

(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2019-515000

(P2019-515000A)

(43) 公表日 令和1年6月6日 (2019. 6. 6)

| | | |
|---|---------------------------|-------------|
| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
| C 0 7 D 4 0 1 / 1 4 (2006. 01) | C 0 7 D 4 0 1 / 1 4 C S P | 4 C 0 6 3 |
| A 6 1 P 3 1 / 1 8 (2006. 01) | A 6 1 P 3 1 / 1 8 | 4 C 0 6 5 |
| A 6 1 K 3 1 / 4 7 2 5 (2006. 01) | A 6 1 K 3 1 / 4 7 2 5 | 4 C 0 7 2 |
| A 6 1 K 3 1 / 5 0 6 (2006. 01) | A 6 1 K 3 1 / 5 0 6 | 4 C 0 8 4 |
| A 6 1 K 3 1 / 5 0 1 (2006. 01) | A 6 1 K 3 1 / 5 0 1 | 4 C 0 8 6 |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 77 頁) 最終頁に続く | | |

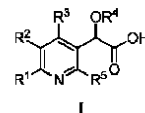
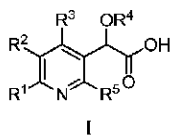
| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|----------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2018-559272 (P2018-559272) | (71) 出願人 | 517065013 |
| (86) (22) 出願日 | 平成29年5月9日 (2017. 5. 9) | | ヴィーブ ヘルスケア ユーケー (ナンバ |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成31年1月8日 (2019. 1. 8) | | ー5) リミテッド |
| (86) 国際出願番号 | PCT/IB2017/052700 | | イギリス国 ティーダブリュ8 9ジーエ |
| (87) 国際公開番号 | W02017/195112 | | ス ミドルセックス, プレントフォード, |
| (87) 国際公開日 | 平成29年11月16日 (2017. 11. 16) | | グレート ウェスト ロード 980 |
| (31) 優先権主張番号 | 62/334, 711 | (74) 代理人 | 110002572 |
| (32) 優先日 | 平成28年5月11日 (2016. 5. 11) | | 特許業務法人平木国際特許事務所 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | (72) 発明者 | キャドウ, ジョン エフ. |
| | | | アメリカ合衆国 06492 コネチカッ |
| | | | ト州, ウォーリングフォード, リサーチ |
| | | | パークウェイ 5 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒト免疫不全ウイルス複製の阻害剤としてのピリジン-3-イル酢酸誘導体

(57) 【要約】

【化 1】



薬学的に許容される塩を含めて、式Iの化合物、本化合物を含む医薬組成物、本化合物の製造方法並びにHIVインテグラーゼの阻害及びHIV又はAIDSに感染したものの処置におけるそれらの使用、が開示されている。(I)

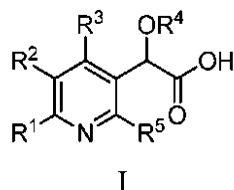
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I:

【化 1】



10

[式中:]

R^1 が、水素、アルキル、又はシクロアルキルから選択され、

R^2 が、1個の R^6 置換基で置換され且つ0~3個のハロ又はアルキル置換基でも置換されているテトラヒドロイソキノリニルであり、

R^3 が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、又はホモモルホリニルから選択され、且つシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0~3個の置換基で置換されており、

R^4 が、アルキル又はハロアルキルから選択され、

R^5 が、アルキルであり、

20

R^6 が、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキソテトラヒドロベンゾチアゾリル、オキソテトラヒドロチアゾロピリジニル、ジヒドロシクロペンタピリミジニル、テトラヒドキナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ピリドピリミジニルから選択され、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、 $(R^7R^8N)CO$ 、 R^7R^8N 、フェニル、イミダゾリル、及びアルキルイミダゾリルから選択される0~3個の置換基で置換されており、

30

R^7 が、水素、アルキル、若しくはフェニルから選択され、

R^8 が、水素若しくはアルキルから選択されるか、

又は一緒になった R^7R^8N が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、若しくはモルホリニルである]

の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R^2 が、1個の R^6 置換基で置換されているテトラヒドロイソキノリニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

R^3 が、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0~3個の置換基で置換されているピペリジニルである、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項 4】

R^3 が、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0~3個の置換基で置換されているピペリジニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 5】

R^6 が、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、又はテトラゾリルであり、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキ

50

シアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、 $(R^7R^8N)CO$ 、 R^7R^8N 、フェニル、イミダゾリル及びアルキルイミダゾリルから選択される0~3個の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

R^6 が、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、又はピラジニルであり、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、 $(R^7R^8N)CO$ 、 R^7R^8N 、フェニル、イミダゾリル及びアルキルイミダゾリルから選択される0~3個の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

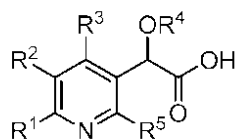
【請求項7】

R^6 が、テトラヒドキナゾリニル、オキソテトラヒドロベンゾチアゾリル、オキソテトラヒドロチアゾロピリジニル、ジヒドロシクロペンタピリミジニル、又はテトラヒドキナゾリニルであり、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、 $(R^7R^8N)CO$ 、 R^7R^8N 、フェニル、イミダゾリル、及びアルキルイミダゾリルから選択される0~3個の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

式I

【化2】



I

[式中:

R^1 が、水素、アルキル、又はシクロアルキルから選択され、

R^2 が、1個の R^6 置換基で置換され且つ0~3個のハロ又はアルキル置換基でも置換されているテトラヒドロイソキノリニルであり、

R^3 が、アゼチジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモペペラジニル、又はホモモルホリニルから選択され、且つシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0~3個の置換基で置換されており、

R^4 が、アルキル又はハロアルキルから選択され、

R^5 が、アルキルであり、

R^6 が、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキソテトラヒドロベンゾチアゾリル、オキソテトラヒドロチアゾロピリジニル、ジヒドロシクロペンタピリミジニル又はテトラヒドキナゾリニルから選択され、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、 $(R^7R^8N)CO$ 、 R^7R^8N 、フェニル、イミダゾリル及びアルキルイミダゾリルから選択される0~3個の置換基で置換されており、

R^7 が、水素、アルキル、若しくはフェニルから選択され、

R^8 が、水素若しくはアルキルから選択されるか、

又は一緒になった R^7R^8N が、アゼチジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、若しくはモルホリニルである]

の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

式I

10

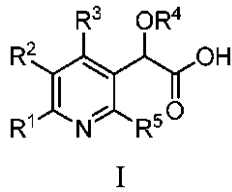
20

30

40

50

【化 3】



[式中:]

R^1 が、水素、アルキル、又はシクロアルキルから選択され、

R^2 が、1個の R^6 置換基で置換され且つ0~3個のハロ又はアルキル置換基でも置換されているテトラヒドロイソキノリニルであり、

R^3 が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、又はホモモルホリニルから選択され、且つシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0~3個の置換基で置換されており、

R^4 が、アルキル又はハロアルキルから選択され、

R^5 が、アルキルであり、

R^6 が、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ピリドピリミジニルから選択され、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ及び R^7R^8N から選択される0~3個の置換基で置換されており、

R^7 及び R^8 が、それぞれ独立して水素若しくはアルキルから選択されるか、又は一緒になった R^7R^8N が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、若しくはモルホリニルである]

の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R^1 が、水素、アルキル、又はシクロアルキルから選択され、

R^2 が、1個の R^6 置換基で置換され且つ0~3個のハロ又はアルキル置換基でも置換されているテトラヒドロイソキノリニルであり、

R^3 が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、又はホモモルホリニルから選択され、且つシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0~3個の置換基で置換されており、

R^4 が、アルキル又はハロアルキルから選択され、

R^5 が、アルキルであり、

R^6 が、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ピリドピリミジニルから選択され、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びジアルキルアミノから選択される0~3個の置換基で置換されている、

請求項9に記載の化合物。

【請求項 11】

治療量の請求項1に記載の化合物及び薬学的に許容される担体を含む、HIV感染を処置するのに有用な組成物。

【請求項 12】

ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV出芽又は成熟阻害剤、及びHIVインテグラーゼ阻害剤から選択される、AIDS又はHIV感染の処置に使用される少なくとも1種の他の薬剤の治療有効量、並びに薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項11に記載の組成物。

【請求項 13】

他の薬剤が、ドルテグラビルである、請求項12に記載の組成物。

【請求項 14】

10

20

30

40

50

必要のある患者に、治療有効量の請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む、HIV感染を処置する方法。

【請求項15】

ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV出芽又は成熟阻害剤、及びHIVインテグラーゼ阻害剤から選択される、AIDS又はHIV感染の処置に使用される少なくとも1種の他の薬剤の治療有効量を投与するステップをさらに含む、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

他の薬剤が、ドルテグラビルである、請求項15に記載の方法。

10

【請求項17】

他の薬剤が、請求項1に記載の化合物に先立って、これと同時に、又はこれに続いて患者に投与される、請求項15に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染の処置のための化合物、組成物及び方法に関する。より詳細には、本発明は、HIVの新規阻害剤、そのような化合物を含有する医薬組成物及びHIV感染の処置におけるこれらの化合物の使用方法を提供する。本発明はまた、後述する化合物の製造方法にも関する。

20

【背景技術】

【0002】

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は、免疫系が破壊されること及び生命を脅かす日和見感染を撃退することができないことを特徴とする致死性の疾患である、後天性免疫不全症候群(AIDS)の原因となる病原体であると判明している。最近の統計では、世界中で推定3530万人もの人々が、そのウイルスに感染していることが示されている(UNAIDS: Report on the Global HIV/AIDS Epidemic, 2013)。すでに感染している多数の個体に加えて、ウイルスは拡散し続けている。2013年からの概算値は、その年だけで340万人に近い新たな感染者が指摘されている。同年には、HIV及びAIDSに関連したおよそ160万人の死亡者が出た。

【0003】

30

HIV感染個体に対する現在の治療法は、承認抗レトロウイルス剤の組合せからなる。24を超える薬物が、単剤として又は合剤(fixed dose combination)として若しくは単回錠剤レジメンとしてのいずれかで、HIV感染に対して現在承認されているが、後者の二剤は2~4の承認薬剤を含有する。これらの薬剤は、幾つかの異なるクラスに属するが、ウイルス複製サイクル時のウイルス酵素又はウイルスタンパク質の機能のいずれかを標的とする。したがって、薬剤は、ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤(NRTI)、非ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤(NNRTI)、プロテアーゼ阻害剤(PI)、インテグラーゼ阻害剤(INI)、侵入阻害剤(一方のマラビロクは宿主CCR5タンパク質を標的とし、他方のエンフュービルタイドは、ウイルスgp160タンパク質のgp41領域を標的とするペプチドである)のいずれかとして分類される。加えて、抗ウイルス活性を有さない薬物動態エンハンサーが、すなわち、コピシタット、商品名TYBOST(商標)(コピシタット)錠剤の商品名でGilead Sciences, Inc.から入手可能であり、ブースティングの利点を受けることが可能な特定の抗レトロウイルス剤(ARV)との組合せでの使用が最近承認された。

40

【0004】

米国において、組合せ治療は広く利用可能であり、HIVに関連した死者数は劇的に減少した(Palella, F. J.; Delany, K. M.; Moorman, A. C.; Loveless, M. O.; Furher, J.; Satten, G. A.; Aschman, D. J.; Holmberg, S. D. N. Engl. J. Med. 1998, 338, 853~860)。

【0005】

残念なことに、全ての患者が応答する訳ではなく、この療法に多くが失敗している。実

50

際に、当初の試験では、およそ30～50%の患者が、抑制的組合せにおける少なくとも1つの薬物に最終的に失敗することが示唆されている。ほとんどの症例における治療の失敗は、ウイルスの抵抗性の出現により引き起こされる。ウイルスの抵抗性は、ウイルスポリメラーゼに関係する比較的高いウイルス変異率とあいまった、感染経過中のHIV-1の複製速度によって、及びHIV感染個体による処方薬の服用遵守の欠落によって、引き起こされる。明らかに、新規抗ウイルス剤には、好ましくは現在の承認薬物にすでに耐性であるウイルスに対して活性を有するものが必要である。他の重要な要素としては、改善された安全性及び多くの現在の承認薬物よりも利便性のある用法が挙げられる。

【0006】

HIV複製を阻害する化合物が開示されている。例えば、以下の特許出願を参照されたい： WO2007131350、WO2009062285、WO2009062288、WO2009062289、WO2009062308、WO201013034、WO2010130842、WO2011015641、WO2011076765、WO2012033735、WO2013123148、WO2013134113、WO2014164467、WO2014159959、及びWO2015126726。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

当技術分野において現在必要とされるものは、新規であり且つHIVの処置において有用であるさらなる化合物である。さらに、このような化合物は、例えば、それらの作用機序、結合、阻害効力、標的選択性、溶解性、安全性プロファイル、又はバイオアベイラビリティのうちの1つ以上に関して医薬的使用に有利性を提供し得ることが望ましい。この

20

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、それらの薬学的に許容される塩を含めて式Iの化合物、さらに医薬組成物、並びにHIVの阻害及びHIV又はAIDSに感染したものの処置におけるそれらの使用を包含する。

【0009】

本発明によって、新規であり且つHIVの処置において有用である化合物を提供することが今後可能である。さらに、本発明の化合物は、例えば、それらの作用機序、結合、阻害効力、標的選択性、溶解性、安全性プロファイル、又はバイオアベイラビリティのうちの1つ以上に関して医薬的使用に有利性を提供し得る。

30

【0010】

本発明はまた、それらの薬学的に許容される塩を含めて、本発明の化合物、並びに薬学的に許容される担体、賦形剤、及び/又は希釈剤を含む医薬組成物も提供する。

【0011】

加えて、本発明は、治療有効量の本発明の化合物を患者に投与するステップを含むHIV感染の処置方法を提供する。

【0012】

また、本発明による、本発明の化合物の製造方法も提供される。

【0013】

本発明は、これら並びに、後述するその他の重要な目標を対象とする。

40

【発明を実施するための形態】

【0014】

他に特に規定がなければ、これらの用語は、以下の意味を有する。

【0015】

「アルキル」とは、1～10個の炭素、好ましくは1～6個の炭素で構成される直鎖又は分枝鎖飽和炭化水素を意味する。

【0016】

「アルケニル」とは、少なくとも1つの二重結合を有し且つ0～3個のハロ基又はアルコキシ基で任意選択で置換されている、2～10個の炭素で構成される直鎖又は分枝鎖アルキ

50

ル基を意味する。

【0017】

「アルキニル」とは、少なくとも1つの三重結合を含有し且つ0～3個のハロ基又はアルコキシ基で任意選択で置換されている、2～10個の炭素、好ましくは2～6個の炭素で構成される直鎖又は分枝鎖アルキル基を意味する。

【0018】

「アリール」とは、縮合しているか及び/又は結合しているか並びにその少なくとも1つ又は組合せが芳香族である1～3環で構成される炭素環式基を意味する。非芳香族炭素環式部分は、存在するとき、 $C_3 \sim C_7$ アルキル基で構成されることになる。芳香族基の例としては、それらに限定されないが、インダニル、インデニル、ナフチル、フェニル、テトラヒドロナフチル及びシクロプロピルフェニルが挙げられる。アリール基は、この基中の置換可能な任意の炭素原子を介して親構造に結合することができる。

10

【0019】

「アリールアルキル」とは、1～2個のアリール基に結合し且つアルキル基部分を介して親構造に連結している $C_1 \sim C_5$ アルキル基である。例としては、それらに限定されないが、 $n=1 \sim 5$ である $-(CH_2)_nPh$ 、 $-CH(CH_3)Ph$ 、 $-CH(Ph)_2$ が挙げられる。

【0020】

「アリールオキシ」とは酸素により親構造に結合しているアリール基である。

【0021】

「シクロアルキル」とは、3～7個の炭素で構成される単環式環系を意味する。

20

【0022】

「ハロ」には、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードが含まれる。

【0023】

「ハロアルキル」及び「ハロアルコキシ」には、モノハロからパーハロ(perhalo)までの全てのハロゲン化異性体が含まれる。

【0024】

「ヘテロアリール」とは、以下に定義する複素環式基のサブセットであり、1～3環で構成され、この場合、その少なくとも1つ又は組合せが芳香族であり、当該芳香族基が酸素、窒素又は硫黄から選択される少なくとも1個の原子を含有する。

30

【0025】

「ヘテロシクリル又は複素環式」とは、炭素、並びに酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される少なくとも1つの他の原子で構成される1～3個の環の環式基を意味する。当該環は、それらの1つ又はそれらの組合せが芳香族であるという選択肢とともに、直接の結合又はスピロ結合を介して架橋、縮合及び/又は結合することができる。例としては、それらに限定されないが、アザインドール、アザインドリン、アゼチジン、ベンゾイミダゾール、ベンゾジオキサリル(bezodioxolyl)、ベンゾイソチアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾチオフエン、ベンゾオキサゾール、カルバゾール、クロマン、ジハロベンゾジオキサリル、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾ[1,4]オキサジン、1-3-ジヒドロベンゾ[c]チオフエン2,2-ジオキシド、2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール1,1-ジオキシド、3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン及びその位置異性体変異体、6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン及びその位置異性体変異体、フラニルフェニル、イミダゾール、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、インダゾール、インドール、インドリン、イソキノリン、イソキノリノン、イソチアゾリジン、1,1-ジオキシド、モルホリン、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、オキサジアゾール-フェニル、オキサゾール、フェニルアズチジン(phenylaztidine)、フェニルインダゾール、フェニルピペリジン、フェニルピペリジン、フェニルオキサゾール、フェニルピロリジン、ピペリジン、ピリジン、ピリジニルフェニル、ピリジニルピロリジン(pyridinylpyrrolidine)、ピリミジン、ピリミジニルフェニル、ピラゾール-フェニル、ピロリジン、ピロリジン-2-オン、1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン及びその位置異性体変異体、ピロール、5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン及び

