

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第5539978号
(P5539978)

(45) 発行日 平成26年7月2日 (2014. 7. 2)

(24) 登録日 平成26年5月9日 (2014. 5. 9)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 513/04 (2006. 01)	C O 7 D 513/04 3 5 5
A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)	C O 7 D 513/04 C S P
A 6 1 K 31/519 (2006. 01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 31/12 (2006. 01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 P 31/18 (2006. 01)	A 6 1 P 31/12

請求項の数 20 (全 52 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-515026 (P2011-515026)	(73) 特許権者 508322820 アベキサ・リミテッド A V E X A L I M I T E D オーストラリア3121ビクトリア州リッ チモンド、スワン・ストリート576番
(86) (22) 出願日 平成21年7月2日 (2009. 7. 2)	
(65) 公表番号 特表2011-526246 (P2011-526246A)	
(43) 公表日 平成23年10月6日 (2011. 10. 6)	
(86) 国際出願番号 PCT/AU2009/000856	
(87) 国際公開番号 W02010/000030	(74) 代理人 100068526 弁理士 田村 恭生
(87) 国際公開日 平成22年1月7日 (2010. 1. 7)	(74) 代理人 100100158 弁理士 鮫島 睦
審査請求日 平成24年1月24日 (2012. 1. 24)	(74) 代理人 100138900 弁理士 新田 昌宏
(31) 優先権主張番号 2008903405	(74) 代理人 100162684 弁理士 呉 英燦
(32) 優先日 平成20年7月2日 (2008. 7. 2)	
(33) 優先権主張国 オーストラリア (AU)	
(31) 優先権主張番号 61/161, 931	
(32) 優先日 平成21年3月20日 (2009. 3. 20)	
(33) 優先権主張国 米国 (US)	

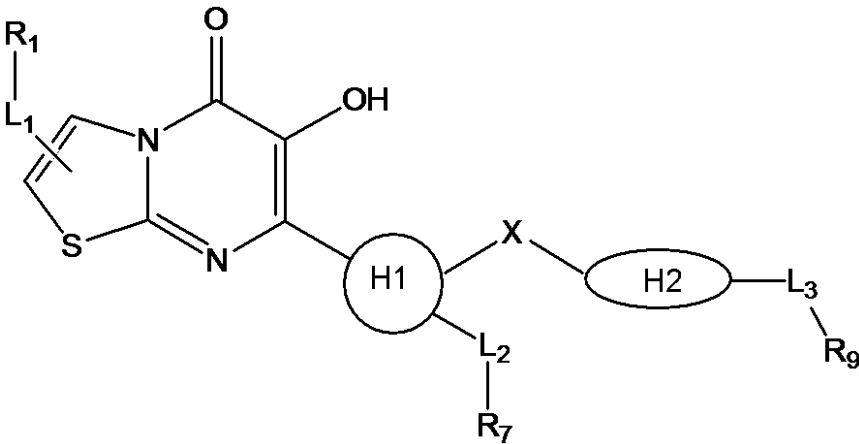
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チアゾピリミジノンおよびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :



I

[式中、

L₁-R₁は、0-2個の置換基であり、ここで：

各L₁は独立して、不在であるか、またはZ、C₁₋₃アルキレン、>C=Z、-CZ₂-、-C(=Z)C₁₋₃アルキレン、-CZ₂-C₁₋₃アルキレン、-C₁₋₃アルキレン-C(=Z)-、-C₁₋₃アルキレン-CZ₂- (

ここで、各Zは独立して、O、SおよびNHから選ばれる）から選ばれる；

各R₁は独立して、水素、C₁₋₁₀アルキル（ここで、アルキル鎖の1つ以上の炭素原子は、酸素原子で任意に置換されてもよい）、C₁₋₁₀アルキルNR₃R₄、ハロ、NR₃R₄、アルキルアリール、S(O)N₃R₄、SO₂NR₃R₄、SO₂C₁₋₁₀アルキルおよびC₅₋₁₀シクロアルキル（ここで、シクロアルキル鎖の1つ以上の炭素原子は、1つ以上の酸素原子で置換される）から選ばれる；

R₃およびR₄はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀NR₅R₆、-(CO)(CO)NR₅R₆から選ばれる；あるいはR₃およびR₄は結合する窒素と一緒にあって、N、OまたはS（ここで、Sは、S、S(O)またはS(O)₂の酸化状態でありうる）から選ばれる0~2個のさらなるヘテロ原子を含む5-7員の複素環式環を形成し、ここで、該複素環式環は、炭素または窒素原子においてハロ、C₁₋₄アルキル、CO₂C₁₋₄アルキル、NR₅R₆、C₁₋₄アルキルNR₅R₆から選ばれる1つ以上の置換基で任意に置換される；

10

R₅およびR₆はそれぞれ独立して、HおよびC₁₋₄アルキルから選ばれるか、またはR₅およびR₆は結合する窒素と一緒にあって、N、OまたはS（ここで、Sは、S、S(O)またはS(O)₂の酸化状態でありうる）から選ばれる0~2個のさらなるヘテロ原子を含む5-7員の複素環式環を形成し、ここで、該複素環式環は、炭素または窒素原子においてハロおよびC₁₋₄アルキルから選ばれる1つ以上の置換基で任意に置換される；

R₁が、アルキルアリールである場合、該アルキルアリール置換基のアリール基は、C₁₋₁₀アルキル、-O-C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルキルNR₃R₄、-O-C₁₋₁₀アルキルNR₃R₄、ハロ、NR₃R₄、アルキルアリール、-O-アルキルアリール、SO₂NR₃R₄から選ばれる置換基で任意に置換される；

20

H₁は、1~4個のヘテロ原子（ここで、各ヘテロ原子は独立して、N、OおよびSから選ばれる）を含む5または6員の飽和、部分飽和または芳香族環である；

L₂-R₇は、0-2個の置換基であり、ここで：

各L₂は独立して、不在であるか、またはZ、C₁₋₃アルキレン、>C=Z、-CZ₂-、-C(=Z)C₁₋₃アルキレン、-CZ₂-C₁₋₃アルキレン、-C₁₋₃アルキレン-C(=Z)-、-C₁₋₃アルキレン-CZ₂-（ここで、各Zは独立して、O、SおよびNHから選ばれる）から選ばれる；

各R₇は独立して、水素、C₁₋₁₀アルキル（ここで、アルキル鎖の1つ以上の炭素原子は、酸素原子で任意に置換されてもよい）、C₁₋₁₀アルキルNR₃R₄、ハロ、NR₃R₄、アルキルアリール、S(O)N₃R₄、SO₂NR₃R₄、SO₂C₁₋₁₀アルキルおよびC₅₋₁₀シクロアルキル（ここで、シクロアルキル鎖の1つ以上の炭素原子は、1つ以上の酸素原子で置換される）から選ばれる；

30

Xは、CR₈R₈であり、ここで：

R₈およびR₈のそれぞれは独立して、HおよびCH₃、好ましくはHから選ばれる；

H₂は、N、OおよびSから独立して選ばれる0~4個のヘテロ原子を含む5または6員の飽和、部分飽和または芳香族環である；

L₃-R₉は、0-3個の置換基であり、ここで：

各L₃は独立して、不在であるか、またはZ、C₁₋₃アルキレン、>C=Z、-CZ₂-、-C(=Z)C₁₋₃アルキレン、-CZ₂-C₁₋₃アルキレン、-C₁₋₃アルキレン-C(=Z)-、-C₁₋₃アルキレン-CZ₂-（ここで、各Zは独立して、O、SおよびNHから選ばれる）から選ばれる；および

40

各R₉は独立して、水素、C₁₋₁₀アルキル（ここで、アルキル鎖の1つ以上の炭素原子は、酸素原子で任意に置換されてもよい）、C₁₋₁₀アルキルNR₃R₄、ハロ、NR₃R₄、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルアリール、S(O)N₃R₄、SO₂NR₃R₄、SO₂C₁₋₁₀アルキルおよびC₅₋₁₀シクロアルキル（ここで、シクロアルキル鎖の1つ以上の炭素原子は、1つ以上の酸素原子で置換される）から選ばれる]

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項2】

L₁が-CH₂-であり、R₁がN-ピペリジン、N-ピペラジン、N,N'-メチル-ピペラジンまたはN-モルホリノである請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

50

H₁が、チアゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾールおよびチアゾールから選ばれる5員の芳香族複素環であるの請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

H₁が、2,5-置換チアゾールである請求項1～3のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項5】

H₂が、フェニルである請求項1～4のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項6】

L₃-R₉が、少なくとも2つの置換基であり、ここで、第1のL₃-R₉は、ハロであり、第2のL₃-R₉において、L₃は、不在であるか、または>C=Oから選ばれ、R₉は、ハロ、NR₃R₄およびSO₂NR₃R₄から選ばれる請求項1～5のいずれか1つに記載の化合物。

10

【請求項7】

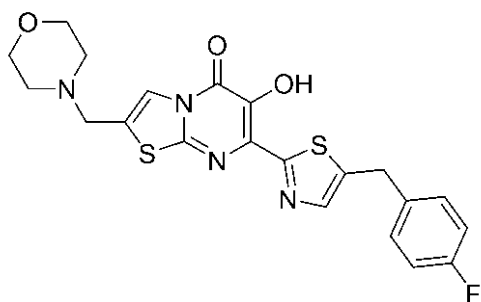
L₃-R₉におけるNR₃R₄が、モルホリノ、5員の環式スルホンアミド(イソチアゾリジンなど)または6員の環式スルホンアミドである請求項1～6のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項8】

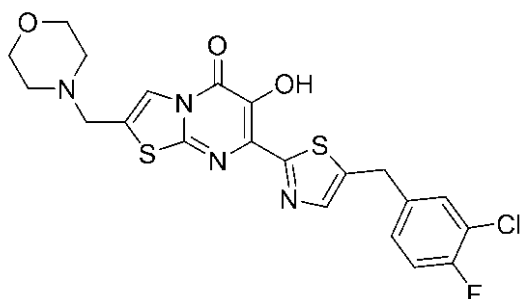
L₃-R₉が、1個の置換基であり、ハロである請求項1～5のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項9】

以下の化合物：

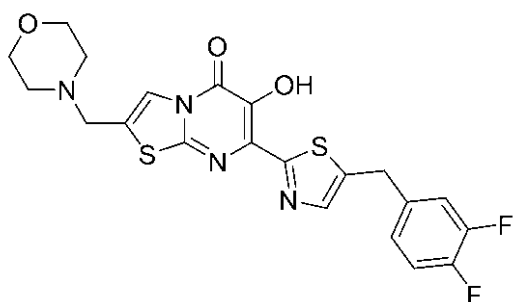


7-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-モルホリン-4-イルメチル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン



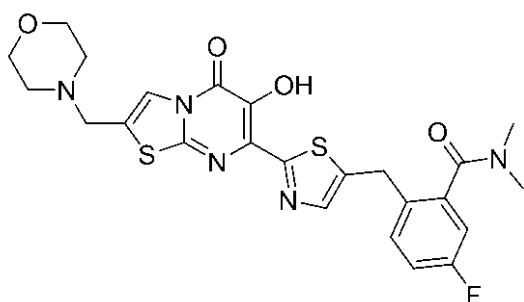
7-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-モルホリン-4-イルメチル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

10



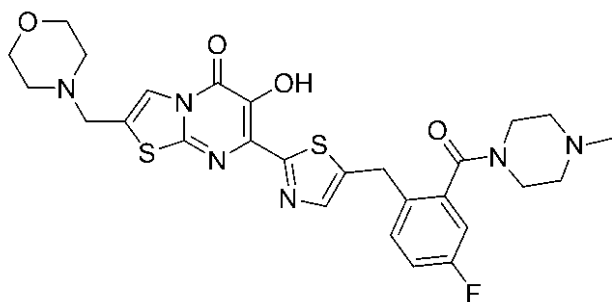
7-[5-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-モルホリン-4-イルメチル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

20



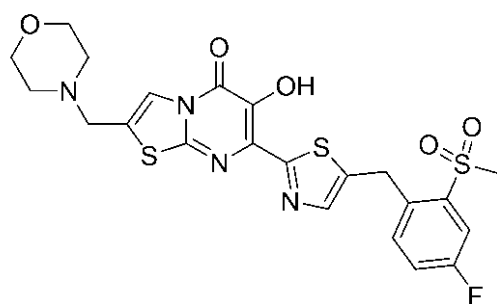
5-フルオロ-2-[2-(6-ヒドロキシ-2-モルホリン-4-イルメチル-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-N,N-ジメチル-ベンズアミド

30

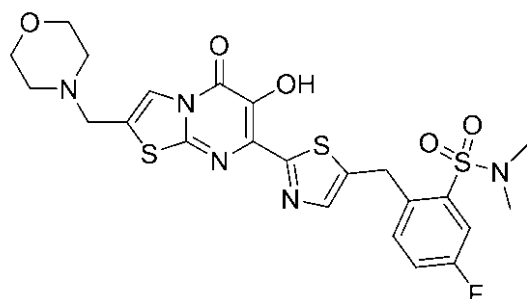


7-[5-[4-フルオロ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-モルホリン-4-イルメチル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

40

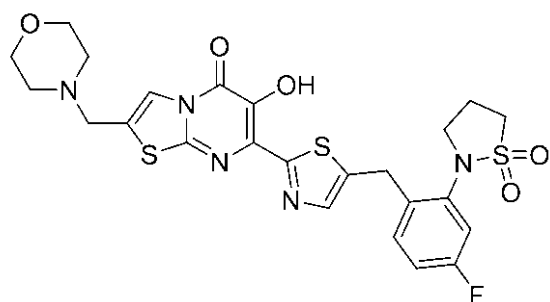


7-[5-(4-フルオロ-2-メタンサルホニ
ル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-
ヒドロキシ-2-メルホリン-4-イルメ
チル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-
オン



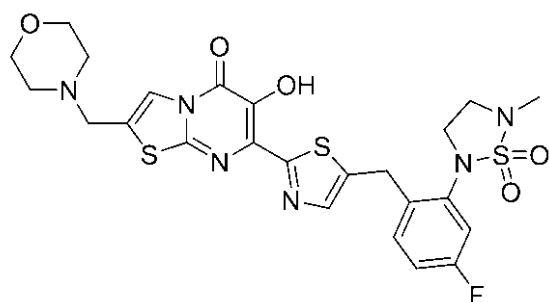
5-フルオロ-2-[2-(6-ヒドロキシ-2-モ
ルホリン-4-イルメチル-5-オキソ-5H
-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-イル)-
チアゾール-5-イルメチル]-N,N-ジメ
チル-ベンゼンスルホンアミド

10



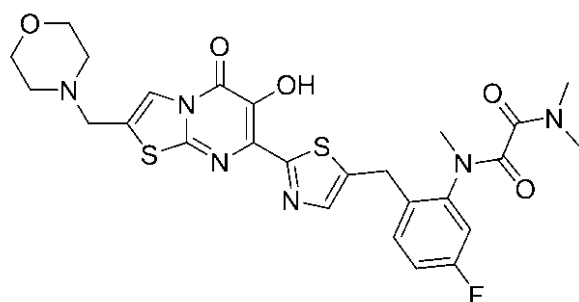
7-[5-[2-(1,1-ジオキソ-1ラムダ*6*-イ
ソチアゾリジン-2-イル)-4-フルオロ
-ベンジル]-チアゾール-2-イル]-6-ヒ
ドロキシ-2-メルホリン-4-イルメチ
ル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オ
ン

20



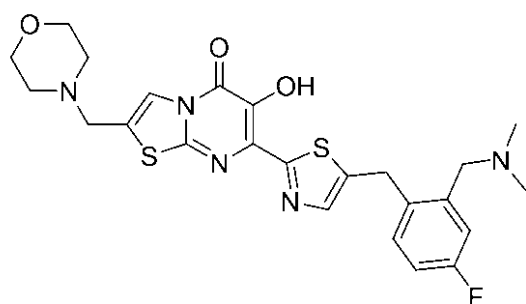
7-[5-[4-フルオロ-2-(5-メチル-1,1-ジ
オキソ-1ラムダ*6*-[1,2,5]チアジアゾ
リジン-2-イル)-ベンジル]-チアゾー
ル-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-メルホリ
ン-4-イルメチル-チアゾロ[3,2-a]ピ
リミジン-5-オン

30

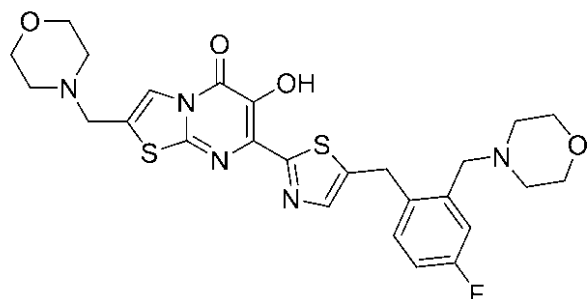


N-[5-フルオロ-2-[2-(6-ヒドロキシ-2
-メルホリン-4-イルメチル-5-オキソ
-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-イ
ル)-チアゾール-5-イルメチル]-フェ
ニル]-N,N',N'-トリメチル-オキサ
ルアミド

40

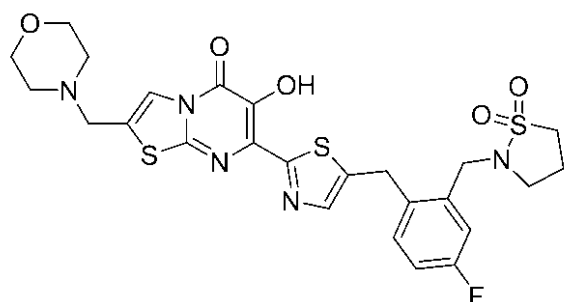


7-[5-(2-ジメチルアミノメチル-4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-モルホリン-4-イルメチル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン



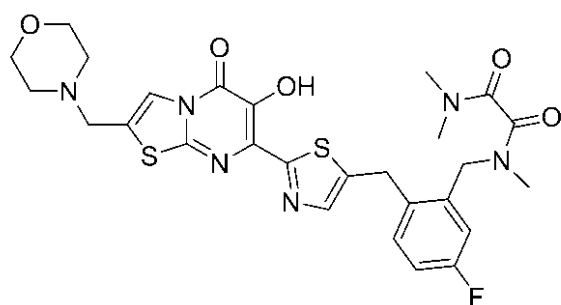
7-[5-(4-フルオロ-2-モルホリン-4-イルメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-モルホリン-4-イルメチル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

10



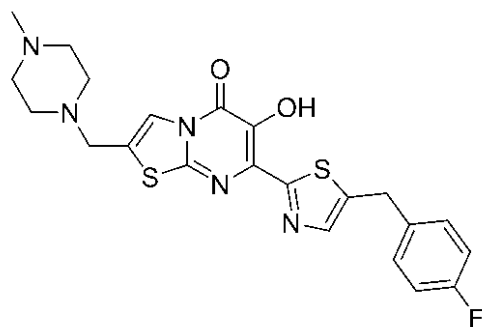
7-[5-[2-(1,1-ジオキソ-1ラムダ*6*-イソチアゾリジン-2-イルメチル)-4-フルオロ-ベンジル]-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-モルホリン-4-イルメチル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

20

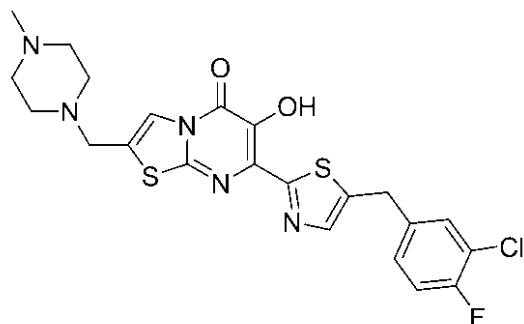


N-[5-フルオロ-2-[2-(6-ヒドロキシ-2-モルホリン-4-イルメチル-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-ベンジル]-N,N',N'-トリメチル-オキサリド

30

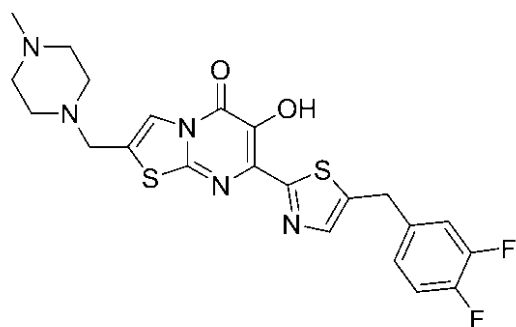


7-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン



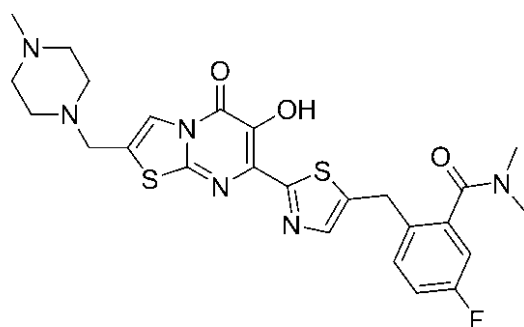
7-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

10



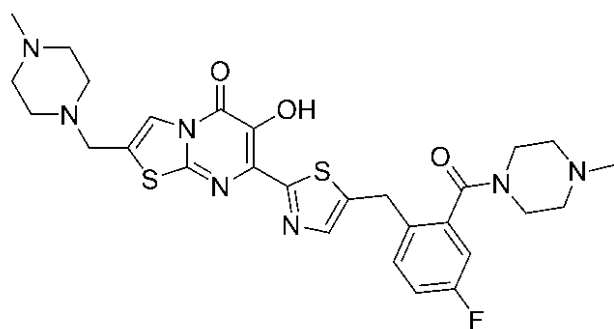
7-[5-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

20

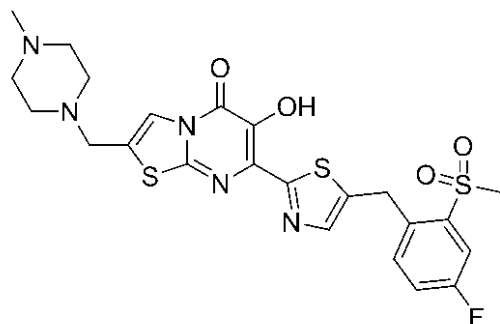


5-フルオロ-2-{2-[6-ヒドロキシ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-イル]-チアゾール-5-イルメチル}-N,N-ジメチル-ベンズアミド

