシクロビルであった。第2のナノ粒子は、ポリ(γ-グルタミン酸)／ポリ(ラクチド)ブロックコポリマー、内皮細胞特異的プロモーター、及び(ヘルペス-単純-ウイルス)-(チミジンキナーゼ)遺伝子構築プラスミドを含み、増強された透過性及び保持媒介標的を提供する。第1及び該第2のナノ粒子は、肝臓に送達するように構成された溶液中に混合される。治療される障害が肝腫瘍またはがんである場合、送達は、肝臓腫瘍またはがんに直接またはそれに隣接して送達され得る。

10

【0150】

ナノ粒子が製剤化され得る代表的な速度制御ポリマーとしては、キトサン、ポリエチレンオキシド(PEO)、ポリ酢酸フタル酸ビニル、アラビアゴム、寒天、グアーガム、穀物ガム、デキストラン、カゼイン、ゼラチン、ペクチン、カラギーナン、ワックス、シェラック、水素化植物油、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース(HP C)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ナトリウムカルボキシメチルセルロース(CMC)、ポリ(エチレン)オキシド、アルキルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、親水性セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、ポリ酢酸フタル酸ビニル、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリ酢酸ビニルアセタリジエチルアミノ、ポリ(アルキルメタクリレート)、ポリ(酢酸ビニル)、アクリル酸またはメタクリル酸及びそれらのそれぞれのエステルに由来するポリマー、ならびにアクリル酸またはメタクリル酸及びそれらのそれぞれのエステルに由来するコポリマーが挙げられる。

20

【0151】

ナノ粒子組成物の作製方法は、例えば、「Method of Grinding Pharmaceutical Substances」については、米国特許第5,518,187号及び同第5,862,999号の両方、「Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances」については、米国特許第5,718,388号、ならびに「Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles」については、米国特許第5,510,118号に記載されている。

30

【0152】

ナノ粒子組成物は、例えば、米国特許第5,298,262号(「Use of Ionic Cloud Point Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization」について)、米国特許第5,302,401号(「Method to Reduce Particle Size Growth During Lyophilization」について)、米国特許第5,318,767号(「X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging」について)、米国特許第5,326,552号(「Novel Formulation For Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants」について)、米国特許第5,328,404号(「Method of X-Ray Imaging Using Iodinated Aromatic Propanedioates」について)、米国特許第5,336,507号(「Us

40

50

e of Charged Phospholipids to Reduce Nanoparticle Aggregation」について)、米国特許第5,340,564号(「Formulations Comprising Olin 10-G to Prevent Particle Aggregation and Increase Stability」について)、米国特許第5,346,702号(「Use of Non-Ionic Cloud Point Modifiers to Minimize Nanoparticulate Aggregation During Sterilization」について)、米国特許第5,349,957号(「Preparation and Magnetic Properties of Very Small Magnetic-Dextran Particles」について)、米国特許第5,352,459号(「Use of Purified Surface Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization」について)、米国特許第5,399,363号及び同第5,494,683号(両方とも「Surface Modified Anticancer Nanoparticles」について)、米国特許第5,401,492号(「Water Insoluble Non-Magnetic Manganese Particles as Magnetic Resonance Enhancement Agents」について)、米国特許第5,429,824号(「Use of Tyloxapol as a Nanoparticulate Stabilizer」について)、米国特許第5,447,710号(「Method for Making Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants」について)、米国特許第5,451,393号(「X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging」について)、米国特許第5,466,440号(「Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays」について)、米国特許第5,470,583号(「Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation」について)、米国特許第5,472,683号(「Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbamic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging」について)、米国特許第5,500,204号(「Nanoparticulate Diagnostic Dimers as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging」について)、米国特許第5,518,738号(「Nanoparticulate NSAID Formulations」について)、米国特許第5,521,218号(「Nanoparticulate Iododipamide Derivatives for Use as X-Ray Contrast Agents」について)、米国特許第5,525,328号(「Nanoparticulate Diagnostic Diatrizoxy Ester X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging」について)、米国特許第5,543,133号(「Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles」について)、米国特許第5,552,160号(「Surface Modified NSAID Nanoparticles」について)、米国特許第5,560,931号(「Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dis

10

20

30

40

50

persions in Digestible Oils or Fatty Acids」について)、米国特許第5,565,188号(「Polyalkylene Block Copolymers as Surface Modifiers for Nanoparticles」について)、米国特許第5,569,448号(「Sulfated Non-ionic Block Copolymer Surfactant as Stabilizer Coatings for Nanoparticle Compositions」について)、米国特許第5,571,536号(「Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids」について)、米国特許第5,573,749号(「Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carboxylic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging」について)、米国特許第5,573,750号(「Diagnostic Imaging X-Ray Contrast Agents」について)、米国特許第5,573,783号(「Redispersible Nanoparticulate Film Matrices With Protective Overcoats」について)、米国特許第5,580,579号(「Site-specific Adhesion Within the GI Tract Using Nanoparticles Stabilized by High Molecular Weight, Linear Poly(ethylene Oxide) Polymers」について)、米国特許第5,585,108号(「Formulations of Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays」について)、米国特許第5,587,143号(「Butylene Oxide-Ethylene Oxide Block Copolymers Surfactants as Stabilizer Coatings for Nanoparticulate Compositions」について)、米国特許第5,591,456号(「Milled Naproxen with Hydroxypropyl Cellulose as Dispersion Stabilizer」について)、米国特許第5,593,657号(Novel Barium Salt Formulations Stabilized by Non-ionic and Anionic Stabilizers」について)、米国特許第5,622,938号(「Sugar Based Surfactant for Nanocrystals」について)、米国特許第5,628,981号(「Improved Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents and Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents」について)、米国特許第5,643,552号(「Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbonic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging」について)、米国特許第5,718,388号(「Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances」について)、米国特許第5,718,919号(「Nanoparticles Containing the R(-) Enantiomer of Ibuprofen」について)、米国特許第5,747,001号(「Aerosols Containing Beclomethasone Nanoparticle Dispersions」について)、米国特許第5,834,025号(「Reduction of Intravenously Administered Nanoparticulate Formulation Induced Adverse Physiological Reactions」について)、米国特許第6,045,829号

10

20

30

40

50

(「Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers」について)、米国特許第6,068,858号(「Methods of Making Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers」について)、米国特許第6,153,225号(「Injectable Formulations of Nanoparticulate Naproxen」について)、米国特許第6,165,506号(「New Solid Dose Form of Nanoparticulate Naproxen」について)、米国特許第6,221,400号(「Methods of Treating Mammals Usi

10

ng Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors」について)、米国特許第6,264,922号(「Nebulized Aerosols Containing Nanoparticle Dispersions」について)、米国特許第6,267,989号(「Methods for Preventing Crystal Growth and Particle Aggregation in Nanoparticle Compositions」について)、米国特許第6,270,806号(「Use of PEG-Derivatized Lipids as Surface Stabilizers for Nanoparticulate Compositions」について)、米国特許第6,316,029号(「Rapidly Disintegrating Solid Oral Dosage Form」について)、米国特許第6,375,986号(「Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate」について)、米国特許第6,428,814号(「Bioadhesive nanoparticulate compositions having cationic surface stabilizers」について)、米国特許第6,431,478号(「Small Scale Mill」について)、米国特許第6,432,381号(「Methods for targeting drug delivery to the upper and/or lower gastrointestinal tract」について)にも記載されており、これらの全ては、参照により具体的に組み込まれる。加えて、「Controlled Release Nanoparticulate Compositions」についての米国特許出願第2002/0012675A1号(2002年1月31日公開)は、ナノ粒子組成物を記載しており、参照により具体的に組み込まれる。

20

30

【0153】

40

本明細書に記載される化合物及びプロドラッグまたは塩の形態も含むナノ粒子製剤は、B型肝炎ウイルスによる感染を治療または予防するために使用され得る。

【0154】

非晶質小粒子組成物は、例えば、米国特許第4,783,484号(「Particulate Composition and Use Thereof as Antimicrobial Agent」について)、米国特許第4,826,689号(「Method for Making Uniformly Sized Particles from Water-Insoluble Organic Compounds」について)、米国特許第4,997,454号(「Method for Making Uniformly-Sized Particles From Insoluble Co

50

mpounds」について)、米国特許第5,741,522号(「Ultrasmall, Non-aggregated Porous Particles of Uniform Size for Entrapping Gas Bubbles Within and Methods」について)、及び米国特許第5,776,496号(「Ultrasmall Porous Particles for Enhancing Ultrasound Back Scatter」について)に記載されている。

【0155】

制御放出製剤

好ましい実施形態において、活性化合物は、移植片及びマイクロカプセル化送達系を含むが、これらに限定されない制御放出製剤などの、体内からの急速な排除から化合物を保護する担体と共に調製される。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸などの生分解性、生体適合性ポリマーを使用することができる。例えば、腸溶コーティング化合物は、胃酸による切断を保護するために使用され得る。かかる製剤の調製方法は、当業者に明らかであろう。好適な材料は商業的に得ることもできる。

【0156】

リポソーム懸濁液(ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を用いた感染細胞を標的とするリポソームを含むが、これに限定されない)もまた、薬学的に許容される担体として好ましい。これらは、例えば、米国特許第4,522,811号(参照により組み込まれる)に記載される、当業者に既知の方法に従い調製され得る。例えば、リポソーム製剤は、適切な脂質(複数可)(ステアロイルホスファチジルエタノールアミン、ステアロイルホスファチジルコリン、アラカドイル(arachadoyl)ホスファチジルコリン、及びコレステロール)を無機溶媒中に溶解させることによって調製され得、この無機溶媒は、後に蒸発され、容器の表面上に乾燥した脂質の薄膜を残す。次いで、活性化合物の水溶液を容器中に導入する。次いで、容器の側部から脂質材料を遊離させて脂質凝集体を分散させるために、手で容器を旋回させ、それにより、リポソーム懸濁液を形成する。

【0157】

本発明を説明する際に使用される用語は、当業者に一般的に使用され、既知である。本明細書で使用される場合、以下の略語は示される意味を有する。

10

20

30

40

50

【表 5】

ACN	アセトニトリル	
B o c ₂ O	二炭酸ジ-tert-ブチル	
CDI	カルボニルジイミダゾール	
DCC	N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド	
DCM	ジクロロメタン	
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン (ヒューニッヒ塩基)	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	10
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルラミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩	
EtOAc	酢酸エチル	
h	時間	
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロール[4, 5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロリン酸塩	20
M	モル	
min	分	
rtまたはRT	室温	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
DMA	ジメチルアセトアミド	

【0158】

IX. 活性化化合物を調製するための一般的方法

活性化化合物の容易な調製方法は、当該技術分野で既知であり、既知の方法の選択的組み合わせから生じる。本明細書に開示される化合物は、以下に詳細に記載されるように、または当業者に既知の他の方法により調製することができる。当業者は、詳細の変形が本発明の趣旨から逸脱することなく行われ得、その範囲を決して限定しないことを理解するだろう。

【0159】

様々な反応スキームを下に要約する。

【0160】

スキーム1は、本発明の活性化化合物の合成の非限定的な例であり、具体的には、化合物Aに対する合成手法である。

【0161】

スキーム2は、本発明の活性化化合物の合成の非限定的な例であり、具体的には、化合物Bに対する代替の合成手法である。

【0162】

スキーム3は、本発明の活性化化合物の合成の非限定的な例であり、具体的には、化合物Cに対する合成手法である。

【0163】

スキーム4は、本発明の活性化化合物の合成の非限定的な例であり、具体的には、化合物Dに対する合成手法である。

【0164】

スキーム5は、本発明の活性化化合物の合成の非限定的な例であり、具体的には、化合物

30

40

50

E に対する合成手法である。

【0165】

スキーム 6 は、本発明の活性化合物の合成の非限定的な例であり、具体的には、化合物 F 及び G に対する合成手法である。

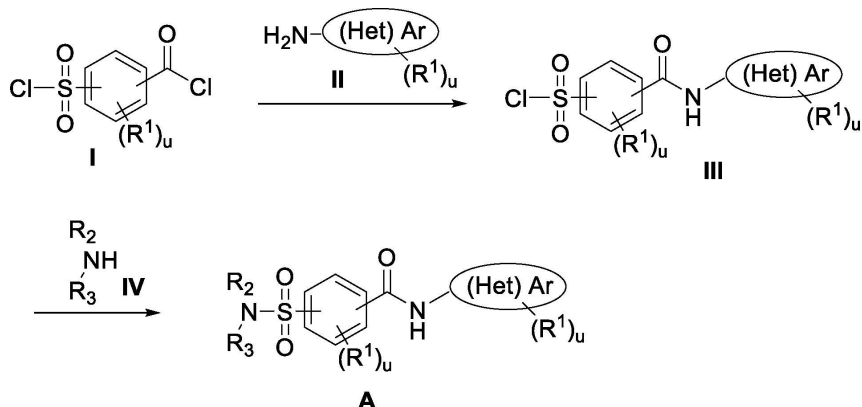
【0166】

スキーム 7 は、本発明の活性化合物の合成の非限定的な例であり、具体的には、化合物 H に対する合成手法である。

【0167】

式 A の化合物は、最初に、Et₃N または DIPEA などの有機塩基の存在下で、アニリン誘導体と一般式 I のカルボン酸塩化物との選択的反応によって調製することができる。次いで、中間体 I II を、Et₃N などの有機塩基の存在下で、例えば CH₂Cl₂ のような有機溶媒中で、一般式 I V のアミンと反応させる。

【化 5 7】

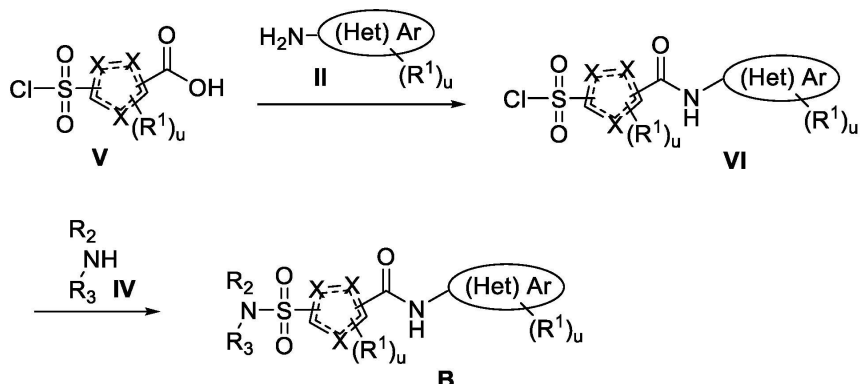


スキーム 1 化合物 A に対する合成手法

【0168】

式 B の化合物は、最初に、Et₃N または DIPEA などの有機塩基の存在下で、アミン誘導体と一般式 V のカルボン酸塩化物との選択的反応によって調製することができる。次いで、中間体 V I を、Et₃N などの有機塩基の存在下で、例えば CH₂Cl₂ のような有機溶媒中で、一般式 I V のアミンと反応させる。

【化 5 8】



スキーム 2 化合物 B に対する合成手法

【0169】

一般式 C の化合物の合成は、スキーム 3 に概説されるように行うことができる。一般式 V I I のカルボン酸は、例えば、NaHCO₃ などの塩基の存在下で、Boc₂O での処理により N 保護され得る。中間体 V I I I は、DMAP などの有機アミン塩基の存在下で、例えば EDC のようなペプチドカップリング試薬を使用して、一般式 I I のアミンと結合させることができる。次いで、一般式 I X の結果として生じる化合物は、Boc が保護基として使用された場合、例えば、TFA の存在下で脱保護され、次いで、Et₃N など

10

20

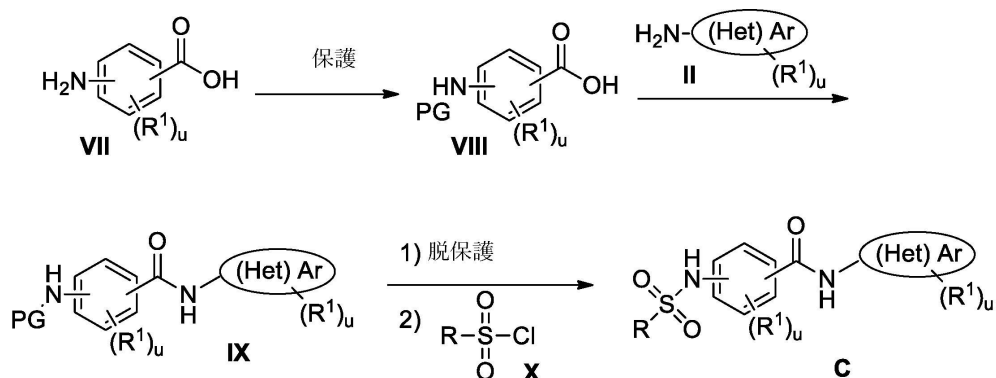
30

40

50

の有機アミン塩基の存在下で、一般式 X の塩化スルホニルと反応させられ得る。

【化 5 9】



10

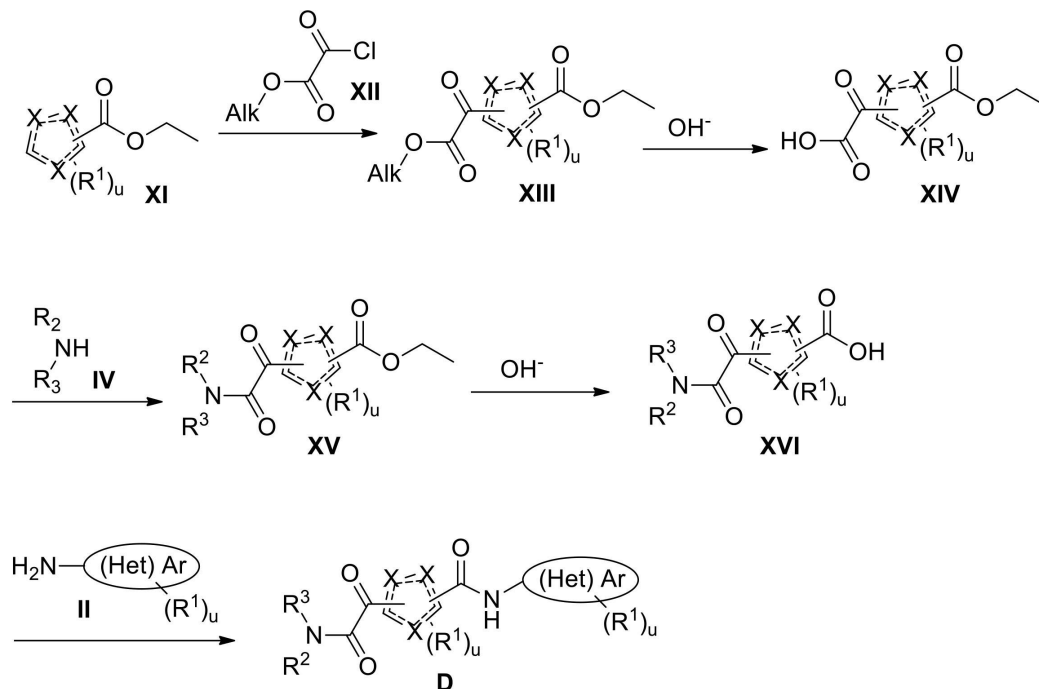
スキーム 3 化合物 C に対する合成手法

【0170】

一般式 D の化合物の合成は、スキーム 4 に概説されるように行うことができる。一般式 X I のエステルを、例えば、A l C l₃ のようなルイス酸の存在下で、一般式 X I I の塩化オキサリルモノアルキルエステルと反応させて、中間体 X I I I を得ることができる。例えば、N a O H などの無機塩基を用いた選択的加水分解に続いて、結果として生じるアルファケト酸 X I V を、例えば C D I のようなペプチドカップリング試薬の存在下で、一般式 I V のアミンと結合させて、一般式 X V の化合物を得る。例えば、N a O H などの無機塩基を用いたエステル部分の加水分解に続いて、結果として生じるカルボキシル酸を、D I P E A などの有機アミン塩基の存在下で、例えば H A T U のようなペプチドカップリング試薬の存在下で、一般式 I I のアミンと結合させて、一般式 D の化合物を得る。

20

【化 6 0】



30

40

スキーム 4 化合物 D に対する合成手法

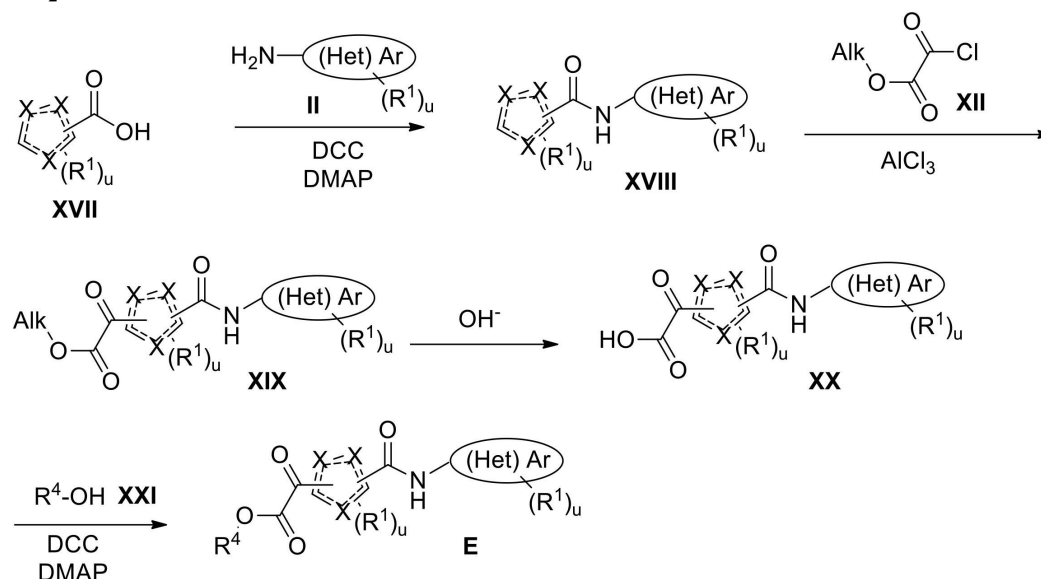
【0171】

一般式 E の化合物の合成は、スキーム 5 に概説されるように行うことができる。一般式 X V I I のカルボン酸は、D I P E A などの有機アミン塩基の存在下で、例えば H A T U のようなペプチドカップリング試薬を使用して、一般式 I I のアミンと結合させることができる。中間体 X V I I を、例えば、A l C l₃ のようなルイス酸の存在下で、一般式 X

50

ⅠⅠの塩化オキサリルモノアルキルエステルと反応させて、中間体ⅩⅠⅩを得ることができる。例えば、NaOHなどの無機塩基を用いた選択的加水分解に続いて、結果として生じるアルファケト酸ⅩⅩを、DMA Pなどの有機アミン塩基の存在下で、例えばDCCのようなペプチドカップリング試薬の存在下で、一般式ⅩⅩⅠのアルコールと結合させて、一般式Eの化合物を得る。

【化61】



スキーム5 化合物Eに対する合成手法

【0172】

一般式F及びGの化合物の合成は、スキーム6に概説されるように行うことができる。一般式ⅩⅩⅠⅠのカルボン酸は、DIP EAなどの有機アミン塩基の存在下で、例えばHATUのようなペプチドカップリング試薬を使用して、一般式ⅠⅠのアミンと結合させることができる。ギ酸の存在下で、例えばZnを使用する化合物ⅩⅩⅠⅠⅠの還元は、一般式ⅩⅩⅠⅣのアミノ誘導体をもたらし、この一般式ⅩⅩⅠⅣのアミノ誘導体を、例えばDCCのようなペプチドカップリング試薬の存在下で、一般式ⅩⅩⅤのオキソ酢酸誘導体、またはEt3Nなどの有機アミン塩基の存在下で、一般式Ⅹの塩化スルホニルのいずれかと反応させて、それぞれ、一般式F及びGの化合物を得ることができる。