40

50

その位置異性体変異体、キナゾリン、キノリン、キノキサリン、テトラヒドロイソキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン、テトラヒドロキノリン、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン、

1,2,5-チアジアゾリジン1,1-ジオキシド、チオフェン、チオフェニルフェニル、トリアゾール又はトリアゾロンである。特に明記しない限り、複素環式基は、安定な化合物をもたらす、当該基中の適切な任意の原子を介して親構造に結合することができる。

【0026】

留意されたい複素環式の例のサブセットには位置異性体が包含されることが理解される。例えば、「アザインドール」とは、以下の位置異性体のいずれかを指す:1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン、及び1H-ピロロ[3,2-b]ピリジンである。加えて、例えば、「5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン及びその位置異性体変異体」におけるような「位置異性体変異体」表記はまた、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、7H-ピロロ[2,3-c]ピリダジン、1H-ピロロ[2,3-d]ピリダジン、5H-ピロロ[3,2-c]ピリダジン、及び5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジンを包含することになる。同様に、6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン及びその位置異性体変異体は、6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン及び6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-c]ピリダジンを包含することになる。「位置異性体変異体」表記を欠いていても、本特許請求の範囲の範囲を記載された例のみにいかようにも限定するものではないということも理解されよう。

【0027】

「ヘテロシクリルアルキル」とは、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基を介して親構造に結合しているヘテロシクリル部分である。例としては、それらに限定されないが、 $-(CH_2)_n-R^Z$ 又は $-CH(CH_3)-(R^Z)$ (式中、 $n=1 \sim 5$ であり、 R^Z はベンゾイミダゾール、イミダゾール、インダゾール、イソオキサゾール、フェニル-ピラゾール、ピリジン、キノリン、チアゾール、トリアゾール、トリアゾロン、オキサジアゾールから選択される)が挙げられる。

【0028】

炭化水素部分(例えばアルコキシ)をともなう用語には、示された数の炭素原子を有する炭化水素部分について直鎖及び分枝鎖異性体が含まれる。

【0029】

結合及び位置的結合関係は、有機化学の当業者によって理解される通り、安定である。

【0030】

括弧でくくられた用語(Parenthetical term)、及び複数の括弧でくくられた用語(multiparenthetical term)は、当業者に対して結合関係を明確化するように意図されている。例えば、((R)アルキル)のような用語は、置換基Rでさらに置換されているアルキル置換基を意味する。

【0031】

複数環系(例えば二環式環系)上の様々な位置で結合するように化学的に描かれることにより図示されている置換基は、その置換基が付加するように描かれる環に結合すると意図されている。括弧でくくられた用語、及び複数の括弧でくくられた用語は、当業者に対して結合関係を明確化するように意図されている。例えば、((R)アルキル)のような用語は、置換基Rでさらに置換されているアルキル置換基を意味する。

【0032】

式Iの化合物を少なくとも1種の抗HIV剤とともに投与することをいう「組合せ」、「同時投与」、「併用」及び類似の用語は、AIDS及びHIV感染の分野における当業者によって理解される通り、構成成分が組合せ抗レトロウイルス療法又は高活性抗レトロウイルス療法(「HAART」)の一部であることを意味する。

【0033】

「治療上有効」とは、AIDS及びHIV感染の分野における当業者によって理解されている通り、患者に効果をもたらすのに必要とされる薬剤の量を意味する。一般に、処置の目標は、ウイルス量の抑制、免疫機能の回復及び保存、生活の質の改善、並びにHIV関連の罹患率及び死亡率の低下である。

10

20

30

40

50

【0034】

「患者」とは、HIVウイルスに感染したヒトを意味する。

【0035】

「処置」、「療法」、「レジメン」、「HIV感染」、「ARC」、「AIDS」、及び関連用語は、AIDS及びHIV感染の分野における当業者によって理解されている通り使用される。

【0036】

本明細書において特記されていない用語は、通常当技術分野で理解され及び受け入れられる意味を有するものとする。

【0037】

本発明は、本発明の化合物の薬学的に許容される全ての塩形態を含む。薬学的に許容される塩とは、対イオンが化合物の生理学的活性又は毒性に顕著に寄与せず、したがって薬理的等価物として機能する。これらの塩は、市販の試薬を用いる通常の有機化学的技法に従って製造することができる。一部のアニオン性塩形態としては、酢酸塩、アシストレート(acistrate)、ベシル酸塩、臭化物塩、塩化物塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコウロン酸塩(glucouronate)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヨウ化物塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシレート、硝酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシレート、及びキシナホ酸塩(xinofoate)が挙げられる。一部のカチオン性塩の形態としては、アンモニウム、アルミニウム、ベンザチン、ビスマス、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、リチウム、マグネシウム、メグルミン、4-フェニルシクロヘキシルアミン、ピペラジン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、及び亜鉛が挙げられる。

10

20

【0038】

本発明の一部の化合物は、立体異性体形態で存在する。本発明は、エナンチオマー及びジアステレオマーを含めて化合物の全ての立体異性体形態を含む。立体異性体を製造及び分離する方法は、当技術分野において知られている。本発明は化合物の全ての互変異性体形態を含む。本発明はアトロブ異性体及び回転異性体を含む。

【0039】

本発明は本発明の化合物中に存在する原子の全ての同位体を含むものとする。同位体は、同じ原子番号を有するが、質量数の異なる原子を含む。一般的な例によれば、限定されないが、水素の同位体は重水素及びトリチウムを含む。炭素の同位体は ^{13}C 及び ^{14}C を含む。同位体標識した本発明の化合物は、一般に、当業者に知られる従来技法により又は本明細書に記載のものに類似の方法により、普通に用いられる非標識の試薬の代わりに適当な同位体標識した試薬を使用して、調製することができる。このような化合物は、例えば生物学的活性を決定する際の標準物質及び試薬として、多様な潜在的用途を有することができる。安定同位体の場合、このような化合物は生物学的、薬理的又は薬物動態学的な特性を好都合に改変する可能性を有することができる。

30

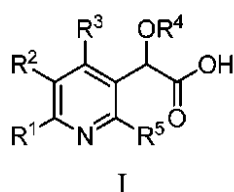
【0040】

本発明の一態様では、式I:

【0041】

【化1】

40



[式中:]

R^1 は、水素、アルキル、又はシクロアルキルから選択され、

R^2 は、1個の R^6 置換基で置換され且つ0~3個のハロ又はアルキル置換基でも置換されて

50

いるテトラヒドロイソキノリニルであり、

R^3 は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、又はホモモルホリニルから選択され、且つシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0~3個の置換基で置換されており、

R^4 はアルキル又はハロアルキルから選択され、

R^5 はアルキルであり、

R^6 は、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキソテトラヒドロベンゾチアゾリル、オキソテトラヒドロチアゾロピリジニル、ジヒドロシクロペンタピリミジニル、テトラヒドキナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ピリドピリミジニルから選択され、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、 $(R^7R^8N)CO$ 、 R^7R^8N 、フェニル、イミダゾリル及びアルキルイミダゾリルから選択される0~3個の置換基で置換されており、

R^7 は、水素、アルキル、若しくはフェニルから選択され、

R^8 は、水素若しくはアルキルから選択されるか、

又は一緒になった R^7R^8N は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、若しくはモルホリニルである]

の化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。リミダゾリル。

【0042】

式Iの特定の化合物について、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 を含めて、可変置換基の任意の例の範囲は、可変置換基の他の任意の例の範囲とは独立して使用することができる。したがって、本発明は様々な態様の組合せを含む。

【0043】

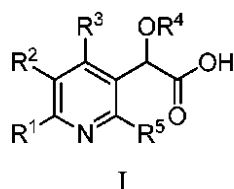
本発明の一態様では、 R^2 は、1個の R^6 置換基で置換されているテトラヒドロイソキノリニルである。本発明の一態様では、 R^3 は、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0~3個の置換基で置換されているピペリジニルである。本発明の一態様では、 R^3 は、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0~3個の置換基で置換されているピペリジニルである。本発明の一態様では、 R^6 は、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、又はテトラゾリルであり、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、 $(R^7R^8N)CO$ 、 R^7R^8N 、フェニル、イミダゾリル及びアルキルイミダゾリルから選択される0~3個の置換基で置換されている。本発明の一態様では、 R^6 は、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、又はピラジニルであり、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、 $(R^7R^8N)CO$ 、 R^7R^8N 、フェニル、イミダゾリル及びアルキルイミダゾリルから選択される0~3個の置換基で置換されている。本発明の一態様では、 R^6 は、テトラヒドキナゾリニル、オキソテトラヒドロベンゾチアゾリル、オキソテトラヒドロチアゾロピリジニル、ジヒドロシクロペンタピリミジニル、又はテトラヒドキナゾリニルであり、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、 $(R^7R^8N)CO$ 、 R^7R^8N 、フェニル、イミダゾリル及びアルキルから選択される0~3個の置換基で置換されている。

【0044】

本発明の一態様では、式I:

【 0 0 4 5 】

【 化 2 】



[式 中 :

R^1 は、水素、アルキル、又はシクロアルキルから選択され、

R^2 は、1個の R^6 置換基で置換され且つ0~3個のハロ又はアルキル置換基でも置換されているテトラヒドロイソキノリニルであり、

R^3 は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、又はホモモルホリニルから選択され、且つシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0~3個の置換基で置換されており、

R^4 はアルキル又はハロアルキルから選択され、

R^5 はアルキルであり、

R^6 は、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキソテトラヒドロベンゾチアゾリル、オキソテトラヒドロチアゾロピリジニル、ジヒドロシクロペンタピリミジニル又はテトラヒドキナゾリニルから選択され、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、 $(R^7R^8N)CO$ 、 R^7R^8N 、フェニル、イミダゾリル及びアルキルイミダゾリルから選択される0~3個の置換基で置換されており、

R^7 は、水素、アルキル、若しくはフェニルから選択され、

R^8 は、水素若しくはアルキルから選択されるか、

又は一緒になった R^7R^8N は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、若しくはモルホリニルである]

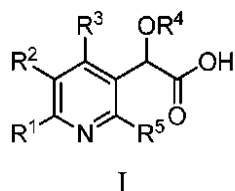
の化合物、又はその薬学的に許容されるその塩が提供される。

【 0 0 4 6 】

本発明の一態様では、式I:

【 0 0 4 7 】

【 化 3 】



[式 中 :

R^1 は、水素、アルキル、又はシクロアルキルから選択され、

R^2 は、1個の R^6 置換基で置換され且つ0~3個のハロ又はアルキル置換基でも置換されているテトラヒドロイソキノリニルであり、

R^3 は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、又はホモモルホリニルから選択され、且つシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0~3個の置換基で置換されており、

R^4 はアルキル又はハロアルキルから選択され、

R⁵はアルキルであり、

R⁶は、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ピリドピリミジニルから選択され、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ及びR⁷R⁸Nから選択される0～3個の置換基で置換されており、

R⁷及びR⁸は、それぞれ独立して水素若しくはアルキルから選択されるか、又は一緒になったR⁷R⁸Nは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、若しくはモルホリニルである]

の化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0048】

本発明の一態様では、R¹は、水素、アルキル、又はシクロアルキルから選択され、R²は、1個のR⁶置換基で置換され且つ0～3個のハロ又はアルキルの置換基でも置換されているテトラヒドロイソキノリニルであり、R³は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、又はホモピペラジニル、又はホモモルホリニルから選択され、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びハロアルコキシから選択される0～3個の置換基で置換されており、R⁴は、アルキル又はハロアルキルから選択され、R⁵は、アルキルであり、且つR⁶は、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ピリドピリミジニルから選択され、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、及びジアルキルアミノから選択される0～3個の置換基で置換されている。

【0049】

本発明の一態様では、治療量の式Iの化合物及び薬学的に許容される担体を含む、HIV感染を処置するのに有用な組成物が提供される。本発明の一態様では、組成物は、ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV出芽又は成熟阻害剤、及びHIVインテグラーゼ阻害剤から選択される、AIDS又はHIV感染の処置に使用される少なくとも1種の他の薬剤の治療有効量、並びに薬学的に許容される担体をさらに含む。本発明の一態様では、他の薬剤はドルテグラビルである。

【0050】

本発明の一態様では、その必要のある患者に、治療有効量の式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む、HIV感染を処置する方法が提供される。本発明の一態様では、方法は、ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV出芽又は成熟阻害剤、及びHIVインテグラーゼ阻害剤から選択される、AIDS又はHIV感染の処置に使用される少なくとも1種の他の薬剤の治療有効量を投与するステップをさらに含む。本発明の一態様では、他の薬剤はドルテグラビルである。本発明の一態様では、他の薬剤は式Iの化合物に先立って、これと同時に、又はこれに続いて患者に投与される

【0051】

本発明による好ましい化合物としては以下が挙げられる：

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(4-フェニルチアゾール-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(5-フェニルチアゾール-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ

イソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(5-フルオロピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(5-フルオロ-6-メチルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

10

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(6-メチルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(2,6-ジメトキシピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

20

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(5-クロロピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(5-シアノピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

30

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(5-メチルピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(4-フェニルピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-メトキシピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

40

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(4-ホルキノピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(4-カルバモイル-6-フェニルピリダジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

50

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;及び

(S)-2-(6-(5-(tert-ブトキシ(カルボキシ)メチル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ニコチン酸

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(6-フェニルピリダジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(4-シアノピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(6-クロロピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(5-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-エチルピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(5-エチルピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4,6-ジモルホリノ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(5-フェニルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;

10

20

30

40

50

- (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;
- (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;
- (S)-2-(5-(2-(6-アミノピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸;
- (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(6-シクロプロピルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸; 10
- (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(2-イソプロピル-6-メチルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;
- (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(ピラジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;
- (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(ピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;
- (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸; 20
- (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;
- (S)-2-(5-(2-(6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸;
- (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(6-メトキシ-5-メチルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸; 30
- (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(6-(メトキシメチル)ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;
- (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;
- (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(6-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸; 40
- (S)-2-(5-(2-(5-アミノ-6-クロロピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸;
- (S)-2-(5-(2-(6-アミノ-5-メチルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸;
- (S)-2-(5-(2-(2-アミノ-6-メトキシピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸;
- (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(5-メトキシ-2-(

メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(5,6-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(2-シクロプロピルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(5-(2-(2-アミノ-6-メチルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(6-メトキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(2-(メチルチオ)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(6-(tert-ブチルアミノ)-2-メチルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(6-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(5-(2-(2-アミノ-6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸;

(S)-2-(5-(2-(2-アミノピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(4-シアノ-6-フェニルピリダジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(6-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;及び

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(チアゾール-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;

又はそれらの薬学的に許容される塩。

【0052】

本発明による他の好ましい化合物としては以下が挙げられる:

(S)-2-(5-(2-(1,6-ナフチリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸;

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(キノキサリン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(5-(2-(6-プロモキナゾリン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ

10

20

30

40

50

) 酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(キナゾリン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(7-メトキシキナゾリン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(6-フルオロキナゾリン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(キナゾリン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(5-(2-(1,7-ナフチリジン-8-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(3',4'-ジヒドロ-1'H-[1,2'-ビイソキノリン]-6'-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(2-(トリフルオロメチル)キノリン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(7-メトキシキナゾリン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(6-メトキシキナゾリン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(4-クロロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(6-フルオロキナゾリン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(3-メチルキノキサリン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸；

(S)-2-(5-(2-(1,5-ナフチリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸；及び

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(7-クロロキナゾリン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸

又はそれらの薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【0053】

本明細書に記載の本発明の化合物は、医薬組成物として通常は投与することができる。これらの化合物は、治療有効量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体で構成されるとともに、従来の賦形剤及び/又は希釈剤を含有してもよい。治療有効量とは、意味のある患者効果を提供するのに必要な量である。薬学的に許容される担体は、許容される安全性プロファイルを有する従来知られる担体である。組成物には、カプセル剤、錠剤、ロゼンジ剤、及び散剤、並びに液体懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤、及び液剤を含めて、全ての通常の固体形態及び液体形態が包含される。組成物は、利用可能な製剤技法、並びに組成物に一般に使用される賦形剤(例えば結合剤及び湿潤剤)及びビヒクル(例えば水及びアルコール)を使用して製造される。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、17版、Mack Publishing Company、Easton、PA(1985)を参照されたい。

10

【0054】

投与単位で通常製剤される固体組成物、及び用量あたり有効成分を約1~1000ミリグラム(「mg」)供給する組成物が、典型的である。用量の一部の例としては、1mg、10mg、100mg、250mg、500mg及び1000mgである。一般に、他の抗レトロウイルス剤は、臨床的に使用されるそのクラスの薬剤と類似の単位範囲に存在する。通常は、これは約0.25~1000mg/単位である。

【0055】

液体組成物は、通常、投与単位範囲にある。一般に、液体組成物は、約1~100ミリグラム毎ミリリットル(「mg/mL」)の単位用量範囲にある。用量の一部の例としては、1mg/mL、10mg/mL、25mg/mL、50mg/mL、及び100mg/mLである。一般に、他の抗レトロウイルス剤は、臨床的に使用されるそのクラスの薬剤と類似の単位範囲に存在する。通常は、これは約1~100mg/mLである。

