

(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2011-51999

(P2011-51999A)

(43) 公開日 平成23年3月17日(2011.3.17)

| (51) Int.Cl.                 | F I                 | テーマコード (参考) |
|------------------------------|---------------------|-------------|
| <b>C07D 261/20</b> (2006.01) | C07D 261/20 C S P   | 4C056       |
| <b>C07D 493/04</b> (2006.01) | C07D 493/04 I O I C | 4C063       |
| <b>C07D 413/12</b> (2006.01) | C07D 413/12         | 4C071       |
| <b>C07D 417/12</b> (2006.01) | C07D 417/12         | 4C084       |
| <b>A61K 31/42</b> (2006.01)  | A61K 31/42          | 4C086       |

審査請求 有 請求項の数 18 O L (全 49 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-238833 (P2010-238833)  
 (22) 出願日 平成22年10月25日 (2010.10.25)  
 (62) 分割の表示 特願2004-505349 (P2004-505349)  
 の分割  
 原出願日 平成15年5月16日 (2003.5.16)  
 (31) 優先権主張番号 02076957.6  
 (32) 優先日 平成14年5月17日 (2002.5.17)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 504347371  
 テイボテク・ファーマシューチカルズ・リ  
 ミテッド  
 アイルランド・ココーク・リトルアイラン  
 ド・イーストゲイト・イーストゲイトビレ  
 ツジ  
 (74) 代理人 110000741  
 特許業務法人小田島特許事務所  
 (72) 発明者 ドミニク・ルイ・ネスト・ギスラン・シユ  
 ールロ  
 ベルギー・ビー-1440ブレヌールーシ  
 ヤトー・リュドラスカイレー13

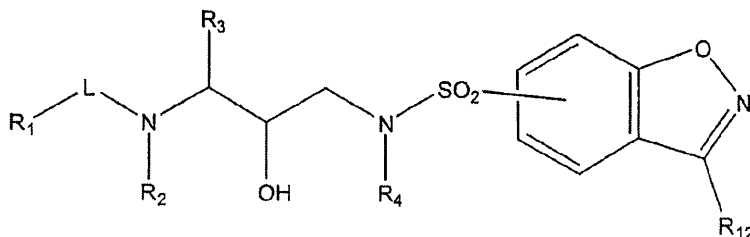
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 広域スペクトルの置換ベンズイソキサゾールスルホンアミドH I Vプロテアーゼ阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 野性型H I Vウイルスに対し活性であるのみならず、しかしそれらは既知のプロテアーゼ阻害剤に対する耐性を表す多様な変異体H I Vウイルスに対してもまた広域スペクトルの活性を示す薬剤の提供。

【解決手段】 下記式で表わされるベンズイソキサゾールスルホンアミド誘導体。



(I)

10

(式中、R<sub>1</sub> はシクロアルキル、複素環等、R<sub>2</sub> は水素、アルキル等、R<sub>3</sub> はアルキル、シクロアルキル等、R<sub>4</sub> はシクロアルキル、アルケニル等、R<sub>12</sub> は -NH<sub>2</sub> 等、L は -C(=O)- 等を表わす。)

【選択図】 なし

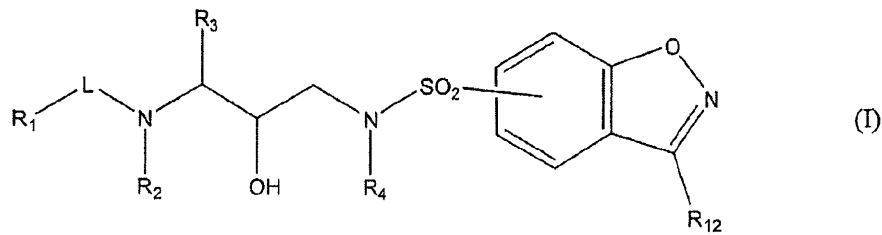
20

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式

## 【化 1】



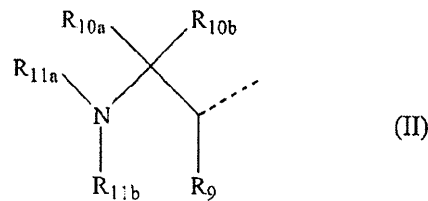
10

{ 式中

$R_1$  および  $R_8$  はそれぞれ独立に水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、アリー  
 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキ  
 ル、アリール、 $Het^1$ 、 $Het^1 C_{1-6}$  アルキル、 $Het^2$ 、 $Het^2 C_{1-6}$  アル  
 キルであり；

 $R_1$  はまた式

## 【化 2】



20

[ 式中

$R_9$ 、 $R_{10a}$  および  $R_{10b}$  はそれぞれ独立に、水素、 $C_{1-4}$  アルキルオキシカルボ  
 ニル、カルボキシル、アミノカルボニル、モノ若しくはジ ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノカル  
 ボニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、あるい  
 は場合によってはアリール、 $Het^1$ 、 $Het^2$ 、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アル  
 キルオキシカルボニル、カルボキシル、アミノカルボニル、モノ若しくはジ ( $C_{1-4}$   
 アルキル) アミノカルボニル、アミノスルホニル、 $C_{1-4}$  アルキル  $S(O)_t$ 、ヒドロ  
 キシ、シアノ、ハロゲンまたは場合によっては一若しくは二置換されているアミノ (こ  
 こで置換基はそれぞれ独立に  $C_{1-4}$  アルキル、アリール、アリール  $C_{1-4}$  アルキル、 $C$   
 $_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-4}$  アルキル、 $Het^1$ 、 $Het^2$   
 $Het^1 C_{1-4}$  アルキルおよび  $Het^2 C_{1-4}$  アルキルから選択される) で置換さ  
 れている  $C_{1-4}$  アルキルであり；ここで  $R_9$ 、 $R_{10a}$  およびそれらが結合されている  
 炭素原子はまた  $C_{3-7}$  シクロアルキル基を形成してもよく； $L$  が  $-O-C_{1-6}$  アルカ  
 ンジイル- $C(=O)$ -若しくは  $-NR_8-C_{1-6}$  アルカンジイル- $C(=O)$ -であ  
 る場合には、 $R_9$  はまたオキソであってもよく；

30

40

$R_{11a}$  は水素、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、  
 アリール、場合によっては一若しくは二置換されているアミノカルボニル、場合によっ  
 ては一若しくは二置換されているアミノ  $C_{1-4}$  アルキルカルボニルオキシ、 $C_{1-4}$  アル  
 キルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、 $Het^1$  オキシカルボニル、 $Het^2$   
 オキシカルボニル、アリールオキシカルボニル  $C_{1-4}$  アルキル、アリール  $C_{1-4}$  アル  
 キルオキシカルボニル、 $C_{1-4}$  アルキルカルボニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキルカルボ  
 ニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-4}$  アルキルオキシカルボニル、 $C_{3-7}$  シクロアル  
 キルカルボニルオキシ、カルボキシル  $C_{1-4}$  アルキルカルボニルオキシ、 $C_{1-4}$  アル

50

キルカルボニルオキシ、アリーール  $C_{1-4}$  アルキルカルボニルオキシ、アリーールカルボニルオキシ、アリーールオキシカルボニルオキシ、 $Het^1$  カルボニル、 $Het^1$  カルボニルオキシ、 $Het^1 C_{1-4}$  アルキルオキシカルボニル、 $Het^2$  カルボニルオキシ、 $Het^2 C_{1-4}$  アルキルカルボニルオキシ、 $Het^2 C_{1-4}$  アルキルオキシカルボニルオキシ、または場合によってはアリーール、アリーールオキシ、 $Het^2$ 、ハロゲン若しくはヒドロキシで置換されている  $C_{1-4}$  アルキルであり；ここで、アミノ基上の置換基はそれぞれ独立に  $C_{1-4}$  アルキル、アリーール、アリーール  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-4}$  アルキル、 $Het^1$ 、 $Het^2$ 、 $Het^1 C_{1-4}$  アルキルおよび  $Het^2 C_{1-4}$  アルキルから選択され；

$R_{11b}$  は水素、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリーール、 $Het^1$ 、 $Het^2$ 、または場合によってはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキル  $S(=O)_t$ 、アリーール、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $Het^1$ 、 $Het^2$ 、場合によっては一若しくは二置換されているアミノ（ここで、置換基はそれぞれ独立に  $C_{1-4}$  アルキル、アリーール、アリーール  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-4}$  アルキル、 $Het^1$ 、 $Het^2$ 、 $Het^1 C_{1-4}$  アルキルおよび  $Het^2 C_{1-4}$  アルキルから選択される）で置換されている  $C_{1-4}$  アルキルであり；

ここで  $R_{11b}$  は 1 個のスルホニル基を介して分子の残部に連結されていてもよく；

$t$  はそれぞれ独立に 0、1 若しくは 2 である ]

の基であってもよく；

$R_2$  は水素若しくは  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$L$  は、 $-C(=O)-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-NR_8-C(=O)-$ 、 $-O-C_{1-6}$  アルカンジイル  $-C(=O)-$ 、 $-NR_8-C_{1-6}$  アルカンジイル  $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-O-S(=O)_2-$ 、 $-NR_8-S(=O)_2$  であり、ここで  $C(=O)$  基若しくは  $S(=O)_2$  基のいずれかが  $NR_2$  部分に結合され； $C_{1-6}$  アルカンジイル部分が場合によってはヒドロキシ、アリーール、 $Het^1$  および  $Het^2$  から選択される 1 置換基で置換され；

$R_3$  は  $C_{1-6}$  アルキル、アリーール、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-4}$  アルキル若しくはアリーール  $C_{1-4}$  アルキルであり；

$R_4$  は水素、 $C_{1-4}$  アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、アミノカルボニル、モノ若しくはジ ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノカルボニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、または場合によってはアリーール、 $Het^1$ 、 $Het^2$ 、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、アミノカルボニル、モノ若しくはジ ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノカルボニル、アミノスルホニル、 $C_{1-4}$  アルキル  $S(=O)_t$ 、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲンおよび場合によっては一若しくは二置換されているアミノ（ここで置換基はそれぞれ独立に  $C_{1-4}$  アルキル、アリーール、アリーール  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $-C_{1-4}$  アルキル、 $Het^1$ 、 $Het^2$ 、 $Het^1 C_{1-4}$  アルキルおよび  $Het^2 C_{1-4}$  アルキルから選択される）からそれぞれ独立に選択される 1 個若しくはそれ以上の置換基で置換されている  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R_{12}$  は  $-NH_2$  若しくは  $-N(R_5)(-AR_6)$  であり、式中

$A$  は  $C_{1-6}$  アルカンジイル、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $C_{1-6}$  アルカンジイル  $-C(=O)-$ 、 $C_{1-6}$  アルカンジイル  $-C(=S)-$  若しくは  $C_{1-6}$  アルカンジイル  $-S(=O)_2-$  であり；ここで、それが置換されているアミノ官能基への  $A$  の結合点は  $C_{1-6}$  アルカンジイル基を含有する  $A$  の意味するところにおいて前記  $C_{1-6}$  アルカンジイル基であり；

$R_5$  は水素、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $Het^1 C_{1-6}$  アルキル、 $Het^2 C_{1-6}$  アルキル、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル（ここでアミノ基が場合によっては  $C_{1-4}$  アルキルで一若しくは二置換されていてよい）であり；

$R_6$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $Het^1$ 、 $Het^1$  オキシ、 $Het^2$ 、 $Het^2$

10

20

30

40

50

オキシ、アリール、アリーロキシ、アリーロキシ  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルオキシアリール、 $C_{1-4}$  アルキルオキシ  $Het^1$ 、 $C_{1-4}$  アルキルオキシ  $Het^2$ 、 $C_{1-4}$  アルキルオキシカルボニルアミノ、アミノ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、アミノ若しくはアミノ  $C_{1-4}$  アルキルオキシであり、かつ、Aが  $C_{1-6}$  アルカンジール以外である場合には、 $R_6$  はまた  $C_{1-6}$  アルキル、 $Het^1 C_{1-4}$  アルキル、 $Het^1$  オキシ  $C_{1-4}$  アルキル、 $Het^2 C_{1-4}$  アルキル、 $Het^2$  オキシ  $C_{1-4}$  アルキル、アリール  $C_{1-4}$  アルキル、アリーロキシ  $C_{1-4}$  アルキル若しくはアミノ  $C_{1-4}$  アルキルであってもよく；ここで各アミノ基は場合によっては  $C_{1-4}$  アルキルで一若しくは可能な場合は二置換されていてもよく；

- A -  $R_6$  はまたヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキルであってもよく；

$R_5$  および - A -  $R_6$  は、それらが結合されている窒素原子と一緒になって  $Het^1$  若しくは  $Het^2$  を形成してもまたよく；

$Het^1$  は、それぞれ独立に窒素、酸素およびイオウから選択された1個若しくはそれ以上のヘテロ原子環メンバーを含有しかつ1個若しくはそれ以上の炭素原子上で  $C_{1-6}$  アルキル、場合によっては一若しくは二置換されているアミノ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキシ、場合によっては一もしくは二置換されているアミノ、ニトロ、シアノ、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、カルボキシル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、場合によっては一若しくは二置換されているアミノカルボニル、メチルチオ、メチルスルホニル、アリールならびにそれぞれ独立に窒素、酸素若しくはイオウから選択される1個若しくはそれ以上のヘテロ原子環メンバーを含有する3ないし14個の環メンバーを有する飽和若しくは部分的に不飽和の単環、二環若しくは三環性複素環により場合によっては置換されている3ないし14個の環メンバーであり、そしてそれにより、いかなるアミノ官能基上の任意の置換基も、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ - A -、 $Het^2$  - A -、 $Het^2 C_{1-6}$  アルキル、 $Het^2 C_{1-6}$  アルキル - A -、 $Het^2$  オキシ - A -、 $Het^2$  オキシ  $C_{1-4}$  アルキル - A -、アリール - A -、アリーロキシ - A -、アリーロキシ  $C_{1-4}$  アルキル - A -、アリール  $C_{1-6}$  アルキル - A -、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニルアミノ - A -、アミノ - A -、アミノ  $C_{1-6}$  アルキルおよびアミノ  $C_{1-6}$  アルキル - A - から独立に選択され、それによりアミノ基のそれぞれは場合によっては  $C_{1-4}$  アルキルで一若しくは可能な場合は二置換されていてもよく、ここで

A は上記で定義された通りであり；  
 $Het^2$  は、それぞれ独立に窒素、酸素若しくはイオウから選択される1個若しくはそれ以上のヘテロ原子環メンバーを含有しかつ1個若しくはそれ以上の炭素原子上で  $C_{1-6}$  アルキル、場合によっては一若しくは二置換されているアミノ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、場合によっては一若しくは二置換されているアミノ、ニトロ、シアノ、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、カルボキシル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、場合によっては一若しくは二置換されているアミノカルボニル、メチルチオ、メチルスルホニル、アリール、 $Het^1$  および3ないし14個の環メンバーを有する芳香族の単環、二環若しくは三環性複素環により場合によっては置換されている3ないし14個の環メンバーを有する芳香族の単環、二環若しくは三環性複素環であり、それによりいかなるアミノ官能基上の任意の置換基も  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ - A -、 $Het^1$  - A -、 $Het^1 C_{1-6}$  アルキル、 $Het^1 C_{1-6}$  アルキル - A -、 $Het^1$  オキシ - A -、 $Het^1$  オキシ -  $C_{1-4}$  アルキル - A -、アリール - A -、アリーロキシ - A -、アリーロキシ  $C_{1-4}$  アルキル - A -、アリール  $C_{1-6}$  アルキル - A -、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニルアミノ - A -、アミノ - A -、アミノ  $C_{1-6}$  アルキルおよびアミノ  $C_{1-6}$  アルキル - A - から独立に選択され、それによりアミノ基のそれぞれは場合によっては  $C_{1-4}$  アルキルで一若しくは可能な場合は二置換されてもよく、ここでAは上記で定義された通りである } を有する化合物、そのN-オキシド、塩、立体異性体またはラセミ混合物。

10

20

30

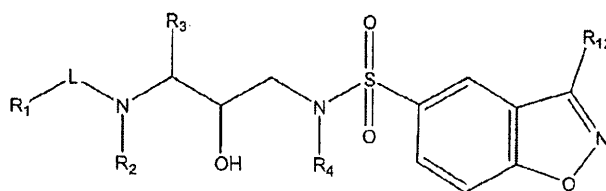
40

50

## 【請求項 2】

式 (I) の化合物が以下の構造

## 【化 3】



10

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

$R_1$  がアリーール  $C_{1-6}$  アルキル、アリーール、 $Het^1$ 、 $Het^1 C_{1-6}$  アルキル、 $Het^2$ 、 $Het^2 C_{1-6}$  アルキルである、請求項 1 若しくは 2 の記載の化合物。

## 【請求項 4】

$R_1$  がアリーール、 $Het^1$ 、 $Het^2$ 、 $Het^2 C_{1-6}$  アルキルである、請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 5】

$R_1$  が、(i) その 1 若しくは 2 個が酸素原子である 5 ないし 8 個の環メンバーを有する飽和の単環若しくは二環性複素環、(ii) 場合によっては  $C_{1-6}$  アルキル、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、モノ若しくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、アミノ、モノ若しくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキルから独立に選択される 1 個若しくはそれ以上の置換基で置換されているフェニル環、(iii) それぞれ独立に窒素、酸素若しくはイオウから選択される 1 若しくは 2 個のヘテロ原子環メンバーを含有しかつ場合によっては  $C_{1-6}$  アルキル、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、モノ若しくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、アミノ、モノ若しくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノにより 1 個若しくはそれ以上の炭素原子上で置換されている、5 ないし 6 個の環メンバーを有する芳香族単環性複素環、(iv)  $C_{1-6}$  アルキル基を介して変動可能な  $L$  に連結されている (iii) で定義されるものの芳香族単環性複素環である、請求項 1 ないし 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

30

## 【請求項 6】

$L$  が、それが結合されている窒素原子と一緒に  $-O-C(=O)-NH-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、 $-O-C_{1-6}$  アルカンジイル  $-C(=O)-NH-$ 、 $-NR^8-C_{1-6}$  アルカンジイル  $-C(=O)-NH-$  を形成する、請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 7】

$L$  が  $-O-C_{1-6}$  アルカンジイル  $-C(=O)-$  である、請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 8】

$R^2$  が水素である、請求項 1 ないし 7 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

## 【請求項 9】

$R^3$  がアリーール  $C_{1-4}$  アルキルである、請求項 1 ないし 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 10】

$R^4$  が  $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、若しくは場合によっては  $C_{3-7}$  シクロアルキルで置換されている  $C_{1-6}$  アルキルである、請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 11】

$R^{1,2}$  の定義における  $-N(R^5)(A-R^6)$  が、 $R^5$  が水素若しくは  $C_{1-6}$  アルキルであり、 $A$  が  $C_{1-6}$  アルカンジイルでありかつ  $R^6$  が水素若しくは  $Het^1$  である

50

か、または、 $R^5$  および  $A-R^6$  が、それらが結合されている窒素原子と一緒になって  $Het^1$  を形成する、請求項 1 ないし 10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 12】

$R^{12}$  が  $NH_2$  である、請求項 1 ないし 11 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 13】

$R_1$  が水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、アリール  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキル、アリール、 $Het^1$ 、 $Het^1 C_{1-6}$  アルキル、 $Het^2$ 、 $Het^2 C_{1-6}$  アルキルであり；ここで  $Het^1$  が、それぞれ独立に窒素、酸素若しくはイオウから選択された 1 個若しくはそれ以上のヘテロ原子環メンバーを含有しかつ 1 個若しくはそれ以上の炭素原子上で場合によっては置換されている、5 若しくは 6 個の環メンバーを有する飽和若しくは部分的に不飽和の単環性複素環である、請求項 1 ないし 12 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【請求項 14】

化合物が

{ 3 - [ ( 3 - アミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - イソブチル - アミノ ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - カルバミン酸ヘキサヒドロ - フロ [ 2 , 3 - b ] フラン - 3 - イルエステル；

3 - アミノ - N - { 3 - [ ( 3 - アミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - イソブチル - アミノ ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - 2 - メチル - ベンズアミド；

20

N - { 3 - [ ( 3 - アミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - イソブチル - アミノ ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - 2 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - アセトアミド；

{ 3 - [ ( 3 - アミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - イソブチル - アミノ ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - カルバミン酸テトラヒドロ - フラン - 3 - イルエステル；

5 - メチル - イソキサゾール - 4 - カルボン酸 { 3 - [ ( 3 - アミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - イソブチル - アミノ ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - アミド；

{ 3 - [ ( 3 - アミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - イソブチル - アミノ ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - カルバミン酸チアゾール - 5 - イルメチルエステル；

30

N - { 3 - [ ( 3 - アミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 6 - スルホニル ) - イソブチル - アミノ ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - 2 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェニルアミノ ) - アセトアミド；

{ 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - [ イソブチル - ( 3 - メチルアミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - アミノ ] - プロピル } - カルバミン酸ヘキサヒドロ - フロ [ 2 , 3 - b ] フラン - 3 - イルエステル；

{ 1 - ベンジル - 3 - [ ( 3 - ジメチルアミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - イソブチル - アミノ ] - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - カルバミン酸ヘキサヒドロ - フロ [ 2 , 3 - b ] フラン - 3 - イルエステル；

40

{ 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - [ イソブチル - ( 3 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - アミノ ] - プロピル } - カルバミン酸ヘキサヒドロ - フロ [ 2 , 3 - b ] フラン - 3 - イルエステル；

