

明 細 書

発明の名称：多環性カルバモイルピリドン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、抗ウイルス作用を有する新規化合物、更に詳しくは、H I V インテグラーゼ阻害活性を有する多環性カルバモイルピリドン誘導体およびそれを含有する医薬、特に抗H I V薬に関する。

背景技術

[0002] ウイルスのなかでも、レトロウイルスの一種であるヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus、以下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 (Q u a l i t y o f L i f e) 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。

- [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も持続性注射剤としての開発がおこなわれており、その2剤での治療法の確立が目指されている。しかし、これらの薬剤は1又は2か月に1回の注射であり、痛みの伴う併せて3～4か所の注射が必要である。そのため、さらなる患者さんのQOLの改善のためには、より低用量で痛みが少なく、3か月に1回の注射で治療が完了する薬剤の開発が望まれている。

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

- [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、2環性またはそれ以上のカルバモイルピリドン誘導体が知られている（特許文献1～29）。これらのうち特許文献3には、カルバモイルピリドトリアジン誘導体が記載されている。しかしながら、本願化合物である光学活性な3環性またはそれ以上のカルバモイルピリドトリアジン誘導体は記載されていない。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 特許文献1：国際公開第2006/088173号パンフレット
特許文献2：国際公開第2006/116764号パンフレット
特許文献3：国際公開第2007/049675号パンフレット
特許文献4：国際公開第2011/129095号パンフレット
特許文献5：国際公開第2014/099586号パンフレット

特許文献6：国際公開第2014/100323号パンフレット
特許文献7：国際公開第2014/104279号パンフレット
特許文献8：国際公開第2014/183532号パンフレット
特許文献9：国際公開第2014/200880号パンフレット
特許文献10：国際公開第2015/039348号パンフレット
特許文献11：国際公開第2015/048363号パンフレット
特許文献12：国際公開第2015/089847号パンフレット
特許文献13：国際公開第2015/095258号パンフレット
特許文献14：国際公開第2015/006731号パンフレット
特許文献15：国際公開第2015/006733号パンフレット
特許文献16：国際公開第2015/199167号パンフレット
特許文献17：国際公開第2016/090545号パンフレット
特許文献18：国際公開第2016/094198号パンフレット
特許文献19：国際公開第2016/094197号パンフレット
特許文献20：国際公開第2016/106237号パンフレット
特許文献21：国際公開第2016/154527号パンフレット
特許文献22：国際公開第2016/161382号パンフレット
特許文献23：国際公開第2016/187788号パンフレット
特許文献24：国際公開第2016/191239号パンフレット
特許文献25：国際公開第2017/087256号パンフレット
特許文献26：国際公開第2017/087257号パンフレット
特許文献27：国際公開第2017/106071号パンフレット
特許文献28：国際公開第2017/113288号パンフレット
特許文献29：国際公開第2017/116928号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 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提供することである。

課題を解決するための手段

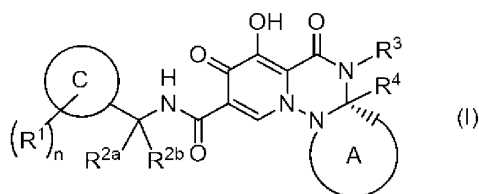
[0007] 本発明者らは鋭意検討した結果、新規なカルバモイルピリドン誘導体が、耐性バリアが高いインテグラーゼ阻害作用を有することを見出した。さらに、本発明化合物およびそれらを含む医薬が、抗ウイルス薬（例：抗レトロウイルス薬、抗HIV薬、抗HTLV-1（Human T cell leukemia virus type 1：ヒトT細胞白血病ウイルス1型）薬、抗FIV（Feline immunodeficiency virus：ネコエイズウイルス）薬、抗SIV（Simian immunodeficiency virus：サルエイズウイルス）薬）、特に抗HIV薬、抗AIDS薬、またはその関連疾患の治療薬等として有用であることを見出し、以下に示す本発明を完成した。

[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。

式（I）：

[化1]



（式中、

A 環は、置換もしくは非置換の非芳香族複素環であり；

C 環は、ベンゼン環、ピリジン環または5員の芳香族複素環であり；

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^{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非芳香族炭素環または非芳香族複素環を形成してもよく；

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

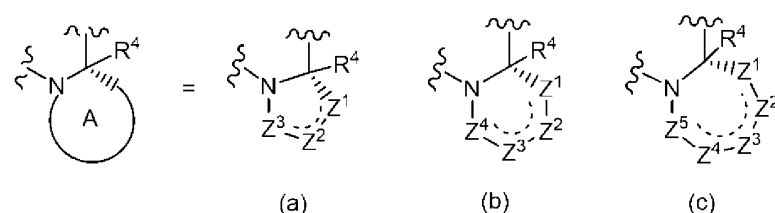
R^4 は、水素、または置換もしくは非置換のアルキルであり；

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

n は、1～3の整数である）

[2] A環が、以下の環である[1]記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[化2]



(式中、

R^4 は、水素または置換もしくは非置換のアルキルであり；

破線は、結合の存在または非存在を表し；

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個であり；

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

R^{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；

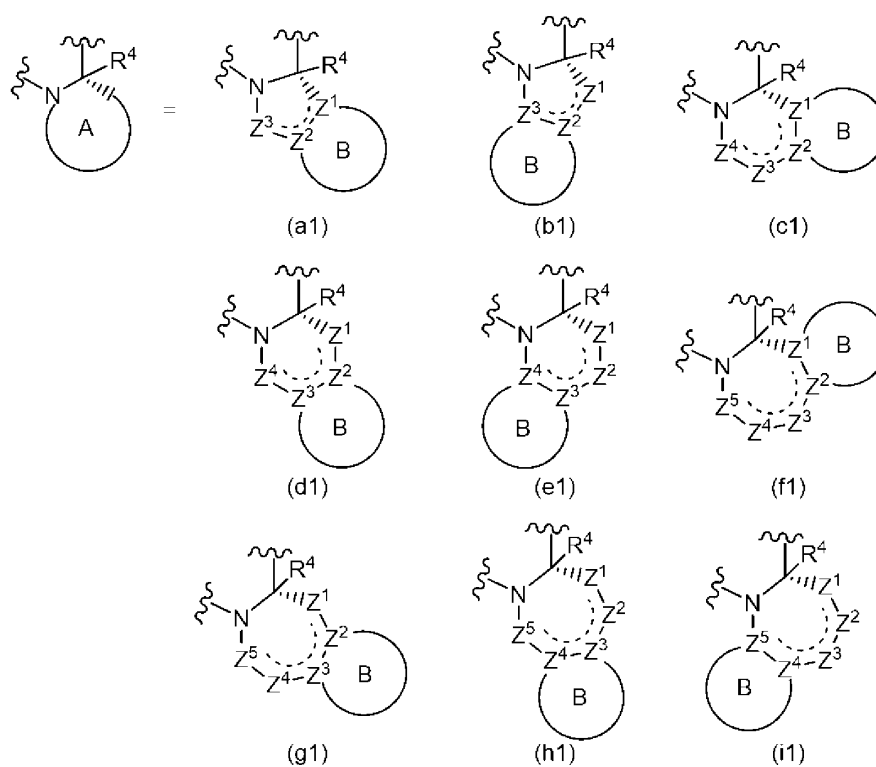
同一炭素原子上の R^{5a} および R^{5b} が一緒になって置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

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

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

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

[化3]



(式中、

R^4 は、水素または置換もしくは非置換のアルキルであり；

破線は、結合の存在または非存在を表し；

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

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、N R^{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）；

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N R^{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；

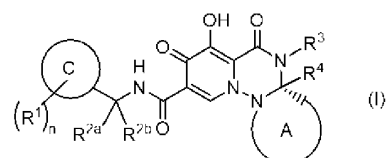
R^{5c}は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

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。

式(1)：

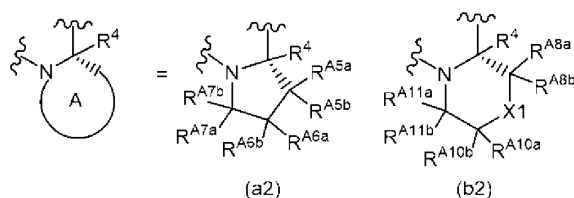
[化4]



(式中、

A 環は、以下の環であり；

[化5]



X 1 は、C R^{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^{A5b} および R^{A6b}、または R^{A6b} および R^{A7b} は一緒にあって結合を形成する）；

R^{A5b} および R^{A6b} は、一緒にあ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シアルキルであり；

R^{A8a} および R^{A10a} は、一緒にあって 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あって、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^{A8a} および R^{A9a} 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；

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^{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；および

n は、1～3の整数である)

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

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

[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。

[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。

[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。

[10] R^{2a} が水素であり、かつ R^{2b} が水素またはアルキルであるか、または R^{2a} および R^{2b} が隣接する炭素原子と一緒になってC3-C4炭素環を形成する、[1]～[3]、または[5]～[9]のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[11] R^{2a} が水素であり、 R^{2b} が水素またはアルキルである、[1]～[9]のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

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

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

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

[15] [1] ~ [14] のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

[16] 抗 HIV 剤である、[15] 記載の医薬組成物。

[17] [1] ~ [14] のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、HIV インテグラーゼ阻害剤。

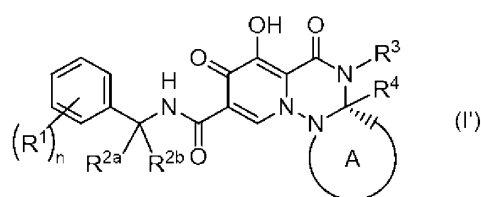
[18] [1] ~ [14] のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、HIV 感染症の治療および／または予防方法。

[19] HIV 感染症の治療および／または予防に使用するための、[1] ~ [14] のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[0009] [1'] 以下の式で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

式 (1') :

[化6]



