

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7361013号  
(P7361013)

(45)発行日 令和5年10月13日(2023.10.13)

(24)登録日 令和5年10月4日(2023.10.4)

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/53 (2006.01)	F I	A 6 1 K 31/53
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

請求項の数 10 (全69頁)

(21)出願番号 特願2020-196446(P2020-196446)  
 (22)出願日 令和2年11月27日(2020.11.27)  
 (65)公開番号 特開2021-91670(P2021-91670A)  
 (43)公開日 令和3年6月17日(2021.6.17)  
 審査請求日 令和5年7月11日(2023.7.11)  
 (31)優先権主張番号 特願2019-214868(P2019-214868)  
 (32)優先日 令和1年11月28日(2019.11.28)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 日本国(JP)

早期審査対象出願

(73)特許権者 000001926  
 塩野義製薬株式会社  
 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号  
 (74)代理人 100091487  
 弁理士 中村 行孝  
 (74)代理人 100120031  
 弁理士 宮嶋 学  
 (74)代理人 100120617  
 弁理士 浅野 真理  
 (74)代理人 100126099  
 弁理士 反町 洋  
 (74)代理人 100113789  
 弁理士 杉田 健一  
 (74)代理人 100209598

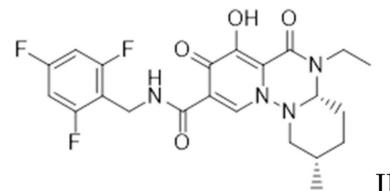
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 多環性カルバモイルピリドン誘導体を含有する医薬組成物

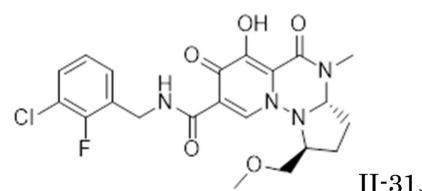
## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

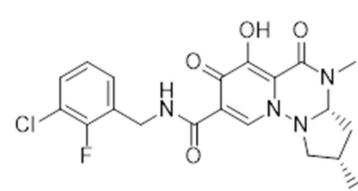
## 【化1】



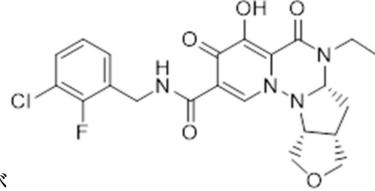
II-20、



II-31、



II-42、および



II-60

10

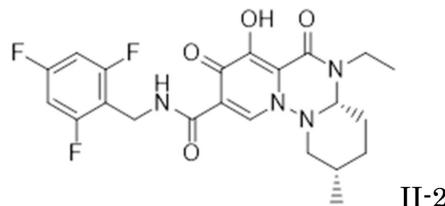
からなる群から選択される化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

## 【請求項2】

以下の式：

20

【化 2】

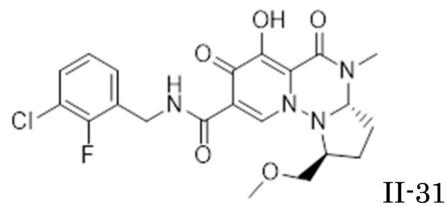


で示される化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

【請求項 3】

以下の式：

【化 3】



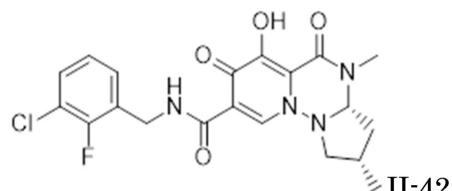
で示される化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

10

【請求項 4】

以下の式：

【化 4】



20

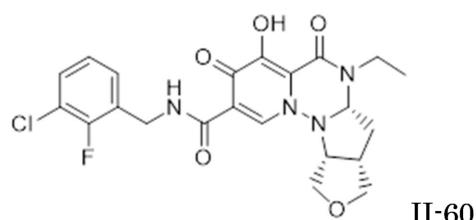
で示される化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

30

【請求項 5】

以下の式：

【化 5】



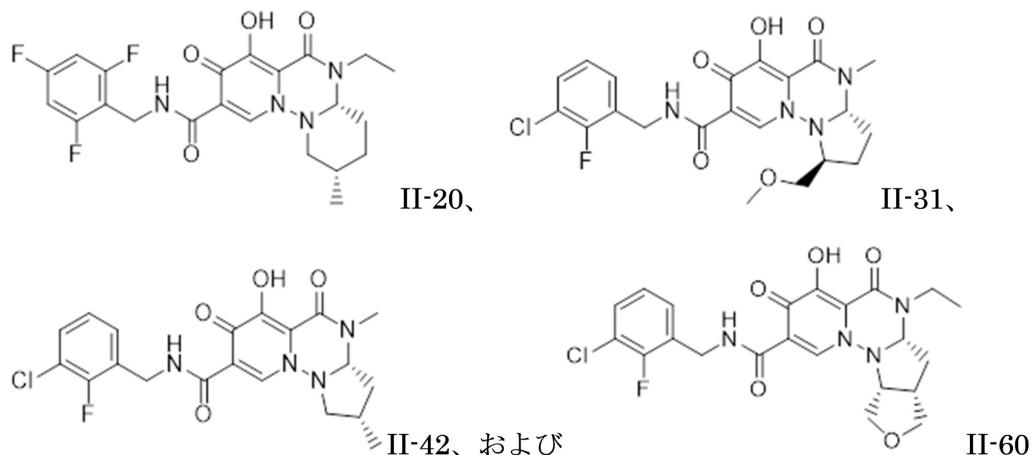
40

で示される化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

【請求項 6】

50

## 【化 6】



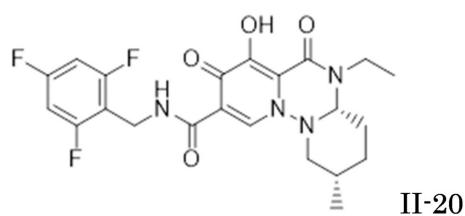
10

からなる群から選択される化合物を含有する、医薬組成物。

## 【請求項 7】

以下の式：

## 【化 7】



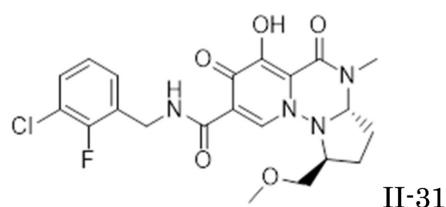
20

で示される化合物を含有する、医薬組成物。

## 【請求項 8】

以下の式：

## 【化 8】



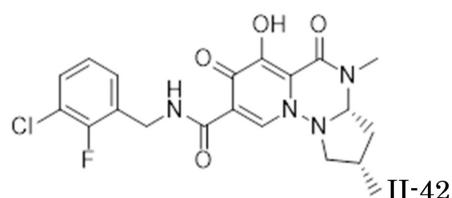
30

で示される化合物を含有する、医薬組成物。

## 【請求項 9】

以下の式：

## 【化 9】



40

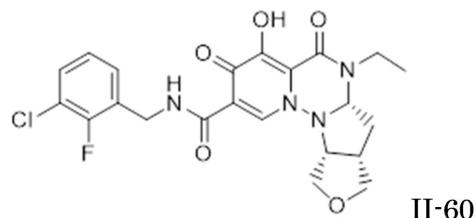
で示される化合物を含有する、医薬組成物。

## 【請求項 10】

50

以下の式：

【化 1 0 】



で示される化合物を含有する、医薬組成物。

10

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、抗ウイルス作用を有する新規化合物、更に詳しくは、HIVインテグラーゼ阻害活性を有する多環性カルバモイルピリドン誘導体を含有する医薬組成物、特に抗HIV薬に関する。

## 【背景技术】

〔 0 0 0 2 〕

ウイルスのなかでも、レトロウイルスの一種であるヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus、以下HIVと略す）は、後天性免疫不全症候群（Acquired immunodeficiency syndrome、以下エイズ（AIDS）と略す）の原因となることが知られている。そのエイズの治療薬としては、現在インテグラーーゼ阻害剤（ドルテグラビル等）を主要な薬剤として耐性プロファイ尔の異なる2剤の核酸系逆転写酵素阻害剤（ABC + 3TC、FTC + TAF等）とを組合せた合剤が各種ガイドラインでナイーブ患者に推奨されている。薬効も強く、安全性も高いため初期の治療薬に比べて満足度が高くなっている。一方、安全な薬剤ができしたことおよび、予後が良いことからHIV感染が分かり次第治療を開始することが推奨されるようになり、かつHIV感染者の平均余命も健常人に近づいてきているので服薬期間の長期化が起きている。長期服薬により、核酸系逆転写酵素阻害剤の副作用や一旦耐性ウイルスが出現してしまうと、それ以降は簡便な治療法がないため、核酸系逆転写酵素阻害剤を未使用のままおいておこうとする動きがある。そのために、主要な薬剤2剤により2剤治療の確立が望まれており、インテグラーーゼ阻害剤と組み合わせることが可能な主要な薬剤の開発が望まれている。また、長期の服薬による服薬疲れの改善や、より日々の生活を楽しむ等、患者さんのQOL（Quality of Life）改善のためにより服薬間隔の長い治療薬、すなわち1か月以上の間隔で1回注射すれば治療が完了する持続性注射剤の開発が望まれている。

20

【 0 0 0 3 】

このような要望を満たすために、インテグラーゼ阻害剤カボテグラビルが持続性注射剤としてPh 3で開発中である。また、非核酸系逆転写酵素阻害剤リルピビリンも持続性注射剤としての開発がおこなわれており、その2剤での治療法の確立が目指されている。しかし、これらの薬剤は1又は2か月に1回の注射であり、痛みの伴う併せて3~4か所の注射が必要である。そのため、さらなる患者さんのQOLの改善のためには、より低用量で痛みが少なく、3か月に1回の注射で治療が完了する薬剤の開発が望まれている。

49

インテグラーゼ阻害剤として、経口剤の第1世代としてラルテグラビル、エルビテグラビル、第2世代としてドルテグラビルがすでに上市されている。ナイーブ患者がドルテグラビルを使った場合、耐性変異は出現しないが、第1世代のインテグラーゼ阻害剤に対する耐性ウイルスに感染している患者の治療にドルテグラビルを使用した場合、さらなる耐性変異が追加されてドルテグラビルが効かなくなる場合もある。そのため、ドルテグラビル以上に耐性バリアが高い阻害剤の開発も望まれている。

〔 0 0 0 4 〕

50

また、インテグラーゼ阻害作用を有する抗HIV薬の1つとして、2環性またはそれ以上のカルバモイルピリドン誘導体が知られている（特許文献1～29）。これらのうち特許文献3には、カルバモイルピリドトリアジン誘導体が記載されている。しかしながら、本願化合物である光学活性な3環性またはそれ以上のカルバモイルピリドトリアジン誘導体は記載されていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【文献】国際公開第2006/088173号パンフレット

国際公開第2006/116764号パンフレット

10

国際公開第2007/049675号パンフレット

国際公開第2011/129095号パンフレット

国際公開第2014/099586号パンフレット

国際公開第2014/100323号パンフレット

国際公開第2014/104279号パンフレット

国際公開第2014/183532号パンフレット

国際公開第2014/200880号パンフレット

国際公開第2015/039348号パンフレット

国際公開第2015/048363号パンフレット

国際公開第2015/089847号パンフレット

20

国際公開第2015/095258号パンフレット

国際公開第2015/006731号パンフレット

国際公開第2015/006733号パンフレット

国際公開第2015/199167号パンフレット

国際公開第2016/090545号パンフレット

国際公開第2016/094198号パンフレット

国際公開第2016/094197号パンフレット

国際公開第2016/106237号パンフレット

国際公開第2016/154527号パンフレット

30

国際公開第2016/161382号パンフレット

国際公開第2016/187788号パンフレット

国際公開第2016/191239号パンフレット

国際公開第2017/087256号パンフレット

国際公開第2017/087257号パンフレット

国際公開第2017/106071号パンフレット

国際公開第2017/113288号パンフレット

国際公開第2017/116928号パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

40

本発明の目的は、耐性バリアが高い新規な持続性インテグラーゼ阻害活性を有する化合物を含有する、医薬組成物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは鋭意検討した結果、新規なカルバモイルピリドン誘導体が、耐性バリアが高いインテグラーゼ阻害作用を有することを見出した。さらに、本発明の医薬組成物が、抗ウイルス薬（例：抗レトロウイルス薬、抗HIV薬、抗HTLV-1（Human T cell leukemia virus type 1：ヒトT細胞白血病ウイルス1型）薬、抗FIV（Feline immunodeficiency virus：ネコエイズウイルス）薬、抗SIV（Simian immunodeficiency vir

50

u s : サルエイズウイルス) 薬) 、特に抗 H I V 薬、抗 A I D S 薬、またはその関連疾患の治療薬等として有用であることを見出し、以下に示す本発明を完成した。

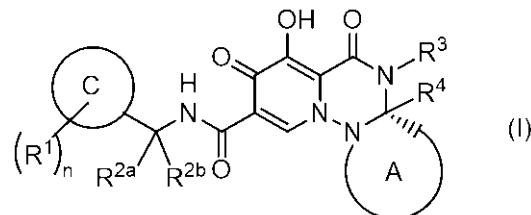
〔 0 0 0 8 〕

本発明は、以下に示される発明を提供する。

[ 1 ] 以下の式で示される化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

式(Ⅰ)：

【化 1 】



(式中、

A環は、置換もしくは非置換の非芳香族複素環であり；

C環は、ベンゼン環、ピリジン環または5員の芳香族複素環であり；

$R^1$  は、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、シアノまたはハロアルキルオキシであり：

$R^2a$  および  $R^2b$  は、それぞれ独立して、水素、アルキルまたはハロアルキルであり；

$R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は隣接する炭素原子と一緒にになって非芳香族炭素環または非芳香族複素環を形成してもよく；

$R^3$  は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、

または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり：

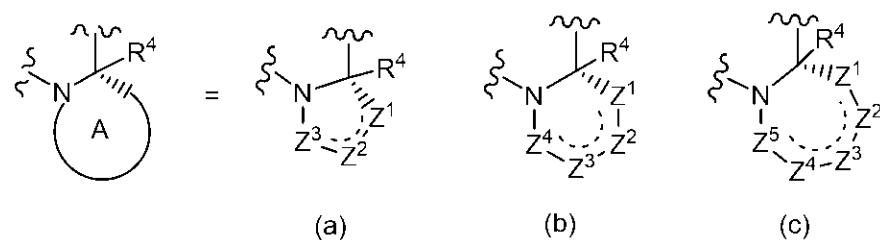
$\text{R}^4$  は、水素、または置換もしくは非置換のアルキルであり：

$R^3$  および  $R^4$ 、または  $R^3$  および A 環上の置換基が、隣接する原子と一緒にになって置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

（ $n$  は、1～3 の整数である）

[2] A環が、以下のいずれかの環である[1]記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

## 【化 2】



(式中、

$R^4$  は、水素または置換もしくは非置換のアルキルであり；

破線は、結合の存在または非存在を表す；

$Z^1, Z^2, Z^3, Z^4$  および  $Z^5$  は、それぞれ独立して  $C R^5 a R^5 b, C R^5 a, O, N, N R^5 c, S, S (=O)$  または  $S (=O)_2$  であり、ここで  $Z^1, Z^2, Z^3, Z^4$  および  $Z^5$  において A 環の環構造を構成するヘテロ原子の数は 0 または 1 個であり；

$Z^1$  と  $Z^3$ 、  $Z^1$  と  $Z^4$ 、  $Z^1$  と  $Z^5$ 、  $Z^2$  と  $Z^4$ 、  $Z^2$  と  $Z^5$ 、  $Z^3$  と  $Z^5$ 、  $R^4$  と  $Z^2$ 、  $R^4$  と  $Z^3$ 、  $R^4$  と  $Z^4$  もしくは  $R^4$  と  $Z^5$  の間には、  $NR^5C$ 、  $O$  および  $S$  から選択されるヘテロ原子が 1 個介在していてもよい置換もしくは非置換の C1 - C4 架橋が形成されていてもよく：

R<sup>5a</sup>およびR<sup>5b</sup>は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシまたは置換もしくは非置換の非芳香族炭素環

式基であり；

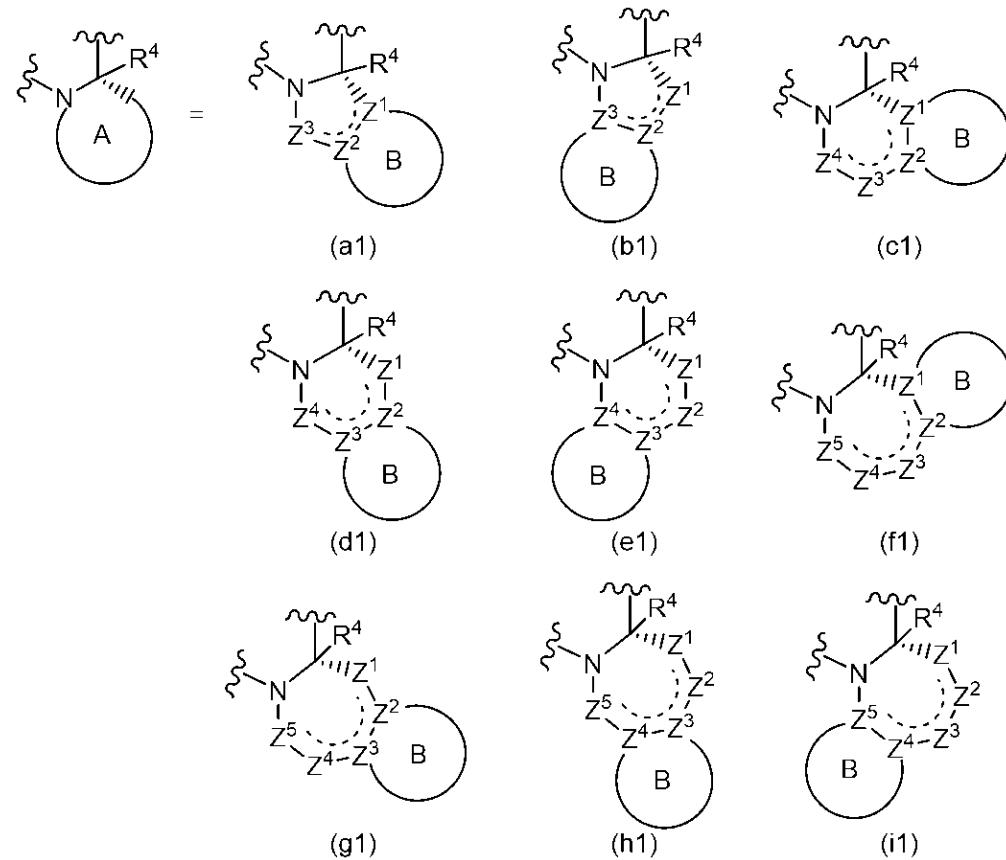
同一炭素原子上の  $R^5$ <sup>a</sup> および  $R^5$ <sup>b</sup> が一緒にになって置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

$R^5$ <sup>c</sup> は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

$R^3$  および  $R^4$  が、隣接する原子と一緒にになって置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよい）

[3] A 環が、以下のいずれかの環である、[1] 記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

【化3】



(式中、

$R^4$  は、水素または置換もしくは非置換のアルキルであり；

破線は、結合の存在または非存在を表し；

B 環は、置換もしくは非置換の芳香族炭素環、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環であり；

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^4$  および  $Z^5$  は、それぞれ独立して  $CR^5$ <sup>a</sup> $CR^5$ <sup>b</sup>、 $CR^5$ <sup>a</sup>、 $C$ 、 $O$ 、 $N$ 、 $NR^5$ <sup>c</sup> または  $S$  であり（ただし、B 環の構成原子である場合は、 $CR^5$ <sup>a</sup>、 $C$  または  $N$  である）；

$Z^1$  と  $Z^3$ 、 $Z^1$  と  $Z^4$ 、 $Z^1$  と  $Z^5$ 、 $Z^2$  と  $Z^4$ 、 $Z^2$  と  $Z^5$ 、 $Z^3$  と  $Z^5$ 、 $R^4$  と  $Z^2$ 、 $R^4$  と  $Z^3$ 、 $R^4$  と  $Z^4$  もしくは  $R^4$  と  $Z^5$  の間には、 $NR^5$ <sup>c</sup>、 $O$  および  $S$  から選択されるヘテロ原子が 1 個介在していてもよい置換もしくは非置換の C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> 架橋が形成されていても良く；

$R^5$ <sup>a</sup> および  $R^5$ <sup>b</sup> は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり；

10

20

30

40

50

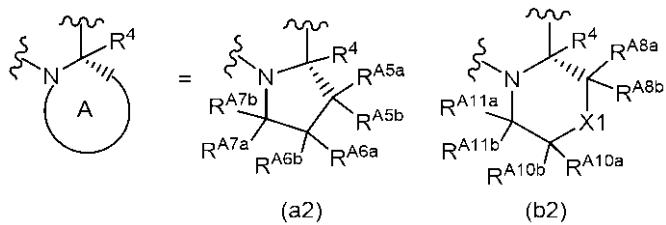
同一炭素原子上の  $R^5$ <sup>a</sup> および  $R^5$ <sup>b</sup> が一緒にになって置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

R<sup>5c</sup>は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

$R^3$  および  $R^4$  が、隣接する原子と一緒にになって置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよい)

[ 4 ] A 環が、以下のいずれかの環であり；

【化 4 】



X 1 が、 C R A 9 a R A 9 b または○であり；

R A 5 a、R A 5 b、R A 6 a、R A 6 b、R A 7 aおよびR A 7 bが、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルキルオキシ、アルキルオキシアルキルまたは3-6員の非芳香族炭素環式基であり；

R<sup>A</sup>5<sup>a</sup>およびR<sup>A</sup>6<sup>a</sup>、またはR<sup>A</sup>6<sup>a</sup>およびR<sup>A</sup>7<sup>a</sup>が、隣接する原子と一緒にになって、ハロゲンで置換されていてもよい芳香族炭素環、ハロゲンで置換されていてもよい3-6員の非芳香族炭素環またはハロゲンで置換されていてもよい4-6員の非芳香族複素環を形成してもよく（ただし、芳香族炭素環を形成する場合は、R<sup>A</sup>5<sup>b</sup>およびR<sup>A</sup>6<sup>b</sup>、またはR<sup>A</sup>6<sup>b</sup>およびR<sup>A</sup>7<sup>b</sup>は一緒にになって結合を形成する）：

R<sup>A</sup>5<sup>b</sup> および R<sup>A</sup>6<sup>b</sup> が、一緒になって結合を形成してもよく：

R A 8 a、R A 8 b、R A 9 a、R A 9 b、R A 10 a、R A 10 b、R A 11 a および R A 11 b が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルキルオキシ、アルキルオキシアルキルまたは 3 - 6 品の非芳香族炭素環式基であり。

R A 8 a および R A 10 a が、一緒になつて C 1 - C 3 架橋を形成してよく、

R A 1 0<sup>a</sup> および R A 1 1<sup>a</sup> が、隣接する原子と一緒にになって、5員の非芳香族炭素環を形成してよく：

$R^{A9a}$  および  $R^{A9b}$  が、隣接する原子と一緒にになって、4員の非芳香族炭素環または5員の非芳香族複素環を形成してもよく：

R<sup>A</sup>8<sup>a</sup>およびR<sup>A</sup>9<sup>a</sup>が、一緒になって結合を形成してもよく：

（環が、ベンゼン環またはピリジン環であり、

$R^1$  が、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、シアノまたはハロアルキルオキシであり：

R<sup>2</sup>aおよびR<sup>2</sup>bが、それぞれ独立して、水素、アルキルまたはハロアルキルであり；

R<sup>3</sup>が、アルキルまたはハロアルキルであり：

一方、ツルトウまたはハコツルトウである  
B<sup>4</sup>が、水素またはアルキルであり：および

n が、1～3 の整数である、[1]～[3] のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[ 5 ]  $R^3$  がアルキルまたはハロアルキルである、[ 1 ] ~ [ 3 ] のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[ 6 ]  $R^3$  がアルキルである、[ 1 ] ~ [ 4 ] のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[ 7 ]  $\text{R}^4$  が水素またはアルキルである、[ 1 ] ~ [ 3 ] 、[ 5 ] または [ 6 ] のいずれ

