

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2021-91671

(P2021-91671A)

(43) 公開日 令和3年6月17日 (2021.6.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/53	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/5383 (2006.01)	A 6 1 K 31/5383	
A 6 1 K 31/5386 (2006.01)	A 6 1 K 31/5386	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 請求項の数 15 O L (全 56 頁)		

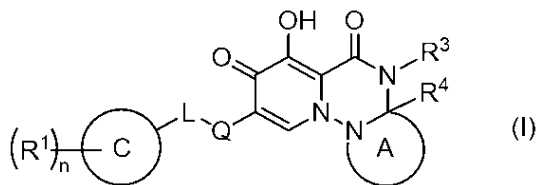
(21) 出願番号	特願2020-196447 (P2020-196447)	(71) 出願人	000001926
(22) 出願日	令和2年11月27日 (2020.11.27)		塩野義製薬株式会社
(31) 優先権主張番号	特願2019-214867 (P2019-214867)		大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
(32) 優先日	令和1年11月28日 (2019.11.28)	(74) 代理人	100113789
(33) 優先権主張国・地域又は機関	日本国 (JP)		弁理士 杉田 健一
		(74) 代理人	100209598
			弁理士 渡部 秀昭
		(72) 発明者	埴田 善之
			大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野
			義製薬株式会社内
		F ターム (参考)	4C086 AA01 AA02 CB05 CB09 CB22
			MA01 MA04 NA14 ZB33 ZC20

(54) 【発明の名称】 多環性ピリドン誘導体を含有する医薬組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 抗 H I V 作用を有する医薬組成物を提供する。

【解決手段】 式 (I) で示される化合物を含有する、医薬組成物である。



(式中、A 環は、置換もしくは非置換の非芳香族複素環であり；C 環は、ベンゼン環等であり；Q は、5 員の芳香族複素環等であり；R¹ は、それぞれ独立して、ハロゲン等であり；L は、置換もしくは非置換のアルキレンであり；R³ は、置換もしくは非置換のアルキル等であり；R⁴ は、水素等であり；n は、1 ～ 3 の整数である)

【選択図】 なし

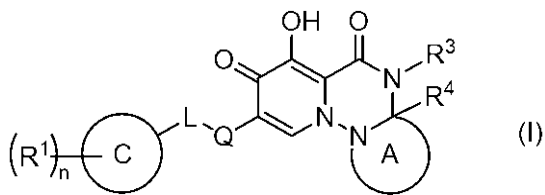
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

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

式 (I) :

【化 1】



10

(式中、

A 環は、置換もしくは非置換の非芳香族複素環であり；

C 環は、ベンゼン環またはピリジン環であり；

Q は、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、およびアルキルアミノからなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい 5 員または 6 員の芳香族複素環であり；

R¹ は、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、シアノまたはハロアルキルオキシであり；

20

L は、置換もしくは非置換のアルキレンであり；

R³ は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

R⁴ は、水素または置換もしくは非置換のアルキルであり；

R³ および R⁴、または R³ および A 環上の置換基が、隣接する原子と一緒に、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

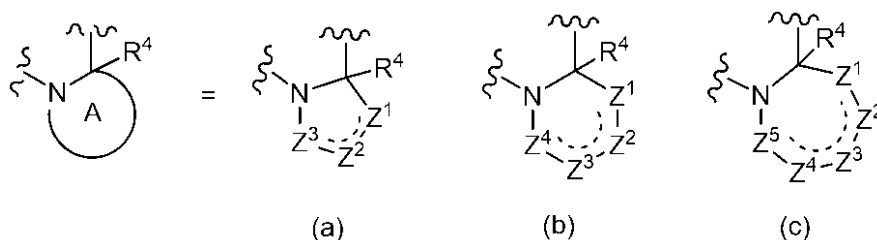
n は、1～3 の整数である)

【請求項 2】

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

30

【化 2】



(a)

(b)

(c)

(式中、

R⁴ は、水素または置換もしくは非置換のアルキルであり；

破線は、結合の存在または非存在を表し；

Z¹、Z²、Z³、Z⁴ および Z⁵ は、それぞれ独立して C R^{5a} R^{5b}、C R^{5a}、O、N、NR^{5c} または S であり、ここで Z¹、Z²、Z³、Z⁴ および Z⁵ において A 環の環構造を構成するヘテロ原子の数は 0 または 1 個であり；

Z¹ と Z³、Z¹ と Z⁴、Z¹ と Z⁵、Z² と Z⁴、Z² と Z⁵、Z³ と Z⁵、R⁴ と Z²、R⁴ と Z³、R⁴ と Z⁴ もしくは R⁴ と Z⁵ の間には、NR^{5c}、O および S から選択されるヘテロ原子が 1 個介在していてもよい置換もしくは非置換の C 1 - C 4 架橋が形成されていてもよく；

R^{5a} および R^{5b} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは

40

50

は非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり；

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

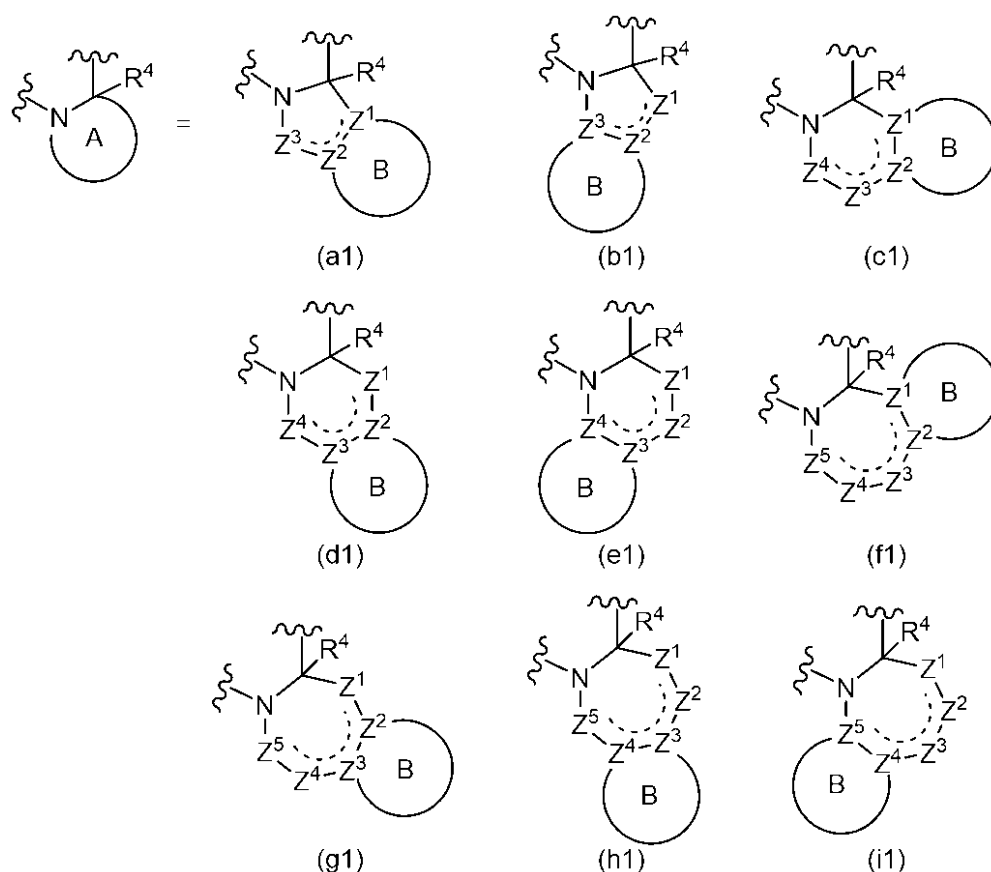
R^{5c} は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

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

【請求項 3】

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

【化 3】



(式中、

R^4 は、水素または置換もしくは非置換のアルキルであり；

破線は、結合の存在または非存在を表し；

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

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

Z^1 と Z^3 、 Z^1 と Z^4 、 Z^1 と Z^5 、 Z^2 と Z^4 、 Z^2 と Z^5 、 Z^3 と Z^5 、 R^4 と Z^2 、 R^4 と Z^3 、 R^4 と Z^4 もしくは R^4 と Z^5 の間には、 NR^{5c} 、O および S から選択されるヘテロ原子が 1 個介在してもよい置換もしくは非置換の C2-C4 架橋が形成されていても良く；

R^{5a} および R^{5b} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のア

ルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり；

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

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

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

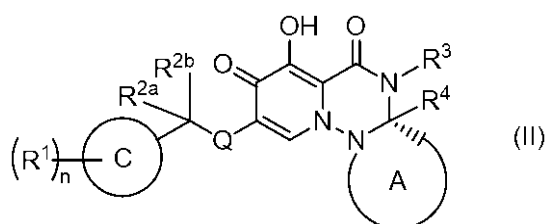
10

【請求項 4】

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

式 (I I)：

【化 4】

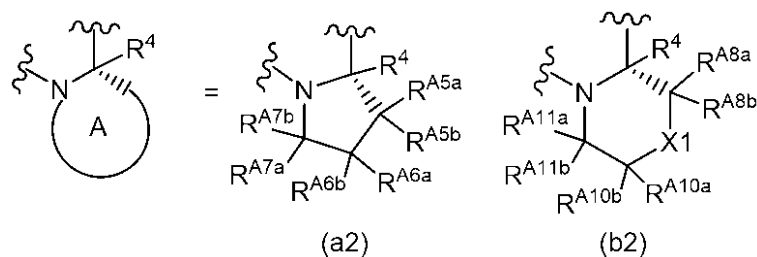


20

(式中、

A 環は、以下の環であり；

【化 5】



30

X 1 は、 $CR^{A9a}R^{A9b}$ または O であり；

R^{A5a} 、 R^{A5b} 、 R^{A6a} 、 R^{A6b} 、 R^{A7a} および R^{A7b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルキルオキシまたはアルキルオキシアルキルであり；

R^{A5a} および R^{A6a} 、または R^{A6a} および R^{A7a} が、隣接する原子と一緒に、ハロゲンで置換されていてもよい芳香族炭素環、ハロゲンで置換されていてもよい 3-6 員の非芳香族炭素環またはハロゲンで置換されていてもよい 4-6 員の非芳香族複素環を形成してもよく（ただし、芳香族炭素環を形成する場合は、 R^{A5b} および R^{A6b} 、または R^{A6b} および R^{A7b} は一緒になって結合を形成する）；

40

R^{A5b} および R^{A6b} は、一緒になって結合を形成してもよく；

R^{A8a} 、 R^{A8b} 、 R^{A9a} 、 R^{A9b} 、 R^{A10a} 、 R^{A10b} 、 R^{A11a} および R^{A11b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルキルオキシまたはアルキルオキシアルキルであり；

R^{A8a} および R^{A10a} は、一緒になって C 1-C 3 架橋を形成してもよく；

R^{A10a} および R^{A11a} は、隣接する原子と一緒に、5 員の非芳香族炭素環を形成してもよく；

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

50

R^{A8a} および R^{A9a} が、一緒になって結合を形成してもよく；

C環は、ベンゼン環またはピリジン環であり；

Qは、5員の芳香族複素環であり；

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

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

R^3 は、アルキルまたはハロアルキルであり；

R^4 は、水素またはアルキルであり；

n は、1～3の整数である）

10

【請求項5】

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

【請求項6】

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

【請求項7】

R^4 が水素またはアルキルである、請求項1～3、5または6のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

【請求項8】

20

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

【請求項9】

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

【請求項10】

R^{2a} が水素であり、 R^{2b} が水素またはアルキルである、請求項4、6～9のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

【請求項11】

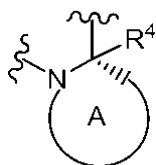
Qが5員の芳香族複素環である、請求項1～3または5～10のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

30

【請求項12】

R^4 に隣接する炭素原子の立体が以下である、請求項1～3または5～11のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

【化6】



40

（式中、A環および R^4 は、請求項1と同意義である）

【請求項13】

化合物I-2、I-6、I-8、II-3、II-18、II-23、II-24、II-27、II-29、II-33、II-37、II-38、II-44、II-48、II-50、II-51、II-52、II-54、II-55、II-56、II-57、II-58、II-61、II-62、II-63、II-65、II-67およびII-68からなる群から選択される、請求項1記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

【請求項14】

50

抗H I V剤である、請求項1～13のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項15】

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

【発明の詳細な説明】

【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、H I Vインテグラーゼ阻害活性を有する多環性ピリドン誘導体を含有する医薬組成物、特に抗H I V薬に関する。

10

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

20

30

【0003】

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

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

40

【0004】

また、インテグラーゼ阻害作用を有する抗H I V薬の1つとして、側鎖がヘテロ環であるピリドン誘導体が知られている（特許文献1～13）。これらのうち特許文献6には、縮合3環性のピリドピラジン誘導体が記載されている。また、特許文献4には、縮合3環性のピリドピラジン誘導体および縮合3環性のピリドトリアジン誘導体が記載されている。

50

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】国際公開第2005/016927号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2011/105590号パンフレット

【特許文献3】国際公開第2013/054862号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2014/099586号パンフレット

【特許文献5】国際公開第2014/183532号パンフレット

【特許文献6】国際公開第2014/200080号パンフレット

【特許文献7】国際公開第2015/089847号パンフレット

【特許文献8】国際公開第2015/095258号パンフレット

10

【特許文献9】国際公開第2016/027879号パンフレット

【特許文献10】国際公開第2016/094197号パンフレット

【特許文献11】国際公開第2016/187788号パンフレット

【特許文献12】国際公開第2016/191239号パンフレット

【特許文献13】国際公開第2017/106071号パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

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

20

【課題を解決するための手段】

【0007】

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

30

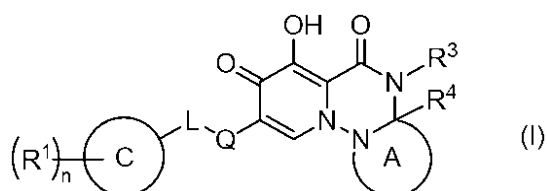
【0008】

本発明は、以下に示される発明を提供する。

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

式（I）：

【化1】



40

（式中、

A環は、置換もしくは非置換の非芳香族複素環であり；

C環は、ベンゼン環またはピリジン環であり；

Qは、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、およびアルキルアミノからなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい5員または6員の芳香族複素環であり；

