

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5036543号
(P5036543)

(45) 発行日 平成24年9月26日 (2012. 9. 26)

(24) 登録日 平成24年7月13日 (2012. 7. 13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 235/24 (2006. 01)

C O 7 C 235/24 C S P C

C O 7 D 211/62 (2006. 01)

C O 7 D 211/62

C O 7 D 295/22 (2006. 01)

C O 7 D 295/22 Z

C O 7 D 307/33 (2006. 01)

C O 7 D 307/32 H

A 6 1 K 31/167 (2006. 01)

A 6 1 K 31/167

請求項の数 11 (全 64 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-533838 (P2007-533838)
(86) (22) 出願日 平成17年9月27日 (2005. 9. 27)
(65) 公表番号 特表2008-514650 (P2008-514650A)
(43) 公表日 平成20年5月8日 (2008. 5. 8)
(86) 国際出願番号 PCT/CA2005/001480
(87) 国際公開番号 W02006/034583
(87) 国際公開日 平成18年4月6日 (2006. 4. 6)
審査請求日 平成20年9月29日 (2008. 9. 29)
(31) 優先権主張番号 60/614, 576
(32) 優先日 平成16年9月30日 (2004. 9. 30)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 503385923
ベーリンガー インゲルハイム インター
ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
シュレンクテル ハフツング
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
ハイム アム ライン ビンガー シュト
ラーセ 1 7 3
(74) 代理人 100082005
弁理士 熊倉 禎男
(74) 代理人 100084009
弁理士 小川 信夫
(74) 代理人 100084663
弁理士 箱田 篤
(74) 代理人 100093300
弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

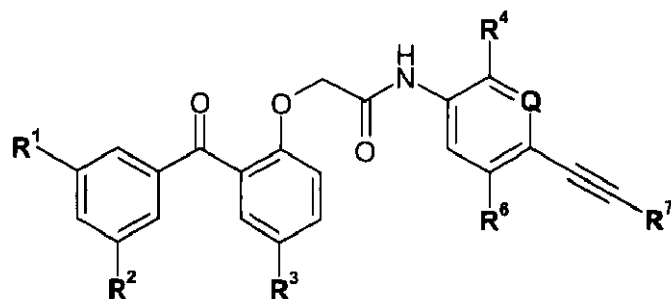
(54) 【発明の名称】 非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビターとしてのベンゾフェノンのアルキニル誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) の化合物、又はその塩若しくはエステル。

【化 1】



(I)

(式中、

R¹ 及び R² は、それぞれ独立に、H、ハロ、シアノ、(C₁₋₄) アルキル、(C₂₋₄) アルケニル、(C₂₋₄) アルキニル、(C₃₋₆) シクロアルキル、-O-(C₁₋₄) アルキル、-COO(C₁₋₄) アルキル、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄) アルキル及び -CON((C₁₋₄) アルキル)₂ から選択され (ここで、前記 (C₁₋₄) アルキルは、任意に、1、2 又は 3 個のハロ置換基で置換されていてもよく ; かつ前記 -O-(C₁₋₄) アルキルは、任意に -COO(C₁₋₄) アルキル又は 1、2 若しくは 3 個のハロ置換基で置換されていてもよく ; 但し、R¹ が H のときは R² は H でありえない) ;

R³は、H及びハロから選択され；

R⁴は、(C₁₋₄)アルキル、ハロ及びニトロから選択され；

Qは、N及びCR⁵から選択され（ここで、R⁵は、H及びハロから選択される）；

R⁶は、H及びハロから選択され；

R⁷は、-(C₁₋₆)アルキレン-R⁸並びにN、O及びSから選択される1個のヘテロ原子を含有する5-員飽和ヘテロ環から選択され（ここで、前記ヘテロ環は、任意に、(C₁₋₆)アルキル及びオキソから相互独立に選択される1、2又は3個の置換基で置換されていてもよく；かつ前記-(C₁₋₆)アルキレン-R⁸の(C₁₋₆)アルキレン部分は、任意に-OHで一置換されていてもよく、かつ任意に、1～6個のハロ置換基で置換されていてもよく；かつR⁸は、以下の基：
a) -OH、-COOH、-CONHSO₂R⁹、-C(=O)NHOH、-OC(=O)NH₂又は-NH₂（ここで、R⁹は(C₁₋₆)アルキル又は(C₃₋₇)シクロアルキルである）；

b) -O-(C₂₋₆)アルキレン-OH、-NH-(C₂₋₆)アルキレン-OH、-O-(C₁₋₆)アルキレン-R⁸¹又は-NH-(C₁₋₆)アルキレン-R⁸¹（ここで、R⁸¹は、Het、-CONHSO₂R⁹、及び-COOHから選択され；R⁹は上記定義どおりである）；

c) -NHC(=O)-R⁸²（ここで、R⁸²は、(C₁₋₆)アルキル、(C₂₋₆)アルケニル、(C₃₋₇)シクロアルキル、フェニル、-NH₂、-NH(C₁₋₆)アルキル、-N((C₁₋₆)アルキル)₂及びHetから選択され；前記(C₁₋₆)アルキル、(C₂₋₆)アルケニル、(C₃₋₇)シクロアルキル、フェニル及びHetは、それぞれ任意に、-OH、-COOH、-CONHSO₂R⁹、-SO₂NH₂、-NH₂、-NH(C₁₋₆)アルキル、-N((C₁₋₆)アルキル)₂、Het及び-NH-Het（R⁹は上記定義どおり）から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく；このとき前記-NH(C₁₋₆)アルキル及び-N((C₁₋₆)アルキル)₂の(C₁₋₆)アルキル部分は、それぞれ独立に任意に-O(C₁₋₆)アルキル、-CONHSO₂R⁹、又は-COOH（R⁹は上記定義どおり）で置換されていてもよく；かつ前記Het及び前記-NH-HetのHet部分は、それぞれ任意に-COOH又は-CONHSO₂R⁹（R⁹は上記定義どおり）で置換されていてもよい）；及び

d) -C(=O)N(R⁸³)R⁸⁴（ここで、R⁸³は、H及び(C₁₋₆)アルキルから選択され；かつR⁸⁴は、(C₁₋₆)アルキル及びHetから選択され、前記(C₁₋₆)アルキル及びHetは、それぞれ任意に、-OH、-COOH、-CONHSO₂R⁹及び-SO₃H（R⁹は上記定義どおり）からそれぞれ独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく；

或いはR⁸³とR⁸⁴が、それらが結合している窒素原子と一緒に結合して、5-又は6-員の単環式ヘテロ環（飽和、不飽和又は芳香族でよく、かつ任意に、N、O及びSからそれぞれ独立に選択される1～3個のさらなるヘテロ原子を含んでよく；前記ヘテロ環は任意に-COOH又は-CONHSO₂R⁹（R⁹は上記定義どおり）で置換されていてもよい）を形成している）から選択される）；

ここで、Hetは、4-、5-若しくは6-員ヘテロ環又は9-若しくは10-員ヘテロ二環であり、それぞれ飽和、不飽和又は芳香族でよく、かつそれぞれ、N、O及びSからそれぞれ独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含み、このとき前記Nヘテロ原子は、それぞれ独立に、かつ可能な場合、酸化状態で存在して、さらに酸素原子と結合してN-オキシド基を形成していてもよく、また前記Sヘテロ原子は、それぞれ独立に、かつ可能な場合、酸化状態で存在して、さらに1又は2個の酸素原子と結合して基SO又はSO₂を形成していてもよい。）

【請求項 2】

R¹及びR²が、それぞれ独立に、H、ハロ、シアノ、(C₁₋₄)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル、-O-(C₁₋₄)アルキル、-COO(C₁₋₄)アルキル及び-CONH₂から選択され；ここで、前記(C₁₋₄)アルキルは、任意に1、2又は3個のハロ置換基で置換されていてもよく；また前記-O-(C₁₋₄)アルキルは、任意に-COO(C₁₋₄)アルキル又は1、2又は3個のハロ置換基で置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R³が、クロロ又はフルオロである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R⁴が、クロロ、ニトロ及びメチルから選択される、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

QがNである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

QがCR⁵であり、R⁵がH又はハロである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

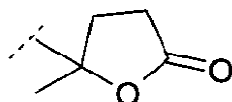
【請求項 7】

R⁶が、H又はフルオロである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

R⁷が、下記式の基である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【化 2】



【請求項 9】

R⁷が-(C₁₋₆)アルキレン-R⁸であり；ここで、前記-(C₁₋₆)アルキレン-R⁸の(C₁₋₆)アルキレン部分は、任意に-OHで一置換されていてもよく、かつ任意に1~6個のハロ置換基で置換されていてもよく；このときR⁸は請求項 1 の定義どおりである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

R⁷が-C(CH₃)₂-R⁸である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R⁸が、以下の基：

- a) -OH、-COOH、-C(=O)NHOH、-OC(=O)NH₂又は-NH₂；
- b) -O-(C₂₋₃)アルキレン-OH、-NH-(C₂₋₃)アルキレン-OH、-O-(C₁₋₃)アルキレン-R⁸¹又は-NH-(C₁₋₃)アルキレン-R⁸¹（ここで、R⁸¹は-COOH、又は1個のNヘテロ原子を含有し、かつ任意に、N、O及びSから選択されるさらに1個のヘテロ原子を含んでよい6-員飽和ヘテロ環である）；

- c) -NHC(=O)-R⁸²（ここで、R⁸²は、(C₁₋₄)アルキル、(C₂₋₄)アルケニル、(C₃₋₆)シクロアルキル、フェニル及び飽和、不飽和又は芳香族であり、1個のNヘテロ原子を含有し、かつ任意に、N、O及びSから選択されるさらに1個のヘテロ原子を含んでよい4-、5-又は6-員ヘテロ環から選択され、前記Nヘテロ原子は、それぞれ独立に、かつ可能な場合、酸化状態で存在して、さらに酸素原子に結合してN-オキシド基を形成していてもよく；

前記(C₁₋₄)アルキル、(C₂₋₄)アルケニル、(C₃₋₆)シクロアルキル、フェニル及び4-、5-又は6-員ヘテロ環は、それぞれ任意に、-OH、-COOH、-SO₂NH₂、-NH₂、-NH(C₁₋₃)アルキル、-N((C₁₋₃)アルキル)₂、-NH(C₁₋₃)アルキレン-O(C₁₋₃)アルキル、-NH-(C₁₋₃)アルキレン-COOH、-NHHet及びHetからそれぞれ独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく；

ここで、前記Hetは、1個のNヘテロ原子を含有し、かつ任意に、N、O及びSから選択されるさらに1個のヘテロ原子を含んでよい6-員飽和ヘテロ環であり、任意に-COOHで置換されていてもよく；かつ前記-NHHetのHet部分は、1個のNヘテロ原子を含有する6-員芳香族ヘテロ環（ここで、前記Nヘテロ原子は、任意に酸化状態で存在して、さらに酸素原子に結合してN-オキシド基を形成していてもよい）である）；及び

- d) -C(=O)N(R⁸³)R⁸⁴（ここで、R⁸³は、H及びCH₃から選択され；かつR⁸⁴は、(C₁₋₄)アルキル、及び1個のNヘテロ原子を含有し、かつ任意に、N、O及びSから選択されるさらに1個のヘテロ原子を含んでよい6-員飽和ヘテロ環から選択され；前記(C₁₋₄)アルキルは、任意に、-OH、-COOH及び-SO₃Hからそれぞれ独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく；

或いはR⁸³とR⁸⁴が、それらが結合している窒素原子と一緒に結合して6-員の単環式飽和ヘテロ環（任意に、N、O及びSからそれぞれ独立に選択される1又は2個のさらなるヘテロ原子を含んでよく；前記ヘテロ環は、任意に-COOHで置換されていてもよい）を形成している）

10

20

30

40

50

から選択される、請求項 9 又は 10 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の技術分野)

本発明は、HIVに対して活性な化合物及びその医薬的に許容しうる塩又はエステル、そのHIV感染症の治療又は予防における単独での使用又は他の治療薬と組み合わせた使用、並びに該化合物を含む医薬組成物に関する。

(発明の背景)

後天性免疫不全症候群(AIDS)として知られる疾患は、ヒト免疫不全症ウイルス(HIV) 10)、特にHIV-1として知られる菌株によって引き起こされる。宿主細胞によってHIVが複製されるためには、宿主細胞のDNAに該ウイルスゲノムの情報が組み込まなければならない。しかし、HIVはレトロウイルス、すなわち遺伝情報はRNAの形態である。従って、HIV複製サイクルは該ウイルスゲノム(RNA)のDNAへの転写の段階を必要とし、これは事象の通常連鎖の逆である。うまくダビングされた酵素、逆転写酵素(RT)はウイルスRNAのDNAへの転写を果たす。HIVビリオンは、ウイルスRNAと共にRTのコピーを含む。

逆転写酵素は、3つの既知の酵素機能を有する。すなわち、逆転写酵素はRNA依存性DNAポリメラーゼとして、リボヌクレアーゼとして、かつDNA依存性DNAポリメラーゼとして作用する。RNA依存性DNAポリメラーゼとして作用して、RTはウイルスRNAの一本鎖DNAコピーを転写する。リボヌクレアーゼとして作用して、RTは原ウイルスRNAを破壊し、その原RNA 20)から生じたDNAを自由にする。最終的に、DNA依存性DNAポリメラーゼとして作用して、RTは鋳型として最初のDNA鎖を用いて第2の相補性DNA鎖を作る。この2本の鎖が二本鎖DNAを形成し、インテグラーゼと呼ばれる別の酵素で宿主細胞のゲノムに組み込まれる。

【0002】

HIV-1逆転写酵素の酵素機能を阻害する化合物は、感染細胞内におけるHIV-1の複製を阻害する。このような化合物は、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、スタブジン、ラミブジン、エムトリシタビン、アバカビル、テノフォビル、ネビラビン、デラビルジン及びエファビレンツのような既知のRTインヒビターによって実証されるように、ヒト対象のHIV-1感染症の予防又は治療に有用なので、これら主要な薬物はAIDSの治療用途で認可されている。 30)

いずれの抗ウイルス療法による場合と同様に、AIDSの治療におけるRTインヒビターの使用は、究極的に、与えられた薬物に対して敏感に反応しないウイルスをもたらす。これら薬物に対する耐性(感性の低減)は、pol遺伝子の逆転写酵素セグメント内で起こる突然変異の結果である。HIVのいくつかの変異株が特徴づけされており、既知治療薬に対する耐性は、RT遺伝子の突然変異によると考えられている。非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビターのために臨床的にさらに一般的に観察されている変異株の1つは、K103N変異株であり、この変異株ではコドン103のリジン(K)がアスパラギン(N)残基に変化している。既知の抗ウイルス薬を用いた治療中に頻度を変えて現れる他の変異株として単変異株Y181C、G190A、Y188C、及びP236L、並びに二重変異株K103N/Y181C、K103N/P225H、K103N/V108I 40)及びK103N/L100Iが挙げられる。

HIV感染症の治療及び予防で抗ウイルス薬の使用を続ける限り、新しい耐性株の出現が増加すると予想される。従って、種々の耐性変異株に対して異なるパターンの効力を有する、RTの新しいインヒビターが要望されている。

Wyatt et al, Journal of Medicinal Chemistry (1995) 38: 1657-1665並びに国際特許出願WO 01/17982 (Glaxo)及びWO 02/070470 (SmithKline Beecham)には、ベンゾフェノン成分を含有する、HIV逆転写酵素の非ヌクレオシドインヒビターが開示されている。同様に、WO 2004/050643 (Boehringer Ingelheim)には、HIV逆転写酵素の非ヌクレオシドインヒビターが開示されている。

(発明の概要)

本発明は、野生型HIV逆転写酵素に対してのみならず単変異株及び二重変異株に対して 50)

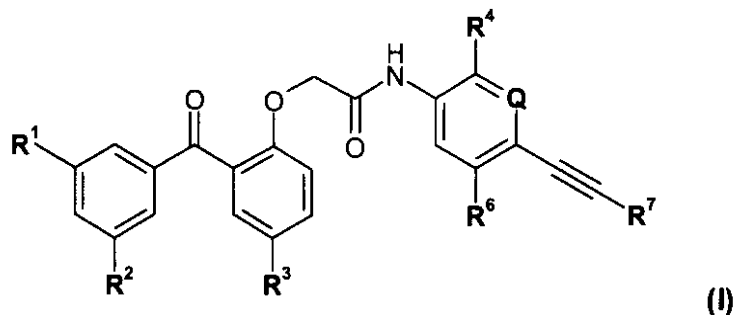
強力な活性を示す新規化合物を提供する。

本発明は、HIVに感染したヒトのHIV感染症を治療するための薬物の製造に有用な下記式(I)の化合物を提供する。本化合物は、野生型(WT)並びにHIV-1 RTの二重変異株、特に二重変異株K103N/Y181Cの強力なインヒビターである。

第1局面では、本発明は、下記式(I)の化合物、又はその塩若しくはエステルを提供する。

【0003】

【化1】



10

【0004】

(式中、

R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に、H、ハロ、シアノ、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{2-4}) アルケニル、 (C_{2-4}) アルキニル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 $-O-(C_{1-4})$ アルキル、 $-COO(C_{1-4})$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_{1-4})$ アルキル及び $-CON((C_{1-4})アルキル)_2$ から選択され(ここで、前記 (C_{1-4}) アルキルは、任意に、1、2又は3個のハロ置換基で置換されていてもよく；かつ前記 $-O-(C_{1-4})$ アルキルは、任意に $-COO(C_{1-4})$ アルキル又は1、2若しくは3個のハロ置換基で置換されていてもよく；但し、 R^1 がHのときは R^2 はHでありえない)；

R^3 は、H及びハロから選択され；

R^4 は、 (C_{1-4}) アルキル、ハロ及びニトロから選択され；

Qは、N及び CR^5 から選択され(ここで、 R^5 は、H及びハロから選択される)；

R^6 は、H及びハロから選択され；

R^7 は、 $-(C_{1-6})$ アルキル- R^8 並びにN、O及びSから選択される1個のヘテロ原子を含有する5-員飽和ヘテロ環から選択され(ここで、前記ヘテロ環は、任意に、 (C_{1-6}) アルキル及びオキソから相互独立に選択される1、2又は3個の置換基で置換されていてもよく；かつ前記 $-(C_{1-6})$ アルキル- R^8 の (C_{1-6}) アルキル部分は、任意に $-OH$ で一置換されていてもよく、かつ任意に、1~6個のハロ置換基で置換されていてもよく；かつ R^8 は、以下の基：

a) $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONHSO_2R^9$ 、 $-C(=O)NHOH$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 又は $-NH_2$ (ここで、 R^9 は (C_{1-6}) アルキル又は (C_{3-7}) シクロアルキルである)；

b) $-O-(C_{2-6})$ アルキル- $-OH$ 、 $-NH-(C_{2-6})$ アルキル- $-OH$ 、 $-O-(C_{1-6})$ アルキル- R^{81} 又は $-NH-(C_{1-6})$ アルキル- R^{81} (ここで、 R^{81} は、Het、 $-CONHSO_2R^9$ 、及び $-COOH$ から選択され； R^9 は上記定義どおりである)；

c) $-NHC(=O)-R^{82}$ (ここで、 R^{82} は、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、フェニル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6})$ アルキル、 $-N((C_{1-6})アルキル)_2$ 及びHetから選択され；前記 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、フェニル及びHetは、それぞれ任意に、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONHSO_2R^9$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6})$ アルキル、 $-N((C_{1-6})アルキル)_2$ 、Het及び $-NH-Het$ (R^9 は上記定義どおり)から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく；このとき前記 $-NH(C_{1-6})$ アルキル及び $-N((C_{1-6})アルキル)_2$ の (C_{1-6}) アルキル部分は、それぞれ独立に任意に $-O(C_{1-6})$ アルキル、 $-CONHSO_2R^9$ 、又は $-COOH$ (R^9 は上記定義どおり)で置換されていてもよく；かつ前記Het及び前記 $-NH-Het$ のHet部分は、それぞれ任意に $-COOH$ 又は $-CONHSO_2R^9$ (R^9 は上記定義どおり)で置換されていてもよい)；及び

d) $-C(=O)N(R^{83})R^{84}$ (ここで、 R^{83} は、H及び (C_{1-6}) アルキルから選択され；かつ R^{84} は

50

、(C₁₋₆)アルキル及びHetから選択され、前記(C₁₋₆)アルキル及びHetは、それぞれ任意に、-OH、-COOH、-CONHSO₂R⁹及び-SO₃H (R⁹は上記定義どおり)からそれぞれ独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく；

或いはR⁸³とR⁸⁴が、それらが結合している窒素原子と一緒に結合して、5-又は6-員の単環式ヘテロ環(飽和、不飽和又は芳香族でよく、かつ任意に、N、O及びSからそれぞれ独立に選択される1~3個のさらなるヘテロ原子を含んでよく；前記ヘテロ環は任意に-COOH又は-CONHSO₂R⁹ (R⁹は上記定義どおり)で置換されていてもよい)を形成している)から選択される)；

ここで、Hetは、4-、5-若しくは6-員ヘテロ環又は9-若しくは10-員ヘテロ二環であり、それぞれ飽和、不飽和又は芳香族でよく、かつそれぞれ任意に、N、O及びSからそれぞれ独立に選択される1~4個のヘテロ原子を含んでよく、このとき前記Nヘテロ原子は、それぞれ独立に、かつ可能な場合、酸化状態で存在して、さらに酸素原子と結合してN-オキシド基を形成していてもよく、また前記Sヘテロ原子は、それぞれ独立に、かつ可能な場合、酸化状態で存在して、さらに1又は2個の酸素原子と結合して基SO又はSO₂を形成していてもよい。) 10

【0005】

本発明のさらなる局面により、上で定義し、また後述する式(I)の化合物、又はその医薬的に許容しうる塩若しくはエステルを含み、かつ任意に1種以上の医薬的に許容しうる担体を含んでよい医薬組成物が提供される。

本発明のさらに別の局面により、上で定義し、また後述する式(I)の化合物、又はその医薬的に許容しうる塩若しくはエステルを1種以上の他の抗レトロウイルス薬と組み合わせて含む医薬組成物が提供される。 20

本発明は、上で定義し、また後述する式(I)の化合物、又はその医薬的に許容しうる塩若しくはエステルを含む医薬組成物の、哺乳動物のHIV感染症の治療のための使用をも提供する。

上で定義し、また後述する式(I)の化合物、又はその医薬的に許容しうる塩若しくはエステルと、1種以上の他の抗レトロウイルス薬との組合せを含む医薬組成物の、哺乳動物のHIV感染症の治療のための使用も提供される。

【0006】

本発明の別の重要な局面は、哺乳動物のHIV感染症の治療方法であって、前記哺乳動物に、抗-HIV効力のある量の、上で定義し、また後述する式(I)の化合物、又はその医薬的に許容しうる塩若しくはエステルを投与することを含む前記方法を包含する。 30

本発明のこの局面の一実施態様では、哺乳動物のHIV感染症の治療方法は、前記哺乳動物に、抗-HIV効力のある量の、上で定義し、また後述する式(I)の化合物、又はその医薬的に許容しうる塩若しくはエステルと、少なくとも1種の他の抗レトロウイルス薬との組合せを投与することを含む。

本発明のさらに別の局面は、上で定義し、また後述する式(I)の化合物、又はその医薬的に許容しうる塩若しくはエステルの、哺乳動物のHIV感染症の治療のための使用を提供する。

本発明のさらに別の局面は、抗-HIV効力のある量の、上で定義し、また後述する式(I)の化合物、又はその医薬的に許容しうる塩若しくはエステルを含む医薬組成物を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物のHIV感染症の治療方法を提供する。 40

本発明のこの局面の一実施態様では、哺乳動物のHIV感染症の治療方法は、前記哺乳動物に、抗-HIV効力のある量の、上で定義し、また後述する式(I)の化合物、又はその医薬的に許容しうる塩若しくはエステルと、少なくとも1種の他の抗レトロウイルス薬との組合せを含む医薬組成物を投与することを含む。

本発明の別の局面により、HIV-1複製を阻害する方法であって、前記ウイルスを、阻害量の、本明細書の定義どおりの式(I)の化合物、又はその医薬的に許容しうる塩若しくはエステルにさらすことによる前記方法が提供される。