10

20

30

40

かに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[ 8 ] R<sup>1</sup> がそれぞれ独立して、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルである、 [ 1 ] ~ [ 7 ] のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[ 9 ] R<sup>1</sup> がそれぞれ独立して、ハロゲンである、 [ 1 ] ~ [ 7 ] のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[ 10 ] R<sup>2a</sup> が水素であり、かつ R<sup>2b</sup> が水素またはアルキルであるか、

または R<sup>2a</sup> および R<sup>2b</sup> が隣接する炭素原子と一緒にになって C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> 炭素環を形成する、 [ 1 ] ~ [ 3 ] 、または [ 5 ] ~ [ 9 ] のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[ 11 ] R<sup>2a</sup> が水素であり、R<sup>2b</sup> が水素またはアルキルである、 [ 1 ] ~ [ 9 ] のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[ 12 ] C 環が、ベンゼン環またはピリジン環である、 [ 1 ] ~ [ 3 ] 、または [ 5 ] ~ [ 11 ] のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[ 13 ] 化合物 I - 2、I - 6、I - 11、I - 15、II - 4、II - 8、II - 9、II - 15、II - 18、II - 20、II - 21、II - 22、II - 23、II - 24、II - 26、II - 28、II - 31、II - 37、II - 40、II - 41、II - 42、II - 44、II - 46、II - 49、II - 51、II - 53、II - 57、II - 60、II - 66、II - 70、II - 71、II - 87、II - 90、II - 99、II - 106、II - 112、II - 133、II - 136、II - 153 および II - 156 からなる群から選択される、 [ 1 ] 記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[ 13 - 1 ] 化合物 I - 2、I - 6、I - 11 および I - 15 からなる群から選択される、 [ 1 ] 記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[ 13 - 2 ] 化合物 II - 4、II - 8、II - 9、II - 15、II - 18、II - 20、II - 21、II - 22、II - 23、II - 24、II - 26、II - 28、II - 31、II - 37、II - 40、II - 41、II - 42、II - 44、II - 46、II - 49、II - 51、II - 53、II - 57、II - 60、II - 66、II - 70、II - 71、II - 87、II - 90、II - 99、II - 106、II - 112、II - 133、II - 136、II - 153 および II - 156 からなる群から選択される、 [ 1 ] 記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[ 14 ] 抗 H I V 剤である、 [ 1 ] ~ [ 13 ] 、 [ 13 - 1 ] および [ 13 - 2 ] のいずれかに記載の医薬組成物。

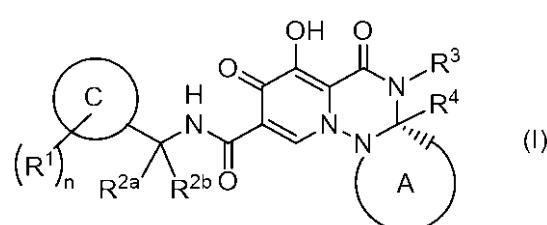
[ 15 ] [ 1 ] ~ [ 14 ] 、 [ 13 - 1 ] および [ 13 - 2 ] のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、H I V インテグラーゼ阻害剤。

#### 【 0009 】

[ 1' ] 以下の式で示される化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

式 ( I ) :

#### 【 化 5 】



(式中、

A 環は、置換もしくは非置換の非芳香族複素環であり；

10

20

30

40

50

C 環は、ベンゼン環、ピリジン環または5員の芳香族複素環であり；  
R<sup>1</sup>は、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、シアノまたはハロアルキルオキシであり；

R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>は、それぞれ独立して、水素、アルキルまたはハロアルキルであり；  
R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>は隣接する炭素原子と一緒にになって非芳香族炭素環または非芳香族複素環を形成してもよく；

R<sup>3</sup>は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

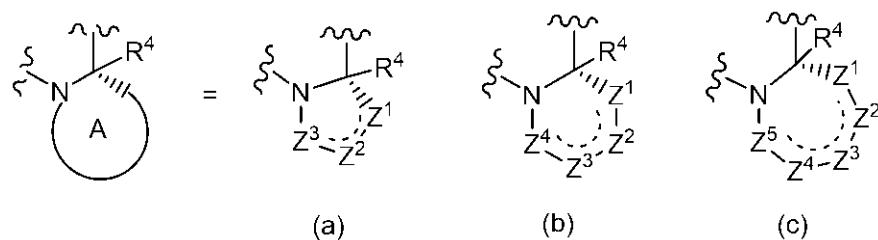
R<sup>4</sup>は、水素、または置換もしくは非置換のアルキルであり；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>、またはR<sup>3</sup>およびA環上の置換基が、隣接する原子と一緒にになって置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

nは、1～3の整数である)

[2'] A環が、以下のいずれかの環である[1']記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

【化6】



(式中、

R<sup>4</sup>は、水素または置換もしくは非置換のアルキルであり；

破線は、結合の存在または非存在を表し；

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、Z<sup>4</sup>およびZ<sup>5</sup>は、それぞれ独立してCR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>、CR<sup>5a</sup>、O、N、NR<sup>5c</sup>またはSであり、ここでZ<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、Z<sup>4</sup>およびZ<sup>5</sup>においてA環の環構造を構成するヘテロ原子の数は0または1個であり；

Z<sup>1</sup>とZ<sup>3</sup>、Z<sup>1</sup>とZ<sup>4</sup>、Z<sup>1</sup>とZ<sup>5</sup>、Z<sup>2</sup>とZ<sup>4</sup>、Z<sup>2</sup>とZ<sup>5</sup>、Z<sup>3</sup>とZ<sup>5</sup>、R<sup>4</sup>とZ<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>とZ<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>とZ<sup>4</sup>もしくはR<sup>4</sup>とZ<sup>5</sup>の間には、NR<sup>5c</sup>、OおよびSから選択されるヘテロ原子が1個介在していてもよい置換もしくは非置換のC1-C4架橋が形成されていてもよく；

R<sup>5a</sup>およびR<sup>5b</sup>は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり；

同一炭素原子上のR<sup>5a</sup>およびR<sup>5b</sup>が一緒にになって置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

R<sup>5c</sup>は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が、隣接する原子と一緒にになって置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよい)

[3'] A環が、以下のいずれかの環である、[1']記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

10

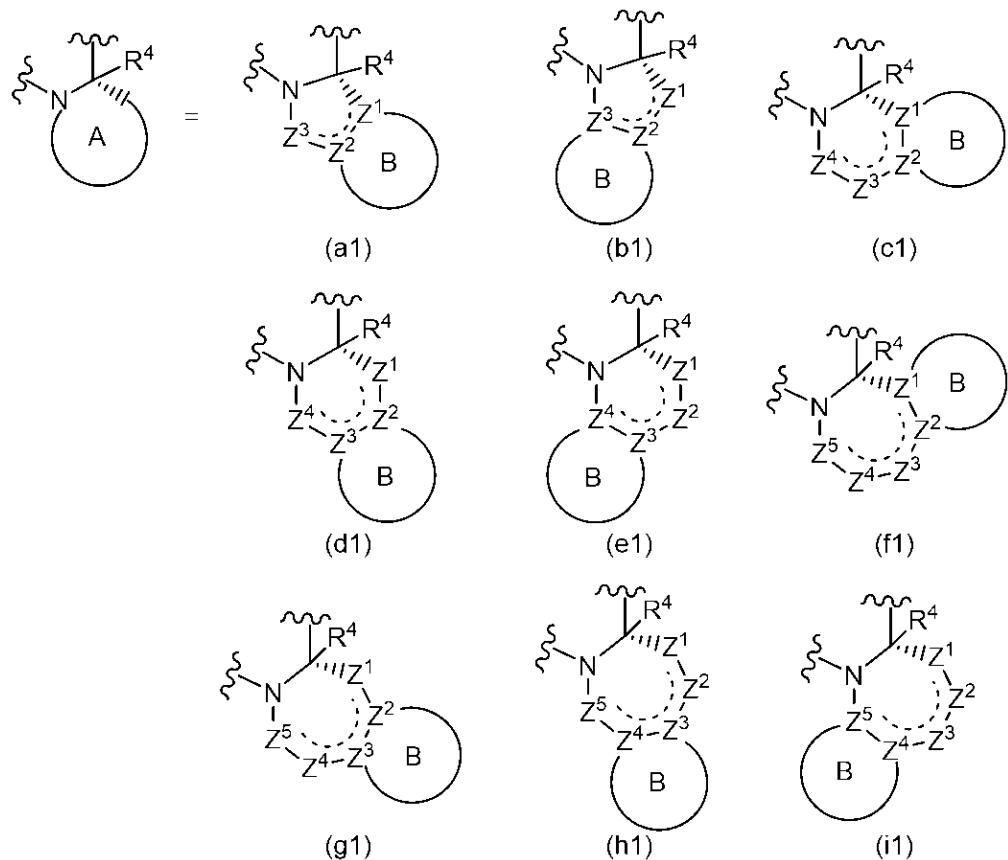
20

30

40

50

## 【化7】



(式中、

R<sup>4</sup> は、水素または置換もしくは非置換のアルキルであり；

破線は、結合の存在または非存在を表し；

B 環は、置換もしくは非置換の芳香族炭素環、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環であり；

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、Z<sup>4</sup> および Z<sup>5</sup> は、それぞれ独立して C R<sup>5a</sup> R<sup>5b</sup>、C R<sup>5a</sup>、C、O、N、N R<sup>5c</sup> または S であり（ただし、B 環の構成原子である場合は、C R<sup>5a</sup>、C または N である）；Z<sup>1</sup> と Z<sup>3</sup>、Z<sup>1</sup> と Z<sup>4</sup>、Z<sup>1</sup> と Z<sup>5</sup>、Z<sup>2</sup> と Z<sup>4</sup>、Z<sup>2</sup> と Z<sup>5</sup>、Z<sup>3</sup> と Z<sup>5</sup>、R<sup>4</sup> と Z<sup>2</sup>、R<sup>4</sup> と Z<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> と Z<sup>4</sup> もしくは R<sup>4</sup> と Z<sup>5</sup> の間には、N R<sup>5c</sup>、O および S から選択されるヘテロ原子が 1 個介在していてもよい置換もしくは非置換の C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> 架橋が形成されていても良く；R<sup>5a</sup> および R<sup>5b</sup> は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり；同一炭素原子上の R<sup>5a</sup> および R<sup>5b</sup> が一緒にになって置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；R<sup>5c</sup> は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり；R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が、隣接する原子と一緒にになって置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよい；

〔4'〕 A 環が、以下のいずれかの環であり；

10

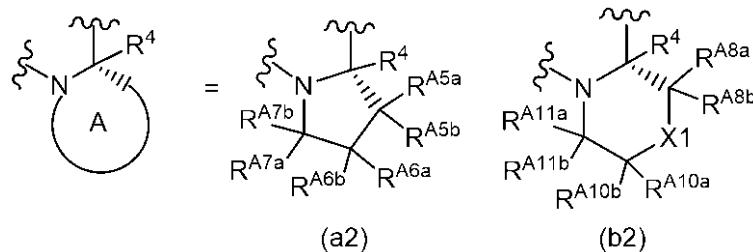
20

30

40

50

【化 8】



X 1 が、 C R A 9 a R A 9 b または 0 であり；

R A 5 a、R A 5 b、R A 6 a、R A 6 b、R A 7 aおよびR A 7 bが、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルキルオキシまたはアルキルオキシアルキルであり；

$R^A_5a$  および  $R^A_6a$ 、または  $R^A_6a$  および  $R^A_7a$  が、隣接する原子と一緒にになって、ハロゲンで置換されていてもよい芳香族炭素環、ハロゲンで置換されていてもよい3-6員の非芳香族炭素環またはハロゲンで置換されていてもよい4-6員の非芳香族複素環を形成してもよく（ただし、芳香族炭素環を形成する場合は、 $R^A_5b$  および  $R^A_6b$ 、または  $R^A_6b$  および  $R^A_7b$  は一緒にになって結合を形成する）；

R<sup>A</sup>5<sup>b</sup> および R<sup>A</sup>6<sup>b</sup> が、一緒にになって結合を形成してもよく；

R A 8 a、R A 8 b、R A 9 a、R A 9 b、R A 10 a、R A 10 b、R A 11 a および R A 11 b が、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルキルオキシまたはアルキルオキシアルキルであり；

R A 8 a および R A 10 a が、一續になつて C 1 - C 3 架橋を形成してもよし。

R<sup>A10a</sup> および R<sup>A11a</sup> が、隣接する原子と一緒にになって、5員の非芳香族炭素環を形成してもよく；

R<sup>A9a</sup>およびR<sup>A9b</sup>が、隣接する原子と一緒にになって、4員の非芳香族炭素環または5員の非芳香族複素環を形成してもよく；

R<sup>A</sup>8a および R<sup>A</sup>9a が、一緒にになって結合を形成してもよく；

C環が、ベンゼン環またはピリジン環であり：

$R^1$  が、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、シアノまたはハロアルキルオキシであり；

$R^2a$  および  $R^2b$  が、それぞれ独立して、水素、アルキルまたはハロアルキルであり：

$R^3$  が、アルキルまたはハロアルキルであり：

$R^4$  が、水素またはアルキルであり：および

n が、1～3 の整数である、[1']～[3'] のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[5'] R<sup>3</sup> がアルキルまたはハロアルキルである、[1']～[3'] のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[ 6 ' ] R<sup>3</sup> がアルキルである、[ 1 ' ] ~ [ 4 ' ] のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[ 7 ' ] R<sup>4</sup> が水素またはアルキルである、 [ 1 ' ] ~ [ 3 ' ] 、 [ 5 ' ] または [ 6 ' ] の  
れかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[8'] R' がそれぞれ独立して、ハロケン、アルキルまたはハロアルキルである、[1'] ~ [7'] のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[ 9' ] R<sup>1</sup> がそれぞれ独立して、ハロゲンである、[ 1' ] ~ [ 7' ] のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[ 10 ]  $R^a$  が水素であり、かつ  $R^2b$  が水素またはアルキルであるか、

または  $R^2a$  および  $R^2b$  が隣接する炭素原子と一緒にになって  $C_3 - C_4$  炭素環を形成する

、[1']～[3']、または[5']～[9']のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[11']  $R^2$ <sup>a</sup> が水素であり、 $R^2$ <sup>b</sup> が水素またはアルキルである、[1']～[9'] のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[12'] C 環が、ベンゼン環またはピリジン環である、[1']～[3']、または[5']～[11'] のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[13'] 化合物 I - 2、I - 6、I - 11 および I - 15 からなる群から選択される、[1'] 記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[14'] 化合物 II - 4、II - 8、II - 9、II - 15、II - 18、II - 20、II - 21、II - 22、II - 23、II - 24、II - 26、II - 28、II - 31、II - 37、II - 40、II - 41、II - 42、II - 44、II - 46、II - 49、II - 51、II - 53、II - 57、II - 60、II - 66、II - 70、II - 71、II - 87、II - 90、II - 99、II - 106、II - 112、II - 133、II - 136、II - 153 および II - 156 からなる群から選択される、[1'] 記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[15'] 抗 HIV 剤である、[1']～[14'] のいずれかに記載の医薬組成物。

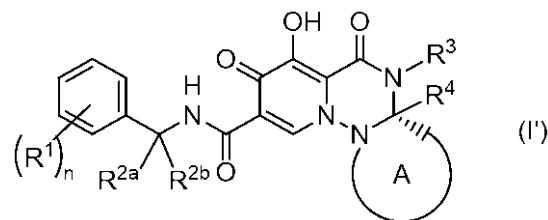
[16'] [1']～[14'] のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、HIV インテグラーゼ阻害剤。

【0010】

[1'] 以下の式で示される化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

式 (I') :

【化9】



(式中、

30

A 環は、置換もしくは非置換の複素環であり；

$R^1$  は、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、ニトリル、またはハロアルキルオキシであり；

$R^2$ <sup>a</sup> および  $R^2$ <sup>b</sup> は、それぞれ独立して、水素、アルキル、またはハロアルキルであり；

$R^2$ <sup>a</sup> および  $R^2$ <sup>b</sup> は隣接する炭素原子と一緒にになって炭素環または複素環を形成してもよく；

$R^3$  は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

$R^4$  は、水素、または置換もしくは非置換のアルキルであり；

$R^3$  および  $R^4$ 、または  $R^3$  および A 環上の置換基が、隣接する原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環を形成してもよく；

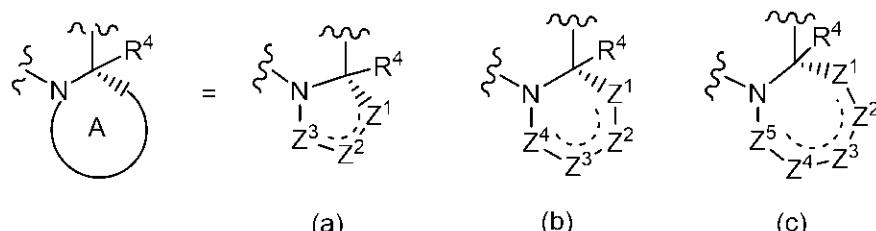
$n$  は、1～3 の整数である)

[2'] A 環が、以下のいずれかの環である [1'] 記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

40

50

【化 1 0】



(式中、

$R^4$  は、水素、または置換もしくは非置換のアルキルであり；

破線は、結合の存在または非存在を表す。

$Z^1, Z^2, Z^3, Z^4$  および  $Z^5$  は、それぞれ独立して  $C R^5 a R^5 b, C R^5 a, O, N, N R^5 c, S, S (=O), S (=O)_2$ 、または  $S (=O) = N R^5 d$  であり、ここで  $Z^1, Z^2, Z^3, Z^4$  および  $Z^5$  のうちヘテロ原子の数は 0 または 1 個であり：

架橋が形成されていてもよく；

R<sup>5a</sup>およびR<sup>5b</sup>は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のウレイド、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシ、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシであり；

同一炭素原子上の  $R^5a$  および  $R^5b$  が一緒にになってオキソ、チオキソもしくは置換もしくは非置換のスピロ環を形成してもよく：

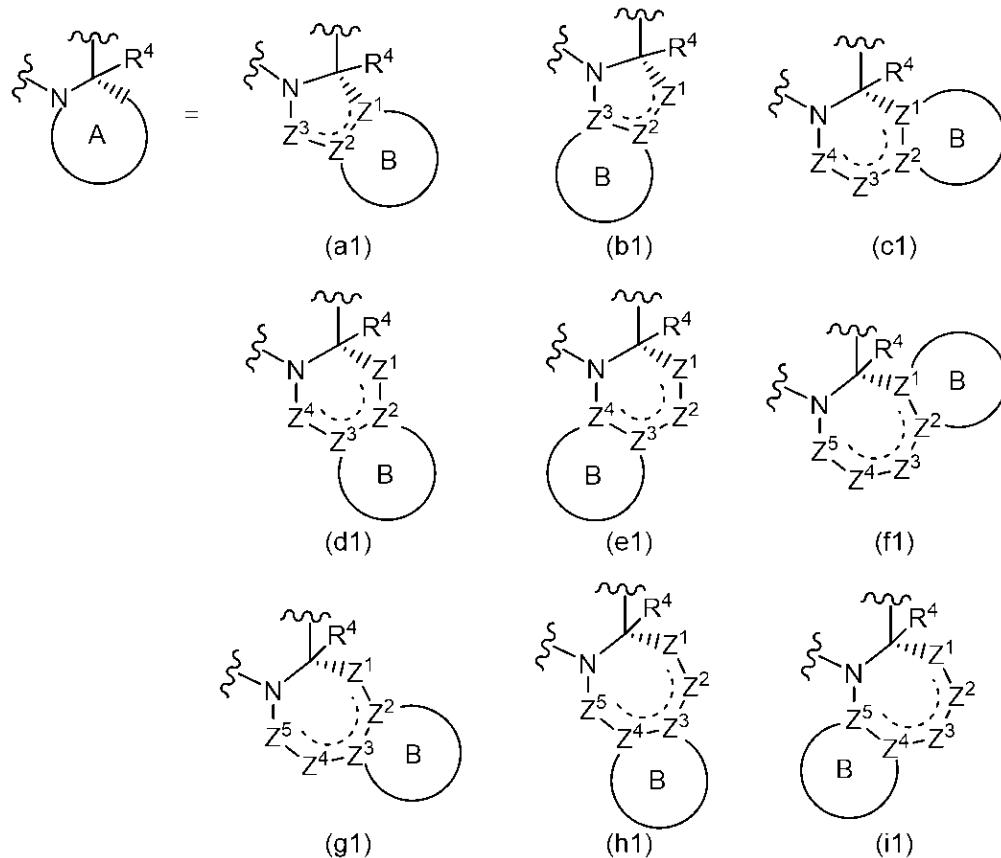
$R^5C$  は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニルであり；

R<sup>5d</sup>は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニルであり：

$R^3$  および  $R^4$ 、または  $R^3$  および  $Z^1$  上の置換基が、隣接する原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環を形成してもよい)

[ 3 ' ' ] A 環が、以下のいずれかの環である、[ 1 ' ' ] 記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

【化 1 1】



(式中、

$R^4$  は、水素、または置換もしくは非置換のアルキルであり；

破線は、結合の存在または非存在を表す。

B 環は、置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり；

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^4$  および  $Z^5$  は、それぞれ独立して  $CR^5aR^5b$ 、 $CR^5a$ 、 $C$ 、 $O$ 、 $N$ 、 $NR^5c$ 、 $S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または  $S(=O)=NR^5c$  であり（ただし、B 環の構成原子である場合は、 $CR^5a$ 、 $C$  または  $N$  である）；

$Z^1$  と  $Z^3$ 、 $Z^1$  と  $Z^4$ 、 $Z^1$  と  $Z^5$ 、 $Z^2$  と  $Z^4$ 、 $Z^2$  と  $Z^5$ 、 $Z^3$  と  $Z^5$ 、 $R^4$  と  $Z^2$ 、 $R^4$  と  $Z^3$ 、 $R^4$  と  $Z^4$  もしくは  $R^4$  と  $Z^5$  の間には、置換もしくは非置換の  $C_2 - C_4$  架橋が形成されていても良く：

R<sup>5a</sup>およびR<sup>5b</sup>は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のウレイド、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシ、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシであり；

同一炭素原子上の  $R^5$ <sup>a</sup> および  $R^5$ <sup>b</sup> が一緒にになってオキソ、チオキソもしくは置換もしくは非置換のスピロ環を形成してもよく；

R<sup>5c</sup>は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素

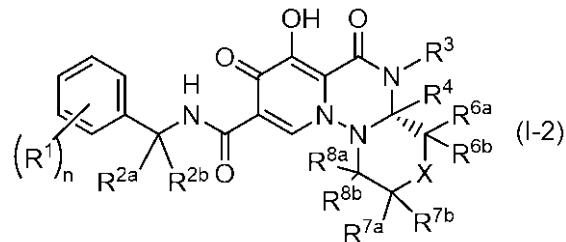
環オキシカルボニル、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニルであり；

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup>、または R<sup>3</sup> および Z<sup>1</sup> 上の置換基が、隣接する原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環を形成してもよい)

[4'] 以下の式で示される [1'] ~ [3'] のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

式 (I-2) :

【化12】



(式中、

R<sup>3</sup> は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

R<sup>4</sup> は、水素、または置換もしくは非置換のアルキルであり；

X は、C R<sup>9a</sup> R<sup>9b</sup>、N R<sup>10</sup>、O、S、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、またはS(=O)=N R<sup>11</sup> であり；

R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>9a</sup>、およびR<sup>9b</sup> は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、または置換もしくは非置換のアミノであり；

R<sup>6b</sup> および R<sup>9b</sup>、R<sup>9b</sup> および R<sup>7b</sup>、または R<sup>7b</sup> および R<sup>8b</sup> が、隣接する原子と一緒にになって、置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環を形成してもよく；

R<sup>4</sup> および R<sup>7b</sup>、または R<sup>6b</sup> および R<sup>8b</sup> は、一緒にになって置換もしくは非置換の C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 架橋を形成してもよく；

R<sup>6b</sup> および R<sup>10</sup>、または R<sup>10</sup> および R<sup>7b</sup> が、隣接する原子と一緒にになって、置換もしくは非置換の複素環を形成してもよく；

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup>、または R<sup>3</sup> および R<sup>6b</sup> が、隣接する原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環を形成してもよく；

