(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2009-503082
(P2009-503082A)
(43)公表日　平成21年1月29日(2009.1.29)

| (51)Int.Cl. | | F I | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|
| C07F 9/6561 | (2006.01) | C07F 9/6561 | CSP | 4C084 |
| A61K 31/661 | (2006.01) | A61K 31/661 | | 4C086 |
| A61K 31/662 | (2006.01) | A61K 31/662 | | 4H050 |
| A61K 31/664 | (2006.01) | A61K 31/664 | | |
| A61P 31/12 | (2006.01) | A61P 31/12 | | |

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 44 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2008-525072 (P2008-525072)
(86)(22)出願日　平成18年7月28日 (2006.7.28)
(85)翻訳文提出日　平成20年3月26日 (2008.3.26)
(86)国際出願番号　PCT/US2006/029651
(87)国際公開番号　WO2007/019100
(87)国際公開日　平成19年2月15日 (2007.2.15)
(31)優先権主張番号　60/705,327
(32)優先日　平成17年8月4日 (2005.8.4)
(33)優先権主張国　米国 (US)

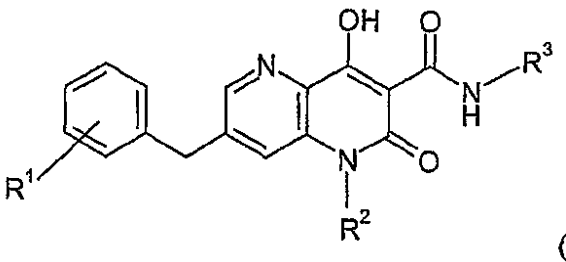
(71)出願人　597173680
スミスクライン　ビーチャム　コーポレーション
アメリカ合衆国　ペンシルバニア州　１９１０１　フィラデルフィア市　フランクリン　プラザ　１番
(74)代理人　100091096
弁理士　平木　祐輔
(74)代理人　100096183
弁理士　石井　貞次
(74)代理人　100118773
弁理士　藤田　節

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＨＩＶインテグラーゼ阻害薬

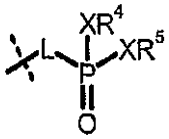
(57)【要約】
本発明は、HIVインテグラーゼ阻害剤であって、HIV複製の阻害、HIVによる感染の予防及び/又は治療、ならびにAIDS及び/又はARCの治療に有用であり得る化合物である。
【選択図】　なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式(I)：
【化１】



(I)

[式中、
$R^1$は、水素、ヒドロキシ、CN、$N(R^aR^b)$、$C_{1-8}$アルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、ハロゲンおよび$C_{1-8}$アルコキシから独立して選択される1以上の置換基であり；
$R^2$は、
【化２】



[式中、
Lは、存在しないか、又は$C_{6-14}$アリール若しくは$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、$C(O)NHR^7$で置換されていてもよい)であり；
Xは、O又は$NHR^6$であり；
$R^4$及び$R^5$は、独立して、水素、$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、$C(O)R^a$若しくは$C(O)NR^aR^b$で置換されていてもよい)、又は$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環(ここで、該$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環は、それぞれ、ハロゲン、アルコキシ若しくは$NR^aR^b$で置換されていてもよい)であり；
$R^6$は、水素、$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは$OR^7$で置換されていてもよい)、又は$C_{6-14}$アリールであり；
$R^7$は、水素又は$C_{1-8}$アルキルである]であり；
$R^3$は、水素、ヒドロキシ、$C_{1-8}$アルキル、$C_{1-8}$ハロアルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{3-7}$シクロアルケニル、$C_{3-6}$アルキニル、$N(R^aR^b)$又はヘテロ環[ここで、これらは、それぞれ、$C_{1-8}$アルキル、$C_{1-8}$ハロアルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{3-7}$シクロアルケニル、$C_{3-6}$アルキニル、ハロゲン、オキソ、CN、$NO_2$、$OR^a$、$N(R^aR^b)$、$S(O)_mR^a$、$SR^a$、$OS(O)_mR^a$、$S(O)_mOR^a$、$OS(O)_mOR^a$、$N(R^a)S(O)_mR^b$、$S(O)_mN(R^aR^b)$、$N(R^a)S(O)_mN(R^aR^b)$、$OS(O)_mN(R^aR^b)$、$N(R^a)S(O)_mOR^b$、$C(O)R^a$、$OC(O)R^a$、$C(O)OR^a$、$OC(O)OR^a$、$N(R^a)C(O)R^b$、$C(O)N(R^aR^b)$、$N(R^a)C(O)N(R^aR^b)$、$OC(O)N(R^aR^b)$、$N(R^a)C(O)OR^b$、$C(NR^a)=N(R^b)$、$C(SR^a)=N(R^b)$、$C(OR^a)=N(R^b)$、$N(R^a)C(NR^aR^b)=N(R^a)$、$N(R^a)C(SR^a)=N(R^b)$、$N(R^a)C(OR^a)=N(R^b)$及びヘテロ環(ここで、該ヘテロ環は、オキソ又は$R^a$で置換されていてもよい)からなる群から独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい]であり；
$R^a$及び$R^b$は、独立して、水素、$NO_2$、$OR^c$、CN、$N(R^cR^d)$、$C(O)R^c$、$C(O)C(O)R^c$、$C(O)N(R^cR^d)$、$C(O)C(O)N(R^cR^d)$、$S(O)_mR^c$、$SR^c$、$S(O)_mN(R^cR^d)$、$C_{1-8}$アルキル、$C_{1-8}$ハロアルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、$C_{6-14}$アラルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{3-7}$シクロアルケニル、$C_{3-6}$アルキニル、$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環[ここで、これらは、それぞれ、$C_{1-8}$アルキル、$C_{1-8}$ハロアルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、$C_{6-14}$アラルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{3-7}$シクロアルケニル、$C_{3-6}$アルキニル、$C_{6-14}$アリール、CN、$NO_2$、$OR^c$、$N(R^cR^d)$、$S(O)_mR^c$、$SR^c$、$OS(O)_mR^c$、$S(O)_mOR^c$、$OS(O)_mOR^c$、$N(R^c)S(O)_mR^d$、$S(O)_mN(R^cR^d)$、$N(R^c)S(O)_mN(R^c$

$R^d$)、$OS(O)_mN(R^cR^d)$、$N(R^c)S(O)_mOR^d$、$C(O)R^c$、$OC(O)R^c$、$C(O)OR^c$、$OC(O)OR^c$、$N(R^c)C(O)R^d$、$C(O)N(R^cR^d)$、$N(R^c)C(O)N(R^cR^d)$、$OC(O)N(R^cR^d)$、$N(R^c)C(O)OR^d$、$C(NR^cR^d)=N(R^c)$、$C(SR^c)=N(R^d)$、$C(OR^c)=N(R^d)$及びヘテロ環からなる群から独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい]であり；

$R^a$及び$R^b$は1個以上の環炭素原子及び/又は環ヘテロ原子(ここで、該環ヘテロ原子には、N、O、$C(R^cR^d)$、C(O)、$S(O)_m$又はSが包含される)を介して互いに結合して、飽和又は不飽和の3～8員の炭素環式環又はヘテロ環式環を形成していてもよく；

$R^c$及び$R^d$は、独立して、水素、$C_{1-8}$アルキル、$C_{1-8}$ハロアルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、$C_{6-14}$アラルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{3-7}$シクロアルケニル、$C_{3-6}$アルキニル、$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環であり；

$R^c$と$R^d$は1個以上の環炭素原子及び/又は環ヘテロ原子(ここで、該環ヘテロ原子には、N、O、C(O)、$S(O)_m$又はSが包含される)を介して互いに結合して、飽和又は不飽和の3～8員の炭素環式環又はヘテロ環式環を形成していてもよく；

mは、1又は2である]

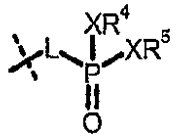
で表される化合物又はその製薬上許容される塩。

【請求項２】

$R^1$は、水素またはハロゲンから独立して選択される1以上の置換基であり；

$R^2$は、

【化３】



[式中、

Lは、存在しないか、又は$C_{6-14}$アリール若しくは$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、$C(O)NHR^7$で置換されていてもよい)であり；

Xは、O又は$NHR^6$であり；

$R^4$及び$R^5$は、独立して、水素、$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、$C(O)R^a$若しくは$C(O)NR^aR^b$で置換されていてもよい)、又は$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環(ここで、該$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環は、それぞれ、ハロゲン、アルコキシ若しくは$NR^aR^b$で置換されていてもよい)であり；

$R^6$は、水素、$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは$OR^7$で置換されていてもよい)、又は$C_{6-14}$アリールであり；

$R^7$は、水素又は$C_{1-8}$アルキルである]であり；

$R^3$は、

(a) $C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、$C_{1-8}$アルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、$OR^a$、$SR^a$、$C(O)N(R^aR^b)$、$NR^aC(O)R^b$若しくはヘテロ環(ここで、該ヘテロ環は、オキソ若しくは$R^a$で置換されていてもよい)で置換されていてもよい)；

(b) $C_{3-7}$シクロアルキル；

(c) $C_{1-8}$ハロアルキル；又は、

(d) ヘテロ環(ここで、該ヘテロ環はオキソで置換されていてもよい)であり；

$R^a$及び$R^b$は、独立して、水素、$NO_2$、$OR^c$、CN、$N(R^cR^d)$、$C(O)R^c$、$C(O)C(O)R^c$、$C(O)N(R^cR^d)$、$C(O)C(O)N(R^cR^d)$、$S(O)_mR^c$、$SR^c$、$S(O)_mN(R^cR^d)$、$C_{1-8}$アルキル、$C_{1-8}$ハロアルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、$C_{6-14}$アラルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{3-7}$シクロアルケニル、$C_{3-6}$アルキニル、$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環[ここで、これらは、それぞれ、$C_{1-8}$アルキル、$C_{1-8}$ハロアルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、$C_{6-14}$アラルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{3-7}$シクロアルケニル、$C_{3-6}$アルキニル、$C_{6-14}$アリール、CN、$NO_2$、$OR^c$、$N(R^cR^d)$、$S(O)_mR^c$、$SR^c$、$OS(O)_mR^c$、$S(O)_mOR^c$、$OS(O)_mOR^c$、$N(R^c)S(O)_mR^d$、$S(O)_mN(R^cR^d)$、$N(R^c)S(O)_mN(R^cR^d)$、$OS(O)_mN(R^cR^d)$、$N(R^c)S(O)_mOR^d$、$C(O)R^c$、$OC(O)R^c$、$C(O)OR^c$、$OC(O)OR^c$、$N(R^c)C(O)R^d$、$C(O)N(R^cR^d)$、$N(R^c)C(O)N(R^cR^d)$、$OC(O)N(R^cR^d)$、$N(R^c)C(O)OR^d$、$C(NR^cR^d)=N(R^c)$、C

(SR$^c$)=N(R$^d$)、C(OR$^c$)=N(R$^d$)及びヘテロ環からなる群から独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい]であり；

R$^c$及びR$^d$は、独立して、水素、$C_{1-8}$アルキル、$C_{1-8}$ハロアルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、$C_{6-14}$アラルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{3-7}$シクロアルケニル、$C_{3-6}$アルキニル、$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環である；

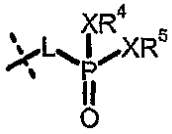
請求項１に記載の式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩。

【請求項３】

R$^1$は、水素またはハロゲンから独立して選択される1以上の置換基であり；

R$^2$は、

【化４】



[式中、

Lは、存在しないか、又は$C_{6-14}$アリール若しくは$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、C(O)NHR$^7$で置換されていてもよい)であり；

Xは、O又はNHR$^6$であり；

R$^4$及びR$^5$は、独立して、水素、$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、C(O)R$^a$若しくはC(O)NR$^a$R$^b$で置換されていてもよい)、又は、$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環(ここで、該$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環は、それぞれ、ハロゲン、アルコキシ若しくはNR$^a$R$^b$で置換されていてもよい)であり；

R$^6$は、水素、$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、OR$^7$で置換されていてもよい)、又は$C_{6-14}$アリールであり；

R$^7$は、水素又は$C_{1-8}$アルキルである]であり；

R$^3$は、

(a) $C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、$C_{1-8}$アルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、OR$^a$、SR$^a$、C(O)N(R$^a$R$^b$)、NR$^a$C(O)R$^b$若しくはヘテロ環(ここで、該ヘテロ環は、オキソ又はR$^a$で置換されていてもよい)で置換されていてもよい)；

(b) $C_{3-7}$シクロアルキル；

(c) $C_{1-8}$ハロアルキル；又は、

(d) ヘテロ環(ここで、該ヘテロ環は、オキソで置換されていてもよい)であり；

R$^a$及びR$^b$は、独立して、水素、$NO_2$、OR$^c$、C(O)R$^c$、$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルはOR$^c$で置換されていてもよい)、C(O)OR$^c$、$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環であり、

R$^c$は、水素、$C_{1-8}$アルキル又は$C_{6-14}$アリールである；

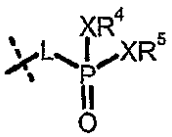
請求項１に記載の式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩。

【請求項４】

R$^1$は、水素またはハロゲンから独立して選択される1以上の置換基であり；

R$^2$は、

【化５】



[式中、

Lは、存在しないか、又は$C_{6-14}$アリール若しくは$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、C(O)NHR$^7$で置換されていてもよい)であり；

Xは、O又はNHR$^6$であり；

R$^4$及びR$^5$は、独立して、水素、$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、C(O)R$^a$若しくはC(O)NR$^a$R$^b$で置換されていてもよい)、又は、$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環(ここで、該

$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環は、それぞれ、ハロゲン、アルコキシ若しくは$NR^aR^b$で置換されていてもよい)であり;
$R^6$は、水素、$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、$OR^7$で置換されていてもよい)、又は$C_{6-14}$アリールであり;
$R^7$は、水素又は$C_{1-8}$アルキルである]であり;
$R^3$は、$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは$OR^a$で置換されていてもよい)であり;
$R^a$及び$R^b$は、独立して、水素、$NO_2$、$OR^c$、$C(O)R^c$、$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは$OR^c$で置換されていてもよい)、$C(O)OR^c$、$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環であり、
$R^c$は、水素、$C_{1-8}$アルキル又は$C_{6-14}$アリールである;
請求項１に記載の式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩。

【請求項５】
Lが$C_{1-8}$アルキルである、請求項１～４のいずれか1項に記載の式(I)で表される化合物。

【請求項６】
Lが$C_{1-8}$アルキルであり、Xが0である、請求項１～４のいずれか1項に記載の式(I)で表される化合物。

【請求項７】
[2-({[7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-({[2-(メチルオキシ)エチル]アミノ}カルボニル)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]アセチル}アミノ)エチル]ホスホン酸ジエチル;
{3-[7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-({[2-(メチルオキシ)エチル]アミノ}カルボニル)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]プロピル}ホスホン酸ジエチル;
{3-[7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]プロピル}ホスホン酸ジエチル;
{3-[7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]プロピル}ホスホン酸ジエチル;
{3-[7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]プロピル}ホスホン酸水素エチル;
{3-[7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]プロピル}ホスホン酸水素エチル;
およびそれらの製薬上許容される塩からなる群から選択される化合物。

【請求項８】
ヒトにおけるウイルス感染を治療する方法であって、当該ヒトに抗ウイルス有効量の請求項１～７のいずれかに記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

【請求項９】
前記ウイルス感染がHIV感染である、請求項８に記載の方法。

【請求項１０】
薬物療法で使用するための、請求項１～７のいずれかに記載の化合物。

【請求項１１】
ウイルス感染を治療又は予防するための薬物の製造における、請求項１～７のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項１２】
前記ウイルス感染がHIV感染である、請求項１１に記載の使用。

【請求項１３】
製薬上許容される担体と一緒に有効量の請求項１～７のいずれかに記載の化合物を含んでいる、医薬組成物。

【請求項１４】
錠剤又はカプセル剤の形態にある、請求項１３に記載の医薬組成物。

【請求項１５】

液剤又は懸濁液剤の形態にある、請求項１３に記載の医薬組成物。

【請求項１６】

ヒトにおけるウイルス感染を治療する方法であって、当該ヒトに請求項１～７のいずれかに記載の化合物を含んでいる組成物及び別の治療薬を投与することを含む、前記方法。

【請求項１７】

前記ウイルス感染がHIV感染である、請求項１６に記載の方法。

【請求項１８】

以下のものからなる群から選択される少なくとも1種類の追加の治療薬を含んでいる、請求項１３に記載の組成物：

(1-アルファ,2-ベータ,3-アルファ)-9-[2,3-ビス(ヒドロキシメチル)シクロブチル]グアニン[(-)BHCG、SQ-34514、ロブカビル]、9-[(2R,3R,4S)-3,4-ビス(ヒドロキシメチル)-2-オキセタノシル]アデニン(オキセタノシン-G)、TMC-114、BMS-232632、非環状ヌクレオシド類[例えば、アシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビル、ガンシクロビル、ペンシクロビル]、非環状ヌクレオシドホスホネート類[例えば、(S)-1-(3-ヒドロキシ-2-ホスホニル-メトキシプロピル)シトシン(HPMPC)、[[[2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)エトキシ]メチル]ホスフィニリデン]ビス(オキシメチレン)-2,2-ジメチルプロパン酸(ビス-POM PMEA、アデホビルジピボキシル)、[[(1R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-1-メチルエトキシ]メチル]ホスホン酸(テノホビル)、(R)-[[2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-1-メチルエトキシ]メチル]ホスホン酸 ビス-(イソプロポキシカルボニルオキシメチル)エステル(ビス-POC-PMPA)]、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害薬(例えば、2-アセチルピリジン5-[(2-クロロアニリノ)チオカルボニル)チオカルボノヒドラゾン、及びヒドロキシ尿素)、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(例えば、3'-アジド-3'-デオキシチミジン(AZT、ジドブジン)、2',3'-ジデオキシシチジン(ddC、ザルシタビン)、2',3'-ジデオキシアデノシン、2',3'-ジデオキシイノシン(ddI、ジダノシン)、2',3'-ジデヒドロチミジン(d4T、スタブジン)、(-)-ベータ-D-2,6-ジアミノプリンジオキソラン(DAPD)、3'-アジド-2',3'-ジデオキシチミジン-5'-H-ホスホホネート(ホスホノビル(phosphonovir))、2'-デオキシ-5-ヨード-ウリジン(イドクスウリジン)、(-)-シス-1-(2-ヒドロキシメチル)-1,3-オキサチオラン-5-イル)-シトシン(ラミブジン)として、又はシス-1-(2-(ヒドロキシメチル)-1,3-オキサチオラン-5-イル)-5-フルオロシトシン(FTC)、3'-デオキシ-3'-フルオロチミジン、5-クロロ-2',3'-ジデオキシ-3'-フルオロウリジン、(-)-シス-4-[2-アミノ-6-(シクロプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル]-2-シクロペンテン-1-メタノール(アバカビル)、9-[4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ブタ-1-イル]-グアニン(H2G)、ABT-606(2HM-H2G)、及びリバビリン)、プロテアーゼ阻害薬(例えば、インジナビル、リトナビル、ネルフィナビル、アンプレナビル、サキナビル、(R)-N-t-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-N-[(R)-2-N-(イソキノリン-5-イルオキシアセチル)アミノ-3-メチルチオプロパノイル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド(KNI-272)、4R-(4アルファ,5アルファ,6ベータ)]-1,3-ビス[(3-アミノフェニル)メチル]ヘキサヒドロ-5,6-ジヒドロキシ-4,7-ビス(フェニルメチル)-2H-1,3-ジアゼピン-2-オン ジメタンスルホネート(モゼナビル)、3-[1-[3-[2-(5-トリフルオロメチルピリジニル)-スルホニルアミノ]フェニル]プロピル]-4-ヒドロキシ-6アルファ-フェネチル-6ベータ-プロピル-5,6-ジヒドロ-2-ピラノン(チプラナビル)、N'-[2(S)-ヒドロキシ-3(S)-[N-(メトキシカルボニル)-l-t-ロイシルアミノ]-4-フェニルブチル-Nアルファ-(メトキシカルボニル)-N'-[4-(2-ピリジル)ベンジル]-L-t-ロイシルヒドラジド(BMS-232632)、3-(2(S)-ヒドロキシ-3(S)-(3-ヒドロキシ-2-メチルベンズアミド)-4-フェニルブタノイル)-5,5-ジメチル-N-(2-メチルベンジル)チアゾリジン-4(R)-カルボキサミド(AG-1776)、N-(2(R)-ヒドロキシ-1(S)-インダニル)-2(R)-フェニル-メチル-4(S)-ヒドロキシ-5-(1-(1-(4-ベンゾ[b]フラニルメチル)-2(S)-N'-(t-ブチルカルボキサミド)ピペラジニル)ペンタンアミド(MK-944A)、及びGW 433908)、インターフェロン類、例えば、α-インターフェロン、腎臓排泄阻害薬、例えば、プロベネシド、ヌクレオシド輸送阻害薬、例えば、ジピリダモール；ペントキシフィリン、N-アセチルシステイン(NAC)、プロシステイン、α-トリコサンチン、ホスホノギ酸、並び