10

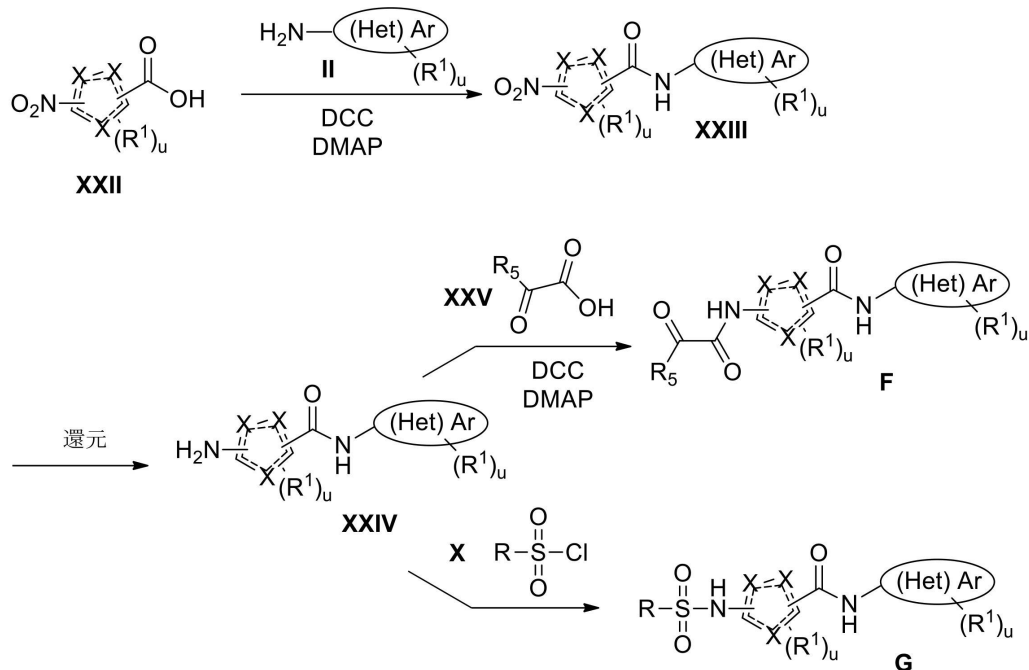
20

30

40

50

【化 6 2】



10

スキーム 6 化合物 F 及び G に対する合成手法

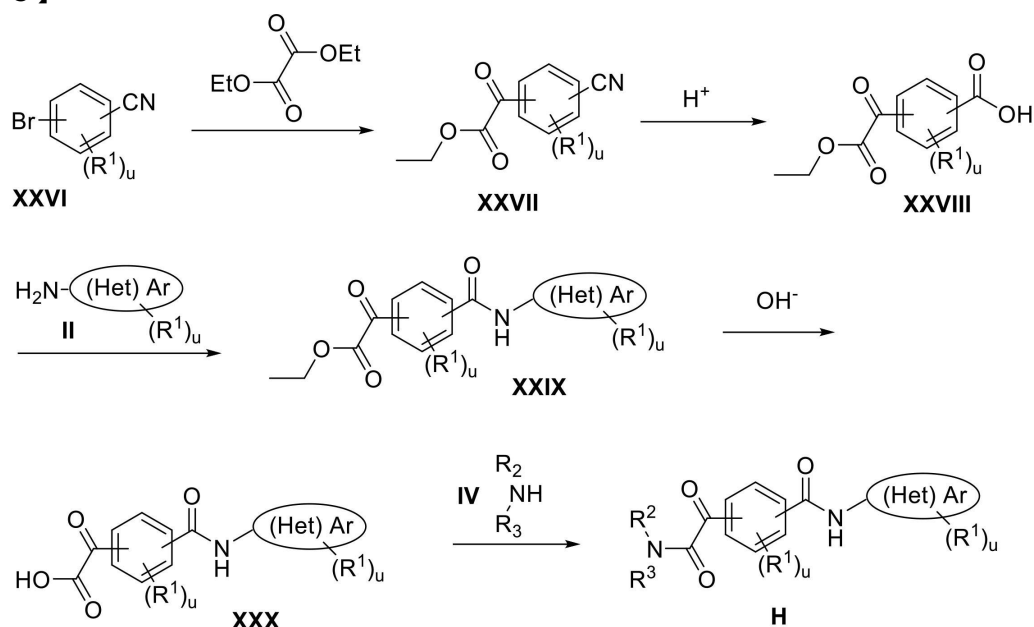
20

【 0 1 7 3】

一般式 H の化合物の合成は、スキーム 7 に概説されるように行うことができる。一般式 XXV I のプロモ誘導体は、例えば *n*-BuLi などのオルガノリチウム試薬を使用してリチウム-ハロゲン交換を受け、例えばシュウ酸ジエチルのようなジアルキルオキサレートと反応し得る。次いで、結果として生じる化合物を加水分解して、一般式 XXV I I のカルボン酸を形成し、このカルボン酸は、D I P E A などの有機アミン塩基の存在下で、例えば H A T U のようなペプチドカップリング試薬を使用して、一般式 I I のアミンと結合させることができる。例えば、NaOH などの無機塩基を用いた化合物 XX I X の加水分解に続いて、結果として生じるアルファケト酸 XXX を、D I P E A などの有機アミン塩基の存在下で、例えば C D I のようなペプチドカップリング試薬の存在下で、一般式 I V のアミンと結合させて、一般式 H の化合物を得る。

30

【化 6 3】



40

スキーム 7 化合物 H に対する合成手法

50

【実施例】

【0174】

特定の実施例

本発明の代表的な特定の化合物は、以下の実施例及び反応順序のとおりに調製され、反応順序を示す実施例及び図は、本発明の理解に役立つように図示の目的で提示され、以下の特許請求の範囲に記載される本発明を決して限定するものと解釈されるべきではない。本化合物は、本発明の追加の化合物を生成するために、その後の実施例の中間体として使用することもできる。反応のいずれかにおいて得られた収率を最適化するための試みは必ずしも行われなかった。当業者であれば、反応時間、温度、溶媒、及び／または試薬の日常的变化を通して、かかる収率をどのように増加させるかが分かるだろう。

10

【0175】

無水溶媒を、Aldrich Chemical Company, Inc. (Milwaukee, WI) 及び EMD Chemicals Inc. (Gibbstown, NJ) から購入した。試薬を商業的供給源から購入した。別段の記載がない限り、実施例で使用される材料は、容易に入手可能な商業的供給業者から得られるか、または化学合成の当業者に既知の標準的な方法によって合成された。¹H 及び ¹³C NMR スペクトルは、室温で、Bruker Ascend (商標) 400 MHz のフーリエ変換分光計で得られ、内部テトラメチルシランからの ppm 低磁場で報告された。重水素交換デカップリング実験または 2D-COSY を実施して、プロトン帰属を確認した。シグナル多重度は、s (一重線)、d (二重線)、dd (二重の二重線)、t (三重線)、q (四重線)、br (幅広)、bs (幅広一重線)、m (多重線) により表される。全ての J 値は Hz である。質量スペクトルは、電気スプレー技法を使用を使用して、Micromass Platform LC 分光計で決定された。分析 TLC は、Sigma-Aldrich (登録商標) アルミニウム支持されたシリカゲル (25 µm) プレート上で実施された。カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル上で、または逆相高速液体クロマトグラフィーにより行われた。

20

【0176】

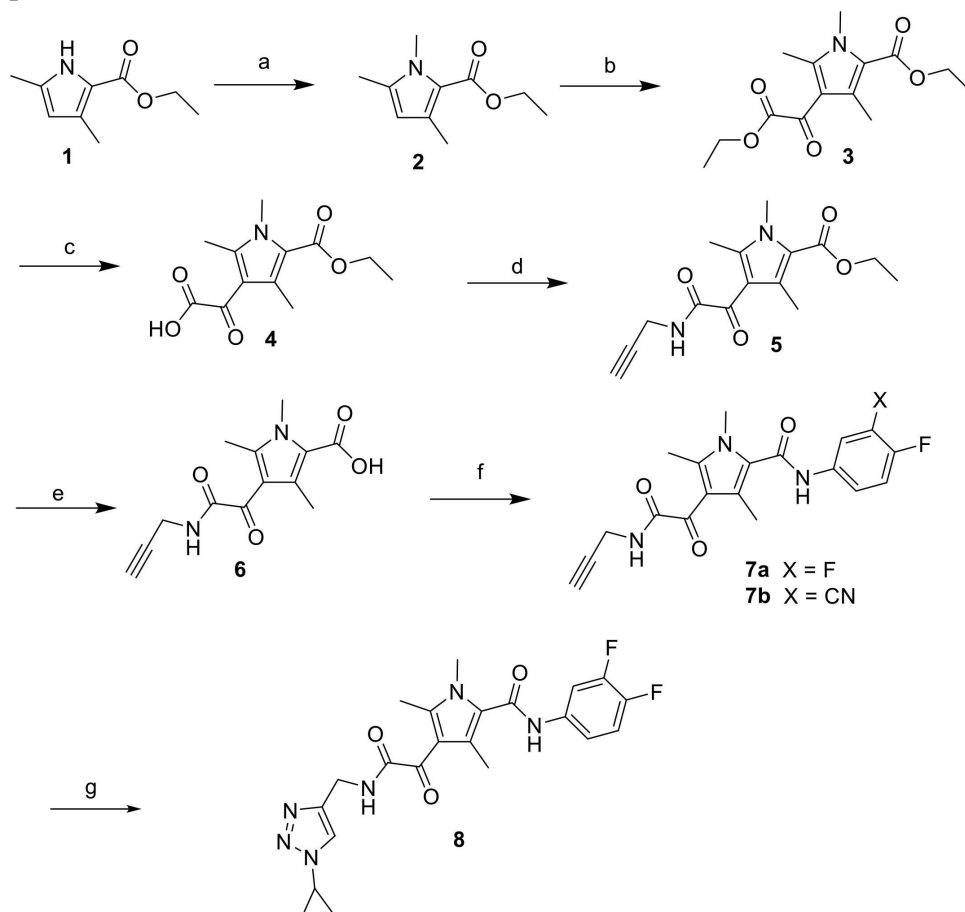
実施例 1

30

40

50

【化 6 4】



試薬及び条件：a) MeI、KOH、DMSO；b) ClCOCOOEt、AlCl₃、CH₂Cl₂；c) NaOH 5%、MeOH、RT、10分；d) CDI、HCCCH₂NH₂、DMF、3 h、RT；e) NaOH 5%、MeOH、16 h、RT；f) 3, 4-ジフルオロアニリン、HATU、DIPEA、DMF、16 h、RT；またはSOCl₂、3-シアノ-4-フルオロアニリン、DMA、還流；g) i) ブロモシクロプロパン、NaN₃、H₂O、120℃、MW、30分；ii) CuSO₄、アスコルビン酸Na、ACN、80℃、MW、30分。

【0177】

エチル 1, 3, 5-トリメチルピロール-2-カルボキシレート (2)

エチル 3, 5-ジメチルピロール-2-カルボキシレート (100.0 g、0.59 mol) を、ジメチルスルホキシド (1 L) 中の水酸化カリウム (100.6 g、1.79 mol) の溶液に添加し、窒素下で、0℃で30分間攪拌した。次いで、ヨウ化メチル (55.9 mL、0.89 mol) を添加し、反応混合物を室温に加温し、4時間攪拌した。次いで、反応物をジエチルエーテル (3×1 L) で抽出し、混合有機層を、最終的に水 (2×150 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をゆっくり結晶化し、黄色を帯びた固体としてエチル 1, 3, 5-トリメチルピロール-2-カルボキシレート 2 (102.4 g、0.56 mol、94%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.32 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 5.75 (s, 1H)。MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₉H₁₄NO₂ に対する計算値: 182.2、実測値: 182.3。

【0178】

1, 3, 5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(プロプ-2-イン-1-イルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸 (6)

0℃でCH₂Cl₂ (250 mL) 中のエチル 1, 3, 5-トリメチルピロール-2-

カルボキシレート (10.0 g、55.2 mmol) の溶液に、CH₂Cl₂ (100 mL) 中のエチル 2-クロロ-2-オキソアセテート (9.3 mL、82.8 mmol) の溶液を滴加して添加し、続いて AlCl₃ (22.1 g、165.7 mmol) を少量ずつ添加した。次いで、反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後、氷でクエンチした。水 (300 mL) を添加した後、混合物をセライト上で濾過し、CH₂Cl₂ (3×100 mL) で抽出した。混合有機層を、炭酸ナトリウムの飽和溶液 (250 mL) 及び塩化アンモニウムの飽和溶液 (250 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた油状物に、メタノール (100 mL) 及び水酸化ナトリウムの 5% 溶液 (100 mL) を添加し、混合物を室温で 15 分間攪拌した。真空下でメタノールを除去した後、混合物を酢酸エチル (2×100 mL) で洗浄し、1 N HCl 溶液 (pH=1) で酸性化し、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。結果として生じる固体を、ジエチルエーテル (100 mL) 及びヘキサン (100 mL) で洗浄し、オフホワイト色の粉末として 2- (5-エトキシカルボニル-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-3-イル)-2-オキソ酢酸 4 (8.1 g、32.0 mmol、58%) を得た。DMF (15 mL) 中の 2- (5-エトキシカルボニル-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-3-イル)-2-オキソ酢酸 4 (2.0 g、7.9 mmol) 及び CH₂Cl₂ (10 mL) の溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (1.92 g、11.8 mmol) 及びプロパルギルアミン (0.607 mL、9.5 mmol) を添加した。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を、塩化アンモニウムの飽和溶液に注ぎ、CH₂Cl₂ (3×100 mL) で抽出した。

[0179]

混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮し、黄色を帯びた油状物として 5 を得た。メタノール (10 mL) 及び THF (10 mL) に溶解した粗エチル 4- [2- (プロパルギルアミノ)-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボキシレート 5 に、水酸化ナトリウムの 5% 溶液 (10 mL) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、メタノール及び THF を真空中で蒸発させた後、水溶液を、酢酸エチル (2×50 mL) で洗浄し、1 N HCl 溶液 (pH=1) で酸性化し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる固体を、ジエチルエーテル (50 mL) 及びヘキサン (50 mL) で洗浄し、白色の粉末として 4- [2- (プロパルギルアミノ)-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボン酸 6 (1.8 g、6.9 mmol、87%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (s, 1H), 9.14 (t, J=5.7 Hz, 1H), 3.99 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.18 (t, J=2.4 Hz, 1H), 2.37 (s, 6H)。¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 188.0, 167.2, 163.0, 142.8, 129.7, 121.8, 117.5, 80.5, 73.8, 33.3, 28.1, 12.3, 12.0。HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₁₃H₁₅N₂O₄ に対する計算値: 263.1032、実測値: 263.1025。

[0180]

4- [(プロパルギルアミノ) (オキソ) アセチル]-N- (3, 4-ジフルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド (7a)。

4- [2- (プロパルギルアミノ)-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボン酸 6 (750 mg、2.7 mmol)、3, 4-ジフルオロアニリン (410 mg、3.2 mmol)、及び DMF (15 mL) 中の DIPEA (746 µL、4.3 mmol) の溶液に、室温で HATU (1.63 g、4.3 mmol) を添加した。混合物を 50 °C で 3 時間攪拌した。完了に達するために、さらに 3, 4-ジフルオロアニリン (410 mg、3.2 mmol) を添加し、混合物を 65 °C で一晩さらに攪拌した。次いで、反応混合物を、塩化アンモニウムの飽和溶液に注ぎ、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。

【0181】

混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc=6：4 v/v）により精製し、白色の粉末として化合物7a（47%、503mg、1.4mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, アセトン-d₆）δ 9.49（s, 1H）, 8.22–8.07（m, 1H）, 8.07–7.95（m, 1H）, 7.59–7.43（m, 1H）, 7.33（q, J=9.4 Hz, 1H）, 4.21–4.07（m, 2H）, 3.69（s, 3H）, 2.73（s, 1H）, 2.43（s, 3H）, 2.29（s, 3H）。¹³C NMR（101 MHz, アセトン）δ 188.9, 167.9, 162.1, 152.7, 152.6, 150.3, 150.2, 149.3, 149.2, 146.9, 146.8, 142.8, 137.9, 137.9, 128.5, 124.6, 119.1, 118.9, 118.8, 117.5, 117.5, 117.4, 117.4, 110.7, 110.5, 81.4, 73.2, 33.2, 29.7, 12.8, 12.7。¹⁹F NMR（377 MHz, アセトン-d₆）δ -139.8–-140.0（m）, -147.1–-147.2（m）。HRMS（ESI）：m/z [M+H]⁺ C₁₉H₁₈F₂N₃O₃に対する計算値：374.1316、実測値：374.1309。

【0182】

4-（2-（（1-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）メチル）アミノ）-2-オキソアセチル）-N-（3, 4-ジフルオロフェニル）-1, 3, 5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド（8）

ブロモシクロプロパン（0.4 mL、3.3 mmol）及び水（1 mL）中のアジ化ナトリウム（430 mg、6.6 mmol）の溶液を、マイクロ波照射下で120℃で30分間加熱した。次いで、アセトニトリル（1 mL）中の化合物7（0.05 g、0.1 mmol）の溶液、続いてアスコルビン酸ナトリウム（10 mg、0.05 mmol）及び硫酸銅（20 mg、0.12 mmol）を添加した。混合物を、マイクロ波照射下で、80℃で30分間加熱し、次いで、塩化アンモニウムの飽和溶液（50 mL）に注いだ。酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した後、混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる混合物を、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=6：4 v/v）により精製し、白色の粉末として化合物8（61%、31 mg、0.06 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, アセトン-d₆）δ 9.50（s, 1H）, 8.29–8.18（m, 1H）, 8.06–7.94（m, 1H）, 7.87（s, 1H）, 7.57–7.48（m, 1H）, 7.39–7.28（m, 1H）, 6.16–5.98（m, 1H）, 5.31–5.20（m, 1H）, 5.09–5.00（m, 2H）, 4.58（d, J=5.9 Hz, 2H）, 3.67（d, J=1.4 Hz, 3H）, 2.38（d, J=1.3 Hz, 3H）, 2.24（d, J=1.3 Hz, 3H）。¹³C NMR（101 MHz, アセトン）δ 187.4, 166.3, 160.3, 150.9, 150.8, 148.5, 148.4, 147.5, 147.4, 145.1, 144.9, 144.4, 144.4, 140.9, 136.2, 136.1, 136.1, 136.0, 132.7, 126.6, 122.9, 122.5, 118.3, 117.3, 117.1, 117.1, 115.7, 115.7, 115.7, 115.7, 108.9, 108.7, 51.9, 34.4, 31.4, 11.1, 11.0。¹⁹F NMR（377 MHz, アセトン-d₆）δ -139.8–-140.1（m）, -147.0–-147.2（m）。HRMS（ESI）：m/z [M+H]⁺ C₂₂H₂₃F₂N₆O₃に対する計算値：457.1800、実測値：457.1790。

10

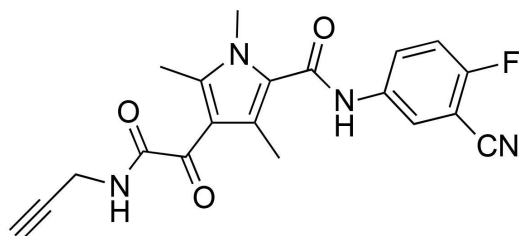
20

30

40

50

【化 6 5】



【0183】

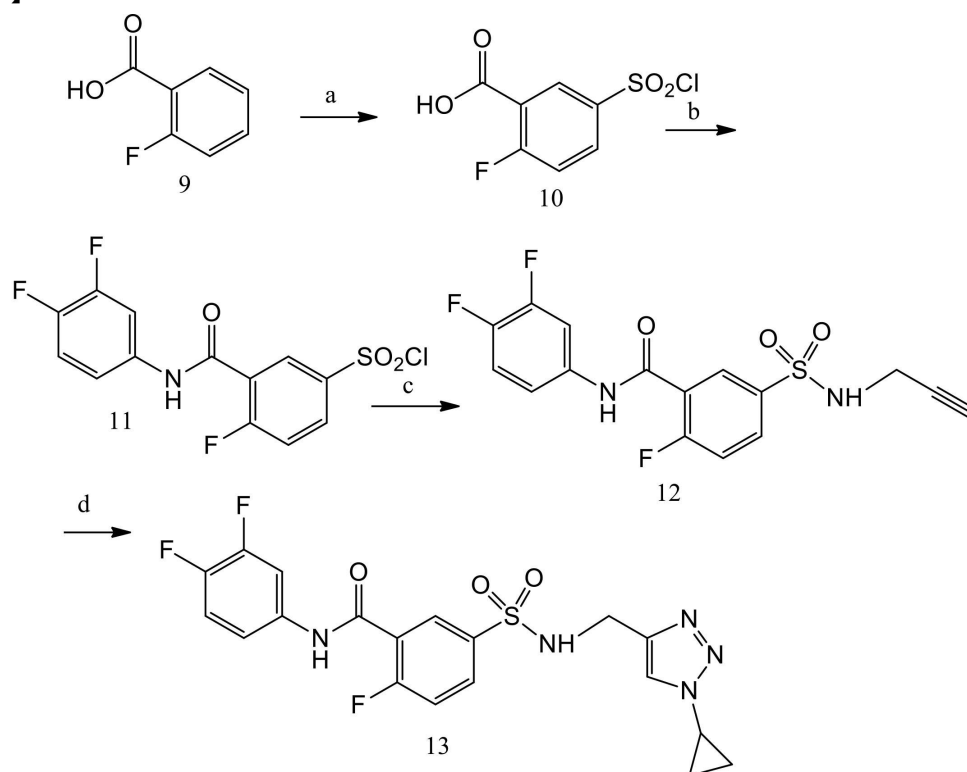
N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(プロプ-2-イン-1-イルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド (7b)。

トルエン (5 mL) 中の 4-[2-(プロパルギルアミノ)-2-オキソアセチル]-1,3,5-トリメチルピロール-2-カルボン酸 6 (0.1 g、0.38 mmol) の溶液に、0.1 mL の室温で SOCl_2 を添加し、混合物を 1.5 時間還流した。真空中で SOCl_2 を除去した後、残留油状物を DMA (5 mL) に可溶化し、3-シアノ-4-フルオロアニリン (0.1 g、0.7 mmol) を添加した。混合物を 100℃ で 3 時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。次いで、溶液を、塩化アンモニウムの飽和溶液 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (3×25 mL) で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。

【0184】

結果として生じる残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc = 6 : 4 v/v) により精製し、N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(プロプ-2-イン-1-イルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド 7b (48%、0.7 g、0.2 mmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ 9.61 (s, 1H), 8.37–8.27 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13–8.04 (m, 1H), 7.45 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.21–4.06 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.77–2.70 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, アセトン- d_6) δ 188.9, 167.8, 162.3, 160.7 (d, J = 252.7 Hz), 143.0, 138.0 (d, J = 3.1 Hz), 128.4 (d, J = 8.1 Hz), 128.2, 125.5, 125.0, 118.9, 118.6 (d, J = 20.9 Hz), 115.3, 102.6 (d, J = 16.5 Hz), 81.4, 73.3, 33.3, 29.7, 12.9, 12.8。 ^{19}F NMR (377 MHz, アセトン- d_6) δ -115.9 (dd, J = 9.6, 4.7 Hz)。 LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3$ に対する計算値: 381.1、実測値: 381.3。

【化 6 6】



試薬及び条件：a) HSO_3Cl 、 0°C 、1 h；b) i) SOCl_2 、 80°C 、1.5 h；ii) 3, 4-ジフルオロアニリン、トルエン、 100°C 、4 h；c) プロパルギルアミン、 Et_3N 、DMF、RT、一晩；d) i) ブロモシクロプロパン、 NaN_3 、 H_2O 、 120°C 、MW、30分；ii) CuSO_4 、アスコルビン酸ナトリウム、 CH_3CN 、 80°C 、MW、30分。

【0185】

5-(N-(1-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メチル)スルファモイル-N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-フルオロベンズアミド (13)