R<sup>10</sup> は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニルであり；

R<sup>11</sup> は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニルであり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup> および n は、[1'] と同意義である)

[5'] <sup>3</sup>R<sup>3</sup> がアルキル、またはハロアルキルである、[1'] ~ [4'] のいずれかに記 50

載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[6']<sup>4</sup>Rが水素である、[1']～[5']のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[7']nが2または3の整数であり、<sup>1</sup>Rがそれぞれ独立して、ハロゲン、アルキル、またはハロアルキルである、[1']～[6']のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

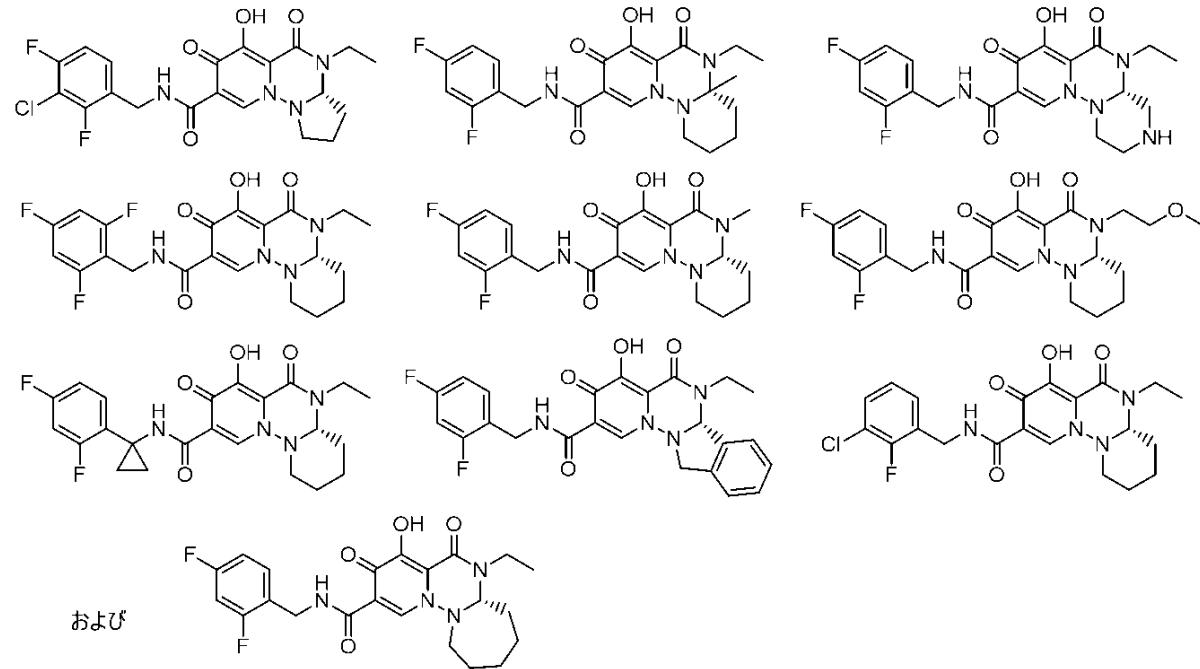
[8']<sup>2</sup>R<sup>a</sup>が水素であり、R<sup>2</sup>bが水素、またはアルキルであるか、

またはR<sup>2</sup>aおよびR<sup>2</sup>bが隣接する炭素原子と一緒にになってC3-C4炭素環を形成する

、[1']～[7']のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する  
、医薬組成物。

[9']以下の化合物からなる群から選択される、[1']記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

【化13】



[11']抗HIV剤である、[1']～[9']のいずれかに記載の医薬組成物。

[12']HIVインテグラーゼ阻害剤である、[1']～[9']のいずれかに記載の医薬組成物。

【0011】

本発明は、さらに上記医薬組成物の有効量を人に投与することを特徴とする、HIVの予防または治療方法を提供する。

本発明は、さらに抗HIV薬として使用するための上記医薬組成物を提供する。

【発明の効果】

【0012】

本発明に係る化合物は、ウイルス、特にHIVやその耐性ウイルスに対してインテグラーゼ阻害活性および/または細胞増殖阻害活性を有する。よって、インテグラーゼが関与する各種疾患やウイルス感染症（例えば、エイズ）等の予防または治療に有用である。より好ましくは、本発明に係る化合物は、持続性インテグラーゼ阻害剤として有用である。さらに新たなHIV耐性ウイルスを発生させにくい等の耐性プロファイルの面でも優れている。さらに好ましくは、本発明に係る化合物は、HIV薬剤耐性ウイルスに対しても予防または治療効果を有する。さらにより好ましくは、本発明に係る化合物は、クリアランスが小さく、体内半減期が長く、溶解性、代謝安定性、またはバイオアベイラビリティー等に優れており、また細胞毒性や副作用（例えば、変異原性、心電図Q-T間隔延長、不整脈）の懸念も少ない医薬品として有用である。

10

20

30

40

50

## 【発明を実施するための形態】

## 【0013】

以下に本明細書において用いられる各用語の意味を説明する。各用語は特に断りのない限り、単独で用いられる場合も、または他の用語と組み合わせて用いられる場合も、同一の意味で用いられる。

「からなる」という用語は、構成要件のみを有することを意味する。

「含む」という用語は、構成要件に限定されず、記載されていない要素を排除しないことを意味する。

## 【0014】

「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を包含する。  
特にフッ素原子および塩素原子が好ましい。

10

## 【0015】

「アルキル」とは、炭素数1～15、好ましくは炭素数1～10、より好ましくは炭素数1～6、さらに好ましくは炭素数1～4の直鎖又は分枝状の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチル、n-オクチル、イソオクチル、n-ノニル、n-デシル等が挙げられる。

「アルキル」の好ましい態様として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチルが挙げられる。さらに好ましい態様として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチルが挙げられる。

20

## 【0016】

「アルケニル」とは、任意の位置に1以上の二重結合を有する、炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、より好ましくは炭素数2～6、さらに好ましくは炭素数2～4の直鎖又は分枝状の炭化水素基を包含する。例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘブテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル等が挙げられる。

30

「アルケニル」の好ましい態様として、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニルが挙げられる。

## 【0017】

「芳香族炭素環式基」とは、単環または2環以上の、環状芳香族炭化水素基を意味する。例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。

「芳香族炭素環式基」の好ましい態様として、フェニルが挙げられる。

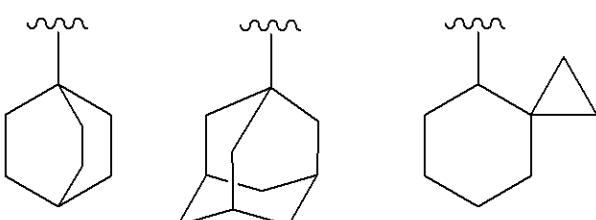
## 【0018】

「非芳香族炭素環式基」とは、単環または2環以上の、環状飽和炭化水素基または環状非芳香族不飽和炭化水素基を意味する。2環以上の「非芳香族炭素環式基」は、単環または2環以上の非芳香族炭素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」における環が縮合したものも包含する。

40

さらに、「非芳香族炭素環式基」は、以下のように架橋している基、またはスピロ環を形成する基も包含する。

## 【化14】



50

单環の非芳香族炭素環式基としては、炭素数3～16が好ましく、より好ましくは炭素数3～12、さらに好ましくは炭素数4～8である。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロベンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロヘキサジエニル等が挙げられる。

2環以上の非芳香族炭素環式基としては、炭素数8～20が好ましく、より好ましくは炭素数8～16である。例えば、インダニル、インデニル、アセナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル等が挙げられる。

### 【0019】

「芳香族複素環式基」とは、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、单環または2環以上の、芳香族環式基を意味する。

2環以上の芳香族複素環式基は、单環または2環以上の芳香族複素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」における環が縮合したものも包含し、該結合手はいずれの環に有しても良い。

单環の芳香族複素環式基としては、5～8員が好ましく、より好ましくは5員または6員である。5員芳香族複素環式基としては、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル等が挙げられる。6員芳香族複素環式基としては、例えば、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等が挙げられる。

2環の芳香族複素環式基としては、8～10員が好ましく、より好ましくは9員または10員である。例えば、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、ブリニル、ブテリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル等が挙げられる。

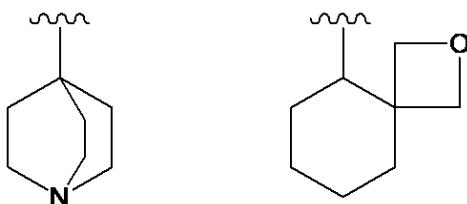
3環以上の芳香族複素環式基としては、13～15員が好ましい。例えば、カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル等が挙げられる。

### 【0020】

「非芳香族複素環式基」とは、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、单環または2環以上の、非芳香族環式基を意味する。2環以上の非芳香族複素環式基は、单環または2環以上の非芳香族複素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」、および/または「芳香族複素環式基」におけるそれぞれの環が縮合したもの、さらに、单環または2環以上の非芳香族炭素環式基に、上記「芳香族複素環式基」における環が縮合したものも包含し、該結合手はいずれの環に有しても良い。

さらに、「非芳香族複素環式基」は、以下のように架橋している基、またはスピロ環を形成する基も包含する。

### 【化15】



单環の非芳香族複素環式基としては、3～8員が好ましく、より好ましくは5員または6員である。

10

20

30

40

50

3員非芳香族複素環式基としては、例えば、チイラニル、オキシラニル、アジリジニルが挙げられる。4員非芳香族複素環式基としては、例えば、オキセタニル、アゼチジニルが挙げられる。5員非芳香族複素環式基としては、例えば、オキサチオラニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、テトラヒドロフリル、ジヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、ジオキソラニル、ジオキソリル、チオラニル等が挙げられる。6員非芳香族複素環式基としては、例えば、ジオキサニル、チアニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロオキサジニル、テトラヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ジオキサジニル、チニル、チアジニル等が挙げられる。7員非芳香族複素環式基としては、例えば、ヘキサヒドロアゼビニル、テトラヒドロジアゼビニル、オキセバニルが挙げられる。

2環以上の非芳香族複素環式基としては、8～20員が好ましく、より好ましくは8～10員である。例えば、インドリニル、イソインドリニル、クロマニル、イソクロマニル等が挙げられる。

【0021】

「芳香族炭素環」、「非芳香族炭素環」、「芳香族複素環」および「非芳香族複素環」とは、それぞれ上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」、「芳香族複素環式基」および「非芳香族複素環式基」から導かれる環を意味する。

【0022】

「炭素環」とは、上記「芳香族炭素環」または「非芳香族炭素環」を意味する。

【0023】

「複素環」とは、上記「芳香族複素環」または「非芳香族複素環」を意味する。

【0024】

「スピロ環」とは、上記「非芳香族炭素環」または「非芳香族複素環」を意味する。

【0025】

本明細書中、「置換基群 で置換されていてもよい」とは、「置換基群 から選択される1以上の基で置換されていてもよい」ことを意味する。「置換基群 で置換されていてもよい」、「置換基群 で置換されていてもよい」、および「置換基群 で置換されていてもよい」についても同様である。

【0026】

「置換アルキル」、「置換アルキルオキシ」、「置換アルキルカルボニル」、「置換アルキルオキシカルボニル」および「置換C1-C4架橋」、「置換C2-C4架橋」の置換基としては、次の置換基群Aが挙げられる。任意の位置の炭素原子が次の置換基群Aから選択される1以上の基と結合していてもよい。

置換基群A：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、ホルミルオキシ、スルファン、スルフィノ、スルホ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、シアノ、ニトロ、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、

置換基群 で置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群 で置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換基群 で置換されていてもよいアルキルカルボニルオキシ、置換基群 で置換されていてもよいアルケニルカルボニルオキシ、置換基群 で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群 で置換されていてもよいアルケニルカルボニル、置換基群 で置換されていてもよいアルケニルカルボニル、置換基群 で置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換基群 で置換されていてもよいアルキルスルファン、置換基群 で置換されていてもよいアルケニルスルファン、置換基群 で置換されていてもよいアルケニルスルフィニル、置換基群 で置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換基群 で置換されていてもよいアルケニルスルホニル、置換基群 で置換されていてもよいアルケニルスルホニル、

置換基群 で置換されていてもよいアミノ、置換基群 で置換されていてもよいイミノ、

10

20

30

40

50

置換基群 で置換されていてもよいカルバモイル、置換基群 で置換されていてもよいスルファモイル、置換基群 で置換されていてもよいウレイド、  
置換基群 で置換されていてもよい芳香族炭素環式基、置換基群 ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群 で置換されていてもよい芳香族複素環式基、置換基群 ' で置換されていてもよい非芳香族複素環式基、置換基群 で置換されていてもよい芳香族炭素環オキシ、置換基群 ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環オキシ、置換基群 で置換されていてもよい芳香族複素環オキシ、置換基群 ' で置換されていてもよい非芳香族複素環オキシ、置換基群 で置換されていてもよい芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換基群 ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換基群 で置換されていてもよい芳香族複素環カルボニルオキシ、置換基群 ' で置換されていてもよい非芳香族複素環カルボニルオキシ、置換基群 で置換されていてもよい芳香族炭素環カルボニル、置換基群 ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環カルボニル、置換基群 で置換されていてもよい芳香族複素環カルボニル、置換基群 ' で置換されていてもよい非芳香族複素環カルボニル、置換基群 で置換されていてもよい芳香族炭素環オキシカルボニル、置換基群 ' で置換されていてもよい芳香族複素環オキシカルボニル、置換基群 ' で置換されていてもよい非芳香族複素環アルキルオキシ、置換基群 で置換されていてもよい非芳香族炭素環アルキルオキシ、置換基群 で置換されていてもよい芳香族複素環アルキルオキシ、置換基群 ' で置換されていてもよい芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、置換基群 ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、置換基群 で置換されていてもよい芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、置換基群 ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルファニル、置換基群 ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルファニル、置換基群 で置換されていてもよい芳香族複素環スルファニル、置換基群 ' で置換されていてもよい非芳香族複素環スルファニル、置換基群 で置換されていてもよい芳香族炭素環スルフィニル、置換基群 ' で置換されていてもよい芳香族複素環スルフィニル、置換基群 で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルフィニル、置換基群 ' で置換されていてもよい非芳香族複素環スルフィニル、置換基群 で置換されていてもよい芳香族炭素環スルホニル、置換基群 ' で置換されていてもよい芳香族複素環スルホニル、および置換基群 ' で置換されていてもよい非芳香族複素環スルホニル。

【 0 0 2 7 】

置換基群：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、アルケニルオキシ、スルファニル、シアノ、ニトロ、およびグアニジノ。

【 0 0 2 8 】

置換基群：置換基群で置換されていてもよいアルキル、置換基群で置換されていてもよいアルケニル、置換基群で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群で置換されていてもよいアルケニルカルボニル、置換基群で置換されていてもよいアルキルスルファニル、置換基群で置換されていてもよいアルケニルスルファニル、置換基群で置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換基群で置換されていてもよいアルケニルスルフィニル、置換基群で置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換基群で置換されていてもよいアルケニルスルホニル、

置換基群'で置換されていてもよい芳香族炭素環式基、置換基群'で置換されていてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群'で置換されていてもよい芳香族複素環式基、置換基群'で置換されていてもよい非芳香族複素環式基、置換基群'で置換されていてもよい芳香族炭素環アルキル、置換基群'で置換されていてもよい非芳香族炭素環アルキル、置換基群'で置換されていてもよい芳香族複素環アルキル、置換基群'で置換されていてもよい芳香族炭素環カルボニル、置換基群'で置換されていてもよい非芳香族炭素環カルボニル、置換基群'で置換されていてもよい

いてもよい芳香族複素環カルボニル、置換基群'で置換されていてもよい非芳香族複素環カルボニル、置換基群'で置換されていてもよい芳香族炭素環オキシカルボニル、置換基群'で置換されていてもよい非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換基群'で置換されていてもよい芳香族複素環オキシカルボニル、置換基群'で置換されていてもよい芳香族炭素環スルファニル、置換基群'で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルファニル、置換基群'で置換されていてもよい芳香族複素環スルファニル、置換基群'で置換されていてもよい非芳香族複素環スルフィニル、置換基群'で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルフィニル、置換基群'で置換されていてもよい非芳香族複素環スルホニル、置換基群'で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルホニル、置換基群'で置換されていてもよい芳香族複素環スルホニル、および置換基群'で置換されていてもよい非芳香族複素環スルホニル。

【 0 0 2 9 】

置換基群：置換基群、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、およびアルケニルカルボニル。

【 0 0 3 0 】

置換基群 、 : 置換基群 およびオキソ。

【 0 0 3 1 】

「置換炭素環」、「置換複素環」、「置換芳香族炭素環式基」、「置換芳香族複素環式基」、「置換芳香族炭素環オキシ」、「置換芳香族複素環オキシ」、「置換芳香族炭素環カルボニル」、「置換芳香族複素環カルボニル」、「置換芳香族炭素環オキシカルボニル」および「置換芳香族複素環オキシカルボニル」の「芳香族炭素環」および「芳香族複素環」の環上の置換基としては、次の置換基群Bが挙げられる。環上の任意の位置の原子が次の置換基群Bから選択される1以上の基と結合していてもよい。

置換基群 B：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、ホルミルオキシ、スルファンイル、スルフィノ、スルホ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、シアノ、ニトロ、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、およびグアニジノ、

置換基群 で置換されていてもよいアルキル、置換基群 で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 で置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群 で置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換基群 で置換されていてもよいアルキルカルボニルオキシ、置換基群 で置換されていてもよいアルケニルカルボニルオキシ、置換基群 で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群 で置換されていてもよいアルケニルカルボニル、置換基群 で置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群 で置換されていてもよいアルキルスルファニル、置換基群 で置換されていてもよいアルケニルスルファニル、置換基群 で置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換基群 で置換されていてもよいアルケニルスルフィニル、置換基群 で置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換基群 で置換されていてもよいアルケニルスルホニル、

置換基群 で置換されていてもよいアミノ、置換基群 で置換されていてもよいイミノ、  
置換基群 で置換されていてもよいカルバモイル、置換基群 で置換されていてもよいス  
ルファモイル、置換基群 で置換されていてもよいウレイド。

置換基群  $\text{---X---}$  で置換されていてもよい芳香族炭素環式基、置換基群  $\text{---X---}$  で置換されていてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群  $\text{---X---}$  で置換されていてもよい芳香族複素環式基、置換基群

〔 0 0 3 2 〕

「置換炭素環」、「置換複素環」、「置換非芳香族炭素環式基」、「置換非芳香族複素環式基」、「置換非芳香族炭素環オキシ」、「置換非芳香族複素環オキシ」、「置換非芳香族炭素環カルボニル」、「置換非芳香族複素環カルボニル」、「置換非芳香族炭素環オキシカルボニル」および「置換非芳香族複素環オキシカルボニル」の「非芳香族炭素環」および「非芳香族複素環」の環上の置換基としては、次の置換基群Cが挙げられる。環上の任意の位置の原子が次の置換基群Cから選択される1以上の基と結合していくもよい。

置換基群 C : 置換基群 B およびオキソ。

〔 0 0 3 3 〕

「置換アミノ」、「置換カルバモイル」、「置換ウレイド」の置換基としては、次の置換基群 D が挙げられる。置換基群 D から選択される 1 または 2 の基で置換されていてよい。

置換基群D：置換基群で置換されていてもよいアルキル、置換基群で置換されていてもよいアルケニル、置換基群で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群で置換されていてもよいアルケニルカルボニル、置換基群で置換されていてもよいアルキルスルファニル、置換基群で置換されていてもよいアルケニルスルファニル、置換基群で置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換基群で置換されていてもよいアルケニルスルフィニル、置換基群で置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換基群で置換されていてもよいアルケニルスルホニル、

置換基群<sub>1</sub>で置換されていてもよい芳香族炭素環式基、置換基群<sub>2</sub>で置換されていてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群<sub>3</sub>で置換されていてもよい芳香族複素環式基、置換基群<sub>4</sub>

’で置換されていてもよい非芳香族複素環式基、置換基群で置換されていてもよい芳香族炭素環アルキル、置換基群’で置換されていてもよい非芳香族炭素環アルキル、置換基群で置換されていてもよい芳香族複素環アルキル、置換基群’で置換されていてもよい芳香族炭素環カルボニル、置換基群’で置換されていてもよい非芳香族炭素環カルボニル、置換基群で置換されていてもよい芳香族複素環カルボニル、置換基群’で置換されていてもよい非芳香族複素環カルボニル、置換基群’で置換されていてもよい芳香族炭素環オキシカルボニル、置換基群’で置換されていてもよい非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換基群で置換されていてもよい芳香族炭素環スルファニル、置換基群’で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルファニル、置換基群で置換されていてもよい芳香族複素環スルファニル、置換基群’で置換されていてもよい非芳香族複素環スルファニル、置換基群で置換されていてもよい芳香族炭素環スルフィニル、置換基群’で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルフィニル、置換基群で置換されていてもよい芳香族複素環スルフィニル、置換基群’で置換されていてもよい非芳香族複素環スルホニル、置換基群’で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルホニル、置換基群で置換されていてもよい芳香族複素環スルホニル、および置換基群’で置換されていてもよい非芳香族複素環スルホニル。

## 【0034】

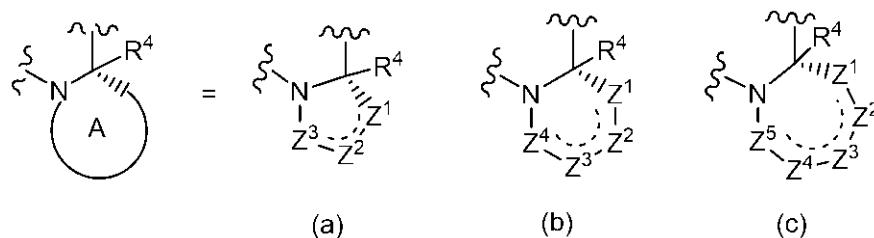
式(I)または(I')で示される化合物における、各記号の好ましい態様を以下に示す。式(I)または(I')で示される化合物としては、以下に示される具体例のすべての組み合わせの態様が例示される。

## 【0035】

A環としては、置換もしくは非置換の非芳香族複素環が挙げられる。

A環は、好ましくは、O、Sおよび/またはN原子を1~3個、好ましくは、1~2個含有する5~7員環であり、より好ましくは、前記の非芳香族複素環から選択される。A環の好ましい態様の1つは、以下の(a)、(b)または(c)の環であり、より好ましくは(a)または(b)の環である。

## 【化16】



## 【0036】

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^4$ および $Z^5$ は、それぞれ独立してCR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>、CR<sup>5a</sup>、O、N、NR<sup>5c</sup>、S、S(=O)またはS(=O)<sub>2</sub>であり、ここで $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^4$ および $Z^5$ においてA環の環構造を構成するヘテロ原子の数は0~3個である。

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^4$ および $Z^5$ は、それぞれ独立してCR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>、CR<sup>5a</sup>、O、N、NR<sup>5c</sup>またはSであり、ここで $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^4$ および $Z^5$ においてA環の環構造を構成するヘテロ原子の数は0または1個である。

$Z^1$ の好ましい態様の1つは、CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>、O、SまたはNR<sup>5c</sup>であり、CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>がより好ましい。

$Z^2$ の好ましい態様の1つは、CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>、O、SまたはNR<sup>5c</sup>であり、CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>、OまたはNR<sup>5c</sup>がより好ましく、CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>またはOが特に好ましい。

$Z^2$ の別の好ましい態様の1つは、CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>、O、S、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>またはNR<sup>5c</sup>であり、CR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>、O、S、S(=O)<sub>2</sub>またはNR<sup>5c</sup>がより好ま

10

20

30

40

50

しく、 $CR^5aR^5b$ 、O、Sまたは $S(=O)_2$ が特に好ましい。

$Z^3$ の好ましい態様の1つは、 $CR^5aR^5b$ 、O、Sまたは $NR^5c$ であり、 $CR^5aR^5b$ またはOがより好ましく、 $CR^5aR^5b$ が特に好ましい。