20

【0056】

本発明は、従来の全ての投与方法を包含し、経口及び非経口の方法が好ましい。一般に、用法は、臨床的に使用される他の抗レトロウイルス剤に類似する。通常は、1日用量は1日体重1キログラム当たり約1~100ミリグラム(「mg/kg」)である。一般に、より多くの化合物が経口で必要であり、より少ない化合物が非経口で必要である。しかしながら、特定の用法は妥当な医療上の判断を使用して医師により決定される。

30

【0057】

本発明の化合物はHIVに対して活性を有することが望ましい。したがって、本発明の別の態様は、薬学的に許容される担体、賦形剤及び/又は希釈剤とともに、治療有効量の式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む、ヒト患者においてHIV感染を処置する方法である。

【0058】

本発明はまた、本発明の化合物が、組合せ療法で与えられる方法も包含する。すなわち、化合物は、AIDS及びHIV感染を処置する上で有用な他の薬剤と併せて、しかしそれとは別に、使用できる。化合物はまた、化合物と1種以上の他の薬剤とが合剤(FDC)中に物理的に一緒に存在している、組合せ療法で使用できる。このような薬剤の一部として、HIV付着阻害剤、CCR5阻害剤、CXCR4阻害剤、HIV細胞融合阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIVヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、HIV非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、出芽及び成熟阻害剤、HIVキャプシド阻害剤、抗感染剤、及び例えばPD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、抗体等などの免疫調節剤、が挙げられる。これらの組合せ方法では、式Iの化合物は、一般に、他の薬剤と併せて1日当たり約1~100mg/kg体重の1日用量で与えられる。他の薬剤は、治療に使用される量で与えられることになる。しかしながら、特定の用法は妥当な医療上の判断を使用して医師により決定される。

40

【0059】

ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤の例として、アバカビル、ジダノシン、エムトリシタビン(emtricitabine)、ラミブジン、スタブジン、テノホビル、ザルシタビン、及びジ

50

ドブジンが挙げられる。

【 0 0 6 0 】

非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤の例として、デラビルジン、エファビレンツ、エトラビリン(etravirine)、ネビラピン、及びリルピビリン(rilpivirine)が挙げられる。

【 0 0 6 1 】

HIVプロテアーゼ阻害剤の例として、アンブレナビル、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンブレナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、及びチプラナビルが挙げられる。

【 0 0 6 2 】

HIV融合阻害剤の例はエンフビルチド又はT-1249である。

10

【 0 0 6 3 】

HIV侵入阻害剤がマラビロクである。

【 0 0 6 4 】

HIVインテグラーゼ阻害剤の例として、ドルテグラビル(dolutegravir)、エルビテグラビル(elvitegravir)、又はラルテグラビル(raltegravir)が挙げられる。

【 0 0 6 5 】

HIV付着阻害剤の例はホステムサビル(fostemsavir)である。

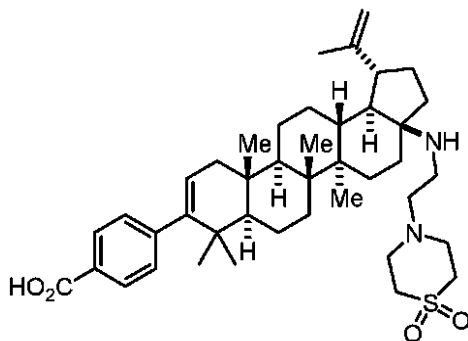
【 0 0 6 6 】

HIV成熟阻害剤の例はBMS-955176であり、以下の構造

【 0 0 6 7 】

20

【 化 4 】



30

を有する。

【 0 0 6 8 】

したがって、上に記載のように、本明細書で企画されているのは、AIDS処置に有用な1種以上の薬剤と一緒に式Iの化合物を組み合わせることである。例えば、本発明の化合物は、曝露前の時期及び/又は曝露後の時期のいずれにせよ、有効量のAIDS抗ウイルス剤、免疫調節剤、抗感染剤、又はワクチン、例えば以下の非限定的表：

【 0 0 6 9 】

【表 1】

抗ウイルス剤

| 薬物名 | 製造業者 | 指示 | |
|--|---------------------------------|---|----|
| リルピビリン(Rilpivirine) | Tibotec | HIV感染、AIDS、ARC (非ヌクレオシド逆転写酵素 阻害剤) | 10 |
| COMPLERA(登録商標) | Gilead | HIV感染、AIDS、 ARC; エムトリシタビン、リル ピビリン、及びテノホビルジ ソプロキシルフマレートと組 合せ | 20 |
| 097 | Hoechst/Bayer | HIV感染、 AIDS、ARC (非ヌクレオシド逆転写酵素 (RT)阻害剤) | 30 |
| アンプレナビル(Amprenavir) 141 W94 GW 141 | Glaxo Wellcome | HIV感染、 AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤) | |
| アバカビル (Abacavir)(1592U89) GW 1592 | Glaxo Wellcome | HIV感染、 AIDS、ARC (RT阻害剤) | 40 |
| アセマンナン(Acemannan) | Carrington Labs (Irving, TX) | ARC | |

| | | | |
|--|--|-------------------------|----|
| アシクロビル(Acyclovir) | Burroughs Wellcome | HIV感染、AIDS、 ARC | |
| AD-439 | Tanox Biosystems | HIV感染、AIDS、 ARC | |
| AD-519 | Tanox Biosystems | HIV感染、AIDS、 ARC | 10 |
| アデホビルジピボキシル (Adefovir dipivoxil) | Gilead Sciences Ethigen | HIV感染 ARC、PGL | |
| AL-721 | (Los Angeles, CA) | HIV陽性、AIDS | |
| | | | 20 |
| アルファインターフェロン (Alpha Interferon) | Glaxo Wellcome | カポジ肉腫、 レトロビルと組合せでHIV | |
| アンサマイシン(Ansamycin) | Adria Laboratories | ARC | |
| LM 427 | (Dublin, OH) Erbamont | | |
| | (Stamford, CT) | | 30 |
| pH不安定アルファ異常イン ターフェロンを中和する抗体 (Antibody which Neutralizes pH Labile alpha aberrant Interferon) | Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD) | AIDS、ARC | |
| | | | 40 |
| AR177 | Aronex Pharm | HIV感染、AIDS、 ARC | |
| ベータ-フルオロ-ddA(Beta- fluoro-ddA) | Nat'l Cancer Institute | AIDS関連疾患 | |

| | | | |
|--|---|-------------------------------|----|
| CI-1012 | Warner-Lambert | HIV-1 感染 | |
| シドフォビル(Cidofovir) | Gilead Science | CMV網膜炎、 ヘルペス、パピローマウイルス | |
| 硫酸カードラン(Curdlan sulfate) | AJI Pharma USA | HIV感染 | 10 |
| サイトメガロウイルス免疫グロブリン(Cytomegalovirus Immune globin) | MedImmune | CMV網膜炎 | |
| サイトベン(Cytovene) | Syntex | 失明の恐れ | 20 |
| ガンシクロビル(Ganciclovir) | | CMV 周辺部CMV網膜炎 | |
| ダルナビル(Darunavir) | Tibotec- J & J | HIV感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤) | 30 |
| デルアビルジン(Delaviridine) | Pharmacia-Upjohn | HIV感染、 AIDS、ARC (RT阻害剤) | |
| 硫酸デキストラン(Dextran Sulfate) | Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan) | AIDS、ARC、HIV 陽性無症候 | 40 |
| ddC ジデオキシシチジン (Dideoxycytidine) | Hoffman-La Roche | HIV感染、AIDS、 ARC | |

| | | | |
|--|-------------------------------------|---|----|
| ddI ジデオキシイノシン (Dideoxyinosine) | Bristol-Myers Squibb | HIV感染、AIDS、 ARC; AZT/d4Tと組合せ | |
| DMP-450 | AVID (Camden, NJ) | HIV感染、 AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤) | 10 |
| エファビレンツ(Efavirenz) (DMP 266、SUSTIVA(登録 商標))(-)6-クロロ-4-(S)-シ クロプロピルエチニル-4(S)- トリフルオロ-メチル-1,4-ジヒ ドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン -2-オン、ストックリン((-)6- Chloro-4-(S)- cyclopropylethynyl-4(S)- trifluoro-methyl-1,4- dihydro-2H-3,1- benzoxazin-2-one, STOCRINE) | Bristol Myers Squibb | HIV感染、 AIDS、ARC (非ヌクレオシドRT阻害剤) | 20 |
| EL10 | Elan Corp. PLC (Gainesville, GA) | HIV感染 | 30 |
| エトラビルン(Etravirine) | Tibotec/ J & J | HIV感染、AIDS、ARC (非ヌクレオシド逆転写酵素 阻害剤) | 40 |
| ファムシクロビル (Famciclovir) | Smith Kline | 帯状疱疹、 単純ヘルペス | |

| | | | |
|---|-------------------------------------|---|----|
| GS 840 | Gilead | HIV感染、 AIDS、ARC (逆転写酵素阻害剤) | |
| HBY097 | Hoechst Marion Roussel | HIV感染、 AIDS、ARC (非ヌクレオシド逆転写酵素 阻害剤) | 10 |
| ヒペリシン(Hypericin) | VIMRx Pharm. | HIV感染、AIDS、 ARC | |
| ヒトインターフェロンベータ組 換え体(Recombinant Human Interferon Beta) | Triton Biosciences (Alameda, CA) | AIDS、カボジ肉腫、ARC | 20 |
| インターフェロンアルファ- n3(Interferon alfa-n3) | Interferon Sciences | ARC、AIDS | |
| インジナビル(Indinavir) | Merck | HIV感染、AIDS、 ARC、無症候性HIV陽性、ま たAZT/ddI/ddCと組合せて | 30 |
| ISIS 2922 | ISIS Pharmaceuticals | CMV網膜炎 | |
| KNI-272 | Nat'l Cancer Institute | HIV関連疾患 | 40 |
| ラミブジン(Lamivudine), 3TC | Glaxo Wellcome | HIV感染、 AIDS、ARC (逆転写酵素阻害剤); また AZTと組み合わせで | |

| | | | |
|---|--------------------------------------|-----------------------------------|----|
| ロブカビル(Lobucavir) | Bristol-Myers Squibb | CMV感染 | |
| ネルフィナビル(Nelfinavir) | Agouron Pharmaceuticals | HIV感染、 AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤) | 10 |
| ネビラピン(Nevirapine) | Boeheringer Ingleheim | HIV感染、 AIDS、ARC (RT阻害剤) | |
| ノバプレン(Novapren) | Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH) | HIV阻害剤 | 20 |
| ペプチドT オクタペプチド 配列(Peptide T Octapeptide Sequence) | Peninsula Labs (Belmont, CA) | AIDS | |
| トリソディウムホスホノホルメ ート(Trisodium Phosphonoformate) | Astra Pharm. Products, Inc. | CMV網膜炎、HIV感染、他の CMV感染 | 30 |
| PNU-140690 | Pharmacia Upjohn | HIV感染、 AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤) | 40 |
| プロブコール(Probucol) | Vyrex | HIV感染、AIDS | |
| RBC-CD4 | Sheffield Med. Tech (Houston, TX) | HIV感染、 AIDS、ARC | |

| | | | |
|--|---------------------------------|---------------------------------------|----|
| リトナビル(Ritonavir) | Abbott | HIV感染、 AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤) | |
| サキナビル(Saquinavir) | Hoffmann- LaRoche | HIV感染、 AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤) | 10 |
| スタブジン(Stavudine); d4T ジデヒドロデオキシチミジン (Didehydrodeoxy- Thymidine) | Bristol-Myers Squibb | HIV感染、AIDS、 ARC | 20 |
| チプラナビル(Tipranavir) | Boehringer Ingelheim | HIV感染、AIDS、ARC (プロテアーゼ阻害剤) | |
| バラシクロビル(Valaciclovir) | Glaxo Wellcome | 陰部HSV&CMV感染 | |
| ビラゾール(Virazole) リバビリן(Ribavirin) | Viratek/ICN (Costa Mesa, CA) | 無症候性HIV 陽性、LAS、ARC | 30 |
| VX-478 | Vertex | HIV感染、AIDS、 ARC | |
| ザルシタビン(Zalcitabine) | Hoffmann-LaRoche | HIV感染、AIDS、 ARC、AZTと | 40 |
| ジドブジン(Zidovudine); AZT | Glaxo Wellcome | HIV感染、AIDS、 ARC、カポジ肉腫、他の療法 と組合せ | |

| | | | |
|---|----------------------|---------------------------------|----|
| テノホビルジソプロキシル、 フマル酸塩(Tenofovir disoproxil, fumarate salt)(VIREAD(登録商標)) | Gilead | HIV感染、 AIDS、 (逆転写酵素阻害剤) | |
| EMTRIVA(登録商標) (エムトリシタビン (Emtricitabine))(FTC) | Gilead | HIV感染、 AIDS、 (逆転写酵素阻害剤) | 10 |
| COMBIVIR(登録商標) | GSK | HIV感染、 AIDS、 (逆転写酵素阻害剤) | 20 |
| コハク酸アバカビル (Abacavir succinate) (又はZIAGEN(登録商標)) | GSK | HIV感染、 AIDS、 (逆転写酵素阻害剤) | |
| REYATAZ(登録商標) (又はアタザナビル (atazanavir)) | Bristol-Myers Squibb | HIV感染 AIDs、プロテアーゼ阻害剤 | 30 |
| FUZEON(登録商標) (エンフビルチド(Enfuvirtide) 又はT-20) | Roche / Trimeris | HIV感染 AIDs、ウイルス融合阻害剤 | |
| LEXIVA(登録商標) (又はホスアンプレナビルカ ルシウム(Fosamprenavir calcium)) | GSK/Vertex | HIV感染 AIDs、ウイルスプロテアーゼ 阻害剤 | 40 |
| SELZENTRY(商標) | | | |

| | | | |
|--|----------------------|---|----|
| マラビロク(Maraviroc)、(UK 427857) | Pfizer | HIV感染 AIDs、(CCR5アンタゴニスト、 開発中) | |
| TRIZIVIR(登録商標) | GSK | HIV感染 AIDs、(3種薬品の組合せ) | 10 |
| Sch-417690(ビクリビロック (vicriviroc)) | Schering-Plough | HIV感染 AIDs、(CCR5アンタゴニスト、 開発中) | |
| TAK-652 | Takeda | HIV感染 AIDs、(CCR5アンタゴニスト、 開発中) | 20 |
| GSK 873140 (ONO-4128) | GSK/ONO | HIV感染 AIDs、(CCR5アンタゴニスト、 開発中) | |
| インテグラーゼ阻害剤 MK-0518 ラルテグラビル(Raltegravir) | Merck | HIV感染 AIDs | 30 |
| TRUVADA(登録商標) | Gilead | テノホビルジソプロキシルフ マル酸塩(VIREAD(登録商標)及びEMTRIVA(登録商標)(エムトリシタビン)の組合せ | 40 |
| インテグラーゼ阻害剤 (Integrase Inhibitor) GS917/JTK-303 エルビテグラビル | Gilead/Japan Tobacco | HIV感染 AIDs 開発中 | |

(Elvitegravir)

| | | | |
|--|-----------------------------|---|----|
| 3種薬品の組合せ(Triple drug combination) ATRIPLA(登録商標) | Gilead/Bristol-Myers Squibb | テノホビルジソプロキシルフマル酸塩(VIREAD(登録商標)), EMTRIVA(登録商標)(エムトリシタビン)、及び SUSTIVA(登録商標)(エファビレンツ)の組合せ | 10 |
|--|-----------------------------|---|----|

| | | | |
|------------------|-------------------|----------------------|----|
| FESTINAVIR(登録商標) | Oncolys BioPharma | HIV感染 AIDs 開発中 | 20 |
|------------------|-------------------|----------------------|----|

| | | | |
|---|----------|---------------|----|
| CMX-157 ヌクレオチドテノホビルの脂質複合体(Lipid conjugate of nucleotide tenofovir) | Chimerix | HIV感染 AIDs | 30 |
|---|----------|---------------|----|

| | | | |
|--|-----|---------------|----|
| GSK1349572 インテグラーゼ阻害剤 TIVICAY(登録商標) ドルテグラビル(dolutegravir) | GSK | HIV感染 AIDs | 30 |
|--|-----|---------------|----|