R¹は、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、シ

50

アノまたはハロアルキルオキシであり；

Lは、置換もしくは非置換のアルキレンであり；

R³は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

R⁴は、水素または置換もしくは非置換のアルキルであり；

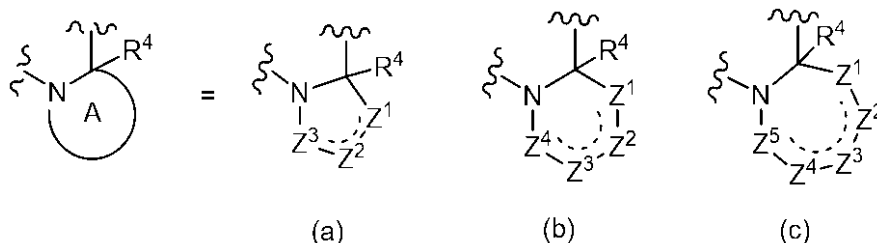
R³およびR⁴、またはR³およびA環上の置換基が、隣接する原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

nは、1～3の整数である）

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

10

【化2】



（式中、

20

R⁴は、水素または置換もしくは非置換のアルキルであり；

破線は、結合の存在または非存在を表し；

Z¹、Z²、Z³、Z⁴およびZ⁵は、それぞれ独立してC R^{5a} R^{5b}、C R^{5a}、O、N、NR^{5c}またはSであり、ここでZ¹、Z²、Z³、Z⁴およびZ⁵においてA環の環構造を構成するヘテロ原子の数は0または1個であり；

Z¹とZ³、Z¹とZ⁴、Z¹とZ⁵、Z²とZ⁴、Z²とZ⁵、Z³とZ⁵、R⁴とZ²、R⁴とZ³、R⁴とZ⁴もしくはR⁴とZ⁵の間には、NR^{5c}、OおよびSから選択されるヘテロ原子が1個介在していてもよい置換もしくは非置換のC1-C4架橋が形成されていてもよく；

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

30

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

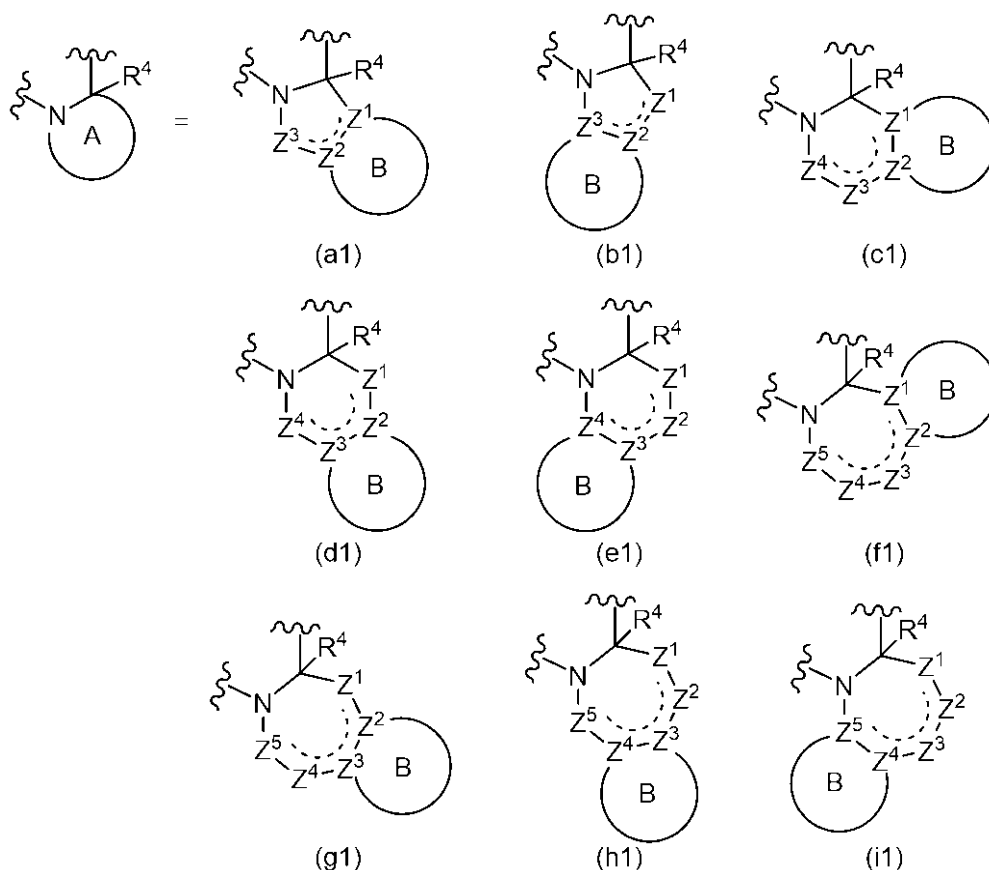
R^{5c}は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

R³およびR⁴が、隣接する原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよい）

40

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

【化 3】



10

20

(式中、

R⁴ は、水素または置換もしくは非置換のアルキルであり；

破線は、結合の存在または非存在を表し；

B環は、置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり；

Z¹、Z²、Z³、Z⁴およびZ⁵は、それぞれ独立してC R^{5a} R^{5b}、C R^{5a}、C、O、N、NR^{5c}またはSであり（ただし、B環の構成原子である場合は、C R^{5a}、CまたはNである）；

30

Z¹とZ³、Z¹とZ⁴、Z¹とZ⁵、Z²とZ⁴、Z²とZ⁵、Z³とZ⁵、R⁴とZ²、R⁴とZ³、R⁴とZ⁴もしくはR⁴とZ⁵の間には、NR^{5c}、OおよびSから選択されるヘテロ原子が1個介在していてもよい置換もしくは非置換のC₂—C₄架橋が形成されていても良く；

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

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

40

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

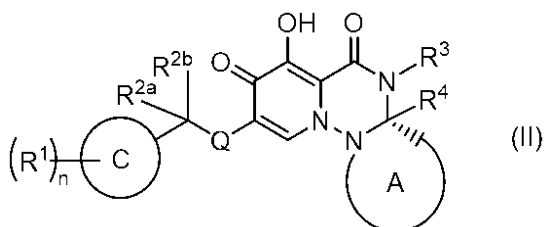
R³およびR⁴が、隣接する原子と一緒に、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよい)

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

式 (I I)：

50

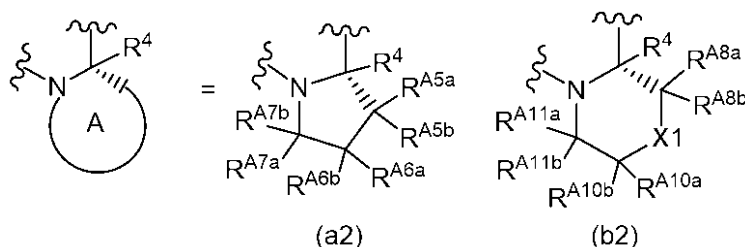
【化 4】



(式中、

A 環は、以下の環であり；

【化 5】

X 1 は、C R^{A 9 a} R^{A 9 b} または O であり；R^{A 5 a}、R^{A 5 b}、R^{A 6 a}、R^{A 6 b}、R^{A 7 a} および R^{A 7 b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルキルオキシまたはアルキルオキシアルキルであり；R^{A 5 a} および R^{A 6 a}、または R^{A 6 a} および R^{A 7 a} が、隣接する原子と一緒にあって、ハロゲンで置換されていてもよい芳香族炭素環、ハロゲンで置換されていてもよい 3-6 員の非芳香族炭素環またはハロゲンで置換されていてもよい 4-6 員の非芳香族複素環を形成してもよく（ただし、芳香族炭素環を形成する場合は、R^{A 5 b} および R^{A 6 b}、または R^{A 6 b} および R^{A 7 b} は一緒にあって結合を形成する）；R^{A 5 b} および R^{A 6 b} は、一緒にあって結合を形成してもよく；R^{A 8 a}、R^{A 8 b}、R^{A 9 a}、R^{A 9 b}、R^{A 10 a}、R^{A 10 b}、R^{A 11 a} および R^{A 11 b} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルキルオキシまたはアルキルオキシアルキルであり；R^{A 8 a} および R^{A 10 a} は、一緒にあって C 1-C 3 架橋を形成してもよく；R^{A 10 a} および R^{A 11 a} は、隣接する原子と一緒にあって、5 員の非芳香族炭素環を形成してもよく；R^{A 9 a} および R^{A 9 b} は、隣接する原子と一緒にあって、4 員の非芳香族炭素環または 5 員の非芳香族複素環を形成してもよく；R^{A 8 a} および R^{A 9 a} が、一緒にあって結合を形成してもよく；

C 環は、ベンゼン環またはピリジン環であり；

Q は、5 員の芳香族複素環であり；

R¹ は、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、シアノまたはハロアルキルオキシであり；R^{2 a} および R^{2 b} は、それぞれ独立して、水素、アルキルまたはハロアルキルであり；R³ は、アルキルまたはハロアルキルであり；R⁴ は、水素またはアルキルであり；

n は、1~3 の整数である）

〔5〕 R³ がアルキルまたはハロアルキルである、〔1〕~〔3〕のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。〔6〕 R³ がアルキルである、〔1〕~〔4〕のいずれかに記載の化合物またはその製薬

上許容される塩を含有する、医薬組成物。

〔7〕 R^4 が水素またはアルキルである、〔1〕～〔3〕、〔5〕または〔6〕のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

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

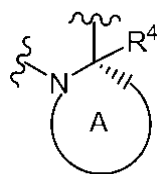
〔9〕 R^1 がそれぞれ独立して、ハロゲンである、〔1〕～〔7〕のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

〔10〕 R^{2a} が水素であり、 R^{2b} が水素またはアルキルである、〔4〕、〔6〕～〔9〕のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

〔11〕Qが5員の芳香族複素環である、〔1〕～〔3〕または〔5〕～〔10〕のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

〔12〕 R^4 に隣接する炭素原子の立体が以下である、〔1〕～〔3〕または〔5〕～〔11〕のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

【化6】



(式中、A環および R^4 は、〔1〕と同意義である)

〔13〕化合物I-2、I-6、I-8、II-3、II-18、II-23、II-24、II-27、II-29、II-33、II-37、II-38、II-44、II-48、II-50、II-51、II-52、II-54、II-55、II-56、II-57、II-58、II-61、II-62、II-63、II-65、II-67およびII-68からなる群から選択される、〔1〕記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

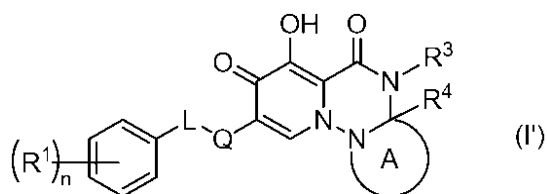
〔14〕抗HIV剤である、〔1〕～〔13〕のいずれかに記載の医薬組成物。

〔15〕〔1〕～〔13〕のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、HIVインテグラーゼ阻害剤。

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

式(I'):

【化7】



(式中、

A環は、置換もしくは非置換の複素環であり；

Qは、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、またはアルキルアミノで置換されていてもよい複素環であり；

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

Lは、置換もしくは非置換のアルキレンであり；

R³は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

R⁴は、水素、または置換もしくは非置換のアルキルであり；

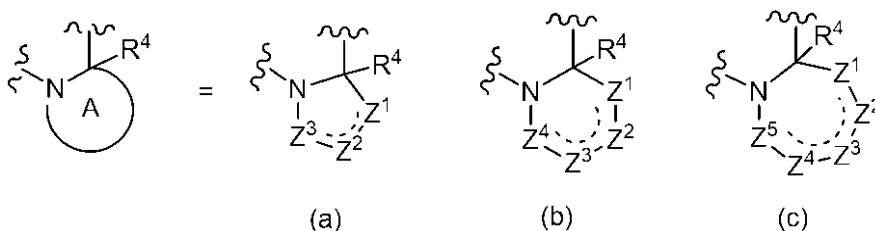
R³およびR⁴、またはR³およびA環上の置換基が、隣接する原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の複素環を形成してもよく；

nは、1～3の整数である）

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

【化8】

10



(式中、

R⁴は、水素、または置換もしくは非置換のアルキルであり；

20

破線は、結合の存在または非存在を表し；

Z¹、Z²、Z³、Z⁴およびZ⁵は、それぞれ独立してC R^{5a} R^{5b}、C R^{5a}、O、N、N R^{5c}、S、S(=O)、S(=O)₂、またはS(=O)=N R^{5c}であり、ここでZ¹、Z²、Z³、Z⁴およびZ⁵のうちヘテロ原子の数は0または1個であり；

Z¹とZ³、Z¹とZ⁴、Z¹とZ⁵、Z²とZ⁴、Z²とZ⁵、Z³とZ⁵、R⁴とZ²、R⁴とZ³、R⁴とZ⁴もしくはR⁴とZ⁵の間には、置換もしくは非置換のC2-C4架橋が形成されていてもよく；

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

30

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

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

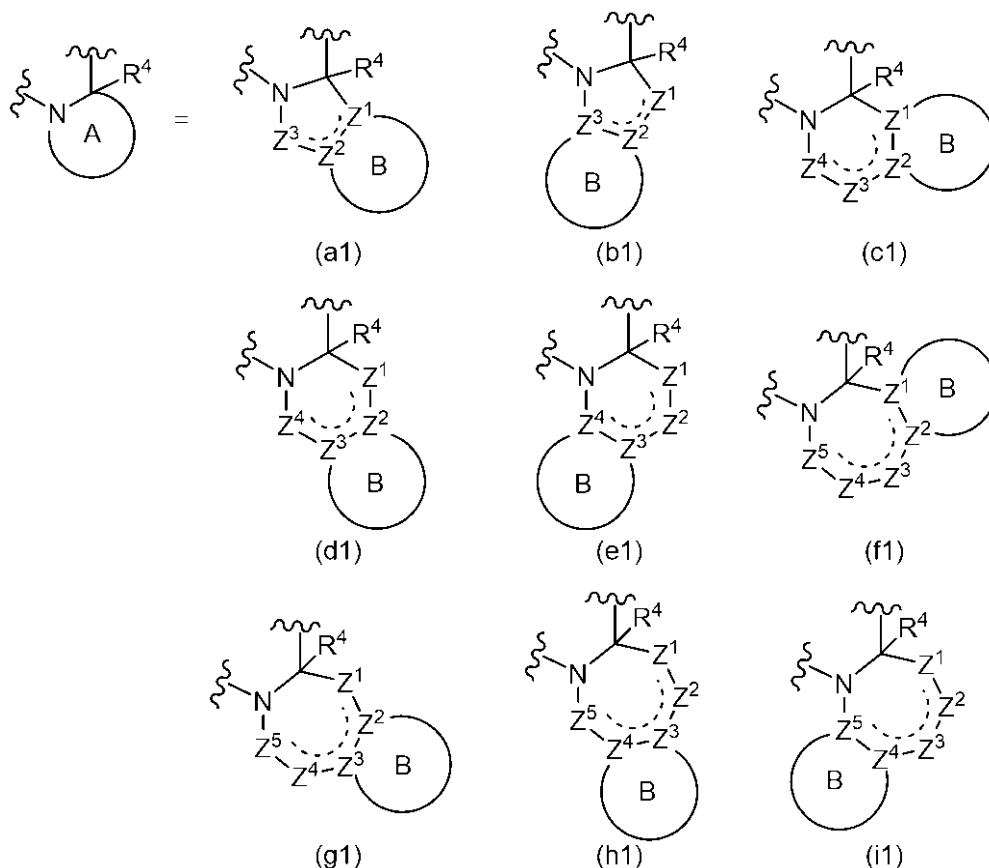
40

R³およびR⁴、またはR³およびZ¹上の置換基が、隣接する原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の複素環を形成してもよい）

