

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4847450号
(P4847450)

(45) 発行日 平成23年12月28日(2011.12.28)

(24) 登録日 平成23年10月21日(2011.10.21)

(51) Int. Cl.	F I
C07C 235/24 (2006.01)	C07C 235/24 C S P C
C07C 255/56 (2006.01)	C07C 255/56
A61K 31/245 (2006.01)	A61K 31/245
A61P 31/18 (2006.01)	A61P 31/18

請求項の数 12 (全 29 頁)

(21) 出願番号	特願2007-524145 (P2007-524145)	(73) 特許権者	503385923
(86) (22) 出願日	平成17年7月28日 (2005.7.28)		ベーリンガー インゲルハイム インター ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング
(65) 公表番号	特表2008-508328 (P2008-508328A)		ドイツ連邦共和国 55216 インゲル ハイム アム ライン ビンガー シュト ラーゼ 173
(43) 公表日	平成20年3月21日 (2008.3.21)	(74) 代理人	100082005
(86) 国際出願番号	PCT/CA2005/001179		弁理士 熊倉 禎男
(87) 国際公開番号	W02006/012733	(74) 代理人	100084009
(87) 国際公開日	平成18年2月9日 (2006.2.9)		弁理士 小川 信夫
審査請求日	平成20年7月25日 (2008.7.25)	(74) 代理人	100084663
(31) 優先権主張番号	60/598,227		弁理士 箱田 篤
(32) 優先日	平成16年8月2日 (2004.8.2)	(74) 代理人	100093300
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

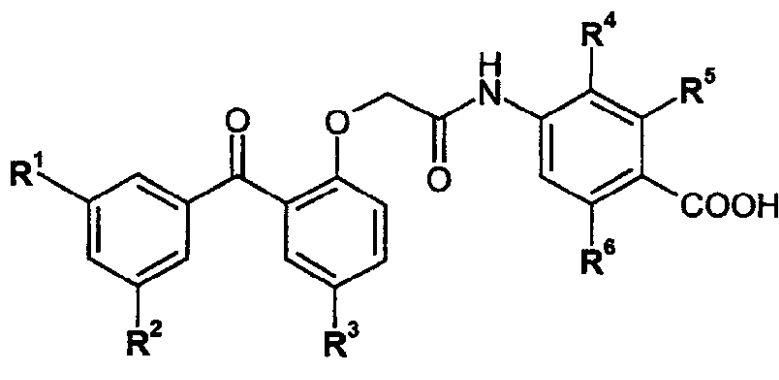
(54) 【発明の名称】 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤である安息香酸誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)により表される化合物又はその塩：

【化1】



(式中、 R^1 及び R^2 が、各々独立して、H、ハロ、シアノ、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) ハロアルキル、 (C_{2-4}) アルケニル、 (C_{2-4}) アルキニル及び (C_{3-6}) シクロアルキルから選択され；但し、 R^1 がHである時、 R^2 はHではなく；

R^3 がハロであり；

R^4 が、 (C_{1-4}) アルキル、ハロ及びニトロから選択され；及び

R⁵及びR⁶が、各々独立して、H、ハロ及び(C₁₋₄)アルキルから選択される)。

【請求項2】

R¹及びR²が、各々独立して、H、ハロ、シアノ、(C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)ハロアルキル、及び(C₃₋₆)シクロアルキルから選択され；

但し、R¹がHである時、R²はHではない、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R¹及びR²が、各々独立して、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、トリフルオロメチル及びシクロプロピルから選択され；

但し、R¹がHである時、R²はHではない、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R³がクロロである、請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

R⁴がクロロ、ブロモ、ニトロ、及びメチルから選択される、請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

R⁴がクロロ、ブロモ、又はメチルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

R⁵が、H、フルオロ、クロロ又はメチルである、請求項1~6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

R⁵がH又はフルオロである、請求項1~7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

R¹及びR²が、各々独立して、H、ハロ、シアノ、(C₁₋₄)アルキル、(C₂₋₄)アルケニル、(C₂₋₄)アルキニル及び(C₃₋₆)シクロアルキルから選択され；ここで、該(C₁₋₄)アルキルが、場合により、1~3個のハロ置換基で置換されていてもよく；但し、R¹がHである時、R²はHではなく；

R³がハロであり；

R⁴が、(C₁₋₄)アルキル、ハロ及びニトロから選択され；

R⁵が、H及びハロから選択され；及び

R⁶が、Hである、請求項1に記載の化合物又はそれらの医薬的に許容される塩。

【請求項10】

R¹及びR²が、各々独立して、H、ハロ、シアノ、(C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)ハロアルキル、及び(C₃₋₆)シクロアルキルから選択され；但し、R¹がHである時、R²はHではなく；

R³が、クロロであり；

R⁴が、クロロ、ブロモ、ニトロ又はメチルであり；

R⁵が、H、フルオロ、クロロ又はメチルであり；及び

R⁶が、H又はフルオロである、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

R¹及びR²が、各々独立して、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、トリフルオロメチル及びシクロプロピルから選択され；但し、R¹がHである時、R²はHではなく；

R³が、クロロであり；

R⁴が、クロロ、ブロモ又はメチルであり；

R⁵が、H、フルオロ、クロロ又はメチルであり；及び

R⁶が、H又はフルオロである、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

以下の式の請求項1に記載の化合物。

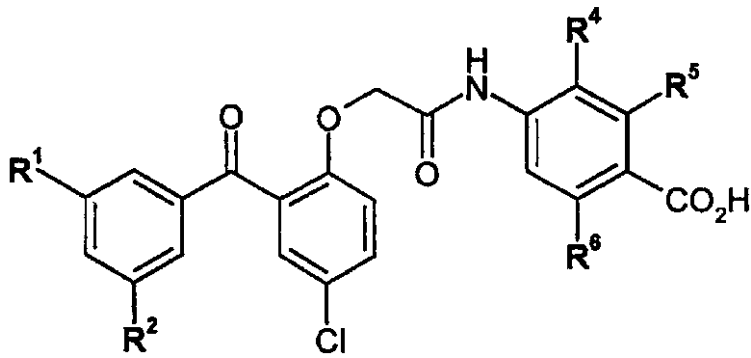
10

20

30

40



【化2】



10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 及び R^6 が、以下の表において記載される) :

【表1】


Cpd	R^1	R^2	R^4	R^5	R^6
1001	F	CF ₃	Me	H	H
1002	F	CF ₃	Me	F	H
1003	F	CN	Me	F	H
1004	F		Me	H	H
1005	F	Cl	Me	H	H
1006	H	CN	Me	H	H
1007	F	CN	Me	H	H
1008	F	CF ₃	Cl	H	H
1009	F	CN	Cl	H	H
1010	F	CF ₃	Cl	F	H
1011	F		Me	F	H
1012	F	Br	Me	F	H
1013	F	Cl	Me	F	H
1014	F	Br	Me	H	H

20

30

40

【表 2】

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1015	H	Br	Me	H	H
1016	H	Br	Me	F	H
1017	H	CN	Me	F	H
1018	Cl	CN	Me	H	H
1019	F		Br	H	H
1020	F	CF ₃	Br	H	H
1021	Cl	CN	Me	F	H
1022	F	CF ₃	Cl	Cl	H
1023	F	CF ₃	Me	Me	H
1024	F	CF ₃	Me	Cl	H
1025	F	CF ₃	Me	H	F

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、HIV逆転写酵素を抑制する新規化合物、その化合物を使用してHIV感染を治療する方法、及びその化合物を含む医薬組成物に関する。

発明の背景

後天的免疫不全症候群(AIDS)として知られる疾患は、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、特にHIV-1として知られる菌株により引き起こされる。HIVが宿主細胞により複製されるために、ウイルスゲノムの情報は、宿主細胞のDNA内に取り込まなければならない。しかしながら、HIVは、レトロウイルスであり、その遺伝子情報が、RNAの形態にあることを意味する。HIVの複製周期は、従って、DNA内へのウイルスゲノム(RNA)の転写の工程を必要とし、それは、正常な一連の事象の逆である。逆転写酵素(RT)と適切に呼ばれている酵素は、DNA内へのウイルスRNAの転写を完成させる。HIVピリオンは、ウイルスRNAと共にRTの複写を含む。

【0002】

逆転写酵素は、3つの既知の酵素機能を有する。すなわち、RNA依存性DNAポリメラーゼとして、リボヌクレアーゼとして、及びDNA依存性DNAポリメラーゼとして作用する。RNA依存性DNAポリメラーゼとして作用して、RTは、ウイルスRNAの単鎖DNA複写を転写する。リボヌクレアーゼとして作用して、RTは、原型ウイルスRNAを破壊し、及び原型RNAから製造されるDNAを遊離する。最終的に、DNA依存性DNAポリメラーゼとして作用して、RTは、第一DNA鎖を原型として使用して、第二の補助的にDNA鎖を作る。2つの鎖は、二重鎖DNAを形成し、それは、インテグラー

ゼと呼ばれる別の酵素により宿主細胞のゲノム内に取り込まれる。

H I V - 1 逆転写酵素の酵素機能を抑制する化合物は、感染細胞における H I V - 1 の複製を抑制するであろう。そのような化合物は、ジドブジン、ディダノシン、ザルシタピン、スタブジン、ラミブジン、エムトリシタピン、アバカビル、テノホビル、ネビラピン、デラビルジン及びエファビレンツのような既知の R T 阻害剤により明らかにされているように、ヒト患者における H I V - 1 の感染の予防又は治療において有用であり、従って主な逆転写酵素阻害剤は A I D S の治療においてこれまで承認されてきたのである。

【 0 0 0 3 】

いずれの抗ウイルス治療法を用いても、A I D S の治療における R T 阻害剤の使用は、結局、与えられた薬剤に対する感度がより低いウイルスを誘導する。これらの薬剤に対する耐性（低減された感度）は、ポル遺伝子の逆転写酵素部分において発生する突然変異の結果である。H I V の幾つかの突然変異体菌株が特徴付けられており、既知の治療薬に対する耐性は R T 遺伝子における突然変異に起因すると考えられる。临床上、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤について、より普遍的に見出される突然変異体の一つは、K 1 0 3 N 突然変異体である。この変異体では、リジン（K）が、コドン 1 0 3 でアスパラギン（N）残基に突然変異していた。既知の抗ウイルス剤を使用する治療の間、変化する頻度で現れる他の突然変異体として、単一突然変異体 Y 1 8 1 C、G 1 9 0 A、Y 1 8 8 C 及び P 2 3 6 L、及び二重突然変異体 K 1 0 3 N / Y 1 8 1 C、K 1 0 3 N / P 2 2 5 H、K 1 0 3 N / V 1 0 8 I 及び K 1 0 3 N / L 1 0 0 I が挙げられる。

H I V 感染の治療及び予防において抗ウイルス剤の使用が継続されると、新規耐性菌株の出現が増加することが予測される。従って、種々の耐性突然変異体に対する異なる型の有効性を有する R T の新規阻害剤に対する継続的な希求がある。

【 0 0 0 4 】

H I V 感染を治療することにおいて有用な抗ウイルス侵入阻害剤は、WO 03/075907 (Tibotec) において記載されており、またベンゾフェノン部分を含む H I V 逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤は、WO 01/17982 (Glaxo) 及び WO 02/070470 (SmithKline Beecham) において記載されている。更に、H I V 逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤は、WO 2004/050643 (Boehringer Ingelheim) において記載されている。