に免疫調節薬、例えば、インターロイキン II、又はチモシン、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、エリスロポエチン、可溶性$CD_4$及びその遺伝子組換え誘導体、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NNRTIs)、例えば、TMC-120、TMC-125、ネビラピン(BI-RG-587)、アルファ-((2-アセチル-5-メチルフェニル)アミノ)-2,6-ジクロロ-ベンゼンアセトアミド(ロビリド)、1-[3-(イソプロピルアミノ)-2-ピリジル]-4-[5-(メタンスルホンアミド)-1H-インドール-2-イルカルボニル]ピペラジン モノメタンスルホネート(デラビルジン)、(10R,11S,12S)-12-ヒドロキシ-6,6,10,11-テトラメチル-4-プロピル-11,12-ジヒドロ-2H,6H,10H-ベンゾ(1,2-b:3,4-b':5,6-b'')トリピラン-2-オン((+)カラノリドA)、(4S)-6-クロロ-4-[1E)-シクロプロピルエテニル)-3,4-ジヒドロ-4-(トリフルオロメチル)-2(1H)-キナゾリノン(DPC-083)、1-(エトキシメチル)-5-(1-メチルエチル)-6-(フェニルメチル)-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン(MKC-442)、5-(3,5-ジクロロフェニル)チオ-4-イソプロピル-1-(4-ピリジル)メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル カルバメート(カプラビリン)、糖タンパク質120拮抗薬[例えば、PRO-2000、PRO-542、及び1,4-ビス[3-[(2,4-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ]-2-オキソ-5,8-ジナトリウムスルファニル]ナフタリル-2,5-ジメトキシフェニル-1,4-ジヒドラゾン(FP-21399)]、サイトカイン拮抗薬[例えば、レチクロース(reticulose)(Product-R)、1,1'-アゾビス-ホルムアミド(ADA)、及び1,11-(1,4-フェニレンビス(メチレン))ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン八塩酸塩(AMD-3100)]、及び融合阻害薬、例えば、T-20及びT-124。

【請求項１９】

前記治療薬が、以下のものからなる群から選択される、請求項１６に記載の方法：(1-アルファ,2-ベータ,3-アルファ)-9-[2,3-ビス(ヒドロキシメチル)シクロブチル]グアニン[(-)BHCG、SQ-34514、ロブカビル]、9-[(2R,3R,4S)-3,4-ビス(ヒドロキシメチル)-2-オキセタノシル]アデニン(オキセタノシン-G)、非環状ヌクレオシド類[例えば、アシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビル、ガンシクロビル、ペンシクロビル]、非環状ヌクレオシドホスホネート類[例えば、(S)-1-(3-ヒドロキシ-2-ホスホニル-メトキシプロピル)シトシン(HPMPC)、[[[2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)エトキシ]メチル]ホスフィニリデン]ビス(オキシメチレン)-2,2-ジメチルプロパン酸(ビス-POM PMEA、アデホビルジピボキシル)、[[(1R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-1-メチルエトキシ]メチル]ホスホン酸(テノホビル)、(R)-[[2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-1-メチルエトキシ]メチル]ホスホン酸 ビス-(イソプロポキシカルボニルオキシメチル)エステル(ビス-POC-PMPA)]、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害薬(例えば、2-アセチルピリジン 5-[(2-クロロアニリノ)チオカルボニル)チオカルボノヒドラゾン、及びヒドロキシ尿素)、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(例えば、3'-アジド-3'-デオキシチミジン(AZT、ジドブジン)、2',3'-ジデオキシシチジン(ddC、ザルシタビン)、2',3'-ジデオキシアデノシン、2',3'-ジデオキシイノシン(ddI、ジダノシン)、2',3'-ジデヒドロチミジン(d4T、スタブジン)、(-)-ベータ-D-2,6-ジアミノプリンジオキソラン(DAPD)、3'-アジド-2',3'-ジデオキシチミジン-5'-H-ホスホホネート(ホスホノビル(phosphonovir))、2'-デオキシ-5-ヨード-ウリジン(イドクスウリジン)、(-)-シス-1-(2-ヒドロキシメチル)-1,3-オキサチオラン-5-イル)-シトシン(ラミブジン)として、又はシス-1-(2-(ヒドロキシメチル)-1,3-オキサチオラン-5-イル)-5-フルオロシトシン(FTC)、3'-デオキシ-3'-フルオロチミジン、5-クロロ-2',3'-ジデオキシ-3'-フルオロウリジン、(-)-シス-4-[2-アミノ-6-(シクロプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル]-2-シクロペンテン-1-メタノール(アバカビル)、9-[4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ブタ-1-イル]-グアニン(H2G)、ABT-606(2HM-H2G)、及びリバビリン)、プロテアーゼ阻害薬(例えば、インジナビル、リトナビル、ネルフィナビル、アンプレナビル、サキナビル、(R)-N-t-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-N-[(R)-2-N-(イソキノリン-5-イルオキシアセチル)アミノ-3-メチルチオプロパノイル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド(KNI-272)、4R-(4アルファ,5アルファ,6ベータ)]-1,3-ビス[(3-アミノフェニル)メチル]ヘキサヒドロ-5,6-ジヒドロキシ-4,7-ビス(フェニルメチル)-2H-1,3-ジアゼピン-2-オン ジメタンスルホネート(モゼナビル)、3-[1-[3-[2-(5-トリフルオロメチルピリジニル)-スルホニルアミノ]フェニル]プロピル]-

4-ヒドロキシ-6アルファ-フェネチル-6ベータ-プロピル-5,6-ジヒドロ-2-ピラノン(チプラナビル)、N'-[2(S)-ヒドロキシ-3(S)-[N-(メトキシカルボニル)-l-t-ロイシルアミノ]-4-フェニルブチル-Nアルファ-(メトキシカルボニル)-N'-[4-(2-ピリジル)ベンジル]-L-t-ロイシルヒドラジド(BMS-232632)、3-(2(S)-ヒドロキシ-3(S)-(3-ヒドロキシ-2-メチルベンズアミド)-4-フェニルブタノイル)-5,5-ジメチル-N-(2-メチルベンジル)チアゾリジン-4(R)-カルボキサミド(AG-1776)、N-(2(R)-ヒドロキシ-1(S)-インダニル)-2(R)-フェニル-メチル-4(S)-ヒドロキシ-5-(1-(1-(4-ベンゾ[b]フラニルメチル)-2(S)-N'-(t-ブチルカルボキサミド)ピペラジニル)ペンタンアミド(MK-944A)、及びGW 433908)、インターフェロン類、例えば、α-インターフェロン、腎臓排泄阻害薬、例えば、プロベネシド、ヌクレオシド輸送阻害薬、例えば、ジピリダモール；ペントキシフィリン、N-アセチルシステイン(NAC)、プロシステイン、α-トリコサンチン、ホスホノギ酸、並びに免疫調節薬、例えば、インターロイキン II、又はチモシン、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、エリスロポエチン、可溶性$CD_4$及びその遺伝子組換え誘導体、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NNRTIs)[例えば、ネビラピン(BI-RG-587)、アルファ-((2-アセチル-5-メチルフェニル)アミノ)-2,6-ジクロロ-ベンゼンアセトアミド(ロビリド)、1-[3-(イソプロピルアミノ)-2-ピリジル]-4-[5-(メタンスルホンアミド)-1H-インドール-2-イルカルボニル]ピペラジン モノメタンスルホネート(デラビルジン)、(10R,11S,12S)-12-ヒドロキシ-6,6,10,11-テトラメチル-4-プロピル-11,12-ジヒドロ-2H,6H,10H-ベンゾ(1,2-b:3,4-b':5,6-b'')トリピラン-2-オン((+)カラノリドA)、(4S)-6-クロロ-4-[1E)-シクロプロピルエテニル)-3,4-ジヒドロ-4-(トリフルオロメチル)-2(1H)-キナゾリノン(DPC-083)、1-(エトキシメチル)-5-(1-メチルエチル)-6-(フェニルメチル)-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン(MKC-442)、5-(3,5-ジクロロフェニル)チオ-4-イソプロピル-1-(4-ピリジル)メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル カルバメート(カプラビリン)]、糖タンパク質120拮抗薬[例えば、PRO-2000、PRO-542、及び1,4-ビス[3-[(2,4-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ]-2-オキソ-5,8-ジナトリウムスルファニル]ナフタリル-2,5-ジメトキシフェニル-1,4-ジヒドラゾン(FP-21399)]、サイトカイン拮抗薬[例えば、レチクロース(reticulose)(Product-R)、1,1'-アゾビス-ホルムアミド(ADA)、及び1,11-(1,4-フェニレンビス(メチレン))ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン八塩酸塩(AMD-3100)]、及び融合阻害薬(例えば、T-20及びT-1249)。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【０００１】

ヒト免疫不全ウイルス(「HIV」)は、後天性免疫不全症候群(「AIDS」)及びその前兆であるエイズ関連症候群(「ARC」)の原因因子である。後天性免疫不全症候群(「AIDS」)は、免疫系(特に、$CD4^+$T細胞)が破壊されて、日和見感染に対して感受性を有することにより特徴付けられる疾患であり、エイズ関連症候群(「ARC」)は、持続性全身性リンパ節腫脹、発熱及び体重減少などの症状によって特徴付けられる症候群である。HIVは、レトロウイルスである。そのRNAは、逆転写酵素の作用によりDNAに変換される。逆転写酵素の機能を阻害する化合物は、感染細胞内におけるHIVの複製を阻害する。そのような化合物は、ヒトにおけるHIV感染の予防又は治療において有用である。

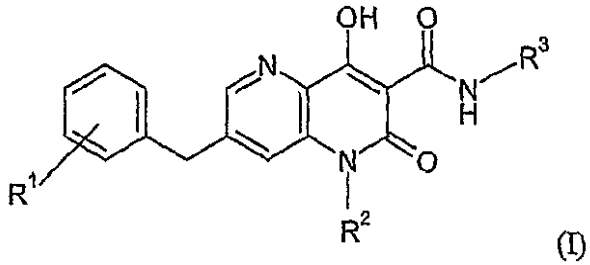
【０００２】

ヒトT細胞内でのHIV複製において必要なステップは、ウイルスによってコードされたインテグラーゼによるプロウイルスDNAの宿主細胞ゲノム内への挿入である。組込みは、ウイルスDNA配列を有する安定な核タンパク質複合体の構築及び線状プロウイルスDNAの3'末端からの2つのヌクレオチドの切断及び宿主標的部位で作られた互い違い切断におけるプロウイルスDNAの陥凹3'OH末端の共有結合による結合を含むプロセスにおいて、インテグラーゼが介在していると考えられている。結果として生じたギャップの修復合成は、細胞の酵素によってなされ得る。

【発明の開示】

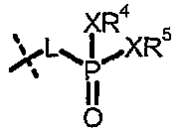
【発明が解決しようとする課題】

【０００３】
ヒトの疾患を治療するための新規治療薬を見いだすことが継続的に求められている。HIVインテグラーゼは、ウイルス感染(特に、HIV感染)において重要な役割を果たしているので、新しい治療薬の発見のための魅力的な標的である。
【課題を解決するための手段】
【０００４】
本発明は、HIVインテグラーゼ阻害薬である化合物であり、従って、HIV複製の阻害において有用であり、HIVによる感染の予防及び/又は治療において有用であり、また、AIDS及び/又はARCの治療において有用である。本発明は、式(I)：
【化１】



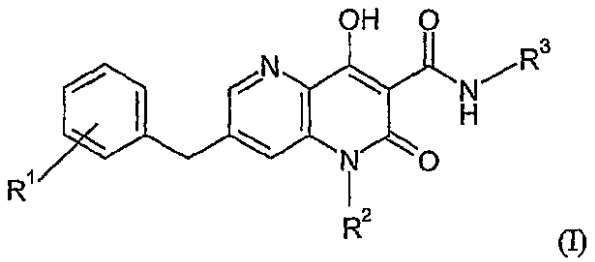
(I)

【０００５】
[式中、
$R^1$は、水素、ヒドロキシ、CN、$N(R^aR^b)$、$C_{1-8}$アルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、ハロゲンおよび$C_{1-8}$アルコキシから独立して選択される1以上の置換基であり；
$R^2$は、
【化２】



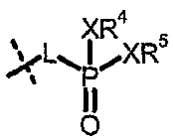
【０００６】
[式中、
Lは、存在しないか、又は$C_{6-14}$アリール若しくは$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、$C(O)NHR^7$で場合により置換されていてもよい)であり；
Xは、O又は$NHR^6$であり；
$R^4$及び$R^5$は、独立して、水素、$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、$C(O)R^a$若しくは$C(O)NR^aR^b$で場合により置換されていてもよい)、又は、$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環(ここで、該$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環は、それぞれ、ハロゲン、アルコキシ若しくは$NR^aR^b$で場合により置換されていてもよい)であり；
$R^6$は、水素、$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、$OR^7$で場合により置換されていてもよい)、又は$C_{6-14}$アリールであり；
$R^7$は、水素又は$C_{1-8}$アルキルである]であり；
$R^3$は、水素、ヒドロキシ、$C_{1-8}$アルキル、$C_{1-8}$ハロアルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{3-7}$シクロアルケニル、$C_{3-6}$アルキニル、$N(R^aR^b)$、又はヘテロ環[ここで、これらは、それぞれ、$C_{1-8}$アルキル、$C_{1-8}$ハロアルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{3-7}$シクロアルケニル、$C_{3-6}$アルキニル、ハロゲン、オキソ、CN、$NO_2$、$OR^a$、$N(R^aR^b)$、$S(O)_mR^a$、$SR^a$、$OS(O)_mR^a$、$S(O)_mOR^a$、$OS(O)_mOR^a$、$N(R^a)S(O)_mR^b$、$S(O)_mN(R^aR^b)$、$N(R^a)S(O)_mN(R^aR^b)$、$OS(O)_mN(R^aR^b)$、$N(R^a)S(O)_mOR^b$、$C(O)R^a$、$OC(O)R^a$、$C(O)OR^a$、$OC(O)OR^a$、$N(R^a)C(O)R^b$、$C(O)N(R^aR^b)$、$N(R^a)C(O)N(R^aR^b)$、$OC(O)N(R^aR^b)$、$N(R^a)C(O)OR^b$、$C(NR^a)=N(R^b)$、$C(SR^a)=N(R^b)$、$C(OR^a)=N(R^b)$、$N(R^a)C(NR^aR^b)=N(R^a)$、$N(R^a)C(SR^a)=N(R^b)$、$N(R^a)C(OR^a)=N(R^b)$及びヘテロ環(ここで、該ヘテロ環は、オキソ又は$R^a$で場合により置換されていてもよい)からなる群から独立して選択される1以上の置換基で場合により置換

されていてもよい]であり；
$R^a$及び$R^b$は、独立して、水素、$NO_2$、$OR^c$、CN、$N(R^cR^d)$、$C(O)R^c$、$C(O)C(O)R^c$、$C(O)N(R^cR^d)$、$C(O)C(O)N(R^cR^d)$、$S(O)_mR^c$、$SR^c$、$S(O)_mN(R^cR^d)$、$C_{1-8}$アルキル、$C_{1-8}$ハロアルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、$C_{6-14}$アラルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{3-7}$シクロアルケニル、$C_{3-6}$アルキニル、$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環[ここで、これらは、それぞれ、$C_{1-8}$アルキル、$C_{1-8}$ハロアルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、$C_{6-14}$アラルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{3-7}$シクロアルケニル、$C_{3-6}$アルキニル、$C_{6-14}$アリール、CN、$NO_2$、$OR^c$、$N(R^cR^d)$、$S(O)_mR^c$、$SR^c$、$OS(O)_mR^c$、$S(O)_mOR^c$、$OS(O)_mOR^c$、$N(R^c)S(O)_mR^d$、$S(O)_mN(R^cR^d)$、$N(R^c)S(O)_mN(R^cR^d)$、$OS(O)_mN(R^cR^d)$、$N(R^c)S(O)_mOR^d$、$C(O)R^c$、$OC(O)R^c$、$C(O)OR^c$、$OC(O)OR^c$、$N(R^c)C(O)R^d$、$C(O)N(R^cR^d)$、$N(R^c)C(O)N(R^cR^d)$、$OC(O)N(R^cR^d)$、$N(R^c)C(O)OR^d$、$C(NR^cR^d)=N(R^c)$、$C(SR^c)=N(R^d)$、$C(OR^c)=N(R^d)$及びヘテロ環からなる群から独立して選択される1以上の置換基で場合により置換されていてもよい]であり；
場合により、$R^a$及び$R^b$は1個以上の環炭素原子及び/又は環ヘテロ原子(ここで、該環ヘテロ原子には、N、O、$C(R^cR^d)$、C(O)、$S(O)_m$又はSが包含される)を介して互いに結合して、飽和又は不飽和の3～8員の炭素環式環又はヘテロ環式環を形成していてもよく；
$R^c$及び$R^d$は、独立して、水素、$C_{1-8}$アルキル、$C_{1-8}$ハロアルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、$C_{6-14}$アラルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{3-7}$シクロアルケニル、$C_{3-6}$アルキニル、$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環であり；
場合により、$R^c$及び$R^d$は1個以上の環炭素原子及び/又は環ヘテロ原子(ここで、該環ヘテロ原子には、N、O、C(O)及び$S(O)_m$又はSが包含される)を介して互いに結合して、飽和又は不飽和の3～8員の炭素環式環又はヘテロ環式環を形成していてもよく；
mは、1又は2である]
で表される化合物又はその製薬上許容される塩である。
【発明を実施するための最良の形態】
【０００７】
本発明には、ウイルス感染(特に、HIV感染)の治療又は予防において有用な式(I)で表される化合物、式(I)で表される化合物を含んでいる医薬組成物、及び、その化合物を調製する方法が包含されている。
【化３】



(I)

【０００８】
[式中、
$R^1$は、水素、ヒドロキシ、CN、$N(R^aR^b)$、$C_{1-8}$アルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、ハロゲンおよび$C_{1-8}$アルコキシから独立して選択される1以上の置換基であり；
$R^2$は、
【化４】