( 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - { イソブチル - [ 3 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ] - アミノ } - プロピル ) - カルバミン酸ヘキサヒドロ - フロ [ 2 , 3 - b ] フラン - 3 - イルエステル；

それらの N - オキシド、塩若しくは立体異性体である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

50

有効量の請求項 1 ないし 1 4 のいずれか 1 つに記載の最低 1 種の化合物および製薬学的に耐えられる賦形剤を含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 1 6】

( a ) 請求項 1 ないし 1 4 のいずれか 1 つに記載の最低 1 種の化合物、および ( b ) 別の抗レトロウイルス化合物を含んでなる組合せ物。

【請求項 1 7】

請求項 1 ないし 1 4 のいずれか 1 つに記載の化合物を含んでなる医薬組成物。

【請求項 1 8】

H I V 感染を治療するための医薬の製造における請求項 1 ないし 1 4 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、置換ベンズイソキサゾールスルホンアミド類、アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤、とりわけ広域スペクトルの H I V プロテアーゼ阻害剤としてのそれらの使用、それらの製造方法、ならびにそれらを含んでなる製薬学的組成物および診断キットに関する。本発明はまた、別の抗レトロウイルス薬との本置換ベンズイソキサゾールスルホンアミド類の組合せ ( c o m b i n a t i o n ) にも関する。それはさらに、参照化合物若しくは試薬としてのアッセイでのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

後天的免疫不全症候群 ( A I D S ) を引き起こすウイルスは、Tリンパ球ウイルス I I I ( H T L V - I I I ) 若しくはリンパ節症関連ウイルス ( L A V ) 若しくは A I D S 関連ウイルス ( A R V ) 若しくはヒト免疫不全ウイルス ( H I V ) を包含する多様な名称により知られる。現在まで、2種の別個のファミリーすなわち H I V - 1 および H I V - 2 が同定されている。下で、H I V はこれらのウイルスを包括的に示すのに使用する。

【0003】

レトロウイルスの生活環において決定的に重要な経路の一つは、アスパラギン酸プロテアーゼによるポリタンパク質前駆体のプロセッシングである。例えば、H I V ウイルスでは g a g - p o l タンパク質が H I V プロテアーゼによりプロセッシングされる。アスパラギン酸プロテアーゼによる前駆体ポリタンパク質の正しいプロセッシングが感染性ビリオンの集成に必要とされ、従ってアスパラギン酸プロテアーゼを抗ウイルス療法の魅力的な標的としている。とりわけ、H I V の治療のため、H I V プロテアーゼは魅力的な標的である。

【0004】

H I V プロテアーゼ阻害剤 ( P I ) は、一般的には、例えばヌクレオシド逆転写酵素阻害剤 ( N R T I ) 、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤 ( N N R T I ) 、ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤 ( N t R T I ) 若しくは他のプロテアーゼ阻害剤のような他の抗 H I V 化合物とともに A I D S 患者に投与される。これらの抗レトロウイルス薬は非常に有用であるという事実にもかかわらず、それらは共通の限界を有する。すなわち、H I V ウイルス中の標的とされる酵素は、既知の薬物がこれらの変異体 H I V ウイルスに対しより少なく効果的に若しくは無効にさえなるような方法で突然変異することが可能である。あるいは、言い換えれば、H I V ウイルスは、利用可能な薬物に対し高まる耐性を創製する。

【0005】

阻害剤に対するレトロウイルス、およびとりわけ H I V ウイルスの耐性は治療の失敗の主要原因である。例えば、抗 H I V 併用療法を受領している患者の半分は、主として、使用されている 1 種若しくはそれ以上の薬物に対するウイルスの耐性のために治療に完全に応答しない。さらに、耐性ウイルスが新たに感染した個体に持ち越されてこれらの薬物投与を受けたことのない患者に対するひどく制限された治療の選択肢をもたらし示されている。従って、レトロウイルス治療、より具体的には A I D S 治療のための新たな化

10

20

30

40

50

合物に対する当該技術分野における必要性が存在する。当該技術分野における必要性は、野性型 HIV ウイルスのみならずしかしまたますますより一般的となりつつある耐性 HIV ウイルスに対しても活性である化合物に対してとりわけ深刻である。

【0006】

併用療法レジメンでしばしば投与される既知の抗レトロウイルス薬は、結局は、上述されたように耐性を生じさせるであろう。これは、しばしば、前記抗レトロウイルス薬が変異した HIV ウイルスに対する有効性を取り戻すために有効成分の血漿濃度を高めることを医師に強いるかもしれない。その結果は薬剤負荷 (pill burden) の高度に望ましくない増大である。血漿濃度を高めることはまた、処方された治療のノンコンプライアンスの増大された危険にも至るかもしれない。従って、広範な HIV 変異体に対する活性を示す化合物を有することが有利であるのみならず、広範な変異体 HIV 株にわたって、変異体 HIV ウイルスに対する活性と野性型 HIV ウイルスに対する活性との間の比 (耐性倍数 (fold resistance) すなわち FR ともまた定義される) の変動がほとんど若しくは全く存在しないこともまた興味深い。そのようなものとして、患者は、変異体 HIV ウイルスが該有効成分に対し感受性であろう機会が増大されるであろうため、同一の併用治療レジメンにより長期間留まるかもしれない。

10

【0007】

野性型および広範な変異体に対する高い効力を伴う化合物を見出すこともまた、治療濃度が最小限に保たれる場合に薬剤負荷を低下させ得るため、有利である。この薬剤負荷を低下させる一方法は、十分な生物学的利用率、すなわち服用されるべき日用量および結果として薬剤の数もまた最小限にし得るような好都合な薬物動態および代謝プロファイルをもつ抗 HIV 化合物を見出すことである。

20

【0008】

良好な抗 HIV 化合物の別の特徴は、該阻害剤の血漿タンパク質結合がその効力に対し最小限の影響を有するか若しくは有しさえしないことである。

【0009】

従って、HIV ウイルスの広範な変異体と闘うことが可能であるプロテアーゼ阻害剤に対する高い医学的必要性が存在する。他の興味深い特徴は、耐性倍数のほんのわずかな変動、十分な生物学的利用率、および血漿タンパク質結合による該化合物の効力に対するほとんど若しくは全くない影響を包含する。

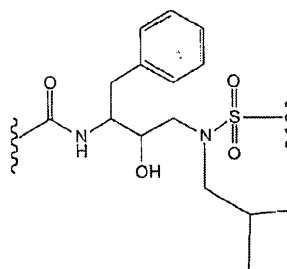
30

【0010】

現在まで数種のプロテアーゼ阻害剤が市販されているか若しくは開発中である。1つの特定のコア構造 (下に描かれる) は、特許文献 1、特許文献 2、特許文献 3、特許文献 4、特許文献 5、特許文献 6 および特許文献 7 のような多数の参考文献で開示されている。その中に開示される化合物はレトロウイルスプロテアーゼ阻害剤として記述されている。

【0011】

【化 1】



40

【0012】

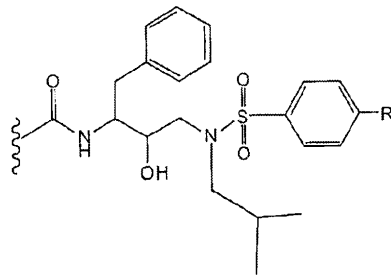
特許文献 8 は、多剤耐性レトロウイルスのプロテアーゼを阻害することが可能な 4 - 置換フェニルスルホンアミド類を開示する。

【0013】

50



## 【化2】



10

## 【0014】

本発明の置換ベンズイソキサゾールスルホンアミド類は好都合な薬理学的プロファイルを有することが見出されている。それらは野性型HIVウイルスに対し活性であるのみならず、しかしそれらは既知のプロテアーゼ阻害剤に対する耐性を表す多様な変異体HIVウイルスに対してもまた広域スペクトルの活性を示す。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0015】

【特許文献1】第WO 95/06030号明細書

20

【特許文献2】第WO 96/22287号明細書

【特許文献3】第WO 96/28418号明細書

【特許文献4】第WO 96/28463号明細書

【特許文献5】第WO 96/28464号明細書

【特許文献6】第WO 96/28465号明細書

【特許文献7】第WO 97/18205号明細書

【特許文献8】第WO 99/67254号明細書

## 【発明の概要】

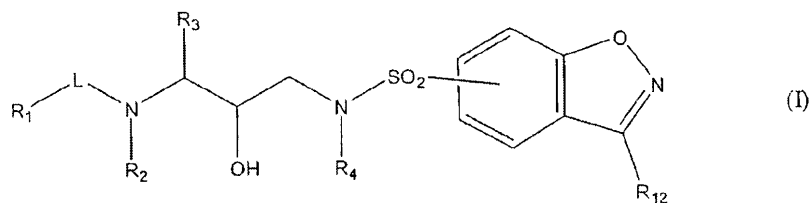
## 【0016】

本発明は、式

30

## 【0017】

## 【化3】



(I)

40

## 【0018】

を有する置換ベンズイソキサゾールプロテアーゼ阻害剤、それらのN-オキシド、塩、立体異性体、ラセミ混合物、プロドラッグ、エステルおよび代謝物、とりわけそれらのN-オキシド、塩および立体異性体に関し、式中

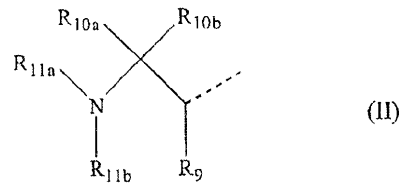
$R_1$  および  $R_8$  はそれぞれ独立に水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、アリール  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキル、アリール、 $Het^1$ 、 $Het^1 C_{1-6}$  アルキル、 $Het^2$ 、 $Het^2 C_{1-6}$  アルキルであり；

$R_1$  はまた式

50

【 0 0 1 9 】

【 化 4 】



10

【 0 0 2 0 】

[ 式 中 ]

R<sub>9</sub>、R<sub>10a</sub> および R<sub>10b</sub> はそれぞれ独立に水素、C<sub>1-4</sub> アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、アミノカルボニル、モノ若しくはジ(C<sub>1-4</sub> アルキル)アミノカルボニル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、あるいはアリール、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、C<sub>1-4</sub> アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、アミノカルボニル、モノ若しくはジ(C<sub>1-4</sub> アルキル)アミノカルボニル、アミノスルホニル、C<sub>1-4</sub> アルキルS(O)<sub>t</sub>、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、または場合によっては一若しくは二置換されているアミノ(ここで置換基はそれぞれ独立にC<sub>1-4</sub> アルキル、アリール、アリールC<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキルC<sub>1-4</sub> アルキル、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>、Het<sup>1</sup>C<sub>1-4</sub> アルキルおよびHet<sup>2</sup>C<sub>1-4</sub> アルキルから選択される)で場合によっては置換されているC<sub>1-4</sub> アルキルであり; それによりR<sub>9</sub>、R<sub>10a</sub> およびそれらが結合されている炭素原子はまたC<sub>3-7</sub> シクロアルキル基を形成してもよく; Lが-O-C<sub>1-6</sub> アルカンジイル-C(=O)-若しくは-NR<sub>8</sub>-C<sub>1-6</sub> アルカンジイル-C(=O)-である場合には、R<sub>9</sub> はまたオキソであってもよく;

20

R<sub>11a</sub> は水素、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、アリール、場合によっては一若しくは二置換されているアミノカルボニル、場合によっては一若しくは二置換されているアミノC<sub>1-4</sub> アルキルカルボニルオキシ、C<sub>1-4</sub> アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、Het<sup>1</sup> オキシカルボニル、Het<sup>2</sup> オキシカルボニル、アリールオキシカルボニルC<sub>1-4</sub> アルキル、アリールC<sub>1-4</sub> アルキルオキシカルボニル、C<sub>1-4</sub> アルキルカルボニル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキルカルボニル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキルカルボニルオキシ、カルボキシルC<sub>1-4</sub> アルキルカルボニルオキシ、C<sub>1-4</sub> アルキルカルボニルオキシ、アリールC<sub>1-4</sub> アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、Het<sup>1</sup> カルボニル、Het<sup>1</sup> カルボニルオキシ、Het<sup>1</sup>C<sub>1-4</sub> アルキルオキシカルボニル、Het<sup>2</sup> カルボニルオキシ、Het<sup>2</sup>C<sub>1-4</sub> アルキルカルボニルオキシ、Het<sup>2</sup>C<sub>1-4</sub> アルキルオキシカルボニルオキシ、またはアリール、アリールオキシ、Het<sup>2</sup>、ハロゲン若しくはヒドロキシで場合によっては置換されているC<sub>1-4</sub> アルキルであり; ここで、アミノ基上の置換基はそれぞれ独立にC<sub>1-4</sub> アルキル、アリール、アリールC<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキルC<sub>1-4</sub> アルキル、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>、Het<sup>1</sup>C<sub>1-4</sub> アルキルおよびHet<sup>2</sup>C<sub>1-4</sub> アルキルから選択され;

30

40

R<sub>11b</sub> は水素、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、アリール、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>、またはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub> アルキルS(=O)<sub>t</sub>、アリール、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>、場合によっては一若しくは二置換されているアミノ(ここで、置換基はそれぞれ独立にC<sub>1-4</sub> アルキル、アリール、アリールC<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキルC<sub>1-4</sub> アルキル、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>、Het<sup>1</sup>C<sub>1-4</sub> アルキルおよびHet<sup>2</sup>C<sub>1-4</sub> アルキルから選択される)で場合によっては置換されているC<sub>1-4</sub> アルキルであり

50

;

それにより  $R_{11b}$  は 1 個のスルホニル基を介して分子の残部に連結されていてもよく；  
 $t$  はそれぞれ独立に 0、1 若しくは 2 である]

の基であってもよく；

$R_2$  は水素若しくは  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$L$  は、 $-C(=O)-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-NR_8-C(=O)-$ 、 $-O-C_{1-6}$   
 アルカンジイル- $C(=O)-$ 、 $-NR_8-C_{1-6}$  アルカンジイル- $C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-O-S(=O)_2-$ 、 $-NR_8-S(=O)_2$  であり、それにより  $C$   
 $(=O)$  基若しくは  $S(=O)_2$  基のいずれかが  $NR_2$  部分に結合され；それにより  $C_{1-6}$   
 アルカンジイル部分は、ヒドロキシ、アリール、 $Het^1$  および  $Het^2$  から選択され  
 る 1 置換基で場合によっては置換され；

$R_3$  は  $C_{1-6}$  アルキル、アリール、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  
 $C_{1-4}$  アルキル若しくはアリール  $C_{1-4}$  アルキルであり；

$R_4$  は、水素、 $C_{1-4}$  アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、アミノカルボニル、  
 モノ若しくはジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノカルボニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$   
 アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、またはアリール、 $Het^1$ 、 $Het^2$ 、 $C_{3-7}$   
 シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、アミノカルボニル  
 、モノ若しくはジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノカルボニル、アミノスルホニル、 $C_{1-4}$   
 アルキル  $S(=O)_t$ 、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲンおよび場合によっては一若しくは  
 二置換されているアミノ(ここで置換基はそれぞれ独立に  $C_{1-4}$  アルキル、アリール、  
 アリール  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル- $C_{1-4}$   
 アルキル、 $Het^1$ 、 $Het^2$ 、 $Het^1 C_{1-4}$  アルキルおよび  $Het^2 C_{1-4}$  アル  
 キルから選択される)からそれぞれ独立に選択される 1 個若しくはそれ以上の置換基で  
 場合によっては置換されている  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R_{12}$  は  $-NH_2$  若しくは  $-N(R_5)(A-R_6)$  であり、式中

$A$  は  $C_{1-6}$  アルカンジイル、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $C$   
 $_{1-6}$  アルカンジイル- $C(=O)-$ 、 $C_{1-6}$  アルカンジイル- $C(=S)-$  若しくは  
 $C_{1-6}$  アルカンジイル- $S(=O)_2-$  であり；それにより、それが置換されているア  
 ミノ官能基(amino function)への  $A$  の結合点は、 $C_{1-6}$  アルカンジイ  
 ル基を含有する  $A$  の意味するところにおいて前記  $C_{1-6}$  アルカンジイル基であり；

$R_5$  は水素、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $Het^1 C_{1-6}$  アルキル、 $Het^2 C_{1-6}$   
 $C_{1-6}$  アルキル、アミノ  $C_{1-6}$  アルキルであり、それによりアミノ基は場合によっては  $C$   
 $_{1-4}$  アルキルで一若しくは二置換されていてもよく；

$R_6$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $Het^1$ 、 $Het^1$  オキシ、 $Het^2$ 、 $Het^2$   
 オキシ、アリール、アリールオキシ、アリールオキシ  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキ  
 ルオキシアリール、 $C_{1-4}$  アルキルオキシ  $Het^1$ 、 $C_{1-4}$  アルキルオキシ  $Het^2$   
 、 $C_{1-4}$  アルキルオキシカルボニルアミノ、アミノ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、アミノ若  
 しくはアミノ  $C_{1-4}$  アルキルオキシであり、かつ、 $A$  が  $C_{1-6}$  アルカンジイル以外で  
 ある場合には、 $R_6$  はまた  $C_{1-6}$  アルキル、 $Het^1 C_{1-4}$  アルキル、 $Het^1$  オキ  
 シ  $C_{1-4}$  アルキル、 $Het^2 C_{1-4}$  アルキル、 $Het^2$  オキシ  $C_{1-4}$  アルキル、ア  
 リール  $C_{1-4}$  アルキル、アリールオキシ  $C_{1-4}$  アルキル若しくはアミノ  $C_{1-4}$  アル  
 キルであってもよく；それにより各アミノ基は場合によっては  $C_{1-4}$  アルキルで一若し  
 くは可能な場合は二置換されていてもよく；

$-A-R_6$  はまたヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキルであってもよく；

$R_5$  および  $-A-R_6$  は、それらが結合される窒素原子と一緒になって  $Het^1$  若しくは  
 $Het^2$  を形成してもまたよい。

【発明を実施するための形態】

【0021】

[発明の詳細な記述]

本化合物中に存在する塩基窒素は、例えば低級アルキルハロゲン化物、ジアルキル硫酸

10

20

30

40

50

塩、長鎖ハロゲン化物およびアラルキルハロゲン化物を包含する当業者に既知のいずれかの作用物質で四級化され得る。

【0022】

式(I)の化合物の定義において「置換される」という用語が使用される場合はいつでも、「置換される」を使用する表現において示される原子上の1個若しくはそれ以上の水素が示される基からの一選択で置換されることを示すことを意味しているが、但し、該示される原子の通常の原子価が超えられず、かつ、該置換が、化学的に安定な化合物、すなわち反応混合物からの有用な程度の純度までの単離および治療薬への処方を生き残るのに十分に強固である化合物をもたらす。示される基上の置換基の数が指定されることもまた存在するかもしれない。例えば、一若しくは二置換は1個若しくは2個の置換基を意味する。

10

【0023】

本明細書で使用されるところの、基若しくは基の一部としての「ハロ」若しくは「ハロゲン」という用語はフルオロ、クロロ、プロモ若しくはヨードに対し包括的なものである。

【0024】

基若しくは基の一部としての「C<sub>1-4</sub>アルキル」という用語は、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチルおよび2-メチル-プロピルなどのような1から4個までの炭素原子を有する直鎖状および分枝状鎖の飽和炭化水素基を定義する。

20

【0025】

基若しくは基の一部としての「C<sub>1-6</sub>アルキル」という用語は、C<sub>1-4</sub>アルキルについて定義された基およびペンチル、ヘキシル、2-メチルブチル、3-メチルペンチルなどのような1から6個までの炭素原子を有する直鎖状および分枝状鎖の飽和炭化水素基を定義する。

【0026】

基若しくは基の一部としての「C<sub>1-6</sub>アルカンジイル」という用語は、例えばメチレン、エタン-1,2-ジイル、プロパン-1,3-ジイル、プロパン-1,2-ジイル、ブタン-1,4-ジイル、ペンタン-1,5-ジイル、ヘキサン-1,6-ジイル、2-メチルブタン-1,4-ジイル、3-メチルペンタン-1,5-ジイルなどのような1から6個までの炭素原子を有する二価の直鎖状および分枝状鎖の飽和炭化水素基を定義する。

30

【0027】

基若しくは基の一部としての「C<sub>2-6</sub>アルケニル」という用語は、例えばエテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニルなどのような最低1個の二重結合を含有する2から6個までの炭素原子を有する直鎖状および分枝状鎖の炭化水素基を定義する。

【0028】

基若しくは基の一部としての「C<sub>2-6</sub>アルキニル」という用語は、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどのような最低1個の三重結合を含有する2から6個までの炭素原子を有する直鎖状および分枝状鎖の炭化水素基を定義する。

40

【0029】

基若しくは基の一部としての「C<sub>3-7</sub>シクロアルキル」という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル若しくはシクロヘブチルに対する包括的なものである。

【0030】

基若しくは基の一部としての「アリアル」という用語は、C<sub>1-6</sub>アルキル、場合によっては一若しくは二置換されているアミノC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、場合によっては一若しくは二置換されているアミノ、ニトロ、シアノ、ポリハロC<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、カルボキシル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、Het<sup>1</sup>、場合によっては一若しくは二置換されているアミノカルボニル、メチルチオ、メチルスルホニル、ならびに、C<sub>1</sub>