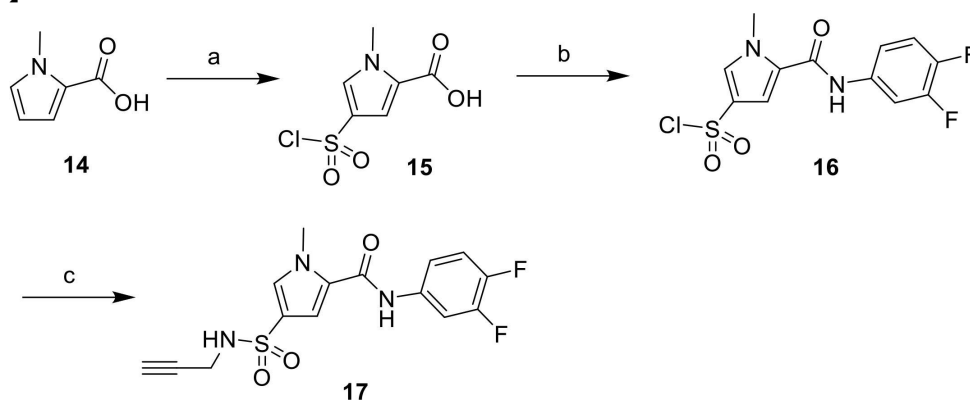
2-フルオロ安息香酸 9 (10.0 g、71.4 mmol) を、 0°C でクロロスルホン酸 (50 mL) に添加し、混合物を 0°C で 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を氷上にゆっくりと注いだ。形成された沈殿物を濾過し、水 ($3 \times 100\text{ mL}$) で洗浄し、真空下一晩乾燥させ、褐色を帯びた固体として 5-(クロロスルホニル)-2-フルオロ安息香酸 10 (10.5 g、44.0 mmol) を得た。5-(クロロスルホニル)-2-フルオロ安息香酸 10 (10.0 g、41.9 mmol) を、60 mL の室温で SOCl_2 に添加し、混合物を 1.5 時間還流した。真空中で SOCl_2 を除去した後、残留油状物をトルエン (150 mL) に可溶化し、3, 4-ジフルオロアニリン (6.5 g、50.3 mmol) を添加した。混合物を 100°C で 4 時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。次いで、溶液を、塩化アンモニウム (200 mL) の飽和溶液に注ぎ、 EtOAc ($3 \times 200\text{ mL}$) で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/ $\text{EtOAc} = 6:4\text{ v/v}$) により精製し、3-(3, 4-ジフルオロフェニル)カルバモイル-N-(4-フルオロベンゼン-1-基)スルホニル 11 (92%、13.51 g、38.6 mmol) を得た。 0°C で CH_2Cl_2 (200 mL) 中の 3-(3, 4-ジフルオロフェニル)カルバモイル-N-(4-フルオロベンゼン-1-基)スルホニル 11 (10.0 g、28.6 mmol) の溶液に、プロパルギルアミン塩酸塩 (3.1 g、34.3 mmol) 及び Et_3N (7.8 mL、57.2 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、塩化アンモニウムの飽和溶液 (250 mL) に注いだ。 CH_2Cl_2 (

3 × 100 mL) で抽出した後、混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、最後に真空中で濃縮した。結果として生じる固体を、ジエチルエーテル (50 mL) 及びヘキサン (50 mL) で洗浄し、白色の粉末として N- (3, 4-ジフルオロフェニル) -2-フルオロ-5- (N- (プロプ-2-イン-1-イル) スルファモイル) ベンズアミド 12 (74%、7.8 g、21.1 mmol) を得た。ブROMシクロプロパン (0.6 mL、4.9 mmol) 及び水 (1 mL) 中のアジ化ナトリウム (483 mg、7.4 mmol) の溶液を、マイクロ波照射下で 120 °C で 30 分間加熱した。この溶液に、アセトニトリル (1 mL) 中の化合物 12 (0.1 g、0.3 mmol) の溶液、アスコルビン酸ナトリウム (10 mg、0.05 mmol)、及び硫酸銅 (20 mg、0.12 mmol) を添加した。

【0186】

次いで、反応混合物を、マイクロ波照射下で、80 °C で 30 分間加熱した後、塩化アンモニウムの飽和溶液 (50 mL) に注いだ。EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した後、混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 6:4 v/v) により精製し、白色の粉末として化合物 13 (19%、23 mg、0.05 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 6.6, 2.5 Hz, 1H), 8.06–7.95 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.58–7.52 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 10.1, 8.7 Hz, 1H), 7.37 (dt, J = 10.6, 9.0 Hz, 1H), 7.21 (brs, 1H), 6.11–5.94 (m, 1H), 5.32–5.16 (m, 1H), 4.99 (dt, J = 6.0, 1.5 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, アセトン-d₆) δ 188.9, 167.9, 162.1, 150.2, 149.2 (d, J = 12.9 Hz), 146.8 (d, J = 13.0 Hz), 142.8, 137.9 (d, J = 5.9 Hz), 128.5, 124.6, 120.4–118.2 (m), 117.5 (dd, J = 6.0, 3.6 Hz), 110.6 (d, J = 22.1 Hz), 81.5, 73.3, 33.2, 29.7, 12.8 (d, J = 9.6 Hz)。¹⁹F NMR (377 MHz, アセトン-d₆) δ -110.6 (s), -139.6–-139.7 (m), -146.1–-146.3 (m)。HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₁₉H₁₇F₃N₅O₃S に対する計算値: 452.1004、実測値: 452.0999。

【化67】



試薬及び条件: a) HSO₃Cl、0 °C、1 h; b) i) SOCl₂、100 °C、1.5 h; ii) 3, 4-ジフルオロアニリン、トルエン、RT、48 h; c) プロパルギルアミン、DIPEA、DMF、RT、一晚。

【0187】

N- (3, 4-ジフルオロフェニル) -1-メチル-4- (N- (プロプ-2-イン-1-イル) スルファモイル) -1H-ピロール-2-カルボキサミド (17)

1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 (10.0 g、80 mmol) を、0 °C

でクロロスルホン酸（50 mL）に添加し、結果として生じる溶液を、0℃で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を氷上にゆっくりと注いだ。次いで、形成された沈殿物を濾過し、水（3×100 mL）で洗浄し、真空下で一晩乾燥させ、褐色を帯びた固体として4-（クロロスルホニル）-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸15（10.7 g、47.8 mmol）を得た。4-（クロロスルホニル）-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸15（1.0 g、4.4 mmol）を、室温でSOCl₂に添加し、混合物を100℃で1.5時間加熱した。真空中で塩化チオニルを除去した後、残留油状物をトルエン（50 mL）に可溶化し、3,4-ジフルオロアニリン（650 mg、5.0 mmol）を添加した。

【0188】

溶液を室温で48時間攪拌した後、塩化アンモニウムの飽和溶液（50 mL）に注いだ。この溶液を酢酸エチル（3×50 mL）で抽出し、混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。真空中で濃縮した後、結果として生じる残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc=7：3 v/v）により精製し、5-（（3,4-ジフルオロフェニル）カルバモイル）-1-メチル-1H-ピロール-3-塩化スルホニル16（775 mg、2.3 mmol）を得た。DMF（5 mL）中の5-（（3,4-ジフルオロフェニル）カルバモイル）-1-メチル-1H-ピロール-3-塩化スルホニル16（100 mg、0.3 mmol）の溶液に、プロパルギルアミン塩酸塩（33 mg、0.4 mmol）及びDIEA（78 μL、0.5 mmol）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、塩化アンモニウムの飽和溶液（50 mL）に注ぎ、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。

【0189】

結果として生じる残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc=7：3 v/v）により精製し、N-（（3,4-ジフルオロフェニル）-1-メチル-4-（N-（プロパ-2-イン-1-イル）スルファモイル）-1H-ピロール-2-カルボキサミド17（77%、81 mg、0.2 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz，アセトン-d₆）δ 9.56（s，1H），8.05-7.87（m，1H），7.62-7.48（m，2H），7.38-7.25（m，1H），7.22（d，J=1.9 Hz，1H），6.57（s，1H），4.03（s，3H），3.79（s，2H），2.70（t，J=2.5 Hz，1H）。¹³C NMR（101 MHz，アセトン-d₆）δ 160.9，152.6（d，J=13.0 Hz），150.1（d，J=13.2 Hz），149.1（d，J=12.7 Hz），146.7（d，J=12.8 Hz），137.9（dd，J=9.1，3.0 Hz），132.2，128.4，123.7，119.7-118.4（m），117.8（dd，J=5.9，3.5 Hz），114.0，110.8（d，J=22.1 Hz），80.8，74.5，38.5，34.2。¹⁹F NMR（377 MHz，アセトン-d₆）δ -138.4--138.7（m），-145.4--146.1（m）。HRMS（ESI）：m/z [M+H]⁺ C₁₅H₁₄F₂N₃O₃Sに対する計算値：354.0724、実測値：354.0717。

10

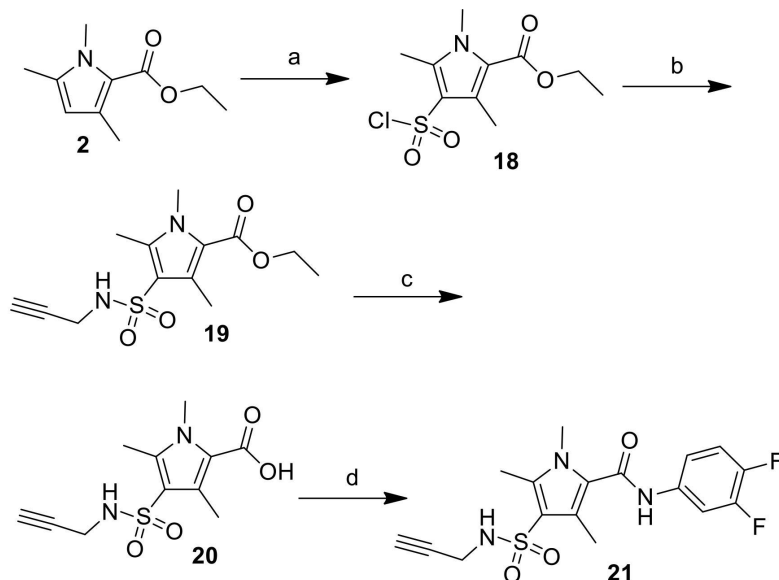
20

30

40

50

【化 6 8】



試薬及び条件：a) HSO_3Cl 、 $0^\circ\text{C}\sim\text{RT}$ 、4 h； $\text{HCCCH}_2\text{NH}_2$ 、 Et_3N 、DMF、RT、2 h；c) NaOH 5%、 MeOH 、16 h、 $\text{RT}\sim 60^\circ\text{C}$ 、18 h；d) 3,4-ジフルオロアニリン、HATU、DIPEA、DMF、 50°C 、16 h。

【0190】

1,3,5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(プロプ-2-イン-1-イルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸 (20)

エチル 1,3,5-トリメチルピロール-2-カルボキシレート 2 (2.0 g、11.0 mmol) を、 0°C でクロロスルホン酸 (10 mL) に添加し、混合物を 0°C で 1 時間、次いで、室温で 3 時間攪拌した。次いで、反応混合物を氷上にゆっくり注いだ。混合物を、水酸化ナトリウム ($\text{pH} > 7$) の 5% 溶液で塩基性化し、酢酸エチル ($3 \times 100\text{ mL}$) で抽出した。有機層を混合し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮し、18a の粗暗褐色の固体 (69%、2.1 g、7.5 mmol) を得た。DMF (10 mL) に可溶化した粗エチル 4-(クロロスルホニル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート中間体 18 に、プロパルギルアミン (0.72 mL、11.3 mmol) 及びトリエチルアミン (3.1 mL、22.5 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、塩化アンモニウムの飽和溶液 (50 mL) に注いだ。 EtOAc ($3 \times 50\text{ mL}$) で抽出した後、混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる油状物を、メタノール (5 mL) に希釈し、水酸化ナトリウムの 5% 溶液 (15 mL) を添加した。混合物を 60°C で一晩攪拌した。真空中でメタノールを除去した後、混合物を酢酸エチル ($2 \times 50\text{ mL}$) で洗浄し、1N HCl 溶液 ($\text{pH} = 1$) で酸性化し、酢酸エチル ($3 \times 50\text{ mL}$) で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる固体を、ジエチルエーテル (20 mL) 及びヘキサン (20 mL) で洗浄し、オフホワイト色の粉末として 1,3,5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(プロプ-2-イン-1-イルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸 20 (28%、0.8 g、0.3 mmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.70 (s, 1H), 7.64 (t, $J = 5.9\text{ Hz}$, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.58 (dd, $J = 6.0, 2.6\text{ Hz}$, 2H), 3.04 (t, $J = 2.5\text{ Hz}$, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 163.0, 138.9, 127.6, 120.8, 118.1, 80.1, 74.3, 33.4, 31.8, 12.0, 11.5。

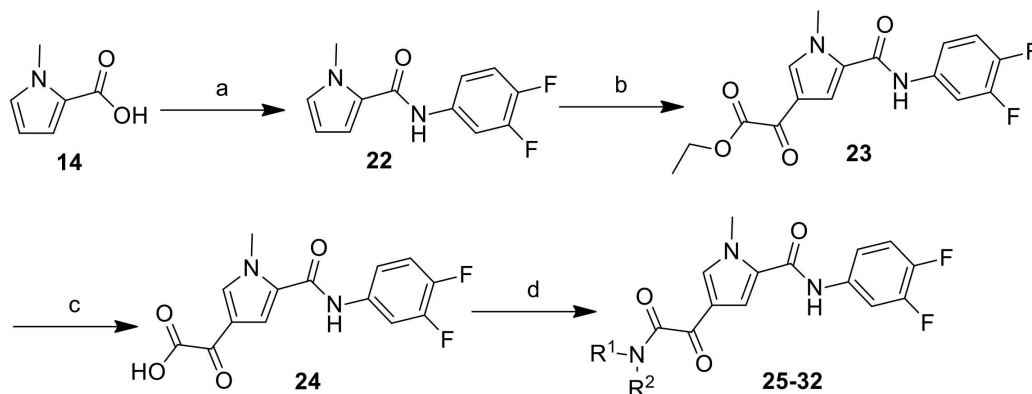
【0191】

N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-

ー（プロブー２－インー１－イルアミノ）アセチル）－１Ｈ－ピロール－２－カルボキサミド（２１）

１，３，５－トリメチル－４－（２－オキソ－２－（プロブー２－インー１－イルアミノ）アセチル）－１Ｈ－ピロール－２－カルボン酸２０（０．１ｇ、０．３ｍｍｏｌ）、３，４－ジフルオロアニリン（９６ｍｇ、７．４ｍｍｏｌ）、及びＤＭＦ（１５ｍＬ）中のＤＩＰＥＡ（７４６μＬ、１．１ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でＨＡＴＵ（０．２１１ｇ、０．５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を、塩化アンモニウムの飽和溶液（５０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝６：４ｖ／ｖ）により精製し、白色の粉末として化合物２１（３６％、５１ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を得た。¹H NMR（４００ＭＨｚ，アセトン－*d*₆）δ ９．４４（*s*，１Ｈ），８．２４－７．８０（*m*，１Ｈ），７．７４－７．４４（*m*，１Ｈ），７．４０－７．２２（*m*，１Ｈ），６．５１（*d*，*J*＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７７－３．７０（*m*，２Ｈ），３．６８（*s*，３Ｈ），２．６８－２．６０（*m*，１Ｈ），２．５１（*s*，３Ｈ），２．３７（*s*，３Ｈ）。¹³C NMR（１０１ＭＨｚ，アセトン－*d*₆）δ １６０．２，１５０．９（*d*，*J*＝１３．１Ｈｚ），１４８．４（*d*，*J*＝１３．０Ｈｚ），１４７．５（*d*，*J*＝１２．９Ｈｚ），１４５．１（*d*，*J*＝１２．６Ｈｚ），１３７．１，１２６．１，１２０．７，１１７．２（*d*，*J*＝１８．１Ｈｚ），１１７．０，１１５．８（*d*，*J*＝３．９Ｈｚ），１０８．９（*d*，*J*＝２２．２Ｈｚ），７９．１，７２．３，３１．７，１０．４（*d*，*J*＝３２．３Ｈｚ）。¹⁹F NMR（３７７ＭＨｚ，アセトン－*d*₆）δ－１３９．８－－１３９．９（*m*），－１４７．０－－１４７．１（*m*）。HRMS（ESI）：*m/z* [*M*＋*H*]⁺ C₁₇H₁₈F₂N₃O₃S に対する計算値：３８２．１０３７、実測値：３８２．１０２７。

【化６９】



試薬及び条件：a) HATU、３，４－ジフルオロアニリン、DIPEA、DMF、６５℃、一晩；b) クロロオキソ酢酸エチル、AlCl₃、CH₂Cl₂、０℃～RT、一晩；c) i) NaOH ５％、MeOH、RT、１５分；ii) HCl １N；d) CDI、R¹R²NH、DMF、CH₂Cl₂、RT、２h。

【０１９２】

２－（５－（（３，４－ジフルオロフェニル）カルバモイル）－１－メチル－１Ｈ－ピロール－３－イル）－２－オキソ酢酸（２４）

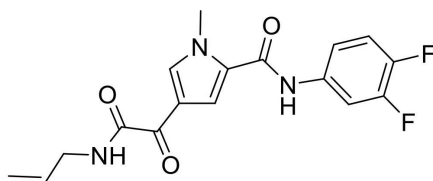
１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボン酸（４ｇ、３２ｍｍｏｌ）、３，４－ジフルオロアニリン（６．２ｇ、４８ｍｍｏｌ）、及びDMF（１５０ｍＬ）中のDIPEA（１３ｍＬ、９６ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でHATU（１８．２ｇ、４８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６５℃で一晩加熱し、塩化アンモニウムの飽和溶液に注いだ。酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した後、混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる混合物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc＝６：４ｖ／ｖ）により精製し、白色の粉末として化合物２２（８２％、６．２

g、26.2 mmol)を得た。

【0193】

CH₂Cl₂ (150 mL) 中のN-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド 22 (3 g、12.7 mmol) の溶液に、0℃でCH₂Cl₂ (20 mL) 中のエチル 2-クロロ-2-オキソアセテート (2.12 mL、19.1 mmol) の溶液を滴下して添加し、続いてAlCl₃ (5.1 g、38.1 mmol) を少量ずつ添加した。結果として生じる混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、破碎氷上に注いだ。水 (300 mL) を添加した後、混合物をセライト上で濾過し、水層をCH₂Cl₂ (3×100 mL) で抽出した。混合有機層を、炭酸ナトリウムの飽和溶液 (100 mL)、塩化アンモニウムの飽和溶液 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる油状物を、メタノール/THF (v/v=1/2、30 mL) に希釈し、水酸化ナトリウムの5%溶液 (30 mL) を添加した。室温で15分間攪拌した後、この混合物を真空中で濃縮した。混合物を酢酸エチル (2×50 mL) で洗浄し、1N HCl 溶液 (pH=1) で酸性化し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる固体を、ジエチルエーテル (20 mL) 及びヘキサン (20 mL) で洗浄し、オフホワイト色の粉末として2-(5-((3,4-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソ酢酸 24 (3.48 g、11.3 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.28 (s, 1H), 8.02 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.94-7.81 (m, 1H), 7.60 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 1H), 7.44-7.24 (m, 1H), 3.96 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 181.1, 165.3, 159.5, 150.5 (d, J=13.1 Hz), 148.0 (d, J=13.1 Hz), 147.0 (d, J=12.5 Hz), 144.6 (d, J=12.6 Hz), 136.6, 136.4 (dd, J=9.2, 2.8 Hz), 127.9, 119.0, 117.7 (d, J=17.7 Hz), 116.8 (dd, J=5.8, 3.2 Hz), 114.9, 109.4 (d, J=21.7 Hz), 37.7。¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ -138.0--138.2 (m), -145.5--145.6 (m)。

【化70】



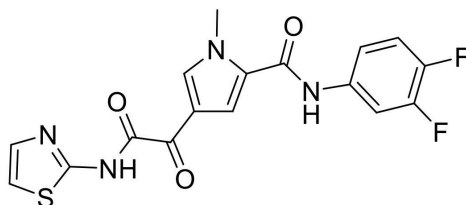
【0194】

4-(2-(アリルアミノ)-2-オキソアセチル)-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド (25)

DMF (4 mL) 中の2-(5-((3,4-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソ酢酸 24 (0.1 g、0.3 mmol) 及びCH₂Cl₂ (5 mL) の溶液に、室温で1,1'-カルボニルジイミダゾール (79 mg、0.05 mmol) 及びアリルアミン (29 µL、0.4 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、塩化アンモニウムの飽和溶液に注いだ。CH₂Cl₂ (3×20 mL) で抽出した後、混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 7:3 v/v) により精製し、オフホワイト色の粉末として4-(2-(アリルアミノ)-2-オキソアセチル)-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド 25 (81%、91 mg、0.2 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) δ 9.60 (s, 1H), 8.23 (

s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04–7.90 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.57–7.49 (m, 1H), 7.30 (q, J=9.6 Hz, 1H), 6.25–5.68 (m, 1H), 5.22 (d, J=16.8 Hz, 1H), 5.11 (dt, J=10.3, 1.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.99–3.92 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, アセトン-d₆) δ 182.7, 163.7, 161.1, 152.6 (d, J=13.1 Hz), 150.2 (d, J=12.9 Hz), 149.1 (d, J=12.8 Hz), 146.7 (d, J=12.9 Hz), 138.9, 137.9, 136.2, 129.0, 120.9, 118.8 (d, J=18.0 Hz), 117.9–117.4 (m), 117.0, 116.6, 110.7 (d, J=22.1 Hz), 42.9, 38.7. ¹⁹F NMR (377 MHz, アセトン-d₆) δ -138.5–-138.8 (m), -145.9–-146.2 (m). HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₁₇H₁₆F₂N₃O₃ に対する計算値: 348.1260、実測値: 348.1158。

【化71】



【0195】

N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-4-(2-オキソ-2-(チアゾール-2-イルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド (26)

DMF (4 mL) 中の 2-(5-(3,4-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソ酢酸 24 (0.1 g、0.3 mmol) 及び CH₂Cl₂ (5 mL) の溶液に、室温で 1,1'-カルボニルジイミダゾール (79 mg、0.05 mmol) 及び チアゾール-2-アミン (33 mg、0.4 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、塩化アンモニウムの飽和溶液に注いだ。CH₂Cl₂ (3×20 mL) で抽出した後、混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 7:3 v/v) により精製し、褐色を帯びた粉末として N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-4-(2-オキソ-2-(チアゾール-2-イルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド 26 (79%、101 mg、0.2 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.74 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94–7.83 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.56–7.49 (m, 1H), 7.48–7.38 (m, 1H), 3.98 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 180.6, 162.5, 159.5, 150.5 (d, J=12.9 Hz), 148.1 (d, J=12.5 Hz), 138.6, 137.2, 136.4 (d, J=12.0 Hz), 127.9, 118.7, 117.8 (d, J=17.6 Hz), 116.8, 109.5 (d, J=21.7 Hz), 60.2, 37.8, 17.9 (d, J=672.1 Hz). ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ -137.3–-137.4 (m), -144.5–-144.7 (m). HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₁₇H₁₃F₂N₄O₃S に対する計算値: 391.0676、実測値: 391.0669。

10

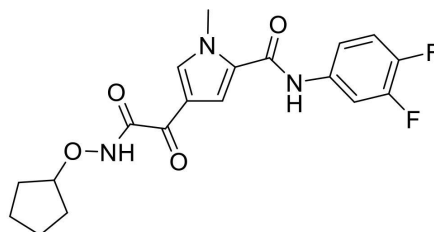
20

30

40

50

【化 7 2】

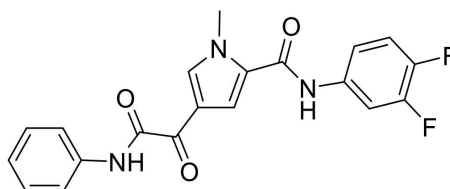


【0196】

4-(2-((cyclopentylamino)oxy)acetyl)-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド (27)

