(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2006 年3 月23 日 (23.03.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/030807 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 213/82 (2006.01) *C07D 413/04* (2006.01)
A61K 31/366 (2006.01) *C07D 417/04* (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *C07D 409/12* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61K 31/4436* (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
C07D 309/38 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/016904

(22) 国際出願日: 2005 年9 月14 日 (14.09.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-267720 2004 年9 月15 日 (15.09.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町３丁目１番８号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 吉田 弘志 (YOSHIDA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 山内 秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.); 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

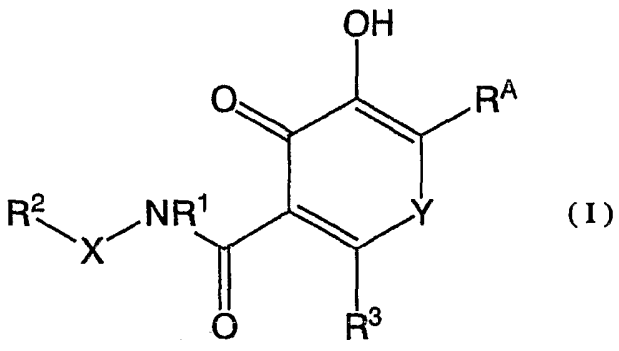
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

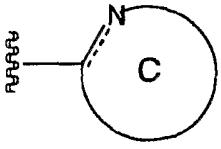
２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CARBAMOYLPYRIDONE DERIVATIVE HAVING HIV INTEGRASE INHIBITORY ACTIVITY

(54) 発明の名称: ＨＩＶインテグラーゼ阻害活性を有するカルバモイルピリドン誘導体



(I)



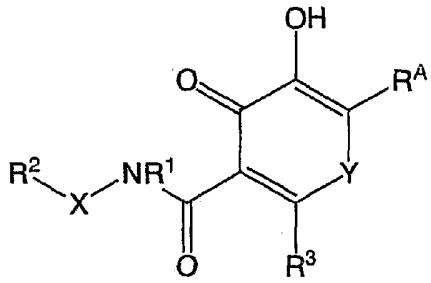
(57) Abstract: A compound represented by the formula (I), which has antiviral activity, especially HIV integrase inhibitory activity, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a solvate of either; and a medicine, especially an anti-HIV drug, which contains the compound, salt, or solvate. (In the formula, Y is NR^4 (R^4 is hydrogen, etc.), O, S, SO_2, or SO_2; R^A is (1) a group represented by the formula $-COR^5$ (R^5 is a group selected among substituents (A)) or (2) a group represented by the formula (wherein ring C is an optionally substituted, nitrogenous aromatic heterocycle in which at least one of the atoms adjacent to the atom having a bond for external linkage is an unsubstituted nitrogen atom; and the broken line indicates the presence or absence of a bond); R^1 is hydrogen, etc.; X is a single bond, etc.; R^2 is a group selected among substituents (A); and R^3 is hydrogen, etc.; provided that the substituents (A) are hydrogen, hydroxy, optionally substituted lower alkyls, etc.)

[続葉有]

WO 2006/030807 A1

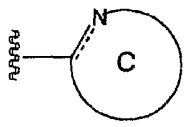
(57) 要約:

本発明は、抗ウイルス作用、特にHIVインテグラーゼ阻害活性を有する、式(I)で表される化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物、並びに、それを含有する医薬、特に抗HIV薬を提供する。



(I)

(式中、
Yは、NR^4(R^4は水素等)、O、S、SO、又はSO_2;
R^Aは、1)式:$-COR^5$(R^5は置換基群Aから選択される基)で示される基、
又は2)式:



(式中、C環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子であり、かつ置換されていてもよい含窒素芳香族複素環である。破線は結合の存在又は非存在を表わす。)で示される基;
R^1は、水素等;
Xは、単結合等;
R^2は、置換基群Aから選択される基;
R^3は、水素等;
置換基群Aは、水素、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル等である。)

明 細 書

HIVインテグラーゼ阻害活性を有するカルバモイルピリドン誘導体

技術分野

[0001] 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カルバモイルピリドン誘導体及びそれを含有する医薬、特に抗HIV薬に関する。

背景技術

[0002] 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 immnodeficiency 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、これまでのところ逆転写酵素阻害剤(AZT、3TC等)とプロテアーゼ阻害剤(インディナビル等)が主流であるが、腎臓障害等の副作用や耐性ウイルスの出現等の問題が判明しており、それらとは異なる作用メカニズムを有する抗HIV薬の開発が期待されている。

また、エイズの治療においては、耐性ウイルスが容易に出現するという理由から、現在、多剤併用療法が効果的であると報告されている。抗HIV薬としては、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤の2種が臨床で使用されているが、同じ作用メカニズムを有する薬剤はしばしば交叉耐性を示し、又は付加的な効果を示すに過ぎず、異なった作用メカニズムの抗HIV薬の開発が要望されている。

このような状況下、新規メカニズムの抗HIV薬として、インテグラーゼ阻害剤が注目されている(参照:特許文献1、2)。また同作用を有する抗HIV薬として、カルバモイル置換ヒドロキシピリミジノン誘導体(参照:特許文献3、4)、カルバモイル置換ヒドロキシピロリジオン誘導体(参照:特許文献5)が公知である。またカルバモイル置換ヒドロキシピリドン誘導体(参照:特許文献6、実施例8)が出願されている。

またその他のカルバモイルピリドン誘導体として、5－アルコキシピリジン－3－カルボキサミド誘導体やγ－ピロン－3－カルボキサミド誘導体が公知であるが、植物成長抑制剤や除草剤である(参照:特許文献7～9)。

特許文献1:WO03／0166275

特許文献2:WO2004／024693

特許文献3:WO03／035076

特許文献4:WO03／035076

特許文献5:WO2004／004657

特許文献6:特願2003－32772

特許文献7:特開平2－108668

特許文献8:特開平2－108683

特許文献9:特開平2－96506

発明の開示

発明が解決しようとする課題

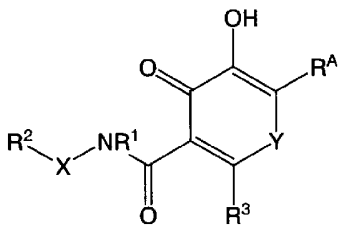
[0003] 上記の状況下、新規なインテグラーゼ阻害剤の開発が要望されていた。

課題を解決するための手段

[0004] 本発明者らは鋭意、研究した結果、新規なカルバモイルピリドン誘導体が強いHIV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、本発明化合物及びそれらを含有する医薬が、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 virus:サルエイズウイルス)薬)、特に抗HIV薬、抗AIDS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。

(1)式:

[化1]



(I)

(式中、

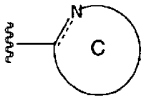
Yは、NR^4(R^4は水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいアラルキル)、O、S、SO、またはSO_2;

R^Aは、1)式:$-COR^5$(R^5は置換基群Aから選択される基)で示される基

(置換基群A:水素、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノオキシ、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよい複素環オキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアラルキルオキシ、ホルミル、カルボキシ、置換されていてもよい低級アルカノイル、置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい複素環カルボニル、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル)

または2)式:

[化2]



(式中、C環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子であり、かつ置換されていてもよい含窒素芳香族複素環である。破線は結合の存在又は非存在を表わす。)で示される基;

R^1は、水素または低級アルキル;

Xは、単結合、O、S、SO、SO_2およびNHから選択されるヘテロ原子基、または該ヘテロ原子基が介在していてもよい低級アルキレンもしくは低級アルケニレン;

R^2は、上記置換基群Aから選択される基;

R^3は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルキルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよい

アリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよい複素環式基、または置換されていてもよい複素環低級アルキル)

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

上記(1)の一態様は、R^2が置換されていてもよいアリール、かつR^3は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよい複素環式基、または置換されていてもよい複素環低級アルキルである場合を包含する。

(2)YはNR^4(R^4は前記と同意義)またはOである、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(3)YはNR^4(R^4は水素、低級アルキル、フェニルまたはベンジル)である、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(4)YはOである、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(5)YはS、SOまたはSO_2である、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

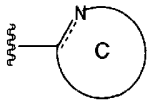
(6)R^Aは、－COR^5(R^5は前記と同意義)である、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(7)R^Aは、－COR^5(R^5は、水素、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ)である、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(8)R^Aは、－COR^5(R^5は、水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、または置換されていてもよいアミノ)である、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(9)R^Aは、式:

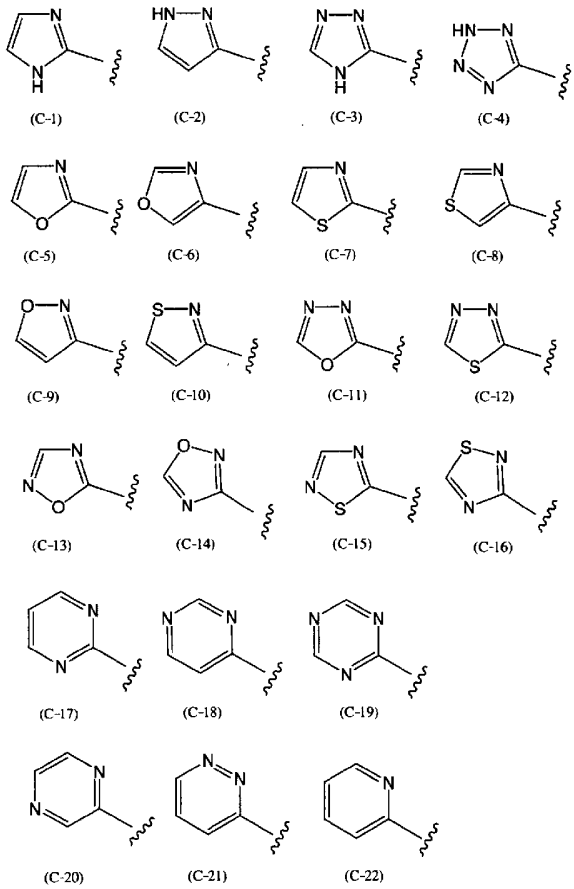
[化3]



(式中、C環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子であり、かつ置換されていてもよい含窒素芳香族複素環である。破線は結合の存在又は非存在を表わす。)で示される基である、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

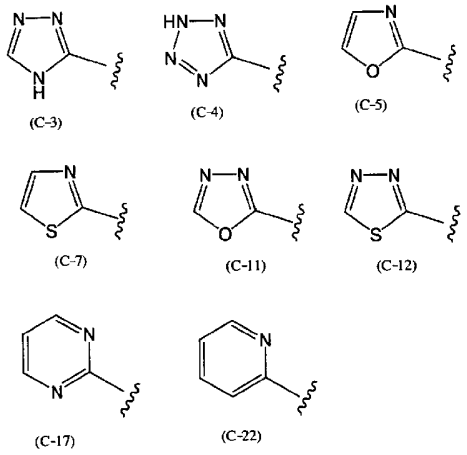
(10)R^Aは、置換されていてもよい、以下に示されるいずれかの含窒素芳香族複素環式基である、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[化4]



(11)R^Aは、置換されていてもよい、以下に示されるいずれかの含窒素芳香族複素環式基である、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[化5]



(12)R^1は、水素またはメチルである、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(13)Xは、低級アルキレンまたはO;R^2は、置換されていてもよいフェニルである、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(14)R^3は、水素、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルコキシ、または置換されていてもよいアミノである、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(15)R^3は水素である、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(16)YはNR^4(R^4は前記と同意義)またはO;R^1は、水素またはメチル;Xは、低級アルキレンまたはO;R^2は、置換されていてもよいフェニル;R^3は水素である、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

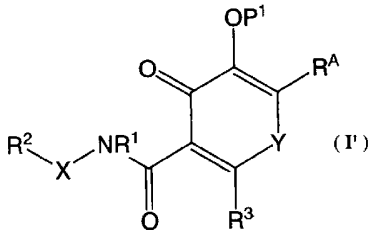
(17)YはNR^4(R^4は水素、低級アルキル、フェニルまたはベンジル)またはO;R^1は、水素またはメチル;Xは、メチレンまたはO;R^2は、ハロゲンで置換されていてもよいフェニル;R^3は水素である、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(18)上記1～17のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

(19)上記1～17のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する、抗HIV剤。

(20)式:

[化45]



(式中、

P^1はヒドロキシ保護基;

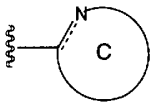
Yは、NR^4(R^4は水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいアラルキル)、O、S、SO、またはSO_2;

R^Aは、1)式:$-COR^5$(R^5は置換基群Aから選択される基)で示される基

(置換基群A:水素、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノオキシ、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよい複素環オキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアラルキルオキシ、ホルミル、カルボキシ、置換されていてもよい低級アルカノイル、置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい複素環カルボニル、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル)

または2)式:

[化46]



(式中、C環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子であり、かつ置換されていてもよい含窒素芳香族複素環である。破線は結合の存在又は非存在を表わす。)で示される基;

R^1は、水素または低級アルキル;

Xは、単結合、O、S、SO、SO_2およびNHから選択されるヘテロ原子基、または該ヘテロ原子基が介在していてもよい低級アルキレンもしくは低級アルケニレン;

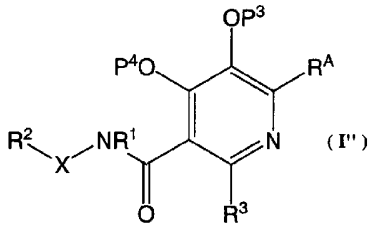
R^2は、上記置換基群Aから選択される基;

R^3は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルキルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよい複素環式基、または置換されていてもよい複素環低級アルキル)

で示される化合物、またはその製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(21)式:

[化47]



(式中、

P^3は水素またはヒドロキシ保護基;

P^4はヒドロキシ保護基;

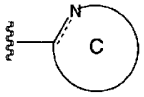
Yは、NR^4(R^4は水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいアラルキル)、O、S、SO、またはSO_2;

R^Aは、1)式:－COR^5(R^5は置換基群Aから選択される基)で示される基

(置換基群A:水素、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノオキシ、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよい複素環オキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアラルキルオキシ、ホルミル、カルボキシ、置換されていてもよい低級アルカノイル、置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい複素環カルボニル、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル)

または2)式:

[化48]



(式中、C環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子であり、かつ置換されていてもよい含窒素芳香族複素環である。破線は結合の存在又は非存在を表わす。)で示される基;

R^1は、水素または低級アルキル;

Xは、単結合、O、S、SO、SO_2およびNHから選択されるヘテロ原子基、または該ヘテロ原子基が介在していてもよい低級アルキレンもしくは低級アルケニレン;

R^2は、上記置換基群Aから選択される基;

R^3は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルキルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよい複素環式基、または置換されていてもよい複素環低級アルキル)

で示される化合物、またはその製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

発明の効果

[0005] 本発明化合物は、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、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。また本発明は、インテグラーゼ阻害の合成中間体も提供する。

発明を実施するための最良の形態

[0006] 本明細書中で用いる用語を以下に説明する。各用語は単独で又は他の用語と一緒になって以下の意味を有する。

「低級アルキレン」は、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝状の低級アルキレンを意味し、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、エチルエチレン、ペンタメチレン又はヘキサメチレン等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～4個の直鎖状の低級アルキレンであり、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン又はテトラメチレンが挙げられる。より好ましくはメチレンまたはエチレンである。

「低級アルケニレン」は、上記「低級アルキレン」に1個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数2～6個の直鎖状又は分枝状の低級アルケニレン基を意味し、例えば、ビニレン、プロペニレン又はブテニレンが挙げられる。好ましくは、炭素数2～3個の直鎖状の低級アルケニレンであり、例えば、ビニレン又はプロペニレンが挙げられる。

「アルキル」は、炭素数1～10個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、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、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6個の低級アルキル、より好ましくは炭素数1～4個の低級アルキルであり、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、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルが挙げられる。

「アルケニル」は、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数2～8個の直鎖状又は分枝状のアルケニルを意味し、例えば、ビニル、1-プロペニル

、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル、3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。好ましくは、炭素数2～6個の低級アルキル、より好ましくは炭素数2～4個の低級アルキルである。

「シクロアルキル」は、炭素数3～10個の環状飽和炭化水素基を意味し、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、シクロオクチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数3～6個のシクロアルキルである。

「シクロアルケニル」は、炭素数3～10個の環状の非芳香族炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロペニル(例えば、1-シクロプロペニル)、シクロブテニル(例えば、1-シクロブテニル)、シクロペンテニル(例えば、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル)、シクロヘキセニル(例えば、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル)、シクロヘプテニル(例えば、1-シクロヘプテニル)、シクロオクテニル(例えば、1-シクロオクテニル)等が挙げられる。

「アリール」は、単環芳香族炭化水素基(フェニル)及び多環芳香族炭化水素基(例えば、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、9-フェナントリル等)を意味する。好ましくは、フェニル又はナフチル(1-ナフチル、2-ナフチル)が挙げられる。

「アラルキル」は、1～3個の上記「アリール」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、フェネチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等)等が挙げられる。好ましくは、ベンジルである。

「複素環式基」は、「ヘテロサイクル」または「ヘテロアリール」を意味する。

「ヘテロサイクル」は、窒素原子、酸素原子、及び／又は硫黄原子を少なくとも1個以上環内に有する、置換可能な任意の位置に結合手を有する非芳香族複素環式基(好ましくは5～7員環)を意味し、例えば、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、

2-ピペラジニル、2-モルホリニル、3 -モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。なお、「非芳香族複素環式基」は、非芳香族であれば、飽和であってもよく、不飽和であってもよい。

「ヘテロアリール」は、単環芳香族複素環式基及び縮合芳香族複素環式基を意味する。

単環芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香環から誘導される、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

縮合芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香環が、1～4個の5～8員の芳香族炭素環もしくは他の5～8員の芳香族ヘテロ環と縮合している、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

「ヘテロアリール」としては、例えば、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例えば、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、トリアゾリル（例えば、1，2，4-トリアゾール-1-イル、1，2，4-トリアゾール-3-イル、1，2，4-トリアゾール-4-イル）、テトラゾリル（例えば、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソキサゾリル（例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、チアジアゾリル、イソチアゾリル（例えば、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル）、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル）、フラザニル（例えば、3-フラザニル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、オキサジアゾリル（例えば、1，3，4-オキサジアゾール-2-イル）、ベンゾフリル（例えば、2-ベンゾ[b]フリル、3-ベンゾ[b]フリル、4-ベンゾ[b]フリル、5-ベンゾ[b]フリル、6-ベンゾ[b]フリル、7-ベンゾ[b]フリル）、ベンゾチエニル（例えば、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベン

ゾ[b]チエニル、5−ベンゾ[b]チエニル、6−ベンゾ[b]チエニル、7−ベンゾ[b]チエニル)、ベンズイミダゾリル(例えば、1−ベンゾイミダゾリル、2−ベンゾイミダゾリル、4−ベンゾイミダゾリル、5−ベンゾイミダゾリル)、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリル(例えば、2−キノキサリニル、5−キノキサリニル、6−キノキサリニル)、シンノリニル(例えば、3−シンノリニル、4−シンノリニル、5−シンノリニル、6−シンノリニル、7−シンノリニル、8−シンノリニル)、キナゾリル(例えば、2−キナゾリニル、4−キナゾリニル、5−キナゾリニル、6−キナゾリニル、7−キナゾリニル、8−キナゾリニル)、キノリル(例えば、2−キノリル、3−キノリル、4−キノリル、5−キノリル、6−キノリル、7−キノリル、8−キノリル)、フタラジニル(例えば、1−フタラジニル、5−フタラジニル、6−フタラジニル)、イソキノリル(例えば、1−イソキノリル、3−イソキノリル、4−イソキノリル、5−イソキノリル、6−イソキノリル、7−イソキノリル、8−イソキノリル)、プリル、プテリジニル(例えば、2−プテリジニル、4−プテリジニル、6−プテリジニル、7−プテリジニル)、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル(例えば、1−アクリジニル、2−アクリジニル、3−アクリジニル、4−アクリジニル、9−アクリジニル)、インドリル(例えば、1−インドリル、2−インドリル、3−インドリル、4−インドリル、5−インドリル、6−インドリル、7−インドリル)、イソインドリル、ファナジニル(例えば、1−フェナジニル、2−フェナジニル)又はフェノチアジニル(例えば、1−フェノチアジニル、2−フェノチアジニル、3−フェノチアジニル、4−フェノチアジニル)等が挙げられる。