(式中、

A 環は、置換もしくは非置換の複素環であり；

R^1 は、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキル

オキシ、ニトリル、またはハロアルキルオキシであり；

R^{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；

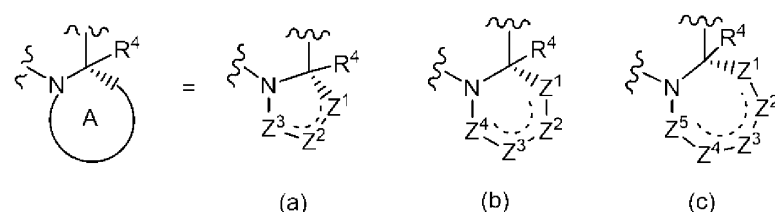
R^4 は、水素、または置換もしくは非置換のアルキルであり；

R^3 および R^4 、または R^3 およびA環上の置換基が、隣接する原子と一緒に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。

[化7]



(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；

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} 、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または $S(=O)=NR^{5d}$ であり、ここで Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 のうちヘテロ原子の数は0または1個であり；

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；

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；

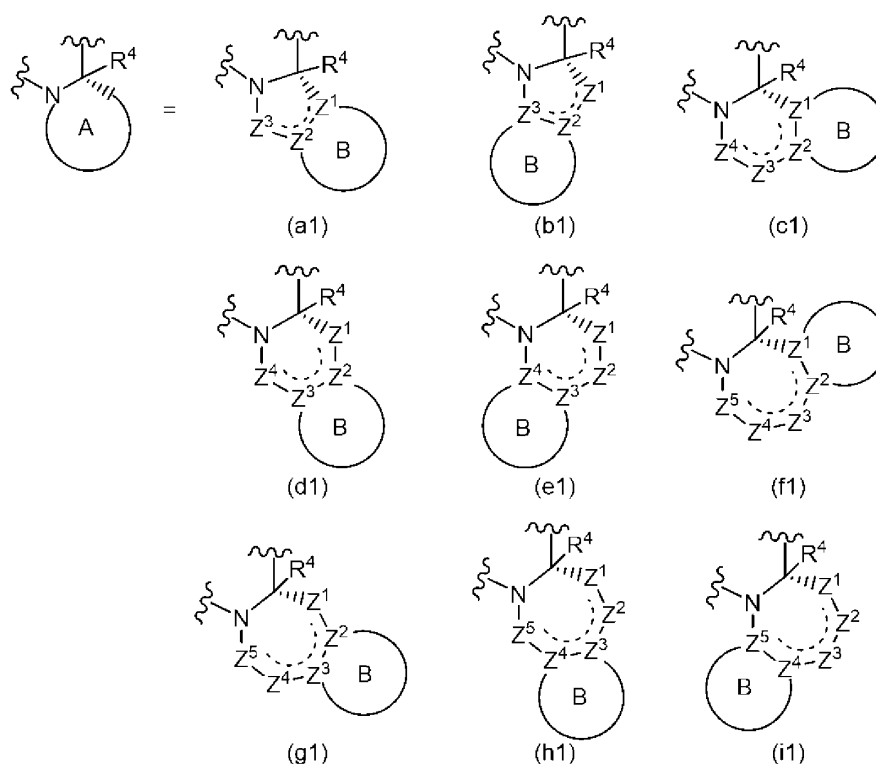
R^{5d} は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニルであり；

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
なって置換もしくは非置換の複素環を形成してもよい)

[3'] A環が、以下のいずれかの環である、[1'] 記載の化合物または
その製薬上許容される塩。

[化8]



(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} 、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または $S(=O)=N$
 R^{5c} であり（ただし、B環の構成原子である場合は、 CR^{5a} 、CまたはNで

ある) ;

Z^1 と Z^3 、 Z^1 と Z^4 、 Z^1 と Z^5 、 Z^2 と Z^4 、 Z^2 と Z^5 、 Z^3 と Z^5 、 R^4 と Z^2 、 R^4 と Z^3 、 R^4 と Z^4 もしくは R^4 と Z^5 の間には、置換もしくは非置換の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、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のウレイド、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシ、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシであり ;

同一炭素原子上の R^{5a} および R^{5b} が一緒になってオキシ、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 ;

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なって置換もしくは非置換の複素環を形成してもよい)

[4'] 以下の式で示される [1'] ~ [3'] のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

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；

R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 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、 $[1'] \sim [4']$ 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。

$[6']$ R^4 が水素である、 $[1'] \sim [5']$ 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。

$[7']$ 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、 $[1'] \sim [6']$ 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。

$[8']$ 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、 $[1'] \sim [7']$ 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。

$[9']$ 以下の化合物からなる群から選択される、 $[1']$ 記載の化合物ま

は、本発明化合物は、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。さらに好ましくは、本発明化合物は、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QT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。

発明を実施するための形態

[0012] 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。

[0013] 「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。

[0014] 「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。

[0015] 「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。

「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。

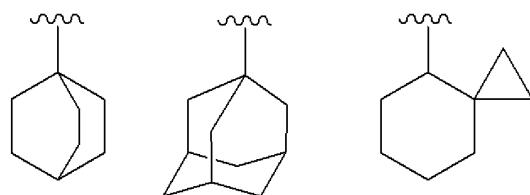
[0016] 「芳香族炭素環式基」とは、単環または2環以上の、環状芳香族炭化水素基を意味する。例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。

「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。

[0017] 「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11]



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、シクロプロペニル、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。

[0018] 「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、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル等が挙げられる。

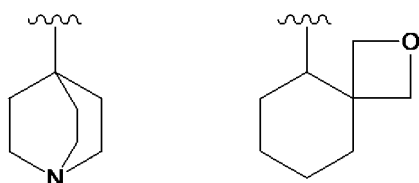
3環以上の芳香族複素環式基としては、13～15員が好ましい。例えば、カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノ

キサチニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル等が挙げられる。

[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12]



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、ジオキサニル、ジオキサリル、チオラニル等が挙げられる。6員非芳香族複素環式基としては、例えば、ジオキサニル、チアニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロピラニル、ジヒド

ロオキサジニル、テトラヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ジオキサジニル、チイニル、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」および「置換C1-C4架橋」、「置換C2-C4架橋」の置換基としては、次の置換基群Aが挙げられる。任意の位置の炭素原子が次の置換基群Aから選択される1以上の基と結合していてもよい。

置換基群A：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、ホルミルオ

キシ、スルファニル、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 およびオキシ。

[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、およびグアニジノ、

置換基群 α で置換されていてもよいアルキル、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、置

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アルキルオキシアルキル、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オキシアルキル、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オキシアルキル、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オキシアルキル、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。

[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およびオキシソ。

[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

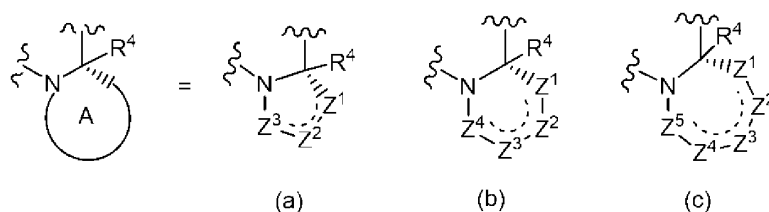
されていてもよい芳香族炭素環オキシカルボニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族複素環オキシカルボニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族複素環オキシカルボニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族炭素環スルファニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルファニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族複素環スルファニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族複素環スルファニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族炭素環スルフィニル、置換基群 γ' で置換されてい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(1)または(1')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(1)または(1')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。

[0034] A環としては、置換もしくは非置換の非芳香族複素環が挙げられる。

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

[化13]



[0035] 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。

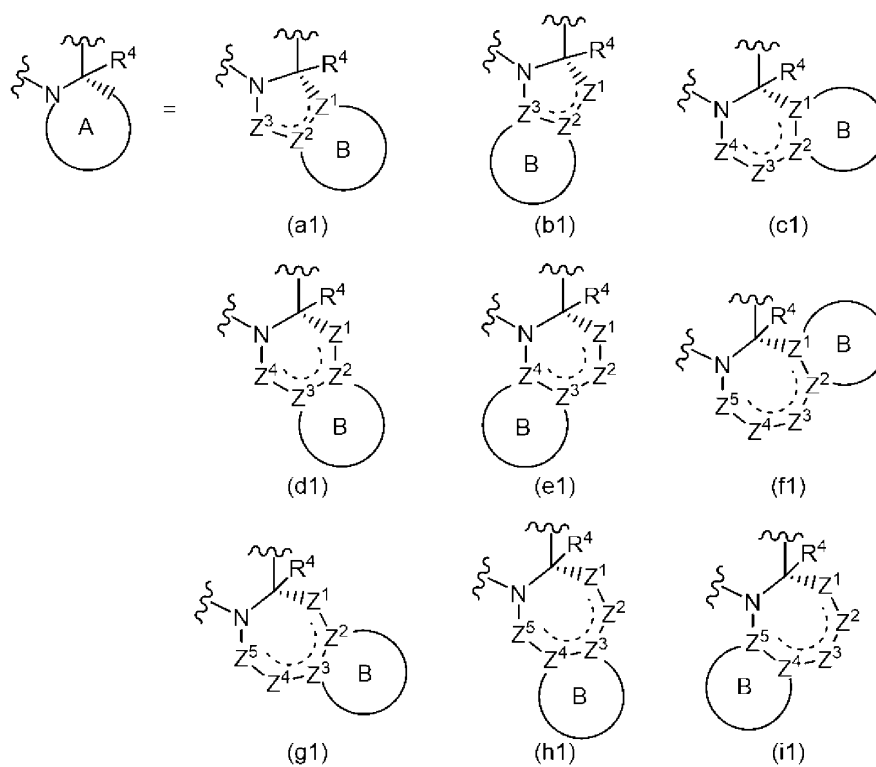
Z^4 の好ましい態様の1つは、 $CR^{5a}R^{5b}$ 、 O 、 S または NR^{5c} であり、 $CR^{5a}R^{5b}$ がより好ましい。