DMF (4 mL) 中の 2-(5-((3,4-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソ酢酸 24 (0.1 g、0.3 mmol) 及び CH_2Cl_2 (5 mL) の溶液に、室温で 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (79 mg、0.05 mmol) 及び O-シクロペンチルヒドロキシアミン塩酸塩 (44 mg、0.4 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、塩化アンモニウムの飽和溶液に注いだ。 CH_2Cl_2 (3×20 mL) で抽出した後、混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 7:3 v/v) により精製し、褐色を帯びた粉末として 4-(2-((cyclopentylamino)oxy)acetyl)-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド 27 (26%、33 mg、0.1 mmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ 10.83 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.14 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.03–7.90 (m, 1H), 7.65–7.46 (m, 2H), 7.40–7.20 (m, 1H), 4.69–4.57 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.95–1.85 (m, 2H), 1.79–1.65 (m, 4H), 1.57 (s, 2H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, アセトン- d_6) δ 181.0, 161.2 (d, $J=178.9$ Hz), 159.7, 159.3, 150.8 (d, $J=13.2$ Hz), 148.3 (d, $J=13.2$ Hz), 147.3 (d, $J=12.8$ Hz), 144.9 (d, $J=12.7$ Hz), 136.8, 136.2 (dd, $J=9.1, 3.0$ Hz), 127.4, 119.2, 117.0 (d, $J=18.0$ Hz), 116.5–115.7 (m), 114.5, 109.1 (d, $J=22.2$ Hz), 87.4, 87.0, 37.0, 30.9, 23.4。 ^{19}F NMR (377 MHz, アセトン- d_6) δ -138.6–-138.7 (m), -146.0–-146.1 (m)。HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ に対する計算値: 392.1422、実測値: 392.1415。

【化 7 3】



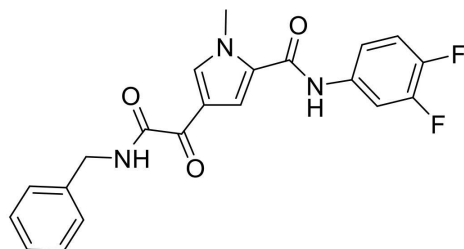
【0197】

N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-4-(2-オキソ-2-(フェニルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド (28)

DMF (4 mL) 中の 2-(5-((3,4-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソ酢酸 24 (0.1 g、0.3 mmol) 及び CH_2Cl_2 (5 mL) の溶液に、室温で 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (79 mg、0.05 mmol) 及び アニリン (35 μL 、0.4 mmol) を添加した

。混合物を室温で2時間攪拌し、塩化アンモニウムの飽和溶液に注いだ。 CH_2Cl_2 ($3 \times 20 \text{ mL}$) で抽出した後、混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン: $\text{EtOAc} = 7:3 \text{ v/v}$) により精製し、白色の粉末としてN-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-4-(2-オキソ-2-(フェニルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド28 (32%、40 mg、0.1 mmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ 9.79 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04–7.94 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.63 (d, $J=1.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.60–7.52 (m, 1H), 7.44–7.37 (m, 2H), 7.36–7.27 (m, 1H), 7.22–7.14 (m, 1H), 4.10 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, アセトン- d_6) δ 182.4, 162.0, 161.1, 152.6 (d, $J=13.0 \text{ Hz}$), 150.2 (d, $J=13.2 \text{ Hz}$), 149.1 (d, $J=12.5 \text{ Hz}$), 146.7 (d, $J=12.8 \text{ Hz}$), 139.7, 139.1, 138.0 (dd, $J=9.2, 2.9 \text{ Hz}$), 130.6, 129.2, 126.3, 121.8, 120.5, 118.9 (d, $J=17.9 \text{ Hz}$), 117.8 (dd, $J=5.9, 3.5 \text{ Hz}$), 116.7, 110.9 (d, $J=22.3 \text{ Hz}$), 38.8。 ^{19}F NMR (377 MHz, アセトン- d_6) δ -138.6–-138.9 (m), -146.1–-146.2 (m)。HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ に対する計算値: 384.116、実測値: 384.1153。

【化74】



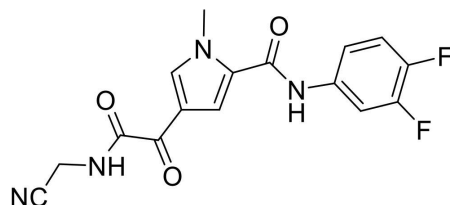
【0198】

N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-4-(2-オキソ-2-(フェニルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド (29)

DMF (4 mL) 中の2-(5-((3, 4-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソ酢酸24 (0.1 g、0.3 mmol) 及び CH_2Cl_2 (5 mL) の溶液に、室温で1, 1'-カルボニルジイミダゾール (79 mg、0.05 mmol) 及びベンジルアミン (42 μL 、0.4 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、塩化アンモニウムの飽和溶液に注いだ。 CH_2Cl_2 ($3 \times 20 \text{ mL}$) で抽出した後、混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン: $\text{EtOAc} = 7:3 \text{ v/v}$) により精製し、白色の粉末としてN-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-4-(2-オキソ-2-(フェニルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド29 (99%、126 mg、0.2 mmol) を得た。 ^{13}C NMR (101 MHz, アセトン- d_6) δ 182.7, 163.9, 161.1, 159.9, 152.6 (d, $J=13.0 \text{ Hz}$), 150.1 (d, $J=13.3 \text{ Hz}$), 149.1 (d, $J=12.7 \text{ Hz}$), 146.7 (d, $J=12.8 \text{ Hz}$), 142.8, 140.7, 139.0, 138.0 (d, $J=12.1 \text{ Hz}$), 130.2, 130.0, 129.4, 129.0, 128.9, 128.4, 120.9, 118.8 (d, $J=18.3 \text{ Hz}$), 118.3–117.5 (m), 116.7, 110.8 (d, $J=22.2 \text{ Hz}$), 45.3, 44.3, 38.8。 ^{19}F NMR (377 MHz, アセトン- d_6) δ -138.7–-138.8 (m), -146.1–-146.4 (m)。HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ に

対する計算値：398.1316、実測値：398.1312。

【化75】



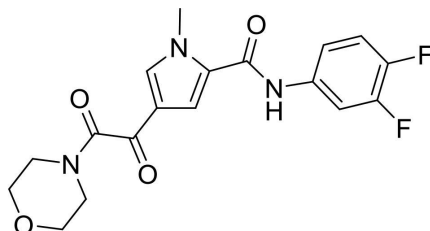
【0199】

4-(2-((シアノメチル)アミノ)-2-オキソアセチル)-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド(30)

DMF(4mL)中の2-(5-((3,4-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソ酢酸24(0.1g、0.3mmol)及びCH₂Cl₂(5mL)の溶液に、室温で1,1'-カルボニルジイミダゾール(79mg、0.05mmol)及び2-アミノアセトニトリル塩酸塩(36mg、0.4mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、塩化アンモニウムの飽和溶液に注いだ。CH₂Cl₂(3×20mL)で抽出した後、混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン：EtOAc=7：3v/v)により精製し、褐色を帯びた粉末として4-(2-((シアノメチル)アミノ)-2-オキソアセチル)-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド30(30%、34mg、0.1mmol)を得た。¹H NMR(400MHz, アセトン-d₆) δ 9.43(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.06-7.71(m, 1H), 7.54-7.40(m, 1H), 7.37-7.12(m, 1H), 6.93(s, 1H), 6.88-6.84(m, 1H), 3.93(s, 3H), 3.66-3.43(m, 1H), 1.99-1.93(m, 3H), 1.79-1.68(m, 2H), 1.67-1.55(m, 2H)。¹³C NMR(101MHz, アセトン-d₆) δ 181.1, 164.1, 161.1, 139.0, 129.3, 120.5, 118.9(d, J=17.6Hz), 118.0, 117.8(dd, J=6.0, 3.2Hz), 116.6, 110.9(d, J=22.1Hz), 38.8, 28.8。¹⁹F NMR(377MHz, アセトン-d₆) δ -138.7--138.8(m), -145.9--146.2(m)。HRMS(ESI): m/z [M+H]⁺ C₁₇H₂₀F₂N₃O₃Sに

対する計算値：384.1193、実測値：384.1186。

【化76】



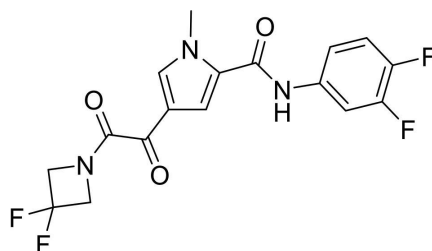
【0200】

N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-4-(2-モルホリノ-2-オキソアセチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(31)

DMF(4mL)中の2-(5-((3,4-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-2-オキソ酢酸24(0.1g、0.3mmol)及びCH₂Cl₂(5mL)の溶液に、室温で1,1'-カルボニルジイミダゾール(79mg、0.05mmol)及びモルホリン(34μL、0.4mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、塩化アンモニウムの飽和溶液に注いだ。CH₂Cl₂(3×20mL)で抽出した後、混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で

濃縮した。結果として生じる残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc = 7 : 3 v / v）により精製し、白色の粉末としてN-（3，4-ジフルオロフェニル）-1-メチル-4-（2-モルホリノ-2-オキソアセチル）-1H-ピロール-2-カルボキサミド31（80%、97mg、0.2mmol）を得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 10.28（s，1H），8.19-7.80（m，2H），7.57-7.47（m，2H），7.46-7.36（m，1H），3.95（s，3H），3.81-3.67（m，2H），3.64-3.59（m，2H），3.58-3.49（m，2H），3.34-3.25（m，2H）。¹³C NMR（101MHz，DMSO-d₆）δ 185.9，165.8，159.5，150.5（d，J = 13.1Hz），148.1（d，J = 13.2Hz），147.1（d，J = 12.8Hz），144.7（d，J = 12.8Hz），136.4（dd，J = 9.1，3.0Hz），135.9，128.1，119.8，117.8（d，J = 17.7Hz），117.2-116.3（m），114.0，109.5（d，J = 21.7Hz），66.5（d，J = 30.5Hz），46.3，41.5，37.8。¹⁹F NMR（377MHz，DMSO-d₆）δ -137.2--137.4（m），-144.5--144.6（m）。HRMS（ESI）：m/z [M+H]⁺ C₁₈H₁₈F₂N₃O₄に対する計算値：378.1265、実測値：378.1257。

【化77】



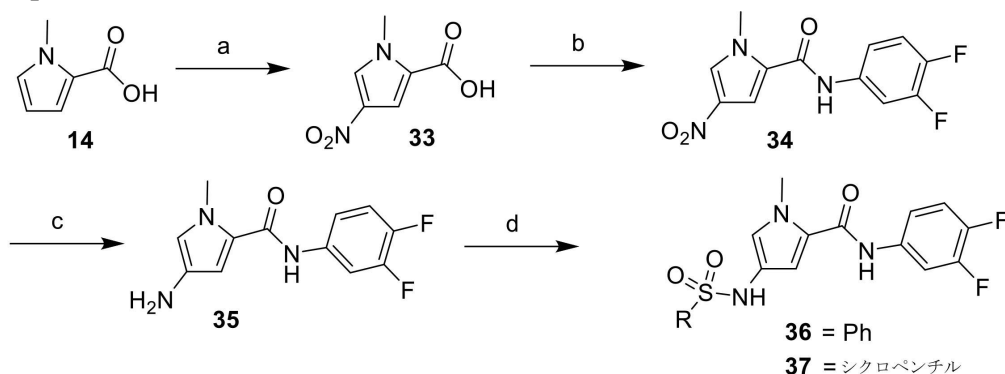
【0201】

4-（2-（3，3-ジフルオロアゼチジン-1-イル）-2-オキソアセチル）-N-（3，4-ジフルオロフェニル）-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド（32）

DMF（4mL）中の2-（5-（（3，4-ジフルオロフェニル）カルバモイル）-1-メチル-1H-ピロール-3-イル）-2-オキソ酢酸24（0.1g、0.3mmol）及びCH₂Cl₂（5mL）の溶液に、室温で1，1'-カルボニルジイミダゾール（79mg、0.05mmol）及び3，3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩（50mg、0.4mmol）を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、塩化アンモニウムの飽和溶液に注いだ。CH₂Cl₂（3×20mL）で抽出した後、混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc = 7 : 3 v / v）により精製し、白色の粉末として4-（2-（3，3-ジフルオロアゼチジン-1-イル）-2-オキソアセチル）-N-（3，4-ジフルオロフェニル）-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド32（48%、60mg、0.1mmol）を得た。¹H NMR（400MHz，アセトン-d₆）δ 9.60（s，1H），8.06（d，J = 1.7Hz，1H），8.01-7.86（m，1H），7.70-7.47（m，2H），7.34-7.26（m，1H），4.98-4.79（m，2H），4.65-4.31（m，2H），4.05（s，3H）。¹³C NMR（101MHz，アセトン-d₆）δ 182.6，163.7，161.1，152.6（d，J = 13.1Hz），150.2（d，J = 13.6Hz），149.1（d，J = 12.8Hz），146.7（d，J = 13.1Hz），138.4，138.2-137.6（m），129.2，121.4，121.0，118.9（d，J = 17.9Hz），118.3，118.0-117.5（m），116.2，115.6，110.8（d，J = 22.2Hz），65.8（t，J = 28.6Hz），61.9（t，J = 28.7Hz），38.8。¹⁹F NMR（377MHz，ア

セトン-d₆) δ-102.1 (p, J=12.3 Hz), -138.7--138.8 (m), -146.0--146.2 (m)。HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₁₇H₁₄F₄N₃O₃に対する計算値: 384.0971、実測値: 384.0964。

【化78】



試薬及び条件: a) HNO₃、Ac₂O、-25℃~RT、2 h; b) HATU、DIPEA、3, 4-ジフルオロアニリン、DMF、50℃、一晩; c) Zn、HCOOH、MeOH、RT、10分; d) RSO₂Cl、Et₃N、DMF、RT、一晩。

【0202】

N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-4-(フェニルスルホンアミド)-1H-ピロール-2-カルボキサミド (36)

無水酢酸 (40 mL) 中の1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸14 (4 g、32 mmol) の溶液に、-25℃で硝酸70% (3.2 mL) を添加した。反応物を室温に加熱し、2時間撹拌した。-25℃で水 (200 mL) を添加した後、混合物を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。

【0203】

混合有機層を、炭酸ナトリウムの飽和溶液 (3×100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 4:6 v/v) により精製し、暗色の油状物として化合物33 (14%、770 mg、4.5 mmol) を得た。1-メチル-4-ニトロ-1H-ピロール-2-カルボン酸33 (0.77 g、4.5 mmol)、3, 4-ジフルオロアニリン (1.16 g、9.0 mmol)、及びDMF (20 mL) 中のDIPEA (1.85 mL、13.6 mmol) の溶液に、室温でHATU (1.89 g、5.0 mmol) を添加した。反応混合物を50℃で一晩撹拌し、次いで、塩化アンモニウムの飽和溶液 (50 mL) に注いだ。酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した後、混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 7:3 v/v) により精製し、N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-4-ニトロ-1H-ピロール-2-カルボキサミド34 (64%、820 mg、2.9 mmol) を得た。メタノール (20 mL) 中のN-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-4-ニトロ-1H-ピロール-2-カルボキサミド34 (250 mg、0.9 mmol) 及びギ酸 (0.5 mL、13.3 mmol) の懸濁液に、Zn粉塵 (250 mg、3.8 mmol) を添加した。混合物を室温で10分間撹拌し、セライト上で濾過した。溶液を、HCl 1N (3×50 mL) で抽出し、酢酸エチル (2×50 mL) で洗浄した。次いで、水層を、水酸化ナトリウム (pH > 8) の5%溶液で塩基性化し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。

【0204】

混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮し、褐色/黄色を帯びた固体として4-アミノ-N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド35 (68%、153 mg、0.6 mmol) を得た。DMF (3 mL) 中の4-アミノ-N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピ

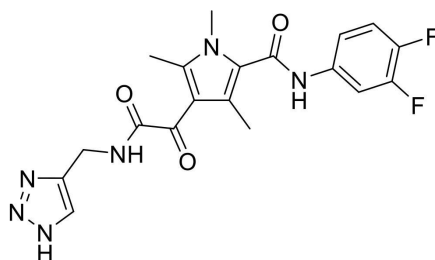
ロール-2-カルボキサミド35 (25 mg、0.1 mmol) の溶液に、塩化ベンゼンスルホニル (14 μ L、0.1 mmol) 及び Et₃N (20 μ L、0.2 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、塩化アンモニウムの飽和溶液 (20 mL) に注いだ。EtOAc (3 $\times$ 20 mL) で抽出した後、混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 1 : 1 v/v) により精製し、化合物36 (51%、20 mg、0.05 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) δ 9.37 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.05–7.85 (m, 1H), 7.81–7.71 (m, 2H), 7.68–7.58 (m, 1H), 7.58–7.51 (m, 2H), 7.45–7.41 (m, 1H), 7.35–7.17 (m, 1H), 6.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, アセトン-d₆) δ 161.3, 141.9, 134.3, 130.6, 128.8, 125.6, 124.2, 121.9, 118.7 (d, J = 17.9 Hz), 118.1–117.4 (m), 110.7 (d, J = 22.1 Hz), 110.2, 38.0。¹⁹F NMR (377 MHz, アセトン-d₆) δ -140.2–-140.4 (m), -147.9–-148.1 (m)。HRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ C₁₈H₁₆F₂N₃O₃S に対する計算値 : 392.0880、実測値 : 392.0872。

【0205】

4-(シクロペンタンスルホンアミド)-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド (37)

DMF (5 mL) 中の4-アミノ-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド35 (50 mg、0.2 mmol) の溶液に、塩化シクロフェニルスルホニル (51 μ L、0.4 mmol) 及び Et₃N (40 μ L、0.3 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、塩化アンモニウムの飽和溶液 (30 mL) に注いだ。EtOAc (3 $\times$ 30 mL) で抽出した後、混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 1 : 1 v/v) により精製し、化合物37 (56%、43 mg、0.1 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) δ 9.43 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.06–7.71 (m, 1H), 7.54–7.40 (m, 1H), 7.37–7.12 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.88–6.84 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.66–3.43 (m, 1H), 1.99–1.93 (m, 3H), 1.79–1.68 (m, 2H), 1.67–1.55 (m, 2H)。¹⁹F NMR (377 MHz, アセトン-d₆) δ -140.2–-140.4 (m), -148.0–-148.1 (m)。HRMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ C₁₇H₂₀F₂N₃O₃S に対する計算値 : 384.1193、実測値 : 384.1186。

【化79】

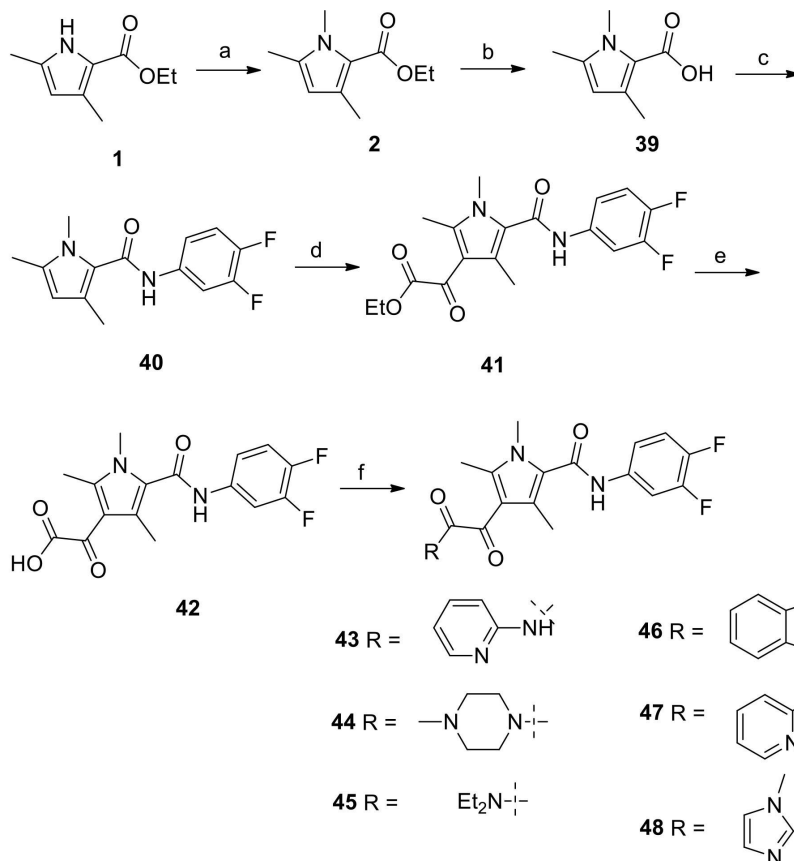


【0206】

4-(2-((1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-オキソアセチル)-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド (38)

ACN/H₂O混合物(2mL、1:1)中の7aの溶液に、アジ化ナトリウム(26mg、0.4mmol)、CuSO₄・5H₂O(5mg)及びアスコルビン酸ナトリウム(12mg)を添加した。反応混合物を、マイクロ波照射下で、150℃で1時間加熱した。溶液を、EtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機層を、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、DCM/MeOH(95:5)を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、41%収率(23mg)の38を得た。HRMS(E SI): m/z [M+H]⁺ C₁₉H₁₉F₂N₆O₃に対する計算値: 417.1487、実測値: 417.1476。

【化80】



試薬及び条件: a) MeI、KOH、DMSO; b) NaOH、EtOH、100℃、6時間; c) 3,4-ジフルオロアニリン、HATU、DIPEA、DMF、60℃; d) 塩化エチルオキサリル、AlCl₃、DCM、0℃~室温、16時間; e) NaOH、EtOH、室温、1時間; f) アミン、CDI、DMF、DCM、室温、1時間。

【0207】

1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸(39)

EtOH(100mL)中の2(3g、72mmol)の溶液に、NaOH20%(70mL)を添加した。反応物を100℃で6時間加熱した。EtOHを真空下で蒸発させ、混合物をDCM(3×30mL)で洗浄した。水層を1M HClでpH3~4に慎重に酸性化した。混合物をDCM(3×30mL)で抽出した。混合有機層を、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる固体を、冷Et₂Oで洗浄し、ピンク色の固体として61%収率(6.7g)の39を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.88(s, 1H), 5.75(s, 1H), 3.68(s, 3H), 2.19(s, 3H), 2.15(s, 3H)。MS(E SI): m/z [M+H]⁺ C₈H₁₂NO₂に対する計算値: 154.1、実測値: 154.5。

【0208】

N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド(40)

DMF (20 mL) 中の 39 (2.9 g、18.9 mmol) の溶液に、0℃で 3,4-ジフルオロアニリン (4.5 mL、22.7 mmol)、HATU (8.6 g、22.7 mmol)、及び DIPEA (6.6 mL、37.8 mmol) を添加した。混合物を 60℃で 2 日間加熱した。次いで、反応混合物を、EtOAc で希釈し、1 M HCl、水、及び 鹹水で洗浄した。有機層を、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、ヘキサン/EtOAc (8:2) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、37% 収率 (1.85 g) の 40 を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.76–7.65 (m, 1H), 7.19–7.07 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₁₄H₁₄F₂N₂O に対する計算値: 264.1、実測値: 265.5。

【0209】

2-(5-(3,4-ジフルオロフェニル)カルバモイル)-1,2,4-トリメチル-1H-ピロ-3-イル)-2-オキソ酢酸 (42)

DCM (30 mL) 中の 40 (860 mg、3.26 mmol) の溶液に、0℃で塩化エチルオキサリル (980 μL、8.80 mmol) 及び AlCl₃ (1.08 g、8.15 mmol) を添加した。混合物を、室温で 16 時間攪拌し、破碎氷に注いだ。混合物を、DCM で抽出し、混合有機層をセライト上で濾過した。濾液を濃縮し、結果として生じる残渣をさらに精製することなく次の工程で使用した。EtOH 中の粗 41 の溶液に、NaOH 10% (25 mL) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。EtOH を真空下で蒸発させ、混合物を EtOAc (3×10 mL) で抽出した。水層を 1 M HCl で酸性化した。混合物を EtOAc (3×10 mL) で抽出した。混合有機層を、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる固体を、Et₂O で洗浄し、2 工程にわたって 59% 収率 (646 mg) の 42 を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.13 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.04–7.71 (m, 1H), 7.59–7.28 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₁₆H₁₅F₂N₂O₄ に対する計算値: 337.1、実測値: 337.5。

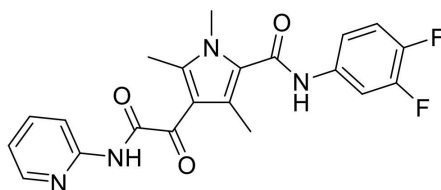
【0210】

43～48 の合成のための一般手順

DMF/DCM 混合物 (2 mL、1:1) 中の 42 (40 mg、0.119 mmol) の溶液に、室温で CDI (29 mg、0.178 mmol) を添加した。15 分後、アミン (0.178 mmol) を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、H₂O (3×5 mL) で洗浄した。有機層を、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、DCM/MeOH (98:2) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物 43～48 を得た。

【0211】

【化 81】



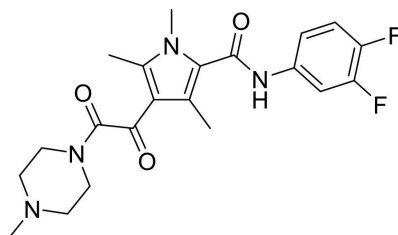
【0212】

N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(ピリジン-2-イルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド (43)

収率: 69%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.33 (s, 1H), 8.45–8.38 (m, 1H), 8.30 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.