本発明のさらに別の局面は、HIV-1複製を阻害するための、式(I)の化合物、又はその医 50

薬的に許容しうる塩若しくはエステルの使用を提供する。

【0007】

本発明の別の局面により、上で定義し、また後述する式(1)の化合物、又はその医薬的に許容しうる塩若しくはエステルの、HIV感染症の治療用薬物製造のための使用が提供される。

本発明のさらに別の局面により、上で定義し、また後述する式(1)の化合物、又はその医薬的に許容しうる塩若しくはエステルの、HIV感染症の治療用薬物製造のための、1種以上の他の抗レトロウイルス薬と組み合わせた使用が提供される。

本発明の別の局面は、HIV感染症の治療に有効な組成物と、該組成物を用いてHIV感染症を治療できることを表示するラベルを含むパッケージング材料とを含んでなる製品であって、前記組成物が、上で定義し、また後述する式(1)の化合物、又はその医薬的に許容しうる塩である、前記製品を提供する。

10

【0008】

(発明の詳細な説明)

定義：

別に言及しない限り、以下の定義を適用する。

本明細書では、単独又は別の基と結合した用語“(C_{1-n})アルキル”(nは整数)は、1~n個の炭素原子を含有する非環式直鎖若しくは分岐鎖アルキル基を意味することを意図する。このような基の例として、限定するものではないが、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(Pr)、1-メチルエチル(i-Pr)、ブチル(Bu)、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル(i Bu)、及び1,1-ジメチルエチル(tBu)が挙げられ、本明細書で通常使用する略語を括弧内に示した。

20

本明細書では、単独又は別の基と結合した用語“-O-(C_{1-n})アルキル”又は“(C_{1-n})アルコキシ”(nは整数)は、1~n個の炭素原子を含有するアルコキシ基を意味し、限定するものではないが、メトキシ(-OMe)、エトキシ(-OEt)、プロポキシ(-OPr)、1-メチルエトキシ(-OiPr)、ブトキシ(-OBu)及び1,1-ジメチルエトキシ(-OtBu)が挙げられ、本明細書で通常使用する略語を括弧内に示した。-O-(C_{1-n})アルキル基が置換されている場合、その(C_{1-n})アルキル部分で置換されているものと解釈する。

本明細書では、単独又は別の基と結合した用語“-S-(C_{1-n})アルキル”又は“(C_{1-n})アルキルチオ”(nは整数)は、1~n個の炭素原子を含有するアルキルチオ基を意味し、メチルチオ(-SMe)、エチルチオ(-SEt)、プロピルチオ(-SPr)、1-メチルエチルチオ(-SiPr)、ブチルチオ(-SBu)及び(1,1-ジメチルエチル)チオ(-StBu)が挙げられ、本明細書で通常使用する略語を括弧内に示した。-S-(C_{1-n})アルキル基が置換されている場合、その(C_{1-n})アルキル部分で置換されているものと解釈する。

30

本明細書では、用語“オキソ”は、置換基として二重結合で炭素原子に結合している酸素原子(=O)を意味する。

本明細書では、用語“チオキソ”は、置換基として二重結合で炭素原子に結合しているイオウ原子(=S)を意味する。

本明細書では、用語“ハロ”は、ブロモ、クロロ、フルオロ又はヨードから選択されるハロゲン基を意味する。

40

【0009】

本明細書では、用語“COOH”は、カルボン酸基を意味する。当業者には、カルボン酸基が官能基等価物で置換されていてもよいことは周知である。この発明で考えられる該官能基等価物として、限定するものではないが、エステル、アミド、イミド、ボロン酸、テトラゾール、トリアゾール、N-アシルスルファミド(RCONHSO₂NR₂)、及びN-アシルスルホンアミド(RCONHSO₂R)が挙げられる。

本明細書では、用語“官能基等価物”は、同様の電子、混成又は結合特性を有する別の原子又は基と置き換えることのできる原子又は基を意味することを意図する。

本明細書では、単独又は別の基と結合した用語“(C_{2-n})アルケニル”(nは整数)は、2~n個の炭素原子を含有し、その少なくとも2個が相互に二重結合で結合している不飽和の

50

非環式直鎖若しくは分岐鎖基を意味し、限定するものではないが、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 及び $-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}=\text{CH}_2$ が挙げられる。特に断らない限り、用語“(C_{2-n})アルケニル”は、可能な場合、限定するものではないが、(E)及び(Z)異性体といった個々の立体異性体、並びにその混合物を包含するものと解釈する。(C_{2-n})アルケニル基は、そうでなければ水素原子を有するであろうそのいずれの炭素原子のところでも置換されうる。

本明細書では、単独又は別の基と結合した用語“(C_{2-n})アルキニル”(nは整数)は、2~n個の炭素原子を含有し、その少なくとも2個が相互に三重結合で結合している不飽和の非環式直鎖若しくは分岐鎖基を意味することを意図する。このような基の例として、限定するものではないが、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、及び1-ブチニルが挙げられる。(C_{2-n})アルキニル基は、そうでなければ水素原子を有するであろうそのいずれの炭素原子のところでも置換されうる。

10

本明細書では、単独又は別の基と結合した用語“(C_{3-m})シクロアルキル”(mは整数)は、3~m個の炭素原子を含有するシクロアルキル置換基を意味し、限定するものではないが、シクロプロピル(cPr)、シクロブチル(cBu)、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルが挙げられ、本明細書で通常使用する略語を括弧内に示した。

本明細書では、“(C_{3-m})シクロアルキル-(C_{1-n})アルキル-”(n及びmは共に整数)は、3~m個の炭素原子を含有するシクロアルキル基が直接結合している、1~n個の炭素原子を含有するアルキル基を意味し、限定するものではないが、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、1-シクロペンチルエチル、2-シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、1-シクロヘキシルエチル及び2-シクロヘキシルエチルが挙げられる。(C_{3-m})シクロアルキル-(C_{1-n})アルキル-が置換されている場合、別に特定しない限り、そのシクロアルキル部分又はアルキル部分のどちらかに置換基が結合しているものと解釈する。

20

本明細書では、用語“フェニル-(C_{1-n})アルキル-”(nは整数)は、フェニル基が直接結合している、1~n個の炭素原子を含有するアルキル基を意味し、限定するものではないが、フェニルメチル(ベンジルとしても知られる)、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、2-フェニル-1-メチルエチル、1-フェニル-1-メチルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、及び3-フェニルプロピルが挙げられる。フェニル-(C_{1-n})アルキル-基が置換されている場合、別に特定しない限り、そのフェニル部分又はアルキル部分のどちらかに置換基が結合しているものと解釈する。

30

【0010】

本明細書では、用語“Het”は、それぞれ飽和、不飽和若しくは芳香族でよく、かつそれぞれ任意に、O、N及びSからそれぞれ独立に選択される1~4個のヘテロ原子を含有してよい4-、5-若しくは6-員ヘテロ環又は9-若しくは10-員ヘテロ二環として定義され、特に断らない限り、前記Nヘテロ原子はそれぞれ独立に、かつ可能な場合、酸化状態で存在して、さらにO原子に結合してN-オキシド基を形成していてもよく、また前記Sヘテロ原子はそれぞれ独立に、かつ可能な場合、酸化状態で存在して、さらに1又は2個の酸素原子に結合して基SO又はSO₂を形成していてもよい。Het基が置換されている場合、特に断らない限り、そうでなければ水素原子を有するであろうそのいずれの炭素原子又はヘテロ原子のところでも置換されうる。炭素原子又はヘテロ原子に結合しうる置換基は、当業者には分かるように、化学的に安定な化合物を生じさせる当該置換基である。

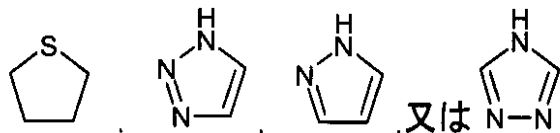
40

本明細書では、単独又は別の基と結合した用語“ヘテロ環”は、N、O及びSからそれぞれ独立に選択される1~4個のヘテロ原子を含有する4-、5-又は6-員飽和若しくは不飽和(芳香族を含む)ヘテロ環から水素を除去して誘導される一価基を意味することを意図する。このようなヘテロ環の例として、限定するものではないが、ピロリジン、テトラヒドロフラン、チアゾリジン、ピロール、フラン、チオフェン、1H-イミダゾール、イソキサゾール、チアゾール、テトラゾール、ピペリジン、ピペラジン、1,4-ジオキサン、4-モルフォリン、4-チオモルフォリン、ピリジン、ピリジン-N-オキシド若しくはピリミジン、又は以下のヘテロ環が挙げられる。

【0011】

50

【化2】



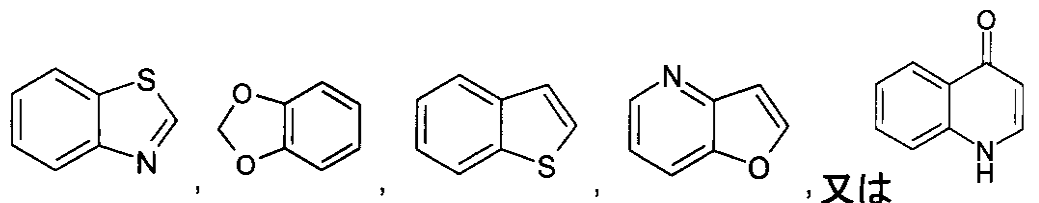
【0012】

本明細書では、単独又は別の基と結合した用語“ヘテロ二環”は、別の環（ヘテロ環、フェニル又はいずれかの他の環）に縮合した上記定義どおりのヘテロ環を意味する。このようなヘテロ二環の例として、限定するものではないが、インドール、ベンズイミダゾール、チアゾロ[4,5-b]-ピリジン、キノリン、イソキノリン、若しくはクマリン、又は以下の二環が挙げられる。

10

【0013】

【化3】



【0014】

本明細書では、用語“HIV複製のインヒビター”は、RNA鋳型からDNAコピーを複製するためのHIV-1逆転写酵素の能力を実質的に低減し、又は排除できる物質を指す。

20

本明細書では、用語“単変異株又は二重変異株”は、WT HIV-1株に存在する1又は2個のアミノ酸残基が、該WT株では見られない残基と置き換わっていることを意味する。例えば、単変異株Y181Cでは、該野生型HIV逆転写酵素の残基181でチロシンがシステイン残基と置き換わっている。同様に、二重変異株K103N/Y181Cでは、該野生型HIV逆転写酵素の残基103でアスパラギン残基がリジンに取って代わり、残基181でシステイン残基がチロシンに取って代わっている。

【0015】

用語“そのエステル”は、該分子のいずれかの-COOH官能が-COOR官能で置き換えられている、ある化合物のいずれのエステルをも意味し、該エステルのR成分は、安定なエステル成分を形成するいずれの炭素含有基でもあり、限定するものではないが、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルアルキル及びその置換誘導体が挙げられる。用語“そのエステル”として、限定するものではないが、その医薬的に許容しうるエステルが挙げられる。

30

本明細書では、単独又は別の置換基と組み合わせた用語“その医薬的に許容しうるエステル”は、該分子のいずれかのCOOH官能が-COOR官能で置き換えられている、式(1)の化合物のエステルを意味する。ここで、該エステルのR成分は、アルキル(限定するものではないが、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、1,1-ジメチルエチル、ブチルが挙げられる)；アルコキシアルキル(限定するものではないが、メトキシメチルが挙げられる)；アシルオキシアルキル(限定するものではないが、アセトキシメチルが挙げられる)；アリール-アルキル-(限定するものではないが、ベンジルが挙げられる)；アリールオキシアルキル(限定するものではないが、フェノキシメチルが挙げられる)；任意にハロゲン、(C₁₋₄)アルキル又は(C₁₋₄)アルコキシで置換されていてもよいアリール(限定するものではないが、フェニルが挙げられる)から選択される。他の適切なエステルは、Design of prodrugs, Bundgaard, H. Ed. Elsevier (1985)で見つけることができる。このような医薬的に許容しうるエステルは、哺乳動物に注入されると、通常in vivo加水分解し、式(1)の化合物の酸形態に変換される。上述したエステルに関しては、別に特定しない限り、存在するいずれのアルキル成分も有利には1~16個の炭素原子、特に1~6個の炭素原子を含有

40

50

する。このようなエステル中に存在するいずれのアリール成分も、有利にはフェニル基を含む。特に、エステルは(C₁₋₁₆)アルキルエステル、無置換ベンジルエステル又は少なくとも1つのハロゲン、(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)アルコキシ、ニトロ若しくはトリフルオロメチルで置換されているベンジルエステルでよい。

【0016】

用語“その塩”は、本発明のいずれの酸付加塩及び/又は塩基付加塩をも意味し；好ましくはその医薬的に許容しうる塩を意味する。

本明細書では、用語“医薬的に許容しうる塩”は、ヒト及び下等動物の組織と接触して使うために適し、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等がなく、合理的な利益/危険比でよく釣り合った、一般的に水又は油に溶解又は分散しうる、かつ意図した用途で有効なゾ

ンデ医学判断の範囲内にある化合物の塩を意味する。適用可能かつ式(1)の化合物の化学的性質と適合可能な場合、この用語は、医薬的に許容しうる酸付加塩と医薬的に許容しうる塩基付加塩を包含する。好適な塩のリストは、例えばS.M. Birgeら, J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19に与えられている。

【0017】

用語“医薬的に許容しうる酸付加塩”は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、硝酸、リン酸等のような無機酸、及び酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、アジピン酸、アルギニン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、酪酸、樟脳酸、樟脳スルホン酸、ケイ皮酸、クエン酸、ジグルコン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリセロリン

酸、ヘミスルフィン酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、ギ酸、フマル酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸(イセチオン酸)、乳酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メシチレンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ニコチン酸、2-ナフタレンスルホン酸、シュウ酸、パモン酸、ペクチン酸、フェニル酢酸、3-フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバル酸、プロピオン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデカノン酸などのような有機酸と形成される、遊離塩基の生物学的効力及び特性を保持し、かつ生物学的に又はその他に望ましくなくない当該塩を意味する。

【0018】

用語“医薬的に許容しうる塩基付加塩”は、アンモニア又はアンモニウム若しくはナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム等のような金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、又は炭酸水素塩と形成される、遊離酸の生物学的効力及び特性を保持し、かつ生物学的に又はその他に望ましくなくない当該塩を意味する。特に好ましくは、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、及びマグネシウム塩である。医薬的に許容しうる無毒の有機塩基から誘導される塩として、一級、二級、及び三級アミンの塩、四級アミン化合物、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環式アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、イソプロピルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、テトラメチルアンモニウム化合物、テトラエチルアンモニウム化合物、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルフォリン、ジシクロヘキシルアミン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルフェネチルアミン、1-エフェナミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、ポリアミン樹脂などが挙げられる。特に好ましい無毒の有機塩基はイソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン及びカフェインである。

【0019】

本明細書では、用語“治療”は、HIV疾患の症候を軽減又は排除し、及び／又は患者のウイルス負荷を減少させるために本発明の化合物又は組成物を投与することを意味する。用語“治療”は、個体の該ウイルスへの暴露後であるが該疾患の症候が現れる前、及び／又は血液内の該ウイルスの検出前に、該疾患の症候の出現を阻止し、及び／又は血液内で該ウイルスが検出可能レベルに達することを阻止するために本発明の化合物又は組成物を投与すること、並びに子供が生まれる前の母への投与及び生まれて数日内で該子供に投与することによって、HIV-1の母から赤ん坊への周生期伝達を阻止するために本発明の化合物又は組成物を投与することをも包含する。

サブ式では以下の記号を用いて、定義している分子の残部に連結される結合を示す。

【 0 0 2 0 】

【 化 4 】



【 0 0 2 1 】

(好ましい実施態様の詳細な説明)

以下の好ましい実施態様において、本発明の式(1)の化合物の基及び置換基について詳述する。

R¹及びR² :

好ましくは、R¹及びR²は、それぞれ独立に、H、ハロ、シアノ、(C₁₋₄)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル、-O-(C₁₋₄)アルキル、-COO(C₁₋₄)アルキル及び-CONH₂から選択され；ここで、前記(C₁₋₄)アルキルは、任意に1、2又は3個のハロ置換基で置換されていてもよく；また前記-O-(C₁₋₄)アルキルは、任意に-COO(C₁₋₄)アルキル又は1、2又は3個のハロ置換基で置換されていてもよく；但し、R¹がHの場合、R²はHであり得ない。

さらに好ましくは、R¹及びR²は、それぞれ独立に、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃、シクロプロピル、シクロブチル、-CONH₂、-COOCH₃、-COOCH₂CH₃、-O-CH₂COOCH₃及び-O-CH₂COOCH₂CH₃から選択され；但し、R¹がHの場合、R²はHであり得ない。

なおさらに好ましくは、R¹及びR²は、それぞれ独立に、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、CF₃、-OCH₃、-OCF₃、-CONH₂、-O-CH₂COOCH₃及びシクロプロピルから選択され；但し、R¹がHの場合、R²はHであり得ない。

最も好ましくは、R¹及びR²は、それぞれ独立に、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、CF₃、及びシクロプロピルから選択され；但し、R¹がHの場合、R²はHであり得ない。

本明細書で述べるR¹とR²のいずれの及びあらゆる個々の定義も本明細書で述べるR³、R⁴、Q、R⁶及びR⁷のいずれの及びあらゆる個々の定義と組み合わせうる。

【 0 0 2 2 】

R³ :

好ましくは、R³はクロロ又はフルオロである。

さらに好ましくは、R³はクロロである。

本明細書で述べるR³のいずれの及びあらゆる個々の定義も本明細書で述べるR¹、R²、R⁴、Q、R⁶及びR⁷のいずれの及びあらゆる個々の定義と組み合わせうる。

R⁴ :

好ましくは、R⁴はクロロ、ニトロ及びメチルから選択される。

さらに好ましくは、R⁴はクロロ又はメチルである。

本明細書で述べるR⁴のいずれの及びあらゆる個々の定義も本明細書で述べるR¹、R²、R³、Q、R⁶及びR⁷のいずれの及びあらゆる個々の定義と組み合わせうる。

Q :

－実施態様では、QはNである。

これとは別の実施態様では、QはCR⁵であり、ここで、R⁵はH又はハロである。

10

20

30

40

50

好ましくは、QがCR⁵の場合、R⁵はH又はフルオロである。

本明細書で述べるQのいずれの及びあらゆる個々の定義も本明細書で述べるR¹、R²、R³、R⁴、R⁶及びR⁷のいずれの及びあらゆる個々の定義と組み合わせうる。

R⁶ :

好ましくは、R⁶はH又はフルオロである。最も好ましくは、R⁶はHである。

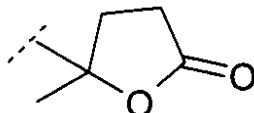
本明細書で述べるR⁶のいずれの及びあらゆる個々の定義も本明細書で述べるR¹、R²、R³、R⁴、Q、及びR⁷のいずれの及びあらゆる個々の定義と組み合わせうる。

R⁷ :

一実施態様では、R⁷は、下記式の基である。

【0023】

【化5】



【0024】

これとは別の実施態様では、R⁷は-(C₁₋₆)アルキル-R⁸であり；ここで、前記-(C₁₋₆)アルキル-R⁸の(C₁₋₆)アルキル部分は、任意に-OHで一置換されていてもよく、かつ任意に1~6個のハロ置換基で置換されていてもよく；かつR⁸は本明細書の定義どおりである。

さらに好ましくは、R⁷は-C(CH₃)₂-R⁸、-C(CH₃)₂CH₂-R⁸、-CH₂CH₂-R⁸、-C(CH₃)(OH)-COOH及び-C(CF₃)₂-OHから選択され、ここで、R⁸は本明細書の定義どおりである。

最も好ましくは、R⁷は-C(CH₃)₂-R⁸であり、ここで、R⁸は本明細書の定義どおりである。

【0025】

好ましくは、R⁸は以下の基から選択される：

a) -OH、-COOH、-C(=O)NHOH、-OC(=O)NH₂又は-NH₂；
b) -O-(C₂₋₃)アルキル-OH、-NH-(C₂₋₃)アルキル-OH、-O-(C₁₋₃)アルキル-R⁸¹又は-NH-(C₁₋₃)アルキル-R⁸¹（ここで、R⁸¹は-COOH、又は1個のNヘテロ原子を含有し、かつ任意に、N、O及びSから選択されるさらに1個のヘテロ原子を含んでよい6-員飽和ヘテロ環である）；

c) -NHC(=O)-R⁸²（ここで、R⁸²は、(C₁₋₄)アルキル、(C₂₋₄)アルケニル、(C₃₋₆)シクロアルキル、フェニル及び飽和、不飽和又は芳香族であり、1個のNヘテロ原子を含有し、かつ任意に、N、O及びSから選択されるさらに1個のヘテロ原子を含んでよい4-、5-又は6-員ヘテロ環から選択され、前記Nヘテロ原子は、それぞれ独立に、かつ可能な場合、酸化状態で存在して、さらに酸素原子に結合してN-オキシド基を形成していてもよく；

前記(C₁₋₄)アルキル、(C₂₋₄)アルケニル、(C₃₋₆)シクロアルキル、フェニル及び4-、5-又は6-員ヘテロ環は、それぞれ任意に、-OH、-COOH、-SO₂NH₂、-NH₂、-NH(C₁₋₃)アルキル、-N((C₁₋₃)アルキル)₂、-NH(C₁₋₃)アルキル-O(C₁₋₃)アルキル、-NH-(C₁₋₃)アルキル-COOH、-NHHet及びHetからそれぞれ独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく；

ここで、前記Hetは、1個のNヘテロ原子を含有し、かつ任意に、N、O及びSから選択されるさらに1個のヘテロ原子を含んでよい6-員飽和ヘテロ環であり、任意に-COOHで置換されていてもよく；かつ前記-NHHetのHet部分は、1個のNヘテロ原子を含有する6-員芳香族ヘテロ環（ここで、前記Nヘテロ原子は、任意に酸化状態で存在して、さらに酸素原子に結合してN-オキシド基を形成していてもよい）である）；及び

d) -C(=O)N(R⁸³)R⁸⁴（ここで、R⁸³は、H及びCH₃から選択され；かつR⁸⁴は、(C₁₋₄)アルキル、及び1個のNヘテロ原子を含有し、かつ任意に、N、O及びSから選択されるさらに1個のヘテロ原子を含んでよい6-員飽和ヘテロ環から選択され；前記(C₁₋₄)アルキルは、任意に、-OH、-COOH及び-SO₃Hからそれぞれ独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

或いは R^{83} と R^{84} が、それらが結合している窒素原子と一緒に結合して6-員の単環式飽和ヘテロ環（任意に、N、O及びSからそれぞれ独立に選択される1又は2個のさらなるヘテロ原子を含んでよく；前記ヘテロ環は、任意に-COOHで置換されていてもよい）を形成している）。

【0026】

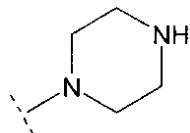
さらに好ましくは、 R^8 は以下の基から選択される：

a) -OH、-COOH、-C(=O)NHOH、-OC(=O)NH₂又は-NH₂；

b) -O-CH₂- R^{81} 、-O-CH₂CH₂-OH、-O-CH₂CH₂- R^{81} 又は-NH-CH₂- R^{81} （ここで、 R^{81} は-COOH又は下記式：

【0027】

【化6】



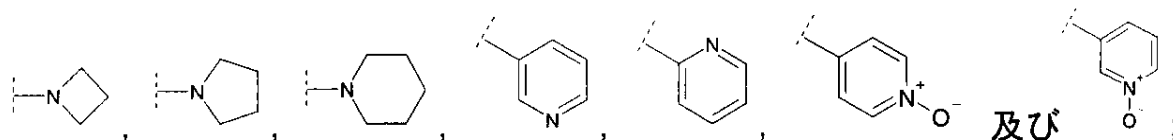
【0028】

で表される基である）；

c) -NHC(=O)- R^{82} （ここで、 R^{82} は、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、エテニル、シクロプロピル、シクロブチル、フェニル、並びに以下の基：

【0029】

【化7】



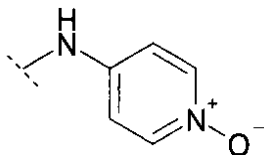
【0030】

から選択され；

前記基はそれぞれ任意に、-OH、-COOH、-SO₂NH₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NH(CH₂)₂OMe、-NHCH₂COOH、並びに以下の基：