30

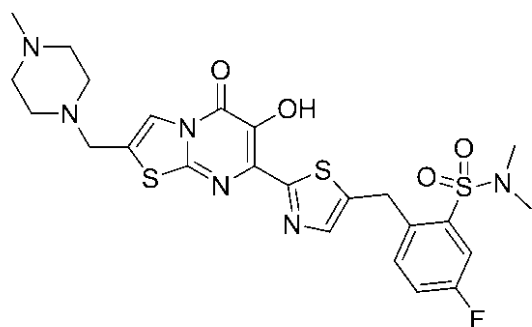


7-[5-[4-フルオロ-2-(4-メチル-ピペ
ラジン-1-カルボニル)-ベンジル]-チ
アゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-(4
-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-
チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン



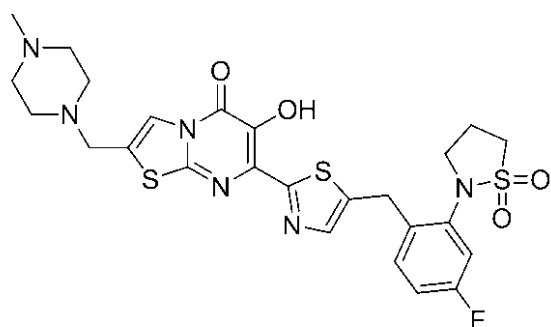
7-[5-(4-フルオロ-2-メタンスルホニ
ル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-
ヒドロキシ-2-(4-メチル-ピペラジン
-1-イルメチル)-チアゾロ[3,2-a]ピリ
ミジン-5-オン

10



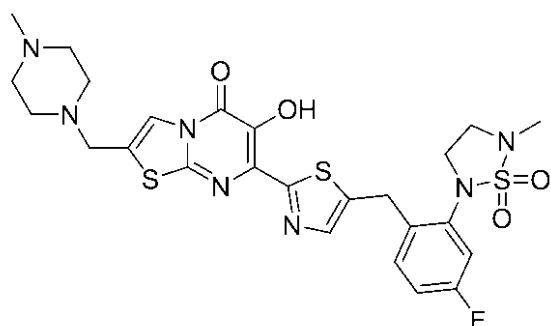
5-フルオロ-2-[2-[6-ヒドロキシ-2-(4
-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-
5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミ
ジン-7-イル]-チアゾール-5-イルメ
チル]-N,N-ジメチル-ベンゼンスルホ
ンアミド

20

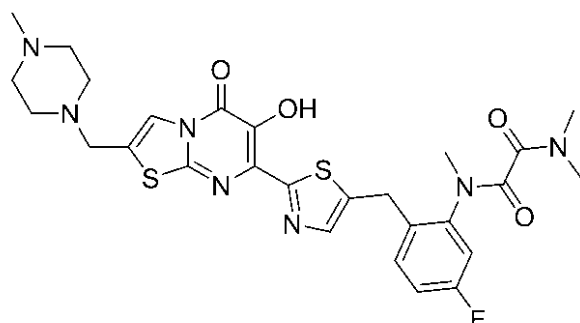


7-[5-[2-(1,1-ジオキソ-1ラムダ*6*-イ
ソチアゾリジン-2-イル)-4-フルオロ
-ベンジル]-チアゾール-2-イル]-6-ヒ
ドロキシ-2-(4-メチル-ピペラジン-1
-イルメチル)-チアゾロ[3,2-a]ピリミ
ジン-5-オン

30

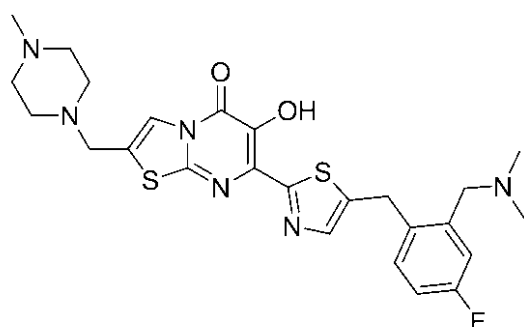


7-[5-[4-フルオロ-2-(5-メチル-1,1-ジ
オキソ-1ラムダ*6*-[1,2,5]チアジアゾ
リジン-2-イル)-ベンジル]-チアゾール
-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-(4-メチ
ル-ピペラジン-1-イルメチル)-チア
ゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン



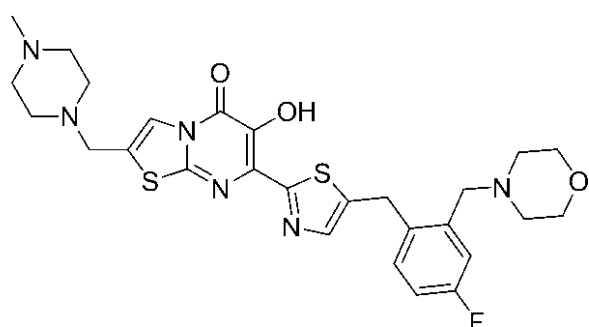
N-(5-フルオロ-2-[2-[6-ヒドロキシ-2
-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチ
ル)-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピ
リミジン-7-イル]-チアゾール-5-イ
ルメチル]-フェニル)-N,N',N'-トリ
メチル-オキサリמיד

10



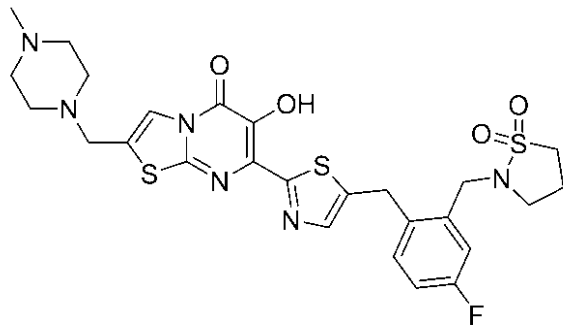
7-[5-(2-ジメチルアミノメチル-4-フ
ルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イ
ル]-6-ヒドロキシ-2-(4-メチル-ピペ
ラジン-1-イルメチル)-チアゾロ[3,2-
a]ピリミジン-5-オン

20

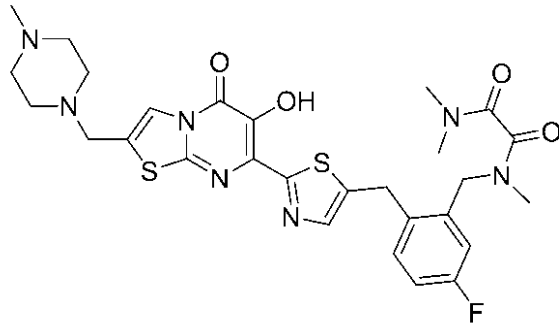


7-[5-(4-フルオロ-2-モルホリン-4-イ
ルメチル-ベンジル)-チアゾール-2-
イル]-6-ヒドロキシ-2-(4-メチル-ピ
ペラジン-1-イルメチル)-チアゾロ[3,
2-a]ピリミジン-5-オン

30



7-[5-[2-(1,1-ジオキソ-1ラムダ*6*-イソチアゾリジン-2-イルメチル)-4-フルオロ-ベンジル]-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン



N-(5-フルオロ-2-[2-[6-ヒドロキシ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-イル]-チアゾール-5-イルメチル]-ベンジル)-N,N',N'-トリメチル-オキサリアミド

10

20

から選ばれる請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 0】

有効量の請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩を含む、患者におけるウイルス感染の治療または予防に使用するための医薬組成物。

【請求項 1 1】

患者におけるウイルス感染の治療または予防用医薬の製造における請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩の使用。

【請求項 1 2】

ウイルス感染が、HIVまたはSIV感染である請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

HIVまたはSIV感染が、他のインテグラーゼ阻害剤に対して耐性があるウイルス株を含む請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 1 4】

ウイルス株が、ラルテグラビルおよびエルビテグラビルから選ばれるインテグラーゼ阻害剤に対して耐性がある請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

ウイルス株が、Q148H/G140S二重突然変異、N155H/E92Q二重突然変異、F121Y/T124K二重突然変異またはQ148K/G140A/E138A三重突然変異を含むHIVインテグラーゼ酵素を含む請求項 1 2 ～ 1 4 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

ウイルス感染が、HIVまたはSIV感染である請求項 1 1 に記載の使用。

40

【請求項 1 7】

HIVまたはSIV感染が、他のインテグラーゼ阻害剤に対して耐性があるウイルス株を含む請求項 1 6 に記載の使用。

【請求項 1 8】

ウイルス株が、ラルテグラビルおよびエルビテグラビルから選ばれるインテグラーゼ阻害剤に対して耐性がある請求項 1 7 に記載の使用。

【請求項 1 9】

ウイルス株が、Q148H/G140S二重突然変異、N155H/E92Q二重突然変異、F121Y/T124K二重突然変異またはQ148K/G140A/E138A三重突然変異を含むHIVインテグラーゼ酵素を含む請求

50

項16～18のいずれか1つに記載の使用。

【請求項20】

請求項1～9のいずれか1つに記載の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩、および医薬的に許容しうる担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ウイルス感染、特に、既知のHIV阻害剤に対して耐性を示すHIV感染治療に有用なある種類の化合物に関する。

【背景技術】

10

【0002】

「ヒト免疫不全ウイルス」または「HIV」と指定されているレトロウイルスは、免疫系を徐々に破壊する複雑な疾患の原因因子である。この疾患は、後天性免疫不全症候群またはAIDSとして知られている。2005年12月の時点で、世界中でおよそ4000万人の人々が、HIVに罹患して生きており、毎年300万人以上亡が、死亡している。

【0003】

レトロウイルス複製の特徴は、プロウイルスDNAへのウイルスゲノムの逆転写および宿主細胞ゲノムへのその組み込みである。これらのステップが、HIV複製に必要であり、ウイルスにコードされた酵素、逆転写酵素およびインテグラーゼそれぞれによって媒介される。

20

【0004】

HIV感染は、ウイルス粒子と細胞の融合をもたらす細胞表面受容体および共受容体へのウイルス粒子の結合という道を進む。ウイルスの内容物は、HIVゲノムの逆転写が起こる細胞質内へ放出される。一連のステップを通して、二本鎖プロウイルスDNAが産生される。プロウイルスDNAは、インテグラーゼならびに他のウイルスタンパク質および場合により細胞タンパク質を含む組み込み前複合体(PIC)として知られる複合体の核に輸送される。プロウイルスDNAは、いったん核の内部で、インテグラーゼの作用を介して、宿主細胞ゲノムに組み込まれる。いったん組み込まれると、ウイルスゲノムの転写および翻訳が起こり、ウイルスタンパク質および新たなウイルスRNAゲノムの産生をもたらす。これらのタンパク質およびゲノムは、細胞表面および細胞のタイプに応じて、場合により、他の細胞内膜区画で組み立てられる。次いで、組み立てられた粒子が、細胞から出芽し、このプロセスの間、もしくは直後に、ウイルスプロテアーゼの作用を介して、感染性HIV粒子に成熟する。

30

【0005】

宿主細胞ゲノムへのプロウイルスゲノムの組み込みは、少なくとも3つ、場合により4つのステップでこのプロセスを実行するインテグラーゼの作用を必要とする。最初のステップは、安定した核タンパク質複合体へのウイルスゲノムの組み立てであり、第2は、ゲノムの3'末端からの2つのヌクレオチドを加工して、遊離の3'OH残基をもつ粘着末端を得ることであり、第3は、宿主細胞ゲノムへのこれらの末端の移動である。最終ステップは、宿主ゲノムにおける挿入部位のギャップ充填および修復である。にインテグラーゼが、この最終ステップをおこなうかどうか、あるいは、この最終ステップが、細胞修復酵素によって行われるかどうか、に関する推測が依然として存在する。

40

【0006】

現在、HIV感染は、逆転写酵素、プロテアーゼまたは細胞への侵入を標的とする市販の多くの阻害剤で治療することができる。これらの薬物または薬物の組み合わせによるHIV感染の治療は、AIDSおよび同様の疾患の有効な治療であることが知られている。現在の阻害剤の欠陥として、耐性および数多くの副作用の急速出現および発生の増加が挙げられる。

【0007】

野生型ウイルスインテグラーゼにおける特定の突然変異は、文献に発表されている多く

50

の既知の組込み阻害剤に耐性を与えることが知られている。特に、インテグラーゼにおけるQ148H/G140S二重突然変異およびインテグラーゼにおけるN155H/E92Q二重突然変異を含むウイルス変異体は、アイセントレス(ラルテグラビル、MK-0518)による治療の効果がなくなっている、同定された、より一般的なウイルスの2つを表す。三重突然変異体Q148K/G140A/E138Aもまた、ラルテグラビルに耐性がある。

次の文献を参照のこと：Kobayashiら、Antiviral Research、received 17 April 2008、accepted 17 June 2008； and Vaccaら； Discovery of MK-2048 - subtle changes confer unique resistance properties to a series of tricyclic hydroxypyrrrole integrase strand transfer inhibitors； Abstract from the 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis Treatment and Prevention； 22-25 July 2007、Sydney、Australia。

10

【0008】

オーストラリア特許仮出願第2006907283、2007902479、2007903401および2007904114号ならびにこれらの出願の優先権を主張する国際特許出願番号PCT/AU2007/001980は、HIVインテグラーゼ活性を阻害する広範な種類の化合物を記載している。本発明者らは、今や、これらの化合物のサブクラスが、驚くべきことに、インテグラーゼにおけるQ148H/G140S二重突然変異およびインテグラーゼにおけるN155H/E92Q二重突然変異を含むウイルス変異体に対して有効であることを見出している。

【発明の概要】

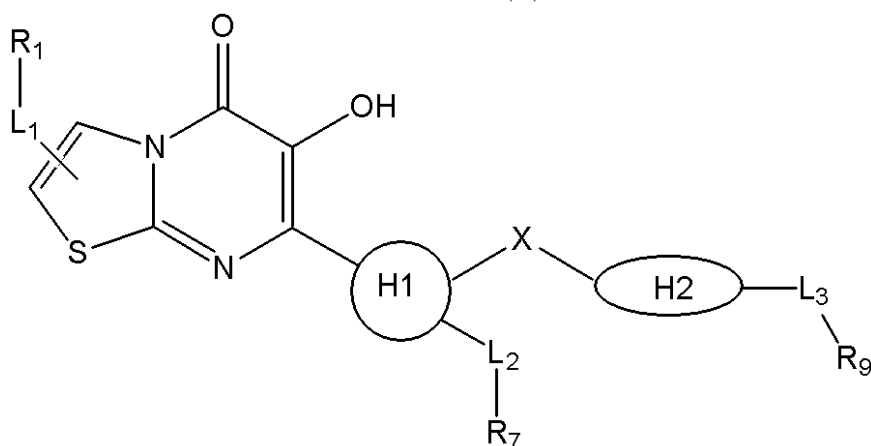
【発明が解決しようとする課題】

【0009】

20

発明の要約

第1の態様において、本発明は、式(I)：



30

I

[式中、

L_1-R_1 は、0-2個の置換基であり、ここで：

各 L_1 は独立して、不在であるか、またはZ、 C_{1-3} アルキレン、 $>C=Z$ 、 $-CZ_2-$ 、 $-C(=Z)C_{1-3}$ アルキレン、 $-CZ_2-C_{1-3}$ アルキレン、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $C(=Z)-$ 、 $-C_{1-3}$ アルキレン- CZ_2- （ここで、各Zは独立して、O、SおよびNHから選ばれる）から選ばれる；

40

各 R_1 は独立して、水素、 C_{1-10} アルキル（ここで、アルキル鎖の1つ以上の炭素原子は、酸素原子で任意に置換されてもよい）、 C_{1-10} アルキル NR_3R_4 、ハロ、 NR_3R_4 、アルキルアリール、 $S(O)N_3R_4$ 、 $SO_2NR_3R_4$ 、 SO_2C_{1-10} アルキルおよび C_{5-10} シクロアルキル（ここで、シクロアルキル鎖の1つ以上の炭素原子は、1つ以上の酸素原子で置換される）から選ばれる；

R_3 および R_4 はそれぞれ独立して、水素、 C_{1-10} アルキル、 $C_{1-10}NR_5R_6$ 、 $-(CO)(CO)NR_5R_6$ から選ばれる；あるいは R_3 および R_4 は結合する窒素と一緒にあって、N、OまたはS（ここで、Sは、S、 $S(O)$ または $S(O)_2$ の酸化状態でありうる）から選ばれる0~2個のさらなるヘテロ原子を含む5-7員の複素環式環を形成し、ここで、該複素環式環は、炭素または窒素原子においてハロ、 C_{1-4} アルキル、 CO_2C_{1-4} アルキル、 NR_5R_6 、 C_{1-4} アルキル NR_5R_6 から選

50

ばれる1つ以上の置換基で任意に置換される；

R_5 および R_6 はそれぞれ独立して、Hおよび C_{1-4} アルキルから選ばれるか、または R_5 および R_6 は結合する窒素と一緒にあって、N、OまたはS（ここで、Sは、S、S(O)またはS(O)₂の酸化状態でありうる）から選ばれる0~2個のさらなるヘテロ原子を含む5-7員の複素環式環を形成し、ここで、該複素環式環は、炭素または窒素原子においてハロおよび C_{1-4} アルキルから選ばれる1つ以上の置換基で任意に置換される；

R_1 が、アルキルアリールである場合、該アルキルアリール置換基のアリール基は、 C_{1-10} アルキル、-O- C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキルNR₃R₄、-O- C_{1-10} アルキルNR₃R₄、ハロ、NR₃R₄、アルキルアリール、-O-アルキルアリール、SO₂NR₃R₄から選ばれる置換基で任意に置換される；

10

H₁は、1~4個のヘテロ原子（ここで、各ヘテロ原子は独立して、N、OおよびSから選ばれる）を含む5または6員の飽和、部分飽和または芳香族環である；

L₂-R₇は、0-2個の置換基であり、ここで：

各L₂は独立して、不在であるか、またはZ、 C_{1-3} アルキレン、>C=Z、-CZ₂-、-C(=Z) C_{1-3} アルキレン、-CZ₂- C_{1-3} アルキレン、- C_{1-3} アルキレン-C(=Z)-、- C_{1-3} アルキレン-CZ₂-（ここで、各Zは独立して、O、SおよびNHから選ばれる）から選ばれる；

各R₇は独立して、水素、 C_{1-10} アルキル（ここで、アルキル鎖の1つ以上の炭素原子は、酸素原子で任意に置換されてもよい）、 C_{1-10} アルキルNR₃R₄、ハロ、NR₃R₄、アルキルアリール、S(O)N₃R₄、SO₂NR₃R₄、SO₂ C_{1-10} アルキルおよび C_{5-10} シクロアルキル（ここで、シクロアルキル鎖の1つ以上の炭素原子は、1つ以上の酸素原子で置換される）から選ばれる；

20

Xは、CR₈R₈であり、ここで：

R_8 および R_8 のそれぞれは独立して、HおよびCH₃、好ましくはHから選ばれる；

H₂は、N、OおよびSから独立して選ばれる0~4個のヘテロ原子を含む5または6員の飽和、部分飽和または芳香族環である；

L₃-R₉は、0-3個の置換基であり、ここで：

各L₃は独立して、不在であるか、またはZ、 C_{1-3} アルキレン、>C=Z、-CZ₂-、-C(=Z) C_{1-3} アルキレン、-CZ₂- C_{1-3} アルキレン、- C_{1-3} アルキレン-C(=Z)-、- C_{1-3} アルキレン-CZ₂-（ここで、各Zは独立して、O、SおよびNHから選ばれる）から選ばれる；

各R₉は独立して、水素、 C_{1-10} アルキル（ここで、アルキル鎖の1つ以上の炭素原子は、酸素原子で任意に置換されてもよい）、 C_{1-10} アルキルNR₃R₄、ハロ、NR₃R₄、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルアリール、S(O)N₃R₄、SO₂NR₃R₄、SO₂ C_{1-10} アルキルおよび C_{5-10} シクロアルキル（ここで、シクロアルキル鎖の1つ以上の炭素原子は、1つ以上の酸素原子で置換される）から選ばれる]

30

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる誘導体、塩またはプロドラッグを提供する。

【0010】

第2の態様において、本発明は、有効量の式(I)で示される化合物またはその医薬的に許容しうる誘導体、塩またはプロドラッグを患者に投与することを含む、患者におけるウイルス感染の治療または予防方法を提供する。

40

【0011】

第3の態様において、本発明は、患者におけるウイルス感染の治療または予防用医薬の製造における、式(I)で示される化合物またはその医薬的に許容しうる誘導体、塩またはプロドラッグの使用を提供する。

【0012】

第4の態様において、本発明は、第1の態様の化合物および医薬的に許容しうる担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

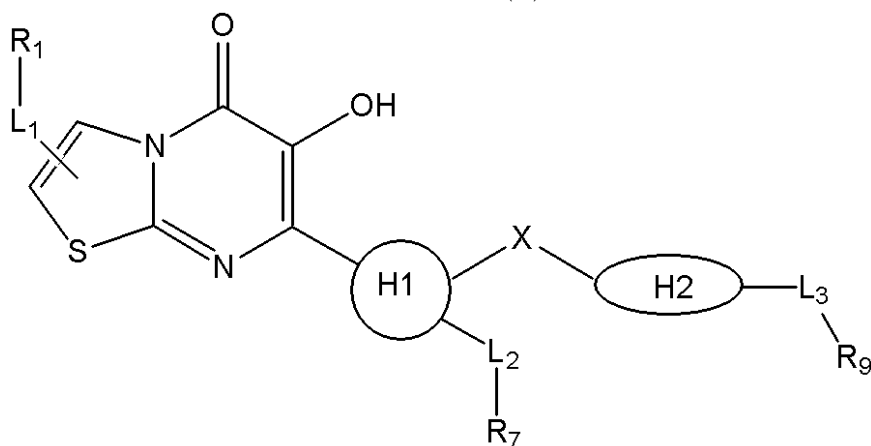
【課題を解決するための手段】

【0013】

発明の詳細な記載

50

第1の態様において、本発明は、式(I)：



I

[式中、

L_1-R_1 は、0-2個の置換基であり、ここで：

各 L_1 は独立して、不在であるか、またはZ、 C_{1-3} アルキレン、 $>C=Z$ 、 $-CZ_2-$ 、 $-C(=Z)C_{1-3}$ アルキレン、 $-CZ_2-C_{1-3}$ アルキレン、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $C(=Z)-$ 、 $-C_{1-3}$ アルキレン- CZ_2- （ここで、各Zは独立して、0、SおよびNHから選ばれる）から選ばれる；