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。

[0036] 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14]

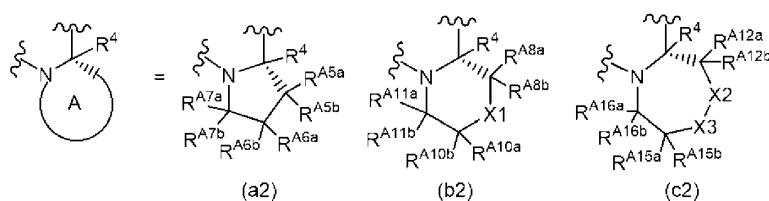


A環は、より好ましくは、(a1)、(b1)、(c1)または(e1)の環であり、特に好ましくは(a1)または(b1)の環である。

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。

[0037] A環の別の好ましい態様の1つは、以下の環：

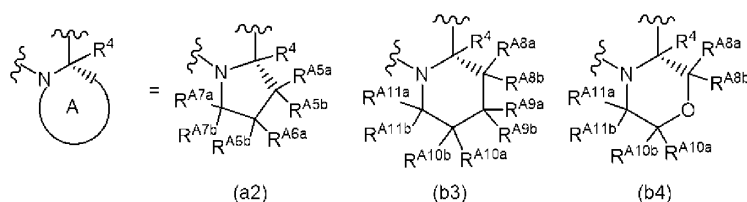
[化15]



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16]



A 環のより好ましい態様は、上記 (a 2) または (b 3) の環である。

[0038] X 1 としては、 $\text{C R}^{\text{A}9\text{a}} \text{R}^{\text{A}9\text{b}}$ 、O または $\text{N R}^{\text{A}9\text{c}}$ が挙げられる。

X 1 の好ましい態様の 1 つは、 $\text{C R}^{\text{A}9\text{a}} \text{R}^{\text{A}9\text{b}}$ または O である。

[0039] X 2 としては、 $\text{C R}^{\text{A}13\text{a}} \text{R}^{\text{A}13\text{b}}$ 、O または $\text{N R}^{\text{A}13\text{c}}$ が挙げられる。

X 2 の好ましい態様の 1 つは、 $\text{C R}^{\text{A}13\text{a}} \text{R}^{\text{A}13\text{b}}$ または O である。

X 3 としては、 $\text{C R}^{\text{A}14\text{a}} \text{R}^{\text{A}9\text{b}}$ 、O または $\text{N R}^{\text{A}14\text{c}}$ が挙げられる。

X 3 の好ましい態様の 1 つは、 $\text{C R}^{\text{A}14\text{a}} \text{R}^{\text{A}14\text{b}}$ または O である。

ただし、X 2 または X 3 のどちらか一方が $\text{N R}^{\text{A}13\text{c}}$ 、 $\text{N R}^{\text{A}14\text{c}}$ または O の場合、X 2 または X 3 のもう一方は $\text{C R}^{\text{A}13\text{a}} \text{R}^{\text{A}13\text{b}}$ または $\text{C R}^{\text{A}14\text{a}} \text{R}^{\text{A}14\text{b}}$ である。

[0040] $\text{R}^{\text{A}5\text{a}}$ 、 $\text{R}^{\text{A}5\text{b}}$ 、 $\text{R}^{\text{A}6\text{a}}$ 、 $\text{R}^{\text{A}6\text{b}}$ 、 $\text{R}^{\text{A}7\text{a}}$ および $\text{R}^{\text{A}7\text{b}}$ 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。

$\text{R}^{\text{A}5\text{a}}$ 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。

$\text{R}^{\text{A}5\text{b}}$ 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。

$\text{R}^{\text{A}6\text{a}}$ 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。

$\text{R}^{\text{A}6\text{b}}$ の好ましい態様の 1 つは、水素である。

$\text{R}^{\text{A}7\text{a}}$ 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
なって、ハロゲンで置換されていてもよい芳香族炭素環、ハロゲンで置換さ
れていてもよい3-6員の非芳香族炭素環またはハロゲンで置換されてい
てもよい4-6員の非芳香族複素環を形成してもよい（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、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。

[0041] 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。

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。

R^{A11b} の好ましい態様の1つは、水素である。

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員の芳香族炭素環または5員の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。

[0042] 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。

[0043] R^1 としては、それぞれ独立して、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、シアノまたはハロアルキルオキシが挙げられる。

R^1 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。

R^1 は、好ましくは、ハロゲンである。

[0044] R^{2a} および R^{2b} としては、それぞれ独立して、水素、アルキルまたはハロアルキルが挙げられる。

R^{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、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り、さらに好ましくは水素である。

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あってC3-C4非芳香族炭素環である。

[0045] R^3 としては、置換もしくは非置換のアルキル（置換基の例：ハロゲン、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、非芳香族環式基、非芳香族複素環式基）、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基（置換基の例：ハロゲン）、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基（置換基の例：ハロゲン）である。

R^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。

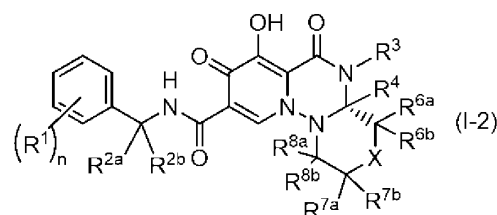
n のさらに好ましい態様の1つは1～2の整数である。

[0050] C環としては、ベンゼン環、ピリジン環または5員の芳香族複素環が挙げられる。

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

[0051] また、式（1'）で示される化合物は、以下の式（1-2）で示される化合物が好ましい。

[化17]



[0052] 式（1-2）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（1-2）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^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、および n は、上記式（1'）で示される化合物の好ましい態様と同じである。

[0053] 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。

[0054] 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

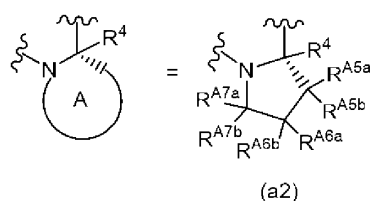
は、それぞれ独立して、水素、または置換もしくは非置換のアルキル（置換基の例：ハロゲン）であり、水素またはメチルが特に好ましい。

[0055] 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。

[0056] 式(1)で示される化合物における、好ましい態様の1つは、

A環は、以下の環であり；

[化18]



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

C環は、ベンゼン環であり；

R^1 は、それぞれ独立して、ハロゲンであり；

R^{2a} および R^{2b} は、それぞれ独立して、水素であり；

R^3 は、アルキルであり；

R^4 は、水素またはアルキルであり；および

n は、1～3の整数である。

[0057] 本発明化合物の特徴は、式(1)、(1')または式(1-2)において、A環について特定の立体位置に固定することにより、耐性プロファイル、体内動態および安全性が優れている点である。また、本発明化合物の特徴は

、式（１）、（１'）または式（１－２）において、光学活性な３環性またはそれ以上のカルバモイルピリドトリアジン誘導体とすることにより、耐性プロファイル、体内動態および安全性が優れている点である。

[0058] 本発明化合物は、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。

[0059] 本発明化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、本発明化合物と、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。

[0060] 本発明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、本発明化合物に対し、任意の数の溶媒分子（例えば、水分子等）と配位していてもよい。本発明化合物またはその製薬上許容される塩を、大気中に放置することにより、水分を吸収し、吸着水が付着する場合や、水和物を形成する場合がある。また、本発明化合物またはその製薬上許容される塩を、

再結晶することで結晶多形を形成する場合がある。「共結晶」は、本発明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。

[0061] 本発明化合物またはその製薬上許容される塩は、プロドラッグを形成する場合があり、本発明はそのような各種のプロドラッグも包含する。プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明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(1)、(1')または式(1-2)で示される化合物に変換される化合物、胃酸等により加水分解されて式(1)、(1')または式(1-2)で示される化合物に変換される化合物等を包含する。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば“Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985”に記載されている。プロドラッグは、それ自身が活性を有する場合がある。

[0062] 式(1)、(1')または式(1-2)で示される化合物またはその製薬上許容される塩がヒドロキシル基を有する場合は、例えば、ヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド、適当な酸無水物、適当なスルホンクロライド、適当なスルホンリ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ン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- 、 CH_2FSO_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。

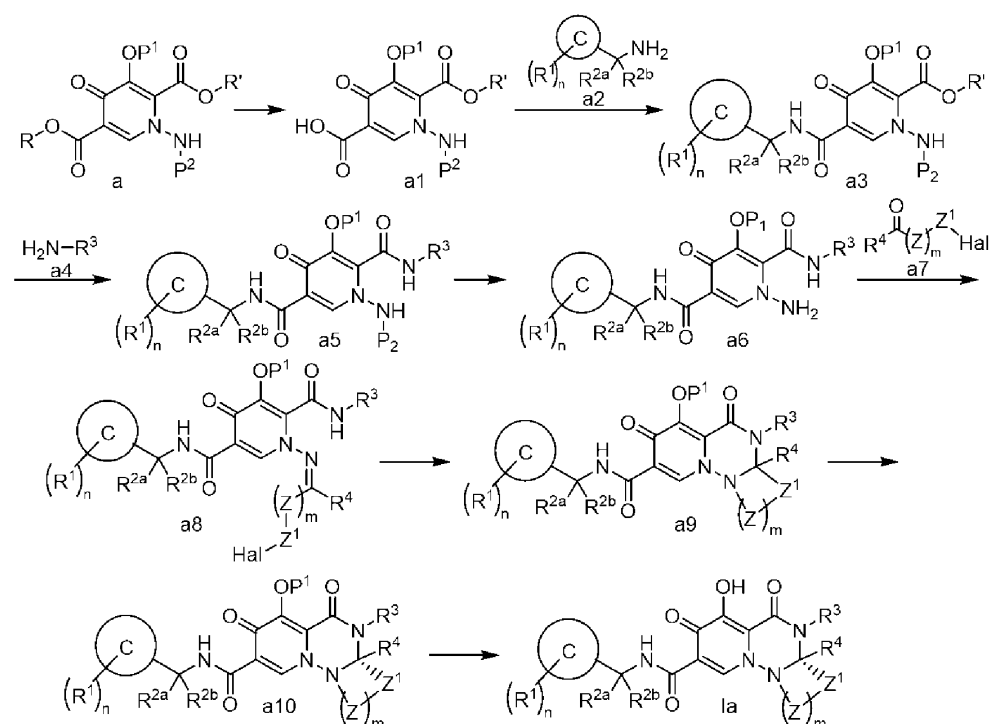
[0063] (本発明の化合物の製造法)