【0031】

【化8】



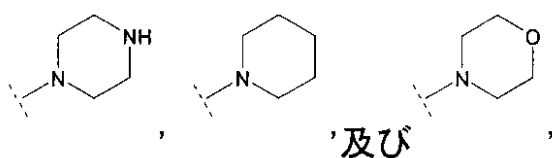
【0032】

及びHetからそれぞれ独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく；

前記Hetは、以下の基：

【0033】

【化9】



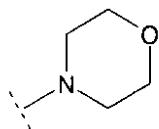
【0034】

から選択され、それぞれ任意に-COOHで置換されていてもよい）；及び

d) $-C(=O)N(R^{83})R^{84}$ (ここで、 R^{83} はH及び CH_3 から選択され；かつ R^{84} はメチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル及び下記式：

【0035】

【化10】



【0036】

で表される基から選択され；前記メチル、エチル、プロピル及び1-メチルエチルは、それぞれ任意に、 $-OH$ 、 $-COOH$ 及び $-SO_3H$ からそれぞれ独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく；

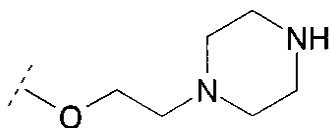
或いは R^{83} と R^{84} が、それらが結合している窒素原子と一緒に結合して、6員単環式飽和ヘテロ環を形成し；前記ヘテロ環が、任意に $-COOH$ で置換されていてもよい。

【0037】

なおさらに好ましくは、 R^8 は、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CO-NHOH$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-CH_2CH_2OH$ 、下記式：

【0038】

【化11】



【0039】

で表される基、 $-OCH_2-COOH$ 、 $-NHCH_2-COOH$ 、 $-NH-CO-Me$ 、 $-NH-CO-CH_2OH$ 、 $-NH-CO-CH_2NH_2$ 、 $-NH-CO-CH_2-NHMe$ 、 $-NH-CO-CH_2-N(Me)_2$ 、 $-NHCOCH_2NH(CH_2)_2OMe$ 、 $-NHCOCH_2NHCH_2COOH$ 、 $-NH-COCH(Me)-NH_2$ 、 $-NH-COC(Me)_2-NH_2$ 、 $-NH-CO-CH_2CO_2H$ 、 $-NH-CO-CHMeCO_2H$ 、 $-NH-COCH(Et)CO_2H$ 、 $-NH-CO-C(Me)_2CO_2H$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_2CO_2H$ 、 $-NH-CO-CH(Me)CH_2CO_2H$ 、 $-NH-CO-CH_2CH(Me)CO_2H$ 、 $-NH-CO-C(Me)_2CH_2CO_2H$ 、 $-NH-CO-CH_2C(Me)_2CO_2H$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_3-SO_2NH_2$ 、下記式：

【0040】

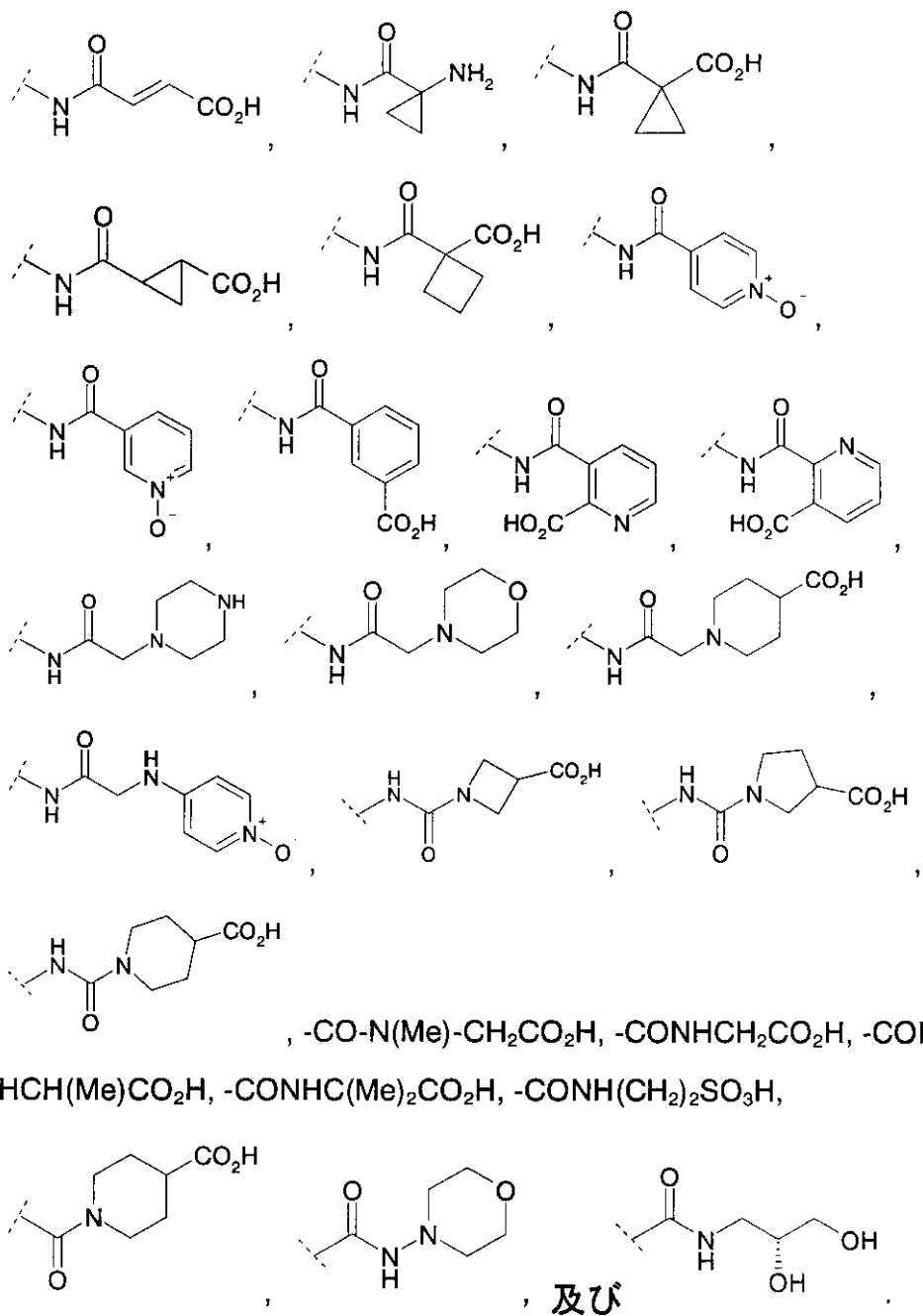
10

20

30

40

【化 1 2】



【 0 0 4 1 】

で表される基から選択される。

【 0 0 4 2 】

なおさらに好ましくは、 R^8 は、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OCH_2-COOH$ 、 $-NHCH_2-COOH$ 、 $-NH-CO-Me$ 、 $-NH-CO-CH_2OH$ 、 $-NH-CO-CH_2NH_2$ 、 $-NH-CO-CH_2-NHMe$ 、 $-NH-CO-CH_2-N(Me)_2$ 、 $-NH-COCH_2NH(CH_2)_2OMe$ 、 $-NH-COC(Me)_2-NH_2$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_2CO_2H$ 、 $-NH-CO-CH(Me)CH_2CO_2H$ 、 $-NH-CO-CH_2CH(Me)CO_2H$ 、 $-NH-CO-CH_2C(Me)_2CO_2H$ 、並びに下記式：

【 0 0 4 3 】

10

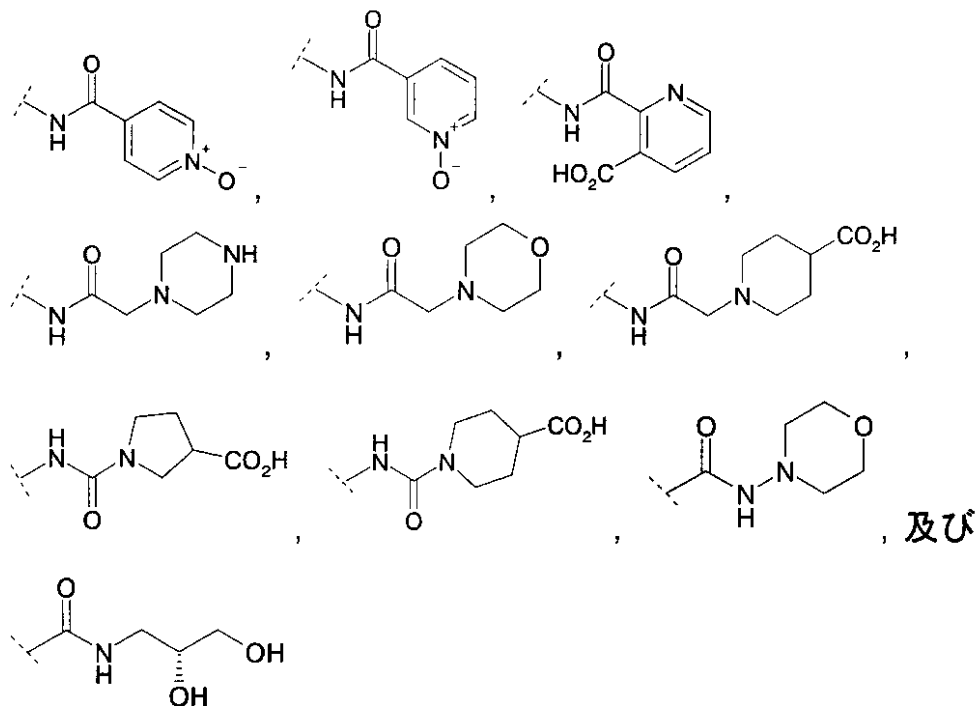
20

30

40

50

【化 1 3】



10

20

【 0 0 4 4 】

で表される基から選択される。

本明細書で述べる R^7 のいずれの及びあらゆる個々の定義も本明細書で述べる R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Q 、及び R^6 のいずれの及びあらゆる個々の定義と組み合わせうる。

従って、本発明の第1局面の好ましい実施態様は、式中、

R^1 及び R^2 が、それぞれ独立に、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ 及び $-\text{O}-\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ から選択され（但し、 R^1 がHの場合、 R^2 はHでありえない）；

30

R^3 がクロロ又はフルオロであり；

R^4 が、クロロ、ニトロ及びメチルから選択され；

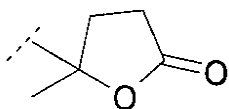
Q が、N又は CR^5 であり（ここで、 R^5 はH又はハロである）；

R^6 が、H又はフルオロであり；かつ

R^7 が、下記式：

【 0 0 4 5 】

【化 1 4】



40

【 0 0 4 6 】

で表される基であり；

又は R^7 が $-(\text{C}_{1-6})$ アルキル- R^8 （ここで、

前記 $-(\text{C}_{1-6})$ アルキル- R^8 の (C_{1-6}) アルキル部分は、任意に $-\text{OH}$ で一置換されていてもよく、かつ任意に1~6個のハロ置換基で置換されていてもよく；かつ

R^8 は、以下の基から選択される：

a) $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHOH}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 又は $-\text{NH}_2$ ；

b) $-\text{O}-(\text{C}_{2-3})$ アルキル- OH 、 $-\text{NH}-(\text{C}_{2-3})$ アルキル- OH 、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-3})$ アルキル- R^{81} 又は $-\text{NH}-(\text{C}_{1-3})$ アルキル- R^{81} （ここで、 R^{81} は、 $-\text{COOH}$ 、又は1個のNヘテロ原子を含有し、かつ任意に、N、O及びSから選択されるさらに1個のヘテロ原子を含んでよい6-員飽和ヘテロ環であ

50

る) ;

c) $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{R}^{82}$ (R^{82} は、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{2-4}) アルケニル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、フェニル及び4-、5-又は6-員ヘテロ環(飽和、不飽和又は芳香族であり、1個のNヘテロ原子を含有し、かつ任意に、N、O及びSから選択されるさらに1個のヘテロ原子を含んでよく、前記Nヘテロ原子は、それぞれ任意に、かつ可能な場合、酸化状態で存在して、さらに酸素原子に結合してN-オキシド基を形成していてもよい)から選択され;

前記 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{2-4}) アルケニル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、フェニル及び4-、5-又は6-員ヘテロ環は、それぞれ任意に、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-3})$ アルキル、 $-\text{N}((\text{C}_{1-3})\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NH}-(\text{C}_{1-3})\text{アルキル}-\text{O}(\text{C}_{1-3})\text{アルキル}$ 、 $-\text{NH}-(\text{C}_{1-3})\text{アルキル}-\text{COOH}$ 、 $-\text{NHHet}$ 及び Het からそれぞれ独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく

10

; ここで、前記 Het は、1個のNヘテロ原子を含有し、かつ任意に、N、O及びSから選択されるさらに1個のヘテロ原子を含んでよく、任意に $-\text{COOH}$ で置換されていてもよい6-員飽和ヘテロ環であり; かつ前記 $-\text{NHHet}$ の Het 部分は、1個のNヘテロ原子を含有する6-員芳香族ヘテロ環(前記Nヘテロ原子は、任意に酸化状態で存在して、さらに酸素原子に結合してN-オキシド基を形成していてもよい)である); 及び

d) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{83})\text{R}^{84}$ (ここで、 R^{83} は、H及び CH_3 から選択され; かつ R^{84} は、 (C_{1-4}) アルキル、及び1個のNヘテロ原子を含有し、かつ任意に、N、O及びSから選択されるさらに1個のヘテロ原子を含んでよい6-員飽和ヘテロ環から選択され;

ここで、前記 (C_{1-4}) アルキルは、任意に、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 及び $-\text{SO}_3\text{H}$ からそれぞれ独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく;

20

或いは R^{83} と R^{84} が、それらが結合している窒素原子と一緒に結合して6-員の単環式飽和ヘテロ環(任意に、N、O及びSからそれぞれ独立に選択される1又は2個のさらなるヘテロ原子を含んでよく; 前記ヘテロ環は、任意に $-\text{COOH}$ で置換されていてもよい)を形成している))である、式(I)の化合物を提供する。

【0047】

さらに好ましくは、式中、

R^1 及び R^2 が、それぞれ独立にH、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、 CF_3 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ 及びシクロプロピルから選択され(但し、 R^1 がHの場合、 R^2 はHでありえない);

30

R^3 が、クロロであり;

R^4 が、クロロ又はメチルであり;

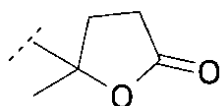
Q が、 CR^5 であり(ここで、 R^5 はH又はハロである);

R^6 が、Hであり; かつ

R^7 が、下記式:

【0048】

【化15】



40

【0049】

で表される基であり;

又は R^7 が、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-\text{R}^8$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-\text{COOH}$ 及び $-\text{C}(\text{CF}_3)_2-\text{OH}$ から選択され、ここで、 R^8 は、以下の基:

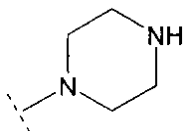
a) $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHOH}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 又は $-\text{NH}_2$;

b) $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}^{81}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{R}^{81}$ 又は $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^{81}$ (ここで、 R^{81} は、 $-\text{COOH}$ 又は下記式:

【0050】

50

【化 1 6】



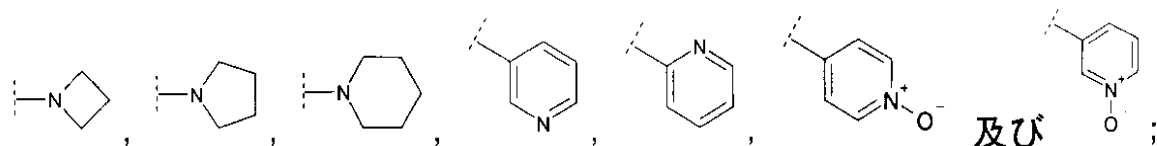
【 0 0 5 1】

で表される基である) ;

c) $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{R}^{82}$ (R^{82} は、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、エテニル、シクロプロピル、シクロブチル、フェニル、並びに下記式 :

【 0 0 5 2】

【化 1 7】



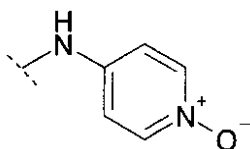
【 0 0 5 3】

で表される基から選択され ;

前記基はそれぞれ任意に、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OM}$ e、 $-\text{NHCH}_2\text{COOH}$ 、並びに下記式 :

【 0 0 5 4】

【化 1 8】



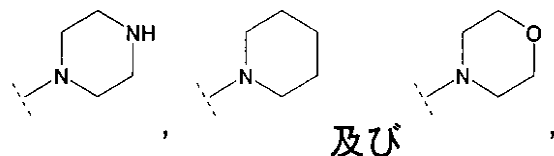
【 0 0 5 5】

で表される基及びHetから選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく ;

このとき前記Hetは、下記式 :

【 0 0 5 6】

【化 1 9】



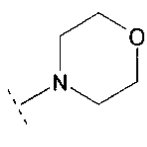
【 0 0 5 7】

で表される基から選択され、それぞれ任意に $-\text{COOH}$ で置換されていてもよい) ; 及び

d) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{83})\text{R}^{84}$ (R^{83} は、H及び CH_3 から選択され ; かつ R^{84} は、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル及び下記式 :

【 0 0 5 8】

【化 2 0】



【 0 0 5 9】

で表される基から選択され ; 前記メチル、エチル、プロピル及び1-メチルエチルは、それ

10

20

30

40

50

それぞれ任意に、-OH、-COOH及び-SO₃Hからそれぞれ独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていてもよく；

或いはR⁸³とR⁸⁴が、それらが結合している窒素原子と一緒に結合して6-員の単環式飽和ヘテロ環を形成している（前記ヘテロ環は、任意に-COOHで置換されていてもよい））から選択される、式(1)の化合物が提供される。

【0060】

最も好ましくは、式中、

R¹及びR²が、それぞれ独立にH、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、CF₃、及びシクロプロピルから選択され（但し、R¹がHの場合、R²はHでありえない）；

R³が、クロロであり；

R⁴が、クロロ又はメチルであり；

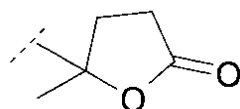
Qが、CR⁵であり（ここで、R⁵はH又はフルオロである）；

R⁶が、Hであり；かつ

R⁷が、下記式：

【0061】

【化21】



【0062】

で表される基であり；

又はR⁷が、-C(CH₃)₂-R⁸（ここで、R⁸は、以下の基から選択される：

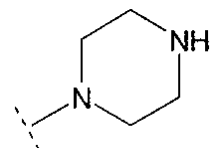
a) -OH、-COOH、-C(=O)NHOH、-OC(=O)NH₂又は-NH₂；

b) -O-CH₂-R⁸¹、-O-CH₂CH₂-OH、-O-CH₂CH₂-R⁸¹又は-NH-CH₂-R⁸¹（ここで、R⁸¹は-COOH

又は下記式：

【0063】

【化22】



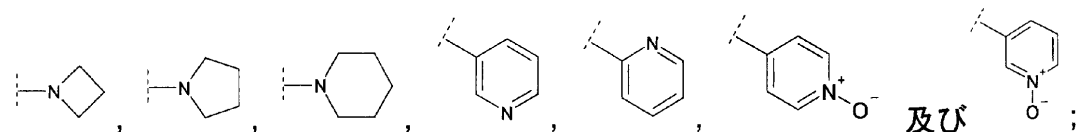
【0064】

で表される基である）；

c) -NHC(=O)-R⁸²（ここで、R⁸²は、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、エテニル、シクロプロピル、シクロブチル、フェニル、並びに下記式：

【0065】

【化23】



【0066】

で表される基から選択され；

前記基は、それぞれ任意に-OH、-COOH、-SO₂NH₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NH(CH₂)₂OMe、-NHCH₂COOH、並びに下記式：

10

20

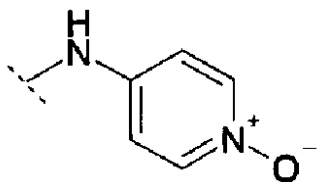
30

40

50

【 0 0 6 7 】

【 化 2 4 】

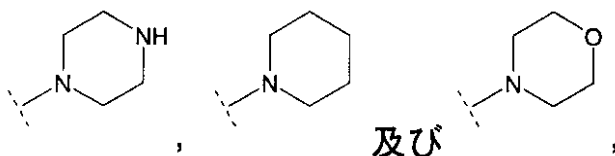


【 0 0 6 8 】

で表される基及びHetからそれぞれ独立に選択される1又は2個の置換基で置換されていて
もよく；このとき前記Hetは、下記式：

【 0 0 6 9 】

【 化 2 5 】



及び

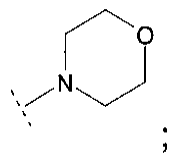
【 0 0 7 0 】

で表される基（それぞれ任意に-COOHで置換されていてもよい）から選択される）；及び

d) $-C(=O)N(R^{83})R^{84}$ （ここで、 R^{83} は、H及び CH_3 から選択され；かつ R^{84} は、メチル、エ
チル、プロピル、1-メチルエチル及び下記式：

【 0 0 7 1 】

【 化 2 6 】



【 0 0 7 2 】

で表される基から選択され；前記メチル、エチル、プロピル及び1-メチルエチルは、それ
ぞれ任意に、-OH、-COOH及び-SO₃Hからそれぞれ独立に選択される1又は2個の置換基で置
換されていてもよく；

或いは R^{83} と R^{84} が、それらが結合している窒素原子と一緒に結合して6-員の単環式飽和
ヘテロ環（前記ヘテロ環は、任意に-COOHで置換されていてもよい）を形成している）
である、式(1)の化合物が提供される。

【 0 0 7 3 】

（特有の実施態様）

表1及び2に示されるような式(1)のすべての化合物が本発明の範囲に包含される。

一般に、化合物の名称又は構造において、特有の立体化学又は異性形態を具体的に示し
ていない限り、そのすべての互変異性体及び異性形態並びにそれらの混合物、例えば、個
々の幾何異性体、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、立体異性
体のラセミ若しくは非ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、或いは前述したいずれ
の形態の化学構造又は化合物の混合物をも意図している。

化合物の生物学的活性及び薬理的活性は、該化合物の立体化学に敏感であることは技
術上周知である。従って、例えば、エナンチオマーは、代謝、タンパク質結合性などの差
異といった薬物動態学的特性の差異、及び示される活性のタイプ、活性、毒性などの程度
といった薬理的特性を含め、顕著に異なる生物学的活性を示すことが多い。従って、当
業者は、一方のエナンチオマーが他方のエナンチオマーに対して富んでいる場合又は他方
のエナンチオマーから分離されている場合、活性が高いか又は有益な効果を示しうることを
認めるだろう。さらに、当業者は、この開示及び本技術上の知識から、本発明の化合物

10

20

30

40

50

のエナンチオマーを分離し、富化し、又は選択的に調製する方法を知っているだろう。

【0074】

純粋な立体異性体、例えば、エナンチオマー及びジアステレオマー、又は所望のエナンチオマー過剰率(ee)若しくはエナンチオマー純度の混合物の調製は、(a)エナンチオマーの分離若しくは分割、又は(b)当業者に既知のエナンチオ選択的合成、又はその組合せの多くの方法の1つ以上で達成される。これら分割方法は、通常キラル認識に依存し、例えば、キラル固定相を用いたクロマトグラフィー、エナンチオ選択的ホスト-ゲスト複合体生成、キラル助剤を用いた分割若しくは合成、エナンチオ選択的合成、酵素的及び非酵素的な動的分割、又は自発的なエナンチオ選択的結晶化が挙げられる。このような方法は、一般的に以下の文献に開示されている：Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (2nd Ed.), G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000; T.E. Beesley and R.P.W. Scott, Chiral Chromatography, John Wiley & Sons, 1999; 及びSatinder Ahuja, Chiral Separations by Chromatography, Am. Chem. Soc., 2000。さらに、エナンチオマー過剰率又は純度の定量化のための同様に周知な方法、例えば、GC、HPLC、CE、又はNMR、並びに絶対配置及び配座の評価、例えば、CD ORD、X-線結晶学、又はNMRがある。

式(I)の化合物は、野生型HIVのみならず二重変異酵素K103N/Y181Cの有効なインヒビターである。本発明の化合物は、単変異酵素V106A、Y188L、K103N、Y181C、P236L及びG190A(とりわけ)をも阻害しうる。本化合物は、K103N/P225H、K103N/V108I及びK103N/L100Iといった他の二重変異酵素をも阻害することができる。