【０００９】
[式中、
Lは、存在しないか、又は$C_{6-14}$アリール若しくは$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキ

ルは、C(O)NHR$^7$で場合により置換されていてもよい)であり；
Xは、O又はNHR$^6$であり；
R$^4$及びR$^5$は、独立して、水素、$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、C(O)R$^a$若しくはC(O)NR$^a$R$^b$で場合により置換されていてもよい)、又は、$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環(ここで、該$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環は、それぞれ、ハロゲン、アルコキシ若しくはNR$^a$R$^b$で場合により置換されていてもよい)であり；
R$^6$は、水素、$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、OR$^7$で場合により置換されていてもよい)、又は$C_{6-14}$アリールであり；
R$^7$は、水素又は$C_{1-8}$アルキルである]であり；
R$^3$は、水素、ヒドロキシ、$C_{1-8}$アルキル、$C_{1-8}$ハロアルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{3-7}$シクロアルケニル、$C_{3-6}$アルキニル、N(R$^a$R$^b$)、又はヘテロ環[ここで、これらは、それぞれ、$C_{1-8}$アルキル、$C_{1-8}$ハロアルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{3-7}$シクロアルケニル、$C_{3-6}$アルキニル、ハロゲン、オキソ、CN、$NO_2$、OR$^a$、N(R$^a$R$^b$)、S(O)$_m$R$^a$、SR$^a$ 、OS(O)$_m$R$^a$、S(O)$_m$OR$^a$、OS(O)$_m$OR$^a$、N(R$^a$)S(O)$_m$R$^b$、S(O)$_m$N(R$^a$R$^b$)、N(R$^a$)S(O)$_m$N(R$^a$R$^b$)、OS(O)$_m$N(R$^a$R$^b$)、N(R$^a$)S(O)$_m$OR$^b$、C(O)R$^a$、OC(O)R$^a$、C(O)OR$^a$、OC(O)OR$^a$、N(R$^a$)C(O)R$^b$、C(O)N(R$^a$R$^b$)、N(R$^a$)C(O)N(R$^a$R$^b$)、OC(O)N(R$^a$R$^b$)、N(R$^a$)C(O)OR$^b$、C(NR$^a$)=N(R$^b$)、C(SR$^a$)=N(R$^b$)、C(OR$^a$)=N(R$^b$)、N(R$^a$)C(NR$^a$R$^b$)=N(R$^a$)、N(R$^a$)C(SR$^a$)=N(R$^b$)、N(R$^a$)C(OR$^a$)=N(R$^b$)及びヘテロ環(ここで、該ヘテロ環は、オキソ又はR$^a$で場合により置換されていてもよい)からなる群から独立して選択される1以上の置換基で場合により置換されていてもよい]であり；
R$^a$及びR$^b$は、独立して、水素、$NO_2$、OR$^c$、CN、N(R$^c$R$^d$)、C(O)R$^c$、C(O)C(O)R$^c$、C(O)N(R$^c$R$^d$)、C(O)C(O)N(R$^c$R$^d$)、S(O)$_m$R$^c$、SR$^c$、S(O)$_m$N(R$^c$R$^d$)、$C_{1-8}$アルキル、$C_{1-8}$ハロアルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、$C_{6-14}$アラルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{3-7}$シクロアルケニル、$C_{3-6}$アルキニル、$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環[ここで、これらは、それぞれ、$C_{1-8}$アルキル、$C_{1-8}$ハロアルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、$C_{6-14}$アラルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{3-7}$シクロアルケニル、$C_{3-6}$アルキニル、$C_{6-14}$アリール、CN、$NO_2$、OR$^c$、N(R$^c$R$^d$)、S(O)$_m$R$^c$、SR$^c$、OS(O)$_m$R$^c$、S(O)$_m$OR$^c$、OS(O)$_m$OR$^c$、N(R$^c$)S(O)$_m$R$^d$、S(O)$_m$N(R$^c$R$^d$)、N(R$^c$)S(O)$_m$N(R$^c$R$^d$)、OS(O)$_m$N(R$^c$R$^d$)、N(R$^c$)S(O)$_m$OR$^d$、C(O)R$^c$、OC(O)R$^c$、C(O)OR$^c$、OC(O)OR$^c$、N(R$^c$)C(O)R$^d$、C(O)N(R$^c$R$^d$)、N(R$^c$)C(O)N(R$^c$R$^d$)、OC(O)N(R$^c$R$^d$)、N(R$^c$)C(O)OR$^d$、C(NR$^c$R$^d$)=N(R$^c$)、C(SR$^c$)=N(R$^d$)、C(OR$^c$)=N(R$^d$)及びヘテロ環からなる群から独立して選択される1以上の置換基で場合により置換されていてもよい]であり；
場合により、R$^a$及びR$^b$は1個以上の環炭素原子及び/又は環ヘテロ原子(ここで、該環ヘテロ原子には、N、O、C(R$^c$R$^d$)、C(O)、S(O)$_m$又はSが包含される)を介して互いに結合して、飽和又は不飽和の3～8員の炭素環式環又はヘテロ環式環を形成していてもよく；
R$^c$及びR$^d$は、独立して、水素、$C_{1-8}$アルキル、$C_{1-8}$ハロアルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、$C_{6-14}$アラルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{3-7}$シクロアルケニル、$C_{3-6}$アルキニル、$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環であり；
場合により、R$^c$及びR$^d$は1個以上の環炭素原子及び/又は環ヘテロ原子(ここで、該環ヘテロ原子には、N、O、C(O)、S(O)$_m$又はSが包含される)を介して互いに結合して、飽和又は不飽和の3～8員の炭素環式環又はヘテロ環式環を形成していてもよく；
mは、1又は2である]
又はその製薬上許容される塩。

【００１０】

用語「アルキル」は、単独でも又は他の任意の用語と組み合わされていても、指定された数の炭素原子を含有する直鎖又は分枝鎖の飽和脂肪族炭化水素基を意味する。アルキル基の例としては、限定するものではないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソアミル及びn-ヘキシルなどを挙げることができる。

【００１１】

用語「シクロアルキル」は、化学的に安定ないずれかの配置にある3～6個の炭素で構成

される飽和又は部分的飽和の炭素環式環を意味する。適切な炭素環式基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘキセニルなどを挙げることができる。

【００１２】

用語「アルケニル」は、単独でも又は他の任意の用語と組み合わされていても、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基を意味する。アルケニル基の例としては、限定するものではないが、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、ペンテニル、ヘキセニル及びヘキサジエニルなどを挙げることができる。

【００１３】

用語「アルキニル」は、当該鎖の途中の安定な任意の位置に存在し得る1つ以上の炭素-炭素三重結合を有する直鎖又は分枝鎖の配置の炭化水素基、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル及びペンチニルなどを意味する。

【００１４】

用語「アルコキシ」は、アルキルエーテル基を意味し、ここで、用語「アルキル」は、上記で定義されている。適切なアルキルエーテル基の例としては、限定するものではないが、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ及びt-ブトキシなどを挙げることができる。

【００１５】

用語「アリール」は、単独でも又は他の任意の用語と組み合わされていても、指定された数の炭素原子、好ましくは、6～14個の炭素原子、さらに好ましくは、6～10個の炭素原子を含有する炭素環式芳香族部分(例えば、フェニル又はナフチル)を意味する。アリール基の例としては、限定するものではないが、フェニル、ナフチル、インデニル、アズレニル、フルオレニル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチル、インダニル及びフェナントリジニルなどを挙げることができる。特に別途示されていない限り、用語「アリール」には、芳香族炭化水素基の可能なそれぞれの位置異性体、例えば、1-ナフチル、2-ナフチル、5-テトラヒドロナフチル、6-テトラヒドロナフチル、1-フェナントリジニル、2-フェナントリジニル、3-フェナントリジニル、4-フェナントリジニル、7-フェナントリジニル、8-フェナントリジニル、9-フェナントリジニル及び10-フェナントリジニルなども包含される。アリール基の例としては、限定するものではないが、フェニル、ナフチル、インデニル、アズレニル、フルオレニル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチル、インダニル及びフェナントリジニルなどを挙げることができる。

【００１６】

用語「アラルキル」は、アリール基で置換されたアルキル基を意味する。アラルキル基の例としては、限定するものではないが、ベンジル及びフェネチルなどを挙げることができる。

【００１７】

本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロ環」、「ヘテロ環式」及び「ヘテロシクリル」は、3～7員の単環式ヘテロ環式環又は8～11員の二環式ヘテロ環式環系を意味し、ここで、これらの環はいずれも、飽和、部分的飽和又は不飽和であり、単環の場合は、場合によりベンゾ縮合していてもよい。各ヘテロ環は、1個以上の炭素原子とN、O及びSからなる群から選択される1～4個のヘテロ原子からなり、ここで、窒素ヘテロ原子及び硫黄ヘテロ原子は、場合により酸化されていてもよく、また、窒素原子は、場合により4級化されていてもよい。ヘテロ環には、上記で定義したヘテロ環式環のいずれかがベンゼン環に縮合している二環式基も包含される。ヘテロ環式環は、任意の炭素原子又はヘテロ原子で結合し得るが、但し、その結合によって安定な構造が形成されることを条件とする。好ましいヘテロ環には、5～7員の単環式ヘテロ環及び8～10員の二環式ヘテロ環が包含される。ヘテロ環式環が置換基を有している場合、その置換基は、安定な化学構造が生ずるならば、ヘテロ原子であろうと又は炭素原子であろうと該環中の任意の原子に結合し得るという

ことは理解される。「ヘテロ芳香族」又は「ヘテロアリール」は、上記で定義したヘテロ環に包含され、一般に、該環系が、5～12個の炭素原子(好ましくは、5～10個の炭素原子)を含有する芳香族の単環式又は多環式の環基(ここで、1個以上の環炭素、好ましくは、1～4個の環炭素は、それぞれ、N、O、S及びPなどのヘテロ原子で置き換えられている)である、ヘテロ環を意味する。好ましいヘテロアリール基には、5～6員の単環式ヘテロアリール及び8～10員の二環式ヘテロアリールが包含される。例えば、インドリニル、クロマニル、フェナントリジニル又はテトラヒドロキノリニルなどにおけるように、ヘテロ原子含有非芳香族環が1つ以上の芳香族環に縮合している基(ここで、基又は結合点は、該ヘテロ原子含有非芳香族環上にある)も、用語「ヘテロ環」、「ヘテロ環式」又は「ヘテロシクリル」の範囲内に包含される。特に別途示されていない限り、ヘテロ環式基の可能なそれぞれの位置異性体、例えば、1-インドリニル、2-インドリニル及び3-インドリニルなども、用語「ヘテロ環」、「ヘテロ環式」又は「ヘテロシクリル」に包含される。ヘテロ環の例としては、イミダゾリル、イミダゾリノイル、イミダゾリジニル、キノリル、イソキノリル、インドリル、インダゾリル、インダゾリノリル、ペルヒドロピリダジル、ピリダジル、ピリジル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラジニル、キノキソリル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、モルホリニル、チアモルホリニル、フリル、チエニル、トリアゾリル、チアゾリル、カルボリニル、テトラゾリル、チアゾリジニル、ベンゾフラノイル、チアモルホリニルスルホン、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾキサゾリル、オキソピペリジニル、オキソピロリジニル、オキソアゼピニル、アゼピニル、イソオキソゾリル、イソチアゾリル、フラザニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、チアゾリル、チアジアゾリル、ジオキソリル、ジオキシニル、オキサチオリル、ベンゾジオキソリル、ジチオリル、チオフェニル、テトラヒドロチオフェニル、スルホラニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、テトラヒドロフロジヒドロフラニル、テトラヒドロピラノジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフロフラニル及びテトラヒドロピラノフラニルなどを挙げることができる。

【００１８】

用語「ヘテロ原子」は、窒素、酸素又は硫黄を意味し、また、窒素の任意酸化形態(例えば、N(O){$N^+$-$O^-$})、及び、硫黄の任意酸化形態(例えば、S(O)及び$S(O)_2$)、及び、任意の塩基性窒素の4級化形態を包含する。

【００１９】

置換基又は可変構造の組合せは、そのような組合せによって安定な化合物又は化学的に実現可能な化合物が生じる場合にのみ許される。安定な化合物又は化学的に実現可能な化合物は、水分又は別の化学的反応性の条件の非存在下において、40℃以下の温度で少なくとも1週間維持されたときに、その化学構造が実質的に変化しない化合物である。

【００２０】

特に別途示されていない限り、本明細書中に記載されている構造には、その構造の全ての立体化学形態(即ち、各不斉中心に関してR立体配置及びS立体配置)も包含されるものである。従って、本発明化合物のラセミ化合物及びラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物及び個々のジアステレオマーが、明確に、本発明の範囲内に包含される。本明細書中に例示されている具体的な化合物は特定の立体化学的配置で表されているが、任意のキラル中心において反対の立体化学を有する化合物又はそれらの混合物も意図されている。

【００２１】

特に別途示されていない限り、本明細書中に記載されている構造は、1個以上の同位体標識原子が存在している点でのみ異なる化合物も包含することが意図されている。例えば、水素が重水素若しくは三重水素で置き換えられている以外は本発明の構造を有する化合物、又は、炭素が$^{13}$C-炭素若しくは$^{14}$C-炭素で置き換えられている以外は本発明の構造を有する化合物も、本発明の範囲内である。

【００２２】

本発明の特定の化合物がもう一方の互変異性形態で存在し得ることは、当業者には自明である。本発明化合物のそのような全ての互変異性形態は、本発明の範囲内である。特に別途示されていない限り、どちらか一方の互変異性体が示されていれば、それは、もう一方の互変異性体を包含していることが意図されている。

【００２３】

用語「医薬として有効量」は、単独療法として又は他の薬剤との併用で、患者におけるウイルス感染(例えば、HIV感染)を治療するのに有効な量を意味する。本明細書中で使用される場合、用語「治療する」は、患者における特定疾患の症状の軽減又は特定疾患に関連する確認可能な測定値の改善を意味し、ウイルス感染が潜伏するようになった患者のような無症候性患者における症状再発の抑制を包含し得る。用語「予防有効量」は、患者におけるウイルス感染(例えば、HIV感染)を予防するのに有効な量、又は、患者におけるそのような感染の症状の発現を予防するのに有効な量を意味する。本明細書中で使用される場合、用語「患者」は、哺乳動物を意味し、これは、ヒトを包含する。

【００２４】

用語「製薬上許容される担体又はアジュバント」は、本発明化合物と一緒に患者に対して投与することが可能な担体又はアジュバントを意味し、ここで、該担体又はアジュバントは、治療量の該抗ウイルス薬を送達するのに十分な投与量で投与されたときに、本発明化合物の医薬活性を損なうことなく且つ無毒性である。

【００２５】

本明細書中で使用される場合、用語「治療」は、患者における特定疾患の症状の軽減又は特定疾患に関連する確認可能な測定値の改善を意味し、ウイルス感染が潜伏するようになった患者のような無症候性患者における症状再発の抑制を包含し得る。治療には、患者における疾患若しくは状態の予防、又は、患者におけるそのような疾患若しくは状態の症状の発現の予防が包含される。本明細書中で使用される場合、用語「患者」は、哺乳動物を意味し、これは、ヒトを包含する。

【００２６】

本明細書中で使用される場合、用語「対象(subject)」は、患者、動物又は生物学的サンプルを意味する。本明細書中で使用される場合、用語「生物学的サンプル」には、非限定的に、以下のものが包含される：細胞培養又はその抽出物；インビトロアッセイに適した酵素の調製物；哺乳動物から得られた生検材料又はその抽出物；及び、血液、唾液、尿、大便、精液、涙若しくは他の体液又はそれらの抽出物。

【００２７】

本明細書全体を通して、単語「含む(comprise)」又はその変形語、例えば、「含む(comprises)」又は「含んでいる(comprising)」などは、示されている整数又は整数の群を包含するが、他の任意の整数又は整数の群を排除しないことを意味するものと理解される。

【００２８】

本明細書中で使用される場合、本発明の化合物はその製薬上許容される誘導体を包含するように定義される。「製薬上許容される誘導体」は、レシピエントに対して投与されたときに本発明化合物又は阻害活性を有するその代謝物若しくは残余物を直接的に又は間接的に生じ得る本発明化合物の製薬上許容される任意の塩、エステル、エステルの塩、エーテル又は別の誘導体を意味する。特に好ましい誘導体及びプロドラッグは、そのような化合物を哺乳動物に対して投与したときに、例えば経口投与された化合物が血液中により容易に吸収されるようにすることにより、本発明化合物の生物学的利用能を向上させる誘導体及びプロドラッグ、又は、親化合物の生物学的区画(例えば、脳又はリンパ系)への送達を親化合物種に比較して増大する誘導体及びプロドラッグである。

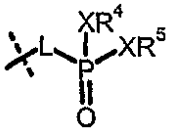
【００２９】

本発明は、さらにまた、式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩であり、ここで、式中、

$R^1$は、水素またはハロゲンから独立して選択される1以上の置換基であり；

$R^2$は、

【化５】



【００３０】

[式中、

Lは、存在しないか、又は$C_{6-14}$アリール若しくは$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、$C(O)NHR^7$で場合により置換されていてもよい)であり；

Xは、O又は$NHR^6$であり；

$R^4$及び$R^5$は、独立して、水素、$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、$C(O)R^a$若しくは$C(O)NR^aR^b$で場合により置換されていてもよい)、又は、$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環(ここで、該$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環は、それぞれ、ハロゲン、アルコキシ若しくは$NR^aR^b$で場合により置換されていてもよい)であり；

$R^6$は、水素、$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、$OR^7$で場合により置換されていてもよい)、又は$C_{6-14}$アリールであり；

$R^7$は、水素又は$C_{1-8}$アルキルである]であり；

$R^3$は、

(a) $C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、$C_{1-8}$アルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、$OR^a$、$SR^a$、$C(O)N(R^aR^b)$、$NR^aC(O)R^b$又はヘテロ環(ここで、該ヘテロ環は、オキソ又は$R^a$で場合により置換されていてもよい)で場合により置換されていてもよい)；

(b) $C_{3-7}$シクロアルキル；

(c) $C_{1-8}$ハロアルキル；又は、

(d) ヘテロ環(ここで、該ヘテロ環は、オキソで場合により置換されていてもよい)であり；

$R^a$及び$R^b$は、独立して、水素、$NO_2$、$OR^c$、CN、$N(R^cR^d)$、$C(O)R^c$、$C(O)C(O)R^c$、$C(O)N(R^cR^d)$、$C(O)C(O)N(R^cR^d)$、$S(O)_mR^c$、$SR^c$、$S(O)_mN(R^cR^d)$、$C_{1-8}$アルキル、$C_{1-8}$ハロアルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、$C_{6-14}$アラルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{3-7}$シクロアルケニル、$C_{3-6}$アルキニル、$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環[ここで、これらは、それぞれ、$C_{1-8}$アルキル、$C_{1-8}$ハロアルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、$C_{6-14}$アラルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{3-7}$シクロアルケニル、$C_{3-6}$アルキニル、$C_{6-14}$アリール、CN、$NO_2$、$OR^c$、$N(R^cR^d)$、$S(O)_mR^c$、$SR^c$、$OS(O)_mR^c$、$S(O)_mOR^c$、$OS(O)_mOR^c$、$N(R^c)S(O)_mR^d$、$S(O)_mN(R^cR^d)$、$N(R^c)S(O)_mN(R^cR^d)$、$OS(O)_mN(R^cR^d)$、$N(R^c)S(O)_mOR^d$、$C(O)R^c$、$OC(O)R^c$、$C(O)OR^c$、$OC(O)OR^c$、$N(R^c)C(O)R^d$、$C(O)N(R^cR^d)$、$N(R^c)C(O)N(R^cR^d)$、$OC(O)N(R^cR^d)$、$N(R^c)C(O)OR^d$、$C(NR^cR^d)=N(R^c)$、$C(SR^c)=N(R^d)$、$C(OR^c)=N(R^d)$及びヘテロ環からなる群から独立して選択される1以上の置換基で場合により置換されていてもよい]であり；