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

50

【化 9】



(式中、

R⁴ は、水素、または置換もしくは非置換のアルキルであり；

破線は、結合の存在または非存在を表し；

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

Z¹、Z²、Z³、Z⁴ および Z⁵ は、それぞれ独立して C R^{5 a} R^{5 b}、C R^{5 a}、C、O、N、N R^{5 c}、S、S (=O)、S (=O)₂、または S (=O) = N R^{5 d} であり（ただし、B 環の構成原子である場合は、C R^{5 a}、C または N である）；

Z¹ と Z³、Z¹ と Z⁴、Z¹ と Z⁵、Z² と Z⁴、Z² と Z⁵、Z³ と Z⁵、R⁴ と Z²、R⁴ と Z³、R⁴ と Z⁴ もしくは R⁴ と Z⁵ の間には、置換もしくは非置換の C 2 - C 4 架橋が形成されていても良く；

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

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

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

10

20

30

40

50

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

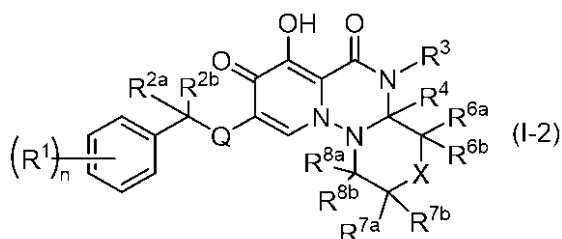
R^{5d} は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニルであり；

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

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

式（I-2）：

【化10】



（式中、

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

R^{2a} および R^{2b} は隣接する炭素原子と一緒にあって炭素環または複素環を形成してもよく；

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

R^4 は、水素、または置換もしくは非置換のアルキルであり；

X は、 $CR^{9a}R^{9b}$ 、 NR^{10} 、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または $S(=O)=NR^{11}$ であり；

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

R^{6b} および R^{9b} 、 R^{9b} および R^{7b} 、または R^{7b} および R^{8b} が、隣接する原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環を形成してもよく；

R^4 および R^{7b} 、または R^{6b} および R^{8b} は、一緒にあって置換もしくは非置換の $C2-C4$ 架橋を形成してもよく；

R^{6b} および R^{10} 、または R^{10} および R^{7b} が、隣接する原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の複素環を形成してもよく；

R^3 および R^4 、または R^3 および R^{6b} が、隣接する原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の複素環を形成してもよく；

R^{10} は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換

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

R^{11} は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニルであり；
Q、 R^1 および n は、[1'] と同意義である)

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

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

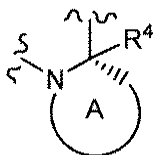
[7'] n が 2 または 3 の整数であり、 R^1 がそれぞれ独立して、ハロゲン、アルキル、またはハロアルキルである、[1'] ~ [6'] のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[8'] R^{2a} が水素であり、 R^{2b} が水素、またはアルキルであるか、または R^{2a} および R^{2b} が隣接する炭素原子と一緒になって C3-C4 炭素環を形成する、[4'] ~ [7'] のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[9'] Q がハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、またはアルキルアミノで置換されていてもよい 5 員または 6 員の芳香族複素環である、[1'] ~ [8'] のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

[10'] R^4 に隣接する炭素原子の立体が以下である、[1'] ~ [9'] のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

【化 11】



(式中、A 環および R^4 は、[1'] と同意義である)

[11'] 化合物 I-2、I-4、I-5、I-6 および I-8 からなる群から選択される、[1] 記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

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

[13'] HIV インテグラーゼ阻害剤である、[1'] ~ [11'] のいずれかに記載の医薬組成物。

【0009】

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

本発明は、さらに抗 HIV 薬として使用するための上記医薬組成物を提供する。

【発明の効果】

【0010】

10

20

30

40

50

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

10

【発明を実施するための形態】

【0011】

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

「からなる」という用語は、構成要件のみを有することを意味する。

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

【0012】

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

20

【0013】

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

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

30

【0014】

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

40

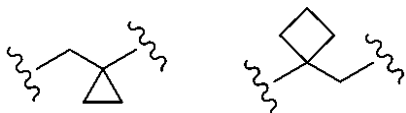
「アルケニル」の好ましい態様として、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニルが挙げられる。

【0015】

「アルキレン」とは、炭素数1～15、好ましくは炭素数1～10、より好ましくは炭素数1～6、さらに好ましくは炭素数1～4の直鎖又は分枝状の2価の炭化水素基を包含する。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、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等が挙げられる。

さらに、「アルキレン」は、以下のように架橋している基も包含する。

【化 1 2】



【0 0 1 6】

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

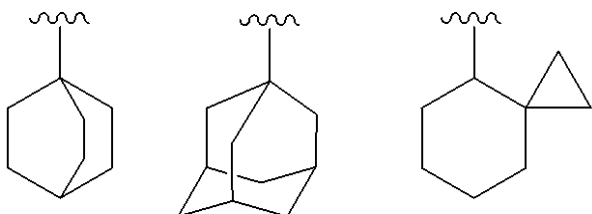
「芳香族炭素環式基」の好ましい態様として、フェニルが挙げられる。

【0 0 1 7】

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

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

【化 1 3】



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

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

【0 0 1 8】

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

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

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

2環の芳香族複素環式基としては、8～10員が好ましく、より好ましくは9員または10員である。例えば、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニ

10

20

30

40

50

ル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル等が挙げられる。

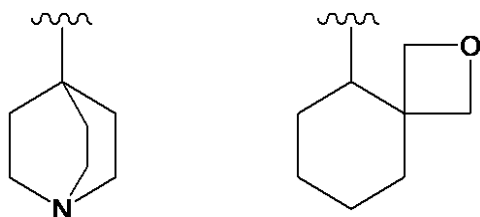
3環以上の芳香族複素環式基としては、13～15員が好ましい。例えば、カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル等が挙げられる。

【0019】

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

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

【化14】



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

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

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

【0020】

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

【0021】

「炭素環」とは、上記「芳香族炭素環」または「非芳香族炭素環」を意味する。

【0022】

「複素環」とは、上記「芳香族複素環」または「非芳香族複素環」を意味する。

【0023】

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

【0024】

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

【0025】

「置換アルキル」、「置換アルキルオキシ」、「置換アルキルカルボニル」、「置換アルキルオキシカルボニル」、「置換 C 1-C 4 架橋」、「置換 C 2-C 4 架橋」および「置換アルキレン」の置換基としては、次の置換基群 A が挙げられる。任意の位置の炭素原子が次の置換基群 A から選択される 1 以上の基と結合していてもよい。

10

置換基群 A：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、ホルミルオキシ、スルファニル、スルフィノ、スルホ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、シアノ、ニトロ、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、置換基群 α で置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群 α で置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換基群 α で置換されていてもよいアルキルカルボニルオキシ、置換基群 α で置換されていてもよいアルケニルカルボニルオキシ、置換基群 α で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルケニルカルボニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキルスルファニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルケニルスルファニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルケニルスルフィニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルケニルスルホニル、置換基群 β で置換されていてもよいアミノ、置換基群 β で置換されていてもよいイミノ、置換基群 β で置換されていてもよいカルバモイル、置換基群 β で置換されていてもよいスルファモイル、置換基群 β で置換されていてもよいウレイド、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族炭素環式基、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族複素環式基、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族複素環式基、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族炭素環オキシ、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環オキシ、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族複素環オキシ、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族複素環オキシ、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族複素環カルボニルオキシ、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族複素環カルボニルオキシ、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族炭素環カルボニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環カルボニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族複素環カルボニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族複素環カルボニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族炭素環オキシカルボニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族複素環オキシカルボニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族複素環オキシカルボニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族炭素環アルキルオキシ、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環アルキルオキシ、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族複素環アルキルオキシ、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族複素環アルキルオキシ、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族炭素環スルファニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルファニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族複素環スルファニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族複素環スルファニル、置換基群 γ で置換されて

20

30

40

50

いてもよい芳香族炭素環スルフィニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルフィニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族複素環スルフィニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族複素環スルフィニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族炭素環スルホニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルホニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族複素環スルホニル、および置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族複素環スルホニル。

【0026】

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

【0027】

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

【0028】

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

【0029】

置換基群 γ' : 置換基群 γ およびオキソ。

【0030】

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

置換基群 B : ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、ホルミルオキシ、スルフ

10

20

30

40

50

’で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルホニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族複素環スルホニル、および置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族複素環スルホニル。

【0031】

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

置換基群C：置換基群Bおよびオキソ。

【0032】

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

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

【0033】

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

A環としては、置換もしくは非置換の非芳香族複素環が挙げられる。

A環は、好ましくは、O、Sおよび／またはN原子を1～3個、好ましくは、1～2個含有する5～7員環であり、より好ましくは、前記の非芳香族複素環から選択される。A

10

20

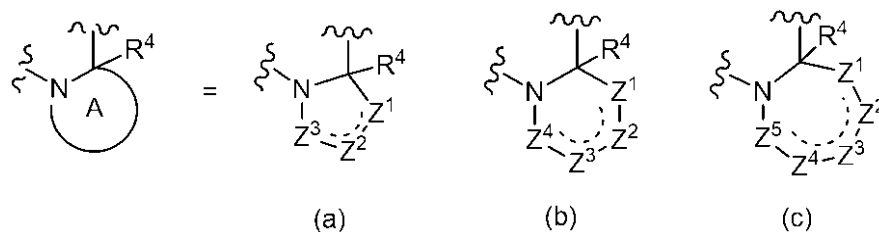
30

40

50

環の好ましい態様の1つは、以下の(a)、(b)または(c)の環であり、より好ましくは(a)または(b)の環である。

【化15】



10

【0034】

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

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

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

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

20

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

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

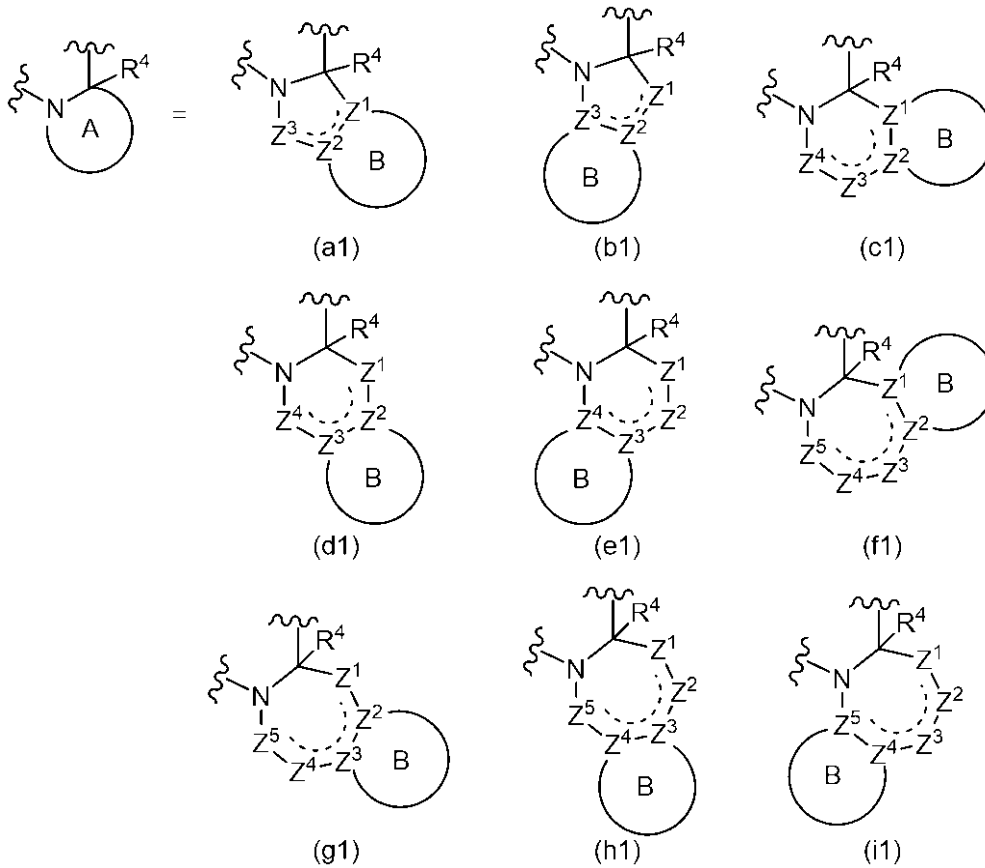
または、 Z^1 と Z^3 、 Z^1 と Z^4 、 Z^1 と Z^5 、 Z^2 と Z^4 、 Z^2 と Z^5 、 Z^3 と Z^5 、 R^4 と Z^2 、 R^4 と Z^3 、 R^4 と Z^4 もしくは R^4 と Z^5 の間には、置換もしくは非置換のC1-C4架橋が形成されていてもよい。好ましくは、 Z^1 と Z^3 、 Z^1 と Z^4 、 Z^1 と Z^5 、 Z^2 と Z^4 、 Z^2 と Z^5 もしくは Z^3 と Z^5 の間には、置換もしくは非置換の(C1-C4)架橋が形成されていてもよい。

【0035】

30

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

【化 1 6】



10

20

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

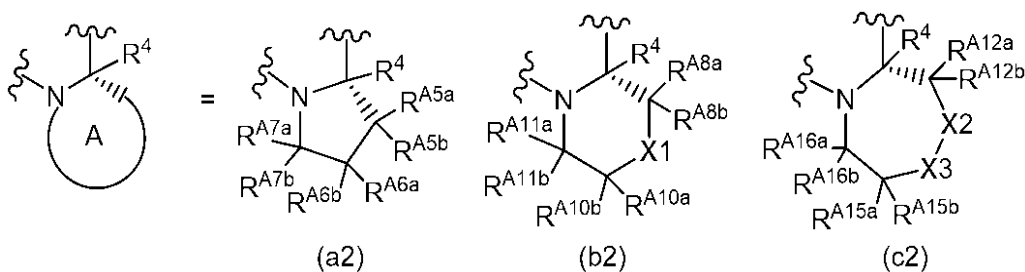
B 環は、好ましくは、置換もしくは非置換の3～7員の炭素環（置換基の例：アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロアルキル）または置換もしくは非置換の4～7員の複素環（置換基の例：アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロアルキル）であり、より好ましくは、ベンゼン環、5～6員の非置換炭素環または5～6員の非置換複素環である。