50

. 6 アルキル、場合によっては一若しくは二置換されているアミノ C<sub>1-6</sub> アルキル、 C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、場合によっては一若しくは二置換されているアミノ、ニトロ、シアノ、ポリハロ C<sub>1-6</sub> アルキル、カルボキシル、 C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル、 C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、 Het<sup>1</sup>、場合によっては一若しくは二置換されているアミノカルボニル、メチルチオおよびメチルスルホニルからそれぞれ独立に選択された 1 個若しくはそれ以上の置換基で場合によっては置換されるフェニルから独立に選択された 1 個若しくはそれ以上の置換基で双方が場合によっては置換されてよいフェニルおよびナフチルを包含することを意味しており；それにより、いかなるアミノ官能基上の任意の置換基も、 C<sub>1-6</sub> アルキル、 C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ - A -、 Het<sup>1</sup> - A -、 Het<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub> アルキル、 Het<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub> アルキル - A -、 Het<sup>1</sup> オキシ - A -、 Het<sup>1</sup> オキシ C<sub>1-4</sub> アルキル - A -、フェニル - A -、フェニル - オキシ - A -、フェニルオキシ C<sub>1-4</sub> アルキル - A -、フェニル C<sub>1-6</sub> アルキル - A -、 C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニルアミノ - A -、アミノ - A -、アミノ C<sub>1-6</sub> アルキルおよびアミノ C<sub>1-6</sub> アルキル - A - から独立に選択され、それによりアミノ基のそれぞれは場合によっては C<sub>1-4</sub> アルキルで一若しくは可能な場合は二置換されていてもよい。

10

20

30

40

50

#### 【0031】

基若しくは基の一部としての「ポリハロ C<sub>1-6</sub> アルキル」という用語は、1 個若しくはそれ以上のハロゲン原子、好ましくはクロロ若しくはフルオロ原子、より好ましくはフルオロ原子で置換されている C<sub>1-6</sub> アルキルと定義される。好ましいポリハロ C<sub>1-6</sub> アルキル基は例えばトリフルオロメチルおよびジフルオロメチルを包含する。

#### 【0032】

基若しくは基の一部としての「Het<sup>1</sup>」という用語は、それぞれ独立に窒素、酸素およびイオウから選択された 1 個若しくはそれ以上のヘテロ原子環メンバーを含有しかつ 1 個若しくはそれ以上の炭素原子上で C<sub>1-6</sub> アルキル、場合によっては一若しくは二置換されているアミノ C<sub>1-6</sub> アルキル、 C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキシ、場合によっては一若しくは二置換されているアミノ、ニトロ、シアノ、ポリハロ C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシ C<sub>1-6</sub> アルキル、カルボキシル、 C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル、 C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、場合によっては一若しくは二置換されているアミノカルボニル、メチルチオ、メチルスルホニル、アリールならびにそれぞれ独立に窒素、酸素若しくはイオウから選択される 1 個若しくはそれ以上のヘテロ原子環メンバーを含有する 3 ないし 14 個の環メンバーを有する飽和若しくは部分的に不飽和の単環、二環若しくは三環性複素環により場合によっては置換されている 3 ないし 14 個の環メンバー、好ましくは 5 ないし 10 個の環メンバーおよびより好ましくは 5 ないし 8 個の環メンバーを有する飽和若しくは部分的に不飽和の単環、二環若しくは三環性複素環と定義され、そしてそれにより、いかなるアミノ官能基上の任意の置換基も、 C<sub>1-6</sub> アルキル、 C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ - A -、 Het<sup>2</sup> - A -、 Het<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub> アルキル、 Het<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub> アルキル - A -、 Het<sup>2</sup> オキシ - A -、 Het<sup>2</sup> オキシ C<sub>1-4</sub> アルキル - A -、アリール - A -、アリールオキシ - A -、アリールオキシ C<sub>1-4</sub> アルキル - A -、アリール C<sub>1-6</sub> アルキル - A -、 C<sub>1-6</sub> アルキルオキシカルボニルアミノ - A -、アミノ - A -、アミノ C<sub>1-6</sub> アルキルおよびアミノ C<sub>1-6</sub> アルキル - A - から独立に選択され、それによりアミノ基のそれぞれは場合によっては C<sub>1-4</sub> アルキルで一若しくは可能な場合は二置換されていてもよい。 Het<sup>1</sup> の定義内の置換基の好ましい一覧は、 C<sub>1-6</sub> アルキル、場合によっては一若しくは二置換されているアミノ C<sub>1-6</sub> アルキル、 C<sub>1-6</sub> アルキルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキシ、場合によっては一若しくは二置換されているアミノ、ニトロ、シアノ、ポリハロ C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシ C<sub>1-6</sub> アルキル、カルボキシル、 C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル、 C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、場合によっては一若しくは二置換されているアミノカルボニル、メチルチオ、メチルスルホニル、フェニル、およびそれぞれ独立に窒素、酸素若しくはイオウから選択される 1 個若しくはそれ以上のヘテロ原子環メンバーを含有する 3 ないし 14 個の環メンバーを有する飽和若しくは部分的に不飽和の単環、二環若しくは三環性複素環であり、かつ、それによりいかな

るアミノ官能基上の任意の置換基も  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ - A -、フェニル - A -、フェニルオキシ - A -、フェニルオキシ  $C_{1-4}$  アルキル - A -、フェニル  $C_{1-6}$  アルキル - A -、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニルアミノ - A -、アミノ - A -、アミノ  $C_{1-6}$  アルキルおよびアミノ  $C_{1-6}$  アルキル - A - から独立に選択され、それによりアミノ基のそれぞれは場合によっては  $C_{1-4}$  アルキルで一若しくは可能な場合は二置換されているもよい。

#### 【0033】

基若しくは基の一部としての「Het<sup>2</sup>」という用語は、それぞれ独立に窒素、酸素若しくはイオウから選択される1個若しくはそれ以上のヘテロ原子環メンバーを含有しかつ1個若しくはそれ以上の炭素原子上で  $C_{1-6}$  アルキル、場合によっては一若しくは二置換されているアミノ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、場合によっては一若しくは二置換されているアミノ、ニトロ、シアノ、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、カルボキシル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、場合によっては一若しくは二置換されているアミノカルボニル、メチルチオ、メチルスルホニル、アリール、Het<sup>1</sup> および3ないし14個の環メンバーを有する芳香族の単環、二環若しくは三環性複素環により場合によっては置換されている3ないし14個の環メンバー、好ましくは5ないし10個の環メンバー、およびより好ましくは5ないし6個の環メンバーを有する芳香族の単環、二環若しくは三環性複素環と定義され；それによりいかなるアミノ官能基上の任意の置換基も  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ - A -、Het<sup>1</sup> - A -、Het<sup>1</sup>  $C_{1-6}$  アルキル、Het<sup>1</sup>  $C_{1-6}$  アルキル - A -、Het<sup>1</sup> オキシ - A -、Het<sup>1</sup> オキシ -  $C_{1-4}$  アルキル - A -、アリール - A -、アリールオキシ - A -、アリールオキシ  $C_{1-4}$  アルキル - A -、アリール  $C_{1-6}$  アルキル - A -、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニルアミノ - A -、アミノ - A -、アミノ  $C_{1-6}$  アルキルおよびアミノ  $C_{1-6}$  アルキル - A - から独立に選択され、それによりアミノ基のそれぞれは場合によっては  $C_{1-4}$  アルキルで一若しくは可能な場合は二置換されてもよい。Het<sup>2</sup> の定義内の置換基の好ましい一覧は、 $C_{1-6}$  アルキル、場合によっては一若しくは二置換されているアミノ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、場合によっては一若しくは二置換されているアミノ、ニトロ、シアノ、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、カルボキシル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、場合によつては一若しくは二置換されているアミノカルボニル、メチルチオ、メチルスルホニル、アリール、Het<sup>1</sup>、および3ないし14個の環メンバーを有する芳香族の単環、二環若しくは三環性複素環であり；それにより、いかなるアミノ官能基上の任意の置換基も、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ - A -、フェニル - A -、フェニルオキシ - A -、フェニルオキシ  $C_{1-4}$  アルキル - A -、フェニル  $C_{1-6}$  アルキル - A -、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニルアミノ - A -、アミノ - A -、アミノ  $C_{1-6}$  アルキルおよびアミノ  $C_{1-6}$  アルキル - A - から独立に選択され、それによりアミノ基のそれぞれは場合によっては  $C_{1-4}$  アルキルで一若しくは可能な場合は二置換されているもよい。

#### 【0034】

本明細書で使用されるところの(=O)という用語は、それが結合されている炭素原子とカルボニル部分を形成する。(=O)という用語は、それが結合されているイオウ原子とスルホキッドを形成する。(=O)<sub>2</sub>という用語は、それが結合されているイオウ原子とスルホニルを形成する。

#### 【0035】

本明細書で使用されるところの(=S)という用語は、それが結合されている炭素原子とチオカルボニル部分を形成する。

#### 【0036】

上で使用されるところの「1個若しくはそれ以上」という用語は、適切な場合は、1置換基、好ましくは1、2若しくは3個により置換されるべき全部の利用可能なH原子の可能性を包含する。

10

20

30

40

50

## 【0037】

いかなる変動可能なもの (variable) (例えばハロゲン若しくはC<sub>1-4</sub>アルキル)も、いかなる構成要素中でも1回以上存在し、各定義は独立である。

## 【0038】

本文を通じて使用されるところの「プロドラッグ」という用語は、誘導体の生じる *in vivo* 生体内変換生成物が式 (I) の化合物で定義されるところの有効成分であるような、エステル、アミドおよびホスフェートのような薬理的に許容できる誘導体を意味している。プロドラッグを一般的に記述している Goodman と Gilman による参考文献 (The Pharmacological Basis of Therapeutics、第8版、McGraw-Hill, Int., 1992年編、「Biotransformation of Drugs」、p 13-15) がこれにより組み込まれる。本発明の化合物のプロドラッグは、修飾が慣例の操作若しくは *in vivo* のいずれかで親化合物に切断されるような方法で化合物中に存在する官能基を修飾することにより製造する。プロドラッグは、ヒドロキシ基、例えば非対称炭素原子上のヒドロキシ基、若しくはアミノ基が、患者に該プロドラッグが投与される場合に切断してそれぞれ遊離のヒドロキシル若しくは遊離のアミノを形成するいかなる基にも結合される、本発明の化合物を包含する。

10

## 【0039】

プロドラッグの典型的な例は、例えば第WO 99/33795号、同第WO 99/33815号、同第WO 99/33793号および同第WO 99/33792号明細書 (全部は引用することにより本明細書に組み込まれる) に記述されている。

20

## 【0040】

プロドラッグは優れた水溶解製、増大された生物学的利用率を特徴とし、かつ、*in vivo* で活性の阻害剤に容易に代謝される。

## 【0041】

治療的使用のための式 (I) の化合物の塩は対イオンが製薬学的若しくは生理学的に許容できるものである。しかしながら、製薬学的に許容できない対イオンを有する塩もまた、例えば式 (I) の製薬学的に許容できる化合物の製造若しくは精製において使用を見出すかもしれない。全部の塩は、製薬学的に許容できようとなかなかろうと、本発明の範囲内に包含される。

30

## 【0042】

本発明の化合物が形成することが可能である製薬学的に許容できる若しくは生理学的に耐えられる付加塩は、例えば、ハロ水素酸、例えば塩酸若しくは臭化水素酸；硫酸；半硫酸 (hemisulphuric)、硝酸；リン酸および類似の酸のような無機酸；若しくは例えば酢酸、アスパラギン酸、ドデシル硫酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、ニコチン酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、パモ酸および類似の酸のような有機酸のような適切な酸を使用して便宜的に調製し得る。

40

## 【0043】

逆に、前記酸付加塩の形態は適切な塩基での処理により遊離塩基の形態に転化し得る。

## 【0044】

酸性プロトンを含有する式 (I) の化合物はまた、適切な有機および無機塩基での処理によりそれらの非毒性の金属若しくはアミン付加塩に転化してもよい。適切な塩基塩の形態は、例えば、アンモニウム塩、アルカリおよびアルカリ土類金属塩、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム塩など、有機塩基との塩、例えばベンザチン、N-メチル-D-グルカミン、ヒドラバミン塩、ならびに例えばアルギニン、リシンなどのようなアミノ酸との塩を含んでなる。

## 【0045】

50

逆に、前記塩基付加塩の形態は適切な酸での処理により遊離酸の形態に転化し得る。

【0046】

「塩」という用語は、本発明の化合物が形成することが可能である水和物および溶媒付加の形態もまた含んでなる。こうした形態の例は例えば水和物、アルコール和物などである。

【0047】

本化合物のN - オキシドの形態は、1若しくは数個の窒素原子がいわゆるN - オキシドに酸化されている式(I)の化合物を含んでなることを意味している。

【0048】

本化合物はまたそれらの互変異性体で存在してもよい。こうした形態は、上の式中で明確に示されないとは言え、本発明の範囲内に包含されることを意図している。

10

【0049】

上で使用されるところの本発明の化合物の立体化学的異性体という用語は、本発明の化合物が有しうる、結合の同一の連続により結合されるがしかし互換性でない異なる三次元構造を有する同一の原子から構成される全部の可能な化合物を定義する。別の方法で挙げられ若しくは示されない限り、化合物の化学的呼称は、前記化合物が有しうる全部の可能な立体化学的異性体の混合物を包含する。前記混合物は前記化合物の基本的分子構造の全部のジアステレオマーおよび/若しくは鏡像異性体を含むしうる。純粋な形態若しくは相互との混合状態の双方の本発明の化合物の全部の立体化学的異性体が発明の範囲内に包含されることを意図している。

20

【0050】

本明細書で挙げられるところの化合物および中間体の純粋な立体異性体は、前記化合物若しくは中間体の同一の基本的分子構造の他の鏡像異性体若しくはジアステレオマーの形態を実質的に含まない異性体と定義される。とりわけ、「立体化学的に純粋な」という用語は、100%の立体異性的過剰(すなわち100%の一異性体および他者がいない)までの最低80%(すなわち最低90%の一異性体および最大10%の他の可能な異性体)の立体異性的過剰を有する化合物若しくは中間体、より具体的には、100%までの90%の立体異性的過剰を有する、なおより具体的には100%までの94%の立体異性的過剰を有する、および最も具体的には100%までの97%の立体異性的過剰を有する化合物若しくは中間体に関する。「鏡像性的に純粋」および「ジアステレオマー的に純粋」という用語は、類似の方法で、しかしその場合は問題の混合物の鏡像異性的過剰、それぞれジアステレオマー的過剰を有すると理解されるべきである。

30

【0051】

本発明の化合物および中間体の純粋な立体異性体は技術既知の手順の応用により得られるかもしれない。例えば、鏡像異性体は、光学的に活性の酸若しくは塩基を用いるそれらのジアステレオマー塩の選択的結晶化により相互から分離しうる。その例は、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸およびカンファースルホン酸である。あるいは、鏡像異性体はキラルな固定相を使用するクロマトグラフィー技術により分離しうる。前記純粋な立体化学的異性体はまた、適切な出発原料の対応する純粋な立体化学的異性体からも生じさせうるが、但し該反応が立体特異的に起こる。好ましくは、特定の立体異性体が望ましい場合は、前記化合物は立体特異的製造方法により合成することができる。これらの方法は、鏡像異性的に純粋な出発原料を有利に使用することができる。

40

【0052】

式(I)のジアステレオマーのラセミ化合物は慣習的方法により別個に得ることができる。有利に使用しうる適切な物理的分離方法は、例えば選択的結晶化およびクロマトグラフィー、例えばカラムクロマトグラフィーである。

【0053】

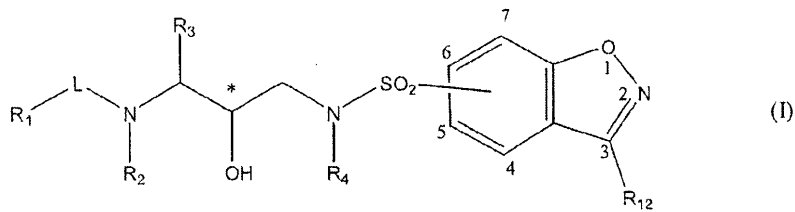
式(I)の化合物が最低1個の非対称中心を含有しかつ従って異なる立体異性体として存在しうるということが当業者に明らかである。この非対称中心は下図中で\*印で示される。ベンズイソキサゾール環の原子の番号もまた示す。

50



【 0 0 5 4 】

【 化 5 】



(I)

10

【 0 0 5 5 】

式 ( I ) の化合物中に存在しうる各非対称中心の絶対配置は立体化学的記述子 R および S により示してもよく、この R および S の表記法は Pure Appl. Chem. 1976、45、11 - 30 に記述される規則に対応する。\* 印を付けた炭素原子は、好ましくは R 配置を有する。

【 0 0 5 6 】

本発明はまた、本化合物上に存在する原子の全部の同位元素を包含することも意図している。同位元素は、同一の原子番号しかし異なる質量数を有する原子を包含する。一般的な例としてかつ制限なしに、水素の同位元素はトリチウムおよび重水素を包含する。炭素の同位元素は C - 13 および C - 14 を包含する。

20

【 0 0 5 7 】

下で使用される場合はいつでも、「式 ( I ) の化合物」若しくは「本化合物」という用語、または類似の用語は、一般式 ( I ) の化合物、それらの N - オキシド、塩、立体異性体、ラセミ混合物、プロドラッグ、エステルおよび代謝物、ならびにそれらの四級化窒素類似物を包含することを意味している。それらの興味深いサブセットは、式 ( I ) の化合物、若しくはそれらのいずれかのサブグループ、それらの N - オキシド、塩および立体異性体である。

【 0 0 5 8 】

化合物の特定の一群は、R<sub>1</sub> がアリール C<sub>1-6</sub> アルキル、アリール、Het<sup>1</sup>、Het<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub> アルキル、Het<sup>2</sup>、Het<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルであり；とりわけ R<sub>1</sub> がアリール、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>、Het<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルであり；より具体的には、R<sub>1</sub> が、( i ) その 1 若しくは 2 個が酸素原子である 5 ないし 8 個の環メンバーを有する飽和の単環若しくは二環性複素環、( i i ) C<sub>1-6</sub> アルキル、アミノ C<sub>1-6</sub> アルキル、モノ若しくはジ ( C<sub>1-6</sub> アルキル ) アミノ C<sub>1-6</sub> アルキル、アミノ、モノ若しくはジ ( C<sub>1-6</sub> アルキル ) アミノ、ポリハロ C<sub>1-6</sub> アルキルから独立に選択される 1 個若しくはそれ以上の置換基で場合によっては置換されているフェニル環、( i i i ) それぞれ独立に窒素、酸素若しくはイオウから選択される 1 若しくは 2 個のヘテロ原子環メンバーを含有しかつ C<sub>1-6</sub> アルキル、アミノ C<sub>1-6</sub> アルキル、モノ若しくはジ ( C<sub>1-6</sub> アルキル ) アミノ C<sub>1-6</sub> アルキル、アミノ、モノ若しくはジ ( C<sub>1-6</sub> アルキル ) アミノにより 1 個若しくはそれ以上の炭素原子上で場合によっては置換されている、5 ないし 6 個の環メンバーを有する芳香族単環性複素環、( i v ) C<sub>1-6</sub> アルキル基を介して変動可能な L に連結されている ( i i i ) で定義されたところの芳香族単環性複素環である、式 ( I ) の化合物若しくはそれらのいずれかのサブグループである。

30

40

【 0 0 5 9 】

化合物の別の特定一群は、L が、それが結合されている窒素原子と一緒にあって - O - C ( = O ) - NH - 、 - C ( = O ) - NH - 、 - O - C<sub>1-6</sub> アルカンジイル - C ( = O ) - NH - 、 - NR<sup>8</sup> - C<sub>1-6</sub> アルカンジイル - C ( = O ) - NH - ；とりわけ - O - C ( = O ) - NH - 、 - C ( = O ) - NH - 、 - O - CH<sub>2</sub> - C ( = O ) - NH - 、 - NH - CH<sub>2</sub> - C ( = O ) - NH - を形成する式 ( I ) の化合物若しくはそれらのいずれか

50

のサブグループである。

【0060】

化合物の別の特定の群は、 $R^2$  が水素である式 (I) の化合物若しくはそれらのいずれかのサブグループである。

【0061】

化合物の別の特定の群は、 $R^3$  がアリーール  $C_{1-4}$  アルキル、とりわけアリーールメチル；より具体的にはフェニルメチルである式 (I) の化合物若しくはそれらのいずれかのサブグループである。

【0062】

化合物の別の特定の群は、 $R^4$  が  $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、若しくは  $C_{3-7}$  シクロアルキルで場合によっては置換されている  $C_{1-6}$  アルキルであり；とりわけ  $R^4$  が  $C_{1-6}$  アルキルであり；より具体的には  $R^4$  がイソブタニルである式 (I) の化合物若しくはそれらのいずれかのサブグループである。

10

【0063】

化合物の別の特定の群は、 $R^{1,2}$  が  $-NH_2$ 、あるいは  $R^5$  が水素若しくは  $C_{1-6}$  アルキルであり、 $A$  が  $C_{1-6}$  アルカンジイルでありかつ  $R^6$  が水素若しくは  $Het^1$  であるか、または  $R^5$  および  $A-R^6$  がそれらが結合されている窒素原子と一緒になって  $Het^1$  を形成する  $-N(R^5)(A-R^6)$  である式 (I) の化合物若しくはそれらのいずれかのサブグループである。

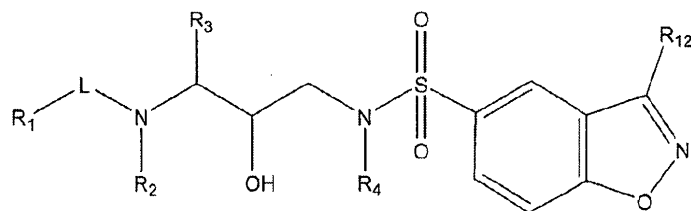
【0064】

化合物の別の特定の群は、スルホンアミド基が下に描かれるところの5位でベンズイソキサゾール基に結合されている式 (I) の化合物若しくはそれらのいずれかのサブグループである。