免疫調節剤

40

| | | |
|---------------------|------------------|--------|
| 薬物名 | 製造業者 | 指示 |
| AS-101 | Wyeth-Ayerst | AIDS |
| プロピリミン(Bropiramine) | Pharmacia Upjohn | 進行AIDS |

| | | | |
|--|---------------------------------------|--------------------------|----|
| アセマンナン(Acemannan) | Carrington Labs, Inc. (Irving, TX) | AIDS、ARC | |
| CL246,738 | Wyeth Lederle Labs | AIDS、カポジ肉腫 | |
| FP-21399 | Fuki ImmunoPharm | CD4+細胞とのHIV融合ブロッック | 10 |
| ガンマイインターフェロン (Gamma Interferon) | Genentech | ARC、TNF(腫瘍壊死因子)と 組合せで | |
| 顆粒球マクロファージコロニ ー刺激因子(Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor) | Genetics Institute Sandoz | AIDS | 20 |
| 顆粒球マクロファージコロニ ー刺激因子 | Hoechst-Roussel Immunex | AIDS | 30 |
| 顆粒球マクロファージコロニ ー刺激因子 | Schering-Plough | AIDS、 AZTと組合せ | |
| HIVコア粒子免疫刺激剤 (HIV Core Particle Immunostimulant) | Rorer | 血清陽性HIV | 40 |
| IL-2 インターロイキン- 2(Interleukin-2) | Cetus | AIDS、AZTと組合せで | |

| | | | |
|--|-------------------------------------|---------------------------|----|
| IL-2 インターロイキン-2 | Hoffman-LaRoche Immunex | AIDS、ARC、HIV、AZTと組 合せて | |
| IL-2 インターロイキン-2 (アルデスロイキン (aldeslukin)) | Chiron | AIDS、CD4細胞カウントの上 昇 | 10 |
| 免疫グロブリン静注(Immune Globulin Intravenous) (ヒト) | Cutter Biological (Berkeley, CA) | 小児AIDS、AZTと組合せて | |
| IMREG-1 | Imreg (New Orleans, LA) | AIDS、カポジ肉腫、ARC、 PGL | 20 |
| IMREG-2 | Imreg (New Orleans, LA) | AIDS、カポジ肉腫、ARC、 PGL | |
| イムチオール ジエチルジチ オカルバメート(Imuthiol Diethyl Dithio Carbamate) | Merieux Institute | AIDS、ARC | 30 |
| アルファ-2 インターフェロン(Alpha-2 Interferon) | Schering Plough | カポジ肉腫 w/AZT、AIDS | |
| メチオニン-エンケファリン (Methionine-Enkephalin) | TNI Pharmaceutical (Chicago, IL) | AIDS、ARC | 40 |
| MTP-PE ムラミルトリペプチド (Muramyl-Tripeptide) | Ciba-Geigy Corp. | カポジ肉腫 | |

| | | | |
|--|--|----------------------------|----|
| 顆粒球コロニー刺激因子 (Granulocyte Colony Stimulating Factor) | Amgen | AIDS、AZTと組合せて | |
| リムューン(Remune) | Immune Response Corp. | 免疫療法 | 10 |
| rCD4 可溶性ヒトCD4組換え体 (Recombinant Soluble Human CD4) | Genentech | AIDS、ARC | |
| rCD4-IgG ハイブリッド(hybrids) | | AIDS、ARC | 20 |
| 可溶性ヒトCD4組換え体 | Biogen | AIDS、ARC | |
| インターフェロン アルファ2a | Hoffman-La Roche | カポジ肉腫 AIDS、ARC、AZTと組合せて | 30 |
| SK&F106528 可溶性T4(Soluble T4) | Smith Kline | HIV感染 | |
| チモペンチン(Thymopentin) | Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ) | HIV感染 | 40 |
| 腫瘍壊死因子(Tumor Necrosis Factor)、TNF | Genentech | ARC、ガンマインターフェロン と組合せて | |

抗感染剤

| 薬物名 | 製造業者 | 指示 | |
|--|----------------------------|-------------------|----|
| プリマキンとのクリンダマイシン(Clindamycin with Primaquine) | Pharmacia Upjohn | PCP | |
| フルコナゾール(Fluconazole) | Pfizer | クリプトコッカス髄膜炎、カンジダ症 | 10 |
| トローチ(Pastille) ナスタチントローチ (Nystatin Pastille) | Squibb Corp. | 口腔カンジダ症の予防 | |
| Ornidyl エフロルニチン(Eflornithine) | Merrell Dow | PCP | 20 |
| ペンタミジンイセチオネート (Pentamidine Isethionate)(IM&IV) | LyphoMed (Rosemont, IL) | PCP処置 | |
| トリメトプリム(Trimethoprim) | | 抗菌 | 30 |
| トリメトプリム/スルファ (Trimethoprim/sulfa) | | 抗菌 | |
| ピリトレキシム(Piritrexim) | Burroughs Wellcome | PCP処置 | 40 |
| 吸入用ペンタミジンイセチオネート(Pentamidine Isethionate for Inhalation) | Fisons Corporation | PCP予防 | |
| スピラマイシン(Spiramycin) | Rhone-Poulenc | クリプトスポリジウム性下痢 | |

| | | | |
|--|----------------------------------|--------------------------|----|
| イトラコナゾール R51211(Intraconazole- R51211) | Janssen-Pharm. | ヒストプラズマ症、 クリプトコッカス髄膜炎 | |
| トリメトレキサート (Trimetrexate) | Warner-Lambert | PCP | 10 |
| ダウノルビシン (Daunorubicin) | NeXstar, Sequus | カポジ肉腫 | |
| ヒトエリスロポイエチン組換 え体(Recombinant Human Erythropoietin) | Ortho Pharm. Corp. | AZT療法と関連した重症貧 血 | 20 |
| ヒト成長ホルモン組換え体 (Recombinant Human Growth Hormone) | Serono | AIDS関連消耗症、悪液質 | |
| 酢酸メゲストロール (Megestrol Acetate) | Bristol-Myers Squibb | AIDSに伴う食欲不振の処置 | 30 |
| テストステロン (Testosterone) | Alza, Smith Kline | AIDS関連消耗症 | |
| 完全経腸栄養療法(Total Enteral Nutrition) | Norwich Eaton Pharmaceuticals | AIDSに関連した下痢及び吸 収不良 | 40 |

にあるものと組合せて、効果的に投与することができる。

【 0 0 7 0 】

合成方法

本発明の化合物は、以下のスキーム及び特定の実施形態のセクションにおける方法を含めて、当技術分野で知られる種々の方法により製造することができる。合成スキームにおいて示す構造番号付け及び可変要素の番号付けは、特許請求の範囲又は明細書の他の部分における構造番号付け又は可変要素の番号付けとは異なり、これらと混同してはならない。スキームにおける可変要素は、本発明の化合物の一部をどのように製造するかを単に説明するためのものである。本開示は、前述の説明例に限定されず、例は、全ての点で、限

定的ではなく例示的とみなすべきであり、前述の例よりむしろ添付の特許請求の範囲を参照すべきであり、したがって、特許請求の範囲と等価の意味及び範囲に入る全ての変法が包含されるものとする。

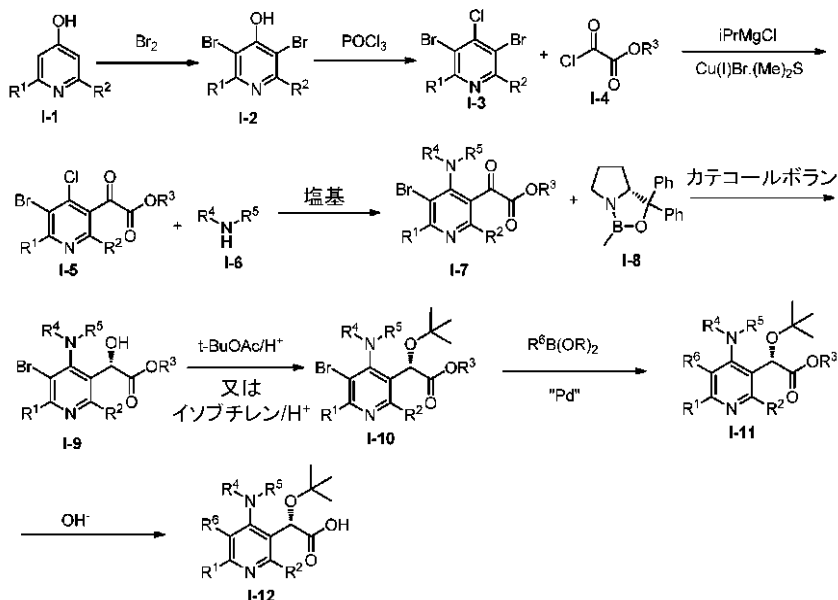
【0071】

本発明の一部の化合物は、スキームI

【0072】

【化5】

スキームI



10

20

で概略した方法によって調製することができる。

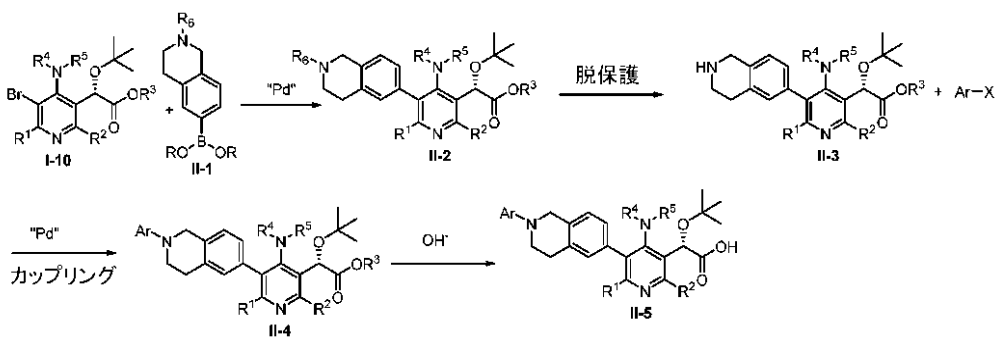
【0073】

本発明の一部の化合物は、スキームII

【0074】

【化6】

スキームII



30

40

で概略した方法によって調製することができる。

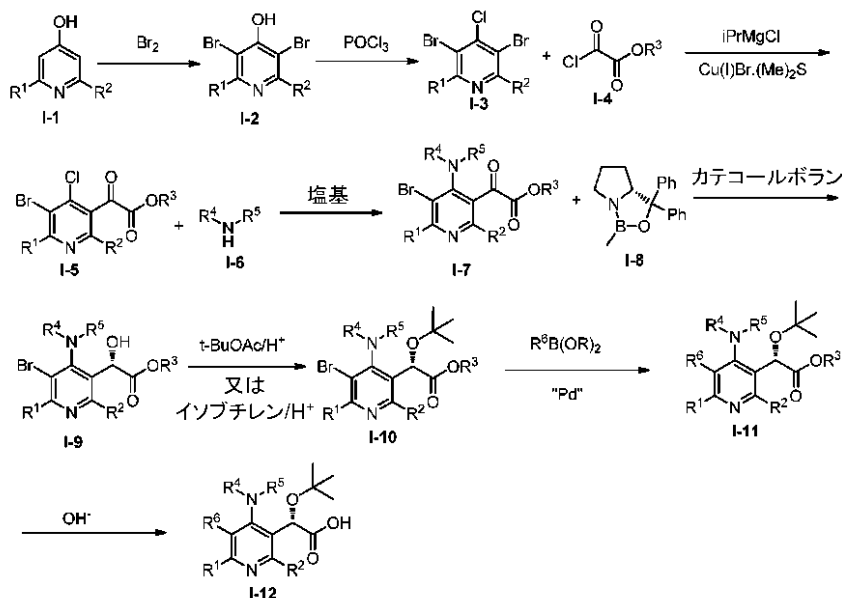
【0075】

本発明の一部の化合物は、スキームIII

【0076】

【化 7】

スキームIII



10

で概略した方法によって調製することができる。

20

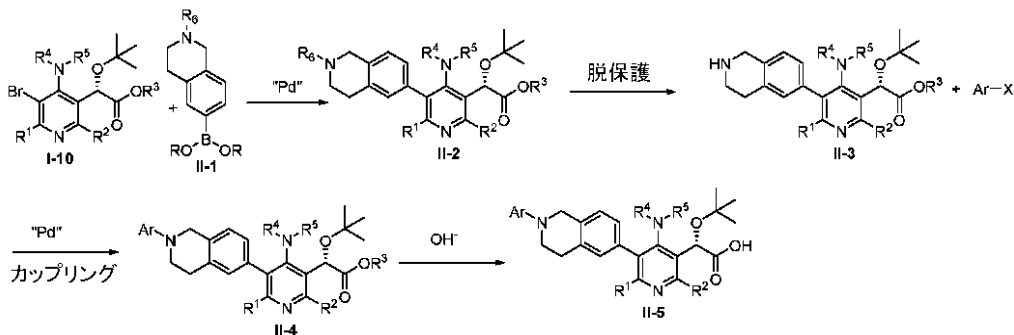
【0077】

本発明の一部の化合物は、スキームIV

【0078】

【化 8】

スキームIV



30

で概略した方法によって調製することができる。

【実施例】

【0079】

以下の実施例は単に例示として提供され、本発明の範囲に制限を加えるものと考えべきではない。

40

【0080】

様々な態様に基づく本発明の化合物は、例えば以下の特定の実施例に基づいて製造することができる。実施例において示す構造番号付け及び可変要素の番号付けは、特許請求の範囲又は本明細書の他の部分における構造番号付け又は可変要素の番号付けとは異なることがあり、これらと混同してはならない。実施例における可変要素は、本発明の化合物の一部をどのように製造するかを単に説明するためのものである。

【0081】

実施例で使用される略語は、一般に、当技術分野で使用される慣例に従う。実施例で使用される一部の特定の化学的な略語は、以下の通り定義される：「KHMDs」はカリウムビス(トリメチルシリル)アミド、「DMF」はN,N-ジメチルホルムアミド、「HATU」はO-(t-アザ

50

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ェート、「DMF」はN,N-ジメチルホルムアミド、「MeOH」はメタノール、「Ar」はアリール、「TFA」はトリフルオロ酢酸、「BOC」はt-ブトキシ炭酸、「DMSO」はジメチルスルホキシド、「h」は時間、「rt」は室温又は保持時間(文脈により決定される)、「min」は分、「EtOAc」は酢酸エチル、「THF」はテトラヒドロフラン、「Et₂O」はジエチルエーテル、「DMAP」は4-ジメチルアミノピリジン、「DCE」は1,2-ジクロロエタン、「ACN」はアセトニトリル、「DME」は1,2-ジメトキシエタン、「HATU」は(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート)、「DIEA」はジイソプロピルエチルアミンである。

【0082】

本明細書で使用される、ある特定の他の略語は、以下の通り定義される:「1×」は1回、「2×」は2回、「3×」は3回、「°」は摂氏度、「eq」は当量又は複数の当量、「g」はグラム又は複数のグラム、「mg」はミリグラム又は複数のミリグラム、「L」はリットル又は複数のリットル、「mL」はミリリットル又は複数のミリリットル、「μL」はマイクロリットル又は複数のマイクロリットル、「N」は規定、「M」はモル濃度、「mmol」はミリモル又は複数のミリモル、「min」は分(minute)又は複数の分(minutes)、「h」は時間(hour)又は複数の時間(hours)、「rt」は室温、「RT」は保持時間、「atm」は気圧、「psi」は1平方インチ当たりのポンド、「conc.」は濃縮、「sat」又は「sat'd」は飽和、「MW」は分子量、「mp」は融点、「ee」は鏡像体過剰率、「MS」又は「Mass Spec」は質量分析、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析、「HR」は高解像度、「HRMS」は高解像度質量分析、「LCMS」は液体クロマトグラフィー質量分析、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィー、「RP HPLC」は逆相HPLC、「TLC」又は「tlc」は薄層クロマトグラフィー、「NMR」は核磁気共鳴スペクトル、「¹H」はプロトン、「Δ」はデルタ、「s」は一重項、「d」は二重項、「t」は三重項、「q」は四重項、「m」は多重項、「br」は幅広、「Hz」はヘルツ、及び「°」、「°C」、「R」、「S」、「E」、及び「Z」は、当業者によく知られた立体化学的記号である。

【0083】

本明細書に記載の化合物は、記載されている適切な溶媒系を使用するシリカゲルカラムでの順相カラムクロマトグラフィーにより、当業者によく知られた方法によって精製した。この実験セクションに記載される分取用HPLC精製を、Sunfire Prep C18 ODBカラム(5 μm、19又は30×100mm)又はWaters Xbridge C18カラム(5 μm、19×200又は30×100mm)又はWater Atlantis(5 μm、19又は30×100mm)のいずれかでの勾配溶出で、以下の移動相を使用して実施した。移動相A:10mMのNH₄OAcを含む9:1のH₂O/アセトニトリル及び移動相B:A:10mMのNH₄OAcを含む9:1のアセトニトリル/H₂O、又は移動相A: 0.1%のTFAを含む9:1のH₂O/アセトニトリル及び移動相B:A: 0.1%のTFAを含む9:1のアセトニトリル/H₂O、又は移動相A: 20mMのNH₄OAcを含む水/MeOH(9:1)及び移動相B:20mMのNH₄OAcを含む95:5のMeOH/H₂O、又は移動相A:0.1%のTFAを含む水/MeOH(9:1)及び移動相B:0.1%TFAを含む95:5のMeOH/H₂O、又は移動相A:10mMの酢酸アンモニウムを含む5:95のアセトニトリル:水、移動相B:10mMの酢酸アンモニウムを含む95:5のアセトニトリル:水。

【0084】

液体クロマトグラフィー(LC)データは全て、SPD-10AV又はSPD-20A UV-Vis検出器を使用するShimadzu LC-10AS又はLC-20AS液体クロマトグラフで記録し、質量分析(MS)データは、エレクトロスプレーモードでLC用Micromass Platformによって決定した。

【0085】

分取用HPLCにより精製した化合物をメタノール(1.2mL)又はDMFに希釈し、Shimadzu LC-8A又はLC-10A自動分取用HPLCシステムを使用して精製した。

【0086】

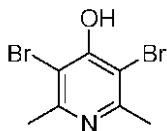
10

20

30

40

【化 9】



【 0 0 8 7 】

3,5-ジブromo-2,6-ジメチルピリジン-4-オール:機械式スターラー、滴下ロート及び冷却器を備えた三ツ口R.Bフラスコに、2,6-ジメチルピリジン-4-オール(100g、812mmol)、 $\text{C H}_2\text{Cl}_2$ (1000mL)及びMeOH(120mL)を投入する。生成する明褐色又は黄褐色溶液にtert-BuNH₂(176ml、1665mmol)を添加し、5~10 (氷水)の間に維持した水浴中で冷却し、70分かけてBr₂(84ml、1624mmol)を滴下添加した。添加完了後に、冷浴を取り除いて室温で1.5時間攪拌した。次いで、明橙色スラリーをろ過し、ろ過ケーキをエーテル(250mL)で洗浄し、乾燥して白色固形物として、3,5-ジブromo-2,6-ジメチルピリジン-4-オール、臭化水素酸塩(280.75g、776mmol、収率96%)が得られ、これはさらなる精製をせずに次のステップで使用した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 12.08 (br. s., 1H), 2.41 (s, 6H). LCMS (M+H) = 281.9.