場合により、$R^a$及び$R^b$は1個以上の環炭素原子及び/又は環ヘテロ原子(ここで、該環ヘテロ原子には、N、O、$C(R^cR^d)$、C(O)、$S(O)_m$又はSが包含される)を介して互いに結合して、飽和又は不飽和の3～8員の炭素環式環又はヘテロ環式環を形成していてもよく；

$R^c$及び$R^d$は、独立して、水素、$C_{1-8}$アルキル、$C_{1-8}$ハロアルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、$C_{6-14}$アラルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{3-7}$シクロアルケニル、$C_{3-6}$アルキニル、$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環であり；

場合により、$R^c$及び$R^d$は1個以上の環炭素原子及び/又は環ヘテロ原子(ここで、該環ヘテロ原子には、N、O、C(O)及び$S(O)_m$又はSが包含される)を介して互いに結合して、飽和又は不飽和の3～8員の炭素環式環又はヘテロ環式環を形成していてもよく；

mは、1又は2である。

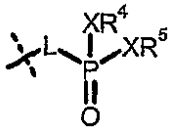
【００３１】

本発明は、さらにまた、式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩であり、ここで、式中、

$R^1$は、水素またはハロゲンから独立して選択される1以上の置換基であり；

$R^2$は、

【化６】



【００３２】

[式中、

Lは、存在しないか、又は$C_{6-14}$アリール若しくは$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、$C(O)NHR^7$で場合により置換されていてもよい)であり；

Xは、O又は$NHR^6$であり；

$R^4$及び$R^5$は、独立して、水素、$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、$C(O)R^a$若しくは$C(O)NR^aR^b$で場合により置換されていてもよい)、又は、$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環(ここで、該$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環は、それぞれ、ハロゲン、アルコキシ若しくは$NR^aR^b$で場合により置換されていてもよい)であり；

$R^6$は、水素、$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、$OR^7$で場合により置換されていてもよい)、又は$C_{6-14}$アリールであり；

$R^7$は、水素又は$C_{1-8}$アルキルである]であり；

$R^3$は、

(a) $C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、$C_{1-8}$アルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル、$OR^a$、$SR^a$、$C(O)N(R^aR^b)$、$NR^aC(O)R^b$又はヘテロ環(ここで、該ヘテロ環は、オキソ又は$R^a$で場合により置換されていてもよい)で場合により置換されていてもよい)；

(b) $C_{3-7}$シクロアルキル；

(c) $C_{1-8}$ハロアルキル；又は、

(d) ヘテロ環(ここで、該ヘテロ環は、オキソで場合により置換されていてもよい)であり；

$R^a$及び$R^b$は、独立して、水素、$NO_2$、$OR^c$、$C(O)R^c$、$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、$OR^c$で場合により置換されていてもよい)、$C(O)OR^c$、$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環であり、

$R^c$は、水素、$C_{1-8}$アルキル又は$C_{6-14}$アリールである。

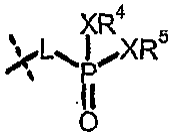
【００３３】

本発明は、さらにまた、式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩であり、ここで、式中、

$R^1$は、水素またはハロゲンから独立して選択される1以上の置換基であり；

$R^2$は、

【化７】



【００３４】

[式中、

Lは、存在しないか、又は$C_{6-14}$アリール若しくは$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、$C(O)NHR^7$で場合により置換されていてもよい)であり；

Xは、O又は$NHR^6$であり；

$R^4$及び$R^5$は、独立して、水素、$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、$C(O)R^a$若しくは$C(O)NR^aR^b$で場合により置換されていてもよい)、又は、$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環(ここで、該$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環は、それぞれ、ハロゲン、アルコキシ若しくは$NR^aR^b$で場合により置換されていてもよい)であり；

$R^6$は、水素、$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、$OR^7$で場合により置換されてい

てもよい)、又は$C_{6-14}$アリールであり;
$R^7$は、水素又は$C_{1-8}$アルキルである]であり;
$R^3$は、$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、$OR^a$で場合により置換されていてもよい)であり;
$R^a$及び$R^b$は、独立して、水素、$NO_2$、$OR^c$、$C(O)R^c$、$C_{1-8}$アルキル(ここで、該$C_{1-8}$アルキルは、$OR^c$で場合により置換されていてもよい)、$C(O)OR^c$、$C_{6-14}$アリール又はヘテロ環であり、
$R^c$は、水素、$C_{1-8}$アルキル又は$C_{6-14}$アリールである。
【００３５】
本発明は、Lが$C_{1-8}$アルキルである、式(I)で表される化合物である。
【００３６】
本発明は、Lが$C_{1-8}$アルキルであり、Xが$O$である、式(I)で表される化合物である。
【００３７】
本発明は、
[2-({[7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-({[2-(メチルオキシ)エチル]アミノ}カルボニル)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]アセチル}アミノ)エチル]ホスホン酸ジエチル;
{3-[7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-({[2-(メチルオキシ) エチル]アミノ}カルボニル)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]プロピル}ホスホン酸ジエチル;
{3-[7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]プロピル}ホスホン酸ジエチル;
{3-[7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]プロピル}ホスホン酸ジエチル;
{3-[7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]プロピル}ホスホン酸水素エチル;
{3-[7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]プロピル}ホスホン酸水素エチル;
からなる群から選択される、式(I)で表される化合物及びその製薬上許容される塩である。
【００３８】
本発明化合物の製薬上許容される塩には、製薬上許容される無機酸及び有機酸並びに無機塩基及び有機塩基から誘導される塩が包含される。適切な酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸及びベンゼンスルホン酸などを挙げることができる。シュウ酸のような他の酸は、それら自体は製薬上許容されなくても、本発明化合物及びそれらの製薬上許容される酸付加塩を得る際の中間体として有用な塩の調製において使用し得る。
【００３９】
適切な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属(例えば、ナトリウム)塩、アルカリ土類金属(例えば、マグネシウム)塩、アンモニウム塩、$NW_4^+$(ここで、Wは$C_{1-4}$アルキルである)塩及び別のアミン塩が包含される。水素原子又はアミノ基の生理学的に許容される塩としては、以下のものを挙げることができる:有機カルボン酸の塩、例えば、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸及びコハク酸の塩;有機スルホン酸の塩、例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸及びp-トルエンスルホン酸の塩;並びに、無機酸の塩、例えば、塩酸、硫酸、リン酸及びスルファミン酸の塩。ヒドロキシ基を有する化合物の生理学的に許容される塩には、$Na^+$、$NH_4^+$及び$NW_4^+$(ここで、Wは$C_{1-4}$アルキル基である)などの適切なカチオンと組み合わされた該化合物のアニオンが包含される。好ましい塩としては、ナトリウム塩、カルシウム塩、カリウム塩

、マグネシウム塩、コリン塩、メグルミン塩、塩酸塩及び第4級アンモニウム塩などを挙げることができる。

【００４０】

本発明の他の化合物は、容易に合成される試薬又は市販されている試薬を用いて、当技術分野における知識と合わせた本明細書の教示に従って、当業者により製造され得る。

【００４１】

上記化合物のいずれかについて言及されている場合、その言及はいずれも、製薬上許容されるその塩に付いての言及も包含している。

【００４２】

本発明化合物の塩は、当業者には既知の方法によって製造し得る。例えば、適切な溶媒中で本発明の化合物を適切な塩基又は酸で処理することにより、対応する塩が生成される。

【００４３】

本発明化合物のエステルは、以下の群から独立して選択される：(1)エステル基のカルボン酸部分の非カルボニル部分が直鎖若しくは分枝鎖のアルキル(例えば、アセチル、n-プロピル、t-ブチル又はn-ブチル)、アルコキシアルキル(例えば、メトキシメチル)、アラルキル(例えば、ベンジル)、アリールオキシアルキル(例えば、フェノキシメチル)、アリール(例えば、場合により例えばハロゲン、$C_{1-4}$アルキル、$C_{1-4}$アルコキシ又はアミノで置換されていてもよいフェニル)から選択される、ヒドロキシ基をエステル化することにより得られるカルボン酸エステル；(2)スルホネートエステル、例えば、アルキルスルホニル又はアラルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル)；(3)アミノ酸エステル(例えば、L-バリル又はL-イソロイシル)；(4)ホスホネートエステル；及び、(5)モノホスフェートエステル、ジホスフェートエステル又はトリホスフェートエステル。ホスフェートエステルは、例えば$C_{1-20}$アルコール若しくはその反応性誘導体によって、又は、2,3-ジ($C_{6-24}$)アシルグリセロールによって、更にエステル化することができる。

【００４４】

特に別途示されていない限り、前記エステル中に存在しているアルキル部分はいずれも、有利には、1～18個の炭素原子、特に1～6個の炭素原子、更にとりわけ1～4個の炭素原子を含有している。そのようなエステル中に存在しているシクロアルキル部分はいずれも、有利には、3～6個の炭素原子を含有している。そのようなエステル中に存在しているアリール部分はいずれも、有利には、フェニル基を含んでいる。

【００４５】

本発明化合物のエーテルとしては、限定するものではないが、メチル、エチル及びブチルなどを挙げることができる。

【００４６】

本発明の化合物は、in vivoでさらに代謝され、抗ウイルス活性を有し得るモノホスホン酸およびジホスホン酸を生じることができる。これらの代謝産物も本発明の特徴である。

【００４７】

本発明の一実施形態では、式(I)又は式(Ia)で表される化合物又はその塩は、製剤して組成物とすることができる。好ましい実施形態では、該組成物は医薬組成物であり、それは、式(I)又は式(Ia)で表される化合物及び製薬上許容される担体、アジュバント又はビヒクルを含んでいる。一実施形態では、該組成物は、生物学的サンプル又は患者におけるウイルス感染(例えば、HIV感染)を治療又は予防するのに有効な量の本発明の化合物を含んでいる。別の実施形態では、本発明の化合物及びその医薬組成物(ここで、該医薬組成物は、ウイルスの複製を抑制するのに有効な量又はウイルス性の感染若しくは疾患若しくは障害(例えば、HIV感染)を治療若しくは予防するのに有効な量の本発明の化合物及び製薬上許容される担体、アジュバント又はビヒクルを含んでいる)は、患者に対する投与用に、例えば、経口投与用に製剤することができる。

【００４８】

本発明は、薬物療法で使用するための本発明の化合物に関し、例えば、ウイルス感染(例えば、HIV感染)及び関連する状態の治療又は予防に使用するための本発明の化合物に関する。本発明の化合物は、AIDS、並びに、関連する臨床状態、例えば、エイズ関連症候群(ARC)、進行性全身性リンパ節腫(progressive generalized lymphadenopathy)(PGL)、カポジ肉腫、血小板減少性紫斑病、AIDSに関連する神経学的状態、例えば、AIDS痴呆複合症、多発性硬化症又は熱帯性不全対麻痺(tropical paraperesis)、抗HIV抗体陽性及びHIV陽性状態(これは、無症候性患者のそのような状態を包含する)などを治療するのに、特に有用である。

【００４９】

別の態様により、本発明は、感染した患者、例えば、哺乳動物(これは、ヒトを包含する)におけるウイルス感染の症状又は影響を治療又は予防する方法を提供し、ここで、該方法は、当該患者に医薬として有効な量の本発明の化合物を投与することを含む。本発明の一態様においては、ウイルス感染は、レトロウイルス感染、特に、HIV感染である。

【００５０】

本発明は、さらに、ウイルス感染(特に、HIV感染)を治療するために対象に投与するための薬剤の製造における本発明の化合物の使用を包含する。

【００５１】

本発明の化合物は、HIV感染又はHIVに関連する症状又は影響(例えば、カポジ肉腫)の治療におけるアジュバント療法においても使用することができる。

【００５２】

本発明は、さらに、患者、例えば、哺乳動物(これは、ヒトを包含する)における、上記で論じた臨床状態を包含する臨床状態を治療する方法も提供し、ここで、該方法は、当該患者を医薬として有効な量の本発明の化合物で治療することを含む。本発明は、さらにまた、上記で記載した疾患又は状態の任意のものを治療又は予防する方法も包含する。

【００５３】

本明細書中で治療について言及されている場合、その言及は、予防にも及び、さらに、確立した状態、障害及び感染、その症状及び関連する症状の治療にも及ぶ。本発明による上記化合物及びその製薬上許容される誘導体は、上記の感染又は状態を治療するために別の治療薬と組み合わせて使用することができる。本発明による併用療法は、本発明の化合物又はその製薬上許容される誘導体及び別の医薬活性物質を投与することを含む。当該活性成分及び医薬活性物質は、同一の医薬組成物若しくは異なる医薬組成物に含ませて同時に投与し得るか、又は、任意の順序で順次に投与し得る。当該活性成分及び医薬活性物質の量及び投与の相対的なタイミングは、併用療法による所望の効果を達成するために選択される。

【００５４】

前記治療薬の例としては、限定するものではないが、ウイルス感染又は関連する状態の治療に有効な作用物質などがある。そのような作用物質は、とりわけ、以下のものである：(1-アルファ,2-ベータ,3-アルファ)-9-[2,3-ビス(ヒドロキシメチル)シクロブチル]グアニン[(-)BHCG、SQ-34514、ロブカビル]；　9-[(2R,3R,4S)-3,4-ビス(ヒドロキシメチル)-2-オキセタノシル]アデニン(オキセタノシン-G)；　非環式ヌクレオシド類、例えば、アシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビル、ガンシクロビル、及び、ペンシクロビル；　非環式ヌクレオシドホスホネート類、例えば、(S)-1-(3-ヒドロキシ-2-ホスホニル-メトキシプロピル)シトシン(HPMPC)、[[[2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)エトキシ]メチル]ホスフィニリデン]ビス(オキシメチレン)-2,2-ジメチルプロパン酸(ビス-POM PMEA、アデホビルジピボキシル)、[[(1R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-1-メチルエトキシ]メチル]ホスホン酸(テノホビル)、及び、(R)-[[2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-1-メチルエトキシ]メチル]ホスホン酸ビス-(イソプロポキシカルボニルオキシメチル)エステル(ビス-POC-PMPA)；　リボヌクレオチドレダクターゼ阻害薬、例えば、2-アセチルピリジン5-[(2-クロロアニリノ)チオカルボニル]チオカルボノヒドラゾン、及び、ヒドロキシ尿素；　ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬、例えば、3'-アジド-3'-デオキシチミジン(AZT、

ジドブジン)、2',3'-ジデオキシシチジン(ddC、ザルシタビン)、2',3'-ジデオキシアデノシン、2',3'-ジデオキシイノシン(ddI、ジダノシン)、2',3'-ジデヒドロチミジン(d4T、スタブジン)、(-)-ベータ-D-2,6-ジアミノプリンジオキソラン(DAPD)、3'-アジド-2',3'-ジデオキシチミジン-5'-H-ホスホホネート(ホスホノビル(phosphonovir))、2'-デオキシ-5-ヨード-ウリジン(イドクスウリジン)、(-)-シス-1-(2-ヒドロキシメチル)-1,3-オキサチオラン-5-イル)-シトシン(ラミブジン)、シス-1-(2-(ヒドロキシメチル)-1,3-オキサチオラン-5-イル)-5-フルオロシトシン(FTC)、3'-デオキシ-3'-フルオロチミジン、5-クロロ-2',3'-ジデオキシ-3'-フルオロウリジン、(-)-シス-4-[2-アミノ-6-(シクロプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル]-2-シクロペンテン-1-メタノール(アバカビル)、9-[4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ブタ-1-イル]-グアニン(H2G)、ABT-606(2HM-H2G)、及び、リバビリン； プロテアーゼ阻害薬、例えば、インジナビル、リトナビル、ネルフィナビル、アンプレナビル、サキナビル、ホスアンプレナビル、(R)-N-t-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-N-[(R)-2-N-(イソキノリン-5-イルオキシアセチル)アミノ-3-メチルチオ-プロパノイル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド(KNI-272)、4R-(4アルファ,5アルファ,6ベータ)]-1,3-ビス[(3-アミノフェニル)メチル]ヘキサヒドロ-5,6-ジヒドロキシ-4,7-ビス(フェニルメチル)-2H-1,3-ジアゼピン-2-オン ジメタンスルホネート(モゼナビル)、3-[1-[3-[2-(5-トリフルオロメチルピリジニル)-スルホニルアミノ]フェニル]プロピル]-4-ヒドロキシ-6アルファ-フェネチル-6ベータ-プロピル-5,6-ジヒドロ-2-ピラノン(チプラナビル)、N'-[2(S)-ヒドロキシ-3(S)-[N-(メトキシカルボニル)-1-t-ロイシルアミノ]-4-フェニルブチル-N$^{アルファ}$-(メトキシカルボニル)-N'-[4-(2-ピリジル)ベンジル]-L-t-ロイシルヒドラジド(BMS-232632)、3-(2(S)-ヒドロキシ-3(S)-(3-ヒドロキシ-2-メチルベンズアミド)-4-フェニルブタノイル)-5,5-ジメチル-N-(2-メチルベンジル)チアゾリジン-4(R)-カルボキサミド(AG-1776)、N-(2(R)-ヒドロキシ-1(S)-インダニル)-2(R)-フェニル-メチル-4(S)-ヒドロキシ-5-(1-(1-(4-ベンゾ[b]フラニルメチル)-2(S)-N'-(t-ブチルカルボキサミド)ピペラジニル)ペンタンアミド(MK-944A)； インターフェロン類、例えば、α-インターフェロン； 腎臓排泄阻害薬、例えば、プロベネシド； ヌクレオシド輸送阻害薬、例えば、ジピリダモール、ペントキシフィリン、N-アセチルシステイン(NAC)、プロシステイン、α-トリコサンチン、ホスホノギ酸； 並びに、免疫調節薬、例えば、インターロイキンII、又は、チモシン、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、エリスロポエチン、可溶性$CD_4$及びその遺伝子組換え誘導体； 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NNRTIs)、例えば、ネビラピン(BI-RG-587)、アルファ-((2-アセチル-5-メチルフェニル)アミノ)-2,6-ジクロロ-ベンゼンアセトアミド(ロビリド)、1-[3-(イソプロピルアミノ)-2-ピリジル]-4-[5-(メタンスルホンアミド)-1H-インドール-2-イルカルボニル]ピペラジンモノメタンスルホネート(デラビルジン)、(10R,11S,12S)-12-ヒドロキシ-6,6,10,11-テトラメチル-4-プロピル-11,12-ジヒドロ-2H,6H,10H-ベンゾ(1,2-b:3,4-b':5,6-b'')トリピラン-2-オン((+)カラノリドA)、(4S)-6-クロロ-4-[1E)-シクロプロピルエテニル)-3,4-ジヒドロ-4-(トリフルオロメチル)-2(1H)-キナゾリノン(DPC-083)、(S)-6-クロロ-4-(シクロプロピルエチニル)-1,4-ジヒドロ-4-(トリフルオロメチル)-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2-オン(エファビレンツ、DMP 266)、1-(エトキシメチル)-5-(1-メチルエチル)-6-(フェニルメチル)-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン(MKC-442)、及び、5-(3,5-ジクロロフェニル)チオ-4-イソプロピル-1-(4-ピリジル)メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチルカルバメート(カプラビリン)； 糖タンパク質120拮抗薬、例えば、PRO-2000、PRO-542、及び、1,4-ビス[3-[(2,4-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ]-2-オキソ-5,8-ジナトリウムスルファニル]ナフタリル-2,5-ジメトキシフェニル-1,4-ジヒドラゾン(FP-21399)； サイトカイン拮抗薬、例えば、レチクロース(reticulose)(Product-R)、1,1'-アゾビス-ホルムアミド(ADA)、1,11-(1,4-フェニレンビス(メチレン))ビス-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン八塩酸塩(AMD-3100)； インテグラーゼ阻害薬；並びに融合阻害薬、例えば、T-20及びT-1249。