30

【0036】

A 環の別の好ましい態様の1つは、以下の環：

【化 1 7】

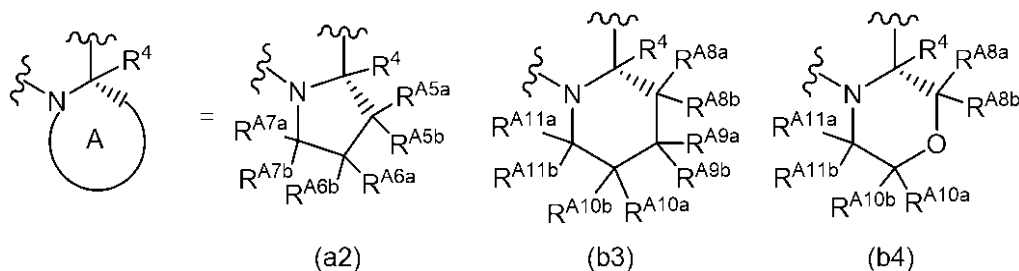


40

が挙げられる。

A 環の更に好ましい態様の1つは、以下の環である。

【化 18】



A 環のより好ましい態様は、上記 (a2) または (b3) の環である。

【0037】

X1 としては、 $CR^{A9a}R^{A9b}$ 、O または NR^{A9c} が挙げられる。

X1 の好ましい態様の 1 つは、 $CR^{A9a}R^{A9b}$ または O である。

【0038】

X2 としては、 $CR^{A13a}R^{A13b}$ 、O または NR^{A13c} が挙げられる。

X2 の好ましい態様の 1 つは、 $CR^{A13a}R^{A13b}$ または O である。

X3 としては、 $CR^{A14a}R^{A9b}$ 、O または NR^{A14c} が挙げられる。

X3 の好ましい態様の 1 つは、 $CR^{A14a}R^{A14b}$ または O である。

ただし、X2 または X3 のどちらか一方が NR^{A13c} 、 NR^{A14c} または O の場合、X2 または X3 のもう一方は $CR^{A13a}R^{A13b}$ または $CR^{A14a}R^{A14b}$ である。

【0039】

R^{A5a} 、 R^{A5b} 、 R^{A6a} 、 R^{A6b} 、 R^{A7a} および R^{A7b} としては、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルキルオキシまたはアルキルオキシアルキルが挙げられる。

R^{A5a} の好ましい態様の 1 つは、水素またはアルキルであり、好ましくは水素である。

R^{A5b} の好ましい態様の 1 つは、水素またはアルキルであり、好ましくは水素である。

R^{A6a} の好ましい態様の 1 つは、水素、アルキルまたはアルキルオキシアルキルであり、好ましくは水素である。

R^{A6b} の好ましい態様の 1 つは、水素である。

R^{A7a} の好ましい態様の 1 つは、水素、アルキルまたはアルキルオキシアルキルであり、好ましくはアルキルオキシアルキルである。

R^{A7b} の好ましい態様の 1 つは、水素である。

R^{A5a} および R^{A6a} 、または R^{A6a} および R^{A7a} が、隣接する原子と一緒にあって、ハロゲンで置換されていてもよい芳香族炭素環、ハロゲンで置換されていてもよい 3-6 員の非芳香族炭素環またはハロゲンで置換されていてもよい 4-6 員の非芳香族複素環を形成してもよい（ただし、芳香族炭素環を形成する場合は、 R^{A5b} および R^{A6b} 、または R^{A6b} および R^{A7b} は一緒になって結合を形成する）。

R^{A5b} および R^{A6b} は、一緒になって結合を形成してもよい。

R^{A6a} および R^{A6b} は、隣接する原子と一緒にあって、3-6 員の非芳香族炭素環または 4-6 員の非芳香族複素環を形成してもよい。

【0040】

R^{A8a} 、 R^{A8b} 、 R^{A9a} 、 R^{A9b} 、 R^{A10a} 、 R^{A10b} 、 R^{A11a} および R^{A11b} としては、それぞれ独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシまたはアルキルオキシアルキルが挙げられる。

R^{A8a} の好ましい態様の 1 つは、水素またはアルキルであり、好ましくは水素である。

10

20

30

40

50

R^{A8b} の好ましい態様の 1 つは、水素またはアルキルであり、好ましくは水素である。

R^{A9a} の好ましい態様の 1 つは、水素、アルキルまたはアルキルオキシアルキルである。

R^{A9b} の好ましい態様の 1 つは、水素またはアルキルであり、好ましくは水素である。

R^{A10a} の好ましい態様の 1 つは、水素、アルキルまたはアルキルオキシであり、好ましくは水素である。

R^{A10b} の好ましい態様の 1 つは、水素である。

R^{A11a} の好ましい態様の 1 つは、水素またはアルキルであり、好ましくは水素である。 10

R^{A11b} の好ましい態様の 1 つは、水素原子である。

R^{A8a} および R^{A10a} または R^{A8a} および R^{A11a} は、一緒になって C1 - C3 架橋を形成してもよい。

R^{A10a} および R^{A11a} は、隣接する原子と一緒に、5 員の非芳香族炭素環を形成してもよい。

R^{A9a} および R^{A9b} は、隣接する原子と一緒に、4 員の非芳香族炭素環または 5 員の非芳香族複素環を形成してもよい。

R^{A8a} および R^{A9a} が、一緒になって結合を形成してもよい。

R^{A9c} は、水素、アルキル、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシカルボニル、アルキルカルバモイル、芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、芳香族炭素環アルキル、または芳香族複素環アルキルである。 20

【0041】

R^{A12a} 、 R^{A12b} 、 R^{A13a} 、 R^{A13b} 、 R^{A14a} 、 R^{A14b} 、 R^{A15a} 、 R^{A15b} 、 R^{A16a} および R^{A16b} としては、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルキルオキシまたはアルキルオキシアルキルである。

R^{A13c} または R^{A14c} は、それぞれ独立して、アルキル、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシカルボニル、アルキルカルバモイル、芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、芳香族炭素環アルキル、または芳香族複素環アルキルである。

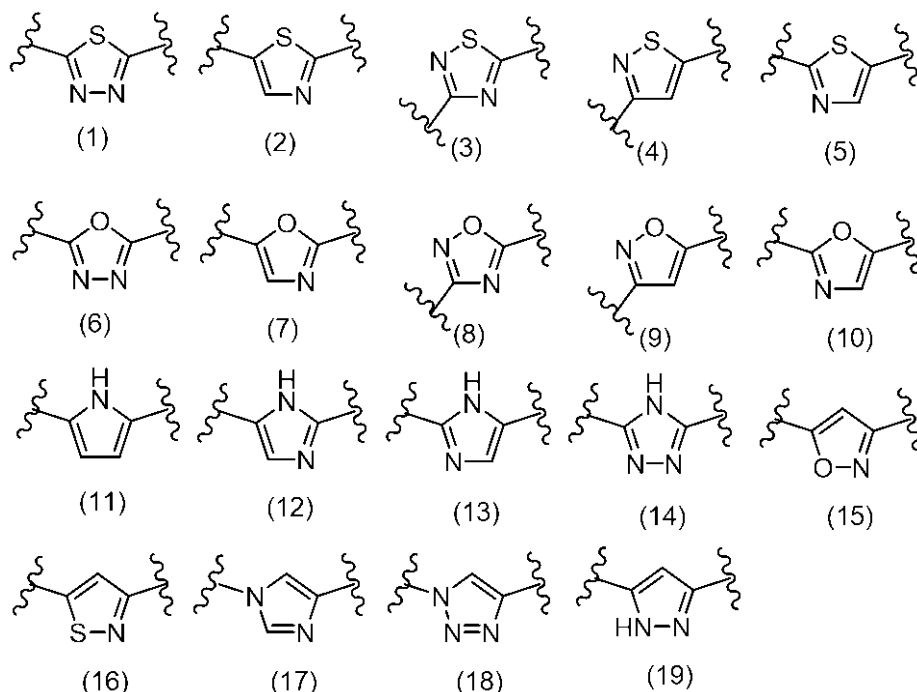
【0042】

Q としては、または 5 員の芳香族複素環が挙げられる。

Q の好ましい態様の 1 つは、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、またはアルキルアミノで置換されていてもよい 5 ～ 6 員の複素環である。

Q は、好ましくは、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、またはアルキルアミノで置換されていてもよい以下の環である（ただし、左側の結合手は L と結合する）； 30

【化 1 9】

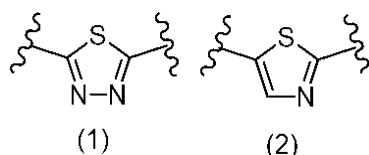


10

20

より好ましくは、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、またはアルキルアミノで置換されていてもよい以下の環である（左側の結合手はLと結合する）；

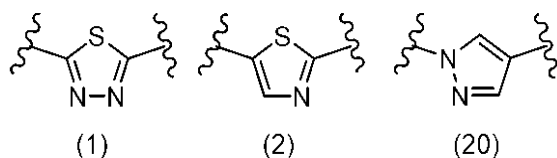
【化 2 0】



Q の別の好ましい態様の 1 つは、以下の環である（左側の結合手はLと結合する）；

30

【化 2 1】



Q のさらに好ましい態様の 1 つは、上記（1）で示される環である。

【0043】

R¹としては、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、シアノまたはハロアルキルオキシが挙げられる。

40

R¹の好ましい態様の 1 つは、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルである。

R¹は、好ましくは、ハロゲンである。

【0044】

Lは、置換もしくは非置換のアルキレン（置換基の例：ハロゲン）であり、より好ましくは、メチレンである。

【0045】

R³としては、置換もしくは非置換のアルキル（置換基の例：ハロゲン、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、非芳香族環式基、非芳香族複素環式基）、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基（置換基の例：ハロゲン）、または置換もしくは非置換の非芳香族

50

複素環式基（置換基の例：ハロゲン）である。

R^3 の好ましい態様の 1 つは、アルキルまたはハロアルキルである。

R^3 は、好ましくは、アルキルである。

【0046】

R^4 としては、水素またはアルキルが挙げられる。

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

【0047】

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

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

【0048】

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

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

【0049】

n としては、1～3 の整数が挙げられる。

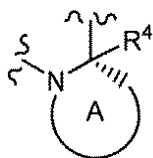
n の好ましい態様の 1 つは、2～3 の整数である。

n のさらに好ましい態様の 1 つは 1～2 の整数である。

【0050】

R^4 に隣接する炭素原子の立体が以下であるのが好ましい。

【化 2 2】



（式中、各記号は、上記と同意義）

【0051】

C 環としては、ベンゼン環、またはピリジン環が挙げられる。

C 環の好ましい態様の 1 つとしては、ベンゼン環である。

【0052】

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

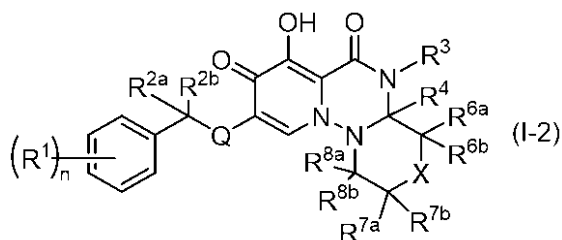
10

20

30

40

【化 2 3】



【0053】

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

R^1 、 R^3 、 R^4 、 Q 、 n および R^4 に隣接する炭素原子の立体は、上記式（I'）で示される化合物の好ましい態様と同じである。

【0054】

R^{2a} および R^{2b} の好ましい態様の1つは、水素である。

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

R^{2a} は、好ましくは、水素である。

R^{2b} は、好ましくは、水素またはメチルである。

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

【0055】

Xの好ましい態様の1つは、 $CR^{9a}R^{9b}$ 、 NR^{10} 、またはOであり、 $CR^{9a}R^{9b}$ または NR^{10} がより好ましく、 $CR^{9a}R^{9b}$ が特に好ましい。

【0056】

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

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

【0057】

R^{10} の好ましい態様の1つは、置換もしくは非置換のアルキルである。

【0058】

本発明に係る化合物の特徴は、式（I）、（I'）、（I-2）または（II）において、A環を形成することにより、耐性プロファイル、体内動態および安全性が優れている点である。更にはA環の立体を規定することにより、優れた耐性プロファイルを有する点である。

【0059】

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

【0060】

本発明に係る化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、本発明に係る化合物と、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、バリウム等）、マグネシウム、遷移金属（例えば、亜鉛、鉄等）、アンモニア、有機塩基（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、エチレンジアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等）およびアミノ酸との塩、または無機酸（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等）、および

有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等）との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

【0061】

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

10

【0062】

本発明に係る化合物またはその製薬上許容される塩は、プロドラッグを形成する場合があります。本発明はそのような各種のプロドラッグも包含する。プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明に係る化合物となる化合物である。プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素的に酸化、還元、加水分解等を受けて式（I）、（I'）、（I-2）または（II）で示される化合物に変換される化合物、胃酸等により加水分解されて式（I）、（I'）、（I-2）または（II）で示される化合物に変換される化合物等を包含する。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば“Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985”に記載されている。プロドラッグは、それ自身が活性を有する場合があります。

20

【0063】

式（I）、（I'）、（I-2）または（II）で示される化合物またはその製薬上許容される塩がヒドロキシル基を有する場合は、例えば、ヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド、適当な酸無水物、適当なスルホニルクロライド、適当なスルホニルアンハイドライド及びミックスドアンハイドライドとを反応させることにより或いは縮合剤を用いて反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体やスルホニルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。例えば、 $\text{CH}_3\text{COO}-$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$ 、 $\text{tert-BuCOO}-$ 、 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$ 、 $\text{PhCOO}-$ 、 $(\text{m-NaOOCPh})\text{COO}-$ 、 $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$ 、 CH_3SO_3- 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 CF_3SO_3- 、 $\text{CH}_2\text{F}\text{SO}_3-$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 $\text{p-CH}_3\text{O-PhSO}_3-$ 、 PhSO_3- 、 $\text{p-CH}_3\text{PhSO}_3-$ が挙げられる。