8.5 – 7.67 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₂₁H₁₉F₂N₄O₃に対する計算値: 413.1425、実測値: 413.1416。

【化82】



10

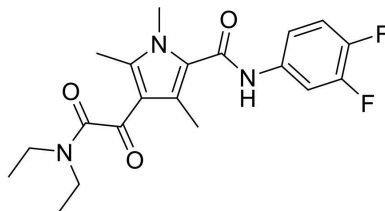
【0213】

N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソアセチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド (44)

収率: 74%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.98 (s, 1H), 7.80 – 7.69 (m, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 1H), 7.13 (dt, J = 10.0, 8.8 Hz, 1H), 3.72 – 3.67 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.32 (dd, J = 5.9, 4.1 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₂₁H₂₅F₂N₄O₃に対する計算値: 419.1895、実測値: 419.1886。

20

【化83】



30

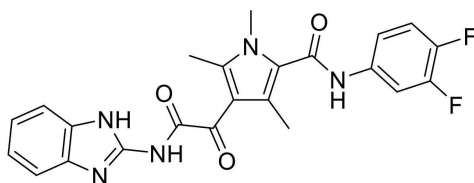
【0214】

4-(2-(ジエチルアミノ)-2-オキソアセチル)-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド (45)

収率: 71%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.07 (s, 1H), 7.87 – 7.73 (m, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 7.13 (dt, J = 10.0, 8.8 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.22 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₂₀H₂₄F₂N₃O₃に対する計算値: 392.1786、実測値: 392.1776。

40

【化84】



【0215】

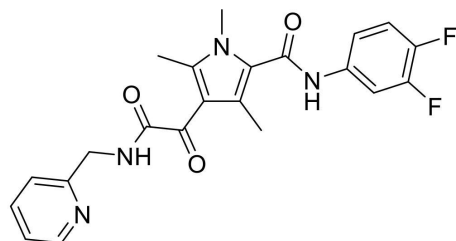
4-(2-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソアセ

50

チル) - N - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1, 3, 5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド (46)

収率: 46%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (s, 2H), 10.45 (s, 1H), 8.03-7.76 (m, 1H), 7.56-7.38 (m, 4H), 7.18 (dd, J=5.9, 3.2 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₂₃H₂₀F₂N₅O₃に対する計算値: 452.1534、実測値: 452.1525。

【化85】



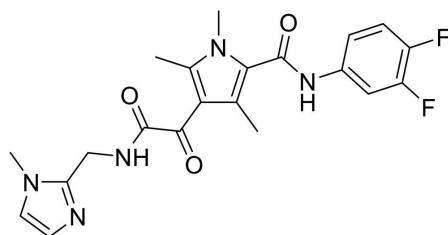
10

【0216】

N-(3, 4-ジフルオロフェニル) - 1, 3, 5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)アセチル) - 1H-ピロール-2-カルボキサミド (47)

収率: 55%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 9.28 (t, J=6.1 Hz, 1H), 8.53 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.94-7.77 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 4.50 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₂₂H₂₁F₂N₄O₃に対する計算値: 427.1582、実測値: 427.1572。

【化86】



30

【0217】

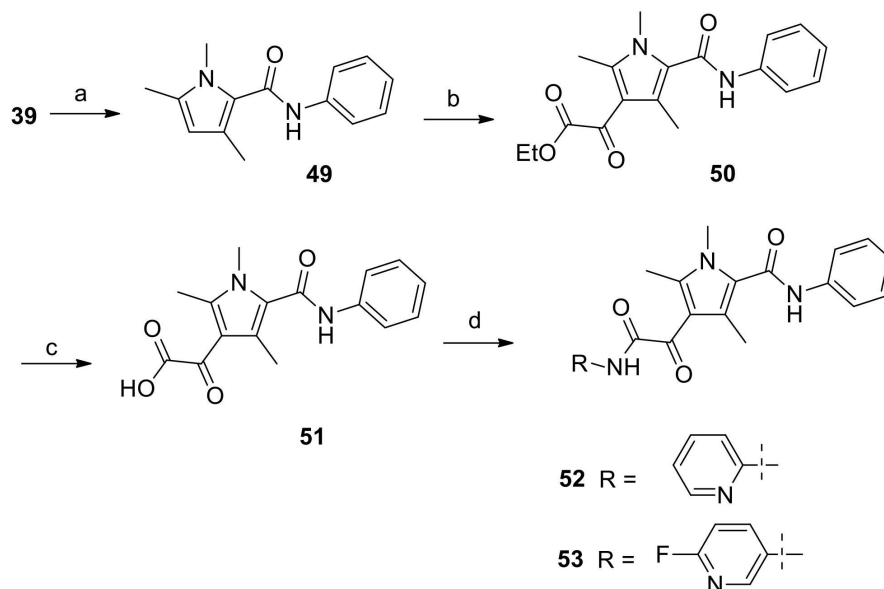
N-(3, 4-ジフルオロフェニル) - 1, 3, 5-トリメチル-4-(2-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)-2-オキソアセチル) - 1H-ピロール-2-カルボキサミド (48)

収率: 63%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.48 (s, 2H), 7.77-7.66 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.13 (dt, J=9.9, 8.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J=1.3 Hz, 1H), 4.53 (d, J=5.7 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₂₁H₂₂F₂N₅O₃に対する計算値: 430.1691、実測値: 430.1681。

40

50

【化 87】



a) アニリン、HATU、DIPEA、DMF、60℃、16時間；；b) 塩化エチルオキサリル、AlCl₃、DCM、0℃～室温、16時間；c) NaOH、EtOH、室温、1時間；d) アミン、HATU、DIPEA、DMF、室温、2時間。

【0218】

1, 3, 5-トリメチル-N-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキサミド (49)
DMF (50 mL) 中の39 (2.0 g、13 mmol) の溶液に、0℃でアニリン (2.4 mL、26 mmol)、HATU (5.93 g、15.6 mmol)、及びDIPEA (4.5 mL、26 mmol) を添加した。混合物を60℃で2日間加熱した。次いで、反応混合物を、EtOAcで希釈し、1M HCl、水、及び鹹水で洗浄した。有機層を、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、ヘキサン/EtOAc (8:2) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、58%収率 (1.72 g) の49を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.31 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.04 (t, J=7.4 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.17 (s, 6H)。MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₁₄H₁₇N₂Oに対する計算値: 229.1、実測値: 229.5。

【0219】

2-オキソ-2-(1, 2, 4-トリメチル-5-(フェニルカルバモイル)-1H-ピロール-3-イル) 酢酸 (51)

DCM (30 mL) 中の49 (695 mg、3.05 mmol) の溶液に、0℃で塩化エチルオキサリル (916 μL、8.23 mmol) 及びAlCl₃ (1.01 g、7.62 mmol) を添加した。混合物を、室温で16時間攪拌し、破碎氷に注いだ。混合物を、DCMで抽出し、混合有機層をセライト上で濾過した。濾液を濃縮し、結果として生じる残渣をさらに精製することなく次の工程で使用した。EtOH中の粗50の溶液に、NaOH 10% (30 mL) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。EtOHを真空中で蒸発させ、混合物をEtOAc (3×10 mL) で洗浄した。水層を1M HClで酸性化した。混合物をEtOAc (3×10 mL) で抽出した。混合有機層を、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる固体を、Et₂Oで洗浄し、2工程にわたって70%収率 (642 mg) の51を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.18 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.35 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.10 (td, J=7.4, 1.1 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₁₆H₁₇N₂O₄に対する

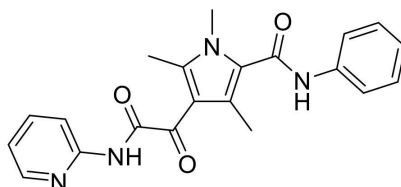
計算値：301.1、実測値：301.5。

【0220】

化合物52及び53の合成のための一般手順

DMF (2 mL) 中の51 (50 mg、0.17 mmol) の溶液に、0℃でアミン (0.25 mmol)、HATU (76 mg、0.20 mmol)、及びDIPEA (58 μ L、0.33 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、溶液を、EtOAcで希釈し、水及び鹼水で洗浄した。有機層を、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、DCM/MeOH (98:2) を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の化合物52及び53を得た。

【化88】

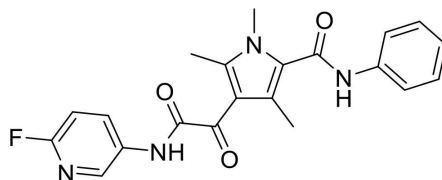


【0221】

1,3,5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(ピリジン-2-イルアミノ)アセチル)-N-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキサミド (52)

収率：75%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.47 (s, 1H), 8.43–8.35 (m, 1H), 8.30 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.86–7.74 (m, 1H), 7.68–7.57 (m, 3H), 7.46–7.34 (m, 1H), 7.22–7.10 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₂₁H₂₁N₄O₃ に対する計算値：377.2、実測値：377.4。

【化89】

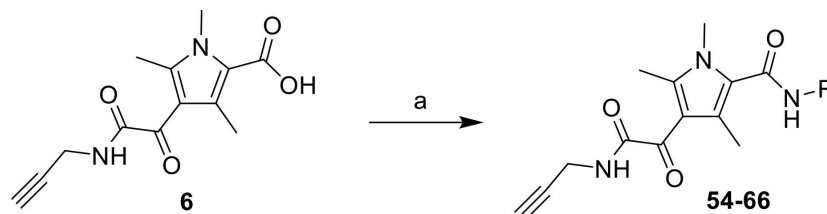


【0222】

4-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソアセチル)-1,3,5-トリメチル-N-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキサミド (53)

収率：68%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.16 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.61–8.47 (m, 1H), 8.40–8.19 (m, 1H), 7.76–7.66 (m, 2H), 7.34 (dd, J=8.5, 7.4 Hz, 2H), 7.25 (dd, J=8.8, 3.2 Hz, 1H), 7.15–7.04 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₂₁H₂₀FN₄O₃ に対する計算値：395.2、実測値：395.5。

【化90】



10

20

30

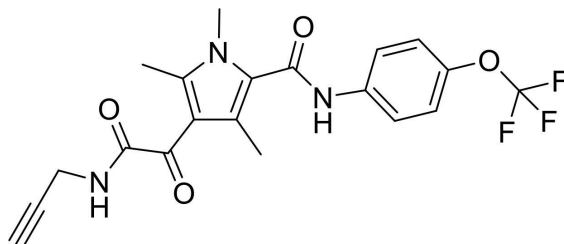
40

50

【0223】

試薬及び条件：a) アミン、HATU、DIPEA、DMF、16時間、室温、または
i) SOCl₂、トルエン、110℃、1時間、ii) アミン、DMA、0℃、2時間。

【化91】



10

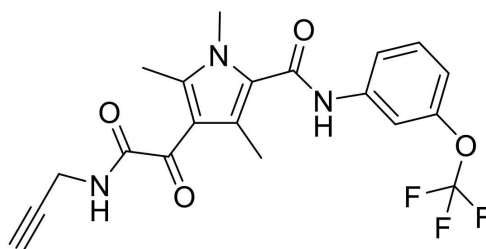
【0224】

1, 3, 5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)アセチル)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(54)

4-[2-(プロパルギルアミノ)-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボン酸6(250mg、1.0mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)アニリン(227mg、1.3mmol)、及びピリミジン(10mL)中のDIPEA(330μL、2.0mmol)の溶液に、室温でHATU(0.65g、1.8mmol)を添加した。混合物を65℃で18時間攪拌した。次いで、反応混合物を、塩化アンモニウムの飽和溶液に注ぎ、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン：EtOAc=6：4v/v)により精製し、白色の粉末として化合物54(35%、141mg、0.3mmol)を得た。¹H NMR(400MHz, アセトン-d₆) δ 9.51(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.95(d, J=9.1Hz, 2H), 7.36(d, J=8.1Hz, 2H), 4.17(dd, J=5.9, 2.6Hz, 2H), 3.70(s, 3H), 2.75(t, J=2.5Hz, 1H), 2.45(s, 3H), 2.31(s, 3H)。MS(ESI): m/z [M+H]⁺ C₂₀H₁₉F₃N₃O₄に対する計算値：422.4、実測値：422.4。

20

【化92】



30

【0225】

1, 3, 5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)アセチル)-N-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(55)

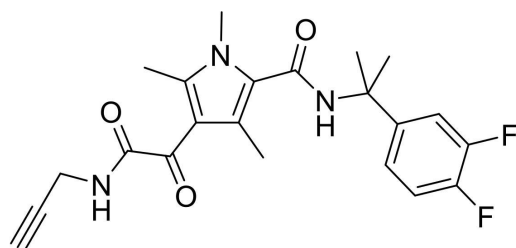
4-[2-(プロパルギルアミノ)-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボン酸6(250mg、1.0mmol)、3-(トリフルオロメトキシ)アニリン(227mg、1.3mmol)、及びピリミジン(10mL)中のDIPEA(330μL、2.0mmol)の溶液に、室温でHATU(0.65g、1.8mmol)を添加した。混合物を65℃で18時間攪拌した。次いで、反応混合物を、塩化アンモニウムの飽和溶液に注ぎ、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン：EtOAc=6：4v/v)により精製し、白色の粉末として化合物55(34%、135mg、0.3mmol)を得た。¹H NMR(400MHz,

40

50

アセトン- d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81–7.67 (m, 1H), 7.50 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.16–7.06 (m, 1H), 4.17 (dd, $J=5.8, 2.6$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.75 (t, $J=2.5$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₂₀H₁₉F₃N₃O₄に対する計算値: 422.4、実測値: 422.4。

【化93】

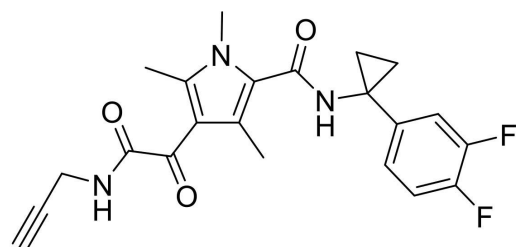


【0226】

N-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)プロパン-2-イル)-1,3,5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(プロプ-2-イン-1-イルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド (56)

4-[2-(プロパルギルアミノ)-2-オキソアセチル]-1,3,5-トリメチル-ピロール-2-カルボン酸6 (100mg、0.4mmol)、2-(3,4-ジフルオロフェニル)プロパン-2-アミン (65mg、0.4mmol)、及びDMF (5mL) 中のDIPEA (132 μ L、0.8mmol) の溶液に、室温でHATU (0.218g、0.6mmol) を添加した。混合物を65℃で18時間攪拌した。次いで、反応混合物を、塩化アンモニウムの飽和溶液に注ぎ、酢酸エチル (3×50mL) で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 6:4 v/v) により精製し、化合物56 (38%、61mg、0.1mmol) を得た。¹H NMR (400MHz, アセトン- d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47–7.38 (m, 1H), 7.37–7.31 (m, 1H), 7.26 (dt, $J=10.5, 8.5$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J=5.8, 2.5$ Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.72 (t, $J=2.6$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₂₂H₂₄F₂N₃O₃に対する計算値: 416.4、実測値: 416.5。

【化94】



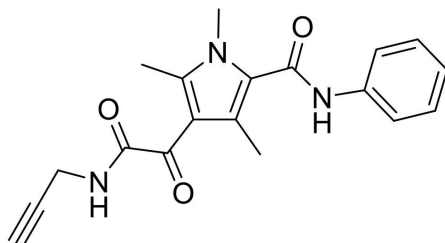
【0227】

N-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-1,3,5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(プロプ-2-イン-1-イルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド (57)

4-[2-(プロパルギルアミノ)-2-オキソアセチル]-1,3,5-トリメチル-ピロール-2-カルボン酸6 (75mg、0.3mmol)、1-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロパンアミン (50mg、0.3mmol)、及びDMF (5mL) 中のDIPEA (100 μ L、0.6mmol) の溶液に、室温でHATU (0.163g、0.4mmol) を添加した。混合物を65℃で18時間攪拌した。次いで、反

応混合物を、塩化アンモニウムの飽和溶液に注ぎ、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc=6：4 v/v）により精製し、化合物57（46%、55 mg、0.1 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz，アセトン-d₆）δ 8.11（s，1H），8.06（s，1H），7.35–7.28（m，1H），7.27–7.17（m，2H），4.13（dd，J=5.8，2.5 Hz，2H），3.60（s，3H），2.72（t，J=2.6 Hz，1H），2.38（s，3H），2.23（s，3H），1.41–1.30（m，4H）。MS（ESI）：m/z [M+H]⁺ C₂₂H₂₂F₂N₃O₃に対する計算値：414.4、実測値：414.5。

【化95】

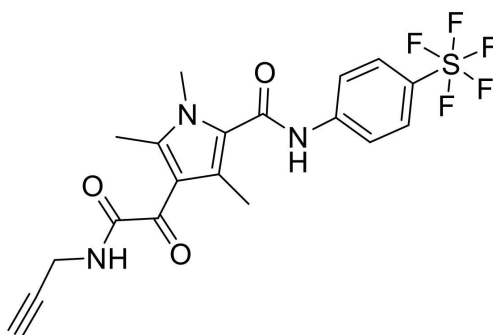


【0228】

1, 3, 5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(プロプ-2-イン-1-イルアミノ)アセチル)-N-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキサミド（58）

4-[2-(プロパルギルアミノ)-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボン酸6（100 mg、0.4 mmol）、アニリン（53 mg、0.6 mmol）、及びDMF（5 mL）中のDIPEA（100 μL、0.6 mmol）の溶液に、室温でHATU（0.163 g、0.4 mmol）を添加した。混合物を65℃で18時間攪拌した。次いで、反応混合物を、塩化アンモニウムの飽和溶液に注ぎ、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（DCM：MeOH=98：2 v/v）により精製し、黄色を帯びた粉末として化合物58（66%、82 mg、0.2 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz，アセトン-d₆）δ 9.32（s，1H），8.18（s，1H），7.88–7.79（m，2H），7.44–7.32（m，1H），7.20–7.08（m，1H），4.16（dd，J=5.9，2.5 Hz，2H），3.69（s，3H），2.75（t，J=2.5 Hz，1H），2.44（s，3H），2.31（s，3H）。MS（ESI）：m/z [M+H]⁺ C₁₉H₂₀N₃O₃に対する計算値：338.4、実測値：338.5。

【化96】



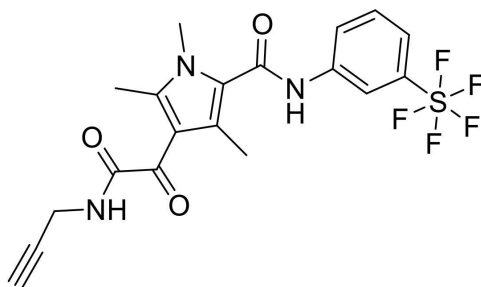
【0229】

1, 3, 5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(プロプ-2-イン-1-イルアミノ)アセチル)-N-(4-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド（59）

4-[2-(プロパルギルアミノ)-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチ

ルーピロール-2-カルボン酸6 (100mg、0.4mmol) 及びトルエン (5mL) 中の塩化チオニル (210μL、2.7mmol) の溶液を、1時間還流に加熱した。結果として生じる溶液を、真空中で濃縮し、N,N-ジメチルアセトアミド (5mL) に可溶化し、0℃でN,N-ジメチルアセトアミド (5mL) 中の4-ペンタフルオロスルファニルアニリン (167mg、0.8mmol) の溶液に添加した。混合物を0℃で2時間攪拌し、塩酸1N (50mL) の溶液に注ぎ、酢酸エチル (3×50mL) で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン：EtOAc=6：4v/v) により精製し、白色の粉末として化合物59 (47%、83mg、0.2mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) δ 9.72 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.88 (d, J=9.3 Hz, 2H), 4.16 (dd, J=5.9, 2.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.75 (t, J=2.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。MS (ESI) : m/z [M+H]⁺ C₂₀H₁₉F₃N₃O₄ に対する計算値：464.4、実測値：464.4。

【化97】



【0230】

1, 3, 5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(プロプ-2-イン-1-イルアミノ)アセチル)-N-(3-(ペンタフルオロスルファニル)フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド (60)

4-[2-(プロパルギルアミノ)-2-オキソアセチル]-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-2-カルボン酸6 (100mg、0.4mmol) 及びトルエン (5mL) 中の塩化チオニル (210μL、2.7mmol) の溶液を、1時間還流に加熱した。結果として生じる溶液を、真空中で濃縮し、N,N-ジメチルアセトアミド (5mL) に可溶化し、0℃でN,N-ジメチルアセトアミド (5mL) 中の3-ペンタフルオロスルファニルアニリン (167mg、0.8mmol) の溶液に添加した。混合物を0℃で2時間攪拌し、塩酸1N (50mL) の溶液に注ぎ、酢酸エチル (3×50mL) で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン：EtOAc=6：4v/v) により精製し、白色の粉末として化合物60 (40%、71mg、0.1mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) δ 9.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 4.16 (dd, J=5.9, 2.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.75 (t, J=2.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。MS (ESI) : m/z [M+H]⁺ C₁₉H₁₉F₅N₃O₃S に対する計算値：464.4、実測値：464.4。

10

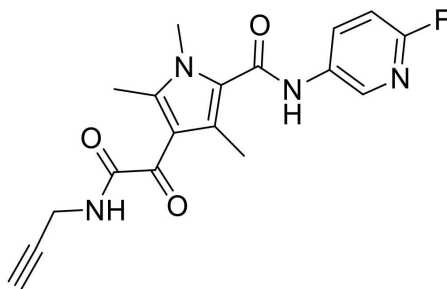
20

30

40

50

【化 9 8】

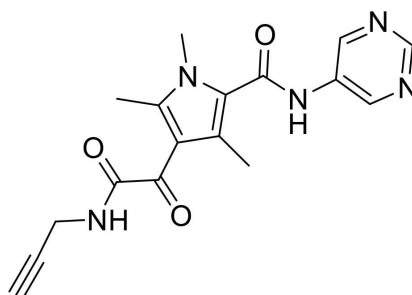


【0 2 3 1】

N-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1,3,5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(プロプ-2-イン-1-イルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド (61)

4-[2-(プロパルギルアミノ)-2-オキソアセチル]-1,3,5-トリメチル-ピロール-2-カルボン酸 6 (100 mg、0.4 mmol) 及びトルエン (5 mL) 中の塩化チオニル (210 μ L、2.7 mmol) の溶液を、1 時間還流に加熱した。結果として生じる溶液を、真空中で濃縮し、N,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) に可溶化し、0℃で N,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 中の 6-フルオロピリジン-3-アミン (85 mg、0.8 mmol) の溶液に添加した。混合物を 0℃で 2 時間攪拌し、塩化アンモニウムの飽和溶液 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 6:4 v/v) により精製し、白色の粉末として化合物 61 (68%、92 mg、0.2 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) δ 9.56 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.47–8.36 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 4.24–4.15 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.78–2.74 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₁₈H₁₈FN₄O₃ に対する計算値: 357.4、実測値: 357.4。

