

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5185283号
(P5185283)

(45) 発行日 平成25年4月17日 (2013. 4. 17)

(24) 登録日 平成25年1月25日 (2013. 1. 25)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/48 (2006. 01)

C O 7 D 239/48

C O 7 D 401/04 (2006. 01)

C O 7 D 401/04 C S P

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/505 (2006. 01)

A 6 1 K 31/505

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12

請求項の数 12 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-543476 (P2009-543476)
 (86) (22) 出願日 平成19年12月28日 (2007. 12. 28)
 (65) 公表番号 特表2010-514735 (P2010-514735A)
 (43) 公表日 平成22年5月6日 (2010. 5. 6)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/064605
 (87) 国際公開番号 W02008/080964
 (87) 国際公開日 平成20年7月10日 (2008. 7. 10)
 審査請求日 平成22年12月27日 (2010. 12. 27)
 (31) 優先権主張番号 06127325.6
 (32) 優先日 平成18年12月29日 (2006. 12. 29)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 504347371
 テイボテク・ファーマシューチカルズ
 Tibotec Pharmaceuticals
 アイルランド・ココーク・リトルアイランド
 ・イーストゲイト・イーストゲイトビレ
 ツジ
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (72) 発明者 ギルモン, ジエローム・エミル・ジョルジ
 ユ
 フランス・エフ-27430アンド・ルー
 トドミュアド51ビス

最終頁に続く

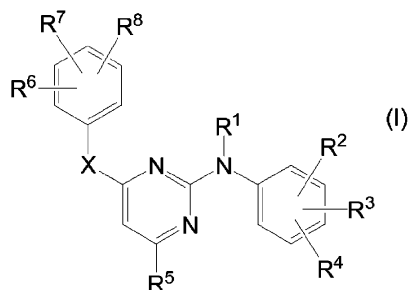
(54) 【発明の名称】 HIV阻害6-置換ピリミジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



10

の化合物、その製薬学的に許容されうる付加塩、製薬学的に許容されうる溶媒和または立体化学的異性体形態であって、
 式中、

R¹ はそれぞれ独立して、水素、アリール、ホルミル、C₁ - 6 アルキルカルボニル、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルオキシカルボニルであり、

R²、R³、R⁶ および R⁷ は独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、C₃ - 7 シクロアルキル、C₁ - 6 アルキルオキシ、カルボキシル、C₁ - 6 アルキルオキシカルボニル、シ

20

アノ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ (C₁ - 6 アルキル) アミノ、ポリハロ C₁ - 6 アルキル、ポリハロ C₁ - 6 アルキルオキシ、- C (= O) R⁹、場合によりハロ、シアノまたは - C (= O) R⁹ で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル、場合によりハロ、シアノまたは - C (= O) R⁹ で置換されていてもよい C₂ - 6 アルケニル、場合によりハロ、シアノまたは - C (= O) R⁹ で置換されていてもよい C₂ - 6 アルキニルであり、

R⁴ および R⁸ は独立して、ヒドロキシ、ハロ、C₃ - 7 シクロアルキル、C₁ - 6 アルキルオキシ、カルボキシル、C₁ - 6 アルキルオキシカルボニル、ホルミル、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ (C₁ - 6 アルキル) アミノ、ポリハロ C₁ - 6 アルキル、ポリハロ C₁ - 6 アルキルオキシ、- C (= O) R⁹、- S (= O)_r R⁹、- N H - S (= O)₂ R⁹、- N H C (= O) H、- C (= O) N H N H₂、- N H C (= O) R⁹、H e t、- Y - H e t、場合によりハロ、シアノ、アミノ、モノ - もしくはジ (C₁ - 6 アルキル) アミノ、- C (= O) R⁹、H e t または C₁ - 6 アルキルオキシで置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル、場合によりハロ、シアノ、アミノ、モノ - もしくはジ (C₁ - 6 アルキル) アミノ、- C (= O) R⁹、H e t または C₁ - 6 アルキルオキシで置換されていてもよい C₂ - 6 アルケニル、場合によりハロ、シアノ、アミノ、モノ - もしくはジ (C₁ - 6 アルキル) アミノ、- C (= O) R⁹、H e t または C₁ - 6 アルキルオキシで置換されていてもよい C₂ - 6 アルキニルであり、

R⁵ はピリジル、- C (= O) N R^{5 a} R^{5 b}、- C H (O R^{5 c}) R^{5 d}、- C H₂ - N R^{5 e} R^{5 f}、- C H = N O R^{5 a}、- C H₂ - O - C₂ - 6 アルケニル、- C H₂ - O - P (= O) (O R^{5 g})₂、- C H₂ - O - C (= O) - N H₂、- C (= O) R^{5 d} であり、ここで

R^{5 a} はそれぞれ独立して水素または C₁ - 6 アルキルであり、

R^{5 b} は C₁ - 6 アルキルオキシまたは、ヒドロキシ、C₁ - 6 アルキルオキシ、ハロ、シアノ、H e t で置換された C₁ - 6 アルキルであり、

R^{5 c} は水素、C₁ - 6 アルキル、H e t であり、

R^{5 d} はそれぞれ独立してアリールまたは H e t であり、

R^{5 e} は水素または C₁ - 6 アルキルであり、

R^{5 f} は C₁ - 6 アルキルオキシ、C₂ - 6 アルケニルまたは、ヒドロキシ、C₁ - 6 アルキルオキシ、シアノ、アミノ、モノ - およびジ C₁ - 6 アルキルアミノ、C₁ - 6 アルキル - カルボニルアミノ、アリール、H e t、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペラジニルおよび C₃ - 7 シクロアルキルから選択される基で置換された C₁ - 6 アルキルであり、ここで、前記ジオキサニルは場合により、1 個または 2 個の C₁ - 6 アルキル基で置換されていてもよく、そして、前記ピペラジニルは場合により、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルカルボニルまたは C₁ - 6 アルキルオキシカルボニルで置換されていてもよい、

R^{5 e} および R^{5 f} はそれらがその上で置換されている窒素原子と一緒にあって、ピロリジニル、イミダゾリル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルあるいは、場合により C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルオキシカルボニルまたは C₁ - 6 アルキルカルボニルで置換されていてもよいピペラジニルを形成し、

R^{5 g} はそれぞれ独立して C₁ - 6 アルキルであり、

R⁹ はそれぞれ、独立して、C₁ - 6 アルキル、アミノ、モノ - もしくはジ (C₁ - 6 アルキル) アミノまたはポリハロ - C₁ - 6 アルキルであり、

X は - N R¹ - 、- O - 、- C H₂ - 、- S - であり、

r はそれぞれ独立して 1 または 2 であり、

H e t はそれぞれ独立してピリジル、チエニル、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、キノリニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニルであり、それらはそれぞれ、場合により、C₁ - 6 アルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C₁ - 6 アルキルオキシ、(ハロ、ヒドロキシまたはシアノで置換された) C₂ - 6 アルケニルからそれぞれ独立して選択される

10

20

30

40

50

1 個または 2 個の置換基で置換されていてもよく、

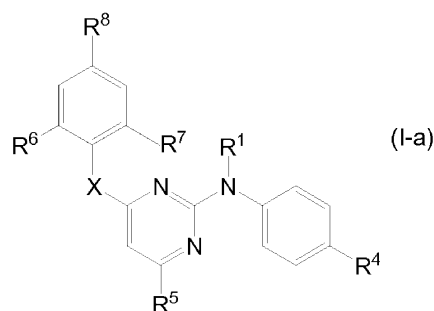
アリールはそれぞれ独立して、フェニルまたは、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、モノ - もしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、フェニル C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ポリハロ C_{1-6} アルキル、ポリハロ C_{1-6} アルキルオキシ、アミノカルボニル、フェニル、Het および - Y - Het からそれぞれ独立して選択される 1、2、3、4 もしくは 5 個の置換基で置換されたフェニルである。

10

【請求項 2】

式 (I) の化合物が式

【化 2】



20

により表される、請求項 1 の化合物。

【請求項 3】

R^1 が水素である、請求項 1 または 2 のいずれかの化合物。

【請求項 4】

R^2 、 R^3 、 R^6 および R^7 が独立して水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノである、請求項 1 ~ 3 のいずれかの化合物。

【請求項 5】

R^4 および R^8 が独立して、シアノ、シアノで置換された C_{1-6} アルキル、シアノで置換された C_{2-6} アルケニルである、請求項 1 ~ 4 のいずれかの化合物。

30

【請求項 6】

R^8 が基 - $CH_2 - CH_2 - CN$ 、- $CH = CH - CN$ または - $C \equiv C - CN$ である、請求項 1 ~ 5 のいずれかの化合物。

【請求項 7】

R^8 が基 - $CH = CH - CN$ である、請求項 6 の化合物。

【請求項 8】

R^4 がシアノである、請求項 1 ~ 7 のいずれかの化合物。

【請求項 9】

R^5 がピリジルであるか、あるいは R^5 が

40

- $C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ [ここで、 R^{5a} は独立して水素または C_{1-6} アルキルであり、 R^{5b} は C_{1-6} アルキルオキシまたは、 C_{1-6} アルキルオキシ、ハロ、シアノ、ピリジル、フラニルで置換された C_{1-6} アルキルである]、

- $CH(OR^{5c})R^{5d}$ [ここで R^{5c} は水素であり、 R^{5d} はアリールである]、

- $CH_2 - NR^{5e}R^{5f}$ [ここで R^{5e} は水素または C_{1-6} アルキルであり、 R^{5f} は C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{2-6} アルケニルまたは、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、シアノ、アミノ、モノ - もしくはジ - C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、アリール、ピリジル、チエニル、フラニル、場合により 2 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいジオキサニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、 C_{3-7} シクロアルキルで置換された C_{1-6} アルキルであるか、あるいは

50

R^{5e} および R^{5f} はそれらがその上で置換されている窒素原子と一緒にあって、イミダゾリル、モルホリニル、ピペラジニルまたは、場合により C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいピペラジニルを形成する]、

- $CH = NOR^{5a}$ [ここで R^{5a} は C_{1-6} アルキルである]、
- $CH_2 - O - C_{2-6}$ アルケニル、
- $CH_2 - O - P(=O)(OR^{5g})_2$ [ここで、 R^{5g} はそれぞれ C_{1-6} アルキルである]、
- $CH_2 - O - C(=O) - NH_2$ 、
- $C(=O) - R^{5d}$ [ここで R^{5d} はチアゾリルである]

である、請求項 1 ~ 8 のいずれかの化合物。

10

【請求項 10】

X が -NH- である、請求項 1 ~ 9 のいずれかの化合物。

【請求項 11】

アリールがそれぞれ、独立して、フェニル、あるいは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチルからそれぞれ独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されたフェニルである、請求項 1 ~ 10 のいずれかの化合物。

【請求項 12】

有効量の、請求項 1 ~ 11 のいずれかに定義された通りの式 (I) の化合物および担体を含んでなる製薬学的組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、HIV (ヒト免疫不全ウイルス) 複製阻害性を有するピリミジン誘導体、それらの調製法およびこれらの化合物を含んでなる製薬学的組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

HIV 感染症の処置は当初、ヌクレオシド誘導体による単独治療よりなっており、これらの薬剤はウイルス複製を抑制するのには成功したが、薬剤耐性株の出現のために、それらの効果を急速に喪失した。急速な複製と合わせた高い突然変異発生率が HIV を、抗ウイルス治療に対する、特に取り組むに値する標的にさせたことが明白になった。2 種以上の抗 HIV 剤の組み合わせ治療の導入が治療結果を改善した。強力で持続的なウイルス抑制をもたらした HAART (高度活性抗レトロウイルス治療) の導入により、著しい進歩が見られた。HAART は典型的には、非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター (NNRTI) またはプロテアーゼインヒビター (PI) との、ヌクレオシドまたはヌクレオチド逆転写酵素インヒビター (それぞれ、NRTI または NtRTI) の組み合わせ物を伴う。抗レトロウイルス治療の最近の指針は、初期処置に対してもこのような三重組み合わせ治療計画を推奨した。しかし、これらの多剤治療は HIV を完全には排除せず、通常、長期の処置が多剤耐性をもたらす。更に、耐性ウイルスは新規感染個体に引き継がれ、それがこれらの薬剤に新規の患者に、極めて限定された治療選択肢をもたらす。

30

40

【0003】

従って、HIV に対して有効な、活性成分の新規の組み合わせ物の継続的需要が存在する。化学構造および活性プロファイルの異なる、新タイプの抗 HIV の有効な活性成分が新タイプの組み合わせ治療に有用である。従って、このような有効成分を発見することが、達成されるべき著しく望ましい目標である。

【0004】

本発明は、HIV 複製阻害性を有する特定のシリーズのピリミジン誘導体を提供することを目的とする。特許文献 1、2、3 および 4 は HIV 複製阻害性を有する特定のクラス of 置換アミノピリミジンを開示している (特許文献 1 ~ 4 参照)。

【0005】

50

本発明の化合物は構造、薬理学的作用および／または薬理学的効力が先行技術の化合物と異なる。ピリミジン部分の6 - 位における特定の置換基の導入が、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の複製を阻害するそれらの能力に関してのみならずまた、突然変異株、とりわけ、その株が薬剤耐性または多剤耐性HIV株と呼ばれる、知られたNNRTI剤に耐性を示す株の複製を阻害するそれらの改善された能力によってもまた、有効に作用する化合物をもたらすことが見いだされた。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】国際公開出願第99/50250号パンフレット

10

【特許文献2】国際公開出願第00/27825号パンフレット

【特許文献3】国際公開出願第01/85700号パンフレット

【特許文献4】国際公開出願第06/035067号パンフレット

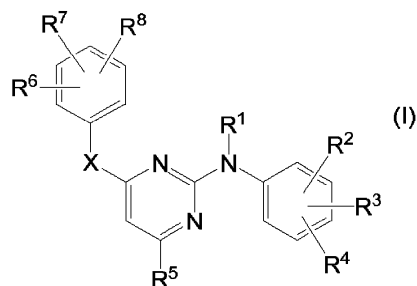
【発明の概要】

【0007】

従って、1つの態様において、本発明は、式

【0008】

【化1】



20

【0009】

の化合物、それらの製薬学的に許容されうる付加塩、製薬学的に許容されうる溶媒和および立体化学的異性体形態に関し、

30

式中、

R^1 はそれぞれ独立して、水素、アリール、ホルミル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニルであり、

R^2 、 R^3 、 R^6 および R^7 は独立して水素、ヒドロキシ、ハロ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、ポリハロ C_{1-6} アルキル、ポリハロ C_{1-6} アルキルオキシ、 $-C(=O)R^9$ 、場合によりハロ、シアノまたは $-C(=O)R^9$ で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、場合によりハロ、シアノまたは $-C(=O)R^9$ で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、場合によりハロ、シアノまたは $-C(=O)R^9$ で置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルであり、

40

R^4 および R^8 は独立して、ヒドロキシ、ハロ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、ホルミル、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、ポリハロ C_{1-6} アルキル、ポリハロ C_{1-6} アルキルオキシ、 $-C(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_r R^9$ 、 $-NH-S(=O)_2 R^9$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-C(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)R^9$ 、Het、 $-Y-Het$ 、場合によりハロ、シアノ、アミノ、モノ - もしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、 $-C(=O)R^9$ 、Het または C_{1-6} アルキルオキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、場合によりハロ、シアノ、アミノ、モノ - もしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、 $-C(=O)R^9$ 、Het または C_{1-6} アルキル