本発明化合物は、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。

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

(製法1)

[化19]



(式中、 P^1 はヒドロキシ保護基； P^2 はアミノ保護基； R および R' はカルボキシ保護基； 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 、 P^2 、 R および R' は、Protective Groups in Organic Synthesis、Theodora W Green (John Wiley & Sons)等に記載の方法で保護および／または脱保護できる基であればよく、例えば P^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り、 R および R' はアルキル等である；その他の記号は前記と同意義)

工程 1

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

工程 2

化合物 a 1 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 a 2 および、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、DIEA等の3級アミンを加え、10℃～60℃、好ましくは20℃～40℃にて0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間反応させることにより、化合物 a 3 を得ることができる。

工程 3

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

工程 4

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

工程 5

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

工程 6

化合物 a 8 に、DMF、DMA、NMP、THF等の溶媒の存在下、炭酸

セシウムや炭酸カリウム等の塩基と、ヨウ化ナトリウムやヨウ化カリウム等の塩を加え、 $0^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$ にて0.1時間～2.4時間、好ましくは1時間～1.2時間反応させることにより、化合物a9を得ることができる。

工程7

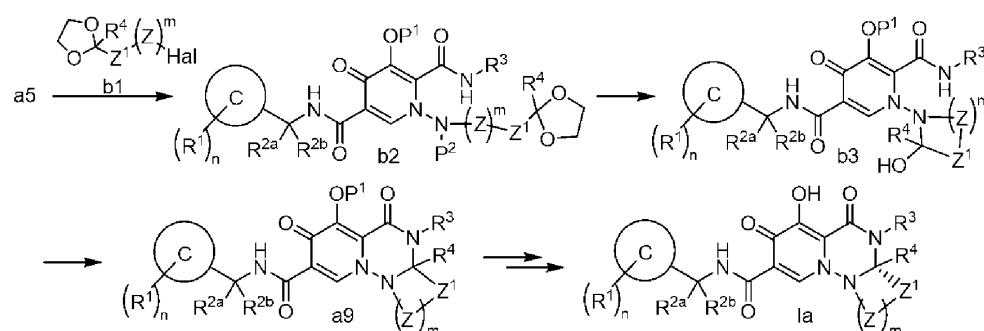
化合物a9はキラルSFCによって、a10に分割することができる。

工程8

化合物a10を、ヒドロキシ保護基の一般的な脱保護反応に付すことにより、化合物laを得ることができる。

[0064] (製法2)

[化20]



(式中、各記号は前記と同意義。)

工程1

化合物a5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、Halがクロロの場合はヨウ化ナトリウムやヨウ化カリウム等の塩を加え、市販または、公知の方法で調製できる化合物b1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～2.4時間、好ましくは1時間～1.2時間反応させることにより、化合物b2を得ることができる。

工程2

化合物b2をアセタールの一般的な脱保護反応に付すことにより、化合物

b 3を得ることができる。

工程 3

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

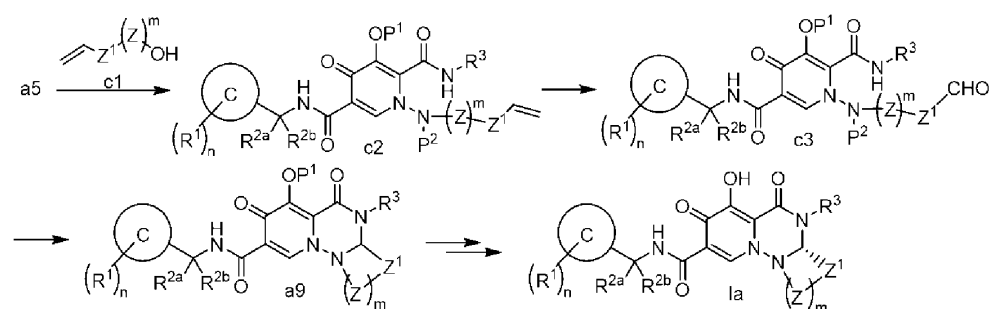
工程 4

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

。

[0065] (製法 3)

[化21]



(式中、各記号は前記と同意義。)

工程 1

化合物 a 5 に、THF、トルエン等の溶媒の存在下、市販または、公知の方法で調製できる化合物 c 1 を加え、DEAD/PPH₃、DIAD/PPH₃、DMEAD/PPH₃、ADDP/n-Bu₃P等の光延試薬を加えて0℃～100℃、好ましくは20℃～80℃にて0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間反応させることにより、化合物 c 2を得ることができる。

工程 2

化合物 c 2 を、アルケンの一般的な酸化開裂反応に付すことにより、化合物 c 3 を得ることができる。例えば、オゾン分解や $K_2O_8 / NaIO_4$ 等が使用される。

工程 3

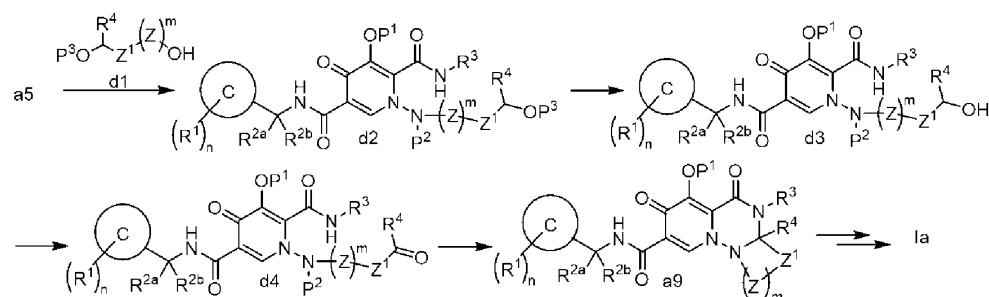
化合物 c 3 を、製法 2 の工程 3 と同様の条件で反応させることにより、化合物 a 9 を得ることができる。

工程 4

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

[0066] (製法 4)

[化 22]



(式中、各記号は前記と同意義。)

工程 1

化合物 a 5 および化合物 d 1 を、製法 3 の工程 1 と同様の条件で反応させることにより、化合物 d 2 を得ることができる。

工程 2

化合物 d 2 を、ヒドロキシ保護基の一般的な脱保護反応に付すことにより、化合物 d 3 を得ることができる。

工程 3

化合物 d 3 を水酸基の一般的な酸化反応に付すことにより、化合物 d 4 を得ることができる。

工程 4

化合物 d 4 を、製法 2 の工程 3 と同様の条件で反応させることにより、化

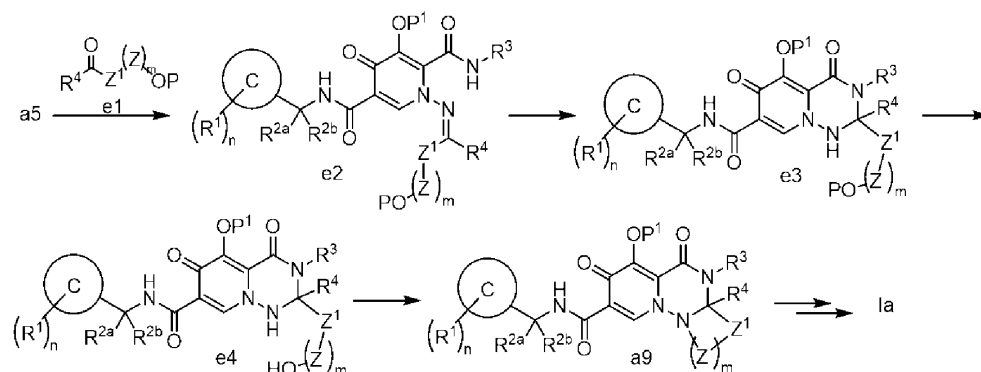
化合物 a 9 を得ることができる。

工程 5

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

[0067] (製法 5)

[化23]



(式中、各記号は前記と同意義。)

工程 1

化合物 a 5 および化合物 e 1 を、製法 1 の工程 5 と同様の条件で反応させることにより、化合物 e 2 を得ることができる。

工程 2

化合物 e 2 に、DMF、DMA、NMP、THF 等の溶媒の存在下、炭酸セシウムや炭酸カリウム等の塩基を加え、0℃～60℃、好ましくは0℃～40℃にて0.1時間～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 e 3 を得ることができる。

工程 3

ヒドロキシ保護基の一般的な脱保護反応に付すことにより、化合物 e 4 を得ることができる。

工程 4

化合物 e 4 に、THF、トルエン等の溶媒の存在下、DEAD/PPH₃、DIAD/PPH₃、DMEAD/PPH₃、ADDP/n-Bu₃P等の光延試薬を加えて0℃～100℃、好ましくは20℃～80℃にて0.1時間～

24時間、好ましくは1時間～12時間反応させることにより、化合物a9を得ることができる。

工程5

化合物1aは、製法1の工程7および8に従い合成することができる。

[0068] 上記で得られた本発明化合物をさらに化学修飾して、別の化合物を合成してもよい。また上記反応中で、側鎖部分などに反応性官能基（例：OH、COOH、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。

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、本発明の化合物の中には、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。