本発明は、野生型 H I V 逆転写酵素及び単一突然変異体及び二重突然変異体菌株に対して強力な活性を示す新規化合物を提供する。

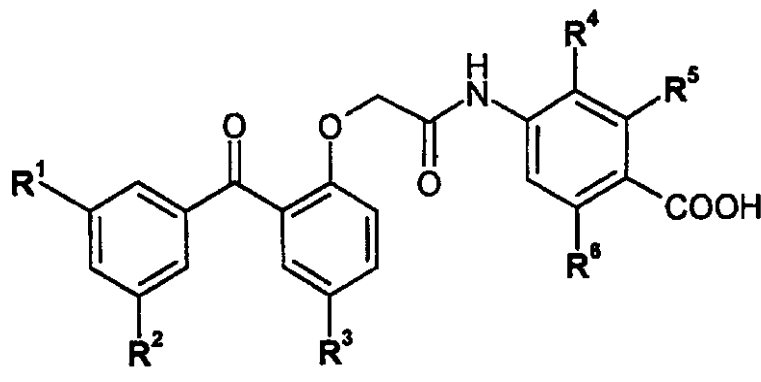
発明の要約

本発明は、H I V に感染したヒトにおいて H I V 感染を治療するために有用である式 (I) の化合物を提供する。化合物は、H I V - 1 R T の野生型 (W T) 及び二重突然変異体菌株、特に二重突然変異体 K 1 0 3 N / Y 1 8 1 C の強力な阻害剤である。

第一態様において、本発明は、式 (I) により表される化合物：

【 0 0 0 5 】

【 化 1 】



【 0 0 0 6 】

(式中、R¹及びR²は、各々独立して、H、ハロゲン、シアノ、(C₁₋₄)アルキル、(

C_{1-4}) ハロアルキル、(C_{2-4}) アルケニル、(C_{2-4}) アルキニル及び(C_{3-6}) シクロアルキルから選択され；但し、 R^1 が、Hであるとき、 R^2 は、Hであり得ない；

R^3 が、ハロゲンであり；

R^4 が、(C_{1-4}) アルキル、ハロゲン及びニトロから選択され；及び

R^5 及び R^6 が、各々独立して、H、ハロゲン及び(C_{1-4}) アルキルから選択される)；又はそれらの塩を提供する。

本発明の更なる態様に従って、上記及び下記に記載されるような式(I)の化合物、又は医薬的に許容されるそれらの塩、及び場合により1又は2以上の医薬的に許容されるキャリアを含む、医薬組成物が提供される。

本発明の更に別の態様に従って、1又は2以上の抗レトロウイルス薬との組み合わせで、上記及び下記に記載されるような式(I)の化合物、又は医薬的に許容されるそれらの塩を含む、医薬組成物が提供される。

10

【0007】

本発明の別の態様に従って、上記及び下記に記載されるような式(I)の化合物、又は医薬的に許容されるそれらの塩、及び場合により1又は2以上の医薬的に許容されるキャリアを含む、HIV感染の治療のための医薬組成物が提供される。

本発明の更なる態様は、1又は2以上の他の抗レトロウイルス薬と組み合わせで、上記及び下記に記載されるような式(I)の化合物、又は医薬的に許容されるそれらの塩、及び場合により1又は2以上の医薬的に許容されるキャリアを含む、HIV感染の治療のための医薬組成物を提供する。

20

本発明の別の重要な態様は、哺乳動物に、上記及び下記に記載されるような式(I)の化合物、医薬的に許容されるそれらの塩、又は上記のような組成物の、抗HIVの有効量を、単独で又は一緒に又は別々に投与される少なくとも1つの他の抗レトロウイルス薬と組み合わせで、投与することにより、哺乳動物において、HIV感染を治療する方法を含む。

本発明の更なる別の態様は、哺乳動物におけるHIV感染の治療のための、上記及び下記に記載されるような式(I)の化合物、又は医薬的に許容されるそれらの塩の使用を提供する。

【0008】

本発明の別の態様に従って、ウイルスを上記及び下記に記載されるような式(I)の化合物、又は医薬的に許容されるそれらの塩の抑制量にさらすことにより、HIV-1の複製を阻害する方法が提供される。

30

本発明の更なる別の態様は、HIV-1の複製を抑制するための、上記及び下記に記載されるような式(I)の化合物、又は医薬的に許容されるそれらの塩の使用を提供する。

本発明の別の態様に従って、HIV感染の治療用薬剤の製造のための、上記及び下記に記載されるような式(I)の化合物、又は医薬的に許容されるそれらの塩の使用を提供する。

本発明の更なる別の態様に従って、1又は2以上の抗レトロウイルス薬と組み合わせで、HIV感染の治療用薬剤の製造のための、上記及び下記に記載されるような式(I)の化合物、又は医薬的に許容されるそれらの塩の使用を提供する。

40

本発明の別の態様は、HIV感染を治療するために又はHIVの逆転写酵素を抑制するために有効な組成物を含む製造の；及びその組成物を使用して、ヒト免疫不全ウイルスによる感染を治療することができることを表示するラベルを含む材料をパックする、製品を提供し；その中において、組成物は、上記及び下記に記載されるような式(I)の化合物、又は医薬的に許容されるそれらの塩を含む。

【0009】

発明の詳細な記載

定義

以下の定義は、他に記載のない限り適用される：

本件明細書に使用されるような、用語“(C_{1-n}) アルキル”(式中、 n は、整数)は、

50

単独又は別の基（ラジカル）との組み合わせのいずれかで、1～n個の炭素原子をそれぞれ含む、非環式、直鎖又は分岐鎖アルキル基を意味することを意図する。そのような基の例は、メチル（Me）、エチル（Et）、プロピル（Pr）、1-メチルエチル（iPr）、ブチル（Bu）、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル（iBu）、及び1,1-ジメチルエチル（tBu）を含むが、それらに制限されることはない。ここで、本件明細書で一般に使用される略語をカッコ内に示す。

【0010】

本件明細書で使用されるように、交互に用いられる用語“ハロ”又は“ハロゲン”は、プロモ、クロロ、フルオロ又はヨードから選択されるハロ基を意味する。

本件明細書で使用されるように、用語“(C_{1-n})ハロアルキル”（式中、nは、整数である）は、1又は2以上の水素原子が、ハロゲン原子（トリフルオロメチルを含むが、それに制限されない）により置換される、1～nの炭素原子を含むアルキル基を意味する。

10

【0011】

本件明細書で使用されるように、用語“(C_{2-n})アルケニル”（式中、nは、整数である）は、単独で又は別の基との組合せのいずれでもよいが、2～n個の炭素原子（それらの少なくとも2個は、互いに、二重結合により結合し、及び-CH=CH₂、-CH₂CH=CH₂、-CH₂CH=CHCH₃及び-CH(Me)CH=CH₂を含むがそれらに制限されることはない）を含む、不飽和、非環式、直鎖又は分岐鎖基を意味する。(C_{2-n})アルケニル基のシス及びトランス異性体及びそれらの混合物は、この用語に包含される。(C_{2-n})アルケニル基において、いくつかの炭素原子上の水素原子は他の基で置換されていてもよい。

20

【0012】

本件明細書で使用されるような用語、“(C_{2-n})アルキニル”（式中、nは、整数である）は、単独で又は別の基と組み合わせのいずれでもよいが、2～n個の炭素原子（その少なくとも2個は、三重結合により互いに結合する）を有する、不飽和、非環式、直鎖又は分岐鎖基を意味することを意図する。そのような基の例は、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、及び1-ブチニルを含むが、それらに制限されることはない。(C_{2-n})アルキニル基において、いくつかの炭素原子上の水素原子は他の基で置換されていてもよい。

30

【0013】

本件明細書で使用されるような用語“(C_{3-m})シクロアルキル”（式中、mは、整数である）は、単独で又は別の置換基との組み合わせのいずれでもよいが、3～m個の炭素原子を含むシクロアルキル置換基を意味し、及びシクロプロピル（cPr）、シクロブチル（cBu）、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルを含むが、それらに制限されることはない。ここで、本件明細書で一般的に使用される略語をカッコ内に示す。

本件明細書で使用されるように、用語“HIVの複製の阻害剤”は、RNAテンプレートからDNA複写を複製するHIV-1逆転写酵素の能力を低減又は除去することが可能な薬剤を意味する。

40

【0014】

本件明細書で使用されるように、用語“単一又は二重の突然変異体菌株”は、WT HIV-1菌株に存在する1つ又は2つのアミノ酸残基のいずれかが、WT菌株において見られない残基により置換されていることを意味する。例えば、単一の突然変異体Y181Cについて、野生型HIV逆転写酵素の残基181でチロシンは、システイン残基により置換されている。同様に、二重の突然変異体K103N/Y181Cについて、アスパラギン残基は、野生型HIV逆転写酵素の残基103でリジンを置換し、及びシステイン残基は、残基181でチロシンを置換する。

用語“それらの塩”は、本発明による化合物のいくつかの塩基添加塩；好ましくは、医薬的に許容されるそれらの塩を意味する。

50

【 0 0 1 5 】

本件明細書で使用されるように、用語“医薬的に許容される塩”は、適切な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、炎症、アレルギー反応などを与えずにヒト及び下等動物の組織と接触して、使用するのに適切であり、相応の利点/リスク比の釣り合いがとれており、通常水又は油溶性又は分散性であり、かつそれらの使用目的に有効である化合物の塩を意味する。式(I)の化合物の化学的性質に適用でき及び適合した場合、用語は、医薬的に許容される酸付加塩及び医薬的に許容される塩基付加塩を含む。適切な塩のリストは、例えばS.M.Birge et al., J Pharm.Sci., 1977, 66, pp.1-19に記載されている。

【 0 0 1 6 】

用語“医薬的に許容される塩基付加塩”は、遊離酸の生物学的効果及び特性を保持し及び生物学的に又は他の意味でも有害ではなく、無機塩基例えばアンモニア又は水酸化物、カルボネート、又はアンモニウム又は金属カチオンのジカルボネート例えばナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなどで形成されるそれらの塩を意味する。特に、好ましいのは、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、及びマグネシウム塩である。医薬的に許容される有機非毒性塩基から誘導される塩として、1級、2級及び3級アミンの塩、4級アミン化合物、自然発生的置換アミンを含む置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、イソプロピルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、ヒドラミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ペペリジン、N-エチルピペリジン、テトラメチルアンモニウム化合物、テトラエチルアンモニウム化合物、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルフェネチルアミン、1-エフェンアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、ポリアミンレジンなどが挙げられる。特に、好ましい有機非毒性塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、及びカフェインである。

【 0 0 1 7 】

本件明細書で使用されるように、用語“治療”は、HIV疾患の症状を緩和又は軽減するための及び/又は患者におけるウイルス量を低減するための、本発明による化合物又は組成物の投与を意味する。用語“治療”はまた、個々のウイルスに暴露後、しかし、疾患の症状の出現前に、及び/又は血中ウイルスの検出に先立って、疾患症状の出現を予防するための及び/又は血中で検出できるレベルに及ぶ前にウイルスを予防するための、本発明による化合物又は組成物の投与、及び出産前に母親への及び誕生から第1日以内の子供への投与により、母親から乳児のHIV-1の分娩前後の感染を予防するための、本発明による化合物又は組成物の投与を包含する。

以下のサイン

【 化 2 】

T

は、サブ式において使用されて、残りの分子に結合する結合を示す。

【 0 0 1 8 】

好ましい実施態様の詳細な記載

以下の好ましい実施態様において、本発明による式(I)の化合物のグループ及び置換基を、詳細に記載する。

R¹及びR²：

好ましくは、R¹及びR²は、各々独立して、H、ハロ、シアノ、(C₁₋₄)アルキル、

(C₁₋₄)ハロアルキル、及び(C₃₋₆)シクロアルキルから選択され；但し、R¹が、Hである時、R²は、Hであり得ない。

より好ましくは、R¹及びR²は、各々独立して、H、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、シアノ、メチル、トリフルオロメチル、及びシクロプロピルから選択され；但し、R¹が、Hである時、R²は、Hであり得ない。