【００５５】

本発明は、さらに、少なくとも1種類の別の治療薬(例えば、上記で記載した治療薬)と

同時に投与するか又は順次に投与するための薬剤の製造における本発明の化合物の使用も包含する。

【００５６】

本発明の化合物は、化合物の代謝を阻害又は低減することが知られている作用物質(例えば、リトナビル)と一緒に投与することができる。従って、本発明は、代謝阻害薬と組み合わせて本発明の化合物を投与することによる、上記で記載した疾患を治療又は予防する方法である。そのような組合せは、同時に投与し得るか、又は、順次に投与し得る。

【００５７】

一般に、上記で挙げた状態のそれぞれに対する適切な用量は、1日当たりレシピエント(例えば、ヒト)の体重1kg当たり、0.01～250mgの範囲であり、好ましくは、1日当たり体重1kg当たり、0.1～100mgの範囲であり、最も好ましくは、1日当たり体重1kg当たり、0.5～30mgの範囲であり、特に、1日当たり体重1kg当たり、1.0～20mgの範囲である。特に別途示されていない限り、活性成分の重量は、全て、式(I)又は式(Ia)で表される親化合物として計算されており、それらの塩又はエステルについては、その重量は、比例的に増大する。所望される用量は、1日を通して、適切な間隔を空けて、1回、2回、3回、4回、5回、6回又はそれ以上の回数で、サブ用量として与えることができる。場合によっては、その所望される用量を、別の日に与えることもできる。これらのサブ用量は、単位投与形態で、例えば、1つの単位投与形態当たり、10～1000mg又は50～500mg、好ましくは、20～500mg、最も好ましくは、50～400mgの活性成分を含有する単位投与形態で、投与することができる。

【００５８】

当該活性成分は、単独で投与することも可能であるが、医薬組成物として供するのが好ましい。本発明による組成物は、上記で定義した少なくとも1種類の活性成分を、その許容される1種類以上の担体と一緒に含んでおり、また、場合により別の治療薬も含んでいる。各担体は、当該組成物の残りの成分と適合性を有し且つ患者に対して有害ではないという意味において、許容されるものでなくてはならない。

【００５９】

医薬組成物には、経口投与、直腸内投与、鼻内投与、局所投与(これは、経皮投与、口腔内投与及び舌下投与を包含する)、膣内投与又は非経口投与(これは、皮下投与、筋肉内投与、静脈内投与、皮内投与及び硝子体内投与を包含する)に適した組成物などがある。該組成物は、好都合には、単位投与形態で供することが可能であり、また、製薬の技術分野でよく知られているいずれかの方法で調製することができる。そのような方法は、本発明のさらなる態様を表し、1種類以上の副成分を構成する担体と当該活性成分を混合するステップを含んでいる。一般に、該組成物は、当該活性成分を液体担体又は微粉化固体担体又は液体担体と微粉化固体担体の両方と均一且つ均密に混合し、次いで、必用に応じて生成物を成形することにより、調製する。

【００６０】

本発明は、さらに、本発明の化合物又はその製薬上許容される誘導体と別の治療薬をパーツからなるキットとして互いに別々に提供する、上記で定義した医薬組成物も包含する。

【００６１】

経皮投与に適した組成物は、レシピエントの表皮と長時間にわたり均密に接触したままでいるように適合させた個別の貼付剤として提供し得る。そのような貼付剤は、適切には、当該活性化合物を、(1)場合により緩衝されていてもよい水溶液中に含んでいるか、又は、(2)接着剤中に溶解及び/又は分散させた状態で含んでいるか、又は、(3)ポリマー中に分散させた状態で含んでいる。当該活性化合物の適切な濃度は、約1%～25%、好ましくは、約3%～15%である。特定の1つの可能性として、当該活性化合物は、「Pharmaceutical Research, 3(6), 318(1986)」に概説されているような電気的輸送(electrotransport)又はイオン導入によって該貼付剤から送達することができる。

【００６２】

経口投与に適した本発明の医薬組成物は、それぞれが所定量の当該活性成分を含んでいる個別の単位(例えば、カプセル剤、カプレット剤、カシェ剤又は錠剤など)として、又は、粉末剤若しくは顆粒剤として、又は、水性液体中若しくは非水性液体中の溶液剤若しくは懸濁液剤として、又は、水中油型液体エマルション剤若しくは油中水型液体エマルション剤として供することができる。当該活性成分は、ボーラス剤、舐剤又はペースト剤としても供することができる。

【００６３】

錠剤は、場合により1種類以上の副成分と一緒に、圧縮又は成形することにより調製することができる。圧縮錠剤は、粉末や顆粒のような易流動形態にある当該活性成分を、場合により、結合剤(例えば、ポビドン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤(例えば、ナトリウムデンプングリコレート、架橋ポビドン、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース)、界面活性剤又は分散剤と混合させた状態で、適切な機械中で圧縮することにより調製することができる。湿製錠剤(molded tablet)は、不活性液体希釈剤で湿らせた当該粉末化化合物の混合物を適切な機械内で成型することにより調製することができる。そのような錠剤は、場合により被覆するか又は切り目を入れてもよく、また、所望の放出プロファイルが得られるように、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースを種々の割合で用いて、その錠剤中に含まれている活性成分を緩慢放出又は制御放出するように製剤することができる。胃以外の消化管の一部で放出するように、錠剤には、場合により、腸溶性コーティングを施すこともできる。

【００６４】

口内に局所投与するのに適した医薬組成物には、風味を付けた基剤(通常は、ショ糖及びアラビアゴム又はトラガカントゴムなど)の中に活性成分を含んでいるロゼンジ剤(lozenge)；ゼラチン及びグリセリン又はショ糖及びアラビアゴムなどの不活性基剤中に活性成分を含んでいるトローチ剤(pastille)；並びに、適切な液体担体中に活性成分を含んでいる口内洗浄剤などがある。

【００６５】

膣内投与に適した医薬組成物は、膣坐剤、タンポン、クリーム剤、ジェル剤、ペースト剤、泡剤(foam)又はスプレー剤として供することができる。医薬組成物には、当該活性成分に加えて、当技術分野で適切な担体であることが知られている担体を含有させることができる。

【００６６】

直腸内投与のための医薬組成物は、例えばココアバター又はサリチレート又は当技術分野で一般に使用されている別の材料物質などを含有する適切な担体を含んでいる坐剤として供することができる。そのような坐剤は、好都合には、当該活性な組合せと軟化又は溶融させた1種類以上の担体を混合させた後、冷却し、型内で成形することにより形成させることができる。

【００６７】

非経口投与に適した医薬組成物には、酸化防止剤、バッファー、静菌剤、及び、該医薬組成物を意図されたレシピエントの血液と等張性にする溶質を含有していてもよい水性及び非水性の等張性無菌注射用溶液剤；並びに、懸濁化剤及び粘稠化剤を含んでいてもよい水性及び非水性の無菌懸濁液剤；並びに、当該化合物が血液成分又は1種類以上の臓器を標的とするように設計されたリポソーム又は別の微粒子系などがある。該医薬組成物は、単位用量又は複数回分の用量の密封容器(例えば、アンプル及びバイアル瓶など)に入れて提供することができる。また、該医薬組成物は、使用直前に無菌の液体担体(例えば、注射用蒸留水など)を加えることのみが必要とされる凍結乾燥状態で保存することができる。即製の注射用溶液及び懸濁液は、先に記載した種類の無菌の粉末剤、顆粒剤及び錠剤から調製することができる。

【００６８】

単位投与量医薬組成物には、上記の当該活性成分の1日用量若しくは1日サブ用量又はそ

の適切な分割量を含んでいる組成物が包含される。

【００６９】

本発明の医薬組成物には、上記で具体的に挙げられている成分に加えて、当該医薬組成物のタイプを考慮して当技術分野で慣習的に用いられている他の作用物質も含有させ得るということは、理解されるべきである。例えば、経口投与に適した医薬組成物には、甘味剤、増粘剤及び着香剤などのさらなる作用物質を含有させることができる。

【００７０】

本発明の化合物は、容易に入手可能な出発材料、試薬及び慣習的な合成手順を使用し、以下の反応スキーム及び実施例又はその変法に従って調製することができる。これらの反応において、当業者に既知の変形態様を使用することも可能である。

【００７１】

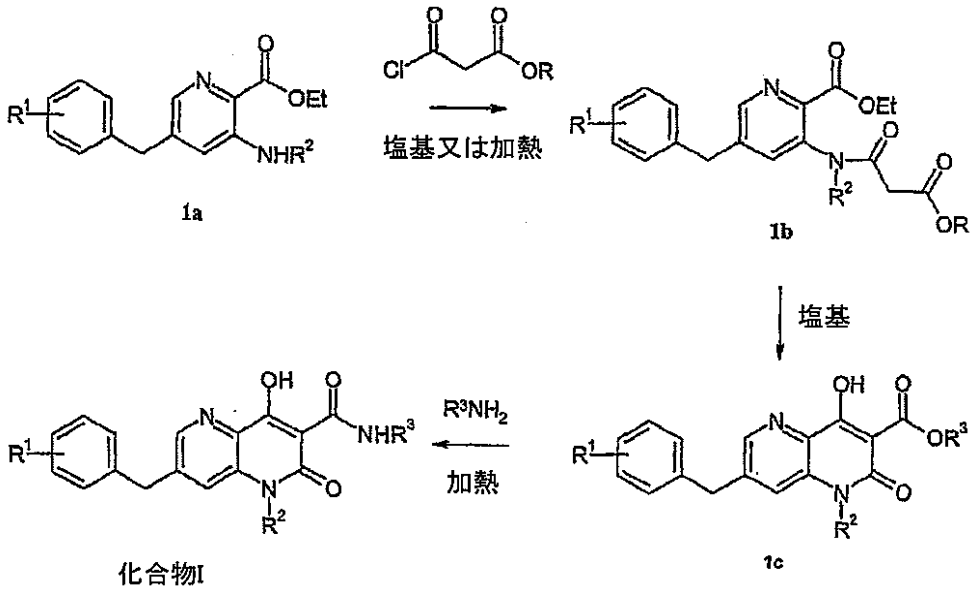
本発明の化合物は、容易に入手可能な出発材料、試薬及び慣習的な合成手順を使用し、以下の反応スキーム及び実施例又はその変法に従って調製することができる。これらの反応において、当業者に既知の変形態様を使用することも可能である。

【００７２】

本発明の化合物は、スキーム１～スキーム９において概説されている方法又は当業者に既知の方法により、容易に調製される。上記の式(I)で表される化合物は、(1c)のような化合物をアミン($R^3NH_2$)で処理することにより調製することができる。カルボン酸エステル及び酸誘導体をアミドに変換するための上記方法及び別の方法は、当業者にはよく知られている。例えば、「March, J., Advanced Organic Chemistry, 4th Edition; John Wiley & Sons, 1992, pp 419-424」を参照されたい。(1c)のような化合物は、MeOH又はEtOHなどのプロトン性溶媒中で、3-オキソプロパノイル誘導体(1b)を塩基(例えば、NaOMe又はNaOEt)で処理することにより調製する。オキソプロパノイル誘導体(1b)は、塩基の存在下で、アミン(1a)をマロニルクロリド誘導体と反応させることにより調製することができる。別法として、化合物(1b)は、非プロトン性溶媒中のアミン(1a)とマロニルクロリド誘導体の溶液を加熱することにより調製する。

【化８】

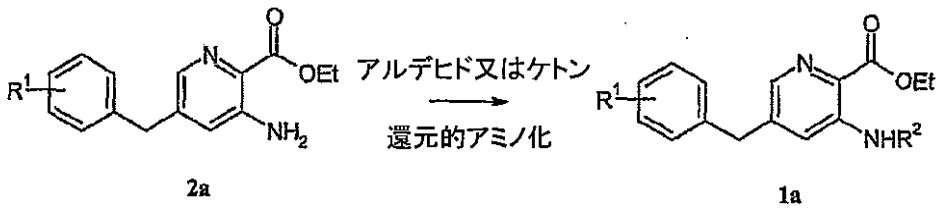
スキーム1




【００７３】

アミン(1a)は、スキーム２において概説されているように、アミン(2a)をアルデヒド及びケトンを用いた還元的アミノ化に付すことにより調製することができる。還元的アミノ化反応の例については、「March, J., Advanced Organic Chemistry, 4th Edition；John Wiley & Sons, 1992, pp 898-900」を参照されたい。

【化９】
スキーム2



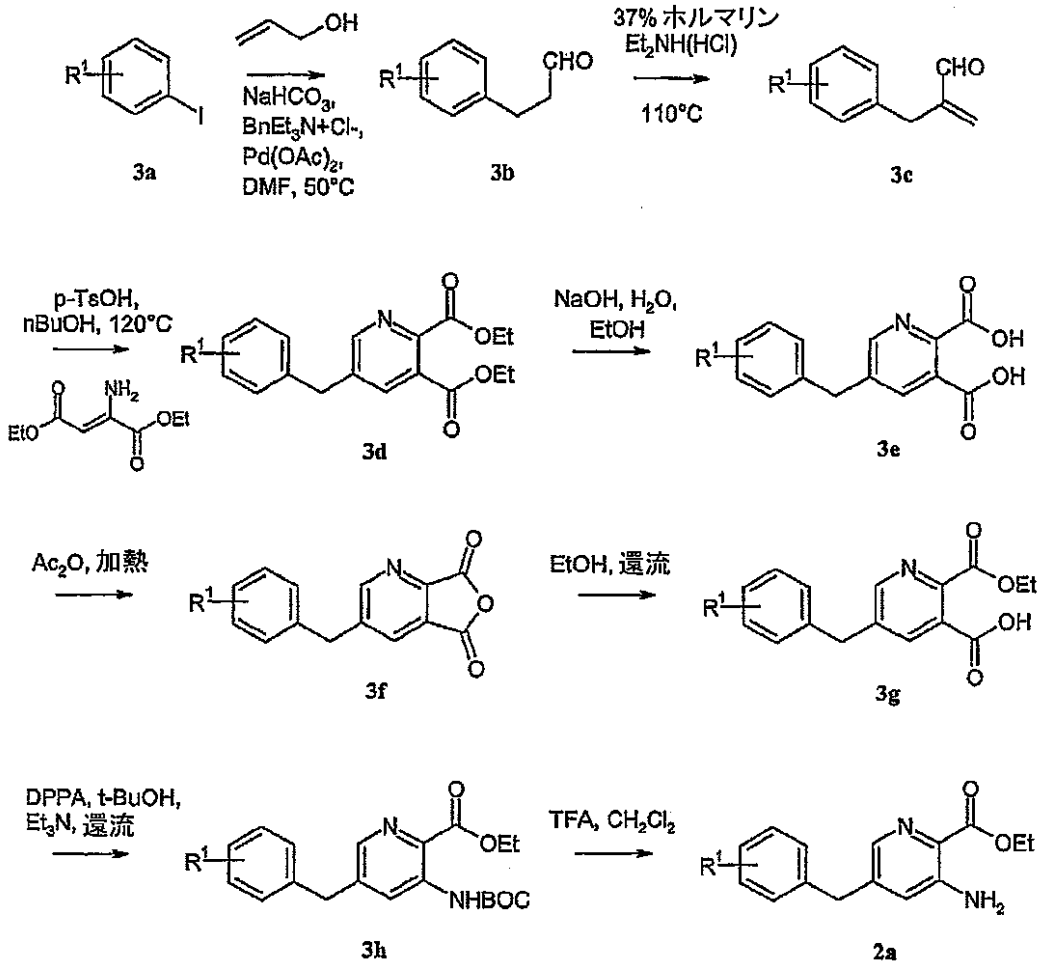

2a 1a

【００７４】

アミン(2a)は、スキーム３において概説されている方法により、容易に調製される。ヨウ化アリール(3a)をアリルアルコールとのヘック反応に付すことにより、3-アリールプロポナール(3-arylproponals)(3b)が生じる。(3b)の調製におけるヘック反応の例については、「March, J., Advanced Organic Chemistry, 4th Edition; John Wiley & Sons, 1992, pp 717-718」を参照されたい。(3b)をジエチルアミン塩酸塩の存在下にホルムアルデヒドで処理することにより、必要な2-ベンジルプロペナール(3c)が得られる。(3c)を2-アミノフマル酸ジエチルと反応させることにより、ピリジンジエチルエステル(3d)が生じ、これは、塩基性条件(例えば、NaOH)下で加水分解させて、対応するピリジンジカルボン酸(3e)とすることができる。2-アミノフマル酸ジエチルの合成については、「Isobe, K.; Mohiri, C.; Sano, H.; Mohri, K.; Enomoto, H., Chem. Pharm. Bull., Vol. 37, 1989, pp 3236-3238」を参照されたい。(3e)を無水酢酸で処理することにより、対応する環状無水物(3f)が生成し、これを還流下にEtOHで処理することにより、ピリジンカルボン酸モノエステル(3g)が生成する。(3g)をt-BuOHの存在下でクルチウス転位に付すことにより、BOCで保護された3-アミノピリジン誘導体(3h)が生成する。このBOC保護3-アミノピリジン誘導体(3h)をTFAを用いて脱保護すれば、所望の3-アミノピリジン化合物(2a)が得られる。このタイプのクルチウス転位の例については、「Feiser, M., Reagents for Organic Synthesis, Vol. 11; John Wiley & Sons, 1984, p 222」を参照されたい。