[0069] 本発明化合物は、例えば抗ウイルス薬等の医薬として有用である。本発明化合物は、ウイルスのインテグラーゼに対して顕著な阻害作用を有する。よ

って本発明化合物は、動物細胞内で感染時に少なくともインテグラーゼを産出して増殖するウイルスに起因する各種疾患に対して、予防または治療効果が期待でき、例えば、レトロウイルス（例、H I V - 1、H I V - 2、H T L V - 1、S I V、F I V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、好ましい化合物は副作用（例えば、C Y P酵素に対する阻害、変異原性、心電図Q T間隔延長、不整脈）の点で安全である。

[0070] また、本発明化合物は、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H I V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H I V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H I V薬の抗H I V活性を上昇させるような併用剤としての使用も含まれる。

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

[0071] 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。

[0072] 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。

[0073] 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。

[0074] 本発明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。

[0075] 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

[0076] 以下に実施例を示す。

〈略号〉

A D D P : 1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン

B n : ベンジル

D E A D : ジエチルアゾジカルボキシレート

D I A D : ジイソプロピルアゾジカルボキシレート

D I E A : N, N - ジイソプロピルエチルアミン

D M A : ジメチルアセトアミド

D M E A D : ジー 2 - メトキシエチルアゾジカルボキシレート

D M F : ジメチルホルムアミド

D M S O : ジメチルスルホキシド

H A T U : O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N',

, N' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェイト

N M P : N - メチルピロリドン

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

T B A F : テトラブチルアンモニウムフロリド

T H F : テトラヒドロフラン

W S C · H C l : 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

[0077] 各実施例で得られた NMR 分析は 3 0 0 M H z または 4 0 0 M H z で行い、
D M S O - d₆、C D C l₃ 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 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。

[0078] (測定条件)

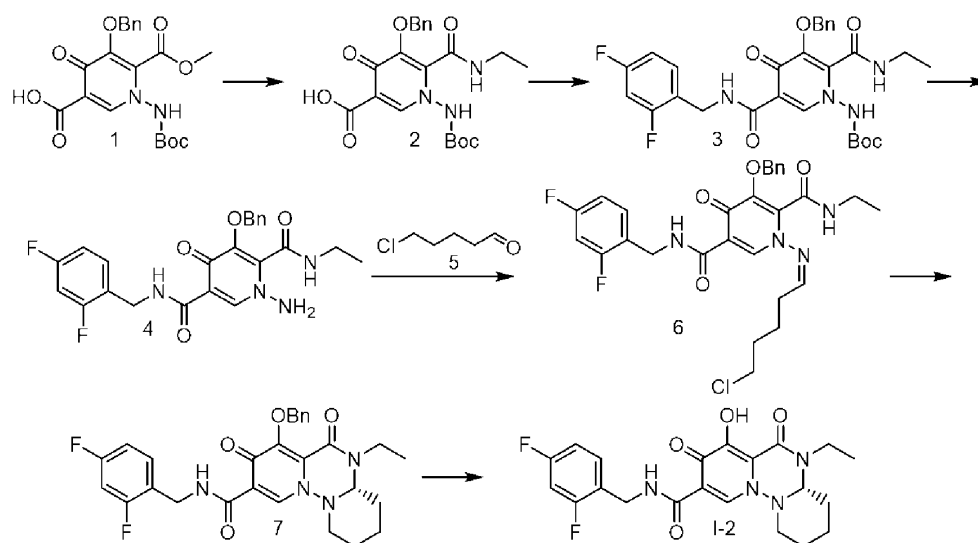
(A) カラム：ACQUITY UPLC（登録商標）BEH C18
（1.7 μm i. d. 2.1 $\times$ 50 mm）（Waters）
流速：0.8 mL／分；UV検出波長：254 nm；
移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液 [B]は0.1%ギ酸含有アセト
ニトリル溶液
3.5分間で5%－100%溶媒 [B] のリニアグラジエントを行った後、
0.5分間、100%溶媒 [B] を維持した。

(B) カラム：Shim-pack XR-ODS （2.2 μm 、i.
d. 50 $\times$ 3.0 mm）（Shimadzu）
流速：1.6 mL／分；UV検出波長：254 nm；
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。

(C) カラム：Shim-pack XR-ODS （2.2 μm 、i.
d. 50 $\times$ 3.0 mm）（Shimadzu）
流速：1.6 mL／分；UV検出波長：254 nm；
移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有アセ
トニトリル溶液
グラジエント：8分間で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。

[0079] 実施例 1

[化24]



工程 1

化合物 1 (1.50 g、3.59 mmol) に 2 mol/L エチルアミンのメタノール溶液 (17.9 ml、35.9 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下 100℃ で 1 時間撹拌した。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。

$^1\text{H-NMR}$ (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 (9.59 g、22.2 mmol) をジクロロメタン (180 ml) に溶解させ、(2,4-ジフルオロフェニル)メタンアミン (4.77 g、33.3 mmol)、PyBOP (13.9 g、26.7 mmol) および DIEA (11.7 ml、66.7 mmol) を加えて室温で 18 時間撹拌した。反応液を水と飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾

乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製し、化合物3（11.5 g、収率93%）を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 10.20(t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.54(brs, 1H), 8.49(s, 1H), 7.38(m, 5H), 6.87-6.79(m, 2H), 6.61(t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 5.28(s, 2H), 4.64(d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.18(ddt, $J=18.8, 10.2, 3.8\text{Hz}$, 3H), 1.83-1.80(m, 1H), 1.43(s, 9H), 0.99(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H).

工程3

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

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 10.33(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.39(m, 5H), 6.83(m, 3H), 5.82(s, 2H), 5.26(s, 2H), 4.64(d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.28-3.21(m, 2H), 1.02(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H).

工程4

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

MS: $m/z = 559$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

工程5

化合物6（245 mg、0.438 mmol）をDMF（5 ml）に溶解させ、炭酸セシウム（428 mg、1.31 mmol）を0℃で加えて室温で18時間攪拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機

層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）により精製し、ラセミ混合物（139 mg、収率60%）を得た。

得られたラセミ混合物をSFCにより光学分割し、化合物7を得た。

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

流速：30 mL/分

UV検出波長：250 nm

分取条件：MeOH/CO₂=45/55の組成比を維持して、21分間送液した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 10.46(s, 1H), 8.51(s, 1H), 7.58(m, 2H), 7.34(m, 4H), 6.81(m, 2H), 5.41(d, J=10.4Hz, 1H), 5.26(d, J=10.4Hz, 1H), 4.91(s, 1H), 4.64(m, 2H), 4.39(dd, J=14.3, 7.2Hz, 1H), 3.18–2.88(m, 3H), 2.24(d, J=14.7Hz, 1H), 2.00(m, 1H), 1.85(m, 2H), 1.72(d, J=13.6Hz, 1H), 1.38(m, 1H), 1.16(t, J=7.1Hz, 3H).

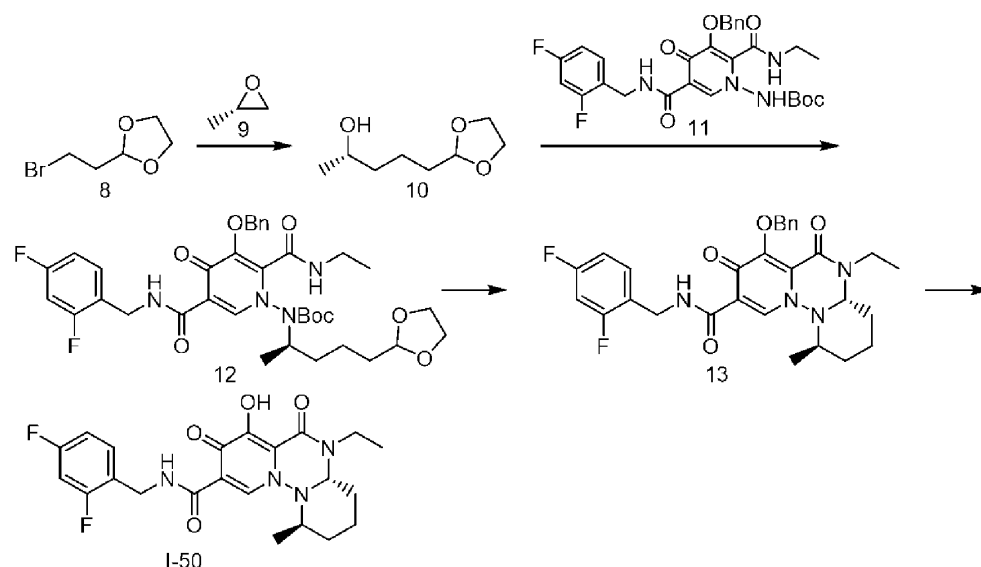
工程6

化合物7（44.0 mg、0.0840 mmol）をDMF（0.88 mL）に溶解させ、塩化リチウム（35.7 mg、0.842 mmol）を加えて90℃で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、10%クエン酸水溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をジエチルエーテルから固体化させ、化合物1-2（19 mg、収率52%）を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 11.98(s, 1H), 10.42(s, 1H), 8.46(s, 1H), 7.36(dd, J=15.2, 8.6Hz, 1H), 6.83–6.77(m, 2H), 5.06(s, 1H), 4.64(m, 2H), 4.35(td, J=14.2, 6.9Hz, 1H), 3.20–3.09(m, 2H), 3.00(d, J=10.8Hz, 1H), 2.31(d, J=15.4Hz, 1H), 2.06(m, 1H), 1.89(m, 2H), 1.76(m, 1H), 1.42–1.36(m, 1H), 1.24(t, J=7.1Hz, 4H).

[0080] 実施例2

[化25]



工程 1

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

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 4.86(t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.99–3.96(m, 2H), 3.90–3.79(m, 3H), 1.72–1.67(m, 2H), 1.55–1.48(m, 4H), 1.36(d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 1.20(d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H).