各 R_1 は独立して、水素、 C_{1-10} アルキル（ここで、アルキル鎖の1つ以上の炭素原子は、酸素原子で任意に置換されてもよい）、 C_{1-10} アルキル NR_3R_4 、ハロ、 NR_3R_4 、アルキルアリール、 $S(O)N_3R_4$ 、 $SO_2NR_3R_4$ 、 SO_2C_{1-10} アルキルおよび C_{5-10} シクロアルキル（ここで、シクロアルキル鎖の1つ以上の炭素原子は、1つ以上の酸素原子で置換される）から選ばれる；

R_3 および R_4 はそれぞれ独立して、水素、 C_{1-10} アルキル、 $C_{1-10}NR_5R_6$ 、 $-(CO)(CO)NR_5R_6$ から選ばれる；あるいは R_3 および R_4 は結合する窒素と一緒にあって、N、OまたはS（ここで、Sは、S、 $S(O)$ または $S(O)_2$ の酸化状態でありうる）から選ばれる0~2個のさらなるヘテロ原子を含む5-7員の複素環式環を形成し、ここで、該複素環式環は、炭素または窒素原子においてハロ、 C_{1-4} アルキル、 CO_2C_{1-4} アルキル、 NR_5R_6 、 C_{1-4} アルキル NR_5R_6 から選ばれる1つ以上の置換基で任意に置換される；

R_5 および R_6 はそれぞれ独立して、Hおよび C_{1-4} アルキルから選ばれるか、または R_5 および R_6 は結合する窒素と一緒にあって、N、OまたはS（ここで、Sは、S、 $S(O)$ または $S(O)_2$ の酸化状態でありうる）から選ばれる0~2個のさらなるヘテロ原子を含む5-7員の複素環式環を形成し、ここで、該複素環式環は、炭素または窒素原子においてハロおよび C_{1-4} アルキルから選ばれる1つ以上の置換基で任意に置換される；

R_1 が、アルキルアリールである場合、該アルキルアリール置換基のアリール基は、 C_{1-10} アルキル、 $-O-C_{1-10}$ アルキル、 C_{1-10} アルキル NR_3R_4 、 $-O-C_{1-10}$ アルキル NR_3R_4 、ハロ、 NR_3R_4 、アルキルアリール、 $-O-$ アルキルアリール、 $SO_2NR_3R_4$ から選ばれる置換基で任意に置換される；

H_1 は、1~4個のヘテロ原子（ここで、各ヘテロ原子は独立して、N、OおよびSから選ばれる）を含む5または6員の飽和、部分飽和または芳香族環である；

L_2-R_7 は、0-2個の置換基であり、ここで：

各 L_2 は独立して、不在であるか、またはZ、 C_{1-3} アルキレン、 $>C=Z$ 、 $-CZ_2-$ 、 $-C(=Z)C_{1-3}$ アルキレン、 $-CZ_2-C_{1-3}$ アルキレン、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $C(=Z)-$ 、 $-C_{1-3}$ アルキレン- CZ_2- （ここで、各Zは独立して、0、SおよびNHから選ばれる）から選ばれる；

各 R_7 は独立して、水素、 C_{1-10} アルキル（ここで、アルキル鎖の1つ以上の炭素原子は、酸素原子で任意に置換されてもよい）、 C_{1-10} アルキル NR_3R_4 、ハロ、 NR_3R_4 、アルキルアリール、 $S(O)N_3R_4$ 、 $SO_2NR_3R_4$ 、 SO_2C_{1-10} アルキルおよび C_{5-10} シクロアルキル（ここで、シクロアルキル鎖の1つ以上の炭素原子は、1つ以上の酸素原子で置換される）から選ばれる；

Xは、 CR_8R_8 、であり、ここで：

R_8 および R_8 のそれぞれは独立して、Hおよび CH_3 、好ましくはHから選ばれる；

H_2 は、N、OおよびSから独立して選ばれる0～4個のヘテロ原子を含む5または6員の飽和、部分飽和または芳香族環である；

$\text{L}_3\text{-R}_9$ は、0-3個の置換基であり、ここで：

各 L_3 は独立して、不在であるか、またはZ、 C_{1-3} アルキレン、 $>\text{C}=\text{Z}$ 、 $-\text{CZ}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{Z})\text{C}_{1-3}$ アルキレン、 $-\text{CZ}_2\text{-C}_{1-3}$ アルキレン、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキレン $-\text{C}(=\text{Z})-$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキレン $-\text{CZ}_2-$ （ここで、各Zは独立して、O、SおよびNHから選ばれる）から選ばれる；

各 R_9 は独立して、水素、 C_{1-10} アルキル（ここで、アルキル鎖の1つ以上の炭素原子は、酸素原子で任意に置換されてもよい）、 C_{1-10} アルキル NR_3R_4 、ハロ、 NR_3R_4 、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルアリール、 $\text{S}(\text{O})\text{N}_3\text{R}_4$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_4$ 、 $\text{SO}_2\text{C}_{1-10}$ アルキルおよび C_{5-10} シクロアルキル（ここで、シクロアルキル鎖の1つ以上の炭素原子は、1つ以上の酸素原子で置換される）から選ばれる]

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる誘導体、塩またはプロドラッグを提供する。

【0014】

1つの実施態様において、 $\text{L}_1\text{-R}_1$ は、1個の置換基である。

L_1 が $-\text{CH}_2-$ であり、 R_1 がN-ピペリジン、N-ピペラジン、N,N'-メチル-ピペラジンまたはN-モルホリノであるのが好ましい。

H_1 が、チアゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾールおよびチアゾールから選ばれる5員の芳香族複素環であるのが好ましい。 H_1 が、2,5-置換チアゾールであるのがより好ましい。

H_2 が、フェニルであるのが好ましい。

【0015】

1つの実施態様において、 $\text{L}_3\text{-R}_9$ は、1個の置換基であり、ハロ、好ましくはクロロまたはフルオロ、より好ましくはフルオロである。もう1つの実施態様において、 $\text{L}_3\text{-R}_9$ は、少なくとも2つの置換基であり、ここで、第1の $\text{L}_3\text{-R}_9$ は、ハロであり、第2の $\text{L}_3\text{-R}_9$ において、 L_3 は、不在であるか、または $>\text{C}=\text{O}$ から選ばれ、 R_9 は、ハロ、 NR_3R_4 および $\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_4$ から選ばれる。

【0016】

1つの実施態様において、 $\text{L}_3\text{-R}_9$ における NR_3R_4 は、モルホリノ、5員の環式スルホンアミド(イソチアゾリジンなど)または6員の環式スルホンアミドである。

もう1つの実施態様において、 $\text{L}_1\text{-R}_1$ は、1個の置換基であり、ここで、 L_1 は、不在であり、 R_1 は C_{1-10} アルキル、好ましくはメチルである。

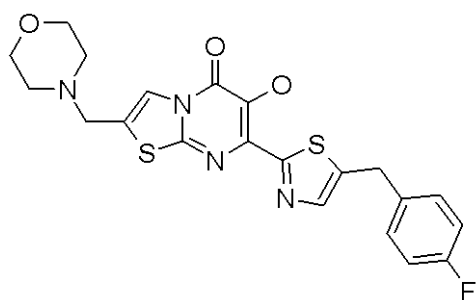
【0017】

化合物が、以下から選ばれるのが好ましい：

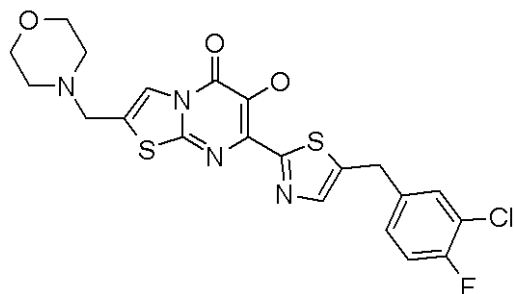
10

20

30

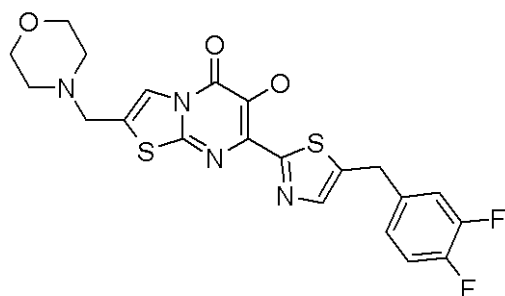


7-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-モルホリン-4-イルメチル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン



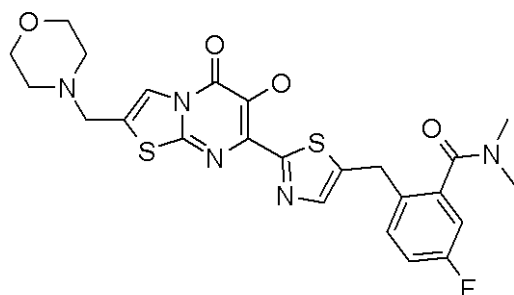
7-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-モルホリン-4-イルメチル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

10



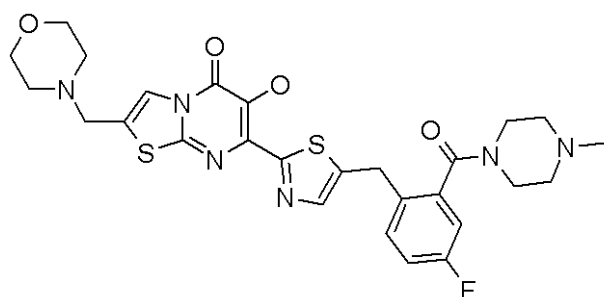
7-[5-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-モルホリン-4-イルメチル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

20



5-フルオロ-2-[2-(6-ヒドロキシ-2-モルホリン-4-イルメチル-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-N,N-ジメチル-ベンズアミド

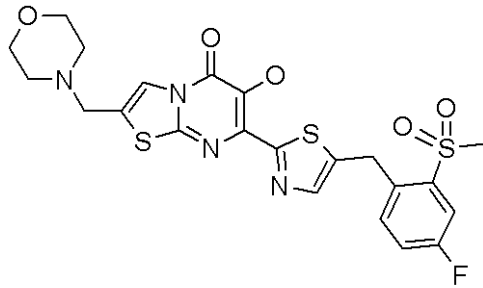
30



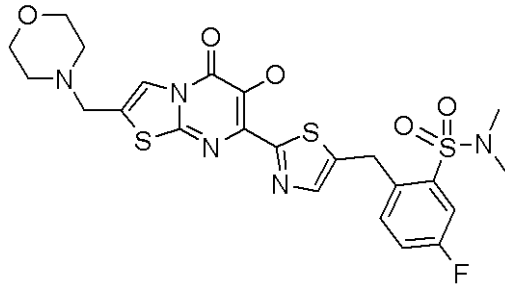
7-[5-[4-フルオロ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-モルホリン-4-イルメチル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

40

【 0 0 1 8 】

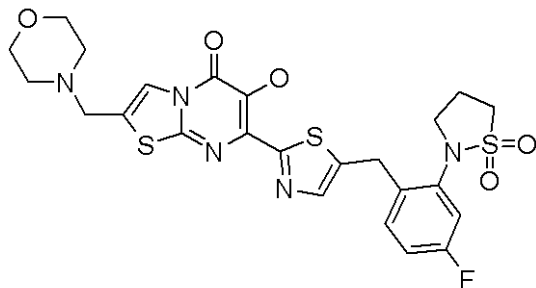


7-[5-(4-フルオロ-2-メタン sulホニ
ル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-
ヒドロキシ-2-メチルホリン-4-イルメ
チル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-
オン



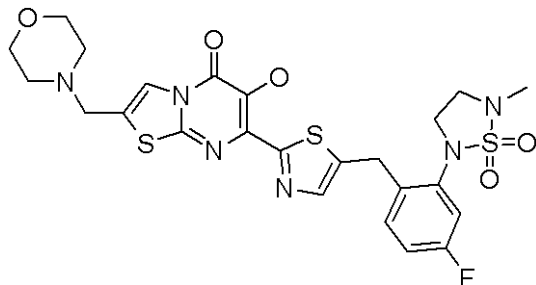
5-フルオロ-2-[2-(6-ヒドロキシ-2-モ
ルホリン-4-イルメチル-5-オキソ-5H
-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-イル)-
チアゾール-5-イルメチル]-N,N-ジメ
チル-ベンゼン sulホンアミド

10



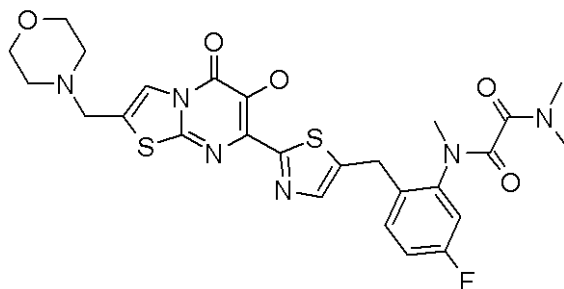
7-[5-[2-(1,1-ジオキソ-1ラムダ*6*-イ
ソチアゾリジン-2-イル)-4-フルオロ
-ベンジル]-チアゾール-2-イル]-6-ヒ
ドロキシ-2-メチルホリン-4-イルメチ
ル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オ
ン

20



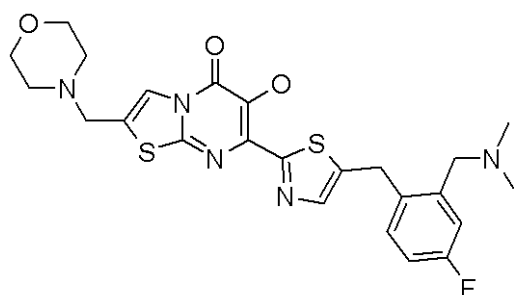
7-[5-[4-フルオロ-2-(5-メチル-1,1-ジ
オキソ-1ラムダ*6*-[1,2,5]チアジアゾ
リジン-2-イル)-ベンジル]-チアゾー
ル-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-メチルホリ
ン-4-イルメチル-チアゾロ[3,2-a]ピ
リミジン-5-オン

30

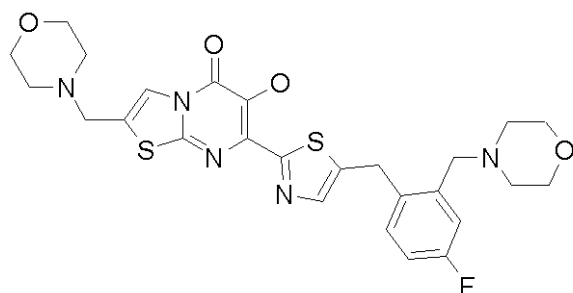


N-[5-フルオロ-2-[2-(6-ヒドロキシ-2
-メチルホリン-4-イルメチル-5-オキソ
-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-イ
ル)-チアゾール-5-イルメチル]-フェ
ニル]-N,N',N'-トリメチル-オキサ
ルアミド

40

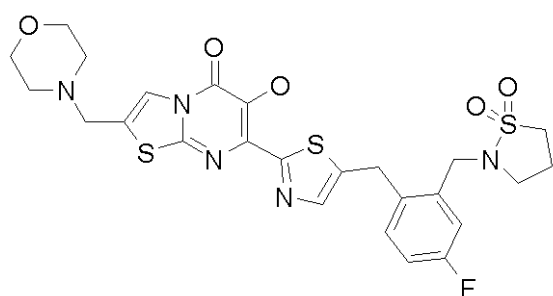


7-[5-(2-ジメチルアミノメチル-4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-モルホリン-4-イルメチル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン



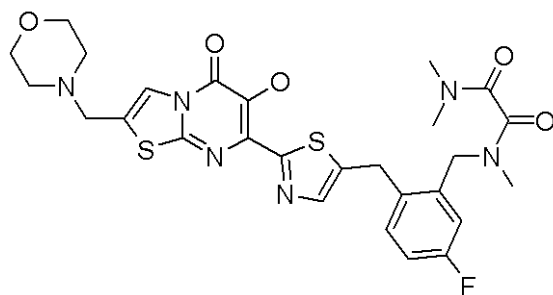
7-[5-(4-フルオロ-2-モルホリン-4-イルメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-モルホリン-4-イルメチル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

10



7-[5-[2-(1,1-ジオキソ-1ラムダ*6*-イソチアゾリジン-2-イルメチル)-4-フルオロ-ベンジル]-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-モルホリン-4-イルメチル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

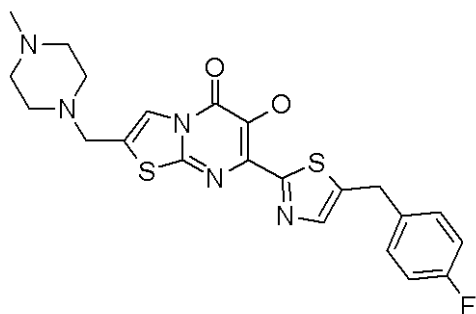
20



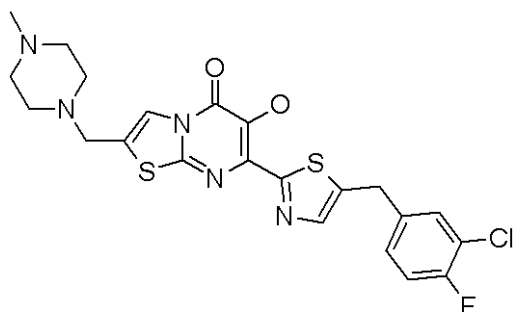
N-[5-フルオロ-2-[2-(6-ヒドロキシ-2-モルホリン-4-イルメチル-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-ベンジル]-N,N',N'-トリメチル-オキサリアミド

30

【0020】

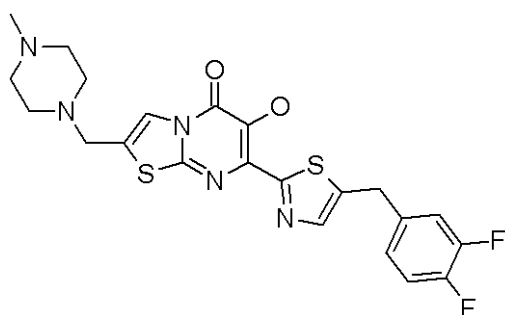


7-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン



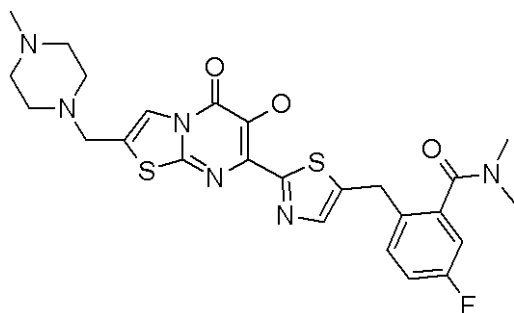
7-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

10



7-[5-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン

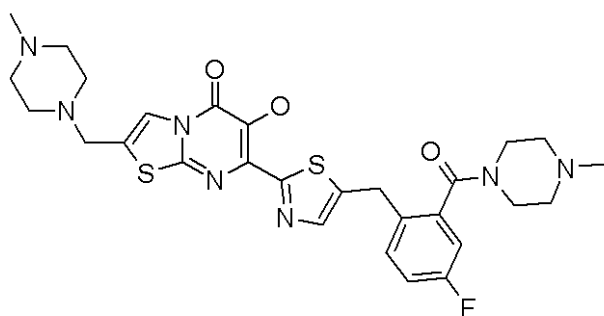
20



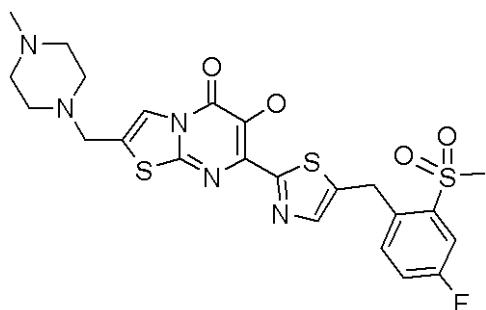
5-フルオロ-2-[2-[6-ヒドロキシ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-イル]-チアゾール-5-イルメチル]-N,N-ジメチル-ベンズアミド

30

【 0 0 2 1 】

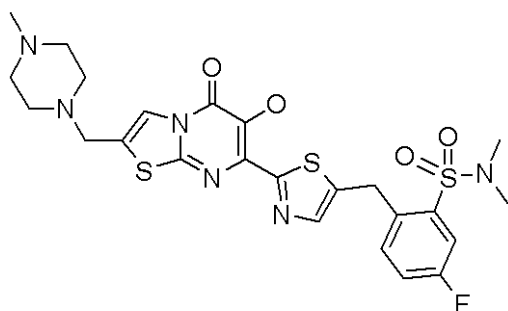


7-[5-[4-フルオロ-2-(4-メチル-ピペ
ラジン-1-カルボニル)-ベンジル]-チ
アゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-(4
-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-
チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン



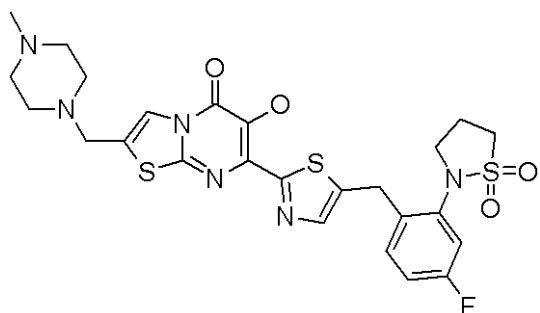
7-[5-(4-フルオロ-2-メタンスルホニ
ル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-
ヒドロキシ-2-(4-メチル-ピペラジン
-1-イルメチル)-チアゾロ[3,2-a]ピリ
ミジン-5-オン

10



5-フルオロ-2-[2-[6-ヒドロキシ-2-(4
-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-
5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミ
ジン-7-イル]-チアゾール-5-イルメ
チル]-N,N-ジメチル-ベンゼンスルホ
ンアミド