【0019】

より好ましくは、R¹及びR²は、各々独立して、H、フルオロ、クロロ、プロモ、シアノ、トリフルオロメチル及びシクロプロピルから選択され；但し、R¹が、Hである時、R²は、Hであり得ない。

本件明細書で設定されるようなR¹及びR²のいくつか及び各々の個々の定義を、本件明細書で設定されるようなR³、R⁴、R⁵及びR⁶のいくつか及び各々の個々の定義と組み合わせることができる。

10

【0020】

R³：

好ましくは、R³は、クロロである。

本件明細書で設定されるようなR³のいくつか及び各々の個々の定義を、本件明細書で設定されるようなR¹、R²、R⁴、R⁵及びR⁶のいくつか及び各々の個々の定義と組み合わせることができる。

【0021】

R⁴：

好ましくは、R⁴は、クロロ、プロモ、ニトロ及びメチルから選択される。

より好ましくは、R⁴は、クロロ、プロモ又はメチルである。

本件明細書で設定されるようなR⁴のいくつか及び各々の個々の定義を、本件明細書で設定されるようなR¹、R²、R³、R⁵及びR⁶のいくつか及び各々の個々の定義と組み合わせることができる。

20

【0022】

R⁵：

好ましくは、R⁵は、H、フルオロ、クロロ又はメチルである。

より好ましくは、R⁵は、H又はフルオロである。

あるいはまた、より好ましくは、R⁵は、フルオロ、クロロ又はメチルである。

本件明細書で設定されるようなR⁵のいくつか及び各々の個々の定義を、本件明細書で設定されるようなR¹、R²、R³、R⁴及びR⁶のいくつか及び各々の個々の定義と組み合わせることができる。

30

【0023】

R⁶：

好ましくは、R⁶は、H又はフルオロである。

より好ましくは、R⁶は、Hである。

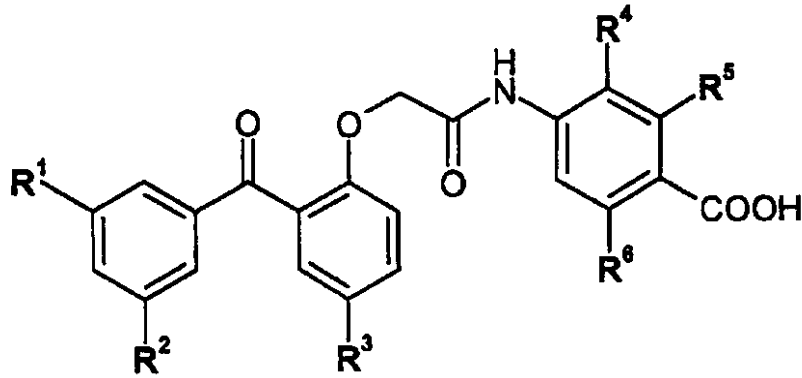
本件明細書で設定されるようなR⁶のいくつか及び各々の個々の定義を、本件明細書で設定されるようなR¹、R²、R³、R⁴及びR⁵のいくつか及び各々の個々の定義と組み合わせることができる。

40

ある実施態様において、式(I)の化合物：

【0024】

【化3】



10

【0025】

(式中、 R^1 及び R^2 が、各々独立して、H、ハロ、シアノ、(C_{1-4})アルキル、(C_{2-4})アルケニル、(C_{2-4})アルキニル及び(C_{3-6})シクロアルキルから選択され；その中において、該(C_{1-4})アルキルが、場合により、1~3のハロ置換基で置換されていてもよく；但し、 R^1 が、Hである時、 R^2 は、Hであり得ず；

R^3 が、ハロであり；

R^4 が、(C_{1-4})アルキル、ハロ及びニトロから選択され；

R^5 が、H及びハロから選択され；及び

R^6 が、Hである)；

又は医薬的に許容されるそれらの塩を提供する。

20

【0026】

本発明の好ましい実施態様は、式(I)の化合物

(式中、 R^1 及び R^2 が、各々独立して、H、ハロ、シアノ、(C_{1-4})アルキル、(C_{1-4})ハロアルキル、及び(C_{3-6})シアノアルキルから選択され；但し、 R^1 が、Hである時、 R^2 は、Hであり得ず；

R^3 が、クロロであり；

R^4 が、クロロ、プロモ、ニトロ又はメチルであり；

R^5 が、H、フルオロ、クロロ又はメチルであり；及び

R^6 が、H又はフルオロである)を提供する。

30

【0027】

本発明のより好ましい実施態様は、式(I)の化合物

(式中、 R^1 及び R^2 が、各々独立して、H、フルオロ、クロロ、プロモ、シアノ、トリフルオロメチル及びシクロプロピルから選択され；但し、 R^1 が、Hである時、 R^2 は、Hであり得ず；

R^3 が、クロロであり；

R^4 が、クロロ、プロモ又はメチルであり；

R^5 が、H、フルオロ、クロロ又はメチルであり；及び

R^6 が、H又はフルオロである)を提供する。

40

【0028】

特定の実施態様

表1において表されるような式(I)の各々の単一化合物は、本発明の範囲内に含まれる。

式(I)の化合物は、野生型HIV及び二重突然変異体逆転写酵素K103N/Y181Cの有効な阻害剤である。本発明の化合物はまた、単一突然変異体酵素V106A、Y188L、K103N、Y181C、P236L及びG190A(数ある中で)を抑制することができる。化合物はまた、K103N/P225H、K103N/V1081及びK103N/L100Iを含む他の二重突然変異体酵素を抑制することが出来る。

【0029】

50

式(I)の化合物は、HIV-1の複製に対して阻害活性を保有する。適切な投薬形態において投与される場合、それらは、AIDS、ARCの治療において有用であり、及びHIV-1感染に関連する疾患に係る。本発明の別の態様は、従って、HIV-1に感染しているヒトに、上記のような式(I)の化合物の治療効果のある量を投与することを含む、HIV-1感染を治療する方法である。化合物をまた、使用して、出産前の母親に及び誕生第一日以内に子供への投与により、母親から乳児のHIV-1の周産期伝播を予防することができる。

式(I)の化合物を、単一で又は経口、非経口、又は局所ルートにより分割量で投与することができる。式(I)の化合物のための適切な経口投薬は、1日約0.5mg~約3gの範囲であろう。式(I)の化合物のための好ましい経口投薬は、患者の重量70kg 10
について、1日約100mg~約800mgの範囲であろう。非経口製剤において、適切な計量装置は、約0.1~約250mg、好ましくは、約1mg~約200mgの前記化合物を含み得、一方、局所投与について、約0.01~約1%の活性成分を含む配合物が、好ましい。しかしながら、患者によって投薬投与が、変化するであろうことは、理解されるべきである。いくつかの特定の患者のための投薬は、臨床医の判断に依存するであろう。臨床医は患者の薬剤に対する反応並びに患者の大きさ及び状態を正確な投薬を確定するための基準として使用するであろう。

【0030】

本発明の化合物が、経口ルートにより投与される場合、それらは、互換性のある医薬キャリア材料と関連してそれらを含む医薬製剤の形態において薬剤として投与することができ 20
る。そのようなキャリア材料は、経口投与に適切な不活性有機又は無機キャリア材料であり得る。そのようなキャリア材料の例として、水、ゼラチン、タルク、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、アラビアゴム、植物油、ポリアルキレングリコール、石油ゼリーなどを含むが、それらに制限されない。

【0031】

式(I)の化合物を、当該技術分野における当業者に知られる1又は2以上の他の抗レトロウイルス薬と組み合わせて、個々においてHIV感染を治療するために、同時、別々、又は順次的投与に有用な組み合わせの製剤として、使用することができる。認可された及び試験研究中の薬を含む、式(I)の化合物を用いて併用療法において使用され得る抗レトロウイルス薬の例は、以下を含むがそれらに制限されない： 30

- ・NRTIs (ヌクレオシド系又はヌクレオチド逆転写酵素阻害剤；ジドブジン、ディダノシン、ザルシタピン、スタブジン、ラミブジン、エムトリシタピン、アバカビル、及びテノホビルを含むが、それらに制限されない)；
- ・NNRTIs (非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤；ネビラピン、デラビルジン、エファピレンツ、カプラピリン、エトラピリン、リルピピリン、GW695634及びBILR 355を含むがそれらに制限されない)；
- ・プロテアーゼ阻害剤 (リトナビル、チプラナビル、サクイナビル、サクイナビル、ネルフィナビル、インディナビル、アムプレナビル、フォサムプレナビル、アタザナビル、ロピナビル、VX-385及びTMC-114を含むが、それらに制限されない)；
- ・CCR5アンタゴニスト (マラピロック (UK-427、857)、SCH-4176 40
90、GW873140及びTAK-652を含むが、それらに制限されない)、CXCR4アゴニスト (AMD-11070を含むが、それに制限されない)、融合阻害剤 (エンフュービルタイド (T-20)を含むがそれに制限されない)及びその他 (PRO-542及びBMS-488043を含むがそれらに制限されない)を含むが、それらに制限されない侵入阻害剤；
- ・インテグラーゼ抑制剤 (c-1605、BMS-538158及びJTK-303を含むが、それらに制限されない)；
- ・TAT阻害剤；
- ・成熟阻害剤 (PA-457を含むが、それに制限されない)；
- ・免疫抑制薬 (レバミゾールを含むが、それに制限されない)；及び 50

・抗真菌又は抗菌剤（フルコナゾールを含むが、それに制限されない）。

【0032】

更に、式(I)の化合物は、式(I)の少なくとも1つの他の化合物とともに使用することができる。

医薬組成物は、従来の方法において製造することができ及び最終投薬形態は、固体投薬形態（タブレット、糖衣状、カプセルなどを含むが、それらに制限されない）又は液体投薬形態（液体、サスペンション、エマルジョンなどを含むが、それらに制限されない）であり得る。医薬製剤を、従来の製薬工程に付することができる。更に、医薬製剤は、防腐剤、安定剤、乳化剤、フレーバー改良剤、湿潤剤、緩衝化剤、浸透圧を変化させるための塩などを含むがそれらに制限されない、従来のアジュバントを含んでいてもよい。使用され得る固体のキャリア材料は、でんぷん、ラクトース、マンニトール、メチルセルロース、微結晶性セルロース、タルク、シリカ、第二リン酸カルシウム、及び高分子量ポリマー（例えばポリエチレングリコール）を含むが、それらに制限されない。

10

非経口使用について、式(I)の化合物は、水性又は非水性溶液、医薬的に許容される油又は液体の混合物におけるサスペンション又はエマルジョンにおいて投与することができ、それは、静菌剤、抗酸化剤、防腐剤、緩衝化剤又は血液とともに溶液を等張にらしめるための他の溶質、増粘剤、懸濁化剤又は他の医薬的に許容される添加剤を含み得る。このタイプの添加剤は、酒石酸、クエン酸塩、及び緩衝酢酸溶液、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、錯体フォーマー（EDTAを含むが、それに制限されない）、抗酸化剤（亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム及びアスコルビン酸を含むが、それらに制限されない）、粘度調整のための高分子量ポリマー（液体ポリエチレンオキッドを含むが、それに制限されない）及びソルビトール無水物のポリエチレン誘導体を含むがそれらに制限されない。保存剤をまた、必要ならば添加することができる（安息香酸、メチル又はプロピルパラベン、塩化ベンザルコニウム、及び他の4級アンモニウム化合物を含むがそれらに制限されない）。