30

【0064】

（本発明に係る化合物の製造法）

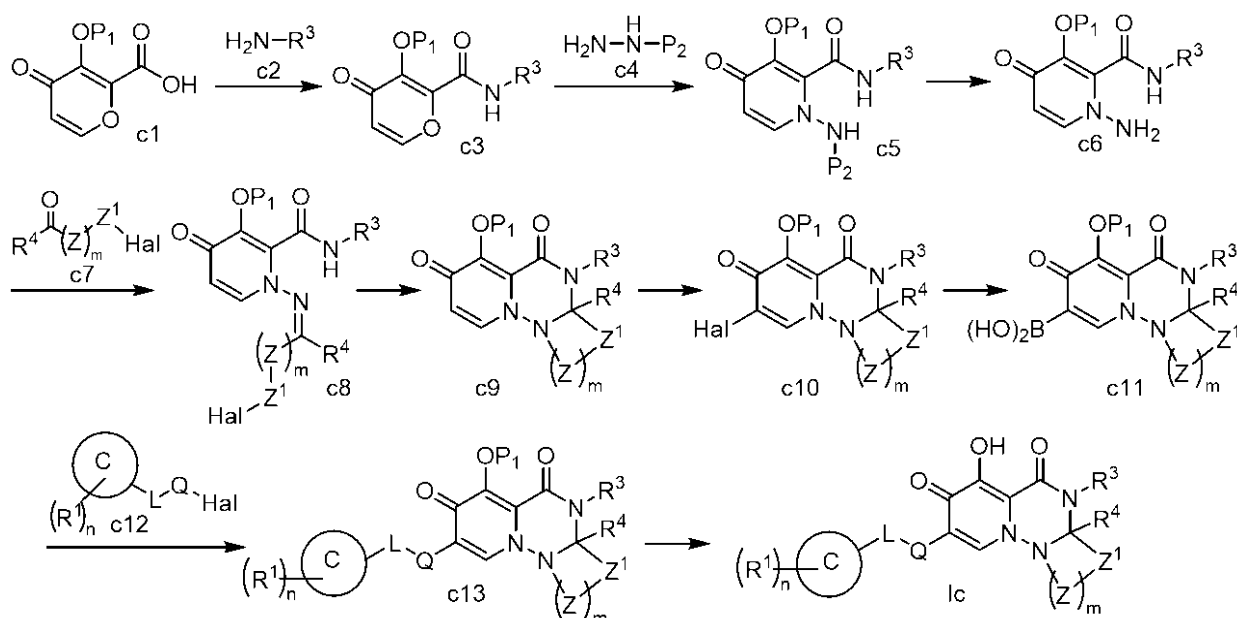
本発明に係る化合物は、例えば、下記に示す一般的合成法によって製造することができる。抽出、精製等は、通常の有機化学の実験で行う処理を行えばよい。

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

（製法1）

40

【化 2 4】



10

(式中、 P^1 はヒドロキシ保護基； P^2 はアミノ保護基； Z は Z^2 、 Z^3 、 Z^4 または Z^5 ； m は 1～4 の整数； Hal はハロゲン； P^1 および P^2 は、Protective Groups in Organic Synthesis、Theodora W Green (John Wiley & Sons) 等に記載の方法で保護および／または脱保護できる基であればよく、例えば P^1 は芳香族炭素環アルキル等であり、 P^2 はアルキルオキシカルボニル等である；その他の記号は前記と同意義)

20

工程 1

市販または公知の方法により調製できる化合物 $c1$ に、DMF、DMA、NMP、THF、クロロホルム、ジクロロメタン等の溶媒の存在下、HATU、WSC・HCl、PyBOP等の縮合剤を加え、市販または公知の方法により調製できる化合物 $c2$ および、トリエチルアミン、 N -メチルモルホリン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等の3級アミンを加え、 10°C ～ 60°C 、好ましくは 20°C ～ 40°C にて0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間反応させることにより、化合物 $c3$ を得ることができる。

30

工程 2

化合物 $c3$ にDMF、DMA、NMP等の溶媒の存在下、市販または、公知の方法で調製できる化合物 $c4$ および、酢酸、 p -トルエンスルホン酸ピリジニウム、 p -トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などの酸を加え、 20°C ～ 120°C 、好ましくは 60°C ～ 100°C にて0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間反応させることにより、化合物 $c5$ を得ることができる。

40

工程 3

化合物 $c5$ を、アミノ保護基の公知の一般的な脱保護反応に付すことにより、化合物 $c6$ を得ることができる。

工程 4

化合物 $c6$ に、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、メタノール、エタノール、トルエン、DMF、DMA、THF等の溶媒の存在下、市販または、公知の方法で調製できる化合物 $c7$ および、酢酸、 p -トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の酸を加え、 20°C ～ 130°C 、好ましくは 20°C ～ 100°C にて0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間反応させることにより、化合物 $c8$ を得ることができる。

工程 5

化合物 $c8$ に、DMF、DMA、NMP、THF等の溶媒の存在下、炭酸セシウムや炭

50

酸カリウム等の塩基と、ヨウ化ナトリウムやヨウ化カリウム等の塩を加え、 $0^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$ にて0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間反応させることにより、化合物c9を得ることができる。

工程6

ジクロロメタン、ジクロロエタン、アセトニトリル、DMF等の溶媒中において、化合物c9に、臭素やNBS、NCS、NISなどのハロゲン化試薬を加え、Halがブロモの場合、 $-30^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10^{\circ}\text{C}\sim 20^{\circ}\text{C}$ 、0.1時間～10時間、好ましくは0.5時間～2時間反応することによってJを得ることができる。Halがクロロまたはヨードの場合、 $10^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $60^{\circ}\text{C}\sim 120^{\circ}\text{C}$ 、0.5時間～24時間、好ましくは1時間～6時間反応することによって、化合物c10を得ることができる。

工程7

化合物c10をジオキサン、DMF、DME、THF、DMSO等の溶媒あるいは混合溶媒中において、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ や $\text{Pd}(\text{dtbpf})$ 等のパラジウム触媒と、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸カリウムやリン酸カリウム等の塩基と、bis(pinacolato)diboronを加え、窒素雰囲気下にて、 $0^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $60^{\circ}\text{C}\sim 120^{\circ}\text{C}$ で、0.5時間～24時間、好ましくは1時間～12時間反応させることにより、化合物c11を得ることができる。

工程8

化合物c11をジオキサン、DMF、DME、THF、水等の溶媒あるいは混合溶媒中において、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ や $\text{Pd}(\text{dtbpf})$ 等のパラジウム触媒と、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムやリン酸カリウム等の塩基と、市販または公知の方法により調整した化合物c12を加え、窒素雰囲気下にて、 $0^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $60^{\circ}\text{C}\sim 120^{\circ}\text{C}$ で、0.5時間～24時間、好ましくは1時間～12時間反応させることにより、化合物c13を得ることができる。

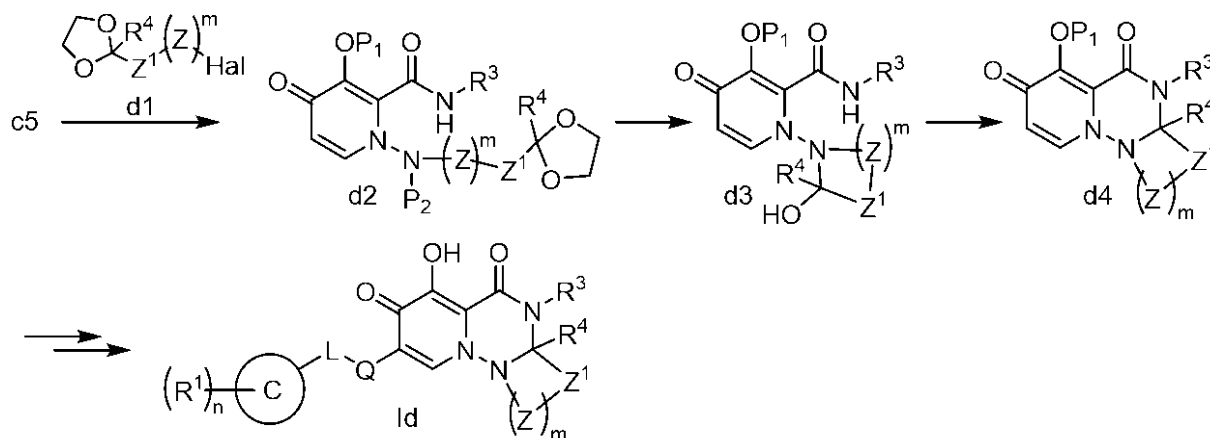
工程9

化合物c13を、ヒドロキシ保護基の公知の一般的な脱保護反応に付すことにより、化合物Icを得ることができる。

【0065】

(製法2)

【化25】



(式中、各記号は前記と同意義)

工程1

化合物c5に、DMF、DMA、NMP、THF等の溶媒の存在下、炭酸セシウムや炭酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基と、市販または、公知の方法で調製できる化合物

d 1 を加え、さらに H a 1 がクロロの場合はヨウ化ナトリウムやヨウ化カリウム等の塩を加え、 $0^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $20^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ にて 0.1 時間～24 時間、好ましくは 1 時間～12 時間反応させることにより、化合物 d 2 を得ることができる。

工程 2

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

工程 3

化合物 d 3 に、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、メタノール、エタノール、トルエン、DMF、DMA、THF 等の溶媒の存在下、酢酸、p-トルエンスルホン酸、メシル酸等の酸を加え、 $20^{\circ}\text{C} \sim 130^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $80^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ にて 0.1 時間～24 時間、好ましくは 1 時間～12 時間反応させることにより、化合物 d 4 を得ることができる。

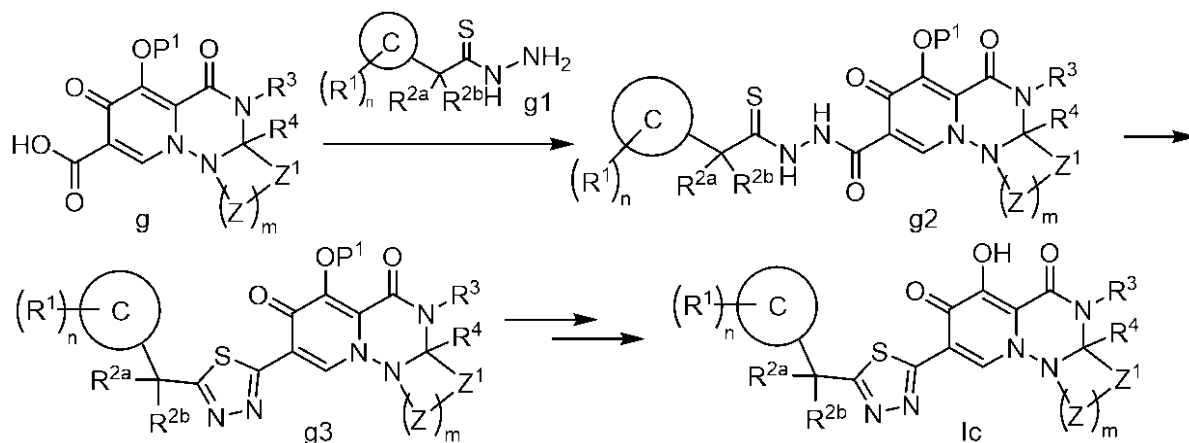
工程 4

化合物 I d は、上記製法 1 の工程 6～9 に従い合成することができる。

【0066】

(製法 3)

【化 26】



20

30

(式中、その他の記号は前記と同意義。)

工程 1

化合物 g に、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、DMF、DMA、NMP、THF 等の溶媒の存在下、トリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミン等の塩基と、クロロ蟻酸エチル等を加えて酸クロライドとした後、市販または、公知の方法で調製できる化合物 g 1 を加え、 $0^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$ にて 0.1 時間～24 時間、好ましくは 1 時間～12 時間反応させることにより、化合物 g 2 を得ることができる。

工程 2

化合物 g 2 に、酢酸エチル、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、ジオキサン、DMF、DMA、THF 等の溶媒の存在下、T3P、トリフルオロ酢酸、リン酸、塩酸、硫酸、臭化水素酸などの酸を作用させ、 $20^{\circ}\text{C} \sim 130^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $60^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ にて 0.1 時間～24 時間、好ましくは 1 時間～12 時間反応させることにより、化合物 g 3 を得ることができる。

工程 3

化合物 Ic は、製法 1 の工程 9 に従い合成することができる。

【0067】

上記で得られた本発明に係る化合物をさらに化学修飾して、別の化合物を合成してもよい。また上記反応中で、側鎖部分などに反応性官能基(例: OH、COOH、NH₂)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。

40

50

保護基（アミノ保護基、ヒドロキシ保護基など）としては、例えばエトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アセチル、ベンジルなどの、Protective Groups in Organic Synthesis、T. W. Greene著、John

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

【0068】

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

【0069】

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

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

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

【0070】

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

【0071】

経口投与の場合は常法に従って、内用固形製剤（例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、フィルム剤等）、内用液剤（例えば、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、シロップ剤、リモナーデ剤、酒精剤、芳香水剤、エキス剤、煎剤、チンキ剤等）等の通常用いられるいずれの剤型に調製して投与すればよい。錠剤は、糖衣錠、フィルムコーティング錠、腸溶性コーティング錠、徐放錠、トローチ錠、舌下錠、バッカル錠、チュアブル錠また

は口腔内崩壊錠であってもよく、散剤および顆粒剤はドライシロップであってもよく、カプセル剤は、ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤または徐放性カプセル剤であってもよい。

【0072】

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

【0073】

10

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

【0074】

20

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

【実施例】

【0075】

以下に実施例を示す。

〈略号〉

30

Bn：ベンジル

DMA：ジメチルアセトアミド

DME：ジメトキシエタン

DMF：ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

HATU：O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェイト

NBS：N-ブロモスクシンイミド

NCS：N-クロロスクシンイミド

NIS：N-ヨードスクシンイミド

NMP：N-メチルピロリドン

40

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

THF：テトラヒドロフラン

WSC・HCl：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

【0076】

各実施例で得られたNMR分析は300MHzまたは400MHzで行い、DMSO-d₆、CDCl₃を用いて測定した。また、NMRデータを示す場合は、測定した全てのピークを記載していない場合が存在する。

実施例中、「No.」は化合物番号、「Structure」は化学構造、「MS」は

50

LC/MS（液体クロマトグラフィー／質量分析）での分子量を表す。

【0077】

（測定条件）

（A）カラム：ACQUITY UPLC（登録商標）BEH C18（1.7 μ m i. d. 2.1 x 50mm）（Waters）

流速：0.8 mL/分；UV検出波長：254nm；

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液 [B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液
3.5分間で5%－100%溶媒 [B] のリニアグラジエントを行った後、0.5分間、
100%溶媒 [B] を維持した。