10

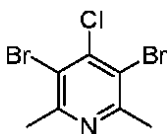
【 0 0 8 8 】

代替手順:ジクロロメタン(1L)及びメタノール(100mL)中に2,6-ジメチルピリジン-4-オール(87g、706mmol)及び4-メチルモルホリン(156mL、1.4mol)を含む機械的に攪拌した冷却(氷水浴)溶液に、臭素(72.8mL、1.4mol)を滴下ロートを介して60分かけて添加し、次いで室温で2時間攪拌した。追加の臭素(およそ15mL)をLCMSによるモニタリングに基づいて添加した。生成物をろ過し、エーテルで洗浄し、真空中で乾燥して3,5-ジブromo-2,6-ジメチルピリジン-4-オール176.8g(88%)を得た。

20

【 0 0 8 9 】

【化 1 0】



30

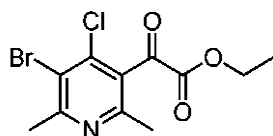
【 0 0 9 0 】

3,5-ジブromo-4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン:クロロホルム(450mL)中に3,5-ジブromo-2,6-ジメチルピリジン-4-オール(58g、206mmol)及びオキシ塩化リン(57.7mL、619mmol)を含む窒素でパージした溶液に、トリエチルアミン(28.8mL、206mmol)を添加し、室温で1時間、次いで80 で3時間攪拌した。反応物を加熱から取り出し、ハウスバキューム(house vacuum)中で、次いで高真空中で即座に濃縮した。外観は着色クリーム状固形物であり、これはトルエン(2×100mL)と共沸混合し、氷(200g)で10分間処理し、NaHCO₃(粉末)及び1NのNaOH溶液で注意深く中和し、DCM(2×400mL)で抽出した。合わせた橙色層を脱水し(Mg SO₄)、濃縮し、ページュの固形物が得られ、これをヘキサンで洗浄し、高真空中で乾燥して、3,5-ジブromo-4-クロロ-2,6-ジメチル-ピリジン52.74g(85.1%)を得た。ヘキサンを濃縮して純度の低い生成物3.5gを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 2.59 (s, 6H). LCMS (M+H) = 300.0.

40

【 0 0 9 1 】

【化 1 1】



【0092】

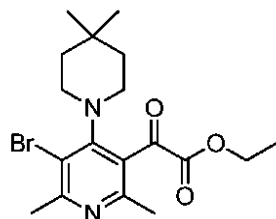
エチル2-(5-ブromo-4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-オキソアセテート: THF(50mL)中に3,5-ジブromo-4-クロロ-2,6-ジメチル-ピリジン(14.94g、49.9mmol)及びCu(I)Br・Me₂S(0.513g、2.495mmol)を含む攪拌混合物に、2M iPrMgCl/THF(26.2ml、52.4mmol)を-30℃で5分かけて滴下添加した。次いで、生成するスラリーを30分かけて-10℃に温め、30分間攪拌した。-30℃に維持したTHF(50mL)中にエチル2-クロロ-2-オキソアセテート(6.14ml、54.9mmol、溶液を通してN₂をバブリングすることにより5分間脱気した)を含む溶液に、均一な褐色反応混合物をカニューレを通して迅速に移した。0℃に温めながら、生成する反応混合物を攪拌した(1.5時間)。次いで、Et₂O(200mL)に取り、1:1のsat Na₂CO₃/1M NH₄Cl(3×50mL)で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、ろ過し、濃縮して、褐色の粘性油状物を得た。2.5、5及び7.5%EtOAc/Hexを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって、白色固形物としてエチル2-(5-ブromo-4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-オキソアセテート(14.37g、44.8mmol、収率90%)が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.42 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.41 (t, J=7.2 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 322.1.

10

20

【0093】

【化 1 2】



30

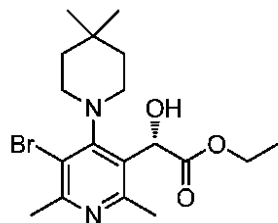
【0094】

エチル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-オキソアセテート: 無水CH₃CN(40mL)中に4,4-ジメチルピペリジン(1.245g、11.00mmol)及びDIEA(3.49ml、20.00mmol)を含む溶液にエチル2-(5-ブromo-4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-オキソアセテート(3.21g、10mmol)を室温で添加した。生成する混合物を予熱した油浴(80℃)中に置いた。22時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を1-litのそれぞれ2.5、5、7.5及び10%EtOAc/Hexを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、黄色固形物としてエチル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-オキソアセテート(2.846g、7.16mmol、収率71.6%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 4.37 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.67-2.75 (br.s., 4H), 2.71 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.42 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.38 (t, J=5.6 Hz, 4H), 1.00 (s, 6H). LCMS (M+H) = 399.4.

40

【0095】

【化 1 3】

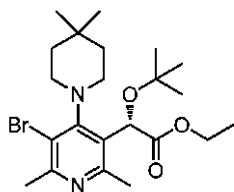


【 0 0 9 6】

(S)-エチル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセテート:トルエン(30mL)中にエチル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-オキソアセテート(2.25g、5.66 mmol)及び(R)-1-メチル-3,3-ジフェニルヘキサヒドロピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール(0.314g、1.133mmol)を含み、-35 で攪拌した黄色溶液に、50%カテコールボラン(1.819ml、8.49mmol)を10分かけて滴下添加した。反応混合物を-15 に1時間かけてゆっくりと温め、次いで-15 で2時間放置した。次いで、EtOAc(100mL)で希釈し、激しく攪拌し且つ水層を分離することによってsat Na₂CO₃(4×25mL)で洗浄した。有機層は脱水し(MgSO₄)、ろ過し、濃縮し、10、20及び25%EtOAc/Hexを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、約10%の(S)-エチル2-(5-ブromo-4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセテートが混入した所望の(S)-エチル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセテート(2.2596g、5.66 mmol、収率100%)を得た。さらなる精製をせずに次のステップでを使用した。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 5.71 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.54 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.29 (dq, J=10.8, 7.1 Hz, 1H), 4.16 (dq, J=10.8, 7.1 Hz, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 2H), 2.71 (d, J=11.9 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.54 (d, J=12.0 Hz, 1H), 1.71 (td, J=12.7, 4.7 Hz, 1H), 1.62 (td, J=13.0, 4.7 Hz, 1H), 1.42 (dd, J=13.1, 2.2 Hz, 1H), 1.37 (dd, J=12.9, 2.4 Hz, 1H), 1.25 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (s, 3H). L CMS (M+H) = 401.3.

【 0 0 9 7】

【化 1 4】



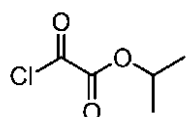
【 0 0 9 8】

(S)-エチル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート: CH₂Cl₂(100mL)中に(S)-エチル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセテート(2.45g、6.14mmol)及び70%HClO₄(1.054ml、12.27mmol)を含む氷冷攪拌黄色混合物を、反応混合物を通してパブリングすることによりイソブチレンガスで飽和させた(10分)。2時間後、冷浴を取り除いて、混濁反応混合物を室温で22時間攪拌した。この時点でLCMSは4:1の生成物対smを示した。そこで、室温でイソブチレンで飽和し(5分)、さらに24時間攪拌した。次いで、sat. Na₂CO₃(30mL)で中和し、有機層を分離させ、水層をCH₂Cl₂(25mL)で抽出した。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、ろ過し、5、10、15、20及び40%EtOAc/hexを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、黄色油状物として(S)-エチル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(2.3074g、5.07mmol、収率83%)を得た:¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

6.19 (br. s., 1H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 1H), 4.04 (dt, J=2.5, 12.1 Hz, 1H), 3.51 (dt, J=2.5, 12.1 Hz, 1H), 2.85-2.91 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.57-2.62 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.41-1.46 (m, 1H), 1.32-1.37 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.20 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). LCMS (M+H) = 457.4. 及び淡黄色ペーストとして(S)-エチル 2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセテート(0.3 g、0.751 mmol、収率12.24%): LCMS (M+H) = 401.3.

【 0 0 9 9 】

【 化 1 5 】



10

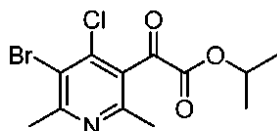
【 0 1 0 0 】

イソプロピル2-クロロ-2-オキソアセテート:プロパン-2-オール(38.2mL、499mmol)を、窒素でパージしたシュウ酸ジクロライド(101g、799mmol)の冷却(0)溶液に滴下添加し、反応物を室温で2.5時間攪拌した。次いで、還流冷却器を取り付けて、HClガスが除去されるまで(HClについてはNaHCO₃の飽和溶液によりトラップした)約1時間軽い真空状態を適用した。還流冷却器を取り外し、フラスコにショートパス蒸留ヘッドを取り付けた。過剰の試薬は、ハウスバキューム中で蒸留により除去し(65 に加熱した油浴)、次いで、温度を85~95 の間に上昇させ、生成物を蒸留して(注記:およそ5mLの第1次画分は廃棄した)、イソプロピル2-クロロ-2-オキソアセテート52.62g(70%)を用意した。

20

【 0 1 0 1 】

【 化 1 6 】



30

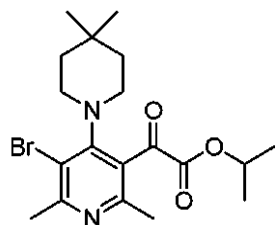
【 0 1 0 2 】

イソプロピル2-(5-ブromo-4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-オキソアセテート:2Mイソプロピルマグネシウムクロリド(84mL、168mmol)の溶液を、THF(240mL)中に3,5-ブromo-4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン(48g、160mmol)及び臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体(1.65g、8.02mmol)を含む、窒素でパージした冷却(-70)溶液に20分かけて滴下添加し、次いでこれを-10 に60分かけて温めた。THF(160mL)中にイソプロピル2-クロロ-2-オキソアセテート(26.6g、176mmol)を含有する、-60 に維持した1LのRB-フラスコに、カニューレを通して反応混合物を移し、反応物を-10 に温めながら追加の2.5時間攪拌した。反応は、エーテル(320mL)中の10%NH₄Cl溶液(80mL)混合物で希釈することで反応停止させた。有機層を160mLのsat'd NaHCO₃/10%NH₄Cl溶液(1:1)で洗浄し、ブラインで洗浄し、脱水した(Na₂SO₄)。粗生成物をISCOシリカゲルカートリッジ330gにチャージし(DCM溶液)、Isolera chromatography stationを使用して勾配溶出し(5~20%EtOAc/ヘキサン)、イソプロピル2-(5-ブromo-4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-オキソアセテート40.38g(76%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 5.28-5.21 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 6H). LCMS (M+H) = 336.04.

40

【 0 1 0 3 】

【化 1 7】



【 0 1 0 4】

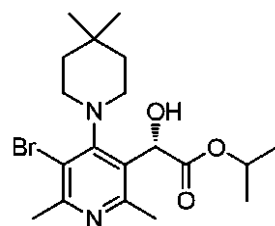
10

イソプロピル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-オキソアセテート:無水アセトニトリル(15mL)中にイソプロピル2-(5-ブromo-4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-オキソアセテート(7.2g、21.52mmol)とDIEA(4.13mL、23.67mmol)を含む攪拌溶液に、アセトニトリル(15mL)中の4,4-ジメチルピペリジン(2.68g、23.67mmol)を添加した。生成する溶液を75℃で予熱した油浴中に置いた。24時間加熱(75~78℃)後、温度を85℃に24時間上昇させた。アセトニトリル(3mL)中にDIEA(3.5mL、20.04mmol)及び4,4-ジメチルピペリジン(0.27g、2.4mmol)を含む別の分量を添加し、85℃で1日間加熱した。反応混合物を、エーテル(100mL)で希釈し、水(100mL)で洗浄し、ブライン(50mL)で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、ろ過し、濃縮し、ISCO120gカートリッジ(EtOAc/hex:0~20%)により精製して、イソプロピル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-オキソアセテート(6.8g、16.53mmol、収率77%)を得た。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 5.25 - 5.11 (m, 1H), 3.17 (br. s., 4H), 2.71 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.42 - 1.37 (m, 10H), 1.00 (s, 6H). LCMS (M+H) = 413.3.

20

【 0 1 0 5】

【化 1 8】



30

【 0 1 0 6】

(S)-イソプロピル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセテート:無水トルエン(100mL)中にイソプロピル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-オキソアセテート(7.7g、18.72mmol)及び(R)-1-メチル-3,3-ジフェニルヘキサヒドロピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール(7.5mL、7.50mmol)を含む黄色溶液に、50%カテコールボラン/トルエン(6mL、28.0mmol)を-50℃で5分かけて滴下添加した。次いで、反応混合物を-30℃に1時間かけてゆっくりと温め、冷蔵庫(-20℃)に3日間放置した。次いで、反応混合物を、EtOAc(100mL)及び1M Na₂CO₃20mLで希釈し、30分間激しく攪拌した。水層を分離し、有機層を各回15の間激しく攪拌することによってsat'd Na₂CO₃(2×25mL)で洗浄し、次いで脱水し(MgSO₄)、ろ過し、濃縮し、明紫色ペーストとして粗生成物が得られ、これは0~40%EtOAc/hexを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、無色の濃厚なペーストとして(S)-イソプロピル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセテート(6.7g、15.72mmol、収率84%)を得た。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 5.85 (d, J=5.7 Hz, 1H), 5.59 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.08 (dt, J=12.5, 6.3 Hz, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.73 (td, J=12.8, 4.8 Hz, 1H),

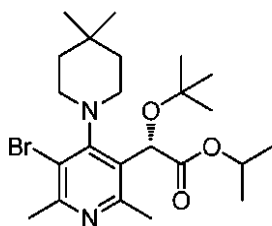
40

50

1.65 - 1.59 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 2H), 1.27 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.17 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (s, 3H). LCMS (M+H) = 414.6.

【 0 1 0 7 】

【 化 1 9 】



10

【 0 1 0 8 】

(S)-イソプロピル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート:ジクロロメタン(400mL)中に(S)-イソプロピル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセテート(6.7g、16.21mmol)及び70% HClO_4 (2.2mL、25.6mmol)を含む攪拌した氷冷黄色混合物を、反応混合物を通してバブリングすることによりイソブチレンガスで飽和させた(10分)。反応混合物は濁って、密封チューブに密封され、室温で24時間攪拌した。反応混合物を-10℃浴中で再冷却し、追加のイソブチレンでバブリングした(およそ15分)。反応混合物はこの時点で透明な溶液となった。チューブを密封し室温で16時間攪拌した。LCMSはこの時点で反応が不完全であることを示した。そこで、反応混合物を-30℃に冷却し、イソブチレンでバブリングした(およそ15分)。24時間後、反応混合物をsat. Na_2CO_3 (20mL)で中和し、有機層を分離させ、水層を CH_2Cl_2 (25mL)で抽出した。合わせた有機層を脱水し(MgSO_4)、ろ過し、濃縮し、ISCO120gカラム(EtOAc/hex :0~40%)で精製して、粘性油状物として(S)-イソプロピル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(5.43g、9.83mmol、収率60.7%)を得た。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) 6.26 (br. s., 1H), 5.09 - 4.97 (m, 1H), 4.06 (br. s., 1H), 3.51 (br. s., 1H), 2.90 (br. s., 1H), 2.65 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.72 - 1.54 (m, 3H), 1.47 (br. s., 1H), 1.37 (br. s., 1H), 1.23 - 1.20 (m, 12H), 1.15 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.09 (br. s., 3H), 1.04 (br. s., 3H). LCMS (M+H) = 471.3.