【化 9 9】



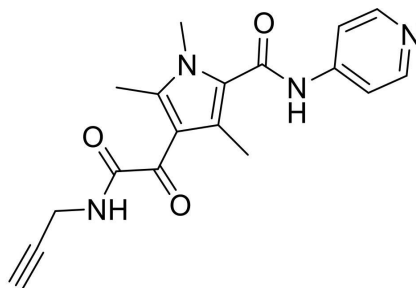
【0 2 3 2】

1,3,5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(プロプ-2-イン-1-イルアミノ)アセチル)-N-(ピリミジン-5-イル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド (62)

4-[2-(プロパルギルアミノ)-2-オキソアセチル]-1,3,5-トリメチル-ピロール-2-カルボン酸 6 (100 mg、0.4 mmol) 及びトルエン (5 mL) 中の塩化チオニル (210 μ L、2.7 mmol) の溶液を、1 時間還流に加熱した。結果として生じる溶液を、真空中で濃縮し、N,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) に可溶化し、0℃で N,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 中のピリミジン-5-アミン (73 mg、0.8 mmol) の溶液に添加した。混合物を 0℃で 2 時間攪拌し、塩化アンモニウムの飽和溶液 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。混

合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc＝6：4 v/v）により精製し、白色の粉末として化合物62（31%、40mg、0.1mmol）を得た。¹H NMR（400MHz，アセトン-d₆）δ 9.61（s，1H），9.21（s，2H），8.93（s，1H），8.19（s，1H），4.19（dd，J＝5.8，2.6Hz，2H），3.75（s，3H），2.77（t，J＝2.6Hz，1H），2.47（s，3H），2.37（s，3H）。MS（ESI）：m/z [M+H]⁺ C₁₇H₁₈N₅O₃に対する計算値：340.4、実測値：340.5。

【化100】



10

【0233】

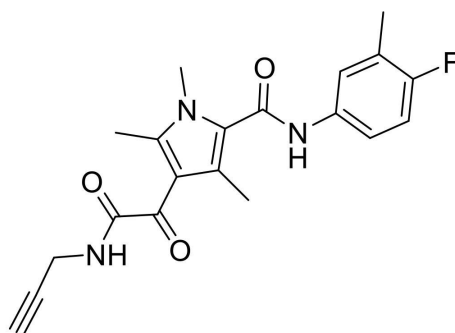
1，3，5-トリメチル-4-（2-オキソ-2-（プロプ-2-イン-1-イルアミノ）アセチル）-N-（ピリジン-4-イル）-1H-ピロール-2-カルボキサミド（63）

20

4-〔2-（プロパルギルアミノ）-2-オキソアセチル〕-1，3，5-トリメチル-ピロール-2-カルボン酸6（100mg、0.4mmol）及びトルエン（5mL）中の塩化チオニル（210μL、2.7mmol）の溶液を、1時間還流に加熱した。結果として生じる溶液を、真空中で濃縮し、N，N-ジメチルアセトアミド（5mL）に可溶化し、0℃でN，N-ジメチルアセトアミド（5mL）中の4-アミノピリジン（53mg、0.6mmol）の溶液に添加した。混合物を0℃で2時間攪拌し、塩化アンモニウムの飽和溶液（50mL）に注ぎ、酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝98：2 v/v）により精製し、化合物63（71%、92mg、0.3mmol）を得た。¹H NMR（400MHz，アセトン-d₆）δ 9.60（s，1H），8.49（d，J＝6.5Hz，2H），8.19（s，1H），7.75（d，J＝6.5Hz，2H），4.15（dd，J＝5.7，2.5Hz，2H），3.70（s，3H），2.74（t，J＝2.6Hz，1H），2.44（s，3H），2.30（s，3H）。MS（ESI）：m/z [M+H]⁺ C₁₈H₁₉N₄O₃に対する計算値：339.4、実測値：339.5。

30

【化101】



40

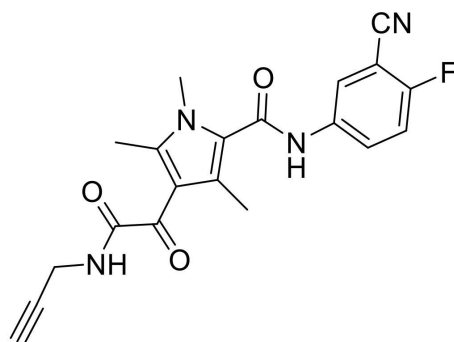
【0234】

N-（4-フルオロ-3-メチルフェニル）-1，3，5-トリメチル-4-（2-オキソ-2-（プロプ-2-イン-1-イルアミノ）アセチル）-1H-ピロール-2-カルボキサミド（64）

50

4-〔2-(プロパルギルアミノ)-2-オキソアセチル]-1,3,5-トリメチル-ピロール-2-カルボン酸6(100mg、0.4mmol)及びトルエン(5mL)中の塩化チオニル(210μL、2.7mmol)の溶液を、1時間還流した。結果として生じる溶液を、真空中で濃縮し、N,N-ジメチルアセトアミド(5mL)に可溶化し、0℃でN,N-ジメチルアセトアミド(5mL)中の4-フルオロ-3-メチルアニリン(71mg、0.6mmol)の溶液に添加した。混合物を0℃で2時間攪拌し、塩化アンモニウムの飽和溶液(50mL)に注ぎ、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン：EtOAc=6：4v/v)により精製し、白色の固体として化合物64(67%、95mg、0.2mmol)を得た。¹H NMR(400MHz, アセトン-d₆) δ 9.25(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.72(dd, J=6.9, 2.5Hz, 1H), 7.68-7.59(m, 1H), 7.05(t, J=9.2Hz, 1H), 4.15(dd, J=5.9, 2.6Hz, 2H), 3.68(s, 3H), 2.73(t, J=2.6Hz, 1H), 2.42(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.27(d, J=2.0Hz, 3H)。MS(ESI): m/z [M+H]⁺ C₂₀H₂₁FN₃O₃に対する計算値：370.4、実測値：370.5。
【化102】

10



20

【0235】

N-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(65)。

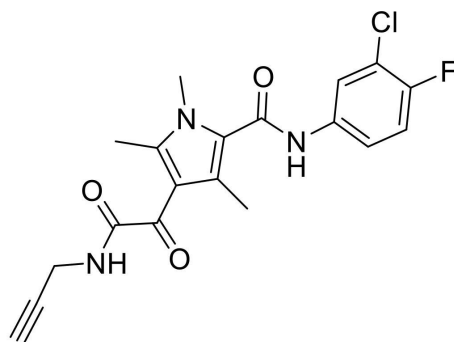
30

4-〔2-(プロパルギルアミノ)-2-オキソアセチル]-1,3,5-トリメチル-ピロール-2-カルボン酸6(100mg、0.4mmol)及びトルエン(5mL)中の塩化チオニル(210μL、2.7mmol)の溶液を、1時間還流した。結果として生じる溶液を、真空中で濃縮し、N,N-ジメチルアセトアミド(5mL)に可溶化し、0℃でN,N-ジメチルアセトアミド(5mL)中の5-アミノ-2-フルオロベンゾニトリル(78mg、0.6mmol)の溶液に添加した。混合物を0℃で2時間攪拌し、塩化アンモニウムの飽和溶液(50mL)に注ぎ、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン：EtOAc=6：4v/v)により精製し、白色の固体として化合物65(42%、61mg、0.2mmol)を得た。¹H NMR(400MHz, アセトン-d₆) δ 9.61(s, 1H), 8.32(dd, J=5.7, 2.7Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 8.13-8.07(m, 1H), 7.46(t, J=9.1Hz, 1H), 4.15(dd, J=5.8, 2.5Hz, 2H), 3.70(s, 3H), 2.74(t, J=2.5Hz, 1H), 2.44(s, 3H), 2.30(s, 3H)。MS(ESI): m/z [M+H]⁺ C₂₀H₁₈FN₄O₃に対する計算値：381.4、実測値：381.3。

40

50

【化103】



10

【0236】

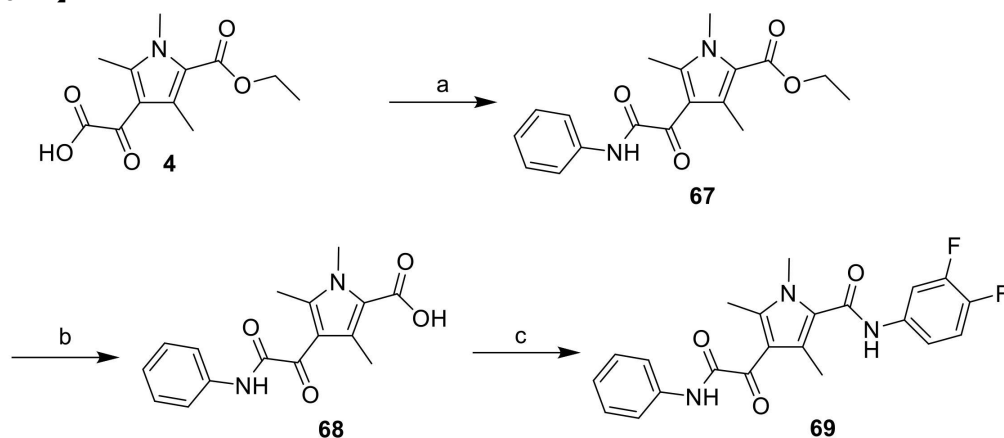
N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(プロプ-2-イン-1-イルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(66)。

4-[2-(プロパルギルアミノ)-2-オキソアセチル]-1,3,5-トリメチル-ピロール-2-カルボン酸6(100mg、0.4mmol)及びトルエン(5mL)中の塩化チオニル(210μL、2.7mmol)の溶液を、1時間還流した。結果として生じる溶液を、真空中で濃縮し、N,N-ジメチルアセトアミド(5mL)に可溶化し、0℃でN,N-ジメチルアセトアミド(5mL)中の3-クロロ-4-クロロアニリン(83mg、0.6mmol)の溶液に添加した。混合物を0℃で2時間攪拌し、塩化アンモニウムの飽和溶液(50mL)に注ぎ、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン：EtOAc=6：4v/v)により精製し、白色の固体として化合物66(20%、30mg、0.1mmol)を得た。¹H NMR(400MHz, アセトン-d₆) δ 9.45(s, 1H), 8.29-8.03(m, 2H), 7.84-7.64(m, 1H), 7.32(t, J=9.0Hz, 1H), 4.15(dd, J=5.9, 2.6Hz, 2H), 3.69(s, 3H), 2.73(s, 1H), 2.43(s, 3H), 2.29(s, 3H)。MS(ESI): m/z [M+H]⁺ C₁₉H₁₈ClFN₃O₃に対する計算値：390.8、実測値：390.4。

20

30

【化104】



40

試薬及び条件：a) CDI、アニリン、DMF、3時間、室温；b) NaOH 5%、MeOH、16時間、室温；c) 3,4-ジフルオロアニリン、HATU、DIPEA、DMF、16時間、室温。

【0237】

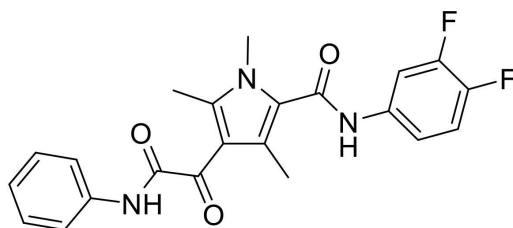
1,3,5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(フェニルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸(68)

DMF(15mL)中の2-(5-エトキシカルボニル-1,3,5-トリメチル-ピ

50

ロール-3-イル)-2-オキソ-酢酸4 (2.5 g、9.9 mmol) 及び CH_2Cl_2 (10 mL) の溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (2.4 g、11.8 mmol) 及びアニリン (1.35 mL、9.5 mmol) を添加した。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を、塩化アンモニウムの飽和溶液上に注ぎ、 CH_2Cl_2 (3×100 mL) で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮し、白色の固体として67を得た。メタノール (10 mL) 及び THF (10 mL) に溶解した粗エチル 1, 3, 5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(フェニルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート67に、水酸化ナトリウムの5%溶液 (10 mL) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、メタノール及び THF を真空中で蒸発させた後、水溶液を、酢酸エチル (2×50 mL) で洗浄し、1N HCl 溶液 (pH=1) で酸性化し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる固体を、ジエチルエーテル (50 mL) 及びヘキサン (50 mL) で洗浄し、1, 3, 5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(フェニルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸68 (1.8 g、6.0 mmol、62%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.79 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.37 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.20-7.11 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.41 (s, 6H)。MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₁₆H₁₇N₂O₄ に対する計算値: 301.3、実測値: 301.4。

【化105】



【0238】

N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(フェニルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド (69)

1,3,5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(フェニルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸68 (200 mg、0.7 mmol)、3,4-ジフルオロアニリン (129 mg、1.0 mmol)、及び DMF (5 mL) 中の DIPEA (231 μ L、4.3 mmol) の溶液に、室温で HATU (304 mg、0.8 mmol) を添加した。混合物を 50℃ で3時間攪拌した。完了に達するために、さらに3,4-ジフルオロアニリン (65 mg、0.5 mmol) を添加し、混合物を 65℃ で一晩さらに攪拌した。次いで、反応混合物を、塩化アンモニウムの飽和溶液に注ぎ、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 6:4 v/v) により精製し、白色の粉末として化合物69 (35%、110 mg、0.3 mmol) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ 9.73 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.02-7.94 (m, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.32 (dt, J=10.6, 9.0 Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₂₂H₂₀F₂N₃O₃ に対する計算値: 412.4、実測値: 412.5。

10

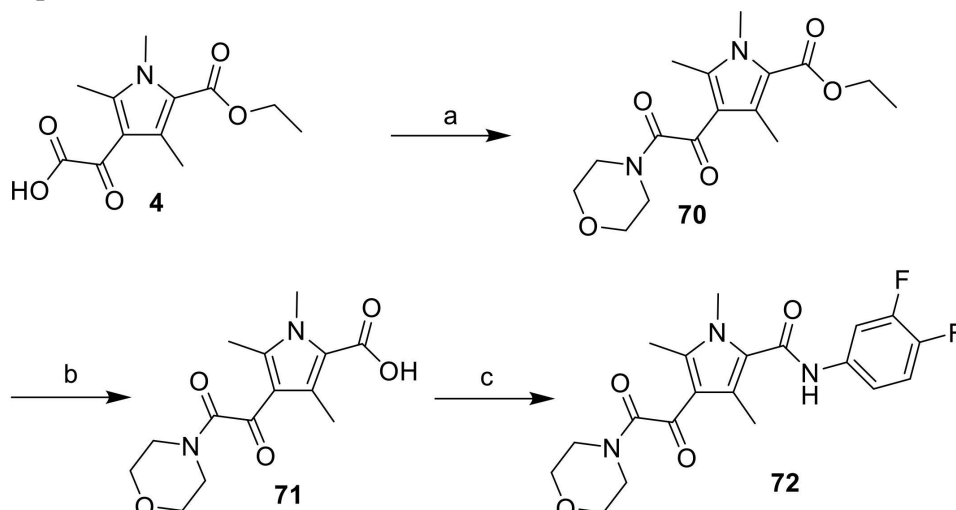
20

30

40

50

【化106】



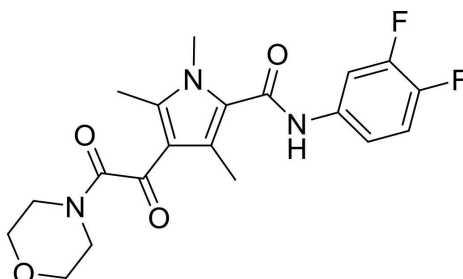
試薬及び条件：a) C D I、モルホリン、DMF、3時間、室温；b) N a O H 5 %、Me O H、16時間、室温；d) 3,4-ジフルオロアニリン、H A T U、D I P E A、DMF、16時間、室温。

【0239】

1,3,5-トリメチル-4-(2-モルホリノ-2-オキソアセチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸 (71)

DMF (15 mL) 中の2-(5-エトキシカルボニル-1,3,5-トリメチル-ピロール-3-イル)-2-オキソ酢酸4 (0.5 g、2.0 mmol) 及びCH₂Cl₂ (10 mL) の溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール (0.53 g、3.2 mmol) 及びモルホリン (0.25 mL、3.2 mmol) を添加した。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を、塩化アンモニウムの飽和溶液上に注ぎ、CH₂Cl₂ (3×100 mL) で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮し、黄色を帯びた油状物として70を得た。メタノール (10 mL) 及びTHF (10 mL) に溶解した粗エチル1,3,5-トリメチル-4-(2-モルホリノ-2-オキソアセチル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート70に、水酸化ナトリウムの5%溶液 (10 mL) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、メタノール及びTHFを真空中で蒸発させた後、水溶液を、酢酸エチル (2×50 mL) で洗浄し、1 N HCl 溶液 (pH = 1) で酸性化し、酢酸エチル (3×50 mL) で再び抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる固体を、ジエチルエーテル (50 mL) 及びヘキサン (50 mL) で洗浄し、1,3,5-トリメチル-4-(2-モルホリノ-2-オキソアセチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸71 (0.41 g、1.3 mmol、70%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.86 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71–3.63 (m, 2H), 3.59–3.51 (m, 4H), 3.33–3.25 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。MS (ESI) : m/z [M+H]⁺ C₁₄H₁₉N₂O₅ に対する計算値：295.3、実測値：295.4。

【化107】



10

20

30

40

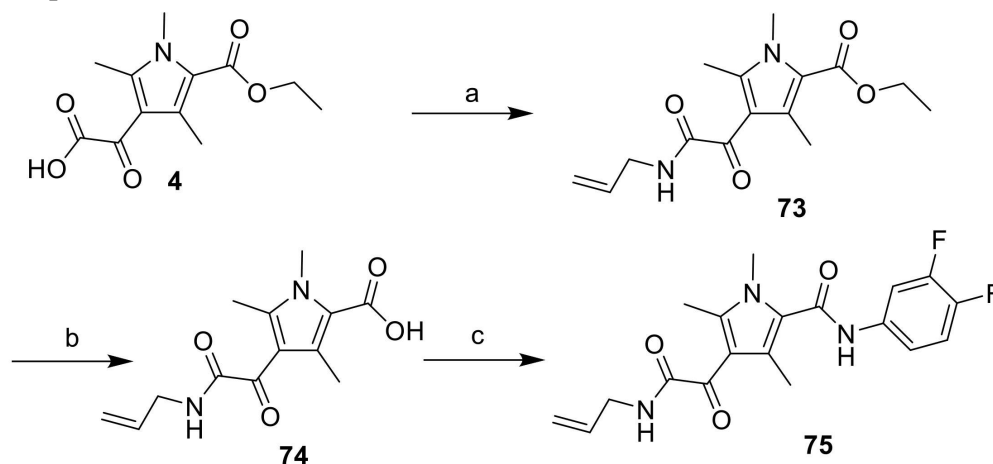
50

【0240】

N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-(2-モルホリノ-2-オキソアセチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(72)

1,3,5-トリメチル-4-(2-モルホリノ-2-オキソアセチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸71(100mg、0.3mmol)及びトルエン(5mL)中の塩化チオニル(210μL、2.7mmol)の溶液を、1時間還流に加熱した。結果として生じる溶液を、真空中で濃縮し、N,N-ジメチルアセトアミド(5mL)に可溶化し、0℃でN,N-ジメチルアセトアミド(5mL)中の3,4-ジフルオロアニリン(66mg、0.5mmol)の溶液に添加した。混合物を0℃で2時間攪拌し、塩化アンモニウムの飽和溶液(50mL)に注ぎ、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(DCM:MeOH=98:2v/v)により精製し、褐色を帯びた固体として化合物72(29%、40mg、0.1mmol)を得た。¹H NMR(400MHz, アセトン-d₆) δ 9.53(s, 1H), 8.03-7.93(m, 1H), 7.58-7.44(m, 1H), 7.33(dt, J=10.6, 9.0Hz, 1H), 3.74-3.67(m, 6H), 3.66-3.61(m, 3H), 3.39(t, J=4.8Hz, 2H), 2.51(s, 3H), 2.33(s, 3H)。MS(ESI): m/z [M+H]⁺ C₂₀H₂₂F₂N₃O₄に対する計算値: 406.4、実測値: 406.5。

【化108】



試薬及び条件: a) CDI、アリルアミン、DMF、3時間、室温; b) NaOH 5%、MeOH、16時間、室温;

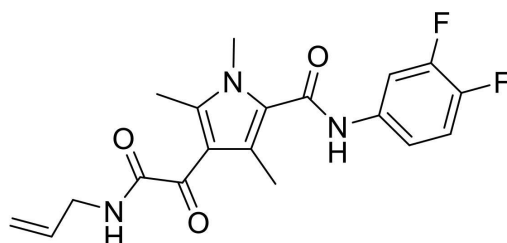
c) 3,4-ジフルオロアニリン、HATU、DIPEA、DMF、16時間、室温。

【0241】

4-(2-(アリルアミノ)-2-オキソアセチル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸(74)

DMF(15mL)中の2-(5-エトキシカルボニル-1,3,5-トリメチル-ピロール-3-イル)-2-オキソ酢酸4(0.5g、2.0mmol)及びCH₂Cl₂(10mL)の溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.53g、3.2mmol)及びアリルアミン(0.18、3.2mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を、塩化アンモニウムの飽和溶液上に注ぎ、CH₂Cl₂(3×100mL)で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮し、白色の固体として73を得た。メタノール(10mL)及びTHF(10mL)に溶解した粗エチル4-(2-(アリルアミノ)-2-オキソアセチル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート73に、水酸化ナトリウムの5%溶液(10mL)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、メタノール及びTHFを真空中で蒸発させた後、水溶液を、酢酸エチル(2×50mL)で洗浄し、1N HCl溶液(pH=1

）で酸性化し、酢酸エチル（ $3 \times 50 \text{ mL}$ ）で再び抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる固体を、ジエチルエーテル（ 50 mL ）及びヘキサン（ 50 mL ）で洗浄し、4-（2-（アリルアミノ）-2-オキソアセチル）-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸74（ 270 mg 、 1.0 mmol 、 51% ）を得た。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz 、 $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 12.74（s, 1H）, 8.86（t, $J=5.8 \text{ Hz}$, 1H）, 5.99–5.66（m, 1H）, 5.36–5.05（m, 2H）, 3.85–3.80（m, 2H）, 3.75（s, 3H）, 2.36（s, 6H）。MS（ESI）： m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$ に対する計算値：265.3、実測値：265.4。
【化109】

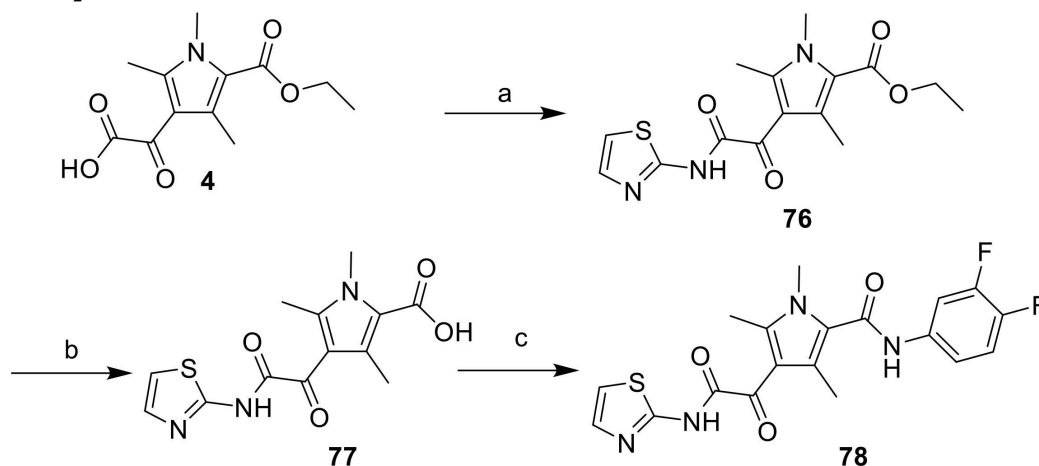


【0242】

4-（2-（アリルアミノ）-2-オキソアセチル）-N-（3,4-ジフルオロフェニル）-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド（75）