工程 2

化合物11（334 mg、0.60 mmol）のTHF（2.0 mL）溶

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

MS: $m/z = 699$ [M+H]⁺

工程 3

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

MS: $m/z = 537$ [M+H]⁺

工程 4

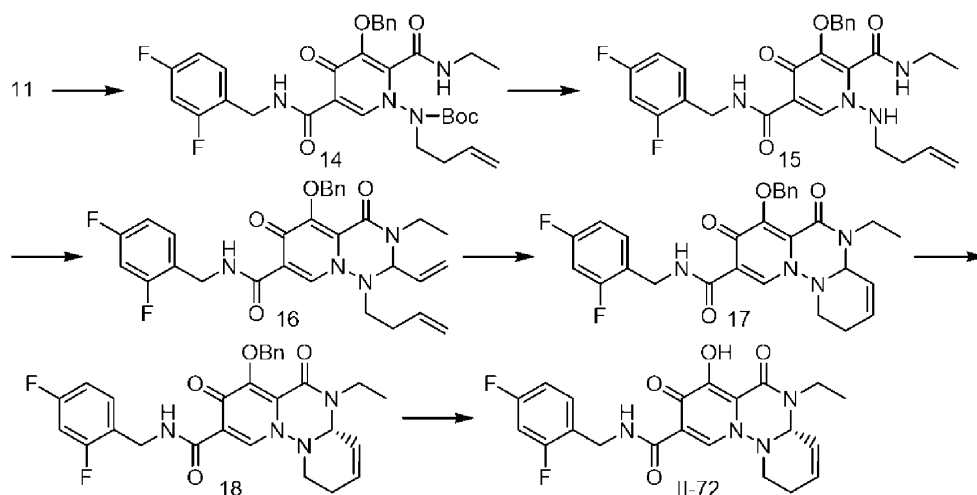
実施例 1 の工程 6 と同様の反応を行い、化合物 1-50 (31 mg、収率 57%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 11.93(s, 1H), 10.40(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.40-7.34(m, 1H), 6.84-6.77(m, 2H), 5.11-5.09(m, 1H), 4.64(d, J=5.8Hz, 2H), 4.40-4.31(m, 1H), 3.27-3.21(m, 1H), 3.13-3.06(m, 1H), 2.32-2.28(m, 1H), 2.12-2.04(m, 1H), 1.86-1.83(m, 1H), 1.79-1.75(m, 1H), 1.63-1.48(m, 2H),

1.21(t, J=7.2Hz, 3H), 0.89(d, J=6.3Hz, 3H).

[0081] 実施例 3

[化26]



工程 1

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

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

工程 2

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

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

工程 3

工程 2 で得られた粗生成物、アクロレイン (102 mg、1.83 mmol)、パラトルエンスルホン酸水和物 (11.6 mg、0.061 mmol)

）をジクロロエタン（9.6 mL）に溶解させ、100℃で6時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、水と飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）により精製し、化合物16（115 mg）を得た。

MS: m/z = 549 [M+H]⁺

工程4

化合物16（66.4 mg、0.121 mmol）、Hoveyda-Grubbs 第二世代触媒（60 mg、0.139 mmol）をジクロロメタン（10 mL）に溶解させ、6時間加熱還流させた。反応液の溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルーメタノール）により粗精製した。

MS: m/z = 521 [M+H]⁺

工程5

工程4で得られた化合物17をSFCにより光学分割し、化合物18を得た。

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

流速: 20 mL/分

UV検出波長: 220 nm

分析条件: MeOH/CO₂=70/30の組成比を維持して、21分間送液した。

工程6

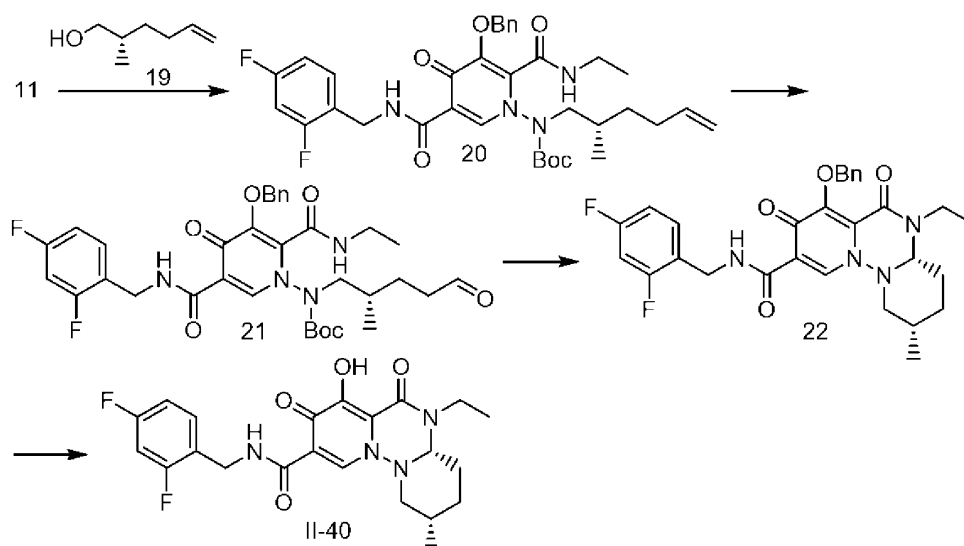
実施例1の工程6と同様の反応を行い、化合物11-72（11 mg、収率74%）を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 11.93(s, 1H), 10.42(t, J=5.6Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 7.40-7.33(m, 1H), 6.84-6.77(m, 2H), 6.28-6.24(m, 1H), 5.96-5.91(m, 1H), 5.32(d, J=5.2Hz, 1H), 4.68(dd, J=15.2, 6.0Hz, 1H), 4.61(dd, J=15.6, 6.0Hz, 1H), 3.83(dt, J=21.2, 7.2Hz, 1H), 3.53(dt, J=20.8, 6.8Hz, 1H),

3.39(td, J=11.2, 4.4Hz, 1H), 3.04(dd, J=10.8, 6.8Hz, 1H), 2.77-2.68(m, 1H), 2.35(dt, J=18.8, 4.8Hz, 1H), 1.23(t, J=7.2Hz, 3H).

[0082] 実施例 4

[化27]



工程 1

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

MS: $m/z = 653$ $[M+H]^+$

工程 2

化合物 20 (287 mg、0.44 mmol) をジオキサン (3.4 mL)、水 (2.3 mL) に懸濁させ、0℃にて、2,6-ルチジン (0.10 mL)、過ヨウ素酸水素ナトリウム (282 mg、1.32 mmol)、オスミ

ウム (V I) 酸カリウム二水和物 (8. 0 m g、0. 0 2 m m o l) を加え、0℃から室温に5時間かけて昇温した。反応液をセライト (登録商標) でろ過し、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、化合物21 (223 m g、収率78%) を得た。

MS: $m/z = 655$ [M+H]⁺

工程3

化合物21 (192 m g、0. 29 m m o l) を4 m o l / L 塩酸/ジオキサン溶液 (1. 47 m l) に溶解させ、室温にて2時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた粗生成物をトルエン (2. 0 m l) に溶解させ、酢酸を触媒量加え、90℃で2時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジアステレオマー混合物を得た。得られたジアステレオマー混合物をSFCにより光学分割し、化合物22 (69 m g、収率44%) を得た。

カラム: CHIRALPAK IC/SFC (5 μ m、i. d. 250 x 20 m m) を2本直列で使用

流速: 20 m L / 分

UV検出波長: 220 n m

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

MS: $m/z = 537$ [M+H]⁺

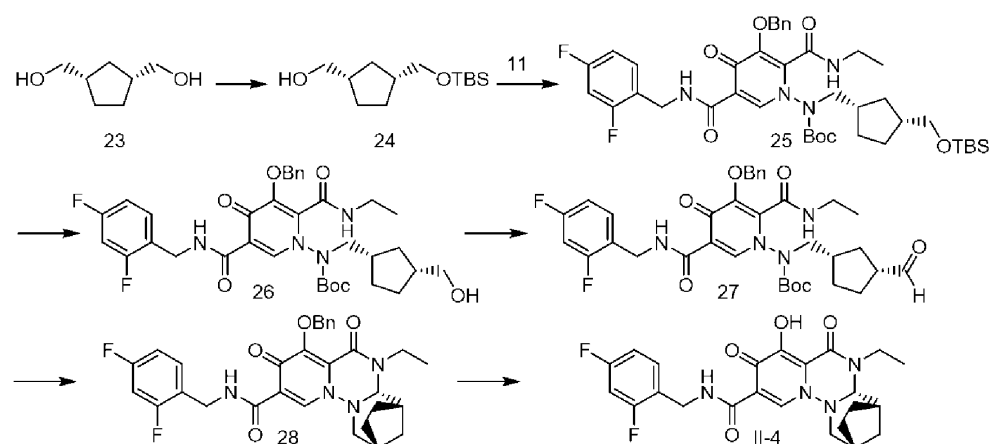
工程4

実施例1の工程6と同様の反応を行い、化合物11-40を得た。

MS: $m/z = 447$ [M+H]⁺

[0083] 実施例5

[化28]



工程 1

化合物 23 (1.59 g、12.2 mmol) の DMF (16.0 mL) 溶液に、0℃にてイミダゾール (0.998 g、14.66 mmol)、*t*-ブチルジメチルシリルクロリド (1.84 g、12.21 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、化合物 24 (1.39 g、収率 47%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.47-3.55(m, 4H), 2.09-2.15(m, 2H), 1.88-1.95(s, 1H), 1.65-1.79(m, 2H), 1.32-1.42(m, 2H), 0.88-0.89(m, 1H), 0.85(s, 9H), 0.039(s, 6H).