$Z^4$ の好ましい態様の1つは、 $CR^5aR^5b$ 、O、Sまたは $NR^5c$ であり、 $CR^5aR^5b$ がより好ましい。

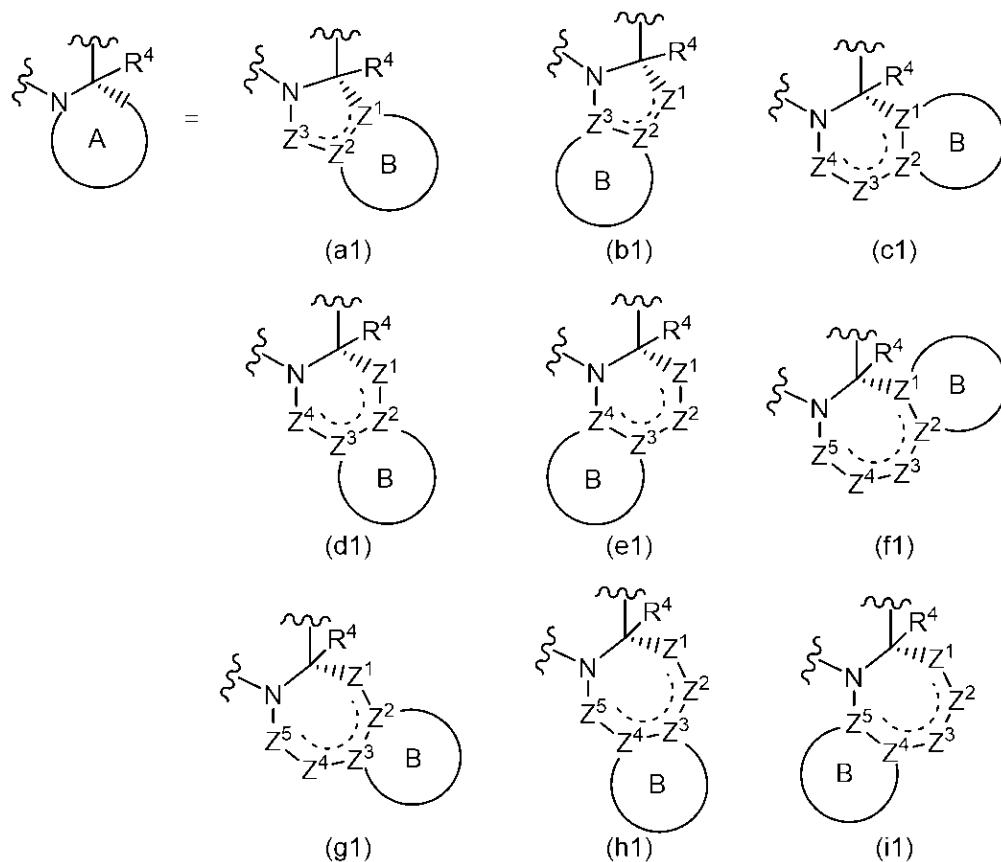
$Z^5$ の好ましい態様の1つは、 $CR^5aR^5b$ 、O、Sまたは $NR^5c$ であり、 $CR^5aR^5b$ がより好ましい。

または、 $Z^1$ と $Z^3$ 、 $Z^1$ と $Z^4$ 、 $Z^1$ と $Z^5$ 、 $Z^2$ と $Z^4$ 、 $Z^2$ と $Z^5$ 、 $Z^3$ と $Z^5$ 、 $R^4$ と $Z^2$ 、 $R^4$ と $Z^3$ 、 $R^4$ と $Z^4$ もしくは $R^4$ と $Z^5$ の間には、置換もしくは非置換のC1-C4架橋が形成されていてもよい。好ましくは、 $Z^1$ と $Z^3$ 、 $Z^1$ と $Z^4$ 、 $Z^1$ と $Z^5$ 、 $Z^2$ と $Z^4$ 、 $Z^2$ と $Z^5$ もしくは $Z^3$ と $Z^5$ の間には、置換もしくは非置換の(C1-C4)架橋が形成されていてもよい。

### 【0037】

A環は、さらに以下のようにB環を有していてもよい。この場合、B環を構成する $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^4$ および $Z^5$ は、それぞれ独立して、 $CR^5a$ 、CまたはNである。

### 【化17】



A環は、より好ましくは、(a1)、(b1)、(c1)または(e1)の環であり、特に好ましくは(a1)または(b1)の環である。

B環は、好ましくは、置換もしくは非置換の3~7員の炭素環(置換基の例:アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロアルキル)または置換もしくは非置換の4~7員の複素環(置換基の例:アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロアルキル)であり、より好ましくは、ベンゼン環、5~6員の非置換炭素環または5~6員の非置換複素環である。

### 【0038】

A環の別の好ましい態様の1つは、以下のいずれかの環:

10

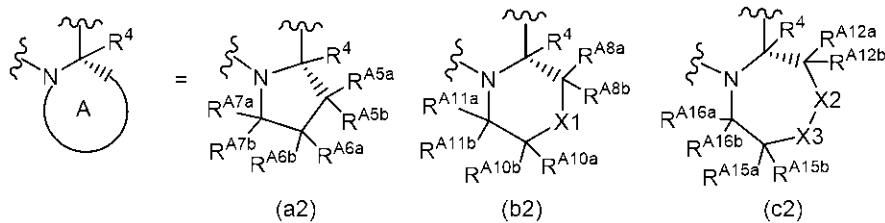
20

30

40

50

## 【化18】

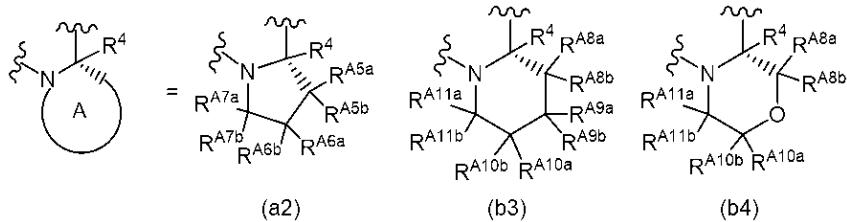


が挙げられる。

A環の更に好ましい態様の1つは、以下のいずれかの環である。

10

## 【化19】



A環のより好ましい態様は、上記(a2)または(b3)の環である。

## 【0039】

20

X1としては、CR<sup>A9a</sup>RA<sup>A9b</sup>、O、NR<sup>A9c</sup>、S、S(=O)またはS(=O)<sub>2</sub>が挙げられる。

X1の好ましい態様の1つは、CR<sup>A9a</sup>RA<sup>A9b</sup>またはOである。

X1の別の好ましい態様の1つは、CR<sup>A9a</sup>RA<sup>A9b</sup>、O、SまたはS(=O)<sub>2</sub>である。

## 【0040】

X2としては、CR<sup>A13a</sup>RA<sup>A13b</sup>、OまたはNR<sup>A13c</sup>が挙げられる。

X2の好ましい態様の1つは、CR<sup>A13a</sup>RA<sup>A13b</sup>またはOである。

X3としては、CR<sup>A14a</sup>RA<sup>A9b</sup>、OまたはNR<sup>A14c</sup>が挙げられる。

X3の好ましい態様の1つは、CR<sup>A14a</sup>RA<sup>A14b</sup>またはOである。

30

ただし、X2またはX3のどちらか一方がNR<sup>A13c</sup>、NR<sup>A14c</sup>またはOの場合、X2またはX3のもう一方はCR<sup>A13a</sup>RA<sup>A13b</sup>またはCR<sup>A14a</sup>RA<sup>A14b</sup>である。

## 【0041】

RA<sup>5a</sup>、RA<sup>5b</sup>、RA<sup>6a</sup>、RA<sup>6b</sup>、RA<sup>7a</sup>およびRA<sup>7b</sup>としては、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルキルオキシ、アルキルオキシアルキルまたは3-6員の非芳香族炭素環式基が挙げられる。

RA<sup>5a</sup>、RA<sup>5b</sup>、RA<sup>6a</sup>、RA<sup>6b</sup>、RA<sup>7a</sup>およびRA<sup>7b</sup>としては、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルキルオキシまたはアルキルオキシアルキルが挙げられる。

RA<sup>5a</sup>の好ましい態様の1つは、水素またはアルキルであり、好ましくは水素である。

RA<sup>5b</sup>の好ましい態様の1つは、水素またはアルキルであり、好ましくは水素である。

40

RA<sup>6a</sup>の好ましい態様の1つは、水素、ハロゲン、アルキル、アルキルオキシアルキルまたは3-6員の非芳香族炭素環式基であり、好ましくは水素である。

RA<sup>6a</sup>の別の好ましい態様の1つは、水素、アルキルまたはアルキルオキシアルキルであり、好ましくは水素である。

RA<sup>6b</sup>の好ましい態様の1つは、水素である。

RA<sup>7a</sup>の好ましい態様の1つは、水素、ハロゲン、アルキルまたはアルキルオキシアルキルであり、好ましくはアルキルオキシアルキルである。

RA<sup>7b</sup>の好ましい態様の1つは、水素である。

RA<sup>5a</sup>およびRA<sup>6a</sup>、またはRA<sup>6a</sup>およびRA<sup>7a</sup>が、隣接する原子と一緒にになって、ハロゲンで置換されていてもよい芳香族炭素環、ハロゲンで置換されていてもよい3-

50

6員の非芳香族炭素環またはハロゲンで置換されていてもよい4 - 6員の非芳香族複素環を形成してもよい(ただし、芳香族炭素環を形成する場合は、RA<sup>5b</sup>およびRA<sup>6b</sup>、またはRA<sup>6b</sup>およびRA<sup>7b</sup>は一緒になって結合を形成する)。

RA<sup>5b</sup>およびRA<sup>6b</sup>は、一緒になって結合を形成してもよい。

RA<sup>6a</sup>およびRA<sup>6b</sup>は、隣接する原子と一緒にになって、3 - 6員の非芳香族炭素環または4 - 6員の非芳香族複素環を形成してもよい。

#### 【0042】

RA<sup>8a</sup>、RA<sup>8b</sup>、RA<sup>9a</sup>、RA<sup>9b</sup>、RA<sup>10a</sup>、RA<sup>10b</sup>、RA<sup>11a</sup>およびRA<sup>11b</sup>としては、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシまたはアルキルオキシアルキルが挙げられる。

RA<sup>8a</sup>、RA<sup>8b</sup>、RA<sup>9a</sup>、RA<sup>9b</sup>、RA<sup>10a</sup>、RA<sup>10b</sup>、RA<sup>11a</sup>およびRA<sup>11b</sup>としては、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、アルキルオキシアルキルまたは3 - 6員の非芳香族炭素環式基が挙げられる。

RA<sup>8a</sup>の好ましい態様の1つは、水素またはアルキルであり、好ましくは水素である。

RA<sup>8b</sup>の好ましい態様の1つは、水素またはアルキルであり、好ましくは水素である。

RA<sup>9a</sup>の好ましい態様の1つは、水素、アルキルまたはアルキルオキシアルキルである。

RA<sup>9a</sup>の別の好ましい態様の1つは、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシアルキルまたは3 - 6員の非芳香族炭素環式基である。

RA<sup>9b</sup>の好ましい態様の1つは、水素またはアルキルであり、好ましくは水素である。

RA<sup>10a</sup>の好ましい態様の1つは、水素、アルキルまたはアルキルオキシであり、好ましくは水素である。

RA<sup>10a</sup>の別の好ましい態様の1つは、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシアルキルまたは3 - 6員の非芳香族炭素環式基である。

RA<sup>10b</sup>の好ましい態様の1つは、水素である。

RA<sup>11a</sup>の好ましい態様の1つは、水素またはアルキルであり、好ましくは水素である。

RA<sup>11a</sup>の別の好ましい態様の1つは、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシアルキルまたは3 - 6員の非芳香族炭素環式基である。

RA<sup>11b</sup>の好ましい態様の1つは、水素である。

RA<sup>8a</sup>およびRA<sup>10a</sup>またはRA<sup>8a</sup>およびRA<sup>11a</sup>は、一緒になってC1 - C3架橋を形成してもよい。

RA<sup>10a</sup>およびRA<sup>11a</sup>は、隣接する原子と一緒にになって、5員の非芳香族炭素環を形成してもよい。

RA<sup>9a</sup>およびRA<sup>9b</sup>は、隣接する原子と一緒にになって、4員の非芳香族炭素環または5員の非芳香族複素環を形成してもよい。

RA<sup>8a</sup>およびRA<sup>9a</sup>が、一緒になって結合を形成してもよい。

RA<sup>9c</sup>は、水素、アルキル、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシカルボニル、アルキルカルバモイル、芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、芳香族炭素環アルキル、または芳香族複素環アルキルである。

#### 【0043】

RA<sup>12a</sup>、RA<sup>12b</sup>、RA<sup>13a</sup>、RA<sup>13b</sup>、RA<sup>14a</sup>、RA<sup>14b</sup>、RA<sup>15a</sup>、RA<sup>15b</sup>、RA<sup>16a</sup>およびRA<sup>16b</sup>としては、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルキルオキシまたはアルキルオキシアルキルである。

RA<sup>12a</sup>、RA<sup>12b</sup>、RA<sup>13a</sup>、RA<sup>13b</sup>、RA<sup>14a</sup>、RA<sup>14b</sup>、RA<sup>15a</sup>、RA<sup>15b</sup>、RA<sup>16a</sup>およびRA<sup>16b</sup>としては、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、アルキルオキシアルキルまたは3 - 6員の非芳香族炭素環式基である。

RA<sup>13c</sup>またはRA<sup>14c</sup>は、それぞれ独立して、アルキル、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシカルボニル、アルキルカルバモイル、芳香族炭素環式基、芳香族複素環

10

20

30

40

50

式基、芳香族炭素環アルキル、または芳香族複素環アルキルである。

【0044】

R<sup>1</sup>としては、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、シアノまたはハロアルキルオキシが挙げられる。

R<sup>1</sup>の好ましい態様の1つは、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルである。

R<sup>1</sup>は、好ましくは、それぞれ独立して、ハロゲンである。

【0045】

R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>としては、それぞれ独立して、水素、アルキルまたはハロアルキルが挙げられる。

R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>の好ましい態様の1つは、水素である。

R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>の別の好ましい態様の1つは、隣接する炭素原子と一緒にになって炭素環である。

R<sup>2a</sup>は、好ましくは、水素である。

R<sup>2b</sup>は、好ましくは、水素またはメチルであり、さらに好ましくは水素である。

R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>は、好ましくは、隣接する炭素原子と一緒にになってC3-C4非芳香族炭素環である。

【0046】

R<sup>3</sup>としては、置換もしくは非置換のアルキル（置換基の例：ハロゲン、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、非芳香族環式基、非芳香族複素環式基）、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基（置換基の例：ハロゲン）、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基（置換基の例：ハロゲン）である。

R<sup>3</sup>の好ましい態様の1つは、アルキルまたはハロアルキルである。

R<sup>3</sup>は、好ましくは、アルキルである。

【0047】

R<sup>4</sup>としては、水素またはアルキルが挙げられる。

R<sup>4</sup>の好ましい態様の1つとしては、水素またはメチルであり、さらに好ましい態様としては水素である。

【0048】

R<sup>5a</sup>およびR<sup>5b</sup>としては、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル（置換基の例：ハロゲン、アルキルオキシ）、置換もしくは非置換のアルキルオキシ（置換基の例：ハロゲン）または置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基が挙げられ、同一炭素原子上のR<sup>5a</sup>およびR<sup>5b</sup>が一緒にになって置換もしくは非置換の非芳香族炭素環（置換基の例：ハロゲン）または置換もしくは非置換の非芳香族複素環（置換基の例：ハロゲン）を形成してもよい。

R<sup>5a</sup>およびR<sup>5b</sup>の好ましい態様の1つとしては、それぞれ独立して、水素、アルキル、またはアルキルオキシアルキルである。

【0049】

R<sup>5c</sup>としては、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル（置換基の例：アルキルオキシ、芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基）、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル（置換基の例：アルキル）、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる。

R<sup>5c</sup>の好ましい態様の1つとしては、それぞれ独立して、水素、または置換もしくは非置換のアルキル（置換基の例：アルキルオキシ）である。

【0050】

nとしては、1~3の整数が挙げられる。

nの好ましい態様の1つは、2~3の整数である。

nのさらに好ましい態様の1つは1~2の整数である。

## 【0051】

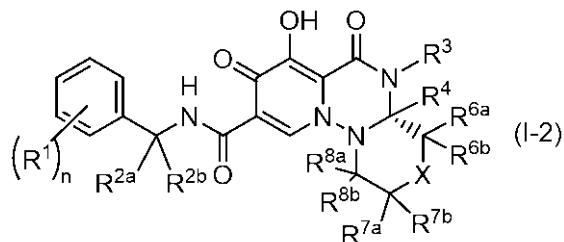
C環としては、ベンゼン環、ピリジン環または5員の芳香族複素環が挙げられる。

C環の好ましい態様の1つとしては、ベンゼン環またはピリジン環であり、好ましくはベンゼン環である。

## 【0052】

また、式(I')で示される化合物は、以下の式(I-2)で示される化合物が好ましい。

## 【化20】



10

## 【0053】

式(I-2)で示される化合物における、各記号の好ましい態様を以下に示す。式(I-2)で示される化合物としては、以下に示される具体例のすべての組み合わせの態様が例示される。

20

R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびnは、上記式(I')で示される化合物の好ましい態様と同じである。

## 【0054】

Xの好ましい態様の1つは、CR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>、NR<sup>10</sup>、またはOであり、CR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>またはNR<sup>10</sup>がより好ましく、CR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>が特に好ましい。

## 【0055】

R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>9a</sup>、およびR<sup>9b</sup>の好ましい態様の1つは、それぞれ独立して、水素、または置換もしくは非置換のアルキルである。

R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>9a</sup>、およびR<sup>9b</sup>は、好ましくは、それぞれ独立して、水素、または置換もしくは非置換のアルキル（置換基の例：ハロゲン）であり、水素またはメチルが特に好ましい。

30

## 【0056】

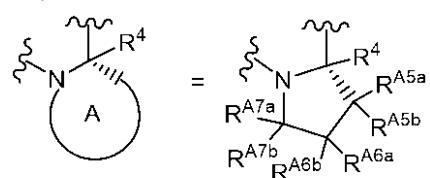
R<sup>10</sup>の好ましい態様の1つは、置換もしくは非置換のアルキルである。

## 【0057】

式(I)で示される化合物における、好ましい態様の1つは、

A環は、以下の環であり；

## 【化21】



40

(a2)

(式中、R<sup>A5a</sup>、R<sup>A5b</sup>、R<sup>A6a</sup>、R<sup>A6b</sup>、R<sup>A7a</sup>およびR<sup>A7b</sup>は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルキルオキシまたはアルキルオキシアルキルであり；

R<sup>A5a</sup>およびR<sup>A6a</sup>、またはR<sup>A6a</sup>およびR<sup>A7a</sup>が、隣接する原子と一緒にになって、ハロゲンで置換されていてもよい芳香族炭素環、ハロゲンで置換されていてもよい3-6員の非芳香族炭素環またはハロゲンで置換されていてもよい4-6員の非芳香族複素環を形成してもよく（ただし、芳香族炭素環を形成する場合は、R<sup>A5b</sup>およびR<sup>A6b</sup>、ま

50

たは  $R^A 6^b$  および  $R^A 7^b$  は一緒になって結合を形成する ) )

$C$  環は、ベンゼン環であり；

$R^1$  は、それぞれ独立して、ハロゲンであり；

$R^2^a$  および  $R^2^b$  は、それぞれ独立して、水素であり；

$R^3$  は、アルキルであり；

$R^4$  は、水素またはアルキルであり；および

$n$  は、1 ~ 3 の整数である。

#### 【 0 0 5 8 】

本発明に係る化合物の特徴は、式 (I)、(I') または式 (I-2) において、A 環について特定の立体位置に固定することにより、耐性プロファイル、体内動態および安全性が優れている点である。また、本発明化合物の特徴は、式 (I)、(I') または式 (I-2) において、光学活性な 3 環性またはそれ以上のカルバモイルピリドトリアジン誘導体とすることにより、耐性プロファイル、体内動態および安全性が優れている点である。  
10

#### 【 0 0 5 9 】

本発明に係る化合物は、特に断りがない限り、特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体 ( 例えば、ケト - エノール異性体、イミン - エナミン異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体、回転異性体等 ) 、ラセミ体またはそれらの混合物を含む。

#### 【 0 0 6 0 】

本発明に係る化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、本発明に係る化合物と、アルカリ金属 ( 例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等 ) 、アルカリ土類金属 ( 例えば、カルシウム、バリウム等 ) 、マグネシウム、遷移金属 ( 例えば、亜鉛、鉄等 ) 、アンモニア、有機塩基 ( 例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、エチレンジアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等 ) およびアミノ酸との塩、または無機酸 ( 例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等 ) 、および有機酸 ( 例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等 ) との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。  
20

#### 【 0 0 6 1 】

本発明に係る化合物またはその製薬上許容される塩は、溶媒和物 ( 例えば、水和物等 ) 、共結晶および / または結晶多形を形成する場合があり、本発明はそのような各種の溶媒和物、共結晶および結晶多形も包含する。「溶媒和物」は、本発明に係る化合物に対し、任意の数の溶媒分子 ( 例えば、水分子等 ) と配位していてもよい。本発明化合物またはその製薬上許容される塩を、大気中に放置することにより、水分を吸収し、吸着水が付着する場合や、水和物を形成する場合がある。また、本発明に係る化合物またはその製薬上許容される塩を、再結晶することで結晶多形を形成する場合がある。「共結晶」は、本発明に係る化合物または塩とカウンター分子が同一結晶格子内に存在することを意味し、任意の数のカウンター分子と形成していてもよい。  
30

#### 【 0 0 6 2 】

本発明に係る化合物またはその製薬上許容される塩は、プロドラッグを形成する場合があり、本発明はそのような各種のプロドラッグも包含する。プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明に係る化合物となる化合物である。プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素的に酸化、還元、加水分解等を受けて式 (I)、(I') または式 (I-2) で示される化合物に変換される化合物、胃酸等により加水分解されて式 (I)、(I') または式 (I-2) で示される化合物に変換される化合物等を包含する。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば “Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam”  
40

m, 1985" に記載されている。プロドラッグは、それ自身が活性を有する場合がある。

【0063】

式(I)、(I')または式(I-2)で示される化合物またはその製薬上許容される塩がヒドロキシル基を有する場合は、例えば、ヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシリルハライド、適当な酸無水物、適当なスルホニルクロライド、適当なスルホニルアンハイドライド及びミックスドアンハイドライドとを反応させることにより或いは縮合剤を用いて反応させることにより製造されるアシリルオキシ誘導体やスルホニルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。例えば、CH<sub>3</sub>COO-、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>COO-、tert-BuCOO-、C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>COO-、PhCOO-、(m-NaOOCPh)COO-、NaOOCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO-、CH<sub>3</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COO-、CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COO-、CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>-、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-、CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>-、CH<sub>2</sub>FSO<sub>3</sub>-、CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-、p-CH<sub>3</sub>O-PhSO<sub>3</sub>-、PhSO<sub>3</sub>-、p-CH<sub>3</sub>PhSO<sub>3</sub>-が挙げられる。