20

【0033】

本発明の化合物はまた、経鼻適用のための溶液として投与することができ及び本発明の化合物に加えて、水性ビヒクルにおいて、適切な緩衝化剤、等張化調節剤、菌性保存剤、抗酸化剤、及び粘度増加剤を含み得る。粘度を増加させるために使用される薬剤の例として、ポリビニルアルコール、セルロース誘導体、ポリビニルピロリドン、ポリソルベート又はグリセリンを含むが、それらに制限されない。添加される菌性保存剤は、塩化ベンザルコニウム、チメロサル、クロロ-ブタノール、又はフェニルエチルアルコールを含むが、それらに制限されない。

30

更に、本発明により提供される化合物は、座薬により投与することができる。

【0034】

手順及び合成

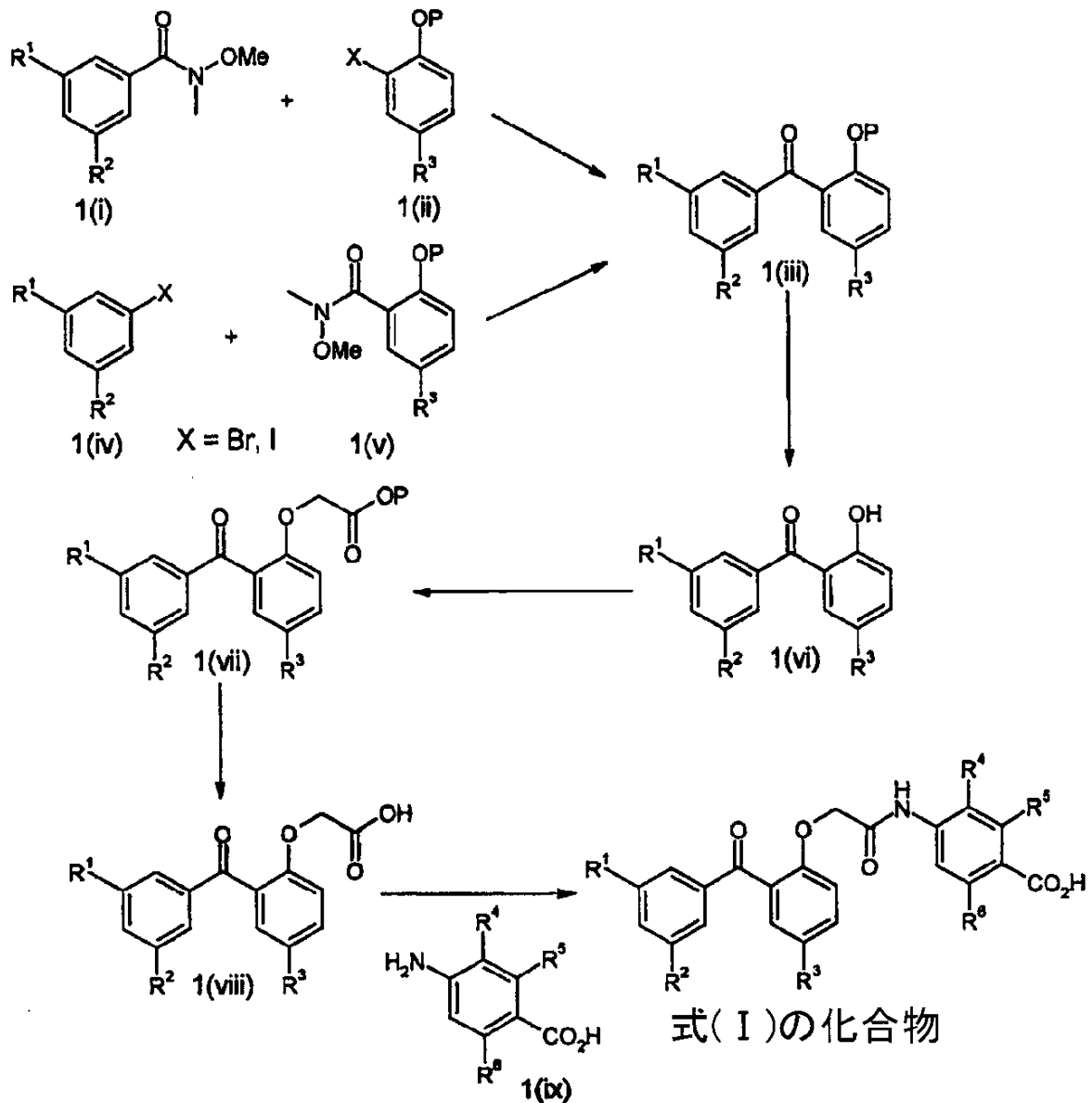
一般に、式(I)の化合物は、反応に適切であると知られている反応条件を用いて、すぐ入手可能な出発物質から既知の方法により製造される。スキーム1は、式(I)の化合物（式中、Xは、ハロ（例えばBr又はI）であり、Pは、保護基であり、及びR¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、本件明細書に記載される）を製造するために使用される一般方法を説明する。

40

【0035】

スキーム1；式(I)の化合物の合成のための一般方法

【化4】



【0036】

簡単に述べると、1(ii)からハロゲン-リチウム交換により得られるアリールリチウムを、アミド1(i)でアシル化して、保護ベンゾフェノン1(iii)を得ることができる。他の有機金属誘導体をまた、使用して、アミド1(i)をアシル化することができる。あるいはまた、保護ベンゾフェノン1(iii)をまた、1(iv)から誘導されるアリールリチウムをアミド1(v)でアシル化して得ることができる。中間体1(iii)の R^1 及び R^2 置換基(例えばBr)をまた、当該技術分野における当業者に知られる方法を使用して、他の R^1 及び R^2 置換基(例えばCN、cPr)に転化することができる。保護ベンゾフェノン1(iii)を脱保護して、当該技術分野における当業者に知られる方法によりヒドロキシベンゾフェノン1(vi)を得る。例えば、ベンゾフェノン1(iii)($\text{P} = \text{CH}_3$)のメチルエテルを、 BBr_3 での処理により都合よく脱メチル化することができる。ヒドロキシベンゾフェノン1(vi)を、塩基の存在下で -ハロ酢酸でO-アルキル化して、対応エーテル1(vii)($\text{P} = -\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 又は $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、例えば)を生産することができる。よく知られる条件を用いるエステル保護基の開裂、例えば水性塩基($\text{P} = -\text{CH}_3$ 、又は $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ のケースにおいて)又はトリフルオロ酢酸($\text{P} = -\text{C}(\text{CH}_3)_3$ である場合において)により、酸1(viii)を得る。あるいはまた、ヒドロキシベンゾフェノン1(vi)を、 -ハロ酢酸でアルキ

10

20

30

40

50

ル化することにより酸 1 (v i i i) に直接変換してもよい。ベンゾフェノン 1 (v i i i) の製造のためのこのアプローチは、J.H.Chan et al.(j.Med.Chem.2004、47、1175-1182)により記載されている。最終的に、酸の適切な活性化(例えば対応中間体塩化アシルへの変換)を用いて、アミノ安息香酸誘導体 1 (i x) と酸 1 (v i i i) のカップリングを行うことにより、式 (I) の化合物を提供することができる。

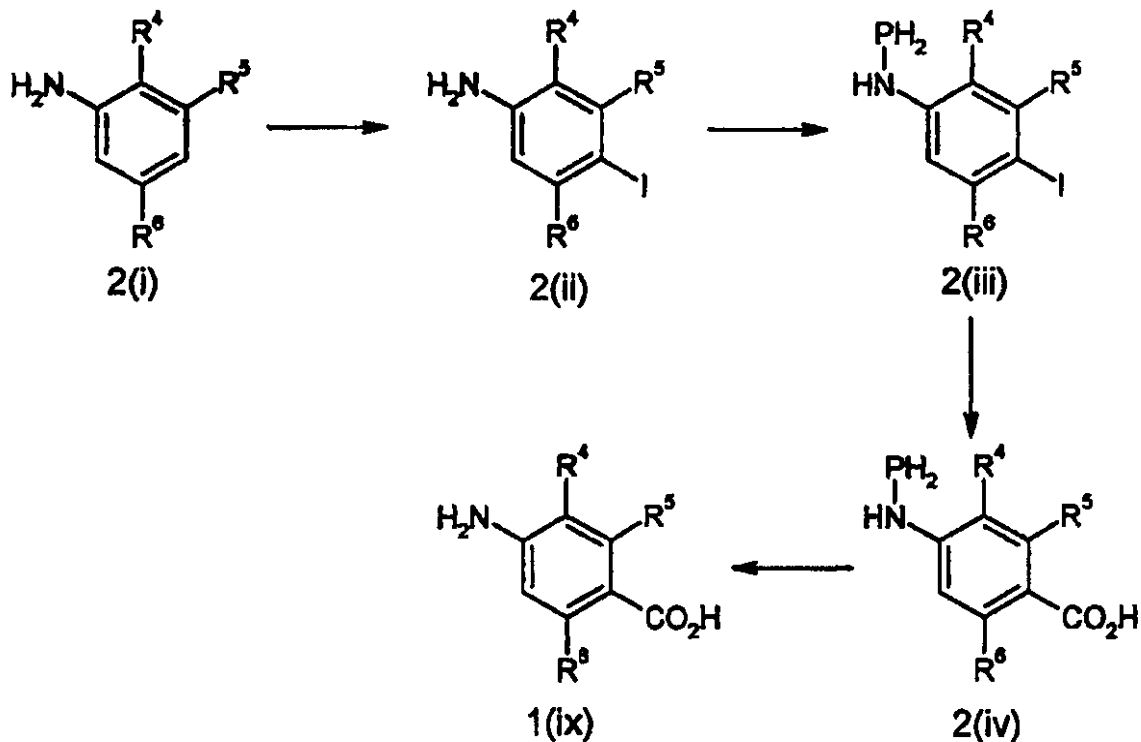
【0037】

スキーム 2 は、非市販の 4 - アミノ安息香酸 1 (i x) (式中、P は、保護基であり、 R^4 は、メチル又はクロロであり及び R^5 と R^6 は、本件明細書に定義されるとおりである) を製造するために使用される一般方法を説明する。

スキーム 2 : 4 - アミノ安息香酸中間体の合成のための一般方法

【0038】

【化 5】



【0039】

簡潔に、アニリン 2 (i) を、ヨード誘導体 2 (ii) に変換することができる。当該技術分野における当業者に知られる方法(例えば対応アセトアミド (P = -C(=O)CH₃) に変換)によるアニリンの保護により、2 (iii) を得る。2 (iii) からのヨード金属交換により得られるアリアルマグネシウムハロゲン化物又はアリアルリチウムを、二酸化炭素で捕捉することにより、2 (iv) に変換することができる。あるいはまた、2 (iii) を酸 2 (iv) に変換するための方法は、当該技術分野における当業者に知られる。最終的に、よく知られる方法、例えば水性塩基での処理による保護基の除去により、4 - アミノ安息香酸 (ix) を得る。

【0040】

スキーム 3 は、非市販の 4 - アミノ安息香酸 1 (ix) (式中、P は、保護基、例えば -CH₃ 又は -CH₂CH₃ であり、 R^4 は、クロロ又はブromoであり、 R^5 は、本件明細書に定義されるとおりであり、及び R^6 は、H である) を製造するために使用される代替方法を説明する。

スキーム 3 : 4 - アミノ安息香酸中間体の合成のための代替方法

【0041】

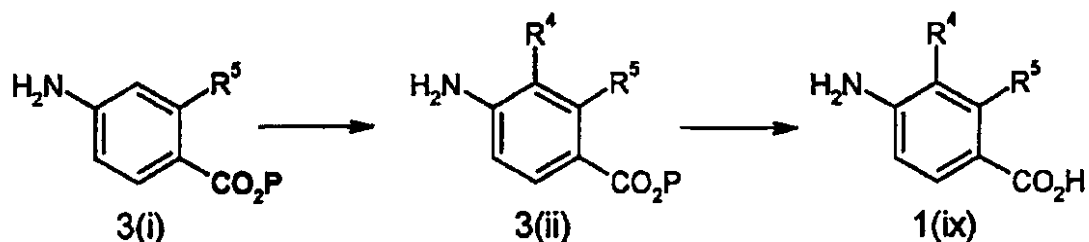
10

20

30

40

【化6】



【0042】

10

簡潔に、アニリン3(i)は、塩素化又は臭素化により3(ii) (R⁴ = Cl又はBr)に変換することができる。よく知られる方法例えば水性塩基での処理による保護基の除去により、4-アミノ安息香酸1(ix)を得る。