4-（2-（アリルアミノ）-2-オキソアセチル）-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸74（ 100 mg 、 0.4 mmol ）及びトルエン（ 5 mL ）中の塩化チオニル（ $210 \mu\text{L}$ 、 2.7 mmol ）の溶液を、1時間還流した。結果として生じる溶液を、真空中で濃縮し、N,N-ジメチルアセトアミド（ 5 mL ）に可溶化し、 0°C でN,N-ジメチルアセトアミド（ 5 mL ）中の3,4-ジフルオロアニリン（ 73 mg 、 0.6 mmol ）の溶液に添加した。混合物を 0°C で2時間攪拌し、塩化アンモニウムの飽和溶液（ 50 mL ）に注ぎ、酢酸エチル（ $3 \times 50 \text{ mL}$ ）で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン： $\text{EtOAc}=6:4 \text{ v/v}$ ）により精製し、白色の固体として化合物75（ 18% 、 25 mg 、 0.1 mmol ）を得た。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz 、アセトン- d_6 ） δ 9.48（s, 1H）, 8.09–7.94（m, 1H）, 7.89（s, 1H）, 7.59–7.48（m, 1H）, 7.32（dt, $J=10.2, 9.0 \text{ Hz}$, 1H）, 6.02–5.86（m, 1H）, 5.28（dd, $J=17.2, 1.6 \text{ Hz}$, 1H）, 5.12（dd, $J=10.2, 1.4 \text{ Hz}$, 1H）, 3.99–3.94（m, 2H）, 3.68（s, 3H）, 2.42（s, 3H）, 2.28（s, 3H）。MS（ESI）： m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ に対する計算値：376.4、実測値：376.4。

【化110】



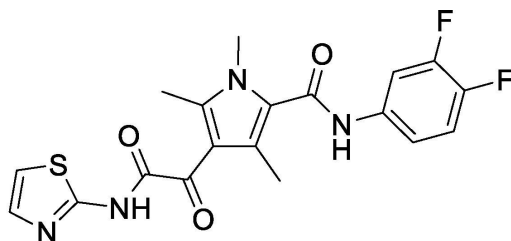
試薬及び条件：a) C D I、2-アミノチアゾール、DMF、3時間、室温；b) N a O H 5%、Me O H、16時間、室温；c) 3, 4-ジフルオロアニリン、H A T U、D I P E A、DMF、16時間、室温。

【0243】

1, 3, 5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(チアゾール-2-イルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸(77)

DMF (15 mL) 中の2-(5-エトキシカルボニル-1, 3, 5-トリメチル-ピロール-3-イル)-2-オキソ-酢酸4 (2.0 g、7.9 mmol) 及びCH₂Cl₂ (10 mL) の溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (1.92 g、11.8 mmol) 及び2-アミノチアゾール (0.95 g、9.5 mmol) を添加した。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を、塩化アンモニウムの飽和溶液上に注ぎ、フリット漏斗を通して濾過し、真空下で乾燥させ、黄色の固体として76を得た。メタノール (10 mL) 及びTHF (10 mL) に溶解した粗エチル1, 3, 5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(チアゾール-2-イルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート76に、水酸化ナトリウムの5%溶液 (10 mL) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、メタノール及びTHFを真空中で蒸発させた後、水溶液を、酢酸エチル (2×50 mL) で洗浄し、1 N HCl 溶液 (pH=1) で酸性化し、酢酸エチル (3×50 mL) で再び抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる固体を、ジエチルエーテル (50 mL) 及びヘキサン (50 mL) で洗浄し、黄色の固体として1, 3, 5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(チアゾール-2-イルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸77 (1.9 g、6.1 mmol、78%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.96 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₁₃H₁₄N₃O₄に対する計算値: 308.3、実測値: 308.4。

【化111】



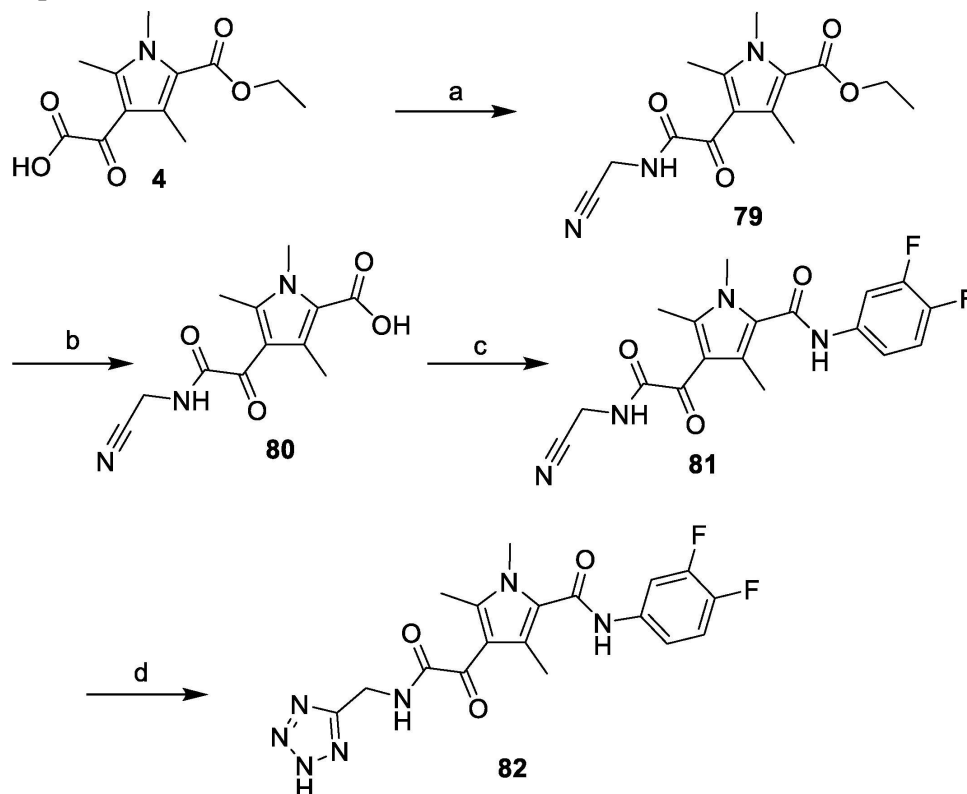
【0244】

N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1, 3, 5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(チアゾール-2-イルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(78)

1, 3, 5-トリメチル-4-(2-オキソ-2-(チアゾール-2-イルアミノ)アセチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸77 (250 mg、0.8 mmol)、3, 4-ジフルオロアニリン (158 mg、1.2 mmol)、及びDMF (15 mL) 中のDIPEA (283 μL、1.6 mmol) の溶液に、室温でHATU (0.37 g、1.0 mmol) を添加した。混合物を50℃で3時間攪拌した。完了に達するために、さらに3, 4-ジフルオロアニリン (80 mg、0.6 mmol) を添加し、混合物を65℃で一晩さらに攪拌した。次いで、反応混合物を、塩化アンモニウムの飽和溶液に注ぎ、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (DCM: MeOH=98:2 v/v) により精製し、黄色を帯びた粉末として化合物78 (55%、187 mg、0.4 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.01 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 7.88 (dd, J=13.3, 7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.54-7.35 (m, 3H), 3.6

2 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₁₉H₁₈F₂N₃O₃に対する計算値: 419.4、実測値: 419.4。

【化112】



試薬及び条件: a) CDI、アミノアセトンニトリル塩酸塩、Et₃N、DMF、3 h、rt; b) NaOH 5%、MeOH、16 h、rt; c) 3,4-ジフルオロアニリン、HATU、DIPEA、DMF、16 h、rt; d) NaN₃、ZnBr₂、iPrOH、110°C MW、20分。

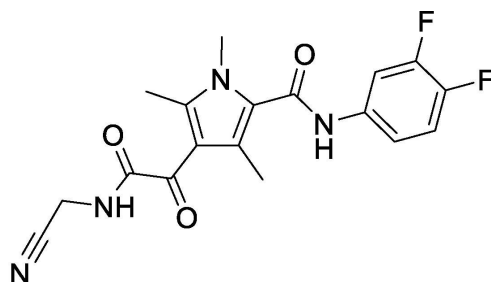
【0245】

4-(2-(2-((シアノメチル)アミノ)-2-オキソアセチル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 (80)

DMF (20 mL) 中の 2-(5-エトキシカルボニル-1,3,5-トリメチル-ピロ-3-イル)-2-オキソ酢酸 4 (3.0 g、11.8 mmol) 及び CH₂Cl₂ (20 mL) の溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール (2.3 g、14.2 mmol) 及び 2-アミノアセトンニトリル塩酸塩 (1.63 g、17.8 mmol)、ならびにジイソプロピルエチルアミン (4.12 mL、23.7 mmol) を添加した。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を、塩化アンモニウムの飽和溶液上に注ぎ、CH₂Cl₂ (3×100 mL) で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮し、固体として 79 を得た。メタノール (10 mL) 及び THF (10 mL) に溶解した粗エチル 4-(2-(2-((シアノメチル)アミノ)-2-オキソアセチル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 79 に、水酸化ナトリウムの 5% 溶液 (10 mL) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、メタノール及び THF を真空中で蒸発させた後、水溶液を、酢酸エチル (2×50 mL) で洗浄し、1 N HCl 溶液 (pH=1) で酸性化し、酢酸エチル (3×50 mL) で再び抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる固体を、ジエチルエーテル (50 mL) 及びヘキサン (50 mL) で洗浄し、4-(2-(2-((シアノメチル)アミノ)-2-オキソアセチル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 80 (0.41 g、15.5 mmol、13%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.79 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 4.3

2 (d, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ $C_{12}H_{14}N_3O_4$ に対する計算値: 264.3、実測値: 264.4。

【化113】



10

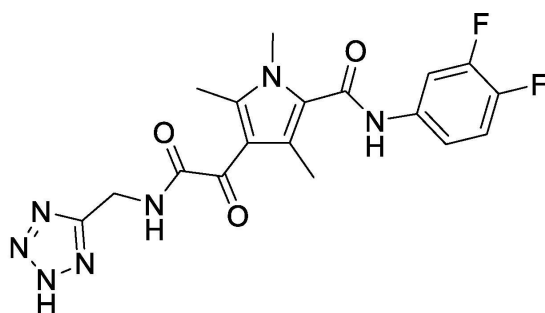
【0246】

4-(2-((シアノメチル)アミノ)-2-オキソアセチル)-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド(81)

4-(2-((シアノメチル)アミノ)-2-オキソアセチル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸80(2g、7.6mmol)、3,4-ジフルオロアニリン(1.47g、11.4mmol)、及びDMF(30mL)中のDIEA(1.98mL、11.4mmol)に、室温でHATU(3.18g、8.3mmol)を添加した。混合物を65℃で18時間攪拌した。次いで、反応混合物を、塩化アンモニウムの飽和溶液に注ぎ、酢酸エチル(3×150mL)で抽出した。混合有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc=6:4v/v)により精製し、白色の粉末として化合物81(30%、840mg、2.2mmol)を得た。 ^1H NMR(400MHz, アセトン- d_6) δ 9.52 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.09–7.90 (m, 1H), 7.58–7.45 (m, 1H), 7.40–7.23 (m, 1H), 4.49–4.36 (m, 2H), 3.74–3.65 (m, 3H), 2.46–2.40 (m, 3H), 2.34–2.25 (m, 3H)。MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ $C_{18}H_{17}F_2N_4O_3$ に対する計算値: 375.3、実測値: 375.4。

20

【化114】



30

【0247】

4-(2-((2H-テトラゾール-5-イル)メチル)アミノ)-2-オキソアセチル)-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド(82)

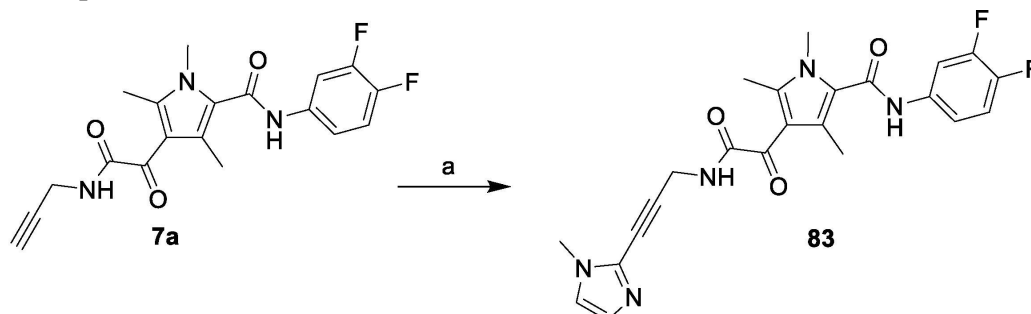
アジ化ナトリウム(26mg、0.4mmol)及び臭化亜鉛(90mg、0.4mmol)を、イソプロパノール(2mL)中の4-(2-((シアノメチル)アミノ)-2-オキソアセチル)-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド81(50mg、0.1mmol)の懸濁液に添加した。混合物を、マイクロ波照射下で20分間、110℃に加熱した。次いで、反応混合物を、炭酸ナトリウムの飽和溶液(50mL)上に注ぎ、酢酸エチル(3×20mL)で洗浄した。次いで、水相を、約pH1に酸性化し、酢酸エチル(3×50mL)で抽出し

40

50

た。混合有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じる残渣をフラッシュクロマトグラフィー（DCM/MeOH=95:5 v/v）により精製し、白色の粉末として化合物82（48%、27mg、0.1mmol）を得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 10.41（s, 1H）, 9.46（t, J=5.8Hz, 1H）, 7.92–7.83（m, 1H）, 7.50–7.37（m, 2H）, 4.69（d, J=5.7Hz, 2H）, 3.58（s, 3H）, 2.33（s, 3H）, 2.17（s, 3H）。LCMS（ESI）: m/z [M+H]⁺ C₁₈H₁₈F₂N₇O₃に対する計算値: 418.4、実測値: 418.4。

【化115】



試薬及び条件: a) 2-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール、Et₃N、DMF、CuI、ビス(トリフェニルホスフィン)二塩化パラジウム、70℃ MW、20分。

【0248】

N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,3,5-トリメチル-4-(2-((3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロプ-2-イン-1-イル)アミノ)-2-オキソアセチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(83)

化合物7a（100mg、268μmol）、2-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール（65mg、402μmol）、トリエチルアミン（73μL、541μmol）、及びジメチルホルムアミド（2mL）を、密封管中で混合した。混合物に2分間窒素を散布し、ビス(トリフェニルホスフィン)二塩化パラジウム（19mg、27μmol）、続いてヨウ化銅（10mg、53μmol）を添加した。混合物に窒素を再び散布し、マイクロ波照射下で、70℃で20分間攪拌した。反応物を、酢酸エチル（50mL）で希釈し、塩化アンモニウムの飽和溶液（50mL）で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲル（DCM/MeOH:96/4）上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、化合物83（62mg、137μmol、51%）を得た。¹H NMR（400MHz, アセトン-d₆）δ 9.51（s, 1H）, 8.35（s, 1H）, 7.99（ddd, J=13.2, 7.4, 2.6Hz, 1H）, 7.57–7.48（m, 1H）, 7.34（dt, J=10.5, 9.0Hz, 1H）, 7.14（d, J=1.2Hz, 1H）, 6.92（d, J=1.2Hz, 1H）, 4.46（d, J=5.8Hz, 2H）, 3.75（s, 3H）, 3.70（s, 3H）, 2.46（s, 3H）, 2.32（s, 3H）。¹⁹F NMR（377MHz, アセトン-d₆）δ -139.91–-140.01（dt, J=22.1, 11.6Hz）, -147.12–-147.23（dt, J=20.5, 10.4Hz）。MS（ESI）: m/z [M+H]⁺ C₂₃H₂₂F₂N₅O₃に対する計算値: 454.4、実測値: 454.4。

【0249】

実施例2

細胞毒性アッセイ

化合物の毒性を、前に記載されたように（Schinazi R. F., Sommadossi J.-P., Saalman V., Cannon D. L., Xie M.-Y., Hart G. C., Smith G. A. & Hahn E. F. Antimicrob. Agents Chemother. 1990, 34, 1061–67を参照さ

れたい)、Vero、ヒトPBM、CEM (ヒトリンパ芽球様)、MT-2、及びHep G2細胞において評価した。シクロヘキサミドは陽性細胞毒性対照として含まれ、溶媒に曝露された未処理細胞は陰性対照として含まれた。細胞毒性IC₅₀は、前述 (Chou T.-C. & Talalay P. Adv. Enzyme Regul. 1984, 22, 27-55、Belen'kii M. S. & Schinazi R. F. Antiviral Res. 1994, 25, 1-11を参照されたい) の半数効果 (median effective) 方法を使用して濃度応答曲線から得られた。結果を下の表1に示す。
【表6】

表1
細胞毒性、CC₅₀、 μ M (阻害%)

化合物	細胞毒性、CC ₅₀ (μ M)			
	PBM	CEM	VERO	Hep G2
7a	>100	>100	>90	
17	>100	53	41	
13	64.8	17.5	66.0	
8	60.5	45.4	>100	98.6
36	13.9	36.7	22.9	43.5
13	>100	78.3	55.6	>100
20	>100	>100	>100	>100
31	>100	>100	41.9	93.9
27		37.9	80.1	>100
28		>100	13.4	>100
29		>100	62.4	>100
30		>100	91.4	>100
25	>100	>100	68.1	>100
26	>100	>100	31.2	>100
32	>100	>100	>100	>100
7b	>100	>100	>100	>100
38	>100	29	45	85
43	>100	50	>100	>100
44	92	17	>100	90
45	90	36	47	75
46	>100	38	10	7
47	>100	47	51	35
48	>100	27	>100	84
52 (3057)	>100	50	>100	>100
54	3	4	6	
55	>100	38	15	88
56	>100	>100	>100	>100
57	>100	>100	>100	>100
58	>100	>100	>100	>100
59	44	3	12	43

10

20

30

40

50

【表 7】

6 0	8 6	2 3	8 2	> 1 0 0
6 1	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0
6 2	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0
6 3	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0
6 4	> 1 0 0	1 8	9 6	> 1 0 0
6 5	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0
6 6	> 1 0 0	5 2	7 0	8 3
6 9	> 1 0 0	> 1 0 0	4 8	5 9
7 2	3 0	1 4	5 1	1 0 0
7 5	> 1 0 0	6 6	3 3	> 1 0 0
7 8	> 1 0 0	1 5	> 1 0 0	8 4
8 1	3 0	3 3	> 1 0 0	7 1
8 2	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0	> 1 0 0
8 3	7	4	7	4 2

10

【0 2 5 0】

20

実施例 3

Hep G 2 細胞におけるミトコンドリア毒性アッセイ：

i) 細胞成長及び乳酸産生に対する化合物の効果：Hep G 2 細胞の成長に対する効果を、0 μ M、0. 1 μ M、1 μ M、10 μ M、及び100 μ Mの薬物の存在下で細胞をインキュベートすることによって決定した。細胞（ウェル当たり 5×10^4 ）を、10%のウシ胎仔血清、1%ピルビン酸ナトリウム、及び1%ペニシリン／ストレプトマイシンを補充した非必須アミノ酸を含む最小必須培地の12ウェル細胞培養クラスターに蒔き、37℃で4日間インキュベートした。インキュベーション期間の終了時に、血球計を使用して細胞数を決定した。Pan-Zhou X-R, Cui L, Zhou X-J, Sommadossi J-P, Darley-Usmer VM. “Differential effects of antiretroviral nucleoside analogs on mitochondrial function in HepG2 cells,” Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 44: 496-503によっても教示された。

30

【0 2 5 1】

乳酸産生に対する化合物の効果を測定するために、ストック培養物からのHep G 2 細胞を希釈し、ウェル当たり 2.5×10^4 細胞で12ウェル培養プレートに蒔いた。様々な濃度（0 μ M、0. 1 μ M、1 μ M、10 μ M、及び100 μ M）の化合物を添加し、培養物を、加湿された5%CO₂雰囲気中で、37℃で4日間インキュベートした。4日目に、各ウェル中の細胞数を決定し、培養培地を収集した。次いで、培養培地を濾過し、比色乳酸アッセイ（Sigma-Aldrich）を使用して、培地中の乳酸含量を決定した。乳酸産物は、ミトコンドリア機能障害のマーカーと見なすことができるため、試験化合物の存在下で成長した細胞において検出された高レベルの乳酸産生は、薬物誘導性細胞毒性効果を示すだろう。

40

【0 2 5 2】

ii) ミトコンドリアDNA合成に対する化合物への効果：ミトコンドリアDNA含量を正確に定量化するためのリアルタイムPCRアッセイが開発されている（Stuyver LJ, Lostia S, Adams M, Mathew JS, Pai BS, Griener J, Tharnish PM, Choi Y, Chong Y, Choo H, Chu CK, Otto MJ, Schinazi RF. Antiviral activ

50

ities and cellular toxicities of modified 2', 3'-dideoxy-2', 3'-didehydrocytidine analogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46: 3854-60を参照されたい)。ミトコンドリアDNA含量に対する化合物の効果を決定するこのアッセイは、本出願に記載される全ての研究で使用された。このアッセイにおいて、低継代数HepG2細胞を、コラーゲンコーティングされた96ウェルプレートに5,000細胞/ウェルで播種した。試験化合物を培地に添加して、0 μM、0.1 μM、10 μM、及び100 μMの最終濃度を得た。培養7日目に、細胞核酸を市販のカラム (RNeasy 96キット; Qiagen) を使用して調製した。これらのキットは RNA及びDNAを共精製し、したがって、全核酸がカラムから溶出される。ミトコンドリアシトクロムcオキシダーゼサブユニットII (COXII) 遺伝子及びβ-アクチンまたはrRNA遺伝子を、標的及び参照増幅の両方に好適なプライマー及びプローブを有する多重Q-PCRプロトコルを使用して、5 μlの溶出した核酸から増幅した。COXIIに関して、それぞれ、以下のセンス、プローブ、及びアンチセンスプライマーが使用された：5'-TGCCCGCCATCATCCTA-3'、5'-テトラクロロ-6-カルボキシフルオセイン-TCCTCATCGCCCTCCCATCCC-TAMRA-3'、及び5'-CGTCTGTTATGTAAAGGATGCGT-3'。β-アクチン遺伝子 (GenBank 受託番号E01094) のエクソン3に関して、センス、プローブ、及びアンチセンスプライマーは、それぞれ、5'-GCGCGGCTACAGCTTCA-3'、5'-6-FAMCACCACGGCCGAGCGGGATAMRA-3'、及び5'-TCTCCTTAATGTCACGCACGAT-3'である。rRNA遺伝子のプライマー及びプローブは、Applied Biosystemsから市販されている。全ての遺伝子に関して等しい増幅効率が得られるため、比較CT法を使用して、ミトコンドリアDNA合成の潜在的な阻害を調査した。比較CT方法は、標的 (COXII遺伝子) の量が内部参照 (β-アクチンまたはrRNA遺伝子) の量に対して正規化され、キャリブレーター (7日目に薬物なしの対照) に対してである。この手法の算術式は、 $2^{-\Delta\Delta CT}$ により与えられ、式中、 $\Delta\Delta CT$ は、(平均標的試験試料に関するCT-標的対照に関するCT) - (平均参照試験に関するCT-参照対照に関するCT) である (Johnson MR, K Wang, JB Smith, MJ Heslin, RB Diasio. *Quantitation of dihydropyrimidine dehydrogenase expression by real-time reverse transcription polymerase chain reaction. Anal. Biochem.* 2000; 278: 175-184を参照されたい)。ミトコンドリア毒性を示した薬物の存在下で成長した細胞におけるミトコンドリアDNA含量の減少。

