

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-515746

(P2013-515746A)

(43) 公表日 平成25年5月9日 (2013.5.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14 C S P	4 C O 6 3
C07D 403/14 (2006.01)	C O 7 D 403/14	4 C O 7 1
A61K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	4 C O 8 4
A61P 31/16 (2006.01)	A 6 1 P 31/16	4 C O 8 6
A61K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 H O O 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 220 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2012-546254 (P2012-546254)
 (86) (22) 出願日 平成22年12月27日 (2010.12.27)
 (85) 翻訳文提出日 平成24年8月21日 (2012.8.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/062168
 (87) 国際公開番号 W02011/079327
 (87) 国際公開日 平成23年6月30日 (2011.6.30)
 (31) 優先権主張番号 61/290,030
 (32) 優先日 平成21年12月24日 (2009.12.24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/316,998
 (32) 優先日 平成22年3月24日 (2010.3.24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

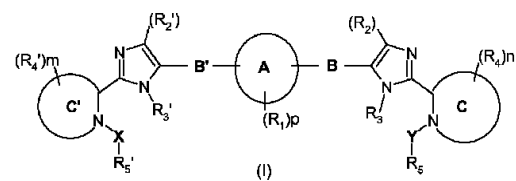
(71) 出願人 506014871
 ヴァーテックス ファーマシューティカルズ、インコーポレイテッド
 VERTEX PHARMACEUTICALS, INC.
 アメリカ合衆国 02139 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ウェイヴェーリー ストリート 130
 (74) 代理人 110001508
 特許業務法人 津国
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100131808
 弁理士 柳橋 泰雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フラビウイルス感染症の治療又は予防のための類似体

(57) 【要約】

式 (I) により表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩 (式中、A、B、B'、X、Y、R₁、R₂、R₂'、R₃、R₃'、R₄、R₄'、R₅、R₅'、m、n、又はpは本明細書で定義されたとおりである) は、フラビウイルス科ウイルス感染症の処置用に有用である。

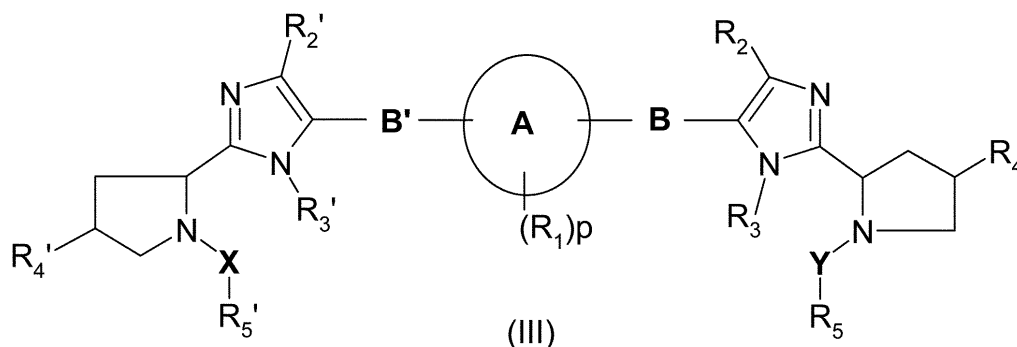


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (III) :

【化 186】



10

〔式中、

A は、 C_{6-14} アリール、4～12 員複素環、 C_{3-10} シクロアルキル、5～12 員ヘテロアリール、又は結合であり；

B 及び B' は、各々独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、又は C_{2-6} アルキニルであり；

20

R_1 は、H、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、 $-P(=O)OR_aOR_b$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、又は C_{1-6} ハロゲン化アルキルであるか、或いは R_1 の任意の 2 つの出現は、それらが結合している原子と一緒に、5～7 シクロアルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）又は 5～7 員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で 1 回以上置換されている）を形成することができ、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は 4～18 員複素環アルキルであり；

30

R_2 及び R_2' は、各々独立して、H、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_1-3OH$ 、 $-OR_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 C_{6-12} アリール、又は 5～12 員ヘテロアリールであり、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は 4～18 員複素環アルキルであり；

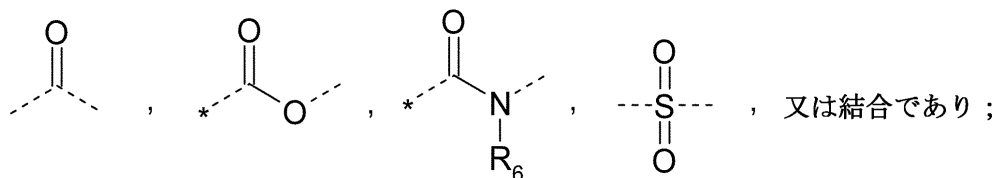
40

R_3 及び R_3' は、各々独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、又は C_{2-6} アルキニルであり；

R_4 及び R_4' は、各々独立して、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシル、 C_{6-14} アリール、又は C_{1-4} アルコキシであり；

X 及び Y は、各々独立して、

【化 1 8 7】



(式中、星印(*)が付いている結合は、環C又はC'の窒素への結合を示す)；

R₅ 及び R₅' は、各々独立して、H、C₁₋₁₂ アルキル（これは、非置換であるか又は R¹⁰ で 1 回以上置換されている）、C₂₋₁₂ アルケニル（これは、非置換であるか又は R¹⁰ で 1 回以上置換されている）、C₂₋₁₂ アルキニル（これは、非置換であるか又は R¹⁰ で 1 回以上置換されている）、C₆₋₁₄ アリール（これは、非置換であるか又は R¹¹ で 1 回以上置換されている）、C₇₋₁₆ アラルキル（これは、非置換であるか又は R¹¹ で 1 回以上置換されている）、5～12 員ヘテロアリール（これは、非置換であるか又は R¹¹ で 1 回以上置換されている）、6～18 員ヘテロアラルキル（これは、非置換であるか又は R¹¹ で 1 回以上置換されている）、3～12 員複素環（これは、非置換であるか又は R¹² で 1 回以上置換されている）、又は 4～18 員複素環－アルキル（これは、非置換であるか又は R¹² で 1 回以上置換されている）であり；

R₆ は、H、C₁₋₆ アルキル、もしくはハロゲン化 C₁₋₆ アルキルであるか、又は R₆ もしくは R₆' と結合して、3～12 員複素環を形成することができ；

p は、0、1、2、3 又は 4 であり；

R¹⁰ は、ハロゲン、－OR_a、オキソ、－NR_aR_b、＝NO－R_c、－C(＝O)OR_a、－C(O)NR_aR_b、－C(＝O)OH、－C(＝O)R_a、－C(＝NOR_c)R_a、－C(＝NR_c)NR_aR_b、－NR_dC(＝O)NR_aR_b、－NR_bC(＝O)R_a、－NR_dC(＝NR_c)NR_aR_b、－NR_bC(＝O)OR_a、－OC(＝O)NR_aR_b、－OC(＝O)R_a、－OC(＝O)OR_a、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、－S(O)₀₋₃R_a、－SO₂NR_aR_b、－NR_bSO₂R_a、－NR_bSO₂NR_aR_b、又は－P(＝O)OR_aOR_bであり、ここで、R_a、R_b、R_c、及び R_d は、各々独立して、H、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、C₆₋₁₂ アリール、C₇₋₁₆ アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は 4～18 員複素環－アルキルであり；

R¹¹ は、ハロゲン、－OR_a、－NR_aR_b、－C(＝O)OR_a、－C(O)NR_aR_b、－C(＝O)OH、－C(＝O)R_a、－C(＝NOR_c)R_a、－C(＝NR_c)NR_aR_b、－NR_dC(＝O)NR_aR_b、－NR_bC(＝O)R_a、－NR_dC(＝NR_c)NR_aR_b、－NR_bC(＝O)OR_a、－OC(＝O)NR_aR_b、－OC(＝O)R_a、－OC(＝O)OR_a、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、－S(O)₀₋₃R_a、－SO₂NR_aR_b、－NR_bSO₂R_a、－NR_bSO₂NR_aR_b、もしくは－P(＝O)OR_aOR_b、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、C₆₋₁₂ アリール、C₇₋₁₆ アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は 4～18 員複素環－アルキルであり、ここで、R_a、R_b、R_c、及び R_d は、各々独立して、H、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、C₆₋₁₂ アリール、C₇₋₁₆ アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は 4～18 員複素環－アルキルであり；

R¹² は、ハロゲン、－OR_a、オキソ、－NR_aR_b、＝NO－R_c、－C(＝O)OR_a、－C(O)NR_aR_b、－C(＝O)OH、－C(＝O)R_a、－C(＝NOR_c)R_a、－C(＝NR_c)NR_aR_b、－NR_dC(＝O)NR_aR_b、－NR_bC(＝O)R_a、－NR_dC(＝NR_c)NR_aR_b、－NR_bC(＝O)OR_a、－OC(＝O)NR_aR_b、－OC(＝O)R_a、－OC(＝O)OR_a、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、－S(O)₀₋₃R_a、－SO₂NR_aR_b、－NR_bSO₂R_a、－NR_bSO₂NR_aR_b、もしくは－P(＝O)OR_aOR_b、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、C₆₋₁₂ アリール、C₇₋₁₆ アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は 4～18 員複素環－アルキルであり；

=O) NR_a R_b、-OC(=O) R_a、-OC(=O) OR_a、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、-S(O)₀₋₃ R_a、-SO₂ NR_a R_b、-NR_b SO₂ R_a、-NR_b SO₂ NR_a R_b、もしくは-P(=O) OR_a OR_b、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、C₆₋₁₂ アリール、C₇₋₁₆ アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環-アルキルであり、ここで、R_a、R_b、R_c、及びR_dは、各々独立して、H、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、C₆₋₁₂ アリール、C₇₋₁₆ アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環-アルキルであり；

ここで、B、B'、R_a、R_b、R_c、及びR_d、R₁、R₂、R₂'、R₃、R₃'、R₄、R₄'、R¹⁰、R¹¹及びR¹²において原子価数が許す限り、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、複素環、又は複素環-アルキルの各々は、独立して、非置換であるか、又はハロゲン、-OR_a、オキソ、-NR_a、R_b、=NO-R_c、-C(=O)OR_a、-C(O)NR_a、R_b、-C(=O)OH、-C(=O)R_a、-C(=NOR_c)R_a、-C(=NR_c)NR_a、R_b、-NR_b、C(=O)R_a、-NR_d、C(=NR_c)NR_a、R_b、-NR_b、C(=O)OR_a、-OC(=O)NR_a、R_b、-OC(=O)R_a、-OC(=O)OR_a、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、-S(O)₀₋₃ R_a、-SO₂ NR_a、R_b、もしくは-NR_b、SO₂ R_a、で1回以上置換されており；ここで、R_a～R_dは、各々独立して、H又はC₁₋₁₂ アルキルである]で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項2】

R₄及びR₄'が、各々独立して、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル又はC₁₋₄ アルコキシである、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R₄及びR₄'が、C₁₋₆ アルキルである、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

Aが、フェニル、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、トリアゾール、ナフタレン、チエノチエン、ベンゾチアジアゾール、キノリン、又はベンゾチオフェンである、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項5】

Aが、フェニル、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、又はトリアゾールである、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

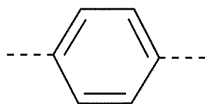
【請求項6】

Aが、フェニル、又はチオフェンである、請求項5記載の化合物。

【請求項7】

Aが、下記：

【化188】



である、請求項5記載の化合物。

【請求項8】

B及びB'が、独立して、C₂₋₆ アルキニル又はC₁₋₆ アルキルである、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物。

【請求項9】

B及びB'が、独立して、-(C≡C)-又は-(CH₂)₂-である、請求項1～7

10

20

30

40

50

のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 10】

B 及び B' が、 $-(C \equiv C)-$ である、請求項 1～7 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 11】

p が、2 である、請求項 1～10 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 12】

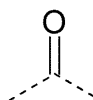
p が、1 である、請求項 1～10 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 13】

X 及び Y が、下記：

【化 189】

10



である、請求項 1～12 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 14】

R₄ 及び R₄' が、各々独立して、ハロゲン、メチル、エチル、イソプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 $-CH_2OH$ 、又はヒドロキシル、又は t -ブトキシである、請求項 1 又は 4～13 のいずれか一項記載の化合物。

20

【請求項 15】

R₄ 及び R₄' が、各々独立して、ハロゲン、メチル、エチル、 t -ブトキシ、又はヒドロキシルである、請求項 1 又は 4～14 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 16】

R₄ 及び R₄' が、メトキシである、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 17】

R₄ 及び R₄' が、フルオロである、請求項 15 記載の化合物。

【請求項 18】

R₄ 及び R₄' が、メチルである、請求項 15 記載の化合物。

【請求項 19】

R₃ 及び R₃' が、H である、請求項 1～18 のいずれか一項記載の化合物。

30

【請求項 20】

R₃ 及び R₃' が、メチルである、請求項 1～18 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 21】

R₁ が、ハロゲン、C₁₋₃ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、C₁₋₃ アルコキシ、又はメトキシカルボニルである、請求項 1～20 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 22】

R₁ が、ハロゲン、C₁₋₃ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、又は C₁₋₃ アルコキシである、請求項 1～20 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 23】

R₁ が、クロロ、フルオロ、メチル、ヒドロキシル、シアノ、又はメトキシである、請求項 22 記載の化合物。

40

【請求項 24】

R₁ が、H である、請求項 1～19 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 25】

R₂ 及び R₂' が、メチルである、請求項 1～24 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 26】

R₂ 及び R₂' が、H である、請求項 1～24 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 27】

R₂ 及び R₂' が、H、ヨード、メチル、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、又

50

はチエノチエニルである、請求項 1～24 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 28】

R_5 及び R_5' が、各々独立して、 C_{1-8} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、 C_{2-8} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、 C_{2-8} アルキニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、フェニル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、 C_{7-8} アラルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、5～6 員ヘテロアリール（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、6～8 員ヘテロアラルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、3～6 員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で 1 回以上置換されている）、又は 4～8 員複素環－アルキル（これは、非置換であるか又は R^{12} で 1 回以上置換されている）である、請求項 1～27 のいずれか一項記載の化合物。

10

【請求項 29】

R_5 及び R_5' が、各々独立して、 C_{1-6} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、 C_{2-6} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、 C_{2-6} アルキニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、フェニル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、ベンジル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、5～6 員ヘテロアリール（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、6～7 員ヘテロアラルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、5～6 員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で 1 回以上置換されている）、又は 6～7 員複素環－アルキル（これは、非置換であるか又は R^{12} で 1 回以上置換されている）である、請求項 28 記載の化合物。

20

【請求項 30】

R_5 及び R_5' が、各々独立して、 C_{1-6} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、 C_{2-6} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、 C_{2-6} アルキニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）である、請求項 28 記載の化合物。

【請求項 31】

R_5 及び R_5' が、各々独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-メチルブタン、3-メチルブタン、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘキシル (CH_2)－であり、これらが、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている、請求項 28 記載の化合物。

30

【請求項 32】

R_5 及び R_5' が、各々独立して、フェニル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）である、請求項 28 記載の化合物。

【請求項 33】

R_5 及び R_5' が、各々独立して、ベンジル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）である、請求項 28 記載の化合物。

40

【請求項 34】

R^{10} が、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、又は $-NR_bSO_2NR_aR_b$ であり、ここで、 $R_a \sim R_d$ が、各々独立して、 H 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、

50

C₇₋₁₆ アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである、請求項1～32のいずれか一項記載の化合物。

【請求項35】

R¹⁰ が、－NR_aR_b、－NR_dC(=O)NR_aR_b、－NR_bC(=O)R_a、－NR_dC(=NR_c)NR_aR_b、－NR_bC(=O)OR_a、－NR_bSO₂R_a、又は－NR_bSO₂NR_aR_bであり、ここで、R_a、R_b、R_c、及びR_dが、各々独立して、H、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₆₋₁₂アリール、C₇₋₁₆アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである、請求項34記載の化合物。

10

【請求項36】

R¹⁰ が、－NR_aR_b、－NR_dC(=O)NR_aR_b、－NR_bC(=O)R_a、－NR_bC(=O)OR_a、又は－NR_bSO₂R_aであり、ここで、R_a、R_b、及びR_dが、各々独立して、H、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₆₋₁₂アリール、C₇₋₁₆アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである、請求項34記載の化合物。

【請求項37】

R¹⁰ が、ハロゲン、－OR_a、オキソ、－C(=O)OR_a、－C(O)NR_aR_b、－C(=O)OH、－C(=O)R_a、－OC(=O)NR_aR_b、－OC(=O)R_a、－OC(=O)OR_a、ヒドロキシル、シアノであり、ここで、R_a～R_bが、各々独立して、H、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₆₋₁₂アリール、C₇₋₁₆アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである、請求項34記載の化合物。

20

【請求項38】

R¹¹ が、ハロゲン、－OR_a、－NR_aR_b、－C(=O)OR_a、－C(O)NR_aR_b、－C(=O)OH、－C(=O)R_a、－C(=NR_c)R_a、－C(=NR_c)NR_aR_b、－NR_dC(=O)NR_aR_b、－NR_bC(=O)R_a、－NR_dC(=NR_c)NR_aR_b、－NR_bC(=O)OR_a、－OC(=O)NR_aR_b、－OC(=O)R_a、－OC(=O)OR_a、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、－S(O)₀₋₃R_a、－SO₂NR_aR_b、－NR_bSO₂R_a、もしくは－NR_bSO₂NR_aR_b、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₆₋₁₂アリール、C₇₋₁₆アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルであり、ここで、R_a、R_b、R_c、及びR_dが、各々独立して、H、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₆₋₁₂アリール、C₇₋₁₆アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである、請求項1～29、32又は33のいずれか一項記載の化合物。

30

40

【請求項39】

R¹¹ が、ハロゲン、－OR_a、－NR_aR_b、－C(=O)OR_a、－C(O)NR_aR_b、－C(=O)OH、－C(=O)R_a、－NR_dC(=O)NR_aR_b、－NR_bC(=O)R_a、－NR_bC(=O)OR_a、－OC(=O)NR_aR_b、－OC(=O)R_a、－OC(=O)OR_a、ヒドロキシル、シアノ、－SO₂NR_aR_b、－NR_bSO₂R_a、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、フェニル、C₇₋₈アラルキル、5～6員ヘテロアリール、6～8員ヘテロアラルキル、5～6員複素環、又は6～8員複素環－アルキルであり、ここで、R_a、R_b、及びR_dが、各々独立して、H、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₆₋₁₂アリール、C₇₋₁₆アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテ

50

ロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである、請求項38記載の化合物。

【請求項40】

R^{11} が、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フェニル、 C_{7-8} アララルキル、5～6員ヘテロアリール、6～8員ヘテロアララルキル、5～6員複素環、又は6～8員複素環－アルキルであり、ここで、 R_a 、 R_b 、及び R_d が、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アララルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアララルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである、請求項38記載の化合物。

10

【請求項41】

R^{11} が、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルキルであり、ここで、 $R_a \sim R_b$ が、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アララルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアララルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである、請求項38記載の化合物。

【請求項42】

R^{12} が、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アララルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアララルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルであり、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d が、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アララルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアララルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである、請求項1～29のいずれか一項記載の化合物。

20

30

【請求項43】

R^{12} が、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、シアノ、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フェニル、 C_{7-8} アララルキル、5～6員ヘテロアリール、6～8員ヘテロアララルキル、5～6員複素環、又は6～8員複素環－アルキルであり、ここで、 R_a 、 R_b 、及び R_d が、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アララルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアララルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである、請求項42記載の化合物。

40

【請求項44】

R^{12} が、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フェニル、 C_{7-8} アララルキル、5～6員ヘテロアリール、6～8員ヘテロアララルキル、5～6員複素環、又は6

50

～8員複素環－アルキルであり、ここで、 R_a 、 R_b 、及び R_d が、各々独立して、 H 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである、請求項42記載の化合物。

【請求項45】

R^{12} が、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルキルであり、ここで、 $R_a \sim R_b$ が、各々独立して、 H 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである、請求項42記載の化合物。

10

【請求項46】

R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d が、各々独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フェニル、 C_{7-8} アラルキル、5～6員ヘテロアリール、6～8員ヘテロアラルキル、5～6員複素環、又は6～8員複素環－アルキルである、請求項1～45のいずれか一項記載の化合物。

【請求項47】

R_a 及び R_c が、各々独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フェニル、 C_{7-8} アラルキル、5～6員ヘテロアリール、6～8員ヘテロアラルキル、5～6員複素環、又は6～8員複素環－アルキルであり、そして R_b 、及び R_d が、各々独立して、 H 又は C_{1-3} アルキルである、請求項46記載の化合物。

20

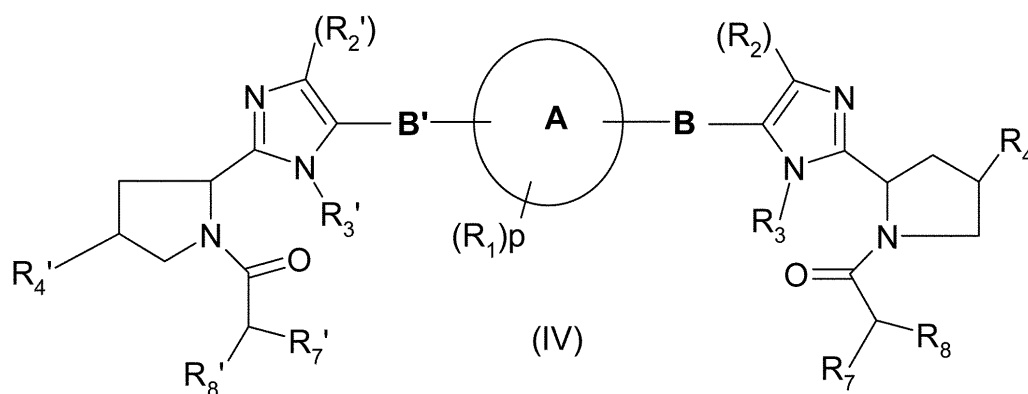
【請求項48】

R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d が、各々独立して、 H 又は C_{1-3} アルキルである、請求項46記載の化合物。

【請求項49】

前記化合物が、式(IV)：

【化190】



30

[式中、

R_7 及び $R_{7'}$ は、各々独立して、 C_{1-8} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{2-8} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{2-8} アルキニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、フェニル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、ベンジル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、5～6員ヘテロアリール（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、6～7員ヘテロアラルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、3～6員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている）、又は4～7員複素環－アルキル（これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている）であり；そして

40

R_8 及び $R_{8'}$ は、各々独立して、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、-

50

$\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_d\text{C}(=\text{NR}_c)\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{NR}_b\text{SO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_b\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ であり、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、各々独立して、 H 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである]で示される、請求項1～27のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項50】

R_8 及び R_8' が、各々独立して、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ であり、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d が、各々独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、5～6員ヘテロアリール、6～8員ヘテロアラルキル、5～6員複素環、又は6～8員複素環－アルキルである、請求項49記載の化合物。

10

【請求項51】

式(I V)中の R_8 及び R_8' が、各々独立して、 $-\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ であり、ここで、 $\text{R}_a\sim\text{R}_b$ が、各々独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、フェニル、テトラヒドロフラン、又はベンジルである、請求項49記載の化合物。

【請求項52】

R_7 及び R_7' が、各々独立して、フェニルである、請求項49～51のいずれか一項記載の化合物。

20

【請求項53】

R_7 及び R_7' が、各々独立して、 C_{1-6} アルキルである、請求項49～51のいずれか一項記載の化合物。

【請求項54】

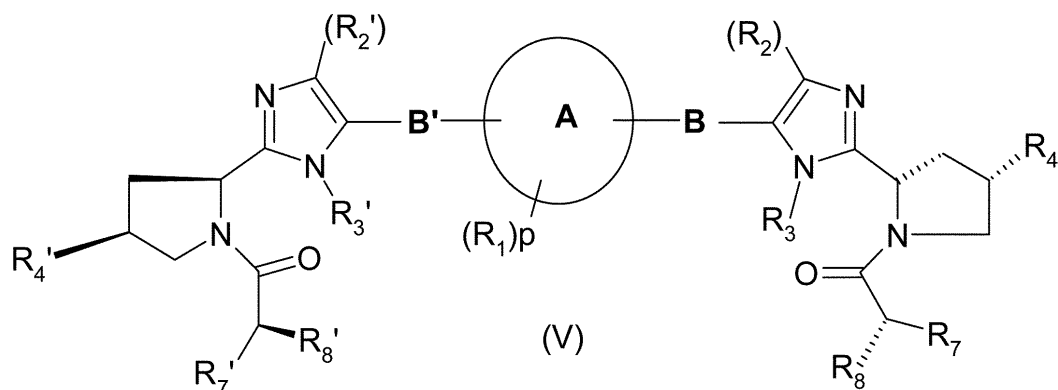
R_7 及び R_7' が、各々独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-メチルブタン、3-メチルブタン、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである、請求項53記載の化合物。

【請求項55】

前記化合物が、式(V)：

30

【化191】



40

で示される、請求項49～54のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項56】

式、ならびに B 、 B' 、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d 、 R_1 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} において原子価数が許す限り、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、複素環、又は複素環－アルキルの各々が独立して、非置換であるか、又は

50

ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノで1回以上置換されており；ここで、 $R_a \sim R_d$ が、各々独立して、 H 、 C_{1-12} アルキルである、請求項1～55のいずれか一項記載の化合物。

【請求項57】

式、ならびに B 、 B' 、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d 、 R_1 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} において原子価数が許す限り、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、複素環、又は複素環－アルキルの各々が、独立して、非置換であるか、又はハロゲンで1回置換されている、請求項56記載の化合物。

10

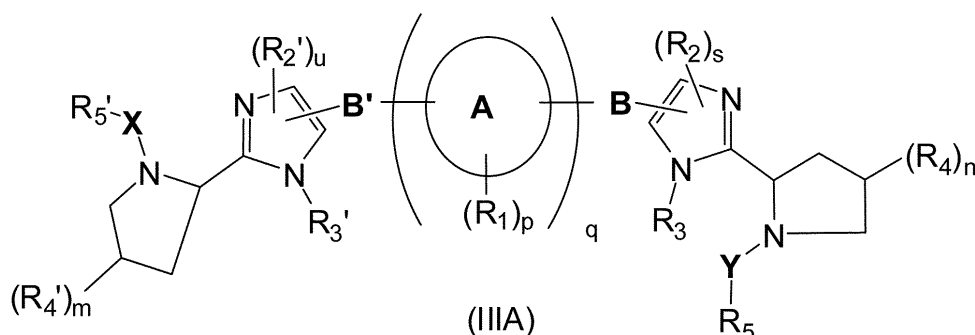
【請求項58】

式、ならびに B 、 B' 、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d 、 R_1 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} において原子価数が許す限り、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、複素環、又は複素環－アルキルの各々が、独立して、非置換であるか、又はフルオロで1回置換されている、請求項57記載の化合物。

【請求項59】

式(III A)：

【化192】



20

[式中、

各 A は、独立して、 C_{6-14} アリール、4～12員複素環、 C_{3-10} シクロアルキル、又は5～12員ヘテロアリールであり；

B 及び B' は、各々独立して、存在しないか、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、又は C_{2-6} アルキニルであり；ここで、 q が1の場合、 B 及び B' の少なくとも1つは、存在せず；

R_1 は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、 $-P(=O)OR_aOR_b$ 、 C_{1-6} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{2-6} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{2-6} アルキニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）であるか、或いは R_1 の任意の2つの出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、5～7シクロアルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）又は5～7員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている）を形成することができ；

40

R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、各々独立して、 H 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12}

50

アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルであり；

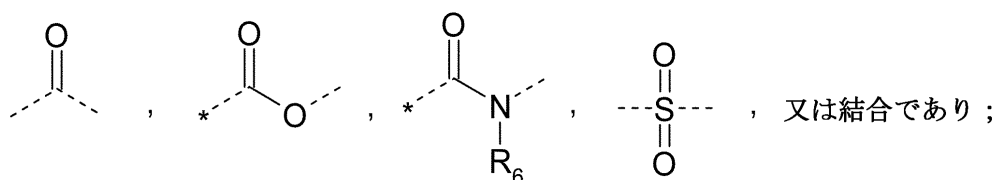
R_2' 及び R_2 は、独立して、H、ハロゲン、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル、 $-(CH_2)_{1-6}OH$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 C_{6-12} アリール、又は5～12員ヘテロアリールであり；

R_3 及び R_3' は、各々独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_{1-6}OH$ 、 C_{2-6} アルケニル、又は C_{2-6} アルキニルであり；

R_4 及び R_4' は、各々独立して、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-(CH_2)_{1-6}OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル、 C_{6-14} アリール、又は C_{1-6} アルコキシであり；ここで、 R_4 の2つの出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、 C_{1-6} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、4～7シクロアルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）又は4～7員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている）を形成することができ；ここで、 R_4' の2つの出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、 C_{1-6} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、3～7シクロアルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）又は4～7員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている）を形成することができ；ここで、 $R_a \sim R_b$ は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルであり；

X 及び Y は、各々独立して、

【化193】



（式中、星印（*）は、環C又はC'の窒素への結合点を示す）；

R_5 及び R_5' は、各々独立して、H、 C_{1-18} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{2-12} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{2-12} アルキニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{6-14} アリール（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、 C_{7-16} アラルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、5～12員ヘテロアリール（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、6～18員ヘテロアラルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、3～12員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている）、又は4～18員複素環－アルキル（これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている）であり；

R_6 は、H、 C_{1-6} アルキル、又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルであり；

m 及び n は、正の整数であり、そして組み合わせた場合、1、2、3、又は4であり（但し、m 及び n の各々は、3又は4ではない）；

p は、0、1、2、3又は4であり；

q は、1又は2であり；

u は、0又は1であり；

s は、0又は1であり；

R^{10} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)$

OR_a、-C(O)NR_aR_b、-C(=O)OH、-C(=O)R_a、-C(=NOR_c)R_a、-C(=NR_c)NR_aR_b、-NR_dC(=O)NR_aR_b、-NR_bC(=O)R_a、-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b、-NR_bC(=O)OR_a、-OC(=O)NR_aR_b、-OC(=O)R_a、-OC(=O)OR_a、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、-S(O)₀₋₃R_a、-SO₂NR_aR_b、-NR_bSO₂R_a、-NR_bSO₂NR_aR_b、又は-P(=O)OR_aOR_bであり；

R^{1 1} は、ハロゲン、-OR_a、-NR_aR_b、-C(=O)OR_a、-C(O)NR_aR_b、-C(=O)OH、-C(=O)R_a、-C(=NOR_c)R_a、-C(=NR_c)NR_aR_b、-NR_dC(=O)NR_aR_b、-NR_bC(=O)R_a、-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b、-NR_bC(=O)OR_a、-OC(=O)NR_aR_b、-OC(=O)R_a、-OC(=O)OR_a、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、-S(O)₀₋₃R_a、-SO₂NR_aR_b、-NR_bSO₂R_a、-NR_bSO₂NR_aR_b、もしくは-P(=O)OR_aOR_b、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₆₋₁₂アリール、C₇₋₁₆アララルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアララルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環-アルキルであり；そして

R^{1 2} は、ハロゲン、-OR_a、オキソ、-NR_aR_b、=NO-R_c、-C(=O)OR_a、-C(O)NR_aR_b、-C(=O)OH、-C(=O)R_a、-C(=NOR_c)R_a、-C(=NR_c)NR_aR_b、-NR_dC(=O)NR_aR_b、-NR_bC(=O)R_a、-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b、-NR_bC(=O)OR_a、-OC(=O)NR_aR_b、-OC(=O)R_a、-OC(=O)OR_a、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、-S(O)₀₋₃R_a、-SO₂NR_aR_b、-NR_bSO₂R_a、-NR_bSO₂NR_aR_b、もしくは-P(=O)OR_aOR_b、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₆₋₁₂アリール、C₇₋₁₆アララルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアララルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環-アルキルである]で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項60】

R₄及びR₄'が、各々独立して、-NR_aR_b、-C(O)NR_aR_b、-(CH₂)₁₋₆OH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロゲン化アルキル、C₆₋₁₄アリール、又はC₁₋₆アルコキシである、請求項59記載の化合物。

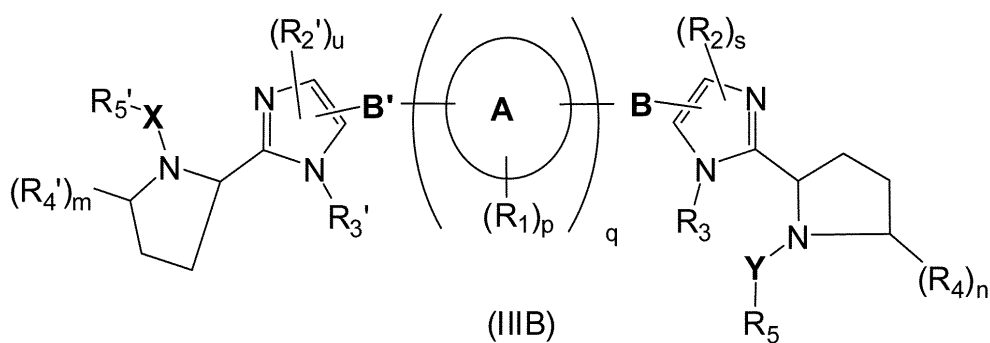
【請求項61】

R₄及びR₄'が、C₁₋₆アルキルである、請求項59記載の化合物。

【請求項62】

式(III B)：

【化194】



[式中、

各Aは、独立して、C₆₋₁₄アリール、4～12員複素環、C₃₋₁₀シクロアルキル、又は5～12員ヘテロアリールであり、ここで、qが、2の場合、両方のA環は、フ

エニルではなく；

B 及び B' は、各々独立して、存在しないか、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、又は C₂₋₆ アルキニルであり；ここで、q が 1 の場合、B 及び B' の少なくとも 1 つは、存在せず；

R₁ は、ハロゲン、-OR_a、-NR_aR_b、-C(=O)OR_a、-C(O)NR_aR_b、-C(=O)OH、-C(=O)R_a、-C(=NOR_c)R_a、-C(=NR_c)NR_aR_b、-NR_dC(=O)NR_aR_b、-NR_bC(=O)R_a、-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b、-NR_bC(=O)OR_a、-OC(=O)NR_aR_b、-OC(=O)R_a、-OC(=O)OR_a、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、-S(O)₀₋₃R_a、-SO₂NR_aR_b、-NR_bSO₂R_a、-NR_bSO₂NR_aR_b、-P(=O)OR_aOR_b、C₁₋₆ アルキル（これは、非置換であるか又は R¹⁰ で 1 回以上置換されている）、C₂₋₆ アルケニル（これは、非置換であるか又は R¹⁰ で 1 回以上置換されている）、C₂₋₆ アルキニル（これは、非置換であるか又は R¹⁰ で 1 回以上置換されている）であるか、或いは R₁ の任意の 2 つの出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、5～7 シクロアルキル（これは、非置換であるか又は R¹¹ で 1 回以上置換されている）又は 5～7 員複素環（これは、非置換であるか又は R¹² で 1 回以上置換されている）を形成することができ；

R_a、R_b、R_c、及び R_d は、各々独立して、H、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、C₆₋₁₂ アリール、C₇₋₁₆ アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は 4～18 員複素環-アルキルであり；

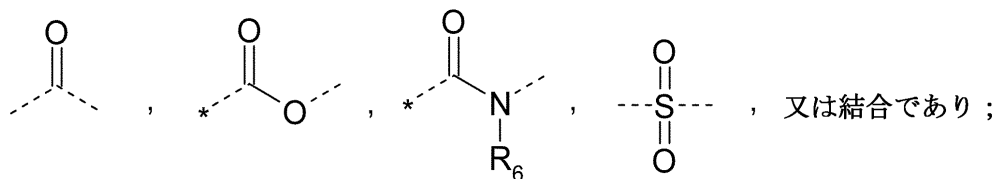
R₂' 及び R₂ は、独立して、H、ハロゲン、C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₆ ハロゲン化アルキル、-(CH₂)₁₋₆OH、-NR_bC(=O)R_a、C₆₋₁₂ アリール、又は 5～12 員ヘテロアリールであり；

R₃ 及び R₃' は、各々独立して、H、C₁₋₆ アルキル、-(CH₂)₁₋₆OH、C₂₋₆ アルケニル、又は C₂₋₆ アルキニルであり；

R₄ 及び R₄' は、各々独立して、ハロゲン、-NR_aR_b、-C(O)NR_aR_b、-(CH₂)₁₋₆OH、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロゲン化アルキル、ヒドロキシル、又は C₁₋₆ アルコキシであり；ここで、R₄ の 2 つの出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、C₁₋₆ アルケニル（これは、非置換であるか又は R¹⁰ で 1 回以上置換されている）、3～7 シクロアルキル（これは、非置換であるか又は R¹¹ で 1 回以上置換されている）又は 4～7 員複素環（これは、非置換であるか又は R¹² で 1 回以上置換されている）を形成することができ；ここで、R₄' の 2 つの出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、C₁₋₆ アルケニル（これは、非置換であるか又は R¹⁰ で 1 回以上置換されている）、3～7 シクロアルキル（これは、非置換であるか又は R¹¹ で 1 回以上置換されている）又は 4～7 員複素環（これは、非置換であるか又は R¹² で 1 回以上置換されている）を形成することができ；ここで、R_a～R_b は、各々独立して、H、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、C₆₋₁₂ アリール、C₇₋₁₆ アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は 4～18 員複素環-アルキルであり；

X 及び Y は、各々独立して、

【化 195】



（式中、星印（*）は、環 C 又は C' の窒素への結合点を示す）；

R_5 及び R_5' は、各々独立して、 H 、 C_{1-18} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、 C_{2-12} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、 C_{2-12} アルキニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、 C_{6-14} アリール（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、 C_{7-16} アラルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、5～12 員ヘテロアリール（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、6～18 員ヘテロアラルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、3～12 員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で 1 回以上置換されている）、又は 4～18 員複素環－アルキル（これは、非置換であるか又は R^{12} で 1 回以上置換されている）であり；

10

R_6 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルであり；

m 及び n は、正の整数であり、そして組み合わせた場合、1、2、3、又は 4 であり（但し、 m 及び n の各々は、3 又は 4 ではない）；

p は、0、1、2、3 又は 4 であり；

q は、1 又は 2 であり；

u は、0 又は 1 であり；

s は、0 又は 1 であり；

R^{10} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、又は $-P(=O)OR_aOR_b$ であり；

20

R^{11} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、もしくは $-P(=O)OR_aOR_b$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は 4～18 員複素環－アルキルであり；そして

30

R^{12} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、もしくは $-P(=O)OR_aOR_b$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は 4～18 員複素環－アルキルである」で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

40

【請求項 63】

各 A が、独立して、シクロプロピル、シクロヘキシル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペラジニル、ピペラジニル、フェニル、ナフタレニル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、イン

50

ドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ジヒドロベンゾジオキシシ、チエノフラニル、チエノチエニル、チエノピロリル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、又はトリアゾリルであり；そして、各Aが、独立して、 $(R_1)_p$ で置換されている、請求項1～3、18、又は59～62のいずれか一項記載の化合物。

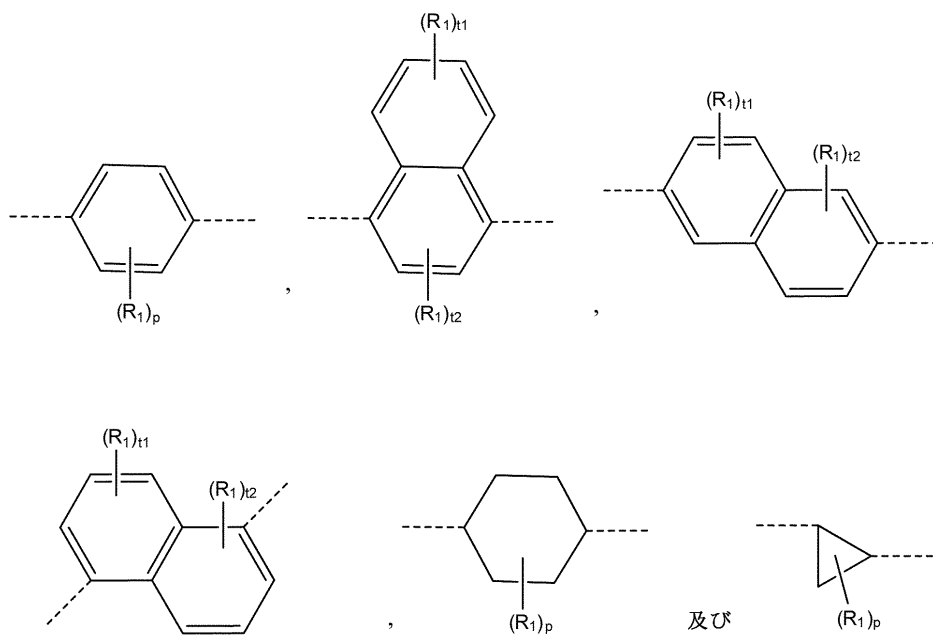
【請求項64】

各Aが、独立して、シクロプロピル、シクロヘキシル、フェニル、又はナフタレニルであり、ここで、各Aが、独立して、 $(R_1)_p$ で置換されている、請求項63記載の化合物。

【請求項65】

各Aが、独立して、下記：

【化196】

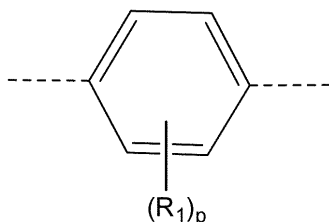


からなる群より選択され；そして $t_1 + t_2 = p$ である、請求項64記載の化合物。

【請求項66】

Aが、下記：

【化197】



である、請求項65記載の化合物。

【請求項67】

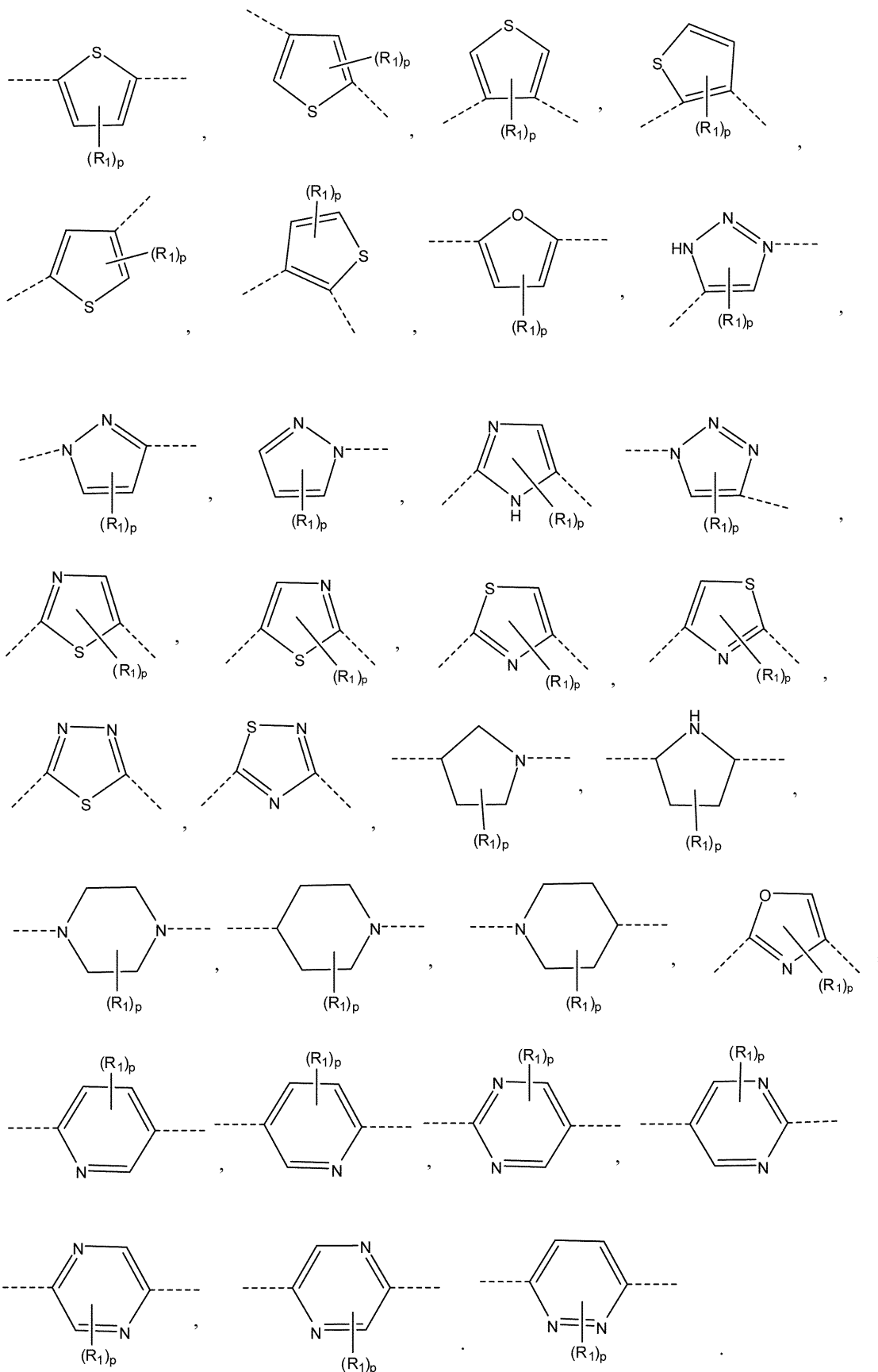
各Aが、独立して、ピペラジニル、ピペラジニル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル、ピロリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、チエノフラニル、チエノチエニル、キノリニル、又はトリアゾリルである、請求項66記載

の化合物。

【請求項 6 8】

各 A が、独立して、下記：

【化 1 9 8】



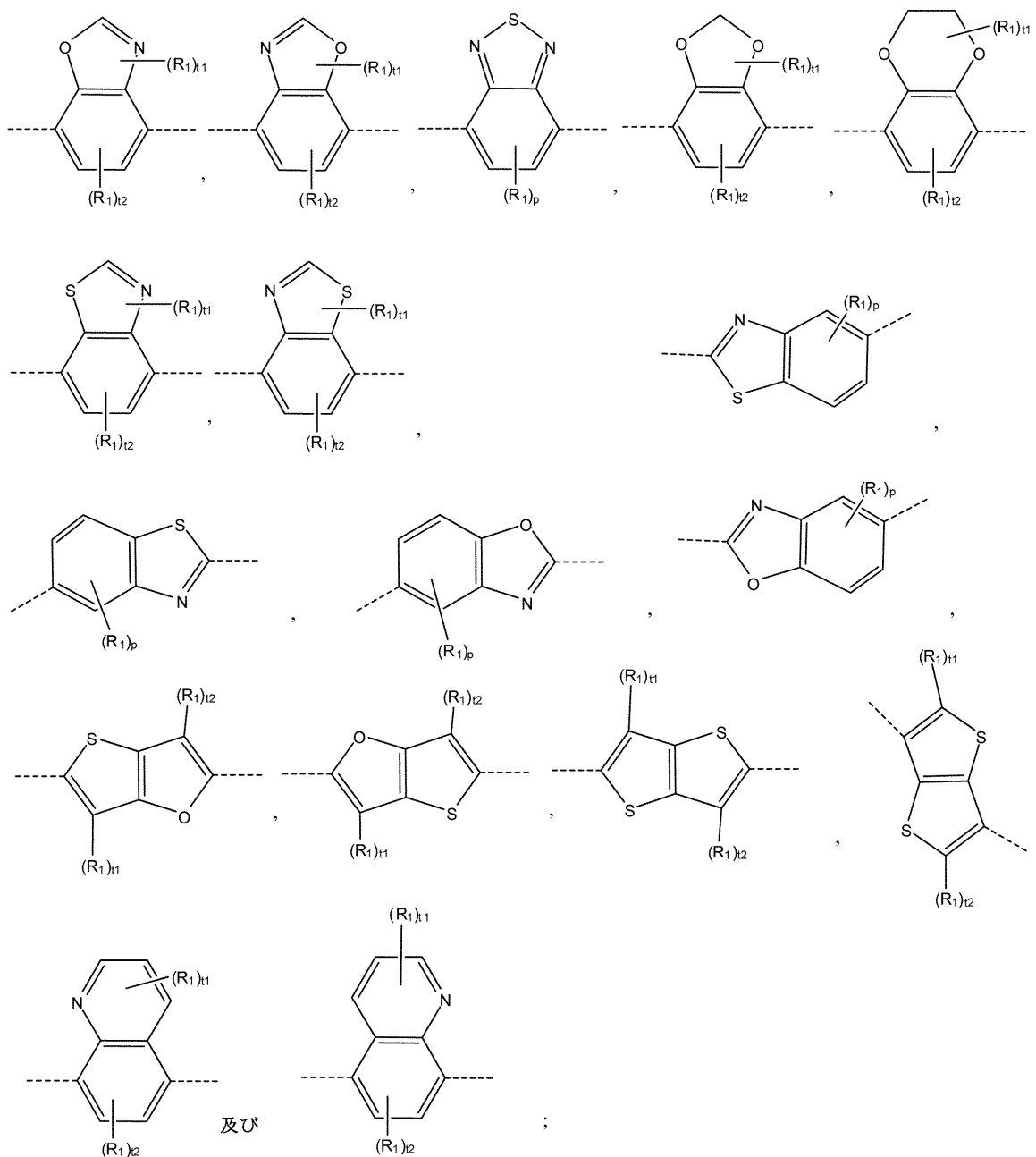
10

20

30

40

50



10

20

30

からなる群より選択され；そして $t_1 + t_2 = p$ である、請求項 6 7 記載の化合物。

【請求項 6 9】

各 A が、独立して、5～12 員ヘテロアリール（ここで、ヘテロ原子は、酸素及び硫黄からなる群より選択される）であり；各 A が、独立して、 $(R_1)_p$ で置換されている、請求項 1～3、18、又は 57～60 のいずれか一項記載の化合物。

40

【請求項 7 0】

B 及び B' が、独立して、存在しないか、 C_{1-6} アルキル又は C_{2-6} アルキニルである、請求項 59～69 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 7 1】

B 及び B' が、独立して、存在しないか、 $-(CH_2)_2-$ 又は $-(C \equiv C)-$ である、請求項 70 記載の化合物。

【請求項 7 2】

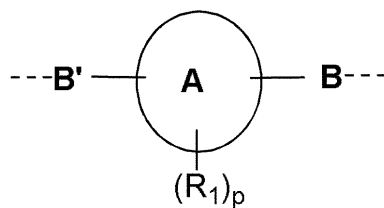
B 及び B' が、独立して、存在しないか、又は $-(C \equiv C)-$ である、請求項 71 記載の化合物。

50

【請求項 7 3】

下記：

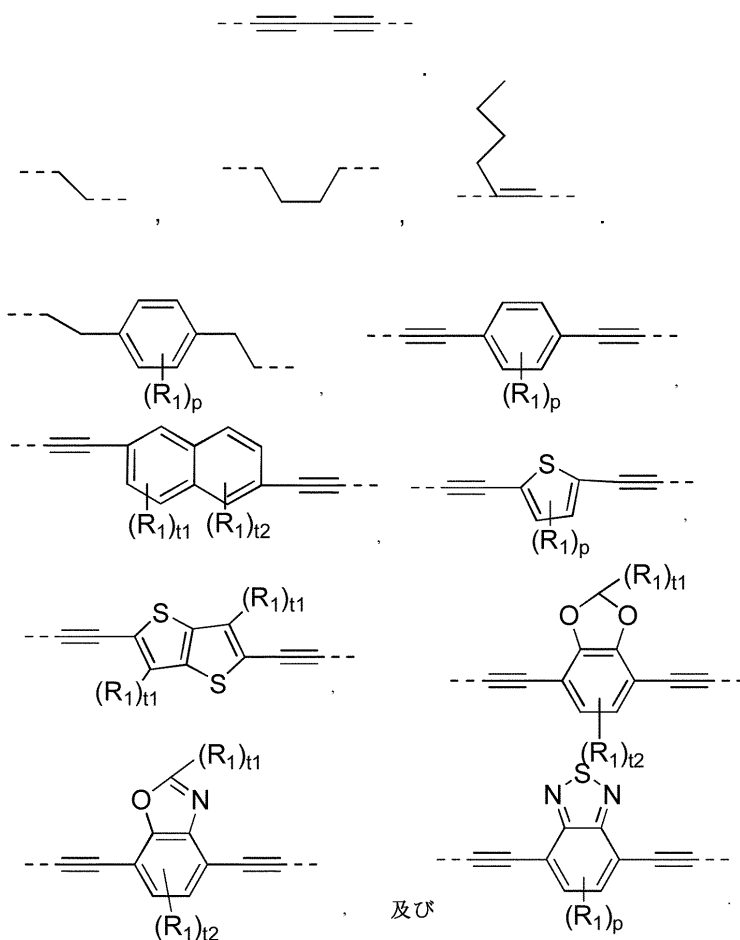
【化 1 9 9】



10

が、下記：

【化 2 0 0】



20

30

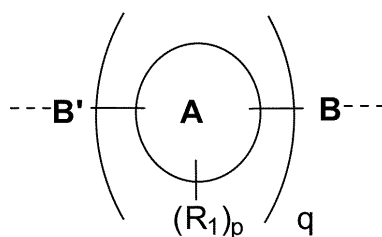
からなる群より選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7 4】

40

下記：

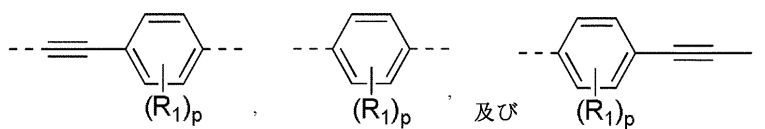
【化 2 0 1】



50

が、下記：

【化 2 0 2】



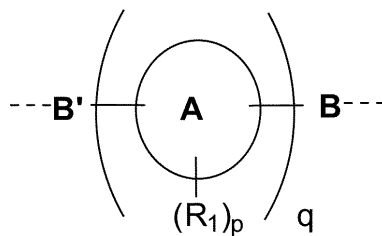
からなる群より選択される、請求項 5 9 ～ 6 6 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 7 5】

下記：

10

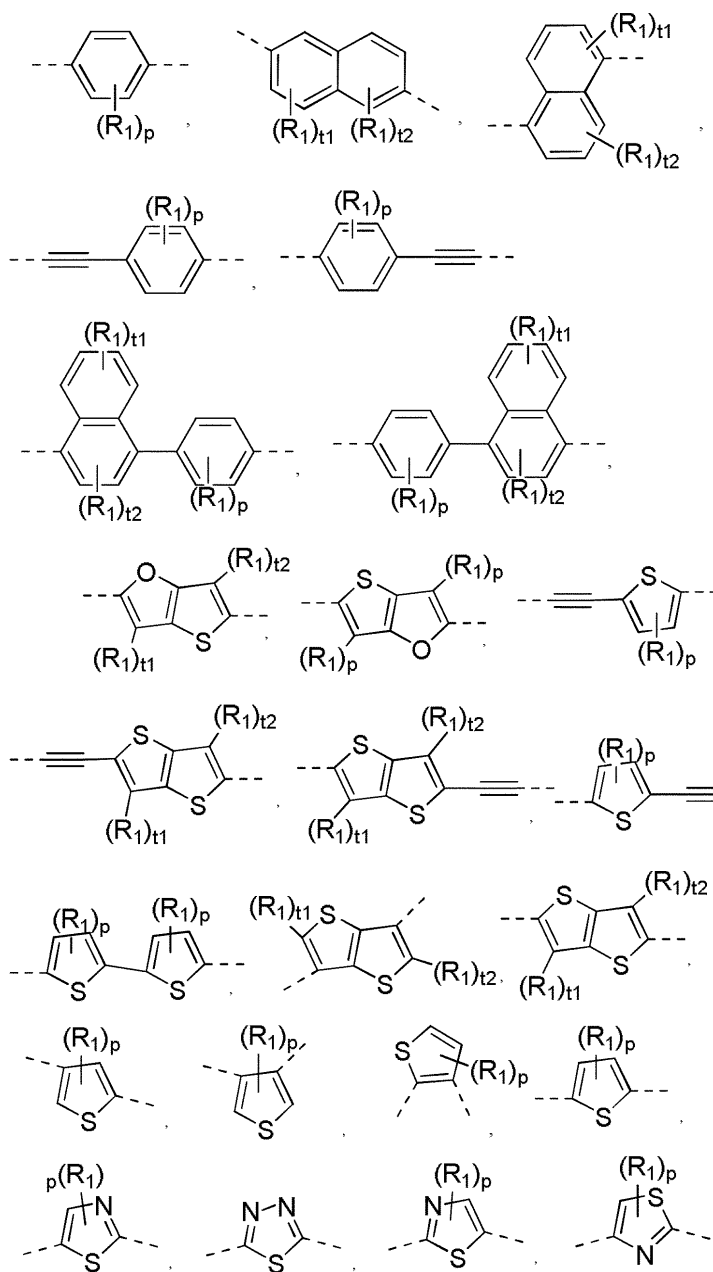
【化 2 0 3】



が、下記：

20

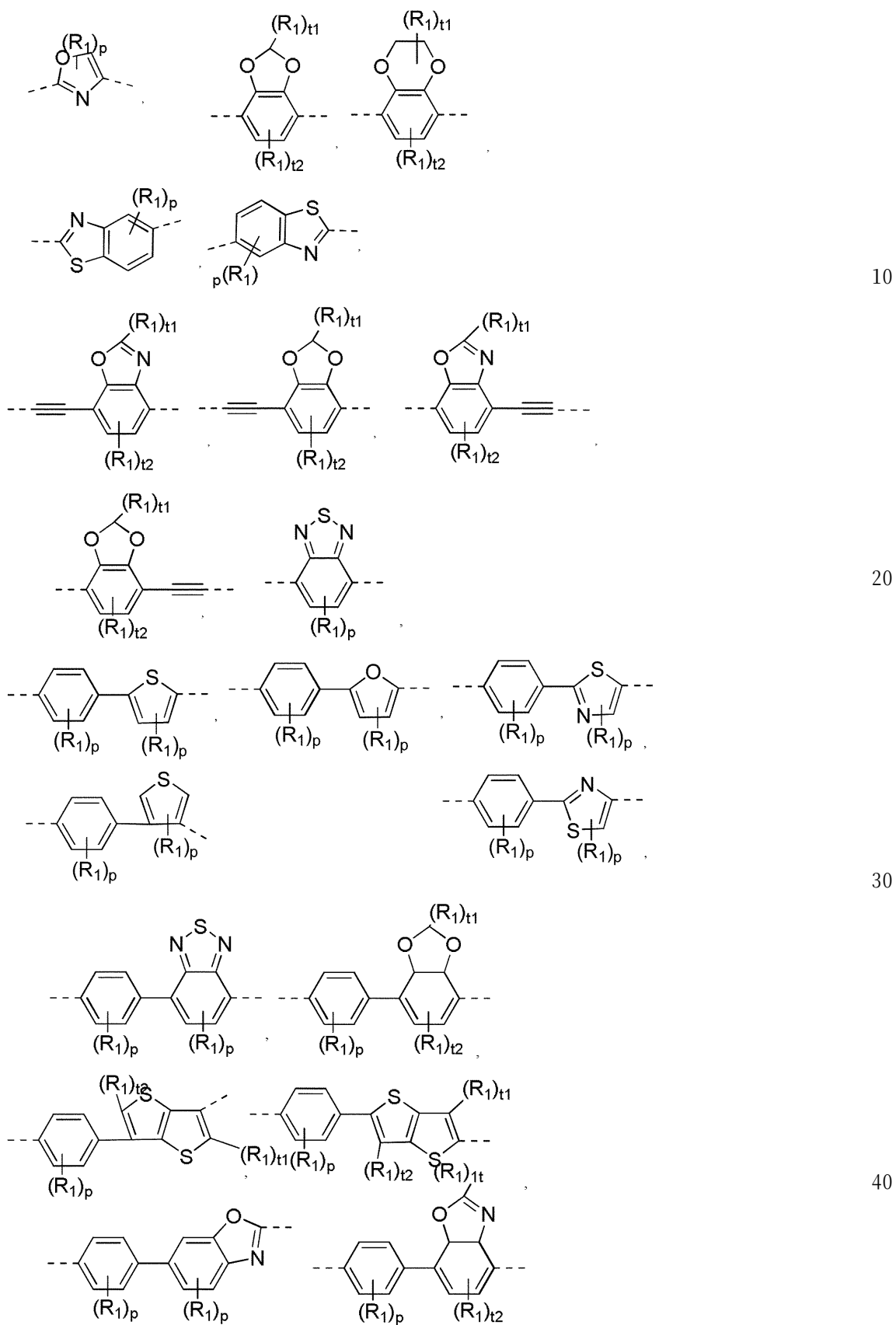
【化 2 0 4】

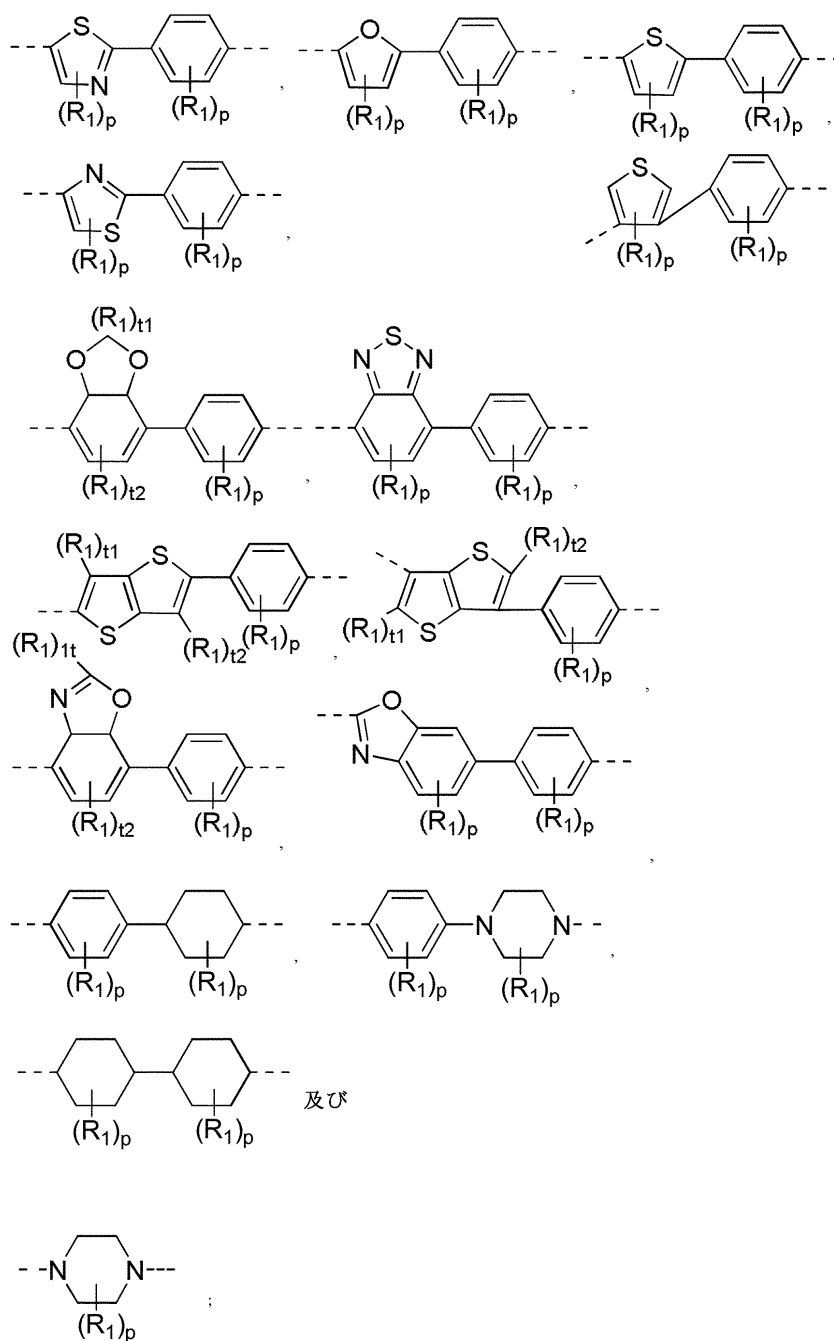


10

20

30





10

20

30

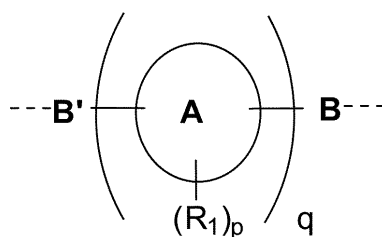
からなる群より選択され、そして $t_1 + t_2 = p$ である、請求項 59～62 のいずれか一項記載の化合物。

40

【請求項 76】

下記：

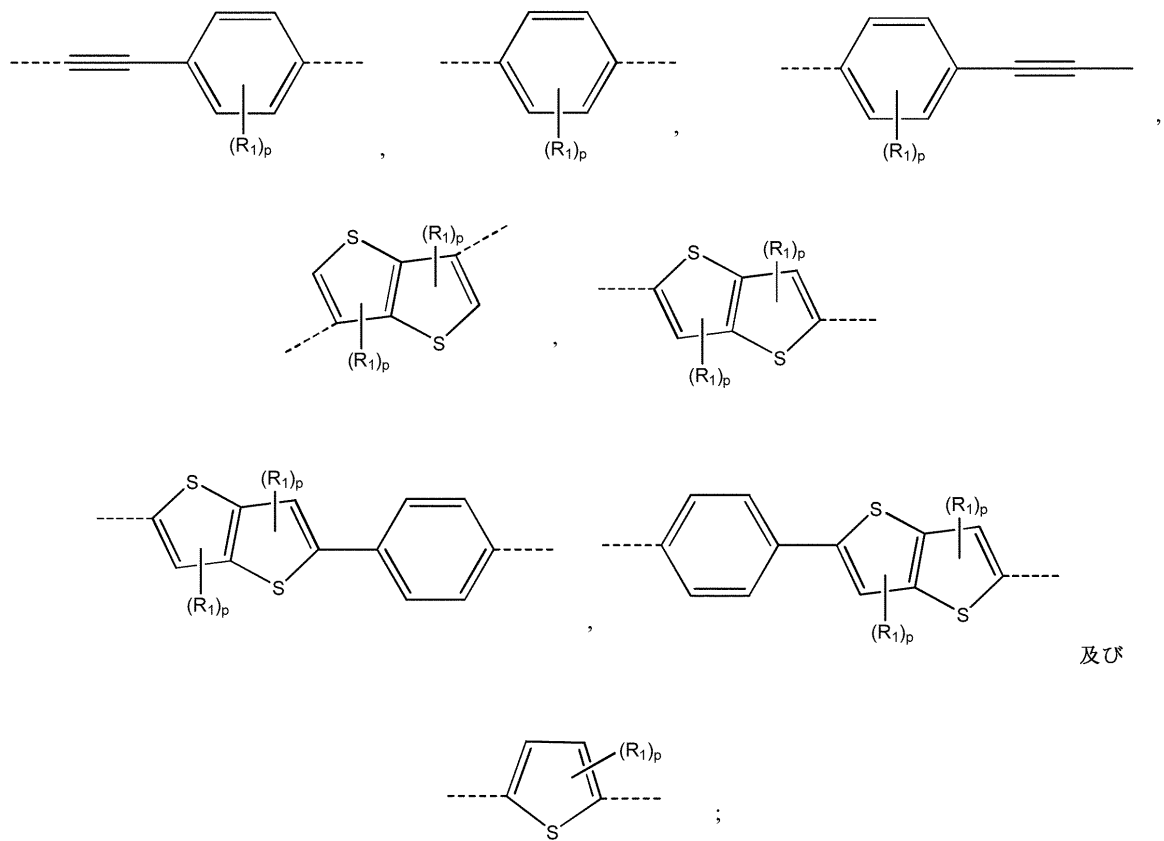
【化 205】



50

が、下記：

【化 2 0 6】

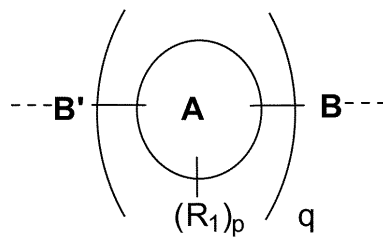


からなる群より選択され；そして $t_1 + t_2 = p$ である、請求項 7 5 記載の化合物。

【請求項 7 7】

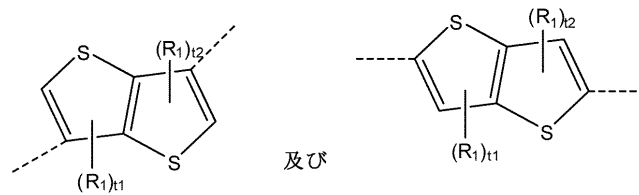
下記：

【化 2 0 7】



が、下記：

【化 2 0 8】

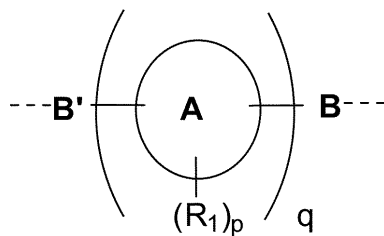


からなる群より選択され；そして $t_1 + t_2 = p$ である、請求項 7 6 記載の化合物。

【請求項 7 8】

下記：

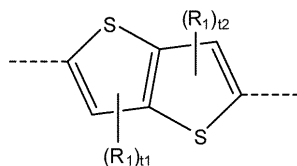
【化 2 0 9】



が、下記：

10

【化 2 1 0】

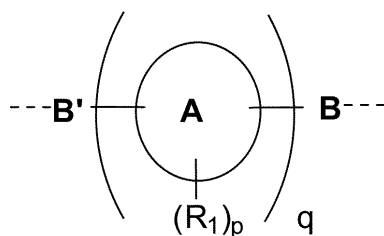
であり；そして $t_1 + t_2 = p$ である、請求項 7 6 記載の化合物。

【請求項 7 9】

20

下記：

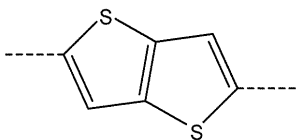
【化 2 1 1】



が、下記：

30

【化 2 1 2】

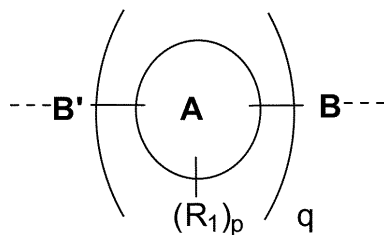
であり；そして $t_1 + t_2 = p$ である、請求項 7 6 記載の化合物。

【請求項 8 0】

下記：

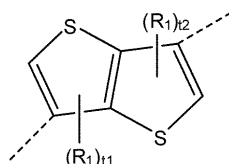
【化 2 1 3】

40



が、下記：

【化 2 1 4】



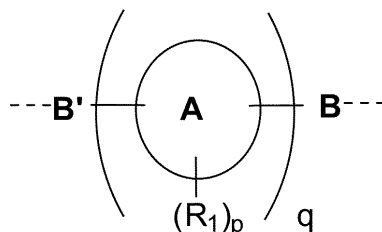
であり；そして $t_1 + t_2 = p$ である、請求項 76 記載の化合物。

【請求項 8 1】

下記：

10

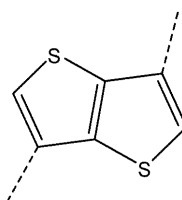
【化 2 1 5】



が、下記：

20

【化 2 1 6】



であり；そして $t_1 + t_2 = p$ である、請求項 76 記載の化合物。

【請求項 8 2】

30

R_1 が、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、ヒドロキシル、シアノ、又は C_{1-3} アルコキシである、請求項 59～78 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 8 3】

R_1 が、クロロ、フルオロ、ブロモ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $-CH_2OH$ 、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $-C(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、シアノ、又はメトキシである、請求項 82 記載の化合物。

【請求項 8 4】

R_2 及び R_2' が、各々独立して、H、メチル、トリフルオロメチル、ヨード、 CH_2OH 、 $NHC(O)CH_3$ 、又はチエノチエニルである、請求項 59～83 のいずれか一項記載の化合物。

40

【請求項 8 5】

R_2' が、独立して、メチル、トリフルオロメチル、ヨード、 CH_2OH 、又は $NHC(O)CH_3$ である、請求項 59～83 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 8 6】

u が、0 である、請求項 85 記載の化合物。

【請求項 8 7】

各 R_2 が、独立して、メチル、トリフルオロメチル、ヨード、 CH_2OH 、又は $NHC(O)CH_3$ である、請求項 59～83 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 8 8】

50

s が、0 である、請求項 87 記載の化合物。

【請求項 89】

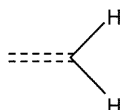
R_3 及び R_3' が、H 又はメチルである、請求項 59～88 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 90】

R_4 及び R_4' が、各々独立して、ハロゲン、メチル、エチル、イソプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 $-CH_2OH$ 、 $-NR_aN_b$ 、 t -ブトキシ、又はヒドロキシルであるか；或いは、2つの R_4 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、スピロシクロプロピル、又は下記：

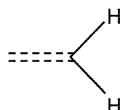
10

【化 217】



を形成し、2つの R_4' 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、スピロシクロプロピル、又は下記：

【化 218】



20

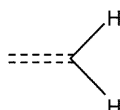
を形成する、請求項 62 記載の化合物。

【請求項 91】

R_4 及び R_4' が、各々独立して、メチル、エチル、イソプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 $-CH_2OH$ 、 $-NR_aN_b$ 又は t -ブトキシであるか；或いは、2つの R_4 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、下記：

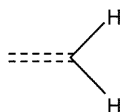
30

【化 219】



を形成するか、或いは、2つの R_4' 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、下記：

【化 220】



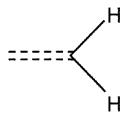
40

を形成する、請求項 59～61 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 92】

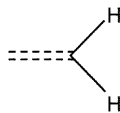
2つの R_4 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、下記：