50

オキシで置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、場合によりハロ、シアノ、アミノ、モノ - もしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、 $-C(=O)R^9$ 、Het または C_{1-6} アルキルオキシで置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルであり、

R^5 はピリジル、 $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CH(OR^{5c})R^{5d}$ 、 $-CH_2-NR^{5e}R^{5f}$ 、 $-CH=NOR^{5a}$ 、 $-CH_2-O-C_{2-6}$ アルケニル、 $-CH_2-O-P(=O)(OR^{5g})_2$ 、 $-CH_2-O-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)R^{5d}$ であり、ここで

R^{5a} はそれぞれ独立して水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^{5b} は C_{1-6} アルキルオキシまたは、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、ハロ、シアノ、Het で置換された C_{1-6} アルキルであり、

R^{5c} は水素、 C_{1-6} アルキル、Het であり、

R^{5d} はそれぞれ独立してアリールまたは Het であり、

R^{5e} は水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^{5f} は C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{2-6} アルケニルまたは、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、シアノ、アミノ、モノ - およびジ C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキル - カルボニルアミノ、アリール、Het、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペラジニルおよび C_3-7 シクロアルキルから選択される基で置換された C_{1-6} アルキルであり、ここで、前記ジオキサニルは場合により、1個または2個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよく、そして、前記ピペラジニルは場合により、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニルまたは C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換されていてもよい、

R^{5e} および R^{5f} は、それらがその上で置換されている窒素原子と一緒にあって、ピロリジニル、イミダゾリル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルあるいは、場合により C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニルまたは C_{1-6} アルキルカルボニルで置換されていてもよいピペラジニルを形成し、

R^{5g} はそれぞれ独立して C_{1-6} アルキルであり、

R^9 は、それぞれ独立して C_{1-6} アルキル、アミノ、モノ - もしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノまたはポリハロ - C_{1-6} アルキルであり、

X は $-NR^1-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ であり、

r はそれぞれ独立して1または2であり、

Het はそれぞれ独立してピリジル、チエニル、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、キノリニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニルであり、それらはそれぞれ、場合により、 C_{1-6} アルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキルオキシ、(ハロ、ヒドロキシまたはシアノで置換された) C_{2-6} アルケニルからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく、

アリールはそれぞれ独立して、フェニルまたは、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、モノ - もしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_3-7 シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、フェニル C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ポリハロ C_{1-6} アルキル、ポリハロ C_{1-6} アルキルオキシ、アミノカルボニル、フェニル、Het および $-Y-Het$ からそれぞれ独立して選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されたフェニルである。

【0010】

以上または以後に使用される、基または基の一部としての C_{1-4} アルキルは、メチル、エチル、1 - プロピル、2 - プロピル、1 - ブチル、2 - ブチル、2 - メチル - プロピル、t - ブチルのような、1 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素基と定義され、基または基の一部としての C_{1-6} アルキルは、 C_{1-4} アルキルに定義

10

20

30

40

50

された基および 1 - ペンチル、2 - ペンチル、1 - ヘキシル、2 - ヘキシル、3 - ヘキシル、2 - メチルブチル、3 - メチルペンチル、等のような、1 ~ 6 個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素基と定義され、 C_{1-2} アルキルはメチルまたはエチルと定義され、 C_{3-7} シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルを包含する。 C_{1-6} アルキルのうちで好ましいものは C_{1-4} アルキルまたは C_{1-2} アルキルである。 C_{3-7} シクロアルキルのうちで好ましいものはシクロペンチルまたはシクロヘキシルである。

【0011】

基または基の一部としての用語「 C_{2-6} アルケニル」は、例えば、エテニル（もしくはビニル）、1 - プロペニル、2 - プロペニル（もしくはアリル）、1 - ブテニル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、2 - メチル - 2 - プロペニル、1 - ペンテニル、2 - ペンテニル、3 - ペンテニル、2 - メチル - 1 - ブテニル、1 - ヘキセニル、2 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、4 - ヘキセニル、2 - メチル - 2 - ペンテニル、1, 2 - ジメチル - 1 - ブテニル等のような、飽和炭素 - 炭素結合および少なくとも 1 個の二重結合を有し、そして 2 ~ 6 個の炭素原子を有する、直鎖および分枝鎖炭化水素基と定義される。好ましいものは 1 個の二重結合をもつ C_{2-6} アルケニルである。 C_{2-6} アルケニルのうちで興味深いものは C_{2-4} アルケニル基である。用語「 C_{3-6} アルケニル」は C_{2-6} アルケニルのようであるが、3 ~ 6 個の炭素原子を有する不飽和炭素原子に限定される。 C_{3-6} アルケニルがヘテロ原子に結合される場合には、ヘテロ原子に結合された炭素原子が優先的に飽和される。

【0012】

基または基の一部としての用語「 C_{2-6} アルキニル」は、例えば、エチニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル、1 - ブチニル、2 - ブチニル、3 - ブチニル、2 - メチル - 2 - プロピニル、2 - ペンチニル、3 - ペンチニル、2 - ヘキシニル、3 - ヘキシニル、4 - ヘキシニル、2 - メチル - 2 - ブチニル、2 - メチル - 2 - ペンチニル等のような、飽和炭素 - 炭素結合および少なくとも 1 個の三重結合を有し、そして 2 ~ 6 個の炭素原子を有する、直鎖および分枝鎖炭化水素基と定義される。好ましいものは 1 個の三重結合をもつ C_{2-6} アルキニルである。 C_{2-6} アルキニル基のうちで興味深いものは C_{2-4} アルキニル基である。用語「 C_{3-6} アルキニル」は C_{2-6} アルキニルのようであるが、3 ~ 6 個の炭素原子を有する不飽和炭化水素基に限定される。 C_{3-6} アルキニルがヘテロ原子に結合される場合には、ヘテロ原子に結合された炭素原子が優先的に飽和される。

【0013】

本明細書で以前に使用された用語（= O）は炭素原子に結合されるとカルボニル基、硫黄原子に結合されるとスルホキシド基、そして 2 種の前記用語が硫黄原子に結合されるとスルホニル基を表す。

【0014】

用語カルボキシル、カルボキシまたはヒドロキシカルボニルは基 - COOH を表す。

【0015】

用語「ハロ」はフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを包含する。

【0016】

例えば、ポリハロ C_{1-6} アルコキシにおける、基または基の一部としての用語「ポリハロ C_{1-6} アルキル」は、1 個以上のフルオロ原子をもつメチルまたはエチル、例えば、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロ - エチルのような、モノ - もしくはポリハロ置換 C_{1-6} アルキル、とりわけ、1、2、3、4、5、6 個以上までのハロ原子で置換された C_{1-6} アルキルと定義される。好ましいものはトリフルオロメチルである。更に、そのすべての水素原子がフルオロ原子により置換された C_{1-6} アルキル基である、ペルフルオロ C_{1-6} アルキル基、例えばペンタフルオロエチルも含まれる。1 個を超えるハロゲン原子がポリハロ C_{1-6} アルキルの定義内のアルキル基に結合される場合には、ハロゲン原子は同一でも異なってもよい。

【 0 0 1 7 】

H e t の定義内に言及される複素環はいずれも、どんな異性体をも含んでなることができ、例えば、オキサジアゾールは 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール、1 , 3 , 4 - オキサジアゾールまたは 1 , 2 , 3 - オキサジアゾールであってもよく、同様にチアジアゾールの基に対しては、1 , 2 , 4 - チアジアゾール、1 , 3 , 4 - チアジアゾールまたは 1 , 2 , 3 - チアジアゾールであってもよく、同様に、ピロールは 1 H - ピロールまたは 2 H - ピロールであってもよい。基 H e t はオキサゾリルまたはチアゾリルであってもよく、好ましくはそれぞれ、1 , 3 - オキサゾリルまたは 1 , 3 - チアゾリルである。

【 0 0 1 8 】

ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニルはいずれも、とりわけピペラジニルはその窒素原子を介して分子の残り部分に対して置換される。C₁ - ₆ アルキル、C₁ - ₆ アルキルカルボニルまたはヒドロキシ C₁ - ₆ アルキル等で置換されたピペラジニルはいずれも、好ましくは、それを通してピペラジンが分子の残り部分に結合されてはいない窒素において置換される（多くの場合、4 - 窒素）。

【 0 0 1 9 】

1 つの実施形態において、H e t は、それぞれ独立して、ピリジル、チエニル、フラニル、オキサゾリルまたはチアゾリルである。

【 0 0 2 0 】

式 (I) の化合物の定義内、または本明細書に明記されたいずれかのサブグループ内に基が存在する時はいつも、その基は独立して、式 (I) の化合物の定義内、または以後に明記されるような更に限定された定義内で上記に明記される通りである。

【 0 0 2 1 】

更に、定義内に使用されるあらゆる分子部分上の基の位置は、それが化学的に安定である限り、そのような部分上のどの場所でもよいことに注意しなければならない。例えば、ピリジンは 2 - ピリジン、3 - ピリジンおよび 4 - ピリジンを含み、ペンチルは 1 - ペンチル、2 - ペンチルおよび 3 - ペンチルを含む。

【 0 0 2 2 】

いずれかの部分中に何かの変化物（例えば、ハロゲン、C₁ - ₆ アルキル、アリール、H e t、等）が 2 回以上存在する時は、各定義は独立である。本明細書に規定される基のあらゆる限定された定義は、式 (I) の化合物の基並びに本明細書に定義または言及されたあらゆるサブグループに対して適用可能であることを意味する。置換基から環系中へ引かれた線は、結合が適当な環原子のいずれかに結合することができることを示す。

【 0 0 2 3 】

本発明の化合物が形成することができる製薬学的に許容されうる付加塩形態は好都合には、例えば無機酸、例えばハロゲン化水素酸（例えば塩酸または臭化水素酸等）、硫酸、ヘミ硫酸（h e m i s u l p h u r i c）、硝酸、リン酸等の酸；あるいは有機酸、例えば酢酸、アスパラギン酸、ドデシル硫酸、ヘプタン酸、ヘキサノ酸、ニコチン酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、蔞酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、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、p - トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p - アミノサリチル酸、パモエ酸等の酸のような適当な酸を使用して調製することができる。反対に該酸付加塩形態を適当な塩基との処理により遊離塩基形態に転化させることができる。

【 0 0 2 4 】

酸性プロトンを含む式 (I) の化合物は、適当な有機及び無機塩基との処理によりそれらの製薬学的に許容されうる金属又はアミン付加塩形態に転化させることができる。適当な塩基塩形態は例えば、アンモニウム塩、アルカリ及びアルカリ土類金属塩、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム塩等、有機塩基との塩、例えばメチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、4 種のブチルアミン異性体、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ジ - n - ブチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、

10

20

30

40

50

トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、キヌクリジン、ピリジン、キノリンおよびイソキノリン、ベンザチン、N - メチル - D - グルカミンのような、第一級、第二級および第三級脂肪族および芳香族アミン、2 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - プロパンジオール、ヒドラバミン塩および、例えばアルギニン、リシン等のようなアミノ酸との塩を含んでなる。反対に、塩形態は酸との処理により遊離酸形態に転化させることができる。

【0025】

用語「製薬学的に許容されうる溶媒和」は、それらの立体異性体形態を含む式(I)の化合物が形成することができる水和物および溶媒付加形態を含んでなることを意味する。このような溶媒和の例は、例えばメタノラート、エタノラート、i . プロパノラート、n . プロパノラート、等のような、水和物、アルコールである。

10

【0026】

それらの式(I)の化合物は1種以上のキラル中心をもつことができ、立体化学的異性体形態として存在することができる。特に興味深いものは、立体化学的に純粋な式(I)の化合物である。本明細書で使用される用語「立体化学的異性体形態」は、式(I)の化合物およびそれらの付加塩が所有することができるすべての可能な立体異性体形態と定義される。別に言及または記載されない限り、化合物の化学名はすべての可能な立体化学的異性体形態の混合物を意味し、ここで該混合物は、他の異性体を実質的に含まない、すなわち10%未満、好ましくは5%未満を含む、とりわけ2%未満、そしてもっとも好ましくは1%未満の他の異性体を伴う、基礎的分子構造のすべてのジアステレオマーおよびエナンチオマー並びに式(I)の各個々の異性体形態、製薬学的に許容されうる塩または製薬学的に許容されうる溶媒和を含む。従って、式(I)の化合物が例えば(E)と特記される時は、これは、その化合物が実質的に(Z)異性体を含まないことを意味する。ステレオジェン中心はなかでも、R - またはS - 配置をもつことができ、2価の環式(部分的)飽和基上の置換基はシス - またはトランス - 配置のいずれかをもつことができる。

20

【0027】

二重結合をもつ化合物は、その二重結合においてE (e n t g e g e n (反対側)) またはZ (z u s a m m e n (同側)) - 立体化学構造をもつことができる。用語シス、トランス、R、S、EおよびZは当業者に周知である。

【0028】

幾つかの式(I)の化合物はまた、それらの互変異性体形態で存在することができる。このような形態は前記の式の中に明白には記載されていないが、本発明の範囲内に含まれることが意図される。

30

【0029】

本発明はまた、本発明の化合物中に存在する原子のあらゆる同位元素を含むことが意図される。例えば、水素の同位元素はトリチウムおよびジユウテリウムを含み、炭素の同位元素はC - 13およびC - 14を含む。

【0030】

用語「式(I)の化合物」、「本化合物」、「本発明の化合物」またはあらゆる同等な用語、および同様に、用語「式(I)の化合物のサブグループ」、「本化合物のサブグループ」、「本発明の化合物のサブグループ」またはあらゆる同等な用語が以上および以後に使用される時は常に、一般式(I)の化合物または一般式(I)の化合物のサブグループ並びにそれらの塩、溶媒和および立体異性体を含むことを意味する。

40

【0031】

置換基が例えばR¹およびR^{5d}に対するような定義のリストからそれぞれ独立して選択することができるということが以上または以下で言及される時は常に、化学的に可能なまたは、標準の製薬学的方法で処理することができるような化学的安定性をもつ分子に導くすべての可能な組み合わせ物が含まれることが意図される。

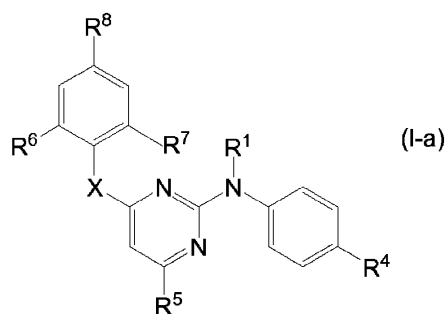
【0032】

本発明の1つの実施形態は、式

50

【 0 0 3 3 】

【 化 2 】



10

【 0 0 3 4 】

の化合物、それらの製薬学的に許容されうる付加塩または立体化学的に異性体の形態に関し、
 式中、X、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸が前記または以後に定義の通りである。