20

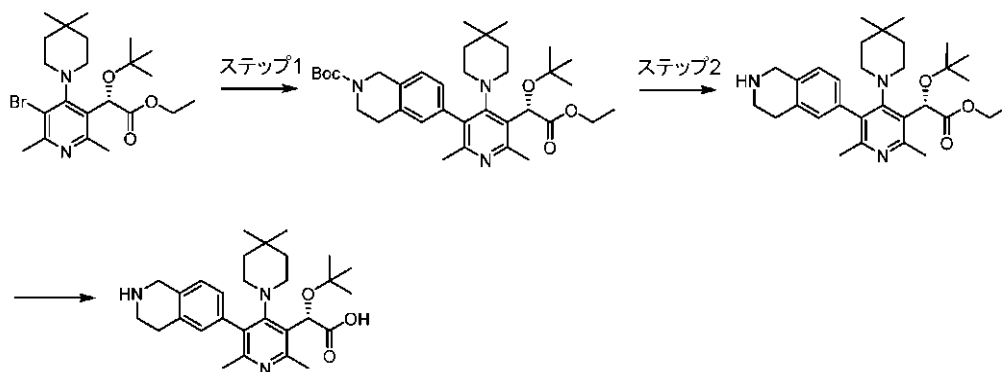
30

【 0 1 0 9 】

(S)-エチル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテートからの中間体(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)アセテート及び(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸の調製

【 0 1 1 0 】

【化 2 0】



10

【 0 1 1 1】

ステップ1: 1,4-ジオキサン (25mL) 及び水 (5mL) 中に (S)-エチル2-(5-プロモ-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート (500mg)、(2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) ボロン酸 (365mg) 及び Cs_2CO_3 (715mg) を含む混合物に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (127mg) を添加した。混合物を窒素でフラッシュし、次いで、85 °で3時間加熱した。混合物を水 (20mL) で希釈し、次いで EtOAc (2 × 20mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮して、(S)-tert-ブチル6-(5-(1-(tert-ブトキシ)-2-エトキシ-2-オキシエチル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレートの粗化合物を得、これをそのまま使用した。LCMS: $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+$ 計算値 608.4; 観測値 608.5。

20

【 0 1 1 2】

ステップ2: CH_2Cl_2 (20mL) 中に (S)-tert-ブチル6-(5-(1-tert-ブトキシ)-2-エトキシ-2-オキシエチル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (200mg) を含む溶液に、TFA (1mL) を添加した。反応物を室温で3時間撹拌した。真空中で全ての溶媒を除去して、(S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)アセテートの粗化合物を得、これをさらなる精製をせずに使用した。LCMS: $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+$ 計算値 508.4; 観測値 508.3。

30

【 0 1 1 3】

ステップ3: MeOH (1mL) 及び THF (1mL) 中に (S)-エチル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)アセテート (10mg) を含む溶液に、水酸化ナトリウム (0.158mL, 1N) を添加した。反応物を 80 °で2時間撹拌した。混合物を 1N HCl により pH 約 4 に酸性化した。真空中で全ての溶媒を除去して、残渣を得、これを分取用 HPLC システムにより精製した。LCMS: $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+$ 計算値 480.3; 観測値 480.3。

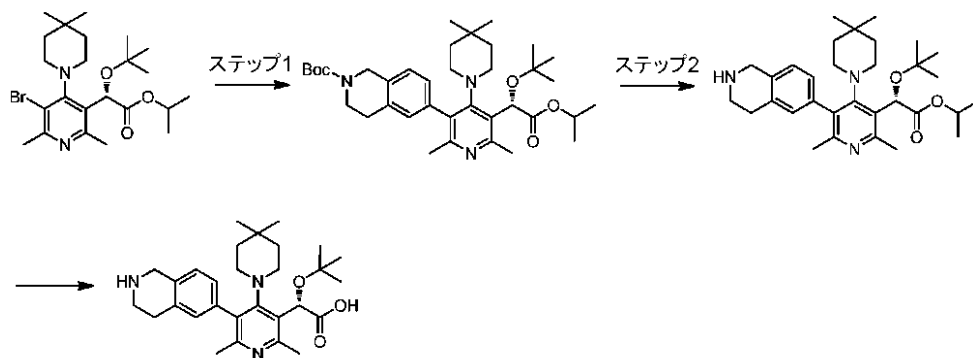
【 0 1 1 4】

(S)-イソプロピル2-(5-プロモ-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテートからの中間体 (S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)アセテート及び (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸の調製

40

【 0 1 1 5】

【化 2 1】



10

【 0 1 1 6 】

ステップ1: 1,4-ジオキサン(40mL)及び水(8mL)中に(S)-イソプロピル2-(5-ブromo-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)アセテート(1.1g)、(2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ボロン酸(0.649g)及びCs₂CO₃(1.527g)を含む混合物に、Pd(PPh₃)₄(0.271g)を添加した。混合物を窒素でフラッシュし、次いで、85℃で5時間加熱した。混合物を水(50mL)で希釈し、次いでEtOAc(2×50mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮して、残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc=10:1~3:1)により精製して、(S)-tert-ブチル6-(5-(1-(tert-ブトキシ)-2-イソプロポキシ-2-オキソエチル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレートを得た。LCMS: MS(M+H)⁺ 計算値622.4; 観測値622.4。

20

【 0 1 1 7 】

ステップ2: CH₂Cl₂(5mL)中に(S)-tert-ブチル6-(5-(1-(tert-ブトキシ)-2-イソプロポキシ-2-オキソエチル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(420mg)を含む溶液に、TFA(1mL)を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。真空中で全ての溶媒を除去して、(S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)アセテートを得、これをさらなる精製をせずに使用した。LCMS: MS(M+H)⁺ 計算値522.4; 観測値522.3。

30

【 0 1 1 8 】

ステップ3: エタノール(4mL)中に(S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)アセテート(50mg)を含む溶液に、KOH(43.0mg)及び水(0.4mL)を添加した。反応混合物を85℃で6時間攪拌した。混合物を1N HClによりpH=4に酸性化した。真空中で全ての溶媒を除去した。残渣をさらなる精製をせずに使用した。LCMS: MS(M+H)⁺ 計算値480.3; 観測値480.2。

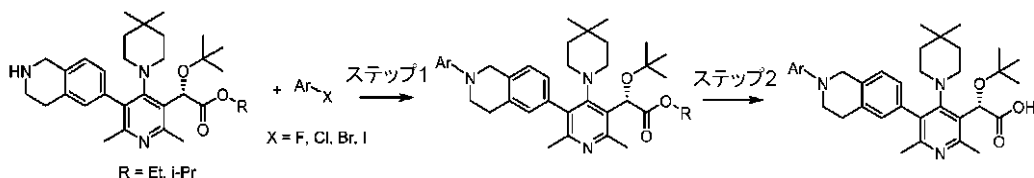
40

【 0 1 1 9 】

(S)-エチル又は(S)-イソプロピル2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)アセテートから、本発明の化合物を調製するための一般的手順A:

【 0 1 2 0 】

【化 2 2】



【 0 1 2 1】

ステップ1: Na_2CO_3 又は K_2CO_3 又は Cs_2CO_3 又は NaH (1 ~ 20 当量) を、アセトニトリル又はTHF又はDMF又はジオキサン中に (S)-エチル又は (S)-イソプロピル 2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)アセテート (1 当量) 及び求電子剤 (1 ~ 20 当量) を含む溶液中に添加した。反応を室温又は上昇した温度 (最大で 150) で一定期間 (10 分間 ~ 72 時間) 実施した。真空中で溶媒を除去後、残渣を分取用HPLCシステムにより精製した。

10

【 0 1 2 2】

ステップ2: MeOH 又は EtOH、及び THF (体積比 20:1 ~ 1:20) 中にステップ1からの生成物 (1 当量) を含む溶液に、NaOH 又は KOH (1 ~ 100 当量) を添加した。反応を室温又は上昇した温度 (最大で 150) で一定期間 (10 分間 ~ 72 時間) 実施した。混合物を 1N HCl により pH 約 4 に酸性化した。真空中で溶媒を除去することにより、残渣を得、これを分取用HPLCシステムにより精製した。

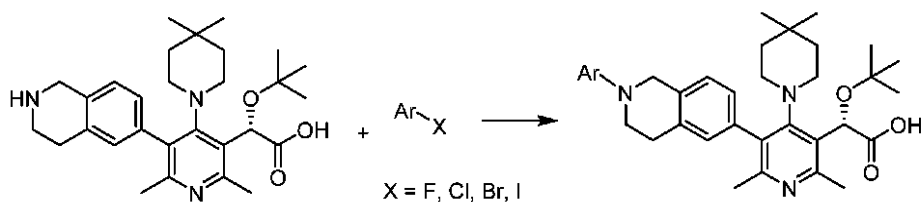
20

【 0 1 2 3】

(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸からの本発明の化合物の調製のための一般的手順B:

【 0 1 2 4】

【化 2 3】



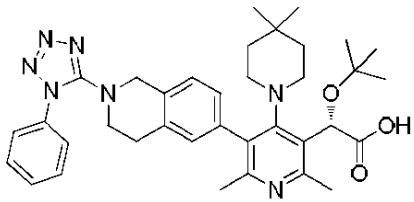
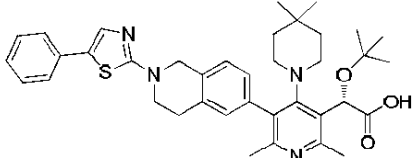
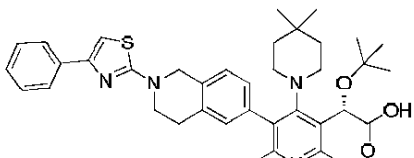
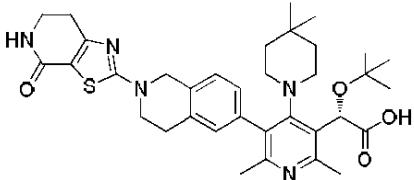
30

Na_2CO_3 又は K_2CO_3 又は Cs_2CO_3 又は NaH (1 ~ 20 当量) を、アセトニトリル又はTHF又はDMF又はジオキサン中の (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸 (1 当量) 及び求電子剤 (1 ~ 20 当量) の溶液に添加した。反応を室温又は上昇した温度 (最大で 150) で一定期間 (10 分間 ~ 72 時間) 実施した。混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。真空下で溶媒を除去後、残渣をそのまま使用するか又は分取HPLCシステムにより精製した。

40

【 0 1 2 5】

【表 2】

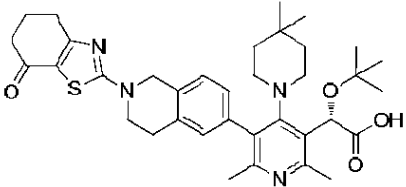
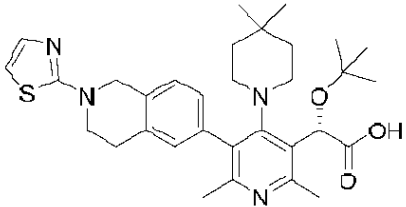
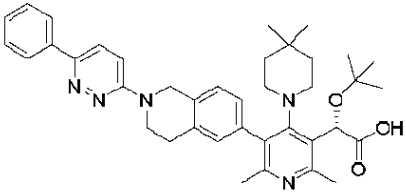
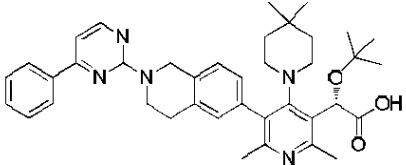
| 化合物 | 名称 使用した一般的方法 構造 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----|--|----------------------------|
| 1 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 624.3 |
| 2 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(5-フェニルチアゾール-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 639.3 |
| 3 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(4-フェニルチアゾール-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 639.3 |
| 4 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 632.1 |

10

20

30

40

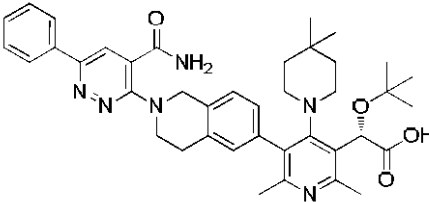
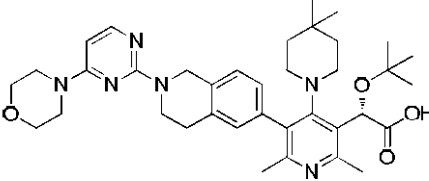
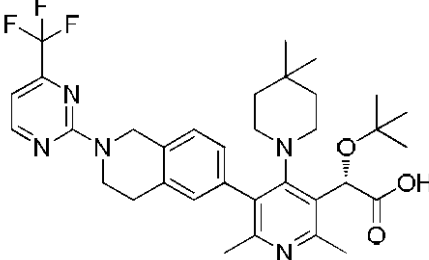
| 化合物 | 名称 使用した一般的方法 構造 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----|--|----------------------------|
| 5 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6ジメチル-5-(2-(7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 631.2 |
| 6 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6ジメチル-5-(2-(チアゾール-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 563.1 |
| 7 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6ジメチル-5-(2-(6-フェニルピリダジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 634.3 |
| 8 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6ジメチル-5-(2-(4-フェニルピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 634.4 |

10

20

30

40

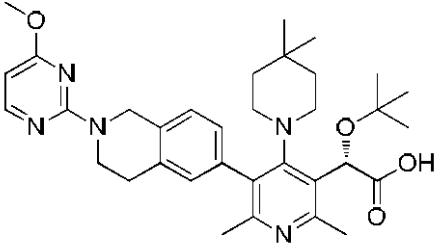
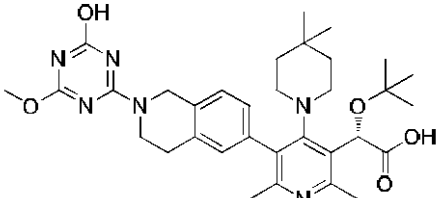
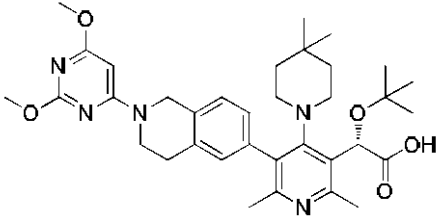
| 化合物 | 名称 使用した一般的方法 構造 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----|---|----------------------------|
| 9 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(4-カルバモイル-6-フェニルピリダジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 677.1 |
| 10 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(4-モルホリノピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 643.3 |
| 11 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 626.2 |

10

20

30

40

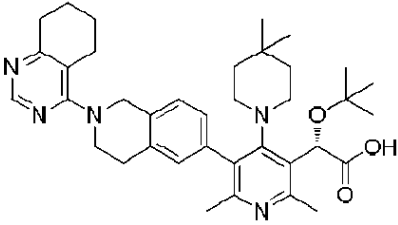
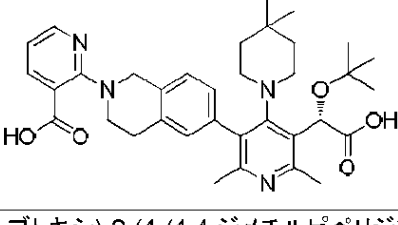
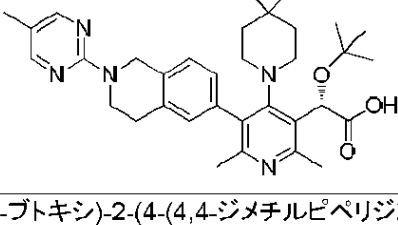
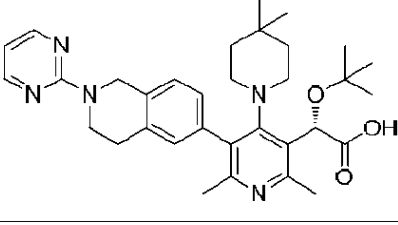
| 化合物 | 名称 使用した一般的方法 構造 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----|---|----------------------------|
| 12 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-メトキシピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 588.3 |
| 13 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 605.3 |
| 14 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(2,6-ジメトキシピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 618.3 |

10

20

30

40

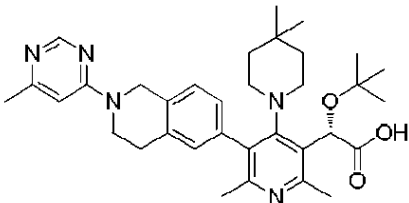
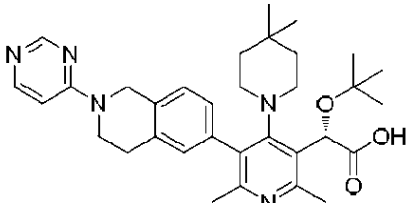
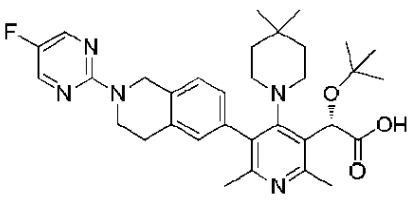
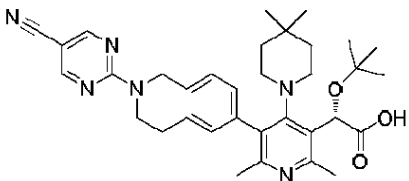
| 化合物 | 名称 使用した一般的方法 構造 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----|--|----------------------------|
| 15 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 612.3 |
| 16 | <p>(S)-2-(6-(5-(tert-ブトキシ(カルボキシ)メチル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ニコチン酸</p> <p>方法 A</p>  | 601.3 |
| 17 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(5-メチルピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 572.1 |
| 18 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 558.3 |

10

20

30

40

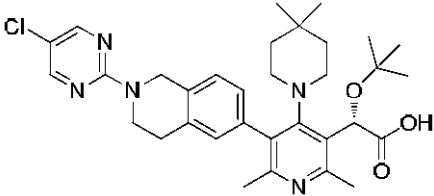
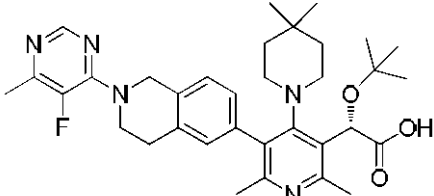
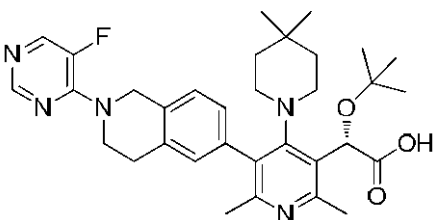
| 化合物 | 名称 使用した一般的方法 構造 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----|--|----------------------------|
| 19 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(6-メチルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 572.1 |
| 20 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 558.3 |
| 21 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 576.1 |
| 22 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(5-シアノピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 583.2 |

10

20

30

40

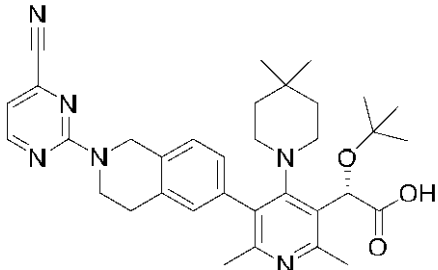
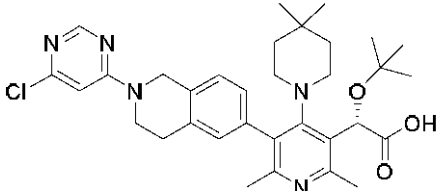
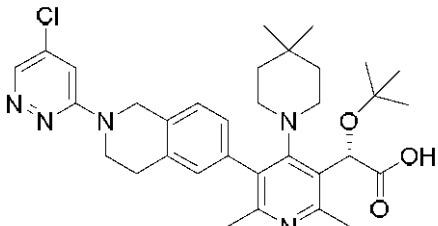
| 化合物 | 名称 使用した一般的方法 構造 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----|---|----------------------------|
| 23 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(5-クロロピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 592.0 |
| 24 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(5-フルオロ-6-メチルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 590.1 |
| 25 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(5-フルオロピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 576.0 |