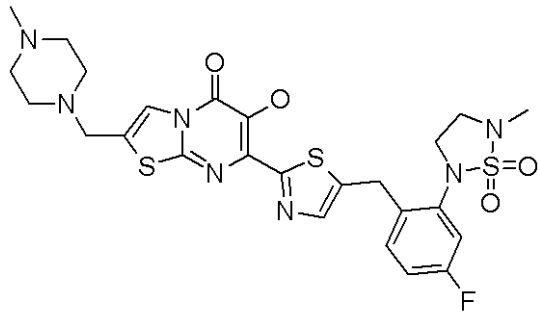
20



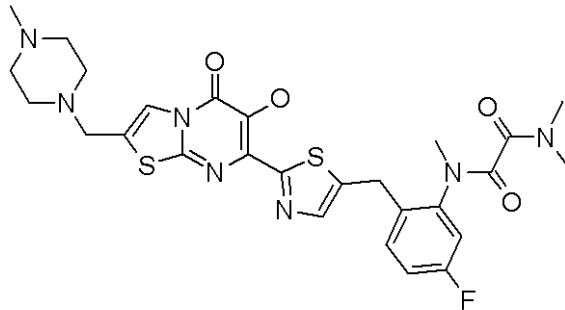
7-[5-[2-(1,1-ジオキソ-1ラムダ*6*-イ
ソチアゾリジン-2-イル)-4-フルオロ
-ベンジル]-チアゾール-2-イル]-6-ヒ
ドロキシ-2-(4-メチル-ピペラジン-1
-イルメチル)-チアゾロ[3,2-a]ピリミ
ジン-5-オン

30

【 0 0 2 2 】

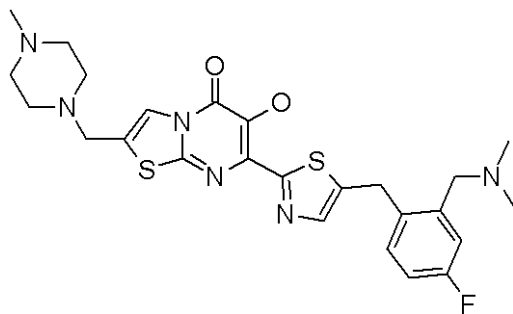


7-[5-[4-フルオロ-2-(5-メチル-1,1-ジ
オキソ-1ラムダ*6*-[1,2,5]チアジアゾ
リジン-2-イル)-ベンジル]-チアゾー
ル-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-(4-メチ
ル-ピペラジン-1-イルメチル)-チア
ゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン



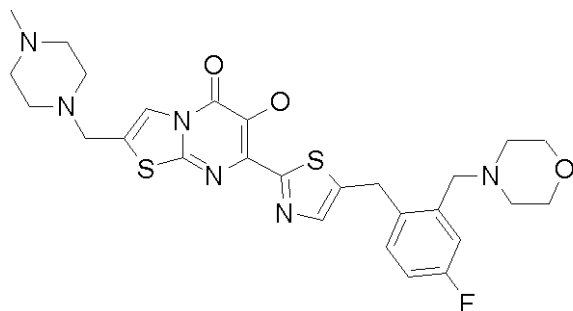
N-(5-フルオロ-2-{2-[6-ヒドロキシ-2
-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチ
ル)-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピ
リミジン-7-イル]-チアゾール-5-イ
ルメチル}-フェニル)-N,N',N'-トリ
メチル-オキサリアミド

10



7-[5-(2-ジメチルアミノメチル-4-フ
ルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イ
ル]-6-ヒドロキシ-2-(4-メチル-ピペ
ラジン-1-イルメチル)-チアゾロ[3,2-
a]ピリミジン-5-オン

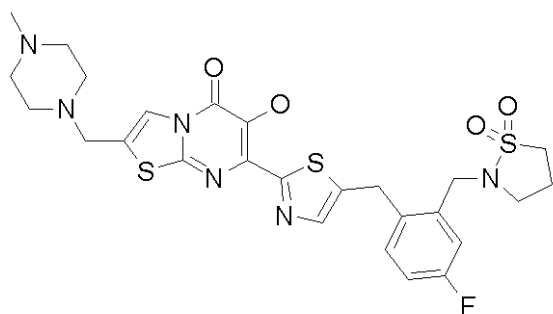
20



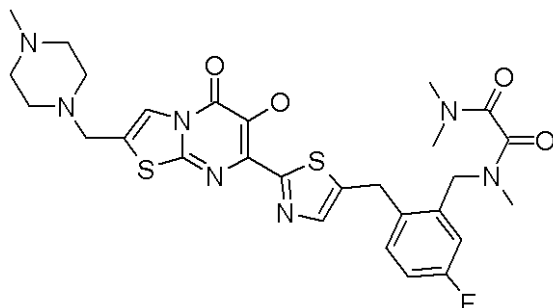
7-[5-(4-フルオロ-2-モルホリン-4-イ
ルメチル-ベンジル)-チアゾール-2-
イル]-6-ヒドロキシ-2-(4-メチル-ピ
ペラジン-1-イルメチル)-チアゾロ[3,
2-a]ピリミジン-5-オン

30

【 0 0 2 3 】



7-[5-[2-(1,1-ジオキソ-1ラムダ*6*-イソチアゾリジン-2-イルメチル)-4-フルオロ-ベンジル]-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン



N-(5-フルオロ-2-[2-[6-ヒドロキシ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-イル]-チアゾール-5-イルメチル]-ベンジル)-N,N',N'-トリメチル-オキサリアミド

10

20

さらに好ましい化合物は、実施例に記載の式(I)で示される化合物である。

【0024】

本明細書において用いる、用語「ハロ」or「ハロゲン」は、フッ素(フルオロ)、塩素(クロロ)、臭素(ブロモ)またはヨウ素(ヨード)を意味する。

【0025】

本明細書において用いる、単独またはNH(アルキル)またはN(アルキル)₂などの複合語のいずれかで用いる用語「アルキル」および「アルキレン」はそれぞれ、必要に応じて、1~3、1~6、あるいは1~10個の炭素原子を有する一価および二価の直鎖もしくは分枝鎖炭化水素基を意味する。たとえば、適当なアルキル基として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、n-ヘキシル、2-、3-または4-メチルペンチル、2-エチルブチル、n-ヘキシルあるいは2-、3-、4-または5-メチルペンチルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

30

【0026】

本明細書において用いる、用語「アルケニル」は、炭素原子間に1つ以上の二重結合を有する直鎖または分枝鎖炭化水素基を意味する。適当なアルケニル基として、エチル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0027】

本明細書において用いる、用語「シクロアルキル」は、環式炭化水素基を意味する。適当なシクロアルキル基として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

【0028】

本明細書において用いる、用語「アリール」は、たとえば、フェニルまたはナフチルなどのC₆-C₁₀芳香族炭化水素基を意味する。

用語「アルキルアリール」として、たとえば、ベンジルなどが挙げられる。

【0029】

単独または複合語で用いる場合の用語「複素環」は、1つ以上の炭素原子(および必要に応じてそれに結合する水素原子)が、非芳香族残基を提供するようにヘテロ原子によって置換された、好ましくはC₃₋₆の、単環式、多環式、縮合または共役炭化水素残基を包含

50

する。原子間の結合は、飽和または不飽和であってよい。適当なヘテロ原子として、O、NおよびSが挙げられる。2つ以上の原子が置換される場合、2つ以上の同じヘテロ原子または異なるヘテロ原子によって置換されてよい。複素環式基の適当な例として、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、キノリニル、イソキノリニル、チオモルホリノ、ジオキサニル、2,2'-ジメチル-[1,3]-ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピロリルなどが挙げられる。

【0030】

用語「ヘテロアリール」として、O、NおよびSから選ばれる1つ以上のヘテロ原子を含む、5または6員の芳香族複素環が挙げられる。ヘテロアリール基の適当な例として、フラニル、チオフエニル、テトラゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チオアゾリル、チオジアゾリルなどが挙げられる。芳香族複素環は、5または6員の芳香族環または芳香族複素環に縮合して、たとえば、ベンゾフランなどの二環式芳香族環系を形成してもよい。

10

【0031】

他に特記しない限り、各アルキル、アルキレン、シクロアルキル、アルキルアリール、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、1つ以上のC₁-C₃アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₆アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C₁-C₃アルキルOH、アルキルアリール、OH、OC₁-C₃アルキル、ハロ、CN、NO₂、CO₂H、CO₂C₁-C₃アルキル、CONH₂、CONH(C₁-C₃アルキル)、CON(C₁-C₃アルキル)₂、トリフルオロメチル、NH₂、NH(C₁-C₃アルキル)またはN(C₁-C₃アルキル)₂で任意に置換されてよい。たとえば、任意に置換されたアリール基は、4-メチルフェニルまたは4-ヒドロキシフェニル基であってよく、また、任意に置換されたアルキル基は、2-ヒドロキシエチル、トリフルオロメチルまたはジフルオロメチルであってよい。各任意のアルキル、シクロアルキル、アルキルアリール、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール置換基もまた、任意に置換されてよい。

20

【0032】

任意の置換基の例として、適当な窒素保護基が挙げられる(「Protective groups in Organic Synthesis」 Theodora Greene and Peter Wuts、third edition、Wiley Interscience、1999を参照のこと)。

【0033】

式(I)で示される化合物の塩は、医薬的に許容しうるのが好ましいが、当然のことながら、医薬的に許容しうる塩でない塩は、医薬的に許容しうる塩の製造における中間体として有用であるので、医薬的に許容しうる塩でない塩もまた本発明の範囲に含まれる。

30

【0034】

用語「医薬的に許容しうる誘導体」は、医薬的に許容しうる塩、水和物またはプロドラッグ、あるいは患者への投与において直接的または間接的に式(I)で示される化合物またはその抗菌的に活性な代謝物もしくは残基を提供する能力がある他の化合物のいずれをも包含する。

【0035】

適当な医薬的に許容しうる塩として、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、炭酸、ホウ酸、スルファミン酸および臭化水素酸などの医薬的に許容しうる無機酸の塩、あるいは酢酸、プロピオン酸、酪酸、酒石酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸、酪酸、粘液酸、グルコン酸、安息香酸、コハク酸、シュウ酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、サリチル酸、スルファニル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、エデト酸、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、ラウリル酸、パントテン酸、タンニン酸、アスコルビン酸およびバレリアン酸などの医薬的に許容しうる有機酸の塩が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

【0036】

塩基性塩として、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛などの医薬的に許容しうるカチオンと形成される塩、アンモニウム塩、トリエチルアミン

50

から形成される塩などのアルキルアンモニウム塩、エタノールアミンと形成される塩などのアルコキシアンモニウム塩、およびエチレンジアミン、コリン、またはアルギニン、リジンもしくはヒスチジンなどのアミノ酸から形成される塩が挙げられるが、これらに限定されるものではない。医薬的に許容しうる塩およびその形成のタイプについての一般的情報は、当業者にとって公知であり、「Handbook of Pharmaceutical salts」P.H.Stahl、C.G.Wermuth、1st edition、2002、Wiley-VCHなどの一般的テキストに記載されている。

【0037】

塩基性窒素含有基は、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチルなどの低級アルキルハライド；硫酸ジメチルおよびジエチルなどのジアルキル硫酸塩；およびその他のものなどの作用剤で四量化されてもよい。

10

【0038】

ヒドロキシル基は、酢酸および2,2-ジメチルプロピオン酸などの低級アルキルカルボン酸でエステル化されてもよく、あるいはメチルスルホン酸などのアルキルスルホン酸などでスルホン化されてもよい。

【0039】

本発明はまた、式(I)で示される化合物のプロドラッグを含む医薬組成物を包含する。本発明はまた、式(I)で示される化合物のプロドラッグを投与することによる患者におけるウイルス感染の治療または予防方法を包含する。遊離アミノ、アミド、ヒドロキシまたはカルボキシル基を有する式(I)で示される化合物は、プロドラッグに変換することができる。

20

【0040】

プロドラッグは、式(I)で示される化合物の遊離アミノ、ヒドロキシおよびカルボン酸残基に共有的に結合するアミノ酸残基または2つ以上のアミノ酸残基のポリペプチド鎖を有する化合物を包含する。アミノ酸残基は、通例、三文字の記号で指定される20個の天然アミノ酸を包含し、また、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デモシン、イソデモシン、3-メチルヒスチジン、ノルビリン、 β アラニン、 γ アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチンおよびメチオニンスルホンも包含する。プロドラッグは、カルボニル炭素プロドラッグ側鎖を介して、式(I)で示される化合物の上記置換基に共有的に結合するカルボン酸、カルバミン酸、アミドおよびアルキルエステルである化合物を包含する。プロドラッグはまた、式(I)で示される化合物の遊離ヒドロキシルにリン-酸素結合を介して結合する式(I)で示される化合物のリン酸塩誘導体（酸、酸の塩またはエステルなど）を包含する。

30

【0041】

式(I)で示される化合物が、不斉中心を有してもよく、したがって、1つ以上の立体異性体で存在することができることも理解されるであろう。このように、本発明は、1つ以上の不斉中心における、たとえば約90% ee、あるいは約95%または97% eeあるいは99% ee以上といったような実質的に純粋な異性体での化合物ならびにそのラセミ混合物などの混合物に関する。このような異性体は、たとえばキラル中間体を用いるなどの不斉合成によって、あるいはキラル分割によって製造することができる。

【0042】

第2の態様において、本発明は、有効量の式(I)で示される化合物またはその医薬的に許容しうる誘導体、塩またはプロドラッグを患者に投与することを含む、患者におけるウイルス感染の治療または予防方法を提供する。

40

【0043】

第3の態様において、本発明は、患者におけるウイルス感染の治療または予防用医薬の製造における、式(I)で示される化合物またはその医薬的に許容しうる誘導体、塩またはプロドラッグの使用を提供する。

第2および第3の態様のウイルス感染が、HIVまたはSIV感染であるのが好ましい。

【0044】

HIVまたはSIV感染が、アイセントレス(ラルテグラビル、MK-0158)またはエルビテグラ

50

ビルなどの他のインテグラーゼ阻害剤に対して耐性があるウイルス株を含むのがより好ましい。ウイルス株が、Q148H/G140S二重突然変異、N155H/E92Q二重突然変異、F121Y/T124K二重突然変異またはQ148K/G140A/E138A三重突然変異を含むHIVインテグラーゼ酵素を含むのがなおより好ましい。

【0045】

本発明の好ましい第2および第3の態様において、式(I)で示される化合物は、ラルテグラビルと併用投与される。式(I)で示される化合物は、ラルテグラビルと同時に投与することができるが、あるいは、当業者には理解されるように、治療の同じ経過にあるという条件で、式(I)で示される化合物は、ラルテグラビルの投与の前もしくは後に投与することができる。

10

【0046】

第4の態様において、本発明は、第1の態様の化合物および医薬的に許容しうる担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0047】

本発明組成物は、以下に記載するような他の治療薬を含んでもよく、製薬業界で公知の技術などの技術にしたがって、従来の固体または液体ビヒクルもしくは希釈剤、ならびに所望の投与様式に適したタイプの医薬品添加物（たとえば、賦形剤、結合剤、保存剤、安定化剤、香味料など）を用いて製剤してもよい。

【0048】

本発明化合物は、非経口で、たとえば、皮下、静脈内、筋肉内、または大槽内投与もしくは輸液の技術（滅菌水性または非水性注射溶液または懸濁液）といったようないずれかの適当な手段で投与することができる。

20

【0049】

医薬製剤として、経口、経直腸、経鼻、局所（バツカルおよび舌下など）、腔内または非経口（筋肉内、皮下および静脈内など）投与用の製剤、あるいは吸入または通気による投与に適した剤形での製剤が挙げられる。このように、本発明化合物は、従来の担体または希釈剤と一緒に、医薬組成物の形体またはその単位投与剤形にすることができ、そのような形体において、すべて経口用途のための、錠剤または充填カプセル剤などの固形剤、または溶液剤、懸濁液剤、乳液剤、エリキシル剤もしくはそれらを充填したカプセル剤などの液剤；経直腸投与用の座剤の剤形；または非経口（皮下など）用途のための滅菌注射用溶液の剤形で用いることができる。

30

【0050】

ヒトなどの霊長類に加えて、さまざまな哺乳類を本発明方法にしたがって治療することができる。たとえば、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、モルモット、ラット、または他のウシ属、ヒツジ類、ウマ科、イヌ科、ネコ科、齧歯動物もしくはネズミ科などの哺乳類（これらに限定されるものではない）を、治療することができる。しかし、本発明方法はまた、鳥類（ニワトリなど）などの他の種の動物においても実施することができる。

【0051】

上記方法で治療される患者として、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、モルモット、ラット、または他のウシ属、ヒツジ類、ウマ科、イヌ科、ネコ科、齧歯動物もしくはネズミ科などの哺乳類が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

【0052】

用語「有効量」は、研究者、獣医、医師または他の臨床医が求めている、組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的反応を引き起こす本発明組成物の量を意味する。

【0053】

ウイルス感染、特にHIV感染治療に関わる当業者には理解されるように、用語「治療」は、ウイルス感染が完全に治癒されることを必ずしも意味しない。用語「治療」は、治療されている患者におけるウイルス量の減少および／または複製の障害を包含する。

【0054】

50

本明細書で用いる用語「組成物」は、特定の成分を特定量で含む生成物、ならびに特定量の特定の成分の組み合わせから直接的または間接的に得られる生成物を包含することを意図されている。「医薬的に許容しうる」は、担体、希釈剤または賦形剤が、製剤の他の成分に適合しなければならないこと、およびレシピエントに対して無害でなければならないことを意味する。

【0055】

用語、化合物「の投与」および／または化合物「を投与すること」は、治療を必要とする個体に発明化合物を提供することを意味すると理解されるべきである。

【0056】

本発明化合物の投与のための医薬組成物は、単位投与剤形で簡便に提供されてもよく、製薬業界で公知のいずれかの方法によって製造されてもよい。すべての方法は、活性成分を1つ以上の補助成分を構成する担体と混合するステップを包含する。一般に、医薬組成物は、活性成分を液体担体または微粉化固体担体またはその両方と均一かつ十分に混合し、次いで、必要に応じて、生成物を所望の製剤に成形することによって製造される。医薬組成物において、上記本発明化合物は、疾患の過程または状態において所望の効果を生じるのに十分な量で含まれる。本明細書で用いる用語「組成物」は、特定の成分を特定量で含む生成物、ならびに特定量の特定の成分の組み合わせから直接的または間接的に得られる生成物を包含することを意図されている。

【0057】

医薬組成物は、滅菌水性または油性注射懸濁液の剤形であってもよい。この懸濁液は、前述の適当な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて当業界で既知の方法にしたがって製剤されてもよい。滅菌注射製剤は、たとえば、1,3-ブタンジオール中の溶液などの非毒性の非経口で許容する希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液または懸濁液であってもよい。用いてもよい許容しうるビヒクルおよび溶媒は、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、溶媒または懸濁媒体として、滅菌した固定油を用いるのが便利である。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドなどの無刺激性の固定油を用いてもよい。さらに、注射液の製造におけるオレイン酸などの脂肪酸の使用が見出されている。

【0058】

本発明の医薬組成物および方法は、前に言及した病的状態の治療に通常適用される他の治療活性のある化合物をさらに含んでもよい。併用療法における使用のための適切な薬剤の選択は、従来の製薬原理に従い、当業者によりなすことができる。治療物質の併用は、相乗的に作用し、上記の種々の障害の治療または予防に影響することができる。このアプローチを用いて、低用量の各薬剤で治療的有効性を達成し、したがって、有害な副作用の見込みを軽減することができる。

【0059】

他の治療物質を本発明化合物との併用で用いる場合、たとえば、Physician Desk Reference (PDR) に記載の量か、そうでなければ当業者により決定される量にて用いることができる。

【0060】

HIV阻害またはHIVインテグラーゼ酵素阻害を必要とする病的状態の治療または予防において、適当な投与量レベルは一般に、単回用量または複数回用量にて投与することができる約0.01~500 mg/患者体重kg/日であろう。好ましい投与量レベルは、約0.1~約250 mg/kg/日；より好ましくは約0.5~約100 mg/kg/日であろう。適当な投与量レベルは約0.01~250 mg/kg/日、約0.05~100 mg/kg/日または約0.1~50 mg/kg/日であることができる。この範囲内にて、投与量は0.05~0.5、0.5~5または5~50 mg/kg/日であることができる。経口投与のために、組成物は、治療されるべき患者への投与量の症状適合のために、好ましくは1.0~1000ミリグラムの有効成分、特に1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0および1000.0ミリグラムの有効成分を含む錠剤の形態にて提供される。化合物

は1~4回/日、好ましくは1回または2回/日の投与計画にて投与することができる。

【0061】

しかし、任意の特定の患者のための特定の用量レベルおよび投与頻度は変化することがあり、用いられた具体的な化合物の活性、代謝安定性およびその化合物の作用の長さ、年齢、体重、一般的健康、性別、食事、投与の様式および時間、排泄の速度、薬物の組合せ、特定の病的状態の重篤度、および治療を受ける宿主などのさまざまな因子に応じるだろうことは理解されよう。

【発明を実施するための形態】

【0062】

本発明の性質をより明白に理解するために、その好ましい形態は以下の非限定的な実施例を参照することにより記載されよう。

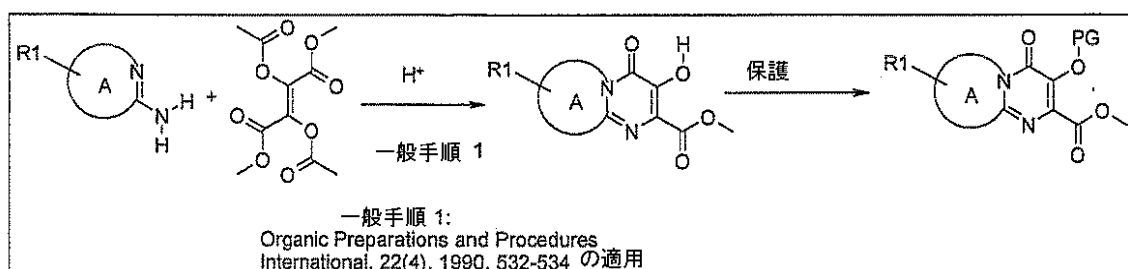
【0063】

1. 合成経路

1.1 コア製剤：

反応工程式1：二環系ピリミジノンの製造

【化1】



アベキサ名義の国際特許出願番号PCT/AU2007/001980。

【0064】

アミノ化合物は、反応工程式1において、フマル酸誘導体またはフマレートの適当な類縁体と反応することができ、ここで、たとえばアセチル基をトシルまたはメシルなどの他の適当な脱離基と置き換えることができる。反応は、メタノール、DME、DMA、DMSO、クロロホルム、THFまたはジオキサンなどの適当な溶媒中で行うことができる。反応は、加熱するか、またはマイクロ波照射に付すことができる（たとえば、B. R. Roberts & C. R. Strauss, Acc. Chem. Res. 2005, 38, 653-661, “Toward Rapid, ‘Green’ Predictable Microwave-assisted Synthesis”を参照されたい）。反応は、触媒量の酸または塩基の不在または存在下で行うことができる。