【化 2 2 1】



を形成し、そして 2 つの R_4 ' 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、下記：

【化 2 2 2】



10

を形成する、請求項 5 9 ～ 6 2 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 9 3】

R_4 及び R_4 ' が、各々独立して、メチル、エチル、メトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルであるか、又は、2 つの R_4 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、スピロシクロプロピルを形成するか、又は、2 つの R_4 ' 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、スピロシクロプロピルを形成する、請求項 6 2 記載の化合物。

20

【請求項 9 4】

R_4 及び R_4 ' が、各々独立して、メチル、エチル、メトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルである、請求項 5 9 ～ 6 2 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 9 5】

R_4 及び R_4 ' が、メチル又はエチルである、請求項 9 3 記載の化合物。

【請求項 9 6】

R_4 及び R_4 ' が、メチルである、請求項 9 4 記載の化合物。

【請求項 9 7】

m 及び n が、独立して、1 又は 2 である、請求項 5 9 ～ 9 5 のいずれか一項記載の化合物。

30

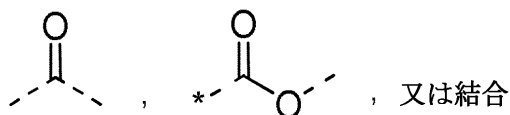
【請求項 9 8】

m 及び n が、1 である、請求項 9 6 記載の化合物。

【請求項 9 9】

X 及び Y が、下記：

【化 2 2 3】



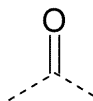
40

である、請求項 5 9 ～ 9 7 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 0 0】

X 及び Y が、下記：

【化 2 2 4】



である、請求項 9 8 記載の化合物。

50

【請求項 101】

R_5 及び R_5' が、各々独立して、 C_{1-8} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、 C_{2-8} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、 C_{2-8} アルキニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、フェニル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、 C_{7-8} アラルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、5～6 員ヘテロアリール（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、6～8 員ヘテロアラルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、3～6 員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で 1 回以上置換されている）、又は 4～8 員複素環-アルキル（これは、非置換であるか又は R^{12} で 1 回以上置換されている）である、請求項 59～99 のいずれか一項記載の化合物。

10

【請求項 102】

R_5 及び R_5' が、各々独立して、 C_{1-6} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、 C_{2-6} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、 C_{2-6} アルキニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、フェニル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、ベンジル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、5～6 員ヘテロアリール（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、6～7 員ヘテロアラルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、5～6 員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で 1 回以上置換されている）、又は 6～7 員複素環-アルキル（これは、非置換であるか又は R^{12} で 1 回以上置換されている）である、請求項 100 記載の化合物。

20

【請求項 103】

R_5 及び R_5' が、各々独立して、 C_{1-6} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、 C_{2-6} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、 C_{2-6} アルキニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）である、請求項 101 記載の化合物。

【請求項 104】

R_5 及び R_5' が、各々独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-メチルブタン、3-メチルブタン、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘキシル (CH_2)-であり、これらが、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている、請求項 102 記載の化合物。

30

【請求項 105】

R_5 及び R_5' が、各々独立して、フェニル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）である、請求項 103 記載の化合物。

【請求項 106】

R_5 及び R_5' が、各々独立して、ベンジル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）である、請求項 104 記載の化合物。

40

【請求項 107】

R^{10} が、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、又は $-NR_bSO_2NR_aR_b$ であり、ここで、 $R_a \sim R_d$ が、各々独立して、 H 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～

50

12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである、請求項59～105のいずれか一項記載の化合物。

【請求項108】

R^{10} が、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、又は $-NR_bSO_2NR_aR_b$ である、請求項106記載の化合物。

【請求項109】

R^{10} が、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、又は $-NR_bSO_2R_a$ である、請求項107記載の化合物。

10

【請求項110】

R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d が、各々独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フェニル、 C_{7-8} アラルキル、5～6員ヘテロアリール、6～8員ヘテロアラルキル、5～6員複素環、又は6～8員複素環－アルキルである、請求項59～108のいずれか一項記載の化合物。

【請求項111】

R_a 及び R_c が、各々独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フェニル、 C_{7-8} アラルキル、5～6員ヘテロアリール、6～8員ヘテロアラルキル、5～6員複素環、又は6～8員複素環－アルキルであり、そして R_b 、及び R_d が、各々独立して、H又は C_{1-3} アルキルである、請求項109記載の化合物。

20

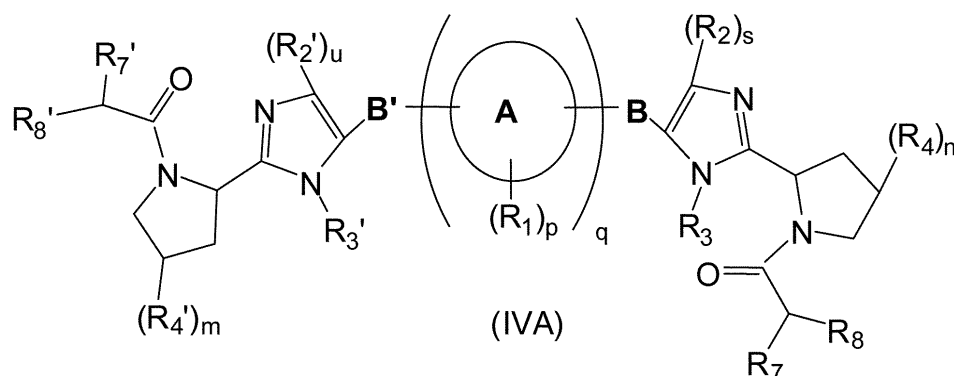
【請求項112】

R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d が、各々独立して、H又は C_{1-3} アルキルである、請求項110記載の化合物。

【請求項113】

前記化合物が、式(IVA)：

【化225】



30

[式中、

R_7 及び R_7' は、各々独立して、 C_{1-8} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{2-8} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{2-8} アルキニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、フェニル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、ベンジル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、5～6員ヘテロアリール（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、6～7員ヘテロアラルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、3～6員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている）、又は4～7員複素環－アルキル（これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている）であり；

40

R_8 及び R_8' は、各々独立して、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-$

50

$\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_d\text{C}(=\text{NR}_c)\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{NR}_b\text{SO}_2\text{R}_a$ 、又は $-\text{NR}_b\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ であり、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、各々独立して、 H 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アララルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアララルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルであり；そして

m 及び n は、正の整数であり、そして組み合わせた場合、1、2、3、又は4である（但し、 m 及び n の各々は、3又は4ではない）」で示される、請求項59～61、63～72、74～89、又は91～111のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

10

【請求項114】

R_8 及び R_8' が、各々独立して、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ であり、ここで、 $\text{R}_a\sim\text{R}_b$ が、各々独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、5～6員ヘテロアリール、6～8員ヘテロアララルキル、5～6員複素環、又は6～8員複素環－アルキルである、請求項113記載の化合物。

【請求項115】

式(IV)中の R_8 及び R_8' が、各々独立して、 $-\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ であり、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d が、各々独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、フェニル、テトラヒドロフラン、又はベンジルである、請求項113記載の化合物。

【請求項116】

R_7 及び R_7' が、各々独立して、フェニル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）である、請求項113～114のいずれか一項記載の化合物。

20

【請求項117】

R_7 及び R_7' が、各々独立して、 C_{1-6} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）である、請求項113～114のいずれか一項記載の化合物。

【請求項118】

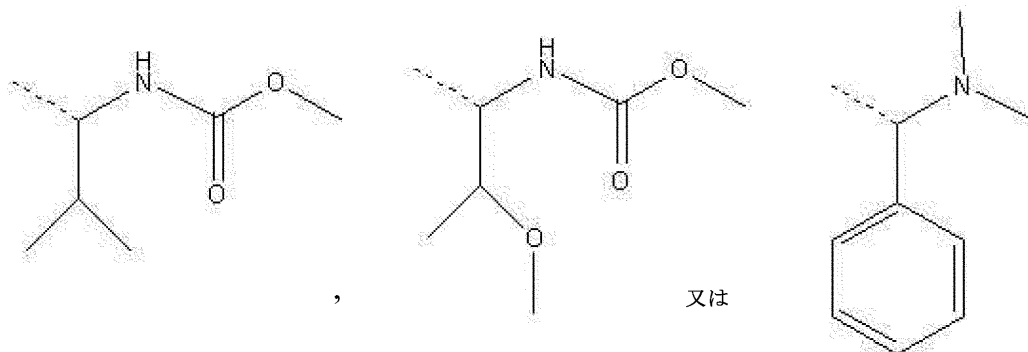
R_7 及び R_7' が、各々独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシイソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-メチルブタン、3-メチルブタン、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである、請求項116記載の化合物。

30

【請求項119】

R_7 及び R_8 、又は R_7' 及び R_8' が、それらが結合している炭素と一緒にあって、各々独立して、下記：

【化226】



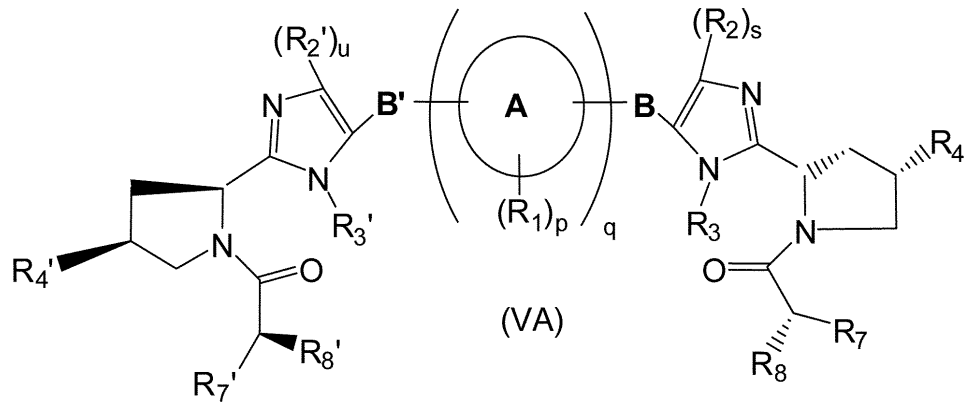
40

である、請求項113～114のいずれか一項記載の化合物。

【請求項120】

前記化合物が、式(VA)：

【化 2 2 7】



10

で示される、請求項 1 1 3 ~ 1 1 8 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

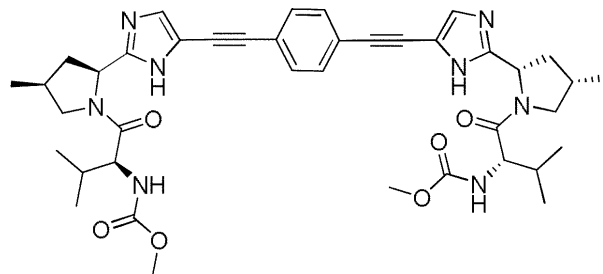
【請求項 1 2 1】

表 1 A もしくは表 I B より選択される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 1 2 2】

下記式：

【化 2 2 8】



20

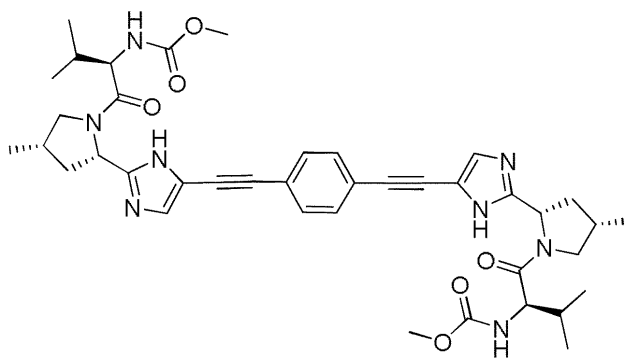
で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

30

【請求項 1 2 3】

下記式：

【化 2 2 9】



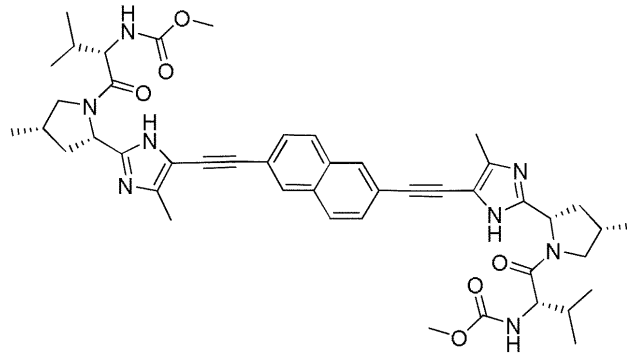
40

で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 1 2 4】

下記式：

【化 2 3 0】



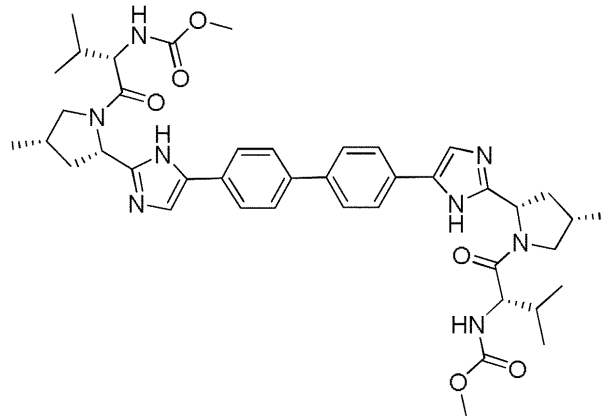
10

で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 1 2 5】

下記式：

【化 2 3 1】



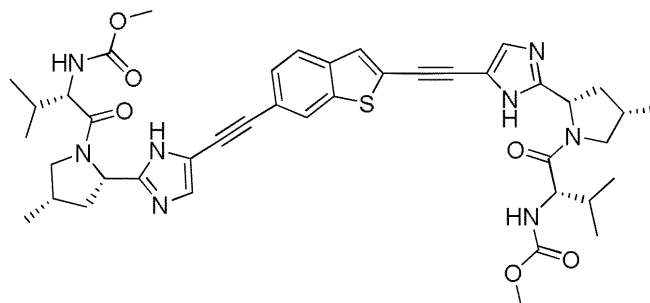
20

で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 1 2 6】

下記式：

【化 2 3 2】



40

で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 1 2 7】

ヒトにおける C 型肝炎ウイルス感染症を治療又は予防するための、請求項 1 ～ 1 2 5 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 2 8】

請求項 1 ～ 1 2 6 のいずれか一項記載の少なくとも 1 つの化合物及び少なくとも 1 つの薬学的に許容しうる担体又は賦形剤を含む、医薬組成物。

50

【請求項 1 2 9】

請求項 1～1 2 6 のいずれか一項記載の少なくとも 1 つの化合物、ならびに少なくとも 1 つの追加の薬剤及び少なくとも 1 つの薬学的に許容しうる担体又は賦形剤を含む、医薬配合剤。

【請求項 1 3 0】

前記少なくとも 1 つの追加の薬剤が、ウイルスセリンプロテアーゼ阻害剤、ウイルスポリメラーゼ阻害剤、ウイルスヘリカーゼ阻害剤、免疫調節剤、抗酸化剤、抗菌剤、治療ワクチン、肝臓保護剤、アンチセンス剤、H C V N S 2 / 3 プロテアーゼの阻害剤及び内部リボソーム導入部位 (I R E S) の阻害剤より選択される、請求項 1 2 8 記載の医薬配合剤。

10

【請求項 1 3 1】

前記少なくとも 1 つの追加の薬剤が、リバビリン及びインターフェロン α より選択される、請求項 1 2 6 記載の医薬配合剤。

【請求項 1 3 2】

前記化合物及び前記追加の薬剤が、連続投与に適切な投与単位形態である、請求項 1 2 9～1 3 0 のいずれか一項記載の医薬配合剤。

【請求項 1 3 3】

前記化合物及び前記追加の薬剤が、同時投与に適切な投与単位形態である、請求項 1 2 7～1 2 8 のいずれか一項記載の医薬配合剤。

【請求項 1 3 4】

ヒトにおける C 型肝炎ウイルス感染症を処置するための、請求項 1～1 2 5 のいずれか一項記載の化合物の使用。

20

【請求項 1 3 5】

少なくとも 1 つの追加の薬剤を投与することを更に含む、請求項 1 3 3 記載の使用。

【請求項 1 3 6】

前記少なくとも 1 つの追加の薬剤が、ウイルスセリンプロテアーゼ阻害剤、ウイルスポリメラーゼ阻害剤、ウイルスヘリカーゼ阻害剤、免疫調節剤、抗酸化剤、抗菌剤、治療ワクチン、肝臓保護剤、アンチセンス剤、H C V N S 2 / 3 プロテアーゼの阻害剤及び内部リボソーム導入部位 (I R E S) の阻害剤より選択される、請求項 1 3 4 記載の使用。

【請求項 1 3 7】

前記少なくとも 1 つの追加の薬剤が、リバビリン及びインターフェロン α より選択される、請求項 1 3 4 記載の使用。

30

【請求項 1 3 8】

医薬の製造のための、請求項 1～1 2 5 のいずれか一項記載の化合物の使用。

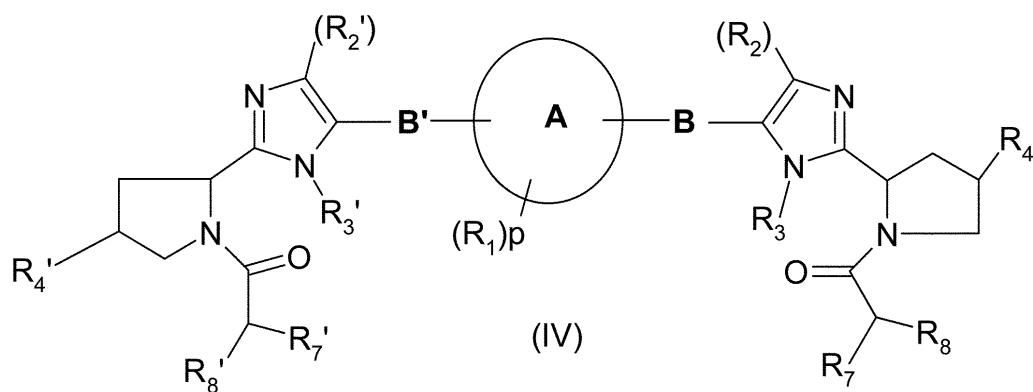
【請求項 1 3 9】

請求項 1～1 2 5 のいずれか一項に定義の少なくとも 1 つの化合物及び少なくとも 1 つの薬学的に許容しうる担体又は賦形剤を含む、医薬製剤。

【請求項 1 4 0】

請求項 4 9 記載の式 (I V) :

【化 2 3 3】

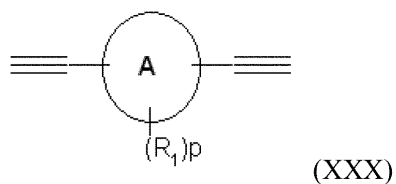


10

〔式中、A、B、B'、 R_1 、p、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_7 、 R_7' 、 R_8 、及び R_8' の各々は、請求項 49 に定義されたとおりである〕で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩の調製方法であって、

a) 式 (XXX) :

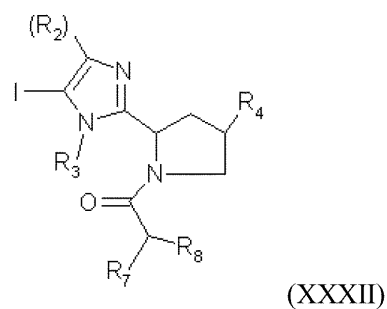
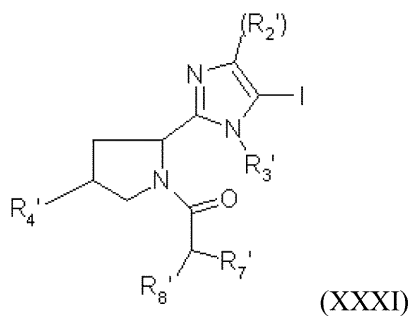
【化 2 3 4】



20

で示される化合物を、カップリング条件下、式 (XXXI) で示される化合物及び式 (XXXII) で示される化合物と接触させる工程 :

【化 2 3 5】



30

;そして

b) 場合によりアルキン基を水素化して、式 (IV) で示される化合物を得る工程を含む、方法。

40

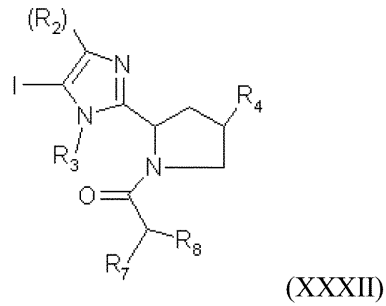
【請求項 1 4 1】

カップリング条件が、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロリド、ヨウ化銅、及びトリエチルアミンを含む、請求項 1 3 9 記載の方法。

【請求項 1 4 2】

式 (XXXI) :

【化 2 3 6】

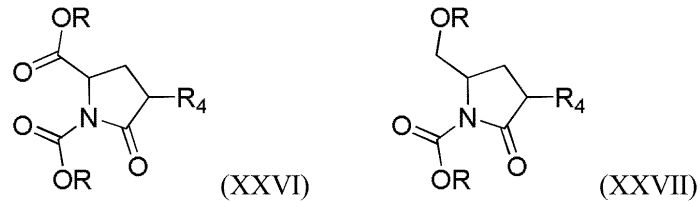


10

〔式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、及び R_8 の各々は、請求項47に定義のとおりである〕で示される化合物の調製方法であって、

a) 式(XXVI)で示される化合物を還元して、式(XXVII)で示される化合物を得る工程：

【化 2 3 7】

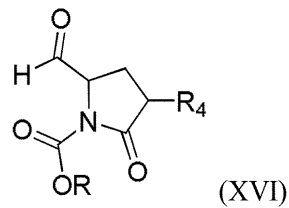


20

〔式中、各Rは、各々独立して、アルキル基である〕

g) 式(XXVII)で示される化合物を酸化して、式(XVI)で示される化合物を得る工程：

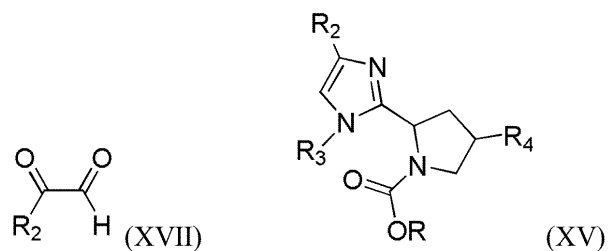
【化 2 3 8】



30

h) 式(XVI)で示される化合物を、式(XVII)で示される化合物と、そして場合により、式： R_3-LG 〔式中、LGは、脱離基である〕で示される化合物と、式(XV)で示される化合物を得るのに十分な反応条件下で接触させる工程：

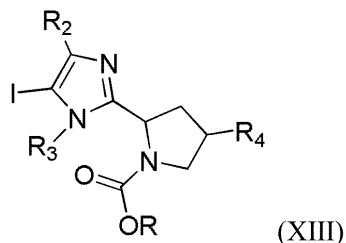
【化 2 3 9】



40

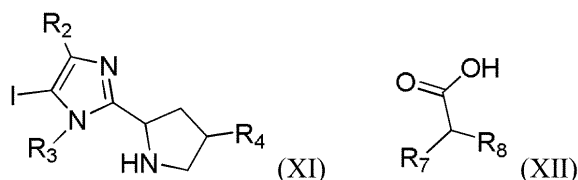
e) 式(XV)で示される化合物を、式(XIII)で示される化合物を得るのに十分な反応条件下でハロゲン化する工程：

【化 2 4 0】



f) 式 (X I I I) で示される化合物を、脱保護条件下、反応させて、式 (X I) で示される化合物を得る工程：

【化 2 4 1】



；そして

g) 式 (X I) で示される化合物を、式 (X X X I I) の化合物を与えるために、カップリング条件下、式 (X I I) で示される化合物と接触させて、式 (X X X I I) で示される化合物を得る工程を含む、方法。

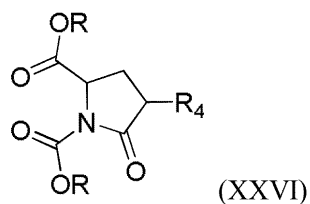
【請求項 1 4 3】

工程 g) の酸化が、2, 2, 6, 6-テトラメチル-ピペリジン-1-オキシド (TEMPO) を含む、請求項 1 4 1 記載の方法。

【請求項 1 4 4】

式 (X X V I)：

【化 2 4 2】

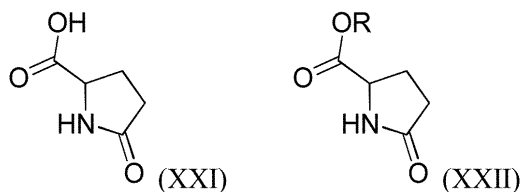


30

〔式中、R₄ は、請求項 4 7 で定義されたとおりであり、そして各 R は、各々独立して、アルキル基である〕で示される化合物の調製方法であって、

a) 式 (X X I) で示される化合物を、式 (X X I I) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下で接触させる工程：

【化 2 4 3】

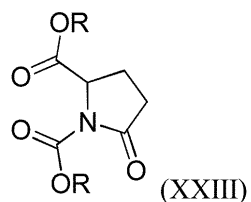


40

b) 式 (X X I I) で示される化合物を、式 (X X I I I) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下で接触させる工程：

50

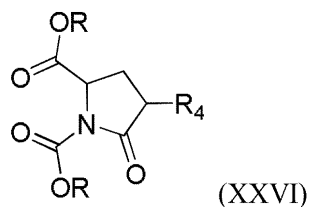
【化 2 4 4】



；そして

c) 式 (XXIII) で示される化合物を、式 (XXVI) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下で接触させて： 10

【化 2 4 5】

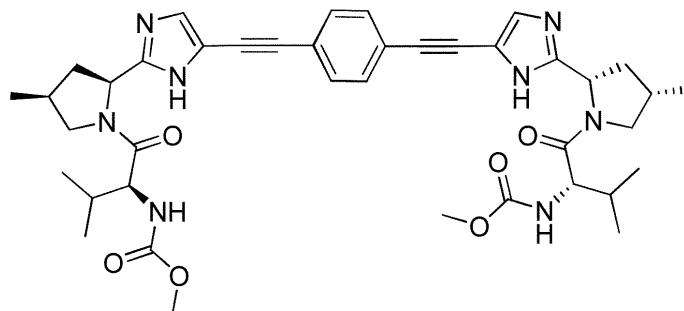


、式 (XXVI) を得る工程を含む、方法。 20

【請求項 1 4 5】

下記：

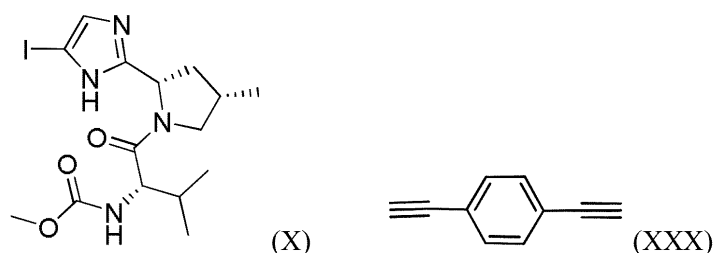
【化 2 4 6】



30

で示される ((S)-1-{(2S, 4S)-2-[5-(4-{2-[(2S, 4S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル}-フェニルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチルプロピル)-カルバミン酸メチルエステルの調製方法であって、式 (X) で示される化合物を、カップリング条件下、式 (XXX) で示される化合物と接触させて： 40

【化 2 4 7】



、((S)-1-{(2S, 4S)-2-[5-(4-{2-[(2S, 4S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル}-フェニルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチルプロピル)-カルバミン酸メチルエステルの調製方法であって、式 (X) で示される化合物を、カップリング条件下、式 (XXX) で示される化合物と接触させて： 50

(S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル}-フェニルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチルプロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得る工程を含む、方法。

【請求項146】

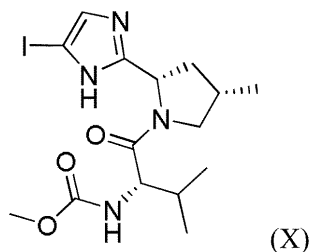
カップリング条件が、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロリド、ヨウ化銅、及びトリエチルアミンを含む、請求項144記載の方法。

【請求項147】

式(X)：

【化248】

10

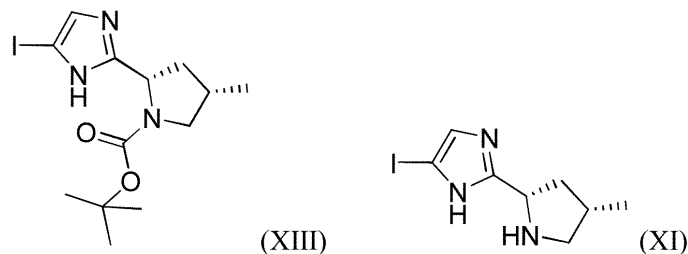


で示される化合物の調製方法であって、

a) 式(XIII)で示される化合物を、脱保護条件下、反応させて、式(XI)で示される化合物を得る工程：

20

【化249】

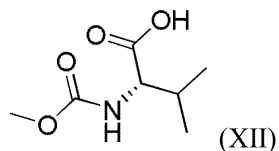


30

；そして

b) 式(XI)で示される化合物を、カップリング条件下、式(XIII)で示される化合物と接触させて：

【化250】



40

、式(X)で示される化合物を得る工程を含む、方法。

【請求項148】

工程b)のカップリング条件が、最初に、式(XIII)の化合物を、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HATU)及びジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)と接触させることを含む、請求項146記載の方法。

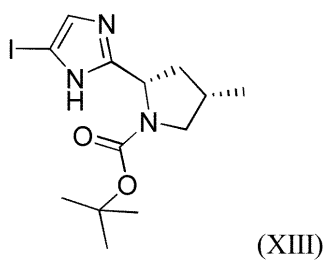
【請求項149】

工程a)の脱保護条件が、鉱酸を含む、請求項146記載の方法。

【請求項150】

50

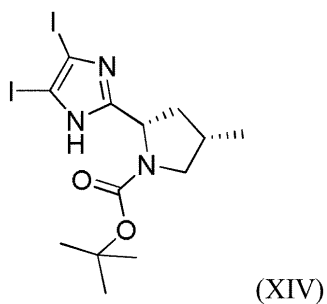
式 (X I I I) :
【化 2 5 1】



(XIII)

10

で示される化合物の調製方法であって、式 (X I V) :
【化 2 5 2】



(XIV)

20

で示される化合物を、式 (X I I I) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下で反応させる工程を含む、方法。

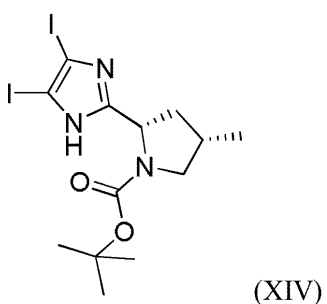
【請求項 1 5 1】

反応条件が、臭化メチルマグネシウムを含む、請求項 1 4 9 記載の方法。

【請求項 1 5 2】

式 (X I V) :

【化 2 5 3】



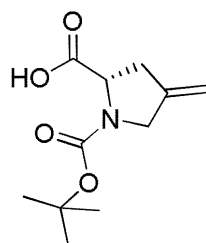
(XIV)

30

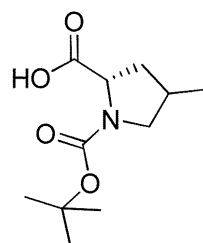
40

で示される、(2 S, 4 S) 立体配置を有する化合物の調製方法であって、
a) 式 (X X) で示される化合物を水素化して、式 (X I X) で示される化合物を得る工程：

【化 2 5 4】



(XX)

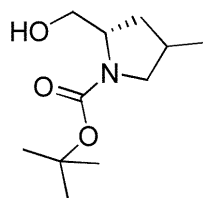


(XIX)

10

b) 式 (XIX) で示される化合物を還元して、式 (XIII) で示される化合物を得る工程：

【化 2 5 5】

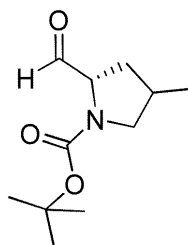


(XIII)

20

c) 式 (XIII) で示される化合物を酸化して、式 (XVI) で示される化合物を得る工程：

【化 2 5 6】

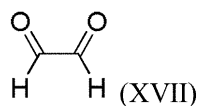


(XVI)

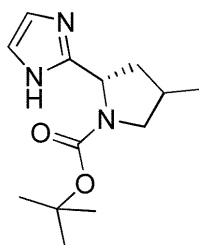
30

d) 式 (XVI) で示される化合物を、式 (XVII) で示される化合物と、式 (XV) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下で接触させる工程：

【化 2 5 7】



(XVII)

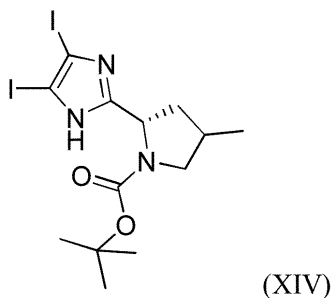


(XV)

40

e) 式 (XV) で示される化合物を、式 (XV) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下でハロゲン化する工程：

【化 2 5 8】



10

；そして

f) (2S, 4S) 及び (2S, 4R) ジアステレオマーの混合物を分離して、式 (XIV) で示される (2S, 4S) 立体配置を有する化合物を得る工程を含む、方法。

【請求項 1 5 3】

工程 f) の分離が、シリカゲルクロマトグラフィーを含む、請求項 1 4 9 記載の方法。

【請求項 1 5 4】

工程 e) の反応条件が、1-ヨードピロリジン-2, 5-ジオンを含む、請求項 1 4 9 記載の方法。

【請求項 1 5 5】

20

工程 c) の酸化が、2, 2, 6, 6-テトラメチルーピペリジン-1-オキシル (TEMPO) を含む、請求項 1 4 9 記載の方法。

【請求項 1 5 6】

工程 b) の還元が、ボランを含む、請求項 1 4 9 記載の方法。

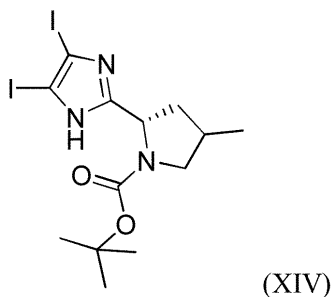
【請求項 1 5 7】

工程 a) の水素化が、酸化白金及び水素ガスを含む、請求項 1 4 9 記載の方法。

【請求項 1 5 8】

式 (XIV) :

【化 2 5 9】



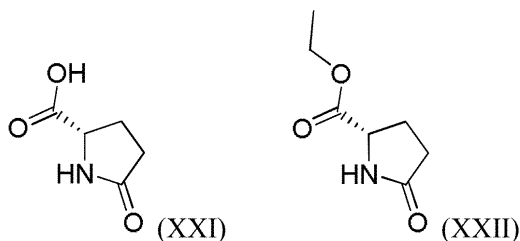
30

で示される、(2S, 4S) 立体配置を有する化合物の調製方法であって、

a) 式 (XXI) で示される化合物を、式 (XXII) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下で接触させる工程：

40

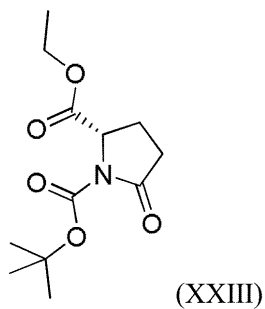
【化 2 6 0】



50

b) 式 (XXII) で示される化合物を、式 (XXIII) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下で接触させる工程：

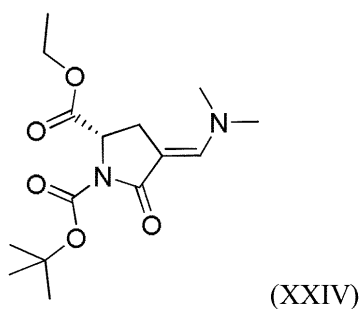
【化 261】



10

c) 式 (XXIII) で示される化合物を、1-tert-butoxy-N, N, N', N'-tetramethylmethanamineと、式 (XXIV) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下で接触させる工程：

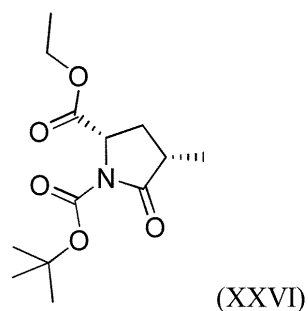
【化 262】



20

d) 式 (XXIV) で示される化合物を、式 (XXV) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下で反応させる工程：

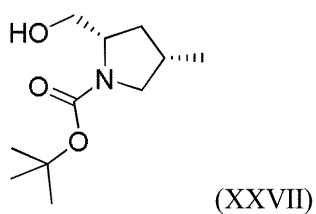
【化 263】



30

e) 式 (XXV) で示される化合物を還元して、式 (XXVI) で示される化合物を得る工程：

【化 264】

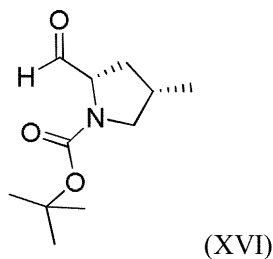


40

50

f) 式 (X X V I I) で示される化合物を酸化して、式 (X V I) で示される化合物を得る工程：

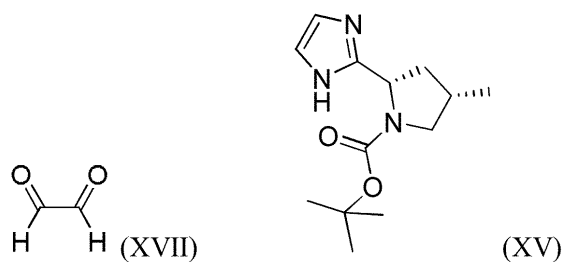
【化 2 6 5】



10

g) 式 (X V I) で示される化合物を、式 (X V I I) で示される化合物と、式 (X V) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下で接触させる工程：

【化 2 6 6】



20

；そして

h) 式 (X V) で示される化合物を、式 (X I V) で示される (2 S, 4 S) 立体配置を有する化合物を得るのに十分な反応条件下でハロゲン化する工程を含む、方法。

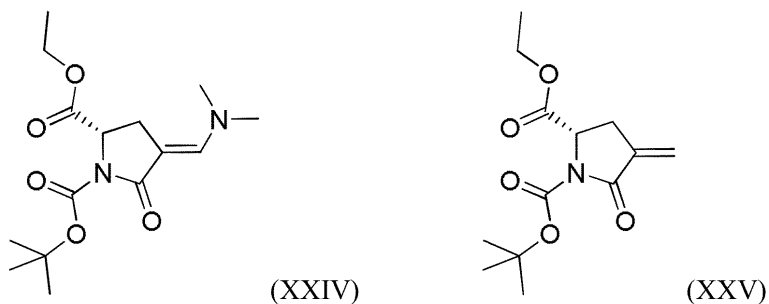
【請求項 1 5 9】

工程 d) の反応条件が、

30

a) 式 (X X I V) で示される化合物を、式 (X X V) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下で反応させる工程：

【化 2 6 7】

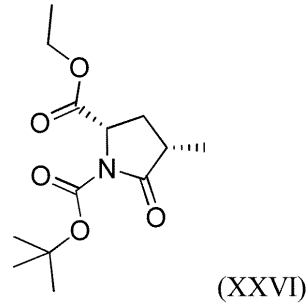


40

；そして

b) 式 (X X V) で示される化合物を水素化して、式 (X X V I) で示される化合物を得る工程：

【化 2 6 8】



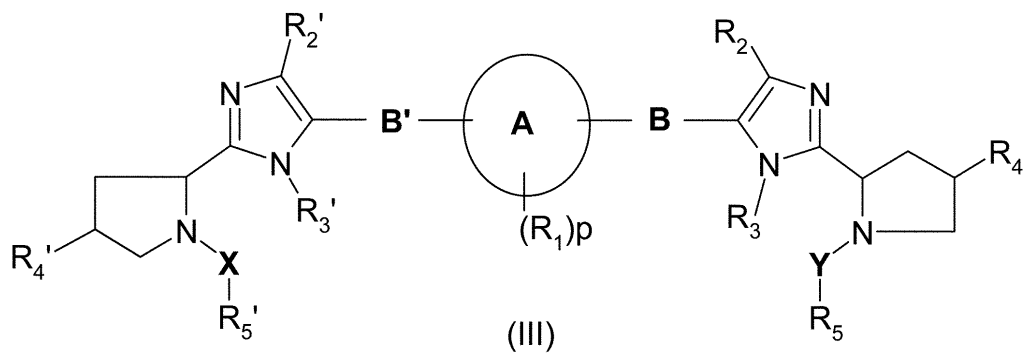
10

を含む、請求項 1 5 7 記載の方法。

【請求項 1 6 0】

式 (I I I) :

【化 2 6 9】



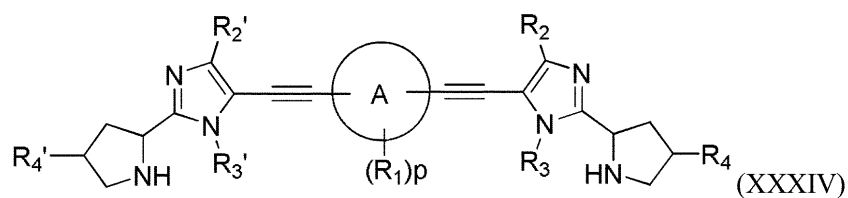
20

[式中、A、B、B'、 R^1 、p、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_7 、 R_7' 、 R_8 、及び R_8' の各々は、本明細書で定義されたとおりである]で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩の調製方法であって、

a) 式 (X X X I V) :

30

【化 2 7 0】



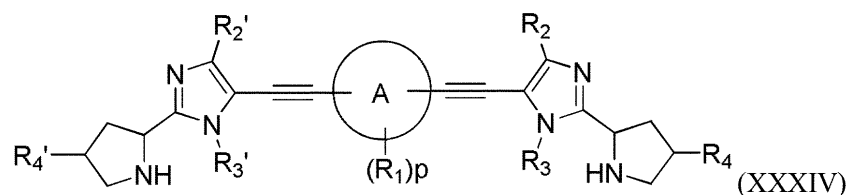
で示される化合物を、式 (I I I) の化合物を得るための反応条件下で、式： $R^5 - X - OH$ 及び／又は $R^5 - Y - OH$ の化合物と接触させる工程を含む、方法。

40

【請求項 1 6 1】

式 (X X X I V) :

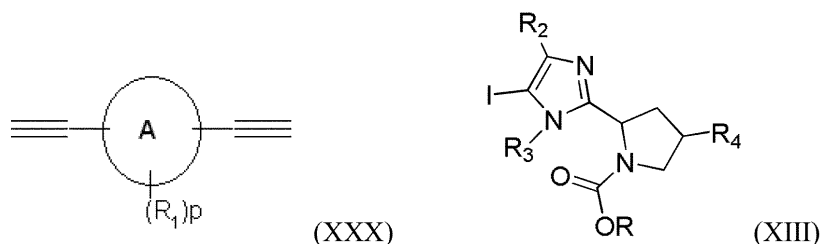
【化 2 7 1】



50

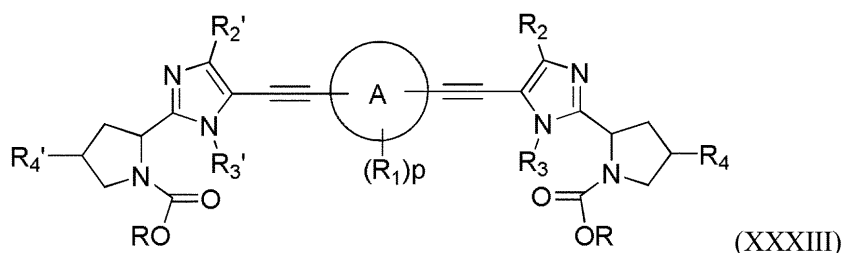
[式中、A、B、B'、R¹、p、R₂、R₂'、R₃、R₃'、R₄、R₄'、R₇、R₇'、R₈、及びR₈'の各々は、本明細書で定義されたとおりであり、そしてB及びB'、R₂及びR₂'、R₃及びR₃'、R₄及びR₄'、R₇及びR₇'、ならびにR₈及びR₈'の各々は、それぞれ同じである]で示される化合物の調製方法であって、
a) 式(XXX)で示される化合物を、式(XIII)で示される化合物と、カップリング条件下、接触させて：

【化272】



10

[式中、Rは、アルキル基である]
、式(XXXIII)で示される化合物を得る工程：
【化273】



20

b) 式(XXXIII)で示される化合物を、式(XXXIV)で示される化合物を得るための条件下で接触させる工程を含む、方法。

【請求項162】

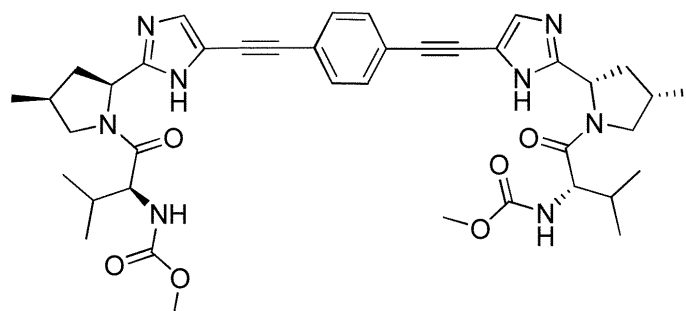
30

カップリング条件が、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロリド、ヨウ化銅、及びトリエチルアミンを含む、請求項156記載の方法。

【請求項163】

下記：

【化274】



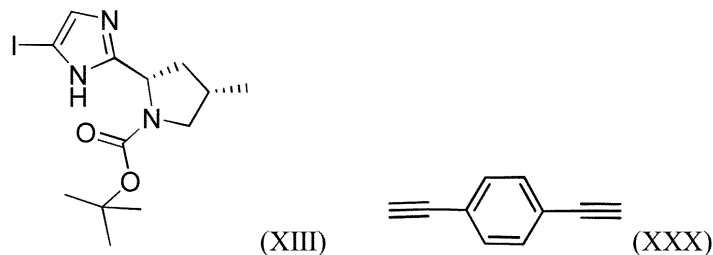
40

で示される((S)-1-{(2S,4S)-2-[5-(4-{2-[(2S,4S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル}-フェニルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチルプロピル)-カルバミン酸メチルエステルの調製方法であって、

50

a) 式 (X) の化合物を、カップリング条件下、式 (XXX) で示される化合物と接触させて：

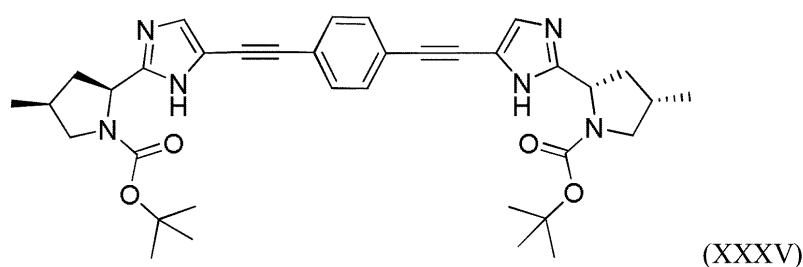
【化 2 7 5】



10

、式 (XXXV) で示される化合物を得る工程：

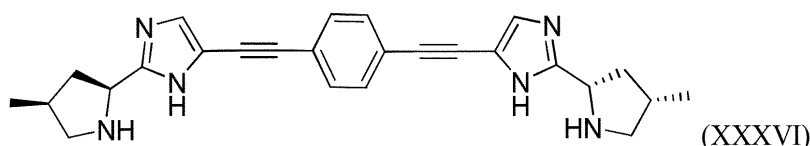
【化 2 7 6】



20

b) 式 (XXXV) で示される化合物を、式 (XXXVI) で示される化合物を得るための条件下で接触させる工程：

【化 2 7 7】



30

；そして

c) 式 (XXXVI) で示される化合物を、N-メトキシカルボニルバリンと、((S)-1-((2S, 4S)-2-([5-(4-((2S, 4S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル)-フェニルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチルプロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得るための反応条件下で接触させる工程を含む、方法。

40

【請求項 1 6 4】

工程 a) のカップリング条件が、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロリド、ヨウ化銅、及びトリエチルアミンを含む、請求項 1 5 8 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本願は、米国特許法第 1 1 9 条 (e) 項に基づき 2 0 0 9 年 1 2 月 2 4 日に出願された米国仮出願第 6 1 / 2 9 0, 0 3 0 号及び 2 0 1 0 年 3 月 2 4 日に出願された米国仮出願第 6 1 / 3 1 6, 9 9 8 号の利益を主張し、これらの両出願は参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。

50

【0002】

本発明は、新規な化合物、及び新規な化合物を用いるフラビウイルス（Flavivirus）感染症の治療又は予防のための方法に関する。

【背景技術】

【0003】

肝炎は世界中で起こる疾患である。他の原因も知られているが、この疾患は、一般にウイルス性である。ウイルス性肝炎が、中でも最も一般的な肝炎の形態である。ほぼ750,000人のアメリカ人が毎年、肝炎に罹患しており、そのうち、150,000人を超える人がC型肝炎ウイルス（「HCV」）に感染している。

【0004】

HCVは、フラビウイルス（Flaviviridae）科に属するプラス鎖RNAウイルスであり、ブタコレラウイルス及びウシウイルス性下痢症ウイルス（BVDV）のようなペスチウイルスと密接な関係がある。HCVは、相補的なマイナス鎖RNA鋳型の産生を通して複製されると考えられている。このウイルスは、効率的な培養複製系が欠如しているため、HCV粒子はプールされたヒト血漿から単離され、電子顕微鏡により直径約50～60nmであることが示された。HCVゲノムは、3009～3030個のアミノ酸から成るポリタンパク質をコードする約9,600bpの一本鎖プラスセンスRNAであり、このポリタンパク質は、翻訳と同時に及び翻訳後に切断され、成熟ウイルスタンパク質（コア、E1、E2、p7、NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B）となる。構造糖タンパクであるE1及びE2は、ウイルスの脂質エンベロープに組み込まれ、安定したヘテロ二量体を形成すると考えられている。また構造コアタンパク質は、ウイルスのRNAゲノムと相互作用し、ヌクレオカプシドを形成するとも考えられている。NS2～NS5まで名付けられた非構造タンパク質は、ポリメラーゼ、プロテアーゼ及びヘリカーゼを含む、ウイルス複製及びタンパク質プロセッシングに参与する酵素機能を有するタンパク質を含む。

【0005】

HCV汚染の主な原因は血液である。健康問題としてのHCV感染の重要性は、ハイリスクグループ内での有病率により説明される。例えば、西洋諸国において、血友病患者の60%～90%及び静注薬物乱用者の80%を超える人が、HCVに慢性的に感染している。静注薬物乱用者については、有病率は調査した母集団に応じて異なり、約28%から70%の範囲である。輸血後に伴う新しいHCV感染の割合は、供血者を選別する診断器具の進歩により、最近顕著に減少した。

【0006】

ペグ化インターフェロンとリバビリンの併用は、慢性HCV感染症のために選択される処置法である。この処置法は、最も流行している遺伝子型（1a及び1b）に感染した患者の大部分において、持続性ウイルス陰性化（SVR）をもたらさない。更に、重大な副作用により、現在の薬物投与遵守が妨げられ、ある患者においては用量低減又は中止が必要となる可能性がある。

【0007】

したがって、フラビウイルス感染症の治療又は予防において使用するための抗ウイルス剤の開発が強く求められている。

【0008】

一つの態様において、本発明は、式（I）：

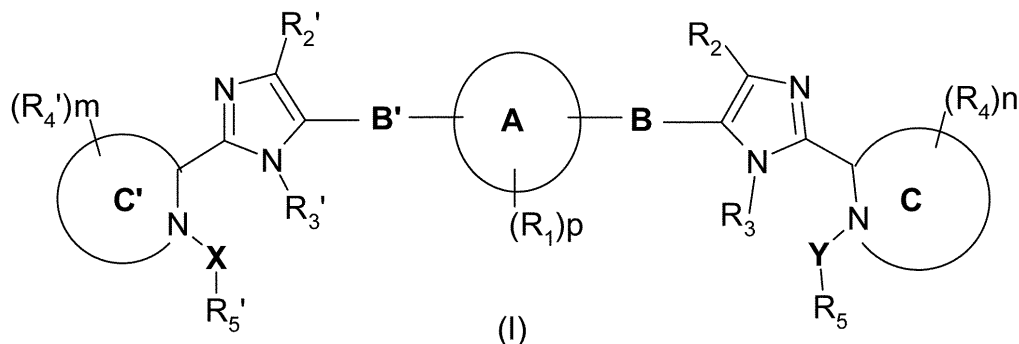
10

20

30

40

【化 1】



10

〔式中、

A は、 C_{6-14} アリール、4～12 員複素環、 C_{3-10} シクロアルキル、5～12 員ヘテロアリール、又は結合であり；

B 及び B' は、各々独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、又は C_{2-6} アルキニルであり；

C 及び C' は、各々独立して、4～7 員複素環であり；

R_1 は、H、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、 $-P(=O)OR_aOR_b$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、又は C_{1-6} ハロゲン化アルキルであるか、或いは R_1 の任意の 2 つの出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、5～7 シクロアルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）又は 5～7 員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で 1 回以上置換されている）を形成することができ、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は 4～18 員複素環－アルキルであり；

20

30

R_2 及び R_2' は、各々独立して、H、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_{1-3}OH$ 、 $-OR_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 C_{6-12} アリール、又は 5～12 員ヘテロアリールであり、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は 4～18 員複素環－アルキルであり；

40

R_3 及び R_3' は、各々独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、又は C_{2-6} アルキニルであり；

R_4 及び R_4' は、各々独立して、H、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシル、 C_{6-14} アリール、又は C_{1-4} アルコキシであり；

ここで、 R_4 の 2 つの出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、3～7 シクロアルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）又は 4～7 員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で 1 回以上置換されている）を形成することができ；

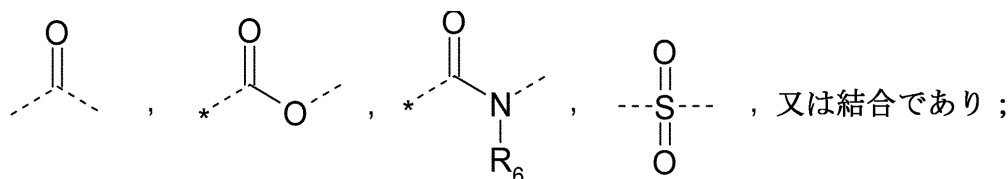
ここで、 R_4' の 2 つの出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、3～7 シクロアルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）又は

50

4～7員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている）を形成することができ；

X及びYは、各々独立して、

【化2】



10

（式中、星印（*）が付いている結合は、環C又はC'の窒素への結合を示す）；

R_5 及び R_5' は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{2-12} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{2-12} アルキニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{6-14} アリール（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、 C_{7-16} アラルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、5～12員ヘテロアリール（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、6～18員ヘテロアラルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、3～12員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている）、又は4～18員複素環ーアルキル（これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている）であり；

20

R_6 は、H、 C_{1-6} アルキル、もしくはハロゲン化 C_{1-6} アルキルであるか、又は R_6 もしくは R_6' と結合して、3～12員複素環を形成することができ；

m及びnは、各々独立して、0、1、2、3又は4であり；

pは、0、1、2、3又は4であり；

R^{10} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、又は $-P(=O)OR_aOR_b$ であり、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環ーアルキルであり；

30

R^{11} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、もしくは $-P(=O)OR_aOR_b$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環ーアルキルであり、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環ーアルキルであり；

40

R^{12} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)$

50

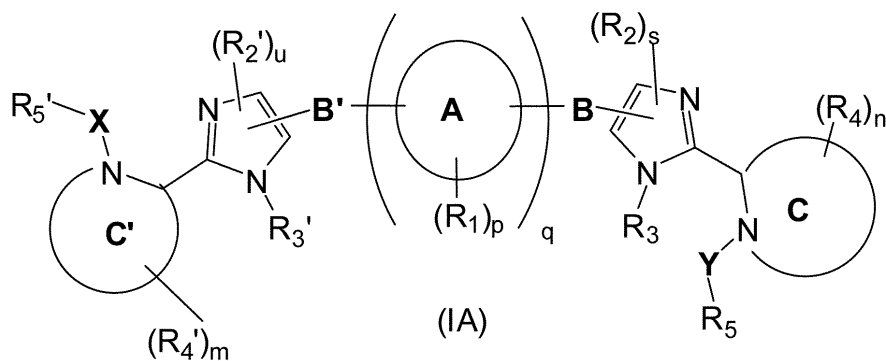
OR_a、-C(O)NR_aR_b、-C(=O)OH、-C(=O)R_a、-C(=NOR_c)R_a、-C(=NR_c)NR_aR_b、-NR_dC(=O)NR_aR_b、-NR_bC(=O)R_a、-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b、-NR_bC(=O)OR_a、-OC(=O)NR_aR_b、-OC(=O)R_a、-OC(=O)OR_a、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、-S(O)₀₋₃R_a、-SO₂NR_aR_b、-NR_bSO₂R_a、-NR_bSO₂NR_aR_b、もしくは-P(=O)OR_aOR_b、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₆₋₁₂アリール、C₇₋₁₆アラルキル、5~12員ヘテロアリール、6~18員ヘテロアラルキル、3~12員複素環、又は4~18員複素環-アルキルであり、ここで、R_a、R_b、R_c、及びR_dは、各々独立して、H、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₆₋₁₂アリール、C₇₋₁₆アラルキル、5~12員ヘテロアリール、6~18員ヘテロアラルキル、3~12員複素環、又は4~18員複素環-アルキルであり；

ここで、B、B'、R_a~R_d、R₁、R₂、R₂'、R₃、R₃'、R₄、R₄'、R¹⁰、R¹¹及びR¹²において原子価数が許す限り、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、複素環、又は複素環-アルキルの各々は、独立して、非置換であるか、又はハロゲン、-OR_a、オキソ、-NR_a、R_b、=NO-R_c、-C(=O)OR_a、-C(O)NR_a、R_b、-C(=O)OH、-C(=O)R_a、-C(=NOR_c)R_a、-C(=NR_c)NR_a、R_b、-NR_d、C(=O)NR_a、R_b、-NR_b、C(=O)R_a、-NR_d、C(=NR_c)NR_a、R_b、-NR_b、C(=O)OR_a、-OC(=O)NR_a、R_b、-OC(=O)R_a、-OC(=O)OR_a、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、-S(O)₀₋₃R_a、-SO₂NR_a、R_b、もしくは-NR_b、SO₂R_aで1回以上置換されており；ここで、R_a、R_b、R_c、及びR_dは、各々独立して、H又はC₁₋₁₂アルキルである]で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0009】

一つの態様において、本発明は、式(IA)：

【化3】



[式中、

各Aは、独立して、C₆₋₁₄アリール、4~12員複素環、C₃₋₁₀シクロアルキル、又はO及びSからなる群より選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する5~12員ヘテロアリールであり；ここで、qが2の場合、両方のA環は、フェニルではなく；

B及びB'は、各々独立して、存在しないか、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、又はC₂₋₆アルキニルであり；ここで、qが1の場合、B及びB'の少なくとも1つは、存在せず；

C及びC'は、各々独立して、4~7員複素環であり；

R₁は、ハロゲン、-OR_a、-NR_aR_b、-C(=O)OR_a、-C(O)NR_aR_b、-C(=O)OH、-C(=O)R_a、-C(=NOR_c)R_a、-C(=NR_c)NR_aR_b、-NR_dC(=O)NR_aR_b、-NR_bC(=O)R_a、-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b、-NR_bC(=O)OR_a、-OC(=O)NR_aR_b、-OC(=O)R_a、-OC(=O)OR_a、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、-S(O)₀₋₃R_a、-SO₂NR_aR_b、-NR_bSO₂R_a、-NR_bSO₂NR_aR_b、もしくは-P(=O)OR_aOR_b、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₆₋₁₂アリール、C₇₋₁₆アラルキル、5~12員ヘテロアリール、6~18員ヘテロアラルキル、3~12員複素環、又は4~18員複素環-アルキルであり；

) NR_aR_b 、 $-\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_d\text{C}(=\text{NR}_c)\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-\text{S}(\text{O})_0-3\text{R}_a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_b\text{SO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_b\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{P}(=\text{O})\text{OR}_a\text{OR}_b$ 、 C_{1-6} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{2-6} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{2-6} アルキニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）であるか、或いは R_1 の任意の2つの出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、5～7シクロアルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）又は5～7員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている）を形成することができ；

R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、各々独立して、 H 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルであり；

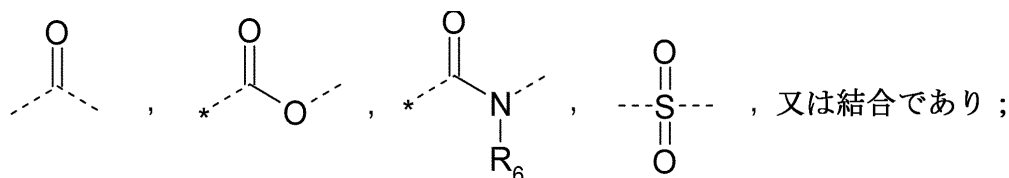
R_2' 及び R_2 は、独立して、ハロゲン、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル、 $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{OH}$ 、 $-\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 C_{6-12} アリール、又は5～12員ヘテロアリールであり；

R_3 及び R_3' は、各々独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{OH}$ 、 C_{2-6} アルケニル、又は C_{2-6} アルキニルであり；

R_4 及び R_4' は、各々独立して、ハロゲン、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{OH}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル、ヒドロキシル、 C_{6-14} アリール、又は C_{1-6} アルコキシであり；ここで、 R_4 の2つの出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、 C_{1-6} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、3～7シクロアルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）又は4～7員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている）を形成することができ；ここで、 R_4' の2つの出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、 C_{1-6} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、3～7シクロアルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）又は4～7員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている）を形成することができ；

X 及び Y は、各々独立して、

【化4】



（式中、星印（*）は、環 C 又は C' の窒素への結合点を示す）；

R_5 及び R_5' は、各々独立して、 H 、 C_{1-18} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{2-12} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{2-12} アルキニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{6-14} アリール（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、 C_{7-16} アラルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、5～12員ヘテロアリール（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、6～18員ヘテロアラルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、3～12員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている）、又は4～18員複素環－アルキル（これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている）であり；

R_6 は、H、 C_{1-6} アルキル、又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルであり；

m 及び n は、各々独立して、0、1、2、3 又は 4 であり；

p は、0、1、2、3 又は 4 であり；

q は、1 又は 2 であり；

u は、0 又は 1 であり；

s は、0 又は 1 であり；

R^{10} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、又は $-P(=O)OR_aOR_b$ であり；

R^{11} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、もしくは $-P(=O)OR_aOR_b$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は 4～18 員複素環－アルキルであり；そして

R^{12} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、もしくは $-P(=O)OR_aOR_b$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は 4～18 員複素環－アルキルである」で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0010】

式 (I) 又は (IA) に関する更なる実施態様によれば、 C と C' との間の距離は、約 $16 \text{ \AA}$ ～ 約 $24 \text{ \AA}$ の長さである。

【0011】

別の態様において、患者におけるフラビウイルス感染症を治療又は予防するための方法であって、患者に、治療有効量の本発明の化合物、組成物又は組み合わせを投与することを含む方法が提供される。

【0012】

別の態様において、本発明の少なくとも 1 つの化合物及び少なくとも 1 つの薬学的に許容しうる担体又は賦形剤を含む、医薬組成物が提供される。

【0013】

別の態様において、本発明の化合物、ならびにウイルスセリンプロテアーゼ阻害剤、ウイルスポリメラーゼ阻害剤、ウイルスヘリカーゼ阻害剤、免疫調節剤、抗酸化剤、抗菌剤、治療ワクチン、肝臓保護剤、アンチセンス剤、HCV NS2/3 プロテアーゼの阻害剤及び内部リボソーム導入部位 (IRES) の阻害剤より選択される 1 つ以上の追加の薬剤を含む、組み合わせが提供される。

10

20

30

40

50

【0014】

更なる態様において、ヒトにおけるフラビウイルス感染症を治療又は予防するための、本発明の化合物、組成物又は組み合わせの使用が提供される。

【0015】

更に別の態様において、ヒトにおけるフラビウイルス感染症を治療又は予防するための医薬の製造用の、本発明の化合物、組成物又は組み合わせの使用が提供される。

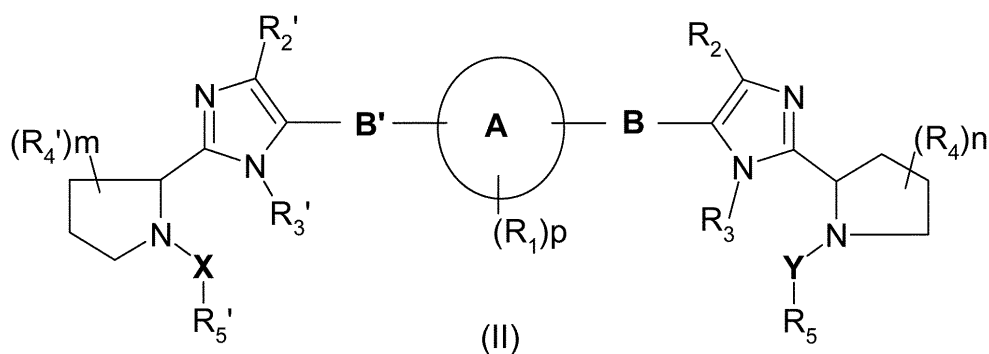
【0016】

一つの実施態様において、本発明の化合物は、下記の実施態様が、独立して又は組み合わせられてのいずれかで存在するようなものを含む。

【0017】

更なる実施態様によれば、本発明の化合物は、式（II）：

【化5】

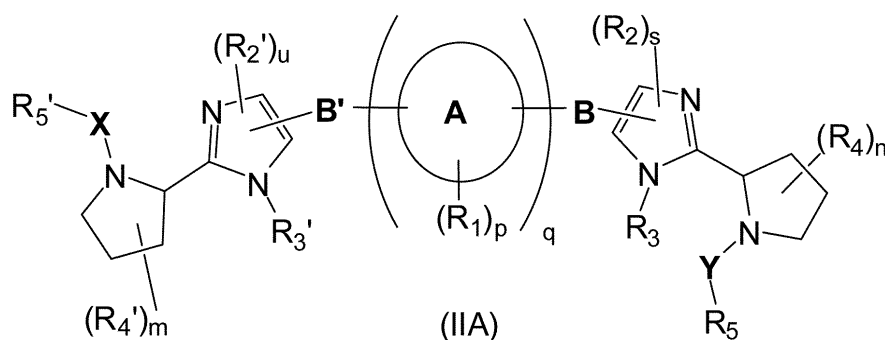


〔式中、A、B、B'、 R^1 、p、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、X、及びYの各々は、式（I）について定義されたとおりである〕で表されるか、又はその薬学的に許容しうる塩である。

【0018】

更なる実施態様によれば、本発明の化合物は、式（IIA）：

【化6】



〔式中、q、u、s、A、B、B'、 R^1 、p、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、m、n、X、及びYの各々は、式（IA）について定義されたとおりである〕で表されるか、又はその薬学的に許容しうる塩である。

【0019】

更なる実施態様によれば、本発明の化合物は、式（III）：

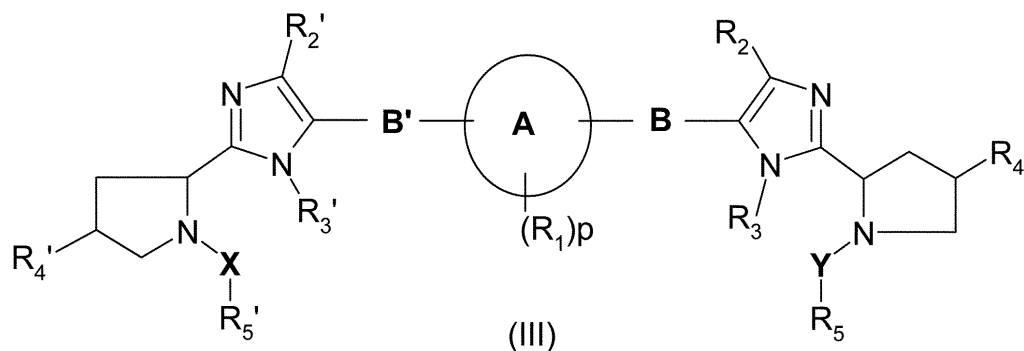
10

20

30

40

【化 7】



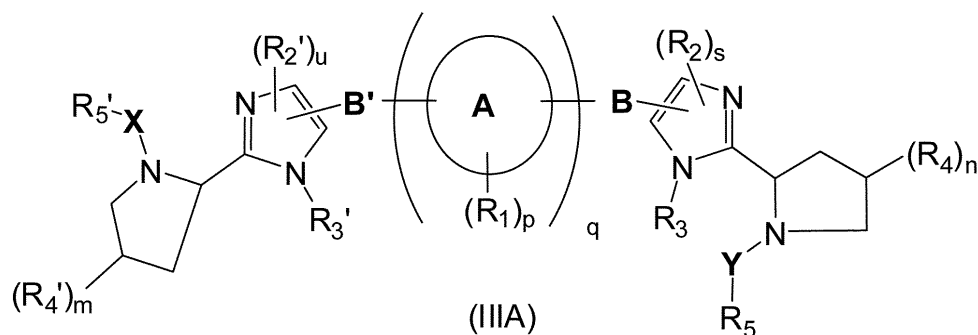
10

〔式中、A、B、B'、 R^1 、p、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、X、及びYの各々は、式（I）について定義されたとおりである〕で表されるか、又はその薬学的に許容しうる塩である。

【0020】

更なる実施態様によれば、本発明の化合物は、式（IIIA）：

【化 8】



20

〔式中、

30

各Aは、独立して、 C_{6-14} アリール、4～12員複素環、 C_{3-10} シクロアルキル、又は5～12員ヘテロアリールであり；

B及びB'は、各々独立して、存在しないか、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、又は C_{2-6} アルキニルであり；ここで、qが1の場合、B及びB'の少なくとも1つは、存在せず；

R_1 は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、 $-P(=O)OR_aOR_b$ 、 C_{1-6} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{2-6} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{2-6} アルキニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）であるか、或いは R_1 の任意の2つの出現は、それらが結合している原子と一緒に、5～7シクロアルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）又は5～7員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている）を形成することができ；

40

R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d 、 $R_a \sim R_d$ は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラ

50

ルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルであり；

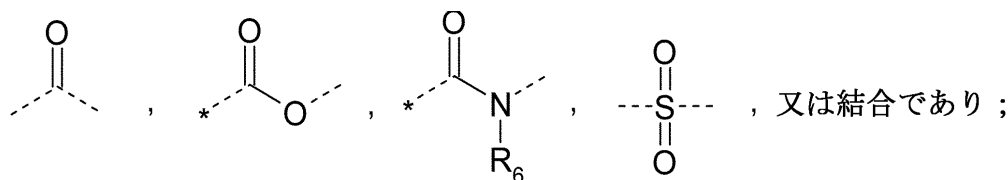
R_2' 及び R_2 は、独立して、H、ハロゲン、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル、 $-(CH_2)_{1-6}OH$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 C_{6-12} アリール、又は5～12員ヘテロアリールであり；

R_3 及び R_3' は、各々独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_{1-6}OH$ 、 C_{2-6} アルケニル、又は C_{2-6} アルキニルであり；

R_4 及び R_4' は、各々独立して、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-(CH_2)_{1-6}OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル、 C_{6-14} アリール、又は C_{1-6} アルコキシであり；ここで、 R_4 の2つの出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、 C_{1-6} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、4～7シクロアルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）又は4～7員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている）を形成することができ；ここで、 R_4' の2つの出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、 C_{1-6} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、3～7シクロアルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）又は4～7員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている）を形成することができ；ここで、 $R_a \sim R_b$ は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルであり；

X 及び Y は、各々独立して、

【化9】



（式中、星印（*）は、環C又はC'の窒素への結合点を示す）；

R_5 及び R_5' は、各々独立して、H、 C_{1-18} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{2-12} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{2-12} アルキニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{6-14} アリール（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、 C_{7-16} アラルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、5～12員ヘテロアリール（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、6～18員ヘテロアラルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、3～12員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている）、又は4～18員複素環－アルキル（これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている）であり；

R_6 は、H、 C_{1-6} アルキル、又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルであり；

m 及び n は、正の整数であり、そして組み合わせた場合、1、2、3、又は4であり（但し、m 及び n の各々は、3又は4ではない）；

p は、0、1、2、3又は4であり；

q は、1又は2であり；

u は、0又は1であり；

s は、0又は1であり；

R^{10} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC($

=O) R_a 、 $-NR_d C(=NR_c) NR_a R_b$ 、 $-NR_b C(=O) OR_a$ 、 $-OC(=O) NR_a R_b$ 、 $-OC(=O) R_a$ 、 $-OC(=O) OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3} R_a$ 、 $-SO_2 NR_a R_b$ 、 $-NR_b SO_2 R_a$ 、 $-NR_b SO_2 NR_a R_b$ 、又は $-P(=O) OR_a OR_b$ であり；

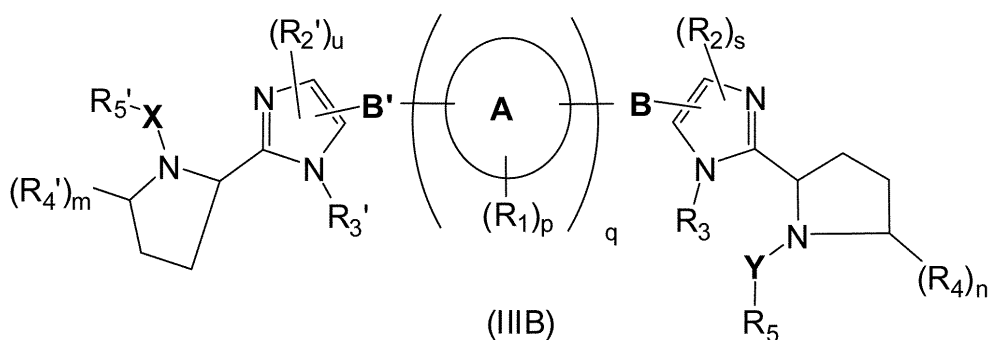
R^{11} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_a R_b$ 、 $-C(=O) OR_a$ 、 $-C(O) NR_a R_b$ 、 $-C(=O) OH$ 、 $-C(=O) R_a$ 、 $-C(=NOR_c) R_a$ 、 $-C(=NR_c) NR_a R_b$ 、 $-NR_d C(=O) NR_a R_b$ 、 $-NR_b C(=O) R_a$ 、 $-NR_d C(=NR_c) NR_a R_b$ 、 $-NR_b C(=O) OR_a$ 、 $-OC(=O) NR_a R_b$ 、 $-OC(=O) R_a$ 、 $-OC(=O) OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3} R_a$ 、 $-SO_2 NR_a R_b$ 、 $-NR_b SO_2 R_a$ 、 $-NR_b SO_2 NR_a R_b$ 、もしくは $-P(=O) OR_a OR_b$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルであり；そして