【0064】

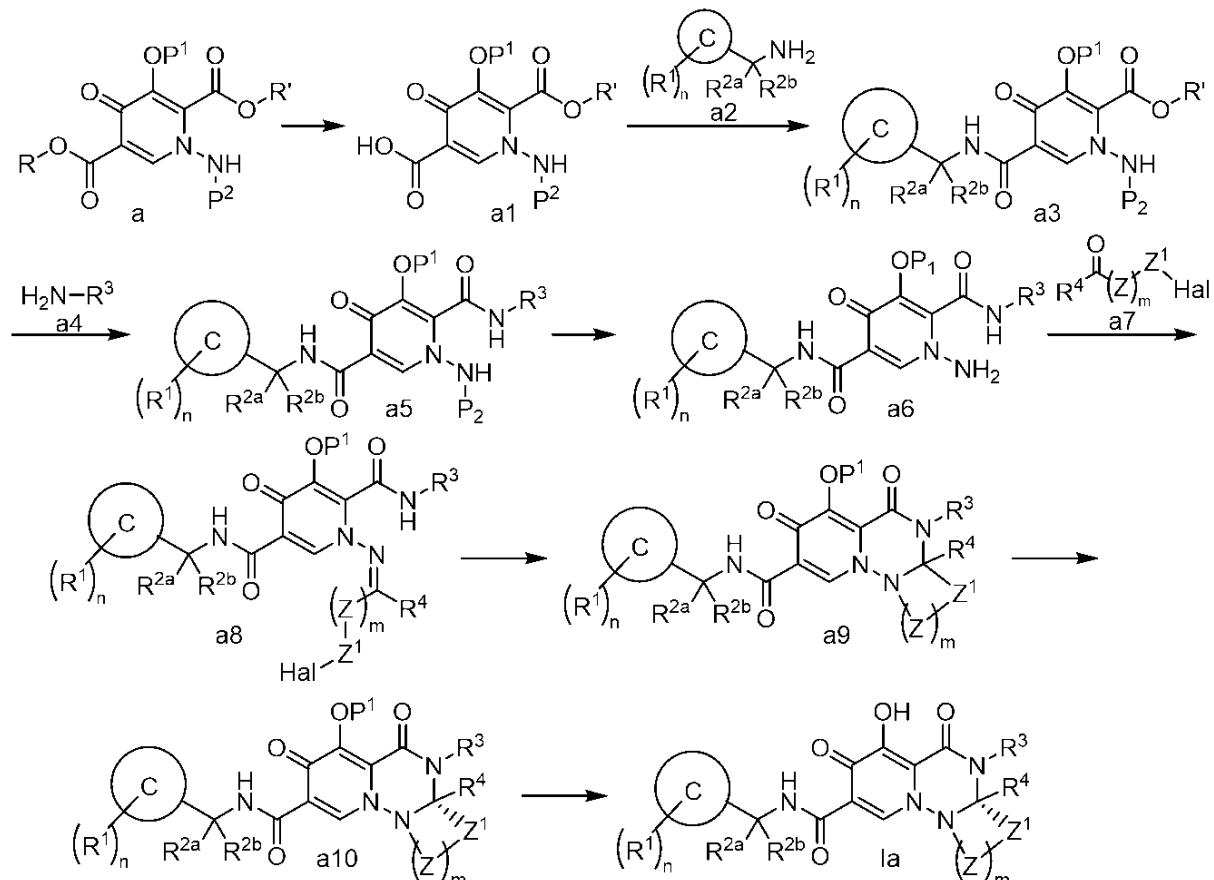
(本発明に係る化合物の製造法)

本発明に係る化合物は、例えば、下記に示す一般的合成法によって製造することができる。抽出、精製等は、通常の有機化学の実験で行う処理を行えばよい。

本発明に係る化合物は、当該分野において公知の手法を参考にしながら合成することができる。

(製法1)

【化22】



(式中、P<sup>1</sup>はヒドロキシ保護基；P<sup>2</sup>はアミノ保護基；RおよびR'はカルボキシ保護基；ZはZ<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、Z<sup>4</sup>またはZ<sup>5</sup>；mは1～4の整数；Halはハロゲン；P<sup>1</sup>、P<sup>2</sup>、RおよびR'は、Protective Groups in Organic Synthesis、Theodora W Green (John Wiley & Sons)等に記載の方法で保護および/または脱保護できる基であればよく、例えばP<sup>1</sup>は芳香族炭

10

20

30

40

50

素環アルキル等であり、P<sup>2</sup>はアルキルオキシカルボニル等であり、RおよびR'はアルキル等である；その他の記号は前記と同意義）

工程 1

市販または公知の方法により調製できる化合物aをカルボキシ保護基の一般的な脱保護反応に付すことにより、化合物a<sub>1</sub>を得ることができる。

工程 2

化合物a<sub>1</sub>に、DMF、DMA、NMP、THF、クロロホルム、ジクロロメタン等の溶媒の存在下、HATU、WSC·HC1、PyBOP等の縮合剤を加え、市販または公知の方法により調製できる化合物a<sub>2</sub>および、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、DIEA等の3級アミンを加え、10～60、好ましくは20～40

にて0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間反応させることにより、化合物a<sub>3</sub>を得ることができる。

工程 3

化合物a<sub>3</sub>に、THF、メタノール、エタノール、クロロホルム、ジクロロメタン、THF等の溶媒の存在下、化合物a<sub>4</sub>を加え、60～120、好ましくは80～100にて0.5時間～24時間、好ましくは1時間～12時間反応させることにより、化合物a<sub>5</sub>を得ることができる。

工程 4

化合物a<sub>5</sub>を、アミノ保護基の一般的な脱保護反応に付すことにより、化合物a<sub>6</sub>を得ることができる。

工程 5

化合物a<sub>6</sub>に、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、メタノール、エタノール、トルエン、DMF、DMA、THF等の溶媒の存在下、市販または、公知の方法で調製できる化合物a<sub>7</sub>および、酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の酸を加え、20～130、好ましくは20～100にて0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間反応させることにより、化合物a<sub>8</sub>を得ることができる。

工程 6

化合物a<sub>8</sub>に、DMF、DMA、NMP、THF等の溶媒の存在下、炭酸セシウムや炭酸カリウム等の塩基と、ヨウ化ナトリウムやヨウ化カリウム等の塩を加え、0～60、好ましくは0～40にて0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間反応させることにより、化合物a<sub>9</sub>を得ることができる。

工程 7

化合物a<sub>9</sub>はキラルSFCによって、a<sub>10</sub>に分割することができる。

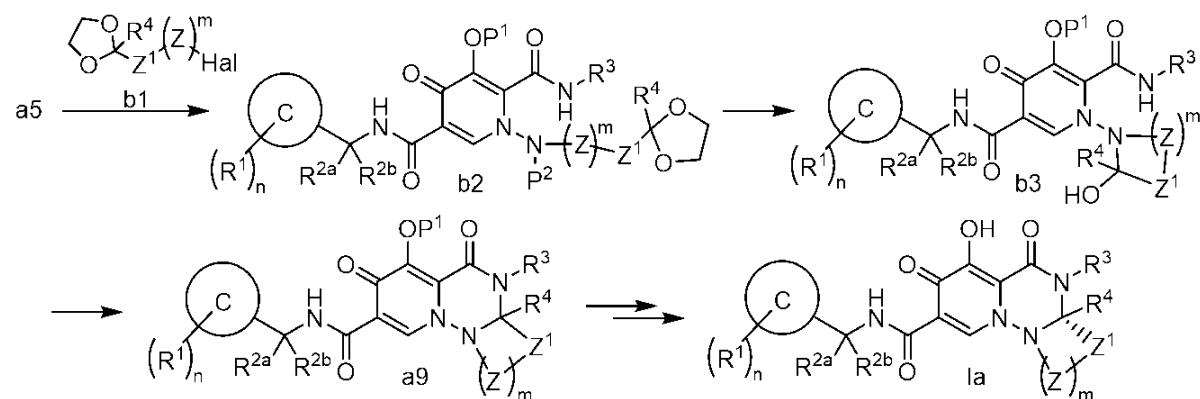
工程 8

化合物a<sub>10</sub>を、ヒドロキシ保護基の一般的な脱保護反応に付すことにより、化合物Iaを得ることができる。

【0065】

(製法2)

【化23】



(式中、各記号は前記と同意義。)

工程 1

化合物 a 5 に、D M F、D M A、N M P、T H F 等の溶媒の存在下、炭酸セシウムや炭酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基と、H a 1 がクロロの場合はヨウ化ナトリウムやヨウ化カリウム等の塩を加え、市販または、公知の方法で調製できる化合物 b 1 を加え、0 ~ 60 、好ましくは 20 ~ 40 にて 0.1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 1 時間 ~ 12 時間反応させることにより、化合物 b 2 を得ることができる。

工程 2

化合物 b 2 をアセタールの一般的な脱保護反応に付すことにより、化合物 b 3 を得ることができる。

工程 3

化合物 b 3 に、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、アセトニトリル、メタノール、エタノール、トルエン、D M F、D M A、T H F 等の溶媒の存在下、酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の酸を加え、20 ~ 130 、好ましくは 80 ~ 120 にて 0.1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 1 時間 ~ 12 時間反応させることにより、化合物 a 9 を得ることができる。

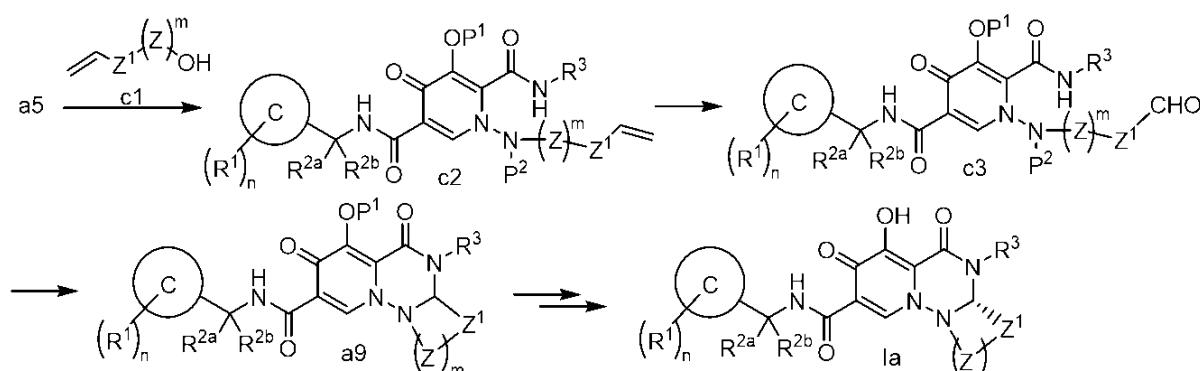
工程 4

化合物 I a は、上記製法 1 の工程 7 および 8 に従い合成することができる。

【0066】

(製法 3)

【化 24】



(式中、各記号は前記と同意義。)

工程 1

化合物 a 5 に、T H F、トルエン等の溶媒の存在下、市販または、公知の方法で調製できる化合物 c 1 を加え、D E A D / P P h<sub>3</sub>、D I A D / P P h<sub>3</sub>、D M E A D / P P h<sub>3</sub>、A D D P / n - B u<sub>3</sub> P 等の光延試薬を加えて 0 ~ 100 、好ましくは 20 ~ 80 にて 0.1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 1 時間 ~ 12 時間反応させることにより、化合物 c 2 を得ることができる。

工程 2

化合物 c 2 を、アルケンの一般的な酸化開裂反応に付すことにより、化合物 c 3 を得ることができる。例えば、オゾン分解や K<sub>2</sub>O s O<sub>4</sub> / N a I O<sub>4</sub> 等が使用される。

工程 3

化合物 c 3 を、製法 2 の工程 3 と同様の条件で反応させることにより、化合物 a 9 を得ることができる。

工程 4

化合物 I a は、製法 1 の工程 7 および 8 に従い合成することができる。

【0067】

(製法 4)

10

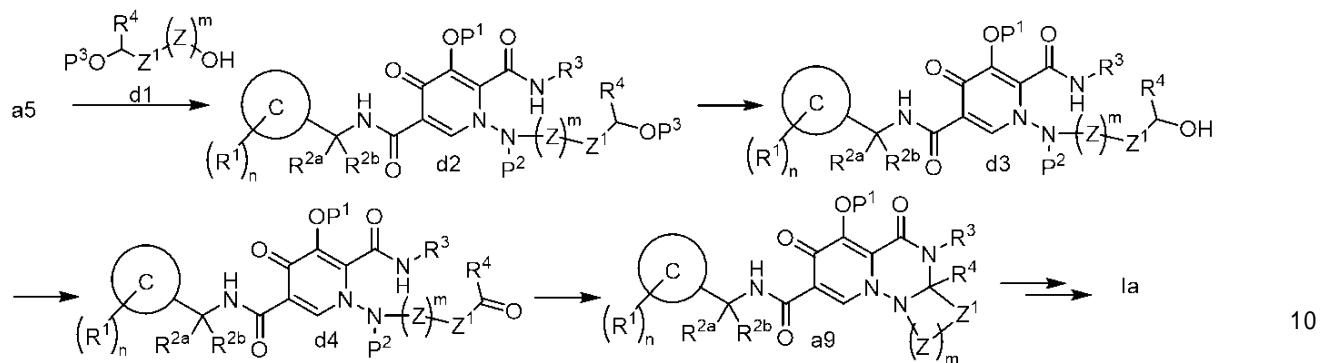
20

30

40

50

## 【化25】



(式中、各記号は前記と同意義。)

## 工程1

化合物a5および化合物d1を、製法3の工程1と同様の条件で反応させることにより、化合物d2を得ることができる。

## 工程2

化合物d2を、ヒドロキシ保護基の一般的な脱保護反応に付すことにより、化合物d3を得ることができる。

## 工程3

化合物d3を水酸基の一般的な酸化反応に付すことにより、化合物d4を得ることができる。

## 工程4

化合物d4を、製法2の工程3と同様の条件で反応させることにより、化合物a9を得ることができる。

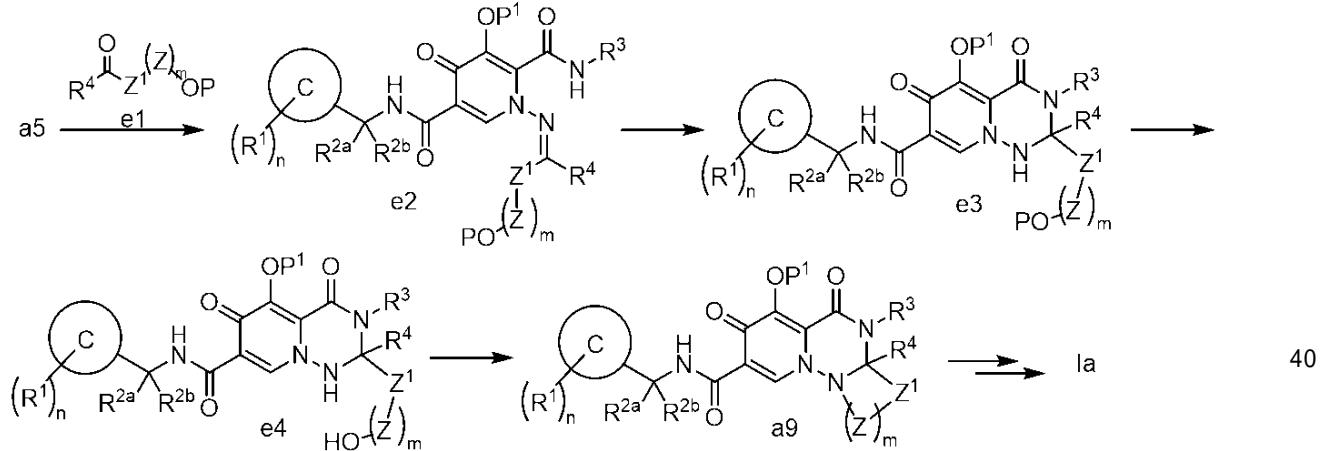
## 工程5

化合物Iaは、製法1の工程7および8に従い合成することができる。

## 【0068】

(製法5)

## 【化26】



(式中、各記号は前記と同意義。)

## 工程1

化合物a5および化合物e1を、製法1の工程5と同様の条件で反応させることにより、化合物e2を得ることができる。

## 工程2

化合物e2に、DMF、DMA、NMP、THF等の溶媒の存在下、炭酸セシウムや炭酸カリウム等の塩基を加え、0～60、好ましくは0～40にて0.1時間～2

4時間、好ましくは1時間～12時間反応させることにより、化合物e3を得ることができる。

### 工程3

ヒドロキシ保護基の一般的な脱保護反応に付すことにより、化合物e4を得ることができる。

### 工程4

化合物e4に、THF、トルエン等の溶媒の存在下、DEAD/PPh<sub>3</sub>、DIAD/PPh<sub>3</sub>、DMEAD/PPh<sub>3</sub>、ADDP/n-Bu<sub>3</sub>P等の光延試薬を加えて0～100、好ましくは20～80にて0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間反応させることにより、化合物a9を得ることができる。

### 工程5

化合物Iaは、製法1の工程7および8に従い合成することができる。

#### 【0069】

上記で得られた本発明に係る化合物をさらに化学修飾して、別の化合物を合成してもよい。また上記反応中で、側鎖部分などに反応性官能基(例:OH、COOH、NH<sub>2</sub>)が存在する場合には、所望により、反応前に保護し、反応後に脱保護してもよい。

保護基(アミノ保護基、ヒドロキシ保護基など)としては、例えばエトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アセチル、ベンジルなどの、Protective Groups in Organic Synthesis、T.W.Green著、John Wiley & Sons Inc.(1991年)などに記載されている保護基をあげることができる。保護基の導入および脱離方法は、有機合成化学で常用される方法[例えば、Protective Groups in Organic Synthesis、T.W.Green著、John Wiley & Sons Inc.(1991年)参照]などに記載の方法あるいはそれらに準じて得ることができる。また、各置換基に含まれる官能基の変換は、上記製造法以外にも公知の方法[例えば、Comprehensive Organic Transformations、R.C.Larock著(1989年)など]によっても行うことができ、本発明に係る化合物の中には、これを合成中間体としてさらに新規な誘導体へ導くことができるものもある。上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどに付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

#### 【0070】

本発明の医薬組成物は、例えば抗ウイルス薬等の医薬として有用である。本発明に係る化合物は、ウイルスのインテグラーゼに対して顕著な阻害作用を有する。よって本発明の医薬組成物は、動物細胞内で感染時に少なくともインテグラーゼを産出して増殖するウイルスに起因する各種疾患に対して、予防または治療効果が期待でき、例えば、レトロウイルス(例、HIV-1、HIV-2、HTLV-1、SIV、FIV等)に対するインテグラーゼ阻害剤として有用であり、抗HIV薬等として有用である。より好ましい本発明に係る化合物は、体内動態として、血中濃度が高い、効果の持続時間が長い、および/または組織移行性が顕著である等の特徴を有している。また、好ましい本発明に係る化合物は副作用(例えば、CYP酵素に対する阻害、変異原性、心電図QT間隔延長、不整脈)の点で安全である。

#### 【0071】

また、本発明の医薬組成物は、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤および/または侵入阻止剤等の異なる作用メカニズムを有する抗HIV薬と組み合わせて併用療法に用いることもできる。

さらに、上記の使用としては、抗HIV用合剤としてのみならず、カクテル療法等のように、他の抗HIV薬の抗HIV活性を上昇させるような併用剤としての使用も含まれる。

また、本発明の医薬組成物は、遺伝子治療の分野において、HIVやMLVをもとにし

10

20

30

40

50

たレトロウイルスベクターを用いる際に、目的の組織以外にレトロウイルスベクターの感染が広がるのを防止するために使用することができる。特に、試験管内で細胞等にベクターを感染しておいてから体内にもどすような場合に、本発明の医薬組成物を事前に投与しておくと、体内での余計な感染を防ぐことができる。

【0072】

本発明の医薬組成物は、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができる。非経口投与の方法としては、経皮、皮下、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、経粘膜、吸入、経鼻、点眼、点耳、腔内投与等が挙げられる。

【0073】

経口投与の場合は常法に従って、内用固形製剤（例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、フィルム剤等）、内用液剤（例えば、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、シロップ剤、リモナーデ剤、酒精剤、芳香水剤、エキス剤、煎剤、チンキ剤等）等の通常用いられるいずれの剤型に調製して投与すればよい。錠剤は、糖衣錠、フィルムコーティング錠、腸溶性コーティング錠、徐放錠、トローチ錠、舌下錠、バッカル錠、チュアブル錠または口腔内崩壊錠であってもよく、散剤および顆粒剤はドライシロップであってもよく、カプセル剤は、ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤または徐放性カプセル剤であってもよい。

10

【0074】

非経口投与の場合は、注射剤、点滴剤、外用剤（例えば、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、エアゾール剤、吸入剤、ローション剤、注入剤、塗布剤、含嗽剤、浣腸剤、軟膏剤、硬膏剤、ゼリー剤、クリーム剤、貼付剤、パップ剤、外用散剤、坐剤等）等の通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができる。注射剤は、O/W、W/O、O/W/O、W/O/W型等のエマルジョンであってもよい。

20

【0075】

本発明に係る化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の各種医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬組成物とすることができます。さらに、該医薬組成物は、本発明に係る化合物の有効量、剤型および/または各種医薬用添加剤を適宜変更することにより、小児用、高齢者用、重症患者用または手術用の医薬組成物とすることもできる。例えば、小児用医薬組成物は、新生児（出生後4週未満）、乳児（出生後4週～1歳未満）幼児（1歳以上7歳未満）、小児（7歳以上15歳未満）若しくは15歳～18歳の患者に投与されうる。例えば、高齢者用医薬組成物は、65歳以上の患者に投与されうる。

30

【0076】

本発明の医薬組成物の投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、経口投与する場合、通常0.05～100mg/kg/日であり、好ましくは0.1～10mg/kg/日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常0.005～10mg/kg/日であり、好ましくは0.01～1mg/kg/日の範囲内である。これを1日1回～1か月に1回または3か月に1回投与すれば良い。

40

【実施例】

【0077】

以下に実施例を示す。

略号

A D D P : 1, 1' - (アゾジカルボニル)ジピペリジン

B n : ベンジル

D E A D : ジエチルアゾジカルボキシレート

D I A D : ジイソプロピルアゾジカルボキシレート

D I E A : N, N - デイソプロピルエチルアミン

D M A : ジメチルアセトアミド

D M E A D : ジ - 2 - メトキシエチルアゾジカルボキシレート

50

D M F : ジメチルホルムアミド

D M S O : ジメチルスルホキシド

H A T U : O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェイト

N M P : N - メチルピロリドン

P y B O P : ヘキサフルオロリン酸 ( ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ ) トリピロリジノホスホニウム

T B A F : テトラブチルアンモニウムフロリド

T H F : テトラヒドロフラン

W S C · H C 1 : 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩  
【 0 0 7 8 】

各実施例で得られた N M R 分析は 3 0 0 M H z または 4 0 0 M H z で行い、 D M S O - d 6 、 C D C l 3 を用いて測定した。また、 N M R データを示す場合は、測定した全てのピークを記載していない場合が存在する。

実施例中、「 N o . 」は化合物番号、「 S t r u c t u r e 」は化学構造、「 M S 」は L C / M S ( 液体クロマトグラフィー / 質量分析 ) での分子量を表す。

【 0 0 7 9 】

( 測定条件 )

( A ) カラム : A C Q U I T Y U P L C ( 登録商標 ) B E H C 1 8 ( 1 . 7  $\mu$  m i . d . 2 . 1  $\times$  5 0 m m ) ( W a t e r s )

流速 : 0 . 8 m L / 分 ; U V 検出波長 : 2 5 4 n m ;

移動相 : [ A ] は 0 . 1 % ギ酸含有水溶液 [ B ] は 0 . 1 % ギ酸含有アセトニトリル溶液 3 . 5 分間で 5 % - 1 0 0 % 溶媒 [ B ] のリニアグラジエントを行った後、 0 . 5 分間、 1 0 0 % 溶媒 [ B ] を維持した。

( B ) カラム : S h i m - p a c k X R - O D S ( 2 . 2  $\mu$  m, i . d . 5 0  $\times$  3 . 0 m m ) ( S h i m a d z u )

流速 : 1 . 6 m L / 分 ; U V 検出波長 : 2 5 4 n m ;

移動相 : [ A ] は 0 . 1 % ギ酸含有水溶液、 [ B ] は 0 . 1 % ギ酸含有アセトニトリル溶液 グラジエント : 3 分間で 1 0 % - 1 0 0 % 溶媒 [ B ] のリニアグラジエントを行い、 0 . 5 分間、 1 0 0 % 溶媒 [ B ] を維持した。

( C ) カラム : S h i m - p a c k X R - O D S ( 2 . 2  $\mu$  m, i . d . 5 0  $\times$  3 . 0 m m ) ( S h i m a d z u )

流速 : 1 . 6 m L / 分 ; U V 検出波長 : 2 5 4 n m ;

移動相 : [ A ] は 0 . 1 % ギ酸含有水溶液、 [ B ] は 0 . 1 % ギ酸含有アセトニトリル溶液 グラジエント : 8 分間で 1 0 % - 1 0 0 % 溶媒 [ B ] のリニアグラジエントを行い、 0 . 5 分間、 1 0 0 % 溶媒 [ B ] を維持した。

【 0 0 8 0 】

実施例 1

10

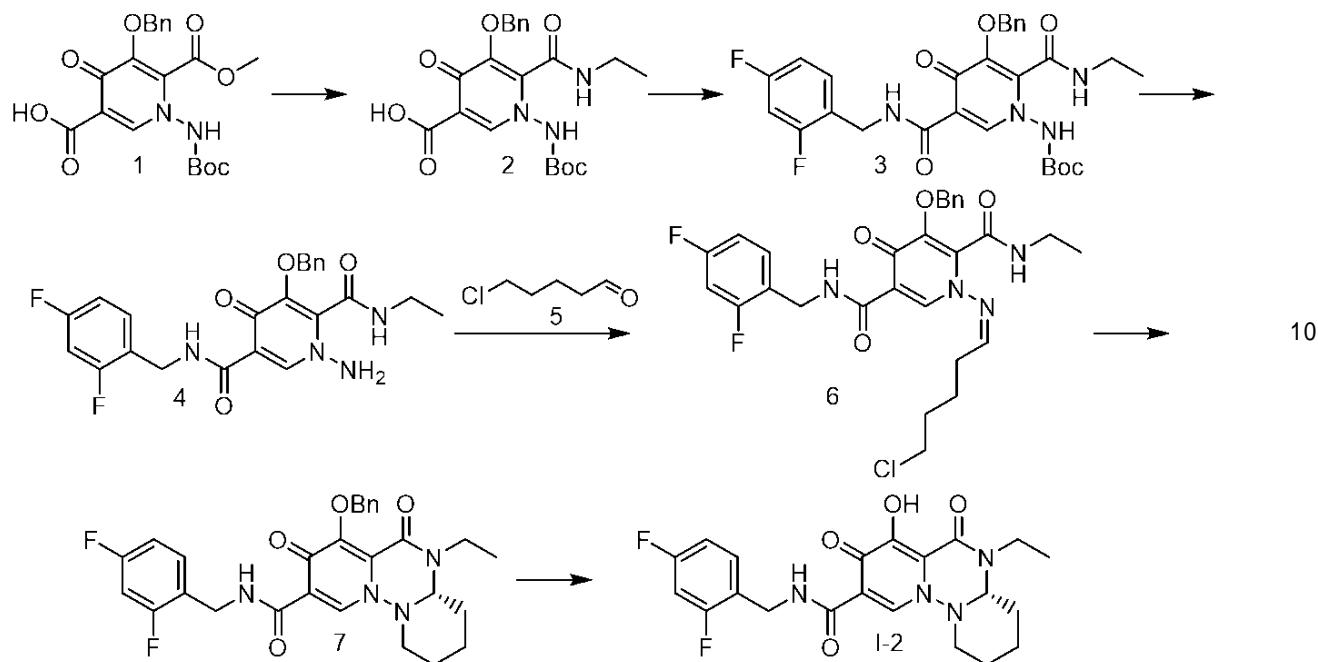
20

30

40

50

## 【化27】



## 工程 1

化合物 1 (1.50 g, 3.59 mmol) に 2 mol/L エチルアミンのメタノール溶液 (17.9 ml, 35.9 mmol) を加え、マイクロウエーブ照射下 100 で 1 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去した後、希塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール) により精製し、化合物 2 (1.15 g、収率 74%) を得た。

1H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 14.53(s, 1H), 8.64(brs, 1H), 8.46(s, 1H), 7.37(m, 5H), 6.57(brs, 1H), 5.38(s, 2H), 3.24(dt, J=14.0, 6.6Hz, 2H), 1.45(s, 9H), 1.02(t, J=7.3 Hz, 4H).