【 0 0 3 5 】

1つの実施形態において、式(I)または(I-a)の化合物のR⁸は、それぞれ、シアノで置換されたC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニルまたはC₁₋₆アルキニルである。他の実施形態において、式(I)または(I-a)の化合物のR⁸は、それぞれ、シアノで置換されたC₂アルキル、C₂アルケニルまたはC₂アルキニルであり、ここでシアノはとりわけ、フェニル基に結合されていない炭素原子において置換されている。後者の場合、R⁸は基-A-CNにより表すことができ、ここでAは-CH₂-CH₂-、-CH=CH-または-C≡C-である。

20

【 0 0 3 6 】

特に興味深いものは、式中、(a)R⁸が-CH₂-CH₂-CNまたは-CH=CH-CNである、または式中、(b)R⁸が-CH=CH-CNである、式(I)または(I-a)の化合物、あるいは本明細書に特記された式(I)または(I-a)の化合物のあらゆるサブグループである。

【 0 0 3 7 】

特に興味深いものは、式中、R⁸が、R⁸の定義に関連して前記に明記されたいずれかのC₂₋₆アルケニル置換基で置換された-CH=CH-であるか、または式中、R⁸がとりわけ-CH=CH-CNであり、そして-CH=CH-部分上の置換基がE-配置にある(すなわちいわゆる「E」-異性体)、本明細書に定義された式(I)の化合物またはそれらのいずれかのサブグループの化合物である。特に興味深いものは、そのR⁸が(E)-CH=CH-CNである本明細書に定義された式(I)の化合物またはそれらのいずれかのサブグループの化合物である。

30

【 0 0 3 8 】

本発明の実施形態は、そのR¹が水素である式(I)の化合物または式(I)の化合物のいずれかのサブグループである。

40

【 0 0 3 9 】

本発明の更なる実施形態は、式中、

- (a) R²、R³、R⁶およびR⁷が独立して、水素、ヒドロキシ、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロ-アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、ポリハロC₁₋₆アルキル、ポリハロC₁₋₆アルキルオキシ、-C(=O)R⁹であるか、または
- (b) R²、R³、R⁶およびR⁷が独立して、水素、ヒドロキシ、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、ポ

50

- リハ口 C_{1-6} アルキル、 $C(=O)R^9$ である、または
- (c) R^2 、 R^3 、 R^6 および R^7 が独立して、水素、ヒドロキシ、ハ口、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、シアノ、アミノ、モノ - もしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、ポリハ口 C_{1-6} アルキルである、または
- (d) R^2 、 R^3 、 R^6 および R^7 が独立して、水素、ハ口、 C_{1-6} アルキル、シアノである、または
- (e) R^2 および R^3 が水素であり、そして R^6 および R^7 が独立して、水素、ハ口、シアノである、
- 式 (I) の化合物または式 (I) の化合物のいずれかのサブグループである。

【0040】

10

本発明の実施形態は、式中、

- (a) R^4 および R^8 が独立して、ハ口、カルボキシル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、シアノ、 $-C(=O)R^9$ 、Het、 $-Y-Het$ 、場合によりシアノ、 $-C(=O)R^9$ 、Het で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、場合によりシアノ、 $-C(=O)R^9$ 、Het で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルであり、そしてここで Het は、とりわけ、それぞれ場合により、ハ口、 C_{1-6} アルキル、シアノで置換されていてもよいチエニル、フラニル、オキサゾリル、チアゾリルからそれぞれ独立して選択される、または
- (b) R^4 および R^8 が独立して、シアノ； $-C(=O)R^9$ ；Het；場合によりシアノ、 $-C(=O)R^9$ 、Het で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；場合によりシアノ、 $-C(=O)R^9$ 、Het で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルであり、そしてここで Het はとりわけ、それぞれ独立して、シアノでそれぞれ、場合により、置換されていてもよいチエニルまたはフラニルである、または
- (c) R^4 および R^8 が独立して、シアノ、シアノで置換された C_{1-6} アルキル、シアノで置換された C_{2-6} アルケニルである、または
- (d) R^4 がシアノであり、 R^8 がシアノで置換された C_{2-6} アルケニルである、
- 式 (I) の化合物または式 (I) の化合物のいずれかのサブグループである。

20

【0041】

本発明の実施形態は、式中、

- R^5 がピリジルであるか、または R^5 が
- $-CONR^{5a}R^{5b}$ [ここで、 R^{5a} は独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり、 R^{5b} は C_{1-6} アルキルオキシまたは、 C_{1-6} アルキルオキシ、ハ口、シアノ、ピリジル、チエニル、フラニル、チアゾリルまたはオキサゾリルで置換された C_{1-6} アルキルであるか、あるいは R^{5b} は C_{1-6} アルキルオキシまたは、 C_{1-6} アルキルオキシ、ハ口、シアノ、ピリジルまたはフラニルで置換された C_{1-6} アルキルである]、
- $-CH(OR^{5c})R^{5d}$ [ここで R^{5c} は水素であり、そして R^{5d} はアリールである]、
- $-CH_2-NR^{5e}R^{5f}$ [ここで R^{5e} は水素または C_{1-6} アルキルであり、 R^{5f} は C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{2-6} アルケニルまたは、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、シアノ、アミノ、モノ - もしくはジ - C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、アリール、ピリジル、チエニル、フラニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、 C_{3-7} シクロアルキルまたは、場合により 2 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいジオキサニルで置換された C_{1-6} アルキルである、あるいは
- R^{5e} および R^{5f} はそれらがその上で置換されている窒素原子と一緒にあって、イミダゾリル、モルホリニル、ピペラジニルまたは、場合により C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいピペラジニルを形成する]、
- $-CH=NOR^{5a}$ [ここで R^{5a} は C_{1-6} アルキルである]、
- $-CH_2-O-C_{2-6}$ アルケニル、
- $-CH_2-O-P(=O)(OR^{5g})_2$ [ここで、 R^{5g} はそれぞれ、独立して C_1

30

40

50

、₆アルキルである]、
 - CH₂ - O - C(=O) - NH₂、
 - C(=O) - R^{5d} [(ここで R^{5d} はピリジル、チエニル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリルであるか、または R^{5d} はチアゾリルである)
 である、式 (I) の化合物または式 (I) の化合物のいずれかのサブグループである。

【 0 0 4 2 】

本発明の実施形態は、その R⁹ がそれぞれ独立して、C₁ - ₆アルキル、アミノ、モノ - もしくはジ (C₁ - ₆アルキル) アミノである、式 (I) の化合物または式 (I) の化合物のいずれかのサブグループである。

【 0 0 4 3 】

本発明の実施形態は、式中、
 (a) X が - NR¹ - 、 - O - である、または
 (b) X が - NR¹ - である、または
 (c) X が - N (C₁ - ₆アルキル) - である、または
 (d) X が - NH - である、または
 (e) X が - NH - または - O - である、
 式 (I) の化合物または式 (I) の化合物のいずれかのサブグループである。

【 0 0 4 4 】

本発明の実施形態は、その r がそれぞれ 2 である、式 (I) の化合物または式 (I) の化合物のいずれかのサブグループである。

【 0 0 4 5 】

本発明の実施形態は、式中、
 (a) H e t が、それぞれ、独立して、C₁ - ₆アルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C₁ - ₆アルキルオキシ、(ハロ、ヒドロキシまたはシアノで置換された) C₂ - ₆アルケニルからそれぞれ独立して選択される 1 個または 2 個の置換基でそれぞれ、場合により、置換されていてもよい、ピリジル、チエニル、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、キノリニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニルである、あるいは
 (b) H e t がそれぞれ、独立して、C₁ - ₆アルキル、ハロでそれぞれ場合により置換されていてもよい、ピリジル、チエニル、フラニル、オキサゾリル、チアゾリルである、あるいは
 (c) H e t がそれぞれ、独立して、ピリジル、チエニル、フラニル、オキサゾリル、チアゾリルである、あるいは
 (d) H e t がそれぞれ、独立してピリジル、チエニル、フラニルである、
 式 (I) の化合物または式 (I) の化合物のいずれかのサブグループである。

【 0 0 4 6 】

本発明の実施形態は、式中、アリールがそれぞれ、独立して、フェニル、あるいは、前記のものから選択される、または、とりわけ

(a) ハロ、ヒドロキシ、C₁ - ₆アルキル、C₂ - ₆アルケニル、C₂ - ₆アルキニル、ヒドロキシ C₁ - ₆アルキル、アミノ C₁ - ₆アルキル、モノもしくはジ (C₁ - ₆アルキル) アミノ C₁ - ₆アルキル、C₁ - ₆アルキルカルボニル、C₃ - ₇シクロアルキル、C₁ - ₆アルキルオキシ、フェニル C₁ - ₆アルキルオキシ、C₁ - ₆アルキルオキシカルボニル、アミノスルホニル、シアノ、ニトロ、ポリハロ C₁ - ₆アルキル、ポリハロ C₁ - ₆アルキルオキシ、アミノカルボニル、フェニル、H e t または - Y - H e t、または
 (b) ハロ、ヒドロキシ、C₁ - ₆アルキル、ヒドロキシ C₁ - ₆アルキル、アミノ C₁ - ₆アルキル、モノもしくはジ (C₁ - ₆アルキル) - アミノ C₁ - ₆アルキル、C₁ - ₆アルキルオキシ、フェニル C₁ - ₆アルキルオキシ、C₁ - ₆アルキルオキシカルボニル、シアノ、ポリハロ C₁ - ₆アルキル、アミノカルボニル、または

10

20

30

40

50

(c) ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、または
(d) ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、

から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されたフェニルである、式 (I) の化合物または式 (I) の化合物のいずれかのサブグループである。

【0047】

式 (I) または (I - a) の化合物の特定のサブグループは以下の制約の 1 項、幾つかまたはすべてが適用されるものである：

R^1 が水素である、

R^4 が水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、カルボキシル、シアノ、 $-C(=O)R^9$ 、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、ポリハロメチルである、
 X が $-NR^1-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ である、

R^5 がピリジルであるか、または R^5 が

$-CONR^{5a}R^{5b}$ [ここで、 R^{5a} は独立して水素または C_{1-6} アルキルであり、 R^{5b} は C_{1-6} アルキルオキシまたは、 C_{1-6} アルキルオキシ、ハロ、シアノ、ピリジル、フラニルで置換された C_{1-6} アルキルである]、

$-CH(OR^{5c})R^{5d}$ [ここで、 R^{5c} は水素でありそして R^{5d} はアリールである]、

$-CH_2-NR^{5e}R^{5f}$ [ここで R^{5e} は水素または C_{1-6} アルキルであり、 R^{5f} は C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{2-6} アルケニルまたは、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、シアノ、アミノ、モノ - もしくはジ - C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、アリール、ピリジル、チエニル、フラニル、場合により 2 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいジオキサニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、 C_{3-7} シクロアルキルで置換された C_{1-6} アルキルである、あるいは

R^{5e} および R^{5f} が、その上でそれらが置換されている窒素原子と一緒にあって、イミダゾリル、モルホリニル、ピペラジニルまたは、場合により C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいピペラジニルを形成する]、

$-CH=NOR^{5a}$ [ここで R^{5a} は C_{1-6} アルキルである]、

$-CH_2-O-C_{2-6}$ アルケニル、

$-CH_2-O-P(=O)(OR^{5g})_2$ [ここで R^{5g} はそれぞれ、独立して C_{1-6} アルキルである]、

$-CH_2-O-C(=O)-NH_2$ 、

$-C(=O)-R^{5d}$ [ここで R^{5d} はチアゾリルである] であり、

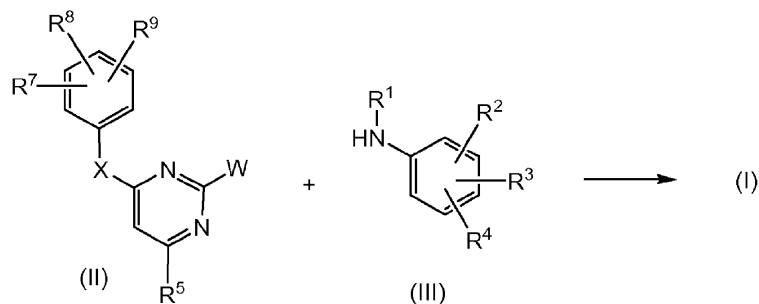
アリールはそれぞれ独立して、フェニルまたは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ - C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、モノもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル - カルボニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルチオ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アミノカルボニルからそれぞれ独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されたフェニルである。

【0048】

式 (I) の化合物は、式 (III) の中間体と、その W が適当な離脱基 (例えば、ハロゲン、例えばクロロ、ブromoまたはトシル、メシルまたは同様な基) を表す式 (II) の中間体を反応させることにより調製することができる。

【0049】

【化 3】



10

【 0 0 5 0 】

(I I)の(I I I)との反応は、通常、適当な溶媒の存在下で実施される。適当な溶媒は例えば、例えばエタノール、2-プロパノールのようなアルコール、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチル-アセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノンのような双極性非プロトン溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、プロピレングリコールモノメチルエーテルのようなエーテルである。反応は、例えば、カンファースルホン酸のような適当な酸の量を添加することにより、または酸溶媒、例えば1-または2-プロパノールのようなアルカノール中に溶解された塩酸、を使用することにより得られる酸状態下で実施することができる。

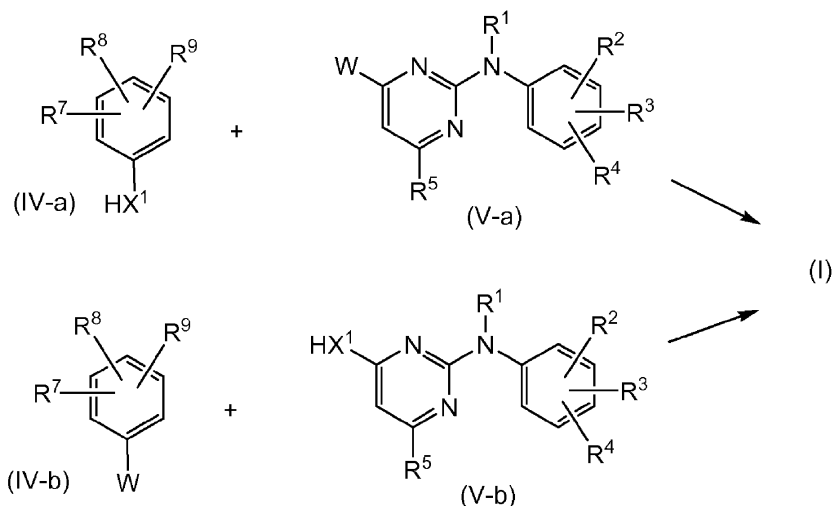
【 0 0 5 1 】

20

式(I)の化合物はまた、以下のスキームに概説されるように(I V - a)を(V - a)と、または(I V - b)を(V - b)と反応させることのいずれかによりX結合を形成することにより調製することができる。

【 0 0 5 2 】

【化 4】



30

40

【 0 0 5 3 】

この反応スキームにおいて、Wは、とりわけ前記に明記されたような適当な離脱基を表す。(V - a)における離脱基Wはまた、例えば、対応するヒドロキシ官能基を例えばPOCl₃により離脱基に転化することにより、インサイチューで導入することができる。X¹は-NR¹、-O-、-S-を表す。X¹がNR¹である場合は、前記の反応は好ましくは、第三級アミンの塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下で実施される。X¹がOまたはSを表す場合は、前記の反応は、例えばK₂CO₃またはカリウムt-ブトキシド(KOt-Bu)のような塩基の存在下で実施される。