R^{12} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_a R_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O) OR_a$ 、 $-C(O) NR_a R_b$ 、 $-C(=O) OH$ 、 $-C(=O) R_a$ 、 $-C(=NOR_c) R_a$ 、 $-C(=NR_c) NR_a R_b$ 、 $-NR_d C(=O) NR_a R_b$ 、 $-NR_b C(=O) R_a$ 、 $-NR_d C(=NR_c) NR_a R_b$ 、 $-NR_b C(=O) OR_a$ 、 $-OC(=O) NR_a R_b$ 、 $-OC(=O) R_a$ 、 $-OC(=O) OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3} R_a$ 、 $-SO_2 NR_a R_b$ 、 $-NR_b SO_2 R_a$ 、 $-NR_b SO_2 NR_a R_b$ 、もしくは $-P(=O) OR_a OR_b$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである」で表されるか、又はその薬学的に許容しうる塩である。

【0021】

更なる実施態様によれば、本発明の化合物は、式 (III B)：

【化10】



[式中、

各Aは、独立して、 C_{6-14} アリール、4～12員複素環、 C_{3-10} シクロアルキル、又は5～12員ヘテロアリールであり、ここで、qが、2の場合、両方のA環は、フェニルではなく；

B及びB'は、各々独立して、存在しないか、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、又は C_{2-6} アルキニルであり；ここで、qが、1の場合、B及びB'の少なくとも1つは、存在せず；

R_1 は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_a R_b$ 、 $-C(=O) OR_a$ 、 $-C(O) NR_a R_b$ 、 $-C(=O) OH$ 、 $-C(=O) R_a$ 、 $-C(=NOR_c) R_a$ 、 $-C(=NR_c) NR_a R_b$ 、 $-NR_d C(=O) NR_a R_b$ 、 $-NR_b C(=O) R_a$ 、 $-NR_d C(=NR_c) NR_a R_b$ 、 $-NR_b C(=O) OR_a$ 、 $-OC(=O) NR_a R_b$ 、 $-OC$

(=O) R_a、-O C(=O) O R_a、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、-S(O)₀₋₃ R_a、-S O₂ N R_a R_b、-N R_b S O₂ R_a、-N R_b S O₂ N R_a R_b、-P(=O) O R_a O R_b、C₁₋₆ アルキル（これは、非置換であるか又は R^{1 0} で 1 回以上置換されている）、C₂₋₆ アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{1 0} で 1 回以上置換されている）、C₂₋₆ アルキニル（これは、非置換であるか又は R^{1 0} で 1 回以上置換されている）であるか、或いは R₁ の任意の 2 つの出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、5～7 シクロアルキル（これは、非置換であるか又は R^{1 1} で 1 回以上置換されている）又は 5～7 員複素環（これは、非置換であるか又は R^{1 2} で 1 回以上置換されている）を形成することができ；

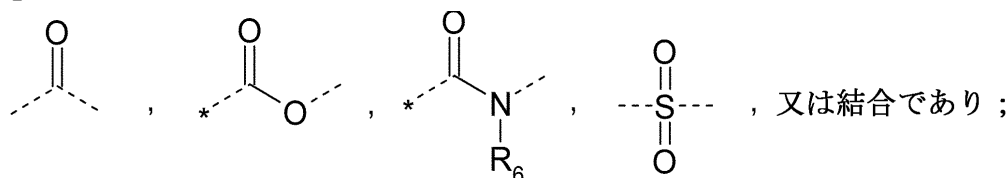
R_a、R_b、R_c、及び R_d は、各々独立して、H、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、C₆₋₁₂ アリール、C₇₋₁₆ アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は 4～18 員複素環-アルキルであり；

R₂' 及び R₂ は、独立して、H、ハロゲン、C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₆ ハロゲン化アルキル、-(CH₂)₁₋₆ OH、-N R_b C(=O) R_a、C₆₋₁₂ アリール、又は 5～12 員ヘテロアリールであり；

R₃ 及び R₃' は、各々独立して、H、C₁₋₆ アルキル、-(CH₂)₁₋₆ OH、C₂₋₆ アルケニル、又は C₂₋₆ アルキニルであり；

R₄ 及び R₄' は、各々独立して、ハロゲン、-N R_a R_b、-C(O) N R_a R_b、-(CH₂)₁₋₆ OH、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロゲン化アルキル、ヒドロキシル、又は C₁₋₆ アルコキシであり；ここで、R₄ の 2 つの出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、C₁₋₆ アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{1 0} で 1 回以上置換されている）、3～7 シクロアルキル（これは、非置換であるか又は R^{1 1} で 1 回以上置換されている）又は 4～7 員複素環（これは、非置換であるか又は R^{1 2} で 1 回以上置換されている）を形成することができ；ここで、R₄' の 2 つの出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、C₁₋₆ アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{1 0} で 1 回以上置換されている）、3～7 シクロアルキル（これは、非置換であるか又は R^{1 1} で 1 回以上置換されている）又は 4～7 員複素環（これは、非置換であるか又は R^{1 2} で 1 回以上置換されている）を形成することができ；ここで、R_a～R_b は、各々独立して、H、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、C₆₋₁₂ アリール、C₇₋₁₆ アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は 4～18 員複素環-アルキルであり；

X 及び Y は、各々独立して、
【化 11】



（式中、星印（*）は、環 C 又は C' の窒素への結合点を示す）；

R₅ 及び R₅' は、各々独立して、H、C₁₋₁₈ アルキル（これは、非置換であるか又は R^{1 0} で 1 回以上置換されている）、C₂₋₁₂ アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{1 0} で 1 回以上置換されている）、C₂₋₁₂ アルキニル（これは、非置換であるか又は R^{1 0} で 1 回以上置換されている）、C₆₋₁₄ アリール（これは、非置換であるか又は R^{1 1} で 1 回以上置換されている）、C₇₋₁₆ アラルキル（これは、非置換であるか又は R^{1 1} で 1 回以上置換されている）、5～12 員ヘテロアリール（これは、非置換であるか又は R^{1 1} で 1 回以上置換されている）、6～18 員ヘテロアラルキル（これは、非置換であるか又は R^{1 1} で 1 回以上置換されている）、3～12 員複素環（これは、非置換であるか又は R^{1 2} で 1 回以上置換されている）、又は 4～18 員複素環-ア

ルキル（これは、非置換であるか又は R^{12} で 1 回以上置換されている）であり；

R_6 は、H、 C_{1-6} アルキル、又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルであり；

m 及び n は、組み合わされて、各々独立して、1、2、3、又は 4 であり；

p は、0、1、2、3 又は 4 であり；

q は、1 又は 2 であり；

u は、0 又は 1 であり；

s は、0 又は 1 であり；

R^{10} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、又は $-P(=O)OR_aOR_b$ であり；

R^{11} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、もしくは $-P(=O)OR_aOR_b$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は 4～18 員複素環－アルキルであり；そして

R^{12} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、もしくは $-P(=O)OR_aOR_b$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は 4～18 員複素環－アルキルである」で表されるか、又はその薬学的に許容しうる塩である。

【0022】

特記がない限り、変数 A、B、B'、 R_1 、p、q、 R_2 、 R_2' 、s、u、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、m、n、 R_5 、 R_5' 、X、Y、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_{10} 、 R_{11} 、及び R_{12} に関して本明細書において開示されている更なる実施態様の各々を、変数が出現する任意の及びすべての構造式に適用するということが理解される。

【0023】

更なる実施態様によれば、各 A は、独立して、シクロプロピル、シクロヘキシル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペラジニル、ピペラジニル、フェニル、ナフタレニル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ジヒドロベンゾジオキシン、チエノフラニル、チエノチエニル、チエノピロリル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、又はトリアゾリルであり；そしてここで、各 A は、独立して、 $(R_1)_p$ で置換されている。

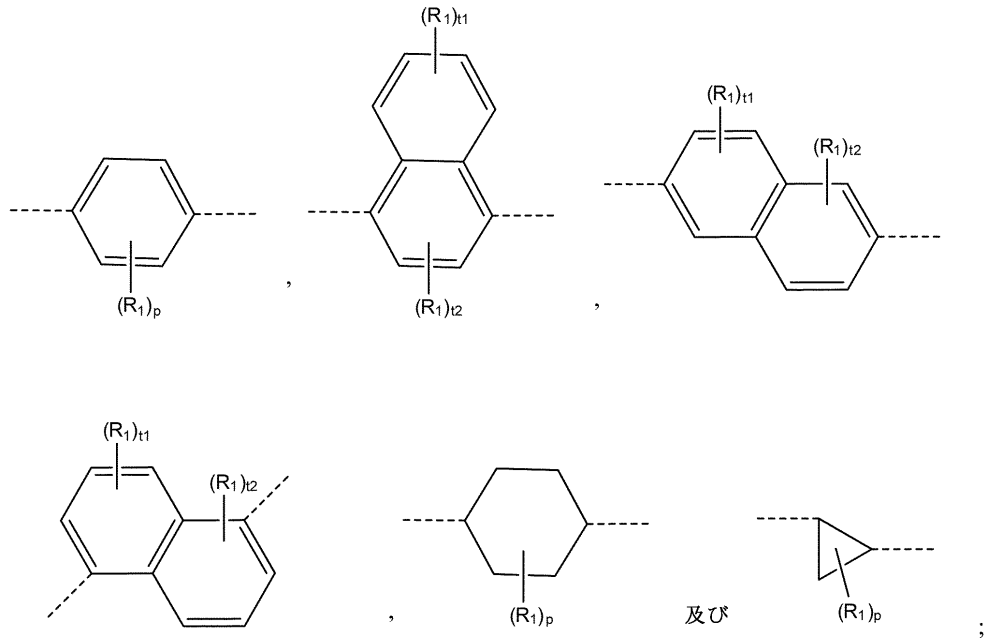
【0024】

更なる実施態様によれば、各Aは、独立して、シクロプロピル、シクロヘキシル、フェニル、又はナフタレニルであり、ここで、各Aは、独立して、 $(R_1)_p$ で置換されている。

【0025】

更なる実施態様によれば、Aは、独立して、下記：

【化12】

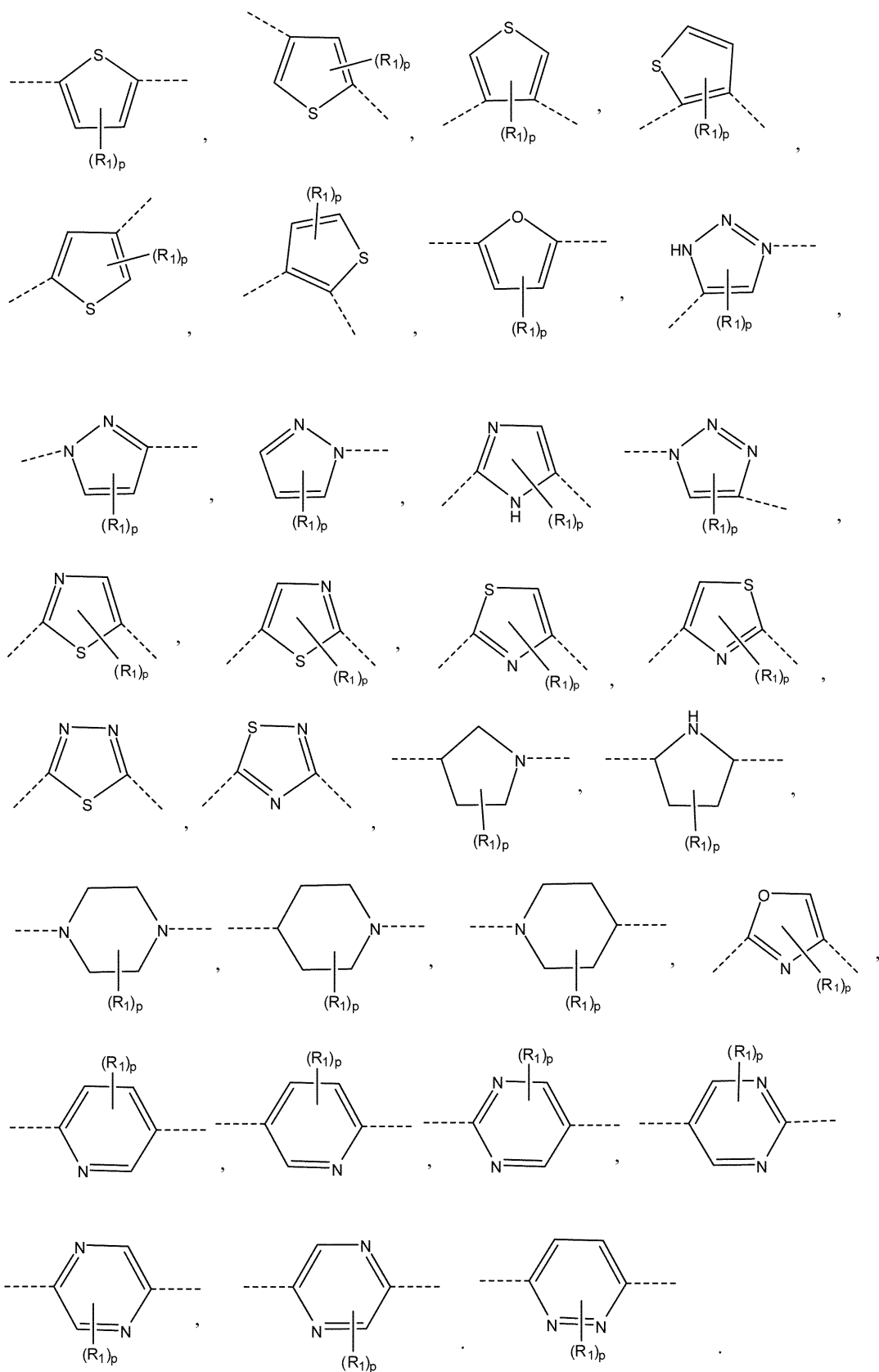


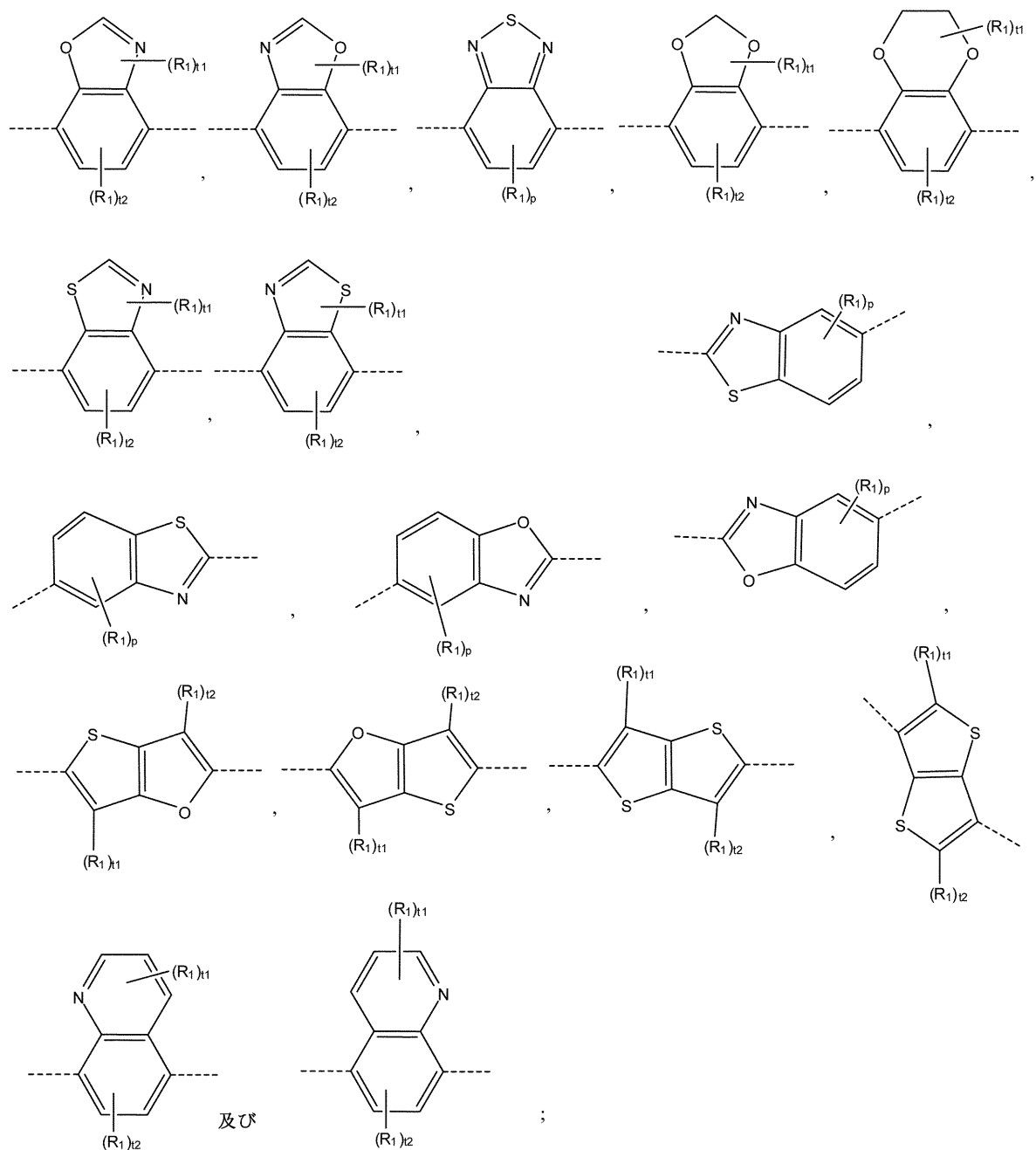
からなる群より選択され、そして $t_1 + t_2 = p$ である。

【0026】

更なる実施態様によれば、Aは、独立して、下記：

【化 1 3】





10

20

30

からなる群より選択され、そして $t_1 + t_2 = p$ である。

【0027】

更なる実施態様によれば、各Aは、独立して、5～12員ヘテロアリール（ここで、ヘテロ原子は、酸素及び硫黄からなる群より選択される）であり；ここで、各Aは、独立して、 $(R_1)_p$ で置換されている。

40

【0028】

更なる実施態様によれば、Aは、独立して、ピペラジニル (piperazinyl)、ピペラジニル (piperadinyl)、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル、ピロリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、チエノフラニル、チエノチエニル、キノリニル、又はトリアゾリルである。

【0029】

更なる実施態様によれば、Aは、フェニル、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、トリ

50

アゾール、ナフタレン、チエノ〔3, 2-b〕チオフェン、ベンゾ〔c〕〔1, 2, 5〕チアジアゾール、キノリン、又はベンゾ〔b〕チオフェンである。

【0030】

更なる実施態様によれば、Aは、フェニル、チオフェン、チエノ〔3, 2-b〕チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ナフチル、ベンゾ〔1, 3〕ジオキサソール、ベンゾオキサゾール、又はトリアゾールである。

【0031】

更なる実施態様によれば、Aは、フェニル、チオフェン、チエノ〔3, 2-b〕チオフェン、ナフチル、ベンゾ〔1, 3〕ジオキサソール、又はベンゾオキサゾールである。

【0032】

更なる実施態様によれば、Aは、フェニル、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、又はトリアゾールである。

【0033】

更なる実施態様によれば、Aは、フェニル又はチエノ〔3, 2-b〕チオフェンである。

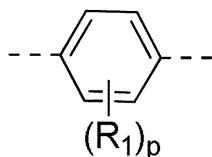
【0034】

更なる実施態様によれば、Aは、フェニル又はチオフェンである。

【0035】

更なる実施態様によれば、Aは、下記：

【化14】

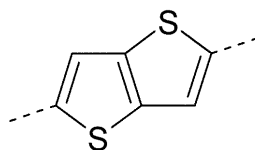


である。

【0036】

更なる実施態様によれば、Aは、下記：

【化15】

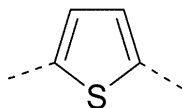


である。

【0037】

更なる実施態様によれば、Aは、下記：

【化16】

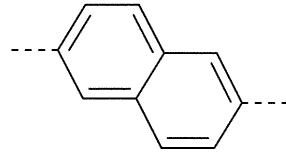


である。

【0038】

更なる実施態様によれば、Aは、下記：

【化 1 7】



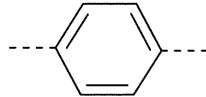
である。

【0 0 3 9】

更なる実施態様によれば、A は、下記：

10

【化 1 8】



である。

【0 0 4 0】

更なる実施態様によれば、式 (I)、(II)、(III)、(IV) 又は (V) 中の A は、結合である。

20

【0 0 4 1】

更なる実施態様によれば、式 (IA)、(IIA)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、又は (VA) 中の B 及び B' は、独立して、存在しないか、C₁ - 6 アルキル又は C₂ - 6 アルキニルである。

【0 0 4 2】

更なる実施態様によれば、式 (IA)、(IIA)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、又は (VA) 中の B 及び B' は、独立して、存在しないか、-(CH₂)₂- 又は -(C≡C)- である。

【0 0 4 3】

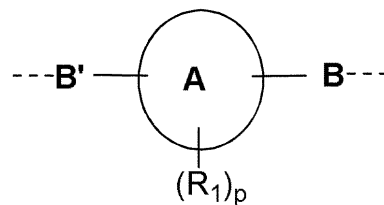
更なる実施態様によれば、式 (IA)、(IIA)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、又は (VA) 中の B 及び B' は、独立して、存在しないか、又は -(C≡C)- である。

30

【0 0 4 4】

更なる実施態様によれば、式 (I)、(II)、(III)、(IV) 又は (V) 中の下記：

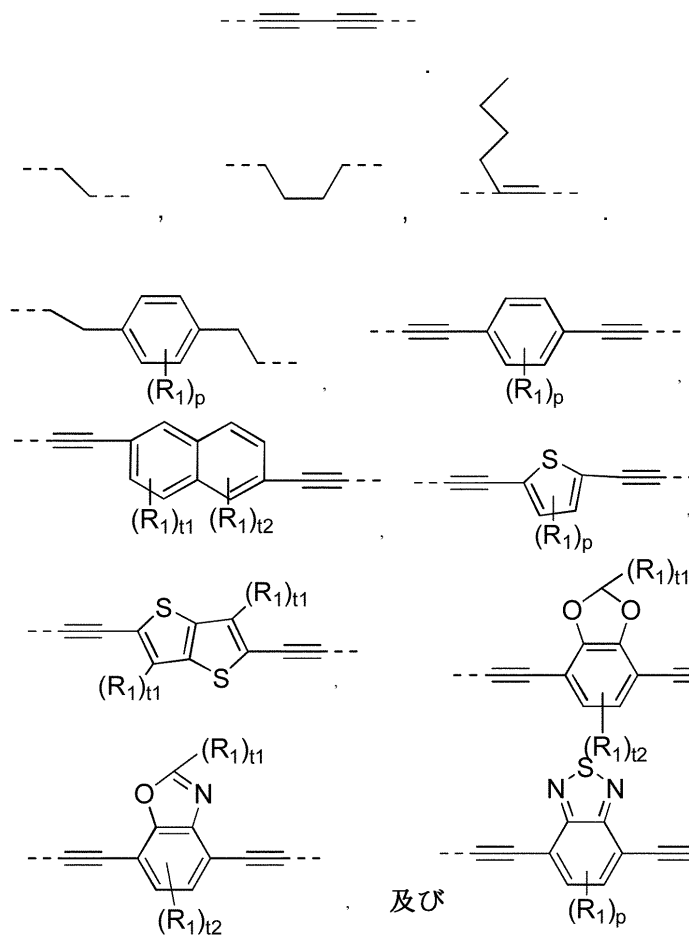
【化 1 9】



40

は、下記：

【化 2 0】



10

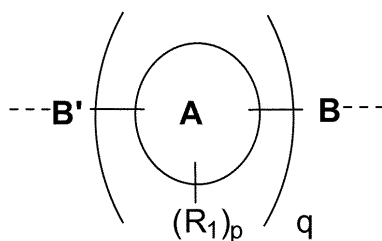
20

からなる群より選択される。

【0045】

更なる実施態様によれば、式 (I A)、(I I A)、(I I I A)、(I I I B)、(I V A)、又は (V A) 中の下記： 30

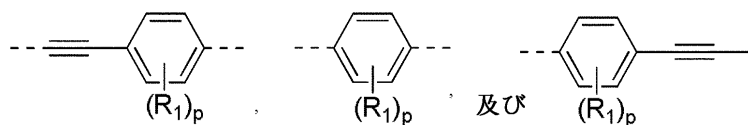
【化 2 1】



40

は、下記：

【化 2 2】



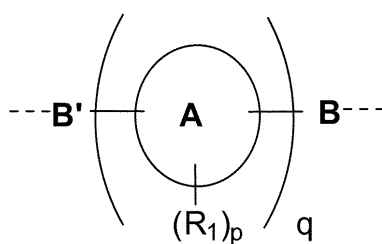
からなる群より選択される。

【0046】

更なる実施態様によれば、式 (I A)、(I I A)、(I I I A)、(I I I B)、(50

I V A)、又は (V A) 中の下記：

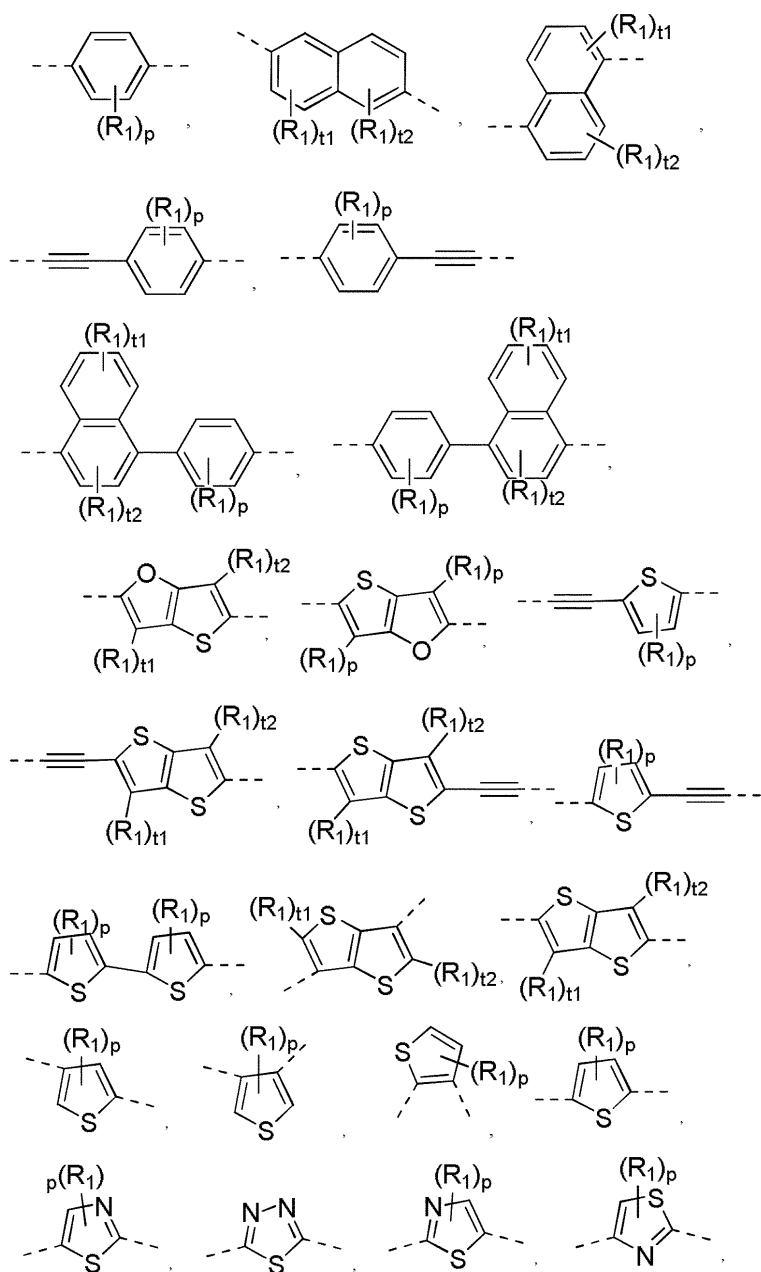
【化 2 3】



10

は、下記：

【化 2 4】



20

30

40





【 0 0 4 7 】

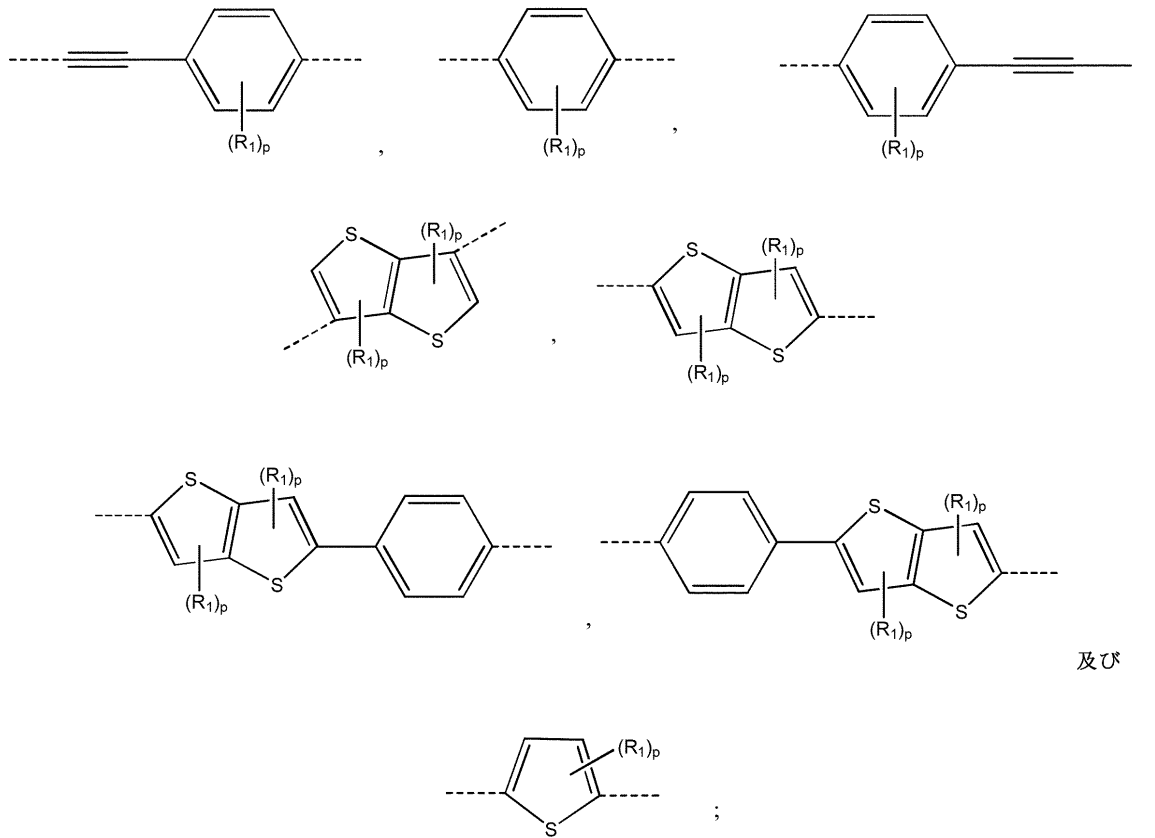
40

【化 2 5】



は、下記：

【化 2 6】



10

20

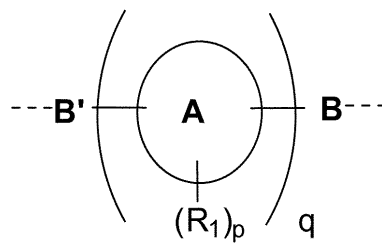
からなる群より選択され、そして $t_1 + t_2 = p$ である。

【0048】

更なる実施態様によれば、式 (I A)、(I I A)、(I I I A)、(I I I B)、(I V A)、又は (V A) 中の下記：

30

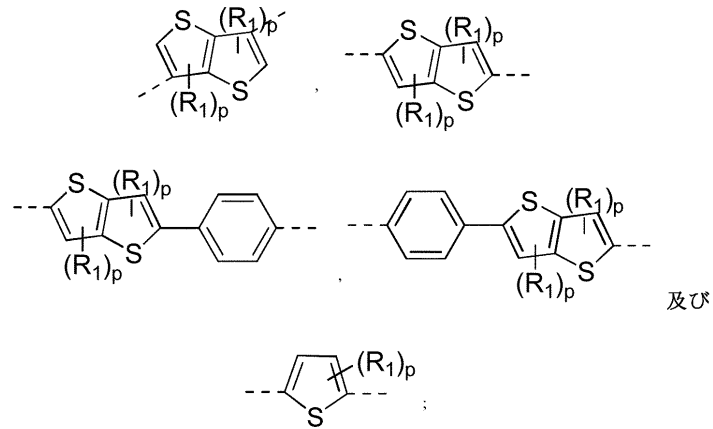
【化 2 7】



は、下記：

40

【化 2 8】



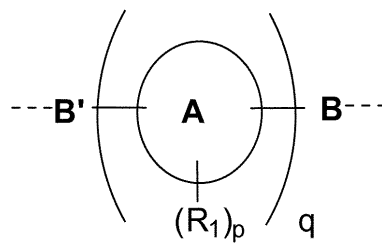
10

からなる群より選択される。

【0049】

更なる実施態様によれば、式 (I A)、(I I A)、(I I I A)、(I I I B)、(I V A)、又は (V A) 中の下記：

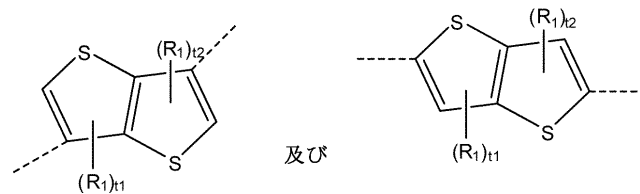
【化 2 9】



20

は、下記：

【化 3 0】



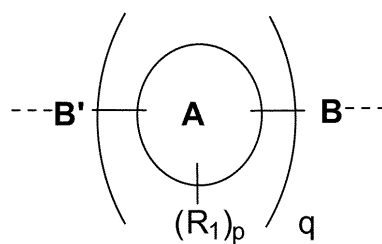
30

からなる群より選択され；そして $t_1 + t_2 = p$ である。

【0050】

更なる実施態様によれば、式 (I A)、(I I A)、(I I I A)、(I I I B)、(I V A)、又は (V A) 中の下記：

【化 3 1】

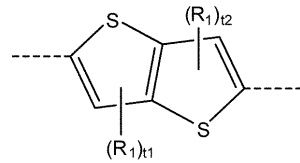


40

は、下記：

50

【化 3 2】

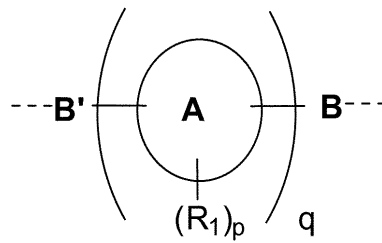


であり；そして $t_1 + t_2 = p$ である。

【0051】

更なる実施態様によれば、式 (I A)、(I I A)、(I I I A)、(I I I B)、(I V A)、又は (V A) 中の下記： 10

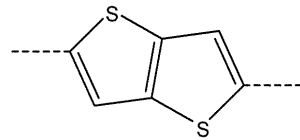
【化 3 3】



20

は、下記：

【化 3 4】



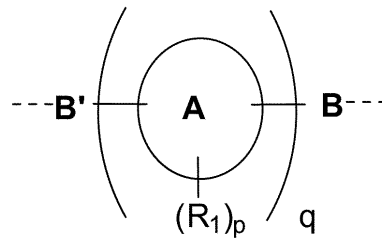
である。

【0052】

30

更なる実施態様によれば、式 (I A)、(I I A)、(I I I A)、(I I I B)、(I V A)、又は (V A) 中の下記：

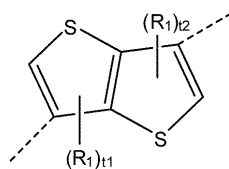
【化 3 5】



40

は、下記：

【化 3 6】



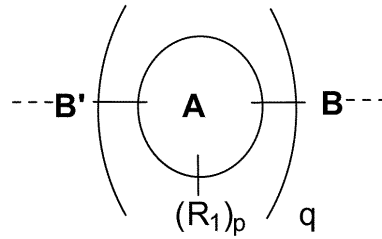
であり；そして $t_1 + t_2 = p$ である。

50

【0053】

更なる実施態様によれば、式 (I A)、(I I A)、(I I I A)、(I I I B)、(I V A)、又は (V A) 中の下記：

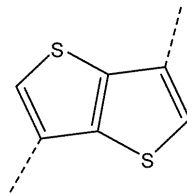
【化 37】



10

は、下記：

【化 38】



20

である。

【0054】

更なる実施態様によれば、B 及び B' は、各々独立して、C₂ - C₆ アルキニル又は C₁ - C₆ アルキルである。

【0055】

更なる実施態様によれば、B 及び B' は、各々独立して、- (C ≡ C) - 又は - (C H₂)₂ - である。

【0056】

更なる実施態様によれば、B 及び B' は、各々、- (C H₂)₂ - である。

30

【0057】

更なる実施態様によれば、B 及び B' は、各々、- (C ≡ C) - である。

【0058】

更なる実施態様によれば、m 又は n は、2 である。

【0059】

更なる実施態様によれば、m 又は n は、1 である。

【0060】

更なる実施態様によれば、m 及び n は、1 である。

【0061】

更なる実施態様によれば、m 又は n の一方は、1 であり、そして m 及び n の他方は、独立して、1 又は 2 である。

40

【0062】

更なる実施態様によれば、p は、2 である。

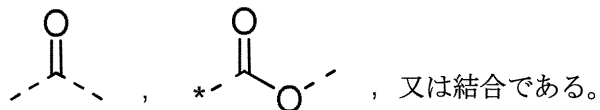
【0063】

更なる実施態様によれば、p は、1 である。

【0064】

更なる実施態様によれば、X 及び Y は、下記：

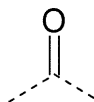
【化 3 9】



【0 0 6 5】

更なる実施態様によれば、X 及び Y は、各々、下記：

【化 4 0】



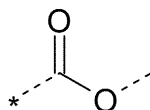
10

である。

【0 0 6 6】

更なる実施態様によれば、X 及び Y は、各々、下記：

【化 4 1】



20

(式中、星印(＊)が付いている結合は、窒素への結合を示す)である。

【0 0 6 7】

更なる実施態様によれば、式 (I)、(IA)、(II)、又は (IIA)、又は (IIIB) 中の R_4 及び R_4' は、各々独立して、ハロゲン、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-(CH_2)_{1-6}OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル、ヒドロキシル、 C_{6-14} アリール、又は C_{1-6} アルコキシであり；ここで、 R_4 の 2 つの出現は、それらが結合している原子と一緒に、 C_{1-6} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、3～7 シクロアルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）又は 4～7 員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で 1 回以上置換されている）を形成することができ；ここで、 R_4' の 2 つの出現は、それらが結合している原子と一緒に、 C_{1-6} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、3～7 シクロアルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）又は 4～7 員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で 1 回以上置換されている）を形成することができる。

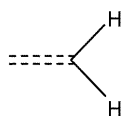
30

【0 0 6 8】

更なる実施態様によれば、式 (I)、(IA)、(II)、又は (IIA) 中の R_4 及び R_4' は、各々独立して、ハロゲン、メチル、エチル、イソプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 $-CH_2OH$ 、 $-NR_aN_b$ 、 t -ブトキシ、又はヒドロキシルであるか；或いは、2 つの R_4 基は、それらが結合している原子と一緒に、縮合シクロプロピル、スピロシクロプロピル、又は下記：

40

【化 4 2】

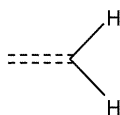


を形成し、2 つの R_4' 基は、それらが結合している原子と一緒に、縮合シクロプロ

50

ロピル、スピロシクロプロピル、又は下記：

【化 4 3】



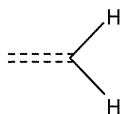
を形成する。

【0069】

更なる実施態様によれば、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、又は (III B) 中の R_4 及び R_4' は、各々独立して、ハロゲン、メチル、エチル、イソプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 $-CH_2OH$ 、 $-NR_aN_b$ 、 t -ブトキシ、又はヒドロキシルであるか；或いは、2つの R_4 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、スピロシクロプロピル、又は下記：

10

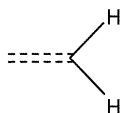
【化 4 4】



20

を形成し、2つの R_4' 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、スピロシクロプロピル、又は下記：

【化 4 5】



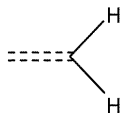
を形成する。

30

【0070】

更なる実施態様によれば、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、又は (III B) 中の R_4 及び R_4' は、各々独立して、メチル、エチル、イソプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 $-CH_2OH$ 、 $-NR_aN_b$ 又は t -ブトキシであるか；或いは、2つの R_4 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、スピロシクロプロピル、又は下記：

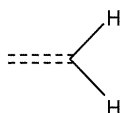
【化 4 6】



40

を形成し、2つの R_4' 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、スピロシクロプロピル、又は下記：

【化 4 7】



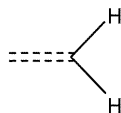
50

を形成する。

【0071】

更なる実施態様によれば、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、又は (VA) 中の R_4 及び R_4' は、各々独立して、メチル、エチル、イソプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 $-CH_2OH$ 、 $-NR_aN_b$ 又は t -ブトキシであるか；或いは、2つの R_4 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、下記：

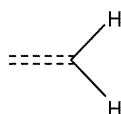
【化48】



10

を形成するか、又は2つの R_4' 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、下記：

【化49】



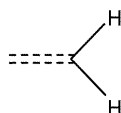
20

を形成する。

【0072】

更なる実施態様によれば、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、又は (VA) において、2つの R_4 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、下記：

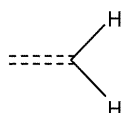
【化50】



30

を形成し、そして2つの R_4' 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、下記：

【化51】



40

を形成する。

【0073】

更なる実施態様によれば、式 (I)、(IA)、(II)、又は (IIA) 中の R_4 及び R_4' は、各々独立して、メチル、エチル、メトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルであるか、或いは、2つの R_4 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、縮合シクロプロピルもしくはスピロシクロプロピルを形成するか、又は2つの R_4' 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、縮合シクロプロピルもしくはスピロシクロプロピルを形成する。

【0074】

更なる実施態様によれば、式 (I)、(IA)、(II)、(IIA)、又は (IIIB) 中の R_4 及び R_4' は、各々独立して、メチル、エチル、メトキシ、ジフルオロメ

50

チル、トリフルオロメチルであるか、或いは、2つの R_4 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、スピロシクロプロピルを形成するか、又は2つの R_4' 基は、それらが結合している原子と一緒にあって、スピロシクロプロピルを形成する。

【0075】

更なる実施態様によれば、 R_4 及び R_4' は、各々独立して、H、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシル、フェニル、又は C_{1-4} アルコキシである。

【0076】

更なる実施態様によれば、 R_4 及び R_4' は、各々独立して、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-(CH_2)_{1-6}OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル、 C_{6-14} アリール、又は C_{1-6} アルコキシである。

10

【0077】

更なる実施態様によれば、 R_4 及び R_4' は、各々独立して、ハロゲン、メチル、エチル、イソプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 $-CH_2OH$ 、 $-NR_aN_b$ 、 t -ブトキシ、又はヒドロキシルである。

【0078】

更なる実施態様によれば、 R_4 及び R_4' は、各々独立して、ハロゲン、メチル、エチル、イソプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 $-CH_2OH$ 、 t -ブトキシ、又はヒドロキシルである。

20

【0079】

更なる実施態様によれば、 R_4 及び R_4' は、各々独立して、メチル、エチル、イソプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 $-CH_2OH$ 、 $-NR_aN_b$ 、又は t -ブトキシである。

【0080】

更なる実施態様によれば、 R_4 及び R_4' は、各々独立して、メチル、エチル、イソプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、又は $-CH_2OH$ である。

【0081】

更なる実施態様によれば、 R_4 及び R_4' は、各々独立して、メチル、エチル、メトキシ、ジフルオロメチル、又はトリフルオロメチルである。

30

【0082】

更なる実施態様によれば、 R_4 及び R_4' は、各々独立して、H、ハロゲン、メチル、エチル、 t -ブトキシ、又はヒドロキシルである。

【0083】

更なる実施態様によれば、 R_4 及び R_4' は、各々、Hである。

【0084】

更なる実施態様によれば、 R_4 及び R_4' は、各々、フルオロである。

【0085】

更なる実施態様によれば、 R_4 及び R_4' は、 C_{1-6} アルキルである。

【0086】

更なる実施態様によれば、 R_4 及び R_4' は、各々、 C_{1-6} ハロアルキルである。

40

【0087】

更なる実施態様によれば、 R_4 及び R_4' は、メチル又はエチルである。

【0088】

更なる実施態様によれば、 R_4 及び R_4' は、各々、メチルである。

【0089】

更なる実施態様によれば、 R_4 及び R_4' は、各々、エチルである。

【0090】

更なる実施態様によれば、 R_4 及び R_4' は、各々、メトキシである。

【0091】

50

更なる実施態様によれば、 R_4 及び R_4' は、各々独立して、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、又は C_{1-6} アルコキシである。

【0092】

更なる実施態様によれば、 R_4 及び R_4' の一方は、水素であり、そして R_4 及び R_4' の他方は、 C_{1-6} アルキルである。

【0093】

更なる実施態様によれば、 R_3 及び R_3' は、H又はメチルである。

【0094】

更なる実施態様によれば、 R_3 及び R_3' は、各々、Hである。

【0095】

更なる実施態様によれば、 R_3 及び R_3' は、メチルである。

【0096】

更なる実施態様によれば、 R_1 は、H、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、 $-P(=O)OR_aOR_b$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、又は C_{1-6} ハロゲン化アルキルであるか、或いは R_1 の任意の2つの出現は、それらが結合している原子と一緒にあって、5～7シクロアルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、又は5～7員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている）を形成することができる。

【0097】

更なる実施態様によれば、 R_1 は、H、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-ヒドロキシル$ 、ニトロ、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、又は C_{1-6} ハロゲン化アルキルである。

【0098】

更なる実施態様によれば、 R_1 は、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、ヒドロキシル、シアノ、又は C_{1-3} アルコキシ、又はメトキシカルボニルである。

【0099】

更なる実施態様によれば、 R_1 は、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 $C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、ヒドロキシル、シアノ、又は C_{1-3} アルコキシである。

【0100】

更なる実施態様によれば、 R_1 は、クロロ、フルオロ、プロモ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $-CH_2OH$ 、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、シアノ、メトキシ、又はメトキシカルボニルである。

【0101】

更なる実施態様によれば、 R_1 は、クロロ、フルオロ、メチル、ヒドロキシル、シアノ、トリフルオロメチル、メトキシ、又はメトキシカルボニルである。

【0102】

更なる実施態様によれば、 R_1 は、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、ヒドロキシル、シアノ、又は C_{1-3} アルコキシである。

【0103】

更なる実施態様によれば、 R_1 は、クロロ、フルオロ、メチル、ヒドロキシル、シアノ、又はメトキシである。

【0104】

10

20

30

40

50

更なる実施態様によれば、 R_1 は、メチルである。

【0105】

更なる実施態様によれば、 R_1 は、Hである。

【0106】

更なる実施態様によれば、 R_2 及び R_2' は、各々独立して、H、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_{1-3}OH$ 、 $-OR_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_a$ 、 R_b 、 $-C(=O)OH$ 、 C_{6-12} アリール、又は5～12員ヘテロアリールであり、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環-アルキルである。

10

【0107】

更なる実施態様によれば、 R_2 及び R_2' は、各々独立して、H、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_{1-3}OH$ 、 $-OR_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_a$ 、 R_b 、 $-C(=O)OH$ 、フェニル、又は5～6員ヘテロアリールであり、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環-アルキルである。

【0108】

更なる実施態様によれば、 R_2 及び R_2' は、各々独立して、H、ヨード、メチル、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、又はチエノチエニルである。

20

【0109】

更なる実施態様によれば、 R_2' は、独立して、メチル、トリフルオロメチル、ヨード、 CH_2OH 、又は $NHC(O)CH_3$ である。

【0110】

更なる実施態様によれば、 R_2 及び R_2' は、各々、メチルである。

【0111】

更なる実施態様によれば、 R_2 及び R_2' は、各々、ヨードである。

【0112】

更なる実施態様によれば、 s は、0である。

【0113】

更なる実施態様によれば、 u は、0である。

30

【0114】

更なる実施態様によれば、 R_2 及び R_2' は、各々、Hである。

【0115】

更なる実施態様によれば、 R_6 は、H又は C_{1-3} アルキルである。

【0116】

更なる実施態様によれば、 R_5 及び R_5' は、各々独立して、 C_{1-8} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{2-8} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{2-8} アルキニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、フェニル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、 C_{7-8} アラルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、5～6員ヘテロアリール（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、6～8員ヘテロアラルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている）、3～6員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている）、又は4～8員複素環-アルキル（これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている）である。

40

【0117】

更なる実施態様によれば、 R_5 及び R_5' は、各々独立して、 C_{1-6} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{2-6} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）、 C_{2-6} アルキニル（これ

50

は、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、フェニル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、ベンジル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、5～6 員ヘテロアリール（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、6～7 員ヘテロアラルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、5～6 員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で 1 回以上置換されている）、又は 6～7 員複素環－アルキル（これは、非置換であるか又は R^{12} で 1 回以上置換されている）である。

【0118】

更なる実施態様によれば、 R_5 及び R_5' は、各々独立して、 C_{1-6} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、 C_{2-6} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、又は C_{2-6} アルキニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）である。

10

【0119】

更なる実施態様によれば、 R_5 及び R_5' は、各々独立して、 C_{1-12} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）である。

【0120】

更なる実施態様によれば、 R_5 及び R_5' は、各々独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-メチルブタン、3-メチルブタン、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘキシル (CH_2)－であり、これらは、各場合において、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている。

20

【0121】

更なる実施態様によれば、 R_5 及び R_5' は、各々独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-メチルブタン、3-メチルブタン、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘキシル (CH_2)－である。

【0122】

更なる実施態様によれば、 R_5 及び R_5' は、各々独立して、イソプロピル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）である。

【0123】

更なる実施態様によれば、 R_5 及び R_5' は、各々独立して、イソプロピル（これは、非置換であるか又は $-OCH_3$ で 1 回以上置換されている）である。

30

【0124】

更なる実施態様によれば、 R_5 及び R_5' は、各々、イソプロピルである。

【0125】

更なる実施態様によれば、 R_5 及び R_5' は、各々、H 又は tert-ブチルである。

【0126】

更なる実施態様によれば、 R_5 及び R_5' は、各々独立して、フェニル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）である。

【0127】

更なる実施態様によれば、 R_5 及び R_5' は、各々独立して、ベンジル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）である。

40

【0128】

更なる実施態様によれば、 R^{10} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、 $-NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、又は $-NR_bSO_2NR_aR_b$ であり、ここで、 $R_a \sim R_d$ は

50

、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである。

【0129】

更なる実施態様によれば、 R^{10} は、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、又は $-NR_bSO_2NR_aR_b$ であり、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである。

10

【0130】

更なる実施態様によれば、 R^{10} は、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、又は $-NR_bSO_2R_a$ であり、ここで、 R_a 、 R_b 、及び R_d は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである。

【0131】

更なる実施態様によれば、 R^{10} は、 $-NR_aR_b$ 又は $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ であり、ここで、 R_a 及び R_b は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである。

20

【0132】

更なる実施態様によれば、 R^{10} は、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ であり、ここで、 R_a 、 R_b は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである。

30

【0133】

更なる実施態様によれば、 R^{10} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、シアノであり、ここで、 $R_a \sim R_b$ は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである。

【0134】

更なる実施態様によれば、 R^{10} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、ヒドロキシル、又はシアノであり、ここで、 $R_a \sim R_b$ は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである。

40

【0135】

更なる実施態様によれば、 R^{10} は、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシル、又は NH_2 である。

【0136】

更なる実施態様によれば、 R^{10} は、ハロゲン、ヒドロキシル、又は NH_2 である。

50

【0137】

更なる実施態様によれば、 R^{10} は、ハロゲンである。

【0138】

更なる実施態様によれば、 R^{11} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NO)R_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、もしくは $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環-アルキルであり、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環-アルキルである。

10

【0139】

更なる実施態様によれば、 R^{11} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、シアノ、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フェニル、 C_{7-8} アラルキル、5～6員ヘテロアリール、6～8員ヘテロアラルキル、5～6員複素環、又は6～8員複素環-アルキルであり、ここで、 R_a 、 R_b 、及び R_d は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環-アルキルである。

20

【0140】

更なる実施態様によれば、 R^{11} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フェニル、 C_{7-8} アラルキル、5～6員ヘテロアリール、6～8員ヘテロアラルキル、5～6員複素環、又は6～8員複素環-アルキルであり、ここで、ここで、 R_a 、 R_b 、及び R_d は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環-アルキルである。

30

【0141】

更なる実施態様によれば、 R^{11} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、ヒドロキシル、シアノ、又は C_{1-6} アルキルであり、ここで、 $R_a \sim R_b$ は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環-アルキルである。

40

【0142】

更なる実施態様によれば、 R^{11} は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、又は NH_2 である。

【0143】

更なる実施態様によれば、 R^{11} は、ハロゲンである。

【0144】

50

更なる実施態様によれば、 R^{12} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルであり、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである。

10

【0145】

更なる実施態様によれば、 R^{12} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、シアノ、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フェニル、 C_{7-8} アラルキル、5～6員ヘテロアリール、6～8員ヘテロアラルキル、5～6員複素環、又は6～8員複素環－アルキルであり、ここで、 R_a 、 R_b 、及び R_d は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである。

20

【0146】

更なる実施態様によれば、 R^{12} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フェニル、 C_{7-8} アラルキル、5～6員ヘテロアリール、6～8員ヘテロアラルキル、5～6員複素環、又は6～8員複素環－アルキルであり、ここで、 R_a 、 R_b 、及び R_d は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである。

30

【0147】

更なる実施態様によれば、 R^{12} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、ヒドロキシル、シアノ、又は C_{1-6} アルキルであり、ここで、 $R_a \sim R_b$ は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである。

40

【0148】

更なる実施態様によれば、 R^{12} は、ハロゲンである。

【0149】

更なる実施態様によれば、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、各々独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フェニル、 C_{7-8} アラルキル、5～6員ヘテロアリール、6～8員ヘテロアラルキル、5～6員複素環、又は6～8員複素環－アルキルである。

【0150】

更なる実施態様によれば、 R_a 及び R_c は、各々独立して、H、 C_{1-6} アルキル、C

50

$C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、フェニル、 $C_7 - 8$ アラルキル、5～6 員ヘテロアリール、6～8 員ヘテロアラルキル、5～6 員複素環、又は6～8 員複素環-アルキルであり、そして R_b 及び R_d は、各々独立して、H又は $C_1 - 3$ アルキルである。

【0151】

更なる実施態様によれば、 R_a 及び R_c は、各々独立して、H、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、フェニル、ベンジル、5～6 員ヘテロアリール、6～8 員ヘテロアラルキル、5～6 員複素環、又は6～8 員複素環-アルキルであり、そして R_b 及び R_d は、各々独立して、H又は $C_1 - 3$ アルキルである。

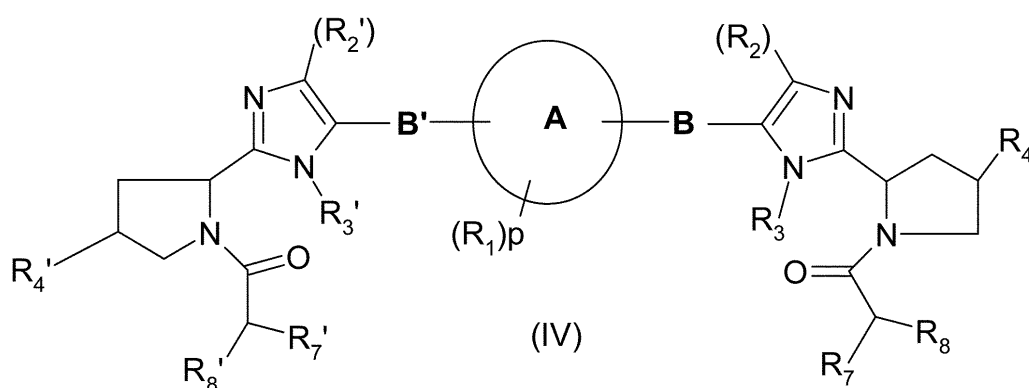
【0152】

更なる実施態様によれば、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、各々独立して、H又は $C_1 - 3$ アルキルである。 10

【0153】

更なる実施態様によれば、本発明の化合物は、式 (IV) :

【化52】



20

[式中、

A、B、B'、 R_1 、p、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、及び R_4' は、式 (I) について定義のとおりであり、そして

R_7 及び R_7' は、各々独立して、 $C_1 - 8$ アルキル (これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている)、 $C_2 - 8$ アルケニル (これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている)、 $C_2 - 8$ アルキニル (これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている)、フェニル (これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている)、ベンジル (これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている)、5～6 員ヘテロアリール (これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている)、6～7 員ヘテロアラルキル (これは、非置換であるか又は R^{11} で1回以上置換されている)、3～6 員複素環 (これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている)、又は4～7 員複素環-アルキル (これは、非置換であるか又は R^{12} で1回以上置換されている) であり；そして

30

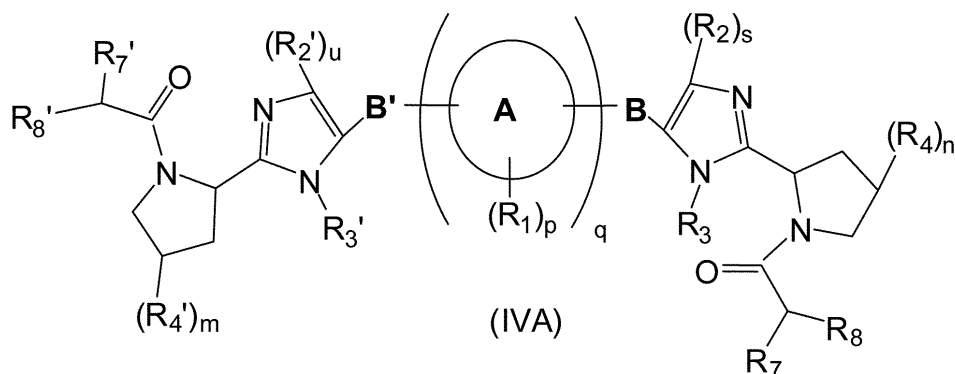
R_8 及び R_8' は、各々独立して、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ であり、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、各々独立して、H、 $C_1 - 12$ アルキル、 $C_2 - 12$ アルケニル、 $C_2 - 12$ アルキニル、 $C_6 - 12$ アリール、 $C_7 - 16$ アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は4～18 員複素環-アルキルである] で表わされるか、又はその薬学的に許容しうる塩である。

40

【0154】

更なる実施態様によれば、本発明の化合物は、式 (IVA) :

【化 5 3】



10

〔式中、

q 、 u 、 s 、 A 、 B 、 B' 、 R^1 、 p 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 m 、及び n は、式 (I I I A) について定義のとおりであり；

R_7 及び R_7' は、各々独立して、 C_{1-8} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、 C_{2-8} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、 C_{2-8} アルキニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、フェニル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、ベンジル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、5～6 員ヘテロアリール（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、6～7 員ヘテロアラルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、3～6 員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で 1 回以上置換されている）、又は 4～7 員複素環－アルキル（これは、非置換であるか又は R^{12} で 1 回以上置換されている）であり；

20

R_8 及び R_8' は、各々独立して、 $-NR_a R_b$ 、 $-NR_d C(=O)NR_a R_b$ 、 $-NR_b C(=O)R_a$ 、 $-NR_d C(=NR_c)NR_a R_b$ 、 $-NR_b C(=O)OR_a$ 、 $-NR_b SO_2 R_a$ 、又は $-NR_b SO_2 NR_a R_b$ であり、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、各々独立して、 H 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は 4～18 員複素環－アルキルであり；そして

30

m 及び n は、組み合わせられて、0、1、2、3 又は 4 である〕で表わされるか、又はその薬学的に許容しうる塩である。

【0155】

更なる実施態様によれば、 R_8 及び R_8' は、各々独立して、 $-NR_a R_b$ 、 $-NR_b C(=O)R_a$ 、又は $-NR_b C(=O)OR_a$ であり、ここで、 $R_a \sim R_b$ は、各々独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、5～6 員ヘテロアリール、6～8 員ヘテロアラルキル、5～6 員複素環、又は 6～8 員複素環－アルキルである。

40

【0156】

更なる実施態様によれば、 R_8 及び R_8' は、各々独立して、 $-NR_a R_b$ 又は $-NR_b C(=O)OR_a$ であり、ここで、 $R_a \sim R_b$ は、各々独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、5～6 員ヘテロアリール、6～8 員ヘテロアラルキル、5～6 員複素環、又は 6～8 員複素環－アルキルである。

【0157】

更なる実施態様によれば、 R_8 及び R_8' は、各々独立して、 $-NR_b C(=O)OR_a$ であり、ここで、 $R_a \sim R_b$ は、各々独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、5～6 員ヘテロアリール、6～8 員ヘテロアラルキル、5～6 員複素環、又は 6～8 員複素環－アルキルである。

50

【0158】

更なる実施態様によれば、 R_8 及び R_8' は、各々独立して、 $-NR_bC(=O)OR_a$ であり、ここで、 $R_a \sim R_b$ は、各々独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、フェニル、テトラヒドロフラン、又はベンジルである。

【0159】

更なる実施態様によれば、 R_8 及び R_8' は、各々独立して、 $-NR_bC(=O)OR_a$ であり、ここで、 R_a は、 C_{1-6} アルキルであり、そして R_b は、 H 又はメチルである。

【0160】

更なる実施態様によれば、 R_8 及び R_8' は、各々独立して、 $-NR_bC(=O)OR_a$ であり、ここで、 R_a は、 C_{1-6} アルキルであり、そして R_b は、 H である。

10

【0161】

更なる実施態様によれば、 R_8 及び R_8' は、各々独立して、 $-NR_bC(=O)OR_a$ であり、ここで、 R_a は、メチルであり、そして R_b は、 H である。

【0162】

更なる実施態様によれば、 R_7 及び R_7' は、各々独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、フェニル、ベンジル、5～6員ヘテロアリール、6～7員ヘテロアラールキル、3～6員複素環、又は4～7員複素環-アルキルである。

【0163】

更なる実施態様によれば、 R_7 及び R_7' は、各々独立して、フェニルである。

20

【0164】

更なる実施態様によれば、 R_7 及び R_7' は、各々独立して、 C_{1-6} アルキルである。

【0165】

更なる実施態様によれば、 R_7 及び R_7' は、各々独立して、 C_{1-6} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている）である。

【0166】

更なる実施態様によれば、 R_7 及び R_7' は、各々独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシイソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-メチルブタン、3-メチルブタン、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである。

30

【0167】

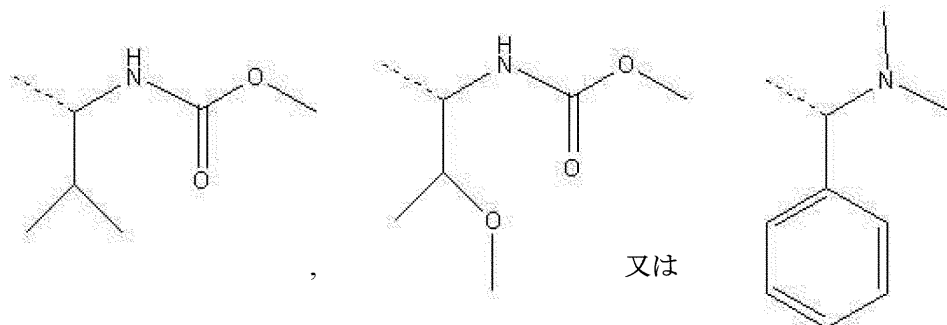
更なる実施態様によれば、 R_7 及び R_7' は、各々独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-メチルブタン、3-メチルブタン、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである。

【0168】

更なる実施態様によれば、 R_7 及び R_8 、又は R_7' 及び R_8' は、それらが結合している炭素と一緒にあって、各々独立して、下記：

【化54】

40



50

である。

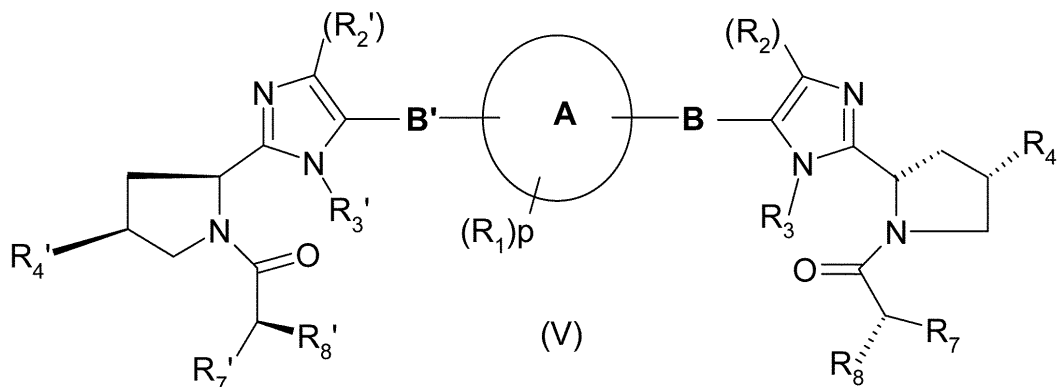
【0169】

更なる実施態様によれば、 R_7 及び R_7' は、各々、イソプロピルである。

【0170】

更なる実施態様によれば、本発明の化合物は、式 (V)：

【化55】



10

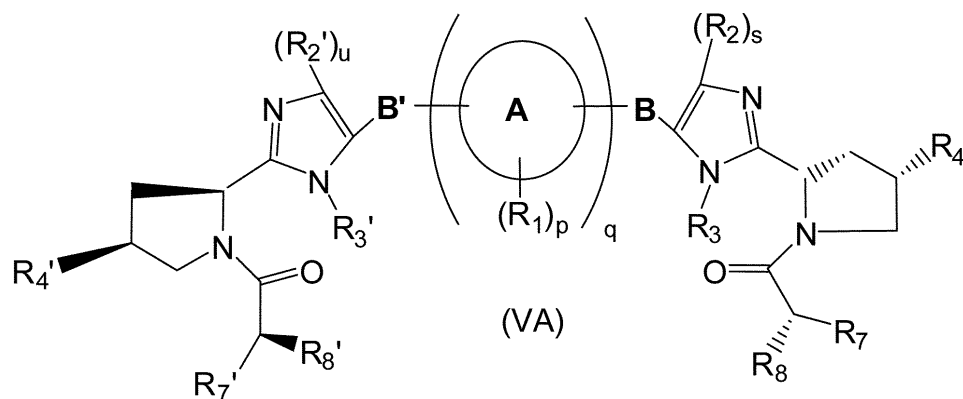
[式中、A、B、B'、 R^1 、p、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_7 、 R_7' 、 R_8 、及び R_8' の各々は、式 (I) について定義されたとおりである] で表わされるか、又はその薬学的に許容しうる塩である。

20

【0171】

更なる実施態様によれば、本発明の化合物は、式 (VA)：

【化56】



30

[式中、q、u、s、A、B、B'、 R^1 、p、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_7 、 R_7' 、 R_8 、及び R_8' の各々は、式 (IIIA) について定義されたとおりである] で表わされるか、又はその薬学的に許容しうる塩である。

【0172】

40

更なる実施態様によれば、B、B'、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d 、 R_1 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} において原子価数が許す限り、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アラールキル、ヘテロアリール、ヘテロアラールキル、複素環、又は複素環-アルキルの各々は、独立して、非置換であるか、又はハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_a$ 、 R_b 、 $C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_a$ 、 R_b 、 $-C(=O)OH$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、もしくはシアノで1回以上置換されており、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキルである。

【0173】

更なる実施態様によれば、B、B'、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d 、 R_1 、 R_2 、 R_2'

50

、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} において原子価数が許す限り、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、複素環、又は複素環－アルキルの各々は、独立して、非置換であるか、又はハロゲンで 1 回以上置換されている。

【0174】

更なる実施態様によれば、 B 、 B' 、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d 、 R_1 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} において原子価数が許す限り、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、複素環、又は複素環－アルキルの各々は、独立して、非置換であるか、又はフルオロで 1 回以上置換されている。

10

【0175】

本発明によれば、化合物は、

A が、 C_{6-14} アリール、5～12 員ヘテロアリール、又は結合であり；

B 及び B' が、各々独立して、 $-(C \equiv C)-$ 又は $-(CH_2)_2-$ であり；

R_1 が、 H 、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、又は C_{1-6} ハロゲン化アルキルであり；

R_2 及び R_2' が、各々独立して、 H 、メチル、又はヨードであり；

m 及び n が、各々独立して、0、1 又は 2 であり；

20

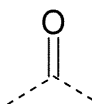
p が、0、1 又は 2 であり；

R_3 及び R_3' が、 H であり；

R_4 及び R_4' が、各々独立して、 H 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシル、フェニル、又は C_{1-4} アルコキシであり；

X 及び Y が、下記：

【化 57】



30

であり；

R_5 及び R_5' が、各々独立して、 C_{1-12} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）である、

式において定義されるような化合物より選択される。

【0176】

本発明によれば、化合物は、

A が、 C_{6-14} アリール、5～12 員ヘテロアリール、又は結合であり；

B 及び B' が、各々独立して、 $-(C \equiv C)-$ 又は $-(CH_2)_2-$ であり；

R_1 が、 H 又はメチルであり；

40

R_2 及び R_2' が、各々独立して、 H 、メチル又はヨードであり；

m 及び n が、各々独立して、0、1 又は 2 であり；

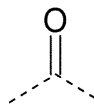
p が、0、1 又は 2 であり；

R_3 及び R_3' が、 H であり；

R_4 及び R_4' が、各々独立して、 H 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシル、フェニル、又は C_{1-4} アルコキシであり；

X 及び Y が、下記：

【化 5 8】



であり；

R_5 及び R_5' が、各々独立して、 C_{1-12} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）である、

式において定義されるような化合物より選択される。

10

【0177】

本発明によれば、化合物は、

A が、フェニル、チオフェン、チエノ [3, 2-b] チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ナフチル、ベンゾ [1, 3] ジオキソール、ベンゾオキサゾール、又はトリアゾールであり；

B 及び B' が、各々独立して、 $-(C \equiv C)-$ 又は $-(CH_2)_2-$ であり；

R_1 が、H 又はメチルであり；

R_2 及び R_2' が、各々独立して、H、メチル又はヨードであり；

m 及び n が、各々独立して、0、1 又は 2 であり；

p が、0、1 又は 2 であり；

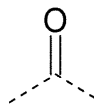
20

R_3 及び R_3' が、H であり；

R_4 及び R_4' が、各々独立して、H、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシル、フェニル、又は C_{1-4} アルコキシであり；

X 及び Y が、下記：

【化 5 9】



30

であり；

R_5 及び R_5' が、各々独立して、 C_{1-12} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）である、

式において定義されるような化合物より選択される。

【0178】

本発明によれば、化合物は、

A が、フェニル、チオフェン、チエノ [3, 2-b] チオフェン、ナフチル、ベンゾ [1, 3] ジオキソール、又はベンゾオキサゾールであり；

B 及び B' が、各々独立して、 $-(C \equiv C)-$ 又は $-(CH_2)_2-$ であり；

R_1 が、H、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)N$
 R_aR_b 、 $-C(=O)OH$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ
 、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニ
 ル、又は C_{1-6} ハロゲン化アルキルであり；

40

R_2 及び R_2' が、各々独立して、H、メチル又はヨードであり；

m 及び n が、各々独立して、0、1 又は 2 であり；

p が、0、1 又は 2 であり；

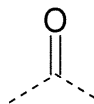
R_3 及び R_3' が、H であり；

R_4 及び R_4' が、各々独立して、H、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシル、フェニル、又は C_{1-4} アルコキシであり；

X 及び Y が、各々、下記：

50

【化 60】



であり；

R_5 及び R_5' が、各々独立して、 C_{1-12} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）であり；

R_7 及び R_7' が、各々独立して、 C_{1-8} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、 C_{2-8} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、 C_{2-8} アルキニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、フェニル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、ベンジル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、5～6 員ヘテロアリール（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、6～7 員ヘテロアラルキル（これは、非置換であるか又は R^{11} で 1 回以上置換されている）、3～6 員複素環（これは、非置換であるか又は R^{12} で 1 回以上置換されている）、又は 4～7 員複素環－アルキル（これは、非置換であるか又は R^{12} で 1 回以上置換されている）であり；そして

R_8 及び R_8' が、各々独立して、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ であり、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d が、各々独立して、 H 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は 4～18 員複素環－アルキルである、

式において定義されるような化合物より選択される。

【0179】

いくつかの実施態様において、本発明の化合物は、表 1 A に表わされている。いくつかの実施態様において、本発明の化合物は、表 1 B に表わされている。特定の実施態様において、本明細書において使用される変数は、下記の表中に示すような特定の実施態様において定義されているとおりである。