「アルコキシ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義であり、「アルコキシ」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n−プロポキシ、イソプロポキシ、n−ブトキシ、イソブトキシ、tert−ブトキシなどが挙げられる。

「アルコキシカルボニル」は、上記「アルコキシ」が置換したカルボニルを意味し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n−プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n−ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert−ブトキシカルボニル等が挙げられる。

「アルコキシアルキル」は、上記「アルコキシ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、n−プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、n−ブトキシメチル、イソブトキシメチル、tert−ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、n−プロポキシエチル、イソプロポキシエチル、n−ブトキシエチル、イソブトキシ

エチル、tert-ブトキシエチルなどが挙げられる。

「アルカノイル」は、上記「アルキル」が置換したカルボニルを意味し、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ラウロイルなどが挙げられる。

「アルキニル」は、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の三重結合を有する炭素数2～8個のアルキニルを意味し、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル等が挙げられる。

「アルキルチオ」は、上記「アルキル」が硫黄原子に置換した基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、tert-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ、n-ヘプチルチオ、n-オクチルチオ、n-ノニルチオ、n-デシルチオ等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6個のアルキルが硫黄原子に置換した基である。

「ハロアルキル」は、1個以上のハロゲンで置換された上記「アルキル」を意味する。特に、炭素数1～3個のハロゲン化アルキルが好ましく、例えば、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、1,1-ジクロロエチル、2,2,2-トリクロロエチルなどが挙げられる。

「ハロアルコキシ」は、上記「ハロアルキル」が酸素原子に置換した基を意味し、例えば、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、1,1-ジクロロエトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシなどが挙げられる。

「アシル」は、上記「アルキル」が置換したカルボニルおよび上記「アリール」が置換したカルボニルを意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ラウロイル、ベンゾイル等が挙げられる。

「置換されていてもよい低級アルキル」、「置換されていてもよい低級アルケニル」、「置換されていてもよい低級アルコキシ」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル」、「置換されていてもよい低級アルキルアミノ」、「置換されていてもよい複素環式基」、「置換されていてもよいアリール」

、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよい低級アルカノイル」、「置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル」、「置換されていてもよい複素環カルボニル」、「置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル」、「置換されていてもよいアリールカルボニル」、「置換されていてもよい含窒素芳香族複素環」、「置換されていてもよい複素環低級アルキル」、「置換されていてもよいシクロアルキルオキシ」、「置換されていてもよい複素環オキシ」、「置換されていてもよいアリールオキシ」、「置換されていてもよいアラルキルオキシ」等が置換基を有する場合、それぞれ同一又は異なる1～4個の、置換基群Bから選択される基で任意の位置が置換されていてもよい。

置換基群Bの例としては、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、ハロアルキル(例えば、CF_3、CH_2CF_3、CH_2CCl_3等)、アルキル(例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等)、アルケニル(例えば、ビニル)、アルキニル(例えば、エチニル)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)、シクロアルケニル(例えば、シクロプロペニル)、アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、アルケニルオキシ(例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ等)、アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、ニトロ、ニトロソ、置換されていてもよいアミノ(例えば、アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、アシルアミノ(例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、アラルキルアミノ(例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ等)、アジド、アリール(例えば、フェニル等)、アラルキル(例えば、ベンジル等)、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ(例えば、メチルチオ等)、アルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル)、置換されていてもよいカルバモイル(例えば、アルキルカルバモイル(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル等)等)、スルファモイル、アシル(例えば、ホルミル、アセチル等)、ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキザロ、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、スルフィノ、スルフォ、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、フタルイミド、オキソ等が挙げられる。

「置換されていてもよいアミノ」または「置換されていてもよいカルバモイル」の置換基としては、置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、イソプロピル、ベンジル、カルバモイルアルキル(例:カルバモイルメチル)、モノまたはジアルキルカルバモイルアルキル(例:ジメチルカルバモイルエチル)、ヒドロキシアルキル、ヘテロサイクルアルキル(例:モルホリノエチル、テトラヒドロピラニルエチル)、アルコキシカルボニルアルキル(例:エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル)、モノまたはジアルキルアミノアルキル(例:ジメチルアミノエチル)等)、アルコキシアルキル(例えば、メトキシエチル、エトキシメチル、エトキシエチル、イソプロポキシエチル等)、アシル(例えば、ホルミル、置換されていてもよいアルキルカルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、メトキシエチルカルボニル、2,2,2-トリフルオロエチルカルボニル、エトキシカルボニルメチルカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル(例:メトキシエチルカルボニル)、アルキルカルバモイルアルキルカルボニル(例:メチルカルバモイルエチルカルボニル)、アルコキシカルボニルアセチル等)、置換されていてもよいアリールカルボニル(例えば、ベンゾイル、トルオイル等)、置換されていてもよいアラルキル(例えば、ベンジル、4-フルオロベンジル等)、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、イソプロピルスルホニル、2,2,2-トリフルオロエタンスルホニル、ベンジルスルホニル、メトキシエチルスルホニル等)、アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよいアリールスルホニル(例えば、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、4-フルオロベンゼンスルホニル)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル等)、アルキルで置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、トリチル等)、アルキルアミノスルホニル(例えば、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミニスルホニル等)、アルキルアミノカルボニル(例えば、ジメチルアミノカルボニル等)、アルコキシカルボニル(例えば、エトキシカルボニル等)、シクロアルキルカルボニル(例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等)、置換されていてもよいスルファモイル(例えば、スルファモイル、メチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル等)、アルキルカルボニルアミノ(例:メチルカルボニルアミノ)、ヘテロサイクル(例:モルホリノ、テトラヒドロピラニル)、置換され

ていてもよいアミノ(例:モノまたはジアルキルアミノ(例:ジメチルアミノ)、ホルミルアミノ)等が挙げられる。好ましくはメチルである。上記置換基は、モノまたはジ置換のいずれでもよい。

「置換されていてもよいアミノ」または「置換されていてもよいカルバモイル」、「置換されていてもよいカルバモイルカルボニル」のアミノ基は、アミノ基の2つの置換基が隣接する窒素原子と共に硫黄原子および/または酸素原子を環内に含有していてもよい含窒素ヘテロサイクル(好ましくは5～7員環であり、また好ましくは飽和である)を形成してもよく、該環はオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよい。環を形成する硫黄原子はオキソで置換されていてもよい。例えば、ピペラジニル、ピペリジノ、モルホリノ、ピロリジノ、チアジナン-2-イル、2-オキソピペリジノ、2-オキソピロリジノ、1,1-ジオキシド-1,2-チアジナン-2-イル、4-ヒドロキシモルホリノ等の5員または6員の環等が好ましい。

(より好ましい態様)

Yは、2価の基であればよく、置換されていてもよいイミノやO、S、SO、またはSO_2が例示される。好ましくは置換されていてもよいイミノ、具体的には－N(R^4)－(R^4は水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアラルキル)で示される基であるか、または－O－である。R^4の置換されていてもよい低級アルキルまたは置換されていてもよいアリールの置換基として好ましくは、ハロゲン、低級アルコキシ、アミノ、ヒドロキシが例示される。R^4は好ましくは、水素、低級アルキル、フェニルまたはベンジルである。

R^Aにおいては、前記1)で示されるアシル基中のカルボニル基、または前記2)で示されるC環中のN原子が薬理活性上、特に重要であり、その他の部分構造は主薬理活性に悪影響を及ぼさない限り種々の構造を取り得る。

R^Aは、1)式:－COR^5(R^5は置換基群Aから選択される基)で示される基である。

置換基群Aは、水素、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノオキシ、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよい複素環オキシ、置

換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアラルキルオキシ、ホルミル、カルボキシ、置換されていてもよい低級アルカノイル、置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい複素環カルボニル、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル、および置換されていてもよいアリールカルボニルである。

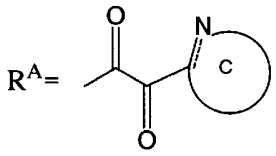
置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキルの置換基として好ましくは、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルコキシ(例:メトキシ、エトキシ)が例示される。置換されていてもよいアミノの置換基として好ましくは、低級アルキル(例:メチル、エチル、ジメチル)、低級アルコキシ(例:メトキシ、エトキシ)、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル(例:ベンジル、4－F－ベンジル) が例示される。置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいアリールの置換基として好ましくは、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、ハロゲンが例示される。

R^5は好ましくは、水素、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル(置換基の例:ヒドロキシ、低級アルコキシ)、置換されていてもよい低級アルコキシ(置換基の例:ヒドロキシ、低級アルコキシ)、または置換されていてもよいアミノ(置換基の例:低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルキル、フェニル、ベンジル、4-フルオロベンジル)、フェニル、置換されていてもよいフェノキシ(例:フェノキシ、4-フルオロフェニルオキシ)、置換されていてもよいベンジル(例:ベンジル、4-フルオロベンジル)、置換されていてもよいベンジルオキシ(例:ベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ)、モルホリノ、モルホリノオキシ、2, 2－ジメチルヒドラジノ、メトキシアミノ等である。 別の態様においてR^5は好ましくは、ホルミル、カルボキシ、置換されていてもよい低級アルカノイル、置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい複素環カルボニル、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル、および置換されていてもよいアリールカルボニルである。これらの「置換されていてもよい」の置換基とし

て好ましくは、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、フェニルが例示される。

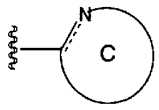
R^5が複素環カルボニルの場合、該複素環としては前記C環が例示され、R^Aは例えば以下に示す構造を取り得る。但し、この場合、C環中の窒素原子の位置は、結合手の隣接部位以外の位置であってもよく、以下の構造に限定されない。

[化6]



本発明の別の態様においてR^Aは、2)式:

[化7]



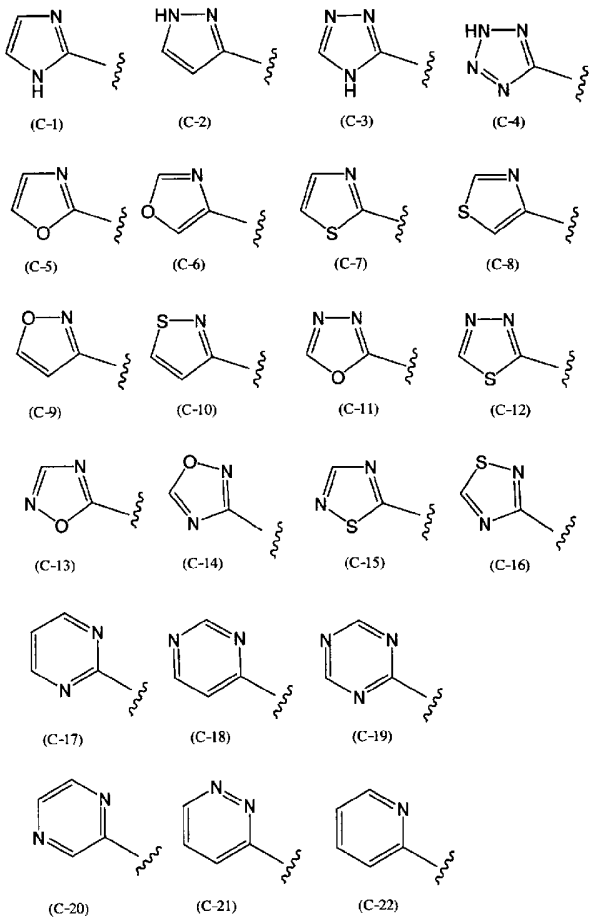
(式中、C環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子であり、かつ置換されていてもよい含窒素芳香族複素環である。破線は結合の存在又は非存在を表わす。)で示される基である。

C環は、結合部位に隣接する原子のうち、少なくとも1つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環を意味する。破線は結合の存在または不存在を示す。曲線部分は、C環を構成する原子及び結合を意味し、C環が芳香性を表わすように選択すればよい。C環は好ましくは、結合部位の原子が炭素原子であり、該炭素原子は、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている。

C環は好ましくは、5～8員環であり、より好ましくは5または6員環であるが、他の環(例:炭素環、複素環)との縮合環であってもよい。C環は、1個のN原子以外にさらに、O、SおよびN原子からなる群から選択される1～4個、好ましくは1～3個の同一また

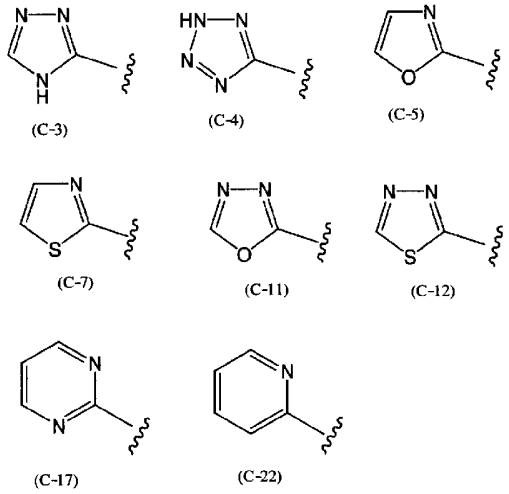
は異なるヘテロ原子を含有し得る。C環は好ましくは、N原子を1～3個含有するか、またはN原子を1または2個含有し、かつOまたはS原子を1個含有する。具体例を以下に示す。

[化8]



C環はより好ましくは、以下に示す環である。

[化9]



C環が縮合環である例としては、上記単環に1～4個の5～8員の芳香族炭素環(5～8員の芳香族炭素環)及び／又は他の5～8員の芳香族ヘテロ環(O原子、S原子、および／又はN原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香族複素環)が縮合したヘテロアリールを意味する。例えば、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、キノキサリン-2-イル、シンノリン-3-イル、キナゾリン-2-イル、キナゾリン-4-イル、キノリン-2-イル、フタラジン-1-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、プリン-2-イル、プリン-6-イル、プリン-8-イル、プテリジン-2-イル、プテリジン-4-イル、プテリジン-6-イル、プテリジン-7-イル、カルバゾール-1-イル、フェナントリジン-6-イル、インドール-2-イル、イソインドール-1-イル等が挙げられる。

上記C環が置換されている場合、置換基としてより好ましくは、水素、置換されていてもよい低級アルキル(置換基の例:ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、ハロゲン)、置換されていてもよいアリール(例:フェニル、4-フルオロフェニル)、置換されていてもよいアラルキル(例:ベンジル、4-フルオロベンジル)、置換されていてもよいアリールオキシ(例:フェニルオキシ、4-フルオロフェニルオキシ)、置換されていてもよいアラルキルオキシ(例:ベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ)、複素環基(例:モルホリノ)、置換されていてもよいアミノ(置換基の例:低級アルキル(例:メチル、エチル)、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルコキシ(例:メトキシ、エトキシ))、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルカルボニル(例:アセチル)、低級アルコキシカ

ルボニル(例:メトキシカルボニル)、置換されていてもよいカルバモイル(置換基の例:低級アルキル) が例示される。さらに好ましくは、後記のR^{7a}およびR^{7b}即ち、(1)水素 (2)メチル (3)エチル (4)n-プロピル (5)イソプロピル (6)2-ヒドロキシエチル (7)2-メトキシエチル (8)フェニル (9)ベンジル (10)モルホリン (11)1,1-ジメチルヒドラジン (12)O-メチルヒドロキシルアミン (13)ハロゲン(F, Cl, Br, I) (14)ヒドロキシ (15)アセチル (16)メトキシカルボニル (17)カルバモイル (18) 4-フルオロベンジル (19) 4-フルオロフェニルオキシ (20)4-フルオロベンジルオキシ等が例示される。これらの置換基は、同一または異なって、C環上に1～3個、好ましくは1～2個、置換し得る。

C環はより好ましくは、後記実施例に記載のR^A-4～R^A-11で示される基である。

[0007] R^1は、水素または低級アルキルであり、好ましくは水素または炭素数1～3個の低級アルキル(例:メチル)であり、特に好ましくは水素である。

Xは、単結合、O、S、SO、SO_2および NHから選択されるヘテロ原子基(以下、Mで表わすこともある)、または該ヘテロ原子基が介在していてもよい低級アルキレンもしくは低級アルケニレンである。ここで「介在」とは、該ヘテロ原子基が、1)アルキレンもしくはアルケニレンを構成する炭素原子間に存在する場合、2)Xに隣接するカルバモイル基のN原子と結合する場合、および／または3)Xに隣接するR^2と結合する場合を意味する。また該ヘテロ原子基(M)は、同一または異なる、1個またはそれ以上の基であってよい。例えば、低級アルキレンにヘテロ原子基が介在する場合として、$-M-CH_2-$、$-CH_2-M-CH_2-$、$-CH_2-M-$、$-CH_2-M-M-CH_2-$などが例示される。Xは好ましくは、1～3個の原子が連結してなるスペーサーである。Xはより好ましくはヘテロ原子基が介在してもよい、低級アルキレンもしくは低級アルケニレン、またはOであり、さらに好ましくは炭素数1～3個の低級アルキレンまたは炭素数2～3個の低級アルケニレン、またはOであり、特に好ましくはメチレンまたはOである。

R^2は、上記置換基群Aから選択される基であり、好ましくは置換されていてもよいアリールである。アリールは好ましくはフェニルである。アリール上の置換基として好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、シアノ、カルボキシ、ホルミル、オキソ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、カルバモイル、および

低級アルキルカルバモイルからなる群から選択される、同一または異なる1～3個、好ましくは1～2個の置換基が例示され、より好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、低級アルキル、および低級アルコキシから選択され、特に好ましくはハロゲン(例:F)である。アリール上の置換基の位置は好ましくは4位である。R^2はより好ましくは、ハロゲンで置換されていてもよいフェニル、さらに好ましくはフェニルまたは少なくともハロゲンで置換されたフェニルである。特に好ましくは4－ハロゲノフェニル(例:4－F－フェニル)である。

R^3としては、化合物(I)の薬理活性に悪影響を及ぼさないものであれば種々の置換基であり得、例えば、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルキルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよい複素環式基、または置換されていてもよい複素環低級アルキルである。「置換されていてもよい」の置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、シアノ、カルボキシ、ホルミル、オキソ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、アリール、複素環基、低級アルキルカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシなどが例示される。R^3は好ましくは、水素または低級アルキル(例:メチル)であり、より好ましくは水素である。

[0008] 化合物(I)はより好ましくは、以下の態様を含む。

(1)Yは、NR^4(R^4は水素、置換されていてもよい低級アルキル(例:メチル)、置換されていてもよいアリール(例:フェニル)、置換されていてもよいアラルキル(例:ベンジル))またはO、好ましくはNR^4(R^4は水素、低級アルキル(例:メチル)、フェニルまたはベンジル)またはO、より好ましくはNHであり; R^Aは、式:－COR^5(R^5は置換基群Aから選択される基)で示される基であり;R^1は、水素または低級アルキル(例:メチル)、好ましくは水素であり、Xは、単結合、O、S、SO、SO_2およびNHから選択されるヘテロ原子基、または該ヘテロ原子基が介在していてもよい低級アルキレンもしくは

低級アルケニレン、好ましくは該ヘテロ原子基が介在していてもよい低級アルキレンもしくは低級アルケニレンまたはO、より好ましくは該ヘテロ原子基が介在していてもよいC1～C3アルキレンまたはC2～C3アルケニレンまたはO、特に好ましくはメチレンであり;R^2は置換されていてもよいアリール、好ましくは置換されていてもよいフェニル、より好ましくはハロゲンで置換されていてもよいフェニルである場合。