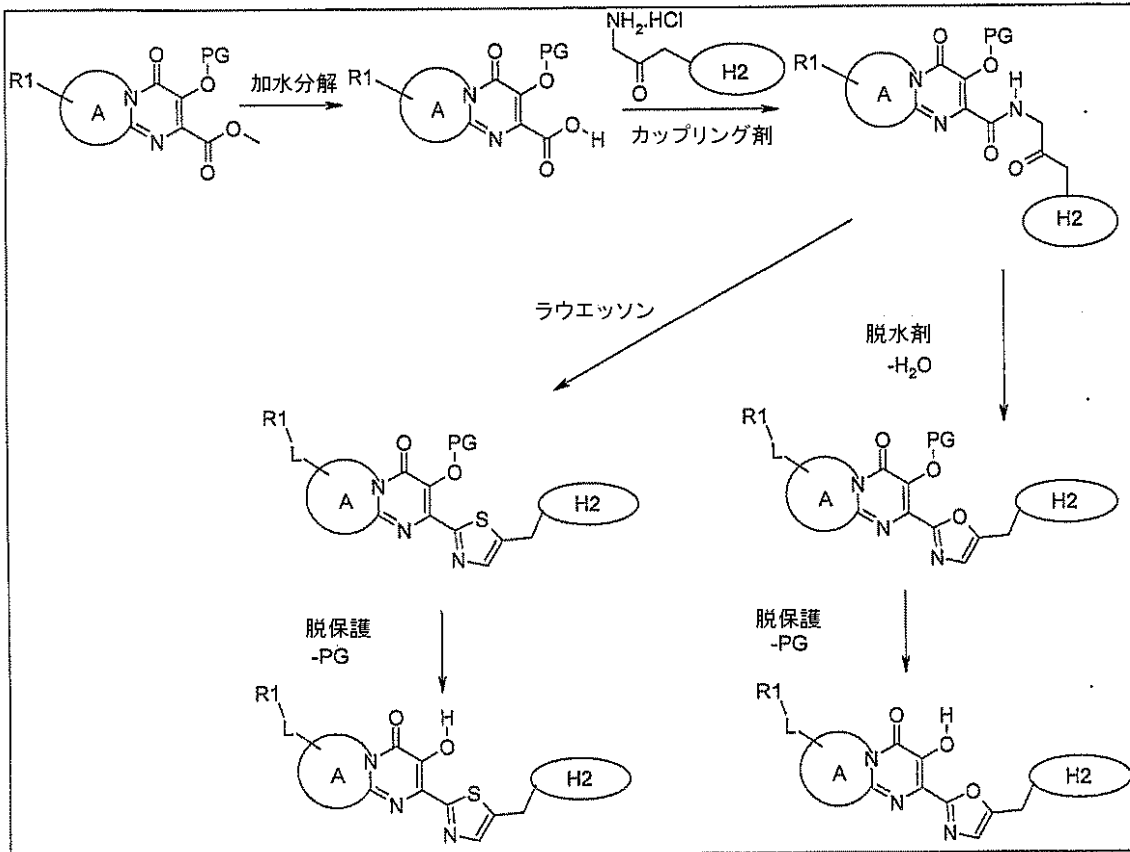
【0065】

1.2 一般的反応工程式：アゾール形成

1.2.1 H1=1,3-オキサゾールおよび1,3-チアゾール：

反応工程式2：GabrielまたはRobinson-Gabriel法による1,3-オキサゾールおよび1,3-チアゾールの製造

【化 2】



10

20

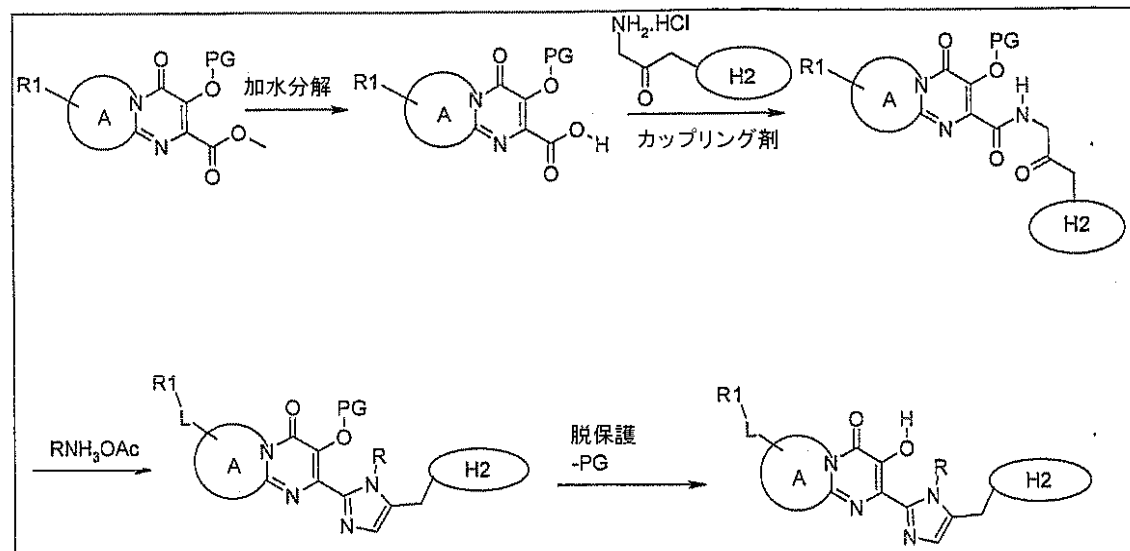
アベキサ名義の国際特許出願番号PCT/AU2007/001980；

R. R. Gupta編、Microwave-Assisted Synthesis of heterocycles、Springer Berlin / Heidelberg. ISSN：1861-9282 (Print) 1861-9290 (Online)、2006。

【0066】

反応工程式3：イミダゾールの製造

【化 3】



30

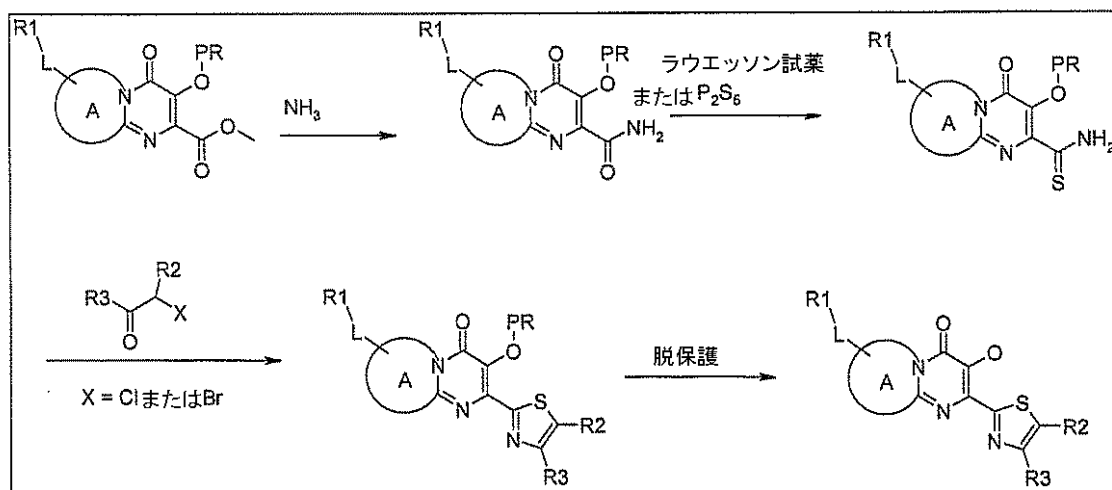
40

R.R. Gupta編、Microwave-Assisted Synthesis of heterocycles、Springer Berlin / Heidelberg. ISSN：1861-9282 (Print) 1861-9290 (Online)、2006。

【0067】

反応工程式4：ハンチ法による1,3-チアゾールの製造

【化 4】



10

Wawzonek, O., In ; heterocyclic Compounds, John Wiley and Sons, New York, 1975

;

Tetrahedron Letters, 1994, 35(16), 2473-2476 ;

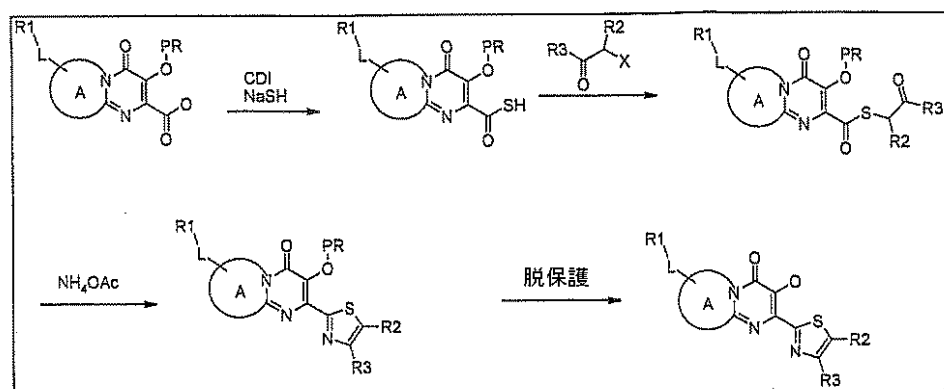
Bioorg. Med. Chem. Chem. Lett. 2003, 13(24), 4467-72.

【 0 0 6 8 】

20

反応工程式5：1,3-チアゾールの別の製造

【化 5】



30

Tetrahedron. 2001, 57 (20), 4323-4336 ;

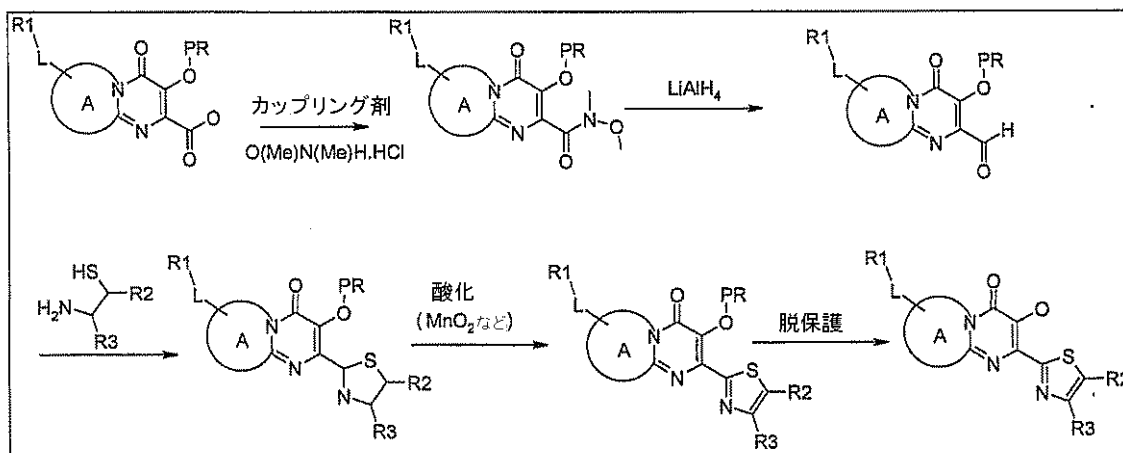
Org. Lett. 2003, 5(16), 2785-88 ;

Synthesis. 1976, 696-697.

【 0 0 6 9 】

反応工程式6：アルデヒドからの1,3-チアゾールの別の製造

【化 6】

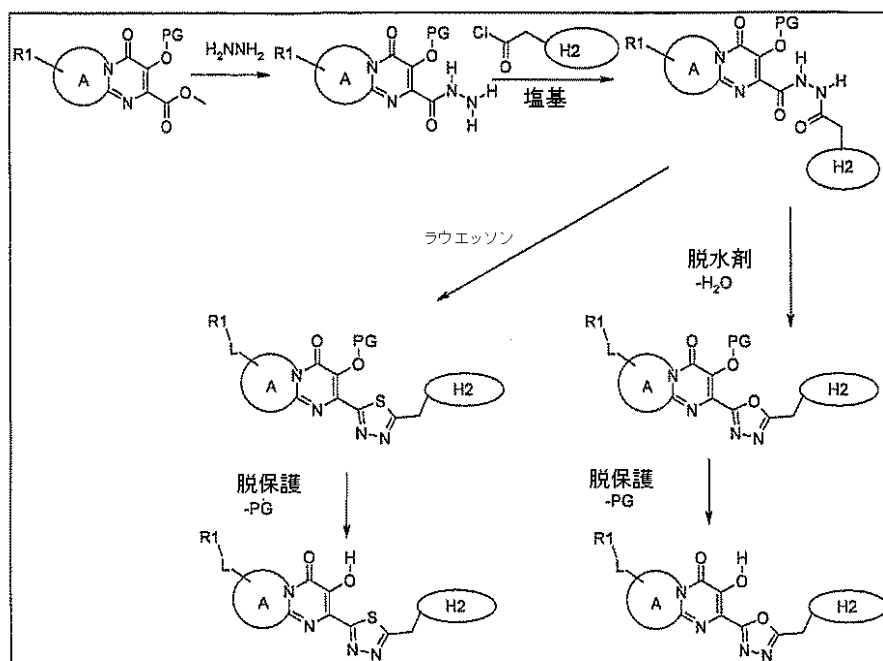


【 0 0 7 0 】

1.2.2 H1=1,3,4-オキサジアゾールおよび1,3,4-オキサチアゾール：

反応工程式7：1,3,4-オキサジアゾールおよび1,3,4-チアジアゾールの製造

【化 7】



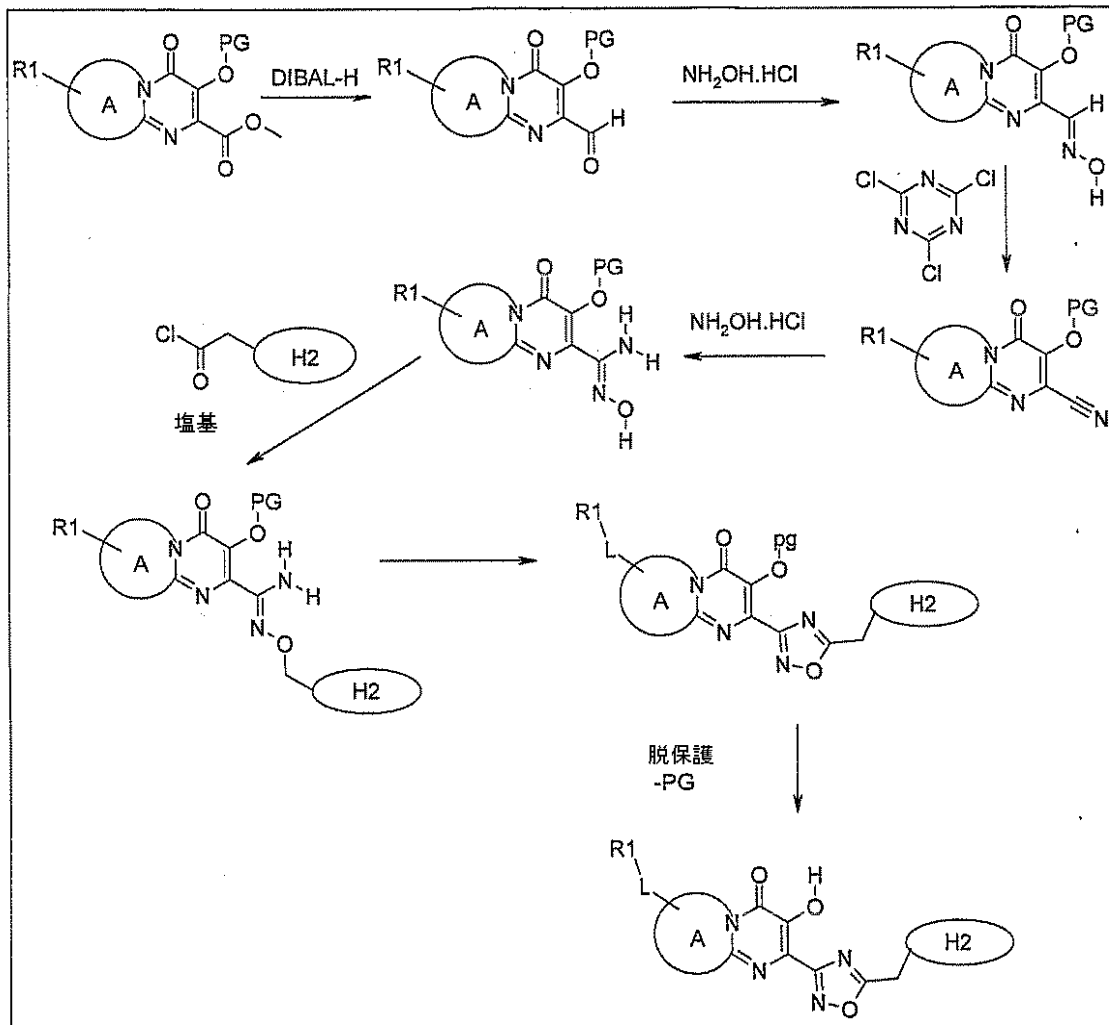
アベキサ名義の国際特許出願番号PCT/AU2007/001980。

【 0 0 7 1 】

1.2.3 H1=1,2,4-オキサジアゾール

反応工程式8：1,2,4-オキサジアゾールの製造

【化 8】

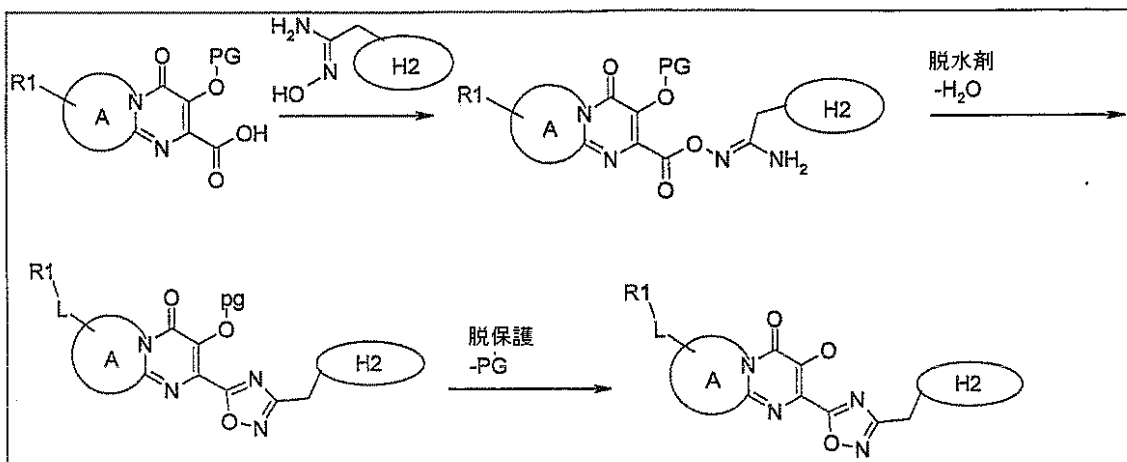


アベキサ名義の国際特許出願番号PCT/AU2007/001980。

【0072】

反応工程式9：1,2,4-オキサジアゾールの製造(逆の役割)

【化 9】



アベキサ名義の国際特許出願番号PCT/AU2007/001980。

【0073】

1.3 一般的反応工程式：ケトアミンの製造

反応工程式10：1-アミノ-3-アリール-プロパン-2-オン塩酸塩の製造

10

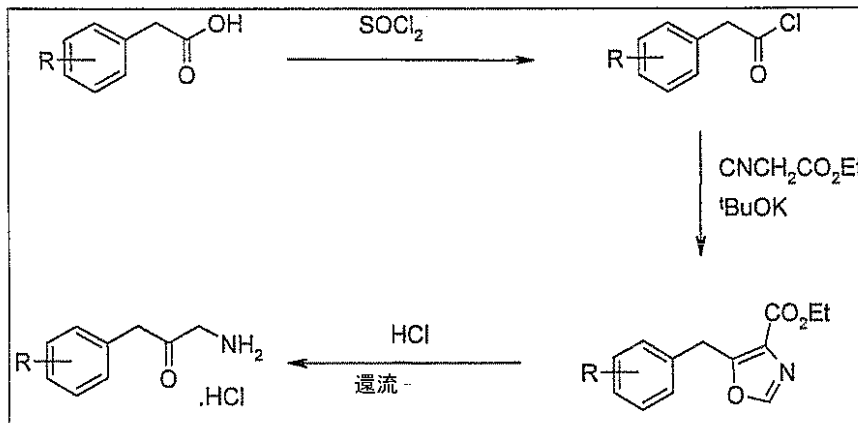
20

30

40

50

【化 10】



10

Tetrahedron, 1994, 50 (21), 6287-6298 and Chem. Pharm. Bull. 1984, 32 (7), 2536-2543.