【0180】

本発明の化合物における一つの実施態様において、 R_1 は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、 $-P(=O)OR_aOR_b$ 、 C_{1-6} アルキル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、 C_{2-6} アルケニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）、 C_{2-6} アルキニル（これは、非置換であるか又は R^{10} で 1 回以上置換されている）である。

【0181】

本発明の化合物における一つの実施態様において、本明細書において、 B 、 B' 、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d 、 R_1 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} において原子価数が許す限り、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、複素環、又は複素環－アルキルの各々は、独立して、非置換であるか、又はハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$

R_b 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_a$ 、 R_b 、 $-NR_d$ 、 $C(=O)NR_a$ 、 R_b 、 $-NR_b$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $-NR_d$ 、 $C(=NR_c)NR_a$ 、 R_b 、 $-NR_b$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_a$ 、 R_b 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_a$ 、 R_b 、 $-NR_b$ 、 SO_2R_a で1回以上置換されており；ここで、 $R_a \sim R_d$ は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキルである。

【0182】

本発明の化合物における一つの実施態様において、 p は、0、1又は2である。

【0183】

本発明の化合物における一つの実施態様において、 p は、0又は1である。

【0184】

本発明の化合物における一つの実施態様において、 p は、0である。

【0185】

本発明の化合物における一つの実施態様において、 p は、2である。

【0186】

本発明の化合物における一つの実施態様において、 R_4 及び R_4' は、Hである。

【0187】

本発明の化合物における一つの実施態様において、 R_1 は、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、ヒドロキシル、シアノ、又は C_{1-3} アルコキシである。

【0188】

本発明の化合物における一つの実施態様において、 R_1 は、クロロ、フルオロ、メチル、ヒドロキシル、シアノ、又はメトキシである。

【0189】

本発明の化合物における一つの実施態様において、 R_1 は、Hである。

【0190】

一つの実施態様において、 R^{10} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、シアノであり、ここで、 $R_a \sim R_b$ は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アララルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアララルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである。

【0191】

本発明の化合物における一つの実施態様において、 R^{11} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、もしくは $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アララルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアララルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルであり、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アララルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアララルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである。

【0192】

本発明の化合物における一つの実施態様において、 R^{11} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=$

10

20

30

40

50

$O) R_a$ 、 $-NR_d C(=O) NR_a R_b$ 、 $-NR_b C(=O) R_a$ 、 $-NR_b C(=O) OR_a$ 、 $-OC(=O) NR_a R_b$ 、 $-OC(=O) R_a$ 、 $-OC(=O) OR_a$ 、ヒドロキシル、シアノ、 $-SO_2 NR_a R_b$ 、 $-NR_b SO_2 R_a$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フェニル、 C_{7-8} アラルキル、5～6 員ヘテロアリール、6～8 員ヘテロアラルキル、5～6 員複素環、又は6～8 員複素環－アルキルであり、ここで、 R_a 、 R_b 、及び R_d は、各々独立して、 H 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は4～18 員複素環－アルキルである。

【0193】

本発明の化合物における一つの実施態様において、 R^{11} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_a R_b$ 、 $-C(O) NR_a R_b$ 、 $-C(=O) OH$ 、 $-C(=O) R_a$ 、 $-NR_d C(=O) NR_a R_b$ 、 $-NR_b C(=O) R_a$ 、 $-NR_b C(=O) OR_a$ 、 $-OC(=O) NR_a R_b$ 、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フェニル、 C_{7-8} アラルキル、5～6 員ヘテロアリール、6～8 員ヘテロアラルキル、5～6 員複素環、又は6～8 員複素環－アルキルであり、ここで、 R_a 、 R_b 、及び R_d は、各々独立して、 H 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は4～18 員複素環－アルキルである。

【0194】

本発明の化合物における一つの実施態様において、 R^{11} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_a R_b$ 、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルキルであり、ここで、 $R_a \sim R_b$ は、各々独立して、 H 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は4～18 員複素環－アルキルである。

【0195】

本発明の化合物における一つの実施態様において、 R^{12} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_a R_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O) OR_a$ 、 $-C(O) NR_a R_b$ 、 $-C(=O) OH$ 、 $-C(=O) R_a$ 、 $-C(=NOR_c) R_a$ 、 $-C(=NR_c) NR_a R_b$ 、 $-NR_d C(=O) NR_a R_b$ 、 $-NR_b C(=O) R_a$ 、 $-NR_d C(=NR_c) NR_a R_b$ 、 $-NR_b C(=O) OR_a$ 、 $-OC(=O) NR_a R_b$ 、 $-OC(=O) R_a$ 、 $-OC(=O) OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3} R_a$ 、 $-SO_2 NR_a R_b$ 、 $-NR_b SO_2 R_a$ 、 $-NR_b SO_2 NR_a R_b$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は4～18 員複素環－アルキルであり、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d は、各々独立して、 H 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12 員ヘテロアリール、6～18 員ヘテロアラルキル、3～12 員複素環、又は4～18 員複素環－アルキルである。

【0196】

本発明の化合物における一つの実施態様において、 R^{12} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_a R_b$ 、 $-C(=O) OR_a$ 、 $-C(O) NR_a R_b$ 、 $-C(=O) OH$ 、 $-C(=O) R_a$ 、 $-NR_d C(=O) NR_a R_b$ 、 $-NR_b C(=O) R_a$ 、 $-NR_b C(=O) OR_a$ 、 $-OC(=O) NR_a R_b$ 、 $-OC(=O) R_a$ 、 $-OC(=O) OR_a$ 、ヒドロキシル、シアノ、 $-SO_2 NR_a R_b$ 、 $-NR_b SO_2 R_a$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フェニル、 C_{7-8} アラルキル、5～6 員ヘテロアリール、6～8 員ヘテロアラルキル、5～6 員複素環、又は6～8 員複素環－アルキルであり、ここで、 R_a 、 R_b 、及び R_d は、各々独立して、 H 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16}

₆ アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである。

【0197】

本発明の化合物における一つの実施態様において、 R^{12} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フェニル、 C_{7-8} アラルキル、5～6員ヘテロアリール、6～8員ヘテロアラルキル、5～6員複素環、又は6～8員複素環－アルキルであり、ここで、 R_a 、 R_b 、及び R_d は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである。

10

【0198】

本発明の化合物における一つの実施態様において、 R^{12} は、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、ヒドロキシル、シアノ、 C_{1-6} アルキルであり、ここで、 $R_a \sim R_b$ は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである。

20

【0199】

本発明の化合物における一つの実施態様において、ここで、B、B'、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d 、 R_1 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} において原子価数が許す限り、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、複素環、又は複素環－アルキルの各々は、独立して、非置換であるか、又はハロゲン、 $-OR_{a'}$ 、 $-NR_{a'}R_{b'}$ 、 $-C(=O)OR_{a'}$ 、 $-C(O)NR_{a'}R_{b'}$ 、 $-C(=O)OH$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノで1回以上置換されており；ここで、 $R_{a'} \sim R_{d'}$ は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキルである。

【0200】

本発明の化合物における一つの実施態様において、ここで、B、B'、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d 、 R_1 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} において原子価数が許す限り、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、複素環、又は複素環－アルキルの各々は、独立して、非置換であるか、又はハロゲンで1回置換されている。

30

【0201】

本発明の化合物における一つの実施態様において、ここで、B、B'、 R_a 、 R_b 、 R_c 、及び R_d 、 R_1 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} において原子価数が許す限り、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、複素環、又は複素環－アルキルの各々は、独立して、非置換であるか、又はフルオロで1回置換されている。

40

【0202】

ヒトにおけるC型肝炎ウイルス感染症を処置するための、本発明の化合物の使用。少なくとも1つの追加の薬剤を投与することを更に含む、本発明の化合物の使用。前記少なくとも1つの追加の薬剤が、ウイルスセリンプロテアーゼ阻害剤、ウイルスポリメラーゼ阻害剤、ウイルスヘリカーゼ阻害剤、免疫調節剤、抗酸化剤、抗菌剤、治療ワクチン、肝臓保護剤、アンチセンス剤、HCV NS2/3プロテアーゼの阻害剤及び内部リボソーム導入部位(IRES)の阻害剤より選択される、本発明の化合物の使用。

【0203】

前記少なくとも1つの追加の薬剤が、リバビリン及びインターフェロン- α より選択さ

50

れる、本発明の化合物の使用。

【0204】

医薬の製造のための、本発明の化合物の使用。

【0205】

本発明の少なくとも1つの化合物及び少なくとも1つの薬学的に許容しうる担体又は賦形剤を含む、医薬製剤。

【0206】

ヒトにおけるC型肝炎ウイルス感染症を処置するための、本発明の化合物の使用。少なくとも1つの追加の薬剤を投与することを更に含む、本発明の化合物の使用。前記少なくとも1つの追加の薬剤が、ウイルスセリンプロテアーゼ阻害剤、ウイルスポリメラーゼ阻害剤、ウイルスヘリカーゼ阻害剤、免疫調節剤、抗酸化剤、抗菌剤、治療ワクチン、肝臓保護剤、アンチセンス剤、HCV NS2/3プロテアーゼの阻害剤及び内部リボソーム導入部位(IRES)の阻害剤より選択される、本発明の化合物の使用。前記少なくとも1つの追加の薬剤が、リバビリン及びインターフェロン α より選択される、本発明の化合物の使用。

10

【0207】

医薬の製造のための、本発明の化合物の使用。

【0208】

本発明の少なくとも1つの化合物及び少なくとも1つの薬学的に許容しうる担体又は賦形剤を含む、医薬製剤。

20

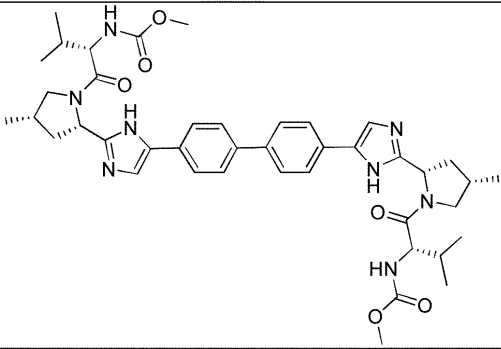
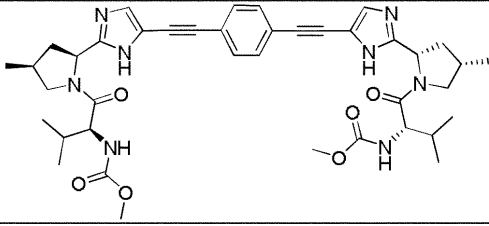
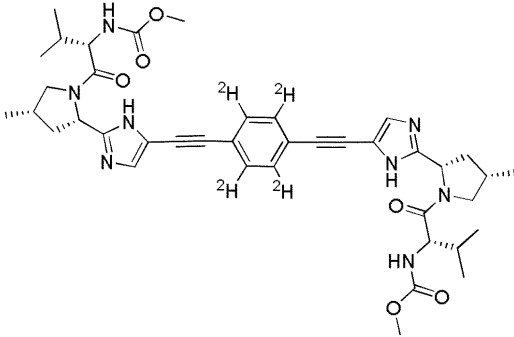
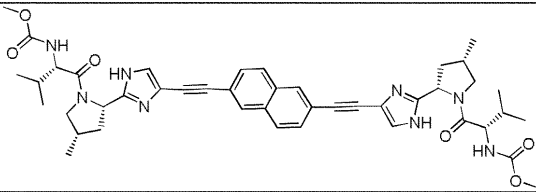
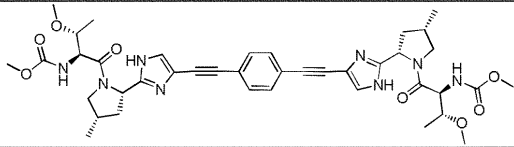
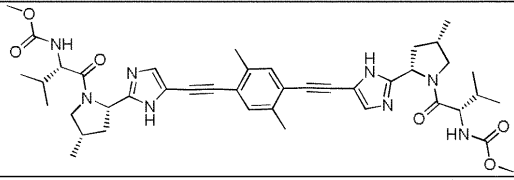
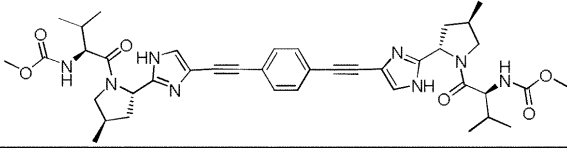
【0209】

本発明の態様によれば、本発明の化合物は、表1Aより選択されるか、又はその薬学的に許容しうる塩である：

【0210】

【表 1】

表 1 A

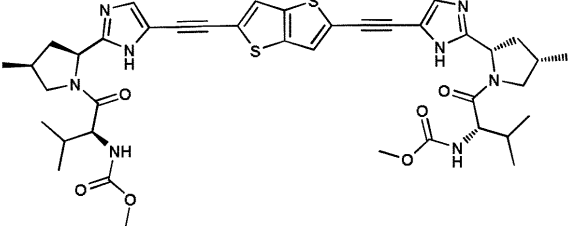
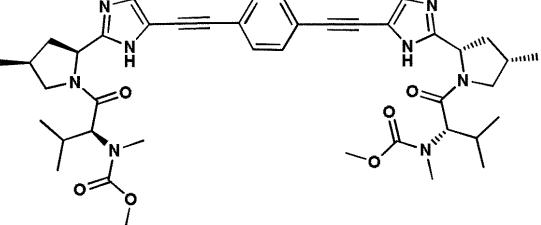
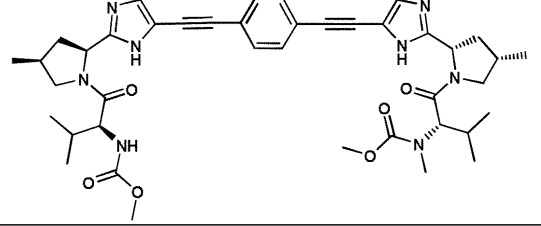
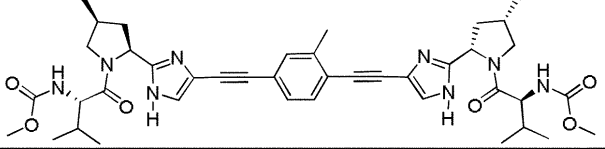
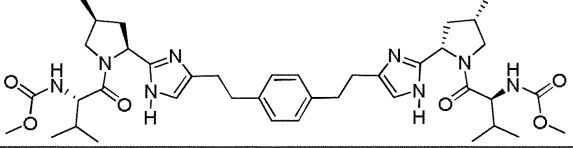
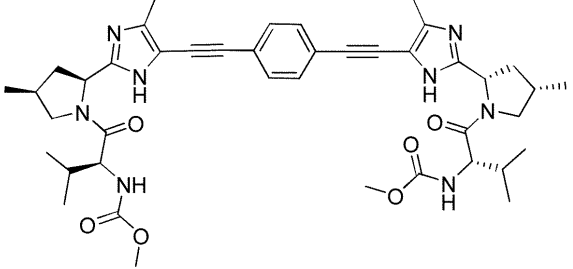
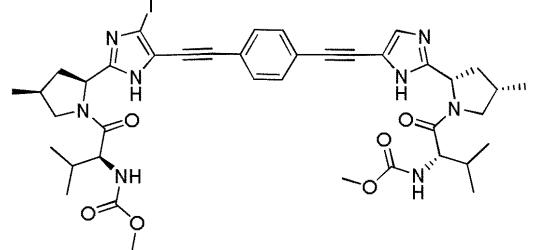
No.	構造
1	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

10

20

30

40

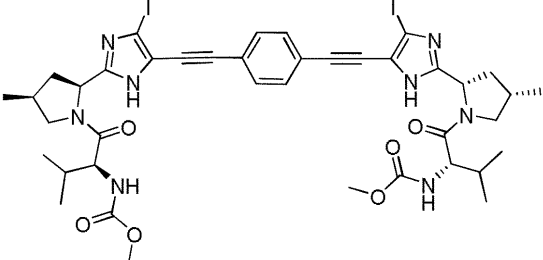
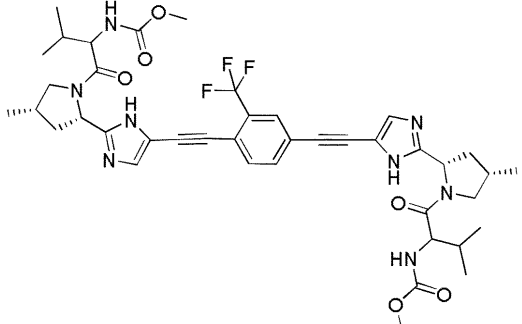
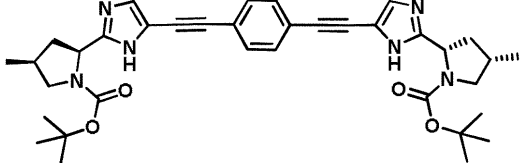
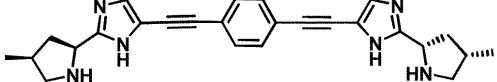
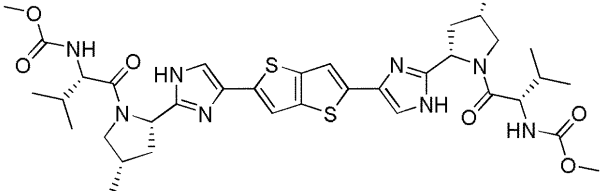
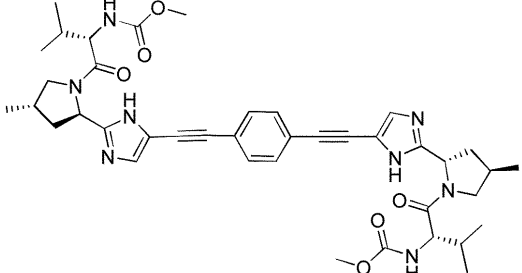
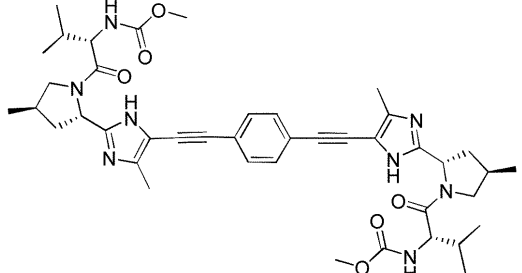
No.	構造
10	
11	
12	
16	
17	
18	
20	

10

20

30

40

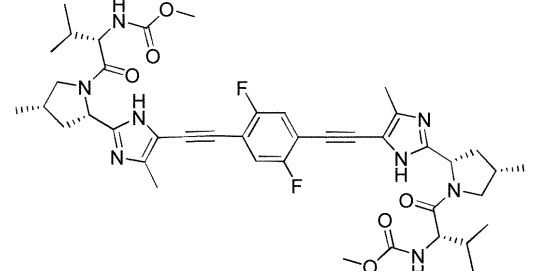
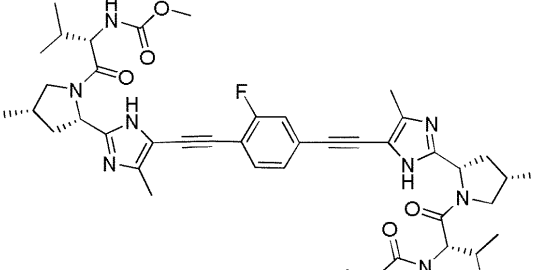
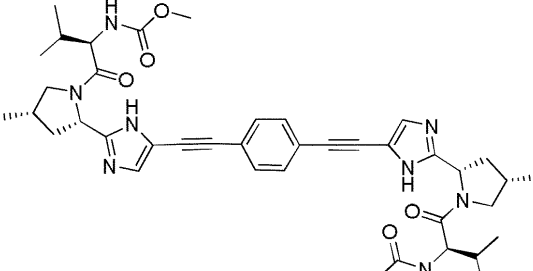
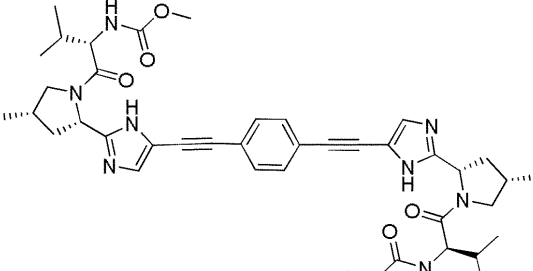
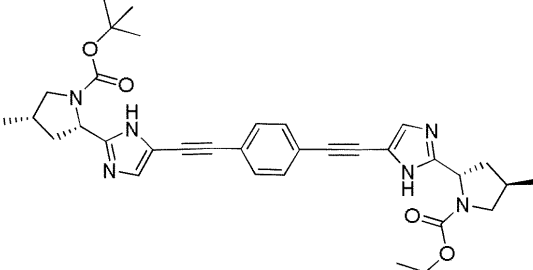
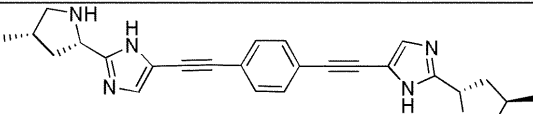
No.	構造
21	
22	
23	
24	
26	
27	
28	

10

20

30

40

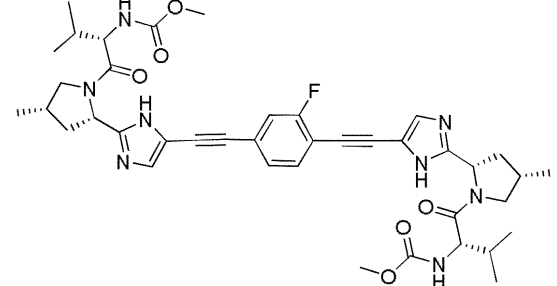
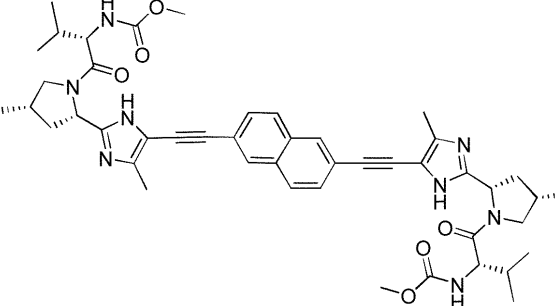
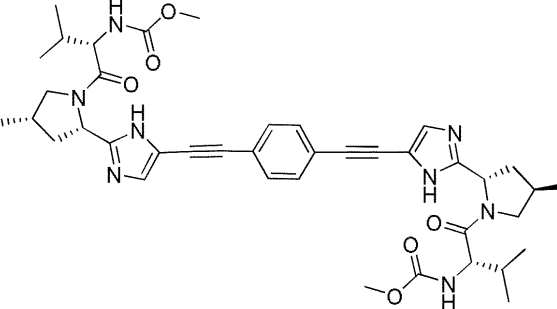
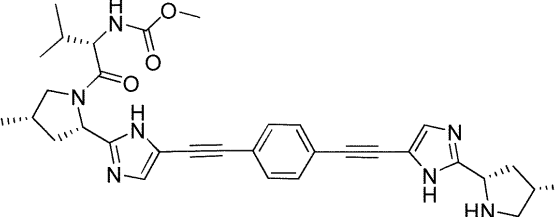
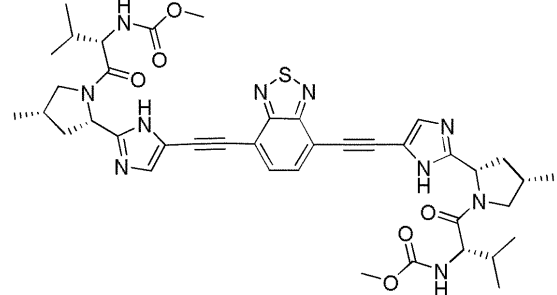
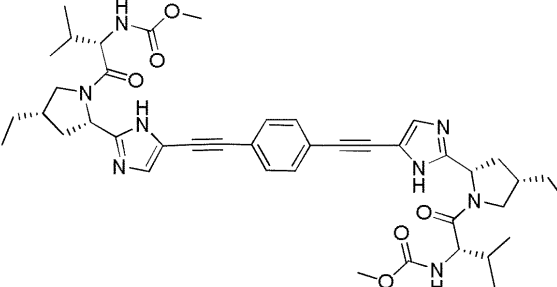
No.	構造
29	
31	
32	
33	
34	
35	

10

20

30

40

No.	構造
36	
37	
38	
39	
40	
41	

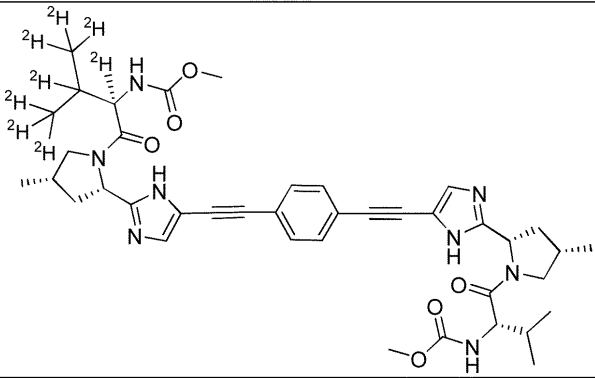
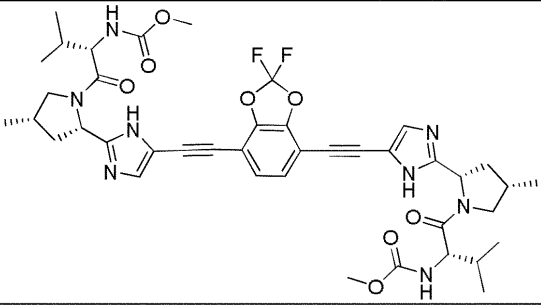
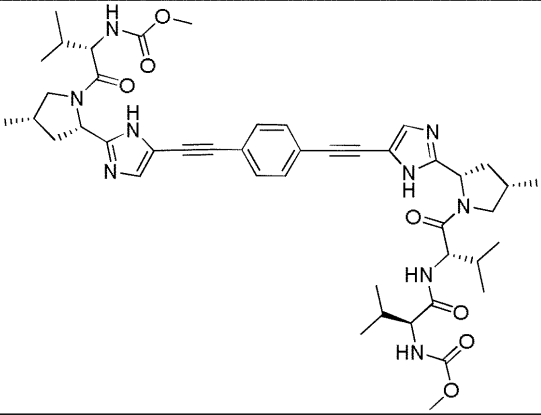
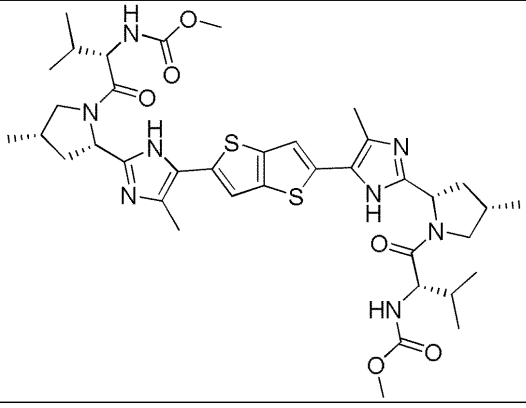
10

20

30

40

50

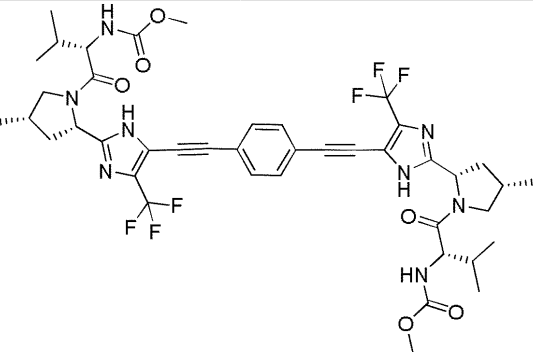
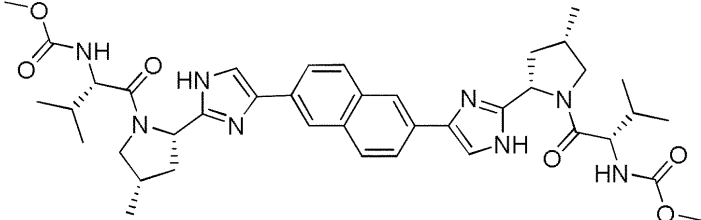
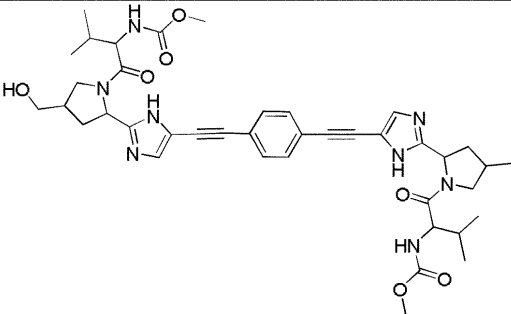
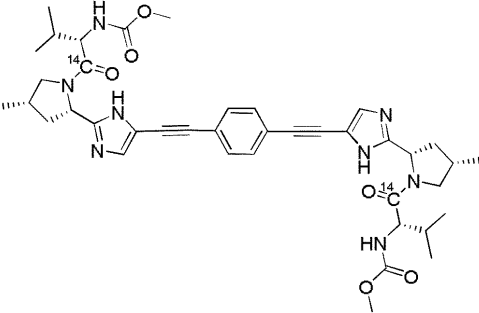
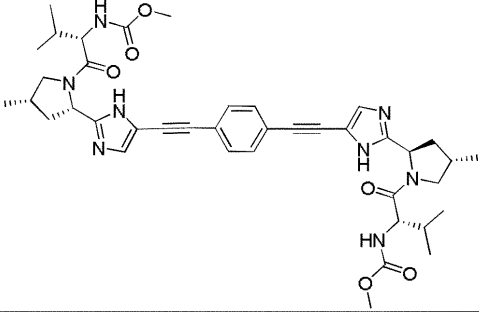
No.	構造
44	
45	
46	
47	

10

20

30

40

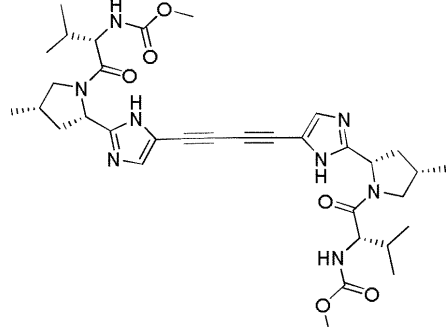
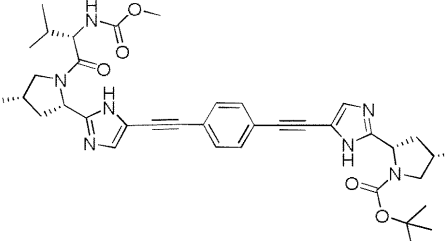
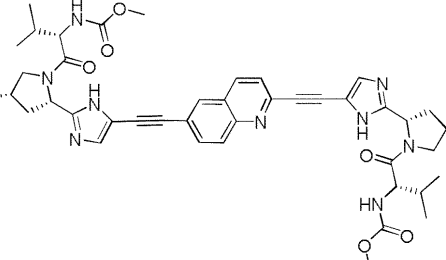
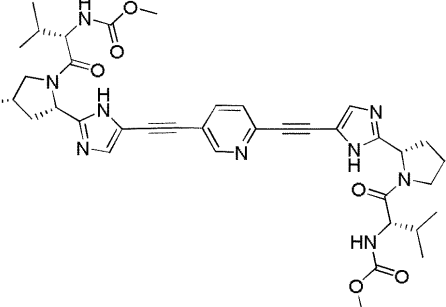
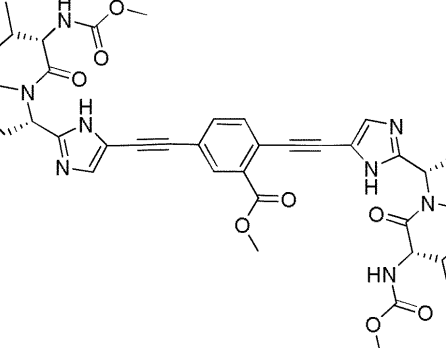
No.	構造
48	
49	
50	
51	
52	

10

20

30

40

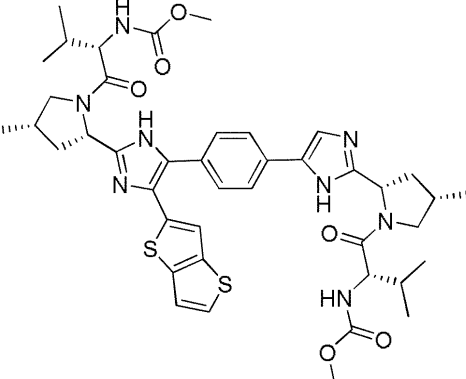
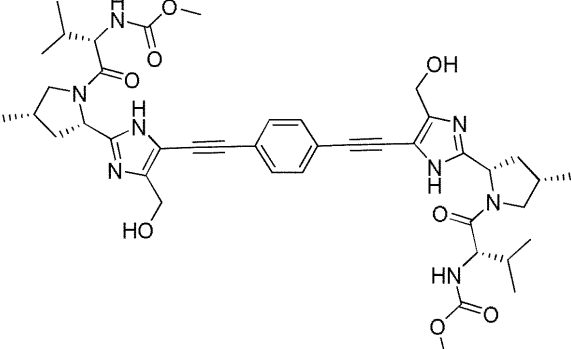
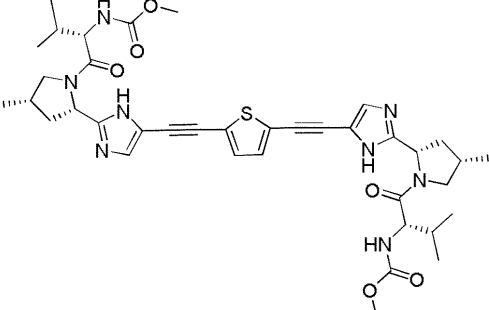
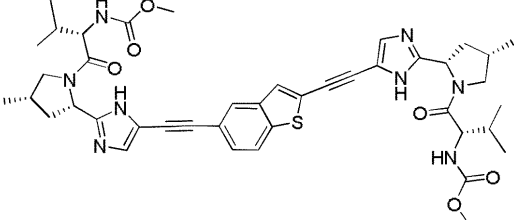
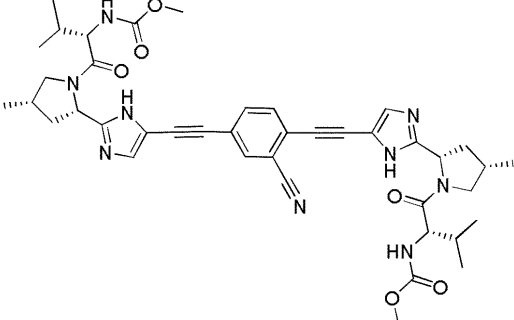
No.	構造
53	
54	
55	
56	
57	

10

20

30

40

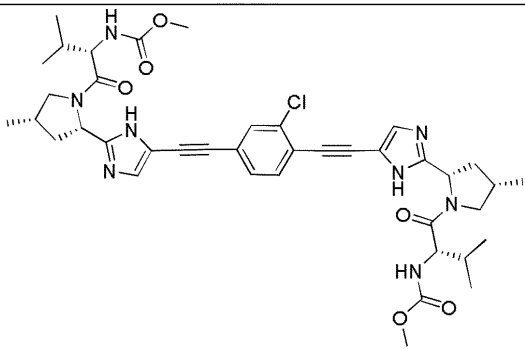
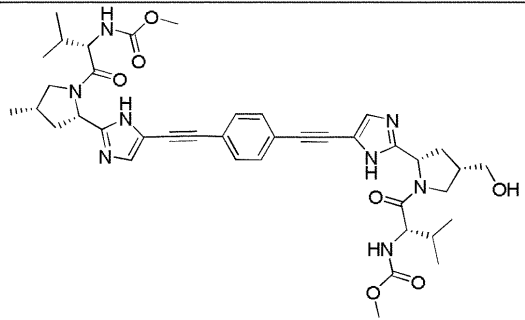
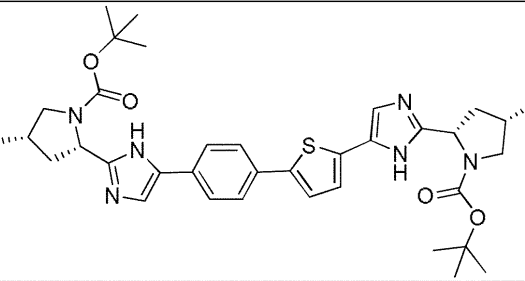
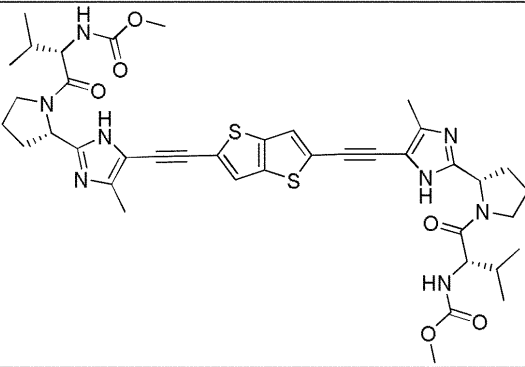
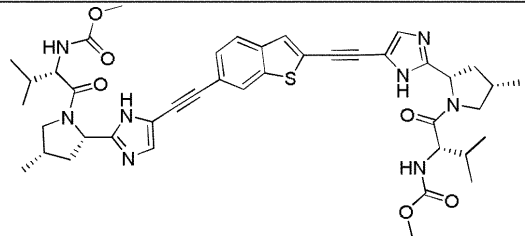
No.	構造
58	
59	
60	
61	
62	

10

20

30

40

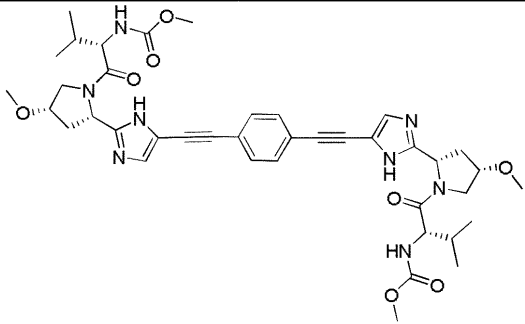
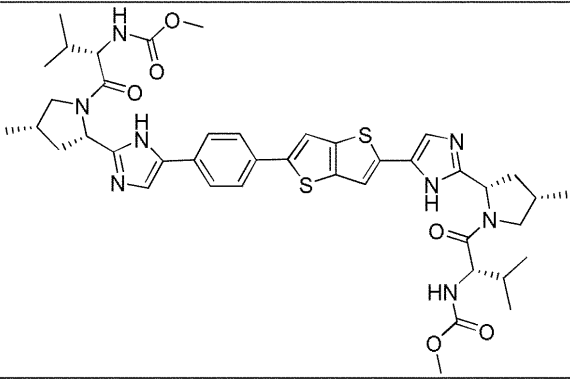
No.	構造
63	
64	
65	
66	
67	

10

20

30

40

No.	構造
68	
69	

10

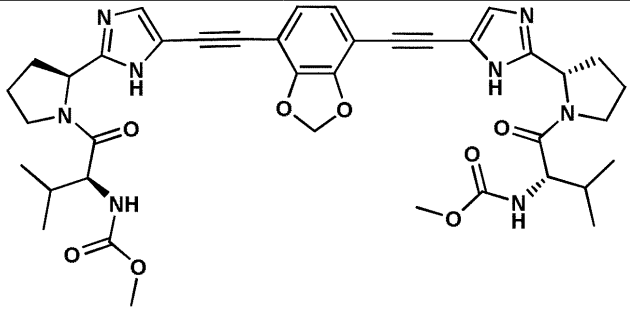
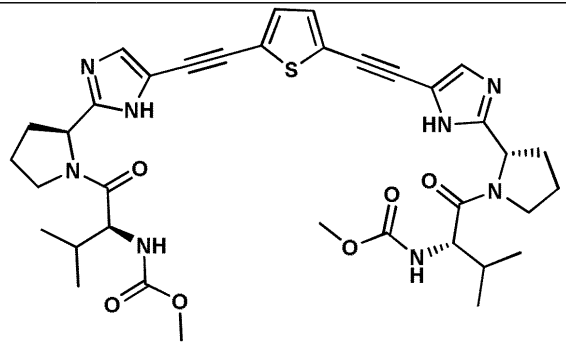
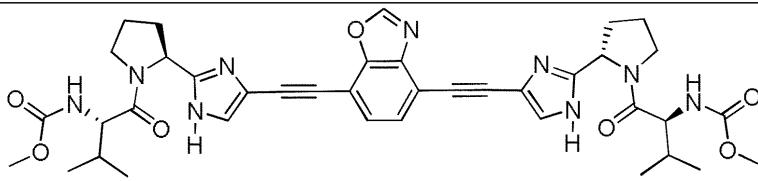
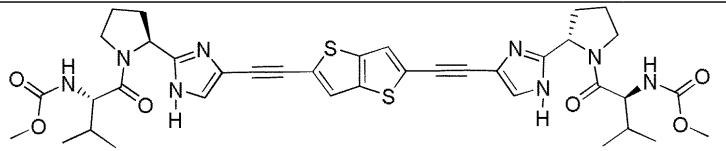
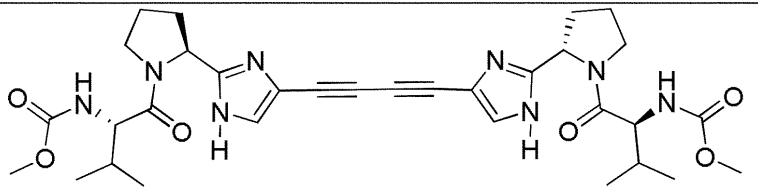
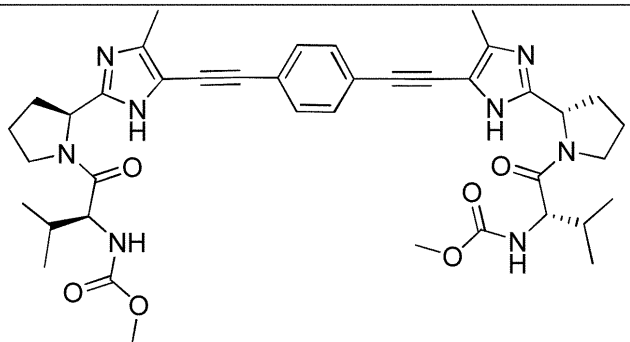
20

【 0 2 1 1 】

本発明の別の態様によれば、本発明の化合物は、表 1 B より選択される：

【表 2】

表 1 B

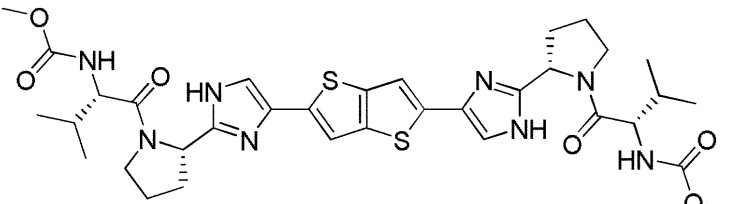
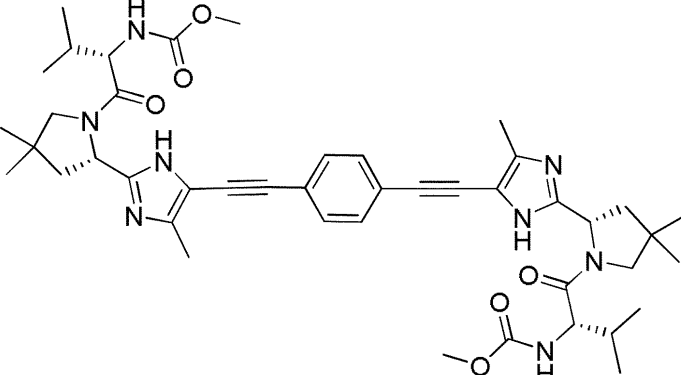
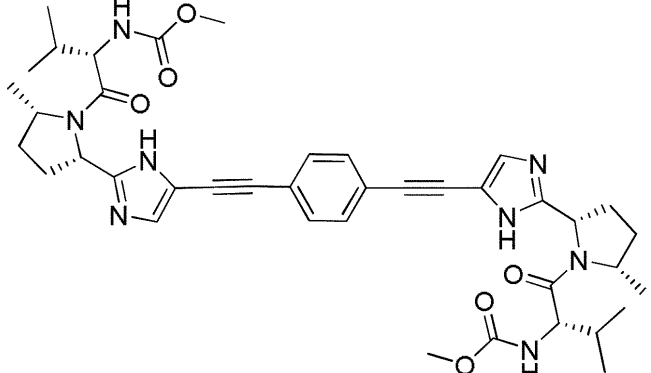
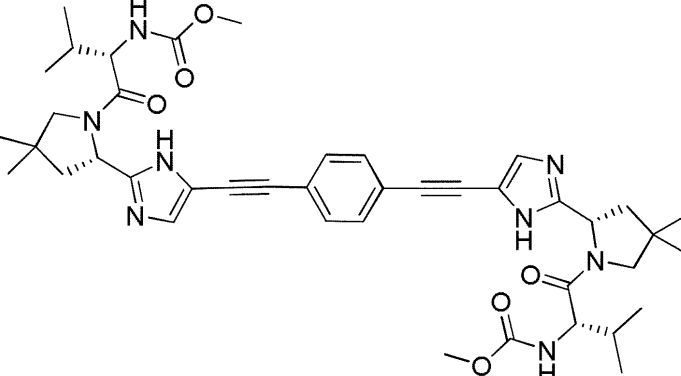
No.	構造
2	
3	
13	
14	
15	
19	

10

20

30

40

No.	構造
25	
30	
42	
43	

10

20

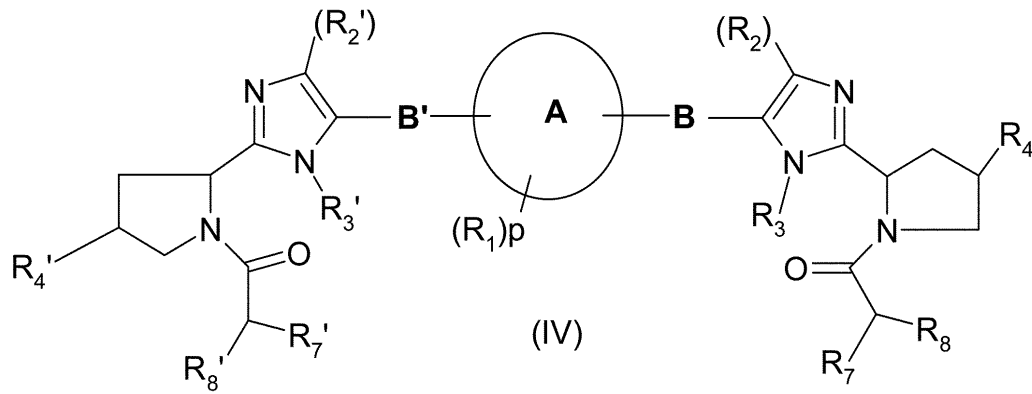
30

40

【0212】

一つの実施態様において、本発明は、式（IV）：

【化 6 1】

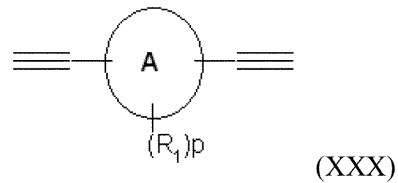


10

[式中、A、B、B'、 R_1 、p、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_7 、 R_7' 、 R_8 、及び R_8' の各々は、本明細書で定義されたとおりである]で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩の調製方法であって、

a) 式 (XXX) :

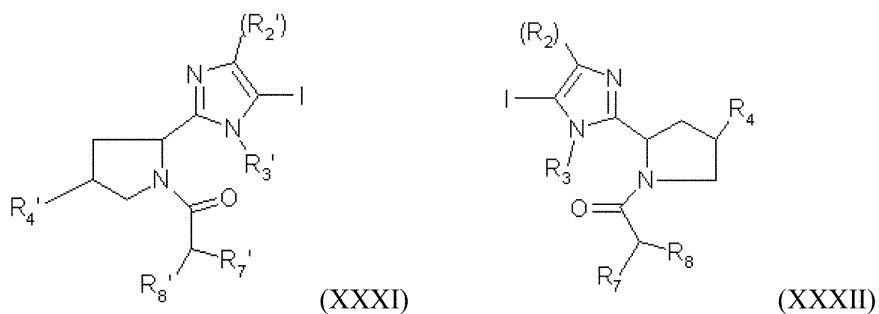
【化 6 2】



20

で示される化合物を、カップリング条件下、式 (XXXI) で示される化合物及び式 (XXXII) で示される化合物と接触させる工程 :

【化 6 3】



30

;そして

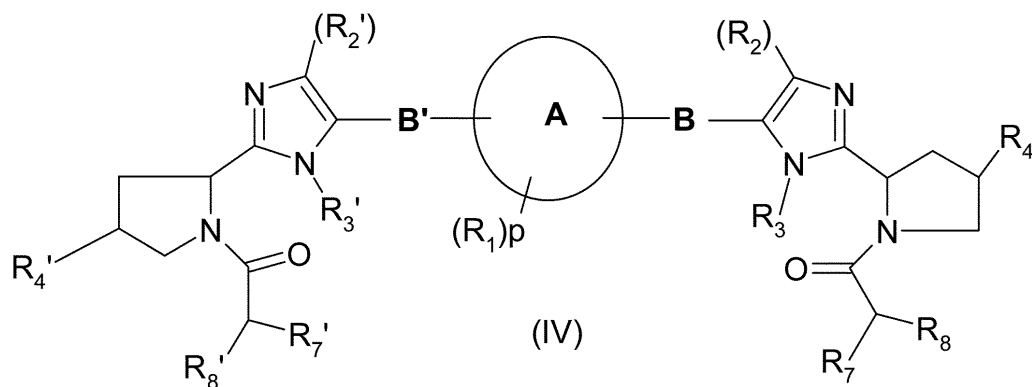
b) 場合によりアルキン基を水素化して、式 (IV) で示される化合物を得る工程を含む、方法を提供する。

40

【0 2 1 3】

一つの実施態様において、本発明は、式 (IV) :

【化 6 4】

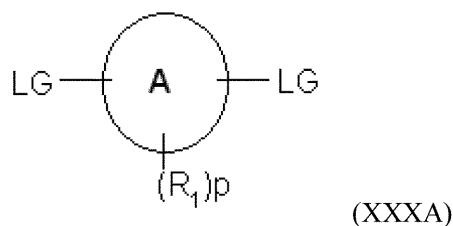


10

〔式中、A、B、B'、 R_1 、p、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_7 、 R_7' 、 R_8 、及び R_8' の各々は、本明細書で定義されたとおりである〕で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩の調製方法であって、

a) 式 (XXXXA) :

【化 6 5】

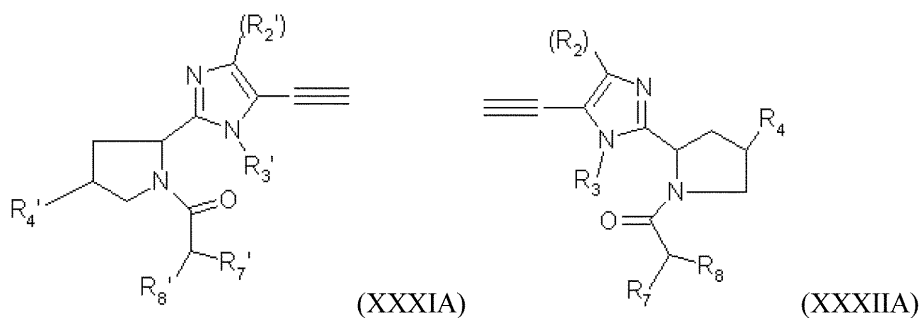


20

〔式中、LGは、ハロのような脱離基である〕で示される化合物を、カップリング条件下、式 (XXXIA) で示される化合物及び式 (XXXIIA) で示される化合物と接触させる工程：

【化 6 6】

30



40

；そして

b) 場合によりアルキン基を水素化して、式 (IV) で示される化合物を得る工程を含む、方法を提供する。

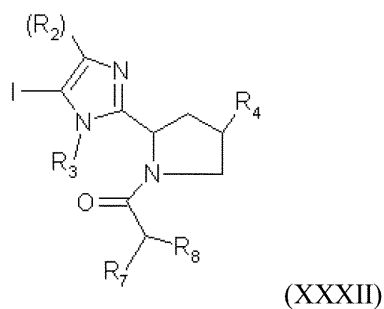
【0214】

一つの実施態様において、カップリング条件は、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロリド、ヨウ化銅、及びトリエチルアミンを含む。

【0215】

一つの実施態様において、本発明は、式 (XXXII) :

【化 6 7】

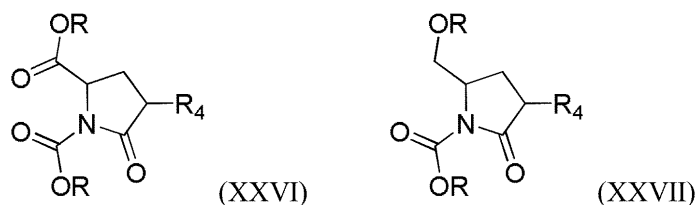


10

〔式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、及び R_8 の各々は、本明細書で定義されたとおりである〕で示される化合物の調製方法であって、

a) 式 (XXVI) で示される化合物を還元して、式 (XXXII) で示される化合物を得る工程：

【化 6 8】

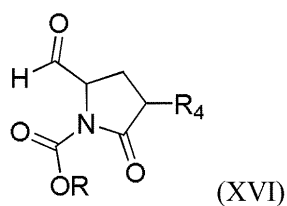


20

〔式中、各Rは、各々独立して、アルキル基である〕

g) 式 (XXXII) で示される化合物を酸化して、式 (XVI) で示される化合物を得る工程：

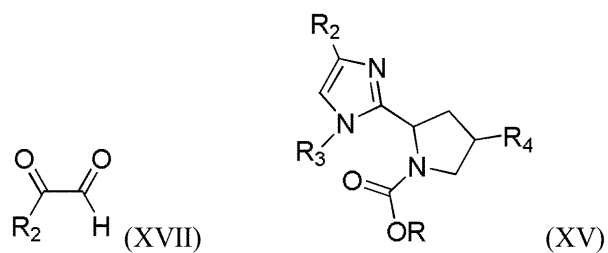
【化 6 9】



30

h) 式 (XVI) で示される化合物を、式 (XVII) で示される化合物と、そして場合により、式： R_3-LG 〔式中、LGは、脱離基である〕で示される化合物と、式 (XV) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下で接触させる工程：

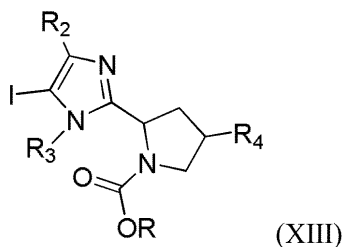
【化 7 0】



40

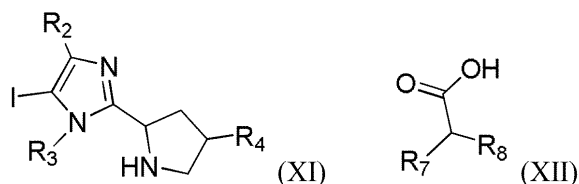
e) 式 (XV) で示される化合物を、式 (XXXII) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下でハロゲン化する工程：

【化 7 1】



f) 式 (X I I I) で示される化合物を、脱保護条件下、反応させて、式 (X I) で示される化合物を得る工程：

【化 7 2】



；そして

g) 式 (X I) で示される化合物を、式 (X X X I I) の化合物を得るために、カップリング条件下、式 (X I I) で示される化合物と接触させて、式 (X X X I I) で示される化合物を得る工程を含む、方法を提供する。

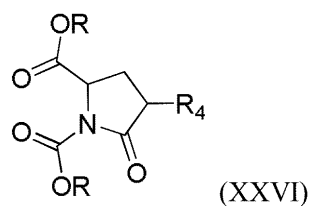
【0 2 1 6】

一つの実施態様において、工程 g) の酸化は、2, 2, 6, 6-テトラメチル-ピペリジン-1-オキシド (TEMPO) を含む。

【0 2 1 7】

一つの実施態様において、本発明は、式 (X X V I)：

【化 7 3】



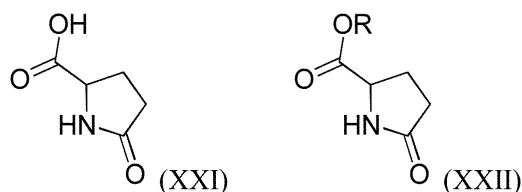
30

[式中、R₄ は、本明細書で定義されたとおりであり、そして各 R は、各々独立して、アルキル基である] で示される化合物の調製方法であって、

a) 式 (X X I) で示される化合物を、式 (X X I I) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下で接触させる工程：

40

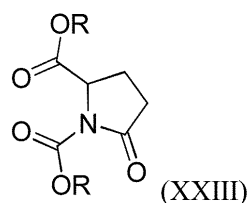
【化 7 4】



b) 式 (X X I I) で示される化合物を、式 (X X I I I) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下で接触させる工程：

50

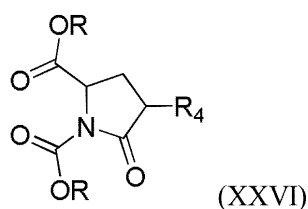
【化 7 5】



；そして

c) 式 (XXIII) で示される化合物を、式 (XXVI) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下で接触させて： 10

【化 7 6】

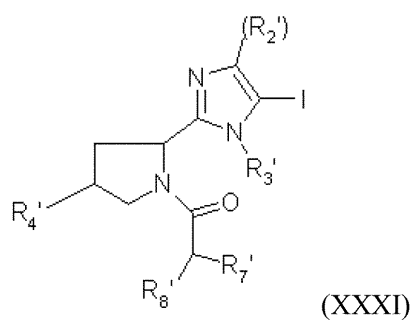


、式 (XXVI) で示される化合物を得る工程を含む、方法を提供する。 20

【0 2 1 8】

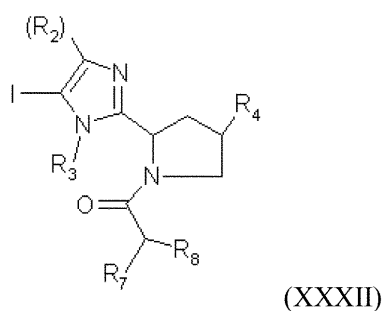
一つの実施態様において、本発明は、式 (XXXI)：

【化 7 7】



[R₂'、R₃'、R₄'、R₇'、及びR₈'の各々は、本明細書で定義されたとおりである] で示される化合物の調製方法であって、式 (XXXII)：

【化 7 8】

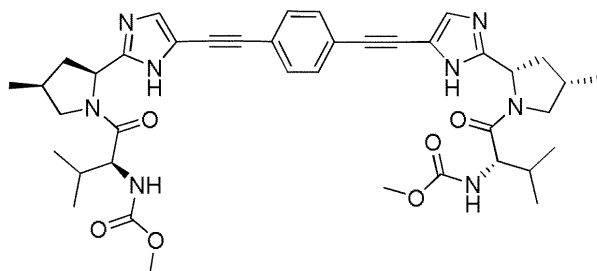


[式中、R₂'、R₃'、R₄'、R₇'、及びR₈'の各々は、R₂、R₃、R₄、R₇、及びR₈に関してそれぞれ定義されたとおりである] で示される化合物の調製について開示された工程を含む、方法を提供する。 50

【0219】

一つの実施態様において、本発明は、下記：

【化79】

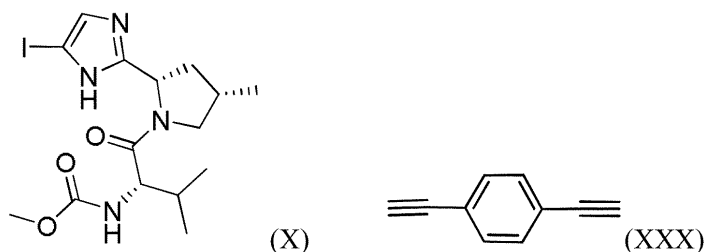


10

で示される（（S）-1- {（2S，4S）-2- [5-（4- {2- [（2S，4S）-1-（（S）-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル）-4-メチル-ピロリジン-2-イル] -3H-イミダゾール-4-イルエチニル} -フェニルエチニル）-1H-イミダゾール-2-イル] -4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル} -2-メチルプロピル）-カルバミン酸メチルエステルの調製方法であって、式（X）で示される化合物を、カップリング条件下、式（XXX）で示される化合物と接触させて：

【化80】

20



、（（S）-1- {（2S，4S）-2- [5-（4- {2- [（2S，4S）-1-（（S）-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル）-4-メチル-ピロリジン-2-イル] -3H-イミダゾール-4-イルエチニル} -フェニルエチニル）-1H-イミダゾール-2-イル] -4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル} -2-メチルプロピル）-カルバミン酸メチルエステルを得る工程を含む、方法を提供する。

30

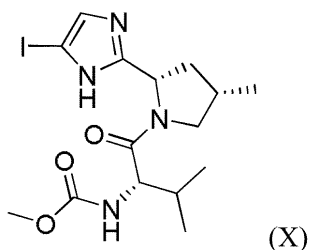
【0220】

一つの実施態様において、カップリング条件は、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド、ヨウ化銅、及びトリエチルアミンを含む。

【0221】

一つの実施態様において、本発明は、式（X）：

【化81】



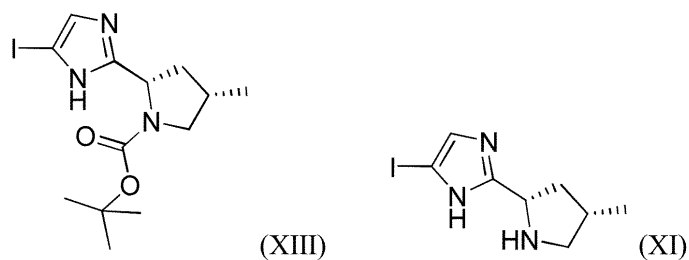
40

で示される化合物の調製方法であって、

a) 式（X I I I）で示される化合物を、脱保護条件下、反応させて、式（X I）で示される化合物を得る工程：

50

【化 8 2】

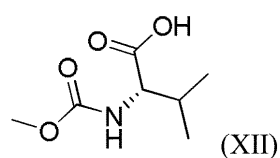


10

；そして

b) 式 (X I) で示される化合物を、カップリング条件下、式 (X I I) で示される化合物と接触させて：

【化 8 3】



20

、式 (X) で示される化合物を得る工程を含む、方法を提供する。

【0 2 2 2】

一つの実施態様において、工程 b) のカップリング条件は、最初に、式 (X I I) の化合物を、O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (H A T U) 及びジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) と接触させることを含む。

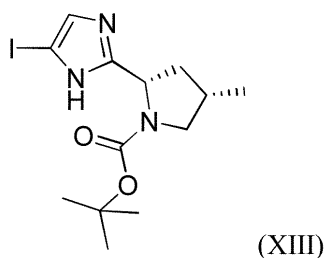
【0 2 2 3】

一つの実施態様において、工程 a) の脱保護条件は、鉱酸を含む。

【0 2 2 4】

一つの実施態様において、本発明は、式 (X I I I)：

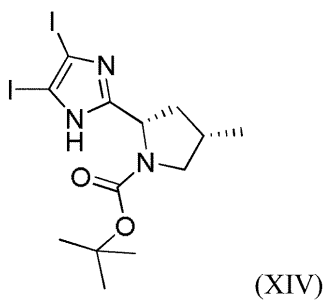
【化 8 4】



40

で示される化合物の調製方法であって、式 (X I V)：

【化 8 5】



10

で示される化合物を、式 (X I I I) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下で反応させる工程を含む、方法を提供する。

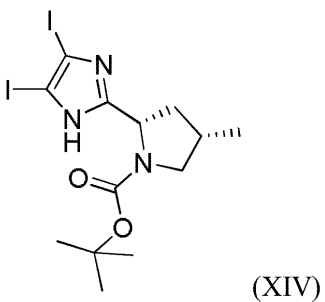
【0 2 2 5】

一つの実施態様において、反応条件は、臭化メチルマグネシウムを含む。

【0 2 2 6】

一つの実施態様において、本発明は、式 (X I V) :

【化 8 6】



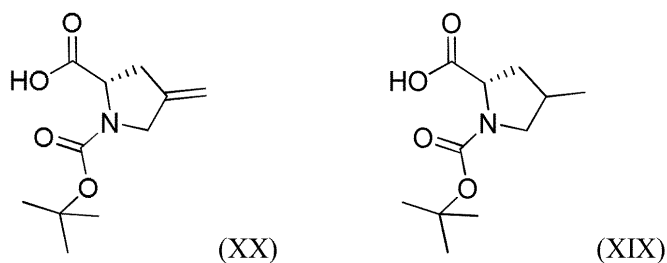
20

で示される、(2 S, 4 S) 立体配置を有する化合物の調製方法であって、

a) 式 (X X) で示される化合物を水素化して、式 (X I X) で示される化合物を得る工程 :

30

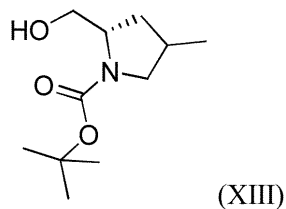
【化 8 7】



40

b) 式 (X I X) で示される化合物を還元して、式 (X I I I) で示される化合物を得る工程 :

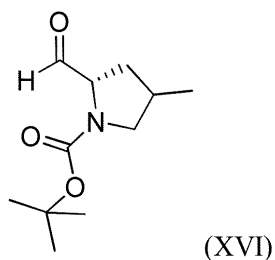
【化 8 8】



50

c) 式 (X I I I) で示される化合物を酸化して、式 (X V I) で示される化合物を得る工程：

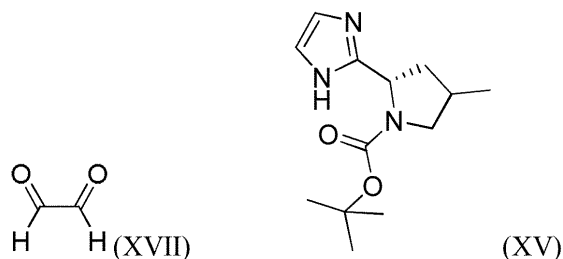
【化 8 9】



10

d) 式 (X V I) で示される化合物を、式 (X V I I) で示される化合物と、式 (X V) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下で接触させる工程：

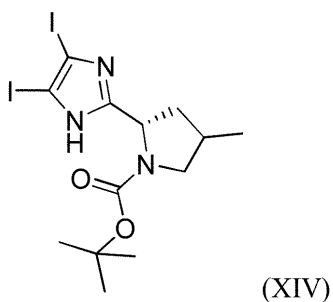
【化 9 0】



20

e) 式 (X V) で示される化合物を、式 (X V) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下でハロゲン化する工程：

【化 9 1】



30

；そして

f) (2 S, 4 S) 及び (2 S, 4 R) ジアステレオマーの混合物を分離して、式 (X I V) で示される (2 S, 4 S) 立体配置を有する化合物を得る工程を含む、方法を提供する。

40

【0 2 2 7】

一つの実施態様において、工程 f) の分離は、シリカゲルクロマトグラフィーを含む。

【0 2 2 8】

一つの実施態様において、工程 e) の反応条件は、1-ヨードピロリジン-2, 5-ジオンを含む。

【0 2 2 9】

一つの実施態様において、工程 c) の酸化は、2, 2, 6, 6-テトラメチル-ピペリジン-1-オキシル (TEMPO) を含む。

50

【0230】

一つの実施態様において、工程 b) の還元は、ボランを含む。

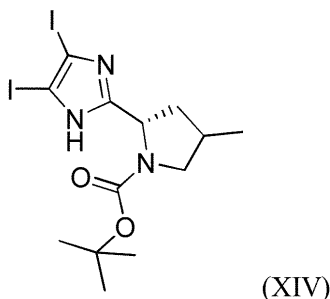
【0231】

一つの実施態様において、工程 a) の水素化は、酸化白金及び水素ガスを含む。

【0232】

一つの実施態様において、本発明は、式 (XIV) :

【化92】



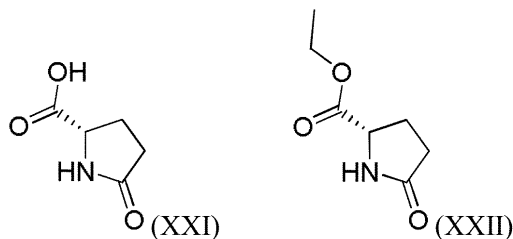
10

で示される、(2S, 4S) 立体配置を有する化合物の調製方法であって、

a) 式 (XXI) で示される化合物を、式 (XXII) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下で接触させる工程：

20

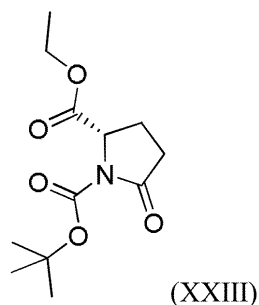
【化93】



b) 式 (XXII) で示される化合物を、式 (XXIII) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下で、接触させる工程：

30

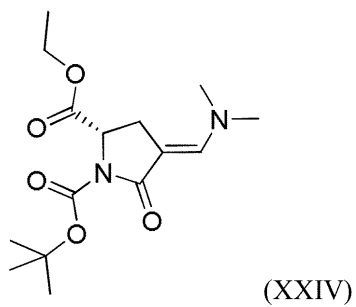
【化94】



40

c) 式 (XXIII) で示される化合物を、1-tert-butoxy-N, N, N', N'-tetramethylmethanamineと、式 (XXIV) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下で、接触させる工程：

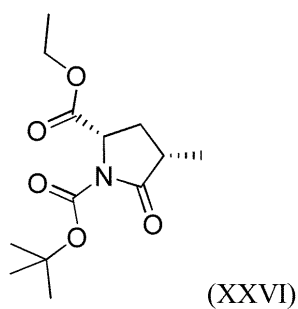
【化 9 5】



10

d) 式 (XXIV) で示される化合物を、式 (XXVI) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下で反応させる工程：

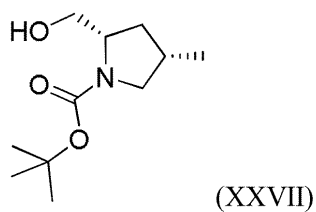
【化 9 6】



20

e) 式 (XXVI) で示される化合物を還元して、式 (XXVII) で示される化合物を得る工程：

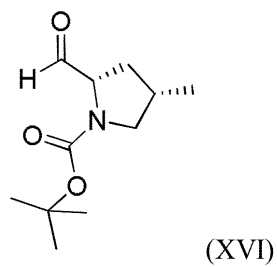
【化 9 7】



30

f) 式 (XXVII) で示される化合物を酸化して、式 (XVI) で示される化合物を得る工程：

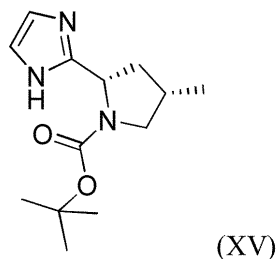
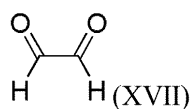
【化 9 8】



40

g) 式 (XVI) で示される化合物を、式 (XVII) で示される化合物と、式 (XV) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下で接触させる工程：

【化 9 9】



10

；そして

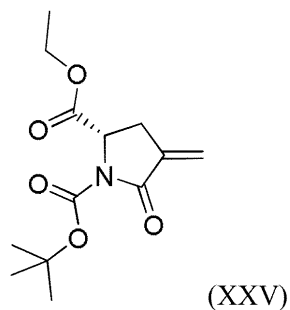
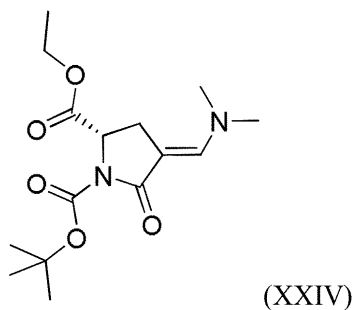
h) 式 (X V) で示される化合物を、式 (X I V) で示される (2 S, 4 S) 立体配置を有する化合物を得るのに十分な反応条件下でハロゲン化する工程を含む、方法を提供する。

【0 2 3 3】

一つの実施態様において、工程 d) の反応条件は、

a) 式 (X X I V) で示される化合物を、式 (X X V) で示される化合物を得るのに十分な反応条件下で反応させる工程：

【化 1 0 0】

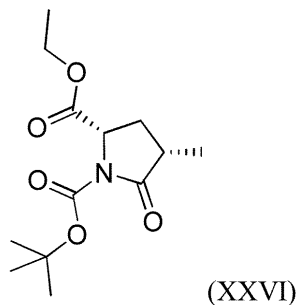


20

；そして

b) 式 (X X V) で示される化合物を水素化して、式 (X X V I) で示される化合物を得る工程：

【化 1 0 1】



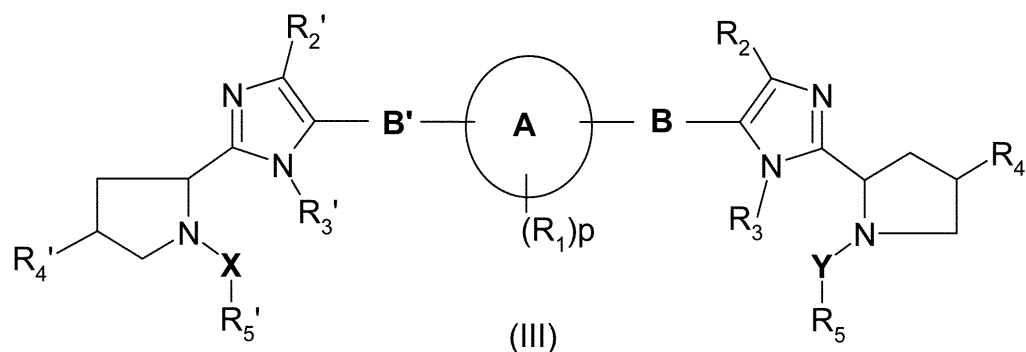
40

を含む。

【0 2 3 4】

一つの実施態様において、本発明は、式 (I I I)