## 工程 2

化合物 2 (9.59 g, 22.2 mmol) をジクロロメタン (180 ml) に溶解させ、(2,4-ジフルオロフェニル)メタンアミン (4.77 g, 33.3 mmol)、PyBOP (13.9 g, 26.7 mmol) および DIEA (11.7 ml, 66.7 mmol) を加えて室温で 18 時間攪拌した。反応液を水と飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール) により精製し、化合物 3 (11.5 g、収率 93%) を得た。

1H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 10.20(t, J=5.8Hz, 1H), 8.54(brs, 1H), 8.49(s, 1H), 7.38(m, 5H), 6.87-6.79(m, 2H), 6.61(t, J=5.5Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 4.64(d, J=5.9Hz, 2H), 3.18(ddt, J=18.8, 10.2, 3.8Hz, 3H), 1.83-1.80(m, 1H), 1.43(s, 9H), 0.99(t, J=7.3Hz, 3H).

## 工程 3

化合物 3 (11.5 g, 9.54 mmol) をジオキサン (57.5 ml) に溶解させ、4 mol/L 塩酸 / ジオキサン溶液 (300 ml) を加えて室温で 4 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去した後、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム - メタノールで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去して得られた粗生成物をジイソプロピルエーテルから固体化させ、化合物 4 (7.80 g、収率 83%) を得た。

1H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 10.33(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.39(m, 5H), 6.83(m, 3H), 5.82(s, 2H), 5.26(s, 2H), 4.64(d, J=5.8Hz, 2H), 3.28-3.21(m, 2H), 1.02(t, J=7.3Hz, 3H).

## 工程 4

10

20

30

40

50

化合物4(200mg、0.438mmol)をジクロロメタン(4ml)に溶解させ、化合物5(111mg、0.920mmol)と酢酸(触媒量)を加えて室温で19時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)により精製し、化合物6(265mg、収率100%)を得た。

MS:  $m/z = 559$  [M+H]<sup>+</sup>

#### 工程5

化合物6(245mg、0.438mmol)をDMF(5ml)に溶解させ、炭酸セシウム(428mg、1.31mmol)を0℃で加えて室温で18時間攪拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)により精製し、ラセミ混合物(139mg、収率60%)を得た。

得られたラセミ混合物をSFCにより光学分割し、化合物7を得た。

カラム: CHIRALPAK IA / SFC (5μm, i.d. 250 × 20 mm)

流速: 30 mL / 分

UV検出波長: 250 nm

分取条件: MeOH/CO<sub>2</sub>=45/55の組成比を維持して、21分間送液した。

1H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 10.46(s, 1H), 8.51(s, 1H), 7.58(m, 2H), 7.34(m, 4H), 6.81(m, 2H), 5.41(d, J=10.4Hz, 1H), 5.26(d, J=10.4Hz, 1H), 4.91(s, 1H), 4.64(m, 2H), 4.39(dd, J=14.3, 7.2Hz, 1H), 3.18-2.88(m, 3H), 2.24(d, J=14.7Hz, 1H), 2.00(m, 1H), 1.85(m, 2H), 1.72(d, J=13.6Hz, 1H), 1.38(m, 1H), 1.16(t, J=7.1Hz, 3H).

#### 工程6

化合物7(44.0mg、0.0840mmol)をDMF(0.88ml)に溶解させ、塩化リチウム(35.7mg、0.842mmol)を加えて90℃で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、10%クエン酸水溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をジエチルエーテルから固体化させ、化合物I-2(19mg、収率52%)を得た。

1H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 11.98(s, 1H), 10.42(s, 1H), 8.46(s, 1H), 7.36(dd, J=15.2, 8.6Hz, 1H), 6.83-6.77(m, 2H), 5.06(s, 1H), 4.64(m, 2H), 4.35(td, J=14.2, 6.9Hz, 1H), 3.20-3.09(m, 2H), 3.00(d, J=10.8Hz, 1H), 2.31(d, J=15.4Hz, 1H), 2.06(m, 1H), 1.89(m, 2H), 1.76(m, 1H), 1.42-1.36(m, 1H), 1.24(t, J=7.1Hz, 4H).

#### 【0081】

#### 実施例2

10

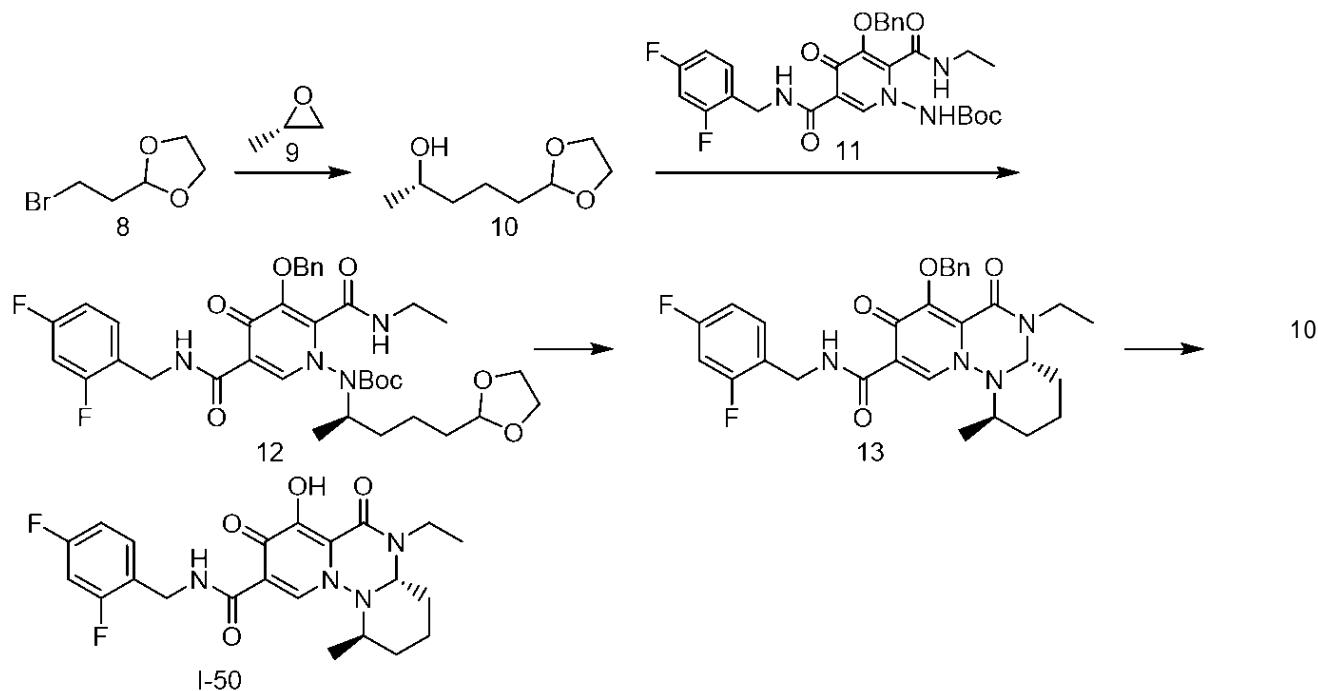
20

30

40

50

## 【化28】



20

## 工程1

窒素雰囲気下、マグネシウム (322 mg、13.3 mmol) の THF (3.0 mL) 溶液に、化合物 8 (1.3 mL、11.1 mmol) の THF (7.0 mL) 溶液を滴下し、室温で30分間攪拌した。反応液を0まで冷却し、ヨウ化銅 (210 mg、1.1 mmol) を加え、化合物 9 (1.2 mL、16.6 mmol) の THF (6.0 mL) 溶液を滴下し、室温に昇温して2時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) により精製し、化合物 10 (192 mg、収率 11%)を得た。

1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 4.86(t, J=4.8 Hz, 1H), 3.99-3.96(m, 2H), 3.90-3.79(m, 3H), 1.72-1.67(m, 2H), 1.55-1.48(m, 4H), 1.36(d, J=4.5 Hz, 1H), 1.20(d, J=6.3 Hz, 3H).

30

## 工程2

化合物 11 (334 mg、0.60 mmol) の THF (2.0 mL) 溶液に、化合物 10 (192.2 mg、1.2 mmol)、トリフェニルホスフィン (315 mg、1.2 mmol) およびアゾジカルボン酸ビス(2-メトキシエチル) (281 mg、1.0 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) により粗精製した。

MS: m/z = 699 [M+H]<sup>+</sup>

## 工程3

第2工程で得られた粗精製物 (100 mg) のアセトニトリル (1.0 mL) 溶液に、パラトルエンスルホン酸水和物 (45.1 mg、0.242 mmol) を加え、210分間加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣を DMF (1.0 mL) に溶解させ、炭酸セシウム (140 mg、0.43 mmol) およびベンジルブロミド (34.1 μL、0.29 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール) により精製し、化合物 13 (65.1 mg)を得た。

40

50

MS: m/z = 537 [M+H]+

工程 4

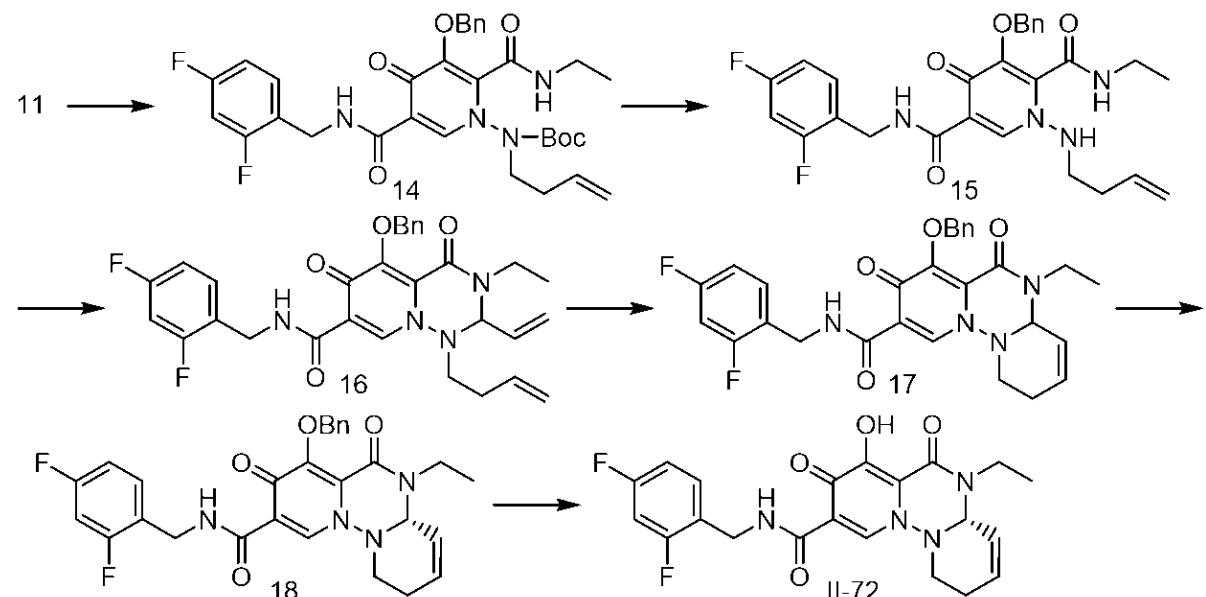
実施例 1 の工程 6 と同様の反応を行い、化合物 I - 50 (31 mg、収率 57%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 11.93(s, 1H), 10.40(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.40-7.34(m, 1H), 6.84-6.77(m, 2H), 5.11-5.09(m, 1H), 4.64(d, J=5.8Hz, 2H), 4.40-4.31(m, 1H), 3.27-3.21(m, 1H), 3.13-3.06(m, 1H), 2.32-2.28(m, 1H), 2.12-2.04(m, 1H), 1.86-1.83(m, 1H), 1.79-1.75(m, 1H), 1.63-1.48(m, 2H), 1.21(t, J=7.2Hz, 3H), 0.89(d, J=6.3Hz, 3H).

【 0 0 8 2 】

### 実施例 3

【化 2 9】



工程 1

化合物 11 (352 mg, 0.629 mmol) の DMF (3.5 ml) 溶液に、炭酸カリウム (261 mg, 1.89 mmol) と 4-ブロモブテン (147 mg, 0.943 mmol) を加え、室温で一晩反応させた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。

MS: m/z = 611 [M+H]+

工程 2

工程 1 で得られた粗生成物に 4 mol/L 塩酸 / ジオキサン溶液 (3.15 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。

MS: m/z = 511 [M+H]+

工程 3

工程2で得られた粗生成物、アクロレイン(102mg、1.83mmol)、パラトルエンスルホン酸水和物(11.6mg、0.061mmol)をジクロロエタン(9.6mL)に溶解させ、100℃で6時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、水と飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製し、化合物16(115mg)を得た。

MS: m/z = 549 [M+H]+

工程 4

化合物 16 (66.4 mg, 0.121 mmol)、Hoveyda Grubbs

第二世代触媒 (60 mg、0.139 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、6時間加熱還流させた。反応液の溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール) により粗精製した。

MS:  $m/z = 521$  [M+H]<sup>+</sup>

工程 5

工程 4 で得られた化合物 17 を SFC により光学分割し、化合物 18 を得た。

カラム: CHIRALPAK IC / SFC (5  $\mu$ m, i.d. 250 x 20 mm)

流速: 20 mL/分

UV 検出波長: 220 nm

分析条件: MeOH/CO<sub>2</sub>=70/30の組成比を維持して、21分間送液した。

10

工程 6

実施例 1 の工程 6 と同様の反応を行い、化合物 II-72 (11 mg、収率 74%) を得た。

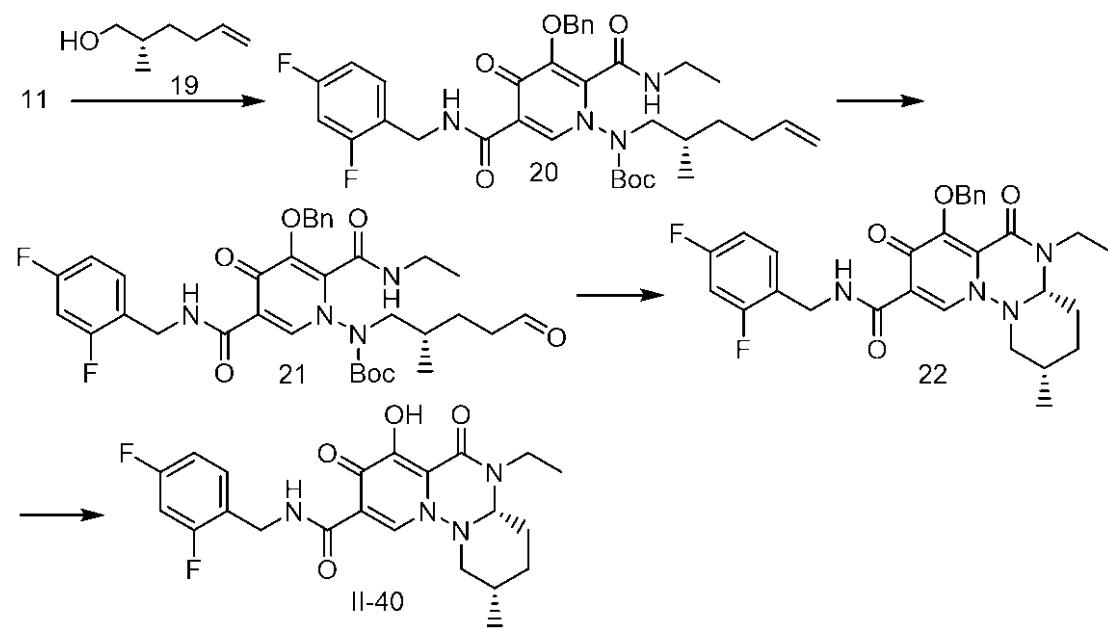
1H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 11.93(s, 1H), 10.42(t,  $J=5.6$  Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 7.40-7.33(m, 1H), 6.84-6.77(m, 2H), 6.28-6.24(m, 1H), 5.96-5.91(m, 1H), 5.32(d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 4.68(dd,  $J=15.2, 6.0$  Hz, 1H), 4.61(dd,  $J=15.6, 6.0$  Hz, 1H), 3.83(dt,  $J=21.2, 7.2$  Hz, 1H), 3.53(dt,  $J=20.8, 6.8$  Hz, 1H), 3.39(td,  $J=11.2, 4.4$  Hz, 1H), 3.04(dd,  $J=10.8, 6.8$  Hz, 1H), 2.77-2.68(m, 1H), 2.35(dt,  $J=18.8, 4.8$  Hz, 1H), 1.23(t,  $J=7.2$  Hz, 3H).

【0083】

20

実施例 4

【化30】



30

工程 1

40

化合物 11 (326 mg、0.59 mmol)、化合物 19 (87 mg、0.77 mmol) およびトリフェニルホスフィン (307 mg、1.18 mmol) の THF (3.5 mL) 溶液に、0 °C にて、アゾジカルボン酸ジ 2-メトキシエチル (274 mg、1.18 mmol) を加え 12 時間室温で静置した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、化合物 20 (293 mg、収率 77%) を得た。

MS:  $m/z = 653$  [M+H]<sup>+</sup>

工程 2

化合物 20 (287 mg、0.44 mmol) をジオキサン (3.4 mL)、水 (2.

50

3 mL) に懸濁させ、0 にて、2、6 - ルチジン (0.10 mL)、過ヨウ素酸水素ナトリウム (282 mg, 1.32 mmol)、オスミウム (VI) 酸カリウム二水和物 (8.0 mg, 0.02 mmol) を加え、0 から室温に5時間かけて昇温した。反応液をセライト (登録商標) でろ過し、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) により精製し、化合物21 (223 mg、収率78%)を得た。

MS:  $m/z = 655$  [M+H]<sup>+</sup>

### 工程3

化合物21 (192 mg, 0.29 mmol) を4 mol/L 塩酸 / ジオキサン溶液 (1.47 mL) に溶解させ、室温にて2時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた粗生成物をトルエン (2.0 mL) に溶解させ、酢酸を触媒量加え、90 で2時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジアステレオマー混合物を得た。得られたジアステレオマー混合物をSFCにより光学分割し、化合物22 (69 mg、収率44%)を得た。

カラム: CHIRALPAK IC / SFC (5  $\mu$ m, i.d. 250  $\times$  20 mm) を2本直列で使用

流速: 20 mL / 分

UV検出波長: 220 nm

分取条件: MeOH/CO<sub>2</sub>=65/35の組成比を維持して、35分間送液した。

MS:  $m/z = 537$  [M+H]<sup>+</sup>

### 工程4

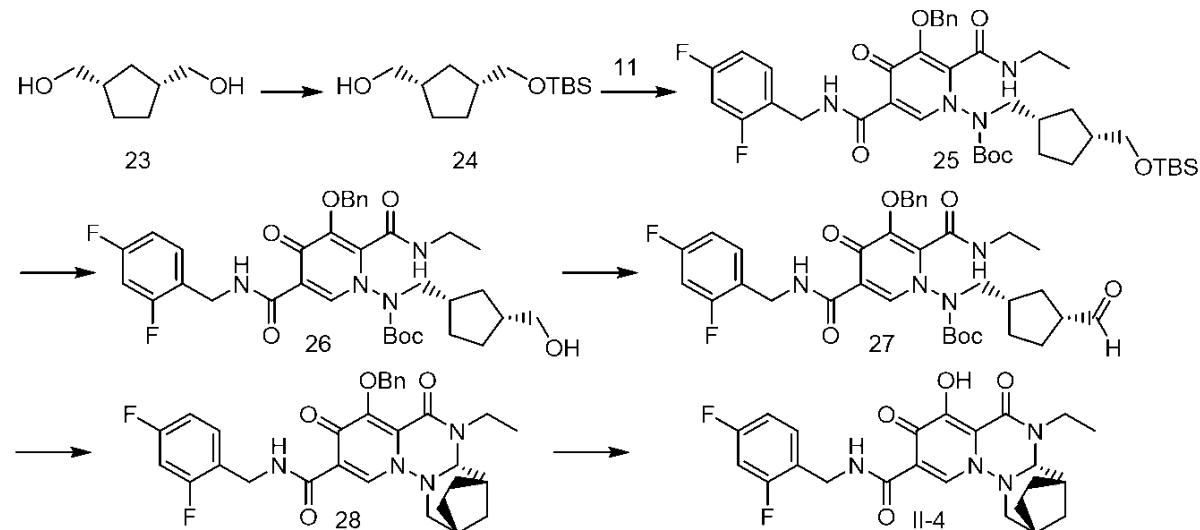
実施例1の工程6と同様の反応を行い、化合物II-40を得た。

MS:  $m/z = 447$  [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0084】

### 実施例5

#### 【化31】



### 工程1

化合物23 (1.59 g, 12.2 mmol) のDMF (16.0 mL) 溶液に、0 にてイミダゾール (0.998 g, 14.66 mmol)、t - ブチルジメチルシリルクロリド (1.84 g, 12.21 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) により精製し、化合物24 (1.39 g、収率

10

20

30

40

50

47%を得た。

1H-NMR( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.47-3.55(m, 4H), 2.09-2.15(m, 2H), 1.88-1.95(s, 1H), 1.65-1.79(m, 2H), 1.32-1.42(m, 2H), 0.88-0.89(m, 1H), 0.85(s, 9H), 0.039(s, 6H).