10

（B）カラム：Shim-pack XR-ODS（2.2 μ m、i. d. 5.0 x 3.0mm）（Shimadzu）

流速：1.6 mL/分；UV検出波長：254nm；

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

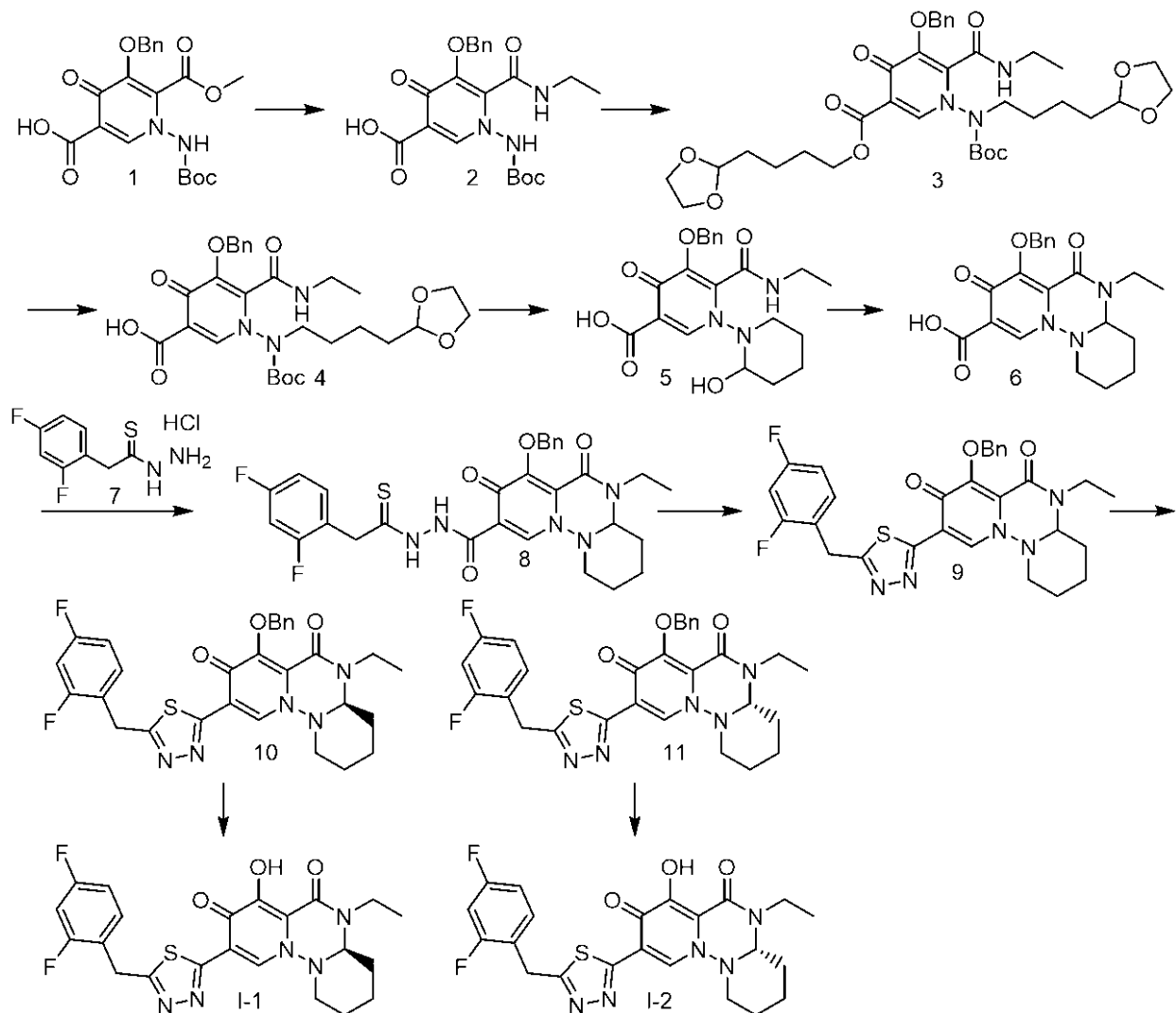
グラジエント：3分間で10%－100%溶媒 [B] のリニアグラジエントを行い、0.5分間、
100%溶媒 [B] を維持した。

【0078】

実施例 1

【化27】

20



30

40

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

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 14.53(s, 1H), 8.64(brs, 1H), 8.46(s, 1H), 7.37(m, 5H), 6.57(brs, 1H), 5.38(s, 2H), 3.24(dt, $J=14.0, 6.6\text{Hz}$, 2H), 1.45(s, 9H), 1.02(t, $J=7.3\text{Hz}$, 4H).

工程 2

化合物 2 (3 g、6.95 mmol) の DMF (60 ml) 溶液に、炭酸カリウム (2.02 g、14.6 mmol) と 2-(4-ブロモブチル)-1,3-ジオキソラン (2.53 ml、16.7 mmol) を加えて室温で一晩反応させた。反応液を 1 mol/L 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、化合物 3 を得た。

MS: $m/z = 688$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

工程 3

化合物 3 の THF (47.8 mL) 溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (17.38 ml、139 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 2 mol/L 塩酸を少しずつ加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、化合物 4 を得た。

MS: $m/z = 560$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

工程 4

化合物 4 の 1,4-ジオキサン (5 mL) 溶液に、4 mol/L の塩化水素 (1,4-ジオキサン溶液、34.8 ml、139 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液の溶媒を留去し、トルエンを加えて再度留去し、化合物 5 を得た。

MS: $m/z = 416$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

工程 5

化合物 5 のトルエン (50 mL) 溶液に、酢酸を数滴加え、110 °C で 30 分攪拌した。反応液の溶媒を留去し、得られた残渣をエタノール/イソプロピルエーテルで固体化させ、化合物 6 (2.44 g、4 工程収率 88 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 15.1(s, 1H), 8.48(s, 1H), 7.57-7.55(m, 2H), 7.36-7.29(m, 3H), 5.53(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 5.36(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 4.93-4.91(m, 1H), 4.20(td, $J=21.6, 7.2\text{Hz}$, 1H), 3.24-3.02(m, 3H), 2.28-1.73(m, 5H), 1.41-1.31(m, 1H), 1.18(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). 工程 6

化合物 6 (300 mg、0.755 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、0 °C でトリエチルアミン (0.419 ml、3.02 mmol) とクロロ蟻酸エチル (90.0 mg、0.830 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液へ化合物 7 (216 mg、0.906 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製し、化合物 8 (466 mg、収率 100 %) を得た。

MS: $m/z = 582$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

工程 7

化合物 8 (439 mg、0.755 mmol) の酢酸エチル (6 mL) 溶液に、50 % T3P/酢酸エチル溶液 (2.25 mL, 7.55 mmol) を加えて 100 °C で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) に付し、により精製し、ラセミ混合物である化合物 9 (300 mg、収率 71 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.80 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 4H), 6.85 (t, $J = 8$

10

20

30

40

50

.9 Hz, 2H), 5.55 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

工程 8

化合物 9 を SFC により光学分割し、化合物 10 および 11 を得た。

カラム：CHIRALPAK IA/SFC (5 μ m、i. d. 250 x 20mm)

流速：20mL / 分

UV 検出波長：220nm

分取条件：MeOH/CO₂=65/35の組成比を維持して、25分間送液した。

工程 9

化合物 11 (110mg、0.195mmol) を DMF (1.1mL) に溶解させ、塩化リチウム (83.0mg、1.95mmol) を加えて 90℃ で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、10%クエン酸水溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をジエチルエーテルから固体化させ、化合物 I-2 (63mg、収率 68%) を得た。

MS: $m/z = 474$ [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 12.04 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.84 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.26-3.04 (m, 3H), 2.33 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.08 (t, $J = 14.7$ Hz, 1H), 1.91 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

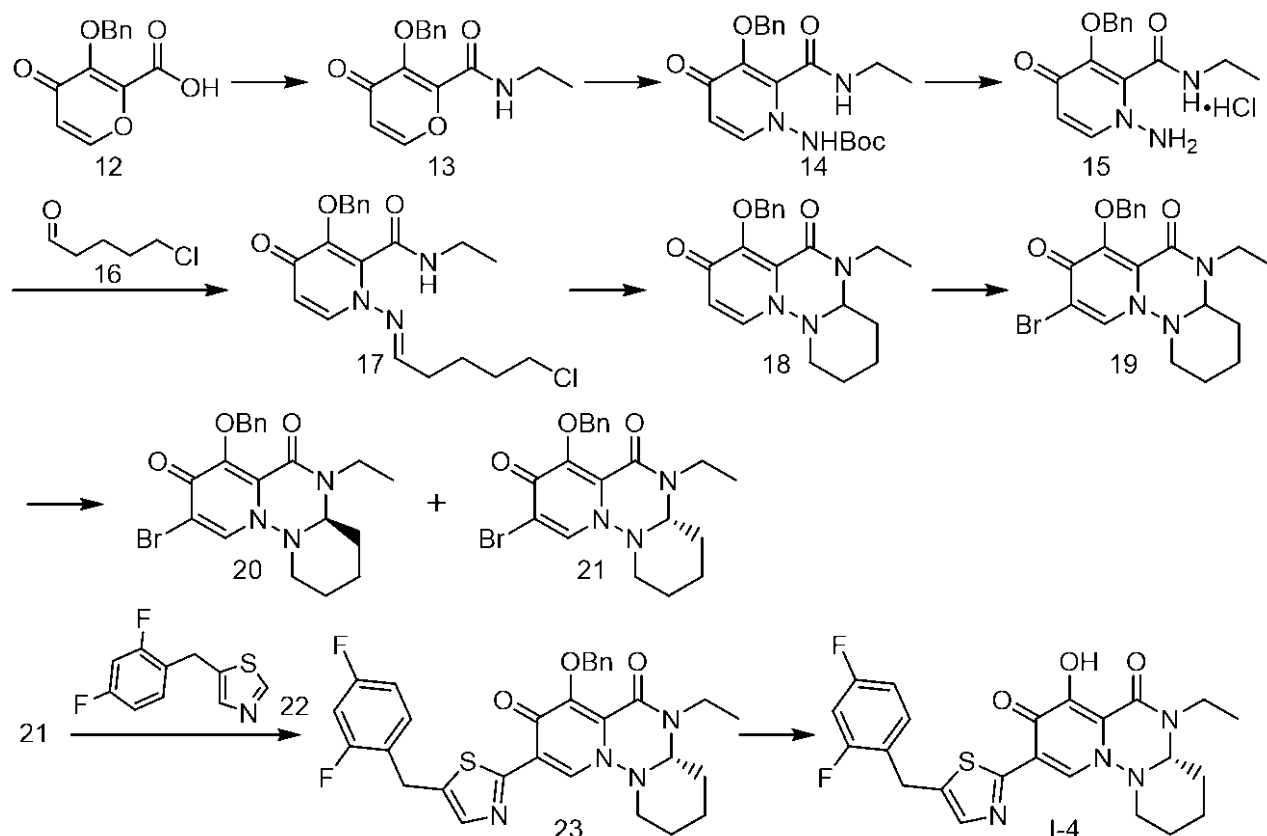
また、化合物 10 も同様の反応条件に付すことにより、化合物 I-1 を得た。

MS: $m/z = 474$ [M+H]⁺

【0079】

実施例 2

【化 28】



工程 1

化合物 12 (12g、48.7mmol) の DMF (60mL) 溶液を 0℃ に冷却し、

10

20

30

40

50

HOBt (7.9 g、58.5 mmol)、EDC (11.2 g、58.5 mmol)、トリエチルアミン (8.1 mL、58.5 mmol) およびエチルアミン塩酸塩 (4.8 g、58.5 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた固体をイソプロピルエーテルに懸濁し、濾取することで化合物13 (10.7 g、収率80%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.84 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.41-7.39 (m, 5H), 6.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.29-3.26 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

工程 2

化合物13 (10 g、36.6 mmol) をDMA (100 mL) に溶解させ、パラトルエンスルホン酸ピリジニウム (27.6 g、109.8 mmol) を加えたのち60℃に加熱した。反応液に、カルバジン酸 t-Bu (8.7 g、65.9 mmol) を1時間おきに6回に分けて加えた。反応液を室温まで放冷後、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にし、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に2 mol/L 塩酸を加えて酸性にしたのち、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた固体を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルで洗浄することで化合物14 (6.3 g、収率44%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.31 (br s, 1H), 7.36-7.34 (m, 6H), 6.59 (s, 1H), 6.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

工程 3

化合物14 (0.5 g、1.3 mmol) を4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (5 mL) に溶解させ、室温で30分攪拌した。溶媒を減圧留去し、化合物15の粗生成物を得た。

MS: m/z = 288 [M+H]⁺

工程 4

化合物15の粗生成物 (0.13 g) をジクロロメタン (1 mL) に溶解させ、化合物16 (46.2 mg、0.38 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製し、化合物17 (0.13 g、収率96%) を得た。

MS: m/z = 390 [M+H]⁺

工程 5

化合物17 (0.13 g、33.3 mmol) をDMF (1.0 mL) に溶解させ、炭酸セシウム (0.34 g、1.0 mmol) およびヨウ化ナトリウム (0.16 g、1.0 mmol) を加え、50℃で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、生じた固体を濾去したのち、溶媒を減圧留去した。得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製し、化合物18 (52 mg、収率44%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.60 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.32-7.28 (m, 4H), 6.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.88-4.90 (m, 1H), 4.43-4.39 (m, 1H), 3.12-2.97 (m, 3H), 2.24-2.20 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 1H), 1.40-1.38 (m, 1H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

工程 6

化合物18 (1.0 g、2.8 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液を0℃に冷却し、NBS (0.56 g、3.1 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製し、化合物19 (1.4 g、収率93%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.83 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 5.