【 0 0 5 4 】

この反応スキームにおいて、Wは、とりわけ前記に明記されたような適当な離脱基を表

50

す。(V-a)における離脱基Wはまた、例えば、対応するヒドロキシ官能基を例えば POCl_3 により離脱基に転化することにより、インサイチューで導入することができる。Xが NR^1 である場合は、前記の反応は好ましくは、塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で実施される。

【0055】

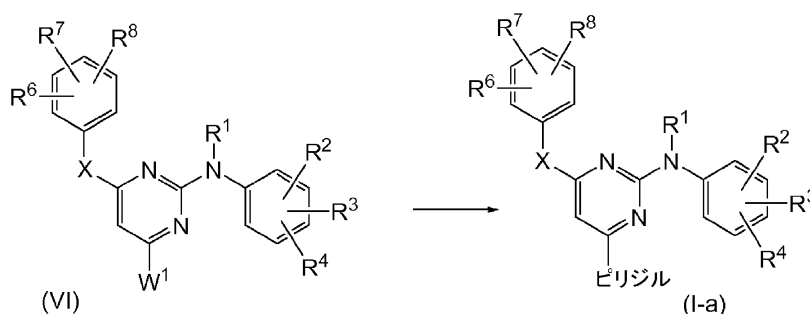
XがOまたはSを表す場合は、前記の反応は、例えば K_2CO_3 またはカリウムt-ブトキシド (KOt-Bu) のような適当な塩基の存在下で実施される。

【0056】

その R^5 がピリジルである式(I)の化合物(該化合物は式(I-a)により表される)は、スズキ反応により、すなわち、パラジウム触媒、とりわけ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ の存在下で6-ハロピリミジン誘導体(VI)をピリジルホウ酸Het-B(OH)₂またはホウ酸エステル(とりわけメチルまたはエチルエステルのようなアルキルエステル)と反応させることにより調製することができる。

【0057】

【化5】



【0058】

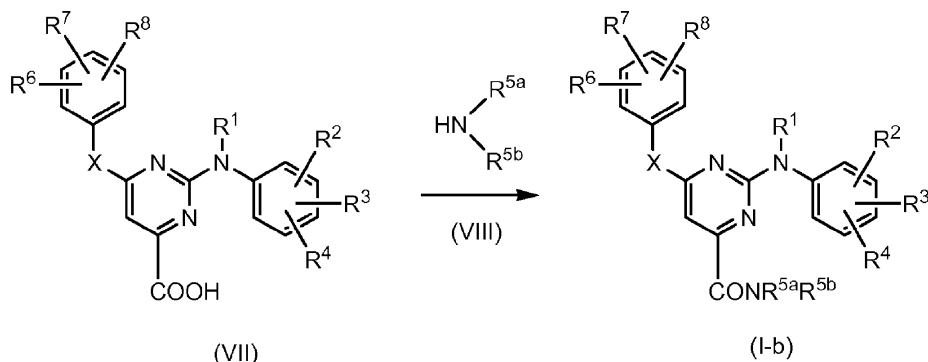
W^1 はハロ(I、Br または Cl)あるいは擬似ハロ基(トリフラート)である。

【0059】

その R^5 が基- $\text{CONR}^{5a}\text{R}^{5b}$ である式(I)の化合物(該化合物は式(I-b)により表される)は、アミド結合形成反応においてカルボン酸またはその活性形態(VII)をアミン(VIII)と反応させることにより調製することができる。

【0060】

【化6】



【0061】

アミド結合形成反応はカップリング剤の存在下で出発物質を反応させることにより、または(VII)中のカルボキシル官能基を、活性エステルまたはカルボン酸ハロゲン化物、とりわけ酸塩化物または臭化物、アジド、混合炭酸-カルボン酸無水物(例えば、イソブチルクロロホルメートとの反応により)、活性エステル(p-ニトロフェニルエステル、ペンタクロロ-フェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル)のような活性形態に転化させることにより実施することができる。アミン(VIII)はまた、カルボン酸の低級アルキルエステル、とりわけメチルまたはエチルエステルと反応させるこ

とができる。カップリング剤の例は、カルボジイミド（ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミドまたは、N - エチル - N' - [(3 - ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミドのような水溶性カルボジイミドまたはカルボニルジイミダゾールを含む。幾つかのこれらの方法は、適当な触媒を添加することにより、例えばカルボジイミド法においては、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは4 - ジメチルアミノピリジン（4 - DMA P）を添加することにより促進することができる。

【 0 0 6 2 】

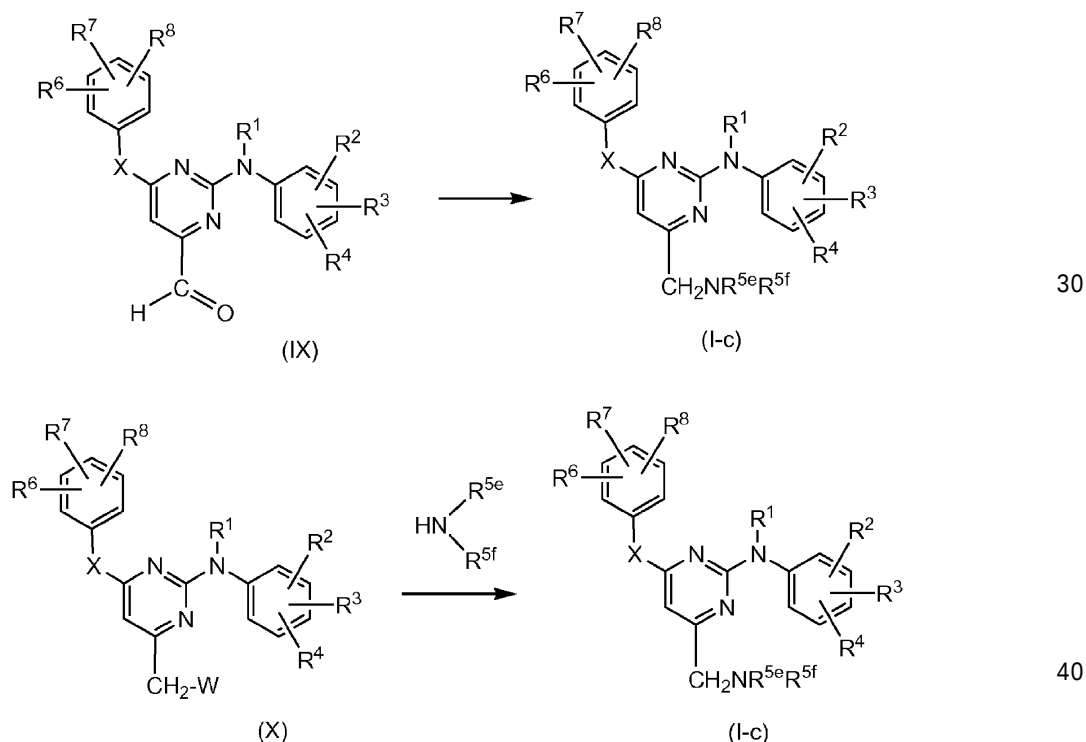
アミド結合形成反応は好ましくは、ハロゲン化炭化水素、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、（アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのような）双極性非プロトン溶媒、テトラヒドロフランのようなエーテル、のような不活性溶媒中で実施される。多くの場合、カップリング反応は第三級アミン、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン（D I P E A）、N - メチルモルホリン、N - メチルピロリジンまたは4 - DMA Pのような適当な塩基の存在下で実施される。

【 0 0 6 3 】

その R^5 が $-CH_2NR^{5e}R^{5f}$ である式（I）の化合物（該化合物は式（I - c）により表される）は、アルデヒド（X）から出発する還元アミノ化反応により調製することができる。還元アミノ化はPtまたはPdのような貴金属触媒の存在下で、水素とともに、またはシアノホウ水素化物とともに実施することができる。これらの化合物はまた、そのWが上記に明記されたものであり、そしてとりわけクロロまたはブロモである中間体（X）から出発するN - アルキル化反応により調製することができる。

【 0 0 6 4 】

【 化 7 】

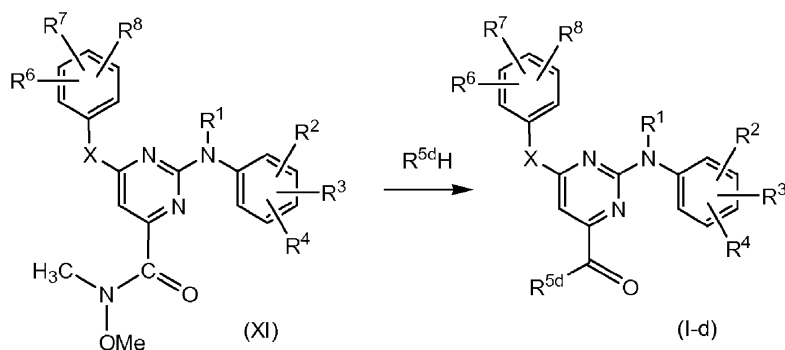


【 0 0 6 5 】

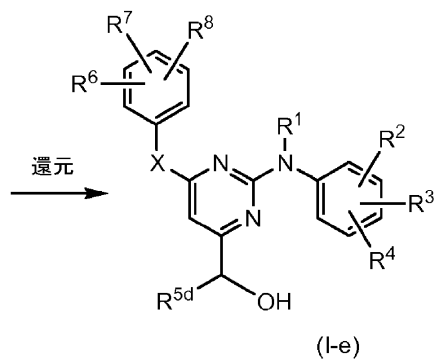
その R^5 が $-C(=O)-R^{5d}$ である式（I）の化合物、式（I - d）の化合物は、強塩基の存在下で、とりわけ、チアゾールのような複素環である $R^{5d}-H$ と中間体（X I）を反応させることにより調製することができる。

【 0 0 6 6 】

【化 8】



10



20

【 0 0 6 7 】

化合物 (I - d) は、メタノールのようなアルコール中で例えば $NaBH_4$ により、対応するアルコール (I - c) に還元することができる。

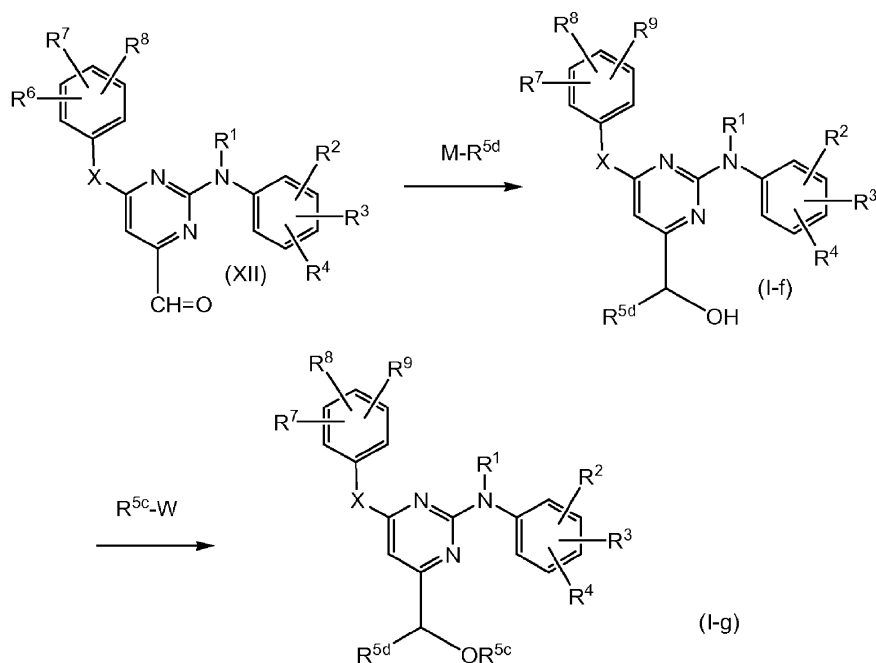
【 0 0 6 8 】

その R^5 が $-CH(OR^{5c})R^{5d}$ である式 (I) の化合物、式 (I - g) の化合物は、式 (X I I) のピリミジンアルデヒドを有機金属化合物 ($M-R^{5d}$) と反応させることにより調製することができる。式 (I - f) の、このようにして得る化合物は、その R^{5c} が水素以外である式 (I) の化合物、式 (I - g) の対応する化合物に転化させることができる。基 R^{5c} は試薬 W^1-R^{5c} [ここで W^1 はハロ、とりわけクロロ、ブromoまたはヨード、あるいはスルフェートまたはアジド基のような離脱基である] との O -アルキル化反応のようなエーテル形成反応により導入することができる。 $M-R^{5d}$ 中の M は、アルカリ金属、とりわけ Li 、 Na または K 、あるいはグリニヤルタイプの試薬のようなマグネシウム誘導体 ($M-R^{5d}$ はハロ- $Mg-R^{5d}$ である) のような金属である。これらの反応は典型的には、エーテル (THF 、ジエチルエーテル、ジオキサン) またはハロゲン化炭化水素 (CH_2Cl_2 、 $CHCl_3$) のような反応不活性溶媒中で実施される。

30

【 0 0 6 9 】

【化 9】



10

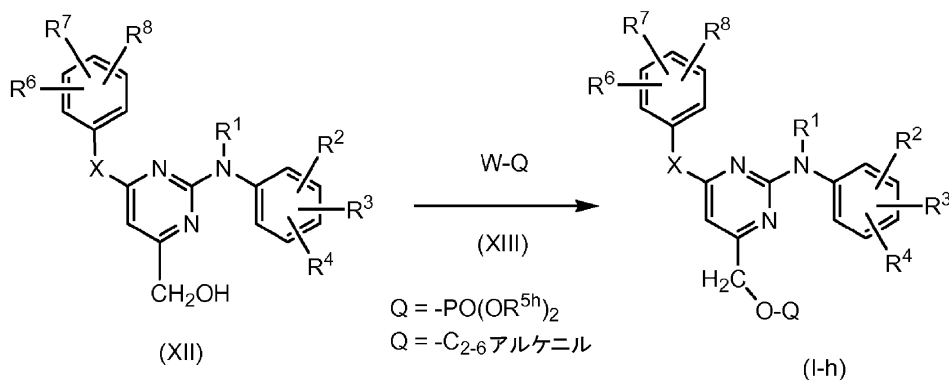
20

【0070】

その R^5 が $-CH_2-OQ$ (ここで Q は $-P(=O)(OR^{5h})_2$ または C_{2-6} アルケニルである) である式 (I) の化合物、式 (I-h) の化合物は、(XII) をジアルキルクロロホスフェート (XIII) と反応させることにより調製することができる。この反応は、塩基、例えば、アルカリ金属アルコラート、例えば、 $K-OtBu$ の存在下で、反応不活性溶媒、例えば THF 中で実施される。