例：R=3-F、4-Cl；3-Cl、4-F

R=4-F；2,4-Cl₂ アベキサ名義の国際特許出願番号PCT/AU2007/001980。

R=4-Cl：Chem. Pharm. Bull. 1984, 32 (7), 2536-2543。

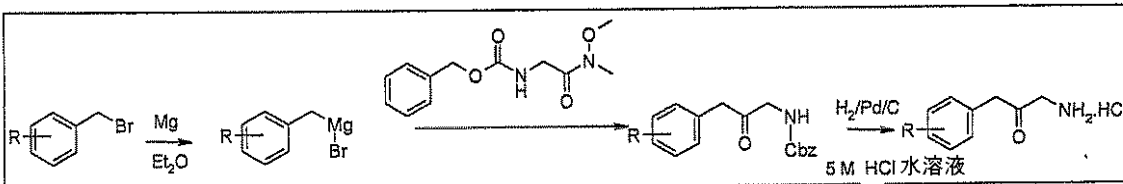
R=2-NO₂：Tetrahedron 1994, 50(21) 6287-6298。

【0074】

20

反応工程式11：1-アミノ-3-アリール-プロパン-2-オン塩酸塩の別の製造

【化 11】



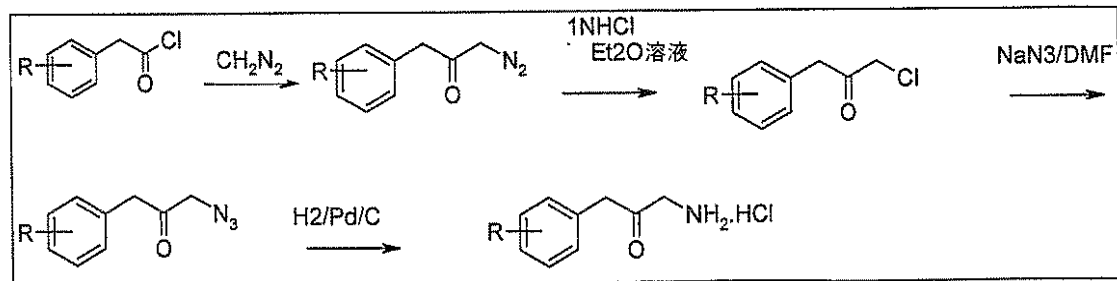
US20040229909；“Antiviral agent”、Shionogi。

【0075】

30

反応工程式12：1-アミノ-3-アリール-プロパン-2-オン塩酸塩の別の製造

【化 12】



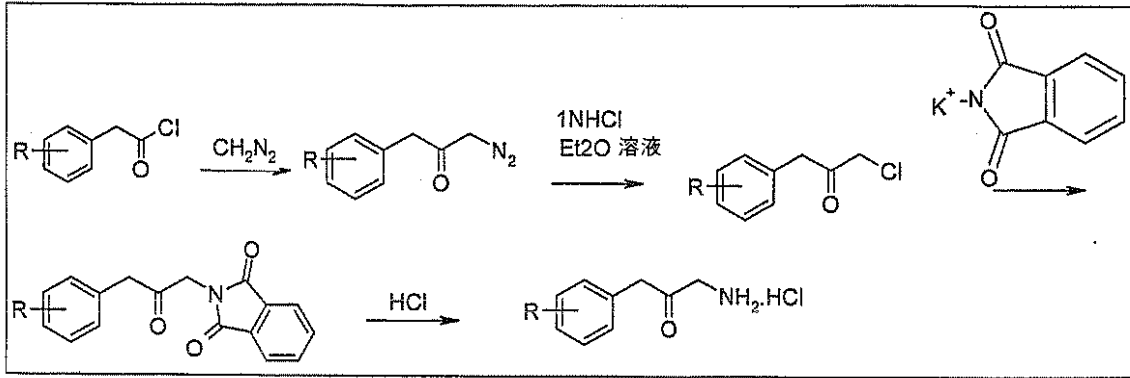
40

Journal of Organic Chemistry (2003), 68(7), 2798-2802(クロロケトンからケトアジド)。

【0076】

反応工程式13：1-アミノ-3-アリール-プロパン-2-オン塩酸塩の別の製造

【化 1 3】

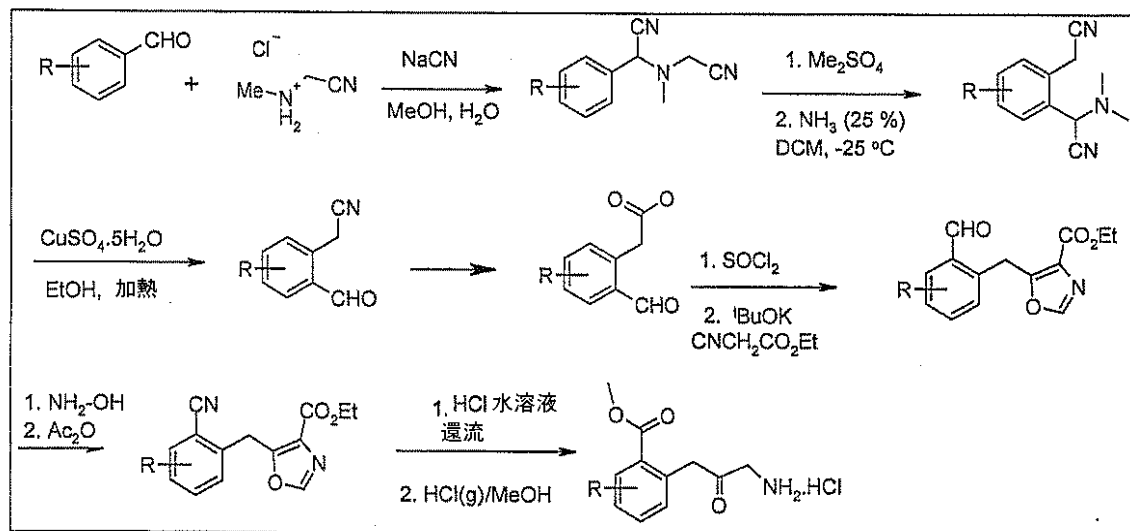


10

【0077】

反応工程式14：o-エステルケトアミンの製造

【化 1 4】



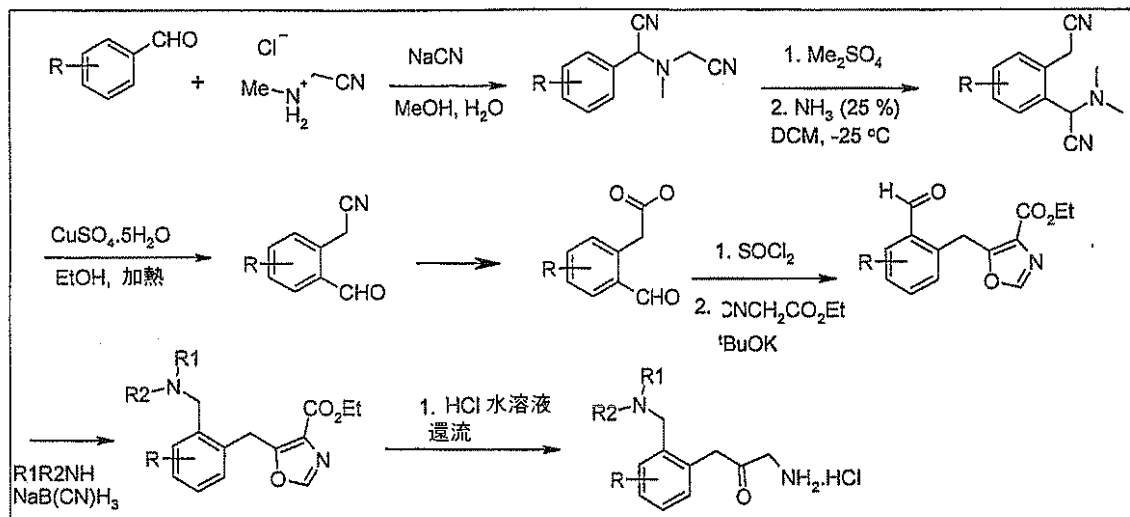
20

J. Org. Chem. 1991、56(24)、6933-6937。

【0078】

反応工程式15：o-アミノメチルケトアミンの製造

【化 1 5】



40

J. Org. Chem. 1991、56(24)、6933-6937。

50

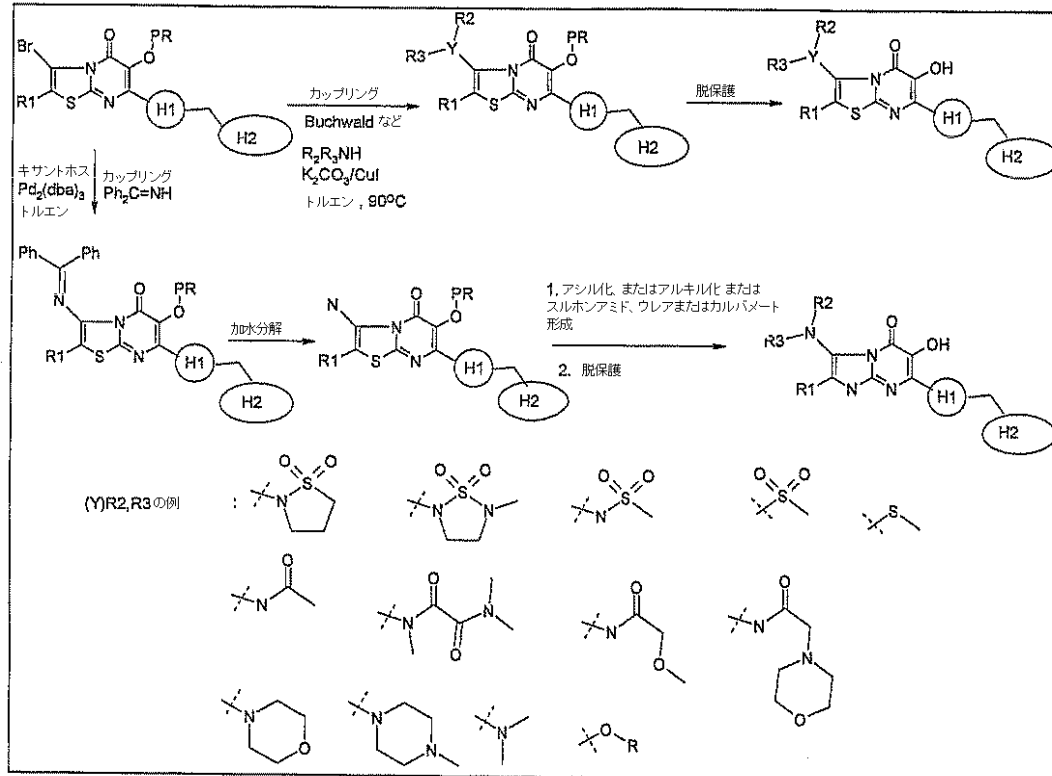
【0079】

1.4 一般的反応工程式：誘導体化

反応工程式15と同様であるが、異なる位置における誘導体化。

反応工程式16：チアゾール例の誘導体化：3位におけるバリエーション(金属触媒カップリング)