【化 1 0 2】

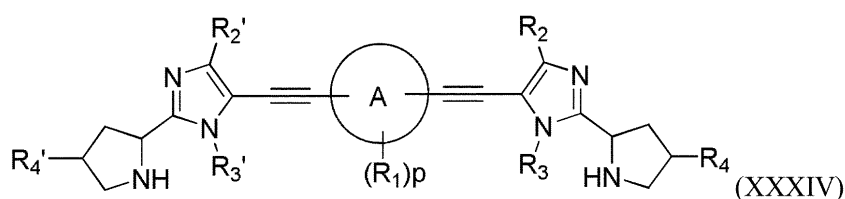


10

〔式中、A、B、B'、 R^1 、p、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_7 、 R_7' 、 R_8 、及び R_8' の各々は、本明細書で定義されたとおりである〕で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩の調製方法であって、

a) 式 (XXXIV) :

【化 1 0 3】



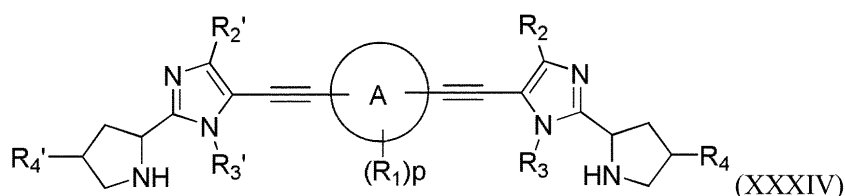
20

で示される化合物を、式 (III) の化合物を得るための反応条件下で、式： R^5-X-OH 及び／又は R^5-Y-OH の化合物と接触させる工程を含む、方法を提供する。

【0 2 3 5】

一つの実施態様において、本発明は、式 (XXXIV) :

【化 1 0 4】



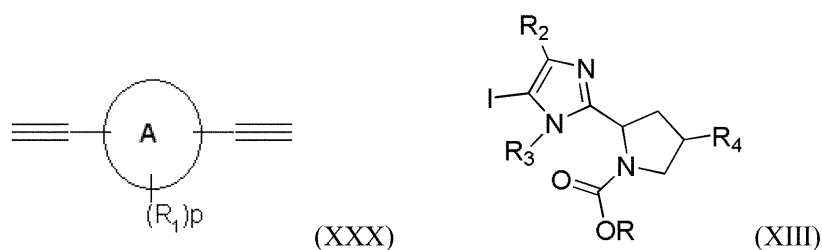
30

〔式中、A、B、B'、 R^1 、p、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_7 、 R_7' 、 R_8 、及び R_8' の各々は、本明細書で定義されたとおりであり、そしてB及びB'、 R_2 及び R_2' 、 R_3 及び R_3' 、 R_4 及び R_4' 、 R_7 及び R_7' 、ならびに R_8 及び R_8' の各々は、それぞれ同じである〕で示される化合物の調製方法であって、

40

a) 式 (XXX) で示される化合物を、式 (XIII) で示される化合物と、カップリング条件下、接触させて :

【化 1 0 5】

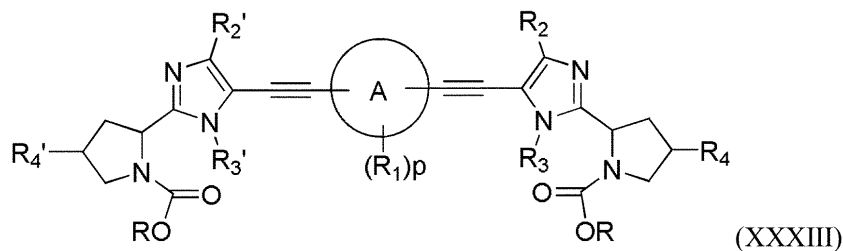


50

[式中、Rは、アルキル基である]

、式（XXXIII）で示される化合物を得る工程：

【化106】



10

b) 式（XXXIII）で示される化合物を、式（XXXIV）で示される化合物を得るための条件下で接触させる工程を含む、方法を提供する。

【0236】

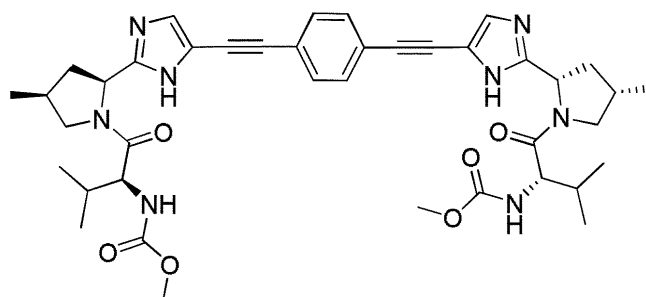
一つの実施態様において、カップリング条件は、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド、ヨウ化銅、及びトリエチルアミンを含む。

【0237】

一つの実施態様において、本発明は、下記：

20

【化107】

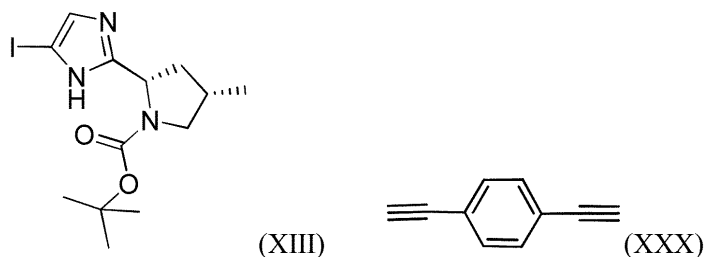


30

で示される（（S）-1- {（2S，4S）-2- [5-（4- {2- [（2S，4S）-1-（（S）-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル）-4-メチル-ピロリジン-2-イル] -3H-イミダゾール-4-イルエチニル} -フェニルエチニル）-1H-イミダゾール-2-イル] -4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル} -2-メチルプロピル）-カルバミン酸メチルエステルの調製方法であって、

a) 式（X）の化合物を、カップリング条件下、式（XXX）で示される化合物と接触させて：

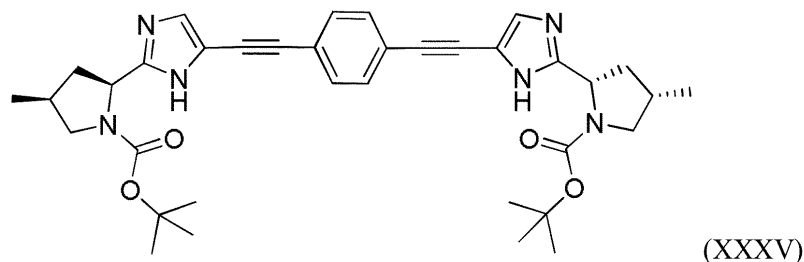
【化108】



40

、式（XXXV）で示される化合物を得る工程：

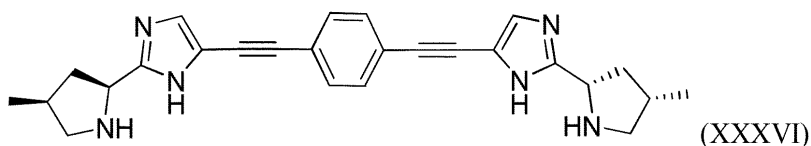
【化 1 0 9】



10

b) 式 (XXXV) で示される化合物を、式 (XXXVI) で示される化合物を得るための条件下で接触させる工程：

【化 1 1 0】



20

；そして

c) 式 (XXXVI) で示される化合物を、N-メトキシカルボニルバリンと、((S)-1-{(2S, 4S)-2-[5-(4-{2-[(2S, 4S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル}-フェニルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチルプロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得るための反応条件下で接触させる工程を含む、方法を提供する。

【0 2 3 8】

一つの実施態様において、工程 a) のカップリング条件は、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロリド、ヨウ化銅、及びトリエチルアミンを含む。

30

【0 2 3 9】

一つの実施態様において、本発明は、宿主におけるフラビウイルス感染症を治療又は予防するための、本明細書に記載の本発明の化合物を提供する。

【0 2 4 0】

一つの実施態様において、本発明は、本明細書に記載の本発明の少なくとも 1 つの化合物及び少なくとも 1 つの薬学的に許容しうる担体又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0 2 4 1】

一つの実施態様において、本発明は、宿主におけるフラビウイルス感染症を治療又は予防するための、本明細書に記載の本発明の少なくとも 1 つの化合物及び少なくとも 1 つの薬学的に許容しうる担体又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

40

【0 2 4 2】

一つの実施態様において、本発明は、本明細書に記載の本発明の少なくとも 1 つの化合物を含み、そしてウイルスセリンプロテアーゼ阻害剤、ウイルスポリメラーゼ阻害剤、ウイルスヘリカーゼ阻害剤、免疫調節剤、抗酸化剤、抗菌剤、治療ワクチン、肝臓保護剤、アンチセンス剤、HCV NS2/3 プロテアーゼの阻害剤及び内部リボソーム導入部位 (IRES) の阻害剤より選択される少なくとも 1 つの追加の薬剤を投与することを更に含む、医薬組成物を提供する。

【0 2 4 3】

もう一つの実施態様において、本明細書に記載の本発明の少なくとも 1 つの化合物及び

50

1つ以上の追加の薬剤を含む併用が提供される。

【0244】

もう一つの実施態様において、本明細書に記載の本発明の少なくとも1つの化合物、ならびにウイルスセリンプロテアーゼ阻害剤、ウイルスポリメラーゼ阻害剤、ウイルスヘリカーゼ阻害剤、免疫調節剤、抗酸化剤、抗菌剤、治療ワクチン、肝臓保護剤、アンチセンス剤、HCV NS2/3プロテアーゼの阻害剤及び内部リボソーム導入部位(IRES)の阻害剤より選択される1つ以上の追加の薬剤を含む、併用が提供される。

【0245】

一つの併用の実施態様において、本化合物及び追加の薬剤は、連続投与される。

【0246】

もう一つの併用の実施態様において、本化合物及び追加の薬剤は、同時投与される。

【0247】

上記で言及した併用は、医薬製剤の形態での使用のために都合よく提供することができ、したがって上記で定義された併用を、そのための薬学的に許容しうる担体と一緒に含む医薬製剤は、本発明の更なる態様を含む。

【0248】

本組成物及び併用のための追加の薬剤には、例えば、リバビリン、アマンタジン、メリメポディブ、レボピリン、ピラミジン、及びマキサミンが挙げられる。

【0249】

本明細書で使用される用語「ウイルスセリンプロテアーゼ阻害剤」は、哺乳動物において、HCVセリンプロテアーゼを含むウイルスセリンプロテアーゼの作用を阻害するのに効果的な薬剤を意味する。HCVセリンプロテアーゼの阻害剤には、例えば、WO 99/07733 (Boehringer Ingelheim)、WO 99/07734 (Boehringer Ingelheim)、WO 00/09558 (Boehringer Ingelheim)、WO 00/09543 (Boehringer Ingelheim)、WO 00/59929 (Boehringer Ingelheim)、WO 02/060926 (BMS)、WO 2006039488 (Vertex)、WO 2005077969 (Vertex)、WO 2005035525 (Vertex)、WO 2005028502 (Vertex)、WO 2005007681 (Vertex)、WO 2004092162 (Vertex)、WO 2004092161 (Vertex)、WO 2003035060 (Vertex)、WO 03/087092 (Vertex)、WO 02/18369 (Vertex)、又は WO98/17679 (Vertex) に記載されるそれらの化合物が挙げられる。

【0250】

ウイルスセリンプロテアーゼ阻害剤の具体例としては、テラプレビル(VX-950, Vertex)、VX-500 (Vertex)、TMC435350 (Tibotec/Medivir)、MK-7009 (Merck)、ITMN-191 (R7227、InterMune/Roche)及びBoceprevir (SCH503034, Schering) が挙げられる。

【0251】

本明細書で使用される用語「ウイルスポリメラーゼ阻害剤」は、哺乳動物において、HCVポリメラーゼを含むウイルスポリメラーゼの作用を阻害するのに効果的な薬剤を意味する。HCVポリメラーゼの阻害剤には、非ヌクレオシド、例えば：

WO 03/010140 (Boehringer Ingelheim)、WO 03/026587 (Bristol Myers Squibb); WO 02/100846 A1、WO 02/100851 A2、WO 01/85172 A1(GSK)、WO 02/098424 A1 (GSK)、WO 00/06529 (Merck)、WO 02/06246 A1 (Merck)、WO 01/47883 (Japan Tobacco)、WO 03/000254 (Japan Tobacco) 及び EP 1 256 628 A2 (Agouron) に記載されるそれらの化合物が挙げられる。

【0252】

HCVポリメラーゼの更なる他の阻害剤には、ヌクレオシド類似体、例えば、WO 01/90121 A2 (Idenix)、WO 02/069903 A2 (Biocryst Pharmaceuticals Inc.)、ならびに WO 02/057287 A2(Merck/Isis) 及び WO 02/057425 A2 (Merck/Isis) に記載されるそれらの化合物も挙げられる。

【0253】

HCVポリメラーゼの阻害剤の具体例としては、VCH-759 (ViroChem Pharma)、VCH-916 (ViroChem Pharma)、VCH-222 (ViroChem Pharma)、R1626 (Roche)、R7128 (Roche/Pharm

10

20

30

40

50

asset)、PF-868554 (Pfizer)、MK-0608 (Merck/Isis)、MK-3281 (Merck)、A-837093 (Abbott)、GS 9190 (Gilead)、ana598 (Anadys)、HCV-796 (Viropharma) 及び GSK625433 (GlaxoSmithKline) が挙げられる。

【0254】

本明細書で使用される用語「ウイルスヘリカーゼ阻害剤」は、哺乳動物においてフラビウイルスのヘリカーゼを含むウイルスヘリカーゼの作用を阻害するのに効果的な薬剤を意味する。

【0255】

本明細書で使用される「免疫調節剤」は、哺乳動物において、免疫系の応答を亢進又は増強するのに効果的な薬剤を意味する。免疫調節剤には、例えば、クラスIインターフェロン (α -、 β -、 δ -及び ω -インターフェロン、 τ -インターフェロン、コンセンサスインターフェロンならびにアシアローインターフェロンなど)、クラスIIインターフェロン (γ -インターフェロンなど) 及びペグ化インターフェロンが挙げられる。

【0256】

本明細書で使用される免疫調節剤の具体例としては、IL-29 (PEG-Interferon Lambda, ZymoGenetics)、ベレロフォン (Nautilus Biotech) (注射又は経口)、経口インターフェロン α (Amarillo Biosciences)、BLX-883 (Locteron, Biolex Therapeutics/Octoplus)、 ω インターフェロン (Intarcia Therapeutics)、マルチフェロン (Viragen)、アルブフェロン (Human Genome Sciences)、コンセンサスインターフェロン (Infergen, Three Rivers Pharmaceuticals)、メドゥーサイインターフェロン (Flamel Technologies)、NOV-205 (Novelos Therapeutics)、オグルファニド二ナトリウム (Implicit Bioscience)、SCV-07 (SciClone)、ザダキシシ (登録商標) (thymalfasin, SciClone/Sigma-Tau)、AB68 (XTL bio) 及びシバシル (NABI) が挙げられる。

【0257】

本明細書で使用される用語「クラスIインターフェロン」は、すべてが受容体I型に結合するインターフェロンの群より選択されるインターフェロンを意味する。これには、天然及び合成生産の両方のクラスIインターフェロンが含まれる。クラスIインターフェロンの例には、 α -、 β -、 δ -及び ω -インターフェロン、 τ -インターフェロン、コンセンサスインターフェロン及びアシアローインターフェロンが挙げられる。本明細書で使用される用語「クラスIIインターフェロン」は、すべてが受容体II型に結合するインターフェロンの群から選択されるインターフェロンを意味する。クラスIIインターフェロンの例には、 γ -インターフェロンが挙げられる。

【0258】

アンチセンス剤には、例えば、ISIS-14803が挙げられる。

【0259】

内部リボソーム導入部位 (IRES) の阻害剤には、ISIS-14803 (ISIS Pharmaceuticals) 及びWO 2006019831 (PTC therapeutics) に記載されるそれらの化合物が挙げられる。

【0260】

一つの実施態様において、追加の薬剤は、インターフェロン α 、リバビリン、シリバマリアナム、インターロイキン-12、アマンタジン、リボザイム、チモシン、N-アセチルシステイン又はシクロスポリンである。

【0261】

一つの実施態様において、追加の薬剤は、インターフェロン α 又はリバビリンである。

【0262】

一つの実施態様において、追加の薬剤は、インターフェロン α 1A、インターフェロン α 1B、インターフェロン α 2A、又はインターフェロン α 2Bである。

【0263】

インターフェロンは、ペグ化及び非ペグ化形態で入手可能である。ペグ化インターフェ

10

20

30

40

50

ロンには、PEGASYS（商標）及びPeg-intron（商標）が挙げられる。

【0264】

一つの実施態様において、追加の薬剤は、インターフェロン α 1A、インターフェロン α 1B、インターフェロン α 2A（Roferon）、PEG-インターフェロン α 2A（Pegasys）、インターフェロン α 2B（IntronA）又はPEG-インターフェロン α 2B（Peg-Intron）である。

【0265】

一つの実施態様において、追加の薬剤は、リバビリンと併用される、標準又はペグ化インターフェロン α （Roferon、Pegasys、Intron A、Peg-Intron）である。

【0266】

一つの実施態様において、追加の薬剤は、A-831（AZD0530、Arrow Therapeutics（AstraZenecaに買収））、TLR9アゴニスト：IMO-2125（Idera Pharmaceuticals）、PYN17（Phynova）、バビツキシマブ（Vavituximab）（Tarvacin, Peregrine）、DEBIO-025（DEBIO）、NIM-811（Novartis）、SCY635（Scynexis）、PF-03491390（IDN-6556、Pfizer）、Suvus（以前は、BIVN-401、Virostat、Bioenvision）、MX-3253（Celgosivir、Migenix）、ピラミジン（タリバビリン、Valeant Pharmaceuticals）、ヘパコンダ（Giaconda）、TT033（Benitec/Tacere Bio/Pfizer）、SIRNA-034（Sirna Therapeutics（Merckに買収））及びEHC-18（Enzo Biochem）、ACH-1095（Achillion/Gilead）、JKB-022（Jenkin）、CTS-1027（Conatus）、MitoQ（mitoquinone、Antipodean Pharmaceuticals）、アリニア（nitazoxanide、Romark Laboratories）ならびにバビツキシマブ（Bavituximab）（Peregrine Pharm）より選択される。

【0267】

一つの実施態様において、追加の薬剤は、CSL123（Chiron/CSL）、IC41（InterCell Novartis）、GI 5005（Globeimmune）、TG4040（Transgene）、Chronvac C（Tripep/Inovio）、GNI-103（GENimmune）、HCV/MF59（Chiron/Novartis）、PeviPRO（商標）（Pevion biotech）より選択される治療ワクチンである。

【0268】

慢性C型肝炎のためのPEGASYS（商標）単剤療法の推奨用量は、腹部又は大腿部への皮下投与による、週1回の48週間で、180mg（1.0mLバイアル又は0.5mLプレフィルドシリンジ）である。

【0269】

慢性C型肝炎のためのリバビリンと併用して使用する場合のPEGASYS（商標）の推奨用量は、週1回の180mg（1.0mLバイアル又は0.5mLプレフィルドシリンジ）である。

【0270】

リバビリンの1日用量は、2回に分けて経口投与する800mg～1200mgである。用量は、基本的な疾患の特徴（例えば、遺伝子型）、治療に対する応答及び薬物投与の耐受性に依りて患者ごとに個別に調整すべきである。

【0271】

PEG-Intron（商標）投与計画の推奨用量は、1年間にわたり皮下投与で、1.0mg/kg/週である。その用量は、毎週同じ曜日に投与すべきである。

【0272】

リバビリンと併用して投与する場合、PEG-Intronの推奨用量は、1.5 μ g/kg/週である。

【0273】

一つの実施態様において、ウイルスセリンプロテアーゼ阻害剤は、フラビウイルスのセリンプロテアーゼ阻害剤である。

【0274】

一つの実施態様において、ウイルスポリメラーゼ阻害剤は、フラビウイルスのポリメラーゼ阻害剤である。

10

20

30

40

50

【0275】

一つの実施態様において、ウイルスヘリカーゼ阻害剤は、フラビウイルスのヘリカーゼ阻害剤である。

【0276】

更なる実施態様において：

ウイルスセリンプロテアーゼ阻害剤は、HCVセリンプロテアーゼ阻害剤であり；

ウイルスポリメラーゼ阻害剤は、HCVポリメラーゼ阻害剤であり；

ウイルスヘリカーゼ阻害剤は、HCVヘリカーゼ阻害剤である。

【0277】

一つの実施態様において、本発明は、宿主におけるフラビウイルス感染症を治療又は予防するための方法であって、宿主に、治療有効量の式（I）、（II）、（III）又は（IV）の少なくとも1つの化合物を投与することを含む方法を提供する。

10

【0278】

一つの実施態様において、ウイルス感染症は、フラビウイルス感染症より選択される。

【0279】

一つの実施態様において、フラビウイルス感染症は、C型肝炎ウイルス（HCV）、牛ウイルス性下痢ウイルス（BVDV）、豚コレラウイルス、デング熱ウイルス、日本脳炎ウイルス又は黄熱病ウイルスである。

【0280】

一つの実施態様において、フラビウイルス感染症は、C型肝炎ウイルス感染症（HCV）である。

20

【0281】

一つの実施態様において、宿主は、ヒトである。

【0282】

一つの実施態様において、本発明は、宿主におけるフラビウイルス感染症を治療又は予防するための方法であって、宿主に、治療有効量の本明細書に記載の本発明の少なくとも1つの化合物を投与することを含み、そして、少なくとも1つの追加の薬剤を投与することを更に含む方法を提供する。

【0283】

一つの実施態様において、本発明は、宿主におけるフラビウイルス感染症を治療又は予防するための方法であって、宿主に、治療有効量の本明細書に記載の本発明の少なくとも1つの化合物を投与することを含み、そして、ウイルスセリンプロテアーゼ阻害剤、ウイルスポリメラーゼ阻害剤、ウイルスヘリカーゼ阻害剤、免疫調節剤、抗酸化剤、抗菌剤、治療ワクチン、肝臓保護剤、アンチセンス剤、HCV NS2/3プロテアーゼの阻害剤及び内部リボソーム導入部位（IRES）の阻害剤から選択される、少なくとも1つの追加の薬剤を投与することを更に含む方法を提供する。

30

【0284】

上記で言及した併用は、医薬製剤の形態での使用のために都合よく提供することができ、したがって、上記で定義された併用をそのための薬学的に許容しうる担体と一緒に含む医薬製剤は、本発明の更なる態様を含む。

40

【0285】

本発明の方法又は本発明の組み合わせで使用するための個々の成分は、別々の又は組み合わせた医薬製剤で、連続又は同時のいずれかで投与することができる。

【0286】

一つの実施態様において、本発明は、宿主におけるフラビウイルス感染症を治療又は予防するための、本明細書に記載の本発明の化合物の使用を提供する。

【0287】

一つの実施態様において、本発明は、宿主におけるフラビウイルス感染症を治療又は予防するための、ウイルスセリンプロテアーゼ阻害剤、ウイルスポリメラーゼ阻害剤、ウイルスヘリカーゼ阻害剤、免疫調節剤、抗酸化剤、抗菌剤、治療ワクチン、肝臓保護剤、ア

50

ンチセンス剤、H C V N S 2 / 3 プロテアーゼの阻害剤及び内部リボソーム導入部位（I R E S）の阻害剤より選択される少なくとも1つの追加の薬剤を更に含む、本明細書に記載の本発明の化合物の使用を提供する。

【0288】

一つの実施態様において、本発明は、医薬を製造するための、本明細書に記載の本発明の化合物の使用を提供する。

【0289】

一つの実施態様において、本発明は、宿主におけるフラビウイルス感染症を治療又は予防するための医薬を製造するための、本明細書に記載の本発明の化合物の使用を提供する。

10

【0290】

一つの実施態様において、本発明は、宿主におけるフラビウイルス感染症を治療又は予防するための医薬の製造のための、ウイルスセリンプロテアーゼ阻害剤、ウイルスポリメラーゼ阻害剤、ウイルスヘリカーゼ阻害剤、免疫調節剤、抗酸化剤、抗菌剤、治療ワクチン、肝臓保護剤、アンチセンス剤、H C V N S 2 / 3 プロテアーゼの阻害剤及び内部リボソーム導入部位（I R E S）の阻害剤より選択される少なくとも1つの追加の薬剤を更に含む、本明細書に記載の本発明の化合物の使用を提供する。

【0291】

特記のない限り、本明細書に示された構造はまた、その構造のすべての異性体（例えば、鏡像異性、ジアステレオ異性、及び幾何（又は配座））形態を包含することを意味する；例えば、各不斉中心についてのR及びSの立体配置、（Z）及び（E）の二重結合異性体、ならびに（Z）及び（E）の配座異性体。したがって、本化合物の単一の立体化学異性体、ならびに鏡像異性、ジアステレオ異性、及び幾何（又は配座）混合物は、本発明の範囲内である。単一の光学異性体又は鏡像異性体は、キラルH P L C、酵素的分割及びキラル補助剤のような当技術分野で周知の方法により得ることができる。

20

【0292】

特記のない限り、本発明の化合物のすべての互変異性形態は、本発明の範囲内である。

【0293】

一つの実施態様において、本発明の化合物は、対応する立体異性体を少なくとも95%、少なくとも97%及び少なくとも99%含有しない、単一の立体異性体の形態で提供される。

30

【0294】

更なる実施態様において、本発明の化合物は、対応する立体異性体を少なくとも95%含有しない、単一の立体異性体の形態である。

【0295】

更なる実施態様において、本発明の化合物は、対応する立体異性体を少なくとも97%含有しない、単一の立体異性体の形態である。

【0296】

更なる実施態様において、本発明の化合物は、対応する立体異性体を少なくとも99%含有しない、単一の立体異性体の形態である。

40

【0297】

また、本発明の化合物の薬学的に許容しうる塩が提供される。化合物の薬学的に許容しうる塩という用語とは、薬学的に許容しうる無機及び有機酸ならびに塩基から誘導されるものを意味する。適切な酸の例には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、p-トールエンシルホン酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸及びベンゼンスルホン酸が挙げられる。シュウ酸などの他の酸は、それ自体は薬学的に許容しうるものではないが、本発明の化合物及びその薬学的に許容しうる酸付加塩を得る際に、中間体として有用であり得る。

【0298】

50

アミノ酸（例えば、L-アルギニン、L-リシン）から誘導される塩もまた、包含される。

【0299】

適切な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、リチウム、カリウム）及びアルカリ土類金属（例えば、カルシウム、マグネシウム）が挙げられる。

【0300】

後述する本明細書の本発明の化合物への言及は、その化合物及びその薬学的に許容する塩を包含する。

【0301】

薬学的に許容する塩に関してはまた、Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, J. of Phar. Sci., vol. 66, no. 1, January 1977, pp. 1-19（その開示が、参照により本明細書に組み込まれる）の、表 I に列挙される FDA 承認の市販の塩のリストを参照されたい。

10

【0302】

当然のことながら、本発明の化合物が、様々な多形形態で存在することができることは、当業者に理解されるであろう。当技術分野で知られるように、多形性は、1つより多くの異なる結晶又は「多形」種として結晶化する化合物の能力である。多形は、固体状態における化合物分子の少なくとも2つの異なる配列又は多形形態を有する化合物の固体結晶相である。任意の特定の化合物の多形形態は、同じ化学式又は組成により定義されるが、2つの異なる化合物の結晶構造として、化学構造で区別することができる。

20

【0303】

本発明の化合物に加えて、本発明の化合物の薬学的に許容する誘導体又はプロドラッグ及びエステルもまた、本明細書で特定される障害を治療又は予防するための組成物で用いることができる。

【0304】

更に、本発明の化合物が、様々な溶媒和物形態、例えば、水和物で存在することができることは、当業者には明らかであろう。また、本発明の化合物の溶媒和物は、結晶化過程において、溶媒分子が、化合物分子の結晶格子構造に組み込まれる場合に形成され得る。

【0305】

プロドラッグ

30

特に定義されない限り、本明細書で使用するすべての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解される同じ意味を有する。本明細書で言及される、すべての出版物、特許出願、特許及び他の引用文献は、参照することによりその全体が組み込まれる。矛盾する場合は、定義を含め本明細書に従う。更に、材料、方法及び実施例は、あくまで例示的であり、制限するものではない。

【0306】

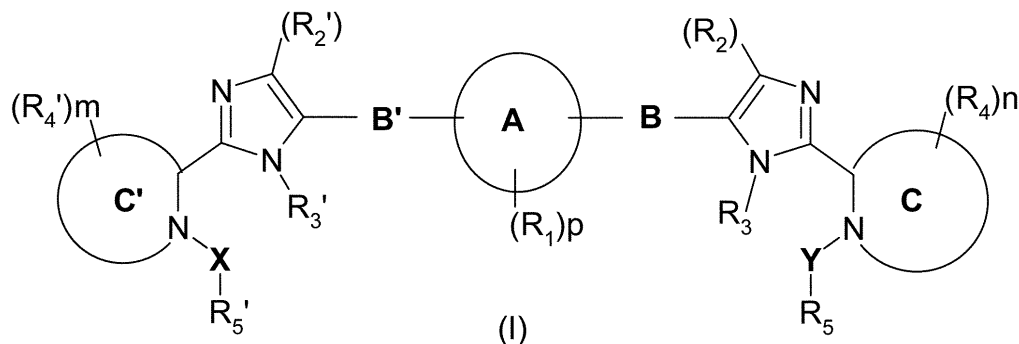
本発明の目的のため、化学元素は、元素の周期表、CAS version、Handbook of Chemistry and Physics、75th Ed.によれば同定する。更に、有機化学の一般原則は、"Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999、及び "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記載されており、そのすべての内容は、参照により本明細書によって組み入れられる。

40

【0307】

式及び図において、式（I）：

【化 1 1 1】



10

中の環を横切り、且つ、B、B'、R₁、R₄又はR₄'のような基に結合している線は、原子価数が許す限り、基が、任意の炭素に、又は該当する場合、該環のNのようなヘテロ原子に結合することができることを意味する。

【0308】

用語「アルキル」は、直鎖、分岐鎖又は環状炭化水素部分を表わす。用語「アルケニル」及び「アルキニル」は、鎖に1つ以上の二重結合又は三重結合を有する、直鎖、分岐鎖又は環状炭化水素部分を表わす。アルキル、アルケニル及びアルキニル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、アリル、ビニル、アセチレニル、エチレニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、ヘプテニル、ヘプタジエニル、ヘプタトリエニル、オクテニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル及びシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。アルキル、アルケニル及びアルキニルという用語はまた、直鎖及び分岐鎖基の組み合わせ、例えば、シクロプロピルメチル、シクロヘキシルエチルなども含む。アルケニルという用語はまた、1つの炭素原子が、二重結合により残りの分子に結合している、C₁アルケニルも含む。ここで示される、「アルキル」、「アルケニル」及び「アルキニル」は、1つ以上の水素原子がハロゲンで置き換わっているハロアルキル、例えば、アルキルハライドの場合のように、場合により置換されていることができる。ハロアルキルの例には、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、ジクロロメチル、クロロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、フルオロエチル、トリクロロエチル、ジクロロエチル、クロロエチル、クロロフルオロメチル、クロロジフルオロメチル、ジクロロフルオロエチルが挙げられるが、これらに限定されない。ハロゲンの他に、ここで示される、アルキル、アルケニル又はアルキニル基はまた、例えば、ハロゲン、-OR_a、オキソ、-NR_aR_b、=NO-R_c、-C(=O)OR_a、-C(O)NR_aR_b、-C(=O)OH、-C(=O)R_a、-C(=NOR_c)R_a、-C(=NR_c)NR_aR_b、-NR_dC(=O)NR_aR_b、-NR_bC(=O)R_a、-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b、-NR_bC(=O)OR_a、-OC(=O)NR_aR_b、-OC(=O)R_a、-OC(=O)OR_a、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、-S(O)₀₋₃R_a、-SO₂NR_aR_b、-NR_bSO₂R_a、-NR_bSO₂NR_aR_b、又は-P(=O)OR_aOR_bで場合により置換されていることができ、ここで、R_a、R_b、R_c及びR_dは、各々独立して、H、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₆₋₁₂アリール、C₇₋₁₆アラールキル、5~12員ヘテロアリール、6~18員ヘテロアラールキル、3~12員複素環、又は4~18員複素環-アルキルである。

20

30

40

【0309】

用語「シクロアルキル」及び「シクロアルケニル」は、それぞれ、環状炭化水素アルキ

50

ル又はアルケニルを表わし、そして単環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル）、スピロ（例えば、スピロ〔2. 3〕ヘキサニル）、縮合（例えば、ビシクロ〔4. 4. 0〕デカニル）、及び架橋（例えば、ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタニル）炭化水素部分を含むことを意味する。

【0310】

用語「アルコキシ」、「アルケニルオキシ」及び「アルキニルオキシ」は、酸素原子を介して隣接する原子に共有結合する、それぞれ、アルキル、アルケニル又はアルキニル部分を表わす。例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、tert-ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、トリフルオロメトキシ及びネオヘキシルオキシが挙げられるが、これらに限定されない。アルキル、アルケニル及びアルキニル基と同様に、ここで示される、アルコキシ、アルケニルオキシ及びアルキニルオキシ基は、例えば、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、又は $-P(=O)OR_aOR_b$ で場合により置換されていることができ、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 及び R_d は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アララルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアララルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環-アルキルである。

【0311】

用語「アリール」は、ここで示される、1つ以上の置換基で場合により置換されていてもよい、少なくとも1つのベンゼノイド型環（即ち、単環又は多環式であり得る）を含む炭素環式部分を表わす。例には、フェニル、トリル、ジメチルフェニル、アミノフェニル、アニリニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル又はビフェニルが挙げられるが、これらに限定されない。アリール基は、ここで示される、例えば、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、もしくは $-P(=O)OR_aOR_b$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アララルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアララルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環-アルキルで場合により置換されていることができ、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 及び R_d は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アララルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアララルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環-アルキルである。

【0312】

用語「アララルキル」は、アルキル、アルケニル又はアルキニルにより隣接原子に結合している、アリール基を表わす。アリール基と同様に、ここで示される、アララルキル基はまた、場合により置換されていることができる。例には、ベンジル、ベンズヒドリル、トリチル、フェネチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、4-フェニルブチル及びナフチルメチルが挙げられるが、これらに限定されない。ここで示される、アララルキル基は、例えば、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=$

NR_c) NR_a R_b、-NR_d C(=O) NR_a R_b、-NR_b C(=O) R_a、-NR_d C(=NR_c) NR_a R_b、-NR_b C(=O) OR_a、-OC(=O) NR_a R_b、-OC(=O) R_a、-OC(=O) OR_a、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、-S(O)₀₋₃ R_a、-SO₂ NR_a R_b、-NR_b SO₂ R_a、-NR_b SO₂ NR_a R_b、もしくは-P(=O) OR_a OR_b、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、C₆₋₁₂ アリール、C₇₋₁₆ アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環-アルキルで1回以上場合により置換されていることができ、ここで、R_a、R_b、R_c及びR_dは、各々独立して、H、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、C₆₋₁₂ アリール、C₇₋₁₆ アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環-アルキルである。

10

【0313】

用語「複素環」は、非芳香族性の、飽和又は部分飽和環式部分を表わし、前記環式部分には、酸素(O)、硫黄(S)又は窒素(N)より選択される少なくとも1つのヘテロ原子が組み込まれている。複素環は、単環又は多環式環であり得る。例には、アゼチジニル、ジオキサニル、モルホリニル、モルホリノ、オキセタニル、ピペラジニル、ピペリジニル、シクロペンタピラゾリル、シクロペンタオキサジニル、シクロペンタフラニル、テトラヒドロフラニル、チアゾリニル、オキサゾリニル、ピラニル、アジリジニル、アゼピニル、ジオキサアゼピニル、ジアゼピニル、オキシラニル、オキサジニル、ピロリジニル、チオピラニル、チオラニル、ピラゾリジニル、ジオキサニル、及びイミダゾリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。ここで示される、複素環基は、例えば、ハロゲン、-OR_a、オキソ、-NR_a R_b、=NO-R_c、-C(=O) OR_a、-C(O) NR_a R_b、-C(=O) OH、-C(=O) R_a、-C(=NR_c) R_a、-C(=NR_c) NR_a R_b、-NR_d C(=O) NR_a R_b、-NR_b C(=O) R_a、-NR_d C(=NR_c) NR_a R_b、-NR_b C(=O) OR_a、-OC(=O) NR_a R_b、-OC(=O) R_a、-OC(=O) OR_a、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、-S(O)₀₋₃ R_a、-SO₂ NR_a R_b、-NR_b SO₂ R_a、-NR_b SO₂ NR_a R_b、もしくは-P(=O) OR_a OR_b、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、C₆₋₁₂ アリール、C₇₋₁₆ アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環-アルキルで1回以上場合により置換されていることができ、ここで、R_a、R_b、R_c及びR_dは、各々独立して、H、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、C₆₋₁₂ アリール、C₇₋₁₆ アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環-アルキルである。

20

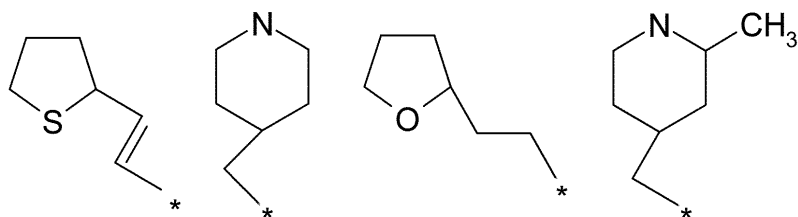
30

【0314】

用語「複素環-アルキル」は、アルキル、アルケニル又はアルキニル基により隣接原子に結合している複素環基を表わす。例えば、4～18員複素環-アルキル部分において、4～18員は、複素環部分に存在する環原子と、アルキル、アルケニル又はアルキニル基に存在する炭素原子との合計を表わすことが理解される。例えば、下記の基：

40

【化112】



は、7員複素環－アルキルに包含される（＊は、結合点を指す）。

【0315】

ここで示される、複素環－アルキル基は、例えば、ハロゲン、 $-OR_a$ 、オキソ、 $-NR_aR_b$ 、 $=NO-R_c$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、もしくは $-P(=O)OR_aOR_b$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラールキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラールキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルで1回以上場合により置換されていることができ、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 及び R_d は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラールキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラールキル、3～12員複素環又は4～18員複素環－アルキルである。

10

【0316】

用語「ヘテロアリール」は、芳香族の環式部分を表わし、前記環式部分には、酸素（O）、硫黄（S）又は窒素（N）から選択される少なくとも1つのヘテロ原子が組み込まれている。ヘテロアリールは、多環式環系の少なくとも1つの環が芳香族性であり、且つ少なくとも1つの環（同じ環である必要はない）がヘテロ原子を含む、単環又は多環式環であってもよい。例には、ジチアジアニル、フラニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピリジル、ピラゾリル、ピロリル、チアトリアゾリル、テトラゾリル、チアジアニル、トリアゾリル、チアゾリル、チエニル、テトラジニル、チアジアニル、トリアジニル、チアジニル、フロイソオキサゾリル、イミダゾチアゾリル、チエノイソチアゾリル、チエノチアゾリル、イミダゾピラゾリル、ピロロピロリル、チエノチエニル、チアジアニル、チアゾロピリミジニル、チアゾロチアジニル、チアゾロピリミジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリミジニル、オキサゾロピリジル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ベンゾチアジアニル、チエノフラニル、イミダゾピラジニル、プリニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジニル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾオキサチオリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジチオリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、フロピリミジニル、フロピリジル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、チエノピリミジニル、チエノピリジル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾチアジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾピラニル、ピリドピリダジニル、クロメン、ベンゾジアニルが挙げられるが、これらに限定されない。ここで示される、ヘテロアリール基は、例えば、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_{0-3}R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、もしくは $-P(=O)OR_aOR_b$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラールキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラールキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルで1回以上場合により置換されていることができ、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 及び R_d は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラールキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラールキル、3～12員複素環、

20

30

40

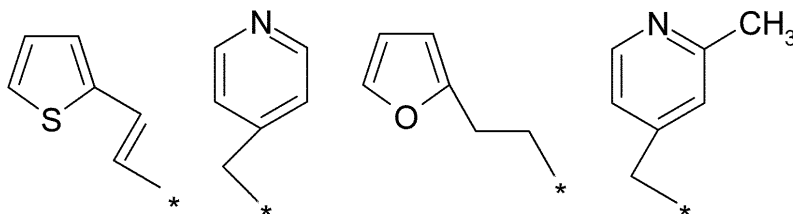
50

又は4～18員複素環－アルキルである。「チエノチエニル」のような用語は、チエノ〔3, 2-b〕チオフェンを含むがこれらに限定されない、すべての結合性を包含することが理解される。

【0317】

用語「ヘテロアルキル」は、アルキル、アルケニル又はアルキニル基により隣接原子に結合している、場合により置換されているヘテロアリール基を表わす。ここで示される、ヘテロアルキル基は、例えば、ハロゲン、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=NOR_c)R_a$ 、 $-C(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)R_a$ 、 $-NR_dC(=NR_c)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、ヒドロキシル、ニトロ、アジド、シアノ、 $-S(O)_0-3R_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_bSO_2R_a$ 、 $-NR_bSO_2NR_aR_b$ 、もしくは $-P(=O)OR_aOR_b$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルで1回以上場合により置換されていることができ、ここで、 R_a 、 R_b 、 R_c 及び R_d は、各々独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-16} アラルキル、5～12員ヘテロアリール、6～18員ヘテロアラルキル、3～12員複素環、又は4～18員複素環－アルキルである。例えば、6～18員ヘテロアラルキル部分において、6～18員は、複素環部分に存在する環原子と、アルキル、アルケニル又はアルキニル基の炭素原子との合計を表わすことが理解される。例えば、下記の基：

【化113】



は、7員ヘテロアラルキルに包含される（＊は、結合点を指す）。

【0318】

「ハロゲン原子又はハロ」は、具体的には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

【0319】

用語「オキソ」は、 $=O$ を表わす。

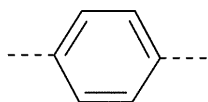
【0320】

2つの文字又は記号の間でないダッシュ（「—」）は、置換基の結合点を指すために使用される。例えば、 $-CONR_dR_e$ は、アミドの炭素を介して結合している。

【0321】

破線（「---」）は、基の結合点を指すために使用される。例えば、Aは、以下に表示の1位及び4位の炭素を介して結合している：

【化114】



【0322】

硫黄原子が存在する場合、硫黄原子は、異なる酸化レベル、即ち、S、SO又は SO_2

であることができる。このような酸化レベルのすべてが、本発明の範囲内である。

【0323】

用語「独立して」は、ある置換基が、各項目に対して、同じ又は異なる定義であることができることを意味する。

【0324】

一般的に、用語「置換されている」は、用語「場合により」が前に付くか、付かないかにかかわらず、所与の構造における炭素又は窒素原子上の水素基の、特定の置換基の基による置換を指す。特定の置換基は、定義において上述され、且つ、化合物の説明及びその実施例で後述される。特記のない限り、場合により置換されている基は、基の各置換可能な位置に置換基を有することができ、そして、任意の所与の構造中の1つより多い位置が、特定の基より選択される1つより多い置換基で置換することができる場合、その置換基は、各位置で同じ又は異なっていることができる。例えば、語句「非置換であるか又は R^{10} で1回以上置換されている」は、基が1つより多い R^{10} 基で置換されている場合、その R^{10} 基は、互いに異なっていることができることを意味する。複素環のような環置換基は、シクロアルキルのような別の環に結合して、例えば、両方の環が1つの共通の原子を共有する、スピロ二環式環系を形成することができる。

10

【0325】

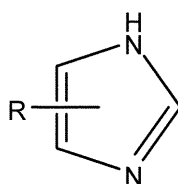
当業者に明らかなように、本発明で想定される置換基の組み合わせは、安定的な又は化学的に可能な化合物の形成をもたらす組み合わせである。本明細書で使用される用語「安定的な」は、その製造、検出、そして好ましくはその回収、精製が可能な条件及び本明細書に開示の1つ以上の目的のための使用に供する場合に、実質的に変化しない化合物を指す。いくつかの実施態様において、安定的な化合物又は化学的に可能な化合物は、40℃以下の温度で、水分又は他の化学的反応性条件の非存在下、少なくとも1週間維持する場合に、実質的に変化しない化合物である。2つのアルコキシ基が同じ原子又は隣接する原子に結合する場合、その2つのアルコキシ基は、それらが結合する原子と一緒に環を形成することができる。

20

【0326】

ある実施態様において、下記：

【化115】



30

により表される化合物はまた、R基が窒素原子上のHと置き換わっているものも含む。

【0327】

更に、特記のない限り、本明細書に示される構造はまた、1つ以上の同位体が富化された原子の存在のみが異なる化合物を含むことも意味する。例えば、1つ以上の水素原子が、重水素もしくはトリチウムで置き換わっているか、又は、1つ以上の炭素原子が、 ^{13}C -もしくは ^{14}C -が富化された炭素で置き換わっている、本発明の化合物は、本発明の範囲内である。かかる化合物は、例えば、分析ツール、生物学的アッセイのプロブ、又は治療プロファイルが改善された抗ウイルス化合物として有用である。

40

【0328】

用語「宿主」又は「患者」は、ヒトの男性又は女性、例えば、子供、若者又は成人を意味する。

【0329】

当然のことながら、処置における使用のために必要とされる本発明の化合物の量が、選択される特定の化合物だけでなく、投与経路、処置を必要とする状態の特性ならびに患者

50

の年齢及び状態により変更され、そして、最終的には、担当医又は獣医に判断されることが理解されるであろう。しかし、一般的に、適切な用量は、1日あたり約0.1～約750mg/kg体重、例えば、0.5～60mg/kg/日の範囲、又は、例えば、1～20mg/kg/日の範囲であろう。

【0330】

所望の用量は、単回用量で、又は、適切な投与間隔、例えば、1日あたり2、3、4回又はそれ以上で投与する分割用量として都合よく提供され得る。

【0331】

本化合物は、単位用量形態で都合よく投与される；例えば、単位用量形態あたり活性成分の10～1500mg、都合よくは20～1000mg、最も都合よくは50～700mgを含有する。

10

【0332】

理想的には、活性成分は、約1～約75μM、約2～50μM、約3～約30μMの活性化合物のピーク血漿濃度を達成するように投与される。これは、例えば、活性成分の0.1～5%溶液、場合により生理食塩水溶液の静脈注射により、又は、活性成分の約1～約500mgを含有するボラスとして経口投与することにより達成することができる。望ましい血中濃度は、活性成分を約0.01～約5.0mg/kg/時で供給する持続注入により、又は、活性成分を約0.4～約15mg/kgを含有する間欠注入により維持することができる。

【0333】

本発明の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を、同じウイルスに対して活性な第二の治療薬剤と組み合わせて使用する場合、各化合物の用量は、化合物を単独で使用する場合の用量と同じ又は異なってもよい。適切な用量は、当業者には容易に理解されるだろう。

20

【0334】

治療における使用のために、本発明の化合物を原体の化学物質として投与することも可能であるが、活性成分を医薬組成物として提供することが好ましい。したがって、本発明は、本発明の化合物又はその薬学的に許容しうる誘導体を、そのための1つ以上の薬学的に許容しうる担体と、場合により、他の治療及び／又は予防成分と一緒に含む、医薬組成物を更に提供する。担体は、製剤中のその他の成分と適合し、その受容者に有害でないという意味において「許容しうる」ものである必要がある。

30

【0335】

医薬組成物は、経口、直腸内、経鼻、局所（口腔内頬側及び舌下を含む）、経皮、腔内もしくは非経口（筋肉内、皮下及び静脈内を含む）投与に適切なもの、又は、吸入もしくは吹送による投与に適切な形態のものを含む。製剤は、必要に応じて、別個の用量単位で都合よく提供することができ、そして薬学分野で周知の任意の方法により調製することができる。すべての方法は、活性化合物を、液体担体もしくは微粉末化固体担体又は両方と組み合わせ、そして、必要であれば、生成物を所望の製剤に成形する工程を含む。

【0336】

経口投与に適切な医薬組成物は、所定の活性成分量を各々含有するカプセル剤、カシェ剤又は錠剤のような個別の単位として；粉剤又は顆粒剤として；液剤、懸濁剤として又は乳剤として都合よく提供することができる。活性成分はまた、ボラス、舐剤又はペースト剤として提供することができる。経口投与のための錠剤及びカプセル剤は、結合剤、増量剤、滑沢剤、崩壊剤又は湿潤剤などの従来賦形剤を含有することができる。錠剤は、当技術分野で周知の方法によればコーティングしてもよい。経口の液体製剤は、例えば、水性又は油性懸濁剤、液剤、乳剤、シロップ剤もしくはエリキシル剤の形態で、又は、使用前に水もしくは他の適切な溶剤で構成するための乾燥生成物として提供することができる。かかる液体製剤は、懸濁剤、乳化剤、非水性溶剤（食用油を含んでもよい）、又は防腐剤などの従来添加剤を含有することができる。

40

【0337】

50

本発明の化合物はまた、非経口投与（例えば、注射、例えばボーラス注射又は持続注入により）用に製剤化することができ、そしてアンプル、プレフィルドシリンジ、少容量輸滴の単位用量形態で、又は防腐剤を添加した複数回用量容器で提供することができる。組成物は、油性又は水性溶剤に懸濁剤、液剤又は乳剤のような形態にすることができ、そして、懸濁剤、安定化剤及び／又は分散剤のような製剤化剤を含有することができる。あるいは、活性成分は、滅菌固体の無菌的単離又は溶液の凍結乾燥より得られる粉末形態とし、使用前に、適切な溶剤、例えば、無菌、パイロジェンフリー水で構成することができる。

【0338】

上皮への局所投与用に、本発明の化合物は、軟膏、クリーム剤もしくはローション剤として、又は、経皮パッチとして製剤化することができる。かかる経皮パッチは、リナロール、カルバクロール、チモール、シトラール、メントール及び薄荷アネトールのような浸透促進剤を含有することができる。軟膏及びクリーム剤は、例えば、適切な増粘剤及び／又はゲル化剤の添加により、水性又は油性基剤で製剤化することができる。ローション剤は、水性又は油性基剤で製剤化することができ、また、一般的に、1つ以上の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤又は着色剤を含むことができる。

【0339】

口腔の局所投与に適切な組成物には、香料基剤（通常、スクロース及びアラビアゴム又はトラガカント）に活性成分を含むトローチ剤；ゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアラビアゴムのような不活性基材中に活性成分を含む芳香錠；ならびに、適当な液体担体中に活性成分を含む洗口剤が挙げられる。

【0340】

担体が固体である、直腸投与に適切な医薬組成物は、例えば、単位用量の坐剤として提供される。適切な担体には、ココアバター及び当技術分野で通常使用される他の材料が挙げられ、坐剤は、活性化合物と軟化又は溶融担体と混合し、その後、冷却して鋳型で成形することにより都合よく製造することができる。

【0341】

腔内投与に適切な組成物は、活性成分に加えて、当技術分野で適切であることが公知の担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム又はスプレー剤として提供することができる。

【0342】

経鼻投与のために、本発明の化合物は、液体スプレー又は分散性粉剤又は点滴の形態として使用することができる。点滴は、水性又は非水性基剤と共に、1つ以上の分散剤、可溶化剤又は懸濁剤も含め、製剤化することができる。液体スプレーは加圧パックから都合よく送達される。

【0343】

吸入による投与のために、本発明の化合物は、吸入器、噴霧器もしくは圧縮パック又はエアロゾルスプレー剤を送達するための他の都合の良い手段から都合よく送達される。圧縮パックは、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適切な気体のような適切な推進剤を含むことができる。圧縮エアロゾルの場合では、用量単位は、定量送達のためのバルブを取り付けて決定することができる。

【0344】

或いは、吸入又は吹送による投与のために、本発明の化合物は、乾燥粉末組成物、例えば、本化合物とラクトース又はデンプンのような適切な粉末基剤との粉末混合物の形態にすることができる。粉末組成物は、例えば、カプセル剤もしくはカートリッジ、又は、例えば、粉末を吸入器又は吹送器を用いて投与することができる、ゼラチンもしくはプリスターパックの単位用量形態で提供することができる。

【0345】

所望であれば、活性成分を徐放できるように構成した上述の製剤を用いてもよい。

【0346】

下記一般スキーム及び実施例は、本発明の様々な実施態様を例示するために提供されるものであり、範囲を限定することを意図するものではない。当然のことながら、下記実施例で使用される一般的に又は具体的に記載される反応物及び／又は作業条件を置き換えることにより、本発明の他の化合物を得ることができることは、当業者には理解されるであろう。

【0347】

前述及び下記実施例において、温度はすべて訂正せずに摂氏温度で記載され；特記のない限り、部及びパーセントはすべて重量による。

【0348】

10

以下の略語を、次のように使用してもよい：

aq	水性
conc	濃縮
DCM	塩化メチレン
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EtOAc	酢酸エチル
HATU	O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート
M	モル
MeOH	メタノール
MTBE	メチルtert-ブチルエーテル
n-BuLi	n-ブチルリチウム
PdCl ₂ dppf	（1,1'-ビス-（ジフェニルホスフィノ）-フェロセン）パラジウム（II）ジクロリド
Pd（PPh ₃ ） ₂ Cl ₂	trans-ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）
RT	室温
TEA	トリエチルアミン
THF	テトラヒドロフラン

20

30

【0349】

本発明の化合物は、本明細書に照らして、当技術分野で一般的に知られている工程を用いて調製することができる。これらの化合物は、非限定的に、LCMS（液体クロマトグラフィー質量分析）、HPLC（高速液体クロマトグラフィー）及びNMR（核磁気共鳴）を含む公知の方法により分析することができる。下記に示される特定の条件が、あくまで例示を目的とし、本発明の化合物を製造するために使用することができる条件の範囲を限定することを意図するものではないことを理解すべきである。むしろ、本発明はまた、本明細書に照らして、本発明の化合物を製造するための、当業者に明らかな条件を包含する。特記のない限り、下記スキームにおけるすべての変数は、本明細書に定義するとおりである。

40

【0350】

一般スキーム：

質量分析の試料は、シングルMSモードで操作するMicroMass Quattro Micro of Micro Mass LCZ 質量分析計でエレクトロスプレーイオン化を用いて分析した。試料は、クロマトグラフィーを用いて質量分析計に導入した。すべての質量分析の移動相は、10mM 酢酸アンモニウム（pH 7）及び1：1アセトニトリル-メタノールの混合物から構成した。方法A：カラム勾配条件は、5%～100%アセトニトリル-メタノールを、3.5分の勾配時間、4.8分の実行時間、ACE5C8 3.0×75mmカラムで行った。流速は、1.2ml/分とした。方法B：カラム勾配は、5%～100%アセトニトリル-メタノール

50

を、10分の勾配時間、12分の実行時間、ACE5C8 4.6×150mmカラムで行った。流速は、1.5mL/分とした。本明細書で使用される用語「R_t (分)」は、本化合物と関連するLCMSの保持時間(分単位)を指す。特記のない限り、報告される保持時間を得るために用いられるLCMS方法は、上記で詳述される。R_t (分)が、<5分である場合、方法Aを用い、R_t (分)が、>5分である場合、方法Bを用いた。

【0351】

¹H-NMRスペクトルは、Bruker DPX 400装置又はVarian装置を用いて、400MHzで記録した。

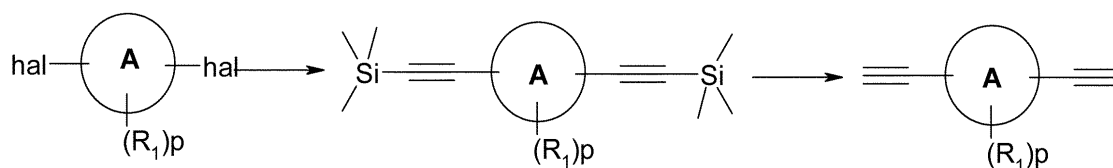
【0352】

逆相HPLCによる精製を、標準的な条件下、Phenomenex Gemini C18 カラム、内径2.1.2mm×250mm、5μm、110Åを用いて実行する。溶離は、流速5.0mL/分で、直線勾配20~90% (水中のCH₃CN、又は0.02% HClを含む水中のCH₃CN)を用いて実施する。

【0353】

一般手順1:

【化116】



hal は、ハロゲンである

ジエチニル中間体を、市販されているビス-ハロゲン化アリール又は複素環から2工程で調製する。DMFのような溶媒中、TEA又はDIPEAのような塩基の存在下、CuI及びパラジウム触媒を用いて、ビス(トリメチルシリル)アセチレンでの菌頭カップリングにより、ビス-トリメチルエチニルシラン中間体を得る。シリル基を、K₂CO₃のような塩基の存在下、MeOH中で、加水分解して、目的のジエチニル中間体を得る。

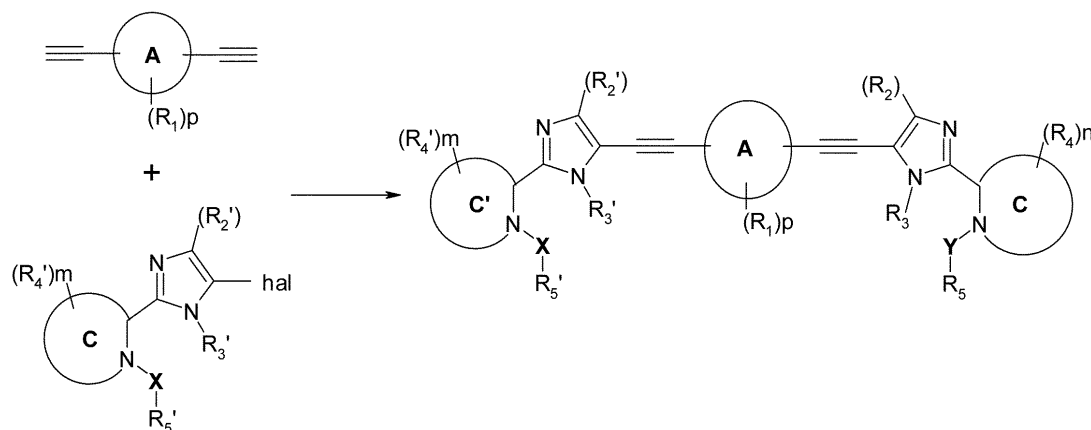
【0354】

菌頭カップリング反応は、アセチレン含有化合物を生成するための十分に確立した方法である。かかるカップリングのための条件は、当技術分野において周知であり、そして例えば、本願の実施例中の、Yamagushiら (Synlett 1999, No.5, 549-550) 中に、又はTykwinskiら (Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 1566-1568) 中に見出すことができる。

【0355】

一般手順2:

【化117】



hal は、ハロゲンである

10

20

30

40

50

化合物は、ジエチニル中間体及びヨード又はブロモイミダゾール中間体から、DMFのような溶媒中、TEA又はDIEAのような塩基の存在下、CuI及びパラジウム触媒を用いて、菌頭カップリングにより生成する。

【0356】

一つの実施態様において、ハロゲンは、ヨード又はブロモである。

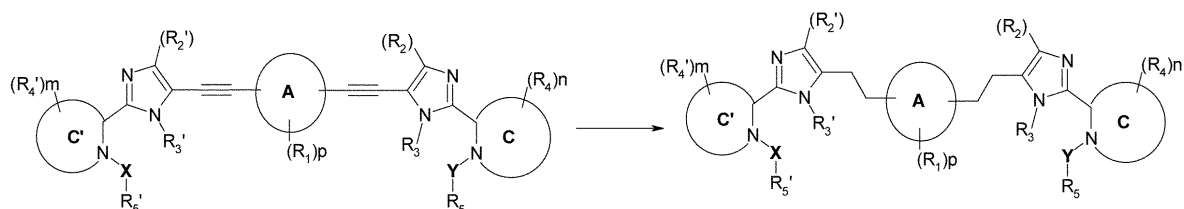
【0357】

一つの実施態様において、ハロゲンは、ヨードである。

【0358】

一般手順3：

【化118】



10

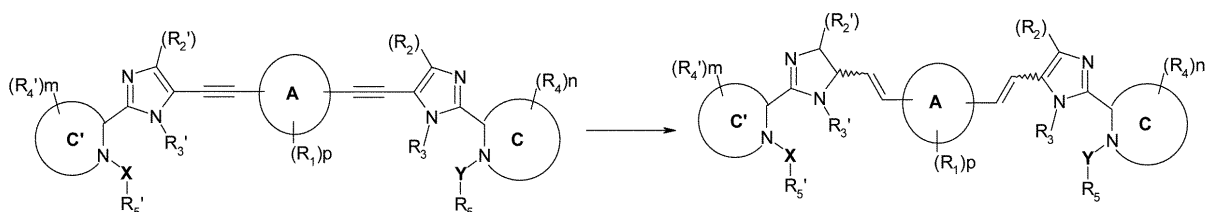
三重結合の還元は、当業者に公知の標準水素化手順の下で実行する。三重結合を有する化合物を、メタノールのような適切な溶媒中で溶解し、触媒量のHClの1M溶液を加え、続いて触媒量の10% Pd/Cを加える。反応の完了まで、反応混合物を水素の1気圧下、室温で攪拌し、濾過し、濾液を濃縮乾固して、アルキル誘導体を得る。

20

【0359】

一般手順4：

【化119】



30

三重結合の二重結合への還元は、当技術分野において公知の標準水素化手順下で実行することもできる。かかる条件は、例えば、下記参考文献に記載されている：

Tri H. V. Huynh et al. Organic Letters, 2009, vol. 11, 999-1002.

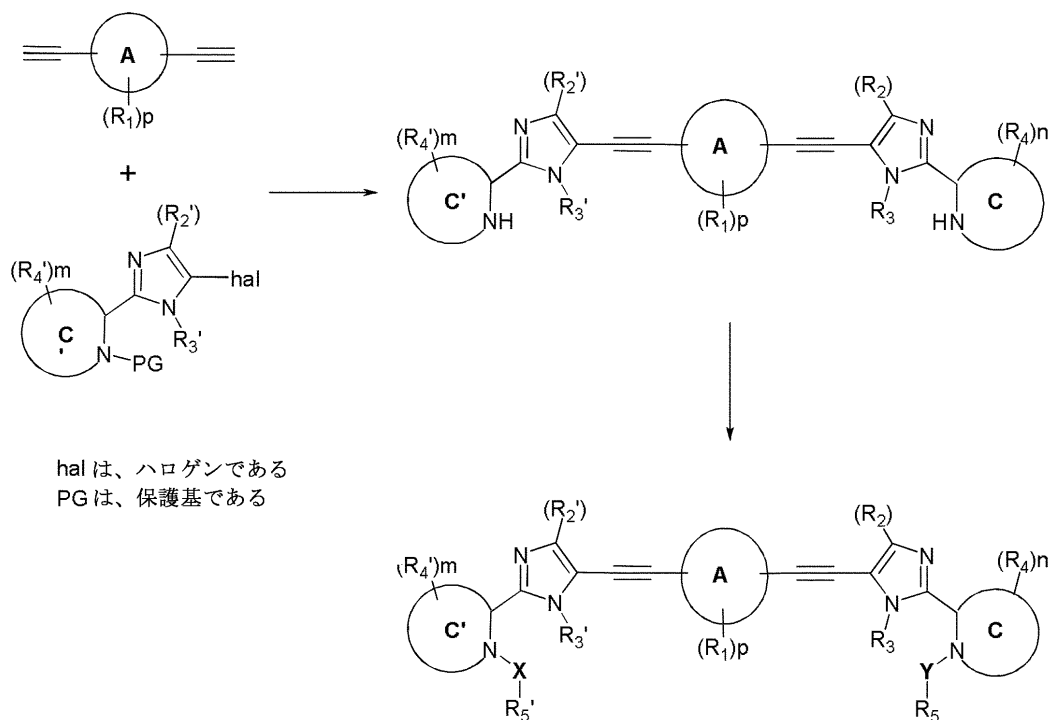
Sellarajah, Shan et al. J. Med. Chem. 2004, 47 (22) 5515

Chandrasehkar, S et al. Tetrahedron Letters 2004, 45, 2421-2423.