この場合、R^5は好ましくは、低級アルコキシ(例:メトキシ、エトキシ)、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ(例:メチルアミノ、ジメチルアミノ)、ヒドロキシであり、より好ましくは低級アルコキシである。また別の態様において、R^5は好ましくはホルミル、カルボキシ、置換されていてもよい低級アルカノイル、置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい複素環カルボニル(例:前記C環)、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル、および置換されていてもよいアリールカルボニルである。

R^3は好ましくは水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルであり、より好ましくは水素である。

(2)Yは、NR^4(R^4は水素、置換されていてもよい低級アルキル(例:メチル)、置換されていてもよいアリール(例:フェニル))、置換されていてもよいアラルキル(例:ベンジル))またはO、好ましくはNR^4(R^4は水素、低級アルキル(例:メチル)、フェニルまたはベンジル)またはO、より好ましくはNHであり; R^Aは、前記2)で示される含窒素芳香族複素環基(C環)であり;R^1は、水素または低級アルキル(例:メチル)、好ましくは水素であり、Xは、単結合、O、S、SO、SO_2およびNHから選択されるヘテロ原子基、または該ヘテロ原子基が介在していてもよい低級アルキレンもしくは低級アルケニレン、好ましくは該ヘテロ原子基が介在していてもよい低級アルキレンもしくは低級アルケニレンまたはO、より好ましくは該ヘテロ原子基が介在していてもよいC1～C3アルキレンまたはC2～C3アルケニレンまたはO、特に好ましくはメチレンであり;R^2は置換されていてもよいアリール、好ましくは置換されていてもよいフェニル、より好ましくはハロゲンで置換されていてもよいフェニルである場合。

この場合、R^3は好ましくは水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルであり、より好ましくは水素である。

(3)Yは、O、S、SOまたはSO_2、好ましくはOであり; R^Aは、式:－COR^5(R^5は置換基群Aから選択される基)で示される基であり;R^1は、水素または低級アルキル(例:メチル)、好ましくは水素であり、Xは、単結合、O、S、SO、SO_2およびNHから選択されるヘテロ原子基、または該ヘテロ原子基が介在していてもよい低級アルキレンもしくは低級アルケニレン、好ましくは該ヘテロ原子基が介在していてもよい低級アルキレンもしくは低級アルケニレンまたはO、より好ましくは該ヘテロ原子基が介在していてもよいC1～C3アルキレンまたはC2～C3アルケニレンまたはO、特に好ましくはメチレンであり;R^2は置換されていてもよいアリール、好ましくは置換されていてもよいフェニル、より好ましくはハロゲンで置換されていてもよいフェニルである場合。

この場合、R^5は好ましくは、低級アルコキシ(例:メトキシ、エトキシ)、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ(例:メチルアミノ、ジメチルアミノ)、ヒドロキシであり、より好ましくは低級アルコキシである。R^3は好ましくは水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルであり、より好ましくは水素である。また別の態様において、R^5は好ましくはホルミル、カルボキシ、置換されていてもよい低級アルカノイル、置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい複素環カルボニル(例:前記C環)、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル、および置換されていてもよいアリールカルボニルである。

(4)Yは、O、S、SOまたはSO_2、好ましくはOであり; R^Aは、前記2)で示される含窒素芳香族複素環基(C環)であり;R^1は、水素または低級アルキル、好ましくは水素であり、Xは、単結合、O、S、SO、SO_2およびNHから選択されるヘテロ原子基、または該ヘテロ原子基が介在していてもよい低級アルキレンもしくは低級アルケニレン、好ましくは該ヘテロ原子基が介在していてもよい低級アルキレンもしくは低級アルケニレンまたはO、より好ましくは該ヘテロ原子基が介在していてもよいC1～C3アルキレンまたはC2～C3アルケニレンまたはO、特に好ましくはメチレンであり;R^2は置換されていてもよいアリール、好ましくは置換されていてもよいフェニル、より好ましくはハロゲンで置換されていてもよいフェニルである場合。

この場合、R^3は好ましくは水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルであり、より好ましくは水素である。

(5)Yは、NR^4(R^4は水素、置換されていてもよい低級アルキル(例:メチル)、置換されていてもよいアリール(例:フェニル))、置換されていてもよいアラルキル(例:ベンジル))OまたはS; R^Aは、前記2)で示される含窒素芳香族複素環基(C環、好ましくは、各置換されていてもよい、C-3, C-5, C-7, C-11, C-12, C-17, C-22であり、より好ましくはR^A-4, R^A-5, R^A-6, R^A-7, R^A-8, R^A-10, R^A-11);R^1は、水素または低級アルキル、好ましくは水素であり、R^2-Xが水素、低級アルキル、置換された低級アルキル(置換基の例:ヒドロキシ、低級アルコキシ)、フェニル、アラルキル(例:ベンジル)、複素環式基(好ましくは、5～7員環)、1,1-ジメチルヒドラジン 、またはO-メチルヒドロキシルアミンである場合。

この場合、R^3は好ましくは水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルであり、より好ましくは水素である。

(6)Yは、NR^4(R^4は水素、置換されていてもよい低級アルキル(例:メチル)、置換されていてもよいアリール(例:フェニル))、置換されていてもよいアラルキル(例:ベンジル))、OまたはS; R^Aは、$-COR^5$(R^5は、置換されていてもよいアミノ(置換基の例:アラルキル(例:ベンジル)、置換アラルキル(例:4－F－ベンジル))、置換されていてもよいアラルキルオキシ(例:ベンジルオキシ、4－F－ベンジルオキシ));R^1は、水素または低級アルキル、好ましくは水素であり、R^2-Xが水素、低級アルキル、置換された低級アルキル(置換基の例:ヒドロキシ、低級アルコキシ)、フェニル、アラルキル(例:ベンジル)、複素環式基(好ましくは、5～7員環)、1,1-ジメチルヒドラジン 、またはO-メチルヒドロキシルアミンである場合。

この場合、R^3は好ましくは水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルであり、より好ましくは水素である。

[0009] 化合物(I)は、その化学構造として少なくとも以下の特徴を有する。

(1)主骨格であるヘテロ環上に、オキソ(=O)、ヒドロキシ(OH)およびR^Aが隣接して結合し、かつR^Aは該ヘテロ環に結合する炭素原子の隣接部位にヘテロ原子(OまたはN)を有する。

(2)主骨格であるヘテロ環上のオキソの隣接部位に、置換されたカルバモイル基(－$CONR^1XR^2$)を有する。R^2は上記置換基群Aから選択される基、好ましくは、置換さ

れていてもよいアリールである。

このような構造を有することにより、HIVを含むウイルスに対して、非常に強いインテグラーゼ阻害作用および／または細胞増殖阻害活性を示す。

本発明は、化合物(I)の製薬上許容される塩及びそれらの溶媒和物も提供する。本発明化合物の理論上可能なすべての互変異性体、幾何異性体等も、本発明の範囲内である。

本発明化合物の製薬上許容される塩としては、塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩;カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩;アンモニウム塩;トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ブロカイン塩、メグルミン塩、ジエタノールアミン塩またはエチレンジアミン塩等の脂肪族アミン塩;N,N−ジベンジルエチレンジアミン、ベネタミン塩等のアラルキルアミン塩;ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩;テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩;アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩;酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマール酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩;メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p−トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩;アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。

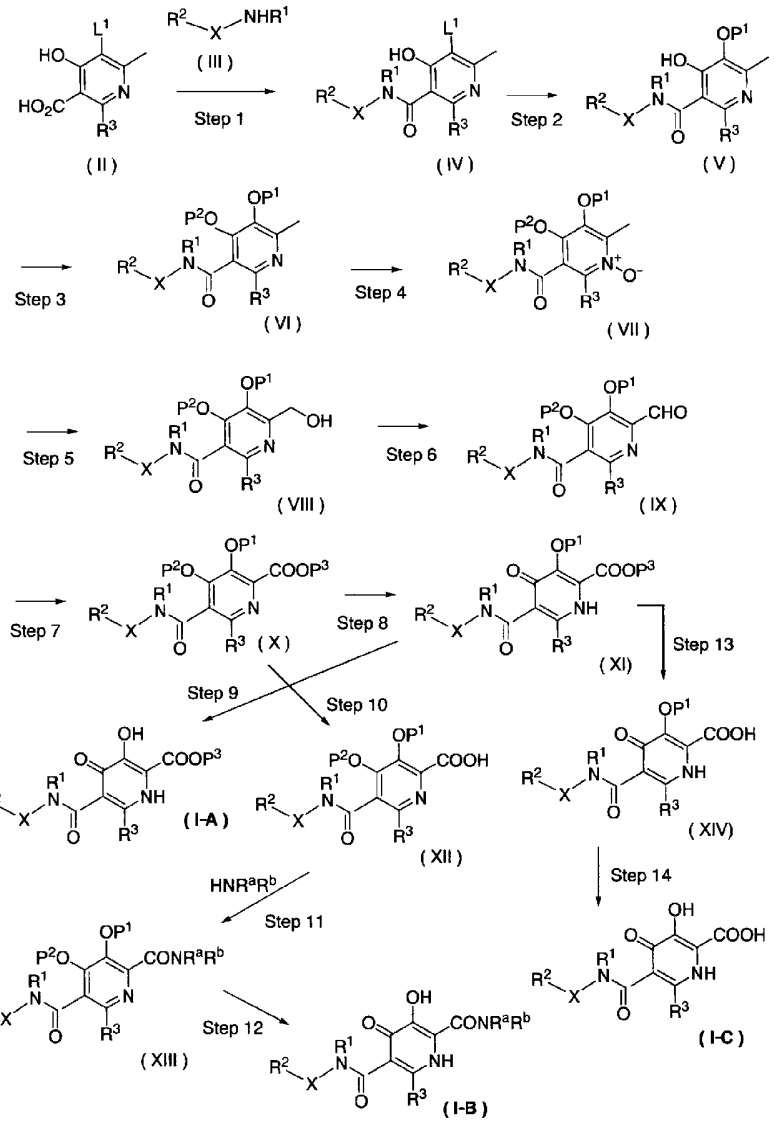
本発明化合物の溶媒和物としては、アルコール和物や水和物等が挙げられる。

[0010] 本発明化合物の一般的製法を以下に例示する。

(製法1)

Y＝NH、R^A＝－COR^5である場合(化合物I−A, I−B, I−C)

[化10]



(式中、L^1は脱離基(例;ハロゲン);P^1、P^2はヒドロキシ保護基;P^3はカルボキシ保護基(例:低級アルキル);R^a、R^bは水素またはアミノ基上の置換基)

ヒドロキシ保護基(P^1、P^2)としては、例えば、アシル(例:アセチル、ピバロイル、ベンゾイル)、アラルキル(例:ベンジル)、低級アルキル(例:メチル)、アルコキシアルキル(例:メトキシメチル、メトキシエチル)、低級アルキルスルホニル(例:メタンスルホニル)、アリールスルホニル(例:ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル)、アルコキシカルボニル(例:メトキシカルボニル)等が挙げられる。

カルボキシ保護基(P^3)としては、低級アルキル(例;メチル、エチル)、アラルキル(例:ベンジル)が例示される。

[0011] (第1工程)

本工程は、化合物(II)と化合物(III)を縮合させて化合物(IV)を製造する反応である。反応は、一般に行われるカルボン酸のアミド化反応の条件に準じて行えばよい。化合物(II)はそのまま反応させてもよいが、対応する酸クロリドや活性エステルに変換してから反応させてもよい。好ましくは縮合剤の存在下、適当な溶媒中で行う。

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、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等を使用することができる。必要ならば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールやN-ヒドロキシスクシンイミド等の試薬、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの塩基を添加することもできる。

反応温度としては、0～150℃、好ましくは室温から70℃である。

反応溶媒としては、広く非プロトン性溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド(DMF)、塩化メチレン、クロロホルム等が好ましい。

反応時間は、数分～数十時間、好ましくは9～17時間である。

(第2工程)

本工程は、化合物(IV)に保護ヒドロキシ基(OP^1)を導入して化合物(V)を製造する反応である。反応は、一般に行われるアルコキシ化反応等の条件に準じて行えばよい。

例えば、化合物(IV)に金属アルコキサイド(例:Me ONa)を反応させることにより、P^1＝メチルである化合物(V)を合成できる。

反応温度としては、0～200℃、好ましくは80から120℃である。

反応溶媒としては、アルコール、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)が例示される。

反応時間は、数分～数十時間、好ましくは2～4時間である。

(第3工程)

本工程は、化合物(V)のヒドロキシを保護して化合物(VI)を製造する反応である。反応は、一般に行われるヒドロキシの保護反応の条件に準じて行えばよい。例えばアルコールおよび各種ホスフィンと共に、アゾジカルボン酸ジイソプロピルやアゾジカルボン酸ジエチルを用いることによってP^2＝アルキルである化合物(VI)を合成できる.

反応温度としては、0～100℃、好ましくは0℃～室温である。

反応溶媒としては、THF、トルエン、ジクロロメタン等が例示される。

反応時間は、数分～数十時間、好ましくは1～3時間である。

(第4工程)

本工程は、化合物(VI)のN原子を酸化して化合物(VII)を製造する反応である。反応は、一般に行われる酸化剤を用いる酸化反応の条件に準じて行えばよい。

反応温度としては、0～100℃、好ましくは氷冷下から室温である。

反応溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン，酢酸等が例示される。

酸化剤としては、メタクロロ過安息香酸、過酸化水素等が例示される。

反応時間は、数分～数十時間、好ましくは1～5である。

(第5工程)

本工程は、化合物(VII)のメチル基をヒドロキシ化する反応である。好ましくは、無水酢酸と反応させてアセトキシ化(反応温度:0～150℃、好ましくは室温から100℃)した後、加水分解(例:塩基(例:水酸化アルカリ金属)で処理)すればよい。

反応時間は、数分～数十時間、好ましくはアセトキシ化に0.5～2時間、加水分解に0.5～1時間である。

(第6工程)

本工程は、化合物(VIII)のヒドロキシを酸化して化合物(IX)を合成する反応である。

反応温度としては、0～150℃、好ましくは室温から70℃である。

反応溶媒としては、クロロホルム等が例示される。

酸化剤としては、ジメチルスルホキサイド等が例示される。

反応時間は、数分～数十時間、好ましくは0.1～1時間である。

(第7工程)

本工程は、化合物(IX)のホルミルを酸化して化合物(X)を合成する反応である。

反応温度としては、0～150℃、好ましくは氷冷下～室温である。

反応溶媒としては、アルコール等が例示される。

酸化剤としては、水酸化カリウムとヨウ素が例示される。

反応時間は、数分～数十時間、好ましくは0.5～3時間である。

(第8工程)

本工程は、化合物(X)のOP^2部分を脱保護して化合物(XI)を合成する反応である。反応は、一般に行われるヒドロキシ保護基の脱保護反応の条件に準じて行えばよい。

反応温度としては、0～150℃、好ましくは氷冷下～室温である。

反応溶媒としては、アセトニトリル、塩化メチレン、テトラヒドロフラン(THF)等が例示される。

反応時間は、数分～数十時間、好ましくは1～3時間である。

(第9工程)

本工程は、化合物(XI)のOP^1部分を脱保護して本発明化合物(I-A)を合成する反応である。反応は、好ましくはルイス酸(例:塩化アルミニウム)で処理すればよい。

反応温度としては、0～150℃、好ましくは10～50℃である。

反応溶媒としては、塩化メチレン、THF等が例示される。

反応時間は、数分～数十時間、好ましくは1～3時間である。

(第10工程)

本工程は、化合物(X)のエステル部分($COOP^3$)を脱保護してカルボン酸(XII)を合成する反応である。好ましくはアルカリ(例:NaOH)で加水分解すればよい。

反応温度としては、0～150℃、好ましくは10～50℃である。

反応溶媒としては、メタノール、水等が例示される。

反応時間は、数分～数十時間、好ましくは数分～2時間である。

カルボン酸(XII)は、種々の誘導体(例;アミド)に変換可能である。

(第11工程)

本工程は、化合物(XII)に各種アミンを反応させて化合物(XIII)を合成する反応である。反応は、一般に行われるカルボン酸のアミド化反応の条件に準じて行えばよく、例えば第1工程と同様に反応させればよい。

反応温度としては、0～150℃、好ましくは室温から70℃である。

反応溶媒としては、広く非プロトン性溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド（DMF）、塩化メチレン、クロロホルム等が好ましい。

反応時間は、数分～数十時間、好ましくは数分～3時間である。

得られた化合物（XIII）のアミド部分をさらに化学修飾（例：N－アルキル化）してもよい。

（第12工程）

本工程は、化合物（XIII）のOP^1およびOP^2部分を脱保護して、本発明化合物（I－B）を合成する反応である。反応は、一般に行われるヒドロキシ保護基の脱保護反応の条件に準じて行えばよい。

例えばピリジン塩酸塩を用いる場合、反応温度としては、0～200℃、好ましくは150～180度である。

反応時間は、数分～数十時間、好ましくは1～5分である。

（第13工程）

本工程は、化合物（XI）のエステル部分（$COOP^3$）を脱保護してカルボン酸（XIV）を合成する反応である。好ましくはアルカリ（例：LiOH）で加水分解すればよい。

反応温度としては、0～150℃、好ましくは10～50℃である。

反応溶媒としては、メタノール、水等が例示される。

反応時間は、数分～数十時間、好ましくは数分～3時間である。

（第14工程）

本工程は、化合物（XIV）のOP^1部分を脱保護して本発明化合物（I-C）を合成する反応である。反応は、好ましくはルイス酸（例：三臭化ホウ素）で処理すればよい。

反応温度としては、0～150℃、好ましくは氷冷下～室温である。

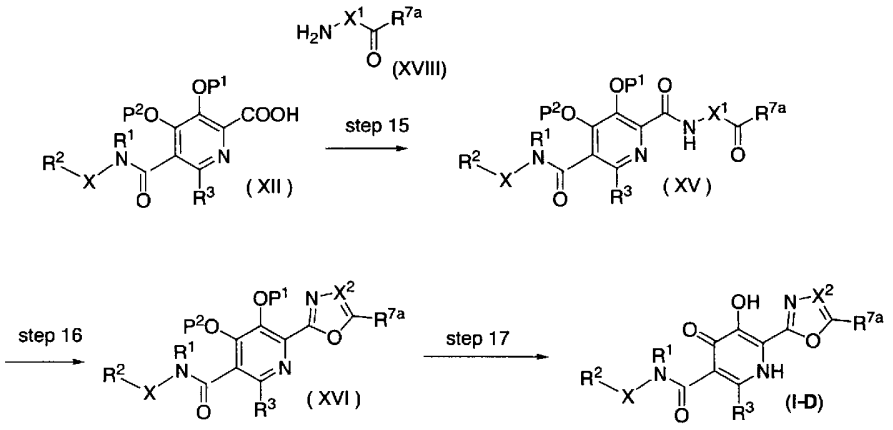
反応溶媒としては、ジクロロメタン等が例示される。

反応時間は、数分～数十時間、好ましくは数分～5時間である。

[0012] （製法2）

Y＝NH、R^A＝C環で示される複素環基である場合（化合物I-D）

[化11]



(式中X^1はNHまたはCHR7^b;X^2はNまたはCR7^b;7^{a}および7^{b}は、複素環上の置換基;その他の記号は前記と同意義)

(第15工程)

本工程は、化合物(XII)と化合物(XVIII)を縮合させて化合物(XV)を製造する反応である。反応は、一般に行われるカルボン酸のアミド化反応の条件に準じて行えばよい。化合物(XII)はそのまま反応させてもよいが、対応する酸クロリドや活性エステルに変換してから反応させてもよい。好ましくは縮合剤の存在下、適当な溶媒中で行う。

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、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等を使用することができる。必要ならば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールやN-ヒドロキシスクシンイミド等の試薬、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの塩基を添加することもできる。

反応温度としては、0～150℃、好ましくは室温から70℃である。

反応溶媒としては、広く非プロトン性溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド(DMF)、塩化メチレン、クロロホルム等が好ましい。

反応時間は、数分～数十時間、好ましくは9～17時間である。

(第16工程)

本工程は、化合物(XV)から脱水環化反応を行なって化合物(XVI)を製造する反応である。反応は一般に行なわれる脱水反応の条件に準じて行なえばよい。たとえ

ば化合物(XV)にオキシ塩化りん等を反応させることにより、化合物(XVI)を合成できる。

反応温度としては、0～150℃、好ましくは室温から100℃である。

反応溶媒としては、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム等が好ましい。

反応時間は、数分～数十時間、好ましくは1～3時間である。

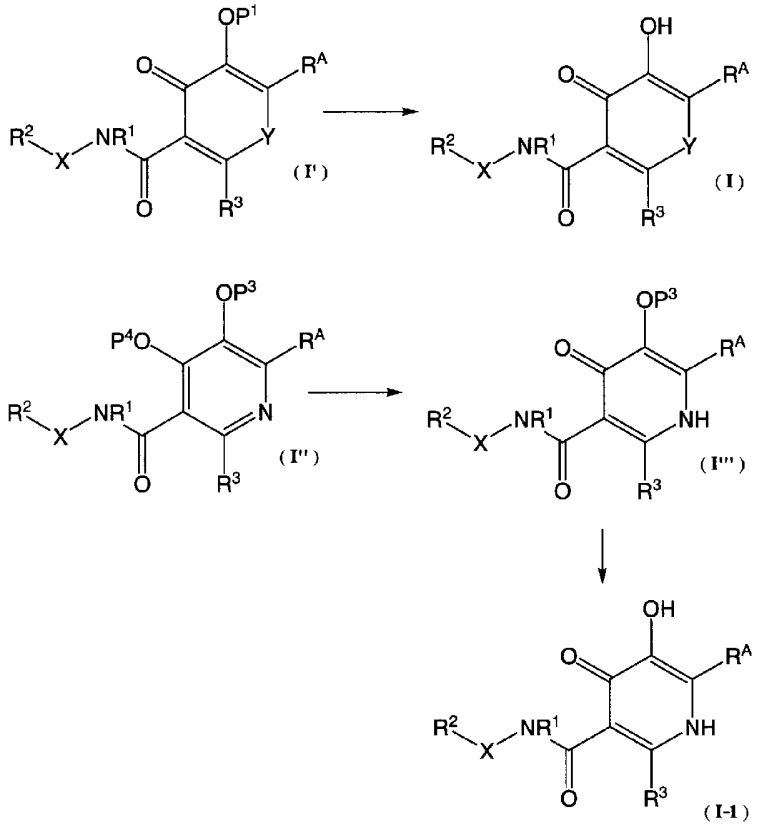
(第17工程)

本工程は、化合物(XVI)のOP^1およびOP^2部分を脱保護して、本発明化合物(I－D)を合成する反応である。第12工程に準じて行なえばよい.