20

【0065】

【化6】



30

【0066】

上で直接挙げられた特定の群の1種若しくはそれ以上において定義されるところの変動可能なものの定義が、例えば

(i)  $R^2$  が水素であり、 $R^3$  がアリーール  $C_{1-4}$  アルキルでありかつ  $R^4$  が  $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、若しくは  $C_{3-7}$  シクロアルキルで場合によっては置換されている  $C_{1-6}$  アルキルである式 (I) の化合物の一群、あるいは

40

(ii)  $R^2$  が水素であり、 $R^3$  がアリーール  $C_{1-4}$  アルキルでありかつ  $R^4$  が  $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、若しくは  $C_{3-7}$  シクロアルキルで場合によっては置換されている  $C_{1-6}$  アルキルであり、かつ、スルホンアミド基が5位でベンズイソキサゾール基に結合されている式 (I) の化合物の一群；あるいは

(iii)  $R_1$  がアリーール  $C_{1-6}$  アルキル、アリーール、 $Het^1$ 、 $Het^1 C_{1-6}$  アルキル、 $Het^2$ 、 $Het^2 C_{1-6}$  アルキルでありかつ  $L$  がそれが結合されている窒素原子と一緒になって  $-O-C(=O)-NH-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、 $-O-C_{1-6}$  アルカンジイル  $-C(=O)-NH-$ 、 $-NR^8-C_{1-6}$  アルカンジイル  $-C(=O)-NH-$  を形成する式 (I) の化合物の一群；あるいは

(iv)  $R_1$  がアリーール  $C_{1-6}$  アルキル、アリーール、 $Het^1$ 、 $Het^1 C_{1-6}$  アル

50

キル、 $\text{Het}^2$ 、 $\text{Het}^2\text{C}_{1-6}$  アルキルでありかつ L がそれが結合されている窒素原子と一緒にあって  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$  アルカンジイル  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^8-\text{C}_{1-6}$  アルカンジイル  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$  を形成し、かつ、スルホンアミド基が 5 位でベンズイソキサゾール基に結合されている式 (I) の化合物の一群；あるいは

(v)  $\text{R}^{1,2}$  が  $-\text{NH}_2$ 、あるいは  $\text{R}^5$  が水素若しくは  $\text{C}_{1-6}$  アルキルであり、A が  $\text{C}_{1-6}$  アルカンジイルでありかつ  $\text{R}^6$  が水素若しくは  $\text{Het}^1$  であるか、または  $\text{R}^5$  および  $\text{A}-\text{R}^6$  がそれらが結合されている窒素原子と一緒にあって  $\text{Het}^1$  を形成する  $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{A}-\text{R}^6)$  である式 (I) の化合物の一群；あるいは、

(vi)  $\text{R}^{1,2}$  が  $-\text{NH}_2$ 、あるいは  $\text{R}^5$  が水素若しくは  $\text{C}_{1-6}$  アルキルであり、A が  $\text{C}_{1-6}$  アルカンジイルでありかつ  $\text{R}^6$  が水素若しくは  $\text{Het}^1$  であるか、または  $\text{R}^5$  および  $\text{A}-\text{R}^6$  がそれらが結合されている窒素原子と一緒にあって  $\text{Het}^1$  を形成する  $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{A}-\text{R}^6)$  であり、かつ、スルホンアミド基が 5 位でベンズイソキサゾール基に結合されている (I) の化合物の一群；あるいは、

(vii)  $\text{R}_1$  がアリール  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、アリール、 $\text{Het}^1$ 、 $\text{Het}^1\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{Het}^2$ 、 $\text{Het}^2\text{C}_{1-6}$  アルキルでありかつ L がそれが結合されている窒素原子と一緒にあって  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$  アルカンジイル  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^8-\text{C}_{1-6}$  アルカンジイル  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$  を形成し； $\text{R}^2$  が水素であり、 $\text{R}^3$  がアリール  $\text{C}_{1-4}$  アルキルでありかつ  $\text{R}^4$  が  $\text{C}_{3-7}$  シクロアルキル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、若しくは  $\text{C}_{3-7}$  シクロアルキルで場合によっては置換されている  $\text{C}_{1-6}$  アルキルである式 (I) の化合物の一群；あるいは

(viii)  $\text{R}_1$  がアリール  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、アリール、 $\text{Het}^1$ 、 $\text{Het}^1\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{Het}^2$ 、 $\text{Het}^2\text{C}_{1-6}$  アルキルでありかつ L がそれが結合されている窒素原子と一緒にあって  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$  アルカンジイル  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^8-\text{C}_{1-6}$  アルカンジイル  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$  を形成し； $\text{R}^2$  が水素であり、 $\text{R}^3$  がアリール  $\text{C}_{1-4}$  アルキルでありかつ  $\text{R}^4$  が  $\text{C}_{3-7}$  シクロアルキル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、若しくは  $\text{C}_{3-7}$  シクロアルキルで場合によっては置換されている  $\text{C}_{1-6}$  アルキルであり； $\text{R}^{1,2}$  が  $-\text{NH}_2$ 、あるいは  $\text{R}^5$  が水素若しくは  $\text{C}_{1-6}$  アルキルであり、A が  $\text{C}_{1-6}$  アルカンジイルでありかつ  $\text{R}^6$  が水素若しくは  $\text{Het}^1$  であるか、または  $\text{R}^5$  および  $\text{A}-\text{R}^6$  がそれらが結合されている窒素原子と一緒にあって  $\text{Het}^1$  を形成する  $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{A}-\text{R}^6)$  であり、かつ、スルホンアミド基が 5 位でベンズイソキサゾール基に結合されている式 (I) の化合物の一群；あるいは

(ix) いずれかの他の可能な組合せ

のように組合せられている式 (I) の化合物がとりわけ興味深い。

#### 【0067】

興味深い化合物は、以下の化合物

{ 3 - [ ( 3 - アミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - イソブチル - アミノ ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - カルバミン酸ヘキサヒドロ - フロ [ 2 , 3 - b ] フラン - 3 - イルエステル；

3 - アミノ - N - { 3 - [ ( 3 - アミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - イソブチル - アミノ ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - 2 - メチル - ベンズアミド；

N - { 3 - [ ( 3 - アミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - イソブチル - アミノ ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - 2 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - アセトアミド；

{ 3 - [ ( 3 - アミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - イソブチル - アミノ ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - カルバミン酸テトラヒドロ - フラン - 3 - イルエステル；

10

20

30

40

50

5 - メチル - イソキサゾール - 4 - カルボン酸 { 3 - [ ( 3 - アミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - イソブチル - アミノ ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - アミド ;

{ 3 - [ ( 3 - アミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - イソブチル - アミノ ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - カルバミン酸チアゾル - 5 - イルメチルエステル ;

N - { 3 - [ ( 3 - アミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 6 - スルホニル ) - イソブチル - アミノ ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - 2 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェニルアミノ ) - アセトアミド ;

{ 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - [ イソブチル - ( 3 - メチルアミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - アミノ ] - プロピル } - カルバミン酸ヘキサヒドロ - フロ [ 2 , 3 - b ] フラン - 3 - イルエステル ;

{ 1 - ベンジル - 3 - [ ( 3 - ジメチルアミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - イソブチル - アミノ ] - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - カルバミン酸ヘキサヒドロ - フロ [ 2 , 3 - b ] フラン - 3 - イルエステル ;

{ 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - [ イソブチル - ( 3 - ピロリジン - 1 - イル - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - アミノ ] - プロピル } - カルバミン酸ヘキサヒドロ - フロ [ 2 , 3 - b ] フラン - 3 - イルエステル ;

( 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - { イソブチル - [ 3 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ] - アミノ } - プロピル ) - カルバミン酸ヘキサヒドロ - フロ [ 2 , 3 - b ] フラン - 3 - イルエステル ;

それらの N - オキシド、塩および立体異性体である。

#### 【 0 0 6 8 】

化合物の特定の一群は :

$R_1$  が水素、 $He t^1$ 、 $He t^2$ 、アリール、 $He t^1 C_{1-6}$  アルキル、 $He t^2 C_{1-6}$  アルキル、アリール  $C_{1-6}$  アルキルであり、より具体的には、 $R_1$  が水素、それぞれ独立に窒素、酸素若しくはイオウから選択される 1 個若しくはそれ以上のヘテロ原子環メンバーを含有する 5 ないし 8 個の環メンバーを有する単環若しくは二環性の  $He t^1$ 、フェニル、それぞれ独立に窒素、酸素若しくはイオウから選択される 1 個若しくはそれ以上のヘテロ原子環メンバーを含有する 5 ないし 6 個の環メンバーを有する単環性  $He t^2$ 、または  $He t^2$  がそれぞれ独立に窒素、酸素若しくはイオウから選択される 1 個若しくはそれ以上のヘテロ原子環メンバーを含有する 5 ないし 6 個の環メンバーを有する単環である  $He t^2 C_{1-6}$  アルキルであり ;

$R_2$  が水素であり ;

L が - C ( = O ) - 、 - O - C ( = O ) - 、 - O -  $C_{1-6}$  アルカンジイル - C ( = O ) - であり、より具体的には L が - C ( = O ) - 、 - O - C ( = O ) - 、 - O -  $CH_2$  - C ( = O ) - であり、それにより各場合で C ( = O ) 基が  $NR_2$  部分に結合されており ;

$R_3$  がアリール  $C_{1-4}$  アルキル、とりわけアリールメチル、より具体的にはフェニルメチルであり ;

$R_4$  が場合によっては置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、とりわけ、アリール、 $He t^1$ 、 $He t^2$ 、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、若しくは場合によっては一若しくは二置換されているアミノ (ここで置換基はそれぞれ独立に  $C_{1-4}$  アルキル、アリール、 $He t^1$  および  $He t^2$  から選択される) で場合によっては置換されている  $C_{1-6}$  アルキルであり ;

$R_{12}$  が -  $NH_2$  である

式 ( I ) の化合物である。

#### 【 0 0 6 9 】

化合物の特定の一群は、

$R_2$  が水素であり ;

L が - C ( = O ) - 、 - O - C ( = O ) - 、 - O -  $CH_2$  - C ( = O ) - であり、それに

10

20

30

40

50

より各場合でC(=O)基がNR<sub>2</sub>部分に結合されており；  
 R<sub>3</sub>がフェニルメチルであり；  
 R<sub>4</sub>がC<sub>1-6</sub>アルキルであり；かつ  
 R<sub>12</sub>が-NH<sub>2</sub>である  
 式(I)の化合物である。

## 【0070】

化合物の別の特定の群は、  
 R<sub>2</sub>が水素であり；  
 Lが-C(=O)-、-O-C(=O)-、-O-CH<sub>2</sub>-C(=O)-であり、それにより各場合でC(=O)基がNR<sub>2</sub>部分に結合されており；  
 R<sub>3</sub>がフェニルメチルであり；かつ  
 R<sub>4</sub>がC<sub>1-6</sub>アルキルであり  
 R<sub>5</sub>が水素であり；かつ  
 -A-R<sub>6</sub>がC<sub>1-6</sub>アルキルである  
 式(I)の化合物である。

10

## 【0071】

化合物の別の興味深い群は、Lが-O-C<sub>1-6</sub>アルカンジイル-C(=O)-である  
 式(I)の化合物である。

## 【0072】

化合物の特別の一群は、R<sub>1</sub>-LがHet<sup>1</sup>-O-C(=O)、Het<sup>2</sup>-C<sub>1-6</sub>アルカンジイル-O-C(=O)、アリール-O-C<sub>1-6</sub>アルカンジイル-C(=O)若しくはアリール-C(=O)である、式(I)の化合物である。

20

## 【0073】

R<sub>1</sub>が水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、アリールC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、Het<sup>1</sup>、Het<sup>1</sup>C<sub>1-6</sub>アルキル、Het<sup>2</sup>、Het<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>アルキルであり、とりわけR<sub>1</sub>が水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、アリールC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、Het<sup>2</sup>、Het<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>アルキルである式(I)の化合物がとりわけ興味深い。

30

## 【0074】

化合物の興味深い一群は、R<sub>1</sub>が水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、アリールC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、Het<sup>1</sup>、Het<sup>1</sup>C<sub>1-6</sub>アルキル、Het<sup>2</sup>、Het<sup>2</sup>C<sub>1-6</sub>アルキルであり；式中Het<sup>1</sup>は窒素、酸素若しくはイオウから選択される1個若しくはそれ以上のヘテロ原子環メンバーを含有しかつ1個若しくはそれ以上の炭素原子上で場合によっては置換されている5若しくは6個の環メンバーを有する飽和若しくは部分的に不飽和の単環性複素環である式(I)の化合物である。

## 【0075】

化合物の特定の一群は、スルホンアミド基が5若しくは6位、より好ましくは5位でベンズイソキサゾール基に結合されている化合物である。

40

## 【0076】

化合物の適する一群は、R<sub>1</sub>がアリール若しくはアリールC<sub>1-6</sub>アルキルであり；とりわけR<sub>1</sub>の定義のアリール部分が1個若しくはそれ以上の環メンバー上でさらに置換されており、それにより各置換基がC<sub>1-4</sub>アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、場合によっては一若しくは二置換されているアミノ、場合によっては一若しくは二置換されているアミノC<sub>1-4</sub>アルキル、ニトロおよびジシアンから独立に選択され；好ましくは該置換基がメチル、エチル、塩素、ヨウ素、臭素、ヒドロキシおよびジシアンから選択され、とりわけアリール部分が6ないし12個の環メンバーを含有し、より具体的にはR<sub>1</sub>の定義中のアリール部分が6個の環メンバーを含有し；とりわけ、R<sub>1</sub>が最低1個の置換基を含有するフェニルであり、Lが-(C=O)-、-O-C<sub>1-6</sub>アルカンジイル-C(=O)

50

- から選択され、 $R_{12}$  が  $-NH_2$  である式 (I) の化合物である。

【0077】

化合物の適する一群は、 $R_1$  が  $Het^2$  若しくは  $Het^2C_{1-6}$  アルキルであり、ここで  $R_1$  の定義中の  $Het^2$  がそれぞれ独立に窒素、酸素およびイオウから選択される1個若しくはそれ以上のヘテロ原子を含有し；とりわけ、 $R_1$  の定義の  $Het^2$  部分が1個若しくはそれ以上の環メンバー上でさらに置換され、それにより各置換基が  $C_{1-4}$  アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、場合によっては一若しくは二置換されているアミノおよびジシアンから独立に選択され；好ましくは該置換基がメチル、エチル、塩素、ヨウ素、臭素、ヒドロキシ、アミノおよびジシアンから選択される式 (I) の化合物である。

【0078】

化合物の別の群は、 $R_1$  が  $Het^2$  若しくは  $Het^2C_{1-6}$  アルキルであり、 $L$  が  $-C(=O)-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-O-C_{1-6}$  アルカンジイル  $-C(=O)-$  であり、 $R_5$  および  $R_6$  が水素であり；とりわけ  $R_1$  の定義中の  $Het^2$  部分がそれぞれ独立に窒素、酸素若しくはイオウから選択される1個若しくはそれ以上のヘテロ原子環メンバーを含有する5若しくは6個の環メンバーを有する単環であり、より具体的には、該  $Het^2$  部分がそれぞれ独立に窒素、酸素若しくはイオウから選択される2個若しくはそれ以上のヘテロ原子環メンバーを含有する5若しくは6個の環メンバーを有する単環である式 (I) のものである。

【0079】

化合物の適する一群は、 $R_1$  が  $Het^1$  若しくは  $Het^1C_{1-6}$  アルキルであり、ここで  $R_1$  の定義中の  $Het^1$  がそれぞれ独立に窒素、酸素およびイオウから選択される1個若しくはそれ以上のヘテロ原子を含有し；とりわけ、 $R_1$  の定義の  $Het^1$  部分が1個若しくはそれ以上の環メンバー上でさらに置換され、それにより各置換基が  $C_{1-4}$  アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、場合によっては一若しくは二置換されているアミノおよびジシアンから独立に選択され；好ましくは該置換基がメチル、エチル、塩素、ヨウ素、臭素、ヒドロキシ、アミノおよびジシアンから選択される式 (I) の化合物である。

【0080】

化合物の適する一群は、 $R_1$  が  $Het^1C_{1-6}$  アルキル若しくは  $Het^1$  であり、ここで  $R_1$  の定義中の前記  $Het^1$  が5若しくは6個の環メンバーを有する単環であり、ここで  $Het^1$  がそれぞれ独立に窒素、酸素およびイオウから選択される1個若しくはそれ以上のヘテロ原子を含有し；とりわけ、 $R_1$  の定義の  $Het^1$  部分が1個若しくはそれ以上の炭素原子上でさらに置換され、それにより各置換基が  $C_{1-4}$  アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、場合によっては一若しくは二置換されているアミノおよびジシアンから独立に選択され；好ましくは該置換基がメチル、エチル、塩素、ヨウ素、臭素、ヒドロキシ、アミノおよびジシアンから選択され；興味深いことには  $R_1$  が1個のヘテロ原子を含有する5若しくは6個の環メンバーを有する  $Het^1$  であり、 $L$  が  $-O-C(=O)-$  でありかつ  $R_{12}$  が  $-NH_2$  である式 (I) の化合物である。

【0081】

化合物の適する一群は、 $R_1$  が  $Het^1$  であり、ここで前記  $Het^1$  が7ないし10個の環メンバーを有する二環であり、ここで  $Het^1$  がそれぞれ独立に窒素、酸素およびイオウから選択される1個若しくはそれ以上のヘテロ原子を含有し；とりわけ、 $R_1$  の定義の  $Het^1$  部分が1個若しくはそれ以上の炭素原子上でさらに置換され、それにより各置換基が  $C_{1-4}$  アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、場合によっては一若しくは二置換されているアミノおよびジシアンから独立に選択され；好ましくは該置換基がメチル、エチル、塩素、ヨウ素、臭素、ヒドロキシ、アミノおよびジシアンから選択され、とりわけ、 $Het^1$  部分が窒素、イオウおよび酸素から選択される2個若しくはそれ以上のヘテロ原子を含有し；一局面において  $R_1$  が最低1個の酸素ヘテロ原子を含有する二環性  $Het^1$  であり、 $L$  が  $-O-C(=O)-$  から選択されかつ  $R_{12}$  が  $-NH_2$  である式 (I) の化合物である。

【0082】

10

20

30

40

50

化合物の適する一群は、 $R_1$ が $Het^1$ であり、ここで前記 $Het^1$ が5ないし10個の環メンバーを有する飽和二環性基であり、ここで $Het^1$ がそれぞれ独立に窒素、酸素およびイオウから選択される1個若しくはそれ以上のヘテロ原子を含有し；とりわけ、 $R_1$ の定義の $Het^1$ 部分が1個若しくはそれ以上の炭素原子上でさらに置換され、それにより各置換基が $C_{1-4}$ アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、場合によっては一若しくは二置換されているアミノおよびジシアンから独立に選択され；好ましくは該置換基がメチル、エチル、塩素、ヨウ素、臭素、ヒドロキシ、アミノおよびジシアンから選択され；とりわけ $Het^1$ が5ないし8個の環メンバーを含有し；とりわけ $Het^1$ 部分が6ないし8個の環メンバーを有し、ここで $Het^1$ が窒素、イオウおよび酸素から選択される2個若しくはそれ以上のヘテロ原子を含有する式(I)の化合物である。

10

## 【0083】

化合物の興味深い一群は、 $R_1$ がG若しくは $G-C_{1-6}$ アルキルであり、ここでGがチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ジオキサゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、イミダゾリノニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピロリル、ピラニル、ピリミジニル、フラニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾキサゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、チオフェニル、テトラヒドロフロフラニル、テトラヒドロピラノフラニル、ベンゾチオフェニル、カルバゾイル、イミダゾロニル、オキサゾロニル、インドリジニル、トリアジニル、キノキサリニル、ペペリジニル、ペペラジニル、モルホリニル、チアモルホリニル、ピラジニル、チエニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、 $\beta$ -カルボリニル、ジオキサニル、ジチアニル、オキソラニル、ジオキソラニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラニルであり；ここでGが場合によってはベンゾ縮合されており；ここでGが1個若しくはそれ以上の環メンバー上で場合によってはさらに置換され；好ましくはGが場合によっては1個若しくはそれ以上の環メンバー上で置換されているチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、ピリジニルである式(I)の化合物である。

20

## 【0084】

$Het^1$ の定義内の特定の複素環は、1若しくは2個の酸素原子を含有しかつ残存する環原子が炭素原子である未置換の5ないし8員の飽和単環若しくは二環性の複素環、より具体的にはテトラヒドロフランおよびヘキサヒドロフロ[2,3-b]フランである。

30

## 【0085】

$Het^2$ の定義内の特定の複素環は、窒素、酸素およびイオウから選択される1若しくは2個のヘテロ原子を含有する置換若しくは未置換の5員の芳香族単環性複素環、より具体的には置換若しくは未置換チアゾール、置換若しくは未置換オキサゾールおよび置換若しくは未置換イソキサゾールである。 $Het^2$ の定義内の前記複素環上の適する置換基は $C_{1-4}$ アルキルおよび $NH_2$ 、より具体的には $C_{1-4}$ アルキルである。

## 【0086】

化合物の適する一群は塩としての式(I)の化合物であり、ここで塩はトリフルオロ酢酸塩、フマル酸塩、クロロ酢酸塩およびメタンスルホン酸塩から選択され；興味深い塩はトリフルオロ酢酸塩である。