式(I)の化合物は、HIV-1複製に対して阻害活性を有する。適切な剤形で投与すると、本化合物は、AIDS、ARC及びHIV-1感染と関係ある関連障害の治療に有用である。従って、本発明の別の局面は、HIV-1感染症の治療方法であって、HIV-1に感染したヒトに、治療的に有効量の上記式(I)の化合物を投与することを含む方法である。HIV-1に個体がさらされたが、該疾患の症候の出現前、及び/又は血液中での該ウイルスの検出前に、治療又は予防処置として本化合物を投与して、該疾患の症候の出現を阻止し、及び/又は該ウイルスが血液中で検出可能レベルに達するのを阻止することもできる。治療と称しても、又は予防と称しても、本化合物を用いて、出産前の母への投与及び生まれて数日以内の子供への投与によって、HIV-1の母から赤ん坊への周生期伝達を阻止することもできる。

【0075】

式(I)の化合物は、経口、非経口又は局所経路により単一用量又は分割用量で投与することができる。式(I)の化合物の適切な経口用量は1日当たり約0.5mg~3gの範囲である。式(I)の化合物の好ましい経口用量は、体重70kgの患者で1日当たり約100mg~800mgの範囲である。非経口製剤では、適切な用量単位は0.1~250mg、好ましくは1mg~200mgの前記化合物を含みうる。局所投与では、0.01~1%の活性成分を含む製剤が好ましい。しかし、患者によって投与量が変化しうることを理解すべきである。いずれの特定患者の用量も臨床医の判断によって左右され、臨床医は、正確な用量を決定するための基準として、患者の大きさや状態及び該薬物に対する患者の反応を使用するだろう。

本発明の化合物を経口投与する場合、適合性の医用担体材料と共に本発明の化合物を含む医薬製剤の形態の薬物として本化合物を投与することができる。このような担体材料は、経口投与に適した不活性な有機又は無機の担体材料でよい。該担体材料の例として、限定するものではないが、水、ゼラチン、タルク、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、アラビアゴム、植物油、ポリアルキレン-グリコール、石油ゼリー等が挙げられる。

式(I)の化合物は、個体のHIV感染症を治療又は予防するための同時、個別又は逐次投与に有用な混合製剤として、当業者に既知の1種以上の他の抗レトロウイルス薬と併用することができる。式(I)の化合物と併用療法で使用する認可薬及び治験薬を含む抗レトロウイルス薬の例として、限定するものではないが、以下のものが挙げられる：

・NRTI(ヌクレオシド又はヌクレオチド逆転写酵素インヒビター；限定するものではないが、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、スタブジン、ラミブジン、エムトリシタビン、アバカビル、及びテノフォビルが挙げられる)；

・NNRTI(非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター；限定するものではないが、ネビラピ

10

20

30

40

50

ン、デラビルジン、エファビレンツ、カプラビリン(capravirine)、エテラビリン(etravirine)、リルピビリン(rilpivirine)、GW695634及びBILR 355が挙げられる)；

・プロテアーゼインヒビター(限定するものではないが、リトナビル、チプラナビル、サキナビル、ネルフィナビル、インジナビル、アンプレナビル、ホスアンプレナビル、アタザナビル、ロピナビル、VX-385及びTMC-114が挙げられる)；

・エンتریインヒビター、限定するものではないが、CCR5アンタゴニスト(限定するものではないが、マラビロック(maraviroc)(UK-427,857)、SCH-417690、GW873140及びTAK-652が挙げられる)、CXCR4アンタゴニスト(限定するものではないが、AMD-11070が挙げられる)、融合インヒビター(限定するものではないが、エンフュヴァタイド(enfuvirtide)(T-20)が挙げられる)及びその他(限定するものではないが、PRO-542及びBMS-488043が挙げられる)；

・インテグラーゼインヒビター(限定するものではないが、c-1605、BMS-538158及びJTK-303が挙げられる)；

・TATインヒビター；

・成熟インヒビター(限定するものではないが、PA-457が挙げられる)；

・免疫調節薬(限定するものではないが、レバミゾールが挙げられる)；及び

・抗真菌又は抗細菌薬(限定するものではないが、フルコナゾールが挙げられる)。

さらに、少なくとも1種の他の式(I)の化合物と式(I)の化合物を併用できる。

【0076】

常法で医薬製剤を調製でき、完成剤形は固体剤形でよく、限定するものではないが、錠剤、糖衣錠、カプセル剤等が挙げられる。或いは液体剤形でよく、限定するものではないが、溶液、懸濁液、エマルジョン等が挙げられる。限定するものではないが、殺菌のような通常の製薬操作に医薬製剤を供することができる。さらに、医薬製剤は、通常のアジュバントを含んでよく、限定するものではないが、保存剤、安定剤、乳化剤、風味改良剤、湿潤剤、緩衝液、浸透圧を変えるための塩などが挙げられる。使用可能な固形担体材料として、限定するものではないが、デンプン、ラクトース、マンニトール、メチルセルロース、微結晶性セルロース、タルク、シリカ、二塩基性リン酸カルシウム、及び高分子量ポリマー(例えば、ポリエチレングリコール)が挙げられる。

非経口用途では、医薬的に許容しうる油又は液体混合物中の水溶液若しくは非水系溶液、懸濁液又はエマルジョン中(静菌剤、抗酸化剤、保存剤、緩衝液又は血液と溶液を等張にさせる他の溶質、増粘剤、懸濁剤又は他の医薬的に許容しうる添加剤を含有しうる)で式(I)の化合物を投与することができる。この種の添加剤として、限定するものではないが、例えば、酒石酸緩衝液、クエン酸緩衝液及び酢酸緩衝液、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、前者の複合物(例えば、EDTA)、抗酸化剤(例えば、亜硫酸水素ナトリウム、異性亜硫酸水素ナトリウム、及びアスコルビン酸)、粘度調節用高分子量ポリマー(例えば、液体ポリエチレンオキシド)及び無水ソルビトールのポリエチレン誘導体が挙げられる。必要ならば、安息香酸、メチルパラベン又はプロピルパラベン、塩化ベンザルコニウム及び他の四級アンモニウム化合物のような保存剤を添加してもよい。

この発明の化合物を鼻適用溶液として投与することもでき、この発明の化合物に加えて、水性媒体中に適切な緩衝液、緊張度調節剤、微生物防腐剤、抗酸化剤及び増粘剤を含有しうる。粘度を高めるために用いられる薬剤の例として、限定するものではないが、ポリビニルアルコール、セルロース誘導体、ポリビニルピロリドン、ポリソルベート又はグリセリンが挙げられる。添加される微生物防腐剤として、限定するものではないが、塩化ベンザルコニウム、チメロサル、クロロ-ブタノール又はフェニルエチルアルコールが挙げられる。

さらに、本発明で提供される化合物は座剤で投与しうる。

【0077】

(方法論と合成)

一般的に、式(I)の化合物は、容易に入手可能な出発原料から、反応物に適することが

10

20

30

40

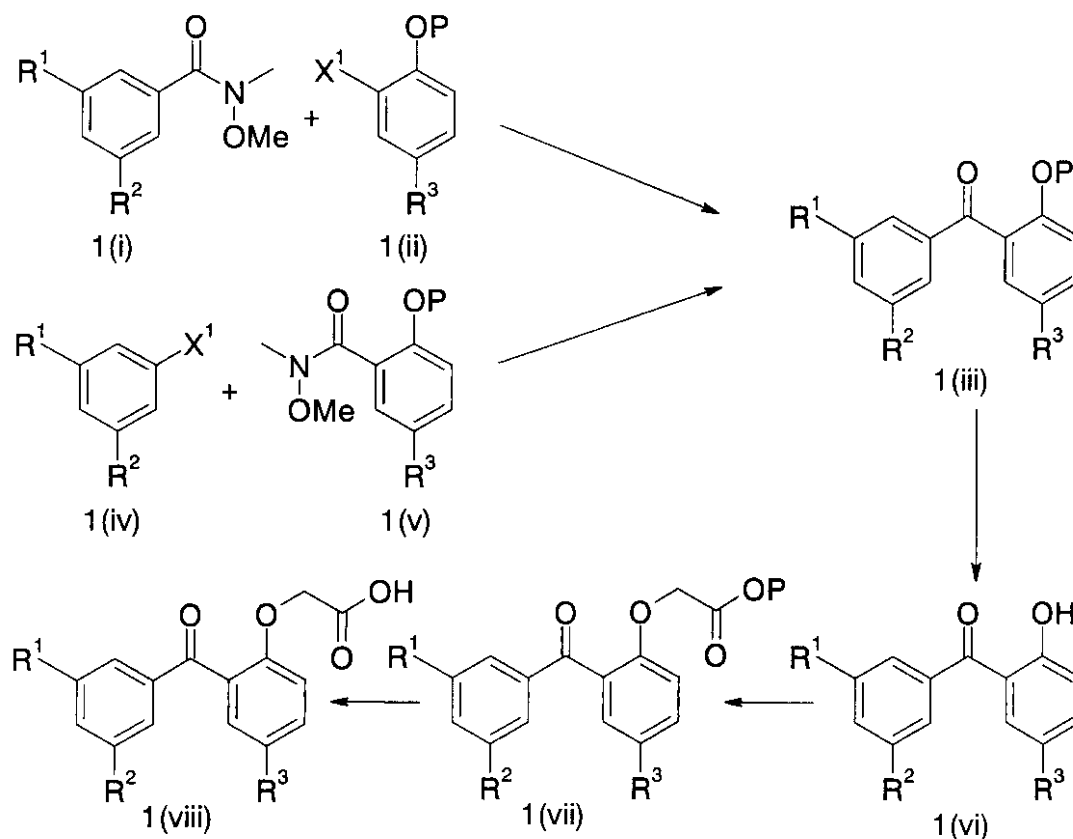
50

分かっている反応条件を用いて既知の方法で調製される。以下のスキーム1~4は、式中、 X^1 がプロモ又はヨードであり、 X^2 がクロロ又はプロモであり、Pが保護基であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Q、 R^6 及び R^7 が本明細書の定義どおりであり、かつ R^{7a} が R^7 の保護された形態である式(1)の化合物を調製するための一般的方法を示す。

スキーム1：ベンゾフェノン中間体の一般的合成方法

【0078】

【化27】



10

20

30

【0079】

一般に、J. H. Chanらの方法(J. Med. Chem. 2004, 47, 1175-1182)又はその変形によってベンゾフェノン中間体1(viii)を調製した。要するに、1(ii)からハロゲン-リチウム交換で得たアリールリチウムをアミド1(i)でアシル化してベンゾフェノン1(iii)を得た。他の有機金属誘導体を用いてアミド1(i)をアシル化することもできる。或いは、アリールリチウム、又は1(iv)からアミド1(v)で誘導される他の有機金属誘導体のアシル化によって、ベンゾフェノン1(iii)を得ることもできる。ベンゾフェノンの保護基を切断してヒドロキシベンゾフェノン1(vi)を得、これを塩基の存在下で -ハロ酢酸エステルにてO-アルキル化して対応するエーテル1(vii)が得られる。当業者に既知の方法を用いて、中間体1(iii)又は1(vii)の R^1 及び R^2 置換基(例えばBr)を他の R^1 及び R^2 置換基(例えば1(iii)ではCN、cPr; 1(vii)ではOMe)に変換することもできる。1(vii)のエステル保護基を切断して酸1(viii)を得る。或いは、 -ハロ酢酸によるアルキル化で直接ヒドロキシベンゾフェノン1(vi)を酸1(viii)に変換しうる。

40

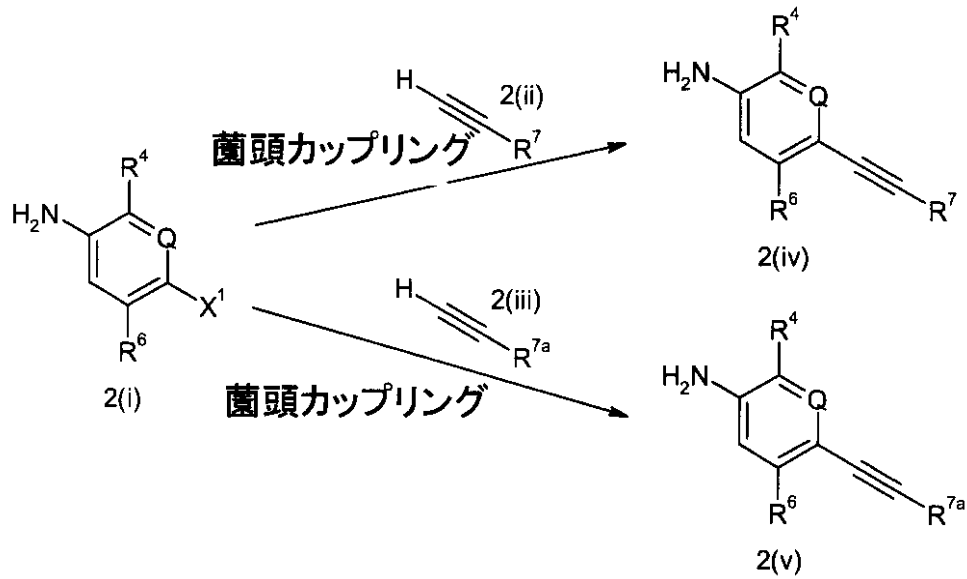
【0080】

スキーム2：置換アニリンの合成

50

【 0 0 8 1 】

【 化 2 8 】



10

【 0 0 8 2 】

20

要するに、塩基条件下、パラジウム触媒と銅(I)塩の存在下で、当業者に周知のSonogashira反応の典型的な条件を用いて、4-ブロモ-又は4-ヨードアニリン2(i)とアルキン2(ii)及び2(iii)をカップリングしてアニリン2(iv)及び2(v)（式中、該 R^7 基は、それぞれフリーでもよく、又は保護された形態(R^{7a})でもよい）を得る。

【 0 0 8 3 】

スキーム3：式(1)の化合物の一般的合成方法

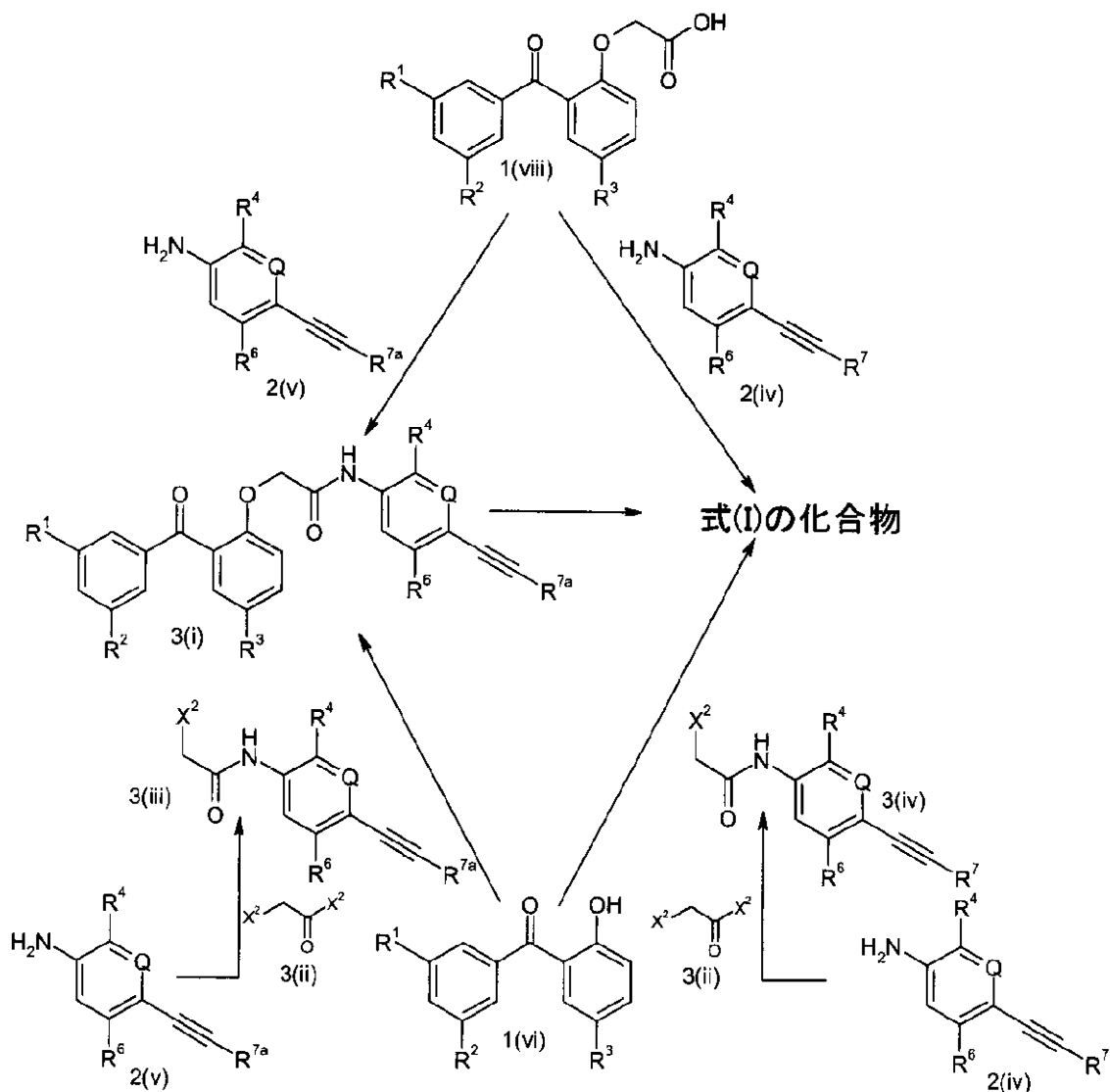
30

40

50

【 0 0 8 4 】

【 化 2 9 】



【 0 0 8 5 】

要するに、酸の適切な活性化(例えば塩化アシル)を用いて酸1(viii)とアニリン2(v)をカップリングしてアミド3(i)を得、これは、 R^7 を与えるための R^{7a} の脱保護によって、容易に式(I)の化合物に変換される。酸1(viii)とアニリン2(iv)のカップリングは直接、式(I)の化合物を与える。或いは、塩基の存在下におけるアニリン2(v)と -ハロアセチルハライド3(ii)のカップリングから容易に入手可能な -ハロアセトアミド3(iii)によるフェノール1(vi)のO-アルキル化もアミド3(i)を生成しうる。同様に、2(iv)と3(ii)から調製した -ハロアセトアミド3(iv)によるフェノール1(vi)のO-アルキル化は直接、式(I)の化合物を与える。

当業者に既知の方法(例えば、アルキル化、アシル化、置換、酸化及び他の官能基修飾)を用いて、式(I)の化合物の R^7 置換基を変換して、他の R^7 置換基を有する式(I)の化合物を得ることもできる。例えば、式中、 R^7 が $-(C_{1-6})$ アルキル- R^8 であり、かつ R^8 が $-NH_2$ である式(I)の化合物は、 $-C(=O)-R^{82}$ 基に変化させることのできる適切なアシル化試薬との周知のカップリング反応によって、式中、 R^7 が $-(C_{1-6})$ アルキル- R^8 であり、かつ R^8 が $-NHC(=O)-R^{82}$ である式(I)の化合物に変換される。別の例として、式中、 R^7 が $-(C_{1-6})$ アルキル- R^8 であり、かつ R^8 が $-COOH$ である式(I)の化合物は、 R^8 カルボキシル基と式 $HN(R^{83})R^{84}$ のアミンとの間の周知のカップリング反応によって、式中、 R^7 が $-(C_{1-6})$ アルキル- R^8 であり、か

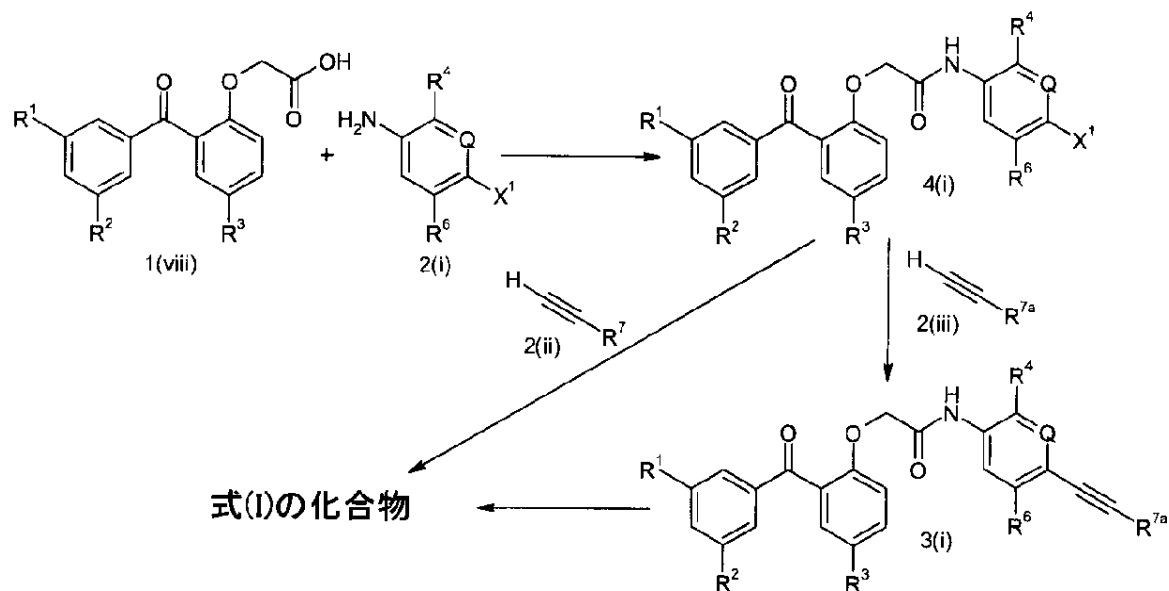
つ R^8 が $-C(=O)N(R^{83})R^{84}$ である式(I)の化合物に変換される。同様に、周知の反応を用いて、式中、 R^7 が $-(C_{1-6})$ アルキル- R^8 であり、かつ R^8 が $-NH_2$ 又は $-OH$ である式(I)の化合物は、式中、 R^7 が $-(C_{1-6})$ アルキル- R^8 であり、かつ R^8 が $-NH-(C_{1-6})$ アルキル- R^{81} 又は $-O-(C_{1-6})$ アルキル- R^{81} である式(I)の化合物に変換される。

【0086】

スキーム4：式(I)の化合物の代替合成方法

【0087】

【化30】



【0088】

上記スキーム4で示されるように、スキーム2及び3で述べた反応順序の変更は、式(I)の化合物の代替合成方法を示す。要するに、酸1(viii)と4-プロモ-又は4-ヨードアニリン2(i)のカップリングがアミド4(i)を与える。菌頭反応の条件を用いた4(i)とアルキン2(iii)のカップリングが3(i)を与え、置換基 R^{7a} 中にある保護基の除去によって、容易に式(I)の化合物に変換することができる。4(i)とアルキン2(ii)のカップリングは直接、式(I)の化合物を与える。

【0089】

(実施例)

以下の非限定例により本発明をさらに詳細に説明する。特に断らない限り、窒素又はアルゴン雰囲気内ですべての反応を行った。室温は18 ~ 22 (摂氏温度)である。溶液のパーセンテージ又は比は、特に断らない限り、体積-対-体積の関係を表す。TFA(0.06%)を含有するMeCN/H₂Oの勾配を用いて逆相HPLC(RP-HPLC)を行った(CombiPrep ODS-AQ 50×20mm, 5μ, 120Å)。CombiScreen ODS-AQ C18逆相カラム、YMC、50×4.6mm i.d.、5μM、220nmで120、下表に示す線形勾配による溶出を用いて、標準条件下で分析用HPLCを行った(溶媒AはH₂O中0.06%のTFA；溶媒Bは、CH₃CN中0.06%のTFA)：

【0090】

時間(分)	流速(mL/分)	溶媒A(%)	溶媒B(%)
0	3.0	95	5
0.5	3.0	95	5
6.0	3.0	50	50
10.5	3.5	0	100