[0013] なお上記で得られた本発明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_2)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。

本発明はさらに、化合物(I)の合成中間体として化合物(I')、(I'')または(I''')を提供する。これらの化合物を、前記製法1や2における脱保護反応の条件に準じて脱保護することにより化合物(I)が得られる。

[化36]



(式中、P^1はヒドロキシ保護基;P^3は水素またはヒドロキシ保護基;P^4はヒドロキシ保護基;その他の記号は前記と同意義)

化合物(I')、(I'')または(I''')の好ましい態様について以下に説明する。

上記の各ヒドロキシ保護基は好ましくは、低級アルキル(例:メチル、エチル)やアラルキル(例:ベンジル)である。

R^1は好ましくは、水素または低級アルキル、特に好ましくは水素である。

Xは好ましくは低級アルキレン、より好ましくはC1～C3低級アルキレン、特に好ましくはメチレンである。

R^2は好ましくは、置換されていてもよいフェニル、より好ましくはフェニルまたは少なくともハロゲンで置換されたフェニル(例:4－F－フェニル)である。

R^3は好ましくは、水素である。

R^Aは好ましくは、式:－COR^5(R^5は、前記置換基群Aから選択される基)で示される基である。より好ましくは、R^5は水素、ヒドロキシ、または低級アルキルである。

Yは好ましくはNR^4(R^4は好ましくは、水素または置換されていてもよい低級アルキルである)。R^4の置換されていてもよい低級アルキルにおける置換基は、好ましくは、－$CH=CH_2$、－CHO等である。R^4はより好ましくは、水素、－$CH_2CH=CH_2$、－CH_2CHO等である。

化合物(I')および(I''')の態様は、前記化合物(XI)、(XIV)を含む。

化合物(I'')の態様は、前記化合物(X)、(XII)、(XIII)、(XV)、(XVI)を含む。

本発明化合物は、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。よって本発明化合物は、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、予防又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。

また、本発明化合物は、逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害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。特に現在、インテグラーゼ阻害剤は上市されておらず、本発明化合物と逆転写酵

素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせて併用療法に用いることは有用である。

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、本発明化合物は、遺伝子治療の分野において、HIVやMLVをもとにし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、本発明化合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。

本発明化合物は、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；又はシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明化合物は、水性又は油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。なお、抗HIV薬としては、特に経口剤が好ましい。本発明の製剤は、治療有効量の本発明化合物を製薬上許容される担体又は希釈剤とともに組み合わせる（例えば混合する）ことによって製造される。

本発明化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態および疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人1日あたり約0．05mg～3000mg、好ましくは、約0．1mg～1000mgを、要すれば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人1日あたり約0．01mg～1000mg、好ましくは、約0．05mg～500mgを投与する。

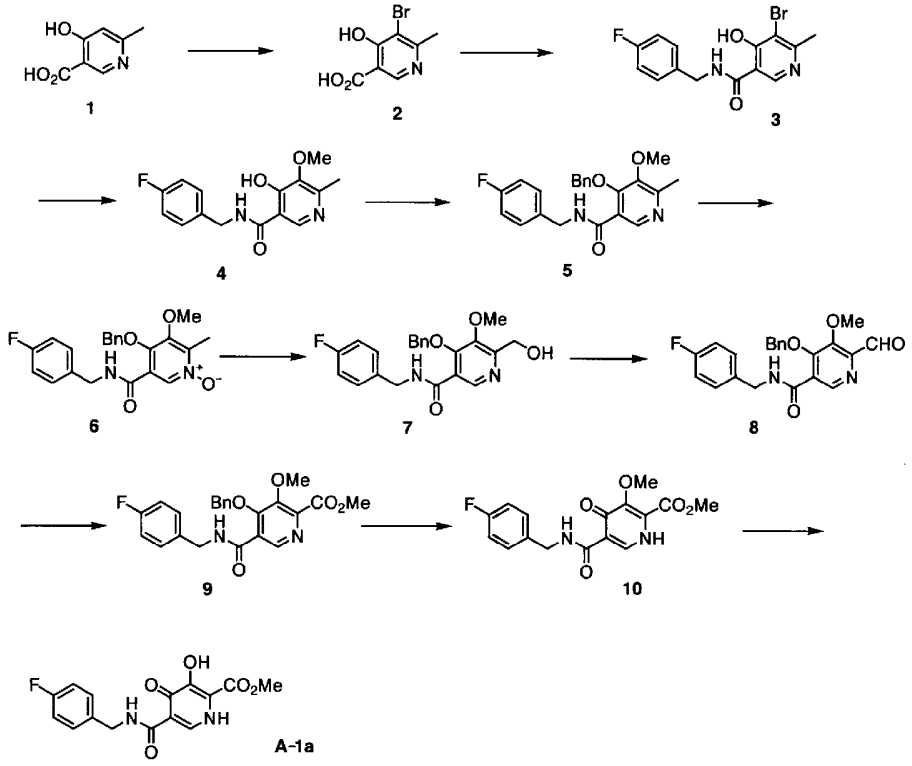
実施例

[0014] （略号）

Me＝メチル；Bn＝ベンジル

実施例A-1

[化12]



A-1a. 5-(4-フルオロベンジルカルバモイル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸メチル

1)4-ヒドロキシ-6-メチルニコチン酸1(95.6g、0.625 mol)を酢酸(950ml)と水(190ml)に溶かし、臭素(39ml、0.750mol)を15分間かけて加えた. 溶液を60℃で5時間撹拌した後、溶媒を減圧下留去し、メタノール(200ml)を加え結晶を濾取した. 溶液を減圧下留去し、残渣に再度メタノールを加え結晶を濾取した. 合わせて142.2g(98%)の5-ブロモ-4-ヒドロキシ-6-メチルニコチン酸2を無色結晶として得た.

NMR(DMSO-d_6) δ : 2.53(3H, s), 8.56(1H, s), 13.45(1H, br s), 14.80(1H, br s).

2)上記化合物2(138g、0.596mol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドハイドロクロライド(148g、0.775mol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(100g、0.656mol)をジメチルホルムアミド(970ml)に溶解し、4-フルオロベンジルアミン(79ml、0.715mol)を加えた. 反応液を室温で9時間撹拌した後、水(2l)を加え結晶を濾取し、エーテルで洗浄した. 5-ブロモ-N-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-6-メチルニコチンアミド3(156g、77%)を無色結晶として得た.

NMR(DMSO-d_6) δ : 2.47(3H, s), 4.50(2H, d, J=5.9Hz), 7.12-7.20(m, 2H), 7.32-7.39

(m, 2H), 8.38(1H, s), 10.50(1H, t, J=5.9Hz), 12.72(1H, br s).

3) 上記化合物3 (75.2g、222mmol) およびヨウ化銅(I) (21.1g、111mmol) をジメチルホルムアミド(750ml)に溶解し、28%ナトリウムメトキサイド-メタノール溶液(216ml、888mmol)を加え、105℃で100分間撹拌した. 冷却後、氷水(800ml)を加え、不要物を濾去した. 溶液に2M塩酸(443ml)を加え、結晶を濾取した. N-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-5-メトキシ-6-メチルニコチンアミド4 (56.0g、87%) を無色結晶として得た.

NMR(DMSO-d_6) δ : 2.26(3H, s), 3.74(3H, s), 4.49(2H, d, J=6.0Hz), 7.10-7.19(2H, m), 7.30-7.38(2H, m), 8.24(1H, s), 10.68(1H, t, J=6.0Hz), 12.21(1H, br s).

4) 上記化合物4(100g、344mmol)、ベンジルアルコール(46ml、447mmol)、およびトリブチルホスフィン (128ml、516mmol) のテトラヒドロフラン (1.0l) 溶液に、氷冷下、40%アゾジカルボン酸ジイソプロピル-トルエン溶液(280ml、516mmol)を30分間かけて加えた. 氷冷下30分撹拌した後に室温に昇温しさらに2時間撹拌した. 減圧下溶媒を留去し、残渣にトルエン(100ml)およびヘキサン(2l)を加え、析出した結晶を濾去した. 溶媒を減圧下留去し、残渣にジエチルエーテル(200ml)およびヘキサン(2l)を加え、析出した結晶を濾去した. 減圧下溶媒を濾去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製した. 4-ベンジロキシ-N-(4-フルオロベンジル)-5-メトキシ-6-メチルニコチンアミド5 (68.5g、52%) を無色結晶として得た.

NMR($CDCl_3$) δ : 2.58(3H, s), 3.86(3H, s), 4.40(2H, d, J=5.7Hz), 5.21(2H, s), 6.91-7.00(2H, m), 7.08-7.14(2H, m), 7.19-7.27(2H, m), 7.32-7.40(3H, m), 7.87(1H, br s), 8.97(1H, s).

5) 上記化合物5 (67.5g、177mmol) のクロロホルム(350ml)溶液に、氷冷下、メタクロロ過安息香酸(65%)(49.5g、186mmol)のクロロホルム(350ml)溶液を30分かけて加えた. 氷冷下45分撹拌した後に、室温に昇温し75分間撹拌した. 反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した. 有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を減圧下留去し、残渣にジエチルエーテル(200ml)を加え、析出した結晶 (47.8g) を濾取した. 溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(トルエン / アセトン) にて精製し、2.65gの結晶を得た. 合わせて50.5g(72%)の4-ベンジロキシ-N-(4-フルオロベンジル)-5-メトキシ-6-メチル-1-オキシニコチンアミ

ド6を無色結晶として得た.

NMR($CDCl_3$) δ : 2.55(3H, s), 3.90(3H, s), 4.40(2H, d, J=5.7Hz), 5.16(2H, s), 6.93-6.70(2H, s), 6.90-7.19(5H, m), 7.30-7.38(2H, m), 7.94(1H, br s), 8.81(1H, s).

6) 上記化合物6(49.4g、125mmol)を無水酢酸(350ml)に溶解し、80℃で30分撹拌した. 溶媒を減圧下留去した後、メタノール(500ml)に溶解し、氷冷下28%ナトリウムメトキサイド-メタノール溶液(7.5ml、31.3mmol)を加え、室温で1時間撹拌した. 反応液にアンバーライト(登録商標)IR-120Bを、溶液が中性になるまで加えた後、固形物を濾去した. 溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン / 酢酸エチル)にて精製した. 4-ベンジロキシ-N-(4-フルオロベンジル)-6-ヒドロキシメチル-5-メトキシニコチンアミド7(25.4g、51%)を無色結晶として得た.

NMR($CDCl_3$) δ : 3.42(1H, br s), 3.89(3H, s), 4.41(2H, d, J=5.7Hz), 4.83(2H, s), 5.23(2H, s), 6.92-6.99(2H, m), 7.09-7.14(2H, m), 7.19-7.23(2H, m), 7.28-7.37(3H, m), 7.85(1H, br s), 9.03(1H, s).

7) 上記化合物7(25.0g、63.1mmol)、ジメチルスルホキサイド(44.8ml、631mmol)、およびトリエチルアミン(44.3ml、378mmol)のクロロホルム(250ml)溶液に、氷冷下、三酸化硫黄ピリジン錯体(50.2g、315mmol)を加え、室温で20分間撹拌した. 反応液に水を加え、減圧下クロロホルムを留去し、残渣を酢酸エチルで抽出した. 抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を減圧下留去し、残渣にジエチルエーテルを加え、結晶(17.7g)を濾取した. 溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製し、3.16gの結晶を得た. 合わせて20.9g(84%)の、4-ベンジロキシ-N-(4-フルオロベンジル)-6-ホルミル-5-メトキシニコチンアミド8を無色結晶として得た.

NMR($CDCl_3$) δ : 4.02(3H, s), 4.41(2H, d, J=5.7Hz), 5.30(2H, s), 6.93-6.70(2H, m), 7.09-7.15(2H, m), 7.20-7.27(2H, m), 7.31-7.40(3H, m), 7.83(1H, br s), 9.20(1H, s), 10.26(1H, s).

8) 上記化合物8(300mg、0.761mmol)のメタノール(1ml)溶液に、氷冷下、水酸化カリウム(111mg、1.99mmol)のメタノール(1ml)溶液を加えた後、さらにヨウ素(251mg、1.00mmol)のメタノール(4ml)溶液を加え、同温度で1時間撹拌した. 反応液に5%亜

硫酸水素ナトリウム水溶液および水を加え、析出した結晶を濾取した. 4-ベンジロキシ-5-(4-フルオロベンジルカルバモイル)-3-メトキシピリジン-2-カルボン酸メチル9(275 mg、85%)を無色結晶としてえた.

NMR($CDCl_3$) δ : 3.99(3H, s), 4.02(3H, s), 7.40(2H, d, J=5.7Hz), 5.26(2H, s), 6.92-6.99(2H, m), 7.10-7.15(2H, m), 7.19-7.23(2H, m), 7.25-7.39(3H, m), 7.81(1H, br s), 9.09(1H, s).

9)ヨウ化ナトリウム(5.51g、36.8mmol)のアセトニトリル(50ml)懸濁液に、クロロトリメチルシラン(4.66ml、36.8mmol)を加え室温で10分間撹拌した. この溶液に、氷冷下、の上記化合物9(2.60g、6.13mmol)を加えた後、同温度で20分間撹拌した. 反応液に5%亜硫酸水素ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した. 抽出液を、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 減圧下溶媒を留去し、得られた固形物を再結晶(アセトン-ジイソプロピルエーテル)、5-(4-フルオロベンジルカルバモイル)-3-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸メチル10(1.73g、84%)を無色結晶として得た.

NMR($CDCl_3$) δ : 4.04(6H, s), 4.60(2H, d, J=6.0Hz), 6.96-7.03(2H, m), 7.29-7.35(2H, m), 8.63(1H, s), 9.68(1H, br s), 10.34(1H, br s).

10)上記化合物10(1.73g、5.17mmol)のジクロロメタン(150ml)溶液に塩化アルミニウム(6.97g、51.7mmol)を加え室温で2時間撹拌した. 反応液を氷を入れた2M塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した.抽出液を2M塩酸および水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 減圧下溶媒を留去し、得られた固形物を再結晶(テトラヒドロフラン-メタノール)し、化合物A-1a(919mg、56%)を無色結晶として得た.

融点:242-244℃

元素分析:$C_{15}H_{13}FN_2O_5$として

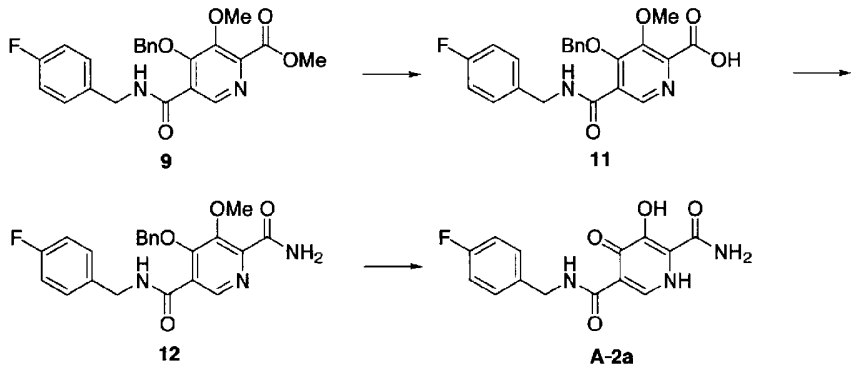
計算値 (%): C, 56.25; H, 4.09; F, 5.93; N, 8.75.

分析値 (%): C, 56.00; H, 4.03; F, 5.58; N, 8.69.

NMR(DMSO-d_6) δ : 3.91(3H, s), 4.52(2H, d, J=5.8Hz), 7.12-7.19(2H, m), 7.34-7.40(2H, m), 8.19-8.22(1H, m), 10,12(1H, br s), 10.20(1H, d, J=5.8Hz), 12.43(1H, br s).

[0015] 実施例A-2

[化13]



1)9(900mg、2.12 mmol)をメタノール(8ml)に溶かし、2N水酸化ナトリウム水溶液(4ml)を加えた. 溶液を室温で2時間撹拌した後、2M塩酸(3ml)を加え結晶を濾取した. 4-ベンジルオキシ-5-(4-フルオロ-ベンジルカルバモイル)-3-メトキシ-ピリジン-2-カルボン酸11(474mg、54%)を無色結晶として得た.

NMR($CDCl_3$) δ : 4.05(3H, s), 4.40(2H, d, J=5.6Hz), 5.36(2H, s), 6.94-7.01(2H, m), 7.08-7.12(2H, m), 7.21-7.24(2H, m), 7.29-7.41(3H, m), 7.87(1H, brs), 9.03(1H, s).

2)上記化合物11(155mg、0.378mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドハイドロクロライド(87mg、0.453mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(61mg、0.453mmol)をジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、室温で30分攪拌した. その後、塩化アンモニウム(40mg、0.756mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン(198ul、1.13mmol)を加えた. 反応液を室温で1時間撹拌した後、水を加え結晶を濾取し、エーテルで洗浄した. 4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-アミド 5-(4-フルオロ-ベンジルアミド) 12(127mg、82%)を無色結晶として得た.

3)上記化合物12(127mg、0.310mmol)に塩化ピリジニウム(1.27g)を加え、180℃で5分間加熱した. 冷却後、水を加え結晶を濾取し、エーテルで洗浄した. 3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-アミド 5-(4-フルオロ-ベンジルアミド) A-2a(88mg、93%)を肌色結晶として得た.

融点:300℃以上

元素分析:$C_{14}H_{12}FN_3O_4$として

計算値 (%): C, 55.08; H, 3.96; F, 6.22; N, 13.77.