【0043】

実施例

本発明を、更に詳細に、以下の制限されない実施例により説明する。すべての反応を、他に記載のない限り、窒素又はアルゴン雰囲気下で行った。室温は、約18 ~ 約22 (セ氏温度)であった。溶液のパーセンテージ又は比は、他に記載のない限り、体積対体積関係を述べた。逆相HPLC (RP-HPLC)による精製を、TFA (0.06%) (コンビプレップ (combiPrep) ODS AQ 50 x 20 mm、5 μ、120 A)を含む MeCN / H₂Oの勾配を用いて、行った。分析HPLCを、標準条件下で、220 nMでコンビスクリーン (Combiscreen) ODS - AQ C18逆相カラム、YMC、50 x 4.6 mm i. d.、5 μM、120 Aを使用して、以下の表 (溶剤Aは、H₂O中の0.06% TFAであり; 溶剤Bは、CH₃CN中の0.06% TFAである)において記載されるような線上勾配を用いて溶離を実行した:

20

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

30

【0044】

本件明細書で使用される略語又は記号は、以下を含む:

Ac: アセチル;

Bu: ブチル;

tBu: 1, 1-ジメチルエチル (t-ブチル);

cPr: シクロプロピル;

Chaps: 3 - { (3 - コラミドプロピル) ジメチルアンモニオ } - 1 - プロパンスルホネート;

40

dGTP: デオキシグアノシン三リン酸;

DMF: N, N-ジメチルホルムアミド;

DMSO: ジメチルスルホキシド;

DTT: DL-ジチオスレイトール;

EDTA: エチレンジアミン四酢酸;

Et: エチル;

Et₃N: トリエチルアミン;

Et₂O: ジエチルエーテル;

EtOH: エタノール;

EtOAc: 酢酸エチル;

50

G S H : グルタチオン ;
 H P L C : 高速液体クロマトグラフィ ;
 i P r : 1 - メチルエチル (イソプロピル) ;
 M e : メチル ;
 M e O H : メタノール ;
 M e C N : アセトニトリル ;
 n - B u L i : n - ブチルリチウム ;
 N M R : 核磁気共鳴 ;
 P h : フェニル ;
 P r : プロピル ;
 R P - H P L C : 逆相高速液体クロマトグラフィ ;
 T F A : トリフルオロ酢酸 ;
 T H F : テトラヒドロフラン ;
 T L C : 薄層クロマトグラフ法 ;
 T r i s : トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン 。
 【 0 0 4 5 】

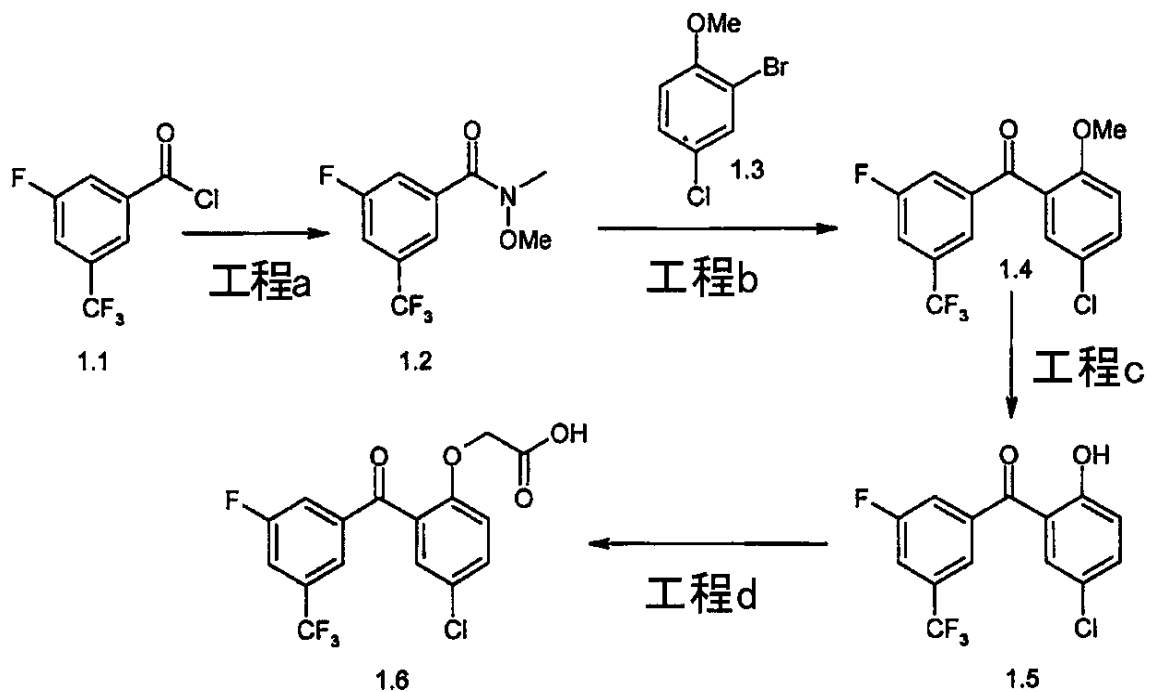
合成

以下の実施例は、本発明の化合物を製造する方法を説明する。

実施例 1 : ベンゾフェノン中間体 1 . 6

【 0 0 4 6 】

【 化 7 】



【 0 0 4 7 】

J.H.Chan et al. (J.Med.Chem.2004、47、1175-1182)の修正法は以下のとおりであった。

a) 化合物 1 . 2

塩化アシル 1 . 1 (5 . 0 0 g 、 2 1 . 0 m m o l) を、 CHCl_3 (5 0 m L) 中の $\text{MeNH}(\text{OMe})$ 、 HCl (2 . 8 0 g 、 2 8 . 1 m m o l) 及び Et_3N (9 . 0 0 m L 、 6 3 . 9 m m o l) の氷冷した溶液に滴下した。反応混合物を、0 で 4 5 分間及び室温で 3 時間攪拌し次いで減圧下で濃縮した。残りを、水及び EtOAc 間で分配した。有機相を、水及びブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、ろ過し及び減圧下で濃縮して、茶色油として、化合物 1 . 2 (4 . 7 8 g 、 9 1 % 収量) を得た。

10

20

30

40

50

【0048】

b) 化合物1.4

ヘキサン(28.7 mL、71.7 mmol)中の2.5 M n-BuLiの溶液を、Et₂O(300 mL)中の化合物1.3(160.0 g、71.7 mmol)の溶液に-78 で滴下した。反応混合物を、-78 で20分間攪拌し、次いでEt₂O(10 mL)中の化合物1.2(18.0 g、71.7 mmol)の溶液を、滴下した。反応混合物を、-78 で30分間攪拌し、次いで室温に暖めて室温で30分間攪拌した。濃い混合物を水に注ぎ、混合物を、EtOAc(2x)で抽出した。有機相を、水及びブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し及び減圧下で濃縮した。残りを、ヘキサンで粉砕して、白色固体として、1.4(13.3 g、56%収量)を得た。

10

【0049】

c) 化合物1.5

CH₂Cl₂(100 mL)中の化合物1.4(5.95 g、17.9 mmol)の冷溶液(-78)に、CH₂Cl₂(50.0 mL、50.0 mmol)中の1.0 M BBr₃の溶液を滴下した。反応混合物を、-78 で1時間攪拌し、次いで室温に暖めて、この温度で4時間攪拌した。混合物を、氷水に注ぎ及びCH₂Cl₂(3x)で抽出した。混合した有機相を、水及びブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し及び減圧下で濃縮して、茶色固体として、化合物1.5(5.78 g、100%収量)を得た。

【0050】

d) 化合物1.6

アセトン(40 mL)中のフェノール1.5(5.75 g、18.0 mmol)の溶液にK₂CO₃(10.0 g、72.3 mmol)及びプロモ酢酸エチル(2.20 mL、19.4 mmol)を滴下し、混合物を1時間還流で加熱した。冷却して、反応混合物を濃縮し、EtOAcで希釈し及び得られた溶液を、引き続き水及びブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し及び減圧下で濃縮した。残りを、THF(60 mL)、EtOH(20 mL)及び水(20 mL)の混合物に溶解し、LiOH·H₂O(1.30 g、31.0 mmol)を、添加した。溶液を、室温で3時間攪拌し、次いで水性1N HCl溶液でゆっくりと酸性にした。混合物を、減圧下で30 mLの容積に濃縮し及び水とEtOAc間で分配した。水性相をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機相を、水及びブライン、乾燥(MgSO₄)で洗浄し、ろ過し及び減圧下で濃縮した。残りを、Et₂Oとヘキサンの混合物から結晶化し、ベージュ色固体として化合物1.6(5.02 g、75%収量)を得た。

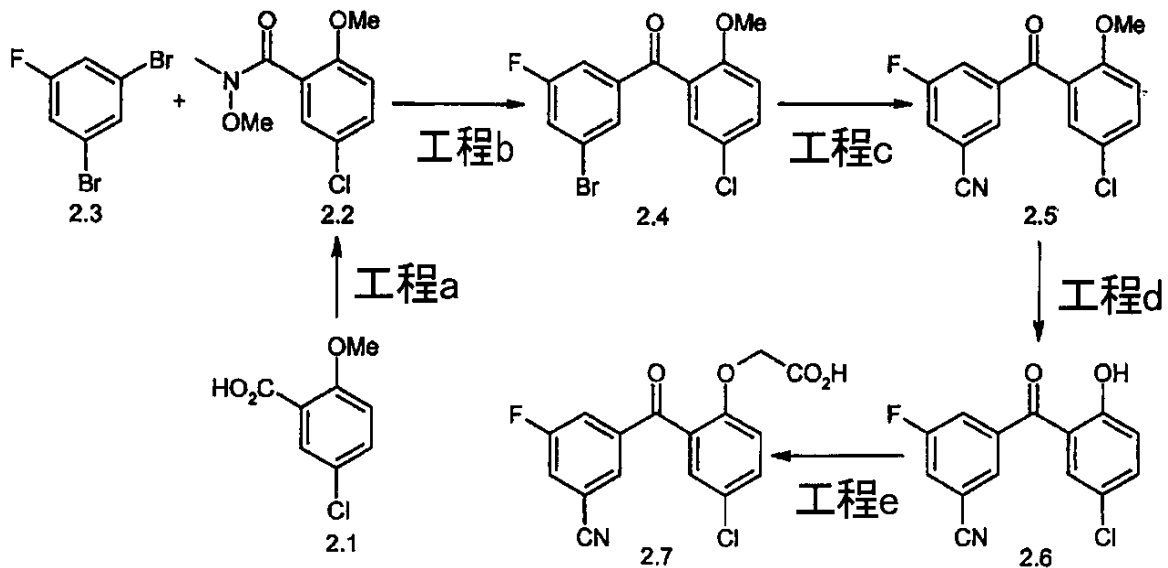
20

30

【0051】

実施例2：ベンゾフェノン中間体2.7

【化8】



10

【0052】

a) 化合物 2.2

CH₂Cl₂ (500 mL) 中の酸 2.1 (20.3 g、109 mmol) の溶液に、(COCl)₂ (14.0 mL、157 mmol) 及び DMF (0.2 mL) を添加した。2 時間後、反応混合物を、減圧下で濃縮した。得られた CH₂Cl₂ (80 mL) 中の塩化アシル (22.3 g、109 mmol) の溶液を、CH₂Cl₂ (300 mL) 中の Et₃N (45.0 mL、323 mmol) 及び MeNH(OMe)HCl (13.9 g、142 mmol) の溶液に滴下した。得られた溶液を 2 時間室温で攪拌した。EtOAc で希釈された反応混合物を、引き続き水性 1 N HCl、水性飽和 NaHCO₃ 溶液及びブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し及び減圧下で濃縮して、白色固体として、化合物 2.2 (24.3 g、97% 収量) を得た。