40

## 【0087】

化合物の興味深い一群は、10、71および84から選択される位置で野性型配列(例えばM38432、K03455、gi327742)に比較してHIVプロテアーゼ中に最低1個の突然変位を有するHIV種に対し0.01ないし100の範囲の、本明細書に記述される方法により決定される耐性倍数を有する式(I)の化合物であり；とりわけ10、71および84から選択される最低2個の突然変異がHIVプロテアーゼ中に存在し；とりわけ、該化合物は0.1ないし100の範囲、より具体的には0.1ないし50の範囲、適しては0.2ないし35の範囲の耐性倍数を有する。

## 【0088】

化合物の興味深い一群は化合物番号1ないし10から選択されるものである。式(I)

50

の化合物は、第WO 95/06030号、同第WO 96/22287号、同第WO 96/28418号、同第WO 96/28463号、同第WO 96/28464号、同第WO 96/28465号および同第WO 97/18205号明細書に記述される手順に類似の手順を使用して一般に製造し得る。

【0089】

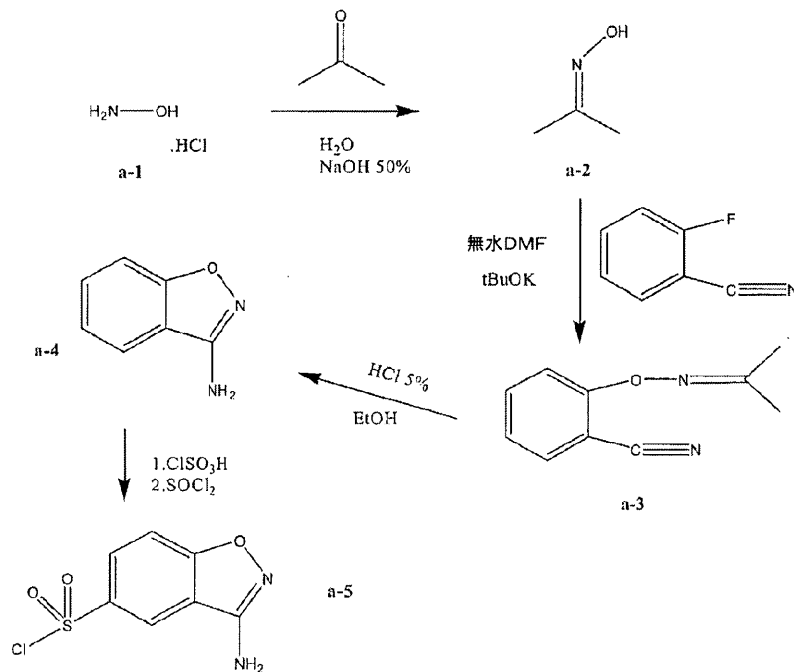
本化合物を作成するための特定の反応手順を下述する。下述される製造法において、反応生成物を媒体から単離してよく、そして、必要な場合は、例えば抽出、結晶化、摩砕およびクロマトグラフィーのような当該技術分野で公知の方法論に従ってさらに精製してよい。

【0090】

10

【化7】

**スキームA:**



20

30

【0091】

化合物 a - 2 は米国特許第 5 , 4 8 8 , 1 6 2 号明細書に記述される方法に従って製造した。化合物 a - 4 は J . Heterocyclic Chem . 、 2 6 、 1 2 9 3 - 1 2 9 8 ( 1 9 8 9 ) に概説される手順に従って製造した。 a - 5 を製造するために、 a - 4 ( 2 . 1 g 、 0 . 0 1 5 mol ) を室温 ( RT ) でクロロスルホン酸 ( 4 . 1 ml 、 0 . 0 6 0 mol ) に添加した。前記反応混合物を窒素のような不活性雰囲気中 6 0 で一夜攪拌した。その後、混合物を氷 / 水中に注いだ。沈殿物を濾過しかつビックキの装置中でトルエンとともに乾燥した ( 2 . 1 g 、 収率 6 0 % ) 。

40

【0092】

中間体 a - 4 若しくは a - 5 ( それにより R <sup>1 2</sup> はアミノ基である ) は、技術既知の反応手順に従ってさらに反応させて、 R <sup>1 2</sup> が置換アミノ基である類似の中間体を製造してもよい。

【0093】

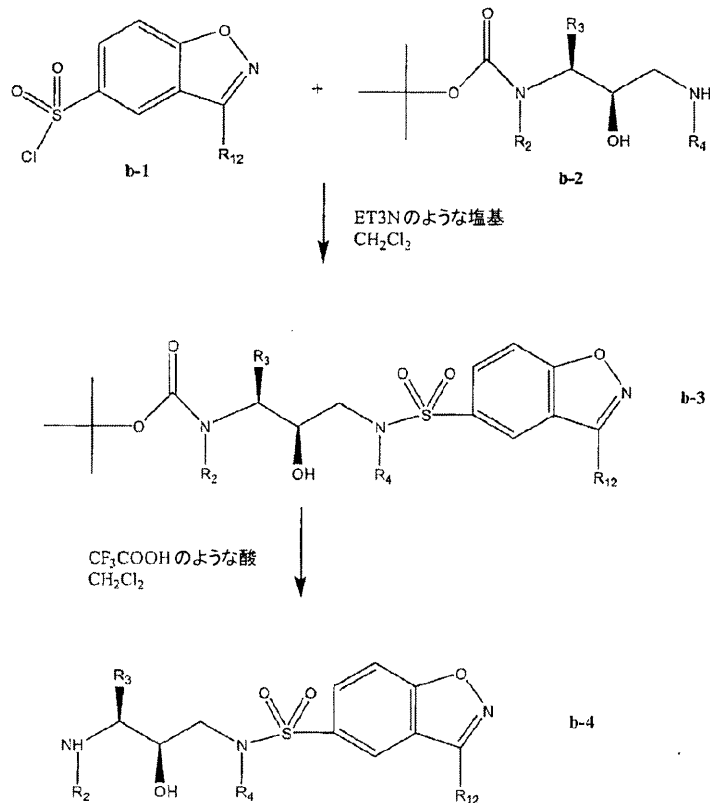
類似の方法を使用して、式 a - 5 の中間体 ( それによりクロロスルホニル基が 4 、 6 若しくは 7 位にある ) を製造してもよい。しかしながら、ベンズイソキサゾル基の 5 位でのスルホニル基の置換が好ましい。

【0094】



## 【化 8】

## スキームB:



10

20

## 【0095】

スキームBは式b-4の中間体を作成するための一般的手順であり、そして、R<sub>2</sub>が水素であり、R<sub>3</sub>がフェニルメチルであり、R<sub>4</sub>がイソブチルであり、R<sub>12</sub>がアミノである式(I)の化合物について下に例示する。当業者は、類似の手順を適用して式b-4の他の中間体を製造することが可能であろう。

30

## 【0096】

b-1 (1.5 g、0.0064 mol)を、塩基としての1 mlのトリエチルアミン(ET<sub>3</sub>N) (0.0075 mol)、およびその後100 mlのジクロロメタンのような有機溶媒中のb-2 (2.0 g、0.0060 mol; スキームFを参照されたい)に室温(RT)で添加した。他の適する溶媒は酢酸エチル、テトラヒドロフランを包含する。混合物を3時間攪拌しそしてその後水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥しかつ溶媒を蒸発させて3.2 gのb-3を生じた。トリフルオロ酢酸のような酸(4.6 ml、0.060 mol)を50 mlのジクロロメタンのような有機溶媒中のb-3 (3.2 g、0.0060 mol)の溶液にRTで添加した。混合物をRTで3時間攪拌し、そしてその後水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥しかつ蒸発させた。残渣をシリカ(溶離液; ジクロロメタン/メタノール 96/4)で精製して1.2 gのb-4を生じた(全体収率: 48%)。

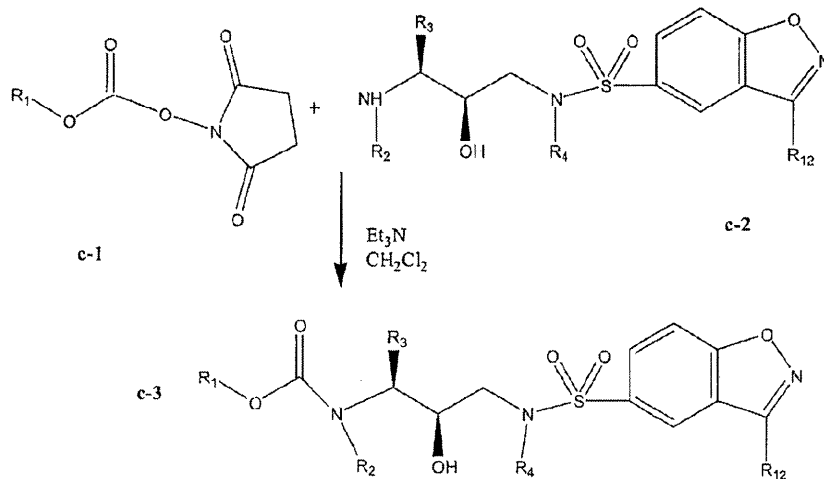
40

## 【0097】

スキームBで使用した試薬および溶媒は、それらが当業者に既知であるところのそれらの機能的代替物若しくは機能的誘導体により置き換えてもよい。また、攪拌時間、精製および温度のような反応条件を調節して反応条件を至適化してもよい。

## 【0098】

【化9】

スキームC1:

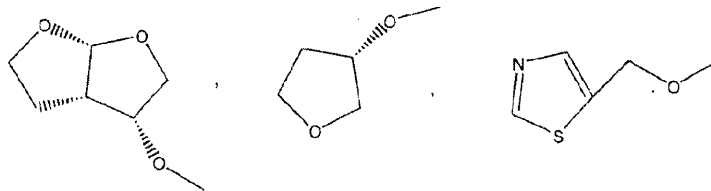
【0099】

本発明の化合物の興味深い一群について、 $R_1 - O -$ は

20

【0100】

【化10】



【0101】

から選択してもよい。

【0102】

スキームC-1は式c-3の化合物を作成するための一般的手順である。c-3の一製造方法は、トリエチルアミンのような塩基の存在下かつジクロロメタンのような適する溶媒中で式 $R_1 - L -$ （脱離基）の中間体c-1と中間体c-2を反応させることを必要とする。この特定の例において、N-スクシンイミジルを脱離基として使用し、当業者に既知の他の適切な脱離基を使用してもよい。

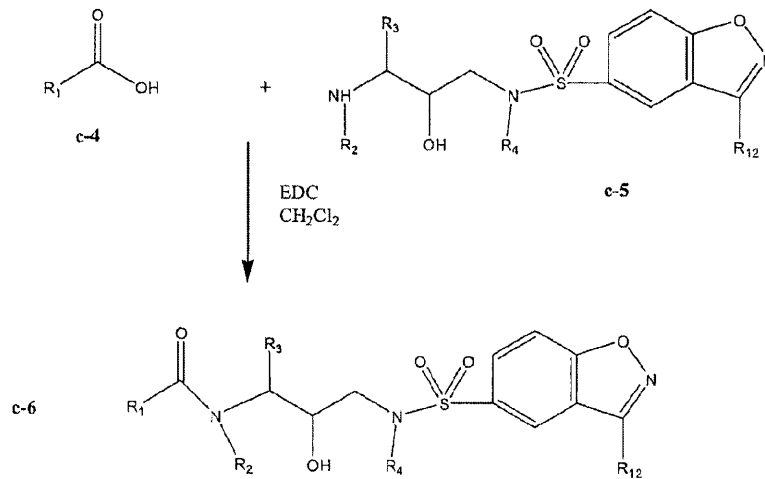
【0103】

当業者は類似の手順を適用して式c-3の他の化合物を製造することが可能であろう。例えば、スキームC1にて使用される試薬および溶媒は、それらが当業者に既知であるところのそれらの機能的代替物若しくは機能的誘導体により置き換えてもよい。また、攪拌時間、精製および温度のような反応条件を調節して反応条件を至適化してもよい。

40

【0104】

【化11】

**スキームC.2**

10

【0105】

スキームC-2は式c-6の化合物を作成するための一般的手順である。c-6の一製造方法は、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸(EDC)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)の存在下かつジクロロメタンのような適する溶媒中で中間体c-5を式(c-4)の中間体と反応させることを必要とする。

20

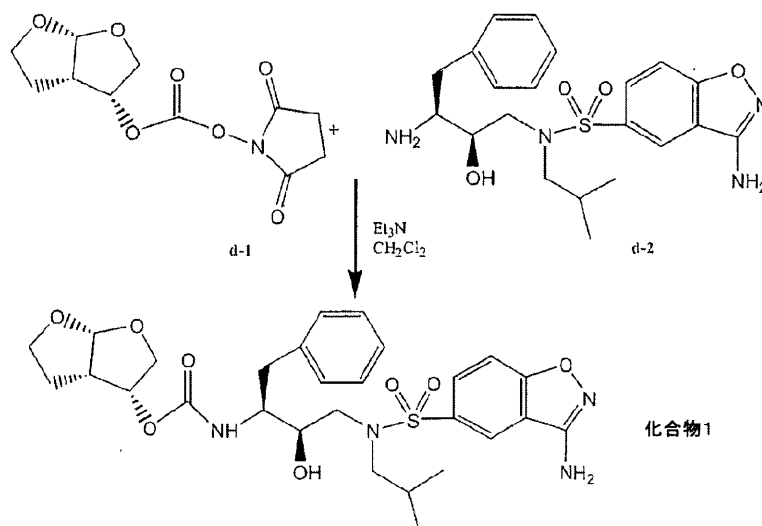
【0106】

当業者は、類似の手順を適用して、-L-R<sup>1</sup>が中間体c-1およびc-4中のものと異なる別の意味するところを有する式1の化合物を製造することが可能であろう。例えば、スキームGは中間体g-5を製造するための一手順を記述し、g-5はその後式b-4の中間体とさらに反応させ得る。

【0107】

30

【化12】

**スキームD: 化合物1の合成**

40

【0108】

50

中間体 d - 1 は第 WO 0 1 / 2 5 2 4 0 号明細書に記述されたとおり製造した。

【 0 1 0 9 】

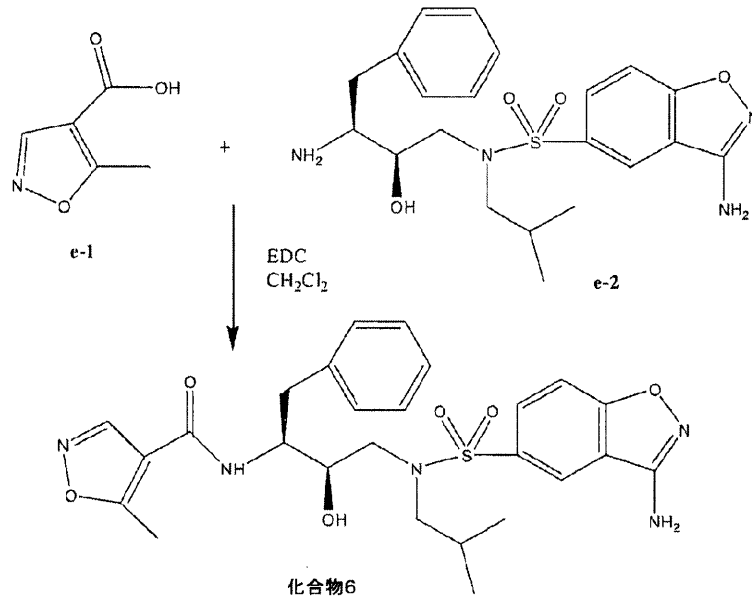
5 0 0 m g の d - 2 を R T で 5 0 m l のジクロロメタンおよび 0 . 1 8 m l ( 1 . 3 0 m m o l ) のトリエチルアミン中で攪拌した。その後 d - 1 を添加しかつ混合物を R T で一夜攪拌した。混合物を重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しかつ溶媒を蒸発させた。シリカ (ジクロロメタン/メタノール 9 8 / 2 ) での精製は 3 0 0 m g の化合物 1 ( 4 5 % 収率 ) を生じた。

【 0 1 1 0 】

【 化 1 3 】

10

### スキームE: 化合物6の合成



20

【 0 1 1 1 】

1 7 6 m g ( 1 . 3 8 m m o l ) の 5 - メチルイソキサゾール - 4 - カルボン酸 ( e - 1 ) を 5 0 m l のジクロロメタン中 R T で攪拌し ; 2 7 0 m g ( 1 . 4 0 m m o l ) の E D C を添加し、そして混合物を R T で 1 時間攪拌した。E - 2 を 1 0 m l のジクロロメタンに溶解しかつ該混合物に一滴ずつ添加し、R T で一夜攪拌し、そしてその後水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しかつ蒸発させた。シリカ (ジクロロメタン/メタノール 9 8 / 2 ) での精製は 1 2 0 m g の化合物 6 を生じた ( 3 8 % 収率 ) 。

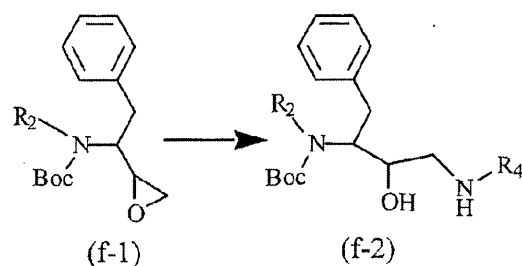
30

【 0 1 1 2 】

【 化 1 4 】

40

### スキームF



50

## 【 0 1 1 3 】

スキーム B 中の中間体 b - 2 に対応する中間体 f - 2 は、イソプロパノールのような適する溶媒中で中間体 f - 1 に式  $H_2N - R_4$  のアミンを付加することにより製造してもよい。

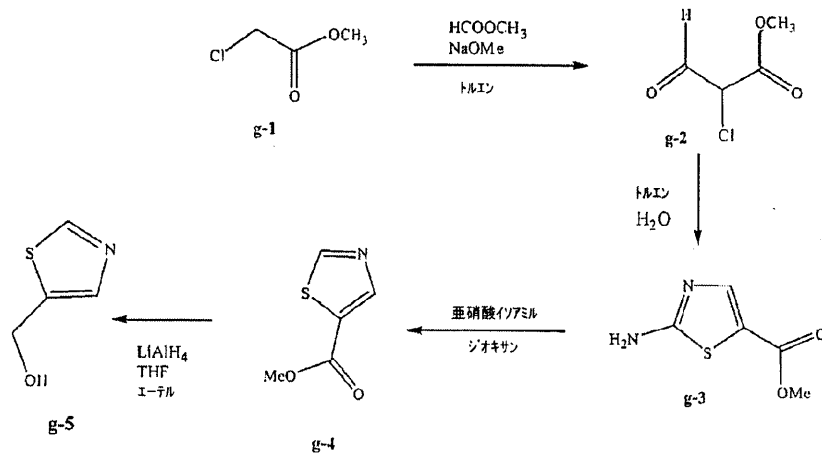
## 【 0 1 1 4 】

スキーム F において、式 f - 2 の鏡像異性的に純粋な化合物は、f - 1 が鏡像異性的に純粋である場合に得ることができる。f - 1 が立体異性体の混合物である場合には、f - 2 もまた立体異性体の混合物よりなるであろう。

## 【 0 1 1 5 】

## 【 化 1 5 】

10

**スキーム G**

20

## 【 0 1 1 6 】

1 g のナトリウムメトキシドおよび 10 ml のトルエンの混合物を窒素雰囲気下 0 で攪拌した。1.9 g のクロロ酢酸メチル (g - 1) および 1.1 g のギ酸メチルの混合物を、温度を 5 ~ 10 の間に保ちつつ一滴ずつ添加した。混合物を 0 で 2 時間攪拌した。水で洗浄した後に、有機層を乾燥しかつ減圧下で蒸発させて、2 - クロロ - 3 - オキシ - 3 - プロピオン酸メチルエステル (g - 2) を生じた。

30

## 【 0 1 1 7 】

2.4 g の g - 2、水 20 ml および 1.75 g のチオ尿素の混合物を 2 時間還流した。混合物を室温に冷却し、そして 0.25 g のノリット (norit) を添加しかつ濾過した。2.5 N の水酸化ナトリウムの溶液を中性の pH まで濾液に添加した。濾過は 1.23 g (44%) の 2 - アミノチアゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル (g - 3) を生じた。2.15 g の亜硝酸イソアミルおよび 10 ml のジオキサンの混合物を窒素雰囲気下 80 で攪拌した。20 ml のジオキサン中の 1.23 g の g - 3 の溶液を一滴ずつ添加した。混合物を 2 時間還流した。室温に冷却した後に 30 ml の酢酸エチルを添加した。混合物を塩水で洗浄しかつ乾燥し、そして溶媒を減圧下に蒸発させた。粗生成物をシリカで精製して、0.54 g (48%) のチアゾール 5 - カルボン酸メチルエステル (g - 4) を生じる。