分析値 (%): C, 54.82; H, 3.96; F, 5.75; N, 13.53; Cl, 0.79.

NMR(DMSO-d_6) δ : 4.53(2H, d, J=5.6Hz), 7.14-7.20(2H, m), 7.35-7.40(2H, m), 7.79(1H, s), 8.24(1H, d, J=7.0Hz), 8.33(1H, s), 10.33(1H, t, J=5.6Hz), 12.23(1H, d, J=7.0Hz).

同様の方法で、以下の化合物を合成した。

A-2b 3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 5-(4-フルオロ-ベンジルアミド) 2-メチルアミド

融点:300℃以上

元素分析:$C_{15}H_{14}FN_3O_4$として

計算値 (%): C, 56.43; H, 4.42; F, 5.95; N, 13.16.

分析値 (%): C, 56.18; H, 4.36; F, 5.63; N, 12.96.

NMR(DMSO-d_6) δ : 2.91(3H, d, J=4.7Hz), 4.53(2H, d, J=5.8Hz), 7.14-7.20(2H, m), 7.35-7.40(2H, m), 8.23-8.25(1H, m), 8.35(1H, d, J=5.0Hz), 10.35(1H, t, J=5.8Hz), 12.23(1H, d, J=6.3Hz).

A-2c 3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-ジメチルアミド 5-(4-フルオロ-ベンジルアミド)

融点:269-270℃

元素分析:$C_{16}H_{16}FN_3O_4$として

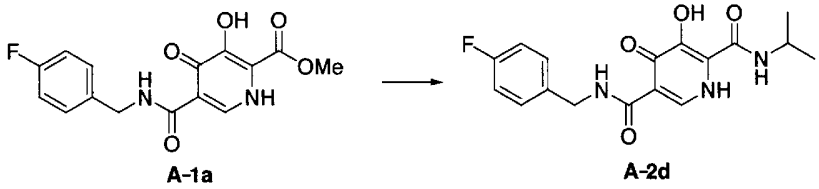
計算値 (%): C, 57.65; H, 4.84; F, 5.70; N, 12.61.

分析値 (%): C, 57.44; H, 4.79; F, 5.40; N, 12.41; Cl, 0.59.

NMR(DMSO-d_6) δ : 2.92(3H, s), 3.00(3H, s), 4.53(2H, d, J=5.8Hz), 7.13-7.19(2H, m), 7.34-7.39(2H, m), 8.19-8.21(1H, m), 9.63(1H, brs), 10.44(1H, t, J=5.8Hz), 12.60(1H, brs).

実施例A-2d

[化37]



1)A-1a(100mg、0.3 mmol)をメタノール(1ml)に溶かし、マイクロウェーブ反応装置にて140℃で15分間反応した. 室温まで冷却後、2N塩酸(3ml)を加えて攪拌し析出した結晶を濾取した. 3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 5-(4-フルオロ-ベンジルアミド) 2-イソプロピルアミドA-2d(93mg、86%)を無色結晶として得た.

融点:295-299℃

NMR(DMSO-d_6) δ : 1.21(6H, d, J=6.6Hz), 4.06-4.15(1H, m), 4.53(2H, d, J=5.8Hz), 7.13-7.21(2H, m), 7.35-7.40(2H, m), 8.16(1H, d, J=7.6Hz), 8.24(1H, d, J=7.0Hz), 10.33(1H, t, J=5.7Hz), 12.24(1H, d, J=5.5Hz).

同様の方法で、以下の化合物の合成を行った.

A-2e 3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 5-(4-フルオロ-ベンジルアミド) 2-[(2-メトキシ-エチル)-アミド]

融点:295-299℃

NMR(DMSO-d_6) δ : 3.28(3H, s), 3.39-3.62(4H, m), 4.52(2H, d, J=5.9Hz), 7.14-7.20(2H, m), 7.35-7.39(2H, m), 8.24(1H, d, J=7.2Hz), 8.46(1H, t, J=5.2Hz), 10.32(1H, t, J=5.8Hz), 12.23(1H, d, J=5.8Hz).

A-2f 3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 5-(4-フルオロ-ベンジルアミド) 2-[(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド]

融点:285-287℃

NMR(DMSO-d_6) δ : 3.44-3.61(4H, m), 4.53(2H, d, J=6.0Hz), 4.91(1H, s), 7.13-7.21(2H, m), 7.35-7.40(2H, m), 8.24(1H, s), 8.53(1H, s), 10.34(1H, t, J=5.7Hz), 12.23(1H, brs).

A-2g 3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 5-(4-フルオロ-ベンジルアミド) 2-[(チオフェン-2-イルメチル)-アミド]

融点:297-300℃

NMR(DMSO-d_6) δ : 4.53(2H, d, J=5.6Hz), 4.75(2H, d, J=5.8Hz), 6.96-6.99(1H, m), 7.06-7.07(1H, m), 7.14-7.21(2H, m), 7.35-7.44(3H, m), 8.24(1H, d, J=7.0Hz), 8.88 (1H, t, J=6.0Hz), 10.33(1H, t, J=5.7Hz), 12.32(1H, d, J=6.3Hz).

A-2h 3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 ビス-(4-フルオロ-ベンジルアミド)

融点:279-280℃

NMR(DMSO-d_6) δ : 4.53(2H, d, J=5.6Hz), 4.57(2H, d, J=6.0Hz), 7.14-7.20(4H, m), 7.36-7.42(4H, m), 8.24(1H, d, J=7.1Hz), 8.85(1H, t, J=6.4Hz), 10.34(1H, t, J=5.9Hz), 12.28(1H, d, J=7.0Hz).

A-2i 3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 5-(4-フルオロ-ベンジルアミド) 2-[(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-アミド]

NMR(DMSO-d_6) δ : 2.07-2.16(2H, m), 3.40(2H, q, J=6.6Hz), 4.26(2H, t, J=7.1Hz), 4.53(2H, d, J=5.6Hz), 7.14-7.22(2H, m), 7.34-7.40(2H, m), 7.70-7.71(1H, m), 7.83 -7.84(1H, m), 9.18(1H, s), 10.34(1H, t, J=5.8Hz), 12.29(1H, brs), 14.74(1H, brs).

A-2j 3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-シクロヘキシルアミド 5-(4-フルオロ-ベンジルアミド)

融点:290-293℃

NM R(DMSO-d_6) δ : 1.24-1.89(10H, m), 3.85-3.87(1H, m), 4.53(2H, d, J=5.6Hz), 7 .13-7.20(2H, m), 7.34-7.40(2H, m), 8.23-8.26(2H, m), 10.33(1H, t, J=5.6Hz), 12.2 4(1H, d, J=7.3Hz).

A-2k 3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 5-(4-フルオロ -ベンジルアミド) 2-{[3-(2-オキソ-ピロリジン-1 -イル)-プロピル]-アミド}

融点:248-252℃

NMR(DMSO-d_6) δ : 1.72(2H, t, J=6.9Hz), 1.93(2H, q, J=7.5Hz), 2.22(2H, t, J=8.0Hz), 3.22(2H, t, J=6.9Hz), 3.30-3.37(4H, m), 4.53(2H, d, J=5.6Hz), 7.14-7.20(2H, m), 7.35-7.40(2H, m), 8.23-8.25(1H, m), 8.49(1H, t, J=6.0Hz), 10.35(1H, t, J=5.8Hz) , 12.23(1H, d, J=7.3Hz).

A-2l 3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 5-(4-フルオロ-ベンジルアミド) 2-[(2-フェノキシ-エチル)-アミド]

融点:279-282℃

NMR(DMSO-d_6) δ : 3.74-3.80(2H, m), 4.12-4.16(2H, d, J=5.5Hz), 4.50-4.53(2H, m), 6.92-7.00(3H, m), 7.13-7.20(3H, m), 7.27-7.40(4H, m), 8.24(1H, s), 8.70(1H, s), 10.34(1H, t, J=5.6Hz), 12.24(1H, brs).

A-2m 3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-{[2-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-アミド} 5-(4-フルオロ-ベンジルアミド)

融点:241-245℃

NMR(DMSO-d_6) δ : 2.86(2H, t, J=7.1Hz), 3.61(2H, q, J=6.4Hz), 4.53(2H, d, J=5.6Hz), 7.14-7.20(2H, m), 7.27-7.40(6H, m), 8.23(1H, d, J=7.2Hz), 8.45(1H, t, J=5.9Hz), 10.34(1H, t, J=5.8Hz), 12.23(1H, d, J=7.0Hz).

A-2n 3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-[((S)-1-シクロヘキシル-エチル)-アミド] 5-(4-フルオロ-ベンジルアミド)

融点:262-264℃

NMR(DMSO-d_6) δ : 0.92-1.77(10H, m), 3.90-3.97(1H, m), 4.53(2H, d, J=5.6Hz), 7.13-7.21(2H, m), 7.35-7.40(2H, m), 8.17-8.25(2H, m), 10.33(1H, t, J=6.1Hz), 12.23(1H, d, J=5.8Hz).

A-2o 3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 5-(4-フルオロ-ベンジルアミド) 2-インダン-1-イルアミド

融点:237-240℃

NMR(DMSO-d_6) δ : 1.89-1.96(1H, m), 2.55-2.60(1H, m), 2.86-3.00(2H, m), 4.53(2H, d, J=5.6Hz), 5.55-5.58(1H, m), 7.14-7.40(8H, m), 8.27(1H, d, J=6.6Hz), 8.55(1H, d, J=8.1Hz), 10.32(1H, t, J=5.8Hz), 12.35(1H, d, J=5.8Hz).

A-2p 3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-ピリジン-2,5-ジカルボン酸 2-[(2-シクロヘキシ-1-エニル-エチル)-アミド] 5-(4-フルオロ-ベンジルアミド)

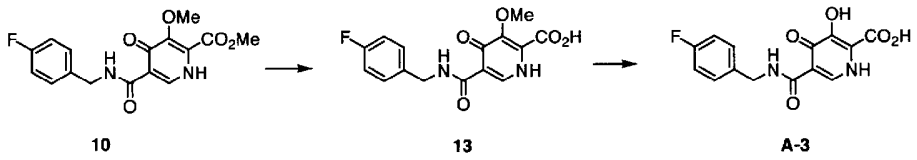
融点:251-253℃

NMR(DMSO-d_6) δ : 1.48-1.59(4H, m), 1.94-1.95(4H, m), 2.14-2.19(2H, m), 3.42-3

.49(2H, m), 2.91(3H, d, J=4.7Hz), 4.53(2H, d, J=5.6Hz), 5.46(1H, s), 7.14-7.20(2H, m), 7.35-7.40(2H, m), 8.24(1H, d, J=7.0Hz), 8.36(1H, d, J=5.6Hz), 10.35(1H, t, J=5.6Hz), 12.23(1H, d, J=7.3Hz).

[0016] 実施例A-3

[化14]



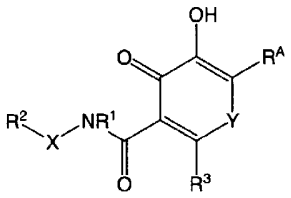
1)化合物10(4.8g, 14mmol)のメタノール(60ml)溶液に, 氷冷下2規定水酸化リチウム水溶液(30ml)を加えた. 室温下1.5時間撹拌した後, 2規定塩酸を酸性になるまでゆっくり加えた. 析出結晶を水洗, 乾燥して化合物13(3.75g)を得た.

2)化合物13(200mg、0.624mmol)のジクロロメタン(4ml)溶液に、1.0M三臭化ほう素ジクロロメタン溶液(3.1ml、3.10mmol)を加え室温で3時間30分撹拌した.反応液を、氷水中に注ぎ、2M塩酸を加えた後に、酢酸エチルで抽出した. 抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した.減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-メタノールの混液で洗浄し、化合物A-3を無色結晶(35mg)として得た.

NMR(DMSO-d_6) δ : 4.51(2H, d, J=5.7Hz), 7.12-7.19(2H, m), 7.33-7.39(2H, m), 8.17(1H, s).

[0017] 本発明は以下の化合物も包含する。

[化15]



(I)

R^1：水素またはメチル

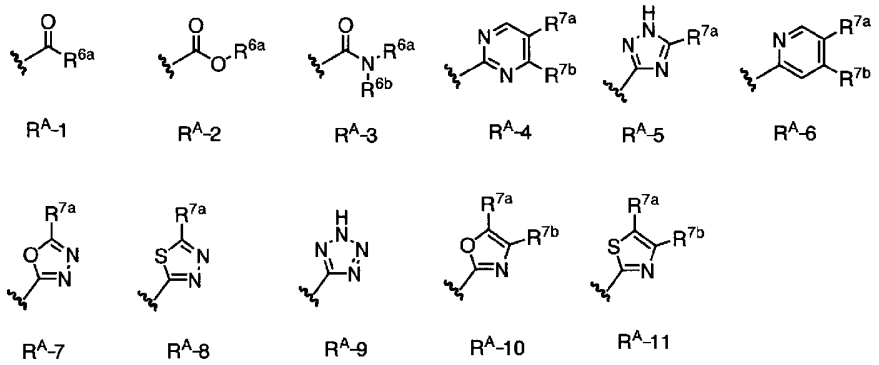
R^2-X：



R^3：水素

Y：>NH, >NMe, >NPh, >NBn, >O

R^A：



R^A-1 R^A-2 R^A-3 R^A-4 R^A-5 R^A-6

R^A-7 R^A-8 R^A-9 R^A-10 R^A-11

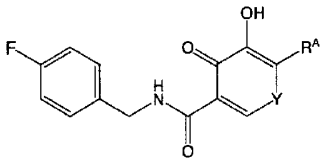
R^{6a}, R^{6b} :(1)水素 (2)メチル (3)エチル (4)n-プロピル (5)イソプロピル (6)2-ヒドロキシエチル (7)2-メトキシエチル (8)フェニル (9)ベンジル (10)モルホリン (11)1,1-ジメチルヒドラジン (12)O-メチルヒドロキシルアミン (13) 4-フルオロベンジル (14) 4-フルオロフェニルオキシ (15)4-フルオロベンジルオキシ

R^{7a}, R^{7b}:(1)水素 (2)メチル (3)エチル (4)n-プロピル (5)イソプロピル (6)2-ヒドロキシエチル (7)2-メトキシエチル (8)フェニル (9)ベンジル (10)モルホリン (11)1,1-ジメチルヒドラジン (12)O-メチルヒドロキシルアミン (13)ハロゲン(F, Cl, Br, I) (14)ヒドロキシ (15)アセチル (16)メトキシカルボニル (17)カルバモイル (18) 4-フルオロベンジル (19) 4-フルオロフェニルオキシ (20)4-フルオロベンジルオキシ

[0018] より具体的には以下の化合物を包含する。

(表中、各記号は前記の置換基を示す。例えば、"R^{6a}, R^{6b}= (1, 2)" は、R^{6a}が (1) 水素であり、R^{6b} が (2)メチルであることを意味する。)

[化16]



(I-1)

1) Y= NH

No	R^A	R^6, R^7
1-1 1-2	R^A-1 または R^A-2	R^{6a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14)または (15)
1-3	R^A-3	R^{6a}, R^{6b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12) , (1, 13), (1, 14), (1, 15) (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12) , (3, 13), (3, 14), (3, 15) (4, 4), (4, 5), (4, 6), (4, 7), (4, 8), (4, 9), (4, 10), (4, 11), (4, 12), (4, 13), (4, 14), (4, 15) (5, 5), (6, 6), (7, 7), (8, 8), または(9, 9)
1-4 1-6 1-10 1-11	R^A-4 R^A-6 R^A-10 または R^A-11	R^{7a}, R^{7b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12), (1, 13), (1, 14), (1, 15), (1, 16), (1, 17), (1, 18), (1, 19) (1, 20),, (2, 1), (3, 1), (4, 1), (5, 1), (6, 1), (7, 1), (8, 1), (9, 1), (10, 1), (11, 1), (12, 1), (13, 1), (14, 1), (15, 1), (16, 1), (17, 1), (18, 1), (19, 1), (20, 1), (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15), (2, 16), (2, 17), (2, 18), (2, 19), (2, 20), (3, 2), (4, 2), (5, 2), (6, 2), (7, 2), (8, 2), (9, 2), (10, 2), (11, 2), (12, 2), (13,21), (14, 2), (15, 2), (16, 2), (17, 2), (18, 2), (19, 2), (20, 2) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12), (3, 13), (3, 14), (3, 15), (3, 16), (3, 17), (3, 18), (3, 19), (3, 20) (4, 3), (5, 3), (6, 3), (7, 3), (8, 3), (9, 3), (10, 3), (11, 3), (12, 3), (13, 3), (14, 3), (15, 3), (16, 3), (17, 3), (18, 3), (19, 3), (20, 3)
1-5 1-7 1-8	R^A-5 R^A-7 または R^A-8	R^{7a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16) ,(17),(18),(19)または (20)
1-9	R^A-9	

[化17]

2) Y= NMe

No	R^A	R^6, R^7
1-1 1-2	R^A-1 または R^A-2	R^{6a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14)または (15)
1-3	R^A-3	R^{6a}, R^{6b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12) , (1, 13), (1, 14), (1, 15) (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12) , (3, 13), (3, 14), (3, 15) (4, 4), (4, 5), (4, 6), (4, 7), (4, 8), (4, 9), (4, 10), (4, 11), (4, 12), (4, 13), (4, 14), (4, 15) (5, 5), (6, 6), (7, 7), (8, 8), または(9, 9)
1-4 1-6 1-10 1-11	R^A-4 R^A-6 R^A-10 または R^A-11	R^{7a}, R^{7b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12), (1, 13), (1, 14), (1, 15), (1, 16), (1, 17), (1, 18), (1, 19) (1, 20),, (2, 1), (3, 1), (4, 1), (5, 1), (6, 1), (7, 1), (8, 1), (9, 1), (10, 1), (11, 1), (12, 1), (13, 1), (14, 1), (15, 1), (16, 1), (17, 1), (18, 1), (19, 1), (20, 1), (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15), (2, 16), (2, 17), (2, 18), (2, 19), (2, 20), (3, 2), (4, 2), (5, 2), (6, 2), (7, 2), (8, 2), (9, 2), (10, 2), (11, 2), (12, 2), (13,21), (14, 2), (15, 2), (16, 2), (17, 2), (18, 2), (19, 2), (20, 2) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12), (3, 13), (3, 14), (3, 15), (3, 16), (3, 17), (3, 18), (3, 19), (3, 20) (4, 3), (5, 3), (6, 3), (7, 3), (8, 3), (9, 3), (10, 3), (11, 3), (12, 3), (13, 3), (14, 3), (15, 3), (16, 3), (17, 3), (18, 3), (19, 3), (20, 3)
1-5 1-7 1-8	R^A-5 R^A-7 または R^A-8	R^{7a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16) ,(17),(18),(19)または (20)
1-9	R^A-9	

[化18]

3） Y= NPh

No	R^A	R^6, R^7
1-1 1-2	R^A-1 または R^A-2	R^{6a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14)または (15)
1-3	R^A-3	R^{6a}, R^{6b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12) , (1, 13), (1, 14), (1, 15) (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12) , (3, 13), (3, 14), (3, 15) (4, 4), (4, 5), (4, 6), (4, 7), (4, 8), (4, 9), (4, 10), (4, 11), (4, 12), (4, 13), (4, 14), (4, 15) (5, 5), (6, 6), (7, 7), (8, 8), または(9, 9)
1-4 1-6 1-10 1-11	R^A-4 R^A-6 R^A-10 または R^A-11	R^{7a}, R^{7b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12), (1, 13), (1, 14), (1, 15), (1, 16), (1, 17), (1, 18), (1, 19) (1, 20),, (2, 1), (3, 1), (4, 1), (5, 1), (6, 1), (7, 1), (8, 1), (9, 1), (10, 1), (11, 1), (12, 1), (13, 1), (14, 1), (15, 1), (16, 1), (17, 1), (18, 1), (19, 1), (20, 1), (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15), (2, 16), (2, 17), (2, 18), (2, 19), (2, 20), (3, 2), (4, 2), (5, 2), (6, 2), (7, 2), (8, 2), (9, 2), (10, 2), (11, 2), (12, 2), (13,21), (14, 2), (15, 2), (16, 2), (17, 2), (18, 2), (19, 2), (20, 2) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12), (3, 13), (3, 14), (3, 15), (3, 16), (3, 17), (3, 18), (3, 19), (3, 20) (4, 3), (5, 3), (6, 3), (7, 3), (8, 3), (9, 3), (10, 3), (11, 3), (12, 3), (13, 3), (14, 3), (15, 3), (16, 3), (17, 3), (18, 3), (19, 3), (20, 3)
1-5 1-7 1-8	R^A-5 R^A-7 または R^A-8	R^{7a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16) ,(17),(18),(19)または (20)
1-9	R^A-9	