工程 2

化合物 24 (400 mg、0.164 mmol)、化合物 11 (700 mg、1.26 mmol) およびトリフェニルホスフィン (660 mg、2.52 mmol) の THF (7 mL) 溶液に、0℃にてアゾジカルボン酸ジ-2-メトキシエチル (589 mg、2.52 mmol) を加え12時間室温で静置した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、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（ヘキサンー酢酸エチル）により粗精製した。

工程 3

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

MS: $m/z = 669$ [M+H]⁺

工程 4

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

MS: $m/z = 667$ [M+H]⁺

工程 5

化合物 27（393 mg、0.59 mmol）のアセトニトリル（8.0 mL）溶液を 60℃加温し 80 分撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗生成物を DMF（4.0 mL）に溶解させ、0℃にて炭酸セシウム（576 mg、1.77 mmol）、ベンジルブロミド（0.21 mL、1.77 mmol）を加え、室温にて終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を

水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。
得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）により精製し、SFC光学分割し、化合物28（89 mg、収率28%）を得た。

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

流速：20 mL／分

UV検出波長：220 nm

分取条件：MeOH/CO₂=75/25の組成比を維持して、45分間送液した。

MS: m/z = 549 [M+H]⁺

工程 6

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

MS: m/z = 459 [M+H]⁺

[0084] 以下に示す化合物も同様に合成した。

[0085]

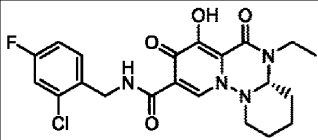
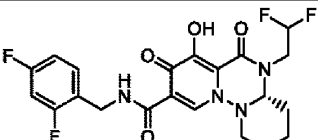
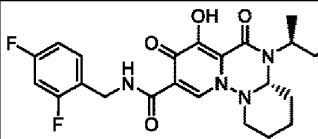
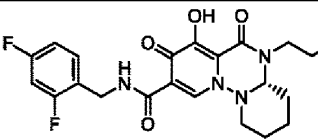
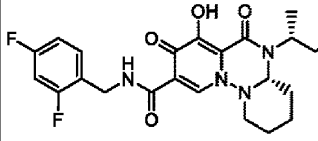
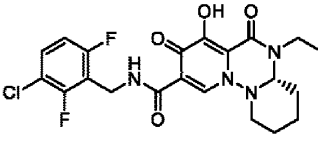
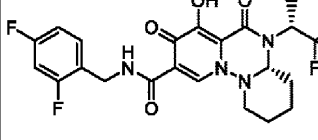
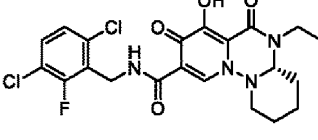
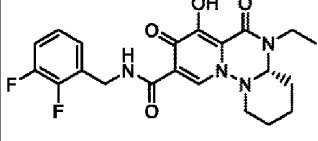
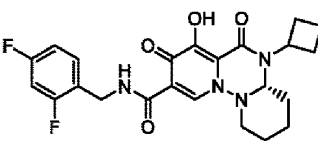
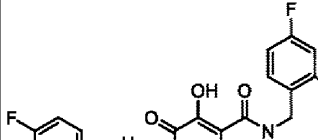
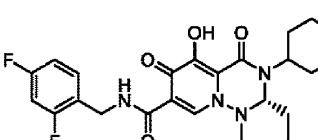
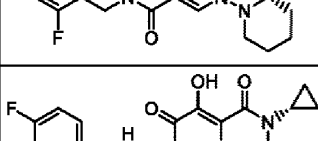
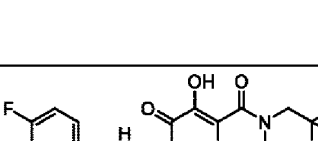
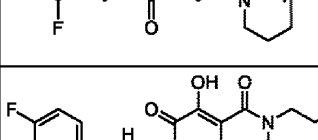
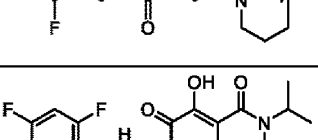
[表1]

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

[表2]

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

[表3]

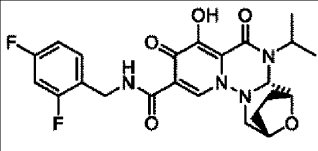
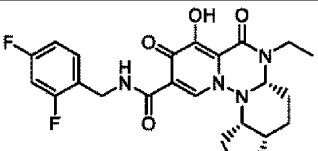
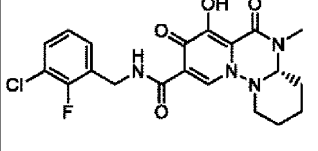
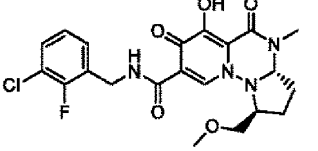
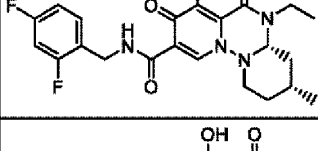
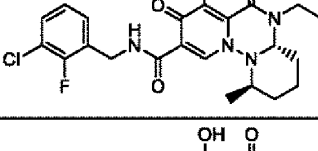
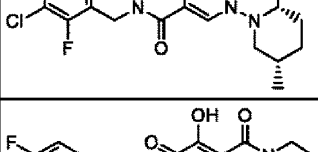
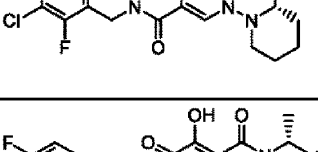
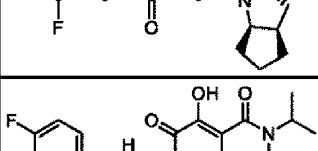
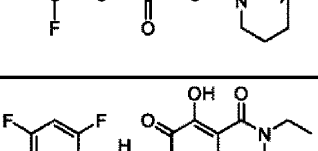
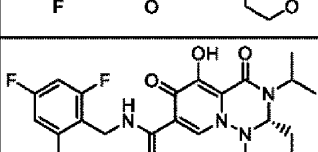
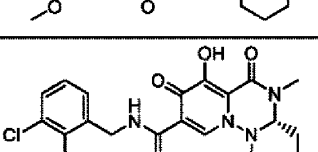
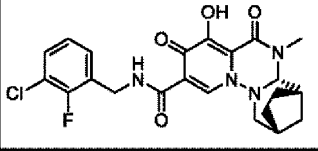
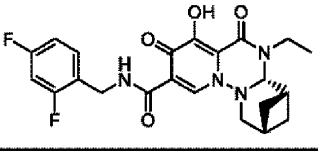
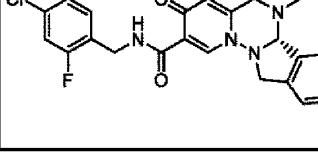
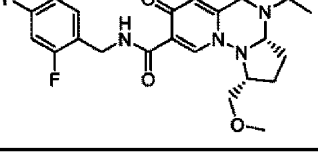
NO.	Structure	NO.	Structure
I-038		I-046	
I-039		I-047	
I-040		I-048	
I-041		I-049	
I-042		I-051	
I-043		I-052	
I-044		I-053	
I-045		II-001	

[0086]

[表4]

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

[表5]

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

[表6]

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

[0087]

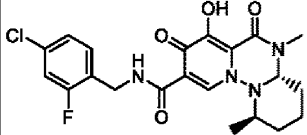
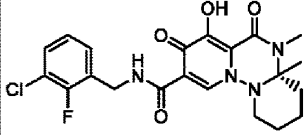
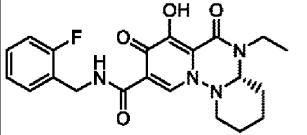
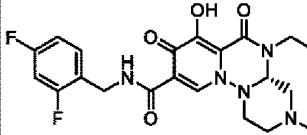
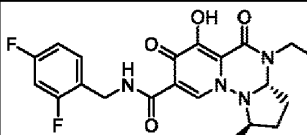
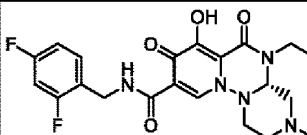
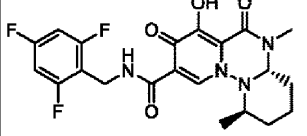
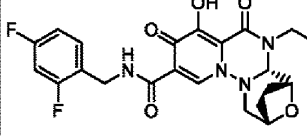
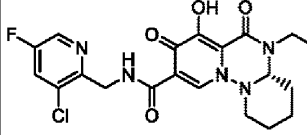
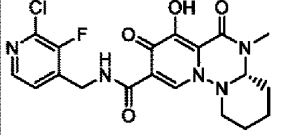
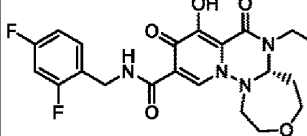
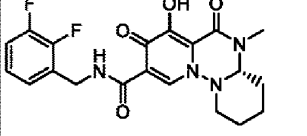
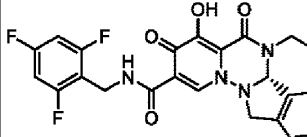
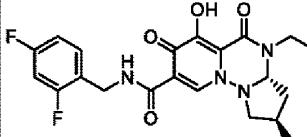
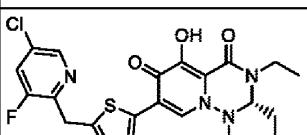
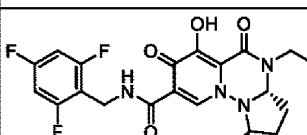
[表7]

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

[表8]

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

[表9]

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

[0088] [表10]

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

[表11]

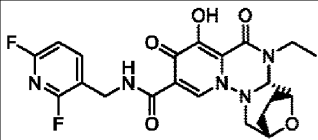
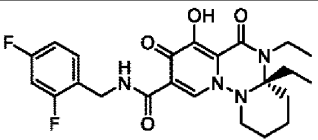
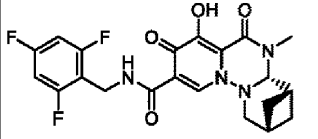
NO.	Structure	NO.	Structure
II-125		II-133	
II-126		II-134	
II-127		II-135	
II-128		II-136	
II-129		II-137	
II-130		II-138	
II-131		II-139	
II-132		II-140	

[表12]

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

[0089]

[表13]

NO.	Structure	NO.	Structure
II-157		II-159	
II-158			

[0090] 各化合物の物理データを以下に示す。

[表14]

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

[0091] 以下に、本発明化合物の生物試験例を記載する。

本発明化合物は、ウイルスのインテグラーゼを顕著に阻害するものであればよい。

具体的には、以下に記載する評価方法において、EC50は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。