10

20

30

40

50

48 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.43-4.39 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.26-2.22 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.84-1.82 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.41-1.39 (m, 1H), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

工程 7

化合物 19 を SFC により光学分割し、化合物 20 と 21 を得た。

カラム：CHIRALPAK IB/SFC (5 μ m、i. d. 250 x 20mm)

流速：30 mL / 分

UV 検出波長：220 nm

分取条件：MeOH/CO₂=35/65の組成比を維持して、21分間送液した。

10

工程 8

化合物 21 (250 mg、0.58 mmol) をトルエンに溶解させ、化合物 22 (183 mg、0.87 mmol)、Pd(OAc)₂ (13.0 mg、0.06 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'- $(N,N$ -ジアミノ)ビフェニル (46 mg、0.12 mmol) および炭酸セシウム (565 mg、1.7 mmol) を加えて封緘し、140 °C で 2 時間撹拌した。室温まで放冷し、不溶物をセライト濾過で除き、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により粗精製し、逆相精製することで化合物 23 (40 mg、収率 12%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.63 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 3H), 7.34-7.19 (m, 4H), 6.83-6.79 (m, 2H), 5.58 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.22-3.18 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.01-1.97 (m, 1H), 1.86-1.84 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.43-1.40 (m, 1H), 1.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

20

工程 9

化合物 23 (40 mg、0.071 mmol) を、実施例 1 の工程 9 と同様の反応条件に付すことにより、化合物 I-4 (22 mg、収率 67%) を得た。

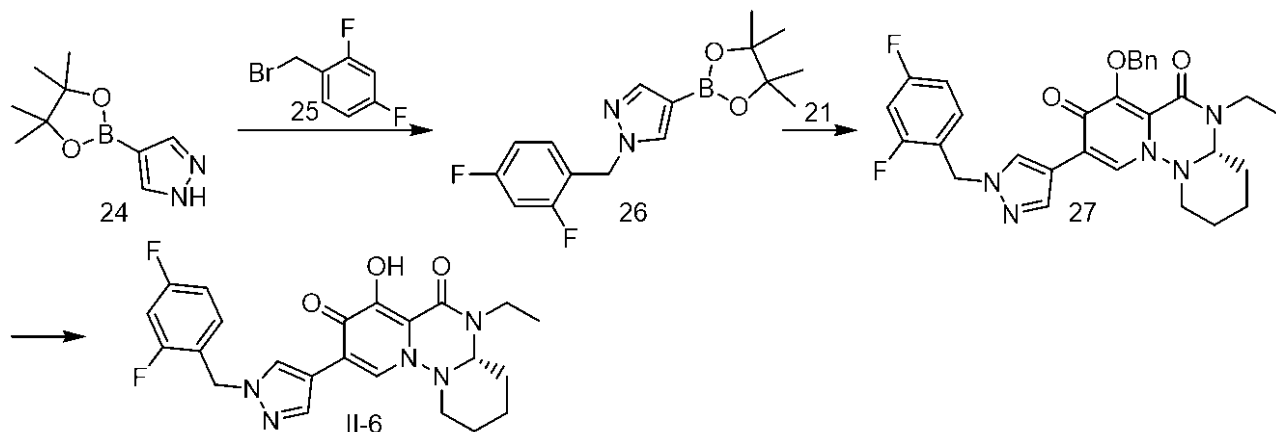
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 11.81 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.83-6.78 (m, 2H), 5.11-5.09 (m, 1H), 4.40-4.31 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.24-3.02 (m, 3H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.46-1.36 (m, 1H), 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

30

【0080】

実施例 3

【化 29】



40

工程 1

化合物 24 (528 mg、2.10 mmol) の THF (5.0 mL) 溶液に、0 °C にて水素化ナトリウム (60 wt%, 135 mg、3.38 mmol) を加え、0 °C で 10

50

分間攪拌した。反応液に化合物 25 (500 mg、2.415 mmol) を加え、室温まで昇温し一晩反応させた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、化合物 26 (517 mg、収率 67%) を得た。

MS: $m/z = 321$ $[M+H]^+$

工程 2

化合物 26 (89 mg、0.278 mmol)、化合物 21 (60 mg、0.139 mmol)、炭酸セシウム (68 mg、0.208 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (16 mg、0.014 mmol) をジオキサン (1.8 mL) に溶解させ、90 °C で 7 時間反応させた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール) により粗精製した。

MS: $m/z = 546$ $[M+H]^+$

工程 3

実施例 1 の工程 9 と同様の方法により、化合物 II-6 を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.66(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.20-7.15(m, 1H), 6.86-6.80(m, 2H), 5.35(s, 2H), 5.08(s, 1H), 4.40-4.30(m, 1H), 3.20-2.95(m, 3H), 2.35-2.25(m, 1H), 2.01-1.40(m, 6H), 1.22(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

【0081】

以下に示す化合物も同様にして合成した。

【0082】

10

20

【表 1】

No.	Structure	No.	Structure
I-003		I-013	
I-005		I-014	
I-006		II-001	
I-007		II-002	
I-008		II-003	
I-009		II-004	
I-010		II-005	
I-011		II-007	
I-012		II-008	

10

20

30

40

【表 2】

No.	Structure	No.	Structure
II-009		II-017	
II-010		II-018	
II-011		II-019	
II-012		II-020	
II-013		II-021	
II-014		II-022	
II-015		II-023	
II-016		II-024	

10

20

30

40

【 0 0 8 4 】

【表 3】

No.	Structure	No.	Structure
II-025		II-033	
II-026		II-034	
II-027		II-035	
II-028		II-036	
II-029		II-037	
II-030		II-038	
II-031		II-039	
II-032		II-040	

10

20

30

40

【 0 0 8 5 】

【表 4】

No.	Structure	No.	Structure
II-041		II-049	
II-042		II-050	
II-043		II-051	
II-044		II-052	
II-045		II-053	
II-046		II-054	
II-047		II-055	
II-048		II-056	

【 0 0 8 6 】

10

20

30

40

【表 5】

No.	Structure	No.	Structure
II-057		II-064	
II-058		II-065	
II-059		II-066	
II-060		II-067	
II-061		II-068	
II-062		II-069	
II-063			

10

20

30

40

【 0 0 8 7 】

各化合物の物理データを以下に示す。

【表 6】

No.	MS	Charge	No.	MS	Charge	No.	MS	Charge	No.	MS	Charge	No.	MS	Charge
I-001	474	M+H	II-004	478	M+H	II-021	474	M+H	II-038	486	M+H	II-055	486	M+H
I-002	474	M+H	II-005	456	M+H	II-022	474	M+H	II-039	494	M+H	II-056	489	M+H
I-003	473	M+H	II-006	456	M+H	II-023	474	M+H	II-040	494	M+H	II-057	506	M+H
I-004	473	M+H	II-007	472	M+H	II-024	504	M+H	II-041	474	M+H	II-058	492	M+H
I-005	490	M+H	II-008	472	M+H	II-025	492	M+H	II-042	492	M+H	II-059	502	M+H
I-006	490	M+H	II-009	462	M+H	II-026	492	M+H	II-043	474	M+H	II-060	520	M+H
I-007	492	M+H	II-010	462	M+H	II-027	492	M+H	II-044	506	M+H	II-061	506	M+H
I-008	492	M+H	II-011	480	M+H	II-028	460	M+H	II-045	520	M+H	II-062	518	M+H
I-009	490	M+H	II-012	480	M+H	II-029	460	M+H	II-046	520	M+H	II-063	504	M+H
I-010	490	M+H	II-013	473	M+H	II-030	478	M+H	II-047	502	M+H	II-064	508	M+H
I-011	492	M+H	II-014	473	M+H	II-031	478	M+H	II-048	502	M+H	II-065	508	M+H
I-012	492	M+H	II-015	476	M+H	II-032	474	M+H	II-049	484	M+H	II-066	488	M+H
I-013	492	M+H	II-016	476	M+H	II-033	531	M+H	II-050	484	M+H	II-067	488	M+H
I-014	492	M+H	II-017	494	M+H	II-034	474	M+H	II-051	500	M+H	II-068	506	M+H
II-001	476	M+H	II-018	494	M+H	II-035	506	M+H	II-052	518	M+H	II-069	478	M+H
II-002	476	M+H	II-019	458	M+H	II-036	506	M+H	II-053	534	M+H			
II-003	460	M+H	II-020	458	M+H	II-037	522	M+H	II-054	534	M+H			

10

【表 7】

No.	NMR
I-8	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 12.04 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 6.74-6.67 (m, 2H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.42-4.31 (m, 1H), 3.27-3.01 (m, 3H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.46-1.35 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
II-23	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 12.23 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 6.84 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.12 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.88 (td, J = 14.3, 7.2 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.44 (dt, J = 21.9, 7.6 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.66-2.52 (m, 2H), 1.99 (dd, J = 13.5, 3.2 Hz, 1H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
II-24	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 12.13-12.03 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.52-7.25 (m, 1H), 6.87-6.81 (m, 2H), 5.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.75-3.43 (m, 5H), 3.30 (s, 3H), 2.37-2.16 (m, 3H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
II-33	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 12.17 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 1H), 6.92-6.75 (m, 2H), 5.11 (br s, 1H), 4.57-4.27 (m, 1H), 4.45 (s, 3H), 3.64-3.39 (m, 1H), 3.31-3.15 (m, 1H), 3.06-2.85 (m, 1H), 2.38-2.02 (4H, m), 1.33-1.06 (6H, m), 0.98-0.75 (m, 1H).

20

30

【0088】

以下に、本発明に係る化合物の生物試験例を記載する。

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

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

【0089】

試験例1（抗HIV活性）

96ウェルマイクロプレートに被験試料の段階希釈系列を作製した（50 μL / well）。2.5 × 10⁵ 個/mLのMT-4細胞懸濁液を被験試料が入ったプレートに100 μL / wellずつ分注後、HIVのウイルス液を50 μL / wellずつ分注した。プレートミキサーで混和し、CO₂ インキュベーターで4日間培養した。MTT（3-（4,5-dimethylthiazol-2-yl）-2,5-diphenyltetrazolium bromide）液を各ウェルに30 μLずつ分注した。CO₂ インキュベーターで1時間反応させた。各ウェルから細胞を吸わないように150 μLの上清を除去した。150 μLの細胞溶解液を加え、プレートミキサーで細胞が全て溶解するまで良く混和した。混和したプレートをマイクロプレートリーダーで560 nm / 690 nmの2波長で吸光度を測定した。50% HIV阻害濃度（EC50）を以下

40

50

に示す4パラメーターロジスティック曲線フィッティングモデルを用いて濃度依存曲線から決定した。

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

A = 阻害率の最小値 (陰性対照、0%)

B = 阻害率の最大値 (陽性対照、100%)

C = 変曲点における化合物濃度

D = スロープ係数

x = 化合物濃度

y = 阻害率 (%)

(結果)

【表8】

No.	EC50 nM	No.	EC50 nM	No.	EC50 nM	No.	EC50 nM	No.	EC50 nM	No.	EC50 nM
I-001	3.40	II-001	4.30	II-015	1.60	II-029	0.66	II-043	3.50	II-057	1.70
I-002	3.20	II-002	1.60	II-016	0.19	II-030	1.40	II-044	1.40	II-058	0.69
I-003	7.10	II-003	0.62	II-017	1.10	II-031	0.13	II-045	2.00	II-059	1.00
I-004	3.20	II-004	0.70	II-018	0.52	II-032	0.13	II-046	0.60	II-060	2.70
I-005	3.20	II-005	9.70	II-019	2.10	II-033	1.70	II-047	1.40	II-061	1.80
I-006	2.70	II-006	3.70	II-020	0.70	II-034	0.13	II-048	0.74	II-062	5.20
I-007	2.20	II-007	14.00	II-021	2.60	II-035	0.28	II-049	1.60	II-063	0.60
I-008	1.60	II-008	4.50	II-022	0.67	II-036	2.00	II-050	0.66	II-064	0.73
I-009	7.20	II-009	1.30	II-023	1.20	II-037	0.62	II-051	0.66	II-065	0.37
I-010	3.80	II-010	1.30	II-024	0.13	II-038	0.13	II-052	0.66	II-066	1.10
I-011	5.00	II-011	0.50	II-025	0.90	II-039	3.80	II-053	1.30	II-067	0.30
I-012	4.80	II-012	0.25	II-026	0.39	II-040	1.30	II-054	1.00	II-068	1.20
I-013	3.00	II-013	32.00	II-027	1.90	II-041	0.25	II-055	0.14	II-069	0.24
I-014	1.30	II-014	61.00	II-028	0.13	II-042	0.20	II-056	0.76		

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

【0090】

試験例2：耐性評価試験

96ウェルマイクロプレートに被験試料の段階希釈系列を作製した(50 μL / well)。2.5 × 10⁵ 個/mLのHeLa-CD4細胞懸濁液を被験試料が入ったプレートに100 μL / wellずつ分注後、HIVのウイルス液(野生株及び変異株)を50 μL / wellずつ分注した。プレートミキサーで混和し、CO₂インキュベーターで3日間培養した。各ウェルの培養上清を吸引除去し、レポーター測定キット中の細胞溶解バッファーを100 μL分注し、冷凍庫(-80℃)で凍結させた。冷凍庫で凍結したプレートを室温で解凍後、プレートミキサーで混和し、1,200 rpmで5分間遠心した。各ウェルの上清を20 μLずつ96ウェルマイクロプレート(BLACK)に分取した。レポーターアッセイキット中の化学発光試薬を100 μLずつ分注し、室温で約1時間反応した後、MicroBeta TRILUXで発光量を測定した。50% HIV

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

A = 阻害率の最小値 (陰性対照、0%)

B = 阻害率の最大値 (陽性対照、100%)

C = 変曲点における化合物濃度

D = スロープ係数

x = 化合物濃度

y = 阻害率 (%)

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

FC = 変異株の EC50 / 野生株の EC50

（結果）

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

【表 9】

NO.	変異株1	変異株2	NO.	変異株1	変異株2	NO.	変異株1	変異株2
I-002	5.6	7.5	II-037	10	11	II-055	15	11
I-008	3.8	6.9	II-038	20	31	II-056	5.9	8.8
I-012	23	46	II-041	5.8	8	II-057	3	3.6
II-003	8.8	12	II-043	6.8	11	II-058	6.1	6.1
II-010	25	22	II-044	11	26	II-061	5.1	7.3
II-018	15	20	II-046	17	20	II-062	8.3	6.6
II-023	4.1	2.5	II-048	7.9	19	II-063	14	12
II-024	8.2	11	II-050	20	29	II-065	27	17
II-027	4.7	7	II-051	2.5	3.9	II-067	5.2	5.1
II-029	7.2	6.5	II-052	2.3	3.5	II-068	3.5	4.6
II-033	2	4.8	II-054	3.5	8.2	II-069	30	25

変異株 3（E92Q / E138K / G140S / Q148H）に対する FC
化合物 I-2 : 7.7

変異株 4（T97A / E138T / G140S / Q148H）に対する FC
化合物 I-2 : 3.2

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

【0091】

試験例 3 : CYP 阻害試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト主要 CYP 5 分子種（CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4）の典型的基質代謝反応である 7-エトキシレゾルフィンの O-脱エチル化（CYP1A2）、トルブタミドのメチルー水酸化（CYP2C9）、メフェニトインの 4'-水酸化（CYP2C19）、デキストロメトルファン（CYP2D6）、テルフェナジンの水酸化（CYP3A4）を指標とし、それぞれの代謝物生成量が本発明に係る化合物によって阻害される程度を評価した。

【0092】

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

【0093】

96 穴プレートに 50 mmol / L HEPES 緩衝液中に各 5 種の基質、ヒト肝ミクロソーム、本発明に係る化合物を上記組成に加え、補酵素である NADPH を添加して、指標とする代謝反応を開始した。37℃、15 分間反応した後、メタノール / アセトニトリル = 1 / 1（V / V）溶液を添加することで反応を停止した。3000 rpm、15 分間の遠心後、遠心上清中のレゾルフィン（CYP1A2 代謝物）を蛍光マルチラベルカウンタまたは LC / MS / MS で定量し、トルブタミド水酸化体（CYP2C9 代謝物）、メフェニトイン 4'-水酸化体（CYP2C19 代謝物）、デキストロメトルファン（CYP2

D 6 代謝物)、テルフェナジンアルコール体 (CYP3A4 代謝物) を LC/MS/MS で定量した。

【0094】

本発明に係る化合物の代わりに化合物を溶解した溶媒である DMSO のみを反応溶液に添加したものをコントロール (100%) とし、残存活性 (%) を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定により IC₅₀ を算出した。

【0095】

試験例 4 : CYP3A4 (MDZ) MBI 試験

本発明化合物の CYP3A4 阻害に関して、本発明に係る化合物の代謝反応に起因した阻害作用の増強から Mechanism based inhibition (MBI) 能を評価する試験である。プールドヒト肝ミクロソームを用いてミダゾラム (MDZ) の 1-水酸化反応を指標として CYP3A4 阻害を評価した。