本明細書で使用する略語又は記号として以下のものが挙げられる：

Ac：アセチル；

10

20

30

40

50

Boc : tert-ブトキシカルボニル ;
 Bu : ブチル ;
 tBu : 1,1-ジメチルエチル(tert-ブチル) ;
 tBuOH : tert-ブタノール ;
 cPr : シクロプロピル ;
 CHAPS : 3-{(3-コラミドプロピル)ジメチルアンモニオ}-1-プロパンスルホネート ;
 DCC : 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド ;
 DEAD : アゾジカルボン酸ジエチル ;
 DMF : N,N-ジメチルホルムアミド ;
 DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン ;
 DMSO : ジメチルスルホキシド ;
 dppf : 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン ;
 DTT : DL-ジチオスレイトール ;
 Et : エチル ;
 Et₂O : ジエチルエーテル ;
 EtOH : エタノール ;
 EtOAc : 酢酸エチル ;
 GSH : グルタチオン ;
 HPLC : 高速液体クロマトグラフィー ;
 iPr : 1-メチルエチル(イソプロピル) ;
 LiHMDS : リチウムヘキサメチルジシラジド ;
 Me : メチル ;
 MeOH : メタノール ;
 MeCN : アセトニトリル ;
 NaHMDS : ナトリウムヘキサメチルジシラジド ;
 NBS : n-ブロモスクシンイミド ;
 n-BuLi : n-ブチルリチウム ;
 NMR : 核磁気共鳴 ;
 Ph : フェニル ;
 Pr : プロピル ;
 RP-HPLC : 逆相高速液体クロマトグラフィー ;
 TBAF : フッ化テトラブチルアンモニウム ;
 TBTU : O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロ
ボレート ;
 TFA : トリフルオロ酢酸 ;
 THF : テトラヒドロフラン ;
 TLC : 薄層クロマトグラフィー。

【 0 0 9 1 】

(合成)

以下の実施例は、本発明の化合物の調製方法を示す。

実施例1：ベンゾフェノン中間体1.7

10

20

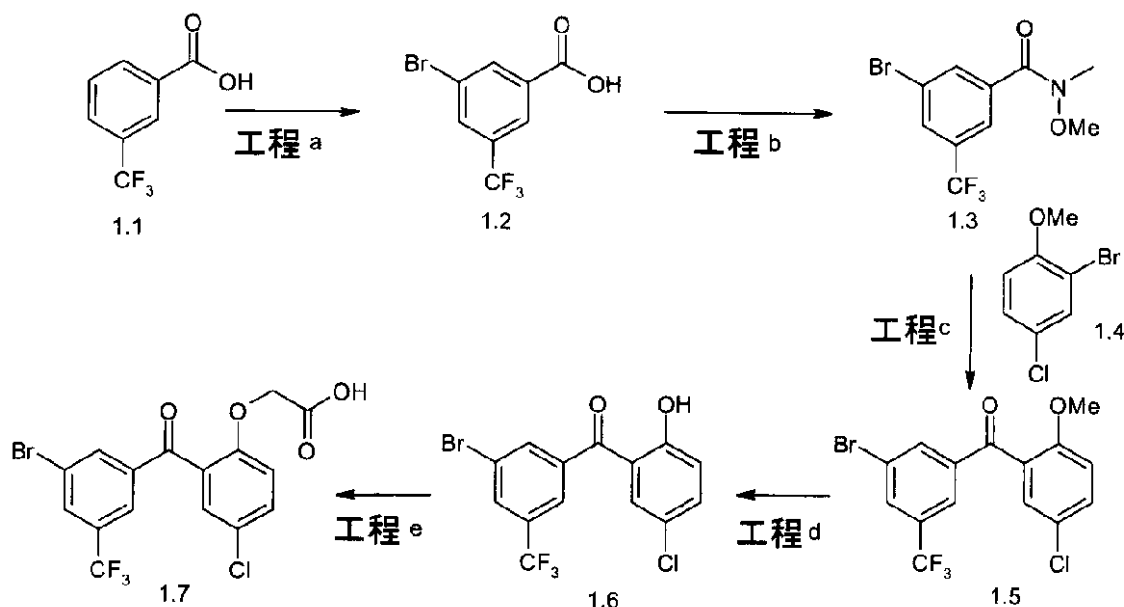
30

40

50

【 0 0 9 2 】

【 化 3 1 】



【 0 0 9 3 】

a) 化合物1.2

TFA(5mL)中の酸1.1(1.90g, 10.0mmol)の溶液に、室温で、36N H_2SO_4 (1.5mL)とNBS(2.75g, 15.0mmol)を加えた。30分撹拌後、激しく撹拌しながら反応混合物を水中(200mL)に注いだ。懸濁液をろ過し、生じた固体を水ですすぎ、乾燥させて化合物1.2(2.45g, 収率90%)を得た。

b) 化合物1.3

CH_2Cl_2 (35mL)中の酸1.2(2.45g, 9.11mmol)の溶液に(COCl)₂(0.87mL, 10.0mmol)とDMF(2滴)を加えた。2時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。THF(20mL)中の塩化アシルの溶液にピリジン(1.78mL, 22.0mmol)と $\text{MeNH}(\text{OMe}) \cdot \text{HCl}$ (1.02g, 10.5mmol)を加え、結果の溶液を室温で16時間撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、1N HCl水溶液、 NaHCO_3 飽和水溶液及び食塩水で連続的に洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、ろ過し、減圧下で濃縮して化合物1.3(2.23g, 収率78%)を無色ゴムとして得た。

c) 化合物1.5

-78 °Cの Et_2O (25mL)中の化合物1.4(1.90g, 8.50mmol)の溶液に、ヘキサン中2.5Mのn-BuLi(3.36mL, 8.40mmol)の溶液を15分にわたって加えた。反応混合物を-78 °Cでさらに30分撹拌してから Et_2O (10mL)中の化合物1.3(2.50g, 8.01mmol)の溶液を20分かけて添加した。結果の混合物を室温に戻して撹拌を1時間続けた。水をゆっくり加えて反応混合物を水と Et_2O に分配した。有機層を乾燥させ(MgSO_4)、ろ過し、減圧下で濃縮した。生じたゴムをフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc, 95/5)で精製して化合物1.5(2.45g, 収率73%)を白色固体として得た。

d) 化合物1.6

0 °Cで冷却した CH_2Cl_2 (6mL)中の化合物1.5(442mg, 1.12mmol)の溶液に、 CH_2Cl_2 (6.0mL, 6.0mmol)中の1.0M BBr_3 溶液を加えた。1時間後、氷を加え、生じた混合物を水とEtOAcに分配した。有機層を水と食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、ろ過し、減圧下で濃縮して化合物1.6(430mg, 収率100%)をゴムとして得た。

e) 化合物1.7

アセトン(10mL)中のフェノール1.6(425mg, 1.12mmol)の溶液に K_2CO_3 (500mg, 3.62mmol)とプロモ酢酸メチル(200 μL , 2.11mmol)を加え、混合物を50 °Cで2時間加熱した。冷却したら、反応混合物を濃縮し、EtOAcで希釈し、結果の溶液を連続的に水と食塩水で洗浄し、乾

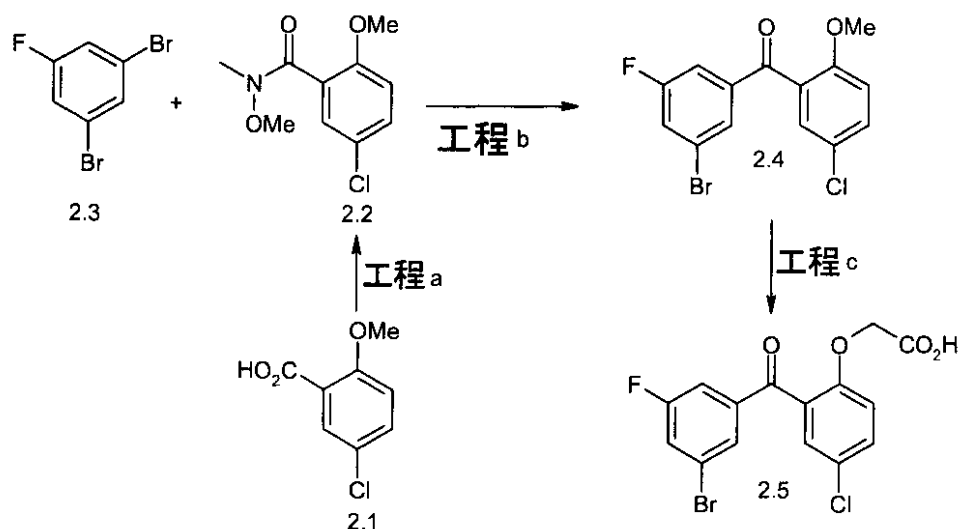
燥させ(MgSO_4)、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製エステルをフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/ EtOAc , 90/10)で精製して純粋なエステルを得た(447mg, 収率88%)。このエステルをTHF(2mL)とMeOH(2mL)に溶かし、1N NaOH水溶液(2.0mL, 2.0mmol)を加えた。溶液を30分撹拌してから1N HCl水溶液(3mL)でゆっくり酸性にした。混合物をEtOAcで抽出し、水と食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、ろ過し、減圧下で濃縮して化合物1.7(421mg, 収率97%)をオフホワイトの固体として得た。

【0094】

実施例2：ベンゾフェノン中間体2.5

【0095】

【化32】



【0096】

a) 化合物2.2

CH_2Cl_2 (500mL) 中の酸2.1 (20.3g, 109mmol) の溶液に $(\text{COCl})_2$ (14.0mL, 157mmol) と DMF (0.2mL) を加えた。2時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。結果の塩化アシル(22.3g, 109mmol) の CH_2Cl_2 (80mL) 中の溶液を CH_2Cl_2 (300mL) 中の Et_3N (45.0mL, 323mmol) と $\text{MeNH}(\text{OMe}) \cdot \text{HCl}$ (13.9g, 142mmol) の溶液に滴加した。結果溶液を室温で2時間撹拌した。 EtOAc で希釈した反応混合物を連続的に1N HCl水溶液、 NaHCO_3 飽和水溶液及び食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、ろ過し、減圧下で濃縮して化合物2.2(24.3g, 収率97%)を白色固体として得た。

b) 化合物2.4

実施例1の工程cで述べた方法と同様の方法を用いるが、化合物2.3(4.40g, 17.3mmol) と化合物2.2(3.98g, 17.3mmol) で出発して、化合物2.4(3.60g, 収率60%)を黄色固体として得た。

c) 化合物2.5

実施例1の工程dとeで述べた方法と同様の方法を用いるが、化合物2.4(2.00g, 5.82mmol) で出発して、化合物2.5(1.16g, 収率51%)をベージュ色固体として得た。

【0097】

実施例3：ベンゾフェノン中間体3.2

【0098】

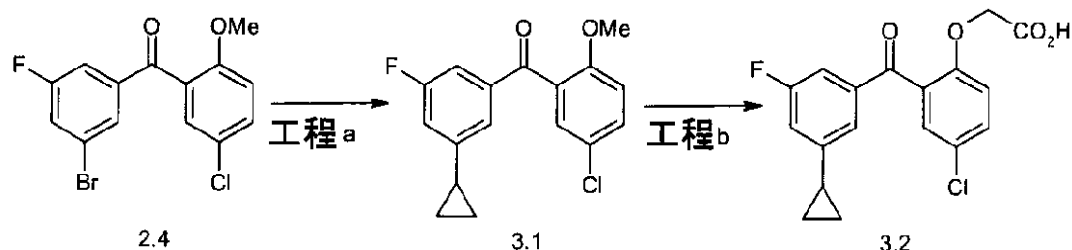
10

20

30

40

【化 3 3】



【 0 0 9 9 】

10

a) 化合物3.1

ヘキサン中1.6Mのn-BuLi溶液(7.28mL, 11.5mmol)を45分にわたって臭化シクロプロピル(1.17mL, 14.5mmol)のTHF(40mL)中の冷却(-78℃)溶液に添加した。1時間後、THF(10mL)中のZnBr₂(高真空中で炎乾燥, 2.88g, 12.8mmol)をカニューレで加えて混合物を室温に戻した。1時間後、化合物2.4(実施例2から)(2.00g, 5.82mmol)のTHF(30mL)中の溶液とPd(PPh₃)₄(672mg, 0.58mmol, 窒素気流下)を添加した。反応混合物を16時間加熱還流させてから氷浴で冷却し、NaHCO₃飽和水溶液でクエンチした。結果の混合物をEtOAcで数回抽出し、混ぜ合わせた有機層を連続的に水と食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 90/10)で精製して化合物3.2(1.25g, 収率70%)を淡黄色固体として得た。

20

b) 化合物3.2

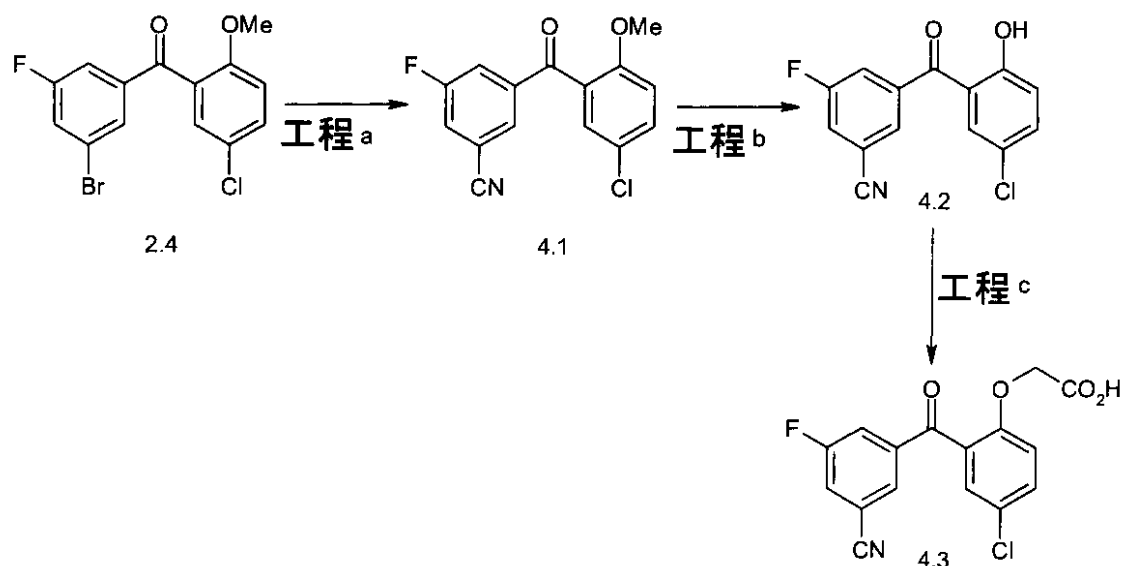
実施例1の工程d及びeで述べた方法と同様の方法を用いるが、化合物3.1(1.20g, 3.94mmol)で出発して、酸3.2(1.30g, 収率95%)を白色固体として得た。

【 0 1 0 0 】

実施例4：ベンゾフェノン中間体4.3

【 0 1 0 1 】

【化 3 4】



30

40

【 0 1 0 2 】

a) 化合物4.1

DMF(50mL)中の化合物2.4(8.63g, 25.1mmol)とCuCN(6.75g, 75.4mmol, 18時間減圧下で100℃にて乾燥)の混合物を185℃で3.5時間加熱した。冷ました反応混合物をEtOAcで希釈し、結果の溶液を濃NH₄OH溶液、水及び食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、約50mLの体積に濃縮した。ヘキサン(150mL)を加え、生じた沈殿物をろ過で回収し、乾燥させて化合物4.1(5.70g, 収率78%)をオフホワイトの固体として得た。

化合物4.1(R²=CN)は、当業者に周知の水和反応を用いて、式中、R²がC(=O)NH₂である、

50

対応する中間体に変換できる。該中間体は、引き続き本明細書で述べる方法論を用いて、式中、 R^2 が $C(=O)NH_2$ である式(1)の化合物に変換しうる。

b) 化合物4.2

CH_2Cl_2 中1.0Mの BBr_3 溶液(50.0mL, 50.0mmol)を、15分にわたって CH_2Cl_2 (120mL)中の化合物4.1(5.70g, 19.7mmol)の冷却(-78℃)溶液に加えた。反応混合物を-78℃で1時間撹拌してから室温に戻した(30分)。混合物を氷-水中に注ぎ、相を分けた。水層を CH_2Cl_2 (3×)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を $EtOAc$ (30mL)に溶かしてヘキサン(100mL)を加えた。ろ過により得た緑色固体をヘキサン(10mL)で洗浄し、減圧下で乾燥させて化合物4.2(4.72g, 収率87%)を得た。

c) 化合物4.3

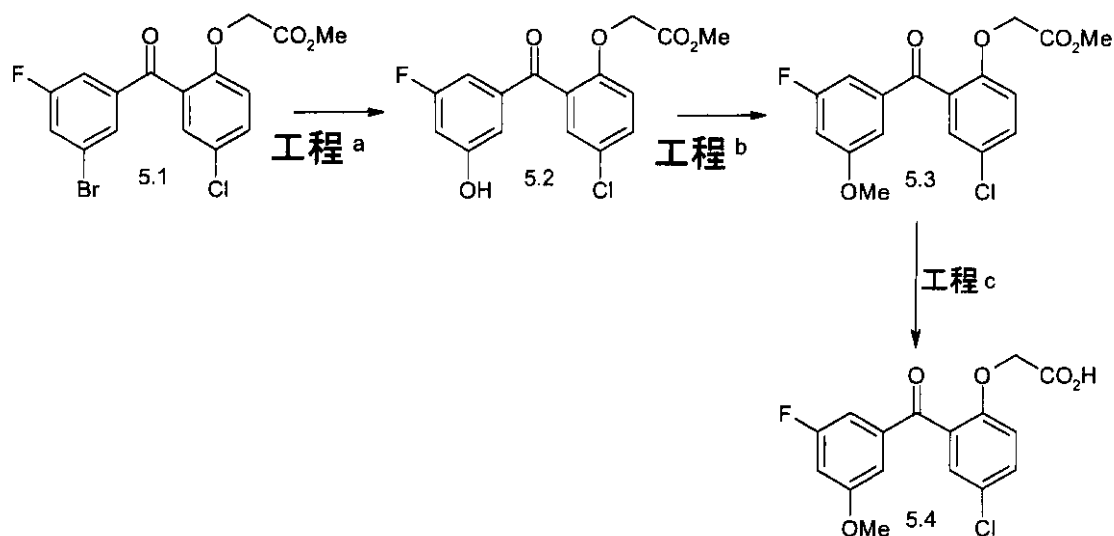
アセトン(75mL)中のフェノール4.2(4.72g, 17.1mmol)、 K_2CO_3 (7.09g, 51.4mmol)及びプロモ酢酸t-ブチル(2.82mL, 17.5mmol)の溶液を50℃で1.5時間加熱した。冷まして $EtOAc$ で希釈した反応混合物を水(2×)と食塩水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物のTFA(25mL)と CH_2Cl_2 (50mL)中の溶液を室温で1時間撹拌した。反応混合物を40mLの体積まで減圧下で濃縮して、ヘキサン(100mL)を加え、結果の懸濁液をろ過した。固体をヘキサンで洗浄し、減圧下で乾燥させて化合物4.3(5.14g, 収率90%)を白色固体として得た。

【0103】

実施例5：ベンゾフェノン中間体5.4

【0104】

【化35】



【0105】

a) 化合物5.2

トルエン(10mL)中の化合物5.1(化合物2.5の合成の中間体; 300mg, 0.747mmol)、dppf(41.6mg, 75.0μmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(228mg, 900μmol)及び $AcOK$ (478mg, 2.25mmol)の溶液を減圧下で20分間脱気した。 $PdCl_2(dppf)$ (CH_2Cl_2 との1:1複合体; 54.9mg, 75.0μmol)を加え、反応混合物を80℃で18時間加熱した。追加分の触媒(54.9mg, 75.0μmol)を加えて混合物を20分加熱した。冷ました反応混合物を $EtOAc$ で希釈し、結果の溶液を水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、ケイソウ土のパッドに通してろ過し、減圧下で濃縮した。アセトン(9mL)と $NaHCO_3$ 飽和水溶液(1mL)中の残留物の氷冷溶液に $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$ (700mg, 1.14mmol)を添加した。5分後、 $NaHSO_3$ (500mg, 4.78mmol)を加え、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水と $EtOAc$ に分配した。有機層を水と食塩水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して(ヘキサン: $EtOAc$, 90/10 → 50/50)化合物5.2(170mg, 収率67%)を無色ゴムとして得た。

b) 化合物5.3

NaH(鉱油中60%; 12.8mg, 320 μ mol)をDMF(3.0mL)中の化合物5.2(100mg, 295 μ mol)の溶液に加えた。15分後、MeI(21.8 μ L, 350 μ mol)を加え、反応混合物を室温で2時間撹拌した。混合物をEt₂Oで希釈し、結果の溶液を水で洗浄し(3 \times)、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc, 80/20 50/50)で精製して化合物5.3(67mg, 収率64%)を無色ゴムとして得た。

化合物5.2、又は該-COOMe基が別の適宜のエステルと置き換わっているその類似体は、上記工程bの方法論を用いるが、MeIを適宜のアルキル化剤と交換することによって、該フェニル環上のメトキシ基が別のアルコキシ基又は置換アルコキシ基と置き換わっている他の中間体に変換される。

c) 化合物5.4

THF(2.25mL)とMeOH(0.75mL)中の化合物5.3(66mg, 0.19mmol)と1N LiOH水溶液(0.5mL, 0.5mmol)の溶液を室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を水で希釈し、1.0N HCl水溶液で酸性にした。混合物をEtOAcで抽出した。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮して化合物5.4(64mg, 収率100%)を得た。

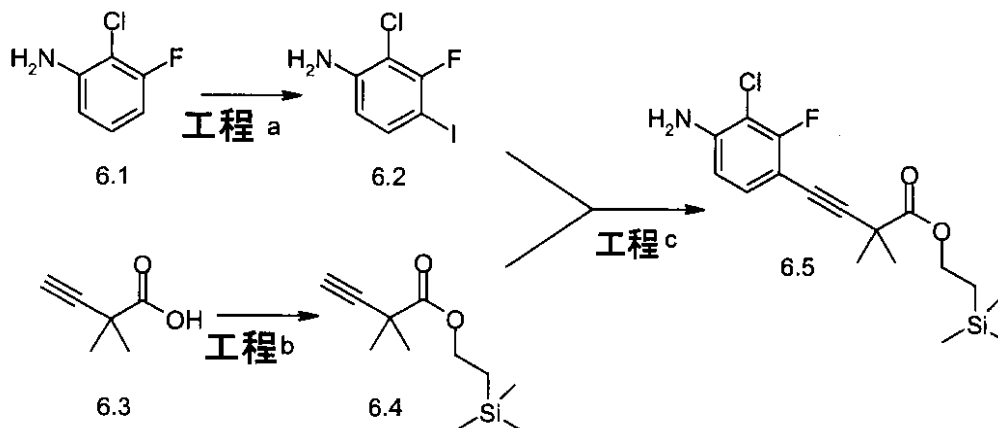
式(I)の化合物の調製で用いる他のベンゾフェノン中間体は、実施例1の工程b~e、又は実施例2の方法を用いるが、市販の適宜の置換安息香酸及びプロモベンゼン中間体で出発して調製しうる。

【0106】

実施例6: アニリン中間体6.5及び6.7

【0107】

【化36】



【0108】

a) 化合物6.2

酢酸(4mL)中のアニリン6.1(500mg, 3.43mmol)の溶液にKI(820mg, 4.94mmol)、NaBO₃·4H₂O(710mg, 4.61mmol)及び(NH₄)₂MoO₄(710mg, 3.62mmol)を加えた。30分後、反応をNaHCO₃飽和水溶液(5mL)と10% Na₂S₂O₃水溶液(1mL)の混合物に注いだ。水層をEt₂Oで抽出し、混ぜ合わせた有機相を食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮して化合物6.2(860mg, 収率92%)をベージュ色固体として得た。

b) 化合物6.4

DMF(120mL)中の酸6.3(8.00g, 71.3mmol)、2-(トリメチルシリル)エタノール(10.2mL, 71.3mmol)、Et₃N(20.9mL, 150mmol)及びTBTU(29.8g, 92.8mmol)の溶液を室温で16時間撹拌した。反応混合物をEt₂Oで希釈し、結果の溶液を水と食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc, 95/5)で精製して化合物6.4(10.8g, 収率71%)を清澄油として得た。

c) 化合物6.5

THF(10mL)中のアニリン6.2(1.09g, 4.00mmol)の溶液にCuI(76mg, 0.40mmol)、Et₂NH(1.04mL, 10.0mmol)及び化合物6.4(850mg, 4.00mmol)を加えた。該溶液全体で15分間アルゴンを泡立てることによって混合物を脱気した。Pd(PPh₃)₄(462mg, 400 μ mol)を加え、出発原料