【化16】



アベキサ名義の国際特許出願番号PCT/AU2007/001980。

【0080】

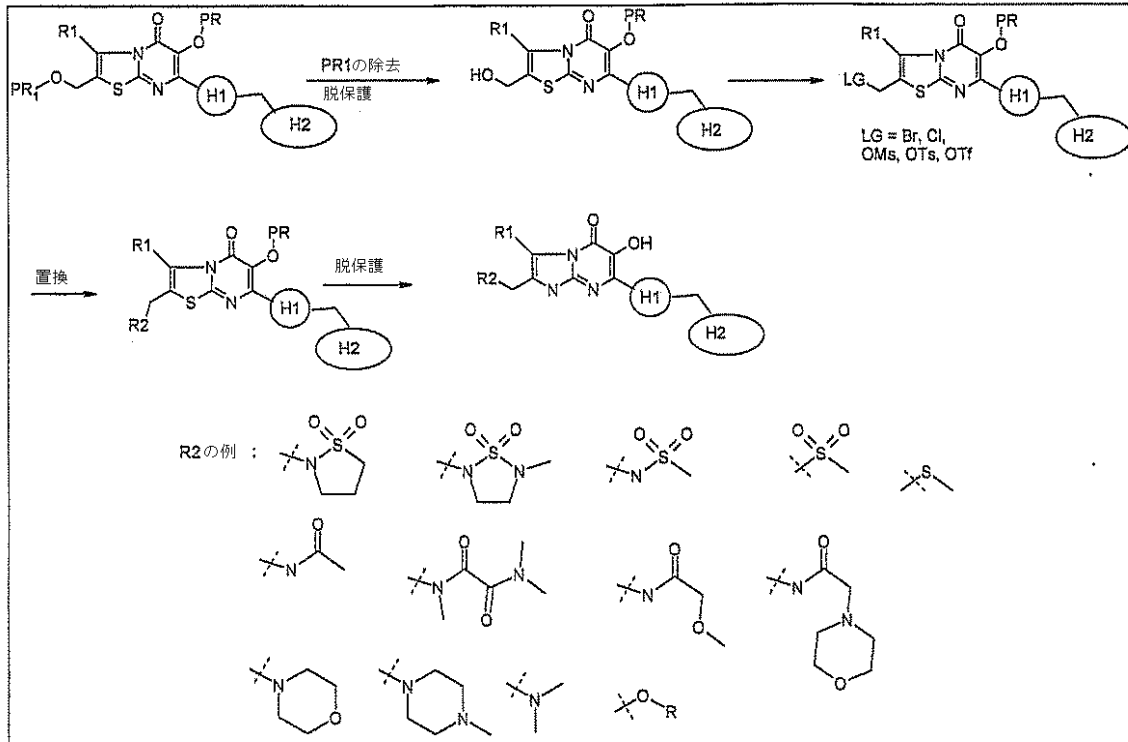
反応工程式17：チアゾール例の誘導体化：2位におけるバリエーション

10

20

30

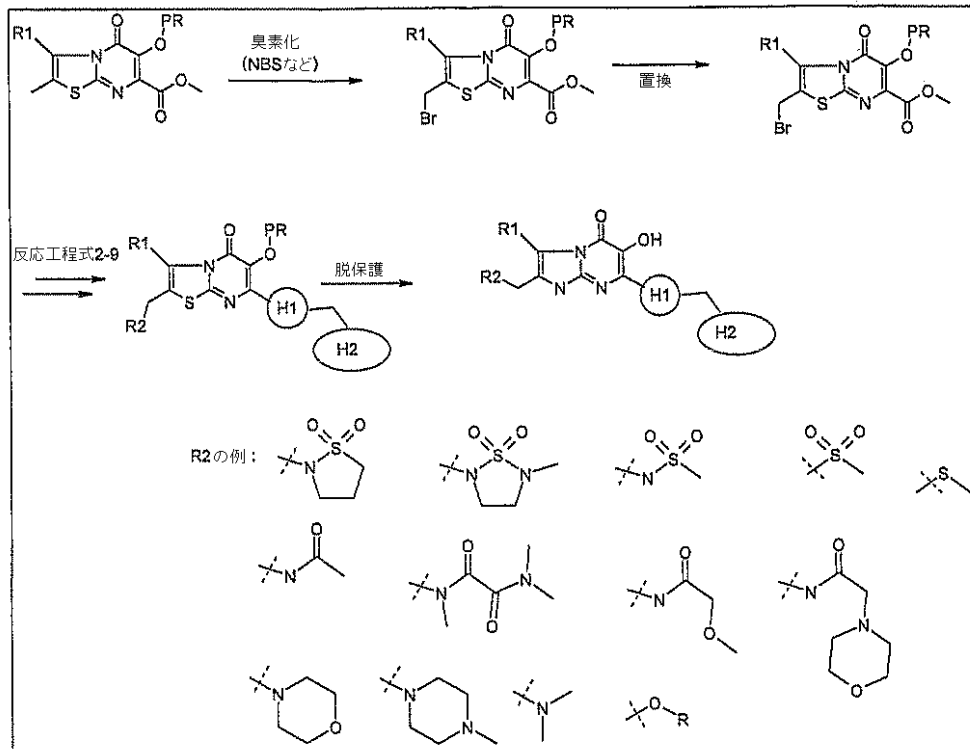
【化17】



【0081】

反応工程式18：チアゾール化合物2位の誘導体化

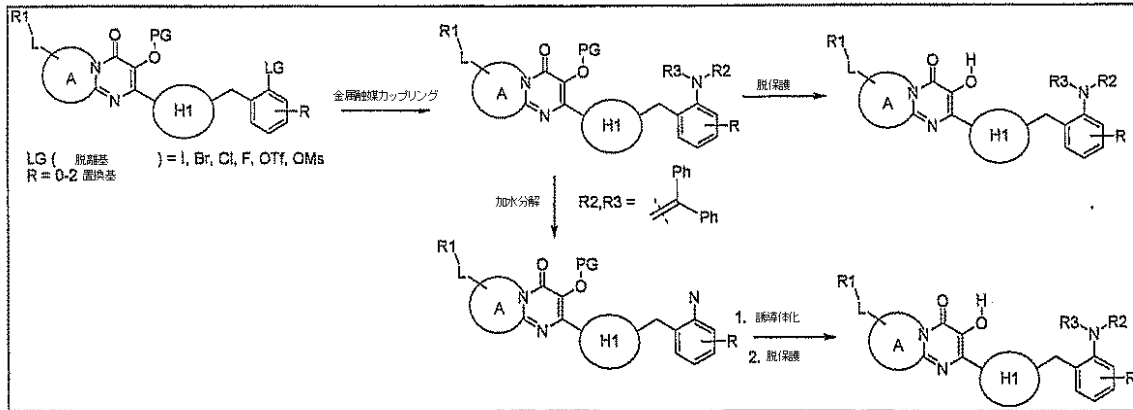
【化18】



【0082】

反応工程式19：芳香族環の誘導体化：R2R3NHとの金属触媒カップリング

【化19】

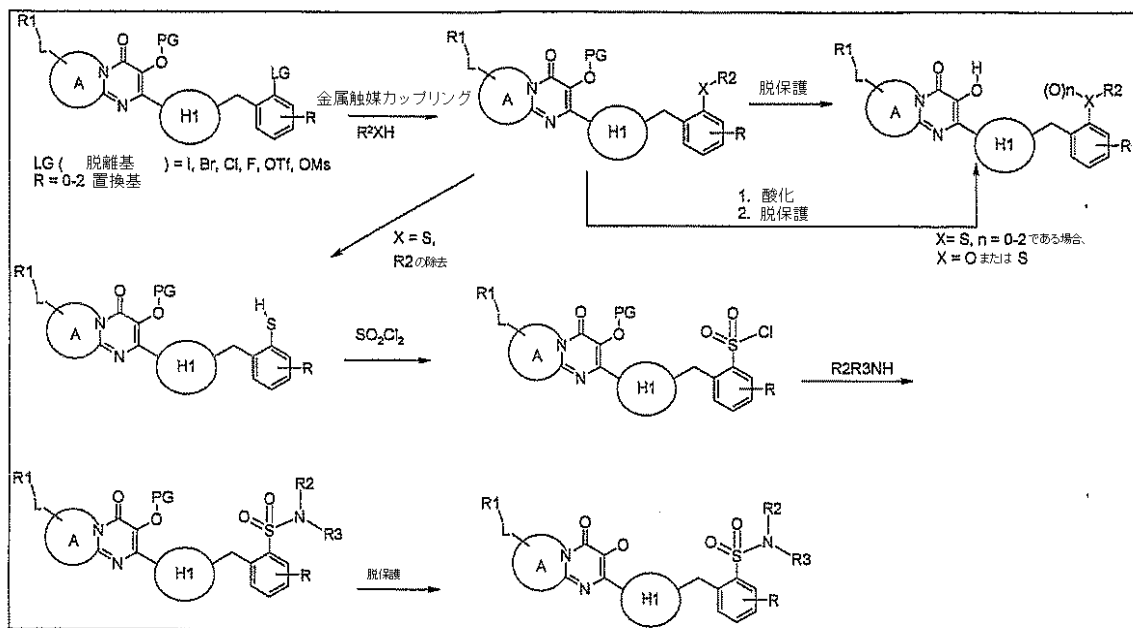


10

【0083】

反応工程式20：芳香族環の誘導体化：R2XHとの金属触媒カップリング

【化20】



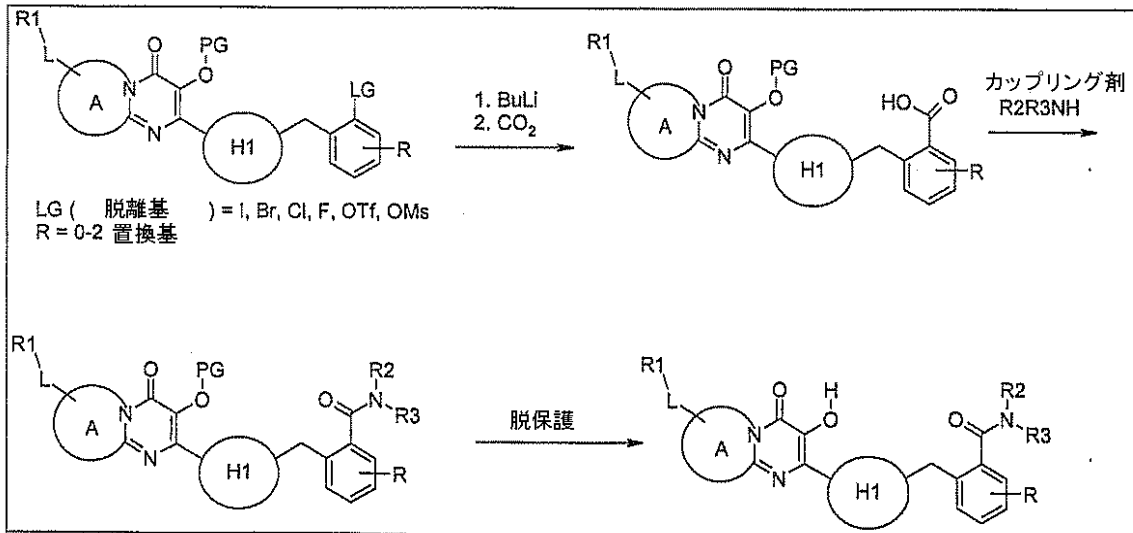
20

30

【0084】

反応工程式21：芳香族環の誘導体化：CO2との金属触媒カップリング

【化 2 1】

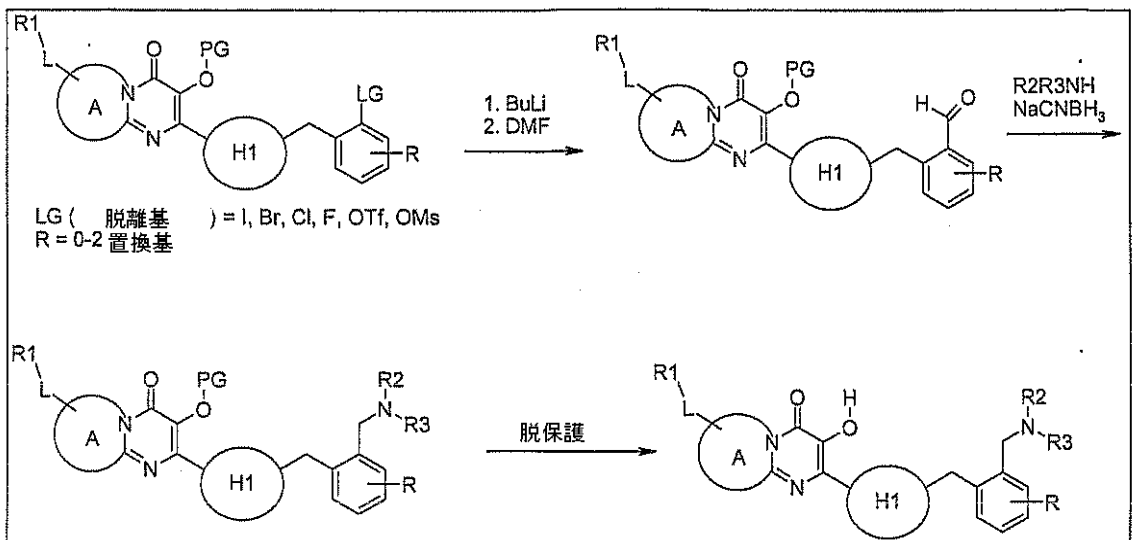


10

【0085】

反応工程式22：芳香族環の誘導体化：DMFとの金属触媒カップリング

【化 2 2】



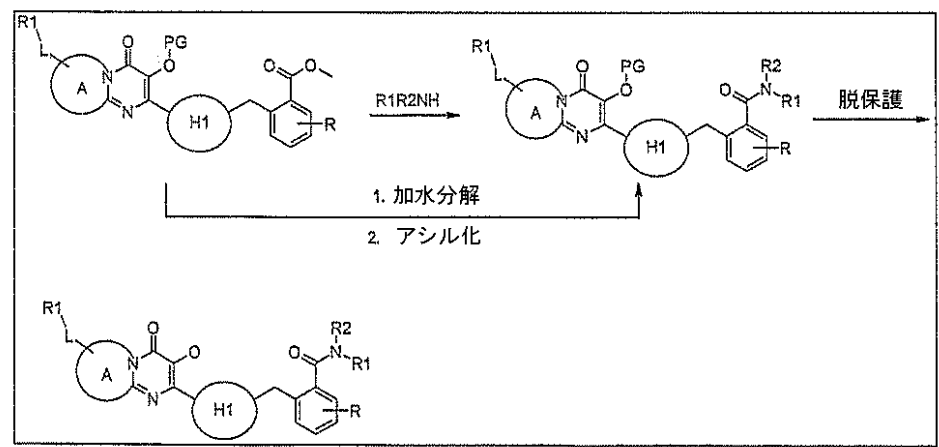
20

30

【0086】

反応工程式23：芳香族環の誘導体化：オルト位におけるアミド形成

【化 2 3】



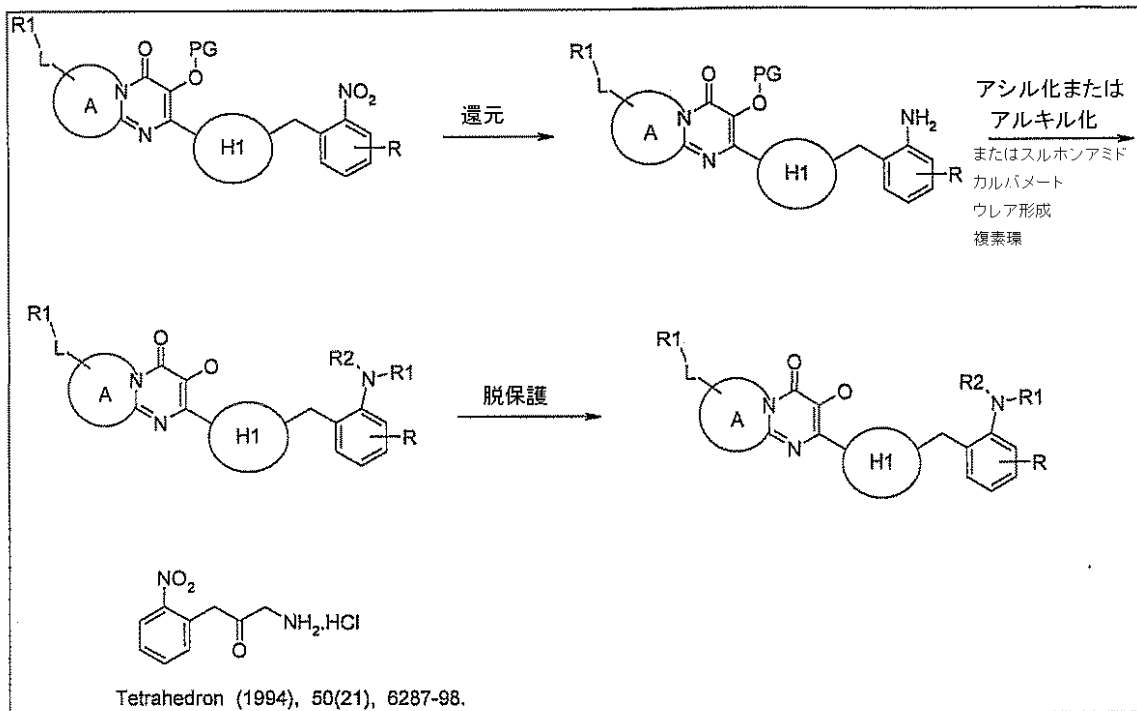
40

50

【0087】

反応工程式24：芳香族環の誘導体化：オルト位におけるアミン

【化24】



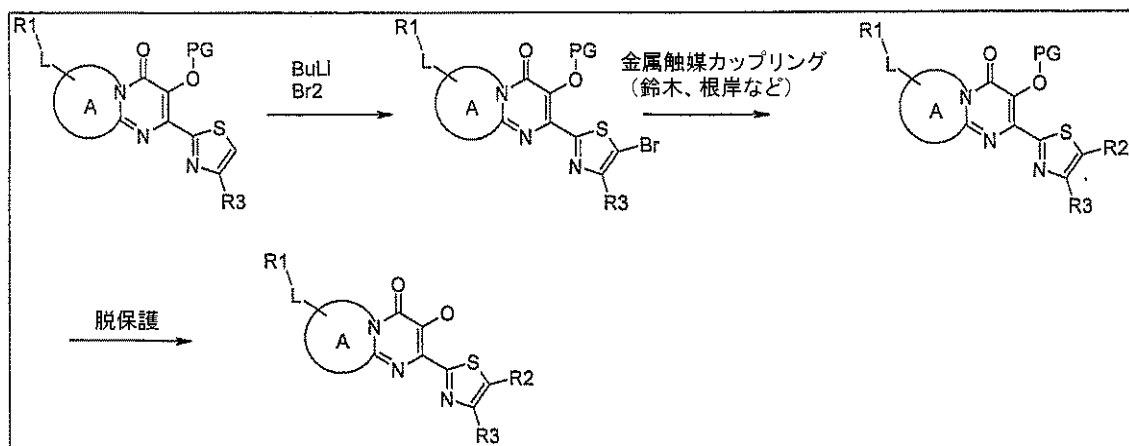
10

20

【0088】

反応工程式25：カップリングによるチアゾールの誘導体化

【化25】



30

【0089】

2. 合成例

HPLC条件

すべてのHPLC測定は、Varian ProStar Systemで行った。

カラム：Waters Symmetry（登録商標）C18カラム (Part No WAT045905)、25℃にて、流速1 mL/分、254 nmにおけるスペクトル測定

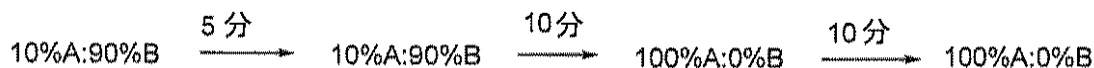
緩衝液：

緩衝液A：100%アセトニトリル、緩衝液B：0.1%水性TFA

勾配：(直線勾配、曲線番号6)

40

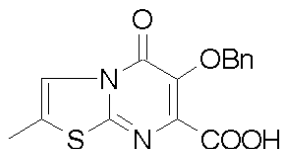
【数 1】



【実施例 1】

【0090】

6-ベンジルオキシ-2-メチル-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸の製造



10

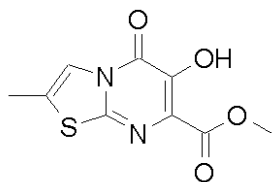
出発物質として実施例1(a)にしたがって製造された6-ヒドロキシ-2-メチル-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルを用い、PCT/AU2007/001980の実施例8.1-8.2に記載の方法を適合させることにより、標記化合物を製造した。

^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) 2.43 (d、 J = 1.5 Hz、3H)、5.09 (s、2H)、7.31-7.45 (m、5H)、7.93 (q、 J = 1.5 Hz、1H)、13.73 (s、1H)

MS (ESI $^-$) m/z 315 (M-1)

実施例1(a)：6-ヒドロキシ-2-メチル-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの製造

20



2-アミノ-5-メチルチアゾール(11.7 g、103 mmol)、DAF(29.5 g、114 mmol)およびp-TsOH(3.1 g、16 mmol)を合わせ、120℃にて4時間加熱した。室温まで冷却した後、EA(20 ml)を加え、2分間音波処理した。固体を濾過により集め、冷メタノールで洗浄し、減圧乾燥して、チアゾールコア(10 g、yield 40 %)を得た。

30

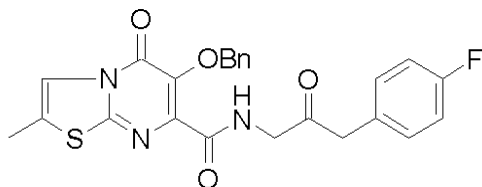
^1H NMR(300 MHz、DMSO- d_6) δ 2.41(d、 J = 1.5 Hz、3H)、3.84(s、3H)、7.81(q、 J = 1.4 Hz、1H)、10.14-10.29(brs、1H)。

MS(ESI $^+$) m/z 263(M+23)

【実施例 2】

【0091】

6-ベンジルオキシ-2-メチル-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 [3-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-プロピル]-アミドの製造



40

THF(10 ml)中の実施例1(2.4mmol)の生成物の溶液に、化合物1-アミノ-3-(4-フルオロ-フェニル)-プロパン-2-オン塩酸塩(1.0 g、4.9mmol)、EDCI.HCl(560mg、2.9mmol)、HOBt(400mg、2.9mmol)およびTEA(1g、9.9mmol)を室温にて連続的に加えた。混合物を一夜攪拌した後、飽和重炭酸ナトリウムを加え、次いで、酢酸エチルで抽出した。抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、次いで、乾燥(硫酸ナトリウム)した。カラムクロマトグラフィーにより生成物を精製して、所望生成物を得た。

^1H NMR(300 MHz、DMSO- d_6) 2.45(d、 J = 1.5 Hz、3H)、3.84(s、2H)、4.19(d、 J = 5.9 Hz

50

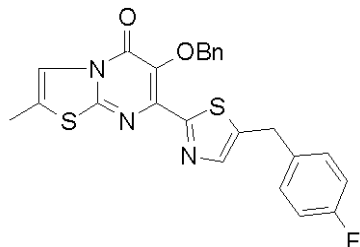
、2H)、5.09(s、2H)、7.14(t、J= 9.0 Hz、2H)、7.22(dd、J= 5.6、8.8 Hz、2H)、7.28-7.38(m、3H)、7.48(dd、J= 2.1、7.6 Hz、2H)、7.93(q、J= 1.5 Hz、1H)、8.74(t、J= 5.7 Hz、1H)

MS(ESI⁺) m/z 464(M-1)

【実施例 3】

【0092】

6-ベンジルオキシ-7-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-2-メチル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オンの製造



10

実施例1からの生成物(0.23 mmol)およびラウエッソン試薬(120 mg、0.3 mmol)をトルエン(10 mL)と混合し、12時間還流した。反応混合物を減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーに付して、所望のチアゾール生成物を得た。

¹H NMR(300 MHz、DMSO-d⁶) 2.44(d、J= 1.5 Hz、3H)、4.25(s、2H)、5.18(s、2H)、7.17(t、J= 8.9 Hz、2H)、7.30-7.40(m、5H)、7.46 -7.52(m、2H)、7.87(s、1H)、7.89(q、J= 1.6 Hz、1H)。

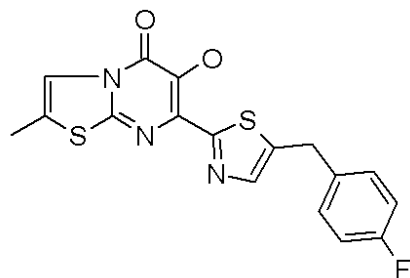
20

MS(ESI⁺) m/z 486(M+23)

【実施例 4】

【0093】

7-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-メチル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オンの製造



30

CH₂Cl₂(4 mL)中の実施例3の生成物(0.135mmol)の溶液に、FeCl₃(66 mg、0.402 mmol)を室温にて加えた。混合物を室温にて2時間攪拌した後、CH₂Cl₂を減圧蒸発し、酢酸エチル(30 mL)を加えた。次いで、混合物を1N HCl(10 mL)、H₂O(10mL)および食塩水(10 mL)で連続的に洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、約1 mLに濃縮した。得られる固体を濾過により集め、冷酢酸エチル(2-3mL)で洗浄して、所望の生成物を得た。

¹H NMR(300 MHz、DMSO-d⁶) 2.40(d、J= 1.5 Hz、3H)、4.29(s、2H)、7.17(t、J= 8.8 Hz、2H)、7.38(dd、J= 5.6、8.6 Hz、2H)、7.81(q、J= 1.4 Hz、1H)、7.91(s、1H)、11.34(s、1H)

40

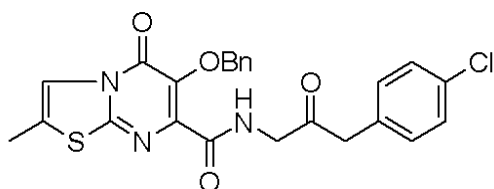
MS(ESI⁺) m/z 396(M+23)

HPLC 94.2 %

【実施例 5】

【0094】

6-ベンジルオキシ-2-メチル-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-ba]ピリミジン-7-カルボン酸[3-(4-クロロ-フェニル)-2-オキソ-プロピル]-アミドの製造



実施例1の生成物および1-アミノ-3-(4-クロロ-フェニル)-プロパン-2-オン塩酸塩を用い、実施例2の方法にしたがって製造した。

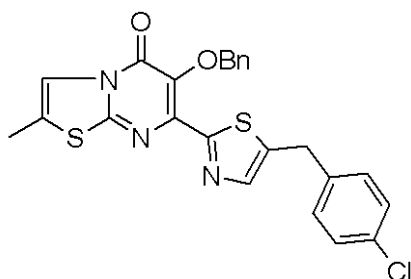
^1H NMR(300 MHz、DMSO- d_6) 2.45(d、 J = 1.5 Hz、3H)、3.86(s、2H)、4.19(d、 J = 5.7 Hz、2H)、5.09(s、2H)、7.22(d、 J = 8.5 Hz、2H)、7.29-7.41(m、5H)、7.48(dd、 J = 2.2、7.5 Hz、2H)、7.93(q、 J = 1.5 Hz、1H)、8.75(t、 J = 5.7 Hz、1H)

MS(ESI $^-$) m/z 480(M-1)

【実施例6】

【0095】

-ベンジルオキシ-7-[5-(4-クロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-2-メチル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オンの製造6



20

実施例5の生成物を用い、実施例3の方法にしたがって製造した。

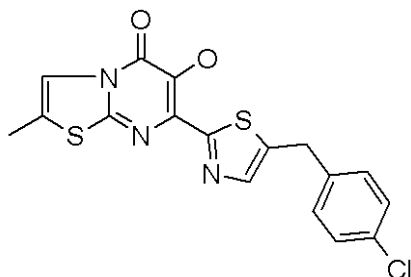
^1H NMR(300 MHz、DMSO- d_6) 2.44(d、 J = 1.5 Hz、3H)、4.26(s、2H)、5.18(s、2H)、7.30-7.36(m、5H)、7.41(d、 J = 8.8 Hz、2H)、7.45-7.53(m、2H)、7.87-7.92(m、2H)

MS(ESI $^+$) m/z 502(M+23)

【実施例7】

【0096】

7-[5-(4-クロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-メチル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オンの製造



40

実施例6の生成物を用い、実施例4の方法にしたがって製造した。

^1H NMR(300 MHz、DMSO- d_6) 2.40(d、 J = 1.5 Hz、3H)、4.30(s、2H)、7.33-7.44(m、4H)、7.82(q、 J = 1.5 Hz、1H)、7.92(t、 J = 0.8 Hz、1H)、11.33(s、1H)

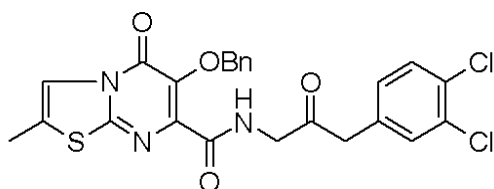
MS(ESI $^+$) m/z 390(M+1)

HPLC 93.3 %

【実施例8】

【0097】

6-ベンジルオキシ-2-メチル-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 [3-(3,4-dichloro-フェニル)-2-オキソ-プロピル]-アミドの製造



を用い、の方法にしたがって製造した。

Adapted from 実施例2 using 実施例1の生成物および1-アミノ-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-プロパン-2-オン塩酸塩。

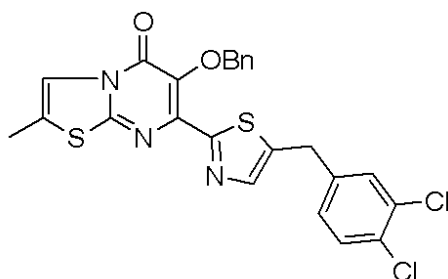
^1H NMR(300 MHz、DMSO- d_6) 2.45(d、J= 1.4 Hz、3H)、3.89(s、2H)、4.20(d、J= 5.6 Hz、2H)、5.09(s、2H)、7.18(dd、J= 2.1、8.1Hz、1H)、7.28-7.38(m、3H)、7.44-7.52(m、3H)、7.57(d、J= 8.3 Hz、1H)、7.93(q、J= 1.5 Hz、1H)、8.77(t、J= 5.6 Hz、1H)。

MS(ESI $^-$) m/z 514(M-1)

【実施例 9】

【0098】

6-ベンジルオキシ-7-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-2-メチル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オンの製造



実施例8の生成物を用い、実施例3の方法にしたがって製造した。

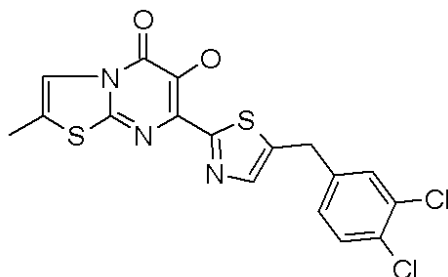
^1H NMR(300 MHz、DMSO- d_6) 2.44(d、J= 1.5 Hz、3H)、4.28(s、2H)、5.18(s、2H)、7.27-7.37(m、4H)、7.45-7.51(m、2H)、7.59-7.63(m、2H)、7.89(q、J= 1.4 Hz、1H)、7.90(t、J= 0.8 Hz、1H)。

MS(ESI $^+$) m/z 536(M+23)

【実施例 10】

【0099】

7-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-メチル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オンの製造



実施例9の生成物を用い、実施例4の方法にしたがって製造した。

^1H NMR(300 MHz、DMSO- d_6) 2.41(d、J= 1.5 Hz、3H)、4.33(s、2H)、7.35(dd、J= 1.9、8.2 Hz、1H)、7.61(d、J= 8.2 Hz、1H)、7.66(d、J= 1.9 Hz、1H)、7.82(q、J= 1.4 Hz、1H)、7.95(s、1H)、11.32(s、1H)

MS(ESI $^+$) m/z 424(M+1)

HPLC 95.1 %

【実施例 11】

【0100】

10

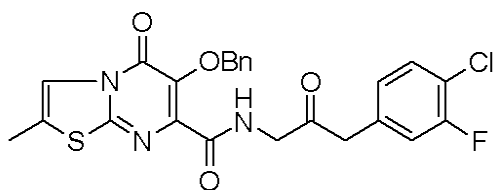
20

30

40

50

6-ベンジルオキシ-7-[5-(4-クロロ-3-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-2-メチル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オンの製造



実施例1および実施例18の生成物を用い、実施例2の方法にしたがって製造した。

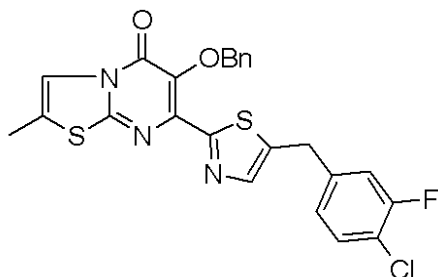
^1H NMR(300 MHz、DMSO- d_6) 2.45(d、 J = 1.5 Hz、3H)、3.89(s、2H)、4.20(d、 J = 5.8 Hz、2H)、5.09(s、2H)、7.06(dd、 J = 1.3、8.3 Hz、1H)、7.25(dd、 J = 1.9、10.5 Hz、1H)、7.29-7.39(m、3H)、7.44-7.56(m、3H)、7.93(q、 J = 1.6 Hz、1H)、8.78(t、 J = 5.6 Hz、1H)。

MS(ESI $^-$) m/z 498(M-1)

【実施例 1 2】

【0 1 0 1】

-ベンジルオキシ-2-メチル-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 [3-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-プロピル]-アミドの製造6