[0092] 試験例 1 : 抗 HIV 活性

96 ウエルマイクロプレートに被験試料の段階希釈系列を作製した (50 μL /well)。 2.5×10^5 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) 液を各ウエルに 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。各ウエ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。

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

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15]

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

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

[0093] 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

$\mu\text{L} / \text{well}$)。2. 5×10^5 個/mLのHeLa-CD4細胞懸濁液を被験試料が入ったプレートに $100 \mu\text{L} / \text{well}$ ずつ分注後、HIVのウイルス液（野生株及び変異株）を $50 \mu\text{L} / \text{well}$ 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。各ウエルの培養上清を吸引除去し、レポーター測定キット中の細胞溶解バッファーを $100 \mu\text{L}$ 分注し、冷凍庫（ -80°C ）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、 $1,200 \text{ rpm}$ で5分間遠心した。各ウエルの上清を $20 \mu\text{L}$ ずつ96ウエルマイクロプレート（BLACK）に分取した。レポーターアッセイキット中の化学発光試薬を $100 \mu\text{L}$ ずつ分注し、室温で約1時間反応した後、MicroBeta TRILUXで発光量を測定した。50% HIV阻害濃度（EC50）を以下に示す4パラメータ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16]

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

変異株3 (E 9 2 Q / E 1 3 8 K / G 1 4 0 S / Q 1 4 8 H) に対する F C
化合物 I - 1 5 : 7. 7

変異株 (T 9 7 A / E 1 3 8 T / G 1 4 0 S / Q 1 4 8 H) に対する F C
化合物 I - 1 5 : 1 0

以上の試験結果から、本発明化合物は耐性バリアが高く、H I V 耐性ウイ
ルスが発生させにくいことが明らかになった。

[0094] 試験例3 : C Y P 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C Y P 5 分子種 (C Y P 1 A 2、2 C 9、2 C 1 9、2 D 6、3 A 4) 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 (C Y P 1 A 2)、トルブタミドのメチルー水酸化 (C Y P 2 C 9)、メフェニトインの4'-水酸化 (C Y P 2 C 1 9)、デキストロメトर्फァンのO脱メチル化 (C Y P 2 D 6)、テルフェナジンの水酸化 (C Y P 3 A 4) を指標とし、それぞれの代謝物生成量が本発明化合物によって阻害される程度を評価した。

反応条件は以下のとおり：基質、0. 5 $\mu\text{mol/L}$ エトキシレゾルフィン (C Y P 1 A 2)、100 $\mu\text{mol/L}$ トルブタミド (C Y P 2 C 9)、50 $\mu\text{mol/L}$ S-メフェニトイン (C Y P 2 C 1 9)、5 $\mu\text{mol/L}$

1/L デキストロメトルフアン (CYP2D6)、1 $\mu\text{mol/L}$ テルフェナジン (CYP3A4) ; 反応時間、15分; 反応温度、37°C; 酵素、プールドヒト肝ミクロソーム0.2mg タンパク質/mL; 本発明化合物濃度、1、5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ (4点)。

96穴プレートに50mmol/L HEPES緩衝液中に各5種の基質、ヒト肝ミクロソーム、本発明化合物を上記組成で加え、補酵素であるNADPHを添加して、指標とする代謝反応を開始した。37°C、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。3000rpm、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アン (CYP2D6代謝物)、テルフェナジンアルコール体 (CYP3A4代謝物) をLC/MS/MSで定量した。

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

反応条件は以下のとおり : 基質、10 $\mu\text{mol/L}$ 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°C ; プールドヒト肝ミクロソーム、プレ反応時0.5mg/mL、反応時0.05mg/mL (10倍希釈時) ; 本発明化合物プレ反応時の濃度、1、5、10、

20 $\mu\text{mol/L}$ (4点) または 0.83、5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ (4点)。

96穴プレートにプレ反応液としてK-Pi緩衝液(pH7.4)中にプールドヒト肝ミクロソーム、本発明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 0min)、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 30min)、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3000rpm、15分間の遠心後、遠心上清中の1-水酸化ミダゾラムをLC/MS/MSで定量した。

本発明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、本発明化合物をそれぞれの濃度添加したときの残存活性(%)を算出し、濃度と阻害率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりICを算出する。Preincubation 0minのIC/Preincubation 30minのICをShifted IC値とし、Shifted ICが1.5以上であれば陽性(+)とし、Shifted ICが1.0以下であれば陰性(-)とする。

(結果)

化合物I-15: (-)

化合物II-066: (-)

[0096] 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。以下のように群を設定した。（化合物ごとに投与量は変更有）

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

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

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

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

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

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

[0097] 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。

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

化合物 I-15: 0.111 mL/min/kg , 12.3 hr

化合物 II-028: 0.102 mL/min/kg , 26.7 hr

以上の結果から、本発明化合物はクリアランスが小さく、消失半減期が長いため、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。

[0098] 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、本発明化合物が肝で代謝される程度を評価した。

ヒト肝ミクロソーム 0.5 mg タンパク質/mL を含む 0.2 mL の緩衝液 ($50 \text{ mmol/L Tris-HCl}$ pH 7.4、 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°C 、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 $100 \mu\text{L}$ に反応液 $50 \mu\text{L}$ 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、反応後の本発明化合物の残存量を 0 分反応時の化合物量を 100% として計算した。

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

[表17]

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	103	II-015	74.3	II-028	74.2	II-051	96	II-099	88.6	II-136	77.2
I-006	92.5	II-018	77.6	II-031	86	II-060	61.6	II-102	101	II-153	75.4
I-011	88	II-020	90.7	II-040	88.3	II-066	97.7	II-104	96.9	II-156	98.6
I-015	103	II-021	89.1	II-041	94.3	II-071	104	II-105	84.3	II-157	105
II-004	81.6	II-022	101	II-042	97.4	II-077	100	II-106	96.1		
II-005	80.2	II-023	82.9	II-046	88.4	II-087	105	II-108	97.2		
II-009	80.8	II-024	84.1	II-048	73.3	II-090	95.7	II-112	90		
II-013	87	II-026	87.5	II-049	83.2	II-093	97.5	II-133	101		

[0099] 試験例8 : Fluctuation Ames Test

本発明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10mL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7.70~8.00mL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、120mLのExposure培地 (ピオチン: 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3.10~3.42mLの菌液をExposure培地120~130mLに添加し試験菌液を調製した。本発明化合物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 μL とS9 mix 90 μL の混合液)を混和し、37℃にて90分間、振盪培養した。本発明化合物を曝露した菌液460 μL を、Indicator培地(ビオチン:8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、ヒスチジン:0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、グルコース:8 mg/mL 、ブロモクレゾールパープル:37.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を含むMicroF緩衝液)2300 μL に混和し、50 μL 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。

[0100] 試験例9: hERG試験

本発明化合物の心電図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で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 、 $\text{pH}=7.4$)を媒体とし、媒体及び本発明化合物を目的の濃度で溶解させた細胞外液をそれぞれ室温条件下で、7分以上細胞に

適用させる。得られた I_{Kr} から、解析ソフト (QPatch Assay software; Sophion Bioscience A/S) を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測した。さらに、媒体適用後の最大テール電流に対する本発明化合物適用後の最大テール電流を阻害率として算出し、本発明化合物の I_{Kr} への影響を評価した。

[0101] 試験例 10 : 溶解性試験

本発明化合物の溶解度は、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。

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。

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。

[0102] 試験例 11 : 粉末溶解度試験

適当な容器に本発明化合物を適量入れ、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を用いて本発明化合物を定量した。

[0103] 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、本発明化合物の変異原性を評価する。本発明化合物の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。

[0104] 試験例13 : Nav試験

本発明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-100 mVの膜電位に保持し、-10 mV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、 $pH=7.4$) を媒体とし、媒体及び本発明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化合物適用時の最大ピーク電流の比率を算出し、本発明化合物の I_{Na} への影響を評価した。

(結果)

化合物 I-2 101%

化合物 I-15 92.1%

化合物 II-31 79%

以上の結果から、明らかな電流の増大は認められず、本発明化合物は 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。

[0105] 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 μL /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 $150 \mu\text{L}$ /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 ウェルマイクロプレートに $150 \mu\text{L}$ /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。

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

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 11-31 0.73 nM

化合物 11-51 3.3 nM

[0106] 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 ($50 \mu\text{L}$ /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 $100 \mu\text{L}$ /well ずつ分注し、室温で 1 時間静置した。血清非存在用のプレートには培養液を $100 \mu\text{L}$ /well ずつ分注した。 3.0×10^5 個/well の MT-4 細胞と、 $3 \mu\text{L}$ /well の 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 $50 \mu\text{L}$ /well で必要ウェル数分の培養液に分散させ、被験試料、ヒト血清蛋白質が入った 96 ウェルマイクロプレートに $50 \mu\text{L}$ /well ずつ分注した (ヒト血清蛋白質最終濃度: 25%)。プレートミキサーで混和し、 CO_2 インキュベーターで 4 日間培養した。MTT

(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) 液を各ウェルに $30\ \mu\text{L}$ ずつ分注した。 CO_2 インキュベーターで1時間反応させた。各ウェルから細胞を吸わないように $150\ \mu\text{L}$ の上清を除去した。 $150\ \mu\text{L}$ 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 $560\ \text{nm}/690\ \text{nm}$ 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。

$PS = 4 \times (\text{ヒト血清蛋白質 } 25\% \text{ 存在下の EC } 50 / \text{ヒト血清蛋白質非存在下の EC } 50)$

(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 II-31 364

化合物 II-51 236

[0107] 製剤例

本発明の化合物は、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の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

[0108] 本発明化合物は、ウイルス、特にHIVに対してインテグラーゼ阻害活性および／または細胞増殖阻害活性を有する。よって、インテグラーゼが関与する各種疾患やウイルス感染症（例：エイズ）等の予防または治療に有用である。