10

20

30

40

50

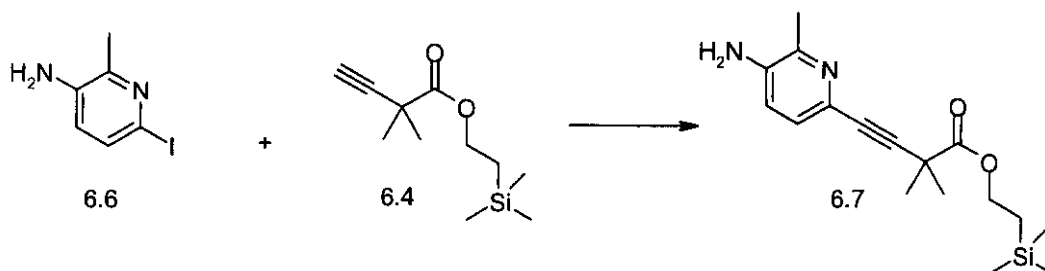
の全消失がTLCで示されるまで、反応混合物を加熱還流させた。この黒色溶液を室温に冷まし、シリカゲルを加え、減圧下ですべての揮発分を除去して乾燥粉末を得、カラムのトップに適用した。粗製化合物合をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc, 80/20 50/50)で精製して化合物6.5(1.13g, 収率79%)を褐色油として得た。

上記工程cで述べた手順と同様の手順を用いるが、化合物6.2に代えて市販の化合物6.6を用いてアニリン中間体6.7を調製した。

10

【 0 1 0 9 】

【 化 3 7 】



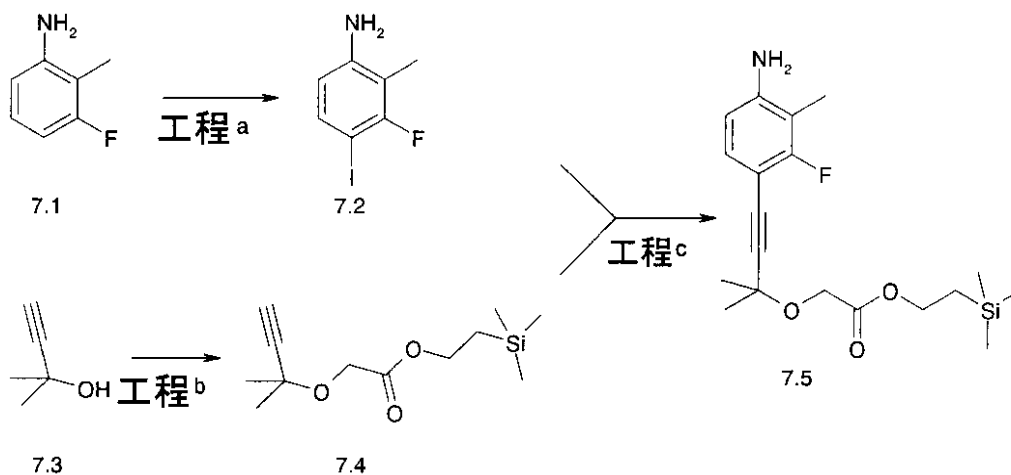
20

【 0 1 1 0 】

実施例7：アニリン中間体7.5

【 0 1 1 1 】

【 化 3 8 】



30

【 0 1 1 2 】

a) 化合物7.2

40

実施例6の工程aで述べた方法と同様の方法を用いるが、アニリン7.1(5.20g, 41.5mmol)で出発して化合物7.2(9.96g, 収率95%)を褐色固体として得た。

b) 化合物7.4

化合物7.3(225mL, 2.32mol)に[Rh(OAc)₂]₂(682mg, 1.54mmol)を添加後、ジアゾ酢酸エチル(30.0mL, 285mmol)をゆっくり加えた。室温で1時間攪拌後、蒸留で過剰の化合物7.3を除去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/ヘキサン/EtOAc 90/10)で精製して対応するエチルエステルを得た(8.20g, 収率17%)。エチルエステル(3.00g, 17.6mmol)のTHF(45mL)中の溶液に1.0N LiOH水溶液(21.1mL, 21.1mmol)を加えた。反応混合物を1.5時間加熱還流させた。混合物を1N HCl水溶液で酸性にし、EtOAcで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。生じた酸をCH₂Cl₂(10

50

0mL)に溶かし、この溶液を0℃に冷却した。2-(トリメチルシリル)エタノール(3.02mL, 21.1mmol)、CH₂Cl₂中1.0MのDCC溶液(21.1mL, 21.1mmol)とDMAP(516mg, 4.22mmol)を加え、反応混合物を室温で3時間撹拌した。反応スラリーをケイソウ土のパッドに通してろ過し、結果の溶液を1.0N HCl水溶液、NaHCO₃飽和水溶液及び食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/ヘキサン/EtOAc 80/20)で精製して化合物7.4(3.40g, 収率80%)を明黄色油として得た。

c) 化合物7.5

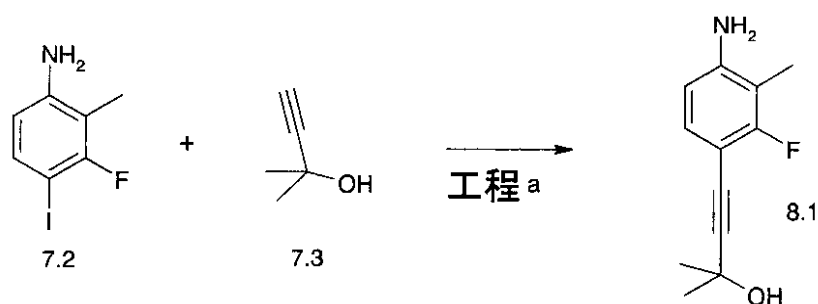
実施例6の工程cで述べた方法と同様の方法を用いるが、アニリン7.2(1.00g, 3.98mmol)と化合物7.4(1.06g, 4.38mmol)で出発して、化合物7.5(946mg, 収率65%)を褐色ゴムとして得た。

【0113】

実施例8：アニリン中間体8.1

【0114】

【化39】



【0115】

a) 化合物8.1

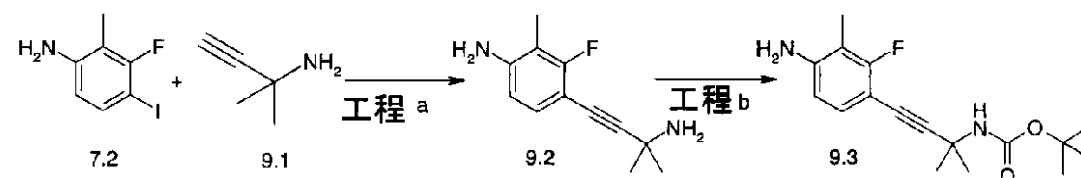
THF(150mL)中のアニリン7.2(実施例7から)(2.08g, 8.29mmol)、CuI(237mg, 1.24mmol)、Et₃NH(8.61mL, 82.9mmol)及び化合物7.3(2.01g, 20.7mmol)の混合物を(該溶液全体でアルゴン)を15分間泡立てることによって脱気した。Pd(PPh₃)₄(1.44g, 1.24mmol)を加え、反応混合物を2時間加熱還流させた。黒色溶液を室温に冷まし、シリカゲルを加え、減圧下ですべての揮発分を除去して乾燥粉末を得、カラムのトップに適用した。この粗製化合物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc, 90/10 → 20/80)で精製して化合物8.1(1.25g, 収率73%)を褐色油として得た。

【0116】

実施例9：アニリン中間体9.3

【0117】

【化40】



【0118】

a) 化合物9.2

実施例6の工程cで述べた方法と同様の方法を用いるが、アニリン7.2(実施例7から)(5.00g, 19.9mmol)と化合物9.1(1.99g, 23.9mmol)で出発して、化合物9.2(1.10g, 収率27%)を褐色ゴムとして得た。

b) 化合物9.3

THF(10mL)中の化合物9.2(200mg, 970 μmol)の溶液にEt₃N(194 μL, 1.10mmol)と二炭酸ジ-tert-ブチル(194mg, 1.10mmol)を加えた。室温で一晩撹拌後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 70/30 → 50/50)で精製し

10

20

30

40

50

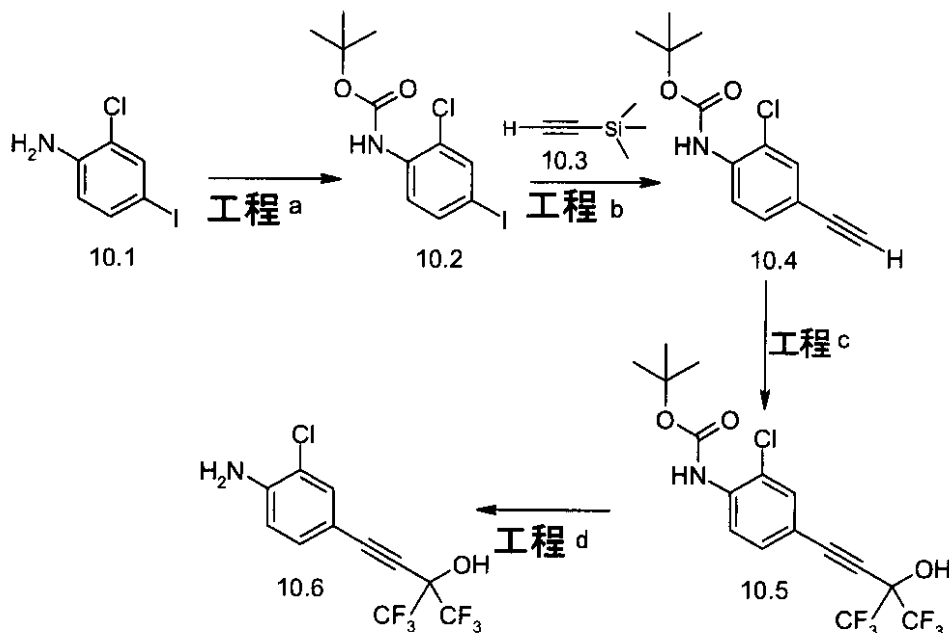
て化合物9.3(280mg, 収率94%)を黄色ゴムとして得た。

【0119】

実施例10：アニリン中間体10.6

【0120】

【化41】



【0121】

a) 化合物10.2

THF(100mL)中のNaHMDS(22.8g, 124mmol)の溶液をTHF(250mL)中のアニリン10.1(15.0g, 59.2mmol)の溶液に室温で添加した。15分後、二炭酸ジ-tert-ブチル(12.3g, 56.2mmol)を少しずつ加えて混合物を室温で16時間撹拌した。10% HCl水溶液をゆっくり添加して混合物をEt₂Oで抽出した。有機層をNaHCO₃飽和水溶液で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して(ヘキサン/EtOAc, 勾配95/5 50/50)化合物10.2(16.0g, 収率77%)を淡橙色固体として得た。

b) 化合物10.4

THF(60mL)中のアニリン10.2(2.00g, 5.66mmol)、CuI(467mg, 2.46mmol)、Et₃N(3.15mL, 22.6mmol)及び化合物10.3(939μL, 6.79mmol)の混合物を(該溶液全体でアルゴン)を15分間泡立てることによって)脱気した。Pd(PPh₃)₄(647mg, 0.56mmol)を加え、出発原料の消失(TLC)まで撹拌した。反応混合物をEt₂Oで希釈し、溶液を1N HCl水溶液と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc, 95/5)で精製してシリルアルキン(1.80g, 収率98%)を褐色油として得た。生じたシリルアルキン(1.80g, 5.56mmol)とK₂CO₃(3.84g, 27.8mmol)のMeOH(55mL)中の混合物を室温で10分撹拌した。Et₂Oで希釈した反応混合物を水で洗浄した。水層をEt₂Oで抽出した。混ぜ合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮して化合物10.4(1.17g, 収率84%)を褐色油として得た。

c) 化合物10.5

10

20

30

40

50

ヘキサン(2.31mL, 5.77mmol)中2.5Mのn-BuLiをTHF(10mL)中の化合物10.4(415mg, 1.65mmol)の冷却(-78℃)溶液に滴加した。30分後、THF(20mL)中のヘキサフルオロアセトン(821mg, 4.95mmol)の溶液を加えて反応混合物を-78℃で30分撹拌した。NH₄Cl飽和水溶液を加え、結果の混合物をEt₂Oで抽出した。有機層をNH₄Cl水溶液で希釈し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc, 98/2 95/5)で精製して化合物10.5(400mg, 収率58%)を白色固体として得た。

d) 化合物10.6

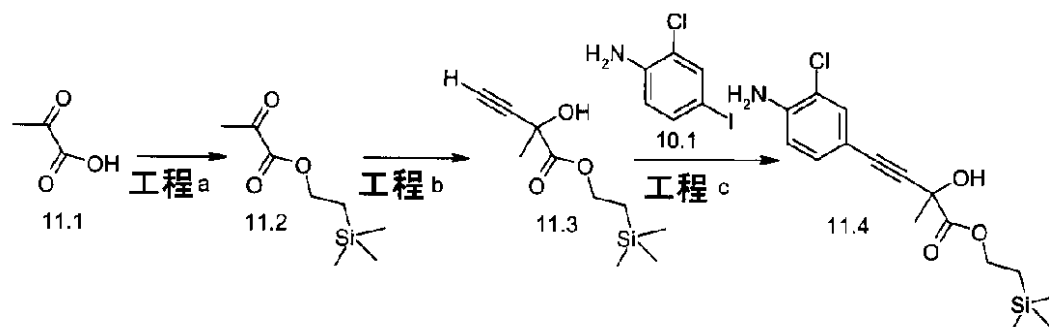
THF(2.0mL)中の化合物10.5(130mg, 311 μmol)とt-BuONa(298mg, 3.1mmol)と水(14.7 μL, 0.82mmol)を100℃で3日間加熱した。追加分のt-BuONa(50mg, 1.67mmol)と水(7.7 μL, 0.42mmol)を加えて混合物を100℃でさらに24時間撹拌した。10%のクエン酸水溶液を加えて反応混合物をEtOAcで希釈した。相を分け、水層をEtOAcで抽出した。混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc, 8/2)で精製して化合物10.6(26mg, 対応する対称尿素が混入)を褐色固体として得た。

【0122】

実施例11：アニリン中間体11.4

【0123】

【化42】



【0124】

a) 化合物11.2

CH₂Cl₂中1.0MのDCC溶液(59.0mL, 59.0mmol)をCH₂Cl₂(200mL)中の化合物11.1(5.20g, 59.0mmol)、2-トリメチルシリルエタノール(8.46mL, 59.0mmol)及びDMAP(1.44g, 11.8mmol)の氷冷溶液に加えた。反応混合物を室温で3時間撹拌した。溶液を10% HCl水溶液、NaHCO₃飽和水溶液及び食塩水で連続的に洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc, 95/5 80/20)で精製して化合物11.2(3.60g, 収率32%)を得た。

b) 化合物11.3

臭化エチルマグネシウムのTHF中0.5M溶液(38.2mL, 19.1mmol)を、Et₂O(100mL)中の化合物11.2(3.60g, 19.1mmol)の冷却(-78℃)溶液に添加した。反応混合物を-78℃で30分撹拌してから0℃に温めた。NH₄Cl飽和水溶液を加え、相を分けた。水層をEt₂O(3×)で抽出した。混ぜ合わせた有機層をNaHCO₃飽和水溶液と食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc, 95/5 90/10)で精製して化合物11.3(1.30g, 収率32%)を黄色油として得た。

c) 化合物11.4

THF(50mL)中のアニリン10.1(1.00g, 3.94mmol)、CuI(75.2mg, 395 μmol)、Et₂NH(4.10mL, 39.4mmol)及び化合物11.3(930mg, 4.34mmol)の混合物を(該溶液全体でアルゴンを15分間泡立てることによって)脱気した。Pd(PPh₃)₄(456mg, 0.39mmol)を加えて反応混合物を16時間加熱還流させた。この黒色溶液を室温に冷まし、シリカゲルを加え、減圧下ですべての揮発分を除去して乾燥粉末を得、カラムのトップに適用した。この粗製化合物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc, 80/20 60/40)で精製して化合物11.4(729mg, 収率54%)を黄色油として得た。

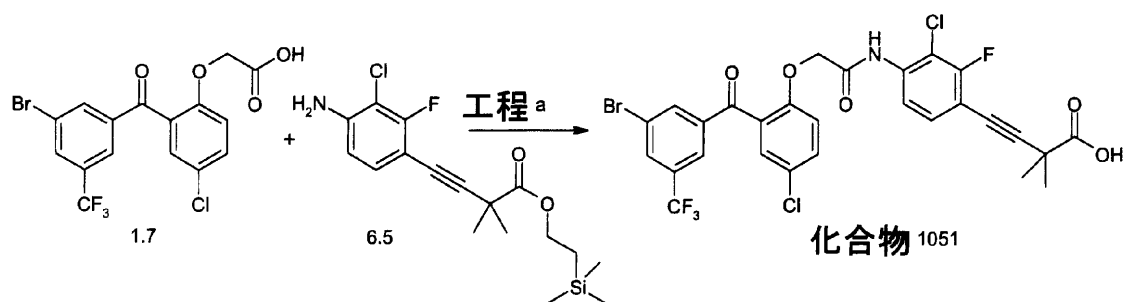
実施例6～11の方法を用いて、市販の適宜置換されたヨードアニリン及びアルキン前駆物質から、式(I)の化合物の調製で使用する他のアニリン中間体を調製した。

【0125】

実施例12：(エントリ-1051)

【0126】

【化43】



【0127】

a) 化合物1051

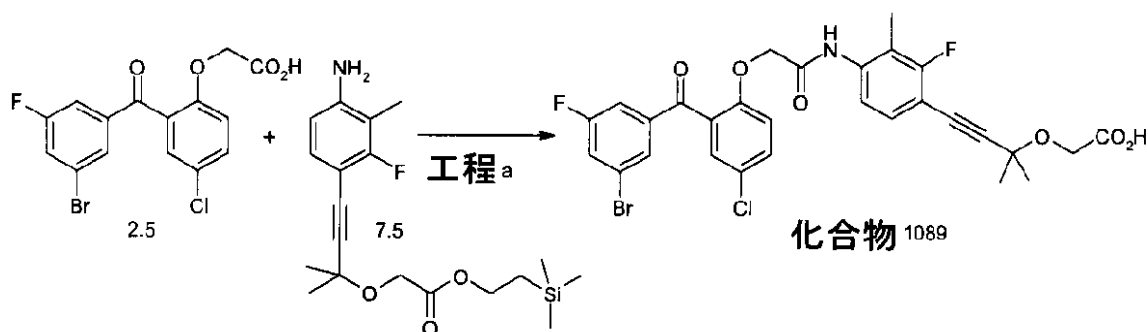
CH₂Cl₂ (3mL) 中の酸1.7 (実施例1から) (110mg, 0.251mmol) の溶液に (COCl)₂ (41 μL, 0.47mmol) と DMF (1滴) を加えた。2時間後、反応を減圧下で濃縮して対応する塩化アシルを得た。粗製塩化アシル (55mg, 0.12mmol) を THF (3mL) に溶かし、ピリジン (30 μL, 0.37mmol) と化合物6.5 (実施例6から) (41mg, 0.12mmol) を加え、結果の溶液を室温で2時間撹拌した。Bu₄NF の THF 中 1.0M 溶液 (1.0mL, 1.0mmol) を加えて反応混合物を室温で1時間撹拌してから減圧下で濃縮した。粗製酸を RP-HPLC で精製した。純粋フラクションを合わせて濃縮し、白色固体として化合物1051を得た (19mg, 収率23%)。¹H-NMR (DMSO-d₆): 12.78-13.15 (bs, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.70 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, 9.0 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 1.47 (s, 6H)。

【0128】

実施例13：(エントリ-1089)

【0129】

【化44】



【0130】

a) 化合物1089

実施例12の工程aで述べた方法と同様の方法を用いるが、化合物2.5 (実施例2から) (85.1 mg, 0.23mmol) とアニリン7.5 (実施例7から) (83.7mg, 0.23mmol) で出発して、化合物1089 (80 mg, 収率55%) を白色固体として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆): 12.89 (s, 1H), 9.47 (s, 1H),

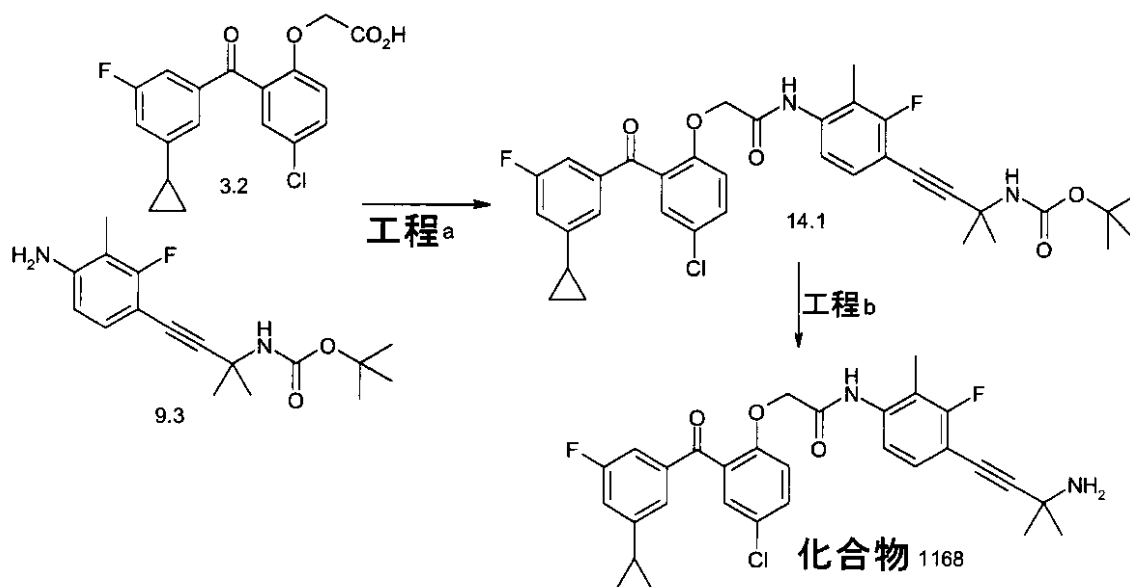
7.86(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.64(dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.56(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51(d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.35-7.25(m, 2H), 7.22(d, J = 9 Hz, 1H), 4.80(s, 2H), 4.13(s, 2H), 2.01(s, 2H), 2.01(s, 3H), 1.50(s, 6H)。

【 0 1 3 1 】

実施例14：(エントリー1168)

【 0 1 3 2 】

【 化 4 5 】



【 0 1 3 3 】

a) 化合物14.1

CH₂Cl₂ (3mL) 中の酸3.2 (実施例3から) (100mg, 0.29mmol) の溶液に (COCl)₂ (28 μL, 0.32mmol) と DMF (1滴) を加えた。2時間後、反応を減圧下で濃縮して対応する塩化アシルを得た。この粗製塩化アシルを THF (3mL) に溶かし、ピリジン (70 μL, 0.86mmol) と化合物9.3 (実施例9から) (97mg, 0.32mmol) を加え、結果の溶液を室温で16時間攪拌した。反応混合物を NaHCO₃ 飽和水溶液と EtOAc に分配した。有機相を NaHCO₃ 飽和水溶液と食塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc, 95/5 50/50) で精製して化合物14.1 (120mg, 収率66%) を清澄油として得た。

b) 化合物1168

1,4-ジオキサン (2mL) 中の化合物14.1 (120mg, 0.19mmol) の溶液に1,4-ジオキサン中4.0N のHCl溶液 (0.47mL, 1.88mmol) を加えた。室温で1時間後、反応を濃縮し、粗製アミンをRP-HPLCで精製した。純粋フラクションを混ぜ合わせて濃縮し、化合物1168のTFA塩 (39mg, 収率32%) を白色固体として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.41(s, 1H), 8.55(bs, 2H), 7.63(dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.48(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.43-7.16(m, 5H), 4.82(s, 2H), 2.55(m, 1H), 2.04(s, 3H), 1.63(s, 6H), 0.97(m, 2H), 0.71(m, 2H)。