[化19]

4) Y= Bn

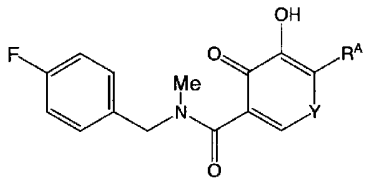
No	R^A	R^6, R^7
1-1 1-2	R^A-1 または R^A-2	R^{6a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14)または (15)
1-3	R^A-3	R^{6a}, R^{6b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12) , (1, 13), (1, 14), (1, 15) (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12) , (3, 13), (3, 14), (3, 15) (4, 4), (4, 5), (4, 6), (4, 7), (4, 8), (4, 9), (4, 10), (4, 11), (4, 12), (4, 13), (4, 14), (4, 15) (5, 5), (6, 6), (7, 7), (8, 8), または(9, 9)
1-4 1-6 1-10 1-11	R^A-4 R^A-6 R^A-10 または R^A-11	R^{7a}, R^{7b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12), (1, 13), (1, 14), (1, 15), (1, 16), (1, 17), (1, 18), (1, 19) (1, 20),, (2, 1), (3, 1), (4, 1), (5, 1), (6, 1), (7, 1), (8, 1), (9, 1), (10, 1), (11, 1), (12, 1), (13, 1), (14, 1), (15, 1), (16, 1), (17, 1), (18, 1), (19, 1), (20, 1), (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15), (2, 16), (2, 17), (2, 18), (2, 19), (2, 20), (3, 2), (4, 2), (5, 2), (6, 2), (7, 2), (8, 2), (9, 2), (10, 2), (11, 2), (12, 2), (13,21), (14, 2), (15, 2), (16, 2), (17, 2), (18, 2), (19, 2), (20, 2) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12), (3, 13), (3, 14), (3, 15), (3, 16), (3, 17), (3, 18), (3, 19), (3, 20) (4, 3), (5, 3), (6, 3), (7, 3), (8, 3), (9, 3), (10, 3), (11, 3), (12, 3), (13, 3), (14, 3), (15, 3), (16, 3), (17, 3), (18, 3), (19, 3), (20, 3)
1-5 1-7 1-8	R^A-5 R^A-7 または R^A-8	R^{7a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16) ,(17),(18),(19)または (20)
1-9	R^A-9	

[化20]

5) Y= O

No	R^A	R^6, R^7
1-1 1-2	R^A-1 または R^A-2	R^{6a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14)または (15)
1-3	R^A-3	R^{6a}, R^{6b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12) , (1, 13), (1, 14), (1, 15) (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12) , (3, 13), (3, 14), (3, 15) (4, 4), (4, 5), (4, 6), (4, 7), (4, 8), (4, 9), (4, 10), (4, 11), (4, 12), (4, 13), (4, 14), (4, 15) (5, 5), (6, 6), (7, 7), (8, 8), または(9, 9)
1-4 1-6 1-10 1-11	R^A-4 R^A-6 R^A-10 または R^A-11	R^{7a}, R^{7b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12), (1, 13), (1, 14), (1, 15), (1, 16), (1, 17), (1, 18), (1, 19) (1, 20),, (2, 1), (3, 1), (4, 1), (5, 1), (6, 1), (7, 1), (8, 1), (9, 1), (10, 1), (11, 1), (12, 1), (13, 1), (14, 1), (15, 1), (16, 1), (17, 1), (18, 1), (19, 1), (20, 1), (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15), (2, 16), (2, 17), (2, 18), (2, 19), (2, 20), (3, 2), (4, 2), (5, 2), (6, 2), (7, 2), (8, 2), (9, 2), (10, 2), (11, 2), (12, 2), (13,21), (14, 2), (15, 2), (16, 2), (17, 2), (18, 2), (19, 2), (20, 2) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12), (3, 13), (3, 14), (3, 15), (3, 16), (3, 17), (3, 18), (3, 19), (3, 20) (4, 3), (5, 3), (6, 3), (7, 3), (8, 3), (9, 3), (10, 3), (11, 3), (12, 3), (13, 3), (14, 3), (15, 3), (16, 3), (17, 3), (18, 3), (19, 3), (20, 3)
1-5 1-7 1-8	R^A-5 R^A-7 または R^A-8	R^{7a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16) ,(17),(18),(19)または (20)
1-9	R^A-9	

[化21]



(1-2)

1) Y=NH

No	R^A	R^6, R^7
1-1 1-2	R^A-1 または R^A-2	R^{6a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14)または (15)
1-3	R^A-3	R^{6a}, R^{6b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12) , (1, 13), (1, 14), (1, 15) (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12) , (3, 13), (3, 14), (3, 15) (4, 4), (4, 5), (4, 6), (4, 7), (4, 8), (4, 9), (4, 10), (4, 11), (4, 12), (4, 13), (4, 14), (4, 15) (5, 5), (6, 6), (7, 7), (8, 8), または(9, 9)
1-4 1-6 1-10 1-11	R^A-4 R^A-6 R^A-10 または R^A-11	R^{7a}, R^{7b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12), (1, 13), (1, 14), (1, 15), (1, 16), (1, 17), (1, 18), (1, 19) (1, 20),, (2, 1), (3, 1), (4, 1), (5, 1), (6, 1), (7, 1), (8, 1), (9, 1), (10, 1), (11, 1), (12, 1), (13, 1), (14, 1), (15, 1), (16, 1), (17, 1), (18, 1), (19, 1), (20, 1), (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15), (2, 16), (2, 17), (2, 18), (2, 19), (2, 20), (3, 2), (4, 2), (5, 2), (6, 2), (7, 2), (8, 2), (9, 2), (10, 2), (11, 2), (12, 2), (13,21), (14, 2), (15, 2), (16, 2), (17, 2), (18, 2), (19, 2), (20, 2) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12), (3, 13), (3, 14), (3, 15), (3, 16), (3, 17), (3, 18), (3, 19), (3, 20) (4, 3), (5, 3), (6, 3), (7, 3), (8, 3), (9, 3), (10, 3), (11, 3), (12, 3), (13, 3), (14, 3), (15, 3), (16, 3), (17, 3), (18, 3), (19, 3), (20, 3)
1-5 1-7 1-8	R^A-5 R^A-7 または R^A-8	R^{7a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16) ,(17),(18),(19)または (20)
1-9	R^A-9	

[化22]

2） Y= NM e

No	R^A	R^6, R^7
1-1 1-2	R^A-1 または R^A-2	R^{6a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14)または (15)
1-3	R^A-3	R^{6a}, R^{6b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12) , (1, 13), (1, 14), (1, 15) (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12) , (3, 13), (3, 14), (3, 15) (4, 4), (4, 5), (4, 6), (4, 7), (4, 8), (4, 9), (4, 10), (4, 11), (4, 12), (4, 13), (4, 14), (4, 15) (5, 5), (6, 6), (7, 7), (8, 8), または(9, 9)
1-4 1-6 1-10 1-11	R^A-4 R^A-6 R^A-10 または R^A-11	R^{7a}, R^{7b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12), (1, 13), (1, 14), (1, 15), (1, 16), (1, 17), (1, 18), (1, 19) (1, 20),, (2, 1), (3, 1), (4, 1), (5, 1), (6, 1), (7, 1), (8, 1), (9, 1), (10, 1), (11, 1), (12, 1), (13, 1), (14, 1), (15, 1), (16, 1), (17, 1), (18, 1), (19, 1), (20, 1), (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15), (2, 16), (2, 17), (2, 18), (2, 19), (2, 20), (3, 2), (4, 2), (5, 2), (6, 2), (7, 2), (8, 2), (9, 2), (10, 2), (11, 2), (12, 2), (13,21), (14, 2), (15, 2), (16, 2), (17, 2), (18, 2), (19, 2), (20, 2) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12), (3, 13), (3, 14), (3, 15), (3, 16), (3, 17), (3, 18), (3, 19), (3, 20) (4, 3), (5, 3), (6, 3), (7, 3), (8, 3), (9, 3), (10, 3), (11, 3), (12, 3), (13, 3), (14, 3), (15, 3), (16, 3), (17, 3), (18, 3), (19, 3), (20, 3)
1-5 1-7 1-8	R^A-5 R^A-7 または R^A-8	R^{7a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16) ,(17),(18),(19)または (20)
1-9	R^A-9	

[化23]

3）Y= NPh

No	R^A	R^6, R^7
1-1 1-2	R^A-1 または R^A-2	R^{6a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14)または (15)
1-3	R^A-3	R^{6a}, R^{6b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12) , (1, 13), (1, 14), (1, 15) (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12) , (3, 13), (3, 14), (3, 15) (4, 4), (4, 5), (4, 6), (4, 7), (4, 8), (4, 9), (4, 10), (4, 11), (4, 12), (4, 13), (4, 14), (4, 15) (5, 5), (6, 6), (7, 7), (8, 8), または(9, 9)
1-4 1-6 1-10 1-11	R^A-4 R^A-6 R^A-10 または R^A-11	R^{7a}, R^{7b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12), (1, 13), (1, 14), (1, 15), (1, 16), (1, 17), (1, 18), (1, 19) (1, 20),, (2, 1), (3, 1), (4, 1), (5, 1), (6, 1), (7, 1), (8, 1), (9, 1), (10, 1), (11, 1), (12, 1), (13, 1), (14, 1), (15, 1), (16, 1), (17, 1), (18, 1), (19, 1), (20, 1), (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15), (2, 16), (2, 17), (2, 18), (2, 19), (2, 20), (3, 2), (4, 2), (5, 2), (6, 2), (7, 2), (8, 2), (9, 2), (10, 2), (11, 2), (12, 2), (13,21), (14, 2), (15, 2), (16, 2), (17, 2), (18, 2), (19, 2), (20, 2) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12), (3, 13), (3, 14), (3, 15), (3, 16), (3, 17), (3, 18), (3, 19), (3, 20) (4, 3), (5, 3), (6, 3), (7, 3), (8, 3), (9, 3), (10, 3), (11, 3), (12, 3), (13, 3), (14, 3), (15, 3), (16, 3), (17, 3), (18, 3), (19, 3), (20, 3)
1-5 1-7 1-8	R^A-5 R^A-7 または R^A-8	R^{7a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16) ,(17),(18),(19)または (20)
1-9	R^A-9	

[化24]

4） Y= Bn

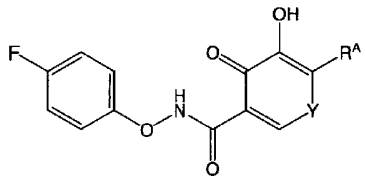
No	R^A	R^6, R^7
1-1 1-2	R^A-1 または R^A-2	R^{6a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14)または (15)
1-3	R^A-3	R^{6a}, R^{6b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12) , (1, 13), (1, 14), (1, 15) (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12) , (3, 13), (3, 14), (3, 15) (4, 4), (4, 5), (4, 6), (4, 7), (4, 8), (4, 9), (4, 10), (4, 11), (4, 12), (4, 13), (4, 14), (4, 15) (5, 5), (6, 6), (7, 7), (8, 8), または(9, 9)
1-4 1-6 1-10 1-11	R^A-4 R^A-6 R^A-10 または R^A-11	R^{7a}, R^{7b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12), (1, 13), (1, 14), (1, 15), (1, 16), (1, 17), (1, 18), (1, 19) (1, 20),, (2, 1), (3, 1), (4, 1), (5, 1), (6, 1), (7, 1), (8, 1), (9, 1), (10, 1), (11, 1), (12, 1), (13, 1), (14, 1), (15, 1), (16, 1), (17, 1), (18, 1), (19, 1), (20, 1), (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15), (2, 16), (2, 17), (2, 18), (2, 19), (2, 20), (3, 2), (4, 2), (5, 2), (6, 2), (7, 2), (8, 2), (9, 2), (10, 2), (11, 2), (12, 2), (13,21), (14, 2), (15, 2), (16, 2), (17, 2), (18, 2), (19, 2), (20, 2) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12), (3, 13), (3, 14), (3, 15), (3, 16), (3, 17), (3, 18), (3, 19), (3, 20) (4, 3), (5, 3), (6, 3), (7, 3), (8, 3), (9, 3), (10, 3), (11, 3), (12, 3), (13, 3), (14, 3), (15, 3), (16, 3), (17, 3), (18, 3), (19, 3), (20, 3)
1-5 1-7 1-8	R^A-5 R^A-7 または R^A-8	R^{7a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16) ,(17),(18),(19)または (20)
1-9	R^A-9	

[化25]

5） Y= O

No	R^A	R^6, R^7
1-1 1-2	R^A－1 または R^A－2	R^{6a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14)または (15)
1-3	R^A－3	R^{6a}, R^{6b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12) , (1, 13), (1, 14), (1, 15) (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12) , (3, 13), (3, 14), (3, 15) (4, 4), (4, 5), (4, 6), (4, 7), (4, 8), (4, 9), (4, 10), (4, 11), (4, 12), (4, 13), (4, 14), (4, 15) (5, 5), (6, 6), (7, 7), (8, 8), または(9, 9)
1-4 1-6 1-10 1-11	R^A－4 R^A－6 R^A－10 または R^A－11	R^{7a}, R^{7b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12), (1, 13), (1, 14), (1, 15), (1, 16), (1, 17), (1, 18), (1, 19) (1, 20),, (2, 1), (3, 1), (4, 1), (5, 1), (6, 1), (7, 1), (8, 1), (9, 1), (10, 1), (11, 1), (12, 1), (13, 1), (14, 1), (15, 1), (16, 1), (17, 1), (18, 1), (19, 1), (20, 1), (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15), (2, 16), (2, 17), (2, 18), (2, 19), (2, 20), (3, 2), (4, 2), (5, 2), (6, 2), (7, 2), (8, 2), (9, 2), (10, 2), (11, 2), (12, 2), (13,21), (14, 2), (15, 2), (16, 2), (17, 2), (18, 2), (19, 2), (20, 2) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12), (3, 13), (3, 14), (3, 15), (3, 16), (3, 17), (3, 18), (3, 19), (3, 20) (4, 3), (5, 3), (6, 3), (7, 3), (8, 3), (9, 3), (10, 3), (11, 3), (12, 3), (13, 3), (14, 3), (15, 3), (16, 3), (17, 3), (18, 3), (19, 3), (20, 3)
1-5 1-7 1-8	R^A－5 R^A－7 または R^A－8	R^{7a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16) ,(17),(18),(19)または (20)
1-9	R^A－9	

[化26]



(I-3)

1) Y=NH

No	R^A	R^6, R^7
1-1 1-2	R^A-1 または R^A-2	R^{6a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14)または (15)
1-3	R^A-3	R^{6a}, R^{6b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12) , (1, 13), (1, 14), (1, 15) (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12) , (3, 13), (3, 14), (3, 15) (4, 4), (4, 5), (4, 6), (4, 7), (4, 8), (4, 9), (4, 10), (4, 11), (4, 12), (4, 13), (4, 14), (4, 15) (5, 5), (6, 6), (7, 7), (8, 8), または(9, 9)
1-4 1-6 1-10 1-11	R^A-4 R^A-6 R^A-10 または R^A-11	R^{7a}, R^{7b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12), (1, 13), (1, 14), (1, 15), (1, 16), (1, 17), (1, 18), (1, 19) (1, 20),, (2, 1), (3, 1), (4, 1), (5, 1), (6, 1), (7, 1), (8, 1), (9, 1), (10, 1), (11, 1), (12, 1), (13, 1), (14, 1), (15, 1), (16, 1), (17, 1), (18, 1), (19, 1), (20, 1), (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15), (2, 16), (2, 17), (2, 18), (2, 19), (2, 20), (3, 2), (4, 2), (5, 2), (6, 2), (7, 2), (8, 2), (9, 2), (10, 2), (11, 2), (12, 2), (13,21), (14, 2), (15, 2), (16, 2), (17, 2), (18, 2), (19, 2), (20, 2) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12), (3, 13), (3, 14), (3, 15), (3, 16), (3, 17), (3, 18), (3, 19), (3, 20) (4, 3), (5, 3), (6, 3), (7, 3), (8, 3), (9, 3), (10, 3), (11, 3), (12, 3), (13, 3), (14, 3), (15, 3), (16, 3), (17, 3), (18, 3), (19, 3), (20, 3)
1-5 1-7 1-8	R^A-5 R^A-7 または R^A-8	R^{7a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16) ,(17),(18),(19)または (20)
1-9	R^A-9	

[化27]

2) Y= NMe

No	R^A	R^6, R^7
1-1 1-2	R^A-1 または R^A-2	R^{6a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14)または (15)
1-3	R^A-3	R^{6a}, R^{6b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12) , (1, 13), (1, 14), (1, 15) (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12) , (3, 13), (3, 14), (3, 15) (4, 4), (4, 5), (4, 6), (4, 7), (4, 8), (4, 9), (4, 10), (4, 11), (4, 12), (4, 13), (4, 14), (4, 15) (5, 5), (6, 6), (7, 7), (8, 8), または(9, 9)
1-4 1-6 1-10 1-11	R^A-4 R^A-6 R^A-10 または R^A-11	R^{7a}, R^{7b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12), (1, 13), (1, 14), (1, 15), (1, 16), (1, 17), (1, 18), (1, 19) (1, 20),, (2, 1), (3, 1), (4, 1), (5, 1), (6, 1), (7, 1), (8, 1), (9, 1), (10, 1), (11, 1), (12, 1), (13, 1), (14, 1), (15, 1), (16, 1), (17, 1), (18, 1), (19, 1), (20, 1), (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15), (2, 16), (2, 17), (2, 18), (2, 19), (2, 20), (3, 2), (4, 2), (5, 2), (6, 2), (7, 2), (8, 2), (9, 2), (10, 2), (11, 2), (12, 2), (13,21), (14, 2), (15, 2), (16, 2), (17, 2), (18, 2), (19, 2), (20, 2) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12), (3, 13), (3, 14), (3, 15), (3, 16), (3, 17), (3, 18), (3, 19), (3, 20) (4, 3), (5, 3), (6, 3), (7, 3), (8, 3), (9, 3), (10, 3), (11, 3), (12, 3), (13, 3), (14, 3), (15, 3), (16, 3), (17, 3), (18, 3), (19, 3), (20, 3)
1-5 1-7 1-8	R^A-5 R^A-7 または R^A-8	R^{7a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16) ,(17),(18),(19)または (20)
1-9	R^A-9	

[化28]