【0360】

一般手順5：

【化 1 2 0】



10

20

或いは、化合物は、ジエチニル中間体及び保護されたヨード又はブロモイミダゾール中間体から、DMFのような溶媒中、TEA又はDIPEAのような塩基の存在下、CuI及びパラジウム触媒を用いる菌頭カップリングにより生成する。場合により、相補的官能基X-R5'又はY-R5とのカップリングが続く、保護基の除去は、当技術分野において公知の標準反応条件下で達成することができる。

【0361】

一つの実施態様において、ハロゲンは、ヨード又はブロモである。

【0362】

一つの実施態様において、ハロゲンは、ヨードである。

【0363】

一つの実施態様において、保護基は、tert-ブトキシカルボニルである。

【0364】

質量分析の試料は、シングルMSモードで操作するMicromass Platform LCZ 質量分析計でエレクトロスプレーイオン化を用いて分析した。試料は、クロマトグラフィーを用いて質量分析計に導入した。すべての質量分析の移動相は、H₂O+0.01% TFA及びCH₃CN+0.01% TFAから構成した。方法：カラム勾配条件は、5%~85% CH₃CN+0.01% TFAを20分の勾配時間、SymmetryShield RP18 3.5µm、2.1×50mmカラムで行った。流速は、0.5mL/分とした。本明細書で使用する用語「Rt(分)」は、本化合物と関連する、分単位でのLCMSの保持時間を指す。特記のない限り、報告される保持時間を得るために用いられるLCMS方法は、上記で詳述される。

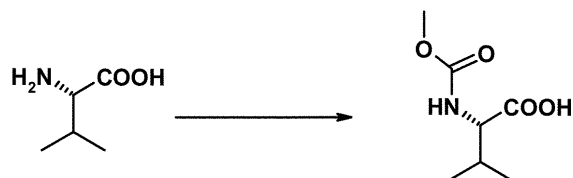
40

【0365】

中間体1

(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸

【化 1 2 1】



L-バリン（140 g、1.195 mol）を、1M 水酸化ナトリウム（1.183 L、1.183 mol）の攪拌した溶液に加えた。完全に溶解した後、炭酸ナトリウム（65.8 g、621.4 mmol）を加え、続いてクロロギ酸メチル（122 g、99.75 mL、1.291 mol）を、0℃で40分間かけて加えた。反応混合物を室温で3.5時間攪拌し、次にジエチルエーテル（3×200 mL）で洗浄した。水層を0℃に冷却し、pH 1～2に酸性化した。生成した白色の固体をBuchnerで濾過し、冷水で洗浄し、乾燥させて、標記化合物（2S）-2-（メトキシカルボニルアミノ）-3-メチルブタン酸（140 g、67%）を得た。

10

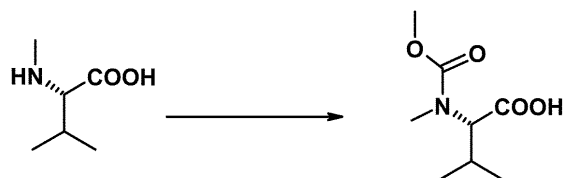
【0366】

中間体 2

（2S）-2-〔メトキシカルボニル（メチル）アミノ〕-3-メチルブタン酸

【化 1 2 2】

20



（2S）-3-メチル-2-メチルアミノブタン酸（5 g、38.12 mmol）を、水酸化ナトリウム（1M の76.2 mL、76.24 mmol）の攪拌している溶液に加えた。完全に溶解した後、炭酸二ナトリウム（2.1 g、19.82 mmol）を加え、続いてクロロギ酸メチル（3.18 mL、41.17 mmol）を0℃で40分間かけて加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌し、次にジエチルエーテル（2×75 mL）で洗浄した。水層を0℃に冷却し、pH 1～2に酸性化し、CH₂Cl₂で抽出した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、標記化合物（2S）-2-〔メトキシカルボニル（メチル）アミノ〕-3-メチルブタン酸（5.12 g、71%）を清澄な油状物として得た。

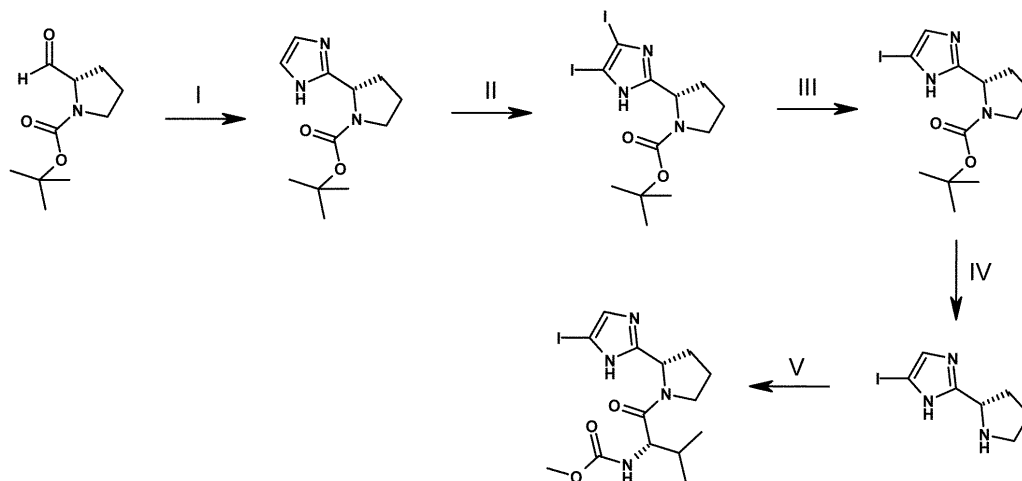
30

【0367】

中間体 3

N-〔（1S）-1-〔（2S）-2-（5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボニル〕-2-メチルプロピル〕カルバミン酸メチル

【化 1 2 3】



10

【0368】

工程 I :

(2S)-2-(1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

MeOH (30 mL) / NH₄OH (30 mL) の 1 / 1 混合物中の市販の (2S)-2-ホルミルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (15 g、75.3 mmol) の攪拌した溶液に、オキサアルデヒド (3.4 mL、75.3 mmol) を、10 分間をかけて加えた。反応物を室温で 72 時間攪拌し、蒸発乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン 50% ~ 75%) により精製して、(2S)-2-(1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (5.2 g、29%) を得た。

20

【0369】

工程 II :

(2S)-2-(4,5-ジヨード-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

CH₂Cl₂ (120 mL) 中の (2S)-2-(1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (5 g、21 mmol) の攪拌した溶液に、1-ヨードピロリジン-2,5-ジオン (10.4 g、46.3 mmol) を 0℃ で 15 分間かけて加えた。反応混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、濃縮乾固し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 25% EtOAc) により精製して、(2S)-2-(4,5-ジヨード-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (8.6 g、83%) を得た。

30

【0370】

工程 III :

(2S)-2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

THF (65 mL) 中の (2S)-2-(4,5-ジヨード-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (6.5 g、13.29 mmol) の冷却した (-78℃) 溶液に、ヘキサン中の 1.5M n-BuLi (22.15 mL、33.22 mmol) を 30 分間かけて滴下した。反応混合物を 30 分間攪拌し、追加のヘキサン中の 1.5M n-BuLi の 1.5 当量を 30 分間かけて加えた。1N HCl 20 mL の添加の後、反応混合物を室温で攪拌した。反応混合物を EtOAc で抽出し、H₂O で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 50% EtOAc) により精製して、(2S)-2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (2.93 g、60%) を得た。

40

50

【0371】

工程IV:

5-ヨード-2-[(2S)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール(HCl塩)

(2S)-2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.9g、7.9mmol)に、ジオキサン中の4M HClの溶液(29mL、795.4mmol)を0℃で加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌し、蒸発乾固して、5-ヨード-2-[(2S)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール(HCl塩)(2.4g、100%)を白色の固体として得た。

【0372】

工程V:

N-[(1S)-1-[(2S)-2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル

DMF(48mL)中の(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(2.2g、12.7mmol)及びHATU(5.4g、14.3mmol)の冷却した溶液(0℃)に、DIPEA(10.3g、13.9mL、79.8mmol)を、続いて5-ヨード-2-[(2S)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾールHCl塩(2.4g、7.9mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、H₂O及びEtOAcで希釈した。有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~100% EtOAc)により精製して、N-[(1S)-1-[(2S)-2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル(1.3g、35%)を得た。

【0373】

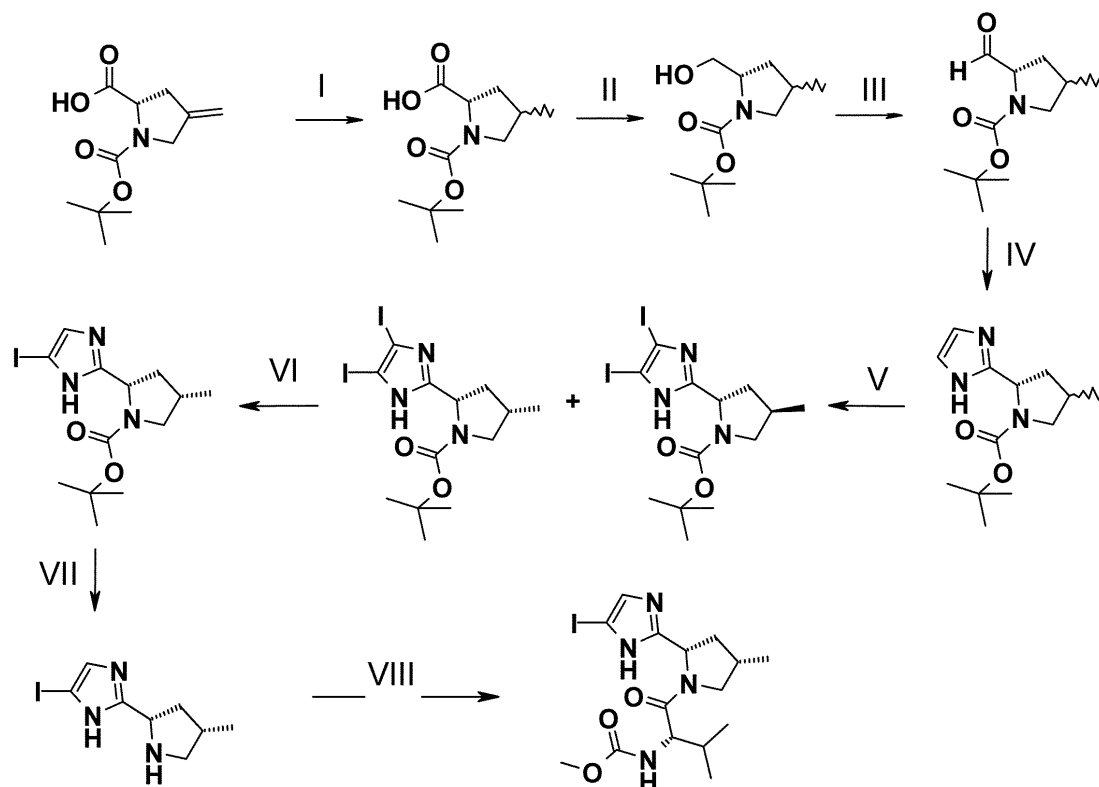
中間体4

N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル

10

20

【化 1 2 4】



10

20

【0374】

工程 I :

(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸
メタノール又はエタノール(250mL)中の(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-メチレン-ピロリジン-2-カルボン酸(25g、110mmol)の溶液を、 N_2 (g)下で3回パージした後、 PtO_2 (2.5g、11mmol)を添加した。溶液を、真空と H_2 (g)で再びパージし、このパージを3回繰り返した。次に反応混合物を水素1気圧下、20時間攪拌した。反応混合物をセライト(celite)で濾過して、触媒を除去し、濾液を濃縮乾固して、(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸(24.9g、98.7%)を白色の固体(cis/transの混合物、およそ80/20の比)として得た。

30

【0375】

工程 II :

(2S)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

THF(160mL)中の(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸(26.6g、116.0mmol)の溶液に、THF中の1M ボラン(243.6mL、243.6mmol)を0℃で加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。次に NH_4Cl の飽和水溶液50mLを、4℃で注意深く加え(滴下)、続いて H_2O 100mLを加えた。混合物をEtOAcで抽出し、有機相を H_2O で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~20% EtOAc)により精製して、(2S)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(23.5g、94%)を得た。

40

【0376】

工程 III :

(2S)-2-ホルミル-4-メチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

50

CH₂Cl₂ (460 mL) 中の塩化オキサリル (2M の 319.4 mL、638.8 mmol) の溶液に、内部温度を約 -60 °C に維持しながら、DMSO (90.69 mL、1.28 mol) を 30 分間かけて加えた。次に CH₂Cl₂ (460 mL) 中の (2S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (55 g、255.5 mmol) を、-78 °C で 50 分間かけて加えた。反応混合物を 20 分間撹拌した後、DIPA (445 mL、2.55 mol) を滴下した。反応混合物を -78 °C で 2 時間撹拌し、2 時間かけて室温に温めた。この混合物に、1N HCl 800 mL をゆっくりと加えた。撹拌後、有機相を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 20 % EtOAc) により精製して、(2S) - 2 - ホルミル - 4 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (48.5 g、227.4 mmol、85 %) を褐色の油状物 (cis/trans の混合物 77/23) として得た。

10

【0377】

工程 IV :

(2S) - 2 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

MeOH (90 mL) 中の (2S) - 2 - ホルミル - 4 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (45 g、211 mmol) の撹拌した溶液に、NH₄OH (90 mL) を加えた。オキサリルアルデヒド (85.6 g、40 % w/v の 67.7 mL、466.7 mmol) を少しずつ加えた (発熱反応)。反応混合物を室温で一晩撹拌し、H₂O (300 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 300 mL) で抽出した。水相を CH₂Cl₂ で 2 回目の抽出をし、合わせた有機層を H₂O で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残留物を EtOAc 中で再結晶化により精製して、標記化合物 24 g を得た。濾液を蒸発乾固して、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 25 ~ 100 % EtOAc) により精製して、標記化合物 9.67 g を得た。2 つの単離した固体を合わせて、(2S) - 2 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (33.67 g、63.5 %) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO, Cis 及び Trans 異性体ならびにその回転異性体の混合物) δ 11.71 (s, 1 H), 6.85 (s, 2 H), 4.86 - 4.58 (m, 2 H), 3.75-3.5 (m, 2 H), 3.03 - 2.82 (m, 2 H), 2.36 - 2.25 (m, 1 H), 2.25 - 2.11 (m, 1 H), 1.6-1.45 (m, 1 H), 1.39 (s、マイナー異性体のマイナー回転異性体), 1.37 (s、メジャー異性体のマイナー回転異性体), 1.15 (s、マイナー異性体のメジャー回転異性体), 1.09 (s、メジャー異性体のメジャー回転異性体) 1.005 (d, マイナー異性体) 0.99 (d, メジャー異性体)。

30

【0378】

工程 V :

(2S, 4S) - 2 - (4, 5 - ジョード - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

CH₂Cl₂ (366.0 mL) 中の (2S) - 2 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (36.6 g、145.6 mmol) の撹拌した溶液に、5 °C で 1 - ヨードピロリジン - 2, 5 - ジオン (68.80 g、305.8 mmol) を 15 分間かけて加えた。1 時間後、10 % チオ硫酸ナトリウム溶液 (800 mL) を加えた。10 分間撹拌した後、有機相を分離し、水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 50 % EtOAc) により精製して、(2S, 4S) - 2 - (4, 5 - ジョード - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (52.3 g、65.7 %) を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, dmso, 回転異性体の 2.5:1 混合物)、メジャー回転異性体のピーク δ 12.70 (s, 1 H), 4.57 (dd, 1 H), 3.62 - 3.52 (m, 1 H), 2.95 (t, 1 H), 2.35 - 2.0 (m, 2 H), 1.50 (dd, 1 H), 1.10 (s, 9 H), 1.01 (d, 3 H)。

【0379】

50

(2 S, 4 R) - 2 - (4, 5 - ジョード - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (10.5 g、13%) もまた単離した。¹H NMR (400 MHz, DMSO, 回転異性体の 1.2:1 混合物), メジャー回転異性体のピーク, δ 12.65 (br s, 1 H), 4.69 (dd, 1 H), 3.69 - 3.50 (m, 1 H), 2.82 (t, 1 H), 2.45-2.3 (m, 1 H), 1.91 - 1.68 (m, 2 H), 1.15 (s, 9 H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3 H)。マイナー回転異性体の選択したピーク: 4.77 (d), 1.38 (s)。

【0380】

工程 V I :

(2 S, 4 S) - 2 - (5 - ヨード - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

T H F 中の L i C l の溶液 (0.5 M 溶液の 3.9 mL、1.99 mmol) を、(2 S, 4 S) - 2 - (4, 5 - ジョード - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 g、1.99 mmol) に加えた。室温で 5 分間撹拌した後、反応混合物を -20 °C に冷却し、T H F 中の塩化メチルマグネシウムの溶液 (2.1 M の 946.7 μL、1.99 mmol) を滴下した。-20 °C で 20 分間撹拌した後、T H F 中の塩化イソプロピルマグネシウムの溶液 (1.24 M の 3.2 mL、3.97 mmol) を滴下した。反応混合物を室温にゆっくりと温め、2 時間撹拌した。反応混合物を 0 °C に冷却し、飽和 N H ₄ C l 水溶液を、ゆっくりと加え、続いて水を加えた。次にこの混合物を E t O A c (3 × 20 mL) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 ~ 25 % E t O A c / ヘキサン) により精製して、(2 S, 4 S) - 2 - (5 - ヨード - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (636 mg、83%) を白色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, dmsO, 回転異性体の 2:1 の混合物), メジャー回転異性体のピーク, δ 12.15 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 4.65 - 4.57 (m, 1 H), 3.65 - 3.55 (m, 1 H), 2.95 (t, 1 H), 2.4-2.1 (m, 2 H), 1.52 (dd, 1 H), 1.10 (s, 9 H), 1.00 (d, 3 H)。マイナー回転異性体の選択したピーク 12.09 (s), 7.15 (s), 1.36 (s)。

【0381】

工程 V I I :

5 - ヨード - 2 - [(2 S, 4 S) - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール (H C l 塩として)

M e O H (16 mL) 中の (2 S, 4 S) - 2 - (5 - ヨード - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1.6 g、4.242 mmol) の溶液に、ジオキサン中の 4 M H C l 溶液 (16 mL) を 0 °C で加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、蒸発乾固して、5 - ヨード - 2 - [(2 S, 4 S) - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール (1.37 g、92.5%) を黄色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9.98 (br s, 1 H), 9.17 (br s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 4.8-4.6 (m, 1 H), 3.45-3.35 (m, 1 H), 2.9-2.75 (m, 1 H), 2.5-2.3 (m, 2 H), 1.88-1.78 (m, 1 H), 1.09 (d, 3 H)。

【0382】

工程 V I I I :

N - [(1 S) - 1 - [(2 S, 4 S) - 2 - (5 - ヨード - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - メチル - プロピル] カルバミン酸メチル

D M F (25 mL) 中の (2 S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチル - ブタン酸 (644.5 mg、3.68 mmol) の溶液に、0 °C で、H A T U (1.4 g、3.68 mmol)、D I P E A (2.5 mL、14.57 mmol) を、続いて 5 - ヨード - 2 - [(2 S, 4 S) - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール (H C l 塩として) (1.28 g、3.64 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 20 時間撹拌し、E t O

Ac 及び H₂O で希釈した。有機相を分離し、H₂O で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（0～100% EtOAc/ヘキサン）により精製して、N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル（1.3g、87.3%）を白色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 12.03 (s, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 4.83 (dd, 1 H), 4.16 - 3.91 (m, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 3.16 (t, 1 H), 2.38-2.08 (m, 2 H), 1.9-1.72 (m, 1 H), 1.72-1.61 (m, 1 H), 1.06 (d, 3 H), 0.76 (d, 3 H), 0.755 (m, 3 H)。

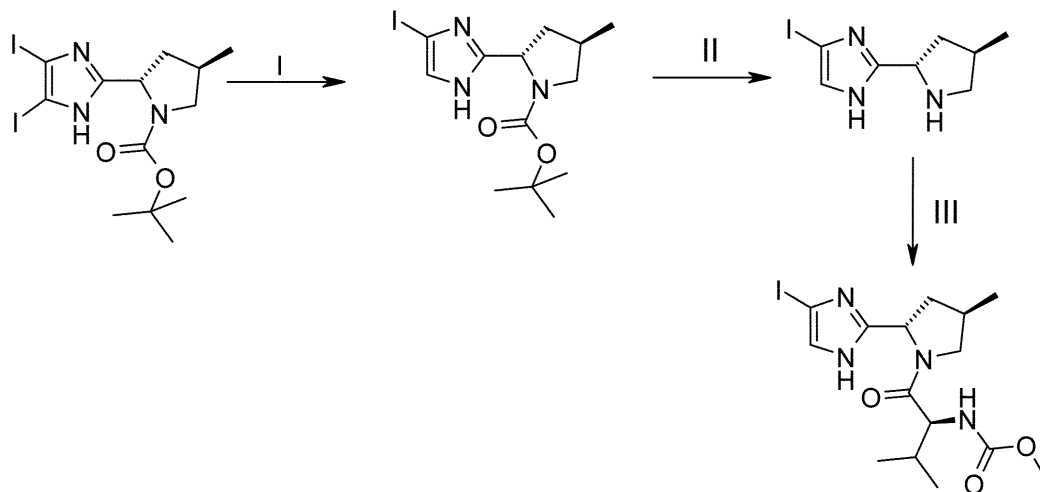
10

【0383】

中間体 5

(S)-1-((2S, 4R)-2-(4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキシブタン-2-イルカルバミン酸メチル

【化125】



20

30

【0384】

工程 I :

(2S, 4R)-tert-ブチル 2-(4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボキシレート

THF 中の LiCl の溶液（0.5M の 2.000mL、1.000mmol）を、25mL 容量のフラスコ中の (2S, 4R)-2-(4,5-ジヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（503.12mg、1.000mmol）に加えた。混合物を室温で 5 分間攪拌し、-20℃ に冷却し、THF 中の 3M 塩化メチルマグネシウムの溶液（333.3μL、1.000mmol）を滴下した。反応混合物を -20℃ で 20 分間攪拌し、THF 中の塩化イソプロピルマグネシウムの溶液（1.3M の 846.2μL、1.100mmol）を滴下した。反応混合物を 1 時間かけてゆっくりと室温に温め、一晩静置した。更なる量の THF 中の塩化イソプロピルマグネシウム（1.3M の 423.1μL、0.5500mmol）を室温に加え、混合物を 1 時間攪拌した。別の更なる量の THF 中の塩化イソプロピルマグネシウム（1.3M の 423.1μL、0.5500mmol）を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。更なる量の THF 中の塩化イソプロピルマグネシウム（1.3M の 423.1μL、0.5500mmol）を加え、混合物を 30 分間攪拌した。反応混合物を冷飽和 NH₄Cl 水溶液に注ぎ、EtOAc（3×20mL）で抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（0～20% EtOAc/CH₂Cl₂）により精製して、(2S, 4R)-tert-ブチル

40

50

ル 2 - (4 - ヨード - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシラート (240 mg、0.6133 mmol、61.34%) を白色の固体として得た。

Rf = 0.5 (EA:Hex, 1:1)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.59 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.55 - 3.39 (m, 1H), 3.05 - 2.82 (m, 2H), 2.6-2.45 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.06 (dd, J = 6.7 Hz, 3H)。

【0385】

工程 I I :

4 - ヨード - 2 - ((2S, 4R) - 4 - メチルピロリジニウム - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムクロリド 10

MeOH (1 mL) 中の (2S, 4R) - 2 - (4 - ヨード - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (229 mg、0.6071 mmol) の攪拌した溶液に、ジオキサン中の HCl (4M の 1.518 mL、6.071 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で攪拌し、高粘度の沈殿物が 20 分以内に生成した。沈殿物をジエチルエーテルで希釈し、濾過し、高真空下で乾燥させて、4 - ヨード - 2 - ((2S, 4R) - 4 - メチルピロリジニウム - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムクロリド (185 mg、0.5250 mmol、86.48%) を白色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (br s, 1H), 9.24 (br s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.85-4.7 (m, 1H), 3.5-3.35 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.61 - 2.5 (m, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。 20

【0386】

工程 I I I :

(S) - 1 - ((2S, 4R) - 2 - (4 - ヨード - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル

DMF (1.918 mL) 中の (2S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチル - ブタン酸 (50.10 mg、0.2860 mmol)、4 - ヨード - 2 - ((2S, 4R) - 4 - メチル - ピロリジニウム - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムクロリド (96 mg、0.2724 mmol) 及び HATU (108.7 mg、0.2860 mmol) の攪拌した冷 (0 ~ 4 °C) 溶液に、DIPEA (140.9 mg、189.9 μL 、1.090 mmol) を加えた。反応混合物をゆっくりと室温に温め、一晚攪拌し、水 (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 $\times$ 10 mL) で抽出した。合わせた抽出物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (50% ~ 100% EtOAc / ヘキサン) により精製して、(S) - 1 - ((2S, 4R) - 2 - (4 - ヨード - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (119 mg、0.2595 mmol、95.26%) を白色の固体として得た。 40

Rf = 0.47 (EtOAc)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.06 (s, 1H), 5.13 (dd, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 9.7, 7.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.43 (dd, J = 9.6, 8.0 Hz, 1H), 2.71-2.6 (m, 1H), 2.30-1.81 (m, 3H), 1.09 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.861 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

LC/MS : m/z 434.9 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

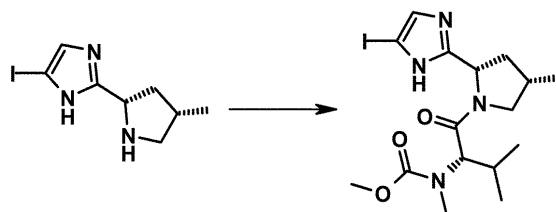
【0387】

中間体 6

N - [(1S) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - (4 - ヨード - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - メチル - プロピル] - N - メ 50

チルーカルバミン酸メチル

【化 1 2 6】



10

DMF (4 mL) 中の 4-ヨード-2-[(2S, 4S)-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール (250 mg、0.90 mmol)、(2S)-2-[メトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-メチルーブタン酸 (179.2 mg、0.94 mmol) 及び 2, 4, 6-コリジン (357.7 μ L、2.7 mmol) の攪拌した溶液に、HATU (581.2 mg、0.94 mmol) を 0℃ で加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、EtOAc で希釈した。有機層を H₂O、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (10~100% EtOAc/ヘキサン) により精製して、N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-(4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルーピロリジン-1-カルボニル]-2-メチループロピル]-N-メチルーカルバミン酸メチル (180 mg、44.5%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] 7.04 (s, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.33 (d, 0.5H), 4.19 (m, 1H), 4.9 (m, 0.5H), 3.7 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.4 (m, 1H), 2.25-2.2 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.79-1.7 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.8 (dd, 3H), 0.76 (dd, 3H)。

LC/MS: m/z = 448.95 (M+H⁺)。

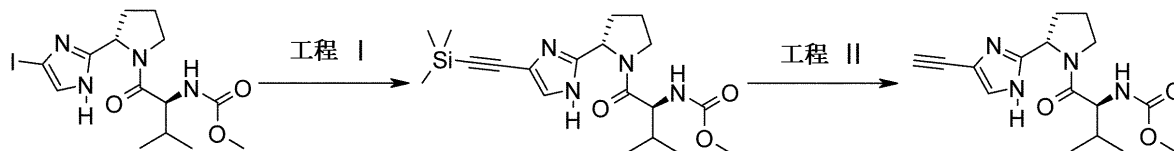
【0388】

中間体 7

N-[(1S)-1-[(2S)-2-(4-エチニル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチループロピル]カルバミン酸メチル

30

【化 1 2 7】



【0389】

工程 I

N-[(1S)-2-メチルー1-[(2S)-2-[4-(2-トリメチルシリルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボニル]プロピル]カルバミン酸メチル

40

エチニル(トリメチル)シラン (91.1 mg、131.1 μ L、0.93 mmol)、N-[(1S)-1-[(2S)-2-(4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチループロピル]カルバミン酸メチル (130 mg、0.31 mmol)、Pd(dppf)Cl₂-DCM (25.2 mg、0.031 mmol)、TEA (62.60 mg、86.2 μ L、0.62 mmol)、及び CuI (11.78 mg、0.062 mmol) を、DMF 10 mL に溶解した。系を窒素でパージし、混合物を、窒素下、70℃ に一晩加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させた後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (0~5% メタノール/CH₂Cl₂) により精製して、N-[(1S)-2-メチルー1-[(2S)-2-[4-(2-トリメチルシリルエチニル)

50

－1 H－イミダゾール－2－イル] ピロリジン－1－カルボニル] プロピル] カルバミン酸メチル (100 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 10.35 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.50 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.37-3.69 (m, 5H), 1.69-2.10 (m, 5H), 0.60-0.83 (m, 6H), 0.00 (m, 9H)。

LC/MS : m/z 391.00 ($M + H^+$)。

【0390】

工程 I I :

N－[(1 S)－1－[(2 S)－2－(4－エチニル－1 H－イミダゾール－2－イル) ピロリジン－1－カルボニル]－2－メチル－プロピル] カルバミン酸メチル

10

THF 3 mL中のN－[(1 S)－2－メチル－1－[(2 S)－2－[4－(2－トリメチルシリルエチニル)－1 H－イミダゾール－2－イル] ピロリジン－1－カルボニル] プロピル] カルバミン酸メチル (100 mg, 0.256 mmol) の溶液に、1 M TBAF/THF (384 μL , 0.38 mmol) を加えた。混合物を室温で20分間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (0～5% メタノール/ CH_2Cl_2) により精製して、N－[(1 S)－1－[(2 S)－2－(4－エチニル－1 H－イミダゾール－2－イル) ピロリジン－1－カルボニル]－2－メチル－プロピル] カルバミン酸メチル (56 mg) を得た。

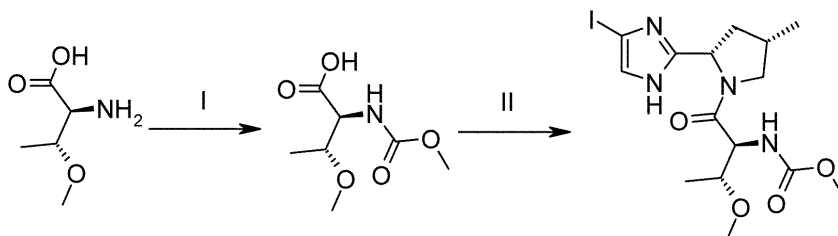
【0391】

中間体 8

20

(2 S, 3 R)－1－((2 S, 4 S)－2－(4－ヨード－1 H－イミダゾール－2－イル)－4－メチルピロリジン－1－イル)－3－メトキシ－1－オキソブタン－2－イルカルバミン酸メチル

【化128】



30

【0392】

工程 I :

(2 S, 3 R)－3－メトキシ－2－(メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸

NaOH水溶液 (1 Mの14.87 mL, 14.87 mmol) 中の(2 S, 3 R)－2－アミノ－3－メトキシブタン酸 (2 g, 15.02 mmol) の溶液に、 Na_2CO_3 (827.8 mg, 7.810 mmol) を加えた。溶液が清澄になるまで、反応混合物を数分間攪拌し、氷浴温度に冷却した。クロロギ酸メチル (1.533 g, 1.253 mL, 16.22 mmol) を10分間かけて滴下し、反応混合物を室温で4.5時間攪拌した。水溶液をジエチルエーテル (3×30 mL) で洗浄し、氷浴温度に冷却し、濃HClで酸性化し、 CH_2Cl_2 (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(2 S, 3 R)－3－メトキシ－2－(メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸 (1.96 g, 10.25 mmol, 68.25%) を白色の固体として得た。

40

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.92 (br s, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.93 (td, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 1.16 (d, 3H)。

【0393】

工程 I I :

(2 S, 3 R)－1－((2 S, 4 S)－2－(4－ヨード－1 H－イミダゾール－2－イル)－4－メチルピロリジン－1－イル)－3－メトキシ－1－オキソブタン－2－イ

50

ルカルバミン酸メチル

DMF (1.800 mL) 中の 5-ヨード-2-[(2S, 4S)-4-メチルピロリジン-1-イルム-2-イル]-1H-イミダゾール塩酸塩 (90 mg、0.2564 mmol) 及び (2S, 3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸 (51.47 mg、0.2692 mmol) の攪拌した冷 (0~4 °C) 溶液に、順次、HA T U (102.4 mg、0.2692 mmol) 及び D I P E A (132.6 mg、178.7 µL、1.026 mmol) を加えた。反応混合物をゆっくりと室温に温め、一晚攪拌し、水 (5 mL) で希釈し、Et O A c (3×10 mL) で抽出した。合わせた抽出物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (50~100% Et O A c /ヘキサン) により精製した。残留物をトルエンに溶解し、濃縮乾固して、微量の DMF を共沸除去して、(2S, 3R)-1-((2S, 4S)-2-(4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (107 mg、0.2376 mmol、92.72%) を固体として得た。R_f = 0.15 (EtOAc-ヘキサン, 7:3)。

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.48 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 5.63 (d, 1 H), 5.15 (t, 1 H), 4.51 (br s, 1 H), 3.94 - 3.84 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.6-3.5 (m, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 3.07 (t, 1 H), 2.47 (t, 2 H), 2.35-2.2 (m, 1 H), 1.7-1.55 (m, 1 H), 1.13 (d, 3 H), 1.08 (d, 3 H)。

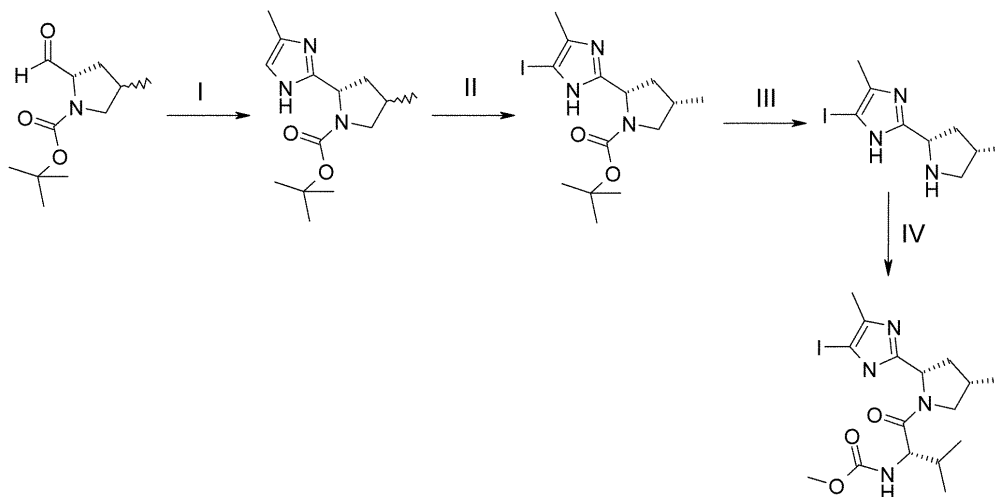
20

【0394】

中間体 9

N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル

【化129】



30

【0395】

40

工程 I

(2S)-4-メチル-2-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

MeOH (5, 6 mL) 中の (2S)-2-ホルミル-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (282 mg、1.322 mmol) の攪拌した溶液を、-20 °C に冷却し、気体アンモニアを10分間泡立て入れた。2-オキソプロパナール (水中の35% w/w、1.905 g、9.254 mmol) を加え、反応混合物を室温に1時間かけて温めた。次に混合物を65 °C に1時間加熱し、濃縮し、水5 mLを残留物に加えた。水層をCH₂Cl₂ (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中

50

の0～20% MeOH)により精製して、(2S)-4-メチル-2-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル307mg(88%)を得た。

【0396】

工程 I I

(2S, 4S)-2-(5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

CH₂Cl₂ (15mL)中の(2S)-4-メチル-2-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(307mg、1.013mmol)の攪拌した溶液に、N-ヨードスクシンイミド(240mg、1.013mmol)を5℃で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、水2mLを加えた。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中12～100% EtOAc)により精製して、(2S, 4S)-2-(5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(246mg、62%)を得た。

10

【0397】

工程 I I I :

4-ヨード-5-メチル-2-[(2S, 4S)-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール塩酸塩

(2S, 4S)-2-(5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(125mg、0.320mmol)を、HCl(ジオキサン中4M、2mL)と一晩攪拌した。次に反応混合物を濃縮して、5-ヨード-4-メチル-2-[(2S, 4S)-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール塩酸塩を得て、これを次の工程でそのまま使用した。

20

【0398】

工程 I V :

N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-(5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]カルバミン酸メチル

5-ヨード-4-メチル-2-[(2S, 4S)-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール塩酸塩(0.320mmol)及び(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブタン酸(56mg、0.320mmol)を、DMF(2mL)に溶解し、混合物を氷浴中で冷却した。DIPEA(167μL、0.960mmol)を、続いてHATU(134g、0.352mmol)を加えた。反応混合物を室温に温め、20時間攪拌し、飽和NaHCO₃(水溶液)5mLで希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(0～20% MeOH/CH₂Cl₂)により精製して、N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-(5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]カルバミン酸メチル(125mg、最後の2工程で88%)を得た。

30

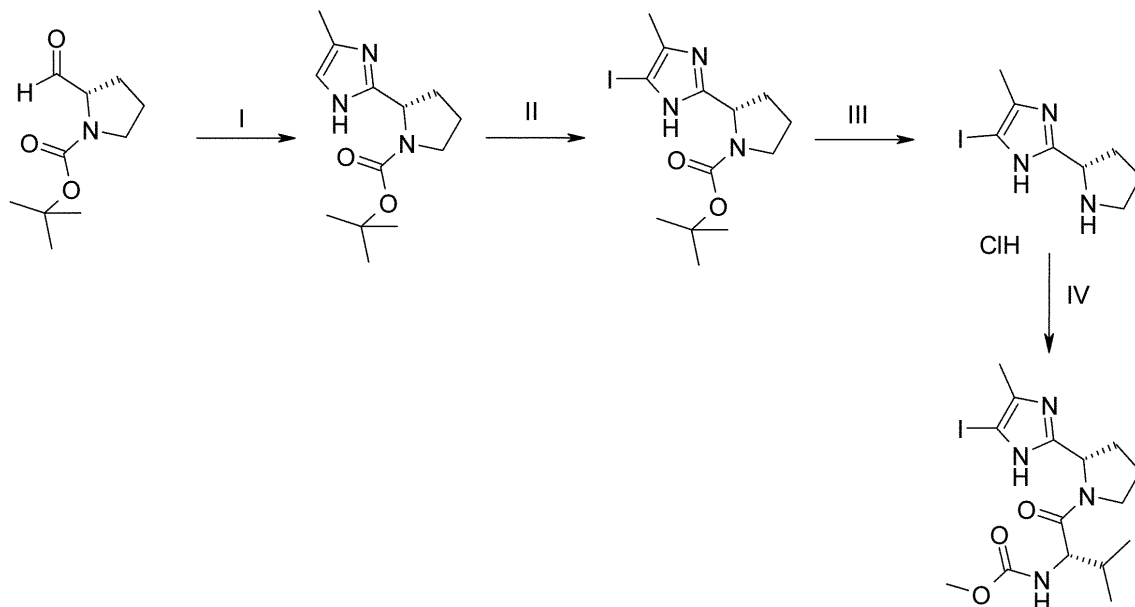
40

【0399】

中間体 10

N-[(1S)-1-[(2S)-2-(5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]カルバミン酸メチル

【化 1 3 0】



10

【0 4 0 0】

工程 I :

(2S)-2-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

MeOH (10, 8mL) 中の (2S)-2-ホルミル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (540mg、2.710mmol) の攪拌した溶液を、-20℃に冷却し、気体アンモニアを10分間泡立て入れた。次に2-オキソプロパナール (水中35% w/w、3.9g、19.0mmol) を加え、反応混合物を1時間かけて室温に温めた。次に混合物を65℃に1時間加熱した。溶媒を蒸発させ、水5mLを残留物に加えた。次に生成物をEtOAc (3×10mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中20~100% EtOAc) により精製して、(2S)-2-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (644mg、88%) を得た。

20

30

【0 4 0 1】

工程 II :

(2S)-2-(5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

CH₂Cl₂ (5.5mL) 中の (2S)-2-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (625mg、2.178mmol) の攪拌した溶液に、5℃で、N-ヨードスクシンイミド (516mg、2.178mmol) を加えた。反応物を1時間攪拌し、水5mLを加えた。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の0~20% MeOH) により精製して、(2S)-2-(5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを得た。

40

【0 4 0 2】

工程 III :

5-ヨード-4-メチル-2-[(2S)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール塩酸塩

(2S)-2-(5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (2.178mmol、前記工程から) を、HCl (ジオキサン中4M、5.4mL) と一緒に1時間攪拌した。ジエチルエーテル (5mL) を加え、沈

50

殿物が生成した。沈殿物を濾過により回収し、減圧下で乾燥させて、5-ヨード-4-メチル-2-[(2S)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール塩酸塩(505mg、最後の2工程で74%)を得た。

【0403】

工程IV:

N-[(1S)-1-[(2S)-2-(5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル

5-ヨード-4-メチル-2-[(2S, 4S)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール塩酸塩(492mg、1.569mmol)及び(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(275mg、1.569mmol)を、DMF(4.9mL)に溶解し、混合物を氷浴中で冷却した。DIPEA(820μL、4.707mmol)を、続いてHATU(656g、1.726mmol)を加えた。反応混合物を室温に温め、20時間攪拌した。次に反応混合物を飽和NaHCO₃(水溶液)10mLで希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残留物をキシレン5mLで希釈し、再び蒸発させた。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(0~20% MeOH/CH₂Cl₂)により精製して、N-[(1S)-1-[(2S)-2-(5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル(507mg、74%)を得た。

10

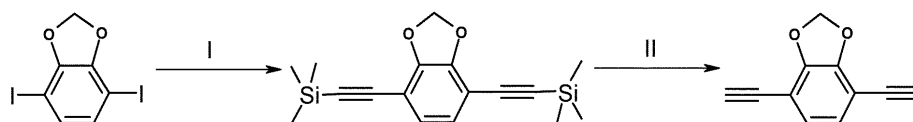
20

【0404】

中間体11

4,7-ジエチニル-1,3-ベンゾジオキソール

【化131】



【0405】

工程I:

トリメチル-[2-[7-(2-トリメチルシリルエチニル)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]エチニル]シラン

DMF(5mL)中の4,7-ジヨード-1,3-ベンゾジオキソール(500mg、1.3mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(93.8mg、0.13mmol)、CuI(50.9mg、0.26mmol)の攪拌した溶液に、エチニル(トリメチル)シラン(472μL、3.3mmol)及びTEA(931μL、6.6mmol)を加えた。反応混合物を80℃で16時間攪拌し、EtOAc、H₂Oで希釈し、セライトで濾過した。有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~10% EtOAc)により精製して、トリメチル-[2-[7-(2-トリメチルシリルエチニル)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]エチニル]シラン(344mg、81%)を得た。

30

40

【0406】

工程II:

4,7-ジエチニル-1,3-ベンゾジオキソール

MeOH(6.8mL)中のトリメチル-[2-[7-(2-トリメチルシリルエチニル)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]エチニル]シラン(340mg、1.08mmol)の溶液に、K₂CO₃(328.7mg、2.37mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、蒸発乾固した。残留物をEtOAc及びH₂Oで希釈した。有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4,7-ジエチニル-1,3-ベンゾジオキソール(180mg、98%)を褐色の固体として得た。

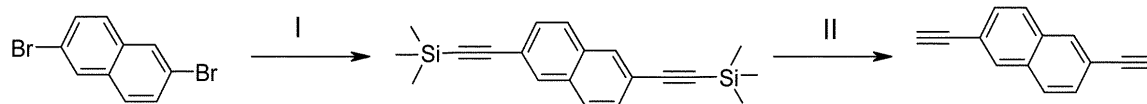
50

【0407】

中間体 12

2,6-ジエチルナフタレン

【化132】



【0408】

工程 I :

2,6-ビス((トリメチルシリル)エチニル)ナフタレン

DMF (8 mL) 中の 2,6-ジブロモナフタレン (500 mg、1.748 mmol)、CuI (66.58 mg、0.3496 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂-DCM (214.1 mg、0.2622 mmol) の懸濁液に、順次、TEA (707.5 mg、974.5 µL、6.992 mmol) 及び冷エチニル(トリメチル)シラン (377.7 mg、543.5 µL、3.846 mmol) を、窒素雰囲気下に加えた。反応混合物を密閉管中、80 °C で 7.5 時間加熱し、数時間の加熱の後、沈殿物が生成した。反応混合物を室温に冷却し、濾別した。白色の沈殿物を DMF (3.0 mL) で洗浄し、高真空下で乾燥させて、2,6-ビス((トリメチルシリル)エチニル)ナフタレン (620 mg) を白色の固体として得た。

【0409】

¹H NMR スペクトルは、所望の化合物とトリエチルアンモニウムブロミドの 2:6:1 の混合物を示し、この混合物を更に精製しないで次の工程でそのまま使用した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 2 H), 7.67 (d, 2 H), 7.47 (d, 2 H), 0.27 (s, 18 H)。

【0410】

工程 II :

2,6-ジエチルナフタレン

MeOH (10 mL) 中のトリメチル-[2-[6-(2-トリメチルシリルエチニル)-2-ナフチル]エチニル]シラン (590 mg、1.472 mmol) の攪拌した懸濁液に、K₂CO₃ (447.5 mg、3.238 mmol) を一度に加え、不均質な混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。この反応混合物に、CH₂Cl₂ (3.0 mL) を加え、混合物を更に 30 分間攪拌し、濃縮し、水 (6 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~5% EtOAc) により精製して、2,6-ジエチルナフタレン (157 mg、0.8901 mmol、60.46%) を白色の固体として得た。

R_f = 0.37 (EA:hex, 1:20)。

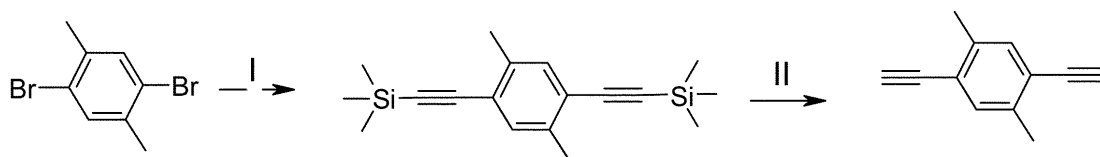
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00-7.95 (m, 2 H), 7.73 (d, 2 H), 7.53 (dd, 2 H), 3.17 (s, 2 H)。

【0411】

中間体 13

1,4-ジエチル-2,5-ジメチルベンゼン

【化133】



【0412】

工程 I :

10

20

30

40

50

1, 4-ジメチル-2, 5-ビス-トリメチルシリル) エチニル-ベンゼン

2, 6-ビス((トリメチルシリル) エチニル) ナフタレンについて記載の手順に従って、1, 4-ジメチル-2, 5-ビス-トリメチルシリル) エチニル-ベンゼンを、1, 4-ジブromo-2, 5-ジメチル-ベンゼンから調製した。

【0413】

工程 I I :

1, 4-ジエチニル-2, 5-ジメチル-ベンゼン

MeOH (14.70 mL) 中の 1, 4-ジメチル-2, 5-ビス-トリメチルシリル) エチニル-ベンゼン (700 mg、2.345 mmol) の攪拌した懸濁液に、炭酸二カリウム (713.0 mg、5.159 mmol) を一度に加え、不均質な混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。この混合物に、CH₂Cl₂ (3.0 mL) を加え、混合物を更に 30 分間攪拌し、濃縮し、水 (6 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の 0~5% MeOH) により精製して、1, 4-ジエチニル-2, 5-ジメチル-ベンゼン (248 mg、1.608 mmol、68.58%) を明黄色の固体として得た。

10

R_f = 0.43 (ヘキサン)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (s, 2 H), 3.31 (s, 2 H), 2.37 (s, 6 H)。

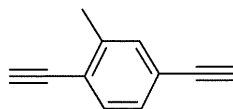
【0414】

中間体 14

20

1, 4-ジエチニル-2-メチル-ベンゼン

【化134】



標記化合物を、中間体 13 に記載されているように、1, 4-ジブromo-2-メチルベンゼンから合成した。

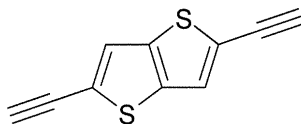
【0415】

30

中間体 15

2, 5-ジエチニル-チエノ [3, 2-b] チオフェン

【化135】



標記化合物を、中間体 13 に記載されているように、2, 5-ジブromo-チエノ [3, 2-b] チオフェンから合成した。

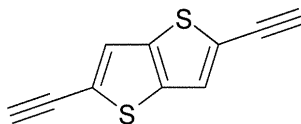
40

【0416】

中間体 16

2, 5-ジエチニル-チエノ [3, 2-b] チオフェン

【化136】



標記化合物を、中間体 13 に記載されているように、2, 5-ジブromo-チエノ [3, 2-b] チオフェンから合成した。

50

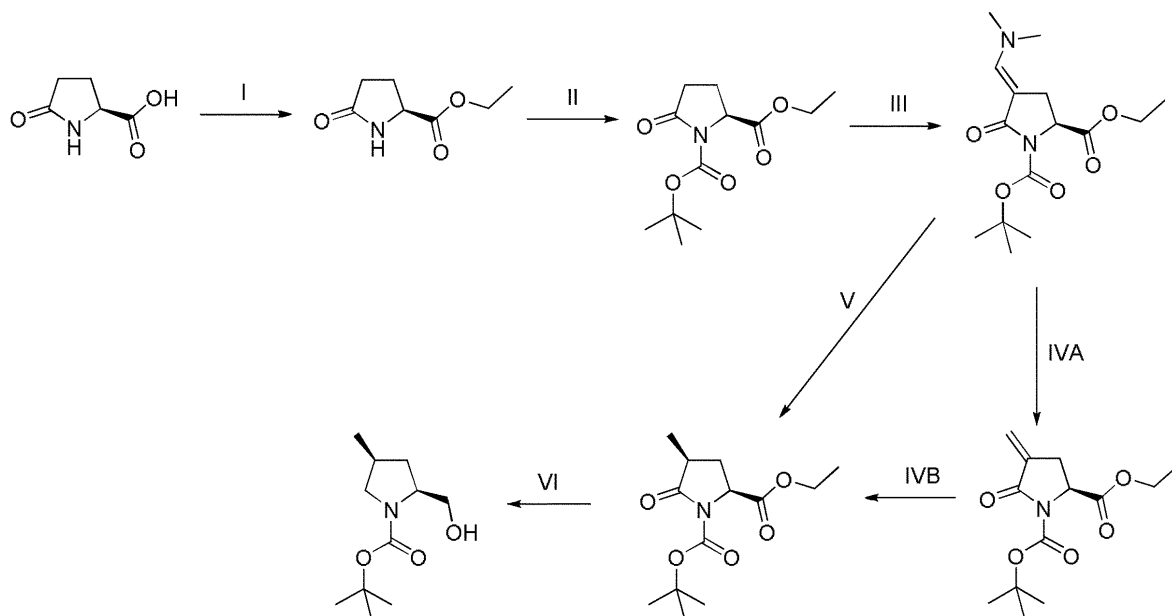
2-b] チオフェンから合成した。

【0417】

中間体 17

(2S, 4S) - 4 - メチル - N - (tert-ブトキシカルボニル) プロリノール

【化137】



10

20

【0418】

工程 I :

エチル - (2S) - ピログルタメート

エタノール (3.6 L) 中の L-ピログルタミン酸 (445 g、3.45 mol) の溶液に、98% 硫酸 (18 mL) を加えた。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した。炭酸ナトリウム (140 g) を加え、攪拌を更に 1.5 時間続けた。懸濁液を濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。残留物をジクロロメタンと共沸して、エチル - (2S) - ピログルタメート 541 g (100%) を粘性油状物として得た。この物質を、更なる精製をせずに、次の工程で使用した。

30

【0419】

工程 I I :

エチル - (2S) - N - (tert-ブトキシカルボニル) ピログルタメート

ジクロロメタン (4 L) 中の L-ピログルタミン酸エチル (542 g、3.45 mol)、ジメチルアミノピリジン (42.14 g、3.79 mol)、及びトリエチルアミン (577 mL、4.139 mol) の溶液に、BOC 無水物 (827.8 g、3.79 mol) を少しずつ加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。ジクロロメタン層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、(エチル - (2S) - N - (tert-ブトキシカルボニル) ピログルタメート 887.4 g (100%) を明赤色の油状物として得て、それを静置して凝固させた。微量のジメチルアミノピリジン及びジクロロメタンを含有しているが、十分に清浄な粗生成物を、更に精製しないで次の工程で使用した。

40

【0420】

工程 I I I :

エチル - (2S) - 4 - (N, N-ジメチルアミノメチリデン - N - (tert-ブトキシカルボニル) ピログルタメート

1, 2-ジメトキシエタン (1.5 L) 中のエチル - (2S) - N - (tert-ブトキシカルボニル) ピログルタメート (150 g、583 mmol) の溶液に、1-tert-ブトキシ-N, N, N', N'-テトラメチルメタンジアミン (162 g、932.8 mmol) を加え

50

た。反応物を一晩加熱還流し、冷却し、減圧下で蒸発させた。残留物をヘキサンでトリチュレートし、濾過して、エチルー（2S）－4－（N，N－ジメチルアミノメチリデン－N－（t－ブトキシカルボニル）ピログルタメート 170 g（93%）を赤色の固体として得た。

【0421】

工程 I V A：

エチルー（2S）－4－メチレン－N－（t－ブトキシカルボニル）ピログルタメート
テトラヒドロフラン（120 mL）中のエチルー（2S）－4－（N，N－ジメチルアミノメチリデン－N－（t－ブトキシカルボニル）ピログルタミン酸（23.6 g、75.4 mmol）の溶液に、1N HCl（70 mL）を加えた。反応物を室温で2時間攪拌した。層を分離し、水層を更なるテトラヒドロフラン50 mLで抽出した。テトラヒドロフラン層を合わせ、炭酸カリウム（14.9 g、107.5 mmol）及び37%ホルムアルデヒド水溶液（60 mL）を加えた。混合物を45分間攪拌した。層を分離し、テトラヒドロフラン層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、残った油状物をジクロロメタンに溶解し、シリカゲルのプラグで濾過した。プラグを25%酢酸エチル／ジクロロメタンで溶離させ、濾液を減圧下で蒸発させて、エチルー（2S）－4－メチレン－N－（t－ブトキシカルボニル）ピログルタメート 16.4 g（81%）を黄色の固体として得た。

10

【0422】

工程 I V B：

エチルー（2S、4S）－4－メチル－N－（t－ブトキシカルボニル）ピログルタメート

20

メタノール（96 mL）中のエチルー（2S）－4－メチレン－N－（t－ブトキシカルボニル）ピログルタミン酸（9.6 g、35.7 mmol）の溶液に、酸化白金（IV）（404 mg、1.782 mmol）を加えた。反応物を脱気し、水素雰囲気下、一晩攪拌した。反応物を、セライトを通して濾過し、フィルターケーキをメタノールですすいだ。濾液を減圧下で蒸発させて、エチルー（2S、4S）－4－メチル－N－（t－ブトキシカルボニル）ピログルタメート 8.6 g（89%）を清澄な、無色の油状物として得た。

【0423】

工程 V：

エチルー（2S、4S）－4－メチル－N－（t－ブトキシカルボニル）ピログルタメート

30

Parr容器に、エタノール（300 mL）中のエチルー（2S）－4－（N，N－ジメチルアミノメチリデン－N－（t－ブトキシカルボニル）ピログルタメート（30 g、96.04 mmol）の溶液及び10%湿潤、デグサタイプ（Degussa-type）Pd/C 10.2 g（9.60 mmol）を入れた。上記溶液の雰囲気を排気し、水素50 psiで置き換えた。必要に応じて、反応物を水素の圧力を置き換えながら、1日間振盪した。濾液をセライトを通して濾過し、フィルターベッドを酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液を減圧下で蒸発させて、油状物を得た。油状物を10～30%酢酸エチル／ヘキサンを使用するシリカゲルカラムで精製して、エチルー（2S、4S）－4－メチル－N－（t－ブトキシカルボニル）ピログルタメート 18.6 g（71%）を清澄な、粘性油状物として得た。

40

【0424】

工程 V I：

（2S、4S）－4－メチル－N－（t－ブトキシカルボニル）プロリノール
0℃に冷却した、テトラヒドロフラン（66 mL）中のエチルー（2S、4S）－4－メチル－N－（t－ブトキシカルボニル）ピログルタメート（11 g、40.5 mmol）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（3.84 g、101.4 mmol）を加えた。反応物を15分間攪拌し、三フッ化ホウ素エーテラート（14.39 g、101.4 mmol）を滴下した。反応物を0℃で3時間攪拌し、次に周囲温度に温め、12時間攪拌した。反応物を氷冷水に注ぎ、30分間攪拌し、減圧下で蒸発させた。残留物を酢酸エチルに溶解し、1N 塩

50

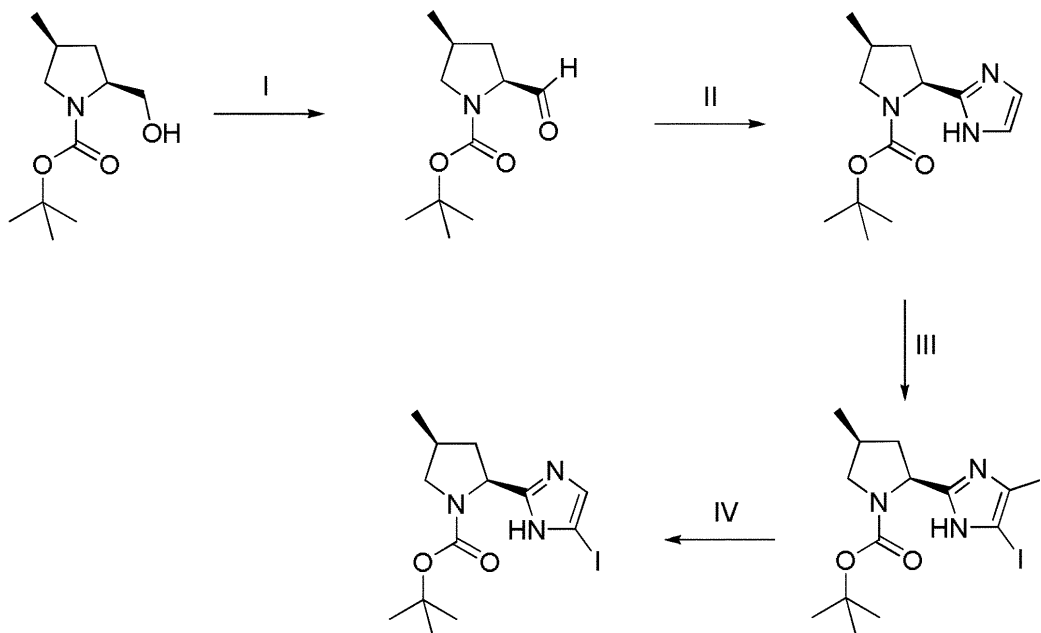
酸、水及びブラインで順次に洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、ヘキサン中の10～40%酢酸エチルを使用するシリカゲルカラムカラムクロマトグラフィーにより精製して、(2S, 4S)-4-メチル-N-(tert-ブトキシカルボニル)プロリノール8.73g(69%)を清澄な、無色の油状物として得た。

【0425】

中間体18：方法A

(3S, 5S)-tert-ブチル 5-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-3-メチル-2-オキソピロリジン-1-カルボキシラート

【化138】



【0426】

工程I：

(2S, 4S)-tert-ブチル 2-ホルミル-4-メチルピロリジン-1-カルボキシラート

アルデヒドへのアルコールの酸化に関して当技術分野において公知の標準酸化条件(例えば、TEMPO/ブリーチ)下、4-メチル-N-(tert-ブトキシカルボニル)-(2S)-プロリノールを、酸化させて、(2S, 4S)-tert-ブチル 2-ホルミル-4-メチルピロリジン-1-カルボキシラートとした。

【0427】

工程II：

(2S, 4S)-tert-ブチル 2-(1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボキシラート

(2S, 4S)-tert-ブチル 2-ホルミル-4-メチルピロリジン-1-カルボキシラートを、メタノール中の水酸化アンモニウム及びグリオキサールを使用して、(2S, 4S)-tert-ブチル 2-(1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボキシラートに変換した(中間体3、工程Iを参照のこと)。

【0428】

工程III：

(2S, 4S)-tert-ブチル 2-(4,5-ジヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボキシラート

(2S, 4S)-tert-ブチル 2-(1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボキシラートを、N-ヨードスクシンイミドと反応させて、ビス-ヨードイミダゾール(2S, 4S)-tert-ブチル 2-(4,5-ジヨード-1H-イ

10

20

30

40

50

ミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボキシラートを得た(中間体3、工程I Iを参照のこと)。

【0429】

工程I V:

(2S, 4S)-tert-ブチル 2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボキシラート

(2S, 4S)-tert-ブチル 2-(4, 5-ジヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボキシラートの4-ヨード置換基を、メタル化により、好ましくは塩化イソプロピルマグネシウムを用いて選択的に除去し、続いて水のようなプロトン源でクエンチして、モノ-ヨードイミダゾール(2S, 4S)-tert-ブチル 2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボキシラートを得た(中間体3、工程I I Iを参照のこと)。

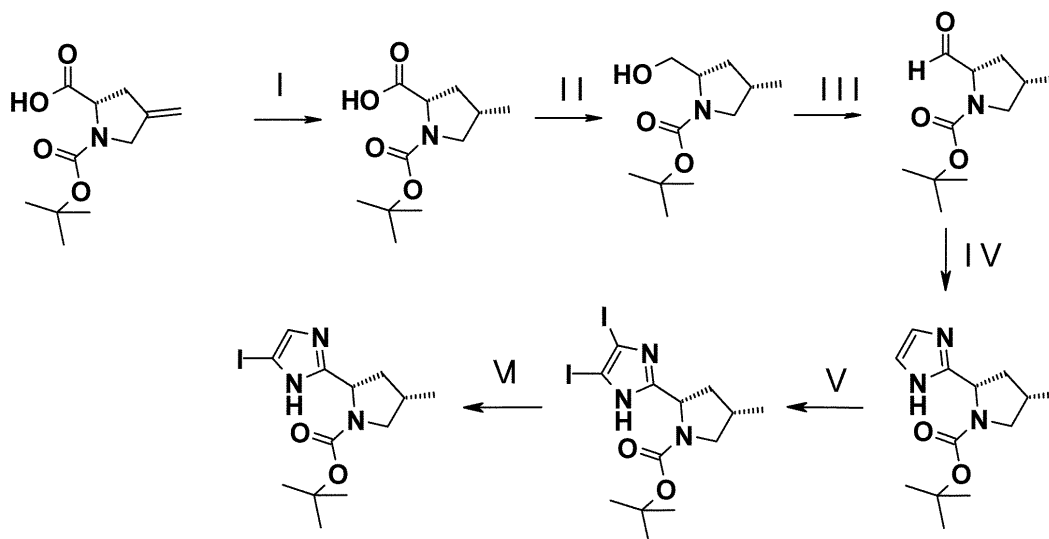
10

【0430】

中間体18: 方法B

N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル] カルバミン酸メチル

【化139】



20

30

【0431】

工程I:

2 L 容量のParrフラスコ中、窒素下、エタノール(700 mL)中の(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-メチレン-ピロリジン-2-カルボン酸(175 g, 770.1 mmol)の溶液に、PtO₂(5.250 g, 23.12 mmol)を加えた。懸濁液を3回パージ(真空/水素)し、Parr装置上で水素30~40 psi下、室温で攪拌した。初期H₂消費は急速であり、その後反応が60分後に完了した。触媒をデカントし、上澄みを1 L 容量のエrlenmeyer(ERlenmeyer)中にカニユーレ挿入し、次にセライトを通して濾過し、エタノールで洗浄した。母液は別にとっておいた。PtO₂総量8.8 gを使用して、反応を7回繰り返した。7つの処理の反応混合物を合わせ(cis/transの比3.6/1)、3 Lの容量まで蒸発させた。酢酸イソプロピル(1.5 L)を加え、溶液のうち2 Lを蒸発させた。酢酸イソプロピル(1.5 L)を加え、溶液のうち1 Lを蒸発させた。化合物が溶液中で結晶化し始め、ヘプタン(1.5 リットル)及び酢酸イソプロピル(1 L)を加え、懸濁液を室温で1時間、次に0℃で2時間、攪拌した。混合物を濾過し、2:1 ヘプタン/酢酸イソプロピル(1 L)の冷溶液で洗浄した。ケーキを2時間乾燥させ、次に真空オーブンに入れて、(2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-メチレン-ピロリジン-2-カルボン酸; 883.44 g (収率71%)を淡灰色の結晶質

40

50

粉末、9 : 1 (S : R) として得た。

【0432】

粗生成物 (850 g) を、酢酸イソプロピル (2 容量) 及びヘプタン (1 容量) 中で再結晶化させた。再結晶化プロセスを 2 回繰り返して、23 / 1 (S : R) の比に達した。

【0433】

工程 I I :

熱電対、添加漏斗及び機械式攪拌器を備えた 22 L 容量の 3 口丸底フラスコに、窒素下、(2 S, 4 S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸 (672 g, 2.931 mol) 及び THF (4 L) を加え、内部温度が約 3 °C になるまで、氷浴中で冷却した。ボラン / THF 溶液 (5.527 kg, 1M の 6.155 L、6.155 mol) を、添加漏斗を使用して、3.5 時間かけて滴下した。最初の 1800 mL の添加の間に、10 °C の発熱且つ非常に強力な気体発生が起こった。反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLC : (25 % EtOAc / ヘキサン) は、出発物質が全くないことを示した。次に NH₄Cl の飽和水溶液 1 L を、4 °C で注意深く加えた (滴下)。20 °C の発熱且つ非常に強力な気体発生が観察された。H₂O (5000 mL) を加え、混合物を EtOAc (2 L) で抽出し、相を分離し、水相を EtOAc (2 L) で再抽出した。有機相を混合し、溶媒を蒸発させた。残留混合物に、EtOAc (3 L) を加え、相を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、小容量まで濃縮した。残留溶液は、水及び白色固体を含有していた。混合物を 5 L 容量の抽出漏斗に移し、EtOAc (1 L) 及び水 (500 mL) を加えた。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、混合物を 30 分間攪拌し、濾過し、蒸発乾固した。残留物を、溶離剤として 0 ~ 30 % EtOAc / ヘキサンを使用するシリカゲルのプラグにより精製して、(2 S, 4 S) - 2- (ヒドロキシメチル) - 4-メチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (604 g, 2.806 mol, 収率 95 %) を得た。

【0434】

工程 I I I :

機械式攪拌器、熱電対及び 2 L の添加漏斗を備えた、12 L 容量の 3 口 RBF (丸底フラスコ) に、窒素下、塩化オキサリル (2.2 kg, 2M の 1.52 L, 3.05 mol) 及び CH₂Cl₂ (2.1 L) を加えた。攪拌しながら、溶液をアセトン / ドライアイス浴中で -78 °C に冷却した。内部温度を約 -67 ± 5 °C に維持しながら、DMSO (476.6 g, 432.9 mL, 6.1 mol) を、添加漏斗を使用して滴下した。CH₂Cl₂ (1.8 L) 中の (2 S, 4 S) - 2- (ヒドロキシメチル) - 4-メチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (262.65 g, 1.22 mol) の溶液を加え、混合物を -75 ± 5 °C で 20 分間攪拌した。最後に、内部温度を -73 ± 2 °C に維持しながら、DIPEA (1.57 kg, 2.13 L, 12.2 mol) を 90 分間かけて加えた。反応混合物を -76 ± 2 °C で 2 時間攪拌し、次に温度を 2 時間かけて室温に上げた。HCl の 1N 溶液 (3400 mL) を、添加漏斗を使用してゆっくりと加え、6 °C の発熱を観察し、相を分離 (水相 pH = 8) し、水相の pH が 2 未満になるまで、HCl 洗浄手順を繰り返した。Na₂SO₄ を使用して有機相を乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色の油状物 (300 g) を得た。Swern 反応を同じ規模で繰り返し、2 つの粗反応物を合わせ、一緒に精製した。残留物を、溶離剤としてヘキサン中の 0 ~ 15 % EtOAc を使用するシリカゲルのプラグにより精製して、(2 S, 4 S) - 2-ホルミル-4-メチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (480 g, 2.25 mol, 92.2 %) を金色の油状物として得た。

【0435】

工程 I V :

熱電対、冷媒及び添加漏斗を備えた 5 L 容量の 3 口丸底フラスコに、窒素下、(2 S, 4 S) - 2-ホルミル-4-メチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (480 g, 2.25 mol) 及び MeOH (960 mL) を、攪拌しながら加え、+20 °C の発熱が観察された。NH₄OH (960.0 mL) を加え、12 °C の発熱が認められた。オキサア

ルデヒド (913.7 g、40% w/vの722.3 mL、4.98 mol) を、添加漏斗を使用して39分間かけて加えた。70℃への非常に大きな発熱が観察された。反応混合物を室温で一晩攪拌した。朝に、反応混合物は、全く液体が残らず、すべて凝固した。水 (1.5 L) を加え、1時間攪拌した。懸濁液をブフナー (Buchner) 漏斗上で濾過し、母液が淡褐色になるまで、水 (約2 L) で洗浄した。湿潤固体を12 L容量の丸底フラスコに移し、次に水 (3 L) を加え、懸濁液を2時間攪拌し、濾過し、水 (1.5 L) 及びヘプタン (1.5 L) で洗浄し、次に真空オーブンで45℃にて2日間乾燥させた。灰色の粗固体は、副生成物の不純物として、8%の2-(1H-イミダゾール-2-イル)-1H-イミダゾールを含有していた。固体を12 L容量の5口丸底フラスコに移し、酢酸エチル (4 L) を加え、混合物を還流した。水を酢酸エチル (1.5 L) と共沸した。熱い溶液を濾過して、不溶性2-(1H-イミダゾール-2-イル)-1H-イミダゾールを除去した。残留した溶液を1 Lまで蒸発させ、次に懸濁液を氷/浴中で攪拌し、濾過し、水酢酸エチルで洗浄して、(2S, 4S)-2-(1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (330 g、1.31 mol、収率58%) を淡灰色の固体、純度99.4%として得た。

10

【0436】

工程V:

機械式攪拌器、熱電対、冷媒及び添加漏斗を備えた12 L容量の4口丸底フラスコに、窒素下、(2S, 4S)-2-(1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (334.4 g、1.331 mol) 及び CH_2Cl_2 (3.344 L) を、攪拌しながら加えた。氷浴を使用しながら溶液を5℃未満に冷却し、内部温度を5℃未満に維持しながら、NIS (628.8 g、2.795 mol) を104.8 gずつの6つのバッチに分けて各々30分間かけて加えた。反応混合物を2.5時間攪拌した後HPLCは反応の完了を示した。10%チオ硫酸ナトリウム溶液の溶液 (4 L) を加え、反応混合物を15分間攪拌し、相を分離し、有機相を12 L容量の反応器に戻し、水 (2 L) 及び CH_2Cl_2 (1 L) を加えた。混合物を15分間攪拌した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固して、(2S, 4S)-2-(4, 5-ジヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (646.3 g、収率93%、純度96%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, d_2msO , 回転異性体の2.5:1の混合物)。メジャー回転異性体のピーク: δ 12.70 (s, 1 H), 4.57 (dd, 1 H), 3.62 - 3.52 (m, 1 H), 2.95 (t, 1 H), 2.35 - 2.0 (m, 2 H), 1.50 (dd, 1 H), 1.10 (s, 9 H), 1.01 (d, 3 H)。

20

30

【0437】

工程VI:

機械式攪拌器を備えた5 L容量の3口丸底フラスコに、窒素下、LiCl (54.09 g、1.276 mol) 及びTHF (2.504 L) を加え、室温で一晩攪拌した。温度読取機、機械式攪拌器、及び1 Lの添加漏斗を備えた12 L容量の3口丸底フラスコに、窒素下、(2S, 4S)-2-(4, 5-ジヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (642 g、1.276 mol) 及びTHF中のLiCl溶液を、攪拌しながら加えた。反応混合物を-20℃に冷却した。ベージュ色の懸濁液に、内部温度を-17~-20℃の間に維持しながら、THF中の塩化メチルマグネシウムの溶液 (3Mの425.3 mL、1.276 mol) を60分間かけて滴下した。反応混合物を同じ温度で20分間攪拌した。内部温度を-17~-23℃の間に維持しながら、THF中の塩化イソプロピルマグネシウムの溶液 (2Mの1.276 L、2.552 mol) を、70分間かけて滴下し、次に混合物をゆっくりと室温に温めた。TLC (50% EtOAc/ヘキサン) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を氷/水浴中で約10℃に冷却し、10% NH_4Cl 水溶液 (2 L) を滴下した。35℃の発熱且つ気体の発生を観察した。水 (1 L) 及び酢酸エチル (2 L) を加え、混合物を30分攪拌した。相を分離し、水相をEtOAc (2 L) で再抽出した。有機相を合わせ、水2 Lを加え、混合物を10分間攪拌した。相を分離し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥

40

50

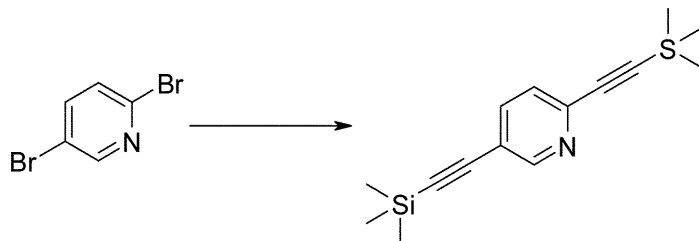
させ、濾過した。溶媒を小容量まで濃縮して、ヘプタン（1000 mL）加え、ゆっくりと蒸発させた。懸濁液を室温で30分間、次に氷浴中で1時間攪拌し、濾過し、冷ヘプタン／酢酸エチル（95／5）で洗浄した。固体を、真空オーブ中で、35℃で乾燥させて、（2S, 4S）-2-（5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル）-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（420.24 g；純度91%、収率87.3%）を、ベージュ色の固体として得て、次の工程でそのまま使用した。

【0438】

中間体19

トリメチル-〔2-〔5-（2-トリメチルシリルエチニル）-2-ピリジル〕エチニル〕シラン

【化140】



DMF（24.00 mL）中の2, 5-ジブロモピリジン（1.5 g、6.332 mmol）、ヨウ化銅（120.6 mg、0.6332 mmol）及びPdCl₂（dppf）-CH₂Cl₂（517.1 mg、0.6332 mmol）の攪拌した懸濁液を、脱気し、トリエチルアミン（2.563 g、3.530 mL、25.33 mmol）を加えた。次にエチニル（トリメチル）シラン（1.368 g、1.968 mL、13.93 mmol）を、窒素雰囲気下に加え、得られた反応混合物を密閉管中で80℃にて8時間加熱した。反応混合物を濃縮し、シリカの小プラグを通し、10%酢酸エチル-ヘキサンで溶離した。溶媒を濃縮して、残留物を、溶離剤としてEtOAc-ヘキサン（0：100～1：90）を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、トリメチル-〔2-〔6-（2-トリメチルシリルエチニル）-3-ピリジル〕エチニル〕シラン（780 mg、2.811 mmol、43.43%）を明褐色の固体として得た。R_f = 0.61（10% EtOAc-ヘキサン）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）: δ 8.61（dd, 1 H）, 7.67（dd, 1 H）, 7.37（dd, 1 H）, 0.254（s, 9 H）, 0.246（s, 9 H）。

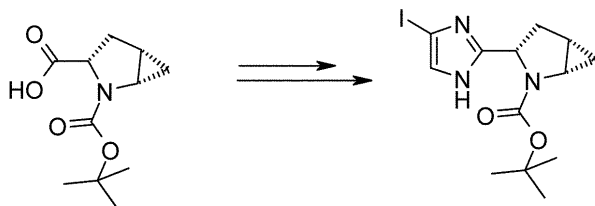
LC/MS: m/z = 271.86（M+H⁺）。R_t = 18.7分。

【0439】

中間体20

（1S, 3S, 5S）-3-（4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル）-4-アザビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン-4-カルボン酸tert-ブチル

【化141】



標記化合物を、中間体4に関して記載された反応（工程II～VI）と同じ手順を使用して、（1S, 3S, 5S）-2-tert-ブトキシカルボニル-2-アザビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン-3-カルボン酸から調製した。LC/MS: m/z = 375.78（M+H⁺）。R_t = 6.33分間。

【0440】

10

20

30

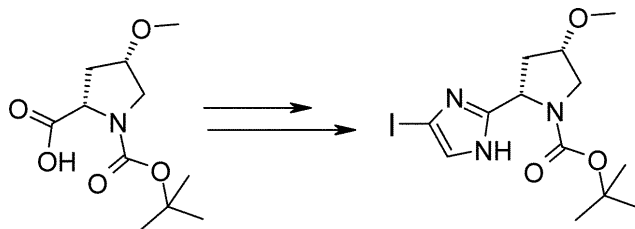
40

50

中間体 2 1

(2S, 4S) - 2 - (4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル) - 4-メトキシ-
ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化142】



10

標記化合物を、中間体4に関して記載された反応（工程II～VI）と同じ手順を使用
して、(2S, 4S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メトキシ-ピロリジン-1-カル
ボン酸tert-ブチルから出発して調製した。R_f = 0.18(70% EtOAc-ヘキサン)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, メジャー回転異性体のピーク): δ 9.85 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 4.96 (br s, 1 H), 4.1 - 3.3 (m, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 2.4 - 2.2 (m, 2 H), 1.28 (s, 9 H)。

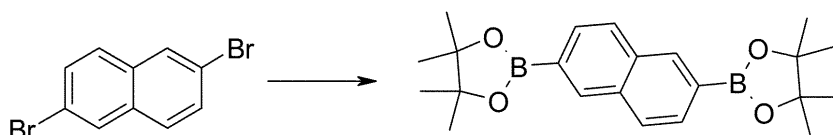
LC/MS: m/z = 393.78 (M+H⁺)。R_t = 8.46分。

HPLC (RT) = 22.55分、方法: 0~40% アセトニトリル-水、40分間、Gemini C18 3 μm、4. 20
6 mmx250 mm。:

【0441】

中間体 2 2

4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-[6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3,
2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ナフチル]-1, 3, 2-ジオキサボロラン
【化143】



30

ジオキサン (30.00 mL) 中の 2, 6-ジブロモナフタレン (1 g、3.497 mmol)
)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-
ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (2.131 g、8.
393 mmol) 及び KOAc (2.059 g、20.98 mmol) の攪拌した懸濁液に、Pd
(dppf) Cl₂-CH₂Cl₂ (571.2 mg、0.6994 mmol) を一度に加え、
脱気し、窒素を充填した。フラスコを密閉し、100℃で一晩加熱し（粗生成物の LC-
MS は、所望の化合物を示した）、室温に冷却した。反応混合物を、セライトを通して濾
過し、CH₂Cl₂ で洗浄し、濃縮した。残留物を、CH₂Cl₂ を使用するシリカゲル
の小プラグで精製した。有機層をヘプタン (20 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ が除去され
るまでロータリエバポレーターで濃縮した。得られた生成物を濾過により回収し、ヘプタ
ンで洗浄し、高真空下で乾燥させて、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-[6-(4,
4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ナフチル]
-1, 3, 2-ジオキサボロラン (760 mg、1.990 mmol、56.90%) を明褐色
の固体として得た。

40

R_f = 0.39 (1:9 EtOAc-ヘキサン)。

LC/MS, m/z = 381 (M+H⁺); R_t : 18.94分。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.357 (s, 2H), 7.86 (d, 2 H), 7.827 (d, 2 H), 1.39 (s, 24 H)。

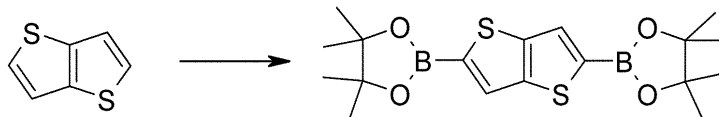
50

【0442】

中間体 23

4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-[5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)チエノ[3, 2-b]チオフェン-2-イル]-1, 3, 2-ジオキサボロラン

【化144】



10

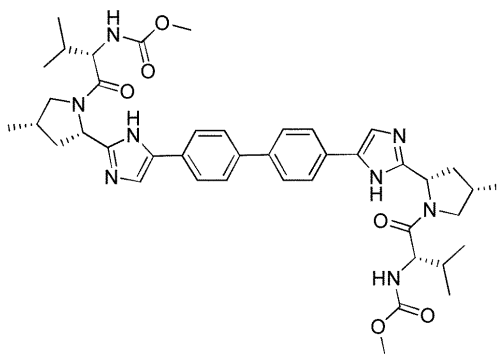
THF (25.5 mL) 中のチエノ[3, 2-b]チオフェン (1.5 g、10.70 mmol) の溶液に、 -78°C で N_2 下、ヘキサン中の BuLi の溶液 (2.5 M の 8.988 mL、22.47 mmol) を滴下し、20 分間攪拌し、冷却浴を氷浴と取り替えて、50 分間攪拌した。得られた高粘度懸濁液を 2-イソプロポキシ-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (4.181 g、4.584 mL、22.47 mmol) でクエンチした。反応混合物を一晩保持し、次に飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチした。 CH_2Cl_2 (2 × 100 mL) で抽出した後、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させた。有機溶液を酢酸エチル約 20 mL で希釈し、 CH_2Cl_2 が除去されるまで、ロータリエバポレーターでゆっくりと濃縮した。得られた白色の微結晶を濾過により回収した。固体をヘプタンで洗浄し、高真空下で乾燥させて、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-[5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)チエノ[3, 2-b]チオフェン-2-イル]-1, 3, 2-ジオキサボロラン (2.57 g、6.554 mmol、61.25%) を半分白色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.75 (s, 4H), 1.343 (s, 24H)。

20

【0443】

実施例 1

【化145】



30

上記化合物を本明細書において開示された手順によれば調製した。

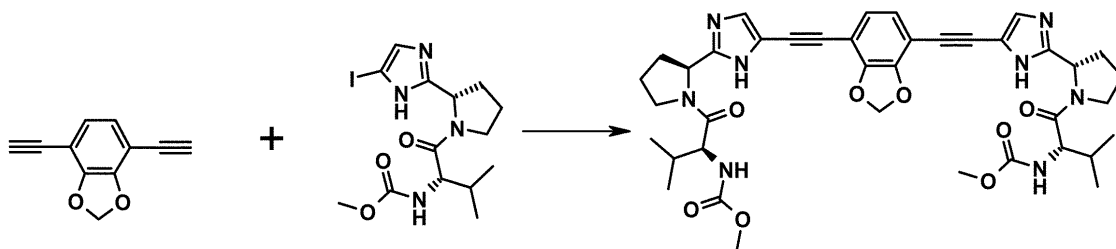
40

【0444】

実施例 2

((S)-1-{(S)-2-[5-(7-{2-[(S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブタノイル]ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イルエチニル}-ベンゾ[1, 3]ジオキサソール-4-イルエチニル)-1H-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

【化 1 4 6】



DMF中の4,7-ジエチニル-1,3-ベンゾジオキソール(40.50mg、0.24mmol)、N-[(1S)-1-[(2S)-2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]カルバミン酸メチル(200mg、0.47mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(16.7mg、0.024mmol)、CuI(4.53mg、0.024mmol)の溶液に、TEA(165.8μL、1.19mmol)を加えた。反応混合物を80℃で16時間攪拌し、EtOAc及びH₂Oで希釈し、セライトで濾過した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲル逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー(H₂O中の25~50%CH₃CN)により精製し、そしてCH₃CN/水の勾配を使用する逆相HPLCにより再精製して、((S)-1-{(S)-2-[5-(7-{2-[(S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブタノイル]ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル}-ベンゾ[1,3]ジオキソール-4-イルエチニル)1H-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(19mg、9.4%)を白色の固体として得た。