【0096】

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

【0097】

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

【0098】

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

(結果)

化合物 II-37 : (-)

化合物 II-51 : (-)

【0099】

試験例 5 : BA 試験

経口吸収性の検討実験材料と方法

(1) 使用動物：ラットを使用した。

(2) 飼育条件：ラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させた。

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

経口投与 2~60 μmol/kg あるいは 1~30 mg/kg (n = 2~3)

静脈内投与 1～30 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ あるいは0.5～10 mg/kg ($n=2\sim3$)

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

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

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

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

10

【0100】

試験例6：クリアランス評価試験

実験材料と方法

(1) 使用動物：ラットを使用した。

(2) 飼育条件：ラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させた。

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

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

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

20

(5) 投与方法：注射針を付けたシリンジにより尾静脈から投与した。

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

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

(結果)

化合物II-13：0.0226 $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$, 35.4 hr

化合物II-24：0.0364 $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$, 23.6 hr

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

30

【0101】

試験例7：代謝安定性試験

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

【0102】

ヒト肝ミクロソーム0.5 mg タンパク質/ mL を含む0.2 mL の緩衝液(50 mmol/L Tris-HCl pH7.4、150 mmol/L 塩化カリウム、10 mmol/L 塩化マグネシウム)中で、1 mmol/L NADPH存在下で37℃、0分あるいは30分間反応させた(酸化的反応)。反応後、メタノール/アセトニトリル=1/1(v/v)溶液の100 μL に反応液50 μL を添加、混合し、3000 rpmで15分間遠心した。その遠心上清中の本発明に係る化合物をLC/MS/MSまたは固相抽出(SPE)/MSにて定量し、反応後の本発明に係る化合物の残存量を0分反応時の化合物量を100%として計算した。

40

(結果) 化合物濃度0.5 $\mu\text{mol}/\text{L}$ での残存率を以下の表に示す。

【表 10】

NO.	残存率	NO.	残存率	NO.	残存率	NO.	残存率	NO.	残存率	NO.	残存率
I-002	93	II-023	98.3	II-038	92.4	II-050	103	II-057	82.5	II-067	93
I-008	97.7	II-024	96.5	II-041	95.5	II-051	92.9	II-058	94.2	II-068	91.3
I-012	72.2	II-027	90.5	II-043	103	II-052	83.4	II-061	91.5	II-069	102
II-003	109	II-029	85.3	II-044	88.5	II-054	98.8	II-062	71.7		
II-010	106	II-033	81.3	II-046	97.2	II-055	93.9	II-063	96.5		
II-018	95.3	II-037	93.4	II-048	100	II-056	102	II-065	94.6		

【0103】

試験例 8：Fluctuation Ames Test

10

本発明に係る化合物の変異原性を評価した。

凍結保存しているネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98 株、TA100 株) 20 μ L を 10 mL 液体栄養培地 (2.5% Oxoid nutrient broth No. 2) に接種し 37℃ にて 10 時間、振盪前培養した。TA98 株は 7.70~8.00 mL の菌液を遠心 (2000 $\times$ g、10 分間) して培養液を除去した。遠心に用いた菌液と同容量の Micro F 緩衝液 (K_2HPO_4 : 3.5 g/L、 KH_2PO_4 : 1 g/L、 $(NH_4)_2SO_4$: 1 g/L、クエン酸三ナトリウム二水和物 : 0.25 g/L、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$: 0.1 g/L) に菌を懸濁し、120 mL の Exposure 培地 (ビオチン : 8 μ g/mL、ヒスチジン : 0.2 μ g/mL、グルコース : 8 mg/mL を含む Micro F 緩衝液) に添加した。TA100 株は 3.10~3.42 mL の菌液を Exposure 培地 120~130 mL に添加し試験菌液を調製した。本発明に係る化合物 DMSO 溶液 (最高用量 50 mg/mL から 2~3 倍公比で数段階希釈)、陰性対照として DMSO、陽性対照として非代謝活性化条件では TA98 株に対しては 50 μ g/mL の 4-ニトロキノリン-1-オキシド DMSO 溶液、TA100 株に対しては 0.25 μ g/mL の 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド DMSO 溶液、代謝活性化条件では TA98 株に対して 40 μ g/mL の 2-アミノアントラセン DMSO 溶液、TA100 株に対しては 20 μ g/mL の 2-アミノアントラセン DMSO 溶液それぞれ 12 μ L と試験菌液 588 μ L (代謝活性化条件では試験菌液 498 μ L と S9 mix 90 μ L の混合液) を混和し、37℃ にて 90 分間、振盪培養した。本発明に係る化合物を曝露した菌液 460 μ L を、Indicator 培地 (ビオチン : 8 μ g/mL、ヒスチジン : 0.2 μ g/mL、グルコース : 8 mg/mL、プロモクレゾールパープル : 37.5 μ g/mL を含む Micro F 緩衝液) 2300 μ L に混和し、50 μ L ずつマイクロプレート 48 ウェル/用量に分注し、37℃ にて 3 日間、静置培養した。アミノ酸 (ヒスチジン) 合成酵素遺伝子の突然変異によって増殖能を獲得した菌を含むウェルは、pH 変化により紫色から黄色に変色するため、1 用量あたり 48 ウェル中の黄色に変色した菌増殖ウェルを計数し、陰性対照群と比較して評価した。変異原性が陰性のものを (-)、陽性のものを (+) として示す。

20

30

【0104】

試験例 9：hERG 試験

40

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

全自動パッチクランプシステム (QPatch; Sophion Bioscience A/S) を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を -80 mV の膜電位に保持し、-50 mV のリーク電位を与えた後、+20 mV の脱分極刺激を 2 秒間、さらに -50 mV の再分極刺激を 2 秒間与えた際に誘発される I_{Kr} を記録した。ジメチルスルホキシドを 0.1% に調整した細胞外液 ($NaCl$: 145 mmol/L、 KCl : 4 mmol/L、 $CaCl_2$: 2 mmol/L、 $MgCl_2$: 1 mmol/L、グル

50

コース：10 mmol/L、HEPES（4-（2-hydroxyethyl）-1-piperazineethanesulfonic acid、4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジンエタンスルホン酸）：10 mmol/L、pH=7.4）を媒体とし、媒体及び本発明に係る化合物を目的の濃度で溶解させた細胞外液をそれぞれ室温条件下で、7分以上細胞に適用させる。得られた I_{K_r} から、解析ソフト（QPatch Assay software；Sophion Bioscience A/S）を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測した。さらに、媒体適用後の最大テール電流に対する本発明に係る化合物適用後の最大テール電流を阻害率として算出し、本発明に係る化合物の I_{K_r} への影響を評価した。

【0105】

10

試験例10：溶解性試験

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

【0106】

JP-1液の組成は、以下の通りである。

塩化ナトリウム2.0 g、塩酸7.0 mLに水を加えて1000 mLとする。

20

JP-2液の組成は、以下の通りである。

リン酸二水素カリウム3.40 gおよび無水リン酸水素二ナトリウム3.55 gを水に溶かし1000 mLとしたもの1容量に水1容量を加える。

【0107】

試験例11：粉末溶解度試験

適当な容器に本発明に係る化合物を適量入れ、各容器にJP-1液（塩化ナトリウム2.0 g、塩酸7.0 mLに水を加えて1000 mLとする）、JP-2液（リン酸二水素カリウム3.40 gおよび無水リン酸水素二ナトリウム3.55 gを水に溶かし1000 mLとしたもの1容量に水1容量を加える）、20 mmol/L タウロコール酸ナトリウム（TCA）/JP-2液（TCA 1.08 gにJP-2液を加え100 mLとする）を200 μ Lずつ添加した。試験液添加後に全量溶解した場合には、適宜、本発明に係る化合物を追加した。密閉して37℃で1時間振とう後に濾過し、各濾液100 μ Lにメタノール100 μ Lを添加して2倍希釈を行った。希釈倍率は、必要に応じて変更した。気泡および析出物がないかを確認し、密閉して振とうした。絶対検量線法によりHPLCを用いて本発明に係る化合物を定量した。

30

【0108】

試験例12：Ames試験

サルモネラ菌（*Salmonella typhimurium*）TA98株、TA100株、TA1535株、TA1537株および大腸菌（*Escherichia coli*）WP2uvrA株を試験菌株とするAmes試験により、本発明に係る化合物の変異原性を評価する。本発明に係る化合物のDMSO溶液0.1 mLに、代謝活性化条件ではS9mixを0.5 mL、非代謝活性化条件ではリン酸緩衝液を0.5 mLと試験菌液0.1 mLを混和し、ヒスチジン及びビオチン、またはトリプトファン含有の重層用軟寒天2 mLと共に最少グルコース寒天平板に重層する。同時に、陰性対照物質（DMSO）および陽性対照物質（2-（2-フリル）-3-（5-ニトロ-2-フリル）アクリルアミド、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン、または2-アミノアントラセン）についても同様に実施する。37℃で48時間培養後、出現した復帰変異コロニーを計数し、陰性対照群と比較して評価する。復帰変異コロニー数が濃度依存的に増加し、かつ陰性対照群のコロニー数の2倍以上となる場合を陽性（+）と判断する。

40

【0109】

50

試験例 13 : Nav 試験

本発明に係る化合物の催不整脈リスク評価を目的として、SCN5A 遺伝子にコードされた Voltage gated sodium channel (Nav1.5 チャンネル) を発現させた HEK 細胞を用いて、心筋の脱分極過程に重要な役割を果たす Na^+ 電流 (I_{Na}) への本発明に係る化合物の作用を検討した。

全自動パッチクランプシステム (QPatch; Sophion Bioscience A/S) を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を -100mV の膜電位に保持し、 -10mV の脱分極刺激を 20 ミリ秒間与えた際に誘発される I_{Na} を記録した。ジメチルスルホキシドを 0.3 % 調整した細胞外液 (NaCl : 145 mmol/L 、 KCl : 4 mmol/L 、 CaCl_2 : 2 mmol/L 、 MgCl_2 : 1 mmol/L 、グルコース: 10 mmol/L 、HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸): 10 mmol/L 、TEA (Tetraethylammonium Hydroxide): 10 mmol/L 、 $\text{pH}=7.4$) を媒体とし、媒体及び本発明に係る化合物を目的の濃度に溶解した細胞外液をそれぞれ室温条件下で、5 分以上細胞に適用した。得られた I_{Na} から、解析ソフト (QPatch Assay software; Sophion Bioscience A/S) を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大ピーク電流の絶対値を計測した。さらに、媒体適用時の最大ピーク電流に対する本発明に係る化合物適用時の最大ピーク電流の比率を算出し、本発明に係る化合物の I_{Na} への影響を評価した。

(結果)

化合物 I-8 103 %

化合物 I-2 102 %

化合物 I-12 97.1 %

化合物 I I-3 96.7 %

化合物 I I-18 109 %

化合物 I I-23 93.3 %

化合物 I I-24 89.3 %

化合物 I I-37 88.8 %

化合物 I I-38 86.2 %

化合物 I I-41 78.8 %

化合物 I I-33 90.7 %

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

【0110】

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

96 ウエルマイクロプレートに被験試料の段階希釈系列を作製した ($50\text{ }\mu\text{L}$ / well)。 1.0×10^5 個 / well の Phytohemagglutinin (PHA) で刺激した PBMC と HIV のウイルス液を、必要ウェル数分まで、 37°C で 1 時間反応させた。反応後、細胞懸濁液を遠心して上清を廃棄し、感染細胞を $150\text{ }\mu\text{L}$ / well で必要ウェル数分の培養液に分散させ、被験試料が入った 96 ウエルマイクロプレートに $150\text{ }\mu\text{L}$ / well ずつ分注した。プレートミキサーで混和し、 CO_2 インキュベーターで 4 日間培養した。培養液中の逆転写酵素活性を測定した。90 % HIV 阻害濃度 (EC_{90}) を以下に示す 4 パラメーターロジスティック曲線フィッティングモデルを用いて濃度依存曲線から決定した。

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

A = 阻害率の最小値 (陰性対照、0 %)

B = 阻害率の最大値 (陽性対照、100 %)

C = 変曲点における化合物濃度
 D = スロープ係数
 x = 化合物濃度
 y = 阻害率 (%)

(結果)

化合物 I-8 1.0 nM
 化合物 I-23 1.7 nM
 【0111】

試験例 15: ヒト血清蛋白質存在下における抗 HIV 活性評価試験

96 ウェルマイクロプレートに被験試料の段階希釈系列を作製した (50 μ L / well)。ヒト血清蛋白質溶液 (ヒト血清蛋白質濃度 50%) を、被験試料が入った 96 ウェルマイクロプレートに 100 μ L / well ずつ分注し、室温で 1 時間静置した。血清非存在用のプレートには培養液を 100 μ L / well ずつ分注した。3.0 $\times$ 10⁵ 個 / well の MT-4 細胞と、3 μ L / well の HIV のウイルス液を、必要ウェル数分まで、37 $^{\circ}$ C で 1 時間反応させた。反応後、細胞懸濁液を遠心して上清を廃棄し、感染細胞を 50 μ L / well で必要ウェル数分の培養液に分散させ、被験試料、ヒト血清蛋白質が入った 96 ウェルマイクロプレートに 50 μ L / well ずつ分注した (ヒト血清蛋白質最終濃度: 25%)。プレートミキサーで混和し、CO₂ インキュベーターで 4 日間培養した。MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) 液を各ウェルに 30 μ L ずつ分注した。CO₂ インキュベーターで 1 時間反応させた。各ウェルから細胞を吸わないように 150 μ L の上清を除去した。150 μ L の細胞溶解液を加え、プレートミキサーで細胞が全て溶解するまで良く混和した。混和したプレートをマイクロプレートリーダーで 560 nm / 690 nm の 2 波長で吸光度を測定した。50% HIV 阻害濃度 (EC50) を以下に示す 4 パラメーターロジスティック曲線フィッティングモデルを用いて濃度依存曲線から決定した。

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

A = 阻害率の最小値 (陰性対照、0%)
 B = 阻害率の最大値 (陽性対照、100%)
 C = 変曲点における化合物濃度
 D = スロープ係数
 x = 化合物濃度
 y = 阻害率 (%)

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

$$PS = 4 \times \left(\text{ヒト血清蛋白質 25\% 存在下の EC50} / \text{ヒト血清蛋白質非存在下の EC50} \right)$$

(結果)

ヒト血清蛋白質存在下における PS を表に示す (100% 外挿値)。

化合物 I-8 116
 化合物 I-23 56
 【0112】

製剤例

本発明に係る化合物は、任意の従来の経路により、特に、経腸、例えば、経口で、例えば、錠剤またはカプセル剤の形態で、または非経口で、例えば注射液剤または懸濁剤の形態で、局所で、例えば、ローション剤、ゲル剤、軟膏剤またはクリーム剤の形態で、また

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

【産業上の利用可能性】

【0113】

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