40

## 【 0 1 1 8 】

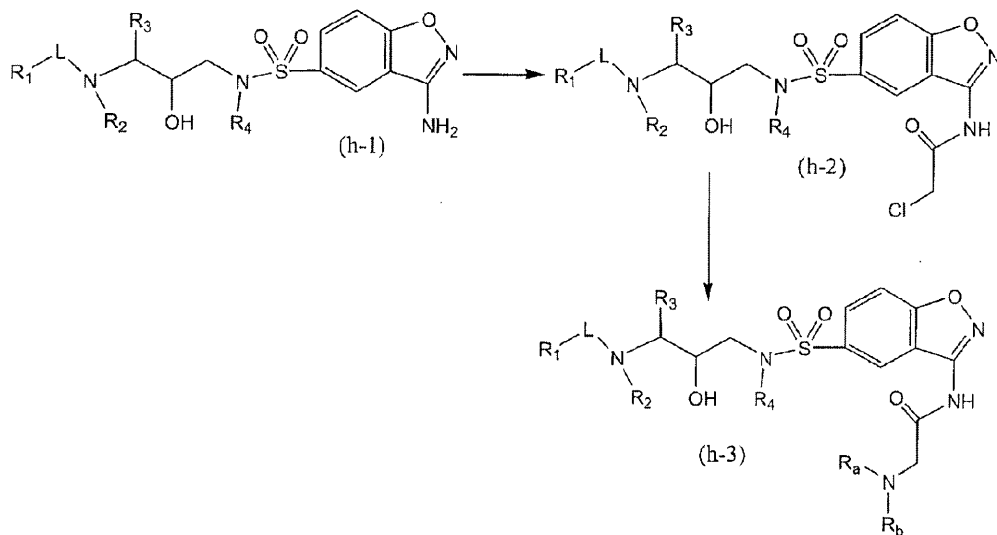
0.54 g の g - 4 および 10 ml のテトラヒドロフラン (THF) の混合物を窒素雰囲気下 0 で攪拌した。0.16 g の水素化アルミニウムリチウムおよび 5 ml のエーテルの混合物を一滴ずつ添加した。0 で 1 時間後に水および 20% 水酸化ナトリウムを添加し、そして 30 分の間攪拌した。混合物をデカライト (decaltite) で濾過し、そして溶媒をトルエンとの共沸蒸留により除去して 0.3 g (69%) のチアゾール - 5 - イル - メタノール (g - 5) を生じた。

## 【 0 1 1 9 】

50

## 【化 1 6】

## スキームH



10

## 【0120】

スキームHはアセトアミド置換ベンズイソキサゾールの特定の一製造方法を描く。上述されたところの手順に従って若しくはそれに類似に製造した中間体h-1を、式h-2のアミドを得るために、トリエチルアミンのような塩基の存在下かつ1,4-ジオキサンのような溶媒中で塩化クロロアセチル若しくは機能的類似物と反応させてもよい。前記中間体h-2は、式NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>(それによりR<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は変動可能なR<sub>1,2</sub>中のアミノ基上の可能な置換基と定義される)のアミンとさらに反応させ得る。

20

## 【0121】

前述の製造法で使用される多数の中間体および出発原料は既知化合物である一方、他者は前記若しくは類似の化合物の製造の技術既知の方法論に従って製造しうる。

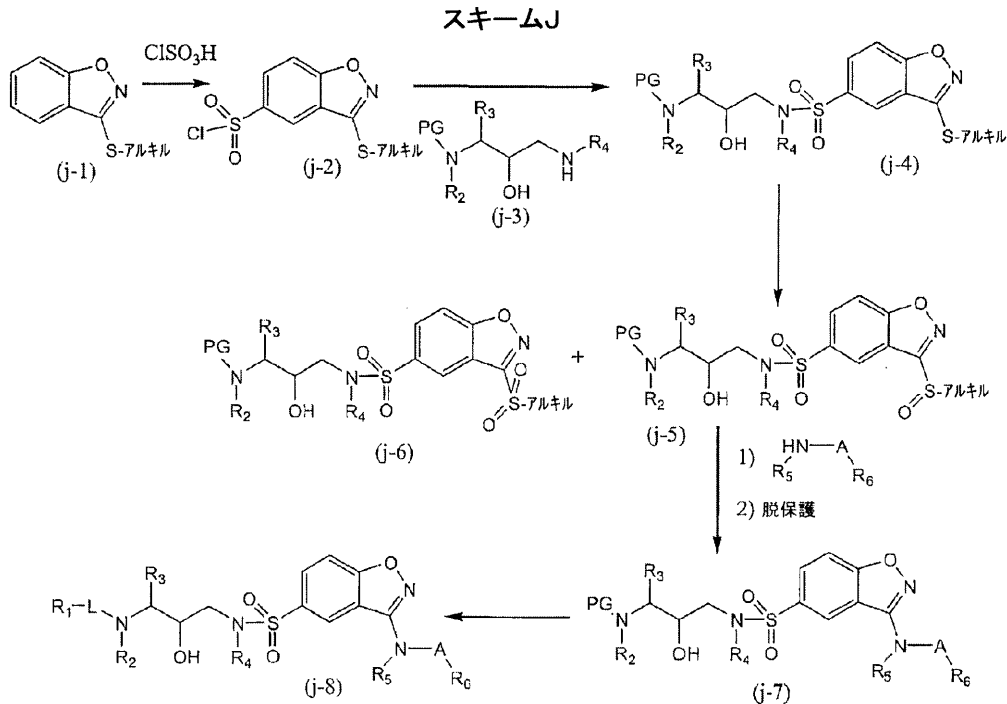
## 【0122】

本発明の化合物はまた、スキームJに描かれるところの方法に従って製造してもよい。

30

## 【0123】

## 【化 17】



10

20

## 【0124】

ベンズイソキサゾール誘導体 j - 1 をクロロスルホン酸と反応させてよく、そしてその後塩化チオニルと反応させて中間体 j - 2 を生じうる。前記中間体 j - 2 は中間体 j - 3 とさらに反応させて、PG が例えば t - ブチルオキシカルボニルのような適する保護基を意味する中間体 j - 4 を生じうる。前記反応は例えば 2 - メチルテトラヒドロフランのような適する溶媒中かつ場合によってはトリエチルアミンのような適する塩基の存在下に実施してよい。

## 【0125】

その後、中間体 j - 4 を、エタノール中 2 - メチルテトラヒドロフランのような適する溶媒の存在下にメタクロロペルオキシ安息香酸 (mCPBA) 若しくはモノペルオキシフタル酸マグネシウム六水和物 (MMP6) のような適する試薬と反応させてそれにより中間体 j - 5 および j - 6 を生じうる。

30

## 【0126】

中間体 j - 5 および j - 6 は式  $\text{HN}(\text{R}_5)\text{A}-\text{R}_6$  の化合物でさらに誘導体化して脱保護反応後に中間体 j - 7 を生じうる。中間体 j - 7 はその後、トリエチルアミンのような適する塩基の存在下かつ場合によっては EDC 若しくは t - ブタノールのようなアルコールの存在下、かつジクロロメタンのような適する溶媒中で式  $\text{R}_1-\text{L}-$  (脱離基) の中間体と反応させ、かように式 (I) の化合物である化合物 j - 8 を得てよい。

40

## 【0127】

式 (I) の化合物は、三価の窒素をその N - オキシドの形態に転化するための技術既知の手順に従って、対応する N - オキシドの形態に転化してもまたよい。前記 N - 酸化反応は、一般に、式 (I) の出発原料を適切な有機若しくは無機過酸化物と反応させることにより実施してよい。適切な無機過酸化物は、例えば過酸化水素、アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属過酸化物、例えば過酸化ナトリウム、過酸化カリウムを含んでなり；適切な有機過酸化物は、例えばベンゼンカルボペルオキシ酸若しくは八口置換ベンゼンカルボペルオキシ酸、例えば 3 - クロロ - ベンゼンカルボペルオキシ酸、ペルオキシアルカン酸、例えばペルオキシ酢酸のようなペルオキシ酸、アルキルヒドロペルオキシド、例えば tert - ブチルヒドロペルオキシドを含んでよい。適する溶媒は、例えば水、低級アルコール、例えばエタノールなど、炭化水素、例えばトルエン、ケトン、例えば 2 - ブタノ

50

ン、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、およびこうした溶媒の混合物である。

【0128】

式(I)の化合物若しくはそれらのいかなるサブグループも、HIVプロテアーゼ酵素のようなレトロウイルスのプロテアーゼ酵素の阻害剤として活性である。とりわけ、式(I)の化合物若しくはそれらのいかなるサブグループも、変異体HIVプロテアーゼ酵素、より具体的には耐性変異体HIVプロテアーゼ酵素に対し活性である。

【0129】

薬物に対するHIVプロテアーゼ酵素の「感受性」あるいは「耐性」の基準は、商業的に入手可能なHIVプロテアーゼ阻害剤により設定される。上で説明されたとおり、既存の商業的HIVプロテアーゼ阻害剤は、患者中のHIVウイルスの一集団に対して長期の間 10  
に有効性を失うかもしれない。その理由は、特定の一HIVプロテアーゼ阻害剤の存在の圧下で、HIVウイルスの既存の集団、通常は主として野性型HIVプロテアーゼ酵素がその同一のHIVプロテアーゼ阻害剤に対しはるかにより少なく感受性である多様な変異体に突然変異することである。この現象が起こる場合、それは耐性変異体について語る。それらの変異体はその特定の一HIVプロテアーゼ阻害剤に対してのみならずしかしまた複数の他の商業的に入手可能なHIVプロテアーゼ阻害剤に対してもまた耐性である場合、それは多剤耐性HIVプロテアーゼについて語る。特定の一HIVプロテアーゼ阻害剤に対するある変異体の耐性の一表現方法は、野性型HIVプロテアーゼに対する前記HIVプロテアーゼ阻害剤のEC<sub>50</sub>を上回る変異体HIVプロテアーゼに対する前記HIVプロテアーゼ阻害剤のEC<sub>50</sub>の間の比を作成することである。前記比は耐性倍数(FR)ともまた呼ばれる。 20

【0130】

診察室に存在する変異体の多くは、サキナビル、インジナビル、リトナビルおよびネルフィナビルのような商業的に入手可能なHIVプロテアーゼ阻害剤に対し100若しくはそれ以上の耐性倍数を有する。HIVプロテアーゼ酵素の臨床的に関連する変異体は、コドン位置10、71および/若しくは84の突然変異を特徴とし得る。こうした臨床に 20  
関連する変異体HIVプロテアーゼの例を表2に下に列挙する。

【0131】

本発明の化合物若しくはそれらのいかなるサブグループも、最低1種およびいくつかの場合には広範な臨床的に関連する変異体HIVプロテアーゼに対し0.01と100との間の範囲にわたる耐性倍数を示す。式(I)の化合物の特定の一 30  
群は、0.1と100との間の範囲にわたる、適しては0.1と50との間の範囲にわたる、およびより適しては0.1と30との間の範囲にわたる最低1種の変異体HIVプロテアーゼに対する耐性倍数を示す式(I)の化合物である。0.1と20との間の範囲にわたる最低1種の変異体HIVプロテアーゼに対する耐性倍数を示す式(I)の化合物がとりわけ興味深く、そして、0.1と10との間の範囲にわたる最低1種の変異体HIVプロテアーゼに対する耐性倍数を示す式(I)の化合物がなおより興味深い。

【0132】

それらの好都合な薬理学的特性、とりわけ広範な変異体プロテアーゼ酵素、例えば変異体HIVプロテアーゼ酵素に対するそれらの活性のため、本発明の化合物は、HIVにより 40  
感染した個体の治療において、およびこれらの個体の予防に有用である。一般に、本発明の化合物は、その存在がプロテアーゼ酵素により媒介されるか若しくはそれに依存するウイルスに感染した温血動物の治療で有用でありうる。本発明の化合物で予防若しくは治療しうる状態、とりわけHIVおよび他の病原性レトロウイルスに関連した状態は、AIDS、AIDS関連複合体(ARC)、進行性全身性リンパ節症(PGL)、ならびに例えばHIV媒介性痴呆および多発性硬化症のようなレトロウイルスにより引き起こされる慢性CNS疾患を包含する。

【0133】

従って、本発明の化合物若しくはそれらのいかなるサブグループも上述の状態に対する 40  
医薬として使用しうる。医薬としての前記使用若しくは治療方法は、HIVおよび他の病 50



原性レトロウイルス、とりわけH I V - 1に関連した状態と闘うのに有効な量の本発明の化合物の、レトロウイルスに感染した哺乳動物、とりわけH I Vに感染した哺乳動物への全身投与を含んでなる。結果として、本発明の化合物は、H I Vおよび他の病原性レトロウイルスに関連する状態を治療するのに有用な医薬、とりわけ耐性若しくは他の変異体H I Vウイルスに感染した患者を治療するのに有用な医薬の製造において使用し得る。

【 0 1 3 4 】

好ましい一態様において、本発明は、哺乳動物における多剤耐性レトロウイルス感染に関連する感染症若しくは疾患、とりわけH I V - 1感染症を治療する若しくはそれと闘うための医薬の製造における式 ( I ) の化合物若しくはそれらのいかなるサブグループの使用にも関する。従って、本発明はまた、有効量の式 ( I ) の化合物若しくはそれらの一サブグループをその必要な哺乳動物に投与することを含んでなる、多剤耐性レトロウイルス感染に関連する疾患の治療方法にも関する。

10

【 0 1 3 5 】

別の好ましい態様において、本発明は、レトロウイルス、とりわけH I V - 1レトロウイルスに感染した哺乳動物における、変異体プロテアーゼ、耐性変異体プロテアーゼおよび多剤耐性変異体プロテアーゼを包含する前記レトロウイルスのプロテアーゼを阻害するための医薬の製造における式 ( I ) 若しくはそのいかなるサブグループの使用にも関する。

【 0 1 3 6 】

別の好ましい態様において、本発明は、変異体レトロウイルスの複製、耐性変異体レトロウイルスの複製、および多剤耐性変異体レトロウイルスの複製、とりわけH I V - 1複製を包含するレトロウイルスの複製を阻害するための医薬の製造における式 ( I ) 若しくはそのいかなるサブグループの使用にも関する。

20

【 0 1 3 7 】

本発明の化合物はまた、H I Vを含有するか若しくはH I Vに曝露されることが期待される *ex vivo* サンプルの阻害における使用も見出しうる。これゆえに、本化合物は、H I Vを含有するかまたはH I Vを含有する若しくはそれに曝露されることが疑われる体液サンプル中に存在するH I Vを阻害するのに使用しうる。

【 0 1 3 8 】

また、ある抗レトロウイルス化合物および本発明の化合物の組合せを医薬として使用し得る。従って、本発明はまた、レトロウイルス感染症の治療、とりわけ多剤耐性レトロウイルスへの感染症の治療における同時、別個若しくは連続的使用のための組合せ製剤としての ( a ) 本発明の化合物、および ( b ) 別の抗レトロウイルス化合物を含有する製品にも関する。従って、H I V感染症、または後天的免疫不全症候群 ( A I D S ) 若しくはA I D S 関連複合体 ( A R C ) のようなH I V感染に関連する感染症および疾患と闘う若しくはそれらを治療するため、本発明の化合物を、例えば、例えばデキストラン硫酸、スラミン、ポリアニオン、可溶性C D 4、P R O - 5 4 2、B M S - 8 0 6 のような結合阻害剤；例えばT 2 0、T 1 2 4 9、5 - ヘリックス、D - ペプチドA D S - J 1 のような融合阻害剤；例えばA M D 3 1 0 0、A M D - 3 4 6 5、A M D 7 0 4 9、A M D 3 4 5 1 ( ビシクラムス ( B i c y c l a m s ) )、T A K 7 7 9 のような補助受容体結合阻害剤；S H C - C ( S C H 3 5 1 1 2 5 )、S H C - D、例えばホスカルネットおよびプロドラッグのようなP R O - 1 4 0 R T 阻害剤；例えばA Z T、3 T C、D D C、D D I、D 4 T、アバカビル、F T C、D A P D、d O T C、D P C 8 1 7 のようなヌクレオシドR T I；例えばP M E A、P M P A ( テノフォビル ) のようなヌクレオチドR T I；例えばネビラピン、デラビルジン、エファビレンズ、8 および9 - C 1 T I B O ( チビラピン )、ロピリド、T M C - 1 2 5、T M C - 1 2 0、( ダピピリン )、M K C - 4 4 2、U C 7 8 1、U C 7 8 2、カブラピリン、D P C 9 6 1、D P C 9 6 3、D P C 0 8 2、D P C 0 8 3、カラノリドA、S J - 1 3 6 6、T S A O、4 ' ' - 脱アミノ化T S A O、M V 1 5 0、M V 0 2 6 0 4 8 のようなN N R T I；例えばS P 1 0 9 3 V、P D 1 2 6 3 3 8 のようなR N アーゼH 阻害剤；例えばR O - 5 - 3 3 3 5、K 1 2、K 3

30

40

50

7のようなTAT阻害剤；例えばL 708906、L 731988、S-1360のような組込み酵素阻害剤；例えばアンブレナビルおよびプロドラッグ GW908、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、インジナビル、ロピナビル、パリナビル、BMS 186316、アタザナビル、DPC 681、DPC 684、チプラナビル、AG 1776、モゼナビル、GS3333、KNI-413、KNI-272、L754394、L756425、LG-71350、PD161374、PD173606、PD177298、PD178390、PD178392、PNU 140135、TMC114、マスリン酸、U-140690のようなプロテアーゼ阻害剤；例えばカスタノスペルミン、デオキシノジリマイシンのようなグリコシル化阻害剤とともに共投与してよい。

【0139】

該組合せは、いくつかの場合は相乗効果を提供し、それによりウイルスの感染性およびその関連した症状が予防され、実質的に低下され、若しくは完全に排除されうる。

【0140】

本発明の化合物はまた、HIV感染およびその症状を軽減する、それらと闘う若しくは排除するために、免疫調節剤（例えばプロピリミン、抗ヒト インターフェロン抗体、IL-2、メチオニンエンケファリン、インターフェロン およびナルトレキソン）、抗生物質（例えばペンタミジンイソチオレート）、サイトカイン（例えばTh2）、サイトカイン調節物質、ケモカイン若しくはそれらの受容体（例えばCCR5）またはホルモン（例えば成長ホルモン）とともに投与してもまたよい。多様な製剤でのこうした併用療法は相互と同時に、連続して若しくは独立に投与してよい。あるいはこうした組合せは単一製剤として投与してもよく、それにより有効成分は該製剤から同時に若しくは別個に放出される。

【0141】

本発明の化合物はまた、個体への該薬物の適用後の代謝の調節物質とともに投与してもよい。これらの調節物質はチトクロームP450のようなチトクロームでの代謝を妨害する化合物を包含する。いくつかの調節物質はチトクロームP450を阻害する。チトクロームP450の数種のイソ酵素が存在することが知られており、その1種がチトクロームP450 3A4である。リトナビルはチトクロームP450を介する代謝の調節物質の一例である。多様な製剤でのこうした併用療法は相互と同時に、連続して若しくは独立に投与してよい。あるいはこうした組合せは単一製剤として投与してもよく、それにより有効成分は該製剤から同時に若しくは別個に放出される。こうした調節物質は本発明の化合物と同一の若しくは異なる比で投与してよい。好ましくは、本発明の化合物に対するこうした調節物質の重量比（調節物質：本発明の化合物）は1：1であるか若しくはより小さく、より好ましくは、該比は1：3であるか若しくはより小さく、適しては、該比は1：10であるか若しくはより小さく、より適しては該比は1：30であるか若しくはより小さい。

【0142】

本化合物は、従って、それ自身、相互との混合状態で、若しくは製薬学的製剤の形態で医薬として動物、好ましくは哺乳動物、およびとりわけヒトで使用し得る。

【0143】

従って、本発明は、通例の製薬学的に無害の賦形剤および補助物質に加えて、有効成分として有効用量の式(I)の化合物の最低1種を含有する製薬学的製剤に関する。該製薬学的製剤は通常0.1ないし90重量%の式(I)の化合物を含有する。該製薬学的製剤は当業者にそれ自身既知の様式で製造し得る。この目的上、1種若しくはそれ以上の固体若しくは液体の製薬学的賦形剤および/若しくは補助物質と一緒に、ならびに所望の場合は他の製薬学的有効成分と組合せの式(I)の化合物の最低1種を適する投与形態若しくは投薬形態にもたらし、それらをその後、ヒトの医学若しくは獣医学において医薬として使用し得る。

【0144】

本発明の化合物を含有する医薬は、経口で、非経口で、例えば静脈内で、直腸で、吸入

10

20

30

40

50



カルボキシエトキシプロピル； $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ $C_{1-6}$ アルキル、とりわけ2-アセチルオキシプロピルで置換されているそれらのエーテルおよび混合エーテルである。とりわけ、錯体形成剤（complexant）および/若しくは可溶化剤として -CD、無作為にメチル化された -CD、2,6-ジメチル -CD、2-ヒドロキシエチル -CD、2-ヒドロキシエチル -CD、2-ヒドロキシプロピル -CDおよび（2-カルボキシメトキシ）プロピル -CD、ならびにとりわけ2-ヒドロキシプロピル -CD（2-HP -CD）が注目に値する。

【0151】

混合エーテルという用語は、最低2個のシクロデキストリンのヒドロキシ基が例えばヒドロキシプロピルおよびヒドロキシエチルのような異なる基でエーテル化されているシクロデキストリン誘導体を示す。

10

【0152】

シクロデキストリン若しくはその誘導体とともにの本化合物の興味深い一処方方法が第EP-A-721,331号明細書に記述されている。その中に記述される製剤は抗真菌性の有効成分であるとは言え、それらは本発明の化合物の処方のために等しく興味深い。その中に記述される製剤は経口投与にとりわけ適し、かつ、有効成分としての抗真菌薬、可溶化剤としての十分な量のシクロデキストリン若しくはその誘導体、大量の液体担体としての水性酸性媒体、および組成物の製造を大きく簡素化するアルコール性補助溶媒を含んでなる。前記製剤はまた、製薬学的に許容できる甘味料および/若しくは香料を添加することにより、より味よくすることもできる。