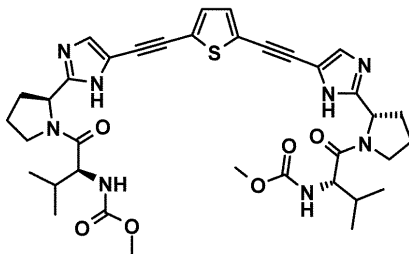
LC/MS: m/z = 755.5 (M + H⁺)。

【0445】

実施例3

N-[(1S)-1-[(2S)-2-[4-[2-[5-[2-[2-[(2S)-1-[2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]-2-チエニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]カルバミン酸メチル

【化 1 4 7】



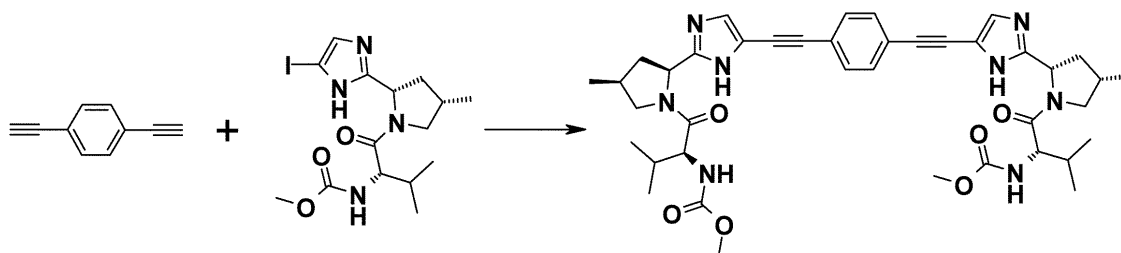
標記化合物を、実施例13に記載されているようにして、2,5-ジエチニル-チオフェン及びN-[(1S)-1-[(2S)-2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]カルバミン酸メチルから合成した。

【0446】

実施例4A

((S)-1-{(2S,4S)-2-[5-(4-{2-[(2S,4S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル}-フェニルエチニル)-1H

ーイミダゾールー２－イル〕ー４－メチルーピロリジンー１－カルボニル}ー２－メチル
 プロピル)ーカルバミン酸メチルエステル
 【化１４８】



10

DMF (8 mL、脱気した) 中の 1, 4-ジエチニルベンゼン (145.3 mg、1.152 mmol)、N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルーピロリジン-1-カルボニル]-2-メチループロピル]カルバミン酸メチル (1000 mg、2.303 mmol)、Pd(dppf)Cl₂-DCM (47.04 mg、0.0576 mmol)、及び CuI (21.94 mg、0.1152 mmol) の攪拌している溶液に、トリエチルアミン (582.9 mg、802.9 μL、5.760 mmol) を加えた。反応混合物を 80 °C で 16 時間攪拌し、EtOAc 100 mL 及び H₂O 20 mL で希釈し、セライトで濾過した。有機相を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、褐色の固体 900 mg を得た。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (0~10% MeOH/トルエン) により精製して、純度 85% を有する標記化合物 400 mg を得た。固体を MeOH 中での再結晶化により精製して、((S)-1-{(2S, 4S)-2-[5-(4-{2-[(2S, 4S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルーブチリル)-4-メチルーピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル}-フェニルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルーピロリジン-1-カルボニル}-2-メチルプロピル)ーカルバミン酸メチルエステル (240 mg、28%) を白色の固体として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃、回転異性体の混合物)、メジャー回転異性体のピーク、δ 10.70 (s, 2 H), 7.45 - 7.35 (m, 6 H), 7.215 (d, 2 H), 5.45-5.4 (m, 2 H), 5.18 - 5.07 (m, 2 H), 4.39 - 4.29 (m, 2 H), 4.05-3.9 (m, 2 H), 3.68 (s, 6 H), 3.1-3.0 (m, 2 H), 2.75-2.2 (m, 4 H), 1.95-1.8 (m, 2 H), 1.16 (d, 6 H), 0.87 - 0.8 (ダブレット, 12 H)。

30

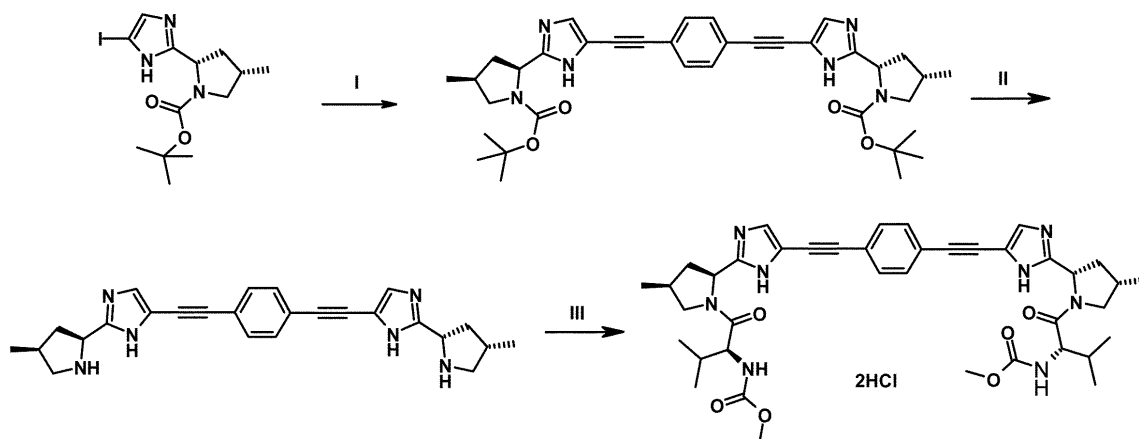
【0447】

実施例 4 B

((S)-1-{(2S, 4S)-2-[5-(4-{2-[(2S, 4S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルーブチリル)-4-メチルーピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル}-フェニルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルーピロリジン-1-カルボニル}-2-メチルプロピル)ーカルバミン酸メチルエステル

40

【化 1 4 9】



10

【0 4 4 8】

工程 I :

(2S, 4S) - 2 - [4 - [2 - [4 - [2 - [2 - [(2S, 4S) - 1 - tert-ブトキシカルボニル - 4 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル] エチニル] フェニル] エチニル] - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチル

DMF (11 mL) 中の (2S, 4S) - 2 - (5 - ヨード - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチル (1 g、2.556 mmol)、ヨウ化銅 (46.4 mg、0.24 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂-DCM (198.8 mg、0.24 mmol) の攪拌した懸濁液に、TEA (739.2 mg、1.018 mL、7.31 mmol) 及び 1, 4 - ジエチニルベンゼン (153.5 mg、1.217 mmol) を、窒素雰囲気下で順次加えた。反応混合物を 80 °C で 2 時間加熱し、室温に冷まし、水 (10 mL) で希釈した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、0 °C で 15 分間冷却した。反応混合物を濾過して、沈殿物を回収した。沈殿物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% MeOH / トルエン) により精製して、(2S, 4S) - 2 - [4 - [2 - [4 - [2 - [2 - [(2S, 4S) - 1 - tert-ブトキシカルボニル - 4 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル] エチニル] フェニル] エチニル] - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチル (260 mg、31.5%、純度、92%) を固体として得た。

20

30

LC/MS, m/z: 625.45 (M+H⁺)。

【0 4 4 9】

工程 I I :

(S, S) - 4, 4' - (1, 4 - フェニレンビス (エチン - 2, 1 - ジイル)) ビス (2 - ((2S, 4S) - 4 - メチルピロリジニウム - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 3 - イウム) クロリド

0 °C (水 / 氷浴を使用して) の MeOH (1.3 mL) 中の (2S, 4S) - 2 - [4 - [2 - [4 - [2 - [2 - [(2S, 4S) - 1 - tert-ブトキシカルボニル - 4 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル] エチニル] フェニル] エチニル] - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチル (260 mg、0.4162 mmol) の攪拌した混合物に、ジオキサン中の HCl (4M の 1.457 mL、5.827 mmol) を 2 分間かけて加えた。反応混合物を室温に温め、19 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、MTBE で洗浄して、(S, S) - 4, 4' - (1, 4 - フェニレンビス (エチン - 2, 1 - ジイル)) ビス (2 - ((2S, 4S) - 4 - メチルピロリジニウム - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 3 - イウム) クロリド (192 mg、95%) を、淡褐色を帯びた粉末として得た。

40

LC/MS, m/z: 425 (M+H⁺)。

【0 4 5 0】

50

工程 I I I :

N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[5-[2-[4-[2-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル]エチニル]フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル

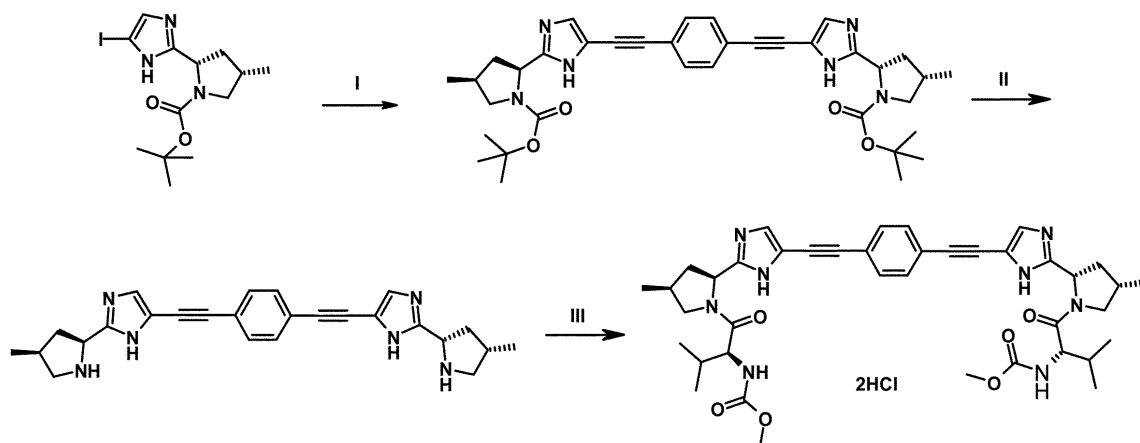
(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(113.3mg、0.6470mmol)、(S, S)-4, 4'-(1, 4-フェニレンビス(エチン-2, 1-ジイル))ビス(2-((2S, 4S)-4-メチルピロリジニウム-2-イル)-1H-イミダゾール-3-イウム)クロリド(180mg、0.32mmol)、HATU(240mg、0.63mmol)、DIPEA(326.3mg、439.8μL、2.525mmol)を、DMF(3.6mL)に0℃で溶解した。反応混合物を室温に温め、一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、30分間撹拌し、濾過して、沈殿物を回収した。沈殿物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(トルエン中の0~10% MeOH)により精製して、N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[5-[2-[4-[2-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル]エチニル]フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル(129mg、0.1549mmol、49.1%)をベージュ色の固体として得た。LC/MS, m/z: 739.3 (M+H⁺)。 10 20

【0451】

実施例4C:

((S)-1-{(2S, 4S)-2-[5-(4-{2-[(2S, 4S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブチリル)-4-メチルピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル}-フェニルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボニル}-2-メチルプロピル)-カルバミン酸メチルエステル

【化150】



【0452】

工程 I :

熱電対及び撹拌棒を備えた3口の5L容量の丸底フラスコに、(2S, 4S)-2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(400g、996.8mmol)、トリメチル-[2-[4-(2-トリメチルシリルエチニル)フェニル]エチニル]シラン(137.5g、498.2mmol)、PdCl₂(dppf)₂-CH₂Cl₂(20.34g、24.91mmol)及びヨウ化銅(4.744g、24.91mmol)を、窒素雰囲気下に加えた。DMF(2L)を加え、懸濁液を撹拌し、次に2回脱気(5分間の真空に続いて、窒素ガス流を5分間泡立入れ 50

た)した。DBU (834.3 g、819.5 mL、5.480 mol)を1分間かけて加えた。溶液を2回脱気(5分間の真空に続いて、窒素ガス流を5分間泡立入れた)し、脱気水(13.46 g、13.46 mL、747.3 mmol)を加えた。N₂雰囲気下、攪拌を磁気から機械に切り替えた。反応混合物を60℃に加熱し、次に脱気水(13.46 g、13.46 mL、747.3 mmol)を加えた。反応に続いてHPLCを行った。4時間後、反応混合物を攪拌しながら22 L容量の反応器に移し、水(18 L)を60分間かけて加えた(10℃の発熱が観察された)。反応混合物を氷浴中で、5℃未満に冷却し、30分間攪拌した。固体を濾過し、水(5 L)及びヘプタン(4 L)で洗浄した。固体を真空オーブン中、35℃にて一晩乾燥させた。湿潤固体をCH₂Cl₂/MeOH(3 L; 90/10)に溶解し、20分間攪拌した。相を分離し、水相をCH₂Cl₂/MeOH(500 mL; 90/10)で再抽出した。相を分離し、有機相を混合し、シリカゲル(800 mL)を溶液に加え、次にそれを蒸発乾固した。残留物を、溶離剤として1~10% MeOH/CH₂Cl₂を使用するシリカゲルのプラグにより精製した。選択した画分を濃縮して高粘度ペーストとし、氷浴中で30分間攪拌し、次に濾過して、(2S, 4S)-2-[4-[2-[4-[2-[2-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(234 g、366.6 mmol、収率73.57%)を淡黄色の固体; 純度97.8%として得た。

10

20

【0453】

工程 I I :

機械式攪拌器、温度調節器 J-Kem model 260 及び加熱マントルを備えた3口の5 L容量の丸底フラスコに、(2S, 4S)-2-[5-[2-[4-[2-[2-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル]エチニル]フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(234.5 g、367.1 mmol)及びメタノール(1.834 L)を、攪拌しながら加えた。木炭(233.7 g、19.46 mol)を加え、懸濁液を1.5時間加熱還流した。セライト(100 g)を加え、混合物を5分間攪拌し、セライトを通して濾過し、メタノールで洗浄した。溶液を1 Lまで蒸発させ、機械式攪拌器を備えた3口の5 L容量の丸底フラスコに移し、溶液を氷浴中で冷却した。内部温度を15℃未満に維持しながら、ジオキサン中のHCl(4Mの1.285 L、5.139 mol)を35分間かけて加えた。添加の最後に、オフホワイトの固体が生成し始め、より粘性になり、反応物を室温にゆっくりと温め、続いてHPLCに付した。5.5時間後、懸濁液が非常に粘性になった。MTBE(917.2 mL)を加え、混合物を室温で1時間攪拌し、濾過し、MTBEで洗浄した。固体を真空オーブン中で35℃にて2日間乾燥させて、(S, S)-4, 4'-(1, 4-フェニレンビス(エチン-2, 1-ジイル))ビス(2-((2S, 4S)-4-メチルピロリジニウム-2-イル)-1H-イミダゾール-3-イウム)クロリド(206.9 g、360.9 mmol、98.31%)、純度99.5%を黄色の粉末として得た。

30

40

【0454】

工程 I I I :

機械式攪拌器、熱電対及び添加漏斗を備えた12 L容量の4口丸底フラスコに、窒素下、(S, S)-4, 4'-(1, 4-フェニレンビス(エチン-2, 1-ジイル))ビス(2-((2S, 4S)-4-メチルピロリジニウム-2-イル)-1H-イミダゾール-3-イウム)クロリド(196.27 g、342.4 mmol)、(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブタン酸(120.0 g、684.8 mmol)及びHATU(260.4 g、684.8 mmol)を加えた。粉末を窒素下で攪拌し、DMF(1.953 L)を加え、次に溶液を氷/水浴を使用して3℃に冷却した。内部温度を4±2℃に維持しながら、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(354.0 g、477.1 mL、2.739 mol)を80分間かけて滴下した。反応混合物を1.5時間攪拌した後、H

50

PLC/MSは、反応が完了したことを示した。内部温度を8.5℃未満に維持しながら、冷水(5.859L)を90分間かけて滴下した。懸濁液を氷浴中で1時間攪拌し、濾過し、冷水(600mL)で、次にヘプタン(400mL)で洗浄した。粗生成物を真空オーブン中で45℃にて一晩乾燥させた。粗粉末(253g)を、機械式攪拌器、冷却器、温度調節器 J-Kem model 260 及び加熱マントルを備えた12L容量の5口丸底フラスコに移した。メタノール(6L)を加え、化合物が溶解するまで、混合物を加熱還流した。熱い溶液を濾過し、メタノール(500mL)で洗浄した。溶液を、機械式攪拌器、温度調節器 J-Kem model 260、加熱マントル及び蒸留ヘッドを備えた12L容量の5口丸底フラスコに移した。メタノール(4L)を攪拌しながら留去した。加熱を止め、溶液をゆっくりと室温に戻し、一晩かけてゆっくりと結晶化させた。懸濁液を氷浴中で30分間冷却し、大きなBuchner上で濾過し、冷メタノール(200mL)で洗浄した。ケーキを真空オーブン中で35℃にて3日間乾燥させて、N-[(1S)-1-[(2S,4S)-2-[5-[2-[4-[2-[2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル]エチニル]フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル(172g、228.5mmol、収率66.73%)を、オフホワイトの粉末、HPLCによる純度98.16%として得た。

10

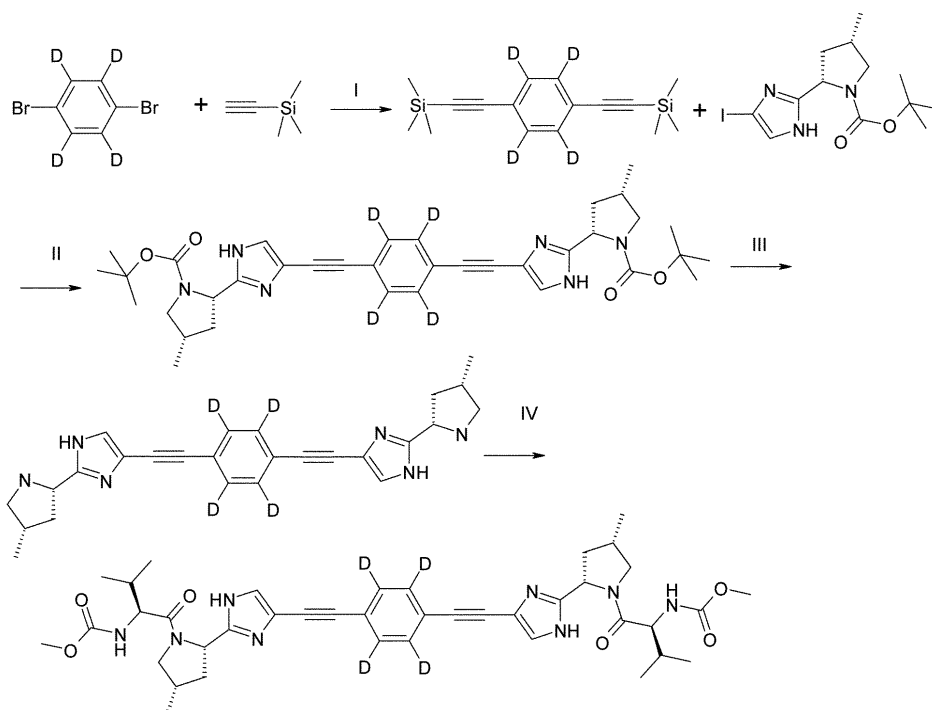
【0455】

実施例 5

20

N-[(1S)-2-メチル-1-[(2S,4S)-4-メチル-2-[4-[2-[2,3,5,6-テトラジュウテリオ-4-[2-[2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル

【化151】



30

40

【0456】

工程 I

DMF(10mL)中の1,4-ジブromo-2,3,5,6-テトラジュウテリオ-ベンゼン(500mg、2.084mmol)の溶液に、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(

50

85.09mg、0.1042mmol)及びCuI(19.84mg、0.1042mmol)を加えた。脱気の後、DIPEA(1.077g、1.451mL、8.336mmol)及びエチニルトリメチルシラン(614.1mg、883.6μL、6.252mmol)を、反応混合物に加えた。次に溶液を窒素下、45℃で一晩加熱した。溶媒を減圧下で除去した後、残留物を、ヘキサンを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、トリメチル-[2-[2,3,5,6-テトラジュウテリオ-4-(2-トリメチルシリルエチニル)フェニル]エチニル]シラン(360mg、1.311mmol、62.93%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 0.00 (m, 9H)。

【0457】

工程 I I

DMF(3mL)中の(2S,4S)-2-(4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(288.5mg、0.7648mmol)の溶液に、トリメチル-[2-[2,3,5,6-テトラジュウテリオ-4-(2-トリメチルシリルエチニル)フェニル]エチニル]シラン(100mg、0.3642mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(14.87mg、0.01821mmol)、CuI(3.468mg、0.01821mmol)及びDBU(665.3mg、653.5μL、4.370mmol)を加えた。脱気の後、水(19.69mg、19.69μL、1.093mmol)を、反応混合物に加えた。次に溶液を、窒素下、60℃で一晩加熱した。溶媒を減圧下で除去した後、残留物を、CH₂Cl₂中のMeOH(0~5%)を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(2S,4S)-2-[4-[2-[4-[2-[2-(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]-2,3,5,6-テトラジュウテリオ-フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(141mg、0.2242mmol、61.57%)をオフホワイトの固体として得た。LC/MS: m/z = 629.20 (M+H⁺)。

【0458】

工程 I I I

メタノール3mL中の(2S,4S)-2-[4-[2-[4-[2-[2-(2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]-2,3,5,6-テトラジュウテリオ-フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(196mg、0.3117mmol)の溶液に、HCl/ジオキサン(4Mの779.2μL、3.117mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次に濃縮乾固した。残留物を、更なる精製をせずに次の工程で使用した。

【0459】

工程 I V

DMF(5mL)中の2-[2-(2S,4S)-4-メチルピロリジン-2-イル]-4-[2-[2,3,5,6-テトラジュウテリオ-4-[2-[2-(2S,4S)-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール(塩酸(4)) (179mg、0.3116mmol) HCl塩の溶液に、(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(136.5mg、0.7790mmol)、HAUTU(296.2mg、0.7790mmol)及びDIPEA(402.7mg、542.7μL、3.116mmol)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去した後、残留物を、CH₂Cl₂中のMeOH(0~6%)を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより2回精製して、N-[2-(1S)-2-メチル-1-[(2S,4S)-4-メチル-2-[4-[2-[2,3,5,6-テトラジュウテリオ-4-[2-[2-(2S,4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カ

10

20

30

40

50

ルバミン酸メチル（184 mg、0.2353 mmol、75.51%）をオフホワイトの固体として得た。LC/MS: $m/z = 743.58$ ($M+H^+$)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.15-7.24 (d, 2H), 4.95 (m, 2H), 4.20 (m, 4H), 3.62 (s, 6H), 2.46 (m, 4H), 1.96 (m, 4H), 1.15-1.30 (m, 8H), 0.84 (m, 12H)。

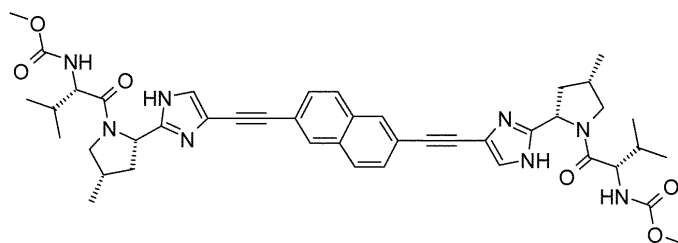
【0460】

実施例 6：

N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[4-[2-[6-[2-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-3-イウム-4-イル]エチニル]-2-ナフチル]エチニル]-1H-イミダゾール-3-イウム-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル (HCl 塩として)

10

【化152】



20

DMF中のN-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル、CuI及びPd(dppf)Cl₂-DCMの攪拌した懸濁液に、TEA及び2,6-ジエチルナフタレンを、窒素雰囲気下で順次加えた。反応混合物を密閉管中で70℃にて3時間加熱し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc中の0~15% MeOH)により精製して、ジアステレオマーの混合物を得た。混合物を、CH₃CN/水の勾配を使用する逆相HPLCにより精製して、標記化合物をHCl塩として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (s, 2H), 7.925 (d, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.61 (d, 2H), 5.09 (dd, 2H), 4.29 (t, 2H), 4.18 (d, 2H), 3.64 (s, 6H), 3.4-3.25 (m, 2H), 2.65-2.4 (m, 4H), 2.05-1.75 (m, 4H), 1.208 (d, 6H), 0.88 (d, 6H), 0.86 (d, 6H)。

30

LC/MS: $m/z = 789.61$ ($M+H^+$)。

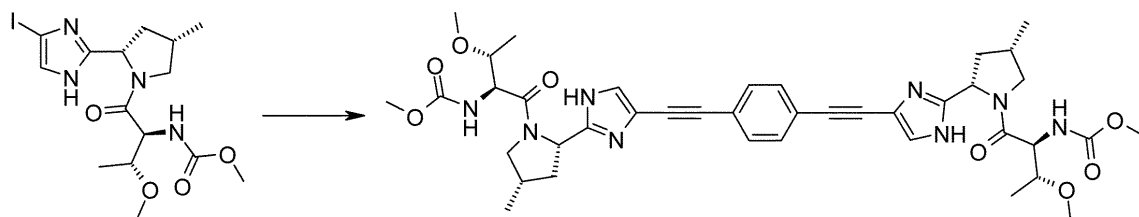
【0461】

実施例 7：

(2S, 2'S, 3R, 3'R)-1,1'-((3S, 3'S, 5S, 5'S)-5,5'-((4,4'-((1,4-フェニレンビス(エチン-2,1-ジイル))ビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル))ビス(3-メチルピロリジン-5,1-ジイル))ビス(3-メトキシ-1-オキソブタン-2,1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル

40

【化153】



DMF (1.5 mL) 中のN-[(1S, 2R)-1-[(2S, 4S)-2-(4-ヨ

50

ード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メトキシ-プロピル]カルバミン酸メチル(99.96mg、0.2220mmol)、CuI(4.228mg、0.02220mmol)及びPd(dppf)Cl₂-DCM(18.13mg、0.02220mmol)の攪拌した懸濁液に、TEA(67.39mg、92.82μL、0.6660mmol)及び1,4-ジエチニルベンゼン(14mg、0.1110mmol)を、窒素雰囲気下で順次加えた。反応混合物を70℃で3時間加熱し、水(10mL)で希釈し、CH₂Cl₂(3×10mL)で抽出した。合わせた抽出物を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(トルエン中の5~25% MeOH)により精製し、CH₃CN/水の勾配を使用する逆相HPLCにより再精製して、(2S, 2'S, 3R, 3'R)-1, 1'-((3S, 3'S, 5S, 5'S)-5, 5'-((4, 4'-((1, 4-フェニレンビス(エチン-2, 1-ジイル))ビス(1H-イミダゾール-4, 2-ジイル))ビス(3-メチルピロリジン-5, 1-ジイル))ビス(3-メトキシ-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル(11.4mg、0.01321mmol、11.90%)をHCl塩として得た。

Rf = 0.42 (MeOH-トルエン, 1:4)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.64 (s, 2 H), 7.50 (s, 4 H), 5.03 (dd, 2 H), 4.35 (d, 2 H), 4.26 - 4.1 (m, 2 H), 3.6-3.4 (m, 2 H), 3.56 (s, 6 H), 3.3-3.1 (m, 1 H), 3.2 (s, 6 H), 2.6-2.3 (m, 4 H), 1.75-1.55 (m, 2 H), 1.11 (d, 6 H), 0.99 (d, 6 H)。

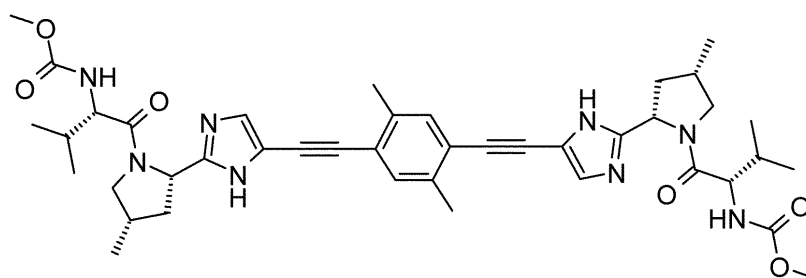
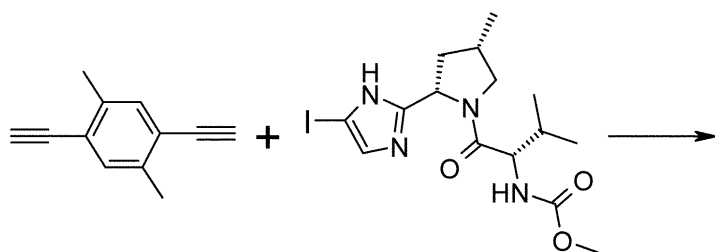
LC/MS: m/z = 771.58 (M+H⁺)。

【0462】

実施例8:

(2S, 2'S)-1, 1'-((3S, 3'S, 5S, 5'S)-5, 5'-((4, 4'-((2, 5-ジメチル-1, 4-フェニレン)ビス(エチン-2, 1-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-4, 2-ジイル))ビス(3-メチルピロリジン-5, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル

【化154】



ーメチループロピル] カルバミン酸メチル (73.22 mg、0.1686 mmol)、CuI (3.211 mg、0.01686 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂-DCM (13.77 mg、0.01686 mmol) の攪拌した懸濁液に、TEA (70.50 µL、0.5058 mmol) 及び 1,4-ジエチニル-2,5-ジメチルベンゼン (13 mg、0.08430 mmol) を、窒素雰囲気下で順次加えた。反応混合物を 50℃で一晩加熱し、水 (10 mL) で希釈し、沈殿物が生成した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させて、標記化合物 (65 mg) を得て、これをジオキサン中の 4N HCl を使用して、HCl 塩に変換した。混合物を凍結乾燥させ、CH₃CN/水の勾配を使用する逆相 HPLC により精製して、(2S, 2'S)-1, 1'-((3S, 3'S, 5S, 5'S)-5, 5'-((4, 4'-((2, 5-ジメチル-1, 4-フェニレン)ビス(エチン-2, 1-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-4, 2-ジイル))ビス(3-メチルピロリジン-5, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチルを、HCl 塩 (3.9 mg、0.004276 mmol、5.072%) として、明黄色の固体として得た。

R_f = 0.29 (MeOH-トルエン、1:9)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.79 (s, 2 H), 7.44 (s, 2 H), 5.10 (dd, 2 H), 4.30 (t, 2 H), 4.17 (d, 2 H), 3.63 (s, 6 H), 3.39 - 3.31 (m, 2 H), 2.45 (s, 6 H), 2.65 - 2.45 (m, 4 H), 2.04 - 1.90 (m, 2 H), 1.8 - 1.7 (m, 2 H), 1.20 (d, 6 H), 0.87 (d, 6 H), 0.85 (d, 6 H)。

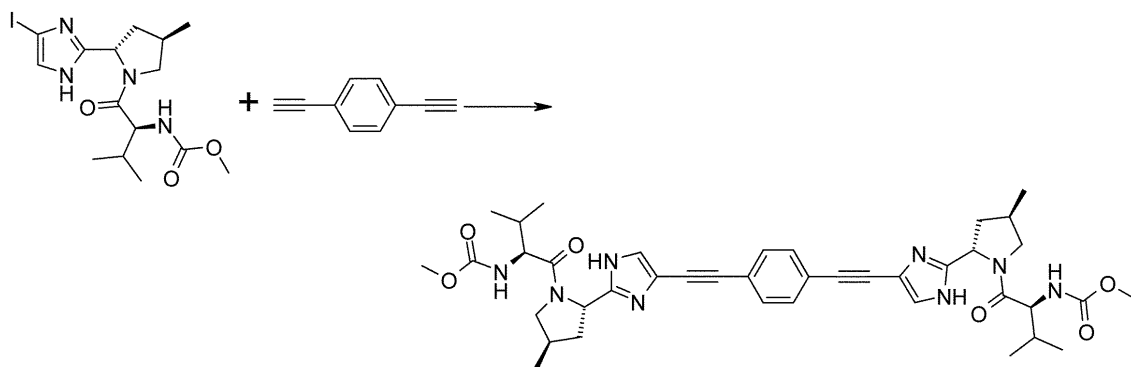
LC/MS: m/z = 767.59 (M+H⁺)。

【0463】

実施例 9:

(2S, 2'S)-1, 1'-((3R, 3'R, 5S, 5'S)-5, 5'-((4, 4'-((1, 4-フェニレン)ビス(エチン-2, 1-ジイル))ビス(1H-イミダゾール-4, 2-ジイル))ビス(3-メチルピロリジン-5, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル

【化155】



DMF (1.5 mL) 中の (S)-1-((2S, 4R)-2-((4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸メチル (96.41 mg、0.21 mmol)、CuI (4.23 mg、0.022 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂-DCM (18.13 mg、0.022 mmol) の攪拌した懸濁液に、TEA (92.82 µL、0.67 mmol) 及び 1,4-ジエチニルベンゼン (14 mg、0.11 mmol) を、窒素雰囲気下で順次加えた。反応混合物を 70℃で 3 時間加熱し、水 (6 mL) で希釈し、沈殿物を濾別した。沈殿物を CH₂Cl₂ に溶解し、セライトパッドを通して濾過し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (トルエン中の 5~10% MeOH) により精製して、標記化合物 (43 mg) を得て、これをその HCl 塩に変換し、CH₃CN/水の勾配を使用する逆相 HPLC により精製して、(2S, 2'S)-1, 1'-((3R, 3'R, 5S, 5'S)-5, 5'-((4, 4'-((1, 4-フェニレン)ビス(エチン-2, 1-

(3.18 mg、0.017 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂-DCM (13.6 mg、0.017 mmol) の攪拌した懸濁液に、TEA (70 µL、0.50 mmol) 及び 1,4-ジエチルベンゼン (10.55 mg、0.083 mmol) を、窒素雰囲気下で順次加えた。反応混合物を 70 °C で 1 時間加熱し、水で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の 1~30% MeOH) により精製し、そして CH₃CN/水の勾配を使用する逆相 HPLC により精製して、N-[(1S)-1-[(2S,4S)-2-[4-[2-[4-[2-[2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[メトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]-N-メチルカルバミン酸メチルを得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.65 (m, 2H), 7.47 (s, 4H), 4.95 (m, 2H), 4.43 (d, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.19-4.14 (m, 2H), 4.0-3.8 (m, 1H), 3.64 (s, 6H), 2.74 (s, 6H), 2.57-2.46 (m, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.08 (d, 6H), 0.84 (dd, 6H), 0.70 (dd, 6H)。

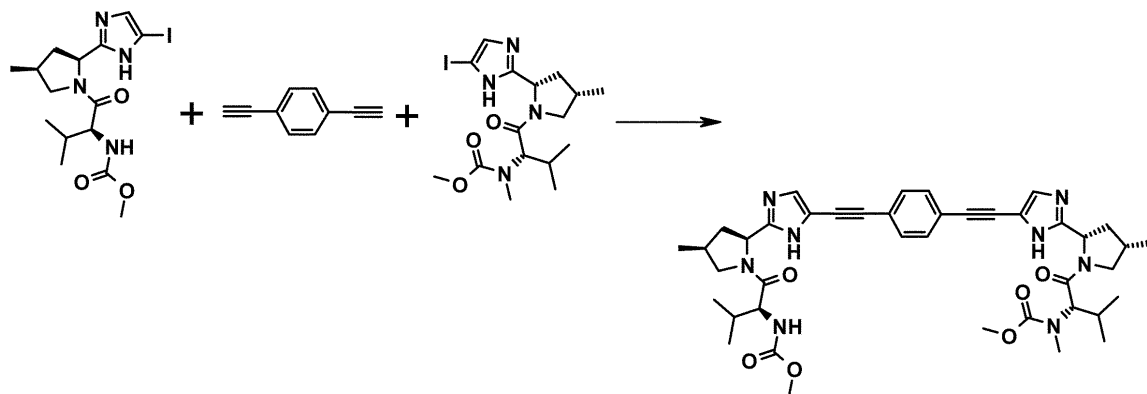
LC/MS: m/z = 767.46 (M+H⁺)。

【0466】

実施例 12:

N-[(1S)-1-[(2S,4S)-2-[4-[2-[4-[2-[2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]-N-メチルカルバミン酸メチル

【化158】



DMF (3 mL) 中の N-[(1S)-1-[(2S,4S)-2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル (100 mg、0.23 mmol)、N-[(1S)-1-[(2S,4S)-2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]-N-メチルカルバミン酸メチル (103.2 mg、0.23 mmol)、CuI (8.7 mg、0.04 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂-DCM (37.6 mg、0.04 mmol) の攪拌した懸濁液に、TEA (192.6 µL、1.38 mmol) 及び 1,4-ジエチルベンゼン (29 mg、0.23 mmol) を、窒素雰囲気下で順次加えた。反応混合物を 70 °C で 1 時間加熱し、水で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の 1~30% MeOH) により精製し、そして CH₃CN/水の勾配を使用する逆

相 H P L C により精製して、N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[4-[2-[4-[2-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]-N-メチルカルバミン酸メチルを白色の粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55 (m, 2H), 7.47 (s, 4H), 5.00-4.92 (m, 2H), 4.42 (d, 1H), 4.41-4.14 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.55-2.44 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 6H), 0.79-0.69 (m, 12H)。

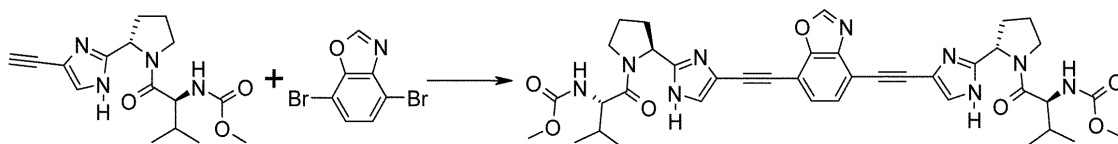
LC/MS: m/z = 753.4 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0467】

実施例 13:

N-[(1S)-1-[(2S)-2-[4-[2-[4-[2-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]-1, 3-ベンゾオキサゾール-7-イル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル

【化159】



4, 7-ジブromo-1, 3-ベンゾオキサゾール (19 mg, 0.07 mmol)、N-[(1S)-1-[(2S)-2-(4-エチニル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル (56 mg, 0.17 mmol)、Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (5.7 mg, 0.007 mmol)、TEA (19.6 μL , 0.14 mmol) 及び CuI (2.6 mg, 0.014 mmol) を、DMF 3 mL に溶解した。系を窒素でフラッシュし、混合物を 70 $^{\circ}\text{C}$ で一晩加熱した。減圧下での溶媒の蒸発の後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 0~7% MeOH) により精製し、そして CH_3CN /水の勾配を使用する逆相 HPLC により更に精製して、N-[(1S)-1-[(2S)-2-[4-[2-[4-[2-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]-1, 3-ベンゾオキサゾール-7-イル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル (10.4 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] 8.58 (s, 1H), 7.38-7.50 (m, 4H), 5.08 (m, 2H), 4.18 (d, 2H), 3.80-3.94 (m, 4H), 3.55 (s, 6H), 1.99-2.26 (m, 10H), 0.86-0.97 (m, 12H)。

LC/MS: m/z 752.58 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.29 (m, 2H), 7.12 (m, 4H), 5.05 (m, 2H), 4.17 (d, 2H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.62 (s, 6H), 2.24 (m, 4H), 2.12 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 4H), 1.3-1.27 (m, 6H), 0.95-0.85 (m, 12H)。

LC/MS: m/z = 717.5 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0468】

実施例 14 及び 15:

N-[(1S)-1-[(2S)-2-[4-[2-[2-[2-[2-[(2S)-1

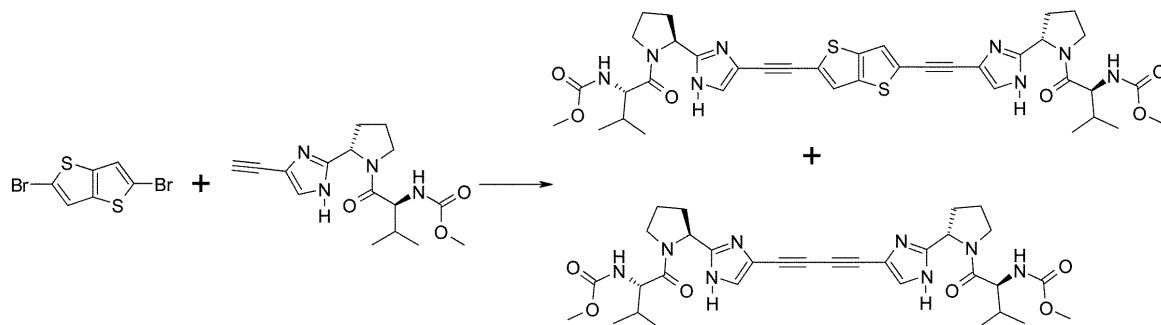
ー [(2S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチル - ブタノイル] ピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル] エチニル] チエノ [3, 2 - b] チオフェン - 5 - イル] エチニル] - 1H - イミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - メチル - プロピル] カルバミン酸メチル (14)

及び

N - [(1S) - 1 - [(2S) - 2 - [4 - [4 - [2 - [(2S) - 1 - [(2S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチル - ブタノイル] ピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル] ブター - 1, 3 - ジイニル] - 1H - イミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - メチル - プロピル] カルバミン酸メチル (15)

10

【化160】



20

2, 5 - ジブロモチエノ [3, 2 - b] チオフェン (26 mg、0.088 mmol)、N - [(1S) - 1 - [(2S) - 2 - (4 - エチニル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - メチル - プロピル] カルバミン酸メチル (70 mg、0.22 mmol)、Pd (dppf) Cl₂ - DCM (57.1 mg、0.008 mmol)、TEA (24.5 μL、0.17 mmol) 及び CuI (3.3 mg、0.017 mmol) を、DMF 3 mL に溶解した。系を窒素でフラッシュし、反応混合物を 70 °C で一晩加熱した。減圧下での溶媒の蒸発の後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の 0 ~ 7 % MeOH) により精製し、そして CH₃CN / 水の勾配を使用する逆相 HPLC により更に精製して、N - [(1S) - 1 - [(2S) - 2 - [4 - [2 - [2 - [2 - [(2S) - 1 - [(2S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチル - ブタノイル] ピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル] エチニル] チエノ [3, 2 - b] チオフェン - 5 - イル] エチニル] - 1H - イミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - メチル - プロピル] カルバミン酸メチル (16 mg) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] 7.41 (s, 2H), 7.25 (s, 2H), 5.08 (m, 2H), 4.18 (d, 2H), 3.80-3.94 (m, 4H), 3.56 (s, 6H), 1.97-2.27 (m, 10H), 0.82-0.96 (m, 12H)。

LC/MS : m/z 773.53 (M+H⁺)。

【0469】

40

N - [(1S) - 1 - [(2S) - 2 - [4 - [4 - [2 - [(2S) - 1 - [(2S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチル - ブタノイル] ピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル] ブター - 1, 3 - ジイニル] - 1H - イミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - メチル - プロピル] カルバミン酸メチル (5 mg) もまた単離した。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] 7.33 (s, 2H), 5.08 (m, 2H), 4.18 (d, 2H), 3.77-3.91 (m, 4H), 3.56 (s, 6H), 1.92-2.22 (m, 10H), 0.86-0.96 (m, 12H)。

LC/MS : m/z 635.48 (M+H⁺)。

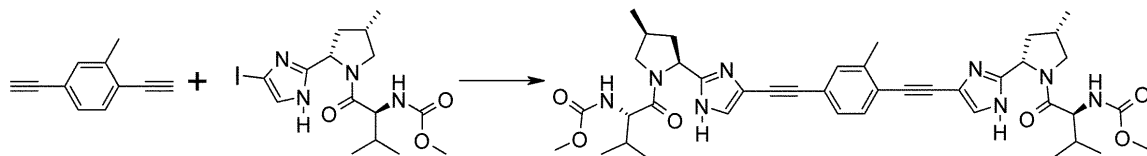
【0470】

実施例 16 :

50

N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[4-[2-[4-[2-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]-2-メチルフェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル

【化161】



10

N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-(4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル (60 mg、0.14 mmol)、1, 4-ジエチニル-2-メチルベンゼン (8.8 mg、0.06 mmol)、Pd(dppf)Cl₂-DCM (5.1 mg、0.006 mmol)、TEA (22 μL、0.16 mmol) 及び CuI (2.4 mg、0.012 mmol) を、DMF 2 mL に溶解した。混合物を N₂ 下で一晩 50 °C に加熱した。減圧下での溶媒の蒸発の後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の 0 ~ 7 % MeOH) により精製し、そして CH₃CN/水の勾配を使用する逆相 HPLC

20

により更に精製して、N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[4-[2-[4-[2-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]-2-メチルフェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル (10 mg) を白色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] 7.42-7.82 (m, 5H), 5.10 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.18 (d, 2H), 3.63 (s, 6H), 2.45-2.65 (m, 9H), 1.70-1.96 (m, 4H), 1.19 (m, 6H), 0.86 (m, 12H)。

LC/MS : m/z 753.56 (M+H⁺)。

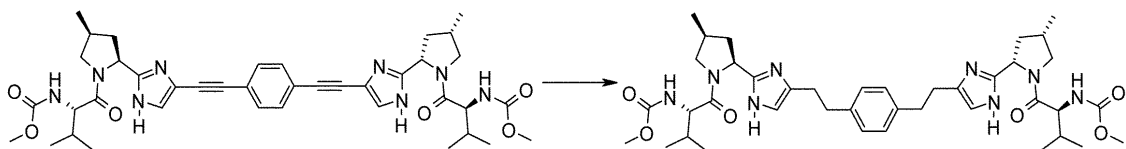
30

【0471】

実施例 17 :

N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[4-[2-[4-[2-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]-2-メチルフェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル

【化162】



40

メタノール 2 mL 中の N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[4-[2-[4-[2-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル (9.3 mg、0.012 mmol) の溶液に、1 滴の 1M HCl 及び触媒量の 10 % Pd/C

50

を加えた。反応混合物を、水素 1 気圧下、室温で一晩攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固した。残留物を、 CH_3CN /水の勾配を使用する逆相 HPLC により精製して、N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[4-[2-[4-[2-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチル]フェニル]エチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル (2.8 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): [ppm] 7.07 (m, 6H), 5.06 (m, 2H), 4.16-4.27 (m, 4H), 3.60 (s, 6H), 2.89 (m, 6H), 2.45-2.60 (m, 4H), 1.70-1.96 (m, 4H), 1.19 (m, 10H), 0.86 (m, 12H)。

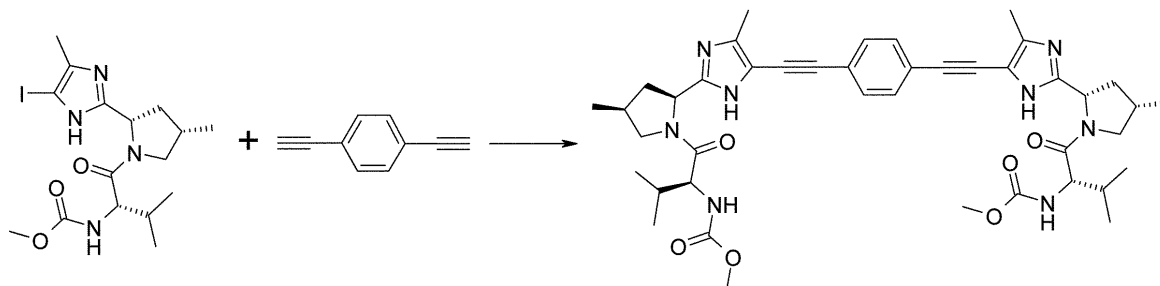
LC/MS : m/z 747.56 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0472】

実施例 18 :

N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[5-[2-[4-[2-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル]エチニル]フェニル]エチニル]-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル

【化163】



DMF (2.50 mL) 中の N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル (125 mg, 0.28 mmol)、1,4-ジエチルベンゼン (17.59 mg, 0.14 mmol)、Pd(dppf) $\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$ (11.38 mg, 0.014 mmol)、及び CuI (5.31 mg, 0.028 mmol) の溶液に、TEA (70.53 mg, 97.15 μL , 0.70 mmol) を加え、反応混合物を 80 °C で 18 時間加熱した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (5 $\times$ 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 0~15% MeOH) により精製し、そして CH_3CN /水の勾配を使用する逆相 HPLC により更に精製して、N-[(1R)-1-[(2S, 4S)-2-[5-[2-[4-[2-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル]エチニル]フェニル]エチニル]-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル (10.7 mg, 9%) を得た。

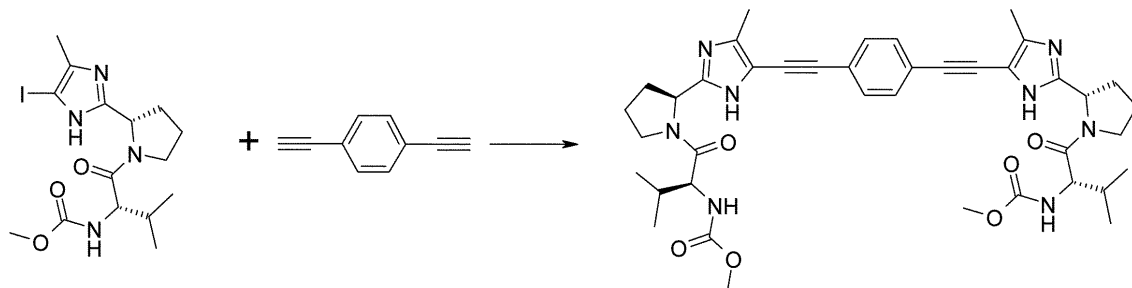
LC/MS : m/z 767.58 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0473】

実施例 19 :

N-[(1S)-1-[(2S)-2-[5-[2-[4-[2-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]-ピロリ

ジン-2-イル]-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル]エチニル]フェニル]
エチニル]-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニ
ル]-2-メチル-プロピル]カルバミン酸メチル
【化164】



10

DMF (2.6 mL) 中の N-[(1S)-1-[(2S)-2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]カルバミン酸メチル (129 mg、0.296 mmol)、1,4-ジエチニルベンゼン (18.7 mg、0.148 mmol)、Pd(dppf) (12.1 mg、0.0148 mmol)、及び CuI (5.6 mg、0.0296 mmol) の溶液に、TEA (103 μ L、0.740 mmol) を加え、混合物を 80 $^{\circ}$ C で 18 時間加熱した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (5 $\times$ 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の 0~15% MeOH) により精製し、そして CH₃CN/水の勾配を使用する逆相 HPLC により更に精製して、N-[(1R)-1-[(2S, 4S)-2-[5-[2-[4-[2-[2-[2-(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブタノイル]-ピロリジン-2-イル]-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル]エチニル]フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]カルバミン酸メチル (46 mg、42%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.00 (m, 2H), 7.44 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 4.92 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.50 (s, 6H), 2.22 (m, 6H), 2.12 (m, 6H), 1.91 (m, 6H), 0.82 (m, 12H)。

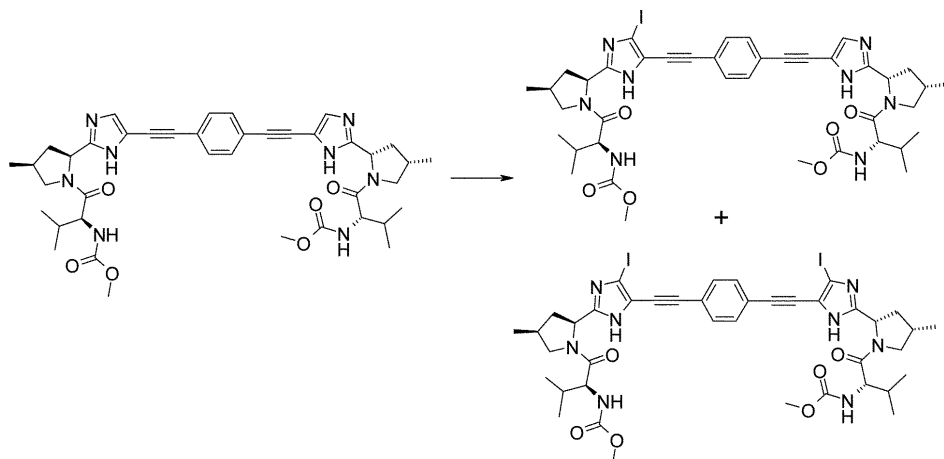
30

【0474】

実施例 20 及び 21

N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[4-ヨード-5-[2-[4-[2-[4-ヨード-2-[2-(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブタノイル]-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル]エチニル]フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]カルバミン酸メチル (21)

【化 1 6 5】



10

20

30

CH₂Cl₂ (1.3 mL) 中の N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[5-[2-[4-[2-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル]エチニル]フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル (0.127 g、0.172 mmol) の攪拌した懸濁液に、0℃で、N-ヨードスクシンイミド (0.085 g、0.378 mmol) を、窒素雰囲気下に加えた。反応混合物を 0℃で 1 時間、そして室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、CH₃CN/水の勾配を使用する逆相 HPLC により精製して、N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[4-ヨード-5-[2-[4-[2-[4-ヨード-2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル]エチニル]フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル (32 mg、0.03114 mmol、18.11%、純度、96.4%) を得た。

LC/MS, m/z: 991.01 (M+H⁺)。

及び

N-[(2S)-1-[(2S, 4S)-2-(5-{2-[4-(2-{4-ヨード-2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}エチニル)フェニル]エチニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバミン酸メチル (7.5 mg、0.0087 mmol、4.4%、純度、95.9%)

LC/MS, m/z: 865.33 (M+H⁺)。

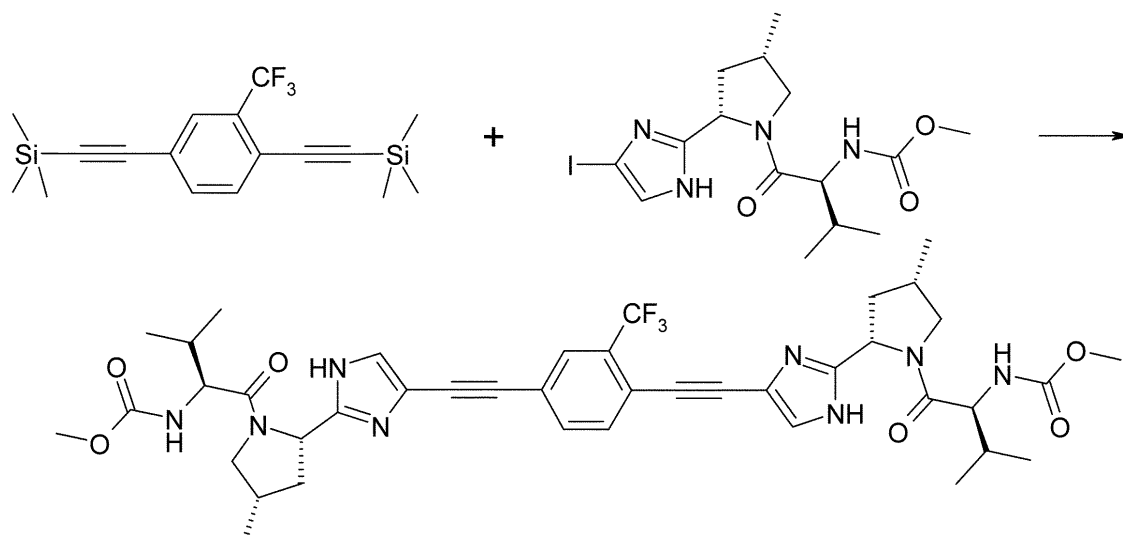
【0475】

実施例 22

N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[4-[2-[4-[2-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル

40

【化 1 6 6】



10

20

30

DMF (2 mL) 中の N- [1- [(2S, 4S)-2- (4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル] カルバミン酸メチル (59.02 mg、0.1359 mmol) の攪拌した溶液に、トリメチル- [2- [2- (トリフルオロメチル)-4- (2-トリメチルシリルエチニル) フェニル] エチニル] シラン (20 mg、0.05908 mmol)、PdCl₂ (dppf)-CH₂Cl₂ (4.825 mg、0.005908 mmol)、CuI (2.251 mg、0.01182 mmol)、H₂O (5.322 mg、5.322 μL、0.2954 mmol) 及び DBU (89.94 mg、88.35 μL、0.5908 mmol) を加えた。混合物を脱気し、窒素下、75 °C に一晩加熱した。減圧下での溶媒の除去の後、残留物を水に懸濁し、CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、MeOH/CH₂Cl₂ (0 ~ 6 %) を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、主要な画分を、逆相分取 HPLC を使用して更に精製して、N- [1- [(2S, 4S)-2- [4- [2- [4- [2- [2- [(2S, 4S)-1- [2- (メトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブタノイル]-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル] エチニル]-2- (トリフルオロメチル) フェニル] エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル] カルバミン酸メチル (6.9 mg、0.008466 mmol、14.33 %) を白色の固体として得た。LC/MS: m/z = 807.44 (M+H⁺)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.20-7.7.80 (m, 5H), 4.98(m, 2H), 4.20 (m, 4H), 3.62 (s, 6H), 2.46 (m, 4H), 1.96 (m, 4H), 1.15-1.30 (m, 8H), 0.84(m, 12H)。

【0 4 7 6】

実施例 2 3 及び 2 4

40

【表 3】

23	
24	

50

【0477】

上記化合物を、本明細書において開示された手順によれば調製した。

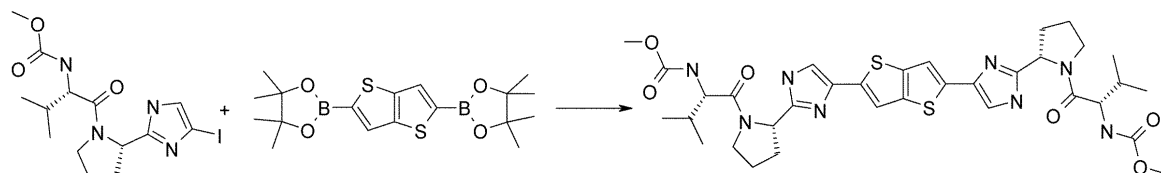
【0478】

実施例25：

N-[(1S)-1-[(2S)-2-[4-[2-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]チエノ[3,2-b]チオフェン-5-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル

【化167】

10



マイクロ波用バイアル(10mL)中のアセトニトリル(2.5mL)中のN-[(1S)-1-[(2S)-2-(4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル(116.6mg、0.2775mmol)及び4,4,5,5-テトラメチル-2-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル]-1,3,2-ジオキサボロラン(47mg、0.08629mmol)の溶液に、窒素雰囲気下、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(14.78mg、0.01810mmol)及び重炭酸ナトリウム水溶液(1Mの603.3μL、0.6033mmol)を順次加えた。得られた懸濁液をマイクロ波中、150℃で10分間加熱し、濃縮した。残留物を10% MeOH-CH₂Cl₂に溶解し、塩を濾別し、濃縮した。残留物を、溶離剤としてメタノール-酢酸エチル(0:100~15:85)を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の化合物(29mg)を得て、これを逆相HPLCにより再精製して、N-[(1S)-1-[(2S)-2-[4-[2-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]チエノ[3,2-b]チオフェン-5-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル(6.90mg、0.009014mmol、9.893%)を明黄色の固体として得た。

20

30

R_f = 0.29(MeOH:EtOAc, 1:4)。

LC/MS, m/z = 725.5 (M+H⁺); Rt : 7.55分。

HPLC (RT) = 18.1 分、方法: 10%~50% AcCN-水 (0.01% TFA) 40分間、Gemini C18 3μm、4.6 mm x 250 mm。

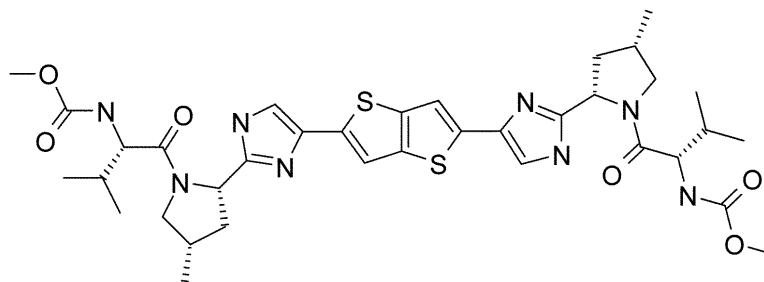
【0479】

40

実施例26：

N-[(1S)-1-[(2S,4S)-2-[4-[5-[2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル

【化 1 6 8】



10

標記化合物を、実施例 25 に関して記載されているようにして、N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-(4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]カルバミン酸メチルから調製した。

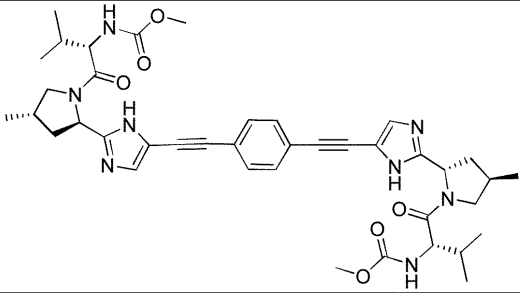
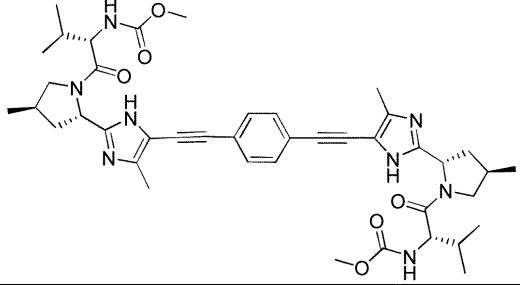
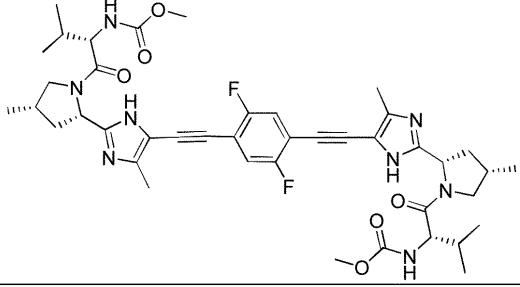
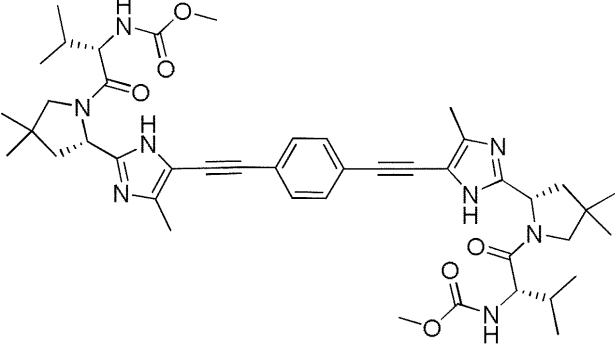
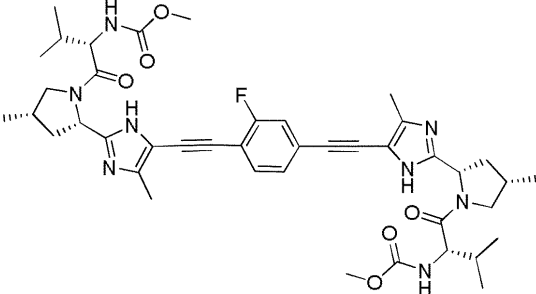
LC/MS, $m/z = 753.15$ ($M+H^+$); R_t : 7.01分。

HPLC (R_t) = 9.9分、方法: 20%~60% AcCN-水 (0.01% TFA) 40分間、Gemini C18 3 μ m、4.6 mm x 250 mm。

【0 4 8 0】

実施例 27 ~ 45

【表 4】

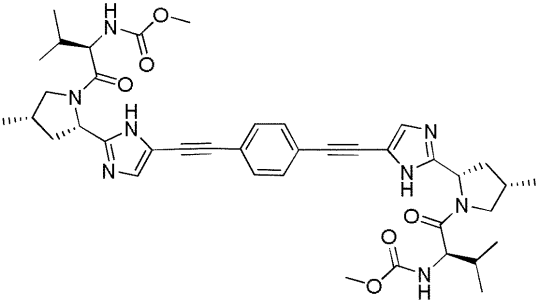
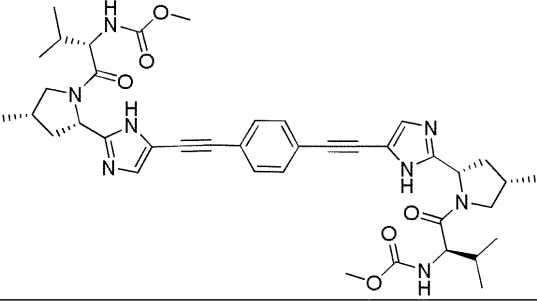
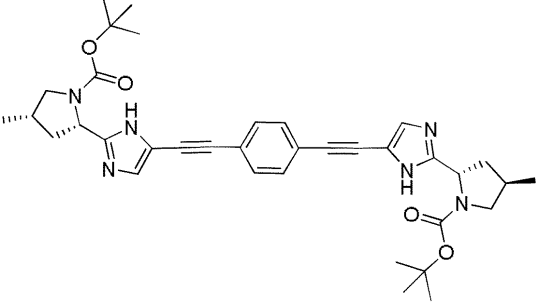
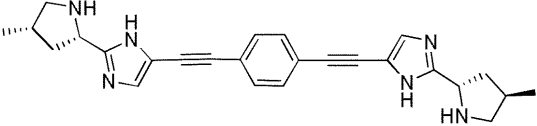
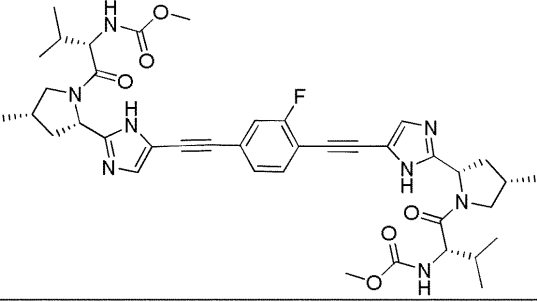
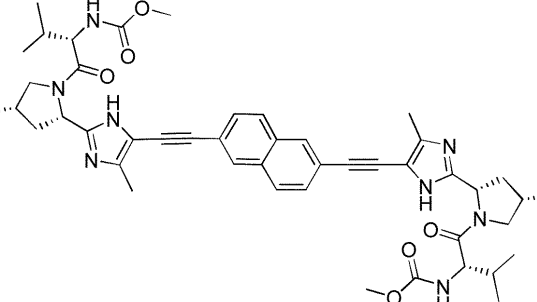
27	
28	
29	
30	
31	

10

20

30

40

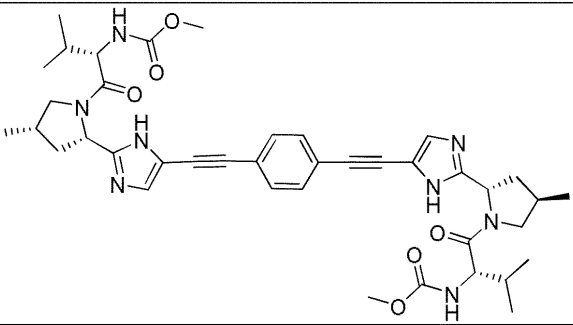
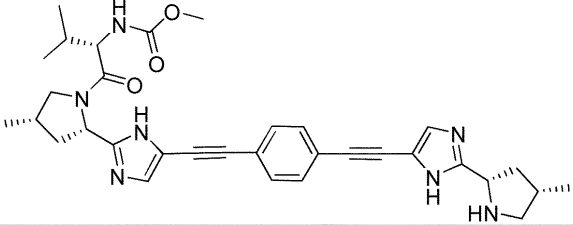
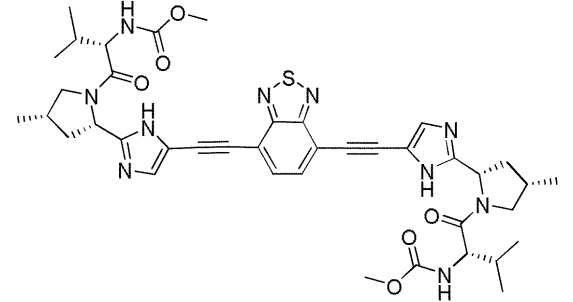
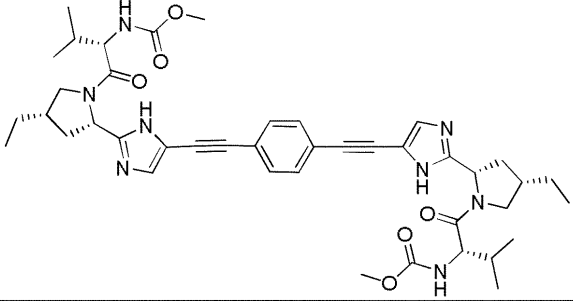
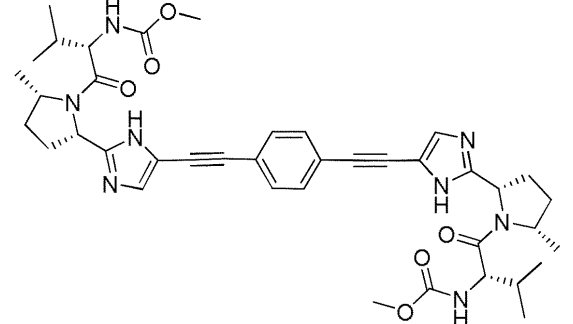
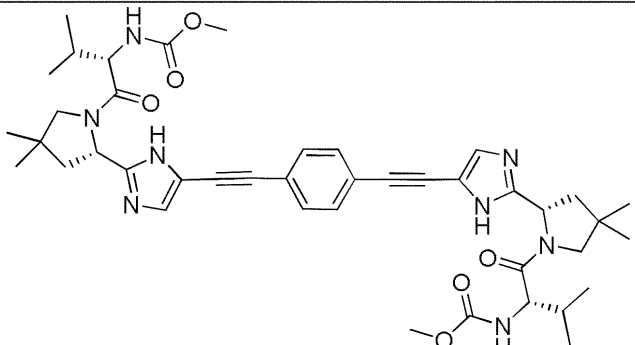
32	
33	
34	
35	
36	
37	

10

20

30

40

38	
39	
40	
41	
42	
43	

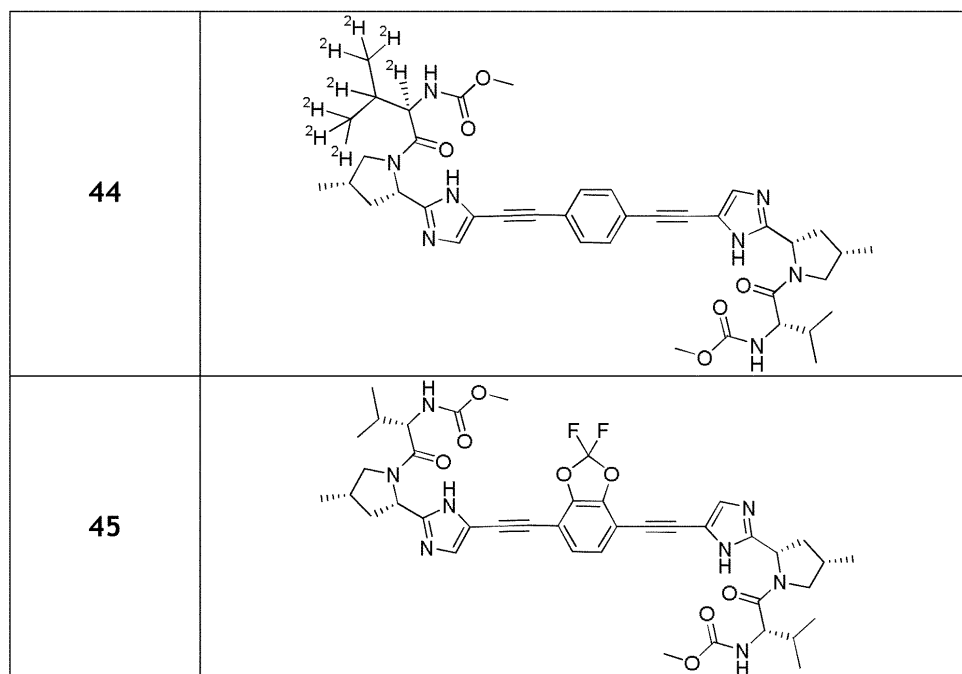
10

20

30

40

50



10

20

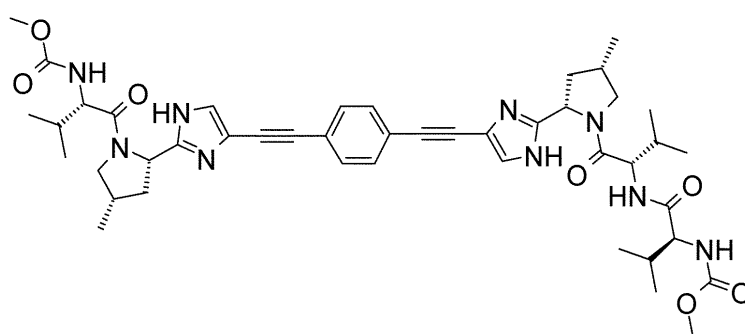
上記化合物を、本明細書において開示された手順によれば調製した。

【0481】

実施例46：

N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[5-[2-[4-[2-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-[[[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブタノイル]アミノ]-3-メチル-ブタノイル]-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル]エチニル]フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル]メチル

【化169】



30

40

実施例4Bに関して記述されているものと同じ手順に従った。

LC/MS: $m/z = 838.56$ ($M+H^+$)。HPLC (RT) = 43.34 分; 方法: Phenomenex Gemini C18 3 μm 、25% CH_3CN-H_2O (均一濃度)。