【0071】

【化 10】



30

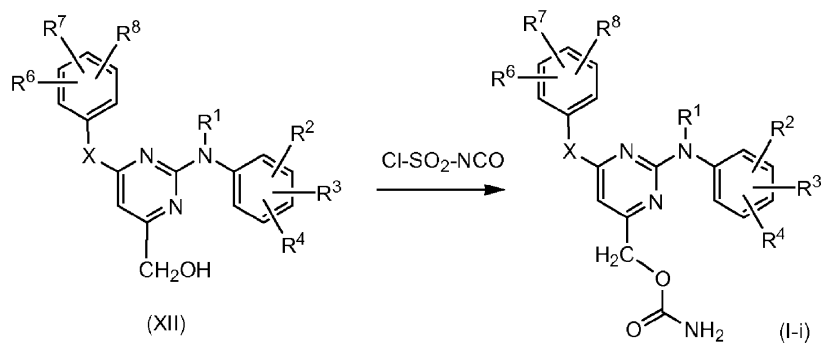
【0072】

同様に、中間体 (XII) はクロロスルホニルイソシアネートと反応させて式 (I-i) の化合物にすることができる。この反応は反応不活性溶媒、例えば、THF 中で実施され、その後に加水分解される。

【0073】

40

【化 1 1】



10

【 0 0 7 4】

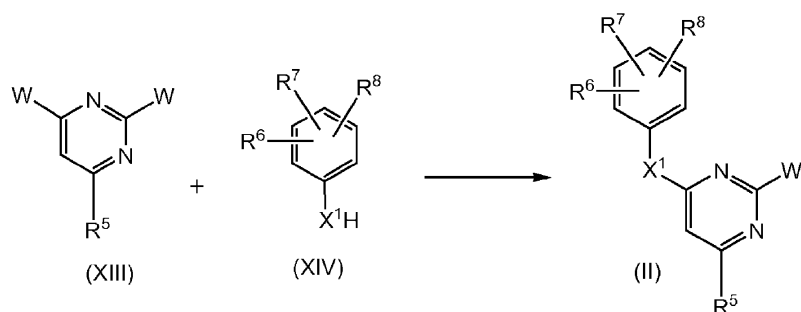
幾つかの中間体および出発物質は知られた化合物であり、市販品を購入しても、当該技術分野で知られた方法に従って調製してもよい。

【 0 0 7 5】

式 (I I) の中間体は、通常、例えば、 Na_2CO_3 のような適当な塩基の存在下で、例えばテトラヒドロフランのような適当な溶媒中で、その W がそれぞれ前記に定義された通りである式 (X I I I) の中間体を式 (X I V) の中間体と反応させることにより調製することができる。以下のスキーム中の X^1 は $-\text{NR}^1-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を表す。

【 0 0 7 6】

【化 1 2】



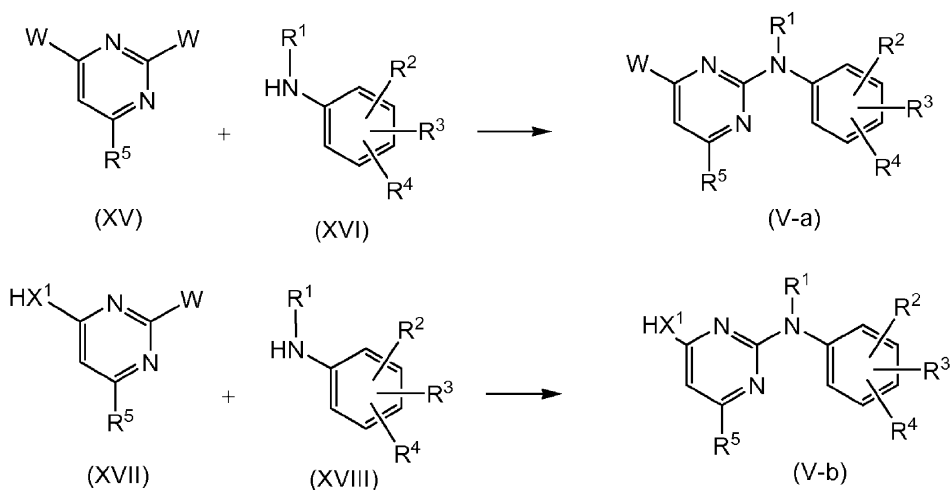
30

【 0 0 7 7】

中間体 (V - a) および (V - b) は以下のように調製することができる：

【 0 0 7 8】

【化 1 3】



40

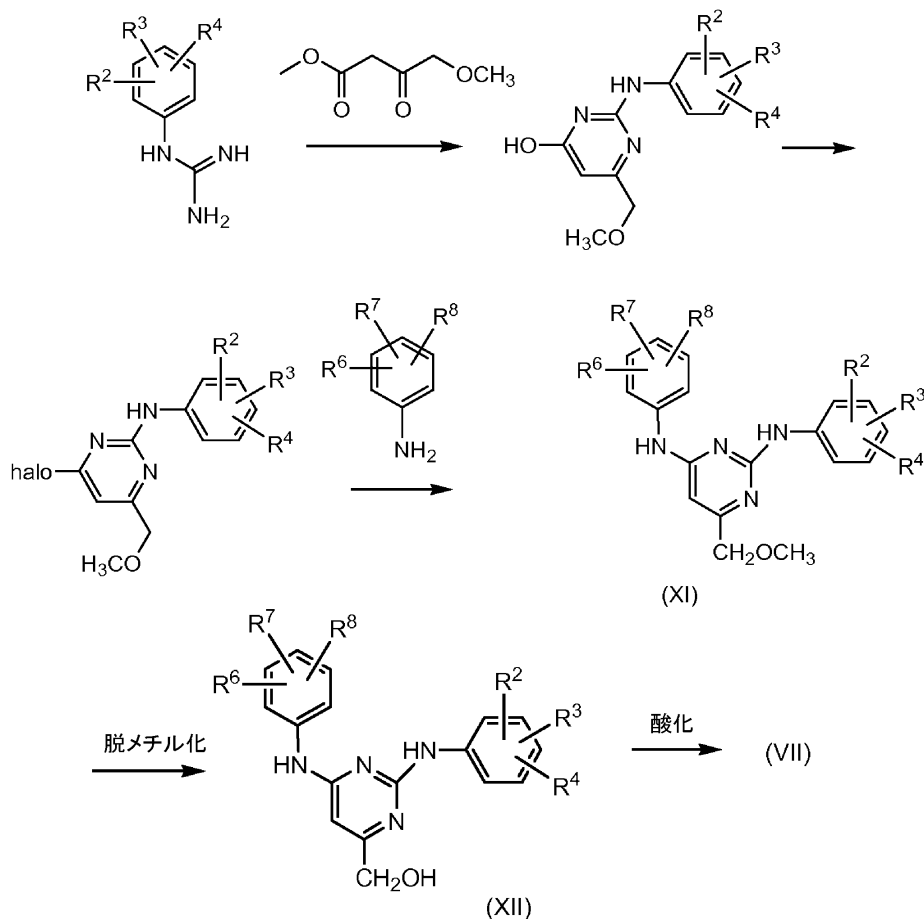
【 0 0 7 9】

50

式(VII)、(XI)および(XII)の中間体は以下のように調製することができる：

【0080】

【化14】



【0081】

第1の工程において、アリアルグアニジンと4-メトキシアセト酢酸と縮合する。このようにして得たヒドロキシピリミジンにPOCl₃のようなハロゲン化剤を使用して対応するハロピリミジンに転化させる。ハロ基はアニリン誘導体により置換されて、メトキシメチル誘導体(XI)を生成する。後者は脱メチル化されてメチルアルコール(XII)を生成し、それが(VII)に酸化される。

【0082】

アセトンまたはジクロロメタンのような反応不活性溶媒中で、MnO₂のような緩やかな酸化剤による(XII)の酸化が中間体(IX)を生成する。THFまたはジクロロメタンのような反応不活性溶媒中のスルホニルクロリドとの反応によるような、(XII)のハロゲン化が、中間体(X)を生成する。

【0083】

式(I)の化合物は更に、当該技術分野で知られた基置換反応に従って、式(I)の化合物を相互に転化させることにより調製することができる。そのR²、R³、R⁶またはR⁷が水素である式(I)の化合物は、適当な溶媒、例えば酢酸中で、例えばN-クロロ-またはN-ブロモスクシンイミドのような適当なハロ-導入剤との反応により、そのR²、R³、R⁶またはR⁷がハロである式(I)の化合物に転化させることができる。そのR¹がC₁₋₆アルキルオキシカルボニルを表す式(I)の化合物は、例えば、ナトリウムヒドロキシドまたはメトキシドのような適当な塩基との反応により、そのR¹が水素を表す式(I)の化合物に転化させることができる。R¹がtert-ブチルオキシカルボニルである場合は、そのR¹が水素である対応する化合物は、トリフルオロ酢酸との処理によ

10

20

30

40

50

り製造することができる。

【 0 0 8 4 】

本発明における幾つかの式 (I) の化合物および幾つかの中間体は非対称炭素原子を含む可能性がある。該化合物および該中間体の純粋な立体化学的異性体形態は当該技術分野で知られた方法の適用により得ることができる。例えば、ジアステレオマーは選択的結晶化またはクロマトグラフィー法、例えば向流分配、液体クロマトグラフィー等の方法、のような物理的方法により分離することができる。エナンチオマーは、最初に該ラセミ混合物を例えばキラル酸のような適当な分離剤により、ジアステレオマー塩または化合物の混合物に転化させ、次に、例えば選択的結晶化またはクロマトグラフィー法、例えば、液体クロマトグラフィー等の方法によりジアステレオマー塩または化合物の該混合物を物理的に分離させ、そして最後に、該分離ジアステレオマー塩または化合物を対応するエナンチオマーに転化させることにより、ラセミ混合物から得ることができる。純粋な立体化学的異性体形態はまた、介入する反応が立体特異的に起ると場合は、適当な中間体および出発物質の純粋な立体化学的異性体形態から得ることができる。式 (I) の化合物および中間体のエナンチオマー形態を分離する代りの方法は、液体クロマトグラフィー、とりわけキラル固定相を使用する液体クロマトグラフィーを伴う。

10

【 0 0 8 5 】

式 (I) の化合物は、とりわけ、ヒトにおける後天的免疫不全症候群 (A I D S) の病原物質のヒト免疫不全ウイルス (H I V) に対して抗レトロウイルス性 (逆転写酵素阻害性) を示す。H I V ウイルスはヒトの T - 4 細胞に優先的に感染し、それらを破壊するか、またはそれらの正常な機能、特に免疫系の調整を変える。その結果、感染患者は T - 4 細胞数を継続的に減少し、それが更に、異常な働きをする。従って、免疫学的防御システムが感染症および新生物と戦うことができず、H I V 感染患者は通常、肺炎のような日和見感染症により、または癌により死亡する。H I V 感染症に伴う他の状態は、血小板減少症、カポジ肉腫並びに、痴呆並びに、進行性構音障害、運動失調および見当識障害のような症候群をもたらす進行性脱髄を特徴とする中枢神経系の感染症を含む。H I V 感染症は更に、末梢神経障害、進行性全身リンパ節腫脹 (P G L) および A I D S 関連症候群 (A R C) と関連付けられている。

20

【 0 0 8 6 】

本化合物はまた、薬剤耐性および多剤耐性 H I V 株、とりわけ多剤耐性 H I V 株に対する活性を示し、更にとりわけ本化合物は 1 種または複数の当該技術分野で知られた非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター、とりわけ、エファビレンズ、デラビルジンおよびネビラピンのような治療に対して認可されたものに後天的耐性をもつ H I V 株に対して活性を示す。

30

【 0 0 8 7 】

それらの抗レトロウイルス性、特にそれらの抗 H I V 性、特にそれらの抗 H I V - 1 活性のために、式 (I) の化合物、それらの製薬学的に許容されうる付加塩、製薬学的に許容されうる溶媒和またはそれらの可能な立体異性体形態は、H I V により感染された個体の処置において、そしてこれらの感染症の予防のために有用である。概して、本発明の化合物は、その存在が酵素の逆転写酵素により仲介されるかまたはそれに依存するウイルスで感染された温血動物の処置に有用である可能性がある。本発明の化合物で予防または処置することができる状態、特に H I V および他の病原学的レトロウイルスに関連する状態は、A I D S、A I D S 関連症候群 (A R C)、進行性全身リンパ節腫脹 (P G L)、並びに、例えば、H I V 仲介痴呆および多発性硬化症のようなレトロウイルスにより惹起される慢性中枢神経系疾患を含む。

40

【 0 0 8 8 】

従って、本発明の化合物またはそれらのいずれかのサブグループは前記の状態に対する医薬として使用することができる。医薬としての前記の使用または処置法は、H I V および他の病原的レトロウイルス、特に H I V - 1 に関連した状態を治すための有効量の、H I V 感染被検体への投与を含んでなる。とりわけ、式 (I) の化合物は H I V 感染症の処

50

置または予防のための医薬の製造に使用することができる。

【0089】

更なる態様において、本発明は、罹患している、ヒトを含む温血動物を処置する方法、または、ヒトを含む温血動物がウイルス感染症、特にHIV感染症を罹患することを予防する方法を提供する。該方法は、ヒトを含む温血動物に、有効量の式(I)の化合物、その製薬学的に許容されうる付加塩、製薬学的に許容されうる溶媒和または可能なその立体異性体形態の投与、好ましくは経口投与を含んでなる。

【0090】

本発明はまた、治療的に有効量の式(I)の化合物および製薬学的に許容されうる担体または希釈剤を含んでなる、ウイルス感染症を処置するための組成物を提供する。

10

【0091】

本発明の化合物またはそれらのいずれかのサブグループは投与目的のための種々の製薬学的形態に調合することができる。適当な組成物として、全身投与薬剤のために通常使用されるすべての組成物を引用することができる。本発明の製薬学的組成物を調製するために、有効成分として、有効量の、場合により付加塩形態の特定の化合物を、投与に望ましい調製物の形態に応じて広範な形態を採ることができる、製薬学的に許容されうる担体と均一な混合物に混合される。これらの製薬学的組成物は、特に経口投与、直腸内投与、経皮的または非経口注射に適する単位投与形態にあることが望ましい。例えば、経口投与形態の組成物を調製する際には、懸濁物、シロップ、エリキシル、エマルションおよび液剤のような経口液体調製物の場合には、例えば、水、グリコール、油、アルコール等のよう

20

な通常の製薬学的媒質、あるいは散剤、ピル、カプセルおよび錠剤の場合には、デンプン、糖、カオリン、希釈剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等のような固形担体のいずれかを使用することができる。それらの投与の容易性のために、錠剤およびカプセルがもっとも有利な経口投与単位形態を表し、その場合、固形の製薬学的担体が明らかに使用される。非経口組成物のための担体は、例えば溶解度を補助するために他の成分を含むことはできるが、通常、少なくとも大部分は滅菌水を含むであろう。例えば、担体が生理食塩水、ブドウ糖液または生理食塩水とブドウ糖液の混合物を含んでなる注射溶液を調製することができる。その場合、適当な液体担体、懸濁剤等を使用することができる注射用懸濁物も調製することができる。更に、使用直前に液体形態の調製物に転化されることができる固形形態の調製物も含まれる。経皮的投与に適する組成物中の担体は場合により、少量の割合のど