20

【0153】

製薬学的組成物中での本発明の化合物の溶解性を高める他の便宜的方法は、第WO-94/05263号、同第WO-98/42318号明細書、第EP-A-499,299号明細書および第WO-97/44014号明細書（全部は引用することにより本明細書に組み込まれる）に記述されている。

【0154】

より具体的には、本化合物は、治療上有効な量の、(a)式(I)の化合物、および(b)1種若しくはそれ以上の製薬学的に許容できる水溶性性ポリマーを含んでなる固体分散体よりなる粒子を含んでなる製薬学的組成物に処方してもよい。

【0155】

「固体分散体」という用語は、1成分が他の成分（1種若しくは複数）を通じてより多く若しくはより少なく均一分散されている、最低2成分を含んでなる固体状態（液体若しくは気体状態に反して）にある系を定義する。成分の前記分散体は、該系が熱力学で定義されるところの一相を通じて化学的かつ物理的に均一若しくは均質であるかまたはその一相よりなるようであり、こうした固体分散体は「固体溶液」と称される。固体溶液は、その中の成分が、それらが投与される生物体にとって通常容易に生物学的に利用可能であるため、好ましい物理的系である。

30

【0156】

「固体分散体」という用語はまた、固体溶液より全体により少なく均質である分散体も含んでなる。こうした分散体は、一相を通じて化学的かつ物理的に均一でないかまたは1以上の相を含んでなる。

40

【0157】

粒子中の水溶性性ポリマーは、便宜的には、20の溶液で2%水性溶液に溶解される場合に1ないし100mPa・sの見かけの粘度を有するポリマーである。

【0158】

好ましい水溶性性ポリマーはヒドロキシプロピルメチルセルロースすなわちHPMCである。約0.8から約2.5までのメトキシ置換度および約0.05から約3.0までのヒドロキシプロピルモル置換を有するHPMCが一般に水溶性性である。メトキシ置換度はセルロース分子のアンヒドログルコース単位あたりに存在するメチルエーテル基の数の平均を指す。ヒドロキシプロピルモル置換は、セルロース分子の各アンヒドログルコース

50

単位と反応したプロピレンオキシドのモル数の平均を指す。

【0159】

上で定義されたところの粒子は、最初に成分の固体分散体を製造すること、および次に場合によってはその分散体を粉碎若しくは微粉碎することにより製造し得る。溶融押出、噴霧乾燥および溶液蒸発を包含する固体分散体を製造するための多様な技術が存在し、溶融押出が好ましい。

【0160】

1000 nm未満の有効平均粒子径を維持するのに十分な量でその表面上に吸着された表面修飾剤を有するナノ粒子の形態に本化合物を処方することがさらに便宜的でありうる。有用な表面修飾剤は、抗レトロウイルス薬の表面に物理的に付着するがしかし該抗レトロウイルス薬に化学的に結合しないものを包含すると考えられる。

10

【0161】

適する表面修飾剤は、好ましくは既知の有機および無機製薬学的賦形剤から選択し得る。こうした賦形剤は、多様なポリマー、低分子量オリゴマー、天然の産物および界面活性剤を包含する。好ましい表面修飾剤は非イオン性および陰イオン性界面活性剤を包含する。

【0162】

本化合物のなお別の興味深い処方方法は、便宜的に製造し得かつ経口投与のための製薬学的投薬形態を製造するのに適する、それにより本化合物が親水性ポリマー中に取り込まれる製薬学的組成物、およびこの混合物をコート薄膜として多くの小型ビーズの上に塗布して従って十分な生物学的利用率を生じることを必要とする。

20

【0163】

前記ビーズは、(a)中心の丸められたすなわち球形のコア、(b)親水性ポリマーおよび抗レトロウイルス薬のコート薄膜、ならびに(c)シールコートポリマー層を含んでなる。

【0164】

該ビーズのコアとしての使用に適する素材は多様であるが、但し前記素材は製薬学的に許容できかつ適切な寸法および堅さを有する。こうした素材の例は、ポリマー、無機物質、有機物質、および糖、ならびにそれらの誘導体である。

【0165】

投与経路は、被験体の状態、併用薬などに依存しうる。

30

【0166】

本発明の別の局面は、HIVプロテアーゼ、HIVの増殖若しくは双方を阻害する潜在的医薬の能力を決定するための検査若しくはアッセイにおける標準若しくは試薬としての使用に有効な量の式(I)の化合物を含んでなるキット若しくは容器に関する。本発明の本局面は製薬学的研究プログラムにおいてその使用を見出しうる。

【0167】

本発明の化合物は、HIVのような耐性を発生する疾患の臨床管理における既知の組換えアッセイのような表現型耐性モニタリングアッセイで使用し得る。とりわけ有用な耐性モニタリング系はアンチバイログラム [Antivirogram]<sup>TM</sup>として知られる組換えアッセイである。アンチバイログラム [Antivirogram]<sup>TM</sup>は、本発明の化合物に対する感受性、とりわけウイルス感受性を測定し得る高度に自動化されたハイスループットの第二世代の組換えアッセイである。(Hertogs K、de Bethune MP、Miller Vら Antimicrob Agents Chemother、1998; 42(2): 269-276(引用することにより組み込まれる))。

40

【0168】

興味深いことに、本発明の化合物は、前記化合物が増大された組織保持および半減期を有するような局在化した部位への共有結合を形成することが可能な化学的に反応性の部分を含んでもよい。本明細書で使用されるところの「化学的に反応性の基」という用語は共

50

有結合を形成することが可能な化学基を指す。反応基は一般に水性環境中で安定であることができ、また、通常はそれにより例えばアルブミンのような血液成分上の標的部位のアミノ基、ヒドロキシ若しくはチオールのような官能性と共有結合を形成することが可能なカルボキシ、ホスホリル、あるいはエステル若しくは混合無水物、またはイミデート、またはマレイミデートのいずれかのような慣習的アシル基であることができる。本発明の化合物はマレイミド若しくはその誘導体に結合して複合物を形成させてもよい。

【0169】

投与されるべき本化合物若しくはそれらの生理学的に耐えられる塩（1種若しくは複数）の用量は個々の症例に依存し、そして、通例として、至適の効果のため個々の症例の状態に適合されるべきである。従って、それはもちろん、治療若しくは予防のために各症例で使用される投与頻度ならびに化合物の効力および作用時間に、しかしまた感染症および症状の性質および重症度、ならびに治療されるべきヒト若しくは動物の性、年齢、体重、併用薬および個体の応答性、ならびに該治療が急性であるか若しくは予防的であるかどうかにより依存する。通例は、体重およそ75kgの患者への投与の場合の式(I)の化合物の1日用量は1mgないし1g、好ましくは3mgないし0.5gである。用量は、個々の用量の形態で投与し得るか、または数個の、例えば2、3若しくは4個の個別の用量に分割し得る。

10

【実施例】

【0170】

以下の表は、上の反応スキームの1つに従って製造した式(I)の化合物を列挙する。

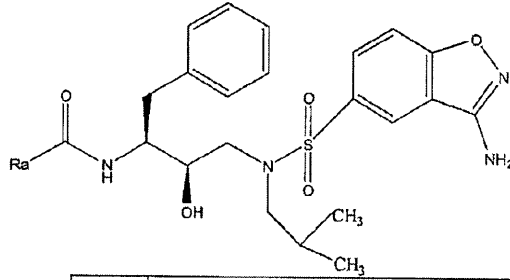
20

【0171】

## 【表 1】

表1a

上述された方法に従って製造した本発明の化合物。立体化学が示されない場合、該化合物はラセミ混合物として存在する。



| No. | R <sub>a</sub> | 合成  | 塩         |
|-----|----------------|-----|-----------|
| 1   |                | c.1 | -         |
| 2   |                | c.2 | トリフルオロ酢酸塩 |
| 3   |                | c.2 | トリフルオロ酢酸塩 |
| 4   |                | c.1 | -         |
| 5   |                | c.1 | トリフルオロ酢酸塩 |
| 6   |                | c.2 | -         |
| 7   |                | c.1 | トリフルオロ酢酸塩 |
| 8   |                | c.2 | -         |
| 9   |                | c.2 | -         |
| 10  |                | c.1 | -         |
| 11  |                | c.2 |           |

10

20

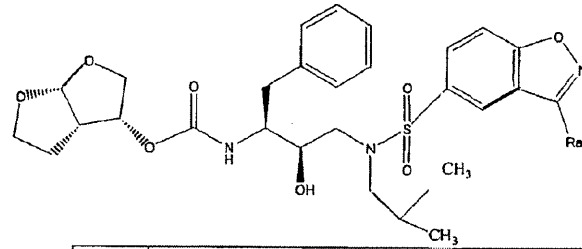
30

40

## 【表 2】

表1b

以下の化合物は、上で挙げられた合成手順のいずれか1つに従って若しくはそれと同様に作成する。



| No. | R <sub>a</sub>                                  |
|-----|---|
| 12  | -NHCH <sub>3</sub>                              |
| 13  | -NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>              |
| 14  | 1-ピロリジン   |
| 15  | -NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -(1-ピロリジン) |

10

## 【0173】

抗ウイルス分析：

本発明の化合物を細胞アッセイで抗ウイルス活性について検査した。該アッセイは、これらの化合物が野性型の実験室HIV株（HIV-1株LAI）に対し強力な抗HIV活性を表したことを示した。該細胞アッセイは以下の手順に従って実施した。

## 【0174】

細胞アッセイの実験方法：

HIV若しくは疑似感染MT4細胞を多様な濃度の阻害剤の存在下で5日間インキュベートした。インキュベーション期間の終了時において、阻害剤の非存在下の対照培養物中では、複製したウイルスによって全てのHIV感染細胞が殺されていた。細胞生存率を、生存細胞のミトコンドリア中でのみ紫色の水不溶性のホルマザンに転化される黄色の水溶性テトラゾリウム色素MTTの濃度を測定することにより測定する。イソプロパノールでの生じるホルマザン結晶の可溶化に際して、溶液の吸光度を540nmでモニターする。該値は、5日のインキュベーションの完了時に培養物中に残存する生存細胞数と直接相関する。化合物の阻害活性をウイルスに感染した細胞でモニターし、そしてEC<sub>50</sub>およびEC<sub>90</sub>として表した。これらの値はウイルスの細胞病理学的影響から細胞のそれぞれ50%および90%を保護するのに必要とされる化合物の量を表す。化合物の毒性を疑似感染細胞で測定し、そして細胞の増殖を50%阻害するのに必要とされる化合物の濃度を表すCC<sub>50</sub>として表した。選択性指数(SI)(比CC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub>)は阻害剤の抗HIV活性の選択性の指標である。結果を例えばpEC<sub>50</sub>若しくはpCC<sub>50</sub>値として報告する場合は常に、該結果はそれぞれEC<sub>50</sub>若しくはCC<sub>50</sub>として表される結果の負の対数として表される。

## 【0175】

これらの化合物のSIは約400と28000以上までの間の範囲にわたる。

## 【0176】

抗ウイルススペクトル：

薬剤耐性HIV株の増大する出現のため、本化合物を、いくつかの突然変異をもつ臨床で単離されたHIV株(表2および3)に対するそれらの効力について試験した。これらの突然変異はプロテアーゼ阻害剤に対する耐性と関連し、そして例えばサキナビル、リトナビル、ネルフィナビル、インジナビルおよびアンブレナビルのような現在商業的に入手可能な薬物に対する多様な程度の表現型の交差耐性を示すウイルスをもたらす。

## 【0177】

20

30

40

50



## 【表 3】

表2 使用した HIV 株 (A 乃至 F) のプロテアーゼ遺伝子中に存在する突然変異の一覧

|   |   |
|---|---|
| A | V003I, L010I, V032T, L033M, E035D, S037Y, S037D, M046I, R057R/K, Q058E, L063P, K070T, A071V, I072V, I084V, L089V        |
| B | V003I, L010I, K020R, E035D, M036I, S037N, Q058E, I062V, L063P, A071V, I072M, G073S, V077I, I084V, I085V, L090M          |
| C | V003I, L010I, I015V, L019I, K020M, S037N, R041K, I054V, Q058E, L063P, A071V, I084V, L090M, I093L                        |
| D | V003I, L010L/I, I013V, L033I, E035D, M036I, M046L, K055R, R057K, L063P, I066F, A071V, I084V, N088D, L090M               |
| E | V003I, L010I, V011I, A022V, L024I, E035D, M036I, S037T, R041K, I054V, I062V, L063P, A071V, I084V                        |
| F | L010F, M046I, M071V, I084V  |
| G | V003I, L010I, V032T, L033M, E035D, S037Y, M046I, I047V, R057R/K, Q058E, L063P, K070T, A071V, I072V, V082I, I084V, L089V |

10

20

## 【0178】

結果：

本化合物の広域スペクトル活性の尺度として、 $FR = EC_{50}(\text{変異体株}) / EC_{50}(\text{HIV-1株LAI})$ として定義したフォールドレジスタンス (FR) を決定した。表3は耐性倍数に関する抗ウイルス試験の結果を示す。この表でみられ得るとおり、本化合物は広範な変異体株の阻害において有効である。すなわち、欄Aは変異体Aに対するFR値、欄B：変異体Bに対するFR、欄C：変異体Cに対するFR、欄D：変異体Dに対するFR、欄E：変異体Eに対するFR、欄F：変異体Fに対するFR。毒性 (Tox) は疑似トランスフェクト細胞で測定されたところの  $pCC_{50}$  値として表す。欄WTは野性型 HIV-LAI 株に対する  $pEC_{50}$  値を表す。

30

## 【0179】

## 【表 4】

表3 株 A 乃至 F に対する毒性試験および耐性試験の結果 (FRとして表す)。

NDは測定されないを示す。結果は計算した平均に基づく。

| N° | A    | B    | C    | D    | E    | F    | G   | Tox   | WT   |
|----|------|------|------|------|------|------|-----|-------|------|
| 1  | 0.63 | 0.78 | 0.49 | 0.35 | 0.30 | 0.85 | 6.9 | <4    | 8.1  |
| 2  | 7.1  | 2.4  | 1.7  | 1.5  | 1.4  | 27   | 85  | 4.3   | 7.52 |
| 3  | 1.8  | 1.9  | 2.2  | 2.3  | 2.4  | 11   | 54  | 4.35  | 7.62 |
| 4  | 49   | ND   | ND   | ND   | 8.9  | ND   | ND  | <4    | 7.84 |
| 5  | 17   | 4.8  | 3.2  | 3.5  | 3.2  | 95   | 275 | <4.49 | 8.01 |
| 6  | 16   | 5.6  | 5.5  | 16   | 7.2  | 16   | 16  | ND    | 6.2  |
| 7  | 6.3  | 4.6  | 4.1  | 15   | 5.6  | 44   | 257 | 4.12  | 8.03 |
| 11 | 13   | 11   | 10   | ND   | ND   | ND   | ND  | <4    | 6.64 |

40

## 【0180】

腸吸収についての Caco-2 浸透性アッセイ

多様な化合物の浸透性を、それにより細胞継代数 32 と 45 との間の Caco-2 細胞

50

を24ウェルのトランスウェル (transwell) 細胞培養プレート中で21ないし25日間増殖させる、Augustijnsら (Augustijnsら (1998), Int. J. of Pharm, 166, 45-54) により記述されたところのCaco-2試験プロトコルに従って評価する。細胞単層の完全性を、経上皮電気抵抗 (TEER) を測定することにより確認する。該試験はpH7.4および100 μMのドナー化合物濃度で実施する。

#### 【0181】

多様なpHレベルでの水溶解性

熱力学的条件下の模擬胃腸溶液中での平衡溶解性は胃および腸の多様な部分での化合物の溶解性プロファイルの良好な指標である。模擬胃液 (SGF) (ペプシンを含まない) を1.5のpHに設定する。模擬腸液 (SIF) (胆汁塩を含まない) はpH5、pH6.5、pH7およびpH7.5に設定する。実験プロトコルは96ウェル平底マイクロプレートを使用し、その中で1mgの化合物をウェルあたりに添加し (メタノール中のストック溶液) かつ乾固まで蒸発させる。化合物をSIGおよびSIFに再溶解しそして水平振とう装置上37で一夜インキュベートする。濾過後に化合物濃度をUV分光測光法により測定する。

10

#### 【0182】

ラットおよびイヌにおける経口利用率

選択した化合物の経口利用率を、第一に雄性および雌性ラットで、ならびに第二に雄性および雌性イヌでの標準の一組の動的 (kinetic) 実験で評価した。化合物はDMSO、PEG400若しくは水中40%シクロデキストリン (CD40%) 中20mg/mlの溶液若しくは懸濁液として処方した。ラットにおける大部分の実験について、3投与群、すなわち1/DMSO製剤を使用する20mg/kgの単回腹腔内投与; 2/PEG400製剤を使用する20mg/kgの単回経口投与、および3/シクロデキストリン製剤を使用する20mg/kgの単回経口投与、を形成した。イヌにおいては経口投与経路のみを使用した。投与後定期的な時間間隔で血液をサンプリングし、そしてLC-MS生物分析法を使用して血清中の薬物濃度を測定した。血清濃度は10mg/kgに正規化後にng/mgで表した。下で、30分および3時間の血清濃度が吸収の程度 (30分) および排泄の速度 (180分) を反映しているために、これらの値を列挙する。ラットにおける経口の生物学的利用率はDMSOおよびPEF製剤 (上を参照されたい) を使用して検査した。10mg/kgの化合物1の投与後の血清濃度は、30分で10.2ng/ml (DMSO) および22.2ng/ml (PEG) であった。10mg/kgの用量 (DMSO製剤) の腹腔内吸収は、投与後30分で2076ng/mlおよび投与後180分で208ng/mlであった。

20

30

#### 【0183】

全身の生物学的利用率の促進 (boosting)

記述された型の化合物 (プロテアーゼ阻害剤) で、代謝分解過程の阻害が、肝における初回通過代謝および血漿からの代謝的消失を低下させることにより全身の利用率を顕著に増大させ得ることが知られている。この「促進」原理は臨床の設定で薬物の薬理学的作用に適用し得る。この原理はまた、Cyt-p450代謝酵素を阻害する化合物の同時投与によりラット若しくはイヌの双方でも探究し得る。既知の阻害剤は例えばリトナビルおよびケトコナゾールである。

40

#### 【0184】

タンパク質結合分析:

アルブミン (HSA) 若しくは-1酸性糖タンパク質 (AAG) のようなヒト血清タンパク質が多く薬物を結合してそれらの化合物の有効性の可能な低下をもたらすことが知られている。本化合物がこの結合により有害に影響を及ぼされるかどうかを決定するために、該化合物の抗HIV活性をヒト血清の存在下で測定し、かようにプロテアーゼ阻害剤のそれらのタンパク質への結合の影響を評価した。

#### 【0185】

50

MT4細胞を0.001~0.01 CCID<sub>50</sub> (細胞あたりの50%の細胞培養物の感染性用量、CCID<sub>50</sub>)の感染多重度(MOI)でHIV-1 LAIに感染させる。1時間のインキュベーション後に細胞を洗浄し、そして10%FCS(ウシ胎児血清)、10%FCS+1mg/ml AAG(1-酸性糖タンパク質)、10%FCS+45mg/ml HSA(ヒト血清アルブミン)若しくは50%ヒト血清(HS)の存在下に該化合物の連続希釈物を含む96ウェルプレートにプレティングする。5若しくは6日のインキュベーション後に、細胞生存率を測定すること若しくはHIV複製のレベルを定量することによりEC<sub>50</sub>(細胞に基づくアッセイにおける50%有効濃度)を計算する。細胞生存率は上述されたアッセイを使用して測定する。10%FCS若しくは10%FCS+1mg/ml AAGの存在下に該化合物の連続希釈物を含む96ウェルプレートに、HIV(野性型若しくは耐性株)およびMT4細胞をそれぞれ200~250 CCID<sub>50</sub>/ウェルおよび30,000細胞/ウェルの最終濃度まで添加する。5日のインキュベーション(37、5%CO<sub>2</sub>)後に、テトラゾリウム比色的MTT(臭化3-[4,5-ジメチルチアゾル-2-イル]-2,5-ジフェニルテトラゾリウム)法(Pauwelsら J. Virol. Methods 1988、20、309321)により細胞の生存率を測定する。

【0186】

#### 製剤

有効成分(式(I)の化合物の場合)をエタノール、メタノール若しくはジクロロメタンのような有機溶媒、好ましくはエタノールおよびジクロロメタンの混合物に溶解した。ビニルアセテートとのポリビニルピロリドンコポリマー(PVP-VA)若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)のようなポリマー、典型的には5mPa・sをエタノール、メタノール、ジクロロメタンのような有機溶媒に溶解した。適してはポリマーはエタノールに溶解した。ポリマーおよび化合物の溶液を混合しそしてその後噴霧乾燥した。化合物/ポリマーの比は1/1ないし1/6から選択した。中間範囲は1/1.5および1/3であった。適する比は1/6であった。噴霧乾燥した粉末(固体分散体)をその後投与のためカプセルに充填する。1カプセル中の薬物負荷量は使用されるカプセルの大きさに依存して50と100mgとの間の範囲にわたる。

【0187】

#### フィルムコーティング錠剤

##### 錠剤核の製造

100gの有効成分(式(I)の化合物の場合)、570gの乳糖および200gのデンプンの混合物をよく混合し、そしてその後約200mlの水中の5gのドデシル硫酸ナトリウムおよび10gのポリビニルピロリドンの溶液で湿らせた。湿潤粉末混合物を篩過し、乾燥しかつ再度篩過した。その後、100gの微晶質セルロースおよび15gの硬化植物油を添加した。全体をよく混合しかつ錠剤に圧縮し、10,000個の錠剤を生じ、それぞれは10mgの有効成分を含んでなった。