【化１０】

スキーム3



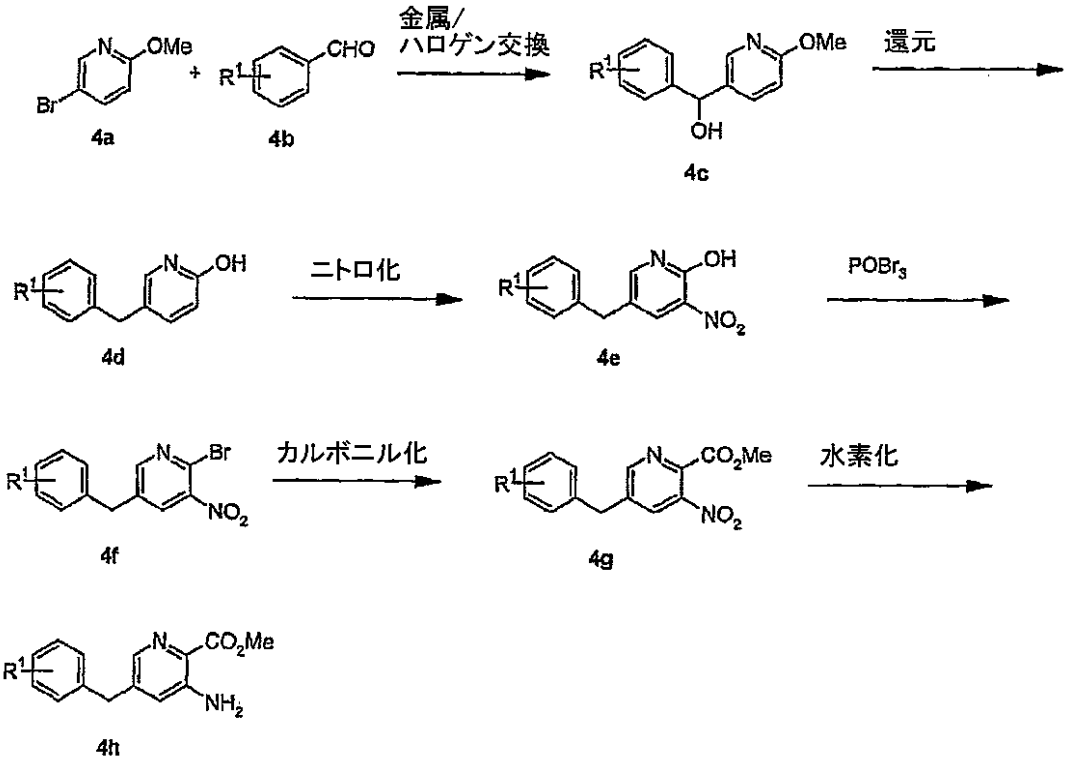

【００７５】

(1a)(4h)に類似した化合物の特に有用な合成について、スキーム４に示す。(4a)のような二置換ピリジンは、金属化し、アルデヒドのような求電子剤と反応させることができる。金属化の条件としては、例えば、(4a)のような臭化ヘテロアリールをアルキルリチウム試薬で、又は、グリニャール中間体(Grignard intermediates)を形成する場合、マグネシウムで処理することが挙げられる。次いで、その反応性金属化種を、低温で、場合により置換されていてもよいベンズアルデヒド(4b)と接触させて、(4c)のようなジアリールカルビノールを形成させることができる。温度及び溶媒などの特定の反応条件は、このタイプの反応に影響を与え得る。このタイプの化学反応について特に有用な溶媒は、メチル-t-ブチルエーテル（MTBE)である。低温条件には、例えば、-78℃～周囲温度の反応温度が包含される。結果として生じたベンジル型アルコールは、還元することにより、対応するジアリールメタン誘導体(4d)に変換することができる。(4c)のようなアルコールを還元するための典型的な条件には、接触水素化条件又は水素化物還元条件(hydride reduction condition)が含まれている。接触水素化条件には、例として、典型的には、アルコール性溶媒又は酢酸エチル中におけるPd/Cの使用が含まれ得る。ベンジル型アルコールの還元に関して当業者によく知られている特に有用な還元プロトコルには、トリフルオロ酢酸中でのトリエチルシランによる(4c)の処理が含まれている。同様に、トリエチルシラン及びルイス酸(例えば、三フッ化ホウ素エーテラートなど)を、場合によっては加熱しながら、不活性溶媒中で使用することもできる。該還元変換と同じポット内で(4c)中のメチルエーテルを除去して、2-ヒドロキシピリジン部分を生成させることもできる。メチルエーテルが十分に開裂されない場合には、酸性条件を用いて、当該フェノールを脱ブロックすることが

できる。そのような条件には、典型的には、強酸(例えば、HBrなど)が含まれるが、この強酸は、場合により溶媒(例えば、酢酸)中で、場合により加熱しながら使用する。ピリドン(4d)を位置選択的にニトロ化して、ニトロフェノール(4e)を生成させることができる。このタイプの変換は、当業者に一般に知られているが、所望の位置化学を得るために特に有用な一連の条件には、酸性溶媒(例えば、TFAなど)及びニトロ化剤(例えば、発煙硝酸)が含まれる。次いで、上記物質は、不活性溶媒に溶解させたオキシ臭化リンで処理することにより、2-ブロモ-ピリジン誘導体(4f)に変換することができる。選択される典型的な溶媒としては、限定するものではないが、トルエンおよび1,2-ジクロロエタンなどが挙げられる。場合によっては、オキシ塩化リンを用いることにより生成される対応するクロロ誘導体も、同じ一連の反応において、有用であり得る。場合によっては、塩基を添加してもよい。適切な塩基としては、例えば、ジエチルアニリンなどを挙げることができる。(4f)のような化合物をカルボニル化によって変換し、(4g)のような化合物を生成させることができる。これらの条件には、典型的には、パラジウム(0)源及び一酸化炭素雰囲気の使用が含まれ、これらは、場合により大気圧下又は高圧下で、塩基の存在下で使用し得る。多くの場合、これらの反応は、高温下で実施するのが最良である。該触媒は、例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)又は酢酸パラジウムなどであり得る。典型的には、トリエチルアミンなどの適切な塩基を添加する。典型的にはアルコールを添加して、結果として生じるエステルを形成する。特に有用なアルコールは、メタノールである。当業者によく知られている方法を用いて、(4g)中のニトロ基を還元して、アニリン(4h)を形成させることができる。その典型的な条件には、接触水素化が含まれている。適切な条件には、大気圧又は高圧の水素雰囲気と一緒に炭素担持パラジウムを使用することが含まれ得る。場合により、鉄金属を添加することが特に有用であり得る。

【化１１】

スキーム4



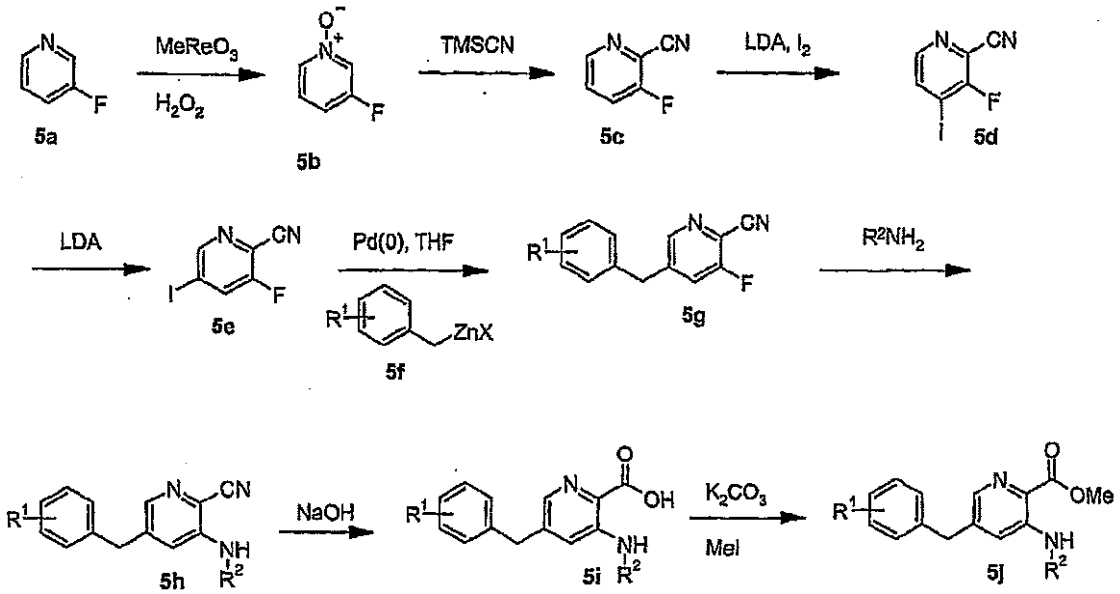

【００７６】

(1a)に類似した化合物を製造するための特に有用な経路が、スキーム５に示されている。この方法では、(5a)のような3-フルオロ-ピリジンで開始する。ピリジン(5a)を酸化して対応するピリジンN-オキシド(5b)を形成させる方法は、文献によって支持される(Sharpless, K.B. et.al. J. Org. Chem. 1998, 63, 1740)。文献に記載されたSakamotoら(Chem

. Pharm. Bull. 1985, 33, 565)の方法を用いて、N-オキシド(5b)をTMSCNで処理することにより、2-シアノ-3-フルオロピリジン(5c)を形成させることができる。この方法は、2-ニトリルを位置選択的に形成させるということがよく知られている。この物質を、文献(WO 2004/019868)に記載されている方法を改変した方法に従ってリチウム化し、ヨウ素元素で処理して、4-ヨード誘導体(5d)を形成させることができる。次いで、文献(WO 2004/019868)に概説されている方法を改変した方法に再度従って、この4-ヨード誘導体(5d)を転移させて、5-ヨード誘導体(5e)とすることができる。この5-ヨードピリジン誘導体は、当業者にNegishi型カップリングとして知られているパラジウムが介在するクロスカップリングに付すことができる。このようなクロスカップリング反応には、典型的には、ハロゲン化アリールとアルキル亜鉛試薬の反応が含まれている。この場合、触媒量のパラジウム(0)源の存在下で、ヨウ化物(5e)とベンジル亜鉛ハライドを反応させることにより、5-ベンジル誘導体(5g)が形成される。そのベンジル亜鉛ハライドは、文献に記載されている方法で調製し得るか、又は、商業的供給元から購入することができる。典型的には、該触媒は、$Pd(PPh_3)_4$などであり、該溶媒は、THFである。該反応は、場合により、加熱してもよい。場合により置換されていてもよいアミンを用いて(5g)中の3-フルオロ置換基を置換し、それによって(5h)を生成させることができる。これは、典型的には、場合によってはマイクロ波中で、他には何も加えられていない該アミン中の当該アミンと3-フルオロピリジン(5g)との混合物又は当該アミンと3-フルオロピリジン(5g)の不活性溶媒中の混合物を加熱することにより実施可能であり、それにより、3-アミノ-2-シアノ誘導体(5h)が得られる。そのニトリル官能性は、酸性条件下又は塩基性条件下で加水分解することができる。特に有用な方法では、エタノール性水酸化ナトリウム中で当該ニトリルを加熱して、対応するカルボン酸(5i)を生成させる。次いで、その酸は、文献中でよく知られている幾つかの方法を用いて、対応するエステルに変換することができる。例えば、特に有用な条件には、溶媒、例えば、それぞれ、エーテル又はメタノール/ベンゼン中で、ジアゾメタン及びTMS-ジアゾメタンなどを使用することが含まれている。該酸をエステル(5j)に変換するための特に有用な別の方法では、塩基及びアルキル化剤を使用する。例を挙げれば、典型的には、該アルキル化剤は、ヨウ化メチルなどであり、該塩基は、炭酸カリウム、トリエチルアミン及び水酸化ナトリウムなどである。この反応は、場合により、不活性溶媒(例えば、DMFなど)中で実施することができる。

【化１２】

スキーム5



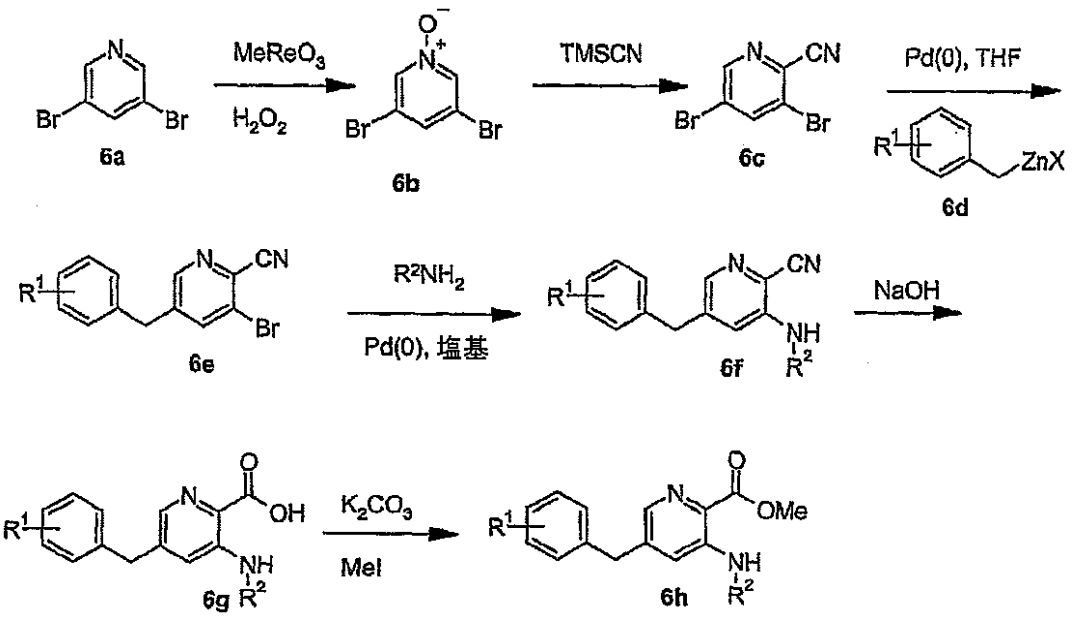

【００７７】

スキーム５に示されている方法と類似した方法を用いて、中間体3,5-ジブロモ-2-シアノピリジン(6c)を形成させることができる(スキーム６)。この系での独自の発見は、選択

的Negishiカップリングによって、中間体(6e)が高レベルの選択性で形成されるということである。ジブロモ誘導体(6c)は、場合により置換されていてもよいベンジル亜鉛誘導体(6d)で処理することが可能であり、その結果、5-ベンジル生成物(6e)が選択的に形成される。その典型的な条件には、不活性溶媒(例えば、THFなど)中で$Pd(PPh_3)_4$を使用することが含まれている。当該3-ブロモ置換基が特に有用であるが、それは、Buchwald-Hartwig型カップリングとして当業者に知られているパラジウムが介在するアミノ化反応に臭化アリールを使用し得るということがよく知られているからである。これは、$R^2$が場合により置換されていてもよいアリール基である化合物を形成させるために特に有用であったが、一般的な意味では、さまざまな$R^2$で置換されている式(I)の化合物を形成させるために使用することができる。当該合成の残りの部分は、先のスキームに示してあるように進行させることができる。

【化１３】

スキーム6

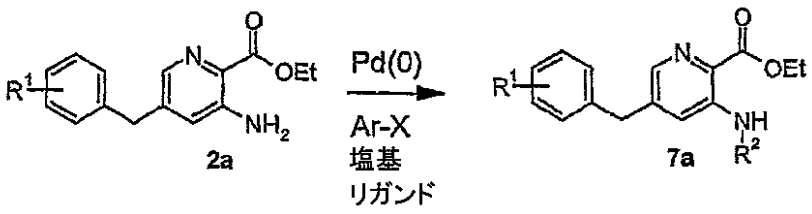



【００７８】

(2a)のような化合物を、$R^2$がアリール又はヘテロアリールである(7a)のような選択された化合物群に変換するための注目すべき別の方法では、パラジウムが介在するBuchwald-Hartwig反応を使用する。このタイプの反応のための条件には、典型的には、パラジウム(0)触媒源、リガンド及び塩基を使用することが含まれている。該条件では、例えば、触媒として酢酸パラジウムなどを使用し得る。適切なリガンドとしては、限定するものではないが、ホスフィンリガンド(例えば、Xantphos)などがある。塩基としては、限定するものではないが、炭酸セシウム及びナトリウムt-ブトキシドなどがある。

【化１４】

スキーム7



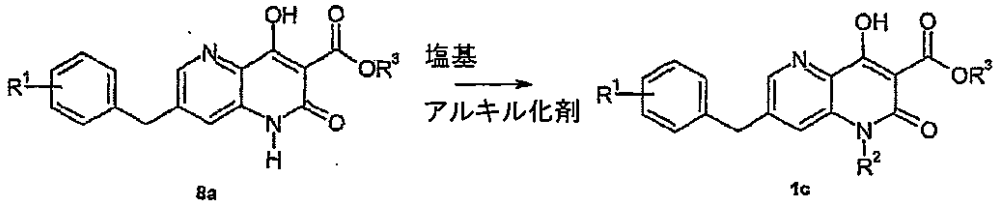

【００７９】

式(8a)で表される化合物を式(1c)で表される化合物に変換するための有用な方法では、

アルキル化を使用する(スキーム８)。このタイプの反応では、典型的には、不活性溶媒中で塩基及びアルキル化剤を使用する。例えば、適切な塩基としては、限定するものではないが、LDA、リチウムヘキサメチルジシラジド及び水素化ナトリウムなどがある。アルキル化剤としては、限定するものではないが、ハロゲン化アルキル、トリフラート、メシラート及びトシラートなどがある。

【化１５】

スキーム8

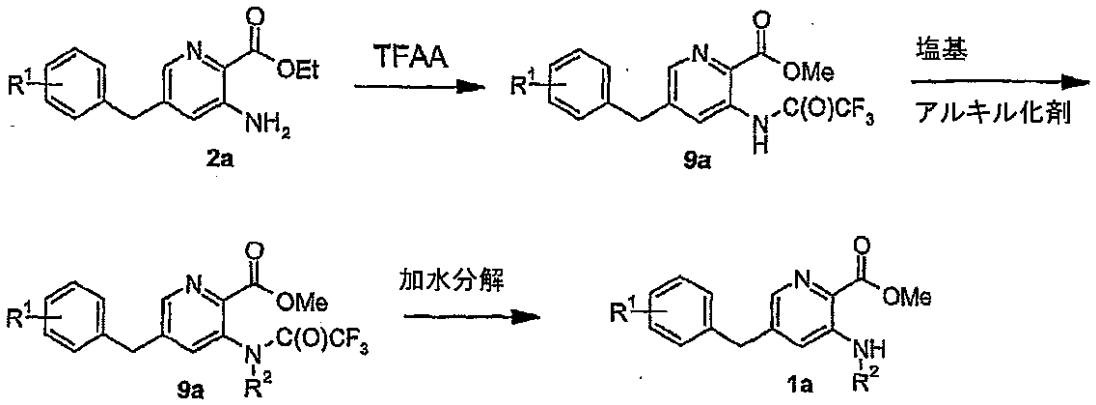



【００８０】

(2a)のような化合物を(1a)のような高置換体に変換するための有用な方法は、スキーム９に示されている方法を含んでいる。当該3位のアミノ基は、構造(9a)中に示されているようなトリフルオロアセトアミド基又は類似した基に変換することにより、アルキル化のために活性化することができる。これは、典型的には、無水トリフルオロ酢酸又は類似した試薬を、他には何も加えずに又は不活性溶媒中で、場合により加熱しながら用いて形成させることができる。トリフルオロアセトアミド(9a)は、当業者には知られている条件を用いてアルキル化することができる。その典型的な条件には、不活性溶媒(例えば、アセトニトリル又はDMF)中で塩基(例えば、炭酸カリウムなど)を使用することが含まれ得る。アルキル化剤としては、限定するものではないが、ハロゲン化アルキル、トリフラート及びメシラートなどがある。典型的には、(9a)を加水分解条件に付すことにより、当該トリフルオロアセトアミドを除去することができる。その適切な条件には、典型的には、アルコール中で、場合により塩基の存在下に、加熱することが含まれる。

【化１６】

スキーム9

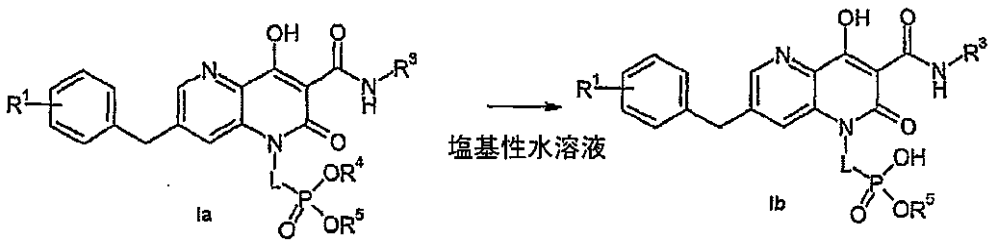



【００８１】

式Iの化合物を別の式Iの化合物に変換する方法は、特に重要である。スキーム10に示した例のように、式Iaの化合物は、塩基性加水分解によって式Ibの化合物に変換することができる。かかる変換に関する典型的な条件は当業者に周知である。式Iaの化合物は、水性溶媒(例えば、水、または水とアルコール溶媒(例えばエタノール)の混合物など)中に溶解した水酸化ナトリウムなどの塩基で処理することができる。場合によっては、この反応を加熱することで、式Iの化合物を異なる式Iの化合物に変換する方法とすることができる。