20

【0053】

b) 化合物 2.4

実施例 1、工程 b において記載されるものと類似の方法を使用するが、化合物 2.3 (4.40 g、17.3 mmol) 及び化合物 2.2 (3.98 g、17.3 mmol)、化合物 2.4 (3.60 g、60% 収量) を用いて出発し、黄色固体として得た。

30

【0054】

c) 化合物 2.5

DMF (50 mL) 中の化合物 2.4 (8.63 g、25.1 mmol) 及び CuCN (6.75 g、75.4 mmol、100 で減圧下で 18 時間乾燥した) の混合物を、185 で 3.5 時間加熱した。冷却された反応混合物を、EtOAc で希釈し、及び得られた溶液を、濃 NH₄OH 溶液、水及びブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し及び約 50 mL の容積に凝縮した。ヘキサン (150 mL) を、次いで添加し及び得られた沈殿物をろ過により回収し及び乾燥して、オフホワイトの固体として、化合物 2.5 (5.70 g、78% 収量) を得た。

40

【0055】

d) 化合物 2.6

CH₂Cl₂ (50.0 mL、50.0 mmol) 中の 1.0 M BBr₃ の溶液を、15 分間にわたり CH₂Cl₂ (120 mL) 中の化合物 2.5 (5.70 g、19.7 mmol) の冷溶液 (-78) に添加した。反応混合物を、-78 で 1 時間攪拌し次いで室温に (30 分間) 暖めておいた。混合物を、氷水に注いだ。相を、分離した。水性相を、CH₂Cl₂ (3x) で抽出した。組み合わせた有機相を、水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し及び減圧下で凝縮した。残りを、EtOAc (30 mL) において溶解し及び

50

ヘキサン(100 mL)を、添加した。ろ過により得られた緑色個体を、ヘキサン(10 mL)で洗浄し、減圧下で乾燥して、化合物2.6(4.72 g、87%収量)を得た。

【0056】

e) 化合物2.7

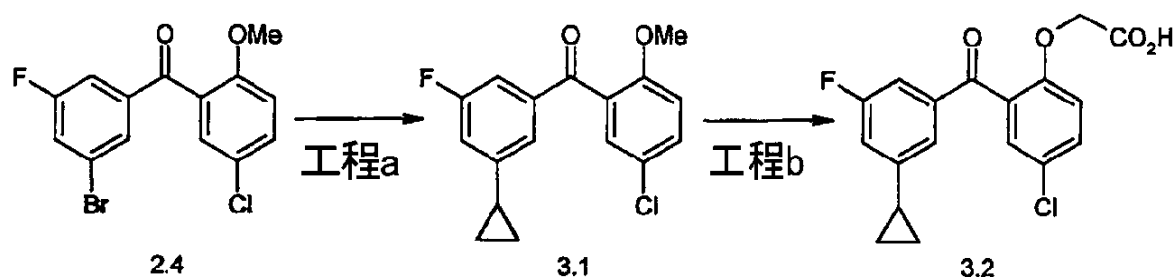
アセトン(75 mL)中のフェノール2.6(4.72 g、17.1 mmol)、 K_2CO_3 (7.09 g、51.4 mmol)及びプロモ酢酸t-ブチル(2.82 mL、17.5 mmol)の溶液を、50 で1.5時間加熱した。EtOAcで希釈された冷却反応混合物を、水(2x)及びブラインで洗浄し、乾燥($MgSO_4$)し、ろ過し及び減圧下で濃縮した。TFA(25 mL)及び CH_2Cl_2 (50 mL)中の残りの溶液を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で40 mLの容積に濃縮し、ヘキサン(100 mL)を添加し及び得られた懸濁液をろ過した。固体をヘキサンで洗浄し及び減圧下で乾燥して、白色固体として、化合物2.7(5.14 g、90%収量)を得た。

10

【0057】

実施例3：ベンゾフェノン中間体3.2

【化9】



20

【0058】

a) 化合物3.1

ヘキサン(7.2 mL、11.5 mmol)中の1.6 M n-BuLiの溶液を、45分間にわたりTHF(40 mL)中のシクロプロピル臭化物(1.17 mL、14.5 mmol)の冷溶液(-78)に添加した。1時間後、THF(10 mL)中の $ZnBr_2$ (高真空下で火力乾燥した、2.88 g、12.8 mmol)の溶液を、カニューレにより添加し、混合物を室温にした。1時間後、THF(30 mL)中の化合物2.4(実施例2より)(2.00 g、5.82 mmol)及び $Pd(PPh_3)_4$ (672 mg、0.58 mmol、窒素の蒸気下)の溶液を添加した。反応混合物を次いで還流で16時間加熱し、氷浴において冷却し及び水性飽和 $NaHCO_3$ 溶液で急冷した。得られた混合物を、EtOAcで数回抽出し及び組み合わせた有機相を、引き続き水及びブラインで洗浄し、乾燥($MgSO_4$)し、ろ過し及び減圧下で濃縮した。粗製品を、フラッシュクロマトグラフィ(ヘキサン/EtOAc、90/10)により精製して、黄白色固体として、化合物3.1(1.25 g、70%収量)を得た。

30

【0059】

b) 化合物3.2

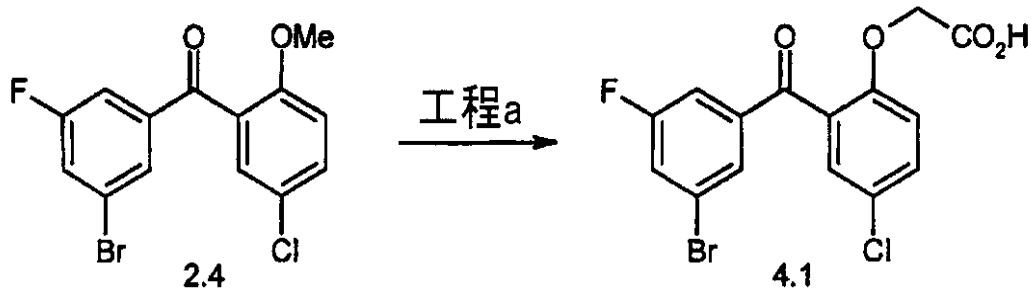
実施例1、工程c及びdにおいて、記載されるものと類似の方法を使用するが、化合物3.1(1.20 g、3.94 mmol)、酸3.2(1.30 g、95%収量)を用いて出発し、白色固体として得た。

40

【0060】

実施例4：ベンゾフェノン中間体4.1

【化10】



10

【0061】

a) 化合物4.1

実施例1、工程c及びdにおいて、記載されるものと類似の方法を使用するが、化合物2.4(2.00g、5.82mmol)、化合物4.1(1.16g、51%収量)を用いて出発し、ページの固体として得た。

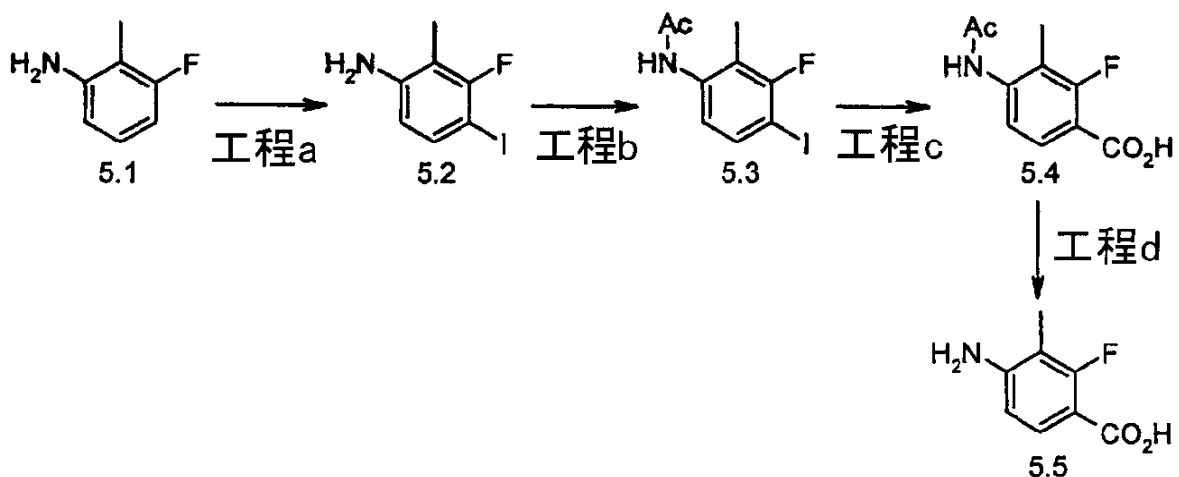
実施例1又は実施例2の方法を使用するが、市販の適切な置換安息香酸又は塩化ベンゾイル及びプロモベンゼン中間体、式(I)の化合物の製造において使用される他のベンゾフェノン中間体を用いて出発し、製造した。

【0062】

実施例5: アニリン中間体5.5

20

【化11】



30

【0063】

a) 化合物5.2

酢酸(30mL)中のアニリン5.1(5.20g、41.6mmol)の溶液に、KI(8.46g、51mmol)、 $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (7.28g、47mmol)及び $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$ (7.9g、40mmol)を添加した。30分後、反応物を、水性飽和 NaHCO_3 溶液(50mL)及び水性10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液(10mL)の混合物内に注いだ。水性相を、 Et_2O で抽出し及び組み合わせた有機相を、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO_4)し、ろ過し及び減圧下で濃縮して、ページの固体として、化合物5.2(9.96g、95%収量)を得た。

40

b) 化合物5.3

THF(25mL)中のアニリン5.2(2.20g、8.76mmol)の溶液に、 Et_2N (1.40mL、10mmol)及び塩化アセチル(0.64mL、9.0mmol)を添加した。3時間後、反応混合物を、 Et_2O で希釈し及び水性1N HCl溶液、水及びブラインで洗浄し、乾燥(MgSO_4)して得られた溶液を、ろ過し及び減圧下で濃縮して、ページの固体として、化合物5.3(2.40g、93%収量)を得た。

50

【0064】

c) 化合物 5.4

THF (10 mL) 中の 5.3 (0.30 g、1.02 mmol) の溶液に、NaH (44.0 mg、1.10 mmol) を添加した。30 分後、反応物を、-30 に冷却し及び THF (0.60 mL、1.2 mmol) 中の 2.0 M *i*-PrMgCl 溶液を添加した。反応混合物を、室温に暖めて及び CO₂ (g) を 15 分間溶液中に通気した。水性 1 N HCl 溶液 (5 mL) で急冷した上で、反応混合物を、EtOAc で抽出した。組み合わせた有機相を、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し及び減圧下で濃縮した。得られた個体を、Et₂O で粉砕して、ベージュの固体として、化合物 5.4 (60 mg、28% 収量) を得た。