【0482】

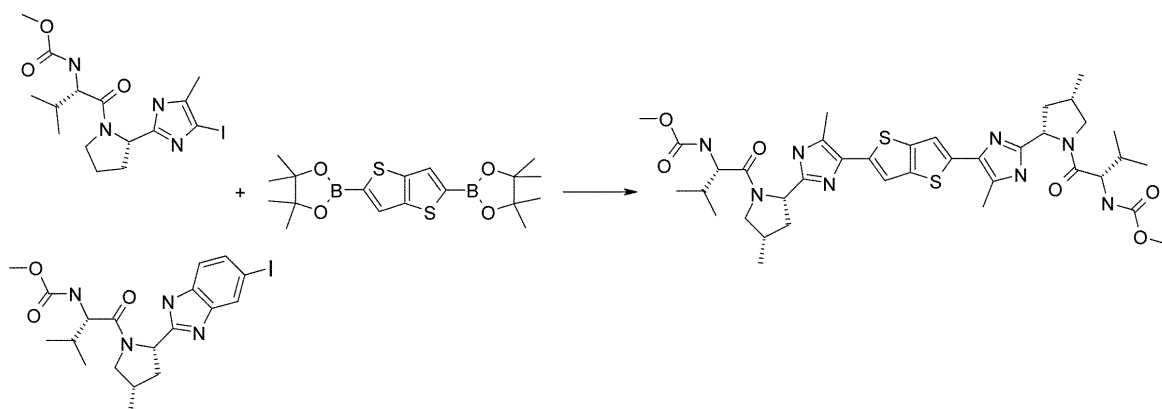
実施例47：

N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[4-[5-[2-[[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブタノイル]-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル]チエノ[3, 2-b]チオフェン-2-イル]-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]カルバミン酸メチ

50

ル

【化 1 7 0】



10

20

30

40

50

脱気したIPA (2.250 mL) 及びH₂O (750.0 µL) 中のN-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-(5-ヨード-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]カルバミン酸メチル (92.65 mg、0.1913 mmol)、N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-(5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]カルバミン酸メチル (85.76 mg、0.1913 mmol)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-[5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)チエノ[3, 2-b]チオフェン-2-イル]-1, 3, 2-ジオキサボロラン (75 mg、0.1913 mmol) 及びK₂CO₃ (132.2 mg、0.9565 mmol) の脱気した (真空/窒素フラッシュ) 混合物に、[3-(2-ジシクロヘキシルホスファニルフェニル)-2, 4-ジメトキシフェニル]スルホニルオキシナトリウム (15.69 mg、0.03061 mmol) 及びPd(OAc)₂ (1.718 mg、0.007652 mmol) を加えた。反応混合物を2回脱気し、90 °C で16時間ゆっくりと加熱し、酢酸エチル (30 mL) で希釈し、次に水溶液を廃棄した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮した。残留物を、溶離剤として酢酸エチル~10% MeOH-EtOAcを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物の混合物 (110 mg) を黄色の固体として得た。LC-MSは、N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[4-[5-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブタノイル]-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル]チエノ[3, 2-b]チオフェン-2-イル]-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]カルバミン酸メチル (HPLC Rt:8.42分、M.Wt. 781)、N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[4-[5-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブタノイル]-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]チエノ[3, 2-b]チオフェン-2-イル]-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]カルバミン酸メチル (HPLC Rt:13.6 分、M.Wt. 817)、及びN-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[5-[5-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブタノイル]-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]チエノ[3, 2-b]チオフェン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]カルバミン酸メチル (HPLC Rt: 19.3 分、M.Wt. 853.06) の混合物の存在を示した。混合物の逆相HPLC精製により、標記化合物 (18.3 mg、0.02160 mmol、45.17%) を明黄色の固体として得た。

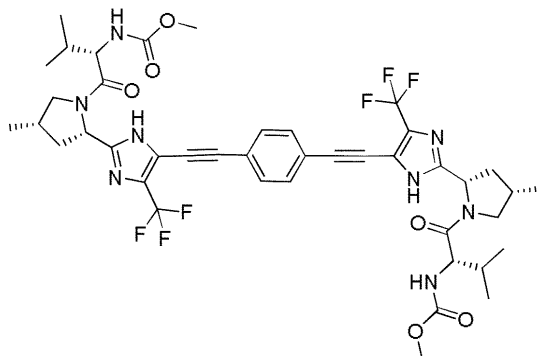
LC/MS, $m/z = 781.17$ ($M+H^+$); R_t : 6.92分。

HPLC (R_t) = 8.26分、方法: 20%~60% AcCN-水 (0.01% TFA) 40分間、Gemini C18 3 μ m、4.6 mm x 250 mm。

【0483】

実施例 48

【化171】



10

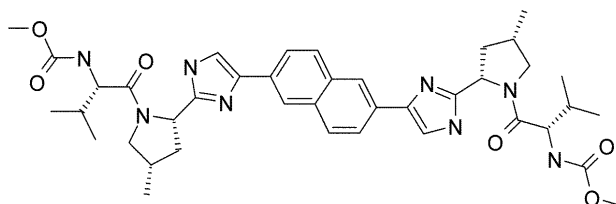
上記化合物を、本明細書において開示された手順に従って調製した。

【0484】

実施例 49:

N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[4-[6-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]-2-ナフチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル

【化172】



30

標記化合物を、実施例 47 に関して記載されているようにして、N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-(4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル、N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-(5-ヨード-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル、及び 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-[6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ナフチル]-1, 3, 2-ジオキサボロランから調製した。

40

LC/MS, $m/z = 741.42$ ($M+H^+$); R_t : 6.46分。

HPLC (R_t) = 6.72分、方法: 20%~60% AcCN-水 (0.01% TFA) 40分間、Gemini C18 3 μ m、4.6 mm x 250 mm。

【0485】

実施例 50 及び 51

【表 5】

50	
51	

10

20

上記化合物を、本明細書において開示された手順に従って調製した。

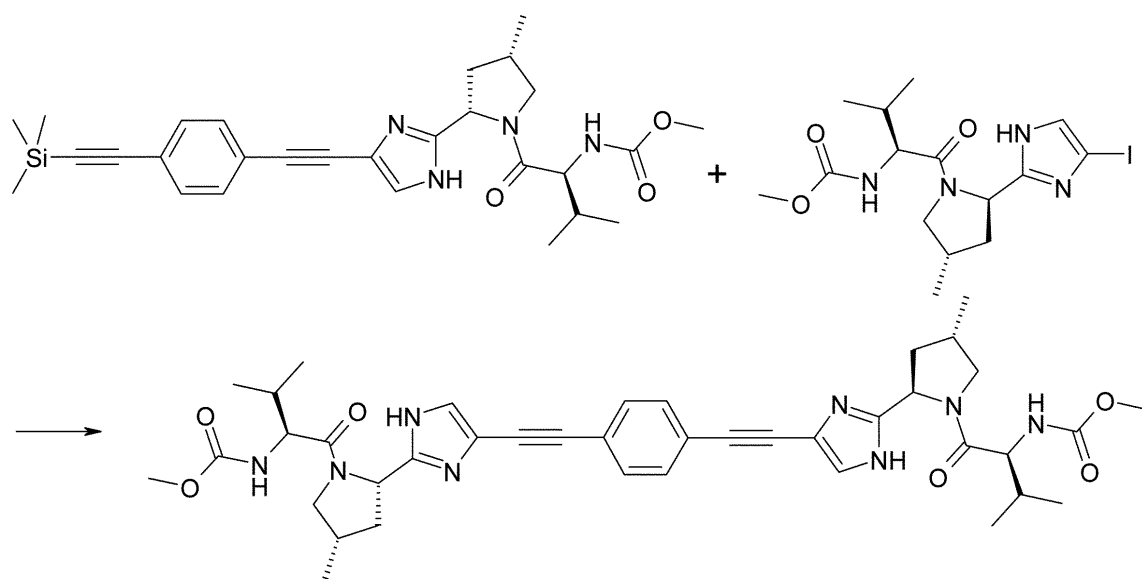
【0486】

実施例 52

N-[(1S)-1-[(2R, 4S)-2-[4-[2-[4-[2-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル

【化173】

30



40

DMF (2 mL) 中の N-[(1S)-2-メチル-1-[(2S, 4S)-4-メチル-2-[4-[2-[4-(2-トリメチルシリルエチニル)フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボニル]プロピル]カルバミン酸メ

50

チル (63.89 mg、0.1266 mmol) の攪拌した溶液に、N-[(1S)-1-[(2R, 4S)-2-(4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]カルバミン酸メチル (50 mg、0.1151 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (9.400 mg、0.01151 mmol)、CuI (2.192 mg、0.01151 mmol)、DBU (140.2 mg、137.7 μL、0.9208 mmol) 及び水 (10.37 mg、10.37 μL、0.5755 mmol) を加えた。混合物を脱気し、窒素下、75℃で一晩加熱した。減圧下での溶媒の除去の後、残留物を水に懸濁し、CH₂Cl₂ (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、CH₂Cl₂ 中の MeOH (0~6%) を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、主要な画分を、逆相分取 HPLC を使用し更に精製して、N-[(1S)-1-[(2R, 4S)-2-[4-[2-[4-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブタノイル]-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]カルバミン酸メチル (3.9 mg、0.005199 mmol、4.517%) を白色の固体として得た。

10

LC/MS: m/z = 739.43 (M+H⁺)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.55~7.65 (m, 6H), 5.25 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.20 (m, 4H), 3.62 (2xs, 6H), 2.50 (m, 4H), 2.00 (m, 4H), 1.15 (m, 8H), 0.84 (m, 12H)。

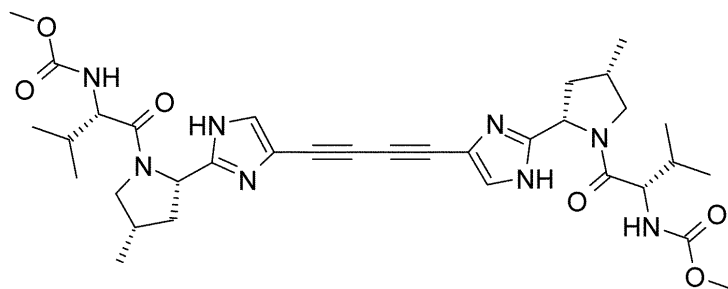
20

【0487】

実施例 53

N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[4-[4-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブタノイル]-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]ブター-1, 3-ジエニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]カルバミン酸メチル

【化174】



30

LC/MS、m/z = 663.44 (M+H⁺); Rt : 7.61分。

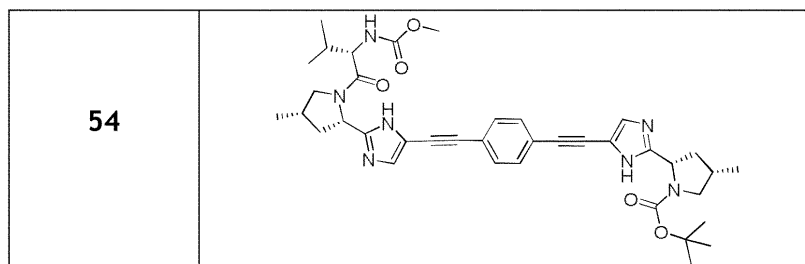
HPLC RT = 14.47 分; 方法: 20%~60% AcCN-水 (0.01% TFA) 40分間、Gemini C18 3 μm、4.6 mm x 250 mm。

40

【0488】

実施例 54

【表 6】



10

上記化合物を、本明細書において開示された手順に従って調製した。

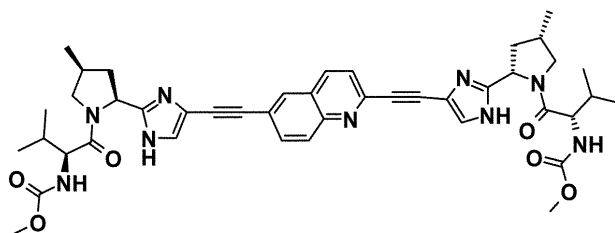
【0489】

実施例 55

N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[4-[2-[2-[2-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]-6-キノリル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル

【化175】

20



標記化合物を、実施例 6 に記載されているようにして、N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-(4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル及び 2, 6-ジエチニルキノリンから合成した。

30

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.30 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.01 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.62 (s, 6H), 2.46 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 1.99-1.86 (m, 4H), 1.36-1.27 (m, 2H), 1.17 (d, 6H), 0.89-0.82 (m, 12H)。

LC/MS: m/z = 790.3 ($M + H^+$)。

【0490】

2, 6-ジエチニルキノリンを、中間体 12 に関して報告されている手順に従って、2, 6-ジブromoキノリンから調製した。

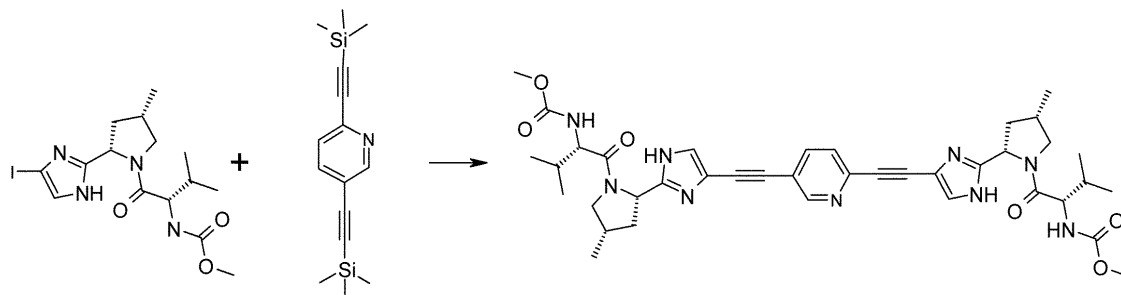
【0491】

40

実施例 56

N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[4-[2-[5-[2-[2-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]-2-ピリジル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル

【化 1 7 6】



10

N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-(4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]カルバミン酸メチル (102.4 mg、0.2234 mmol)、トリメチル-[2-[6-(2-トリメチルシリルエチニル)-3-ピリジル]エチニル]シラン (31 mg、0.1117 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (13.69 mg、0.01676 mmol) 及びヨウ化銅 (3.192 mg、0.01676 mmol) の混合物に、DMF (1 mL) を窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を3回脱気 (真空と窒素ガス) し、DBU (204.0 mg、200.4 μL、1.340 mmol) を加えた。反応混合物を3回脱気し、脱気水 (6.037 mg、6.037 μL、0.3351 mmol) を加え、60℃で8時間加熱した。反応混合物を水 (6 mL) で希釈し、メタノール-CH₂Cl₂ で抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮し、溶離剤としてメタノール-CH₂Cl₂ (0~10%) を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、粗生成物 (43 mg) を得て、これをHPLCにより再精製して、N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[4-[2-[5-[2-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブタノイル]-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]-2-ピリジル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]カルバミン酸メチル (22.7 mg、0.02985 mmol、26.73%) を得た。

20

30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.49 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.95 - 4.86 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 3.3 - 3.5 (m, 2H), 2.44 - 2.16 (m, 4H), 1.94 - 1.66 (m, 4H), 1.08 (d, 6H), 0.77 (d, 6H), 0.74 (d, 6H)。

LC/MS: m/z = 740.45 (M+H⁺)。 Rt = 7.75分。

HPLC (Rt) = 13.4分、方法: 20%~60% AcCN-水 (0.01% TFA) 40分間, Gemini C18 3 μm、4.6 mm x 250 mm。

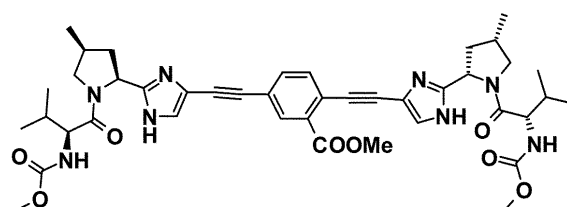
【0 4 9 2】

実施例 57

2, 5-ビス[2-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブタノイル]-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]安息香酸メチル

40

【化 1 7 7】



50

標記化合物を、実施例 4 B に記載されているようにして、(2 S, 4 S) - 2 - (4 - ヨード - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル 及び 2, 5 - ジエチニル安息香酸メチルから調製した。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.97 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 4.98 (m, 2H), 4.21-4.15 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (s, 6H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.36-2.31 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 4H), 1.16 (s, 6H), 0.81-0.88 (m, 12H)。

LC/MS: m/z = 797.4 (M + H⁺)。

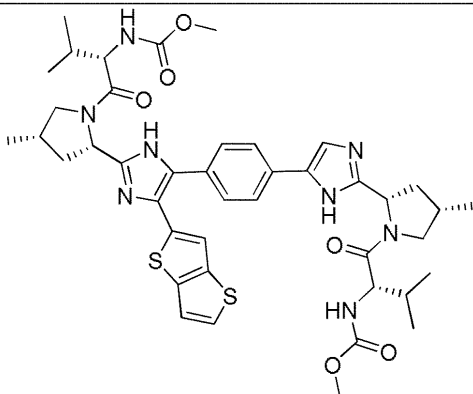
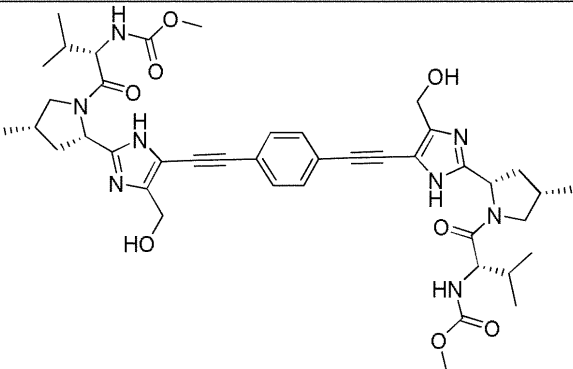
【0493】

2, 5 - ジエチニル安息香酸メチルを、中間体 12 に関して報告されている手順に従って、2, 5 - ジヨード安息香酸メチルから調製した。

【0494】

実施例 58 及び 59

【表 7】

58	
59	

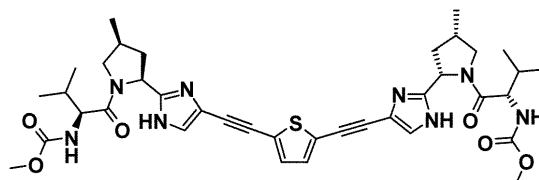
上記化合物を、本明細書において開示された手順によれば調製した。

【0495】

実施例 60

N - [(1 S) - 1 - [(2 S, 4 S) - 2 - [4 - [2 - [5 - [2 - [2 - [(2 S, 4 S) - 1 - [(2 S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチル - ブタノイル] - 4 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] エチニル] - 2 - チエニル] エチニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - メチル - プロピル] カルバミン酸メチル

【化 178】



10

20

30

40

50

標記化合物を、実施例 13 に記載されているようにして、N-[(1S)-1-[(2S)-2-(4-エチニル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]カルバミン酸メチル及び 2, 5-ジプロモチオフェンから合成した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.27 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 4.95 (m, 2H), 4.2-4.07 (m, 4H), 3.62 (s, 6H), 2.47-2.41 (m, 2H), 2.35-2.32 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 1.15 (d, 6H), 0.91-0.82 (m, 12H)。

LC/MS: m/z = 745.3 ($M + H^+$)。

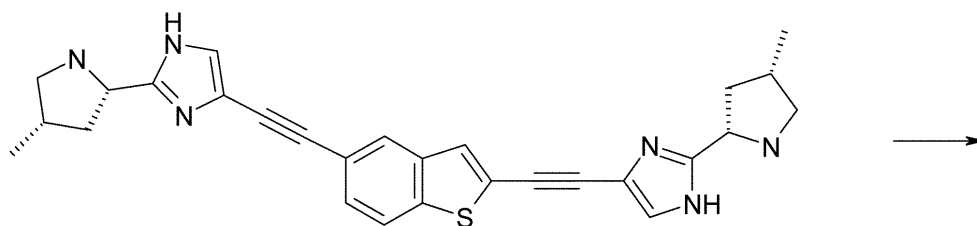
【0496】

10

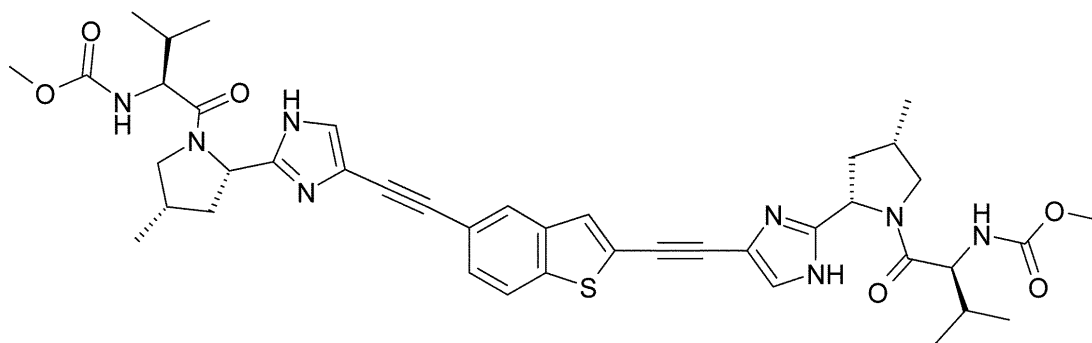
実施例 61

N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[4-[2-[2-[2-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブタノイル]-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]ベンゾチオフェン-5-イル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]カルバミン酸メチル

【化179】



20



30

DMF (2 mL) 中の 2-[(2S, 4S)-4-メチルピロリジン-2-イル]-4-[2-[2-[2-[2-[(2S, 4S)-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]ベンゾチオフェン-5-イル]エチニル]-1H-イミダゾール (塩酸 (4)) (30 mg, 0.04789 mmol) HCl 塩の溶液に、(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブタン酸 (20.97 mg, 0.1197 mmol)、HATU (45.51 mg, 0.1197 mmol) 及び DIPEA (61.89 mg, 83.41 μL , 0.4789 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。減圧下での溶媒の除去の後、残留物を、 CH_2Cl_2 中の MeOH (0~6%) を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、主要画分を、逆相分取 HPLC を使用し更に精製して、N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[4-[2-[2-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブタノイル]-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]ベンゾチオフェン-5-イル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]

40

50

カルバミン酸メチル（23 mg、0.02841 mmol、59.33%）を白色の固体として得た。

LC/MS: m/z = 795.40 ($M+H^+$). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.24~7.95 (m, 6H), 4.95 (m, 2H), 4.20 (m, 4H), 3.62 (s, 6H), 2.46 (m, 4H), 1.96 (m, 4H), 1.15 (m, 6H), 0.84 (m, 14H)。

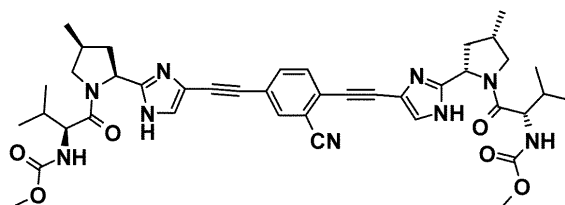
【0497】

実施例 6 2

N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[4-[2-[2-シアノ-4-[2-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブタノイル]-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]カルバミン酸メチル

10

【化180】



20

標記化合物を、実施例 4 B に記載されているようにして、(2S, 4S)-2-(4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル及び 2, 5-ジエチニルベンゾニトリルから合成した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.83 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.99-4.95 (m, 2H), 4.21-4.15 (m, 4H), 3.62 (s, 6H), 2.47-2.42 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 4H), 1.27 (m, 2H), 1.16 (d, 6H), 0.88-0.81 (m, 12H)。

LC/MS: m/z = 764.4 ($M + H^+$)。

【0498】

2, 5-ジエチニルベンゾニトリルを、中間体 1 2 に関して報告されている手順に従って、2, 5-ジヨードベンゾニトリルから調製した。

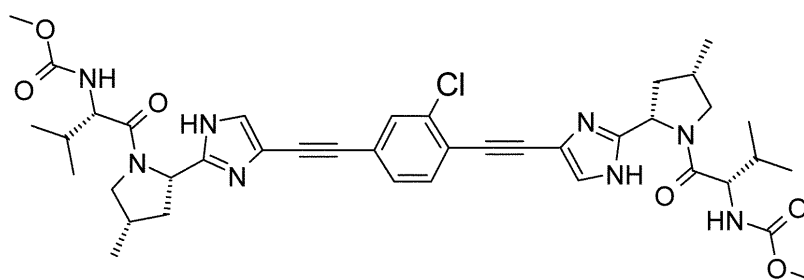
30

【0499】

実施例 6 3

(2S, 2'S)-1, 1'-((3S, 3'S, 5S, 5'S)-5, 5'-((4, 4'-((2-クロロ-1, 4-フェニレン)ビス(エチン-2, 1-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-4, 2-ジイル))ビス(3-メチルピロリジン-5, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル

【化181】



40

実施例 4 B に関して記述されているものと同じ手順に従った。

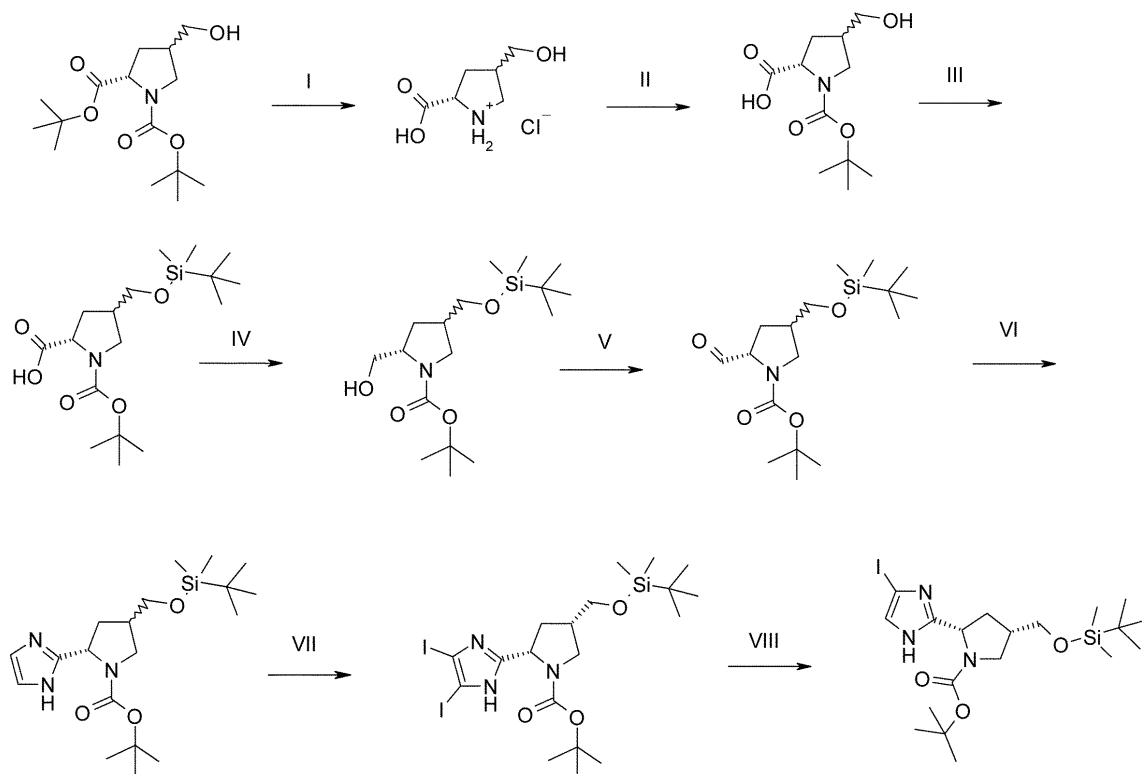
LC/MS: m/z = 659.30 ($M+H^+$); RT= 9.95分。

【0500】

50

実施例 64

((S) - 1 - { (2S, 4S) - 4 - ヒドロキシメチル - 2 - [4 - (4 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - ((S) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチリル) - 4 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - イルエチニル } - フェニルエチニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボニル } - 2 - メチル - プロピル) - カルバミン酸メチルエステル
【化 182】



10

20

30

40

50

出発物質、(2S) - ジーtert-ブチル 4 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシラートを、公表された文献手順 (Durand X., Hudhomme P., Khan J.A., Young D.W.; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1996, 11, 1131) に従って得た。

【0501】

工程 I

HCl (ジオキサン中 4M、4M の 26.47 mL、105.9 mmol) 中の (2S) - ジーtert-ブチル 4 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシラート (3990 mg、13.24 mmol) の懸濁液を、90 分間攪拌し、蒸発乾固した。試料を次の工程にそのまま使用した。

【0502】

工程 I I

THF (20 mL) 及び水 (6.6 mL) 中の (2S) - 2 - カルボキシー - 4 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イウムクロリド (13.24 mmol) (工程 I から) の溶液に、NaOH (2.5M の 7.408 mL、18.52 mmol) 及びtert-ブトキシカルボニルカルボン酸tert-ブチル (2.761 g、2.906 mL、12.65 mmol) を順次加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。次にNaOH (水溶液 2.5M、1.25 mL) を加えて、pH 10 ~ 11 とした。THF を蒸発させ、残留物をエーテル (2 × 2 mL) で洗浄し、次に残留物を 1M HCl で酸性化して、pH 1 とした。混合物を EtOAc (5 × 20 mL) で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、(2S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (1.848 g、84%) を得た。

【0503】

工程 I I I

D M F (1 7 . 7 5 m L) 中の (2 S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 7 7 5 m g 、 7 . 2 3 7 m m o l) の溶液に、イミダゾール (1 . 0 8 4 g 、 1 5 . 9 2 m m o l) を、続いて T B D M S C l (2 . 2 9 1 g 、 2 . 8 2 8 m L 、 1 5 . 2 0 m m o l) を順次加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を E t O A c (5 × 7 0 m L) で抽出し、合わせた有機層を H₂O (3 × 3 5 m L) で洗浄し、N a₂S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (C H₂C l₂ 中の 0 ~ 2 0 % メタノール) により精製して、モノーとビス - シリル化生成物の混合物を得た。生成物を 5 : 1 のメタノール水 (1 0 m L) に溶解し、1 時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (C H₂C l₂ 中の 0 ~ 2 0 % メタノール) により精製して、(2 S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 . 2 3 9 g 、 8 8 %) を得た。

10

【0504】

工程 I V

T H F (1 0 . 8 m L) 中の (2 S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 . 0 8 0 g 、 3 . 0 0 4 m m o l) の溶液に、ボラン / T H F (5 . 6 6 5 g 、 1 M の 6 . 3 0 8 m L 、 6 . 3 0 8 m m o l) を 1 0 分間かけて氷浴中で加えた。混合物を 1 時間攪拌し、室温に温め、更に 2 時間攪拌した。次に混合物を氷浴中で冷却し、1 0 % N H₄C l 水溶液 (5 m L) で、続いて水 1 0 m L で希釈した。反応混合物を E t O A c (3 × 2 0 m L) で抽出し、合わせた有機層を H₂O (2 × 5 m L) で洗浄し、N a₂S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 6 ~ 5 0 % E t O A c) により精製して、(2 S) - tert - ブチル 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (7 7 5 m g 、 7 5 %) を得た。

20

【0505】

工程 V

C H₂C l₂ (3 . 6 m L) 中の C H₂C l₂ 中の塩化オキサリル (2 M の 1 . 5 6 7 m L 、 3 . 1 3 4 m m o l) の溶液に、- 7 8 ° C で、D M S O (4 8 9 . 7 m g 、 4 4 4 . 8 μ L 、 6 . 2 6 7 m m o l) を加え、混合物を 1 0 分間攪拌した。次に C H₂C l₂ (8 m L) 中の (2 S) - 4 - [[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル] - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (7 2 2 m g 、 2 . 0 8 9 m m o l) の溶液を加え、混合物を更に 3 0 分間攪拌した。D I P E A (1 . 6 1 9 g 、 2 . 1 8 2 m L 、 1 2 . 5 3 m m o l) を加え、混合物を 3 0 分間攪拌し、室温に温め、再び 1 時間攪拌し、1 M H C l 水溶液 (3 0 m L) で希釈した。層を分離し、水層を C H₂C l₂ (2 × 2 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を N a₂S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 6 ~ 4 0 % E t O A c) により精製して、(2 S) - tert - ブチル 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 2 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボキシラート (6 4 7 m g 、 9 0 %) を得た。

30

40

【0506】

工程 V I

アンモニアガスを、メタノール (2 0 m L) 中の (2 S) - 4 - [[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル] - 2 - ホルミル - ピロリジン - 1 - カルボキシラート (5 8 1 m g 、 1 . 6 9 1 m m o l) の溶液に - 2 0 ° C で 1 5 分間泡立て入れ、グリオキサール (水溶液) (1 . 7 1 8 g 、 4 0 % (w / w) の 1 . 3 5 8 m L 、 1 1 . 8 4 m m o l) を加えた。混合物を穏やかに温めて激しい泡立ちを回避し、2 時間還流した。次に反応混合物を室温に冷まし、メタノールを蒸発させ、残留物を水 (1 0 m L) で希釈した。反応混合物を C H₂

50

CH_2Cl_2 (2 × 15 mL) で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 0 ~ 15 % メタノール) により精製して、(2 S) -tert-ブチル 4 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 2 - (1 H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート (454 mg、70 %) を得た。

【0507】

工程 V I I

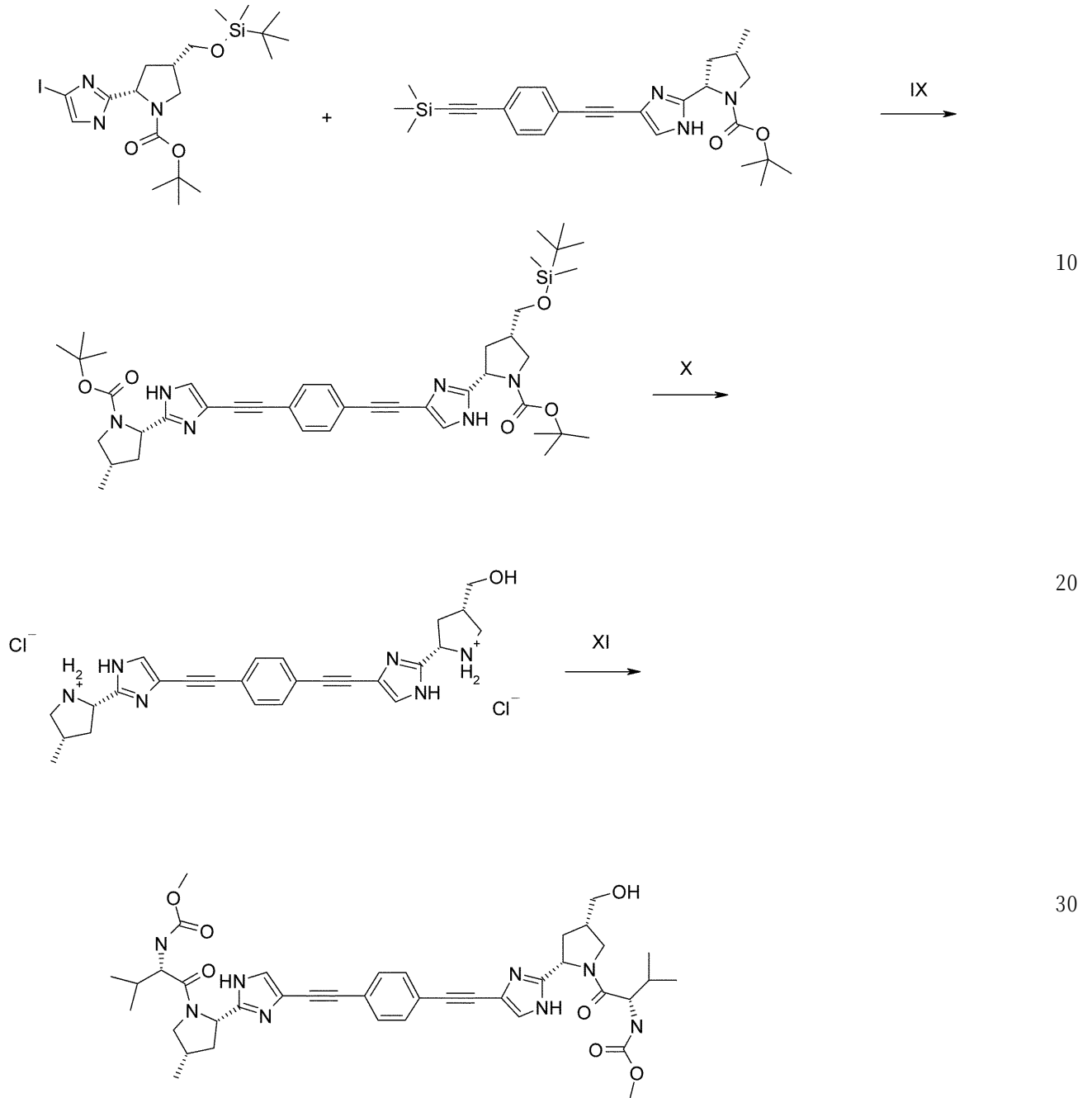
CH_2Cl_2 (4.6 mL) 中の (2 S) -tert-ブチル 4 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 2 - (1 H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート (450 mg、1.179 mmol) の溶液に、N-ヨードスクシンイミド (557.1 mg、2.476 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、水 (5 mL) で希釈した。層を分離し、水性部分を CH_2Cl_2 (2 × 5 mL) で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 6 ~ 50 % EtOAc) により精製して、(2 S, 4 S) -tert-ブチル 4 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 2 - (4, 5-ジヨード-1 H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート (230 mg、31 %) を純粋な cis 化合物として得た。

【0508】

工程 V I I I

(2 S, 4 S) -tert-ブチル 4 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 2 - (4, 5-ジヨード-1 H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート (225 mg、0.355 mmol) 及び THF 中の 0.5 M LiCl (710 μL) の溶液に、-20 °C で、iPrMgCl (THF 中 2 M の 177.6 μL 、0.3552 mmol) を加え、混合物を 15 分間攪拌した。さらに iPrMgCl (THF 中 2 M の 355.2 μL 、0.7104 mmol) を加え、混合物を室温に温め、混合物を更に 2 時間攪拌した。さらに iPrMgCl (THF 中 2 M の 150 μL) を加えて反応を完了し、混合物を更に 30 分間攪拌した。反応混合物を 10 % NH_4Cl 水溶液 (2 mL) 及び水 (2 mL) で希釈した。反応混合物を AcOEt (3 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 6 ~ 50 % AcOEt) により精製して、(2 S, 4 S) -tert-ブチル 4 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 2 - (4-ヨード-1 H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート (118 mg、65 %) を得た。

【化 1 8 3】



【0509】

工程 IX

DMF (2 mL) 中の (2S, 4S) - 4 - [[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル] - 2 - (4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (66 mg, 0.1301 mmol)、(2S, 4S) - 4-メチル-2-[4-[2-[4-(2-トリメチルシリルエチニル) フェニル] エチニル] -1H-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (58.24 mg, 0.1301 mmol)、PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ (5.312 mg, 0.006505 mmol) 及び CuI (1.239 mg, 0.006505 mmol) の溶液に、DBU (198.1 mg, 194.6 μL, 1.301 mmol) を加え、続いて水 (1.2 μL, 0.5 当量) を一度に加えた。混合物を 60 °C に温め、その温度で 30 分間攪拌し、さらに水 (1.2 μL, 0.5 当量) を加え、続いてさらに水 (1.2 μL, 0.5 当量) を 30 分間後に加えた。次に混合物をその温度で一晩攪拌した。反応物を 100 °C に温め、PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ (4.6 mg, 0.0065 mmol) を、続いて CuI (1.2 mg

40

50

、0.0065 mmol)を加えた。混合物をその温度で更に3時間攪拌した。次に混合物を室温に冷まし、DMFを蒸発乾固し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂中の0~15%メタノール)により精製して、(2S, 4S)-tert-ブチル 2-(4-(4-(2-(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)エチニル)フェニル)エチニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボキシラート (26 mg、26%)を得た。

【0510】

工程XI

HC1 (ジオキサン中4Mの2 mL、8.000 mmol)中の(2S, 4S)-2-[4-[2-[4-[2-[2-(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (25 mg、0.03311 mmol)の溶液を1時間攪拌し、蒸発乾固した。試料を次の工程でそのまま使用した。

【0511】

工程XII

DMF (2 mL)中の[(3S, 5S)-5-[4-[2-[4-[2-[2-(2S, 4S)-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]フェニル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-3-イル]メタノール(塩酸(2)) (17 mg、0.03311 mmol)及び(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブタン酸 (11.60 mg、0.06622 mmol)の溶液を氷浴中で冷却し、この溶液に、HATU (26.44 mg、0.06953 mmol)及びDIPEA (25.68 mg、34.61 µL、0.1987 mmol)を、窒素雰囲気下で順次加えた。反応混合物をその温度で1.5時間攪拌し、蒸発乾固した。残留物を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂中の0~15%メタノール)により、続いて逆相分取HPLCにより連続して精製して、((S)-1-{(2S, 4S)-4-ヒドロキシメチル-2-[4-(4-{2-[2-(2S, 4S)-1-(S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル]-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イルエチニル}-フェニルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル (6.2 mg、26%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.09 (ブロード s, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.21 (m, 2H), 4.83 (m, 2H), 4.05 (m, 4H), 3.50 (s, 6H), 3.45 (m, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.23 (m, 4H), 1.86 (m, 4H), 1.21 (m, 3H), 1.06 (m, 2H), 0.75 (m, 6H)。LC/MS: m/z = 755.51 (M+H⁺)。

【0512】

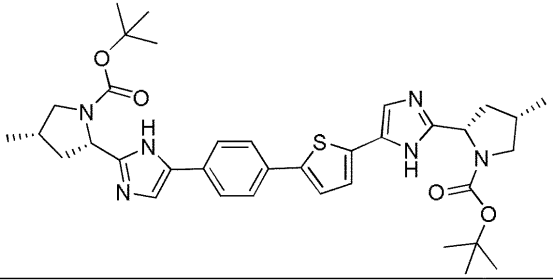
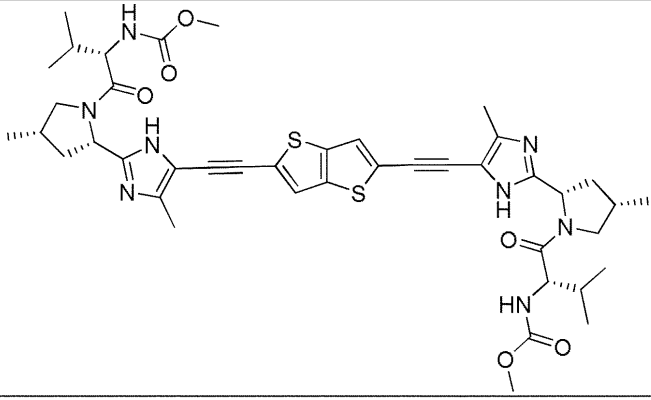
実施例65及び66

10

20

30

【表 8】

65	
66	

10

20

上記化合物を、本明細書において開示された手順によれば調製した。

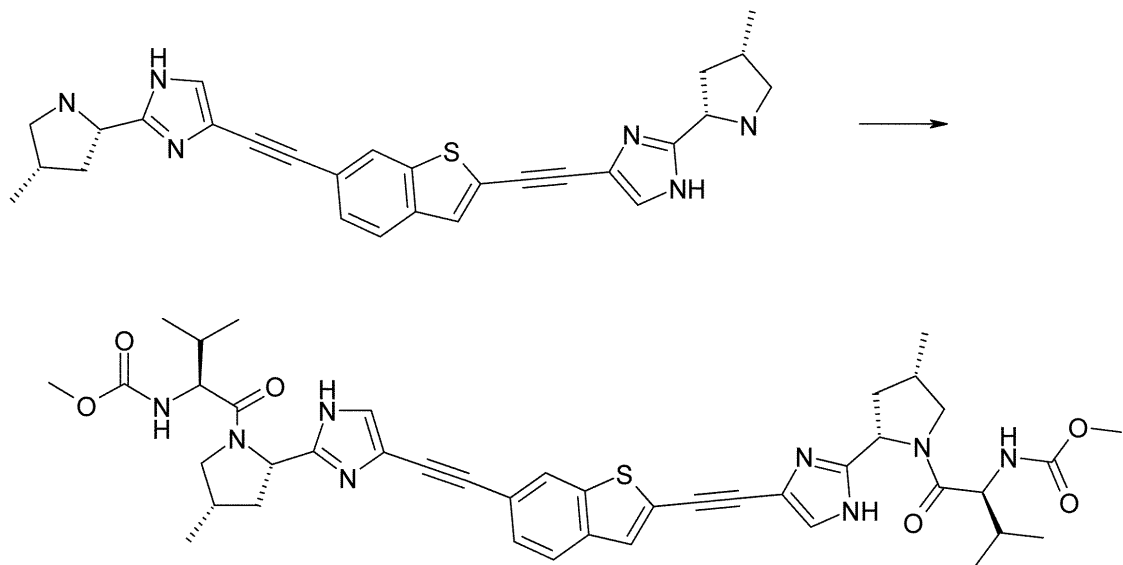
【0513】

実施例 67

N-[(1S)-1-[(2S, 4S)-2-[4-[2-[2-[2-[2-[(2S, 4S)-1-[(2S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]ベンゾチオフェン-6-イル]エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸メチル

【化184】

30



40

DMF (2 mL) 中の 2-[(2S, 4S)-4-メチルピロリジン-2-イル]-4-[2-[2-[2-[2-[(2S, 4S)-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]エチニル]ベンゾチオフェン-6-イル]エチニル]-1H

50

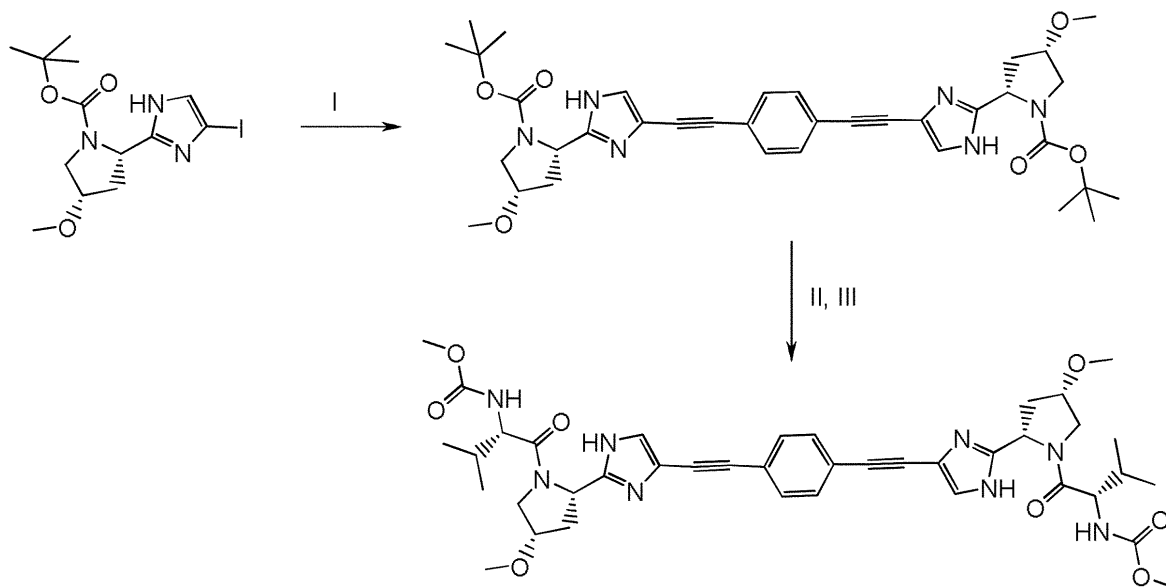
ーイミダゾール（59.3 mg、0.12 mmol）の溶液に、（2S）-2-（メトキシカルボニルアミノ）-3-メチルブタン酸（47.5 mg、0.27 mmol）、HATU（112.6 mg、0.29 mmol）及びDIPEA（159.5 mg、215.0 μ L、1.234 mmol）を加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。減圧下での溶媒の除去の後、残留物を、CH₂Cl₂中のメタノール（0～6%）を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、主要画分を逆相分取HPLCにより更に精製して、N-〔（1S）-1-〔（2S，4S）-2-〔4-〔2-〔2-〔2-〔2-〔（2S，4S）-1-〔（2S）-2-（メトキシカルボニルアミノ）-3-メチルブタノイル〕-4-メチルピロリジン-2-イル〕-1H-イミダゾール-4-イル〕エチニル〕ベンゾチオフェン-6-イル〕エチニル〕-1H-イミダゾール-2-イル〕-4-メチルピロリジン-1-カルボニル〕-2-メチルプロピル〕カルバミン酸メチル（46 mg、0.05699 mmol、46.18%）をオフホワイトの固体として得た。LC/MS: m/z = 795.40 (M+H⁺)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.24~7.95 (m, 6H), 4.95 (m, 2H), 4.20 (m, 4H), 3.62 (s, 6H), 2.46 (m, 4H), 1.96 (m, 4H), 1.15 (m, 6H), 0.84 (m, 14H)。

【0514】

実施例68

N-〔（1S）-1-〔（2S，4S）-4-メトキシ-2-〔4-〔2-〔4-〔2-〔2-〔（2S，4S）-4-メトキシ-1-〔（2S）-2-（メトキシカルボニルアミノ）-3-メチルブタノイル〕ピロリジン-2-イル〕-1H-イミダゾール-4-イル〕エチニル〕フェニル〕エチニル〕-1H-イミダゾール-2-イル〕ピロリジン-1-カルボニル〕-2-メチルプロピル〕カルバミン酸メチル

【化185】



標記化合物を、（2S，4S）-2-（4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル）-4-メトキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから、下記に記載された反応を使用して調製した。

【0515】

工程I：

（2S，4S）-2-（4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル）-4-メトキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル、トリメチル〔2-〔4-（2-トリメチルシリルエチニル）フェニル〕エチニル〕シラン、PdCl₂（dppf）-CH₂Cl₂及びヨウ化銅の混合物に、窒素雰囲気下でDMFを加えた。反応混合物を3回脱気（真空と窒素ガス）し、次にDBU及び水を加え、60℃で8時間加熱した。反応混合物を0℃に冷却し、水で希釈し、濾過した。

【0516】

工程 I I :

乾燥MeOH(400 μL)中の工程Iからの生成物の溶液に、ジオキサン中のHClを加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮して、HCl塩として対応するアミンを得た。この物質を次の工程でそのまま使用した。

【0517】

工程 I I I :

DMF中の工程I Iからの生成物及びHATUの攪拌した冷却(−10〜−5℃)溶液に、DIP EAを滴下した。得られた反応混合物をゆっくりと室温に温め、一晚攪拌した。反応混合物を水で希釈し、得られた白色の沈殿物を濾過により回収し、濾液を再濾過した。合わせた沈殿物を水及びヘプタンで洗浄し、高真空下で乾燥させ、逆相HPLCにより精製して、標記化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD、メジャー回転異性体のピーク): δ 7.44 (s, 4 H), 7.23 (s, 2 H), 5.2 - 5.1 (m, 2 H), 4.2 - 3.0 (m, 8 H), 3.63 (s, 6 H), 3.34 (s, 6 H), 2.6 - 1.9 (m, 6 H), 0.92 - 0.86 (ダブルット, 12 H)。

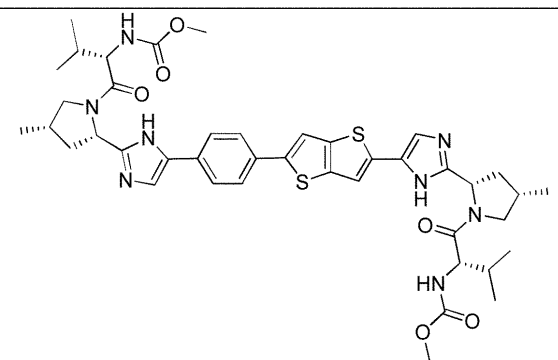
LC/MS, m/z = 771.59 (M+H⁺); Rt : 7.25分。

HPLC (RT) = 11.70分、方法: 20%~60% AcCN-水 (0.01% TFA) 40分間、Gemini C18 3 μm、4.6 mm x 250 mm。

【0518】

実施例 6 9

【表 9】

69	
----	---

上記化合物を、本明細書において開示された手順に従って調製した。

【0519】

実施例 7 0

ELISA及びサブゲノム・レプリコン1a細胞株を使用する活性測定

遺伝子型1aのサブゲノムHCVレプリコンを含有している細胞株W11.8を使用して、薬物の効力を測定した。様々な薬物濃度の存在下でのRNA複製を、この細胞株において、4日間の薬物処理後すぐに、NS5Aタンパク質含有量のレベルにより間接的に測定した。NS5Aタンパク質のレベルは、レプリコン細胞株中のHCV RNAのレベルと十分に相関することが示された。培養フラスコ表面積の85%未満のコンフルエンス状態を保持するために、細胞を週2回分割した。細胞継代に使用する培養培地は、DMEM(10%ウシ胎仔血清、100 UI/mLペニシリン、100 μg/mLストレプトマイシン、2mMグルタミン、1mMピルビン酸ナトリウム、非必須アミノ酸(1×)及び最終濃度600 μg/mL G418)から構成した。W11.8細胞の単層をトリプシン処理して、細胞をカウントした。細胞を、G418を含まない完全DMEMで50,000細胞/mLに希釈し、次に白色不透明の96-ウエルマイクロタイタープレートに1ウエルにつき約5,000個の生存細胞(100 μL)を、播種した。5% CO₂インキュベーター内、37℃で2~4時間のインキュベーション期間後、化合物を種々な濃度で加えた。薬物を1

0 mMの原液濃度でDMSOに再懸濁した。次に、同じ培地中、薬物を最終濃度の2倍に連続希釈した。次に各薬物希釈物の1容量(100 µL)を、細胞を含有する各ウェルに加えた。対照化合物を各プレートアッセイのための内部標準として使用した。16個のウェルを薬物なしの対照(0%阻害)として使用した。NS5A発現に対して約100%の阻害を示し且つ細胞に対して無毒である対照薬物2 µM(最終濃度)を含有しているバックグランド対照(100%阻害)として、8個のウェルを使用した。100%阻害されたウェルからの値を平均し、バックグランド値として使用した。細胞を、5% CO₂ インキュベーター内、37℃で4日間更にインキュベートした。4日間のインキュベーション時間について、培地を除去し、ウェルを室温で5分間、PBS 150 µLで1回洗浄した。次に1ウェルにつき150 µLの冷(-20℃)固定溶液(50%メタノール/50%アセトンの混合物)を使用して、細胞を5分間固定した。次に細胞を1ウェルにつきPBS(リン酸緩衝食塩水)150 µLで2回洗浄し、ブロッキング液150 µLの添加後、細胞を37℃で1時間インキュベートして、非特異的部位をブロッキングした。ブロッキング液を除去し、細胞を1ウェルにつきPBS 150 µLで2回、及び1ウェルにつきPBST溶液(PBS/0.1% Triton X-100/0.02% SDS)150 µLで1回洗浄した。次にブロッキング液で1/1,000に希釈したマウス・モノクローナル抗-NS5A抗体(Santa Cruz, Cat. No. sc-52417)50 µLを各ウェルに加え、4℃で一晩インキュベートした。次の日、培地を除去し、プレートを1ウェルにつきPBS 150 µLで5回洗浄し、室温で5分間のインキュベーションを行った。次にブロッキング液で1/10,000に希釈したペルオキシダーゼ-抱合型ロバ抗-マウス抗体(Jackson ImmunoResearch, Cat. No. 715-036-150)を1ウェルにつき50 µLに加え、そして振盪機(500 rpm)上で室温にて3時間インキュベートした。プレートを1ウェルにつき、PBST溶液150 µLで4回、PBS 150 µLで1回洗浄した。次に基質溶液(100 µL, SuperSignal ELISA Pico Chemiluminescent Substrate, Fisher Cat. No.37069)を、各ウェルに加え、プレートを室温で60分間インキュベートした後、Analyst HT プレートリーダーで発光(相対光単位)を読み取った。試験(二連で)した各濃度薬物での阻害率を計算した。次にウイルス複製を50%減少させるために必要な濃度(IC₅₀)を、GraphPad Prism software, version 2.0(GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA)の非線形回帰分析を使用する用量反応曲線から決定した。

10

20

30

【0520】

実施例71

細胞ベースのルシフェラーゼレポーターHCV(Ib)RNA複製アッセイ細胞培養

Hu h-7肝細胞癌の細胞株由来のレプリコン細胞株Hu h-5.2を、Krieger, N; Lohmann, V; Bartenschlager, R. Enhancement of hepatitis C virus RNA replication by cell culture-adaptive mutations. J. Virol. 2001, 75, 4614-4624 に一般的に記載されるように培養下で維持した。Hu h-5.2細胞は、ネオマイシン遺伝子に加えて、ホタルルシフェラーゼ遺伝子に対する完全コピーを含む、高度に細胞培養に適したレプリコンI₃₈₉luc-ubi-neo/NS3-3'/5.1構築物を含有する(Krieger, N; Lohmann, V; Bartenschlager, R. Enhancement of hepatitis C virus RNA replication by cell culture-adaptive mutations. J. Virol. 2001, 75, 4614-4624)。この細胞株は、シフェラーゼ活性を測定することにより、HCV RNA複製及び翻訳の測定を可能にする。以前に、ルシフェラーゼ活性が、これらの細胞においてレプリコンRNAのレベルと密接に関連することが示された(Krieger, N; Lohmann, V; Bartenschlager, R. Enhancement of hepatitis C virus RNA replication by cell culture-adaptive mutations. J. Virol. 2001, 75, 4614-4624)。Hu h-E T細胞株は、E T細胞がより強固であり、且つHCVにおいてNS5Aの代わりにNS4B遺伝子に適応変異を含有すること以外は、Hu h-5.2細胞株に関する上記特徴と同じ特徴を有する。いずれの細胞株も、レプリコンRNAのレベルが活発な増殖細胞で最も高くなる、サブ・コンフルエントレベル(<85%)で培養下維持した。細胞継代で使用する培養培地は、10%ウシ胎仔血清、1%ペニシリン/ストレプトマイシン、1%グルタミン、1%ビルビン酸ナトリウム、1%非必須アミ

40

50

ノ酸及び最終濃度 $180 \mu\text{g}/\text{mL}$ の G 4 1 8 を補充した、DMEM (Gibco BRL Laboratories, Mississauga, ON, Canada) から構成した。細胞を $5\% \text{CO}_2$ 雰囲気下、 37°C でインキュベートし、サブコンフルエントを維持するために1週間に2回継代した。

【0521】

白色不透明の96ウェルマイクロタイタープレートの1ウェルにつきおよそ3000個の生存Hu h-E T細胞 ($100 \mu\text{L}$) を播種した。本アッセイに用いる細胞培養培地は、G 4 1 8 及びフェノールレッドを含有しないことを除き、上記と同様の培地であった。 $5\% \text{CO}_2$ インキュベーター内、 37°C で3～4時間のインキュベーション期間の後、化合物 ($100 \mu\text{L}$) を種々の濃度で加えた。次いで、細胞を $5\% \text{CO}_2$ インキュベーター内、 37°C で4日間更にインキュベートした。その後、培養培地を除去し、 $95 \mu\text{L}$ のルシフェラーゼ緩衝液 (ルシフェリン基質の緩衝洗浄剤溶液) を添加して細胞を溶解した。細胞溶解液を室温でインキュベートし、少なくとも10分間直接光から保護した。ルミノメーター (Wallac MicroBeta Trilux, Perkin Elmer(商標), MA, USA) を用いて、プレートのルシフェラーゼカウントを読み取った。

10

【0522】

阻害効果のための 50% 阻害濃度 (IC_{50}) を、化合物あたり11種の濃度を二連で用いて、用量反応曲線から決定した。非線形回帰分析を用いて、曲線をデータ点に適合させ、GraphPad Prism software, version 2.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) を用いて、 IC_{50} を得られた曲線から内挿した。

【0523】

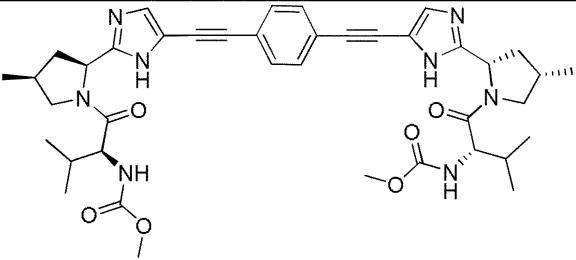
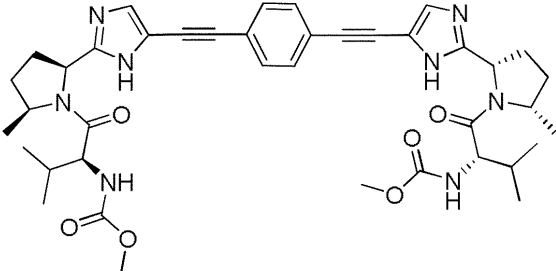
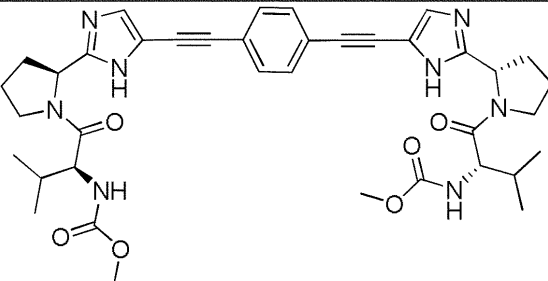
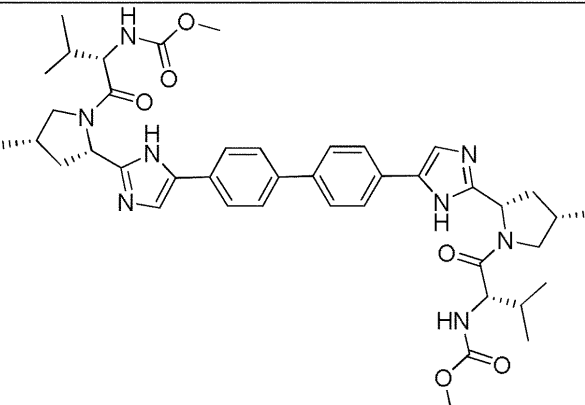
表1Cは、式(I)の例示的化合物(エントリー1～3)及び式(IA)の例示的化合物(エントリー4～5)の比較データを示す。表に示すとおり、ピロリジン環の4位に置換基を有する化合物(すなわち、 R_4 及び R_4' がメチルである、本発明の化合物)。データは、サブゲノム・レプリコン1a細胞株に対する IC_{50} 値を示す。

20

【0524】

【表 10】

表 1 C

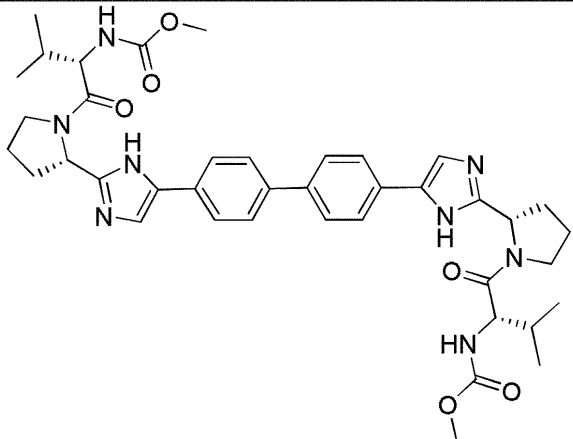
エントリー	化合物	構造	IC ₅₀ (pM)
1	4		55
2			240
3			4800
4	1		17

10

20

30

40

5			50
---	--	--	----

10

【0525】

表1Dは、本発明の代表的な化合物及びHCV 1b遺伝子型に対するEC₅₀値を示す。EC₅₀の範囲は、下記のようにマイクロモルで示される： μM ， $+++ \leq 0.005 < ++ \leq 5.0 < +$ 。

【0526】

20

【表 1 1】

表 1 D

化合物	M + 1 (実測値)	保持時間 (分)	¹ H-NMR	IC ₅₀ (μM)
1	767.69	7.14		+++
2	755.5	9.27		+++
3	717.5	8.17		+++
4	739.6	8.24		+++
5	743.44	8.11		+++
6	789.5	9.16		+++
7	771.58	7.5		+++
8	767.59	8.81		+++
9	739.51	8.89		+++
10	802.5	9.86		+++
11	767.4	9.22		+++
12	753.4	8.77		+++
13	752.58	9.14		+++
14	773.49	9.21		+++
15	635.48	7.12		++
16	753.56	8.57		+++
17	747.57	6.13		++
18	767.64	7.94		+++
19	739.65	7.31		+++
20	865.36	10.94		+++
21	991.17	14.56		+++
22	807.44	9.65		+++
23	625.45	9.13	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.60 (s, 0.4H), 12.20 (s, 1.6H), 7.48 (s, 5.5H), 7.20 (s, 0.5H), 4.76 - 4.59 (m, 2H), 3.75 - 3.59 (m, 2H), 3.04 - 2.91 (m, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 2H), 2.29 - 2.13 (m, 2H), 1.72 - 1.49 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.14 (s, 12H), 1.02 (d, J = 6.2 Hz, 6H).	++
24	425	5.08		++

10

20

30

40

化合物	M + 1 (実測値)	保持時間 (分)	¹ H-NMR	IC ₅₀ (μM)
25	725.5	7.55		+++
26	753.45	7.14		+++
27	739.57	9.06		++
28	767.53	8.11		+++
29	803.55	8.73		+++
30	795.6	8.47		+++
31	785.27	8.31		+++
32	739.49	8.39		++
33	739.53	8.17		+++
34	625.41	8.91		
35	424.99	4.94		
36	757.4	17.58		+++
37	817.63	8.57		+++
38	739.47	8.32		+++
39	582.42	6.49		++
40	797.53	8.7		+++
41	767.6	9.06		+++
42	739.4	9.49		+++
43	767.5	8.93		+++
44	747.49	8.05		+++
45	819.65	10.3		+++
46	838.4	8.49		+++
47	781.17	6.92		+++
48	875.45	16.08		+++
49	741.42	6.46		+++
50				
51	743.4	2.79		
52	739.43	8.62		++
53	663.44	7.61		+++
54	682	8.55		+++
55	790.3	8.64		+++
56	740.45	7.75		+++
57	797.4	8.57		+++
58	829.84	2		+++
59	799.51	7.24		++

10

20

30

40

50

化合物	M + 1 (実測値)	保持時間 (分)	¹ H-NMR	IC ₅₀ (μM)
60	745.3	8.74		+++
61	795.4	9.48		+++
62	764.45	9.01		+++
63	773.6	18.6		+++
64	755.51	7.45		+++
65	659.59	1.76		++
66	829.55	16.6		+++
67	795.57	9.21		+++
68	771.59	7.25		+++
69	829.37	1.75		+++

10

【 0 5 2 7 】

前述の実施例で使用される反応物及び／又は作業条件を、一般的又は具体的に記載された本発明の反応物及び／又は作業条件に置き換えることにより、前述の実施例を反復して、同様の良好な結果を得ることができる。

20

【 0 5 2 8 】

上述の詳細な説明から、当業者は、本発明の本質的な特徴を容易に確かめることができ、そして、その精神及び範囲から逸脱することなく様々な使用法及び条件に適合させるために、本発明について様々な変更及び改変を行うことができる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/062168

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/14 A61K31/4155 A61P31/14
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/021928 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; BACHAND CAROL [CA]; BELEMA MAKONEN [US];) 21 February 2008 (2008-02-21) claims 1,19,25 -----	59-66, 70,71, 82-121, 125, 127-139
X,P	WO 2010/138791 A1 (SCHERING CORP [US]; ZENG QINGBEI [US]; CHEN KEVIN X [US]; ANILKUMAR GO) 2 December 2010 (2010-12-02) claims 1,17,19 ----- -/-	1-76, 81-124, 126-164

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 April 2011

Date of mailing of the international search report

19/04/2011

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Gutke, Hans-Jürgen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/US2010/062168

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/062168

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2009/068140 A1 (BACHAND CAROL [CA] ET AL) 12 March 2009 (2009-03-12)	59, 62-66, 70-72, 82-91, 93-96, 99-104, 107-112, 120,121, 125, 127-139
Y	pages 1-3; compounds I-III paragraphs [0080], [0084] page 86; examples 24-6, 24-7, 24-8 page 461; example M162 page 511, first compound to third compound -----	81
X,P	WO 2010/132601 A1 (GILEAD SCIENCES INC [US]; GUO HONGYAN [US]; KATO DARRYL [US]; KIRSCHBE) 18 November 2010 (2010-11-18) claims 1,162,163 page 956, 2-nd compound page 962, 2-nd compound page 960, 4-th and 5-th compound page 969, 3-rd compound -----	59, 70-72, 82-93, 97-100, 113-120, 127-139
X	WO 2008/021927 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; BACHAND CAROL [CA]; BELEMA MAKONEN [US];) 21 February 2008 (2008-02-21) claims 1,35,41 page 381, page 381, compounds F3, F5 and F6 -----	59-66, 70,71, 82-121, 125, 127-139
Y	WO 2006/133326 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; SERRANO-WU MICHAEL [US]; BELEMA MAKONEN) 14 December 2006 (2006-12-14) claims 1,13,23 -----	81

International Application No. PCT/ US2010/ 062168

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-58, 73, 122-124, 126, 140, 142-164(completely); 59-72, 74-76, 82-121, 127-139(partially)

compounds of formula III and compounds of formulae IIIa and IIIB wherein at least one of B or B' is not a bond, their medical use and composition and methods of their preparation; method of preparation of intermediates of formulae XXXII, X, XIII, XIV

2. claims: 77-80, 125(completely); 59-72, 74-76, 82-121, 127-139(partially)

compounds of formulae IIIA and IIIB wherein both B and B' are bond, their medical use and composition

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/062168

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008021928 A2	21-02-2008	AU 2007286223 A1 CA 2660628 A1 CN 101528232 A EA 200900297 A1 EP 2049116 A2 JP 2010500414 T KR 20090040910 A US 2008044379 A1 ZA 200900935 A	21-02-2008 21-02-2008 09-09-2009 28-08-2009 22-04-2009 07-01-2010 27-04-2009 21-02-2008 31-03-2010
WO 2010138791 A1	02-12-2010	NONE	
US 2009068140 A1	12-03-2009	NONE	
WO 2010132601 A1	18-11-2010	US 2010310512 A1 UY 32629 A	09-12-2010 31-12-2010
WO 2008021927 A2	21-02-2008	AR 063684 A1 AU 2007286222 A1 CA 2660520 A1 CL 23272007 A1 EA 200900298 A1 EP 2049522 A2 JP 2010500413 T KR 20090040909 A PE 05422008 A1 US 2008050336 A1	11-02-2009 21-02-2008 21-02-2008 16-05-2008 30-10-2009 22-04-2009 07-01-2010 27-04-2009 16-05-2008 28-02-2008
WO 2006133326 A1	14-12-2006	AT 474827 T EP 1893573 A1 ES 2347822 T3 US 2006276511 A1	15-08-2010 05-03-2008 04-11-2010 07-12-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/7056 (2006.01)	A 6 1 K 31/7056	4 H 0 3 9
A 6 1 K 38/21 (2006.01)	A 6 1 K 37/66	G
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 1
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 B 59/00 (2006.01)	C 0 7 B 59/00	
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

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

(74)代理人 100119079
弁理士 伊藤 佐保子

(74)代理人 100135873
弁理士 小澤 圭子

(74)代理人 100116528
弁理士 三宅 俊男

(74)代理人 100122736
弁理士 小國 泰弘

(74)代理人 100122747
弁理士 田中 洋子

(74)代理人 100173912
弁理士 塩見 敦

(74)代理人 100116919
弁理士 齋藤 房幸

(72)発明者 リウ, ビンカン
カナダ国、ケベック エイチ4エム 2 エイチ9、モントリオール、サン・オーバン・ストリート
2 0 4

(72)発明者 プワソン, カール
カナダ国、ケベック エイチ2エム 1 ビー5、モントリオール、ドゥ・ルヴァン・エスト・スト
リート 1 1 7 0

(72)発明者 コン, ラヴァル・チャン・チュン
カナダ国、ケベック エイチ9ジェイ 3 エックス8、キルクラン、ルヴェール・ストリート 2
7

(72)発明者 ダス, サンジョイ・クマール
カナダ国、ケベック エイチ9エイチ 2 ジー2、ピエールフォン、キング・ストリート 4 4 5
1

- (72)発明者 ヤノプロス, コンスタンタン
カナダ国、ケベック ジェイ7ブイ 8エックス3、ノートルーダム・ドゥ・イル・ペロ、ポンス
レ・ストリート 55
- (72)発明者 カディヤック, カロリース
カナダ国、ケベック エイチ4エイ 2ワイ6、モントリオール、オックスフォード 4376
- (72)発明者 レディ, ティー・ジャガディースワー
カナダ国、ケベック エイチ9エイ 3ケイ5、ピエールフォン、ベフォール 12546
- (72)発明者 ヴァイヤンクール, ルイ
カナダ国、ケベック ジェイ7ケイ 4ビー8、マスキューシュ、リュ・デ・フュテ 2775
- (72)発明者 ファラドー, ギー
カナダ国、ケベック エイチ7エックス 4エイ5、ラヴァル、ブルヴァール・クレルー 56
35
- (72)発明者 ペレイラ, オズワイ・ドゥブルヴェ
カナダ国、ケベック エイチ9ジェイ 1エル8、キルクラン、ドドゥラン・ストリート 12
- (72)発明者 ビュベニク, モニカ
カナダ国、ケベック ジェイ7ケイ 4ビー8、マスキューシュ、リュ・デ・フュテ 2775
- (72)発明者 マクスウェル, ジョン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ 02043、ヒンガン、ギルフォード・ロード 69
- Fターム(参考) 4C063 AA05 BB01 BB03 CC25 CC52 CC67 CC81 CC92 CC94 DD03
DD25 EE01
4C071 AA01 BB01 CC22 EE22 FF32 GG05 JJ05 KK11 LL01
4C084 AA01 AA02 AA19 BA44 DA22 NA14 ZB33
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC38 BC70 BC85 CA04 EA01 GA01
GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 MA01 MA02 MA04 NA14
ZB33
4H006 AA02 AC84 CN10 CN30
4H039 CA31 CA42 CB10 CD10 CD20