3） Y= NPh

No	R^A	R^6, R^7
1-1 1-2	R^A－1 または R^A－2	R^{6a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14)または (15)
1-3	R^A－3	R^{6a}, R^{6b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12) , (1, 13), (1, 14), (1, 15) (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12) , (3, 13), (3, 14), (3, 15) (4, 4), (4, 5), (4, 6), (4, 7), (4, 8), (4, 9), (4, 10), (4, 11), (4, 12), (4, 13), (4, 14), (4, 15) (5, 5), (6, 6), (7, 7), (8, 8), または(9, 9)
1-4 1-6 1-10 1-11	R^A－4 R^A－6 R^A－10 または R^A－11	R^{7a}, R^{7b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12), (1, 13), (1, 14), (1, 15), (1, 16), (1, 17), (1, 18), (1, 19) (1, 20),, (2, 1), (3, 1), (4, 1), (5, 1), (6, 1), (7, 1), (8, 1), (9, 1), (10, 1), (11, 1), (12, 1), (13, 1), (14, 1), (15, 1), (16, 1), (17, 1), (18, 1), (19, 1), (20, 1), (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15), (2, 16), (2, 17), (2, 18), (2, 19), (2, 20), (3, 2), (4, 2), (5, 2), (6, 2), (7, 2), (8, 2), (9, 2), (10, 2), (11, 2), (12, 2), (13,21), (14, 2), (15, 2), (16, 2), (17, 2), (18, 2), (19, 2), (20, 2) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12), (3, 13), (3, 14), (3, 15), (3, 16), (3, 17), (3, 18), (3, 19), (3, 20) (4, 3), (5, 3), (6, 3), (7, 3), (8, 3), (9, 3), (10, 3), (11, 3), (12, 3), (13, 3), (14, 3), (15, 3), (16, 3), (17, 3), (18, 3), (19, 3), (20, 3)
1-5 1-7 1-8	R^A－5 R^A－7 または R^A－8	R^{7a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16) ,(17),(18),(19)または (20)
1-9	R^A－9	

[化29]

4）Y= Bn

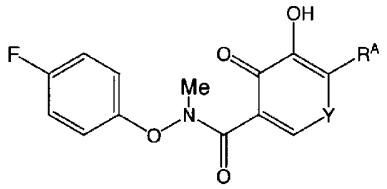
No	R^A	R^6, R^7
1-1 1-2	R^A－1 または R^A－2	R^{6a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14)または (15)
1-3	R^A－3	R^{6a}, R^{6b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12) , (1, 13), (1, 14), (1, 15) (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12) , (3, 13), (3, 14), (3, 15) (4, 4), (4, 5), (4, 6), (4, 7), (4, 8), (4, 9), (4, 10), (4, 11), (4, 12), (4, 13), (4, 14), (4, 15) (5, 5), (6, 6), (7, 7), (8, 8), または(9, 9)
1-4 1-6 1-10 1-11	R^A－4 R^A－6 R^A－10 または R^A－11	R^{7a}, R^{7b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12), (1, 13), (1, 14), (1, 15), (1, 16), (1, 17), (1, 18), (1, 19) (1, 20),, (2, 1), (3, 1), (4, 1), (5, 1), (6, 1), (7, 1), (8, 1), (9, 1), (10, 1), (11, 1), (12, 1), (13, 1), (14, 1), (15, 1), (16, 1), (17, 1), (18, 1), (19, 1), (20, 1), (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15), (2, 16), (2, 17), (2, 18), (2, 19), (2, 20), (3, 2), (4, 2), (5, 2), (6, 2), (7, 2), (8, 2), (9, 2), (10, 2), (11, 2), (12, 2), (13,21), (14, 2), (15, 2), (16, 2), (17, 2), (18, 2), (19, 2), (20, 2) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12), (3, 13), (3, 14), (3, 15), (3, 16), (3, 17), (3, 18), (3, 19), (3, 20) (4, 3), (5, 3), (6, 3), (7, 3), (8, 3), (9, 3), (10, 3), (11, 3), (12, 3), (13, 3), (14, 3), (15, 3), (16, 3), (17, 3), (18, 3), (19, 3), (20, 3)
1-5 1-7 1-8	R^A－5 R^A－7 または R^A－8	R^{7a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16) ,(17),(18),(19)または (20)
1-9	R^A－9	

[化30]

5) Y= O

No	R^A	R^6, R^7
1-1 1-2	R^A－1 または R^A－2	R^{6a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14)または (15)
1-3	R^A－3	R^{6a}, R^{6b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12) , (1, 13), (1, 14), (1, 15) (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12) , (3, 13), (3, 14), (3, 15) (4, 4), (4, 5), (4, 6), (4, 7), (4, 8), (4, 9), (4, 10), (4, 11), (4, 12), (4, 13), (4, 14), (4, 15) (5, 5), (6, 6), (7, 7), (8, 8), または(9, 9)
1-4 1-6 1-10 1-11	R^A－4 R^A－6 R^A－10 または R^A－11	R^{7a}, R^{7b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12), (1, 13), (1, 14), (1, 15), (1, 16), (1, 17), (1, 18), (1, 19) (1, 20),, (2, 1), (3, 1), (4, 1), (5, 1), (6, 1), (7, 1), (8, 1), (9, 1), (10, 1), (11, 1), (12, 1), (13, 1), (14, 1), (15, 1), (16, 1), (17, 1), (18, 1), (19, 1), (20, 1), (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15), (2, 16), (2, 17), (2, 18), (2, 19), (2, 20), (3, 2), (4, 2), (5, 2), (6, 2), (7, 2), (8, 2), (9, 2), (10, 2), (11, 2), (12, 2), (13,21), (14, 2), (15, 2), (16, 2), (17, 2), (18, 2), (19, 2), (20, 2) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12), (3, 13), (3, 14), (3, 15), (3, 16), (3, 17), (3, 18), (3, 19), (3, 20) (4, 3), (5, 3), (6, 3), (7, 3), (8, 3), (9, 3), (10, 3), (11, 3), (12, 3), (13, 3), (14, 3), (15, 3), (16, 3), (17, 3), (18, 3), (19, 3), (20, 3)
1-5 1-7 1-8	R^A－5 R^A－7 または R^A－8	R^{7a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16) ,(17),(18),(19)または (20)
1-9	R^A－9	

[化31]



(I-4)

1) Y=NH

No	R^A	R^6, R^7
1-1 1-2	R^A-1 または R^A-2	R^{6a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14)または (15)
1-3	R^A-3	R^{6a}, R^{6b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12) , (1, 13), (1, 14), (1, 15) (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12) , (3, 13), (3, 14), (3, 15) (4, 4), (4, 5), (4, 6), (4, 7), (4, 8), (4, 9), (4, 10), (4, 11), (4, 12), (4, 13), (4, 14), (4, 15) (5, 5), (6, 6), (7, 7), (8, 8), または(9, 9)
1-4 1-6 1-10 1-11	R^A-4 R^A-6 R^A-10 または R^A-11	R^{7a}, R^{7b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12), (1, 13), (1, 14), (1, 15), (1, 16), (1, 17), (1, 18), (1, 19) (1, 20),, (2, 1), (3, 1), (4, 1), (5, 1), (6, 1), (7, 1), (8, 1), (9, 1), (10, 1), (11, 1), (12, 1), (13, 1), (14, 1), (15, 1), (16, 1), (17, 1), (18, 1), (19, 1), (20, 1), (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15), (2, 16), (2, 17), (2, 18), (2, 19), (2, 20), (3, 2), (4, 2), (5, 2), (6, 2), (7, 2), (8, 2), (9, 2), (10, 2), (11, 2), (12, 2), (13,21), (14, 2), (15, 2), (16, 2), (17, 2), (18, 2), (19, 2), (20, 2) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12), (3, 13), (3, 14), (3, 15), (3, 16), (3, 17), (3, 18), (3, 19), (3, 20) (4, 3), (5, 3), (6, 3), (7, 3), (8, 3), (9, 3), (10, 3), (11, 3), (12, 3), (13, 3), (14, 3), (15, 3), (16, 3), (17, 3), (18, 3), (19, 3), (20, 3)
1-5 1-7 1-8	R^A-5 R^A-7 または R^A-8	R^{7a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16) ,(17),(18),(19)または (20)
1-9	R^A-9	

[化32]

2） Y= NM e

No	R^A	R^6, R^7
1-1 1-2	R^A－1 または R^A－2	R^{6a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14)または (15)
1-3	R^A－3	R^{6a}, R^{6b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12) , (1, 13), (1, 14), (1, 15) (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12) , (3, 13), (3, 14), (3, 15) (4, 4), (4, 5), (4, 6), (4, 7), (4, 8), (4, 9), (4, 10), (4, 11), (4, 12), (4, 13), (4, 14), (4, 15) (5, 5), (6, 6), (7, 7), (8, 8), または(9, 9)
1-4 1-6 1-10 1-11	R^A－4 R^A－6 R^A－10 または R^A－11	R^{7a}, R^{7b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12), (1, 13), (1, 14), (1, 15), (1, 16), (1, 17), (1, 18), (1, 19) (1, 20),, (2, 1), (3, 1), (4, 1), (5, 1), (6, 1), (7, 1), (8, 1), (9, 1), (10, 1), (11, 1), (12, 1), (13, 1), (14, 1), (15, 1), (16, 1), (17, 1), (18, 1), (19, 1), (20, 1), (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15), (2, 16), (2, 17), (2, 18), (2, 19), (2, 20), (3, 2), (4, 2), (5, 2), (6, 2), (7, 2), (8, 2), (9, 2), (10, 2), (11, 2), (12, 2), (13,21), (14, 2), (15, 2), (16, 2), (17, 2), (18, 2), (19, 2), (20, 2) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12), (3, 13), (3, 14), (3, 15), (3, 16), (3, 17), (3, 18), (3, 19), (3, 20) (4, 3), (5, 3), (6, 3), (7, 3), (8, 3), (9, 3), (10, 3), (11, 3), (12, 3), (13, 3), (14, 3), (15, 3), (16, 3), (17, 3), (18, 3), (19, 3), (20, 3)
1-5 1-7 1-8	R^A－5 R^A－7 または R^A－8	R^{7a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16) ,(17),(18),(19)または (20)
1-9	R^A－9	

[化33]

3） Y= NPh

No	R^A	R^6, R^7
1-1 1-2	R^A－1 または R^A－2	R^{6a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14)または (15)
1-3	R^A－3	R^{6a}, R^{6b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12) , (1, 13), (1, 14), (1, 15) (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12) , (3, 13), (3, 14), (3, 15) (4, 4), (4, 5), (4, 6), (4, 7), (4, 8), (4, 9), (4, 10), (4, 11), (4, 12), (4, 13), (4, 14), (4, 15) (5, 5), (6, 6), (7, 7), (8, 8), または(9, 9)
1-4 1-6 1-10 1-11	R^A－4 R^A－6 R^A－10 または R^A－11	R^{7a}, R^{7b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12), (1, 13), (1, 14), (1, 15), (1, 16), (1, 17), (1, 18), (1, 19) (1, 20),, (2, 1), (3, 1), (4, 1), (5, 1), (6, 1), (7, 1), (8, 1), (9, 1), (10, 1), (11, 1), (12, 1), (13, 1), (14, 1), (15, 1), (16, 1), (17, 1), (18, 1), (19, 1), (20, 1), (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15), (2, 16), (2, 17), (2, 18), (2, 19), (2, 20), (3, 2), (4, 2), (5, 2), (6, 2), (7, 2), (8, 2), (9, 2), (10, 2), (11, 2), (12, 2), (13,21), (14, 2), (15, 2), (16, 2), (17, 2), (18, 2), (19, 2), (20, 2) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12), (3, 13), (3, 14), (3, 15), (3, 16), (3, 17), (3, 18), (3, 19), (3, 20) (4, 3), (5, 3), (6, 3), (7, 3), (8, 3), (9, 3), (10, 3), (11, 3), (12, 3), (13, 3), (14, 3), (15, 3), (16, 3), (17, 3), (18, 3), (19, 3), (20, 3)
1-5 1-7 1-8	R^A－5 R^A－7 または R^A－8	R^{7a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16) ,(17),(18),(19)または (20)
1-9	R^A－9	

[化34]

4） Y= Bn

No	R^A	R^6, R^7
1-1 1-2	R^A-1 または R^A-2	R^{6a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14)または (15)
1-3	R^A-3	R^{6a}, R^{6b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12) , (1, 13), (1, 14), (1, 15) (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12) , (3, 13), (3, 14), (3, 15) (4, 4), (4, 5), (4, 6), (4, 7), (4, 8), (4, 9), (4, 10), (4, 11), (4, 12), (4, 13), (4, 14), (4, 15) (5, 5), (6, 6), (7, 7), (8, 8), または(9, 9)
1-4 1-6 1-10 1-11	R^A-4 R^A-6 R^A-10 または R^A-11	R^{7a}, R^{7b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12), (1, 13), (1, 14), (1, 15), (1, 16), (1, 17), (1, 18), (1, 19) (1, 20),, (2, 1), (3, 1), (4, 1), (5, 1), (6, 1), (7, 1), (8, 1), (9, 1), (10, 1), (11, 1), (12, 1), (13, 1), (14, 1), (15, 1), (16, 1), (17, 1), (18, 1), (19, 1), (20, 1), (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15), (2, 16), (2, 17), (2, 18), (2, 19), (2, 20), (3, 2), (4, 2), (5, 2), (6, 2), (7, 2), (8, 2), (9, 2), (10, 2), (11, 2), (12, 2), (13,21), (14, 2), (15, 2), (16, 2), (17, 2), (18, 2), (19, 2), (20, 2) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12), (3, 13), (3, 14), (3, 15), (3, 16), (3, 17), (3, 18), (3, 19), (3, 20) (4, 3), (5, 3), (6, 3), (7, 3), (8, 3), (9, 3), (10, 3), (11, 3), (12, 3), (13, 3), (14, 3), (15, 3), (16, 3), (17, 3), (18, 3), (19, 3), (20, 3)
1-5 1-7 1-8	R^A-5 R^A-7 または R^A-8	R^{7a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16) ,(17),(18),(19)または (20)
1-9	R^A-9	

[化35]

5）Y=O

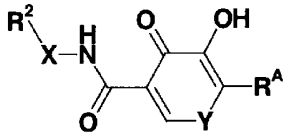
No	R^A	R^6, R^7
1-1 1-2	R^A-1 または R^A-2	R^{6a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14)または (15)
1-3	R^A-3	R^{6a}, R^{6b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12) , (1, 13), (1, 14), (1, 15) (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12) , (3, 13), (3, 14), (3, 15) (4, 4), (4, 5), (4, 6), (4, 7), (4, 8), (4, 9), (4, 10), (4, 11), (4, 12), (4, 13), (4, 14), (4, 15) (5, 5), (6, 6), (7, 7), (8, 8), または(9, 9)
1-4 1-6 1-10 1-11	R^A-4 R^A-6 R^A-10 または R^A-11	R^{7a}, R^{7b}= (1, 1), (1, 2), (1, 3), (1, 4), (1, 5), (1, 6), (1, 7), (1, 8), (1, 9), (1, 10), (1, 11), (1, 12), (1, 13), (1, 14), (1, 15), (1, 16), (1, 17), (1, 18), (1, 19) (1, 20),, (2, 1), (3, 1), (4, 1), (5, 1), (6, 1), (7, 1), (8, 1), (9, 1), (10, 1), (11, 1), (12, 1), (13, 1), (14, 1), (15, 1), (16, 1), (17, 1), (18, 1), (19, 1), (20, 1), (2, 2), (2, 3), (2, 4), (2, 5), (2, 6), (2, 7), (2, 8), (2, 9), (2, 10), (2, 11), (2, 12), (2, 13), (2, 14), (2, 15), (2, 16), (2, 17), (2, 18), (2, 19), (2, 20), (3, 2), (4, 2), (5, 2), (6, 2), (7, 2), (8, 2), (9, 2), (10, 2), (11, 2), (12, 2), (13,21), (14, 2), (15, 2), (16, 2), (17, 2), (18, 2), (19, 2), (20, 2) (3, 3), (3, 4), (3, 5), (3, 6), (3, 7), (3, 8), (3, 9), (3, 10), (3, 11), (3, 12), (3, 13), (3, 14), (3, 15), (3, 16), (3, 17), (3, 18), (3, 19), (3, 20) (4, 3), (5, 3), (6, 3), (7, 3), (8, 3), (9, 3), (10, 3), (11, 3), (12, 3), (13, 3), (14, 3), (15, 3), (16, 3), (17, 3), (18, 3), (19, 3), (20, 3)
1-5 1-7 1-8	R^A-5 R^A-7 または R^A-8	R^{7a}= (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16) ,(17),(18),(19)または (20)
1-9	R^A-9	

本発明はさらに以下の化合物を提供する。R^A、R^{7a}, R^{7b}は、前記の群から選択される。

R^2-Xは、以下の群から選択される。

(1)水素 (2)メチル (3)エチル (4)n-プロピル (5)イソプロピル (6)2-ヒドロキシエチル (7)2-メトキシエチル (8)フェニル (9)ベンジル (10)モルホリン (11)1,1-ジメチルヒドラジン (12)O-メチルヒドロキシルアミン

[化38]



(I-5)

1) Y= NH, $R^2-X=$ (1) ～(12)

No	R^A	R^7
1-5 1-7 1-8	R^A-5 R^A-7 R^A-8	R^{7a}=(18), (19),(20)
1-4 1-6 1-10 1-11	R^A-4 R^A-6 R^A-10 R^A-11	R^{7a}, R^{7b} = (9, 1), (18, 1),(19,1), (1,9), (1,18), (1, 19), (1, 20)

[化39]

2) Y= NMe, $R^2-X=$ (1) ～(12)

No	R^A	R^7
1-5 1-7 1-8	R^A-5 R^A-7 R^A-8	R^{7a}=(18), (19),(20)
1-4 1-6 1-10 1-11	R^A-4 R^A-6 R^A-10 R^A-11	R^{7a}, R^{7b} = (9, 1), (18, 1),(19,1), (1,9), (1,18), (1, 19), (1, 20)

[化40]

3) Y= NPh, $R^2-X=$ (1) ～(12)

No	R^A	R^7
1-5 1-7 1-8	R^A-5 R^A-7 R^A-8	R^{7a}=(18), (19),(20)
1-4 1-6 1-10 1-11	R^A-4 R^A-6 R^A-10 R^A-11	R^{7a}, R^{7b} = (9, 1), (18, 1),(19,1), (1,9), (1,18), (1, 19), (1, 20)

[化41]

4) Y= NBn, R^2-X = (1) ～(12)

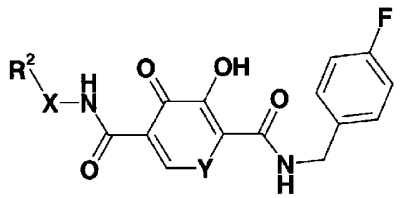
No	R^A	R^7
1-5 1-7 1-8	R^A-5 R^A-7 R^A-8	R^{7a}=(18), (19),(20)
1-4 1-6 1-10 1-11	R^A-4 R^A-6 R^A-10 R^A-11	R^{7a}, R^{7b} = (9, 1), (18, 1),(19,1), (1,9), (1,18), (1, 19), (1, 20)

[化42]

5) Y=O, R^2-X = (1) ～(12)

No	R^A	R^7
1-5 1-7 1-8	R^A-5 R^A-7 R^A-8	R^{7a}=(18), (19),(20)
1-4 1-6 1-10 1-11	R^A-4 R^A-6 R^A-10 R^A-11	R^{7a}, R^{7b} = (9, 1), (18, 1),(19,1), (1,9), (1,18), (1, 19), (1, 20)

[化43]

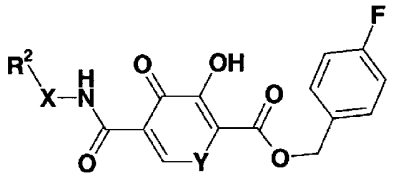


(I-6)

Y = NH, NMe, NPh, NBn, O, S

R^2-X = (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), または (12)

[化44]



(I-7)

Y= NH, NMe, NPh, NBn, O, S

R^2-X = (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), または (12)

[0019] 試験例1

HIVインテグラーゼ阻害作用を以下に示すアッセイ法に基づき調べた。

(1)DNA溶液の調製

WO2004／024693号の試験例1に記載の方法と同一の方法で、基質DNA溶液(2 pmol/μl)およびターゲットDNA溶液(5 pmol/μl)を調製した。ターゲットDNA各溶液は、一旦煮沸後、ゆるやかに温度を下げて相補鎖同士をアニーリングさせてから用いた。基質DNAとターゲットDNAの各配列は、同試験例に記載の通りである。