10

20

30

40

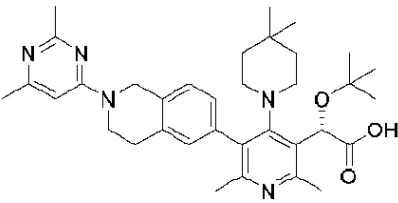
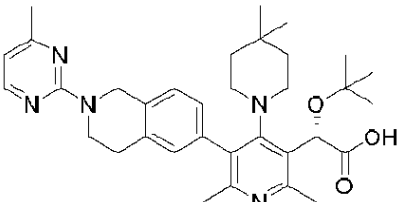
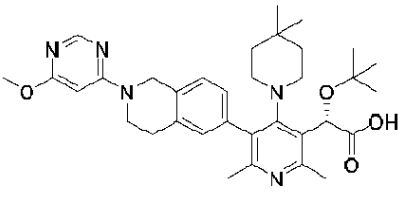
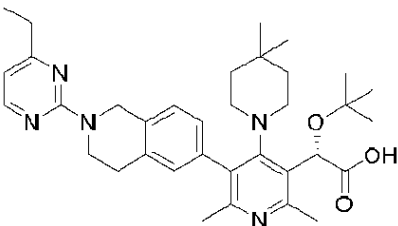
| 化合物 | 名称 使用した一般的方法 構造 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----|---|----------------------------|
| 26 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(4-シアノピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 583.0 |
| 27 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(6-クロロピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 592.0 |
| 28 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(5-クロロピリダジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 592.0 |

10

20

30

40

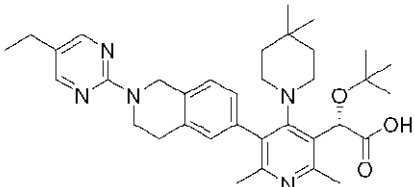
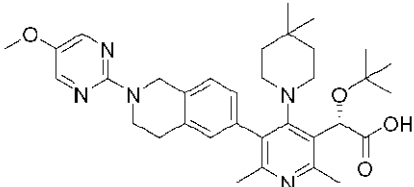
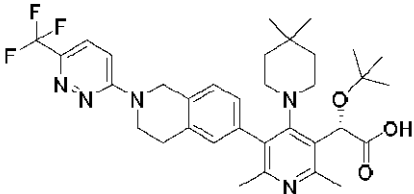
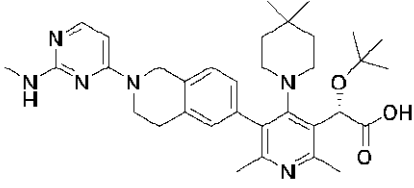
| 化合物 | 名称 使用した一般的方法 構造 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----|--|----------------------------|
| 29 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 586.3 |
| 30 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(4-メチルピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 572.3 |
| 31 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 588.3 |
| 32 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4-エチルピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 586.3 |

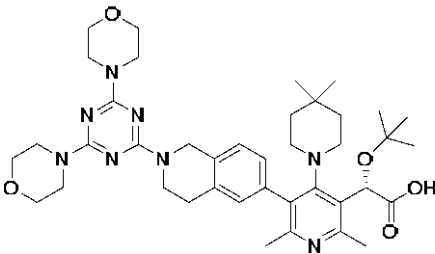
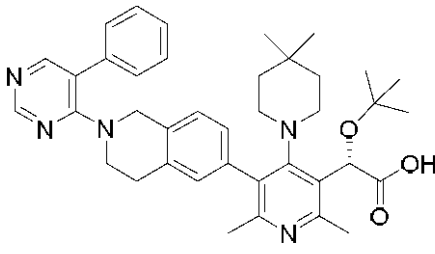
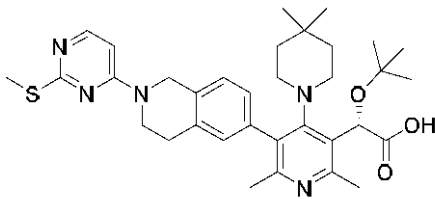
10

20

30

40

| 化合物 | 名称 使用した一般的方法 構造 | LCMS (M+H) ⁺ | |
|-----|---|----------------------------|----|
| 33 | (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(5-エチルピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸 方法 B  | 586.3 | 10 |
| 34 | (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸 方法 A  | 588.3 | 20 |
| 35 | (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸 方法 B  | 626.0 | 30 |
| 36 | (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸 方法 B  | 587.1 | 40 |

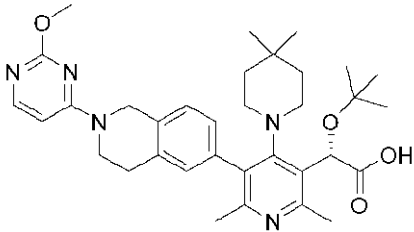
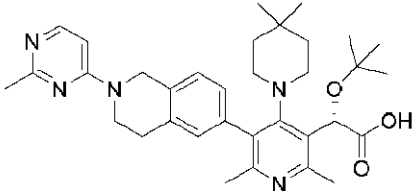
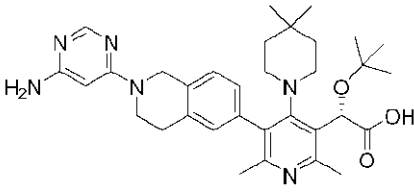
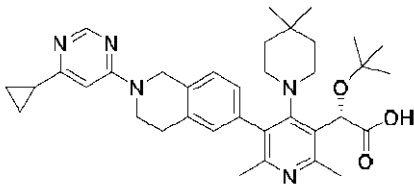
| 化合物 | 名称 使用した一般的方法 構造 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----|---|----------------------------|
| 37 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(4,6-ジモルホリノ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 729.2 |
| 38 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(5-フェニルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 634.1 |
| 39 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 604.1 |

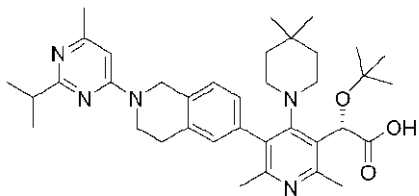
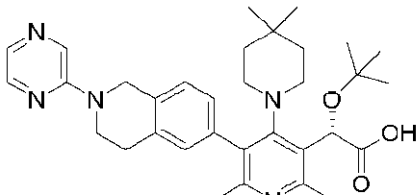
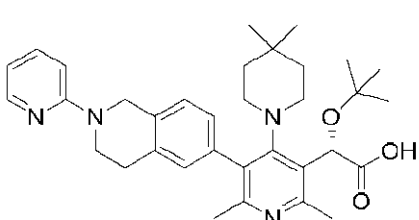
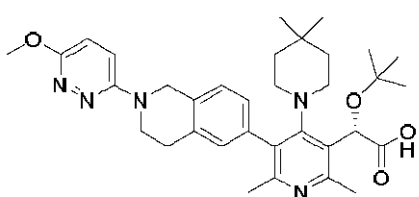
10

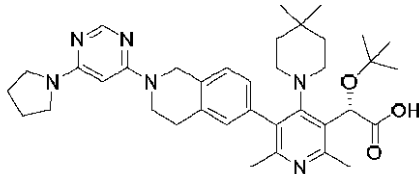
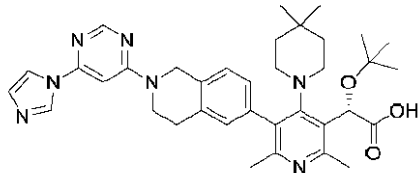
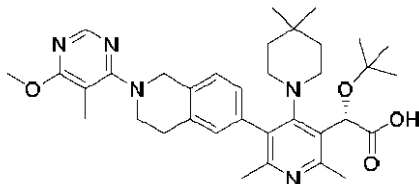
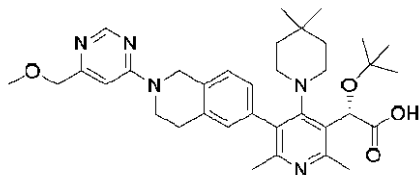
20

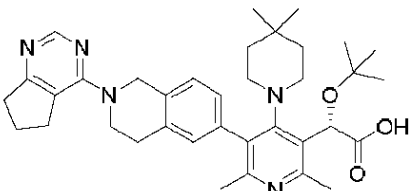
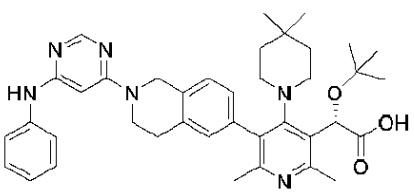
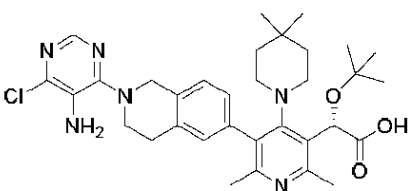
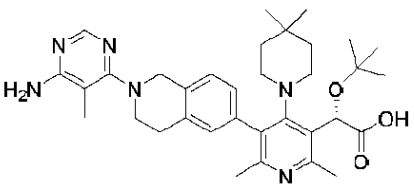
30

40

| 化合物 | 名称 使用した一般的方法 構造 | LCMS (M+H) ⁺ | |
|-----|---|----------------------------|----|
| 40 | (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸 方法 B  | 588.1 | 10 |
| 41 | (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸 方法 B  | 572.1 | 20 |
| 42 | (S)-2-(5-(2-(6-アミノピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸 方法 B  | 573.2 | 30 |
| 43 | (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(6-シクロプロピルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸 方法 B  | 598.1 | 40 |

| 化合物 | 名称 使用した一般的方法 構造 | LCMS (M+H) ⁺ | |
|-----|--|----------------------------|----|
| 44 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(2-イソプロピル-6-メチルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 614.3 | 10 |
| 45 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(ピラジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 588.3 | 20 |
| 46 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(ピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 557.3 | 30 |
| 47 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 588.3 | 40 |

| 化合物 | 名称 使用した一般的方法 構造 | LCMS (M+H) ⁺ | |
|-----|---|----------------------------|----|
| 48 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 627.2 | 10 |
| 49 | <p>(S)-2-(5-(2-(6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 624.1 | 20 |
| 50 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(6-メトキシ-5-メチルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 602.1 | 30 |
| 51 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(6-(メトキシメチル)ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 602.1 | 40 |

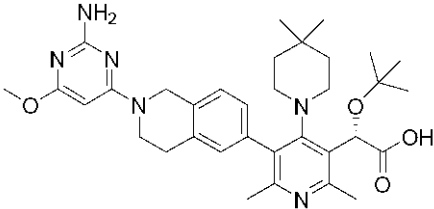
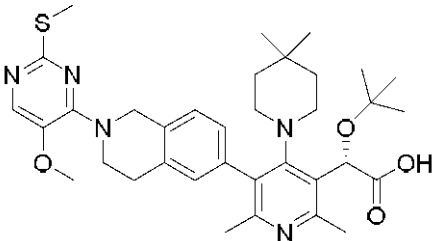
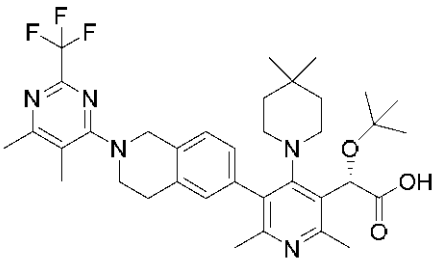
| 化合物 | 名称 使用した一般的方法 構造 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----|---|----------------------------|
| 52 | (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸 方法 B  | 598.1 |
| 53 | (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(6-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸 方法 B  | 649.2 |
| 54 | (S)-2-(5-(2-(5-アミノ-6-クロロピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸 方法 B  | 607.1 |
| 55 | (S)-2-(5-(2-(6-アミノ-5-メチルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸 方法 B  | 587.1 |

10

20

30

40

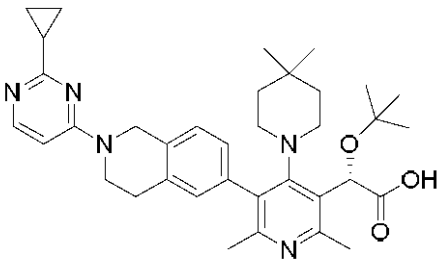
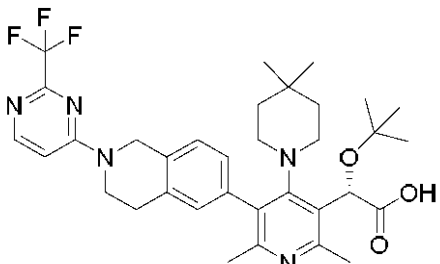
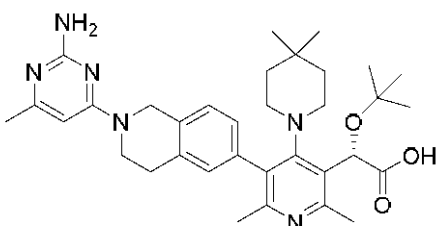
| 化合物 | 名称 使用した一般的方法 構造 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----|--|----------------------------|
| 56 | <p>(S)-2-(5-(2-(2-アミノ-6-メトキシピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 603.3 |
| 57 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(5-メトキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 634.3 |
| 58 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(5,6-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 654.1 |

10

20

30

40

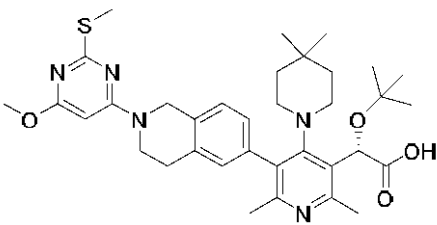
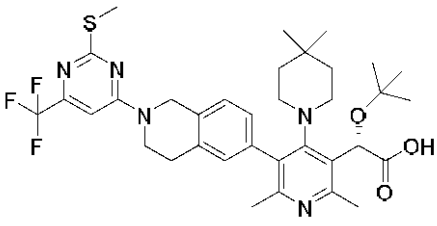
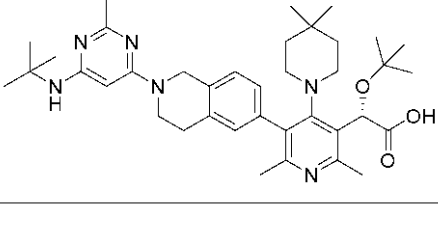
| 化合物 | 名称 使用した一般的方法 構造 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----|---|----------------------------|
| 59 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(2-シクロプロピルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 598.3 |
| 60 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 626.1 |
| 61 | <p>(S)-2-(5-(2-(2-アミノ-6-メチルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 587.1 |

10

20

30

40

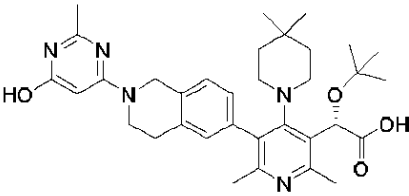
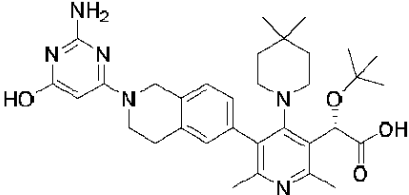
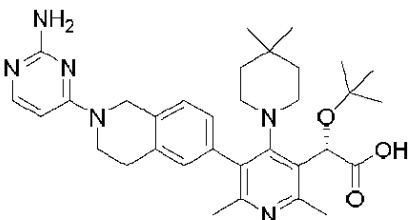
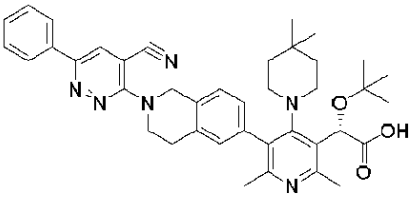
| 化合物 | 名称 使用した一般的方法 構造 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----|---|----------------------------|
| 62 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(6-メトキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 634.1 |
| 63 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(2-(メチルチオ)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 672.3 |
| 64 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(6-(tert-ブチルアミノ)-2-メチルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 643.2 |

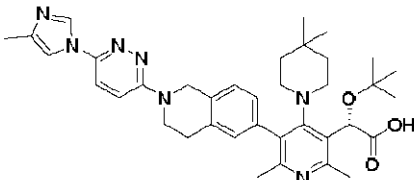
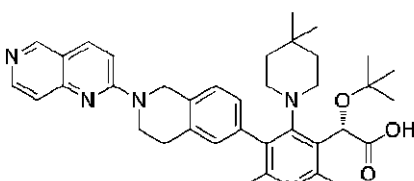
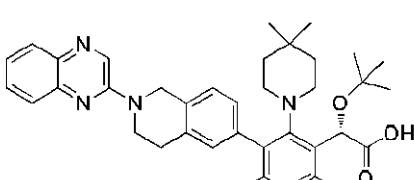
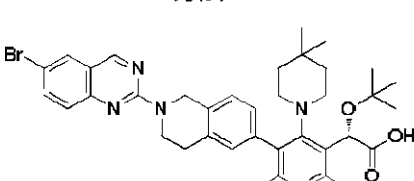
10

20

30

40

| 化合物 | 名称 使用した一般的方法 構造 | LCMS (M+H) ⁺ | |
|-----|--|----------------------------|----|
| 65 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(6-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 588.3 | 10 |
| 66 | <p>(S)-2-(5-(2-(2-アミノ-6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 589.2 | 20 |
| 67 | <p>(S)-2-(5-(2-(2-アミノピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 573.2 | 30 |
| 68 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(4-シアノ-6-フェニルピリダジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 659.2 | 40 |