#### 工程2

化合物24(400mg、0.164mmol)、化合物11(700mg、1.26mmol)およびトリフェニルホスフィン(660mg、2.52mmol)のTHF(7mL)溶液に、0にてアゾジカルボン酸ジ-2-メトキシエチル(589mg、2.52mmol)を加え12時間室温で静置した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により粗精製した。

#### 工程3

化合物25(1.06g、1.35mmol)のTHF(10.0mL)溶液に1mol/L TBAF/THF溶液(1.63mL、1.63mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製し、化合物26(720mg、収率80%)を得た。

MS:  $m/z = 669$  [M+H]<sup>+</sup>

#### 工程4

化合物26(720mg、1.08mmol)のジクロロメタン(8.0mL)溶液に、0にてデス-マーチンペルヨージナンを加え、室温で1時間攪拌した。反応液に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製し、化合物27(393mg、収率55%)を得た。

MS:  $m/z = 667$  [M+H]<sup>+</sup>

#### 工程5

化合物27(393mg、0.59mmol)のアセトニトリル(8.0mL)溶液を60加温し80分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をDMF(4.0mL)に溶解させ、0にて炭酸セシウム(576mg、1.77mmol)、ベンジルプロミド(0.21mL、1.77mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製し、SFC光学分割し、化合物28(89mg、収率28%)を得た。

カラム: CHIRALPAK IC/SFC (5 $\mu$ m、i.d. 250 $\times$ 20mm)を2本直列で使用

流速: 20mL/分

UV検出波長: 220nm

分取条件: MeOH/CO<sub>2</sub>=75/25の組成比を維持して、45分間送液した。

MS:  $m/z = 549$  [M+H]<sup>+</sup>

#### 工程6

実施例1の工程6と同様の反応を行い、化合物II-4(11mg、収率74%)を得た。

MS:  $m/z = 459$  [M+H]<sup>+</sup>

#### 【0085】

以下に示す化合物も同様にして合成した。

#### 【0086】

10

20

30

40

50

【表 1】

NO.	Structure	NO.	Structure
I-001		I-011	
I-003		I-012	
I-004		I-013	
I-005		I-014	
I-006		I-015	
I-007		I-016	
I-008		I-017	
I-009		I-018	
I-010		I-019	

10

20

30

40

50

【表 2】

NO.	Structure	NO.	Structure
I-020		I-029	
I-021		I-030	
I-022		I-031	
I-023		I-032	
I-024		I-033	
I-025		I-034	
I-026		I-035	
I-027		I-036	
I-028		I-037	

10

20

30

40

50

【表 3】

NO.	Structure	NO.	Structure
I-038		I-046	
I-039		I-047	
I-040		I-048	
I-041		I-049	
I-042		I-051	
I-043		I-052	
I-044		I-053	
I-045		II-001	

【0087】

10

20

30

40

50

【表4】

NO.	Structure	NO.	Structure
II-002		II-012	
II-003		II-013	
II-005		II-014	
II-006		II-015	
II-007		II-016	
II-008		II-017	
II-009		II-018	
II-010		II-019	
II-011		II-020	

10

20

30

40

50

【表 5】

NO.	Structure	NO.	Structure
II-021		II-030	
II-022		II-031	
II-023		II-032	
II-024		II-033	
II-025		II-034	
II-026		II-035	
II-027		II-036	
II-028		II-037	
II-029		II-038	

10

20

30

40

50

【表 6】

NO.	Structure	NO.	Structure
II-039		II-048	
II-041		II-049	
II-042		II-050	
II-043		II-051	
II-044		II-052	
II-045		II-053	
II-046		II-054	
II-047		II-055	

【0088】

10

20

30

40

50

【表 7】

NO.	Structure	NO.	Structure
II-056		II-065	
II-057		II-066	
II-058		II-067	
II-059		II-068	
II-060		II-069	
II-061		II-070	
II-062		II-071	
II-063		II-073	
II-064		II-074	

10

20

30

40

50

【表 8】

NO.	Structure	NO.	Structure
II-075		II-083	
II-076		II-084	
II-077		II-085	
II-078		II-086	
II-079		II-087	
II-080		II-088	
II-081		II-089	
II-082		II-090	

10

20

30

40

50

【表 9】

NO.	Structure	NO.	Structure
II-091		II-099	
II-092		II-100	
II-093		II-101	
II-094		II-102	
II-095		II-103	
II-096		II-104	
II-097		II-105	
II-098		II-106	

【0089】

10

20

30

40

50

【表 10】

NO.	Structure	NO.	Structure
II-107		II-116	
II-108		II-117	
II-109		II-118	
II-110		II-119	
II-111		II-120	
II-112		II-121	
II-113		II-122	
II-114		II-123	
II-115		II-124	

10

20

30

40

50

【表 1 1】

NO.	Structure	NO.	Structure
II-125		II-133	
II-126		II-134	
II-127		II-135	
II-128		II-136	
II-129		II-137	
II-130		II-138	
II-131		II-139	
II-132		II-140	

10

20

30

40

50

【表 1 2 】

NO.	Structure	NO.	Structure
II-141		II-149	
II-142		II-150	
II-143		II-151	
II-144		II-152	
II-145		II-153	
II-146		II-154	
II-147		II-155	
II-148		II-156	

【 0 0 9 0 】

【表 1 3】

NO.	Structure	NO.	Structure
II-157		III-006	
II-158		III-007	
II-159		III-008	
III-001		III-009	
III-002		III-010	
III-003		III-011	
III-004		III-012	
III-005			

## 【0091】

各化合物の物理データを以下に示す。

10

20

30

40

50

【表 1 4】

No.	MS	Charge	No.	MS	Charge	No.	MS	Charge	No.	MS	Charge	No.	MS	Charge
I-001	435	M+H	I-050	447	M+H	II-046	479	M+H	II-095	450	M+H	II-144	447	M+H
I-002	433	M+H	I-051	495	M+H	II-047	435	M+H	II-096	449	M+H	II-145	461	M+H
I-003	467	M+H	I-052	523	M+H	II-048	493	M+H	II-097	485	M+H	II-146	512	M+H
I-004	469	M+H	I-053	487	M+H	II-049	451	M+H	II-098	491	M+H	II-147	459	M+H
I-005	453	M+H	II-001	479	M+H	II-050	458	M+H	II-099	449	M+H	II-148	449	M+H
I-006	447	M+H	II-002	507	M+H	II-051	433	M+H	II-100	524	M+H	II-149	475	M+H
I-007	467	M+H	II-003	475	M+H	II-052	447	M+H	II-101	488	M+H	II-150	477	M+H
I-008	433	M+H	II-004	459	M+H	II-053	465	M+H	II-102	461	M+H	II-151	503	M+H
I-009	534	M+H	II-005	493	M+H	II-054	433	M+H	II-103	436	M+H	II-152	477	M+H
I-010	434	M-CI	II-006	493	M+H	II-055	478	M+H	II-104	419	M+H	II-153	475	M+H
I-011	451	M+H	II-007	451	M+H	II-056	460	M+H	II-105	463	M+H	II-154	499	M+H
I-012	447	M+H	II-008	449	M+H	II-057	434	M+H	II-106	481	M+H	II-155	499	M+H
I-013	448	M-CI	II-009	459	M+H	II-058	449	M+H	II-107	449	M+H	II-156	475	M+H
I-014	493	M+H	II-010	477	M+H	II-059	463	M+H	II-108	437	M+H	II-157	462	M+H
I-015	419	M+H	II-011	495	M+H	II-060	477	M+H	II-109	417	M+H	II-158	449	M+H
I-016	463	M+H	II-012	463	M+H	II-061	449	M+H	II-110	491	M+H	II-159	461	M+H
I-017	459	M+H	II-013	457	M+H	II-062	450	M+H	II-111	431	M+H	III-001	451	M+H
I-018	467	M+H	II-014	449	M+H	II-063	469	M+H	II-112	467	M+H	III-002	483	M+H
I-019	449	M+H	II-015	477	M+H	II-064	479	M+H	II-113	433	M+H	III-003	491	M+H
I-020	461	M+H	II-016	491	M+H	II-065	435	M+H	II-114	501	M+H	III-004	481	M+H
I-021	447	M+H	II-017	473	M+H	II-066	463	M+H	II-115	465	M+H	III-005	495	M+H
I-022	489	M+H	II-018	473	M+H	II-067	491	M+H	II-116	453	M+H	III-006	479	M+H
I-023	489	M+H	II-019	450	M+H	II-068	433	M+H	II-117	433	M+H	III-007	493	M+H
I-024	477	M+H	II-020	465	M+H	II-069	464	M+H	II-118	459	M+H	III-008	449	M+H
I-025	451	M+H	II-021	475	M+H	II-070	467	M+H	II-119	449	M+H	III-009	475	M+H
I-026	473	M+H	II-022	435	M+H	II-071	447	M+H	II-120	471	M+H	III-010	461	M+H
I-027	481	M+H	II-023	447	M+H	II-072	431	M+H	II-121	419	M+H	III-011	469	M+H
I-028	459	M+H	II-024	449	M+H	II-073	433	M+H	II-122	445	M+H	III-012	444	M+H
I-029	447	M+H	II-025	459	M+H	II-074	437	M+H	II-123	433	M+H			
I-030	447	M+H	II-026	449	M+H	II-075	449	M+H	II-124	501	M+H			
I-031	445	M+H	II-027	467	M+H	II-076	450	M+H	II-125	492	M+H			
I-032	447	M+H	II-028	461	M+H	II-077	415	M+H	II-126	463	M+H			
I-033	466	M+H	II-029	469	M+H	II-078	473	M+H	II-127	463	M+H			
I-034	449	M+H	II-030	473	M+H	II-079	485	M+H	II-128	485	M+H			
I-035	449	M+H	II-031	465	M+H	II-080	451	M+H	II-129	427	M+H			
I-036	451	M+H	II-032	463	M+H	II-081	448	M+H	II-130	451	M+H			
I-037	451	M+H	II-033	453	M+H	II-082	433	M+H	II-131	447	M+H			
I-038	449	M+H	II-034	491	M+H	II-083	431	M+H	II-132	501	M+H			
I-039	477	M+H	II-035	463	M+H	II-084	501	M+H	II-133	463	M+H			
I-040	477	M+H	II-036	449	M+H	II-085	447	M+H	II-134	431	M+H			
I-041	501	M+H	II-037	445	M+H	II-086	431	M+H	II-135	435	M+H			
I-042	433	M+H	II-038	463	M+H	II-087	437	M+H	II-136	461	M+H			
I-043	531	M+H	II-039	461	M+H	II-088	492	M+H	II-137	461	M+H			
I-044	463	M+H	II-040	447	M+H	II-089	447	M+H	II-138	435	M+H			
I-045	451	M+H	II-041	463	M+H	II-090	449	M+H	II-139	449	M+H			
I-046	469	M+H	II-042	435	M+H	II-091	449	M+H	II-140	431	M+H			
I-047	465	M+H	II-043	501	M+H	II-092	415	M+H	II-141	434	M+H			
I-048	467	M+H	II-044	465	M+H	II-093	463	M+H	II-142	451	M+H			
I-049	483	M+H	II-045	435	M+H	II-094	451	M+H	II-143	510	M+H			

10

20

30

40

50

【表 15】

No.	NMR
II-20	1H-NMR (CDCl3) δ: 11.94 (br s, 1H), 10.38-10.32 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 6.70-6.61 (m, 2H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.62-4.57 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.14-3.02 (m, 1H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.14-1.96 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.11-0.98 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
II-22	1H-NMR (CDCl3) δ: 11.85 (br s, 1H), 10.45 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.02 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.79-4.63 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.33 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.04 (t, J = 14.6 Hz, 1H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.77 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.43-1.31 (m, 1H).
II-31	1H-NMR (CDCl3) δ: 11.91 (br s, 1H), 10.42-10.37 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.31-7.20 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.50-3.40 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.28-2.06 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 1H).
II-42	1H-NMR (CDCl3) δ: 12.03 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.02 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.76-4.65 (m, 2H), 3.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.89 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.59-2.48 (m, 2H), 1.97 (dd, J = 13.8, 3.4 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
II-60	1H-NMR (CDCl3) δ: 12.41-12.30 (m, 1H), 10.55-10.49 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 5.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 15.6, 6.0 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 15.6, 6.0 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.86 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.64 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.34-3.24 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.36 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

## 【0092】

以下に、本発明に係る化合物の生物試験例を記載する。

本発明に係る化合物は、ウイルスのインテグラーゼを顕著に阻害するものであればよい。

具体的には、以下に記載する評価方法において、EC50は100nM以下が好ましく、より好ましくは、10nM以下、さらに好ましくは5nMである。

## 【0093】

## 試験例1：抗HIV活性

96ウエルマイクロプレートに被験試料の段階希釈系列を作製した(50μL / well 11)。2.5 × 10<sup>5</sup>個 / mLのMT-4細胞懸濁液を被験試料が入ったプレートに100μL / well 1ずつ分注後、HIVのウイルス液を50μL / well 1ずつ分注した。プレートミキサーで混和し、CO<sub>2</sub>インキュベーターで4日間培養した。MTT(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide)液を各ウエルに30μLずつ分注した。CO<sub>2</sub>インキュベーターで1時間反応させた。各ウエルから細胞を吸わないように150μLの上清を除去した。150μLの細胞溶解液を加え、プレートミキサーで細胞が全て溶解するまで良く混和した。混和したプレートをマイクロプレートリーダーで560nm / 690nmの2波長で吸光度を測定した。50%HIV阻害濃度(EC50)を以下に示す4パラメーターロジスティック曲線フィッティングモデルを用いて濃度依存曲線から決定した。

$$y = A + ((B - A) / (1 + (C / x)^D))$$

A = 阻害率の最小値(陰性対照、0%)

B = 阻害率の最大値(陽性対照、100%)

C = 変曲点における化合物濃度

D = スロープ係数

x = 化合物濃度

y = 阻害率(%)

(結果)

10

20

30

40

50

【表 16】

NO.	EC50 nM	NO.	EC50 nM	NO.	EC50 nM	NO.	EC50 nM	NO.	EC50 nM
I-001	0.52	I-044	1.20	II-034	0.73	II-077	1.10	II-120	0.22
I-002	0.63	I-045	0.73	II-035	1.30	II-078	1.10	II-121	0.71
I-003	1.40	I-046	0.43	II-036	3.80	II-079	0.66	II-122	0.61
I-004	0.56	I-047	1.50	II-037	0.64	II-080	0.58	II-123	1.60
I-005	1.30	I-048	1.20	II-038	2.00	II-081	3.10	II-124	2.60
I-006	0.76	I-049	2.30	II-039	2.90	II-082	0.74	II-125	1.30
I-007	4.00	I-050	0.62	II-040	2.60	II-083	0.95	II-126	0.45
I-008	2.00	I-051	0.72	II-041	0.66	II-084	1.80	II-127	3.60
I-009	1.20	I-052	5.50	II-042	3.20	II-085	1.30	II-128	0.72
I-010	1.90	I-053	0.94	II-043	1.40	II-086	1.00	II-129	1.90
I-011	2.20	II-001	1.00	II-044	0.84	II-087	1.40	II-130	0.13
I-012	4.00	II-002	0.77	II-045	2.00	II-088	3.10	II-131	0.49
I-013	5.60	II-003	6.20	II-046	0.19	II-089	0.94	II-132	0.51
I-014	10.00	II-004	0.92	II-047	0.57	II-090	3.20	II-133	0.43
I-015	3.60	II-005	0.62	II-048	0.55	II-091	4.10	II-134	3.00
I-016	1.40	II-006	0.58	II-049	0.77	II-092	0.33	II-135	18.00
I-017	6.10	II-007	0.62	II-050	2.80	II-093	0.32	II-136	0.65
I-018	2.10	II-008	1.50	II-051	0.74	II-094	0.57	II-137	33.00
I-019	1.80	II-009	2.60	II-052	0.62	II-095	1.90	II-138	2.10
I-020	1.30	II-010	1.00	II-053	1.40	II-096	0.68	II-139	0.62
I-021	1.10	II-011	0.49	II-054	0.34	II-097	1.00	II-140	3.60
I-022	1.10	II-012	3.60	II-055	0.58	II-098	4.00	II-141	0.65
I-023	0.62	II-013	0.40	II-056	0.83	II-099	0.33	II-142	0.74
I-024	2.90	II-014	0.55	II-057	1.70	II-100	3.00	II-143	3.20
I-025	1.90	II-015	0.95	II-058	0.79	II-101	1.60	II-144	1.60
I-026	3.50	II-016	0.65	II-059	0.66	II-102	0.61	II-145	0.68
I-027	0.89	II-017	1.60	II-060	0.27	II-103	3.70	II-146	1.60
I-028	1.90	II-018	2.90	II-061	3.40	II-104	0.69	II-147	0.66
I-029	12.00	II-019	0.23	II-062	3.20	II-105	0.58	II-148	0.50
I-030	36.00	II-020	1.50	II-063	3.60	II-106	0.22	II-149	1.20
I-031	0.69	II-021	0.72	II-064	1.20	II-107	2.30	II-150	0.55
I-032	1.20	II-022	0.74	II-065	4.90	II-108	0.61	II-151	1.60
I-033	2.50	II-023	0.46	II-066	0.17	II-109	2.40	II-152	0.70
I-034	1.30	II-024	1.40	II-067	0.62	II-110	2.10	II-153	0.74
I-035	3.20	II-025	1.10	II-068	0.61	II-111	0.56	II-154	0.67
I-036	1.40	II-026	0.18	II-069	0.90	II-112	0.70	II-155	1.20
I-037	2.00	II-027	0.39	II-070	0.58	II-113	0.72	II-156	0.33
I-038	0.72	II-028	1.40	II-071	0.74	II-114	1.50	II-157	2.20
I-039	4.40	II-029	3.80	II-072	0.83	II-115	0.87	II-158	0.27
I-040	0.70	II-030	0.86	II-073	0.25	II-116	0.68	II-159	0.56
I-041	0.66	II-031	0.34	II-074	0.71	II-117	2.00	III-003	0.60
I-042	0.72	II-032	1.50	II-075	6.30	II-118	2.20	III-004	0.54
I-043	3.50	II-033	0.22	II-076	3.30	II-119	0.54		

## 【0094】

試験例 1'：抗 H I V 活性

分注機により 384 ウエルマイクロプレートに被験試料の段階希釈系列を作製した。6.25 × 10<sup>4</sup> 個 / mL の M T - 4 細胞懸濁液を被験試料が入ったプレートに 20 μL / well ずつ分注後、H I V のウイルス液を 20 μL / well ずつ分注した。プレートミキサーで混和し、CO<sub>2</sub> インキュベーターで 4 日間培養した。培養 4 日目に、Cell Titter - G lo または Cell Titter - G lo 2.0 を各ウエルに 20 μL ずつ分注した。室温で約 15 分間、プレートミキサーで攪拌しながら反応させた。反応後のプレートをマイクロプレートリーダーで発光量を測定した。50% H I V 阻害濃度 (EC<sub>50</sub>) を以下に示す 4 パラメーターロジスティック曲線フィッティングモデルを用いて

10

20

30

40

50

濃度依存曲線から決定した。

$$y = A + ((B - A) / (1 + ((C / x)^D)))$$

A = 阻害率の最小値（陰性対照、0%）

B = 阻害率の最大値（陽性対照、100%）

C = 変曲点における化合物濃度

D = スロープ係数

x = 化合物濃度

y = 阻害率（%）

（結果）

【表17】

NO.	EC50 nM								
III-001	0.35	III-005	1.10	III-007	1.10	III-009	4.20	III-011	0.42
III-002	6.10	III-006	0.75	III-008	0.70	III-010	23.00	III-012	3.60

以上の試験結果から、本発明に係る化合物は高い抗HIV活性を示したため、本発明の医薬組成物はHIV薬として有用性を有することが明らかになった。

【0095】

試験例2：耐性評価試験

96 ウエルマイクロプレートに被験試料の段階希釈系列を作製した（50 μL / well）。2.5 × 10<sup>5</sup> 個 / mL の HeLa - CD4 細胞懸濁液を被験試料が入ったプレートに100 μL / well ずつ分注後、HIVのウイルス液（野生株及び変異株）を50 μL / well ずつ分注した。プレートミキサーで混和し、CO<sub>2</sub>インキュベーターで3日間培養した。各ウエルの培養上清を吸引除去し、レポーター測定キット中の細胞溶解バッファーを100 μL 分注し、冷凍庫（-80）で凍結させた。冷凍庫で凍結したプレートを室温で解凍後、プレートミキサーで混和し、1,200 rpmで5分間遠心した。各ウエルの上清を20 μL ずつ96 ウエルマイクロプレート（BLACK）に分取した。レポーター・アッセイキット中の化学発光試薬を100 μL ずつ分注し、室温で約1時間反応した後、MicroBeta TRILUXで発光量を測定した。50% HIV 阻害濃度（EC50）を以下に示す4パラメータロジスティック曲線フィッティングモデルを用いて濃度依存曲線から決定した。

$$y = A + ((B - A) / (1 + ((C / x)^D)))$$

A = 阻害率の最小値（陰性対照、0%）

B = 阻害率の最大値（陽性対照、100%）

C = 変曲点における化合物濃度

D = スロープ係数

x = 化合物濃度

y = 阻害率（%）

また、次の計算式に基づき各変異株の耐性度（Fold change (FC)）を算出した。

FC = 変異株のEC50 / 野生株のEC50

（結果）

変異株1（E138K / G140S / Q148H / N155H）に対するFCおよび変異株2（E92Q / E138T / G140S / Q148H）に対するFCを表に示す。

10

20

30

40

50

【表18】

NO.	変異株1	変異株2	NO.	変異株1	変異株2	NO.	変異株1	変異株2
I-002	24	22	II-026	8.1	14	II-090	38	25
I-006	24	16	II-028	9.9	15	II-093	39	38
I-011	13	10	II-031	10	6.9	II-099	44	26
I-015	51	18	II-040	15	16	II-102	47	45
II-004	3.1	4.2	II-041	15	28	II-104	48	17
II-005	3.1	7.4	II-042	15	7.9	II-105	48	62
II-009	4.6	7.7	II-046	17	28	II-106	49	25
II-013	5.6	6.4	II-048	17	34	II-108	50	27
II-015	5.7	7.3	II-049	18	17	II-112	53	24
II-018	6.1	8.7	II-051	19	21	II-133	76	17
II-020	6.4	8.9	II-060	22	16	II-136	78	110
II-021	6.6	9	II-066	25	15	II-153	18	10
II-022	6.8	7.7	II-071	27	22	II-156	26	16
II-023	7	4.2	II-077	32	36	II-157	36	25
II-024	7.3	7	II-087	38	14			

変異株3 (E92Q / E138K / G140S / Q148H) に対するFC

化合物I-15 : 7.7

変異株 (T97A / E138T / G140S / Q148H) に対するFC

化合物I-15 : 10

以上の試験結果から、本発明に係る化合物は耐性バリアが高く、HIV耐性ウイルスを発生させにくいことが明らかになった。

## 【0096】

## 試験例3 : CYP阻害試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト主要CYP5分子種 (CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4) の典型的基質代謝反応である7-エトキシレゾルフィンのO-脱エチル化 (CYP1A2)、トルブタミドのメチル-水酸化 (CYP2C9)、メフェニトイインの4'-水酸化 (CYP2C19)、デキストロメトルファンのO脱メチル化 (CYP2D6)、テルフェナジンの水酸化 (CYP3A4) を指標とし、それぞれの代謝物生成量が本発明に係る化合物によって阻害される程度を評価した。

反応条件は以下のとおり：基質、0.5 μmol/L エトキシレゾルフィン (CYP1A2)、100 μmol/L トルブタミド (CYP2C9)、50 μmol/L S-メフェニトイイン (CYP2C19)、5 μmol/L デキストロメトルファン (CYP2D6)、1 μmol/L テルフェナジン (CYP3A4)；反応時間、15分；反応温度、37；酵素、プールドヒト肝ミクロソーム 0.2 mg タンパク質/mL；本発明に係る化合物濃度、1、5、10、20 μmol/L (4点)。