30

んな性状をもつ、皮膚に有意な有害効果を誘動しない適当な添加物と組み合わせて、場合により、透過促進剤および/または適当な湿潤化剤を含んでなる。該添加物は皮膚への投与を容易にさせ、そして/または所望の組成物を調製する補助になることができる。これらの組成物は種々の方法で、例えば経皮的パッチとして、スポットオンとして、軟膏として投与することができる。

【0092】

本発明の化合物はまた、この方法による投与のための当該技術分野で使用される方法および調合物により、吸入(inhalation)または吸い込み(insufflation)により投与することができる。従って、本発明の化合物は概して、液剤、懸濁剤または乾燥粉末の形態で肺に投与することができる。経口または鼻腔吸入または吸い込み

40

による液剤、懸濁剤または乾燥粉末の送達のために開発されたあらゆるシステムが本化合物の投与に適する。

【0093】

投与の容易性および投与物の均一性のために、前記の製薬学的組成物を単位投与形態に調合することが特に有利である。本明細書で使用される単位投与形態は単位投与物として適した物理的に分離された単位を表し、ここで各単位が、必要な製薬学的担体と一緒に所望の治療的効果をもたらすように計算された有効成分の、前以て決められた量を含む。このような単位投与形態の例は錠剤(刻み目付きまたはコート錠を含む)、カプセル、ピル、散剤の包み、ウエファー、座薬、注射液または懸濁液等およびそれらの分割された複数物である。

50

【 0 0 9 4 】

H I V 感染症の処置における専門家は、本明細書に提示される試験結果から有効 1 日量を決定することができるであろう。有効 1 日量は概して、 $0.01 \text{ mg/kg} \sim 50 \text{ mg/kg}$ 体重、より好ましくは、 $0.1 \text{ mg/kg} \sim 10 \text{ mg/kg}$ 体重であろうと推定される。必要量を、1 日のなかで適当な間隔をおいて、2、3、4 回以上の分割用量として投与することが適当であるかも知れない。該分割用量は例えば、単位投与形態当たり $1 \sim 1000 \text{ mg}$ 、そしてとりわけ $5 \sim 200 \text{ mg}$ の有効成分を含む単位投与形態として調査することができる。

【 0 0 9 5 】

投与の正確な用量および頻度は、当業者に周知のように、使用される式 (I) の特定の化合物、処置されている特定の状態、処置されている状態の重篤度、特定の患者の年齢、体重および一般的健康状態並びに個体が摂取している他の投薬に左右される。更に、前記有効 1 日量は処置される被検体の反応により、そして / または本発明の化合物を処方している医師の評価により減量または増量することができる。従って、以上に記載の有効 1 日量の範囲は単なる指針であり、どんな程度にも本発明の範囲または使用を限定する意図はもたれない。

【 0 0 9 6 】

式 (I) の本化合物は、ウイルス感染症の処置のために、単独でまたは、抗ウイルス剤、抗生物質、免疫モジュレーターまたはワクチンのような他の治療剤と組み合わせて使用することができる。それらはまた、ウイルス感染症の予防のために、単独でまたは他の予防的薬剤と組み合わせて使用することができる。本化合物は、長期間にわたり、ウイルス感染症に対して個体を防御するためのワクチンおよび方法に使用することができる。該化合物は、ワクチンにおける逆転写酵素インヒビターの従来の使用と一致する方法で、単独で、または、本発明の他の化合物と一緒に、または他の抗ウイルス剤と一緒にこのようなワクチン中に使用することができる。従って、本化合物はワクチン中に従来使用され、H I V 感染症に対して長期間にわたり個体を防御するための予防的有効量で投与される製薬学的に許容されうる補助剤と組み合わせることができる。

【 0 0 9 7 】

更に、1 種または複数の更なる抗レトロウイルス化合物と式 (I) の化合物の組み合わせ物も、医薬として使用することができる。従って、本発明はまた、抗 H I V 処置における、同時の、別のまたは連続的な使用のための組み合わせ調製物としての、(a) 式 (I) の化合物および (b) 1 種または複数の更なる抗レトロウイルス化合物、を含む製品に関する。製薬学的に許容されうる担体と一緒に単一調製物中に異なる薬剤を組み合わせることができる。前記の他の抗レトロウイルス化合物は、スラミン、ペンタミジン、チモペンチン、カスタノスペルミン、デキストラン (デキストラン硫酸)、フォスカルネット - ナトリウム (トリナトリウムホスホノホルメート) ; ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター (N R T I)、例えばジドブジン (A Z T)、ジダノシン (d d I)、ザルシタピン (d d C)、ラミブジン (3 T C)、スタブジン (d 4 T)、エムトリシタピン (F T C)、アバカビル (A B C)、アムドキシビル (D A P D)、エルブシタピン (A C H - 126, 443)、A V X 754 ((-) - d O T C)、フォジブジン・チドキシル (F Z T)、ホスフォアジド、H D P - 990003、K P - 1461、M I V - 210、ラシビル (P S I - 5004)、U C - 781 等 ; デラビルジン (D L V)、エファビレンズ (E F V)、ネヴィラピン (N V P)、ダピビル (T M C 120)、エトラヴィリン (T M C 125)、リルピビル (T M C 278)、D P C - 082、(+) - カラノリド A、B I L R - 355、等、のような非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター (N N R T I) ; ヌクレオチド逆転写酵素インヒビター (N t R T I)、例えばテノホビル ((R) - P M P A) およびテノフォビル・ジソプロキシルフマレート (T D F)、等 ; ヌクレオチド競合逆転写酵素インヒビター (N c R T I)、例えば N c R T I - 1 等 ; T A T - インヒビター、例えば R O - 5 - 3335、B I - 201、等のようなトランス活性化タンパク質 ; R E V インヒビター ; プロテアーゼインヒビター、例えばリトナビル (R T V)、

10

20

30

40

50

サクイナビル (SQV)、ロピナビル (ABT-378 または LPV)、インジナビル (IDV)、アンブレナビル (VX-478)、TMC126、ネルフィナビル (AG-1343)、アタザナビル (BMS232, 632)、ダルナビル (TMC114)、フォサンブレナビル (GW433908 または VX-175)、ブレカナビル (GW-640385、VX-385)、P-1946、PL-337、PL-100、チプラナビル (PNU-140690)、AG-1859、AG-1776、Ro-0334649 等；融合インヒビター（例えばエンフビルチド (T-20)）、付着インヒビターおよび共受容体インヒビター [後者は CCR5 アンタゴニスト（例えば アンクリピロク、CCR5 mAb 004、マラピロク (UK-427, 857)、PRO-140、TAK-220、TAK-652、ピクリピロク (SCH-D、SCH-417, 690)) および CXCR4 アンタゴニスト（例えば AMD-070、KRH-27315 を含んでなる）を含んでなる侵入インヒビター [侵入インヒビターの例は PRO-542、TNX-355、BMS-488, 043、BlockAide/CRTM、FP-21399、hNM01、ノナキン、VGV-1 である] ；成熟インヒビター、例えば PA-457；ウイルスインテグラーゼのインヒビター、例えば ラルテグラビル (MK-0518)、エルビテグラビル (JTK-303、GS-9137)、BMS-538, 158；リボザイム；免疫モジュレーター；モノクローナル抗体；遺伝子治療；ワクチン；siRNA；アンチセンス RNA；殺菌剤；ジンクフィンガーインヒビター、のようないずれかの知られた抗レトロウイルス化合物であってもよい。

10

【0098】

20

組み合わせ物は、それによりウイルスの伝染力およびその付随症状を予防し、実質的に減少させ、または完全に排除することができる相乗効果を提供することができる。

【0099】

本発明の化合物はまた、HIV 感染症およびその症状を緩和、治療または排除するために、免疫モジュレーター（例えば、プロピリミン、抗ヒトアルファインターフェロン抗体、IL-2、メチオニン・エンケファリン、インターフェロンアルファおよびナロトレキソン）と、抗生物質（例えばペンタミジン・イソチオレート）、サイトカイン（例えば Th2）、サイトカインのモジュレーター、ケモカインまたはケモカインのモジュレーター、ケモカイン受容体（例えば CCR5、CXCR4）、ケモカイン受容体のモジュレーター、あるいはホルモン（例えば成長ホルモン）と組み合わせ投与することができる。異なる調合物におけるこのような組み合わせ治療は、相互に同時に、連続してまたは独立して投与することができる。あるいはまた、このような組み合わせ物は、それにより有効成分が調合物から同時にまたは別に放出される単一の調合物として投与することができる。

30

【0100】

本発明の化合物はまた、個体に対する薬剤の適用後、代謝のモジュレーターと組み合わせ投与することができる。これらのモジュレーターは、チトクロム P450 のような、チトクロムにおける代謝を妨げる化合物を含む。チトクロム P450 には、その 1 つがチトクロム P450 3A4 である幾つかのイソ酵素が存在することが知られている。リトナビルはチトクロム P450 による代謝のモジュレーターの 1 例である。異なる調合物におけるこのような組み合わせ治療は、相互を同時に、連続してまたは独立して投与することができる。あるいはまた、このような組み合わせ物は、有効成分が調合物から同時にまたは別に放出される単一調合物として投与することができる。このようなモジュレーターは本発明の化合物と同一のまたは異なる比率で投与することができる。本発明の化合物に対するこのようなモジュレーターの重量比（モジュレーター：本発明の化合物）は好ましくは、1：1 以下であり、より好ましくは、その比率は 1：3 以下であり、適切にはその比率は 1：10 以下であり、より適切にはその比率は 1：30 以下である。

40

【0101】

本発明は HIV 感染症を予防または処置するための本化合物の使用に焦点をおいているが、本化合物はまた、複製のために逆転写酵素に依存する他のウイルスに対する阻害剤としても使用することができる。

50

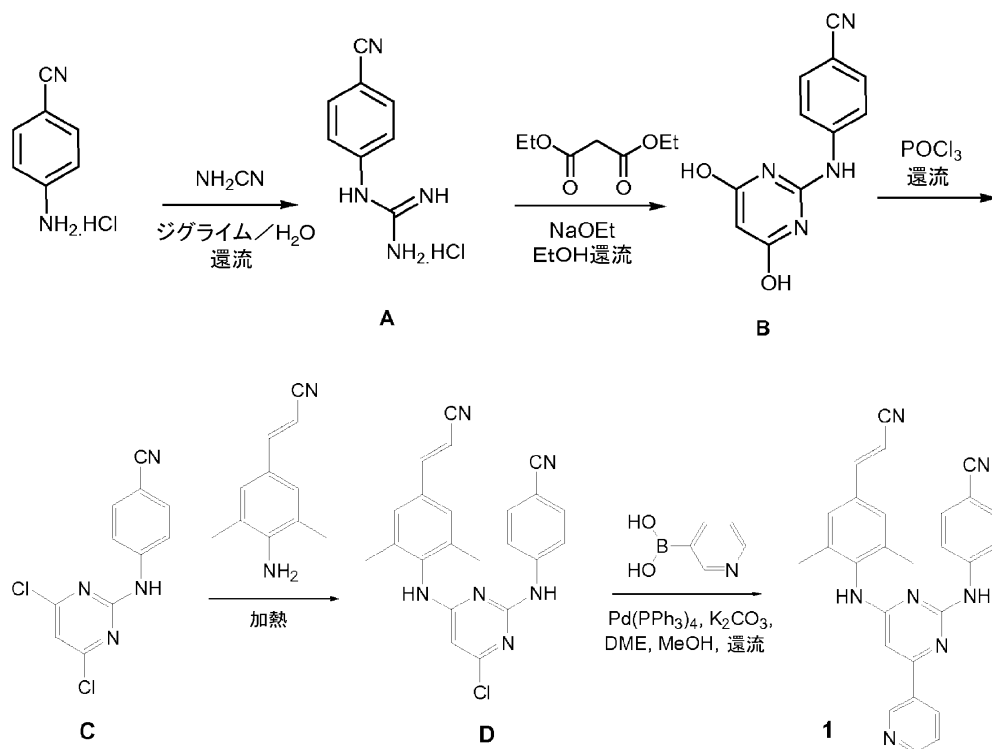
【 0 1 0 2 】

以下の実施例は本発明を具体的に示すことが意図され、そしてそれに対してその範囲を限定することは意図されない。

【実施例 1】

【 0 1 0 3 】

【化 1 5】



【 0 1 0 4 】

4 - シアノアニリン (0.420 モル) の混合物 (250 ml の 2 - メトキシエチルエーテル中) を 100 で 30 分間攪拌した。次にシアナミド (0.630 モル) の混合物 (30 ml の水中) を 45 分間にわたり分割添加した。100 で 24 時間攪拌後、シアナミド (0.210 モル) を再添加した。次に混合物を更に 48 時間、100 で攪拌し、その後乾燥するまで蒸発させた。残渣をアセトンから結晶化すると、70.5 g の中間体 A (85 % 収率、融点: 225) を生成した。

【 0 1 0 5 】

A (0.0102 モル) の溶液 (25 ml のエタノール中) に、ナトリウムエトキシド (21 %) (0.0153 モル、1.5 当量)、次にマロン酸ジエチルエステル (0.0102 モル、1 当量) を添加した。生成した混合物を 6 時間還流攪拌し、次に室温に放置冷却した。水を添加し、混合物を酢酸で酸性化した ($\text{pH} = 6$ になるまで)。生成した沈殿物を濾取すると、1.5 g の所望化合物 B を与えた (57 % 収率)。

【 0 1 0 6 】

B (0.0056 モル) およびリン・オキシクロリド (10 ml) の混合物を 30 分間還流攪拌した。冷却後、リン・オキシクロリドを蒸発させた。水および 10 % の K_2CO_3 を添加し、混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させると、1.51 g の C (97 % 収率) を与えた。

【 0 1 0 7 】

3 - (4 - アミノ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - アクリロニトリル (0.00754 モル) およびジクロロピリミジン C (0.00754 モル) を混合し、融合するまで加熱した。混合物を水および 10 % の K_2CO_3 中に注入し、 CH_2Cl_2 およびメタノールで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣を

シリカゲル (35 ~ 70 μm ; 溶離液: CH_2Cl_2 / メタノール 99.5 : 0.5) 上カラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の化合物を含む画分を回収し、溶媒を蒸発させると、72% 純度 (9% 収率) をもつ 0.4 g の中間体 D を与えた。