(2)阻害率(IC_{50}値)の測定

Streptavidin(Vector Laboratories社製)を0.1M炭酸バッファー液(組成: 90 mM Na_2CO_3, 10 mM $NaHCO_3$)に溶かし、濃度を 40 μg/mlにした。この溶液、各50 μlをイムノプレート(NUNC社製)のウエルに加え、4℃で一夜静置、吸着させる。次に各ウエルをリン酸バッファー(組成: 13.7 mM NaCl, 0.27 mM KCl, 0.43 mM Na_2HPO_4, 0.14 mM KH_2PO_4)で2回洗浄後、1% スキムミルクを含むリン酸バッファー 300 μlを加え、30 分間ブロッキングした。さらに各ウエルをリン酸バッファーで2回洗浄後、基質DNA溶液(2 pmol/μl) 50 μlを加え、振盪下、室温で30 分間吸着させた後、リン酸バッファーで2回、次いで蒸留水で1回洗浄した。

次に上記方法で調製した各ウエルに、バッファー(組成:150 mM MOPS (pH7.2), 75 mM $MnCl_2$, 50 mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500 μg/ml bovine serum albumin -fraction V)12 μl、蒸留水39 μlから調製した反応溶液51 μlを加えた。次にインテグラーゼ溶液(30 pmol)9μlを加え、良く混合した。ネガティブコントロール(NC)としてのウエルには、希釈液(組成: 20 mM MOPS (pH7.2), 400 mM potassium glutamete, 1 mM EDTA, 0.1% NP-40, 20% glycerol, 1 mM DTT, 4 M urea)9μlを加えプレートミキサーを用いて良く混合した。

プレートを30 ℃で60分インキュベート後、反応液を捨て、250 μlの洗浄バッファー(組成:150 mM MOPS (pH7.2), 50 mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500 μg/ml bovine serum albumin -fraction V)で3回洗浄した。

次に各ウエルにバッファー(組成:150 mM MOPS (pH7.2), 75 mM $MgCl_2$, 50 mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500 μg/ml bovine serum albumin -fraction V)12 μl、蒸留水41 μlから調製した反応溶液53 μlを加える。さらに各ウエルに被検化合物のDMSO溶液6 μlを加え、ポジティブコントロール(PC)としてのウエルには、DMS

O 6 μlを加え、プレートミキサーを用いてよく混合する。プレートを30 ℃で30分インキュベート後、ターゲットDNA (5 pmol/ μl)1 μlを加え、プレートミキサーを用いてよく混合した。

各プレートを30 ℃で10分間インキュベート後、反応液を捨て、リン酸バッファーで2回洗浄した。次にアルカリフォスファターゼ標識した抗ジゴキシゲニン抗体(ヒツジFabフラグメント:ベーリンガー社製)を抗体希釈液で2000倍に希釈して10 0 μl加え、30 ℃で1時間結合させた後、0.05 % Tween20を含むリン酸バッファーで2回、リン酸バッファーで1回、順次洗浄した。次に、アルカリフォスファターゼ呈色バッファー(組成:10 mMパラニトロフェニルホスフェート(Vector Laboratories社製), 5 mM $MgCl_2$, 100 mM NaCl, 100 mM Tris-塩酸(pH 9.5))を150 μl加えて30 ℃で2時間反応させ、1N NaOH溶液50 μlを加え反応を止めた後、各ウエルの吸光度(OD405nm)を測定し、以下の計算式に従い阻害率(IC_{50})を求めた。

阻害率(%)=100[1-{(C abs.- NC abs.) / (PC abs.- NC abs.)}]

C abs.;化合物のウエルの吸光度

NC abs.:NCの吸光度

PC abs.:PCの吸光度

上記試験結果を以下に示す。

[表1]

実施例(化合物番号)	インテグラーゼ阻害作用 (IC_{50}, ng / ml)
A-1 (A-1a)	6.4
A-3 (A-3)	3.1

本発明化合物は、HIVに対して強いインテグラーゼ阻害作用を示した。

製剤例

「活性成分」なる用語は、本発明化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、それらの製薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を意味する。

(製剤例1)

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する:

用量

	用量（mg／カプセル）
活性成分	250
デンプン（乾燥）	200
ステアリン酸マグネシウム	10
合計	460mg

（製剤例2）

錠剤は下記の成分を用いて製造する：

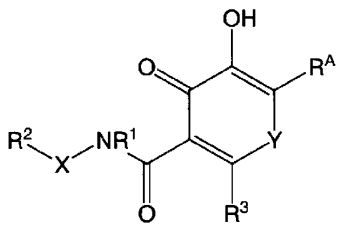
	用量（mg／錠剤）
活性成分	250
セルロース（微結晶）	400
二酸化ケイ素（ヒューム）	10
ステアリン酸	5
合計	665mg

成分を混合し、圧縮して各重量665mgの錠剤にする。

請求の範囲

[1] 式:

[化1]



(I)

(式中、

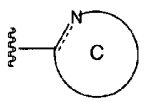
Yは、NR^4(R^4は水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいアラルキル)、O、S、SO、またはSO_2;

R^Aは、1)式:$-COR^5$(R^5は置換基群Aから選択される基)で示される基

(置換基群A:水素、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノオキシ、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよい複素環オキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアラルキルオキシ、ホルミル、カルボキシ、置換されていてもよい低級アルカノイル、置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい複素環カルボニル、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル)

または2)式:

[化2]



(式中、C環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子であり、かつ置換されていてもよい含窒素芳香族複素環である

。破線は結合の存在又は非存在を表わす。)で示される基;

R^1は、水素または低級アルキル;

Xは、単結合、O、S、SO、SO_2およびNHから選択されるヘテロ原子基、または該ヘテロ原子基が介在していてもよい低級アルキレンもしくは低級アルケニレン;

R^2は、上記置換基群Aから選択される基;

R^3は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルキルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよい複素環式基、または置換されていてもよい複素環低級アルキル)

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[2] YはNR[4](R^4は前記と同意義)である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[3] YはNR[4](R^4は水素、低級アルキル、フェニルまたはベンジル)である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[4] YはOである、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[5] YはS、SOまたはSO_2である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[6] R^Aは、−COR[5](R^5は前記と同意義)である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

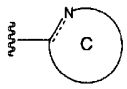
[7] R^Aは、−COR[5](R^5は、水素、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ)である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[8] R^Aは、−COR[5](R^5は、水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、または置換されていてもよいアミノ)である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩

、またはそれらの溶媒和物。

[9] R^Aは、式:

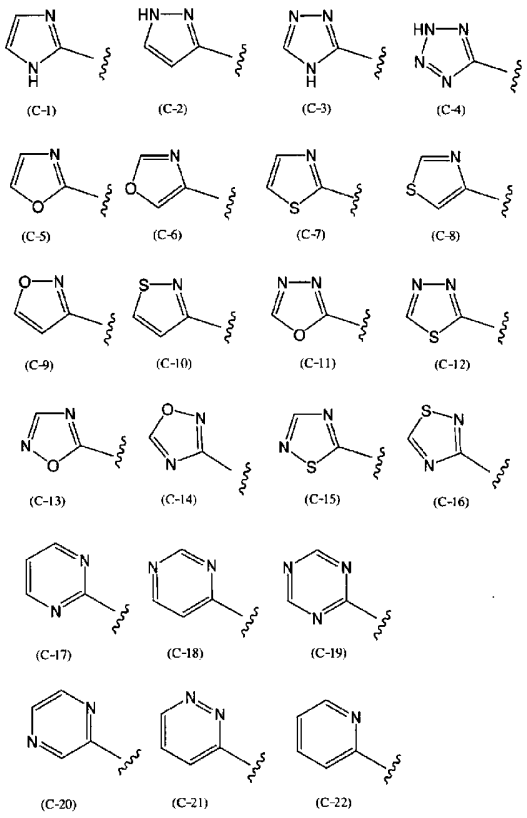
[化3]



(式中、C環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子であり、かつ置換されていてもよい含窒素芳香族複素環である。破線は結合の存在又は非存在を表わす。)で示される基である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[10] R^Aは、置換されていてもよい、以下に示されるいずれかの含窒素芳香族複素環式基である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

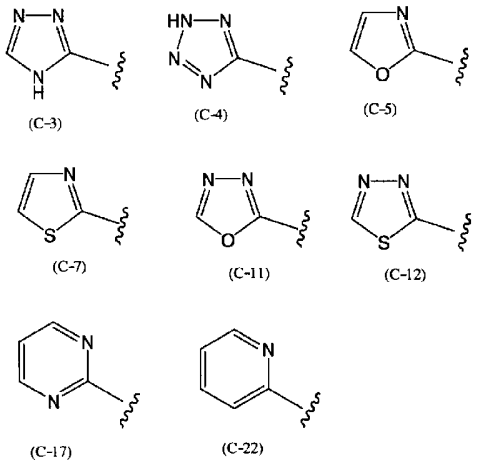
[化4]



[11] R^Aは、置換されていてもよい、以下に示されるいずれかの含窒素芳香族複素環式基

である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[化5]



[12] R^1は、水素またはメチルである、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[13] Xは、低級アルキレンまたはO;R^2は、置換されていてもよいフェニルである、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[14] R^3は、水素、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルコキシ、または置換されていてもよいアミノである、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[15] R^3は水素である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[16] YはNR^4(R^4は請求項1の場合と同意義)またはO;R^1は、水素またはメチル;Xは、低級アルキレンまたはO;R^2は、置換されていてもよいフェニル;R^3は水素である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[17] YはNR^4(R^4は水素、低級アルキル、フェニルまたはベンジル)またはO;R^1は、水素またはメチル;Xは、メチレンまたはO;R^2は、ハロゲンで置換されていてもよいフェニル;R^3は水素である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

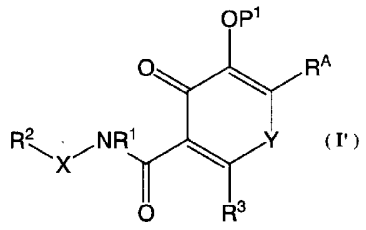
[18] 請求項1～17のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれら

の溶媒和物を含有する医薬組成物。

[19] 請求項1～17のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する抗HIV剤。

[20] 式:

[化6]



(式中、

P^1はヒドロキシ保護基;

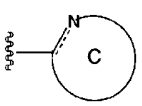
Yは、NR^4(R^4は水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいアラルキル)、O、S、SO、またはSO_2;

R^Aは、1)式:$-COR^5$(R^5は置換基群Aから選択される基)で示される基

(置換基群A:水素、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノオキシ、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよい複素環オキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアラルキルオキシ、ホルミル、カルボキシ、置換されていてもよい低級アルカノイル、置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい複素環カルボニル、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル)

または2)式:

[化7]



(式中、C環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子であり、かつ置換されていてもよい含窒素芳香族複素環である。破線は結合の存在又は非存在を表わす。)で示される基;

R^1は、水素または低級アルキル;

Xは、単結合、O、S、SO、SO_2およびNHから選択されるヘテロ原子基、または該ヘテロ原子基が介在していてもよい低級アルキレンもしくは低級アルケニレン;

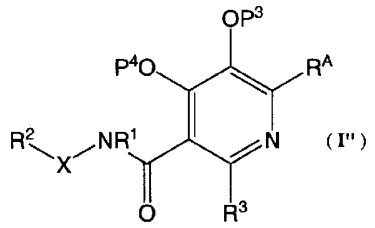
R^2は、上記置換基群Aから選択される基;

R^3は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルキルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよい複素環式基、または置換されていてもよい複素環低級アルキル)

で示される化合物、またはその製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[21] 式:

[化8]



(式中、

P^3は水素またはヒドロキシ保護基;

P^4はヒドロキシ保護基;

Yは、NR^4(R^4は水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいアラルキル)、O、S、SO、またはSO_2;

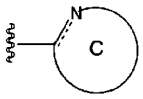
R^Aは、1)式:$-COR^5$(R^5は置換基群Aから選択される基)で示される基

(置換基群A:水素、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい

シクロアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノオキシ、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよい複素環オキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアラルキルオキシ、ホルミル、カルボキシ、置換されていてもよい低級アルカノイル、置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい複素環カルボニル、置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル)

または2)式:

[化9]



(式中、C環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子であり、かつ置換されていてもよい含窒素芳香族複素環である。破線は結合の存在又は非存在を表わす。)で示される基;

R^1は、水素または低級アルキル;

Xは、単結合、O、S、SO、SO_2およびNHから選択されるヘテロ原子基、または該ヘテロ原子基が介在していてもよい低級アルキレンもしくは低級アルケニレン;

R^2は、上記置換基群Aから選択される基;

R^3は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルキルアミノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよい複素環式基、または置換されていてもよい複素環低級アルキル)

で示される化合物、またはその製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/016904

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D213/82 (2006.01), ***A61K31/366*** (2006.01), ***A61K31/455*** (2006.01), ***A61K31/506*** (2006.01), ***A61K31/5377*** (2006.01), ***A61P31/18*** (2006.01), ***C07D309/38*** (2006.01), ***C07D405/04*** (2006.01), ***C07D413/04*** (2006.01), ***C07D417/04*** (2006.01),
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D213/82 (2006.01), ***A61K31/366*** (2006.01), ***A61K31/455*** (2006.01), ***A61K31/506*** (2006.01), ***A61K31/5377*** (2006.01), ***C07D309/38*** (2006.01), ***C07D405/04*** (2006.01), ***C07D413/04*** (2006.01), ***C07D417/04*** (2006.01), ***C07D409/12*** (2006.01),

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAOLD(STN), CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2004-244320 A (Shionogi & Co., Ltd.), 02 September, 2004 (02.09.04), Full text; particularly, Claim 1; example 8; page 27, lines 40 to 50; pages 35 to 36 (Family: none)	1-3,6-8, 12-19,21 4,5,9-11,20
X	WO 2003/016275 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 27 February, 2003 (27.02.03), Full text; particularly, 'compound E-52', 'compound L-4'; Claims 1, 14, 18, 20, 93; page 61, line 23 to page 62, line 4; page 69, line 6 to page 71, line 5; page 97, lines 15 to 21; 'compound E-50'; pages 141 to 142 & CA 2452769 A1 & EP 1422218 A1 & BR 2002011750 A & CN 1558898 A & US 2004/229909 A1	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 October, 2005 (11.10.05)	25 October, 2005 (25.10.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/016904

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/004657 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 15 January, 2004 (15.01.04) & US 2004/110804 A1	1-21
A	WO 2003/035076 A1 (INSTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE P. ANGELETTI SPA), 01 May, 2003 (01.05.03) & CA 2463975 A1 & EP 1441734 A1 & JP 2005-510500 A & US 2005/075356 A1	1-21
A	WO 2000/39086 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 06 July, 2000 (06.07.00) & AU 200017979 A & NO 200103179 A & BR 9916583 A & EP 1142872 A1 & CZ 200102160 A3 & KR 2001089708 A & CN 1335834 A & ZA 200104622 A & AU 763040 B & US 6620841 B1 & NZ 512184 A & HU 200201472 A2 & US 6645956 B1 & US 2004/002485 A1 & RU 2225860 C2	1-21
A	TEWTRAKUL, S. et al., Flavanone and flavonol glycosides from the leaves of Thevetia peruviana and their HIV-1 reverse transcriptase and HIV-1 integrase inhibitory activities, Chem.Pharm.Bull., 2002, Vol.50, No.5, p.630-5	1-21
A	WO 2004/024693 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 25 March, 2004 (25.03.04) & EP 1541558 A1	1-21
A	JP 02-108668 A (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 20 April, 1990 (20.04.90) (Family: none)	1-21
A	JP 02-108683 A (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 20 April, 1990 (20.04.90) (Family: none)	1-21
P,A	WO 2005/042524 A1 (VIROCHEM PHARMA INC.), 12 May, 2005 (12.05.05) & US 2005/176767 A1	1-21
P,A	EP 1544199 A1 (JAPAN TOBACCO INC.), 22 June, 2005 (22.06.05) & WO 2005/016927 A1 & US 2005/054645 A1	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/016904

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P31/14 (2006.01), ***C07D409/12*** (2006.01), ***A61K31/4436*** (2006.01), ***C07D401/12*** (2006.01), ***A61K31/4439*** (2006.01)

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61K31/4436 (2006.01), ***C07D401/12*** (2006.01), ***A61K31/4439*** (2006.01)

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

国際調査報告	国際出願番 PCT／JP2005／016904

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int.Cl.' ***C07D213/82***(2006.01), ***A61K31/366***(2006.01), ***A61K31/455***(2006.01), ***A61K31/506***(2006.01), ***A61K31/5377***(2006.01), ***A61P31/18***(2006.01), ***C07D309/38***(2006.01), ***C07D405/04***(2006.01), ***C07D413/04***(2006.01), ***C07D417/04***(2006.01), ***A61P31/14***(2006.01), ***C07D409/12***(2006.01), (特別ページへ続く)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int.Cl.' ***C07D213/82***(2006.01), ***A61K31/366***(2006.01), ***A61K31/455***(2006.01), ***A61K31/506***(2006.01), ***A61K31/5377***(2006.01), ***C07D309/38***(2006.01), ***C07D405/04***(2006.01), ***C07D413/04***(2006.01), ***C07D417/04***(2006.01), ***C07D409/12***(2006.01), ***A61K31/4436***(2006.01), ***C07D401/12***(2006.01), ***A61K31/4439***(2006.01)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAOLD(STN), CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X	JP 2004-244320 A (塩野義製薬株式会社) 2004.09.02, 文献全体、特に、請求項1、実施例8、第27頁第40－50行及び第35－36頁参照	1－3, 6－8, 12－19, 21
A	(ファミリーなし)	4, 5, 9-11, 20
X	WO 2003/016275 A1 (塩野義製薬株式会社) 2003.02.27, 文献全体、特に、「化合物E－52」及び「化合物L－4」等、請求項1、14、18、20及び93、第61頁第23行－第62頁第4行、第69頁第6行－第71頁第5行、第97頁第15－21行、「化合物E－50」、並びに、第141－142頁参照 & CA 2452769 A1 & EP 1422218 A1 & BR 2002011750 A & CN 1558898	1－21

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊ 引用文献のカテゴリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
11.10.2005	25.10.2005

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官(権限のある職員)	4P	9550
日本国特許庁(ISA／JP) 郵便番号100－8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	谷尾 忍 電話番号 03－3581－1101 内線 3492		

C（続き）．関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
	A & US 2004/229909 A1	
A	WO 2004/004657 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2004.01.15 & US 2004/110804 A1	1－21
A	WO 2003/035076 A1 (ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE P. ANGELETTI SPA) 2003.05.01 & CA 2463975 A1 & EP 1441734 A1 & JP 2005-510500 A & US 2005/075356 A1	1－21
A	WO 2000/39086 A1 (塩野義製薬株式会社) 2000.07.06 & AU 200017979 A & NO 200103179 A & BR 9916583 A & EP 1142872 A1 & CZ 200102160 A3 & KR 2001089708 A & CN 1335834 A & ZA 200104622 A & AU 763040 B & US 6620841 B1 & NZ 512184 A & HU 200201472 A2 & US 6645956 B1 & US 2004/002485 A1 & RU 2225860 C2	1－21
A	TEWTRAKUL, S., et al., Flavanone and flavonol glycosides from the leaves of Thevetia peruviana and their HIV-1 reverse transcriptase and HIV-1 integrase inhibitory activities, Chem. Pharm. Bull., 2002, Vol.50, No.5, p.630-5	1－21
A	WO 2004/024693 A1 (塩野義製薬株式会社) 2004.03.25 & EP 1541558 A1	1－21
A	JP 02-108668 A (ダイセル化学工業株式会社) 1990.04.20 (ファミリーなし)	1－21
A	JP 02-108683 A (ダイセル化学工業株式会社) 1990.04.20 (ファミリーなし)	1－21
PA	WO 2005/042524 A1 (VIROCHEM PHARMA INC.) 2005.05.12 & US 2005/176767 A1	1－21
PA	EP 1544199 A1 (JAPAN TOBACCO INC.) 2005.06.22 & WO 2005/016927 A1 & US 2005/054645 A1	1－21

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

A61K31/4436 (2006.01), ***C07D401/12*** (2006.01), ***A61K31/4439*** (2006.01)