10

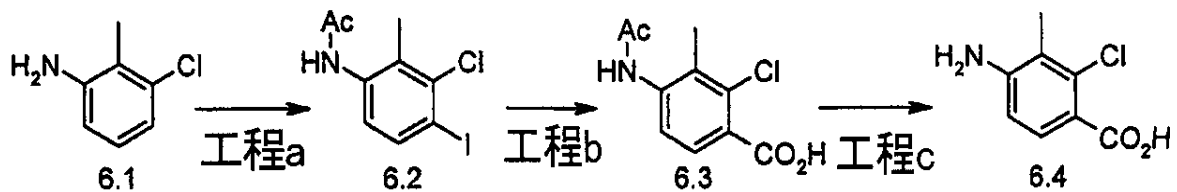
d) 化合物 5.5

水性 5 N NaOH 溶液 (3 mL) 中の化合物 5.4 (40 mg、0.19 mmol) の溶液を、80 で 3 時間加熱した。冷却した上で、反応混合物を、水性 12 N HCl 溶液で酸性し、及び EtOAc で抽出した。組み合わせた有機相を、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し及び減圧下で濃縮して、白色固体として、化合物 5.5 (25 mg、78% 収量) を得た。

【0065】

実施例 6 : アニリン中間体 6.4

【化 12】



20

【0066】

a) 化合物 6.2

実施例 5 工程 a 及び b において記載されるものと類似の手順に続くが、化合物 6.1 (1.98 g、14.0 mmol)、化合物 6.2 (2.70 g、62% 収量) を用いて出発し、灰色固体として得た。

30

b) 化合物 6.3

実施例 5 工程 c において記載されるものと類似の手順に続くが、化合物 6.2 (1.00 g、3.23 mmol)、化合物 6.3 (300 mg、41% 収量) を用いて出発して、白色固体として、得た。

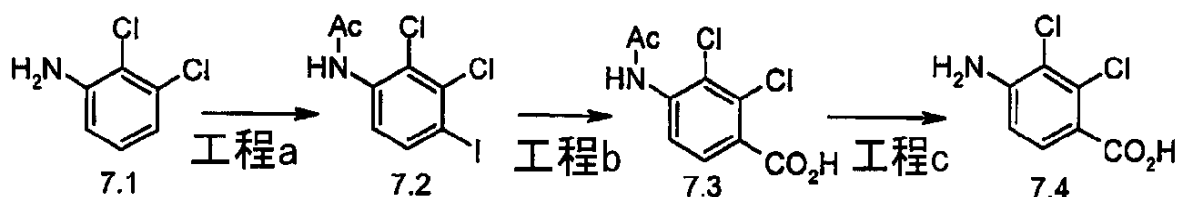
c) 化合物 6.4

実施例 5 工程 d において記載されるものと類似の手順に続くが、化合物 6.3 (200 mg、0.88 mmol)、化合物 6.4 (150 mg、92% 収量) を用いて出発し、白色固体として、得た。

【0067】

実施例 7 : アニリン中間体 7.4

【化 13】



40

【0068】

a) 化合物 7.2

50

実施例 5 工程 a 及び b において記載されるものと類似の手順に続くが、化合物 7.1 (2.27 g、14.0 mmol)、化合物 7.2 (2.80 g、61% 収量) を用いて出発し、紅褐色として得た。

b) 化合物 7.3

実施例 5 工程 c において記載されるものと類似の手順に続くが、化合物 7.2 (1.00 g、3.03 mmol)、化合物 7.3 (420 mg、56% 収量) を用いて出発し、白色固体として得た。

c) 化合物 7.4

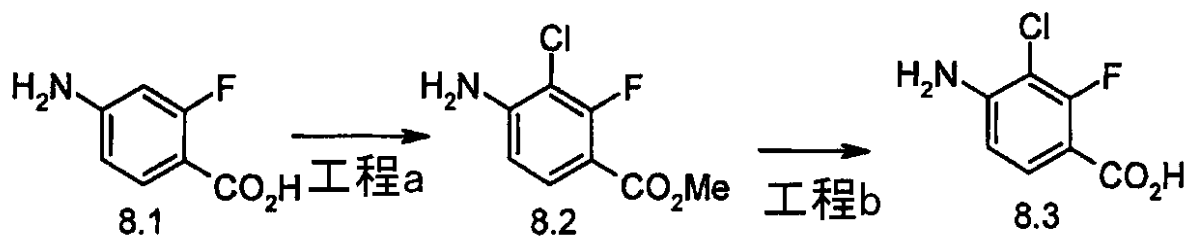
実施例 5 工程 d において記載されるものと類似の手順に続くが、化合物 7.3 (250 mg、1.01 mmol)、化合物 7.4 (180 mg、87% 収量) を用いて出発し、紅褐色として得た。

10

【0069】

実施例 8 : アニリン中間体 8.3

【化14】



20

【0070】

a) 化合物 8.2

MeCN (10 mL) 中のアニリン 8.1 (1.00 g、6.45 mmol) の溶液に、N-クロロスクシンイミド (860 mg、6.45 mmol) を添加した。反応混合物を、60 度で 3 時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物を、減圧下で濃縮した。残りを、CH₂Cl₂ において溶解し、ジアゾメタン (~0.6 M、20 mL) のエタノール溶液で処理し及び減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン/EtOAc、90/10 対 0/40) により精製して、白色固体として、化合物 8.2 (280 mg、21% 収量) を得た。

30

b) 化合物 8.3

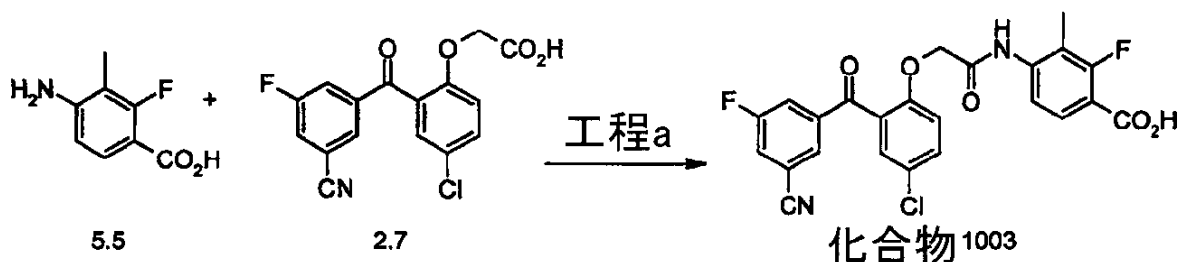
THF (5 mL) 中のアニリン 8.2 (29.5 mg、145 μmol) 及び MeOH (4 mL) の溶液に、水性 1 N NaOH (4 mL) を添加した。16 時間後、水性 1 N HCl (25 mL) を、添加し及び混合物を、EtOAc で数回抽出した。組み合わせた有機層を、引き続き水及びブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) でし、ろ過し及び減圧下で濃縮して、ベージュの固体として、化合物 8.3 (25.4 mg、92% 収量) を得た。

【0071】

実施例 9 : (エントリー 1003)

40

【化15】



【0072】

50

a) 化合物 1003

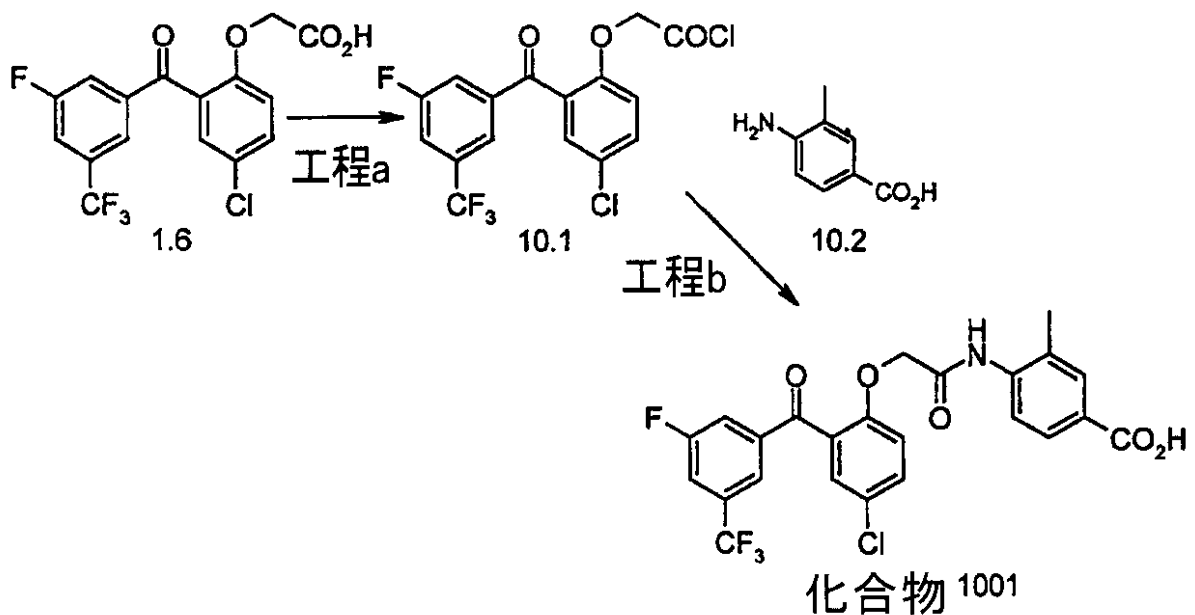
CH₂Cl₂ (2 mL) 中の酸 2.7 (実施例 2 より) (39 mg、0.12 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (11 μL、0.13 mmol) 及び DMF (一滴) を添加した。2 時間後、反応物を、減圧下で濃縮して、対応塩化アシルを得た。ピリジン (12 μL、0.15 mmol) 及び化合物 5.5 (実施例 5 より) (20 mg、0.12 mmol) を、THF (2 mL) 中の粗製の塩化アシルの溶液に室温で添加し及び得られた溶液を、2 時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し及び粗製の酸を、RP-HPLC により精製した。純粋留分を、組み合わせ及び濃縮して、白色固体として、化合物 1003 (10 mg、17% 収量) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆): 13.06 (広範 s、1H)、9.57 (s、1H)、8.16 (m、1H)、8.05 (s、1H)、7.94 (m、1H)、7.69 (dd、J = 9.0、2.7 Hz、1H)、7.66 (m、1H)、7.56 (d、J = 2.7 Hz、1H)、7.45 (m、1H)、7.24 (d、J = 9.0 Hz、1H)、4.82 (s、2H)、2.04 (s、3H)。

10

【0073】

実施例 10: (エントリー 1001)

【化 16】



20

30

【0074】

a) 化合物 10.1

室温で CH₂Cl₂ (10 mL) 中の酸 1.6 (実施例 1 より) (150 mg、0.398 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (104 μM、1.19 mmol) 及び DMF (一滴) を添加した。反応混合物を、30 分間攪拌し及び次いで減圧下で濃縮して、塩化アシル 4.1 (157 mg、100% 収量) を得た。

b) 化合物 1001

40

【0075】

市販のアニリン 10.2 (120 mg、0.796 mmol) 及びピリジン (161 μL、1.99 mmol) を、引き続き、THF (10 mL) 中の粗製の塩化アシル 10.1 (157 mg、0.398 mmol) の溶液に室温で添加した。反応混合物を、室温で 1 時間攪拌し次いで EtOAc で希釈した。得られた溶液を、引き続き、水性 0.5 N HCl 溶液 (2x)、水、水性飽和 NaHCO₃ 溶液及びブラインで乾燥し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し及び減圧下で濃縮した。半分の加工されていない残りを、RP-HPLC により精製した。精製留分を混合して濃縮し、白色固体として、化合物 1001 (44 mg、43% 収量) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆): 12.81 (広範 s、1H)、9.35 (s、1H)、8.01 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.89 (s、1H)