【化１７】

スキーム10

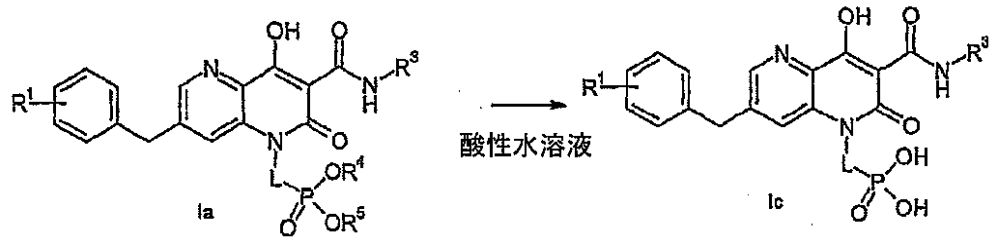



【００８２】

式Iの化合物を異なる式Iの化合物に変換する別の有用な方法をスキーム11に示す。式Iaの化合物を酸で処理し、式Icの化合物を形成させることができる。場合によっては、この反応には加熱が必要であり、場合により150℃以下の温度でマイクロ波照射を行う。

【化１８】

スキーム11

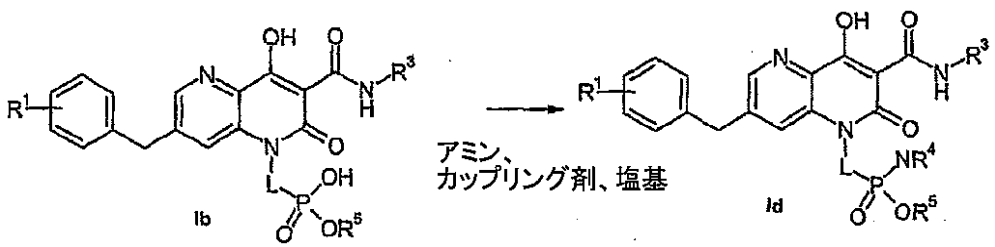



【００８３】

式Iの化合物を異なる式Iの化合物に変換する別の有用な方法は、Ibのような化合物を不活性溶媒(場合によっては塩基を含む)中に溶解したアミンおよびカップリング剤で処理し(スキーム12)、式Idの化合物を得ることを含む。好適なカップリング剤としては、ヘキサフルオロリン酸O-(7-アザベンゾトリアゾール-7-イル-N,N,N'N'-テトラメチルウロニウム(HATU)、塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDCI)等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。好ましい溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフランおよびジメチルホルムアミド等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。塩基としては、ジイソプロピルエチルアミンおよびトリエチルアミン等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

【化１９】

スキーム12



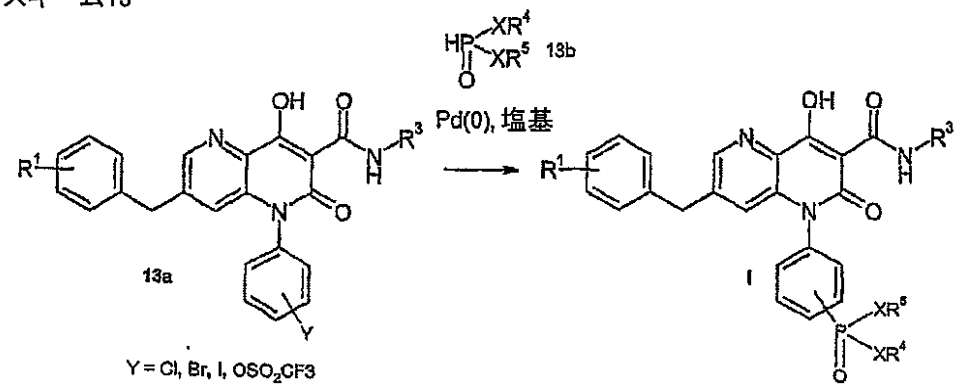

【００８４】

13aのような化合物を式I(式中、Lはアリール環である)の化合物へ変換する特に有用な方法は、ハロゲン化アリールまたはトリフレートを式13bのホスホン酸塩とクロスカップリングさせることを含む。典型的には、この種の反応は、塩基の存在下、場合によっては加熱を行いながら、パラジウム(0)源による触媒作用を受ける(スキーム13)。代表的なパラジウム(0)源は、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)である。好適な塩基

としては、トリアルキルアミン類、例えばトリエチルアミンおよびジイソプロピルエチルアミン等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。溶媒としては、テトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルホルムアミド等を挙げることができる。

【化２０】

スキーム13




【００８５】

上記の合成ステップを異なる順序で用いて式Iの化合物を生成することができることは、当業者には理解されよう。特に、上記の方法、またはホスホリル化合物の形成および改変に関する当業者に周知のさらなる方法を用いてホスホン酸基を操作し、代替のホスホン酸誘導体を生成させることができる。かかる方法を利用した後、ホスホン酸(場合によってはリンカーのL基を含有していてもよい)を他の式Iの化合物および対応する中間体に結合させることができることは当業者には自明であろう。

【実施例】

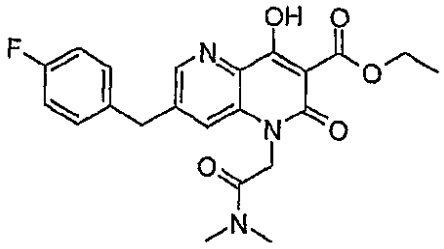
【００８６】

以下の実施例は単なる例示を目的とするものであって、決して本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【００８７】

化合物1　1-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル

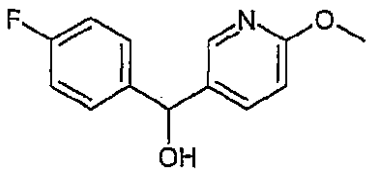
【化２１】



【００８８】

ステップ１：(4-フルオロフェニル)[6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタノールの合成

【化２２】



【００８９】

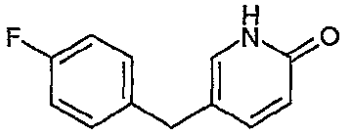
-65℃まで冷却したTHF(500mL)中の5-ブロモ-2-(メチルオキシ)ピリジン(85g、0.452mol)の撹拌溶液に、n-BuLiをTHFに含む2.5M溶液(181mL、0.452mol)をゆっくりと加えた。添加中、内部温度は-55℃以下に維持した。添加が完了したら、-50℃以下の温度に維持しな

がら、THF(120mL)に溶解した4-フルオロベンズアルデヒド(51g、0.411mol)の溶液をゆっくりと添加した。飽和塩化アンモニウム溶液(200mL)を加え、その混合物を-15℃に加温し、減圧下で濃縮した。混合物をEtOAc(1L)で希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液で2回洗浄した。水層をEtOAcで逆抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、生成物を薄琥珀色油状物として得た。$^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 8.14 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 8.6, 5.4 Hz), 7.05 (2H, m), 6.73 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.82 (1H, s), 3.94 (3H, s), 2.40 (1H, br)。

【００９０】

ステップ２～３：5-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2(1H)-ピリジノンの合成

【化２３】



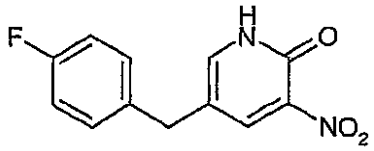
【００９１】

(4-フルオロフェニル)[6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル]メタノール(293g、1.26mol)、DCE(650mL)、TFA(650mL)およびトリエチルシラン(650mL)の撹拌混合物を5時間加熱還流した。DCEを蒸留により除去し、氷酢酸(250mL、4.4mol)および48% HBr(250mL、2.2mol)を加えた。得られた溶液を6.5時間加熱還流した。この間、追加の48% HBr(100mL、0.88mol)を添加した。混合物を減圧下で部分濃縮し、残りの二相混合物を分離した。前のステップで得られたシラン副生成物を含有する上相を廃棄し、下相を氷浴中で冷却し、4NのNaOH溶液でpH8～9に中和した。生じた沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、真空オーブンで乾燥させたところ、生成物が白色固体として得られた。$^1$H NMR ($d_6$-DMSO) δ 11.39 (1H, br), 7.23 (4H, m), 7.08 (2H, m), 6.24 (1H, d, J = 9 Hz), 3.62 (2H, s)； $ES^+$ MS： 204 ($M+H^+$, 100)。

【００９２】

ステップ４：5-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-ニトロ-2(1H)-ピリジノンの合成

【化２４】



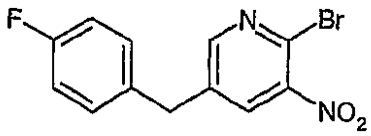
【００９３】

TFA(750mL)に溶解した5-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2(1H)-ピリジノン(249g、1.22mol)の撹拌溶液に、90% $HNO_3$(57mL、1.22mol)の溶液をゆっくり添加した。この溶液を75℃で2時間加熱した。この間、追加の90% $HNO_3$(25mL、0.5mol)を添加した。水(1L)をゆっくりと加え、TFAの大部分を蒸留により除去した。この混合物を室温まで冷却し、濾過すると、生成物が黄色固体として単離された。$^1$H NMR ($d_6$-DMSO) δ 12.76 (1H, br), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.30 (2H, dd, J = 8.6, 5.7 Hz), 7.11 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.76 (2H, s)； $ES^+$ MS： 249 ($M+H^+$, 100)。

【００９４】

ステップ５：2-ブロモ-5-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-ニトロピリジンの合成

【化２５】



【００９５】

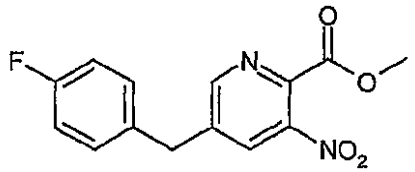
トルエン(900mL)に溶解した$POBr_3$(227g、0.79mol)の溶液を、トルエン(900mL)中の5-[(

4-フルオロフェニル)メチル]-3-ニトロ-2(1H)-ピリジノン(1.79g、0.72mol)の撹拌懸濁液にゆっくりと添加した。この混合物を加熱還流した。次いで、室温まで冷却し、DMF(56mL、0.72mol)をゆっくりと添加した。再び混合物を加熱還流し、次いで、一晩室温まで冷却した。混合物を氷浴中で冷却した後、水(500mL)をゆっくりと加え、その後、4NのNaOH(450mL、1.76mol)を滴下添加した。濾過により不溶性物質をすべて除去し、2つの液相を分離した。有機層を減圧下で濃縮したところ、生成物がベージュ色固体として得られた。$^1$H NMR ($d_6$-DMSO) δ 8.62 (1H, d, J = 2 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2 Hz), 7.33 (2H, m), 7.12 (2H, m), 4.05 (2H, s)； ES$^+$ MS： 313 (M+H$^+$, 100), 311 (M+H$^+$, 100)。

【００９６】

ステップ６：5-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-ニトロ-2-ピリジンカルボン酸メチルの合成

【化２６】



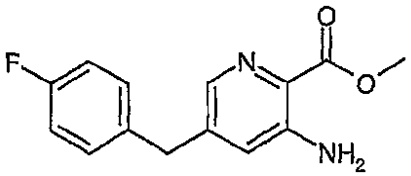
【００９７】

MeOH(2L)に溶解したブロモ-5-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-ニトロピリジン(206g、0.66mol)、TEA(230mL、1.66mol)、(o-tol)$_3$P(5g、16.4mmol)、およびPd(OAc)$_2$(3.7g、16.6mmol)の混合物を$CO_{(g)}$雰囲気下で60～65℃にて33時間加熱した。この間、追加の(o-tol)$_3$P(5g、16.4mmol)およびPd(OAc)$_2$(5.2g、23mmol)を加えた。混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮し、EtOAc中で再構成し、飽和$NaHCO_3$溶液およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮したところ、生成物が暗色油状物として得られた。$^1$H NMR ($d_6$-DMSO) δ 8.71 1H, d, J = 1.5 Hz), 8.03 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.14 (2H, m), 7.06 (2H, m), 4.10 (2H, s), 3.99 (3H, s)； ES$^+$ MS： 291 (M+H$^+$, 100)。

【００９８】

ステップ７：3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2-ピリジンカルボン酸メチルの合成

【化２７】



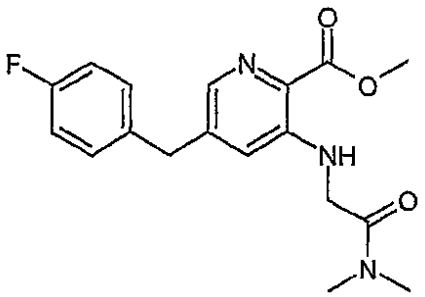
【００９９】

THF(1.5L)中の5-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-ニトロ-2-ピリジンカルボン酸メチル(200g、0.66mol)および炭素担持Degussa 10% Pd(50重量%の水、20g)の混合物を$H_2$の雰囲気下で2日間撹拌した。混合物をセライトを通して濾過し、濾液を再度45℃で7日間、炭素担持10% Pd(30g)を用いる同様の水素化条件に供した。この間、MeOH(75mL)中の濃HCl(14mL、0.17mol)と炭素担持10% Pd(18g)とをそれぞれ3回程度に分けて添加した。混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮し、$CH_2Cl_2$中で再構成し、飽和$NaHCO_3$溶液で洗浄した。有機相を濃縮し、生じた物質をEtOAcで摩砕したところ、生成物がオフホワイト色固体として得られた。$^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.94 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.11 (2H, m), 6.98 (2H, m), 6.72 (1H, 1.5 Hz), 5.67 (2H, br s), 3.95 (3H, s), 3.89 (2H, s)； ES$^+$MS： 261 (M+H$^+$, 100)。

【０１００】

ステップ８～１０：3-{[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]アミノ}-5-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2-ピリジンカルボン酸メチルの合成

【化２８】



【０１０１】

i-PrOAc(400mL)中の3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2-ピリジンカルボン酸メチル(60g、0.23mol)の撹拌懸濁液を30℃に加熱し、無水トリフルオロ酢酸(35.3mL、0.254mol)を滴下添加した。反応混合物を30℃で15分間撹拌し、次いで、室温まで冷却し、0.6Mの$NaHCO_3$溶液(512mL、0.32mol)でゆっくりクエンチした。生じた二相混合物を分離し、有機相を水で2回洗浄した。次いで、$CH_3CN$(700mL)で希釈し、初期容量の約半分まで蒸留した。残りの溶液(約600mL)に$K_2CO_3$(34.6g、0.255mol)、NaI(5.18g、34.6mol)および2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド(26.1mL、0.254mol)を加え、生じた混合物を80℃に3.5時間加熱した。反応物を60℃に冷却し、MeOH(200mL)で希釈し、2時間加熱還流し、その初期容量の約半分まで蒸留した。残りの混合物を37℃に冷却し、15℃まで徐々に冷却しながら2時間かけて水(650mL)を添加した。沈殿物が形成され、これを濾過により回収し、水で洗浄した。濾過ケーキを真空オーブン中で乾燥したところ、生成物がオフホワイト色固体として得られた。$^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 8.56 (1H, br), 7.89 (1H, s), 7.12 (2H, dd, J = 8.5, 5.5 Hz), 6.98 (2H, t, J = 8.5 Hz), 6.68 (1H, s), 3.96 (3H, s), 3.93 (2H, s), 3.88 (2H, d, J = 4.2 Hz), 3.02 (3H, s), 3.01 (3H, s)。

【０１０２】

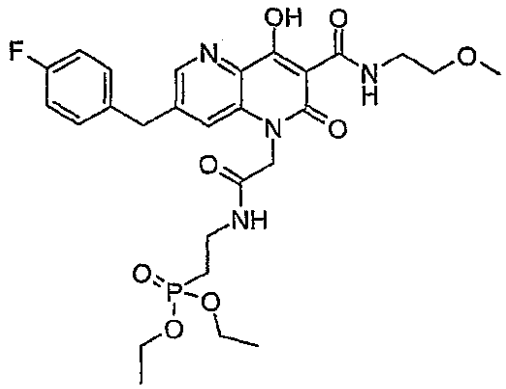
ステップ１１～１２：1-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルの合成

室温で3-{[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]アミノ}-5-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2-ピリジンカルボン酸メチル(65.8g、0.19mol)をDCE(350mL)中に含む溶液にエチルマロニルクロリド(27mL、0.21mol)をゆっくりと加えた。混合物を3時間加熱還流した。その間、追加のエチルマロニルクロリド(10mL、78mmol)を加えた。反応が完了したら、混合物を室温まで冷却し、0.8Mの$NaHCO_3$溶液で3回、水で1回洗浄した。有機相をEtOH(50mL)で希釈し、その元の容量の約30％まで蒸留し、室温まで冷却した。EtOHに溶解した2.68MのNaOEtの溶液(70mL、0.188mol)を加え、室温で10分間撹拌した後、混合物を1NのHCl(190mL、190mmol)で酸性化し、EtOH(600mL)で希釈した。混合物を70℃に加熱し、次いで、50℃に冷却し、濾過した。濾過ケーキを水で洗浄し、真空オーブン中で乾燥させたところ、生成物が白色固体として得られた。$^1$H NMR ($d_6$-DMSO) δ 8.44 (1H, d, J = 1 Hz), 7.67 (1H, s), 7.31 (2H, dd, J = 8.7, 5.6 Hz), 7.12 (2H, t, J = 8.7 Hz), 5.04 (2H, s), 4.21 (2H, q, J = 7 Hz), 4.11 (2H, s), 3.10 (3H, s), 2.80 (3H, s), 1.23 (3H, t, J = 7 Hz)； $ES^-$ MS： 426 (M-1, 100)。

【０１０３】

実施例１：[2-({[7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-({[2-(メチルオキシ)エチル]アミノ}カルボニル)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]アセチル}アミノ)エチル]ホスホン酸ジエチル

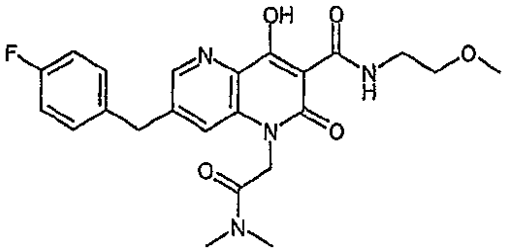
【化２９】



【０１０４】

ステップ１：1-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-N-[2-(メチルオキシ)エチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキサミドの合成

【化３０】



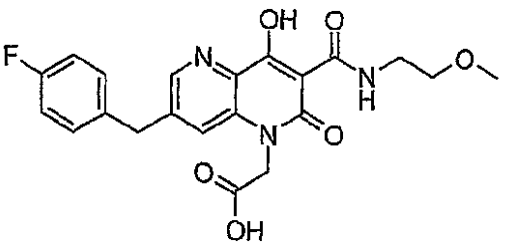
【０１０５】

1-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル(49.2g、115mmol)および2-メトキシエチルアミン(14.8mL、172mmol)をNMP(400mL)に含む混合物を95～115℃で1～2時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、水(600mL)で希釈し、1NのHCl(72mL)で酸性化した。沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、真空オーブン中で一晩乾燥させたところ、生成物が白色固体として得られた。$^1$H NMR ($d_6$-DMSO) δ 10.23 (1H, br t, J = 5 Hz), 8.51 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.32 (2H, dd, J = 9, 6 Hz), 7.12 (2H, t, J = 9 Hz), 5.12 (2H, s), 4.11 (2H, s), 3.54-3.44 (4H, m), 3.27 (3H, s), 3.12 (3H, s), 2.82 (3H, s)；$C_{23}H_{25}FN_4O_5$+$H^+$に関するHRMS計算値：457.1887。実測値：457.1884。