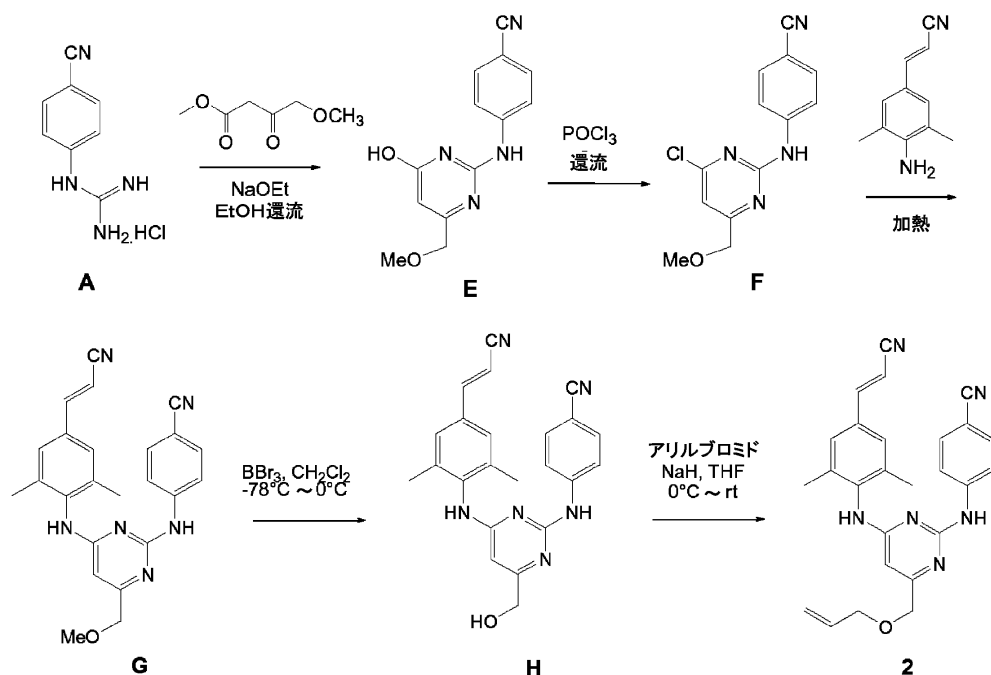
【0108】

中間体 D (0.0003 モル)、トリフェニルホスフィン・パラジウム (0.0006 モル)、2 M の K_2CO_3 (0.001 モル) およびピリジル-3-ボロン酸 (0.0009 モル) の混合物 (5 ml のジメトキシエタン (DME) および 1 ml のメタノール中) を 1 晩還流撹拌した。冷却後、混合物をシーライト上で濾過し、濾液を水中に注入し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル (Kromasil 5 μm ; 溶離液: CH_2Cl_2 100 ~ CH_2Cl_2 / メタノール 99 : 1) 上カラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を蒸発させると、0.042 g の純粋な生成物の化合物 1 (15% 収率、融点: 180、E/Z 97/3) を与えた。

【実施例 2】

【0109】

【化 16】



【0110】

実施例 1 で調製した中間体 A (0.0102 モル) の溶液 (25 ml のエタノール中) に、ナトリウムエトキシド (21%) (0.0153 モル、1.5 当量)、次にメチル 4-メトキシアセトアセテート (0.0102 モル、1 当量) を添加した。生成した混合物を 6 時間、還流撹拌し、次に室温に放置冷却した。水を添加し、混合物を酢酸で酸性化した (pH = 6 まで)。生成した沈殿物を濾取すると 1.5 g の中間体 E (57% 収率) を与えた。

【0111】

E (0.0056 モル) およびリン・オキシクロリド (10 ml) の混合物を 30 分間還流撹拌した。冷却後、リン・オキシクロリドを蒸発させた。水および 10% の K_2CO_3 を添加し、混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させると、1.51 g の F (97% 収率) を与えた。

【0112】

中間体 F (0.00182 モル) および 3-(4-アミノ-3,5-ジメチルフェニル)-アクリロニトリル (0.00182 モル) の混合物を 5 分間、融解するまで加熱し、

【 0 1 1 3 】

10

【 0 1 1 4 】

20

【实施例 3】

【 0 1 1 5 】

【化 1 7】



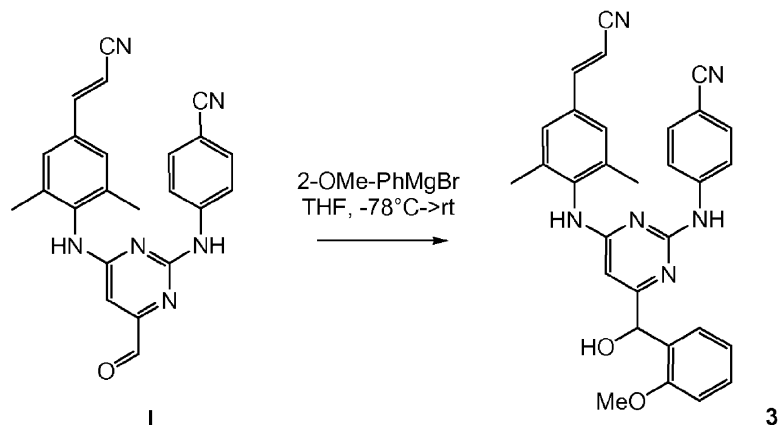
【 0 1 1 6 】

40

【实施例 4】

【 0 1 1 7 】

【化 18】



10

【0118】

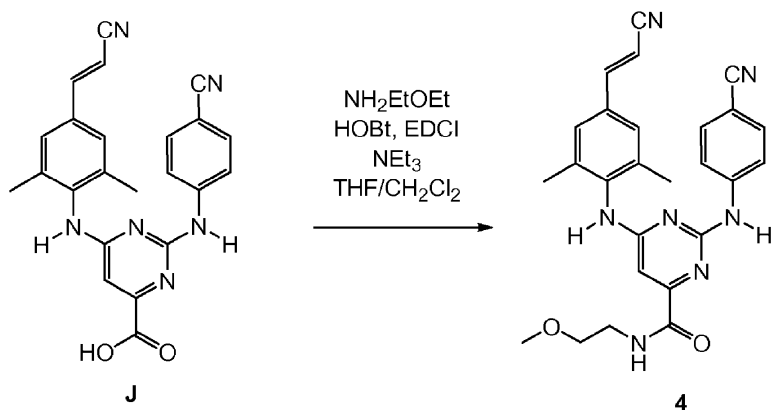
-78 に冷却したアルデヒド誘導体 I (0.000481 モル) の溶液 (10 ml の THF 中) に、2-メトキシフェニルマグネシウム・ブロミド (0.00168 モル、3.5 当量) を添加した。生成した混合物を -78 で 2 時間攪拌し、次に放置して室温に暖め、18 時間攪拌した。10% の NH_4Cl を混合物中に注入し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル (KromasilTM 5 μm ; 溶離液: CH_2Cl_2 / メタノール 100:0 ~ 96:4) 上カラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を蒸発させると、0.026 g の化合物 3 (11% 収率) を生成した。

20

【実施例 5】

【0119】

【化 19】



30

【0120】

1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.000366 モル、1.5 当量) を酸 J (0.000244 モル) の混合物 (3 ml の THF 中) に添加した。ジクロロメタン (3 ml) および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸 (0.000366 モル、1.5 当量) を混合物に連続的に添加した。この溶液に、2-エトキシエチルアミン (0.000366 モル、1.5 当量)、次にトリエチルアミン (0.000488 モル、2 当量) を添加した。混合物を室温で 24 時間攪拌し、次に水および 10% の K_2CO_3 中に注入し、90:10 の CH_2Cl_2 / メタノール混合物で抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル (KromasilTM 5 μm ; 溶離液: CH_2Cl_2 / メタノール 100:0 ~ 97:3) 上クロマトグラフィーにより精製すると、0.057 g の化合物 4 (50% 収率、融点: 130) を生成した。

40

【0121】

50

本表および以下の表中で、

【 0 1 2 2 】

【 化 2 0 】



【 0 1 2 3 】

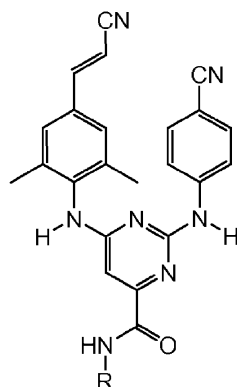
で表された結合は、分子の残りに基を結合している結合を表す。M e および E t はそれぞれメチルおよびエチルを表す。

【 0 1 2 4 】

【 表 1 】

10

表1



20

化合物 番号	R	
4		E/Z 90/10 mp 130°C 50%収率
5		E mp >250°C 36%収率
6		E/Z 92/8 mp 250°C 47%収率
7		E/Z 90/10 mp 202°C 40%収率
8		E/Z 88/12 mp 256°C 58%収率

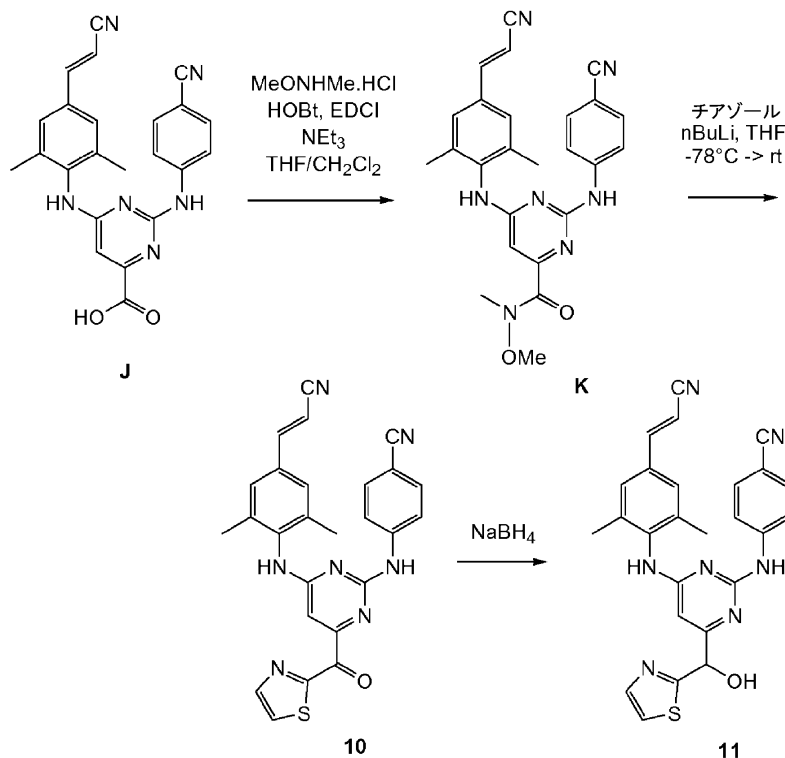
30

40

【 実施例 6 】

【 0 1 2 5 】

【化 2 1】



10

20

【0126】

1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.0009モル、1.5当量)を酸J(0.0006モル)の混合物(3mlのTHF中)に添加した。ジクロロメタン(3ml)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸(0.0009モル、1.5当量)を混合物に連続的に添加した。この溶液に、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸(0.0009モル、1.5当量)、次にトリエチルアミン(0.0009モル、1.5当量)を添加した。混合物を室温で36時間攪拌し、次に水および10%の K_2CO_3 中に注入し、 CH_2Cl_2 /THFの90:10混合物で抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させた。次に、得られた中間体Kを更に精製せずに次の工程に組み入れた。

30

【0127】

-78のチアゾール(0.003モル、5当量)の溶液(2.5mlのTHF中)に、n-ブチリチウム(0.003モル、5当量)を滴下し、生成した混合物を-78で25分間攪拌し、次に中間体K(0.0006モル)の溶液(6mlのTHF中)を滴下した。生成した混合物を放置して室温に暖め、攪拌を一晩維持した。10%の NH_4Cl を混合物に添加し、次にこれを CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル(3.5 μm ; 溶離液: CH_2Cl_2 /メタノール/ NH_4OH 100:0:0~96:4:0.4)上カラムクロマトグラフィーにより精製すると、0.017gの化合物10(6%収率)を与えた。

40

【0128】

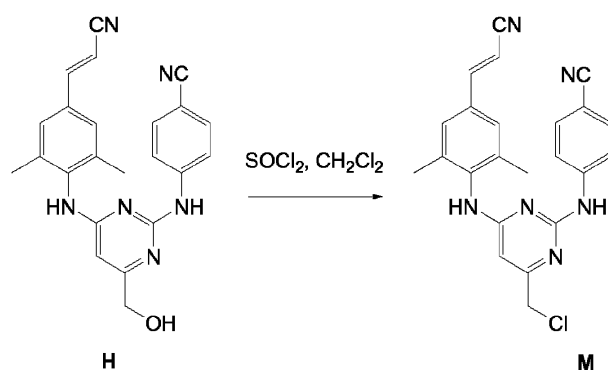
化合物10(0.0013モル)の氷冷溶液(5mlのメタノール中)に、ナトリウムホウ水素化物(0.0007モル、0.55当量)を添加し、生成した混合物を0で2.5時間攪拌した。10%の NH_4Cl を混合物に添加し、次に CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発した。残渣をシリカゲル(3.5 μm ; 溶離液: CH_2Cl_2 /メタノール/ NH_4OH 99:1:0.1~94:6:0.6)上カラムクロマトグラフィーにより精製すると、0.095gの化合物11(15%収率、融点:147)を与えた。

【実施例7】

50

【 0 1 2 9 】

【 化 2 2 】



10

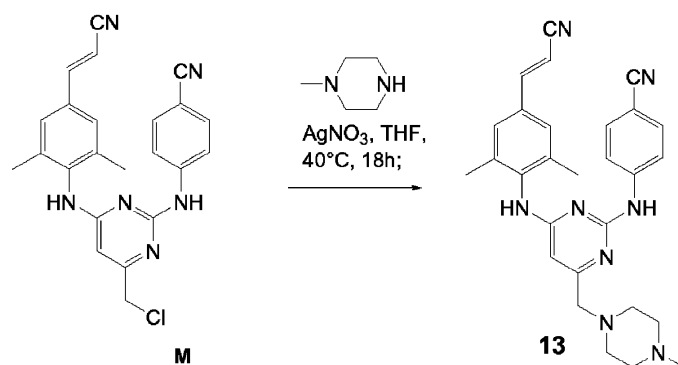
【 0 1 3 0 】

メチルアルコール誘導体 H (0 . 0 0 4 モル) の氷冷溶液 (1 6 m l の CH_2Cl_2 中) に、チオニルクロリド (8 . 5 m l) を滴下した。混合物を 5 で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させると、黄色の粉末を与え、次に 6 0 で真空下乾燥すると、1 . 6 5 g の中間体 M を与え、それを更に精製せずに次の工程で使用了 (9 9 % 収率)。

方法 A :

【 0 1 3 1 】

【 化 2 3 】



30

【 0 1 3 2 】

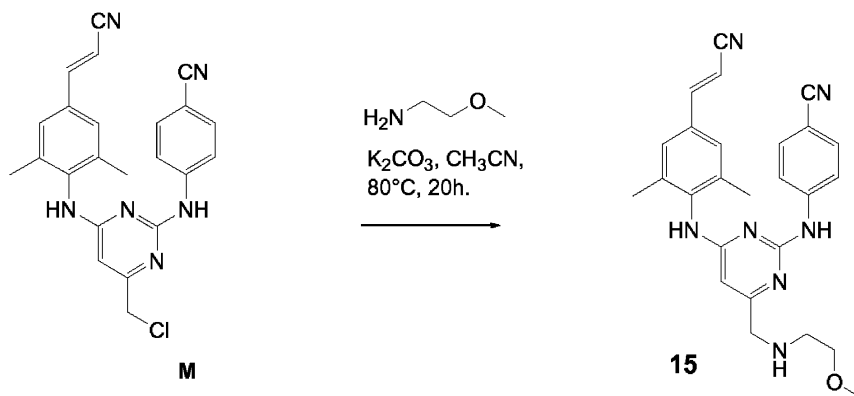
中間体 M (0 . 0 0 0 6 モル) の溶液 (5 m l の THF 中) に、硝酸銀 (0 . 0 0 7 2 モル、1 . 2 当量) を添加し、次に 5 分の攪拌後に 1 - メチルピペラジン (0 . 0 0 7 2 モル、1 . 2 当量) を添加した。全体を 4 0 で 1 晩攪拌した。次に水を添加し、混合物をシーライトのパッド上で濾過し、 CH_2Cl_2 で洗浄した。残渣を CH_2Cl_2 で抽出し、合せた有機層を 1 0 % の NH_4Cl 溶液で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過した。溶媒を蒸発させ、生成した混合物 (0 . 3 4 5 g) をカラムクロマトグラフィー (5 μm ; 溶離液 : CH_2Cl_2 / メタノール / NH_4OH 9 8 : 2 : 0 . 2 ~ 9 2 : 8 : 0 . 8) により精製すると、0 . 1 2 2 g の純粋な化合物 1 3 (4 3 % 収率) を与えた。