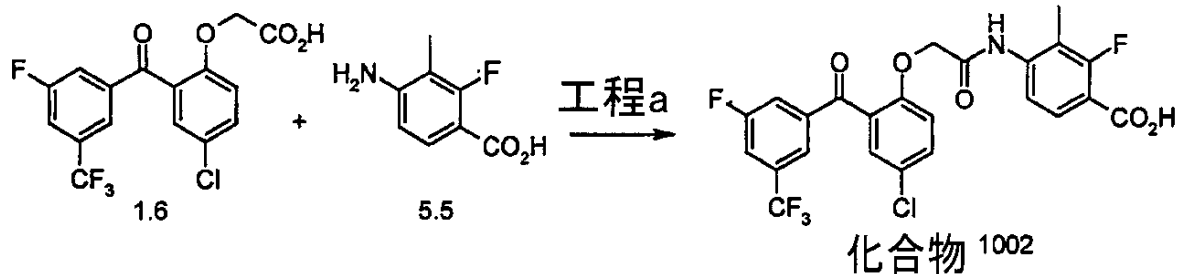
50

)、7.88 (d、J = 7.9 Hz、1 H)、7.77 (s、1 H)、7.72 (dd、J = 8.4、1.4 Hz、1 H)、7.67 (dd、J = 8.8、2.5 Hz、1 H)、7.61 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、7.55 (d、J = 2.8 Hz、1 H)、7.23 (d、J = 9.0 Hz、1 H)、4.81 (s、2 H)、2.15 (s、3 H)。

【0076】

実施例11：(エントリー1002)

【化17】



10

【0077】

a) 化合物1002

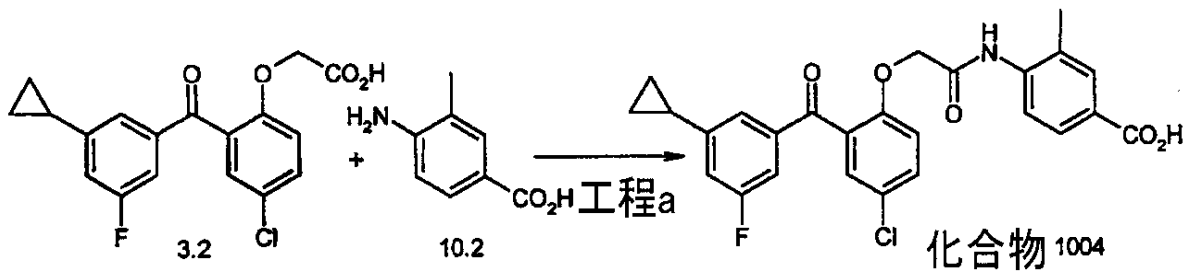
実施例10、工程a及びbにおいて記載されるものと類似の手順に続くが、酸1.6 (実施例1) (71.0 mg、188 μmol) 及びアニリン5.5 (実施例5より) (32.5 mg、188 μmol)、化合物1002 (49.0 mg、49%収量) を用いて出発し、白色固体として、得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 13.05 (s、1 H)、9.54 (s、1 H)、8.01 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、7.87 (m、2 H)、7.65 (m、2 H)、7.55 (d、J = 2.8 Hz、1 H)、7.40 (d、J = 9 Hz、1 H)、7.23 (d、J = 9 Hz、1 H)、4.81 (s、2 H)、2.01 (s、3 H)。

20

【0078】

実施例12：(エントリー1004)

【化18】



30

【0079】

a) 化合物1004

実施例5、工程eにおいて記載されるものと類似の手順に続くが、化合物3.2 (実施例3より) (60.0 mg、172 μmol) 及び化合物10.2 (実施例10より) (26.5 mg、346 μmol)、化合物1004 (13.3 mg、16%収量) を用いて出発し、白色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 12.19 (s、1 H)、9.19 (s、1 H)、7.77 (s、1 H)、7.74 - 7.61、(m、3 H)、7.45 (d、J = 2.5 Hz、1 H)、7.38 (s、1 H)、7.27 (d、J = 9.2 Hz、1 H)、7.22 (d、J = 9.0 Hz、1 H)、7.15 (d、J = 10 Hz、1 H)、4.81 (s、2 H)、2.15 (s、3 H)、2.04 - 1.99 (m、1 H)、0.98 - 0.93 (m、2 H)、0.71 - 0.67 (m、2 H)。

40

【0080】

実施例13：逆転写酵素 (RT) アッセイ

高度アッセイ (IC₅₀)

50

用いられる酵素アッセイを、以下のように記載する：逆転写酵素（RT）酵素アッセイを、96-ウェルマイクロタイタープレートフォーマットに適合し、及びピコグリーン（PicoGreen）（登録商標）を、蛍光挿入剤として使用する。より積極的に、HIV-1 RT酵素を、融解し及び適切に、NaCl 60 mM、MgCl₂・6H₂O 2 mM、DTT 6 mM、GSH 2 mM及び0.02% w/v 亀裂を含むトリス/HCl 50 mM pH 7.8内に希釈して、10 nM酵素を得た。この酵素溶液の10 µLに、阻害剤溶液（上記のように4% v/v DMSOを含む同一アッセイバッファーにおける40 µM対2.032 nM阻害剤）10 µLを添加した。プレートを、次の工程の前に、15分間室温で予備インキュベートした。この予備インキュベート工程において、高い及び低い阻害剤濃度は、それぞれ20 µM及び1.016 nMであり、及びDMSOの濃度は、2% v/vだった。次いで、酵素反応は、20 µLの基質溶液の添加により開始した。最終の反応混合物は、トリス/HCl 50 mM pH 7.8、NaCl 60 mM、MgCl₂・6H₂O 2 mM、DTT 6 mM、GSH 2 mM、CHAPS 0.02% w/v、DMSO 1% v/v、ポリrC 45 nM、dG₁₅ 4.5 nM、dGTP 3.6 µM及び2.5 nM酵素を含んだ。このインキュベーション工程において、高及び低阻害剤濃度は、それぞれ10 µM及び0.508 nMだった。基質カクテルの添加後、プレートを、プラスチックシールで覆い及び50分間37 °Cでドライインキュベーターにおいてインキュベートした。反応物を、EDTA 0.5 Mの5 µLの添加により急冷した。プレートを、30秒間中速で振動し及び5分間室温でインキュベートした。次いで、実用畜（EDTA 1 mMを用いてトリス20 mM pH 7.5において希釈）からのピコグリーン（登録商標）1:400希釈の160 µLを、添加し及びプレートを、30秒間振動し及び10分間室温でインキュベートした。プレートを、次いでそれぞれ485 nm及び520 nmの λ_{ex} 及び λ_{em} を有するPOLARstar Galaxy蛍光光度計（BMG Labtechnologie s）を使用して分析した。各ウェルを、1.25秒間読んだ。各列は、その端でブランク及びコントロールウェルを含んだ。

10

【0081】

P24細胞アッセイ（EC₅₀）

p24アッセイは、WO 01/96338、ページ59~60において記載され、本件明細書で参照により組み込まれる。

20

C8166 HIV-1ルシフェラーゼアッセイ（EC₅₀）

ルシフェラーゼアッセイは、WO 2004/050643、ページ73~75において記載され、本件明細書で参照により組み込まれる。

30

表

表1は、本発明の更なる化合物を説明し、それは、前述に記載されるような、場合により当該技術分野における当業者に知られる手順により改良された方法と幾分同様に合成することができる。表において示される全化合物は、実施例13において記載されるアッセイの少なくとも1つにおいて活性であり；1 µM未満のIC₅₀及び/又はEC₅₀値を示す。

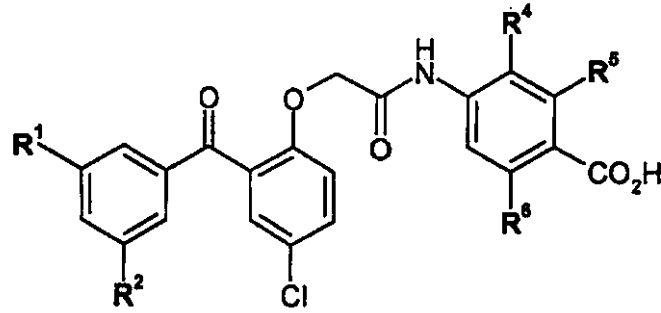
【0082】


各化合物についての保管期間（ t_R ）を、実施例において記載される標準分析的HPLC条件を用いて測定した。当該技術分野における当業者によく知られるように、保管期間の値は、特定の測定条件に敏感である。従って、たとえば、溶剤、流量、線勾配などの同じ条件下でも使用し、保管期間の値は、例えば異なるHPLC機器で測定する時、変化し得る。同一の機器で測定するときでさえ、値は、例えば異なる個別のHPLCカラムを用いて測定する時、変化し得、又は同一の機器及び同一の個別のカラムで測定する時、値は、例えば異なる場合でなされる個別の測定間で変化し得る。

40

【0083】

【表 1】





Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _R (min)	MS (MH ⁺)
1001	F	CF ₃	Me	H	H	6.9	510.1 512.1
1002	F	CF ₃	Me	F	H	7.0	526.1 528.0 (M-H) ⁻
1003	F	CN	Me	F	H	6.3	485.2 487.2
1004	F		Me	H	H	7.1	482.2 484.2
1005	F	Cl	Me	H	H	7.0	474.1 476.1 478.1 (M-H) ⁻

【 0 0 8 4 】

10

20

【表 2】

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _R (min)	MS (MH ⁺)
1006	H	CN	Me	H	H	7.1	447.1 449.1 (M-H) ⁻
1007	F	CN	Me	H	H	6.3	465.1 467.1 (M-H) ⁻
1008	F	CF ₃	Cl	H	H	7.2	528.1 530.0 532.0
1009	F	CN	Cl	H	H	6.4	485.1 487.1 489.0 (M-H) ⁻
1010	F	CF ₃	Cl	F	H	7.2	546.1 548.1 550.0 (M-H) ⁻
1011	F		Me	F	H	7.0	500.1 502.1
1012	F	Br	Me	F	H	6.9	536.0 538.0 540.0 (M-H) ⁻
1013	F	Cl	Me	F	H	6.9	492.0 494.0 496.0 (M-H) ⁻
1014	F	Br	Me	H	H	6.8	521.9 523.9
1015	H	Br	Me	H	H	5.9	500.0 502.0 504.0 (M-H) ⁻
1016	H	Br	Me	F	H	6.7	521.8 523.9
1017	H	CN	Me	F	H	5.9	467.0 469.0
1018	Cl	CN	Me	H	H	6.4	481.1 483.1 484.0 (M-H) ⁻
1019	F		Br	H	H	7.2	544.0 546.0 548.0 (M-H) ⁻

【 0 0 8 5 】

10

20

30

40

【表 3】

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	t _R (min)	MS (MH ⁺)
1020	F	CF ₃	Br	H	H	7.1	572.0 573.9 576.0 (M-H) ⁻
1021	Cl	CN	Me	F	H	6.4	523.1 525.0 (M+Na) ⁺
1022	F	CF ₃	Cl	Cl	H	7.1	561.7 563.7 565.7 567.7 (M-H) ⁻
1023	F	CF ₃	Me	Me	H	6.8	521.8 523.8 (M-H) ⁻
1024	F	CF ₃	Me	Cl	H	6.9	543.8 545.8
1025	F	CF ₃	Me	H	F	8.3	528.1 530.1

10

20

フロントページの続き

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 オマーラ ジェフリー

カナダ エイチ7エス 2ジー5 ケベック ラヴァル キュナール ストリート 2100

(72)発明者 シモノー ブルーノ

カナダ エイチ7エス 2ジー5 ケベック ラヴァル キュナール ストリート 2100

(72)発明者 ヨアキム クリスティアン

カナダ エイチ7エス 2ジー5 ケベック ラヴァル キュナール ストリート 2100

審査官 斉藤 貴子

(56)参考文献 特表2003-510252(JP,A)

特表2004-525914(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 1/00-409/44

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)