96穴プレートに50 mmol/L HEPES緩衝液中に各5種の基質、ヒト肝ミクロソーム、本発明に係る化合物を上記組成で加え、補酵素であるNADPHを添加して、指標とする代謝反応を開始した。37、15分間反応した後、メタノール/アセトニトリル = 1/1 (V/V) 溶液を添加することで反応を停止した。3000 rpm、15分間の遠心後、遠心上清中のレゾルフィン (CYP1A2代謝物) を蛍光マルチラベルカウンタまたはLC/MS/MSで定量し、トルブタミド水酸化体 (CYP2C9代謝物)、メフェニトイイン4'水酸化体 (CYP2C19代謝物)、デキストロルファン (CYP2D6代謝物)、テルフェナジンアルコール体 (CYP3A4代謝物) をLC/MS/MSで定量した。

本発明に係る化合物の代わりに化合物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応溶液に添加したものをコントロール (100%) とし、残存活性 (%) を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりIC<sub>50</sub>を算出した。

## 【0097】

## 試験例 4 : C Y P 3 A 4 ( M D Z ) M B I 試験

本発明化合物の C Y P 3 A 4 阻害に関して、本発明に係る化合物の代謝反応に起因した阻害作用の増強から Mechanism based inhibition ( M B I ) 能力を評価する試験である。プールドヒト肝ミクロソームを用いてミダゾラム ( M D Z ) の 1 - 水酸化反応を指標として C Y P 3 A 4 阻害を評価した。

反応条件は以下のとおり：基質、 $10 \mu\text{mol/L}$  M D Z ; プレ反応時間、0 または 30 分；基質代謝反応時間、2 分；反応温度、37 $^{\circ}\text{C}$ ；プールドヒト肝ミクロソーム、プレ反応時 $0.5 \text{ mg/mL}$ 、反応時 $0.05 \text{ mg/mL}$  ( 10 倍希釈時 ) ；本発明に係る化合物プレ反応時の濃度、1、5、10、20 $\mu\text{mol/L}$  ( 4 点 ) または 0.83、5、10、20 $\mu\text{mol/L}$  ( 4 点 ) 。

96 穴プレートにプレ反応液として K - P i 緩衝液 ( pH 7.4 ) 中にプールドヒト肝ミクロソーム、本発明に係る化合物溶液を上記のプレ反応の組成で加え、別の 96 穴プレートに基質を含む K - P i 緩衝液で 1/10 希釈されるようにその一部を移行し、補酵素である NADPH を添加して指標とする反応を開始し ( プレ反応無し : Preincubation 0 min ) 、所定の時間反応後、メタノール / アセトニトリル = 1/1 ( V/V ) 溶液を加えることによって反応を停止した。また残りのプレ反応液にも NADPH を添加しプレ反応を開始し ( プレ反応有り : Preincubation 30 min ) 、所定時間プレ反応後、別のプレートに基質を含む K - P i 緩衝液で 1/10 希釈されるように一部を移行し指標とする反応を開始した。所定の時間反応後、メタノール / アセトニトリル = 1/1 ( V/V ) 溶液を加えることによって反応を停止した。それぞれの指標反応を行ったプレートを 3000 rpm、15 分間の遠心後、遠心上清中の 1 - 水酸化ミダゾラムを LC / MS / MS で定量した。

本発明に係る化合物の代わりに化合物を溶解した溶媒である DMSO のみを反応液に添加したものをコントロール ( 100 % ) とし、本発明に係る化合物をそれぞれの濃度添加したときの残存活性 ( % ) を算出し、濃度と阻害率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定により IC を算出する。Preincubation 0 min の IC / Preincubation 30 min の IC を Shifted IC 値とし、Shifted IC が 1.5 以上であれば陽性 ( + ) とし、Shifted IC が 1.0 以下であれば陰性 ( - ) とする。

## ( 結果 )

化合物 I - 15 : ( - )

化合物 II - 066 : ( - )

## 【 0098 】

## 試験例 5 : B A 試験

## 経口吸收性の検討実験材料と方法

( 1 ) 使用動物 : ラットを使用した。

( 2 ) 飼育条件 : ラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させた。

( 3 ) 投与量、群分けの設定 : 所定の投与量で経口投与および静脈内投与した。以下のように群を設定した。( 化合物ごとで投与量は変更有 )

経口投与 $2 \sim 60 \mu\text{mol/kg}$ あるいは $1 \sim 30 \text{ mg/kg}$  ( $n = 2 \sim 3$ )

静脈内投与 $1 \sim 30 \mu\text{mol/kg}$ あるいは $0.5 \sim 10 \text{ mg/kg}$  ( $n = 2 \sim 3$ )

( 4 ) 投与液の調製 : 経口投与は溶液または懸濁液として投与した。静脈内投与は可溶化して投与した。

( 5 ) 投与方法 : 経口投与は、経口ゾンデにより強制的に胃内に投与した。静脈内投与は、注射針を付けたシリンジにより尾静脈から投与した。

( 6 ) 評価項目 : 経時的に採血し、血漿中本発明化合物濃度を LC / MS / MS を用いて測定した。

( 7 ) 統計解析 : 血漿中本発明に係る化合物濃度推移について、モーメント解析法により血漿中濃度 時間曲線下面積 ( AUC ) を算出し、経口投与群と静脈内投与群の投与量比および AUC 比から本発明に係る化合物のバイオアベイラビリティ ( B A ) を算出した。

10

20

30

40

50

## 【0099】

## 試験例6：クリアランス評価試験

## 実験材料と方法

(1) 使用動物：ラットを使用した。

(2) 飼育条件：ラットは、固体飼料および滅菌水道水を自由摂取させた。

(3) 投与量、群分けの設定：静脈内投与を所定の投与量により投与した。以下のように群を設定した。

静脈内投与  $1 \mu\text{mol} / \text{kg}$  (n = 2)

(4) 投与液の調製：ジメチルスルホキシド／プロピレングリコール = 1 / 1 溶媒を用いて可溶化して投与した。

(5) 投与方法：注射針を付けたシリングにより尾静脈から投与した。

(6) 評価項目：経時的に採血し、血漿中本発明化合物濃度を LC / MS / MS を用いて測定した。

(7) 統計解析：血漿中本発明に係る化合物濃度推移について、モーメント解析法により全身クリアランス (CL<sub>tot</sub>) および消失半減期 (t<sub>1/2</sub>) を算出した。

化合物I - 15 : 0.111 mL / min / kg, 12.3 hr

化合物II - 028 : 0.102 mL / min / kg, 26.7 hr

以上の結果から、本発明に係る化合物はクリアランスが小さく、消失半減期が長いため、本発明の医薬組成物は持続性インテグラー阻害剤として有用であることが判明した。

## 【0100】

## 試験例7（代謝安定性試験）

市販のプールドヒト肝ミクロソームと本発明に係る化合物を一定時間反応させ、反応サンプルと未反応サンプルの比較により残存率を算出し、本発明に係る化合物が肝で代謝される程度を評価した。

ヒト肝ミクロソーム 0.5 mg タンパク質 / mL を含む 0.2 mL の緩衝液 (50 mM Tris-HCl pH 7.4, 150 mMol / L 塩化カリウム、10 mM 塩化マグネシウム) 中で、1 mMol / L NADPH 存在下で 37、0 分あるいは 30 分間反応させた (酸化的反応)。反応後、メタノール / アセトニトリル = 1 / 1 (v / v) 溶液の 100 μL に反応液 50 μL を添加、混合し、3000 rpm で 15 分間遠心した。その遠心上清中の本発明に係る化合物を LC / MS / MS または固相抽出 (SPE) / MS にて定量し、反応後の本発明に係る化合物の残存量を 0 分反応時の化合物量を 100 % として計算した。

(結果) 化合物濃度 0.5 μmol / L での残存率を以下の表に示す。

## 【表19】

NO.	残存率										
I-002	103	II-015	74.3	II-028	74.2	II-051	96	II-099	88.6	II-136	77.2
I-006	92.5	II-018	77.6	II-031	86	II-060	61.6	II-102	101	II-153	75.4
I-011	88	II-020	90.7	II-040	88.3	II-066	97.7	II-104	96.9	II-156	98.6
I-015	103	II-021	89.1	II-041	94.3	II-071	104	II-105	84.3	II-157	105
II-004	81.6	II-022	101	II-042	97.4	II-077	100	II-106	96.1		
II-005	80.2	II-023	82.9	II-046	88.4	II-087	105	II-108	97.2		
II-009	80.8	II-024	84.1	II-048	73.3	II-090	95.7	II-112	90		
II-013	87	II-026	87.5	II-049	83.2	II-093	97.5	II-133	101		

## 【0101】

## 試験例8：Fluctuation Ames Test

本発明に係る化合物の変異原性を評価した。

凍結保存しているネズミチフス菌 (Salmonella typhimurium TA98 株、TA100 株) 20 μL を 10 mL 液体栄養培地 (2.5% Oxoid nutrient broth No. 2) に接種し 37 にて 10 時間、振盪培養した。TA98 株は 7.70 ~ 8.00 mL の菌液を遠心 (2000 × g、10 分間) して培養液

10

20

30

40

50

を除去した。遠心に用いた菌液と同容量のMicro F緩衝液( $K_2HPO_4$ :3.5g/L,  $KH_2PO_4$ :1g/L,  $(NH_4)_2SO_4$ :1g/L、クエン酸三ナトリウム二水和物:0.25g/L,  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ :0.1g/L)に菌を懸濁し、120mLのExposure培地(ビオチン:8 $\mu g/mL$ 、ヒスチジン:0.2 $\mu g/mL$ 、グルコース:8mg/mLを含むMicro F緩衝液)に添加した。TA100株は3.10~3.42mLの菌液をExposure培地120~130mLに添加し試験菌液を調製した。本発明に係る化合物DMSO溶液(最高用量50mg/mLから2~3倍公比で数段階希釈)、陰性対照としてDMSO、陽性対照として非代謝活性化条件ではTA98株に対しては50 $\mu g/mL$ の4-ニトロキノリン-1-オキシドDMSO溶液、TA100株に対しては0.25 $\mu g/mL$ の2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミドDMSO溶液、代謝活性化条件ではTA98株に対して40 $\mu g/mL$ の2-アミノアントラセンDMSO溶液、TA100株に対しては20 $\mu g/mL$ の2-アミノアントラセンDMSO溶液それぞれ12 $\mu L$ と試験菌液588 $\mu L$ (代謝活性化条件では試験菌液498 $\mu L$ とS9 mix 90 $\mu L$ の混合液)を混和し、37にて90分間、振盪培養した。本発明に係る化合物を曝露した菌液460 $\mu L$ を、Indicator培地(ビオチン:8 $\mu g/mL$ 、ヒスチジン:0.2 $\mu g/mL$ 、グルコース:8mg/mL、プロモクレゾールパープル:37.5 $\mu g/mL$ を含むMicro F緩衝液)2300 $\mu L$ に混和し、50 $\mu L$ ずつマイクロプレート48ウェル/用量に分注し、37にて3日間、静置培養した。アミノ酸(ヒスチジン)合成酵素遺伝子の突然変異によって増殖能を獲得した菌を含むウェルは、pH変化により紫色から黄色に変色するため、1用量あたり48ウェル中の黄色に変色した菌増殖ウェルを計数し、陰性対照群と比較して評価した。変異原性が陰性のものを(-)、陽性のものを(+)として示す。

#### 【0102】

#### 試験例9: hERG試験

本発明に係る化合物の心電図QT間隔延長リスク評価を目的として、human et her-a-go-go related gene (hERG)チャネルを発現させたCHO細胞を用いて、心室再分極過程に重要な役割を果たす遅延整流 $K^+$ 電流( $I_{Kr}$ )への本発明に係る化合物の作用を検討した。

全自動パッチクランプシステム(QPatch; Sophion Bioscience A/S)を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を-80mVの膜電位に保持し、-50mVのリーク電位を与えた後、+20mVの脱分極刺激を2秒間、さらに-50mVの再分極刺激を2秒間与えた際に誘発される $I_{Kr}$ を記録した。ジメチルスルホキシドで0.1%に調整した細胞外液( $NaCl$ :145mmol/L,  $KCl$ :4mmol/L,  $CaCl_2$ :2mmol/L,  $MgCl_2$ :1mmol/L、グルコース:10mmol/L、HEPES(4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸):10mmol/L, pH=7.4)を媒体とし、媒体及び本発明に係る化合物を目的の濃度で溶解させた細胞外液をそれぞれ室温条件下で、7分以上細胞に適用させる。得られた $I_{Kr}$ から、解析ソフト(QPatch Assay software; Sophion Bioscience A/S)を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測した。さらに、媒体適用後の最大テール電流に対する本発明に係る化合物適用後の最大テール電流を阻害率として算出し、本発明に係る化合物の $I_{Kr}$ への影響を評価した。

#### 【0103】

#### 試験例10: 溶解性試験

本発明に係る化合物の溶解度は、1%DMSO添加条件下で決定した。DMSOにて10mmol/L化合物溶液を調製した。本発明に係る化合物溶液2 $\mu L$ をそれぞれJP-1液、JP-2液198 $\mu L$ に添加した。室温で1時間振盪させた後、混液を吸引濾過した。濾液をメタノール/水=1/1(V/V)またはアセトニトリル/メタノール/水=1/1/2(V/V/V)にて10または100倍希釈し、絶対検量線法によりLC/M

10

20

20

30

40

50

S または固相抽出 (S P E) / M S を用いて濾液中濃度を測定した。

J P - 1 液の組成は、以下の通りである。

塩化ナトリウム 2 . 0 g、塩酸 7 . 0 mL に水を加えて 1 0 0 0 mL とする。

J P - 2 液の組成は、以下の通りである。

リン酸二水素カリウム 3 . 4 0 g および無水リン酸水素二ナトリウム 3 . 5 5 g を水に溶かし 1 0 0 0 mL としたもの 1 容量に水 1 容量を加える。

#### 【 0 1 0 4 】

##### 試験例 1 1 : 粉末溶解度試験

適当な容器に本発明に係る化合物を適量入れ、各容器に J P - 1 液 ( 塩化ナトリウム 2 . 0 g、塩酸 7 . 0 mL に水を加えて 1 0 0 0 mL とする ) 、 J P - 2 液 ( リン酸二水素カリウム 3 . 4 0 g および無水リン酸水素二ナトリウム 3 . 5 5 g を水に溶かし 1 0 0 0 mL としたもの 1 容量に水 1 容量を加える ) 、 2 0 m m o l / L タウロコール酸ナトリウム ( T C A ) / J P - 2 液 ( T C A 1 . 0 8 g に J P - 2 液を加え 1 0 0 mL とする ) を 2 0 0  $\mu$  L ずつ添加した。試験液添加後に全量溶解した場合には、適宜、本発明に係る化合物を追加した。密閉して 3 7 で 1 時間振とう後に濾過し、各濾液 1 0 0  $\mu$  L にメタノール 1 0 0  $\mu$  L を添加して 2 倍希釈を行った。希釈倍率は、必要に応じて変更した。気泡および析出物がないかを確認し、密閉して振とうした。絶対検量線法により H P L C を用いて本発明に係る化合物を定量した。

10

#### 【 0 1 0 5 】

##### 試験例 1 2 : Ames 試験

サルモネラ菌 ( S a l m o n e l l a t y p h i m u r i u m ) T A 9 8 株、 T A 1 0 0 株、 T A 1 5 3 5 株、 T A 1 5 3 7 株および大腸菌 ( E s c h e r i c h i a c o l i ) W P 2 u v r A 株を試験菌株とする Ames 試験により、本発明に係る化合物の変異原性を評価する。本発明に係る化合物の D M S O 溶液 0 . 1 mL に、代謝活性化条件では S 9 m i x を 0 . 5 mL 、非代謝活性化条件ではリン酸緩衝液を 0 . 5 mL と試験菌液 0 . 1 mL を混和し、ヒスチジン及びビオチン、またはトリプトファン含有の重層用軟寒天 2 mL と共に最少グルコース寒天平板に重層する。同時に、陰性対照物質 ( D M S O ) および陽性対照物質 ( 2 - ( 2 - フリル ) - 3 - ( 5 - ニトロ - 2 - フリル ) アクリルアミド、アジ化ナトリウム、 9 - アミノアクリジン、または 2 - アミノアントラセン ) についても同様に実施する。3 7 で 4 8 時間培養後、出現した復帰変異コロニーを計数し、陰性対照群と比較して評価する。復帰変異コロニー数が濃度依存的に増加し、かつ陰性対照群のコロニー数の 2 倍以上となる場合を陽性 ( + ) と判断する。

20

30

#### 【 0 1 0 6 】

##### 試験例 1 3 : N a v 試験

本発明に係る化合物の催不整脈リスク評価を目的として、 S C N 5 A 遺伝子にコードされた V o l t a g e g a t e d s o d i u m c h a n n e l ( N a v 1 . 5 チャネル ) を発現させた H E K 細胞を用いて、心筋の脱分極過程に重要な役割を果たす N a + 電流 ( I N a ) への本発明に係る化合物の作用を検討した。

全自动パッチクランプシステム ( Q P a t c h ; S o p h i o n B i o s c i e n c e A / S ) を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を - 1 0 0 m V の膜電位に保持し、 - 1 0 m V の脱分極刺激を 2 0 ミリ秒間与えた際に誘発される I N a を記録した。ジメチルスルホキシドを 0 . 3 % 調整した細胞外液 ( N a C l : 1 4 5 m m o l / L 、 K C l : 4 m m o l / L 、 C a C l 2 : 2 m m o l / L 、 M g C l 2 : 1 m m o l / L 、 グルコース : 1 0 m m o l / L 、 H E P E S ( 4 - ( 2 - h y d r o x y e t h y l ) - 1 - p i p e r a z i n e e t h a n e s u l f o n i c a c i d 、 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸 ) : 1 0 m m o l / L 、 T E A ( T e t r a e t h y l a m m o n i u m H y d r o x i d e ) : 1 0 m m o l / L , p H = 7 . 4 ) を媒体とし、媒体及び本発明に係る化合物を目的の濃度に溶解した細胞外液をそれぞれ室温条件下で、 5 分以上細胞に適用した。得られた I N a から、解析ソフト ( Q P a t c h A s s a y s o f t w a r e ; S o p h i o n B i o s c i e n c e

40

50

A / S) を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大ピーク電流の絶対値を計測した。さらに、媒体適用時の最大ピーク電流に対する本発明に係る化合物適用時の最大ピーク電流の比率を算出し、本発明に係る化合物の  $I_{Na}$  への影響を評価した。

(結果)

化合物 I - 2 1 0 1 %

化合物 I - 1 5 9 2 . 1 %

化合物 I I - 3 1 7 9 %

以上の結果から、明らかな電流の増大は認められず、本発明の医薬組成物は  $Na$  電流の増大による不整脈の懸念は低いことが判明した。

【0107】

試験例 14：健常人の末梢血単核球 (Peripheral Blood Mononuclear Cell Line (PBMC)) を用いた抗 HIV 活性評価試験

96 ウエルマイクロプレートに被験試料の段階希釈系列を作製した (50  $\mu L$  / well)。1.0  $\times$  10<sup>5</sup> 個 / well の Phytohemagglutinin (PHA) で刺激した PBMC と HIV のウイルス液を、必要ウェル数分ませ、37 度で 1 時間反応させた。反応後、細胞懸濁液を遠心して上清を廃棄し、感染細胞を 150  $\mu L$  / well で必要ウェル数分の培養液に分散させ、被験試料が入った 96 ウエルマイクロプレートに 150  $\mu L$  / well ずつ分注した。プレートミキサーで混和し、CO<sub>2</sub> インキュベーターで 4 日間培養した。培養液中の逆転写酵素活性を測定した。90% HIV 阻害濃度 (EC90) を以下に示す 4 パラメータロジスティック曲線フィッティングモデルを用いて濃度依存曲線から決定した。

$$y = A + ((B - A) / (1 + (C / x)^D))$$

A = 阻害率の最小値 (陰性対照、0%)

B = 阻害率の最大値 (陽性対照、100%)

C = 変曲点における化合物濃度

D = スロープ係数

x = 化合物濃度

y = 阻害率 (%)

(結果)

化合物 I I - 3 1 0 . 7 3 nM

化合物 I I - 5 1 3 . 3 nM

【0108】

試験例 15：ヒト血清蛋白質存在下における抗 HIV 活性評価試験

96 ウエルマイクロプレートに被験試料の段階希釈系列を作製した (50  $\mu L$  / well)。ヒト血清蛋白質溶液 (ヒト血清蛋白質濃度 50%) を、被験試料が入った 96 ウエルマイクロプレートに 100  $\mu L$  / well ずつ分注し、室温で 1 時間静置した。血清非存在用のプレートには培養液を 100  $\mu L$  / well ずつ分注した。3.0  $\times$  10<sup>5</sup> 個 / well の MT-4 細胞と、3  $\mu L$  / well の HIV のウイルス液を、必要ウェル数分ませ、37 度で 1 時間反応させた。反応後、細胞懸濁液を遠心して上清を廃棄し、感染細胞を 50  $\mu L$  / well で必要ウェル数分の培養液に分散させ、被験試料、ヒト血清蛋白質が入った 96 ウエルマイクロプレートに 50  $\mu L$  / well ずつ分注した (ヒト血清蛋白質最終濃度：25%)。プレートミキサーで混和し、CO<sub>2</sub> インキュベーターで 4 日間培養した。MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) 液を各ウェルに 30  $\mu L$  ずつ分注した。CO<sub>2</sub> インキュベーターで 1 時間反応させた。各ウェルから細胞を吸わないように 150  $\mu L$  の上清を除去した。150  $\mu L$  の細胞溶解液を加え、プレートミキサーで細胞が全て溶解するまで良く混和した。混和したプレートをマイクロプレートリーダーで 560 nm / 690 nm の 2 波長で吸光度を測定した。50% HIV 阻害濃度 (EC50) を以下に示す 4 パラメータロジスティック曲線フィッティングモデルを用いて濃度依存曲線から決定した。

10

20

30

40

50

$$y = A + ((B - A) / (1 + (C / x)^D))$$

A = 阻害率の最小値（陰性対照、0%）

B = 阻害率の最大値（陽性対照、100%）

C = 変曲点における化合物濃度

D = スロープ係数

x = 化合物濃度

y = 阻害率（%）

また、次の計算式に基づき、potency whift (PS) を算出した。なお、PS はヒト血清蛋白質濃度100%外挿値とする。

PS = 4 × (ヒト血清蛋白質25%存在下のEC50 / ヒト血清蛋白質非存在下のEC50)

（結果）

ヒト血清蛋白存在下におけるPSを表に示す（100%外挿値）。

化合物II-31 364

化合物II-51 236

【0109】

製剤例

本発明に係る化合物は、任意の従来の経路により、特に、経腸、例えば、経口で、例えば、錠剤またはカプセル剤の形態で、または非経口で、例えば注射液剤または懸濁剤の形態で、局所で、例えば、ローション剤、ゲル剤、軟膏剤またはクリーム剤の形態で、または経鼻形態または座剤形態で医薬組成物として投与することができる。少なくとも1種の薬学的に許容される担体または希釈剤と一緒にして、遊離形態または薬学的に許容される塩の形態の本発明に係る化合物を含む医薬組成物は、従来の方法で、混合、造粒またはコーティング法によって製造することができる。例えば、経口用組成物としては、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等および有効成分等を含有する錠剤、顆粒剤、カプセル剤とすることができる。また、注射用組成物としては、溶液剤または懸濁剤とすることでき、滅菌されていてもよく、また、保存剤、安定化剤、緩衝化剤等を含有してもよい。

【産業上の利用可能性】

【0110】

本発明に係る化合物は、ウイルス、特にHIVに対してインテグラーゼ阻害活性および/または細胞増殖阻害活性を有する。よって、本発明の医薬組成物は、インテグラーゼが関与する各種疾患やウイルス感染症（例：エイズ）等の予防または治療に有用である。

10

20

30

40

50

---

フロントページの続き

弁理士 渡部 秀昭

(72)発明者 塙田 善之

大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塙野義製薬株式会社内

(72)発明者 宇納 佑斗

大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塙野義製薬株式会社内

審査官 金子 亜希

(56)参考文献 国際公開第 2007 / 049675 (WO , A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , DB名)

A 61 K 31 / 53

A 61 P 31 / 18

A 61 P 43 / 00

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T  
N )