【 0 1 3 4 】

実施例15：(エントリー1169及び1177)

10

20

30

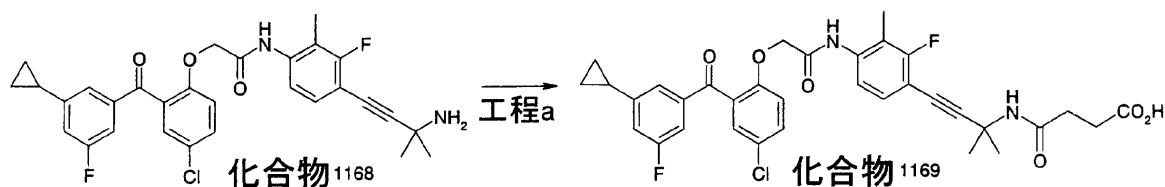
40

50

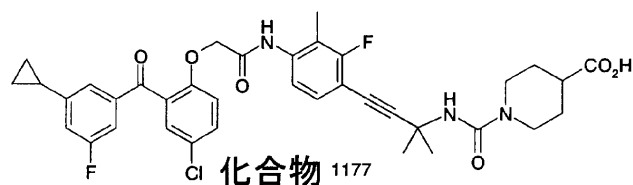
【 0 1 3 5 】

【 化 4 6 】

10



工程 b



20

【 0 1 3 6 】

a) 化合物 1169

CH_2Cl_2 (2mL) 中の化合物 1168 (50.5mg, 77.5 μmol) の TFA 塩の溶液に無水コハク酸 (12.2mg, 0.12mmol) と Et_3N (65 μL , 0.47mmol) を加えた。反応混合物を 2 時間加熱還流させた。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を RP-HPLC で精製した。純粋フラクションを混ぜ合わせ、濃縮して化合物 1169 (30mg, 収率 61%) を白色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 12.20-11.90 (ブロード s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.8, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32-7.12 (m, 5H), 4.80 (s, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.33 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.57 (s, 6H), 0.97 (m, 2H), 0.71 (m, 2H)。

30

b) 化合物 1177

CH_2Cl_2 (2mL) 中の化合物 1168 (30mg, 46 μmol) の TFA 塩の溶液にクロロギ酸フェニル (8.8mg, 56 μmol) とピリジン (9.0 μL , 0.11mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、減圧下で揮発分を除去した。DMSO (2mL) 中の残留物の溶液にイソニベコ酸 (36mg, 0.28mmol) と Et_3N (55 μL , 0.39mmol) を加えた。反応混合物を 65 で 3 時間加熱し、冷却したらすぐに混合物を RP-HPLC で精製した。純粋フラクションを混ぜ合わせて濃縮し、化合物 1177 (13mg, 収率 41%) を白色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 12.50-11.80 (bs, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.9, 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.18-7.06 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.80 (d, $J = 13.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.66 (t, $J = 11.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 2.03-1.85 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.77-1.62 (d, $J = 12.7 \text{ Hz}$, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.42-1.23 (m, 2H), 0.97-0.76 (m, 2H), 0.69-0.58 (m, 2H)。

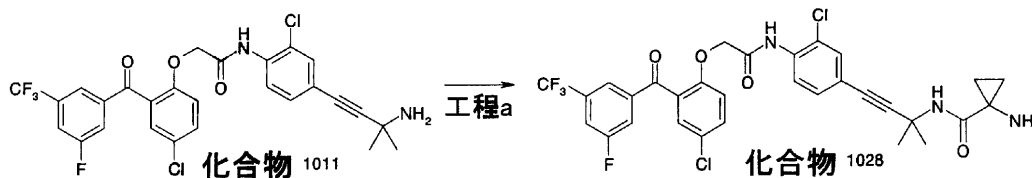
40

【 0 1 3 7 】

実施例 16 : (エントリー 1028)

【 0 1 3 8 】

【化 4 7】



【 0 1 3 9 】

a) 化合物1028

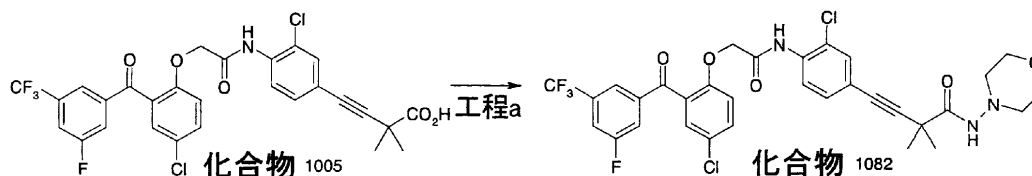
MeCN(0.5mL)中の化合物1011(28.0mg, 46.3 μmol ; 化合物1168について述べた方法と同様の方法で調製)の塩酸塩、Boc-1-アミノシクロプロピルカルボン酸(11.0mg, 54.6 μmol)、TBTU(18.0mg, 56.1 μmol)及び Et_3N (30.0 μL , 215 μmol)の溶液を室温で1.5時間撹拌した。1, 4-ジオキサン中4.0NのHCl溶液(1.0mL)を加えて反応混合物を室温で0.5時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物をRP-HPLCで精製した。純粋フラクションを混ぜ合わせて凍結乾燥し、化合物1028(2.2mg, 収率7.4%)のTFA塩を白色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 9.31(s, 1H), 8.42(ブロード s, 3H), 8.00(ブロード d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.81-7.89(m, 3H), 7.67(dd, $J = 9.0, 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.56(d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.47(ブロード s, 1H), 7.44(d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.29(dd, $J = 8.4, 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.25(d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.83(s, 2H), 1.59(s, 6H), 1.48-1.52(m, 2H), 1.18-1.21(m, 2H)。

【 0 1 4 0 】

実施例17: (エントリー1082)

【 0 1 4 1 】

【化 4 8】



【 0 1 4 2 】

a) 化合物1082

CH_2Cl_2 (0.5mL)中の化合物1005(50.0mg, 83.8 μmol)とDMF(5 μL)の氷冷溶液に $(\text{COCl})_2$ (36.5 μL , 419 μmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌してから減圧下で濃縮した。残留物のMeCN(0.5mL)中の溶液に、4-アミノモルフォリン(9.7 μL , 101 μmol)と2,6-ルチジン(50.0 μL , 429 μL)を加えた。反応混合物を室温で30分撹拌してからRP-HPLCで精製した。純粋フラクションを混ぜ合わせて凍結乾燥し、化合物1082(31mg, 収率57%)を白色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 9.33(s, 1H), 8.88(s, 3H), 8.00(ブロード d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.86-7.89(m, 2H), 7.82(d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.67(dd, $J = 9.0, 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.59(s, 1H), 7.56(d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.38(ブロード d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.25(d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.83(s, 2H), 3.61(m, 4H), 2.83(m, 4H), 1.40(s, 6H)。

【 0 1 4 3 】

実施例18: (エントリー2013)

10

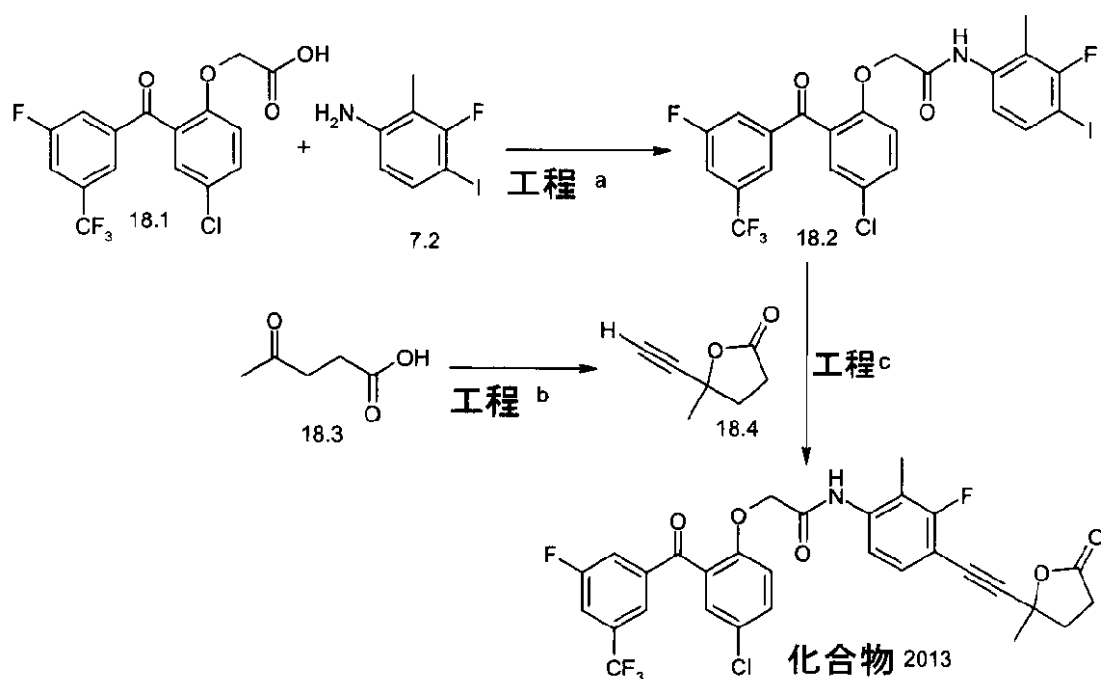
20

30

40

【 0 1 4 4 】

【 化 4 9 】



【 0 1 4 5 】

a) 化合物18.2

室温で CH_2Cl_2 (2.0mL)中の化合物18.1(120mg, 318 μmol ; 実施例1の工程b ~ eで述べた手順と同様の手順を用いるが、化合物1.2の酸塩化物に代えて3-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンゾイルクロリドを用いて調製)、化合物7.2(実施例7から)(88.1mg, 351 μmol)及びピリジン(100 μL , 1.24mmol)の溶液に、 PCl_3 (46.8 μL , 527 μmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌してから減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/ EtOAc , 80/20 50/50)で精製して化合物18.2(150mg, 収率77%)を白色固体として得た。

b) 化合物18.4

THF中0.5Mの臭化エチルマグネシウム溶液(43.1mL, 21.5mmol)を10分にわたってTHF(40mL)中の化合物18.3(1.00g, 8.61mmol)の冷却(-20)溶液に加えた。反応混合物を-20 で1時間撹拌してから室温に戻した。1.0N HCl水溶液を加えて混合物を Et_2O (3x)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を乾燥させ(MgSO_4)、ろ過し、減圧下で濃縮した。 CH_2Cl_2 (65mL)中の残留物の溶液にエーテル性 CH_2N_2 溶液(約0.6M; 25mL)を加えた。反応混合物を室温で5分撹拌した。シリカゲルを加え、ケイソウ土のパッドに通して混合物をろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/ EtOAc , 90/10 60/40)で精製して化合物18.4(400mg, 収率37%)を白色固体として得た。

c) 化合物2013

10

20

30

40

50

THF(3.0mL)中の化合物18.2(75.0mg, 123 μ mol)、CuI(10.0mg, 52.6 μ mol)、Et₃N(55.9 μ L, 400 μ mol)及び化合物18.4(20.0mg, 161 μ mol)の混合物を、15分間アルゴンを該溶液全体で泡立てることによって脱気した。Pd(PPh₃)₄(23.5mg, 20.0 μ mol)を加えて反応混合物を18時間加熱還流させた。この黒色溶液を減圧下で濃縮した。粗製化合物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc, 80/20 → 50/50)で精製して化合物2013(35mg, 収率47%)をベージュ色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆): 9.48(s, 1H), 8.00(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.87(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66(dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.54(d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.34-7.33(m, 2H), 7.23(d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.79(s, 2H), 2.80-2.59(m, 3H), 2.40-2.29(m, 1H), 2.00(s, 3H), 1.72(s, 3H)。

【0146】

10

実施例19：逆転写酵素(RT)アッセイ
酵素アッセイ(IC₅₀)

利用した酵素アッセイは以下のとおりである：逆転写酵素(RT)酵素アッセイを96-ウェルマイクロタイタープレート形式に適合させ、蛍光性介入物としてPicoGreenTMを使用する。さらに明瞭には、HIV-1 RT酵素を解かし、NaCl 60mM、MgCl₂・6H₂O 2mM、DTT 6mM、GSH 2mM及び0.02%w/v Chapsを含有するTris/HCl 50mM pH 7.8に適宜希釈して約10nMの酵素を得た。この酵素溶液10 μ Lに10 μ Lのインヒビター溶液(4%v/v DMSOを含有する上記と同じアッセイ緩衝液中40 μ M~2.032nMのインヒビター)を加えた。次工程に進める前にプレートを室温で15分間プレ-インキュベートした。このプレ-インキュベーション工程において、インヒビターの最高濃度及び最低濃度はそれぞれ20 μ M及び1.016nMで、DMSOの濃度は2%v/vだった。20 μ Lの基質溶液を添加して酵素反応を惹起した。最終反応混合物は、Tris/HCl 50mM pH 7.8、NaCl 60mM、MgCl₂・6H₂O 2mM、DTT 6mM、GSH 2mM、CHAPS 0.02%w/v、DMSO 1%v/v、ポリ rC 45nM、dG₁₅ 4.5nM、dGTP 3.6 μ M、及び約2.5nMの酵素を含んでいた。このインキュベーション工程において、インヒビターの最高濃度及び最低濃度はそれぞれ10 μ M及び0.508nMだった。基質カクテルの添加後、プレートをプラスチックシールで覆って乾燥インキュベーターで37℃にて50分間インキュベートした。次に、5 μ LのEDTA 0.5Mを添加して反応をクエンチした。プレートを30秒間中速で振とうさせ、室温で5分間インキュベートした。次に、市販原料から1:400希釈した160 μ LのPicoGreenTM(EDTA 1mMを有するTris 20mM pH 7.5で希釈)を加えてプレートを30秒間振とうさせ、室温で10分間インキュベートした。POLARstar Galaxy蛍光光度計(BMG Labtechnologies)を用いて、 I_{ex} 及び I_{em} がそれぞれ485nm及び520nmでプレートを分析した。各ウェルを1.25秒間解読した。各列は、その末端にブランクウェルとコントロールウェルを含んでいた。

20

30

【0147】

P24細胞アッセイ(EC₅₀)

p24アッセイは、WO 01/96338の59~60ページの記載どおりである。

C8166 HIV-1ルシフェラーゼアッセイ(EC₅₀)

ルシフェラーゼアッセイは、WO 2004/050643の73~75ページの記載どおりである。

【0148】

(表)

表1~2は、前述した方法と同様に、任意に当業者に既知の手順で改変して合成できる本発明の化合物をさらに例証する。表に示されるすべての化合物は、実施例19に記載の酵素アッセイの少なくとも1つにおいて活性である。

40

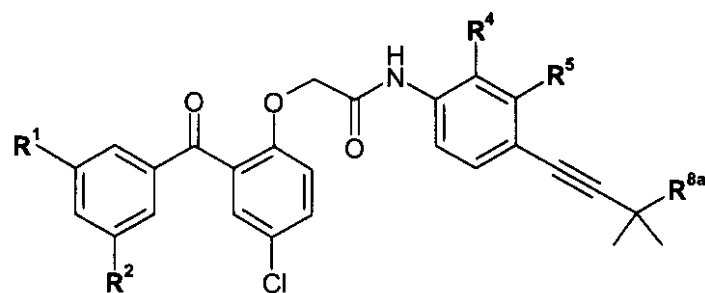
実施例に記載の標準的な分析用HPLC条件を用いて各化合物の保持時間(t_R)を測定した。当業者には周知のように、保持時間の値は、特有の測定条件に敏感である。従って、同一条件の溶媒、流速、線形勾配などを用いた場合でさえ、例えば、異なるHPLC設備で測定した場合など、保持時間の値が変化しうる。同じ設備で測定した場合でさえ、例えば、異なる個々のHPLCカラムを用いて測定した場合、或いは同じ設備かつ同じ個々のカラムで測定した場合でさえ、例えば、異なる機会に得た個々の測定間で値が変わりうる。

50

【 0 1 4 9 】

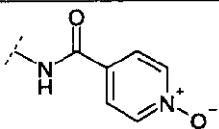
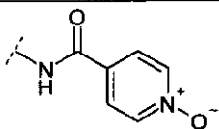
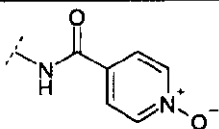
【表 1】

表 1

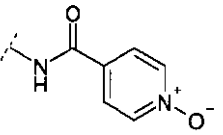
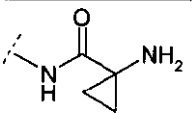
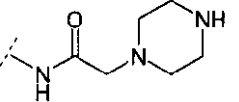
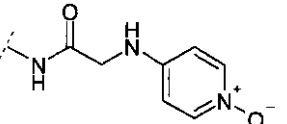
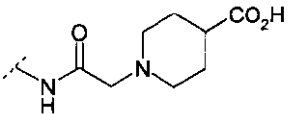
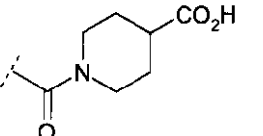


Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (分)	MS (MH ⁺)
1001	F	CF ₃	Me	H	-OH	8.2	548.2 550.2
1002	F	CF ₃	Cl	H	-OH	8.6	568.1 570.1 572.1
1003	F	CF ₃	Me	H	-O-CH ₂ CO ₂ H	8.0	604.0 606.0 (M-H) ⁻
1004	Cl	CN	Cl	H	-OH	8.0	539.0 541.0 543.0 (M-H) ⁻
1005	F	CF ₃	Cl	H	-CO ₂ H	8.8	595.9 598.0 560.0 (M-H) ⁻
1006	F	CF ₃	Me	H	-CO ₂ H	8.3	576.0 578.0
1007	Cl	CN	Me	H	-CO ₂ H	7.6	547.0 549.0 551.0
1008	Cl	CN	Cl	H	-CO ₂ H	8.2	569.0 571.0 573.0
1009	F	CF ₃	Cl	H	-NH-CO-CH ₂ -N(Me) ₂	6.8	652.0 654.0
1010	F	CF ₃	Cl	H		7.8	688.0 690.0

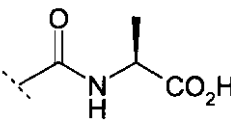
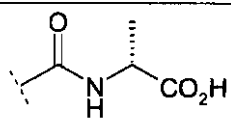
【表 2】

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (分)	MS (MH ⁺)
1011	F	CF ₃	Cl	H	-NH ₂	6.5	564.9 566.9 568.9 (M-H) ⁻
1012	Cl	CN	Cl	H	-NH ₂	6.1	537.9 539.9 541.9 (M-H) ⁻
1013	Cl	CN	Cl	H	-NH-CO-CH ₂ -N(Me) ₂	6.4	625.0 627.0 629.0
1014	Cl	CN	Cl	H		7.1	661.0 663.0 665.0
1015	Cl	CN	Me	H	-OH	7.3	521.0 523.0
1016	F	CF ₃	Cl	H	-O-CH ₂ CO ₂ H	8.4	623.9 625.9 (M-H) ⁻
1017	Cl	CN	Me	H	-O-CH ₂ CO ₂ H	7.3	577.0 579.0 (M-H) ⁻
1018	F	CF ₃	Me	H	-NH-CO-CH ₂ -N(Me) ₂	6.6	632.1 634.1
1019	F	CF ₃	Me	H		7.3	668.0 670.0
1020	Cl	CN	Me	H	-NH-CO-CH ₂ -N(Me) ₂	6.2	605.0 607.0
1021	Cl	CN	Me	H		6.7	641.0 643.0 645.0
1022	F	CF ₃	Cl	H	-NH-CO-CH ₂ -NH ₂	6.6	624.0 626.0
1023	F	CF ₃	Cl	H	-NH-CO-CH ₂ -NHMe	6.7	638.1 640.1 642.1

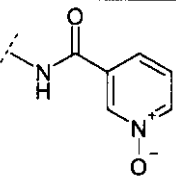
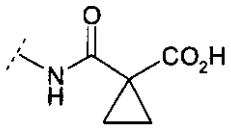
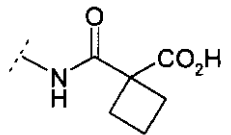
【表 3】

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (分)	MS (MH ⁺)
1024	F	CF ₃	Me	F	-NH ₂	6.4	563.1 565.1 (M-H) ⁻
1025	F	CF ₃	Me	F	-NH-CO-CH ₂ -N(Me) ₂	6.7	650.2 656.2
1026	F	CF ₃	Me	F		7.4	686.2 688.2
1027	F	CF ₃	Cl	H	-NH-COC(Me) ₂ -NH ₂	6.8	652.2 654.2 656.2
1028	F	CF ₃	Cl	H		6.7	50.2 652.2 654.2
1029	F	CF ₃	Cl	H		7.1	736.3 738.3 740.3
1030	F	CF ₃	Cl	H		7.4	717.2 719.2 721.2
1031	F	CF ₃	Cl	H		7.1	736.3 738.3 740.3
1032	F	CF ₃	Cl	H	-NH-CO-CH ₂ CO ₂ H	8.3	653.2 655.2 657.0
1033	F	CF ₃	Cl	H	-NH-CO-CHMeCO ₂ H	8.5	667.2 669.0 671.0
1034	F	CF ₃	Cl	H		8.5	707.2 709.2 711.2
1035	F	CF ₃	Cl	H	-NH-CH ₂ CO ₂ H	6.5	623.1 626.1 627.1

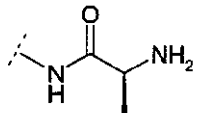
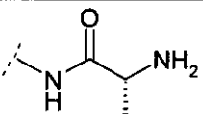
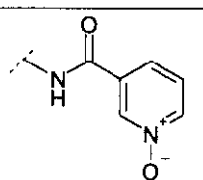
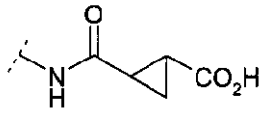
【表 4】

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (分)	MS (MH ⁺)
1036	Br	OCF ₃	Cl	H	-CO ₂ H	8.8	672.0 674.0 676.0
1037	Br	OCF ₃	Cl	F	-CO ₂ H	8.9	690.0 692.0 694.0
1038	F	CF ₃	Cl	H	-CO-NH-CH ₂ CO ₂ H	8.0	653.1 655.1 657.1
1039	F	CF ₃	Cl	H		8.4	667.1 669.1 671.1
1040	F	CF ₃	Cl	H		8.4	667.1 669.1 671.1
1041	F	CF ₃	Cl	H	-CO-N(Me)-CH ₂ CO ₂ H	8.2	667.2 669.2 671.2
1042	F	CF ₃	Cl	H	-CO-NH-C(Me) ₂ CO ₂ H	8.6	681.2 683.2 685.2
1043	F	CF ₃	Cl	F	-CO ₂ H	9.3	612.0 614.0 616.0 (M-H) ⁻
1044	F	CF ₃	Me	F	-CO ₂ H	8.9	594.2 596.2
1045	F	CF ₃	Cl	F	-NH ₂	6.7	583.1 585.1 586.1 (M-H) ⁻
1046	F	CF ₃	Cl	F	-OH	8.8	584.1 586.158 8.1 (M-H) ⁻
1047	F	CF ₃	Me	F	-OH	8.9	564.1 566.1 (M-H) ⁻

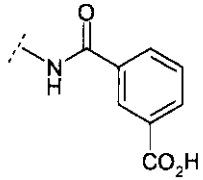
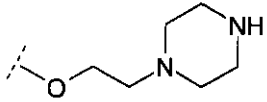
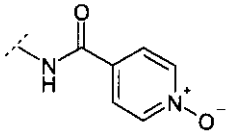
【表 5】