40

方法 B :

【 0 1 3 3 】

【化 2 4】



10

【0134】

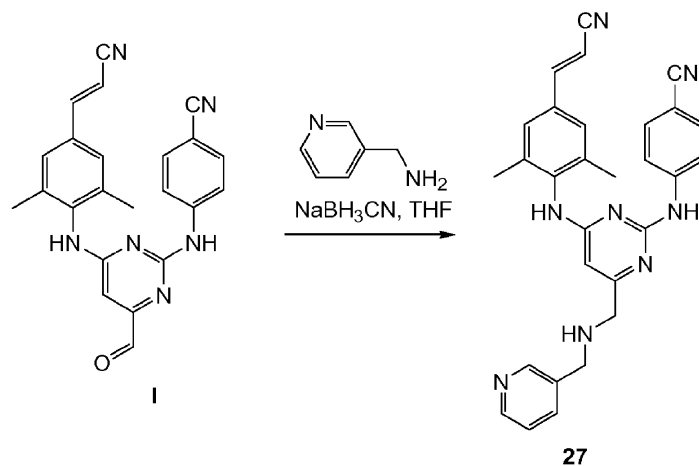
中間体 M (0.0005 モル)、2-メトキシエチルアミン (0.001 モル、2 当量) および炭酸カリウム (0.002 モル、4 当量) の混合物 (5 ml のアセトニトリル中) を 80 で 20 時間加熱した。水を添加し、混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。合せた有機層を MgSO_4 上で乾燥し、濾取し、蒸発させた。残渣 (0.24 g) をカラムクロマトグラフィー (10 μm 、溶離液: CH_2Cl_2 / メタノール / NH_4OH 97 : 23 : 0.1 ~ 96 : 4 : 0.5) により精製すると、0.080 g の純粋な化合物 15 (35 % 収率) を与えた。

20

方法 C :

【0135】

【化 2 5】



30

【0136】

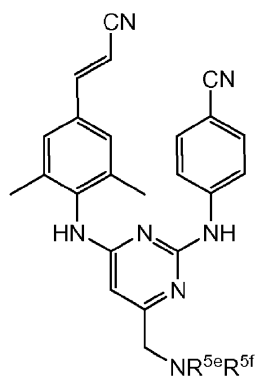
2 滴の酢酸をナトリウムシアノホウ水素化物 (0.00152 モル)、アルデヒド I (0.000508 モル) および 3-(アミノメチル)ピリジン (0.000761 モル) の混合物 (10 ml の THF 中) に室温で添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を水および 10 % の K_2CO_3 中に注入し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル (Kromasil 5 μm ; 溶離液: CH_2Cl_2 / メタノール / NH_4OH 99 : 1 : 0.05 ~ 95 : 5 : 0.25) 上カラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を回収し、溶媒を蒸発させた。残渣をジエチルエーテルから結晶化すると、0.063 g の純粋な化合物 27 (26 % 収率、融点: 180) を与えた。

40

【0137】

【表 2】

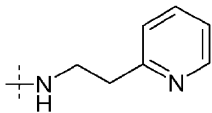
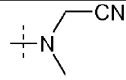
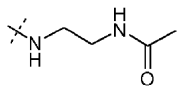
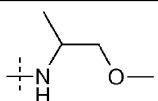
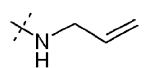
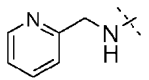
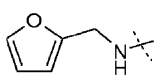
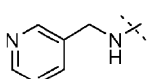
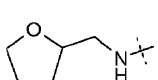
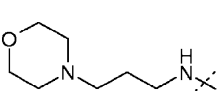
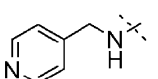
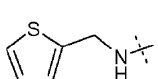
表2



化合物 番号	方法	$-NR^{5e}R^{5f}$	
12	A		E/Z 90/10 mp 136°C 40%収率
13	A		E mp 126°C 43%収率
14	B		E/Z 87/13 mp - 22%収率
15	B		E/Z 87/13 mp 99°C 35%収率
16	B		E/Z 85/15 mp - 24%収率
17	B		E/Z 85/15 mp - 27%収率
18	B		E/Z 85/15 mp - 10%収率
19	B		E/Z 85/15 mp 152°C 18%収率

【 0 1 3 8 】

【表 3】

化合物 番号	方法	$-\text{NR}^{5e}\text{R}^{5f}$	
20	B		E/Z 85/15 mp 143°C 17%収率
21	B		mp - 9%収率
22	B		E/Z 84/16 mp -°C ?%収率
23	B		E/Z 80/20 mp - 25%収率
24	B		E/Z 75/25 mp 112°C 17%収率
25	C		E/Z 87/13 mp 124°C 13%収率
26	C		E/Z 88/12 mp 149°C 22%収率
27	C		E/Z 88/12 mp 180°C 26%収率
28	C		E/Z 80/20 mp 126°C 29%収率
29	C		E/Z 80/20 mp 120°C 27%収率
30	C		E/Z 85/15 mp 218°C 64%収率
31	C		E/Z 85/15 mp 128°C 30%収率

【実施例 8】

【0139】

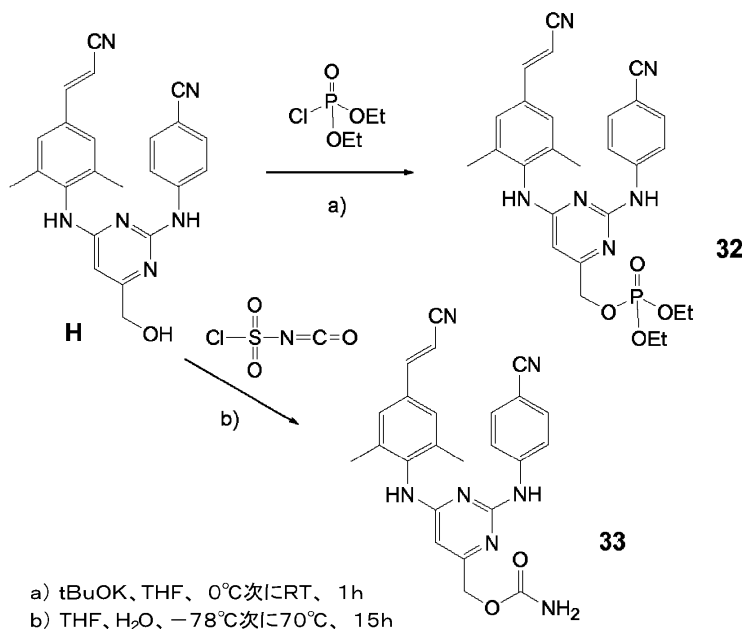
10

20

30

40

【化 2 6】



10

【0140】

カリウム *tert*-ブトキシド (0.000416 モル) の氷冷混合物 (THF 中) に、メチルアルコール誘導体 **H** (0.000378 モル)、次にジエチルククロホスフェート (0.000416 モル) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に水中に注入し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲル (35 ~ 70 μm ; 溶離液: CH_2Cl_2 / メタノール 98 : 2) 上カラムクロマトグラフィーにより精製すると、0.051 g の化合物 **32** (25 % 収率、融点: 217°) を生成した。

20

【0141】

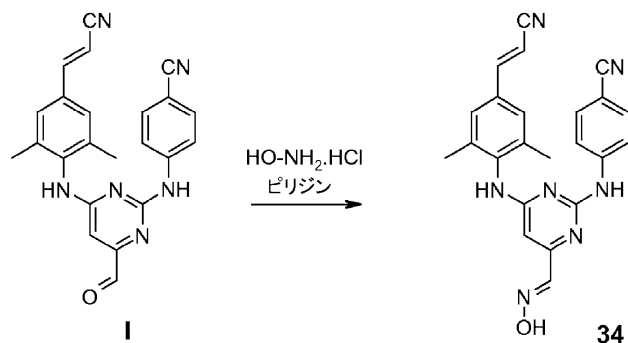
メチルアルコール誘導体 **H** (0.000252 モル) (3 ml の THF 中) をクロロホルムニルイソシアネート (0.000416 モル) の混合物 (2 ml の THF 中) に -78° で添加した。混合物を放置して室温に暖め、次に室温で 1 時間攪拌した。水を添加し、混合物を 70° で 1 晩攪拌し、次に水および 10 % の K_2CO_3 中に注入した。混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾取し、溶媒を蒸発させた。残渣を最初にジエチルエーテルから、次にアセトンから結晶化すると、0.017 g の化合物 **33** (15 % 収率、融点 $> 250^\circ$) を生成した。

30

【実施例 9】

【0142】

【化 2 7】



40

【0143】

アルデヒド **I** (0.000330 モル) およびヒドロキシシルアミン塩酸 (0.000494 モル) の混合物 (4 ml のピリジン中) を室温で 20 時間攪拌し、次に水中に注入し

50

た。沈殿物を濾取し、水および CH_3CN で洗浄し、乾燥すると0.060 gの化合物34 (44%収率、融点: 220)を与えた。

【0144】

抗ウイルススペクトル:

本発明の化合物を野生型ウイルスおよび、逆転写酵素インヒビターに対する耐性を伴う1種または複数の突然変異を与える、臨床的に単離されたHIV株に対するそれらの効力につき試験した。抗ウイルス活性は以下の方法に従って実施された細胞アッセイを使用して評価した。

【0145】

ヒトのT-細胞系 MT4をGreen Fluorescent Protein (緑色蛍光タンパク質) (GFP) およびHIV特異的プロモーター、HIV-1長い末端反復配列(LTR)で処理した。MT4 LTR-EGFPと名付けたこの細胞系は研究化合物の抗HIV活性のインビトロ評価のために使用することができる。HIV-1感染細胞において、Tatタンパク質が生成され、それがLTRプロモーターを過剰調整し、そして最終的にGFPリポーター生産の刺激をもたらし、進行中のHIV感染を蛍光法で測定可能にする。

【0146】

同様に、MT4細胞をGFPおよび構成的(constitutional)シトメガロウイルス(CMV)プロモーターで処理した。この細胞系をMT4 CMV-EGFPと名付け、研究化合物の細胞毒性のインビトロ評価に使用することができる。この細胞系において、GFPレベルは感染MT4 LTR-EGFP細胞のものに匹敵する。細胞毒性の研究化合物は模擬感染(mock-infected) MT4 CMV-EGFP細胞のGFPレベルを減少させる。

【0147】

50%有効濃度(EC50)のような有効濃度値が決定されることができ、通常 μM で表される。EC50値は50%だけHIV感染細胞の蛍光を減少する試験化合物の濃度と定義される。50%細胞毒性濃度(CC50、 μM)は50%だけ模擬感染細胞の蛍光を減少する試験化合物の濃度と定義される。EC50に対するCC50の比率は選択性指数(SI)と定義され、インヒビターの抗HIV活性の選択性の指標である。HIV-1感染と細胞毒性の最終的監視は、走査顕微鏡を使用して実施した。画像分析が、ウイルス感染の非常に感度の高い検出を可能にする。通常、感染後約5日を要する測定を細胞壊死の前に実施し、とりわけ感染の3日後に測定を実施した。

【0148】

表中のIIIB、L100I、等の欄は種々の株IIIB、L100I、等に対する pEC_{50} ($-\log \text{EC}_{50}$) 値を列举し、 pSI は $-\log \text{SI}$ 値を列举している。株IIIBは野生型HIV株である。「MDR」は、HIV逆転写酵素中に突然変異体L100I、K103N、Y181C、E138G、V179I、L2214F、V278V/IおよびA327A/Vを含む株を表す。

【0149】

10

20

30

【表 4】

化合物番号	IIIB	pSI (IIIB)	L100I + K103N	K103N + Y181C	Y181C	MDR
1	8.46	3.26	6.94	7.71	7.96	5.75
2	8.44	3.56	7.12	7.15	7.74	4.95
3	8.14	> 3.54	7.02	6.58	6.98	5.53
4	8.51	3.63		7.99	7.86	5.55
5	8.80	3.94	7.60	8.36	8.20	5.85
6	8.05	> 3.44	7.39		7.70	5.73
7	8.38	> 3.78		7.75	7.78	5.63
8	8.26	> 3.66	7.07	7.50	7.73	5.09
10	8.55	3.62	8.32	7.97	8.46	6.25
11	8.74	3.63	8.20	7.72	8.39	6.16
12	8.62	3.51	6.50	6.78	7.28	5.57
13	8.54	3.50	7.20	7.68	7.79	5.59
14	8.52	3.22	7.00	7.76	7.85	5.67
15	8.54	3.59	7.42	7.86	7.89	5.55
16	8.54	3.60	7.06	7.61	7.60	5.64
17	7.80	2.70	6.41	7.04	7.01	5.56
18	9.05	4.05	7.48	7.79	8.06	6.33
19	8.48	3.50	6.83	6.97	7.68	5.32
20	8.46	3.36	6.33	6.96	6.99	5.30
21	8.47	3.44	7.16	7.71	7.73	5.70
22	7.93	3.25	6.35	7.02	7.09	5.50
23	8.80	3.78	6.98	7.78	7.72	5.67
24	9.16	4.09	7.31	7.84	8.14	5.75
25	7.63	2.02		7.30	7.03	5.75
26	8.43	3.67		8.07	7.62	5.57
27	8.42	3.76		8.51	7.79	5.93
28	8.68	3.67	7.27	7.82	7.81	5.68
29	7.70	2.47	6.66	7.01	7.06	5.67
30	8.55	3.74	7.56	7.89	7.69	5.80
31	8.41	3.60	7.13	7.71	7.48	5.48
32	8.50	> 3.90	7.20	7.50	7.60	6.40
33	8.40	3.70	7.10	8.00	7.70	6.20
34	8.40	3.40	7.90	8.40	8.00	6.30

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12
C 0 7 D 417/06	(2006.01)	C 0 7 D 417/06
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/12
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18

(72)発明者 モルダン, セリーヌ・イザベル

フランス・エフ - 3 1 4 0 0 トウールーズ・パティマンピー 4 ・アベニューピクトルセゴフアン 5
2

審査官 大野 晃

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 6 / 0 7 9 6 5 6 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 4 / 0 7 4 2 6 2 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 3 / 0 9 4 9 2 0 (WO, A 1)

国際公開第 0 1 / 0 8 5 7 0 0 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 239/48

C07D 401/04

C07D 401/12

C07D 403/12

C07D 405/12

C07D 409/12

C07D 417/06

A61K 31/505

A61K 31/506

A61K 31/5377

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)