【０１０６】

ステップ２：[7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-({[2-(メチルオキシ)エチル]アミノ}カルボニル)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]酢酸

【化３１】



【０１０７】

1-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-N-[2-(メチルオキシ)エチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキサミド(5g、11mmol；実施例89の表題化合物)をDMSO(50mL)に含む100℃懸濁液に4NのNaOH溶液(22mL)を滴下添加した。この混合物を100℃で1時間撹拌し、10℃に冷却し、$H_2O$(10m

L)で希釈し、濃HCl(7mL)を滴下添加することにより酸性化し、EtOHで希釈し、濾過したところ、生成物が白色固体として得られた。$^1$H NMR ($d_6$-DMSO) δ 13.22 (1H, br s), 10.18 (1H, m), 8.55 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.35 (2H, m), 7.11 (2H, m), 4.98 (2H, s), 4.11 (2H, s), 3.52 (4H, m), 3.28 (3H, s)。

【０１０８】

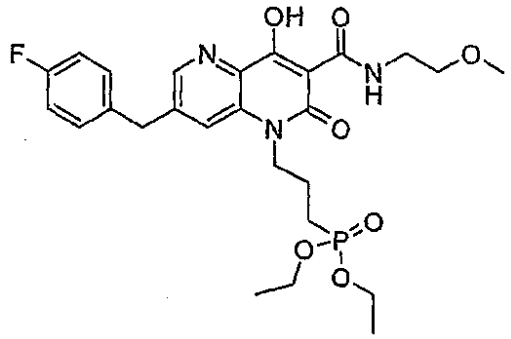
ステップ３：[2-({[7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-({[2-(メチルオキシ)エチル]アミノ}カルボニル)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]アセチル}アミノ)エチル]ホスホン酸ジエチル

[7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-({[2-(メチルオキシ)エチル]アミノ}カルボニル)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]酢酸(50mg、0.117mmol)、(2-アミノエチル)ホスホン酸ジエチルシュウ酸塩(40mg、0.146mmol)、およびトリエチルアミン(0.04mL、0.293mmol)をDMFに含む混合物にHATU(56mg、0.146mmol)を加え、反応物を室温で撹拌した。追加の(2-アミノエチル)ホスホン酸ジエチル、トリエチルアミンおよびHATUを上記の化学量論に従って加えた。次いで、反応が完了するまで、追加のHATUを加えた(56mg／添加)。混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。HPLCによる精製により白色固体が得られた。$^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 10.10 (br s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.17-7.11 (m, 2 H), 7.01-6.96 (m, 2 H), 4.79 (s, 2 H), 4.08-4.00 (m, 6 H), 3.63-3.38 (m, 9 H), 1.87 (m, 2 H), 1.27 (t, J = 6.8 Hz, 6 H)； MS m/z 593 (M+1)。

【０１０９】

実施例２：{3-[7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-({[2-(メチルオキシ)エチル]アミノ}カルボニル)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]プロピル}ホスホン酸ジエチル

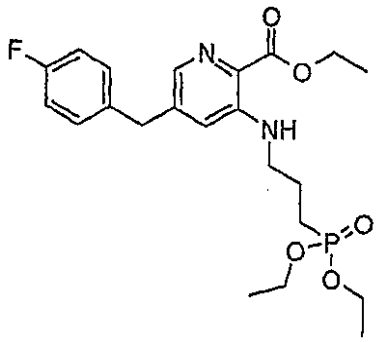
【化３２】



【０１１０】

ステップ１：3-({3-[ビス(エチルオキシ)ホスホリル]プロピル}アミノ)-5-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2-ピリジンカルボン酸エチル

【化３３】



【０１１１】

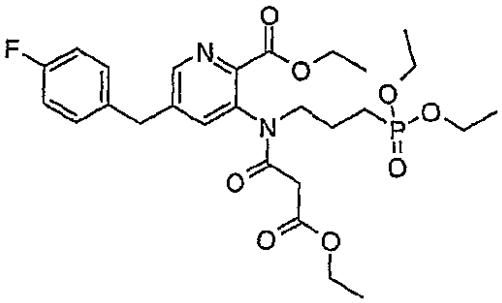
3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2-ピリジンカルボン酸エチル(200mg、0.730mmol)、ジクロロエタン(15mL)、(3-オキソプロピル)ホスホン酸ジエチル(0.23mL、3.65mmol)(純粋の2N HClに溶解した(3-オキソプロピル)ホスホン酸ジエチルの反応物から調製

したもの)、酢酸(0.94mL、1.09mmol)、およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(308mg、1.46mmol)を数日間90℃で加熱した。反応が完了するまで、反応期間にわたって、追加量のトリアセトキシ水素化ホウ素および(3-オキソプロピル)ホスホン酸ジエチルを加えた。混合物を重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィー(0～12%メタノール／ジクロロメタン)により精製したところ、所望の生成物が過剰アルデヒドを含む不純物を含んだ褐色油状物として得られた。この物質にはこれ以上の精製は行わなかった。MS m/z 475 (M+23)。

【０１１２】

ステップ２：3-{{3-[ビス(エチルオキシ)ホスホリル]プロピル}[3-(エチルオキシ)-3-オキソプロパノイル]アミノ}-5-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2-ピリジンカルボン酸エチル

【化３４】



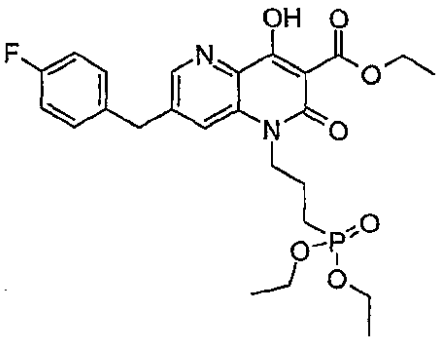
【０１１３】

3-({3-[ビス(エチルオキシ)ホスホリル]プロピル}アミノ)-5-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2-ピリジンカルボン酸エチル(0.369mg、0.816mmol)をジクロロエタン(10mL)に含む溶液に、3-クロロ-3-オキソプロピオン酸エチル(0.18mL、1.63mmol)を加えた。この溶液を85℃で2時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水を加え、反応物をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機物を飽和重炭酸ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィー(0～12% MeOH／DCM)による精製を行ったところ、表題化合物が褐色油状物として得られ、これを次の反応に直接用いた。$^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.07-7.03 (m, 2 H), 6.93-6.88 (m, 2 H), 4.31 (m, 2 H), 3.99-3.85 (m, 10 H), 3.04 (m, 2 H), 1.73 (m, 4 H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.22-1.15 (m, 6 H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；MS m/z 567 (M+1)。

【０１１４】

ステップ３：1-{3-[ビス(エチルオキシ)ホスホリル]プロピル}-7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル

【化３５】



【０１１５】

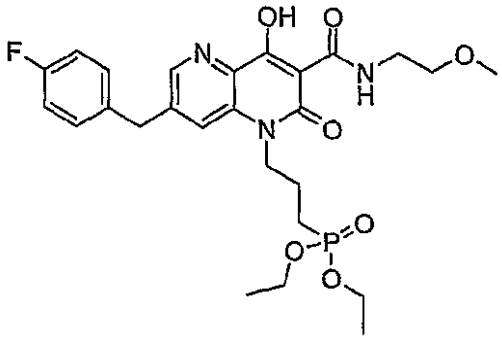
3-{{3-[ビス(エチルオキシ)ホスホリル]プロピル}[3-(エチルオキシ)-3-オキソプロパノイル]アミノ}-5-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2-ピリジンカルボン酸エチル(289mg、

0.511mmol)をエタノール(10mL)に溶解し、25重量％のNaOEt(0.17mL)を加えた。1時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮し、1NのHClで酸性化し、クロロホルムで抽出したところ、黄褐色固体が得られた。$^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.12-7.08 (m, 2 H), 6.94-6.89 (m, 2 H), 4.34 (m, 2 H), 4.14 (br s, 2 H), 4.02-3.95 (m, 6 H), 1.89-1.69 (m, 4 H), 1.33 (br s, 3 H), 1.23-1.17 (m, 6 H)；MS m/z 543 (M+1)。

【０１１６】

ステップ４：{3-[7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-({[2-(メチルオキシ)エチル]アミノ}カルボニル)-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]プロピル}ホスホン酸ジエチル

【化３６】



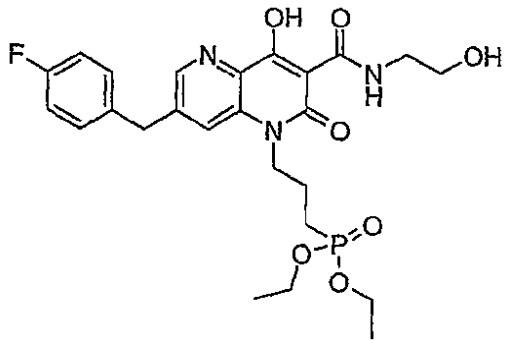
【０１１７】

1-{3-[ビス(エチルオキシ)ホスホリル]プロピル}-7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル(50mg、0.096mmol)をエタノール(2mL)に溶解し、[2-(メチルオキシ)エチル]アミン(0.03mL、0.288mmol)を加え、混合物を150℃のマイクロ波反応器ー中で30分間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、1NのHClで酸性化し、クロロホルムで抽出したところ、黄褐色固体が得られた。HPLCにより精製を行い、表題化合物を白色固体(29mg、56％)として得た。$^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 10.29 (br s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.18-7.14 (m, 2 H), 7.01-6.96 (m, 2 H), 4.26 (m, 2 H), 4.11-4.02 (m, 6 H), 3.62 (m, 2 H), 3.57 (m, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 1.92 (m, 2 H), 1.80 (m, 2 H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。MS m/z 550。

【０１１８】

実施例３：{3-[7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]プロピル}ホスホン酸ジエチル

【化３７】



【０１１９】

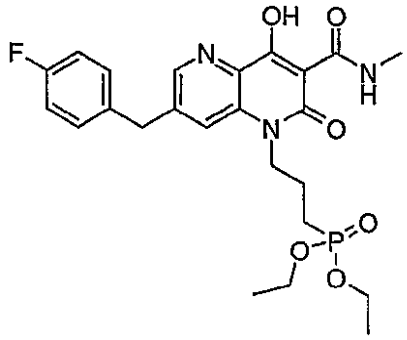
実施例2で記載した方法と同様にして、表題化合物を1-{3-[ビス(エチルオキシ)ホスホリル]プロピル}-7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル(50mg、0.096mmol)および2-アミノエタノール(0.05mL)から調製し、HPLCによる精製後に白色固体(20mg、39％)として得た。$^1$H NMR ($CDCl_3$

) δ 10.39 (br s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.19-7.15 (m, 2 H), 7.01-6.96 (m, 2 H), 4.24 (m, 2 H), 4.12-4.02 (m, 6 H), 3.84 (m, 2 H), 3.61 (m, 2 H), 1.93-1.76 (m, 4 H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 6 H)；MS m/z 536 (M+1)。

【０１２０】

実施例４：{3-[7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]プロピル}ホスホン酸ジエチル

【化３８】



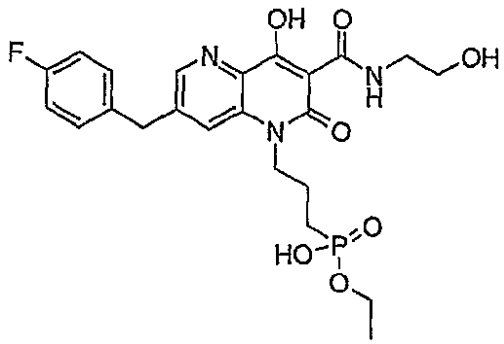
【０１２１】

実施例2で記載した方法と同様にして、表題化合物を1-{3-[ビス(エチルオキシ)ホスホリル]プロピル}-7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル(50mg、0.096mmol)およびメチルアミンから調製し、HPLCによる精製後に白色固体(29mg、60%)として得た。$^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 10.03 (br s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.17-7.13 (m, 2 H), 6.99-6.95 (m, 2 H), 4.25 (m, 2 H), 4.11-4.01 (m, 6 H), 2.98 (d, J = 5.2 Hz, 3 H), 1.89 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1.27 (t, J = 6.8 Hz, 6 H)；MS m/z 506 (M+1)。

【０１２２】

実施例５：{3-[7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]プロピル}ホスホン酸水素エチル

【化３９】



【０１２３】

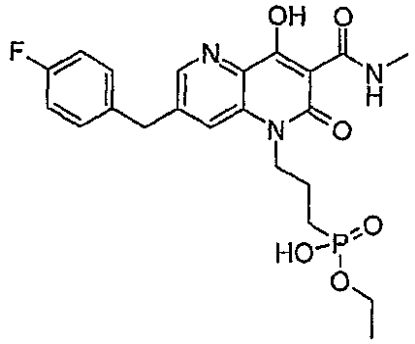
{3-[7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]プロピル}ホスホン酸ジエチル(16mg、0.030mmol)を1NのNaOH(3mL)中に懸濁し、透明な溶液が得られるまで温度を90℃に2時間維持した。混合物を氷浴で冷却し、4NのHClで酸性化し、クロロホルムで数回抽出し、減圧下で濃縮した。白色固体をMeOHで2回共沸したところ、表題化合物15mg(定量による)が得られた。$^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 10.19 (br s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.21 (br s, 2 H), 6.99-6.95 (m, 2 H), 4.17-4.10 (m, 4 H), 4.05 (m, 2 H), 3.82 (m, 2 H), 3.56 (m, 2 H0, 1.82-1.77 (m, 4 H), 1.29 (t, J 6.8 Hz, 3 H)； MS m/z 508 (M+1)。

【０１２４】

実施例６：{3-[7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-[(メチルアミノ)カ

ルボニル]-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]プロピル}ホスホン酸水素エチル

【化４０】



【０１２５】

{3-[7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-オキソ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル]プロピル}ホスホン酸ジエチル(22mg、0.044mmol)、アジ化ナトリウム(20mg、0.31mmol)、およびジメチルホルムアミドを120℃で12時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、1NのHClでpHを3以下に酸性化し、クロロホルムで抽出した。合わせた有機物を減圧下で濃縮した。HPLCによる精製後、表題化合物を白色固体(14mg、67%)として得た。$^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 10.01 (br s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.17-7.13 (m, 2 H), 7.01-6.96 (m, 2 H), 4.22 (m, 2 H), 4.09-4.02 (m, 4 H), 2.99 (d, J = 4.8 Hz, 3 H), 1.93-1.78 (m, 4 H), 1.27 (m, 3 H)；MS m/z 478 (M+1)。

【０１２６】

実施例７：HIVインテグラーゼアッセイ

下記のin vitroにおける鎖転移アッセイにおいて、化合物を組換え型HIVインテグラーゼ阻害剤として試験した。25mM MOPSナトリウム(pH7.2)、23mM NaCl、10mM $MgCl_2$、10mM ジチオトレイトールおよび10% DMSO中で、0.66μM ビオチン化ドナーDNA－4mg/ml ストレプトアビジンコート済みSPAビーズとともに2μMの組換え型インテグラーゼを37℃で5分間インキュベートし、インテグラーゼとビオチン化ドナーDNA－ストレプトアビジンコート済みSPAビーズの複合体を形成させた。ビーズを沈降させ、上澄液を除去した後、再度、25mM MOPSナトリウム(pH7.2)、23mM NaCl、10mM $MgCl_2$中にビーズを再懸濁した。ビーズを再び沈降させ、上澄液を除去した後、25mM MOPSナトリウム(pH7.2)、23mM NaCl、10mM $MgCl_2$の容量中にビーズを再懸濁した。これにより(すべてのインテグラーゼがDNAビーズに結合していると仮定して)570nMのインテグラーゼが得られた。6.7% DMSOとなるようにDMSO中に溶解させ希釈した試験化合物をこのインテグラーゼ－DNA複合体に添加し(典型的には、1μLの化合物を14μLのインテグラーゼ複合体に添加し)、37℃で60分間前培養した。次いで、最終基質濃度が7nMとなるように[3H]標的DNA基質を加え、鎖転移反応を37℃で典型的には25～45分間インキュベートして行い、放射性標識した標的DNAへのドナーDNAの共有結合を直線的に増加させた。20μLの反応物は、50mM EDTAナトリウム(pH8)、25mM MOPSナトリウム(pH7.2)、0.1mg/mlのサケ精巣DNA、500mM NaClの60μLを添加することによりクエンチした。ストレプトアビジンコート済みSPAはGE Healthcare製であり、ドナーDNA作製用オリゴ類はOligos Etc製であり、[3H]標的DNAはPerkin Elmerのカスタム合成であった。ドナーDNAおよび標的DNAの配列はNucleic Acid Research 22, 1121-1122 (1994)に記載されており、14個のトリチウム化T塩基が組み込まれるように標的DNAの各末端に7組の末端A/T塩基対を付加した(標的DNAの比活性は約1300Ci/mmolであった)。このアッセイで試験した化合物はインテグラーゼを阻害し、その$IC_{50}$値は100nM未満であった。

【国際調査報告】

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US06/29651

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC: **C07D 471/02( 2006.01);A01N 43/42( 2006.01)**

USPC: 546/123;514/300
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)
U.S. : 546/123; 514/300

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)
STN CA REGISTRY CAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | WO 2004/024693 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.) 25 March 2004 (25.03.2004), page 358, line 17, formula D-3. | 1-19 |

☐ 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 published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 March 2007 (14.03.2007)

Date of mailing of the international search report
17 MAY 2007

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer
Thomas McKenzie
Telephone No. 571 272-1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US06/29651

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
Please See Continuation Sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US06/29651

BOX III. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I, claim(s) 1-7 are drawn to 1,5-naphthyridine derivatives.

Group II, claim(s) 8-12, claims 16-17 and claim 19 are drawn to pharmaceutical method of use of 1,5-naphthyridine derivatives.

Group III, claim(s) 13-15 and claim 18 are drawn to pharmaceutical compositions comprising 1,5-naphthyridine derivatives.

The inventions listed as Groups I-I-III do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: The special technical feature, i.e., 1,5-naphthyridine ring system is not novel (WO 2004/024693) and therefore fails to make a contribution over the prior art.

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | F I | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｐ 31/18* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 31/18 | |
| *Ａ６１Ｋ 45/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 45/00 | |

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

(72)発明者 ジョーンズ，ブライアン，エー．
アメリカ合衆国 ２７７０９ ノースカロライナ州，リサーチ トライアングル パーク，ピー．オー． ボックス １３３９８，ファイブ ムーア ドライブ，コーポレート インテレクチュアル プロパティ デパートメント，グラクソスミスクライン
(72)発明者 シュパルテンシュタイン，アンドリュー
アメリカ合衆国 ２７７０９ ノースカロライナ州，リサーチ トライアングル パーク，ピー．オー． ボックス １３３９８，ファイブ ムーア ドライブ，コーポレート インテレクチュアル プロパティ デパートメント，グラクソスミスクライン

Ｆターム(参考) 4C084 AA02 AA17 MA02 MA17 MA23 MA35 MA37 MA52 NA05 ZB332 ZC552 ZC752
4C086 AA01 AA02 AA03 DA38 MA01 MA02 MA04 MA05 MA17 MA23 MA35 MA37 NA14 ZB33 ZC55
4H050 AA01 AA03 AB29