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (分)	MS (MH ⁺)
1048	F	CF ₃	Cl	F	-O-CH ₂ CH ₂ OH	8.3	628.1 630.1 632.1 (M-H) ⁻
1049	F	CF ₃	Cl	F		8.3	706.1 708.1 710.1
1050	Br	CF ₃	Cl	H	-CO ₂ H	8.7	654.0 656.0 658.0 (M-H) ⁻
1051	Br	CF ₃	Cl	F	-CO ₂ H	8.7	672.0 674.0 676.0 (M-H) ⁻
1052	F	CF ₃	Cl	H	-NH-CO-C(Me) ₂ CO ₂ H	8.8	681.2 683.2 685.0
1053	F	CF ₃	Cl	H	-NH-COCH(Et)CO ₂ H	8.7	681.2 683.2 685.0
1054	F	CF ₃	Cl	H		8.9	679.2 681.2 683.0
1055	F	CF ₃	Cl	H		8.8	693.2 695.2 697.0
1056	F	CF ₃	Cl	H	-NH-CO-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	8.2	667.2 669.2 671.0
1057	F	CF ₃	Cl	H	-NH-CO-CH ₂ C(Me) ₂ CO ₂ H	8.7	695.2 697.3 699.0

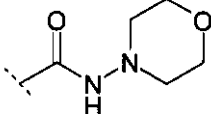
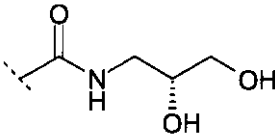
【表 6】

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (分)	MS (MH ⁺)
1058	F	CF ₃	Cl	F	-O-CH ₂ CO ₂ H	9.1	642.1 644.1 646.1 (M-H) ⁻
1059	F	CF ₃	Me	F	-O-CH ₂ CO ₂ H	8.8	622.1 624.1 (M-H) ⁻
1060	F	CF ₃	Cl	F	-CO-NHOH	8.5	627.1 629.1 631.0 (M-H) ⁻
1061	F	Br	Cl	H	-CO ₂ H	8.4	604.0 606.0 608.0 (M-H) ⁻
1062	F	Br	Cl	F	-CO ₂ H	8.5	622.0 624.0 626.0 (M-H) ⁻
1063	F	CF ₃	Cl	H		6.6	638.2 640.2 642.2
1064	F	CF ₃	Cl	H		6.6	638.2 640.2 642.2
1065	F	CF ₃	Cl	H		7.6	688.2 690.2 692.2
1066	F	CF ₃	Cl	H	-NH-CO-C(Me) ₂ CH ₂ CO ₂ H	8.7	695.2 697.2 699.0
1067	F	CF ₃	Cl	H		8.4	679.2 681.2 683.0
1068	F	Br	Me	F	-CO ₂ H	8.2	604.0 606.0

【表 7】

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (分)	MS (MH ⁺)
1069	F	CF ₃	Cl	F	-NH-CO-(CH ₂) ₃ -SO ₂ NH ₂	8.5	634.1 736.1 738.1
1070	F	CF ₃	Cl	F		9.2	733.1 735.1 737.1
1071	F	CF ₃	Cl	F		6.4	698.3 700.0 702.2
1072	F	CF ₃	NO ₂	H	-NH ₂	6.5	576.1 578.1 (M-H) ⁻
1073	H	CN	Cl	H	-CO ₂ H	7.5	533.0 535.0 537.0 (M-H) ⁻
1074	H	CN	Me	F	-CO ₂ H	7.3	531.1 533.1 (M-H) ⁻
1075	Cl	CN	Me	F	-CO ₂ H	7.2	565.0 567.0 569.0 (M-H) ⁻
1076	F	CF ₃	NO ₂	H	-NH-CO-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	7.9	678.2 680.0
1077	F	CF ₃	NO ₂	H		7.8	699.2 701.1
1078	F	CF ₃	NO ₂	H	-NH-CO-CH(Me)CO ₂ H	8.1	678.2 680.2
1079	Cl	CN	Cl	F	-O-CH ₂ -CO ₂ H	7.3	615.0 617.0 619.0 (M-H) ⁻

【表 8】

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (分)	MS (MH ⁺)
1080	Cl	CN	Me	F	-O-CH ₂ -CO ₂ H	7.1	595.0 597.0 599.0 (M-H) ⁻
1081	Cl	CN	Cl	F	-CO ₂ H	7.5	585.0 587.0 589.0 591.0 (M-H) ⁻
1082	F	CF ₃	Cl	H		7.5	680.1 682.1 684.1
1083	F	CF ₃	Cl	H		7.2	669.1 671.1 673.1
1084	F	CF ₃	Cl	H	-CO-NH-(CH ₂) ₂ -SO ₃ H	6.7	701.0 703.0 705.0 (M-H) ⁻
1085	F	CF ₃	Cl	H	-CH ₂ OH	9.4	580.1 582.1 584.1 (M-H) ⁻
1086	F	CF ₃	Cl	H	-CH ₂ O-CONH ₂	9.3	623.0 625.0 627.0 (M-H) ⁻
1087	Cl	CN	Cl	H	-NH-CO-CH ₂ NHMe	6.2	611.0 613.0 615.0 617.0
1088	Cl	CN	Cl	H	-NH-CO-C(Me) ₂ NH ₂	6.3	625.2 627.2 629.2 630.2

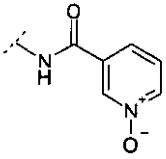
10

20

30

40

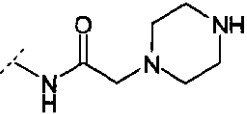
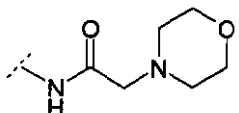
【表 9】

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (分)	MS (MH ⁺)
1089	F	Br	Me	F	-O-CH ₂ CO ₂ H	8.8	631.9 633.9 635.9 (M-H) ⁻
1090	F	Br	Me	F	-NH ₂	6.5	573.0 575.0 577.0 (M-H) ⁻
1091	F	CF ₃	NO ₂	H	-CO ₂ H	8.7	607.0 609.0
1092	Cl	CN	NO ₂	H	-CO ₂ H	8.2	580.2 582.0 584.0
1093	F	Br	Me	F		8.0	696.0 698.0 700.0
1094	Cl	CN	NO ₂	H	-NH ₂	6.2	549.1 551.1 553.0 (M-H) ⁻
1095	F	CF ₃	Cl	F	-NH-CO-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	8.2	685.1 687.1 689.0
1096	F	CF ₃	Me	F	-NH-CO-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	7.8	665.2 667.2
1097	Cl	CN	NO ₂	H	-NH-CO-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	7.2	651.2 653.2 655.0
1098	F	Br	Me	F	-NH-CO-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	8.1	675.1 677.1 679.1
1099	F	CF ₃	Cl	H	-NH-CO-CH ₂ OH	8.4	625.1 627.1
1100	H	CN	Me	F	-O-CH ₂ -CO ₂ H	7.3	561.2 563.2 (M-H) ⁻
1101	F	CF ₃	Cl	H	-NH-CO-Me	8.7	609.1 611.1

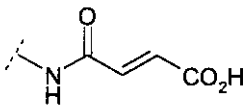
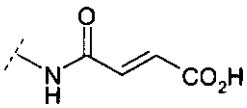
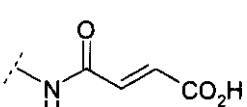
【表 10】

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (分)	MS (MH ⁺)
1102	F	CF ₃	Me	F	-NH-CO-CH ₂ NHMe	6.5	636.2 638.2
1103	F	CF ₃	Me	F	-NH-CO-C(Me) ₂ NH ₂	6.5	650.2 652.2
1104	Cl	CN	Cl	F	-NH-CO-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	7.5	658.0 660.1 662.1 664.0
1105	Cl	CN	Me	F	-NH-CO-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	7.1	638.2 640.2 642.0
1106	Cl	Br	Cl	F	-NH-CO-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	8.7	711.0 713.0 715.0 717.0
1107	Cl	Br	Me	F	-NH-CO-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	8.3	691.1 693.1 695.1 697.0
1108	Cl	CN	Cl	H	-NH-CH ₂ CO ₂ H	6.0	596.0 598.0 600.0 (M-H) ⁻
1109	Cl	CN	Cl	H	-NH-CO-CH ₂ NH ₂	6.1	597.1 599.1 601.1 603.1
1110	Cl	CN	Cl	F	-NH ₂	6.1	556.0 558.0 560.0 562.0 (M-H) ⁻
1111	Cl	CN	Me	F	-NH ₂	5.9	536.1 538. 540.1 (M-H) ⁻

【表 1 1】

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (分)	MS (MH ⁺)
1112	Cl	Br	Cl	F	-NH ₂	6.7	608.9 610.9 612.9 614.9 (M-H) ⁻
1113	Cl	Br	Me	F	-NH ₂	6.6	589.0 591.0 593.0 (M-H) ⁻
1114	CN	CF ₃	Cl	H	-CO ₂ H	7.9	603.0 605.0
1115	cPr	Br	Cl	H	-CO ₂ H	9.6	630.0 632.0 634.0
1116	cPr	Br	Me	F	-CO ₂ H	9.2	628.1 630.1
1117	cPr	Br	Me	F	-O-CH ₂ CO ₂ H	8.9	656.0 658.0 (M-H) ⁻
1118	cPr	Br	Cl	F	-O-CH ₂ CO ₂ H	9.5	676.0 678.0 680.0 (M-H) ⁻
1119	cPr	CN	Me	F	-O-CH ₂ CO ₂ H	8.3	601.1 603.1 (M-H) ⁻
1120	cPr	CN	Me	F	-CO ₂ H	8.6	571.1 573.1 (M-H) ⁻
1121	F	CN	Me	F	-CO ₂ H	7.4	549.1 551.1 (M-H) ⁻
1122	Cl	CN	Cl	H		5.9	666.1 668.1 670.1 672.1
1123	Cl	CN	Cl	H		6.3	667.1 669.1 671.1 673.1

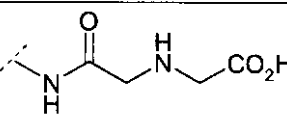
【表 1 2】

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (分)	MS (MH ⁺)
1124	Cl	CN	Cl	H	-NH-COCH ₂ NH(CH ₂) ₂ OMe	6.4	655.1 657.1 659.1 661.1
1125	Cl	CN	Cl	F	-NH-CO-CH ₂ NHMe	6.3	629.2 631.2 633.2 635.2
1126	Cl	CN	Me	F	-NH-CO-CH ₂ NHMe	6.1	609.2 611.2 613.2
1127	Cl	Br	Cl	F	-NH-CO-CH ₂ NHMe	7.0	682.1 684.1 686.0 688.0
1128	Cl	Br	Me	F	-NH-CO-CH ₂ NHMe	6.7	662.1 664.1 666.1
1129	F	CF ₃	Cl	H		8.3	665.1 667.1 669.0
1130	Cl	CN	Cl	H		7.7	638.0 640.1 642.1 644.0
1131	F	Br	Cl	H		8.4	675.1 677.1 679.1 681.0
1132	Cl	CN	Cl	H	-NH-CO-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	7.3	640.0 642.2 644.1 646.0
1133	F	Br	Cl	H	-NH-CO-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	8.1	677.1 679.1 681.1 683.0

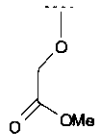
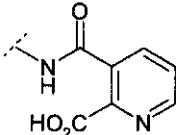
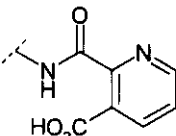
【表 1 3】

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (分)	MS (MH ⁺)
1134	Cl	Br	Cl	H	-NH ₂	6.7	591.0 593.0 595.0 597.0 (M-H) ⁻
1135	F	Cl	Me	F	-CO ₂ H	8.0	560.1 562.0
1136	F	cPr	Me	F	-CO ₂ H	9.0	566.2 568.2
1137	F	cPr	Cl	F	-CO ₂ H	8.8	568.1 588.1 590.1
1138	F	cPr	Me	F	-O-CH ₂ CO ₂ H	8.8	594.2 596.2 (M-H) ⁻
1139	Br	Br	Me	F	-CO ₂ H	8.9	666.0 668.0
1140	F	cPr	Cl	F	-O-CH ₂ CO ₂ H	9.1	614.1 616.1 618.1 (M-H) ⁻
1141	Cl	Br	Me	H	-CO ₂ H	7.8	602.0 604.0 606.0 608.0
1142	Cl	Br	Cl	F	-CO ₂ H	8.1	637.9 639.9 641.9 643.9 (M-H) ⁻
1143	Cl	Br	Me	F	-CO ₂ H	7.8	620.0 622.0 624.0 626.0
1144	Cl	Br	Cl	H	-CO ₂ H	8.1	621.9 623.9 625.9 627.9

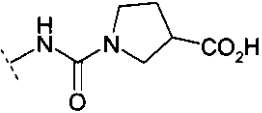
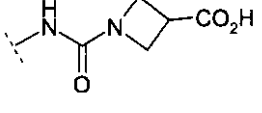
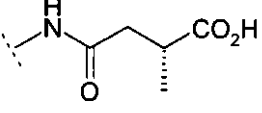
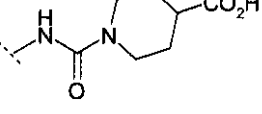
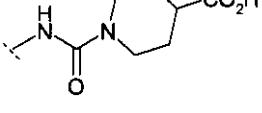
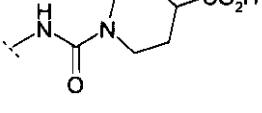
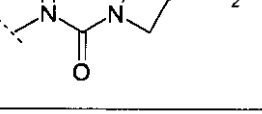
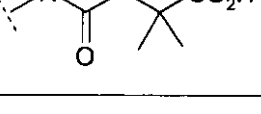
【表 1 4】

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (分)	MS (MH ⁺)
1145	F	CN	Me	F	-O-CH ₂ CO ₂ H	7.2	579.0 581.0 (M-H) ⁻
1146	CN	CF ₃	Me	F	-CO ₂ H	7.7	599.0 601.0 (M-H) ⁻
1147	Br	CN	Me	F	-CO ₂ H	8.4	611.0 613.0 615.0
1148	Cl	Br	Cl	H	-NH-CH ₂ CO ₂ H	6.7	648.9 651.0 653.0 655.0 (M-H) ⁻
1149	Cl	CN	Me	F	-NH-CH ₂ CO ₂ H	5.9	594.1 596.1 598.1 (M-H) ⁻
1150	Cl	Br	Cl	F	-NH-CH ₂ CO ₂ H	6.7	666.9 668.9 670.9 672.9 (M-H) ⁻
1151	Cl	Br	Me	F	-NH-CH ₂ CO ₂ H	6.6	647.0 649.0 651.0 653.0 (M-H) ⁻
1152	Cl	Br	Cl	H	-NH-CO-C(Me) ₂ NH ₂	6.9	678.1 680.1 682.1 684.1
1153	Cl	CN	Cl	H		6.2	657.0 658.9
1154	F	OMe	Me	F	-CO ₂ H	7.7	556.2 558.2

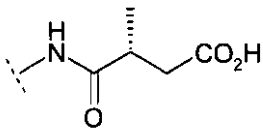
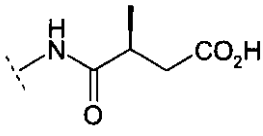
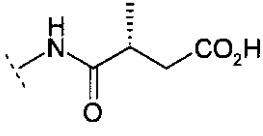
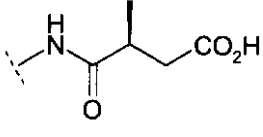
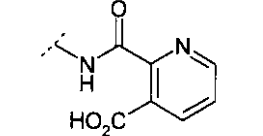
【表 15】

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (分)	MS (MH ⁺)
1155	F		Me	F	-CO ₂ H	7.4	614.2 616.2
1156	H	Br	Me	F	-CO ₂ H	7.9	584.1 586.1 (M-H) ⁻
1157	F	CF ₃	Me	F		8.5	714.2 716.2
1158	F	CF ₃	Me	F		7.5	712.2 714.2 (M-H) ⁻
1159	F	Cl	Me	F	-NH-CO-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	7.4	631.1 633.1
1160	F	CN	Me	F	-NH-CO-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	6.8	622.3 624.3
1161	H	cPr	Me	F	-CO ₂ H	9.0	548.2 550.2
1162	H	cPr	Me	F	-O-CH ₂ CO ₂ H	8.5	576.2 578.2 (M-H) ⁻
1163	F	OMe	Me	F	-NH-CO-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	7.1	627.2 629.2
1164	F	CONH ₂	Me	F	-CO ₂ H	6.4	569.2 571.2
1165	Br	CF ₃	Me	F	-CO ₂ H	8.2	654.1 656.1
1166	Br	I	Me	F	-CO ₂ H	9.3	714.0 716.0
1167	Br	I	Me	F	-O-CH ₂ CO ₂ H	9.1	742.0 744.0 (M-H) ⁻
1168	F	cPr	Me	F	-NH ₂	6.5	535.2 537.2 (M-H) ⁻

【表 16】

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (分)	MS (MH ⁺)
1169	F	cPr	Me	F	-NH-CO-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	8.0	637.2 639.2
1170	cPr	CF ₃	Me	F	-O-CH ₂ CO ₂ H	8.9	644.2 646.2 (M-H) ⁻
1171	cPr	CF ₃	Me	F	-CO ₂ H	9.1	616.2 618.2
1172	F	CF ₃	Me	F	-NH-CO-CH ₂ C(Me) ₂ CO ₂ H	8.0	693.3 695.3
1173	F	CF ₃	Me	F		7.5	706.3 708.3
1174	F	CF ₃	Me	F		7.3	690.2 692.2 (M-H) ⁻
1175	F	CF ₃	Me	F		7.6	679.3 681.3
1176	F	CF ₃	Me	F		7.6	720.0 722.0
1177	F	cPr	Me	F		7.6	692.3 694.3
1178	F	CN	Me	F		7.0	677.3 679.3
1179	F	CN	Me	F		6.7	649.3 651.3
1180	F	CN	Me	F		6.9	650.2 652.0

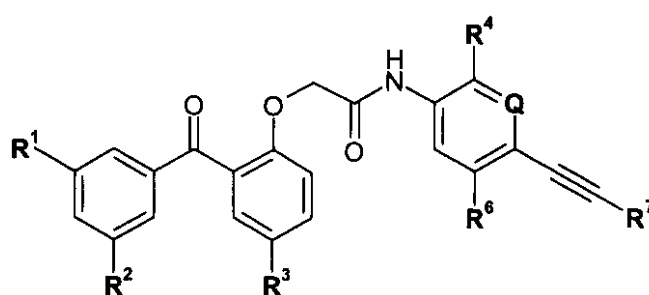
【表 17】

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (分)	MS (MH ⁺)
1181	F	CF ₃	Me	F		7.5	679.3 681.3
1182	F	CF ₃	Me	F		7.5	679.3 681.3
1183	F	CN	Me	F		6.6	636.3 638.3
1184	F	CN	Me	F		6.6	636.3 638.3
1185	F	CN	Me	F		6.8	671.0 673.0

【 0 1 6 6 】

【表 18】

表 2



Cpd	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Q	R ⁶	R ⁷	t _R (分)	MS (MH ⁺)
2001	F	CF ₃	Cl	Cl	CH	H	-CH ₂ CH ₂ OH	8.7	554.1 556.0 558.0

10

20

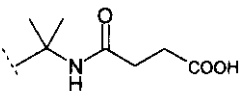
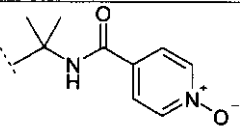
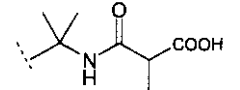
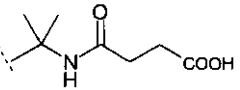
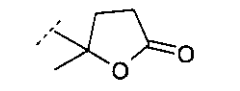
30

40

50

【 0 1 6 7 】

【 表 1 9 】

Cpd	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Q	R ⁶	R ⁷	t _R (分)	MS (MH ⁺)
2002	F	CF ₃	Cl	Cl	CH	H	-C(CF ₃) ₂ OH	9.0	674.0 676.0 (M-H) ⁻
2003	F	CF ₃	Cl	Cl	CH	F	-C(Me) ₂ NH ₂	6.7	583.1 585.1 587.0 (M-H) ⁻
2004	F	CF ₃	Cl	Cl	CH	F		8.3	685.1 687.1 689.0
2005	F	CF ₃	Cl	Cl	CH	F		8.3	706.1 708.1 710.0
2006	F	CF ₃	Cl	Cl	CH	F		8.6	685.1 687.1 689.0
2007	F	CF ₃	Cl	Cl	CH	H	-C(Me)OH-CO ₂ H	7.9	598.0 600.0
2008	F	CF ₃	Cl	Cl	CH	F	-C(Me) ₂ CO ₂ H	9.1	614.1 616.0 618.0
2009	Cl	CN	Cl	Cl	CH	F	-C(Me) ₂ CO ₂ H	8.6	587.0 589.1 591.0 593.0
2010	Cl	CN	Cl	Cl	CH	F	-C(Me) ₂ NH ₂	6.3	556.0 558.1 560.1 (M-H) ⁻
2011	Cl	CN	Cl	Cl	CH	F		7.6	658.1 660.0 662.0
2012	F	CF ₃	Cl	Cl	CH	H		8.4	608.0 610.0

10

20

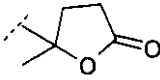
30

40

50

【 0 1 6 8 】

【 表 2 0 】

Cpd	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Q	R ⁶	R ⁷	t _R (分)	MS (MH ⁺)
2013	F	CF ₃	Cl	Me	CF	H		8.2	606.1 608.1
2014	F	Br	F	Me	CF	H	-C(Me) ₂ CO ₂ H	7.7	588.1 590.1
2015	F	CF ₃	Cl	Me	N	H	-C(Me) ₂ CO ₂ H	7.1	577.1 579.1
2016	F	CN	F	Me	CF	H	-C(Me) ₂ CO ₂ H	6.9	533.2 534.1 535.1 (M-H) ⁻

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/191	(2006.01)	A 6 1 K 31/191	
A 6 1 K 31/196	(2006.01)	A 6 1 K 31/196	
A 6 1 K 31/365	(2006.01)	A 6 1 K 31/365	
A 6 1 K 31/445	(2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 31/5375	(2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 31/14	(2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 C 255/40	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 C 271/12	(2006.01)	C 0 7 C 235/24	A
		C 0 7 C 235/24	B
		C 0 7 C 255/40	
		C 0 7 C 271/12	

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 ボノー ピエール

カナダ エイチ7エス 2ジ-5 ケベック ラヴァル キュナール ストリート 2 1 0 0

(72)発明者 ディロイ パトリック

カナダ エイチ7エス 2ジ-5 ケベック ラヴァル キュナール ストリート 2 1 0 0

(72)発明者 ガーニョン アレクサンドル

カナダ エイチ7エス 2ジ-5 ケベック ラヴァル キュナール ストリート 2 1 0 0

(72)発明者 オマーラ ジェフリー

カナダ エイチ7エス 2ジ-5 ケベック ラヴァル キュナール ストリート 2 1 0 0

(72)発明者 シモノー ブルーノ

カナダ エイチ7エス 2ジ-5 ケベック ラヴァル キュナール ストリート 2 1 0 0

(72)発明者 ヨアキム クリステアン

カナダ エイチ7エス 2ジ-5 ケベック ラヴァル キュナール ストリート 2 1 0 0

審査官 天野 宏樹

(56)参考文献 特表2003-510252(JP,A)

特表2004-525914(JP,A)

特表2008-508328(JP,A)

Paul G. Wyatt, Richard C. Bethell, Nicholas Cammack, Daniel Charon, Nerina Dodic, Bernard Dumaitre, Derek N. Evans, Darren V. S. Green, Philippa L. Hopewell, et al., Benzophenone Derivatives: A Novel Series of Potent and Selective Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reverse Transcriptase, Journal of Medicinal Chemistry, 米国, ACS Publications, 1995年, vol.38, No.10, p.1657-65

Joseph H. Chan, George A. Freeman, Jeffrey H. Tidwell, Karen R. Romines, Lee T. Schaller, Jill R. Cowan, Steve S. Gonzales, Gina S. Lowell, C. W. Andrews III, David J. Reynolds, Marty St. Clair, Richard J. Hazen, Rob G. Ferris, Katrina L. Creech, Grace B. Roberts, Steven A. Short, Kurt Weaver, George W. Koszalka, Lawrence R. Boone, Novel Benzophenones as Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors of HIV-1, Journal of Medicinal Chemistry, 米国, ACS Publications, 2004年, vol.47, No.5, p.1175-1182

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07C235

C07D211、295、307

A61K31

CA/REGISTRY(STN)