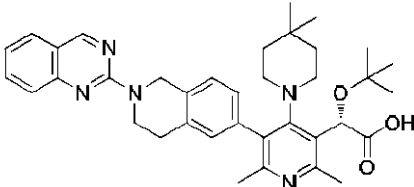
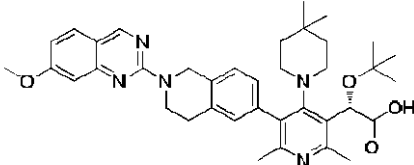
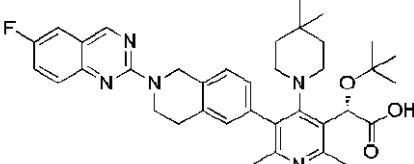
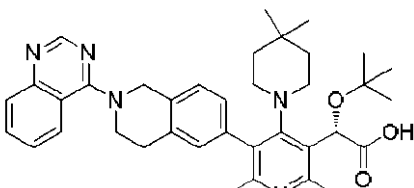
| 化合物 | 名称 使用した一般的方法 構造 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----|---|----------------------------|
| 69 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6ジメチル-5-(2-(6-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1,2,3,4テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 638.1 |
| 70 | <p>(S)-2-(5-(2-(1,6-ナフチリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 608.3 |
| 71 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6ジメチル-5-(2-(キノキサリン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 608.2 |
| 72 | <p>(S)-2-(5-(2-(6-ブロモキナゾリン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 686.1 |

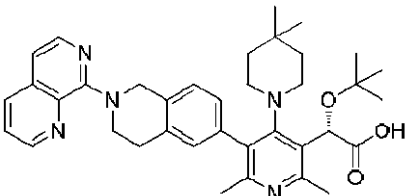
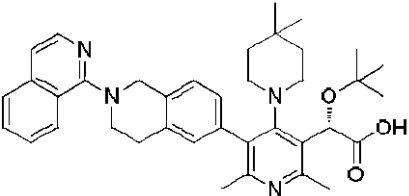
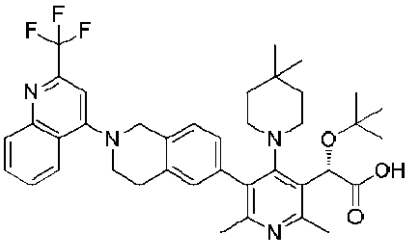
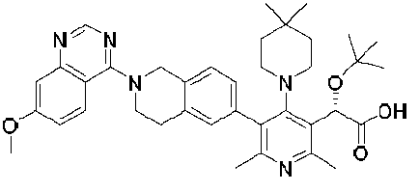
10

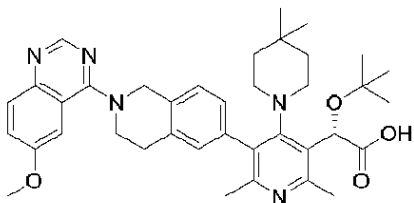
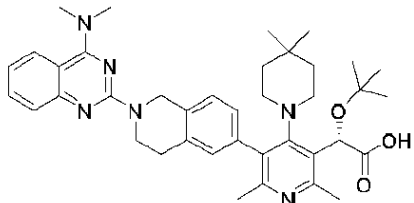
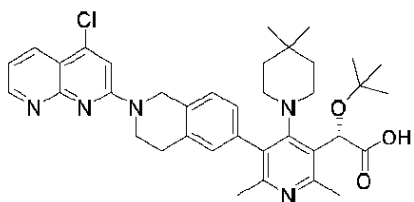
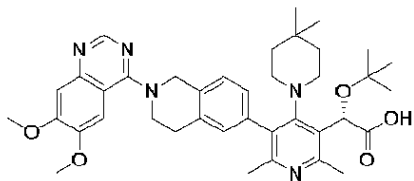
20

30

40

| 化合物 | 名称 使用した一般的方法 構造 | LCMS (M+H) ⁺ | |
|-----|--|----------------------------|----|
| 73 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(キナゾリン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 608.1 | 10 |
| 74 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(7-メトキシキナゾリン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 638.3 | 20 |
| 75 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(6-フルオロキナゾリン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 626.3 | 30 |
| 76 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(キナゾリン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 A</p>  | 608.5 | 40 |

| 化合物 | 名称 使用した一般的方法 構造 | LCMS (M+H) ⁺ | |
|-----|--|----------------------------|----|
| 77 | (S)-2-(5-(2-(1,7-ナフチリジン-8-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸 方法 A  | 608.4 | 10 |
| 78 | (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(3',4'-ジヒドロ-1'H-[1,2'-ビイソキノリン]-6'-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸 方法 A  | 607.4 | 20 |
| 79 | (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(2-(トリフルオロメチル)キノリン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸 方法 A  | 675.3 | 30 |
| 80 | (S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(7-メトキシキノザリン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸 方法 B  | 638.1 | 40 |

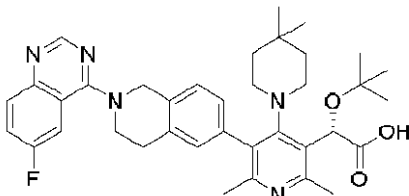
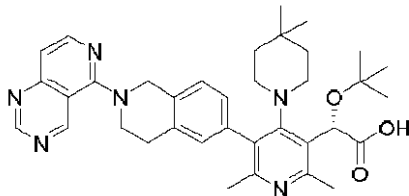
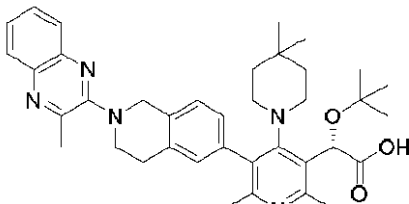
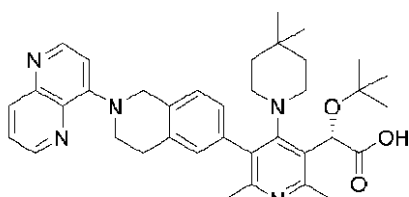
| 化合物 | 名称 使用した一般的方法 構造 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----|---|----------------------------|
| 81 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(6-メトキシキナゾリン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 638.2 |
| 82 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 651.1 |
| 83 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(4-クロロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 642.1 |
| 84 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 668.4 |

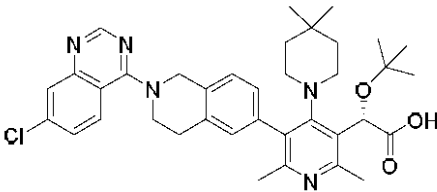
10

20

30

40

| 化合物 | 名称 使用した一般的方法 構造 | LCMS (M+H) ⁺ | |
|-----|---|----------------------------|----|
| 85 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(2-(6-フルオロキナゾリン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 626.4 | 10 |
| 86 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 609.3 | 20 |
| 87 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチル-5-(2-(3-メチルキノキサリン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)ピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 622.2 | 30 |
| 88 | <p>(S)-2-(5-(2-(1,5-ナフチリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(tert-ブトキシ)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 608.2 | 40 |

| 化合物 | 名称 使用した一般的方法 構造 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----|---|----------------------------|
| 89 | <p>(S)-2-(tert-ブトキシ)-2-(5-(2-(7-クロロキナゾリン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)酢酸</p> <p>方法 B</p>  | 642.2 |

10

【 0 1 2 6 】

生物学的方法

HIV複製の阻害:NL4-3由来のnef遺伝子のセクションを、ウミシイタケルシフェラーゼ(Renilla Luciferase)遺伝子に置き換えた組み換えNL-RLucプロウイルスクローンを構築した。このウイルスは完全に感染性であり、細胞培養において多重な複製サイクルが可能である。加えて、ルシフェラーゼレポーターによって、ウイルス増殖の程度、結果として試験化合物の抗ウイルス活性を定量する簡単で容易な方法が可能となる。プラスミドpNLRLucは、PvuII部位でpUC18にクローン化されたプロウイルスNL-RLuc DNAを含有する。NL-RLucウイルスを、プラスミドpNLRLucで293T細胞をトランスフェクションすることにより調製した。トランスフェクションは、Invitrogen(Carlsbad, CA)製のLipofectAMINE PLUSキットを使用して、製造業者に従って実施し、作製したウイルスをMT-2細胞において力価測定した。感受性分析については、力価測定したウイルスを使用して、化合物存在下でMT-2細胞を感染させ、5日間のインキュベーション後、細胞を処理し、発現されたルシフェラーゼの量によりウイルス増殖を定量した。10%の熱不活性化ウシ胎児血清(FBS)、100単位/mlのペニシリンG/100単位/mlストレプトマイシン、10mM HEPES緩衝液pH7.55及び2mM L-グルタミンを補ったRPMI 1640をアッセイ培地とした。少なくとも2回の実験からの結果を使用してEC₅₀値を算出した。Promega(Madison, WI)製のDual Luciferaseキットを使用して、ルシフェラーゼを定量した。化合物に対するウイルスの感受性を、化合物の連続希釈物存在下でのインキュベーションにより決定した。50%有効濃度(50% effective concentration)(EC₅₀)を、メジアン効果式(median effect equation)の指数形式を使用することにより算出した(ここで、 $(Fa)=1/[1+(ED_{50}/\text{薬物濃度})^m]$ である)(Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. In Techniques in HIV Research. Aldovini A編、Walker BD. 71~76. New York: Stockton Press.1990)。表1及び表2に結果が示されている。Aに等しい活性は、EC₅₀ 100nMを有する化合物を指し、一方で、B及びCは、100nMと1 μ Mの間(B)の又は>1 μ M(C)のEC₅₀を有する化合物を意味する。

20

30

40

【 0 1 2 7 】

【表 3】

表1.

| 化合物 | 活性 | EC ₅₀ μM | 化合物 | 活性 | EC ₅₀ μM |
|-----|----|---------------------|-----|----|---------------------|
| 1 | A | 0.006 | 36 | A | |
| 2 | | 試験なし | 37 | A | |
| 3 | A | | 38 | A | |
| 4 | A | | 39 | A | |
| 5 | | 試験なし | 40 | A | 0.002 |
| 6 | A | 0.007 | 41 | A | |
| 7 | | 試験なし | 42 | A | |
| 8 | A | | 43 | A | |
| 9 | A | | 44 | A | |
| 10 | A | | 45 | A | |
| 11 | A | | 46 | A | |
| 12 | A | | 47 | A | |
| 13 | B | 0.278 | 48 | A | 0.003 |
| 14 | A | | 49 | A | |
| 15 | A | | 50 | A | |
| 16 | B | | 51 | A | |
| 17 | A | | 52 | A | |
| 18 | A | | 53 | A | |
| 19 | A | | 54 | A | |
| 20 | A | 0.002 | 55 | A | 0.004 |
| 21 | A | | 56 | A | |
| 22 | B | | 57 | A | |
| 23 | A | | 58 | A | |
| 24 | A | | 59 | A | |
| 25 | A | | 60 | A | |
| 26 | A | | 61 | A | |
| 27 | A | | 62 | A | 0.004 |
| 28 | A | | 63 | A | |
| 29 | A | 0.004 | 64 | A | |
| 30 | A | | 65 | B | |
| 31 | A | | 66 | B | 0.320 |
| 32 | A | | 67 | A | |
| 33 | A | | 68 | A | |
| 34 | A | | 69 | A | |
| 35 | A | 0.010 | | | |

【表 4】

表2

| 化合物 | EC ₅₀ μM |
|-----|---------------------|
| 70 | 0.0005 |
| 71 | 0.010 |
| 72 | 0.004 |
| 73 | 0.002 |
| 74 | 0.006 |
| 75 | 0.003 |
| 76 | 0.002 |
| 77 | 0.002 |
| 78 | 0.003 |
| 79 | 0.007 |
| 80 | 0.001 |
| 81 | 0.002 |
| 82 | 0.001 |
| 83 | 試験なし |
| 84 | 0.002 |
| 85 | 0.002 |
| 86 | 0.001 |
| 87 | 0.010 |
| 88 | 0.001 |
| 89 | 0.004 |

10

20

30

【0129】

本開示が、上記した実例に限定されるものでなく、その本質的な属性から逸脱することなく、他の特定の形態にて具現化され得ることは当業者に明らかであろう。したがって、それらの例は、全ての点で例示的であって、限定的ではないとみなすことが望ましく、前述の例より、むしろ添付の特許請求の範囲を参照すべきであり、したがって、特許請求の範囲と等価な意味及び範囲に入る全ての変法は、本発明に含まれるものとする。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2017/052700

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 C07D417/14 C07D471/04 C07D513/04 A61K31/444
A61P31/18

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 A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | WO 2015/126726 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 27 August 2015 (2015-08-27) cited in the application claims 1, 12-13 ----- | 1-17 |
| A | WO 2010/130034 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; YOAKIM CHRISTIANE [CA]; BAILEY MURRAY D) 18 November 2010 (2010-11-18) cited in the application claims 1, 12-15 ----- | 1-17 |
| X,P | WO 2017/025915 A1 (VIIV HEALTHCARE UK LTD [GB]) 16 February 2017 (2017-02-16) claims 1, 2, 5-7, 10, 13, 24-30 ----- | 1-8, 11-17 |
| X,P | WO 2017/025916 A1 (VIIV HEALTHCARE UK LTD [GB]) 16 February 2017 (2017-02-16) claims 1, 6-12 ----- -/- | 1-17 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 June 2017

Date of mailing of the international search report

04/07/2017

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Gregoire, Ariane

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|---|
| International application No PCT/IB2017/052700 |
|---|

| |
|--|
| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |
|--|

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X,P | WO 2017/025914 A1 (VIIV HEALTHCARE UK LTD [GB]) 16 February 2017 (2017-02-16) claims 1, 6-12 ----- | 1-17 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2017/052700

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|---|--|
| WO 2015126726 A1 | 27-08-2015 | AR 099511 A1 EP 3107908 A1 TW 201613885 A US 2015232463 A1 WO 2015126726 A1 | 27-07-2016 28-12-2016 16-04-2016 20-08-2015 27-08-2015 |
| WO 2010130034 A1 | 18-11-2010 | AP 2925 A AR 076775 A1 AU 2010246853 A1 BR PI1010644 A2 CA 2762036 A1 CN 102459183 A CO 6460772 A2 EA 201101620 A1 EC SP11011506 A EP 2429993 A1 JP 5755220 B2 JP 2012526728 A KR 20140014399 A MA 33275 B1 NZ 596236 A PE 06592012 A1 SG 175331 A1 TW 201105663 A US 2010292227 A1 US 2013203747 A1 UY 32628 A WO 2010130034 A1 | 31-05-2014 06-07-2011 10-11-2011 15-03-2016 18-11-2010 16-05-2012 15-06-2012 30-05-2012 30-03-2012 21-03-2012 29-07-2015 01-11-2012 06-02-2014 02-05-2012 31-01-2014 14-06-2012 28-11-2011 16-02-2011 18-11-2010 08-08-2013 31-12-2010 18-11-2010 |
| WO 2017025915 A1 | 16-02-2017 | NONE | |
| WO 2017025916 A1 | 16-02-2017 | NONE | |
| WO 2017025914 A1 | 16-02-2017 | NONE | |

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 31/498 (2006.01) | A 6 1 K 31/498 | |
| A 6 1 K 31/517 (2006.01) | A 6 1 K 31/517 | |
| A 6 1 K 31/519 (2006.01) | A 6 1 K 31/519 | |
| C 0 7 D 417/14 (2006.01) | C 0 7 D 417/14 | |
| A 6 1 K 31/53 (2006.01) | A 6 1 K 31/53 | |
| A 6 1 K 31/5365 (2006.01) | A 6 1 K 31/5365 | |
| C 0 7 D 471/04 (2006.01) | C 0 7 D 471/04 | 1 1 3 |
| A 6 1 K 31/497 (2006.01) | C 0 7 D 471/04 | 1 1 4 A |
| C 0 7 D 513/04 (2006.01) | C 0 7 D 471/04 | 1 1 7 N |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 31/497 | |
| A 6 1 K 31/5377 (2006.01) | C 0 7 D 513/04 | 3 4 3 |
| | A 6 1 K 45/00 | |
| | A 6 1 K 31/5377 | |

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

(72)発明者 ナイドゥ, ビー・ナラシムフル

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州, ウォーリングフォード, リサーチ パークウェイ
5

(72)発明者 ワン, タオ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州, ウォーリングフォード, リサーチ パークウェイ
5

(72)発明者 イン, ジウエイ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州, ウォーリングフォード, リサーチ パークウェイ
5

(72)発明者 ジャン, ジョンシン

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州, ウォーリングフォード, リサーチ パークウェイ
5

F ターム(参考) 4C063 AA05 BB01 BB02 CC15 CC28 CC29 CC31 CC34 CC43 CC47
CC62 DD12 DD15 EE01
4C065 AA04 AA05 AA20 BB09 BB10 CC01 DD02 DD03 EE02 HH01
JJ08 KK01 KK10 LL01 LL10 PP12 PP13 PP19 QQ04
4C072 AA01 BB02 CC02 CC16 EE16 FF07 GG07 HH07 UU01
4C084 AA19 NA05 ZB331 ZB332 ZC202 ZC551 ZC552 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 BC30 BC41 BC42 BC45 BC46 BC48 BC52
BC62 BC64 BC82 CB09 CB22 GA07 GA08 GA10 GA12 MA01
MA02 MA04 MA52 MA55 NA05 NA14 ZB33 ZC55 ZC75