【0188】

##### コーティング

75mlの変性エタノール中の10gのメチルセルロースの溶液に、150mlのジクロロメタン中の5gのエチルセルロースの溶液を添加した。その後、75mlのジクロロメタンおよび2.5mlの1,2,3-プロパントリオールを添加した。10gのポリエチレングリコールを溶解しそして75mlのジクロロメタンに溶解した。後者の溶液を前者に添加し、そしてその後、2.5gのオクタデカン酸マグネシウム、5gのポリビニルピロリドンおよび30mlの濃縮着色懸濁液を添加し、そして全体を均質化した。コーティング装置中で、かように得られた混合物で錠剤核を被覆した。

【0189】

以下に本発明の主な特徴と態様を列挙する。

【0190】

1. 式

10

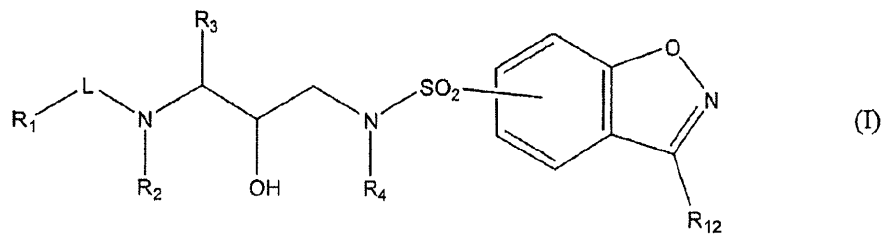
20

30

40

50

## 【化18】



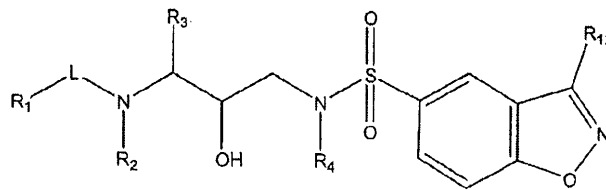
10

{ 式中

R<sub>1</sub> および R<sub>8</sub> はそれぞれ独立に水素、C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>2</sub>-6 アルケニル、アリー  
ル C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>3</sub>-7 シクロアルキル、C<sub>3</sub>-7 シクロアルキル C<sub>1</sub>-6 アルキ  
ル、アリール、Het<sup>1</sup>、Het<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-6 アルキル、Het<sup>2</sup>、Het<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-6 アル  
キルであり；

R<sub>1</sub> はまた式

## 【化19】



20

[ 式中

R<sub>9</sub>、R<sub>10a</sub> および R<sub>10b</sub> はそれぞれ独立に、水素、C<sub>1</sub>-4 アルキルオキシカルボ  
ニル、カルボキシル、アミノカルボニル、モノ若しくはジ(C<sub>1</sub>-4 アルキル)アミノカ  
ルボニル、C<sub>3</sub>-7 シクロアルキル、C<sub>2</sub>-6 アルケニル、C<sub>2</sub>-6 アルキニル、あるい  
は場合によってはアリール、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>、C<sub>3</sub>-7 シクロアルキル、C<sub>1</sub>-4 アル  
キルオキシカルボニル、カルボキシル、アミノカルボニル、モノ若しくはジ(C<sub>1</sub>-4  
アルキル)アミノカルボニル、アミノスルホニル、C<sub>1</sub>-4 アルキルS(O)<sub>t</sub>、ヒドロ  
キシ、シアノ、ハロゲンまたは場合によっては一若しくは二置換されているアミノ(こ  
こで置換基はそれぞれ独立にC<sub>1</sub>-4 アルキル、アリール、アリールC<sub>1</sub>-4 アルキル、C  
3-7 シクロアルキル、C<sub>3</sub>-7 シクロアルキルC<sub>1</sub>-4 アルキル、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>  
、Het<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-4 アルキルおよびHet<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-4 アルキルから選択される)で置換さ  
れているC<sub>1</sub>-4 アルキルであり；ここでR<sub>9</sub>、R<sub>10a</sub> およびそれらが結合されている  
炭素原子はまたC<sub>3</sub>-7 シクロアルキル基を形成してもよく；Lが-O-C<sub>1</sub>-6 アルカ  
ンジイル-C(=O)-若しくは-NR<sub>8</sub>-C<sub>1</sub>-6 アルカンジイル-C(=O)-であ  
る場合には、R<sub>9</sub> はまたオキソであってもよく；

30

R<sub>11a</sub> は水素、C<sub>2</sub>-6 アルケニル、C<sub>2</sub>-6 アルキニル、C<sub>3</sub>-7 シクロアルキル、  
アリール、場合によっては一若しくは二置換されているアミノカルボニル、場合によっ  
ては一若しくは二置換されているアミノC<sub>1</sub>-4 アルキルカルボニルオキシ、C<sub>1</sub>-4 アル  
キルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、Het<sup>1</sup> オキシカルボニル、Het<sup>2</sup>  
オキシカルボニル、アリールオキシカルボニルC<sub>1</sub>-4 アルキル、アリールC<sub>1</sub>-4 アル  
キルオキシカルボニル、C<sub>1</sub>-4 アルキルカルボニル、C<sub>3</sub>-7 シクロアルキルカルボ  
ニル、C<sub>3</sub>-7 シクロアルキルC<sub>1</sub>-4 アルキルオキシカルボニル、C<sub>3</sub>-7 シクロアル  
キルカルボニルオキシ、カルボキシルC<sub>1</sub>-4 アルキルカルボニルオキシ、C<sub>1</sub>-4 アル  
キルカルボニルオキシ、アリールC<sub>1</sub>-4 アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボ  
ニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、Het<sup>1</sup> カルボニル、Het<sup>1</sup> カルボニル  
オキシ、Het<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-4 アルキルオキシカルボニル、Het<sup>2</sup> カルボニルオキシ、He

40

50

$t^2 C_{1-4}$  アルキルカルボニルオキシ、 $Het^2 C_{1-4}$  アルキルオキシカルボニルオキシ、または場合によってはアリール、アリールオキシ、 $Het^2$ 、ハロゲン若しくはヒドロキシで置換されている  $C_{1-4}$  アルキルであり；ここで、アミノ基上の置換基はそれぞれ独立に  $C_{1-4}$  アルキル、アリール、アリール  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-4}$  アルキル、 $Het^1$ 、 $Het^2$ 、 $Het^1 C_{1-4}$  アルキルおよび  $Het^2 C_{1-4}$  アルキルから選択され；

$R_{11b}$  は水素、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、 $Het^1$ 、 $Het^2$ 、または場合によってはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキル  $S(=O)_t$ 、アリール、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $Het^1$ 、 $Het^2$ 、場合によっては一若しくは二置換されているアミノ（ここで、置換基はそれぞれ独立に  $C_{1-4}$  アルキル、アリール、アリール  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-4}$  アルキル、 $Het^1$ 、 $Het^2$ 、 $Het^1 C_{1-4}$  アルキルおよび  $Het^2 C_{1-4}$  アルキルから選択される）で置換されている  $C_{1-4}$  アルキルであり；

ここで  $R_{11b}$  は 1 個のスルホニル基を介して分子の残部に連結されていてもよく；  
 $t$  はそれぞれ独立に 0、1 若しくは 2 である ]

の基であってもよく；

$R_2$  は水素若しくは  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$L$  は、 $-C(=O)-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-NR_8-C(=O)-$ 、 $-O-C_{1-6}$  アルカンジイル  $-C(=O)-$ 、 $-NR_8-C_{1-6}$  アルカンジイル  $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-O-S(=O)_2-$ 、 $-NR_8-S(=O)_2$  であり、ここで  $C(=O)$  基若しくは  $S(=O)_2$  基のいずれかが  $NR_2$  部分に結合され； $C_{1-6}$  アルカンジイル部分が場合によってはヒドロキシ、アリール、 $Het^1$  および  $Het^2$  から選択される 1 置換基で置換され；

$R_3$  は  $C_{1-6}$  アルキル、アリール、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-4}$  アルキル若しくはアリール  $C_{1-4}$  アルキルであり；

$R_4$  は水素、 $C_{1-4}$  アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、アミノカルボニル、モノ若しくはジ ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノカルボニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、または場合によってはアリール、 $Het^1$ 、 $Het^2$ 、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、アミノカルボニル、モノ若しくはジ ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノカルボニル、アミノスルホニル、 $C_{1-4}$  アルキル  $S(=O)_t$ 、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲンおよび場合によっては一若しくは二置換されているアミノ（ここで置換基はそれぞれ独立に  $C_{1-4}$  アルキル、アリール、アリール  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $-C_{1-4}$  アルキル、 $Het^1$ 、 $Het^2$ 、 $Het^1 C_{1-4}$  アルキルおよび  $Het^2 C_{1-4}$  アルキルから選択される）からそれぞれ独立に選択される 1 個若しくはそれ以上の置換基で置換されている  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R_{12}$  は  $-NH_2$  若しくは  $-N(R_5)(-AR_6)$  であり、式中

$A$  は  $C_{1-6}$  アルカンジイル、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $C_{1-6}$  アルカンジイル  $-C(=O)-$ 、 $C_{1-6}$  アルカンジイル  $-C(=S)-$  若しくは  $C_{1-6}$  アルカンジイル  $-S(=O)_2-$  であり；ここで、それが置換されているアミノ官能基への  $A$  の結合点は  $C_{1-6}$  アルカンジイル基を含有する  $A$  の意味するところにおいて前記  $C_{1-6}$  アルカンジイル基であり；

$R_5$  は水素、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $Het^1 C_{1-6}$  アルキル、 $Het^2 C_{1-6}$  アルキル、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル（ここでアミノ基が場合によっては  $C_{1-4}$  アルキルで一若しくは二置換されていてもよい）であり；

$R_6$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $Het^1$ 、 $Het^1$  オキシ、 $Het^2$ 、 $Het^2$  オキシ、アリール、アリールオキシ、アリールオキシ  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルオキシアリール、 $C_{1-4}$  アルキルオキシ  $Het^1$ 、 $C_{1-4}$  アルキルオキシ  $Het^2$ 、 $C_{1-4}$  アルキルオキシカルボニルアミノ、アミノ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、アミノ若

10

20

30

40

50

しくはアミノ C<sub>1-4</sub> アルキルオキシであり、かつ、A が C<sub>1-6</sub> アルカンジイル以外である場合には、R<sub>6</sub> はまた C<sub>1-6</sub> アルキル、Het<sup>1</sup> C<sub>1-4</sub> アルキル、Het<sup>1</sup> オキシ C<sub>1-4</sub> アルキル、Het<sup>2</sup> C<sub>1-4</sub> アルキル、Het<sup>2</sup> オキシ C<sub>1-4</sub> アルキル、アリール C<sub>1-4</sub> アルキル、アリールオキシ C<sub>1-4</sub> アルキル若しくはアミノ C<sub>1-4</sub> アルキルであってもよく；ここで各アミノ基は場合によっては C<sub>1-4</sub> アルキルで一若しくは可能な場合は二置換されているとしてもよく；

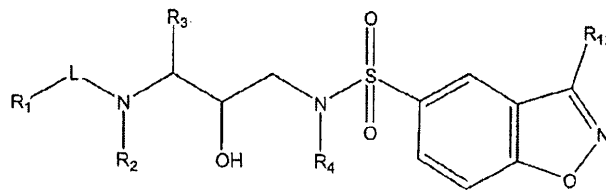
- A - R<sub>6</sub> はまたヒドロキシ C<sub>1-6</sub> アルキルであってもよく；

R<sub>5</sub> および - A - R<sub>6</sub> は、それらが結合されている窒素原子と一緒にあって Het<sup>1</sup> 若しくは Het<sup>2</sup> を形成してもまたよい} を有する化合物、その N - オキシド、塩、立体異性体、ラセミ混合物、プロドラッグ、エステル若しくは代謝物。

【0191】

2. 式 (I) の化合物が以下の構造

【化20】



を有する、1. に記載の化合物。

【0192】

3. R<sub>1</sub> がアリール C<sub>1-6</sub> アルキル、アリール、Het<sup>1</sup>、Het<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub> アルキル、Het<sup>2</sup>、Het<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルである、1. 若しくは2. の記載の化合物。

【0193】

4. R<sub>1</sub> がアリール、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup>、Het<sup>2</sup> C<sub>1-6</sub> アルキルである、1. ないし3. のいずれか1つに記載の化合物。

【0194】

5. R<sub>1</sub> が、(i) その1若しくは2個が酸素原子である5ないし8個の環メンバーを有する飽和の単環若しくは二環性複素環、(ii) 場合によっては C<sub>1-6</sub> アルキル、アミノ C<sub>1-6</sub> アルキル、モノ若しくはジ (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ C<sub>1-6</sub> アルキル、アミノ、モノ若しくはジ (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ、ポリハロ C<sub>1-6</sub> アルキルから独立に選択される1個若しくはそれ以上の置換基で置換されているフェニル環、(iii) それぞれ独立に窒素、酸素若しくはイオウから選択される1若しくは2個のヘテロ原子環メンバーを含有しかつ場合によっては C<sub>1-6</sub> アルキル、アミノ C<sub>1-6</sub> アルキル、モノ若しくはジ (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ C<sub>1-6</sub> アルキル、アミノ、モノ若しくはジ (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノにより1個若しくはそれ以上の炭素原子上で置換されている、5ないし6個の環メンバーを有する芳香族単環性複素環、(iv) C<sub>1-6</sub> アルキル基を介して変動可能なLに連結されている (iii) で定義されるものの芳香族単環性複素環である、1. ないし4. のいずれか1つに記載の化合物。

【0195】

6. L が、それが結合されている窒素原子と一緒にあって - O - C ( = O ) - NH - 、 - C ( = O ) - NH - 、 - O - C<sub>1-6</sub> アルカンジイル - C ( = O ) - NH - 、 - NR<sup>8</sup> - C<sub>1-6</sub> アルカンジイル - C ( = O ) - NH - を形成する、1. ないし5. のいずれか1つに記載の化合物。

【0196】

7. L が - O - C<sub>1-6</sub> アルカンジイル - C ( = O ) - である、1. ないし6. のいずれか1つに記載の化合物。

【0197】

8. R<sup>2</sup> が水素である、1. ないし7. のいずれか1つに記載の化合物。

10

20

30

40

50

## 【0198】

9.  $R^3$  がアリール  $C_{1-4}$  アルキルである、1. ないし 8. のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0199】

10.  $R^4$  が  $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、若しくは場合によっては  $C_{3-7}$  シクロアルキルで置換されている  $C_{1-6}$  アルキルである、1. ないし 9. のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0200】

11.  $R^{1,2}$  の定義における  $-N(R^5)(A-R^6)$  が、 $R^5$  が水素若しくは  $C_{1-6}$  アルキルであり、 $A$  が  $C_{1-6}$  アルカンジイルでありかつ  $R^6$  が水素若しくは  $Het^1$  であるか、または、 $R^5$  および  $A-R^6$  が、それらが結合されている窒素原子と一緒になって  $Het^1$  を形成する、1. ないし 10. のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

## 【0201】

12.  $R^{1,2}$  が  $NH_2$  である、1. ないし 11. のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【0202】

13.  $R_1$  が水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、アリール  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキル、アリール、 $Het^1$ 、 $Het^1 C_{1-6}$  アルキル、 $Het^2$ 、 $Het^2 C_{1-6}$  アルキルであり；ここで  $Het^1$  が、それぞれ独立に窒素、酸素若しくはイオウから選択された 1 個若しくはそれ以上のヘテロ原子環メンバーを含有しかつ 1 個若しくはそれ以上の炭素原子上で場合によっては置換されている、5 若しくは 6 個の環メンバーを有する飽和若しくは部分的に不飽和の単環性複素環である、1. ないし 12. のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

## 【0203】

14. 化合物が

{ 3 - [ ( 3 - アミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - イソブチル - アミノ ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - カルバミン酸ヘキサヒドロ - フロ [ 2 , 3 - b ] フラン - 3 - イルエステル；

3 - アミノ - N - { 3 - [ ( 3 - アミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - イソブチル - アミノ ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - 2 - メチル - ベンズアミド；

30

N - { 3 - [ ( 3 - アミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - イソブチル - アミノ ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - 2 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - アセトアミド；

{ 3 - [ ( 3 - アミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - イソブチル - アミノ ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - カルバミン酸テトラヒドロ - フラン - 3 - イルエステル；

5 - メチル - イソキサゾール - 4 - カルボン酸 { 3 - [ ( 3 - アミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - イソブチル - アミノ ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - アミド；

{ 3 - [ ( 3 - アミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - イソブチル - アミノ ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - カルバミン酸チアゾール - 5 - イルメチルエステル；

40

N - { 3 - [ ( 3 - アミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 6 - スルホニル ) - イソブチル - アミノ ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - 2 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェニルアミノ ) - アセトアミド；

{ 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - [ イソブチル - ( 3 - メチルアミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - アミノ ] - プロピル } - カルバミン酸ヘキサヒドロ - フロ [ 2 , 3 - b ] フラン - 3 - イルエステル；

{ 1 - ベンジル - 3 - [ ( 3 - ジメチルアミノ - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - イソブチル - アミノ ] - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - カルバミン酸ヘキサヒ

50

ドロ - フロ [ 2 , 3 - b ] フラン - 3 - イルエステル ;  
 { 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - [ イソブチル - ( 3 - ピロリジン - 1 - イル - ベ  
 ンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ) - アミノ ] - プロピル } - カルバミン酸ヘ  
 キサヒドロ - フロ [ 2 , 3 - b ] フラン - 3 - イルエステル ;  
 ( 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - { イソブチル - [ 3 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イ  
 ル - エチルアミノ ) - ベンゾ [ d ] イソキサゾール - 5 - スルホニル ] - アミノ } - プロ  
 ピル ) - カルバミン酸ヘキサヒドロ - フロ [ 2 , 3 - b ] フラン - 3 - イルエステル ; そ  
 れらの N - オキシド、塩若しくは立体異性体  
 である、1 . に記載の化合物。

【 0 2 0 4 】

1 5 . 有効量の 1 . ないし 1 4 . のいずれか 1 つに記載の最低 1 種の化合物および製薬  
 学的に耐えられる賦形剤を含んでなる製薬学的組成物。

【 0 2 0 5 】

1 6 . ( a ) 1 . ないし 1 4 . のいずれか 1 つに記載の最低 1 種の化合物、および ( b  
 ) 別の抗レトロウイルス化合物を含んでなる組合せ。

【 0 2 0 6 】

1 7 . 医薬としての使用のための 1 . ないし 1 4 . のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 2 0 7 】

1 8 . HIV および他の病原性レトロウイルスに関連する状態を治療するための医薬の  
 製造における 1 . ないし 1 4 . のいずれか 1 つに記載の化合物の使用。

【 0 2 0 8 】

1 9 . 状態が多剤耐性レトロウイルス感染症に関連する、1 8 . に記載の使用。

【 0 2 0 9 】

2 0 . レトロウイルスのプロテアーゼを阻害するのに有効な量の 1 . ないし 1 4 . のい  
 ずれか 1 つに記載の化合物を、前記レトロウイルスに感染した哺乳動物へ全身投与するこ  
 とを含んでなる、前記哺乳動物における前記レトロウイルスのプロテアーゼの阻害方法。

【 0 2 1 0 】

2 1 . レトロウイルスが多剤耐性である、2 0 . に記載の方法。

【 0 2 1 1 】

2 2 . HIV 若しくは他の病原性レトロウイルスに関連する状態と闘うのに有効な量の  
 1 . ないし 1 4 . のいずれか 1 つに記載の化合物を哺乳動物へ全身投与することを含んで  
 なる、前記哺乳動物における HIV 若しくは他の病原性レトロウイルスに関連する状態の  
 治療若しくはそれと闘う方法。

【 0 2 1 2 】

2 3 . レトロウイルスが多剤耐性である、2 2 . に記載の方法。

10

20

30



## フロントページの続き

| (51)Int.Cl.              | F I            | テーマコード(参考) |
|--------------------------|----------------|------------|
| A 6 1 K 31/427 (2006.01) | A 6 1 K 31/427 |            |
| A 6 1 P 31/18 (2006.01)  | A 6 1 P 31/18  |            |
| A 6 1 P 31/14 (2006.01)  | A 6 1 P 31/14  |            |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)  | A 6 1 P 43/00  | 1 1 1      |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01)  | A 6 1 P 43/00  | 1 2 1      |
|                          | A 6 1 K 45/00  |            |

(72)発明者 ベルンハルト・ヨアンナ・ベルナール・ベルグエン  
ベルギー・ビー - 3 6 8 0 マーセイク・リエトストラート 1 3

(72)発明者 ヘルマン・アウグステイヌス・ド・コク  
ベルギー・ビー - 2 3 7 0 アレンドンク・ウオルフセインド 1 0

F ターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC01 AD03 AE02 AF10 FA01 FB10 FC01  
4C063 AA01 BB07 CC51 CC73 DD51 DD62 EE01  
4C071 AA01 BB01 CC12 DD02 EE05 FF15 HH05 JJ01 JJ04 JJ08  
KK14 LL01  
4C084 AA19 MA02 MA13 MA17 MA22 MA23 MA34 MA35 MA37 MA44  
MA52 MA57 MA60 MA63 MA66 NA05 NA14 ZB33 ZC20 ZC55  
ZC75  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC68 BC82 CA01 GA02 GA09 GA10 GA12  
MA01 MA02 MA04 MA13 MA17 MA22 MA23 MA34 MA35 MA37  
MA44 MA52 MA57 MA60 MA63 MA66 NA05 NA14 ZB33 ZC20  
ZC55 ZC75