実施例11の生成物を用い、実施例3の方法にしたがって製造した。

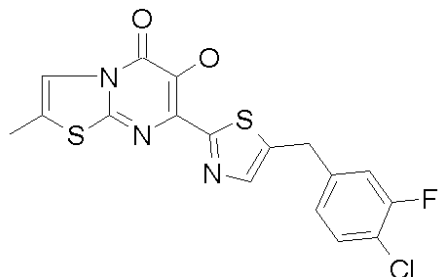
^1H NMR(300 MHz、DMSO- d_6) 2.44(d、 J = 1.3 Hz、3H)、4.29(s、2H)、5.19(s、2H)、7.18(dd、 J = 1.6、8.4 Hz、1H)、7.30-7.36(m、3H)、7.40(dd、 J = 1.8、10.4 Hz、1H)、7.45-7.51(m、2H)、7.56(t、 J = 8.1 Hz、1H)、7.87-7.92(m、2H)

MS(ESI $^+$) m/z 520(M+23)

【実施例 1 3】

【0 1 0 2】

7-[5-(4-クロロ-3-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-2-メチル-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オンの製造



実施例12の生成物を用い、実施例4の方法にしたがって製造した。

^1H NMR(300 MHz、DMSO- d_6) 2.41(d、 J = 1.5 Hz、3H)、4.33(s、2H)、7.22(dd、 J = 1.9、8.0 Hz、1H)、7.44(dd、 J = 2.0、10.6 Hz、1H)、7.57(t、 J = 8.1 Hz、1H)、7.82(q、 J = 1.5 Hz、1H)、7.95(s、1H)、11.33(s、1H)。

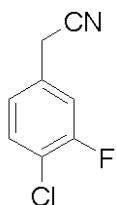
MS(ESI $^+$) m/z 430(M+23)

HPLC 94.6 %

【実施例 1 4】

【0103】

(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-アセトニトリルの製造



無水エタノール(40 ml)中の4-クロロ-3-フルオロベンジルブロミド(10g、44.8mmol)の沸騰溶液に、水(6ml)中のシアン化カリウム(2.9g、44.8mmol)の溶液を加えた。混合物を1.5時間還流し、次いで、大部分のエタノールを減圧留去し、冷却した残渣を水に注ぎ入れた。溶液をエーテルで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮乾固して、標記生成物(7.8g、93%収率)を得た。

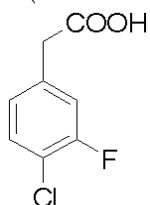
^1H NMR(300 MHz、DMSO- d_6) 4.09(s, 2H)、7.25(ddd, J = 0.8、2.0、8.2 Hz、1H)、7.43(d, J = 2.0、10.0 Hz、1H)、7.64(t, J =8.2 Hz、1H)。

MS(ESI $^-$) m/z 168(M-1)

【実施例15】

【0104】

(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-酢酸の製造



実施例14の生成物(7.8g、0.046 mol)、水(7.5 ml)、濃硫酸(7.5ml)および酢酸(7.5ml)の混合物を2時間加熱還流した。室温まで冷却した後、混合物を氷水に注ぎ入れた。得られる固体を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄して、標記生成物(6.8g、79%)を得た。

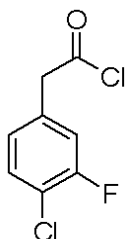
^1H NMR(300 MHz、DMSO- d_6) 3.64(s, 2H)、7.14(ddd, J = 0.6、2.1、8.2 Hz、1H)、7.34(d, J = 2.1、10.6 Hz、1H)、7.52(t, J =8.1 Hz、1H)。

MS(ESI $^-$) m/z 187(M-1)

【実施例16】

【0105】

(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-アセチルクロリドの製造



実施例15の生成物(4.9g、26mmol)および塩化チオニル(50 ml)の混合物を3時間還流した。次いで、塩化チオニルを減圧除去した。残渣を再度減圧蒸留して、粗標記塩化アシルを得、これを直接次のステップの反応に用いた(3.2g、60%収率)。

【実施例17】

【0106】

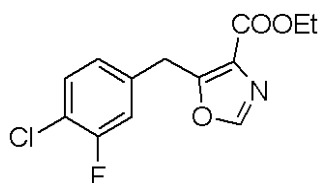
5-(4-クロロ-3-フルオロ-ベンジル)-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステルの製造

10

20

30

40



THF(50 ml)中のカリウムtert-ブトキシド(3.5g、31.25mmol)の溶液に、イソシアノ酢酸エチル(3.5g、31.25mmol)を5℃にて滴下した。45分間攪拌した後、実施例16の生成物(3.2 g、15.5mmol)を滴下した。次いで、混合物を室温にて一夜攪拌した。反応混合物を濾過し、路液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EA=5/1)により精製して、標記化合物(2.5g、67.7収率)を得た。

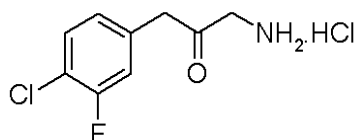
^1H NMR(300 MHz、DMSO- d_6) 1.29(t、J= 7.1 Hz、3H)、4.30(q、J= 7.1 Hz、2H)、4.41(s、2H)、7.11(ddd、J= 0.6、2.1、8.3 Hz、1H)、7.34(dd、J= 2.0、10.4 Hz、1H)、7.54(t、J= 8.1 Hz、1H)、8.40(s、1H)。

MS(ESI $^+$) m/z 306(M+23)

【実施例 18】

【0107】

1-アミノ-3-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-プロパン-2-オン塩酸塩の製造



実施例17の生成物(2.5g、10.53mmol)と塩酸(6 mol/l、30 ml)の混合物を約3時間還流し、次いで、室温まで冷却した。固体を濾過により集め、EAで洗浄し、乾燥して、標記生成物(1.7g、81%)を得た。

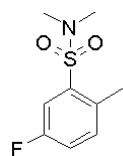
^1H NMR(300 MHz、DMSO- d_6) 3.96(s、2H)、4.03(s、2H)、7.10(dd、J= 1.9、8.2 Hz、1H)、7.29(d、J= 1.9、10.4 Hz、1H)、7.56(t、J= 8.1 Hz、1H)、8.15-8.42(brs、3H)。

MS(ESI $^+$) m/z 202(M+1)

【実施例 19】

【0108】

5-フルオロ-2,N,N-トリメチル-ベンゼンスルホンアミドの製造

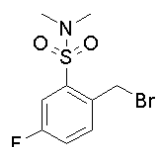


THF(18 mL)中の5-フルオロ-2-メチルベンゼンスルホニルクロリド(2.1 mL、14.3 mmol)およびメタノール(18 mL)中の2 M ジメチルアミンの混合物を室温にて0.5時間攪拌した。得られる混合物を減圧濃縮して、粗生成物を白色固体トム色油状物の混合物で得た。粗生成物をカラム(30% EtOAc/ヘキサン)で精製して、標記化合物を無色油状物で得た(3.09 g、99%収率)。

【実施例 20】

【0109】

2-ブロモメチル-5-フルオロ-N,N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミドの製造



DCE(40 mL)中の実施例19の生成物(3g、13.8 mmol)の溶液に、n-ブロモスクシンアミド(

10

20

30

40

50

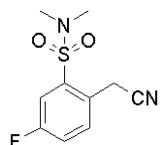
2.8g、15.19 mmol)を加え、80℃にて分間攪拌した後、AIBN(300mg、0.016mmol)を加え、80℃にて5時間加熱した(95% 変換)。反応混合物を減圧濃縮して、粗生成物を黄色固体で得た。粗生成物をカラム(10-20% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、標記生成物(50%収率)を得た。

MS(ESI⁺) m/z 296、298 Br [M+H⁺]

【実施例 2 1】

【0 1 1 0】

2-シアノメチル-5-フルオロ-N,N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミドの製造



10

DMF:H₂O(3mL:2mL)中の実施例20の生成物(純度~90%、729mg、2.46 mmol)およびシアニ化ナトリウム(362mg、7.4 mmol)の混合物を室温にて一夜攪拌した。得られる混合物に飽和NaHCO₃(12 mL)を加えて反応を停止し、酢酸エチル(3x30 mL)で抽出した。抽出物を合わせ、飽和NaCl(2x30 mL)および水(2x30 mL)で洗浄した。有機層を分離し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)し、減圧濃縮して、標記生成物を無色油状物で得た(503mg、85%収率)。

¹H NMR CDCl₃、300 MHz : δ 2.86(s, 6H、-N(CH₃)₂)、4.19(s, 2H、-CH₂C≡N)、7.35(m、1H、ArH)、7.69(m, 2H、ArH)。

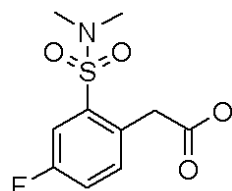
20

MS(ESI⁺) m/z 243 [M+H⁺]、265 [M+Na⁺]

【実施例 2 2】

【0 1 1 1】

(2-ジメチルスulfamoyl-4-フルオロ-フェニル)-酢酸の製造



30

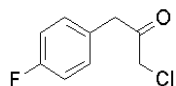
4M HClジオキサン溶液(14 mL)中の実施例33の生成物(300mg、1.24mmol)の溶液を40℃にて2時間加熱した。反応混合物を減圧濃縮して、標記化合物を黄色油状物で得た、さらに精製することなく用いた。

MS(ESI⁺) m/z 261 [M⁺]

【実施例 2 3】

【0 1 1 2】

1-クロロ-3-(4-フルオロ-フェニル)-プロパン-2-オンの製造



40

1. ジエチルエーテル(15mL)中の4-フルオロ-フェニルアセチルクロリド(14.07 mmol、2.43g)の冷溶液(0℃)に、ジエチルエーテル(16 mL)中の新たに蒸留したジアゾメタンの冷溶液を加え、0℃にて15分間攪拌し、次いで、室温にて15分間攪拌した。得られるジアゾケトンの混合物をさらに精製することなく次のステップに用いた(質量分析にて確認)。

【0 1 1 3】

2. 上記ジアゾケトンの溶液(ジエチルエーテル中)の三分の一をに冷却し、ジオキサン(3 mL)中の4M HClを加え、-30℃にて0.5時間攪拌し、次いで、室温にて0.5時間攪拌した。反応混合物に水(20 mL)を加えて反応を停止し、酢酸エチル(30 mL)で抽出した。有機層を分離し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)し、減圧濃縮して、粗生成物をわずかに黄色の固体

50

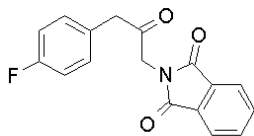
で得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(15-20 % EtOAc/ヘキサン)により精製して、標記化合物を $R_f=0.016$ (200 mg、19%収率)で得た。

^1H NMR: CDCl_3 、300 MHz : δ 3.88(s、2H、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$)、4.11(s、2H、 $-\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})$)、7.04(t、 $J=8.7$ Hz、2H、ArH)、7.20(t、dd=4.8、8.8 Hz、2H、ArH)。

【実施例 24】

【0114】

2-[3-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-プロピル]-イソインドール-1,3-ジオンの製造



10

DMF(1 mL)中の実施例23の生成物(85 mg、0.45mmol)の溶液に、窒素雰囲気下、フタルアミドのカリウム塩(96mg、0.52 mmol)を加えた。得られる混合物を室温にて1時間攪拌した。反応混合物に氷と水の混合物を加えて反応を停止し、濾過した。わずかにピンク色の固体を水で洗浄して、標記化合物を白色生成物(79 mg、62%収率)で得た。

^1H NMR CDCl_3 、300 MHz : δ 3.82(s、2H、 $-\text{CH}_2\text{N}-$)、4.51(s、2H、 $-\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})$)、7.04(m、2H、ArHF)、7.23(m、2H、ArHF)、7.74(m、2H、ArH)、7.86(m、2H、ArH)。

MS(ESI $^+$) m/z 298 [$\text{M}+\text{H}^+$]

【0115】

20

3. 生物学の実施例

野生型および突然変異インテグラーゼおよびHIV-sに対する選択された実施例の活性
フェノスクリーンアッセイ

モノグラム・バイオサイエンスのフェノスクリーン (PhenoScreen) アッセイにより、さまざまなHIV変異体に対する活性についてインテグラーゼ阻害剤を評価することができる。このアッセイは、2つのDNA構築物から作られたウイルスを用いる；1つは、HIV LTR、gagおよびpol領域ならびにウイルスエンベロープ遺伝子の代わりにルシフェラーゼリポーター遺伝子を含む；2つめのDNA構築物は、偽型ビリオンに必要であり、それらが標的細胞に侵入できるようにする両栄養性マウス白血病ウイルス(A-MLV)のエンベロープ遺伝子を含む。293Tなどの産生細胞株へのトランスフェクションによってこれらの構築物を用いて生成されたウイルスは、1回の感染のみが可能である。組込みイベントの成功は、感染後48時間のルシフェラーゼ発現レベルに直接比例する。

30

【0116】

それらのインハウス組込み阻害剤をスクリーニングするためにアベキサ・リミテッドによって選ばれたウイルス変異体は、文献に公表されている多くの既知の組込み阻害剤に対する耐性を付与することが知られているウイルスインテグラーゼ酵素内の突然変異からなる。特に、インテグラーゼにおけるQ148H/G140S二重突然変異およびインテグラーゼにおけるN155H/E92Q二重突然変異を含むウイルス変異体は、アイセントレス(ラルテグラビル、MK-0518)での治療が効かなくなっている患者で生じることがわかっている2つのより一般的なウイルスを提供する。

40

【0117】

インハウスIN-スクリーンアッセイ

フェノスクリーンアッセイと同様に、アベキサのIN-スクリーンアッセイは、感染後58時間のリポーター遺伝子発現に依存している。しかし、モノグラム・バイオサイエンスが開発したフェノスクリーンアッセイとは対照的に、アベキサのアッセイは、293T細胞のトランスフェクションによって産生された全長の複製可能なHIVおよびTAT-依存性HIV LTRプロモーターのコントロール下で β ガラクトシダーゼを含む構築物で安定にトランスフェクトされた標的細胞を用いる。ウイルス感染(感染の多重度0.1にて)および組込みが成功すると、ウイルスのTatタンパク質が、新たに組み込まれたプロウイルスから産生され、次いで、プロウイルスが、 β ガラクトシダーゼリポーター遺伝子の発現を転写活性化するこ

50

とができる。次いで、使用説明書にしたがって市販のGalactoStarキット(アプライド・バイオシステムズ)を用い、細胞集団においてβガラクトシダーゼの発現を測定する。

【0118】

突然変異酵素

HIVインテグラーゼを、部位特異的突然変異誘発法を用いて、HIV-1 gagおよびpol配列の大部分を含むシャトルベクター(pGEM)内で突然変異させて、公表されているインテグラーゼ阻害剤に対する耐性を付与すると発表されているインテグラーゼ配列を生成した。これらは、Q148Kなどの突然変異を包含するが、これに限定されるものではない。次いで、インテグラーゼコーディング領域をPCRに付して、細菌発現ベクターにクローニングした。配列分析によって、所望の突然変異の特異的導入を確認した。タンパク質を発現させ、精製し、鎖移転アッセイに用いた。

10

【0119】

鎖移転アッセイ(酵素アッセイ)

発表されたアッセイ(Ovendenら、Phytochemistry、2004 Dec ; 65(24) : 3255-9.)に類似した鎖移転アッセイを用いた。簡単に述べると、400 ngの酵素(野生型または薬物耐性突然変異)を試験されるべき化合物と混合し、30 nMの基質DNAとインキュベートする。基質DNAは、3'末端プロセッシングを受けたHIV DNA末端を模擬するように設計し、反対の鎖上に各基質がジゴキシゲニンまたはビオチンタグのいずれかを有するように、ジゴキシゲニン(DIG ; 5'-ACTGCTAGAGATTTTCCACACTGACTAAAAGGGTC-DIG-3')またはビオチン(5'-Bio-G ACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCA-3')でタグ付された、アニーリングされたU5 LTR配列オリゴヌクレオチドからなる。反応は、37℃にて1時間行う。鎖転移活性の結果として生成された生成物は、ストレプトアビジンプレートに結合し、抗DIGアルカリホスファターゼ複合体およびp-ニトロフェニルホスフェート基質によって検出される。

20

【0120】

フェノセンス(Phenosense)アッセイ

フェノセンスアッセイおよび酵素アッセイの両方は、いずれかの特定の化合物および酵素ペアについて実質的に同じ活性値を与える。したがって、1つのアッセイにおける1つの化合物の活性を、他のアッセイにおける第2の化合物の活性と直接比較することができる。

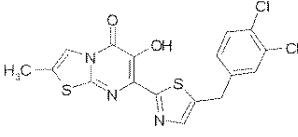
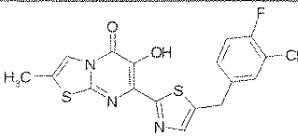
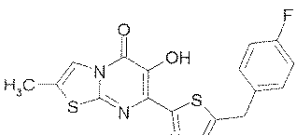
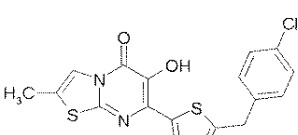
。

【0121】

30

第1表：野生型および突然変異インテグラーゼおよびHIV-sに対する選択された実施例の活性

【表 1】

化合物	フェノセンスアッセイ						酵素		
	WT	Y143R	E92Q N155H	G140S Q148H	T125K F121Y	T66I S153Y	WT	E92Q/ N155H	G140S/ Q148H
 実施例 10							+++	++	+++
 実施例 13							+++	++	++
 実施例 4							++++	+++	++++
 実施例 7							+++	++	+

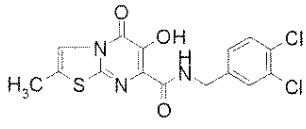
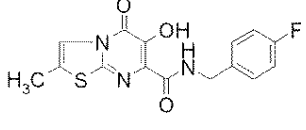
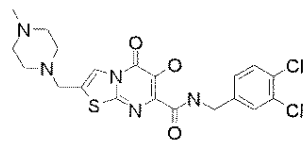
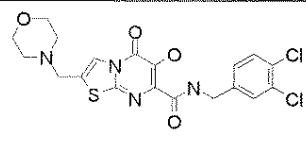
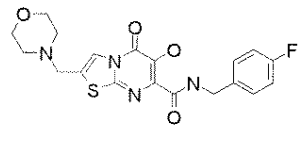
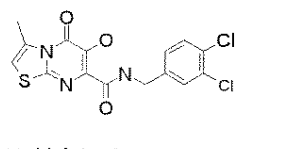
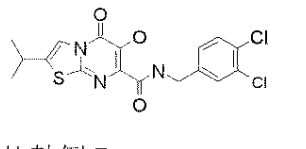
【 0 1 2 2 】

10

20

30

【表 2】

 比較例 1 ^a							+++		
 比較例 2b							++		
 比較例 3c	+++	+++	+	+	+	++	+++		
 比較例 4d	+++	+++	+	+	+	+	+++		
 比較例 5e	++	++	+	+	+	+	++		
 比較例 6f	+++	+++	+	+	+	+	+++		
 比較例 7g	+++	+++	+	+	+	++	+++		

【0123】

+++は、0.001 μ M $\sim$ 1 μ Mの値を示す。++は、1 μ M $\sim$ 10 μ Mの値を示す。+は、10 μ Mより大きい値を示す。

a 国際特許出願番号PCT/AU2007/001980の実施例17.4

b 国際特許出願番号PCT/AU2007/001980の実施例17.3

c 国際特許出願番号PCT/AU2007/001980の実施例17.7.6

d 国際特許出願番号PCT/AU2007/001980の実施例17.7.2

e 国際特許出願番号PCT/AU2007/001980の実施例17.7.1

f 国際特許出願番号PCT/AU2007/001980の実施例17.5

g 国際特許出願番号PCT/AU2007/001980の実施例17.6

【0124】

10

20

30

40

50

上記の結果は、本発明化合物が、HIVインテグラーゼ突然変異に対して、本発明化合物とは異なるアベキサ・リミテッド名義の国際特許出願番号PCT/AU2007/001980に記載の類縁体よりも優れた活性プロフィールをもつことを示している。

【0125】

本明細書中、用語「含む (comprise)」または「含む (comprises)」もしくは「含む (comprising)」などの変形は、規定の要素、整数もしくは工程または要素、整数もしくは工程の群を包含するものであると理解されるが、任意の他の要素、整数もしくは工程または要素、整数もしくは工程の群を排除するものではない。

【0126】

本明細書記載のすべての刊行物は、本明細書に引用される。本明細書に包含されるこれらの文書、法令、物質、装置、論文などの議論も本発明の内容の提供の目的のためのみである。任意のまたは全部のこれらの項目が先行技術の一部を形成するか、または本出願の各特許請求の範囲の優先日前にいずれかにて存在したような本発明と関連のある分野における一般的知識であるという認識としてみなされるべきではない。

10

【0127】

広く記載される発明の精神または範囲から逸脱しないで、多くの変形および／または改変が具体的態様に示される発明になしうことは当業者により理解されよう。それゆえ本具体的態様は、すべての面において例示であるが限定的でないものと見なされる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 31/18

- (72)発明者 ジョン・ジョセフ・デッドマン
オーストラリア3053ビクトリア州カールトン、ケイ・ストリート114番
- (72)発明者 エリック・デイル・ジョーンズ
オーストラリア3165ビクトリア州ベントリー・イースト、ビクター・ロード18番
- (72)発明者 ジャン・ターン・レ
オーストラリア3107ビクトリア州ロウアー・テンブルストウ、エリック・アベニュー40番
- (72)発明者 デイビッド・イアン・ローズ
オーストラリア3081ビクトリア州ハイデルバーグ・ハイツ、マートル・ストリート15番
- (72)発明者 ネーラナト・ティエント
オーストラリア3144ビクトリア州マルバーン、ワトルツリー・ロード30/158-160
- (72)発明者 ニコラス・アンドリュウ・バン・デ・グラフ
オーストラリア3181ビクトリア州ブララン、ラーノック・ストリート10番
- (72)発明者 リサ・ジェーン・ウィンフィールド
英国エヌアール18・0ジェイジェイ、ノーフォーク、ワイモンダム、タトルス・レイン124番

審査官 谷尾 忍

- (56)参考文献 特許第5208962 (JP, B2)
特表2011-526248 (JP, A)
特表2011-526247 (JP, A)
国際公開第2005/061490 (WO, A1)
特表2005-511543 (JP, A)
特開昭58-018391 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 5 1 3 / 0 4
A 6 1 K 3 1 / 5 1 9
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7
CAplus/REGISTRY (STN)