【0253】

ミトコンドリア及び核DNAのレベルに対する化合物7及び9の効果、ならびに乳酸産生が、HepG2細胞 (14日アッセイ) において評価され、データは下の表2に集計される。

10

20

30

40

50

【表 8】

表 2

化合物	μM	阻害性% MtDNA/nDN A	IC ₅₀ , μM MtDNA/nDN A	MtDNA (対照の%)	乳酸産生 (対照の%)
7a	10 25 50	<1 / 5.4 <1 / <1 17.7 / 13.1	>50 / >50	110 (100~ 121) 91.8 (80.2~ 105) 94.6 (73.8~ 121)	103±32.0 106±19.5 193±12.6
ddC (対照)	10	97.4 / 52.4	<10 / <10	5.3 (5.0~5.8)	196±73.0
3TC (対照)	10	8.8 / 29.6	>10 / >10	130 (85.7~ 196)	94±20.8

データは、本明細書に記載される化合物 7 a が最大 25 μM まで非毒性であり、陰性対照 3 TC に類似する非常に低い毒性が 50 μM においてさえ認められたことを示す。

【0254】

実施例 4

Neuro 2 A 細胞におけるミトコンドリア毒性アッセイ

本発明の化合物が神経毒性をもたらす可能性を推定するために、マウス Neuro 2 A 細胞 (American Type Culture Collection 131) をモデル系として使用することができる (Ray AS, Hernandez-Santiago BI, Mathew JS, Murakami E, Bozeman C, Xie MY, Dutschman GE, Gullen E, Yang Z, Hurwitz S, Cheng YC, Chu CK, McClure H, Schinazi RF, Anderson KS. Mechanism of anti-human immunodeficiency virus activity of beta-D-6-cyclopropylamino-2', 3'-didehydro-2', 3'-dideoxyguanosine. Antimicrob. Agents Chemother. 2005, 49, 1994-2001 を参照されたい)。細胞成長を 50% (CC50) 阻害するために必要な濃度は、記載されるように、3- (4, 5-ジメチル-チアゾール-2-イル)-2, 5-ジフェニルテトラゾリウムプロミド色素系アッセイを使用して測定することができる。薬物の定義された濃度での細胞性乳酸及びミトコンドリア DNA レベルにおける変動は、上述のように行うことができる。ddC 及び AZT は、対照ヌクレオシド類似体として使用され得る。

【0255】

実施例 5

骨髄細胞毒性のアッセイ

一次ヒト骨髄単核細胞は、Cambrex Bioscience (Walkersville, MD) から商業的に得ることができる。CFU-GM アッセイは、50 単位/mL のヒト組換え顆粒球/マクロファージコロニー刺激因子の存在下で、二重層軟寒天を使用して行われ、一方で、BFU-E アッセイは、1 単位/mL のエリスロポエチンを含有するエチルセルロースマトリックスを使用した (Sommadossi JP, Carlisle R. Toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine and 9- (1, 3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine for normal human hepatopoietic p

rogenitor cells in vitro. Antimicrob. Agents Chemother. 1987; 31: 452-454、Sommadossi, J P, Schinazi, RF, Chu, CK, and Xie, MY. Comparison of cytotoxicity of the (-) and (+) enantiomer of 2', 3'-dideoxy-3'-thiacytidine in normal human bone marrow progenitor cells. Biochem. Pharmacol. 1992; 44: 1921-1925を参照されたい)。各実験は、3つの異なるドナーからの細胞において二つ組で実施され得る。AZTは、陽性対照として使用される。細胞は、化合物の存在下で5%CO₂で、37℃で14～18日間インキュベートされ得、IC₅₀を決定するために、倒立顕微鏡を使用して50細胞を超えるコロニーが計数され得る。50%阻害濃度(IC₅₀)は、薬物濃度対BFU-E生存率の対数の最小二乗線形回帰により得ることができる。統計的分析は、独立の対応のない試料に関してスチューデントのt検定を用いて実施され得る。

10

【0256】

実施例6

抗HBVアッセイ

化合物の抗HBV活性は、テトラサイクリンの制御下で、野生型HBVを有するAD-38細胞株を処理することによって決定された(Ladner S. K., Otto M. J., Barker C. S., Zaifert K., Wang G. H., Guo J. T., Seeger C. & King R. W. Antimicrob. Agents Chemother. 1997, 41, 1715-20を参照されたい)。培地[Tet(-)]からテトラサイクリンを除去することにより、HBVが産生される。化合物で処理した細胞からの培養上清流体中のHBVのレベルを未処理の対照のものと比較した。テトラサイクリン[Tet(+)]を有する対照培養物も、HBV発現の基底レベルを決定するために維持された。3TCは陽性対照として含まれた。

20

【0257】

HBVに対する本明細書に記載される化合物のうちのいくつかの半有効濃度(EC₅₀)範囲を表3に示す。

A = 1～9 μM

B = 0.1～0.9 μM

C = 0.01～0.09 μM

D = 0.001～0.009 μM

E = 0.0001～0.0009 μM

30

40

50

【表 9】

表 3

抗HBV活性		
	EC ₅₀	EC ₉₀
7 a	D	C
1 7	B	A
1 3	B	B
8	D	C
3 6	B	A
1 3	B	A
2 0	B	B
3 1	C	A
2 7	C	A
2 8	C	A
2 9	B	A
3 0	A	A
2 5	C	A
2 6	B	A
3 2	A	A
7 b	C	B
3 8	D	B
4 3	C	B
4 4	B	A
4 5	B	A
4 6	B	A
4 7	C	B
4 8	D	C
5 2	C	B
5 4	A	
5 5	B	A
5 6	>A	
5 7	>A	
5 8	C	B
5 9	A	
6 0	B	B

10

20

30

40

50

【表 10】

6 1	B	B
6 2	A	A
6 3	B	A
6 4	E	D
6 5	C	B
6 6	D	C
6 9	D	C
7 2	B	B
7 5	D	C
7 8	D	C
8 1	D	B
8 2	A	
8 3	A	
3 T C	B	A

10

【0258】

20

実施例 7

分泌HB e Agの産生は主に、HepAD38細胞においてcccDNA依存性であり、したがって、cccDNAの代理マーカーとして機能し得る（Ladner, S. K., Otto, M. J., Barker, C. S., Zaifert, K., Wang, G. H., Guo, J. T., Seeger, C., King, R. W. Antimicrob Agents Chemother 1997, 41, 1715-1720、Zhou T, Guo H, Guo JT, Cuconati A, Mehta A, Block TM. Antiviral Res. 2006; 72 (2) : 116-24.）。cccDNA形成レベルに対する効果は、HepAD38系において、cccDNA依存性マーカーとしてHBV e抗原（HB e Ag）を測定する細胞系アッセイを使用して評価された。HepAD38細胞を、10%熱不活性化ウシ胎仔血清で補充されたDMEM/F12培地（Life Technologies）を含む、コラーゲンコーティングされた96ウェルプレートに50,000細胞/ウェルで播種した。細胞を、必要に応じて0.3 μg/mlのテトラサイクリンで処理した。試験化合物及び対照を、10 μMの最終濃度まで、または0.001~10 μMの範囲の用量応答様式で細胞に添加した。培地及び試験化合物を、5日毎に培養物に補充した。上清を14日目に採取し、5000 rpmで5分間の遠心分離によって澄まし、使用まで-70℃で保管した。ELISA-培養培地をDMEM/F12に1:15で希釈し、培養培地に分泌されたHB e Agレベルを、製造業者のプロトコルに従い、HB e Ag ELISAキット（BioChain Institute Inc. Hayward, CA）を使用して測定した。分泌されたHB e Agのレベルを50%（EC50）低減した化合物の濃度は、直線回帰によって決定された。

30

40

【表 11】

表 4

抗HB e Ag 活性 (μM)		
化合物	EC ₅₀	EC ₉₀
7 a	0.008	0.58
13	< 10 (86%)	ND

【0259】

50

実施例 8

興味深いことに、合成され、インビトロでHBVに対して活性であると見出された化合物のうちのいくつかは、ウエストナイルウイルス（WNV）に対しても予想外に活性であった。WNVは、Flaviviridae科のFlavivirus属に属する蚊媒介性人畜共通アルボウイルスである。WNVの遺伝子材料は、11,000～12,000ヌクレオチド長であるRNAの陽性センス、単鎖であり、これらの遺伝子は、7つの非構造タンパク質及び3つの構造タンパク質をコードする。RNA鎖は、12-kDaタンパク質ブロックから形成されるヌクレオカプシド内に保持され、カプシドは、2つのウイルス糖タンパク質によって改変される宿主由来の膜内に含有される。

【0260】

ウエストナイルウイルス（WNV）のルシフェラーゼレポーターレプリコンを使用する抗ウイルススクリーニング

WNVのルシフェラーゼレポーターレプリコンを含有するベビーハムスター腎臓（BHK）細胞（Shi PY, Tilgner M, Lo MK. *Virology*. 2002; 296 (2): 219-33）が、高処理スクリーニングに使用された。Renillaルシフェラーゼ及び選択可能なマーカー遺伝子としてのブラストサイチン耐性遺伝子は、ウイルス構造タンパク質を置き換えるためにレプリコンで操作された。ルシフェラーゼ活性は、Renillaルシフェラーゼアッセイシステム（Promega）を使用して、48時間のインキュベーション後に測定された。

【0261】

本明細書に記載される化合物に対するウエストナイルウイルスの感受性は、Song, G. Y., Paul, V., Choo, H., Morrey, J., Sidwell, R. W., Schinazi, R. F., Chu, C. K. *Enantiomeric synthesis of D- and L-cyclopentenyl nucleosides and their antiviral activity against HIV and West Nile virus*. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 3985-3993に前に記載されたアッセイを使用して評価することもできる。

【0262】

実施例 9

本明細書に記載される化合物に対する黄熱の感受性も、Julander, J. G., Furuta, Y., Shafer, K., Sidwell, R. W. *Activity of T-1106 in a Hamster Model of Yellow Fever Virus Infection*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007, 51, 1962-1966に前に記載されるようにアッセイされ得る。

【0263】

実施例 10

本明細書に記載される化合物に対するデング熱の感受性は、Lim et al., *Scintillation proximity assay for dengue virus NS5 2'-O-methyltransferase-kinetic and inhibition analyses*, *Antiviral Research*, Volume 80, Issue 3, December 2008, Pages 360-369によって開示される高処理アッセイを使用して評価することができる。

【0264】

デング熱ウイルス（DENV）NS5は、そのN末端アミノ酸配列にメチルトランスフェラーゼ（MTase）活性を有し、ウイルスゲノムRNAにおける1型キャップ構造、m7GpppAm2'-Oの形成に関与する。DENV2 2'-O-MTase活性の最適なインビトロ条件は、精製された組換えタンパク質及び短いピオチン化GTP-キャップRNA鋳型を使用して特徴付けられ得る。初速度から導かれた定常状態速度論パラメータを使用して、化合物試験のための頑強なシンチレーション近接アッセイを確立するこ

10

20

30

40

50

とができる。Lim et al., Antiviral Research, Volume 80, Issue 3, December 2008, Pages 360–369 によるプレインキュベーション研究は、MTase-AdoMet及びMTase-RNA複合体が等しく触媒的にコンピテントであり、酵素がランダムbi bi動力学機序を支持していることを示した。Limは、競合阻害剤S-アデノシル-ホモシステインならびにシネファンギン及びデヒドロシネファンギンの2つのホモログでのアッセイを検証した。DENV2 MTaseのN末端に存在するGTP結合ポケットは、キャップ結合部位であると以前に仮定された。このアッセイは、2'-O-MTase活性の迅速かつ高感度の検出を可能にし、阻害化合物の高処理スクリーニングに容易に適合することができる。多種多様なRNAキャッピングMTaseの酵素活性の決定にも好適である。

10

【0265】

実施例11

抗ノロウイルス活性

化合物は、ノロウイルスポリメラーゼ及び／もしくはヘリカーゼを阻害することにより、複製サイクルに必要な他の酵素を阻害することにより、または他の経路により抗ノロウイルス活性を呈し得る。

【0266】

現在、ノロウイルス感染のための承認された薬学的治療はなく、これは、恐らく少なくとも一部、細胞培養系の利用可能性の欠如によるものであった。近年、元のノーウォークG-I株のためのレプリコン系が開発された(Chang, K. O., et al. (2006) Virology 353:463–473)。

20

【0267】

ノロウイルスレプリコン及びC型肝炎レプリコンの両方は、レプリコンの複製が生じるために、ウイルスヘリカーゼ、プロテアーゼ、及びポリメラーゼが機能的であることを必要とする。ごく最近、ノロウイルス遺伝子群I及びII接種を利用するインビトロ細胞培養感染性アッセイが報告された(Straub, T. M. et al. (2007) Emerg. Infect. Dis. 13(3):396–403)。このアッセイは、小腸上皮細胞を利用する回転壁バイオリアクターにおいて、マイクロキャリアビーズで実施される。感染性アッセイは、侵入阻害剤をスクリーニングするために使用することができる。

【0268】

30

実施例12

抗チクングニア活性

抗チクングニア活性は、“Anti-Chikungunya Viral Activities of Aplysiatoxin-Related Compounds from the Marine Cyanobacterium Trichodesmium erythraeum” Gupta, D. K.; Kaur, P.; Leong, S. T.; Tan, L. T.; Prinsep, M. R.; Chu, J. J. H. Mar Drugs. Jan 2014; 12(1):115–127; 10.3390/md12010115及びその中に引用される参考文献に概説されるように評価され得る。

【0269】

40

実施例13

抗HCV活性

本明細書に記載される化合物の抗HCV活性は、例えば、Stuyver L et al., Ribonucleoside analogue that blocks replication of bovine viral diarrhea and hepatitis C viruses in culture. Antimicrob. Agents Chemother. 2003, 47, 244–254に記載されるHCVレプリコンアッセイを使用して測定することができる。

【0270】

このアッセイにおいて、HCVレプリコンRNAを含有するHuh7クローンB細胞を

50

、96ウェルプレートに5000細胞／ウェルで播種し、播種直後に10 μ Mで化合物を三つ組で試験することができる。5日間のインキュベーション後（37℃、5% CO₂）、全細胞RNAが、GentraからのversaGene RNA精製キットを使用することによって単離され得る。レプリコンRNA及び内部対照（TaqMan rRNA対照試薬，Applied Biosystems）は、単一工程多重リアルタイムRT-PCRアッセイにおいて増幅され得る。化合物の抗ウイルス有効性は、試験化合物の閾値RT-PCRサイクルを薬物なし対照の閾値RT-PCRサイクルから減算する（ ΔC_t HCV）ことによって計算することができる。3.3の ΔC_t は、レプリコンRNAレベルにおいて1対数減少に等しい（90%少ない出発材料に等しい）。化合物の細胞毒性は、 ΔC_t rRNA値を使用することによって計算することもできる。2'-C-Me-Cは、陽性対照として使用され得る。EC₅₀及びIC₅₀値を決定するために、 ΔC_t ：値は、最初に出発材料の分率に変換され、次いで、阻害%を計算するために使用され得る。

【0271】

化合物がHCV NS5Bを阻害するかどうかを具体的に見るために、“A complex network of interactions between S282 and G283 of HCV NS5B and the template strand affect susceptibility to Sofosbuvir and Ribavirin,” Kulkarni et al., Antimicrob Agents Chemother. 2016 Jan 11. pii: AAC.02436-15

【0272】

実施例14

HBVカプシド集合の監視に使用するためのカプシド形成アッセイ

カプシド形成を破壊する化合物の不在下で、B型肝炎ウイルスコアC末端切断されたタンパク質（HBV Cp149、報告された方法 [Zlotnick, A et al; Biochem 1996, 35, 7412-7421]）によって単離されたタンパク質は、通常、HBV Cp149カプシドに集合する。この実施例の目的は、推定活性剤がカプシド形成を破壊し、したがって、抗HBV剤として活性であるかどうかを決定することであった。推定活性剤を、25 μ Mの濃度で、10 μ Mの濃度のHBV Cp149と共に4℃で1時間インキュベートした。次いで、300mM NaClを添加することによりカプシド集合を促進し、混合物を4℃で一晩保存した。造影剤として酢酸ウラニルを使用するJEOL JEM-1400 120kV電子顕微鏡を使用して、ネガティブ染色電子顕微鏡写真を収集した。これらの画像は、カプシドが形成されたかどうか、そしてそれらが形成された場合、それらが完全に形成された中空球体または変形（すなわち、例えば、誤って構築されたか、または不完全）球体を形成したかどうかを示した。

【0273】

ビヒクルで処理される場合、カプシド形成は予想通りに進み、およそ40nmの直径を有する完全に形成された中空球体を形成する。化合物GLS4を添加したとき、比較的大きい（約80～100nm）の誤って構築された中空球体の形成によって示されるように、カプシド形成は破壊された。化合物7aを添加したとき、比較的小さく（約40nm未満）、密集した不完全な中空球体の形成によって示されるように、カプシド形成は破壊された。結果を図1に示す。

【0274】

次の問題は、これらの化合物が既に形成されたカプシドを破壊し得るかどうかであった。したがって、カプシドは上述のように形成された（300mM NaClと共に単離されたHBV Cp149のインキュベーション、4℃で一晩保存）。次いで、カプシドを推定化合物と共にインキュベートし（4℃で一晩）、その後、電子顕微鏡写真をとった。図2は、ビヒクル、25 μ M GLS4、及び25 μ M化合物7aと共にインキュベートされたカプシドの電子顕微鏡写真を示す。図3は、カプシドが破壊されたGLS4の結果

を示す。顕微鏡写真は、カプシドが割れた卵の殻のように壊れたことを示す。図 4 は、カプシドの濃度が明確かつ大幅に低減し、残りのカプシドが比較的小さく、密集している、化合物 7 a の結果を示す。

【 0 2 7 5 】

様々な刊行物が本明細書で引用され、それらの開示は、全ての目的に関して、参照によりそれらの全体が組み込まれる。

【 0 2 7 6 】

本発明は、本明細書に記載される特定の実施形態によって範囲が限定されるべきではない。実際、記載されるものに加えて、本発明の様々な修正が、前述の説明及び添付の図面から当業者に明らかとなるであろう。そのような修正は、添付の特許請求の範囲内であることが意図される。

10

20

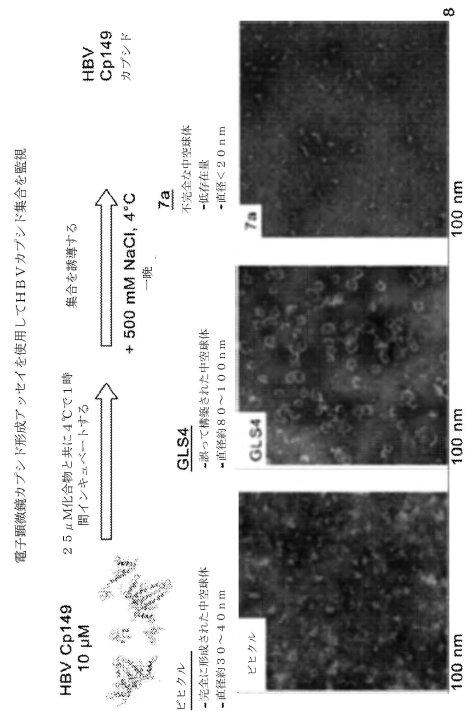
30

40

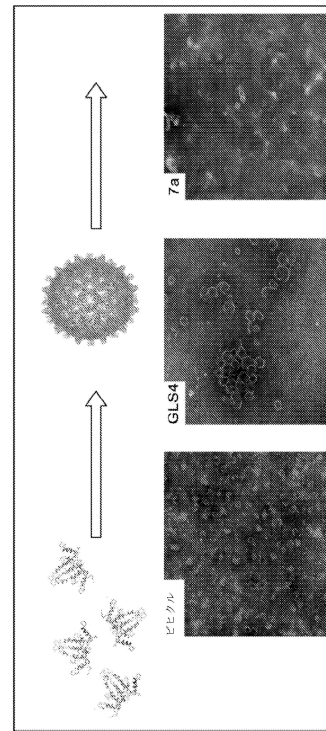
50

【図面】

【図 1】



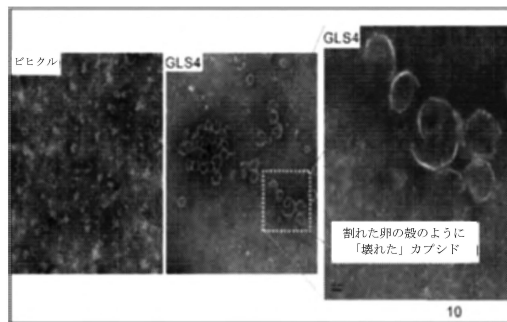
【図 2】



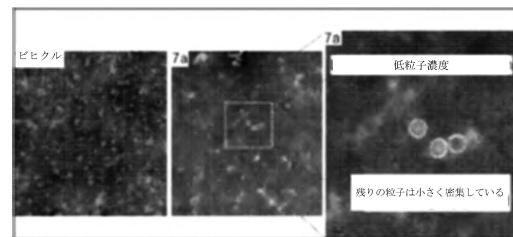
10

20

【図 3】



【図 4】



30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/427 (2006.01)	A 6 1 K	31/427
A 6 1 K	31/4184 (2006.01)	A 6 1 K	31/4184
A 6 1 P	31/20 (2006.01)	A 6 1 P	31/20
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P	31/14
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12

アメリカ合衆国, ジョージア州 3 0 3 2 6, アトランタ, エヌイー, ピーチツリー ロード 3 6 3 0, アpartment 3 4 0 2

(72)発明者 ブークル, セバスチャン

アメリカ合衆国, ジョージア州 3 0 0 8 2, スマーナ, クライン ドライブ エスイー 3 8 2 4

(72)発明者 アンブラード, フランク

アメリカ合衆国, ジョージア州 3 0 0 8 4, タッカー, ウィンドフィールド サークル 2 9 7 5

(72)発明者 サリ, オズカン

アメリカ合衆国, ジョージア州 3 0 0 3 3, ディケーター, エヌ. ドルーイド ヒルズ ロード 3 1 3 1, アpartment 7 3 0 4

(72)発明者 バシット, レダ

アメリカ合衆国, ジョージア州 3 0 0 8 0, スマーナ, シダー リッジドライブ エスイー 3 6 9 1

審査官 武貞 亜弓

(56)参考文献

国際公開第2 0 1 5 / 0 1 1 2 8 1 (WO, A 1)

国際公開第2 0 1 5 / 0 5 9 2 1 2 (WO, A 1)

国際公開第2 0 1 4 / 1 8 4 3 5 0 (WO, A 1)

国際公開第2 0 1 5 / 1 1 8 0 5 7 (WO, A 1)

REGISTRY (STN) [online], 2011.05.24[検索日 2020.12.23]CAS登録番号 1299676-18-8
Robert J. Perry et al., Preparation of N-substituted phthalimides by the palladium-catalyzed carbonylation and coupling of o-dihalo aromatics and primary amines, Journal of Organic Chemistry , 1991年, Vol.56, No.23, p.6573-6579

REGISTRY (STN) [online], 2011.05.27[検索日 2020.12.23]CAS登録番号 1301339-74-1

REGISTRY (STN) [online], 2011.05.25[検索日 2020.12.23]CAS登録番号 1300446-34-7

REGISTRY (STN) [online], 2011.05.24[検索日 2020.12.23]CAS登録番号 1299258-74-4

REGISTRY (STN) [online], 2011.05.15[検索日 2020.12.23]CAS登録番号 1294741-16-4

REGISTRY (STN) [online], 2014.09.25[検索日 2020.12.23]CAS登録番号 1625934-53-3

REGISTRY (STN) [online], 2014.09.18[検索日 2020.12.23]CAS登録番号 1623306-88-6
KURODA, Chika et al., Phthalonic acid, 4,5-dimethoxyphthalonic acid and 4,5-dimethoxy-o-tolylglyoxylic acid, Journal of the Chemical Society, Transactions , 1923年, Vol.123, p. 2094-2111

REGISTRY (STN) [online], 2011.05.30[検索日 2021.01.15]CAS登録番号 1302772-99-1

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)