

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6385584号
(P6385584)

(45) 発行日 平成30年9月5日(2018.9.5)

(24) 登録日 平成30年8月17日(2018.8.17)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 1 7 N
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
	C O 7 D 471/04 1 1 7 Z
請求項の数 34 (全 67 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号 特願2017-534253 (P2017-534253)
 (86) (22) 出願日 平成27年12月23日 (2015.12.23)
 (65) 公表番号 特表2018-500357 (P2018-500357A)
 (43) 公表日 平成30年1月11日 (2018.1.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/000308
 (87) 国際公開番号 W02016/105532
 (87) 国際公開日 平成28年6月30日 (2016.6.30)
 審査請求日 平成29年8月21日 (2017.8.21)
 (31) 優先権主張番号 62/096,820
 (32) 優先日 平成26年12月24日 (2014.12.24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500029420
 ギリアード サイエンス、 インコー
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 944
 04, フォスター シティ, レイクサイ
 ド ドライブ 333
 (73) 特許権者 505457466
 インスティテュート オブ オーガニック
 ケミストリー アンド バイオケミスト
 リー オブ ジ エーエス シーアール,
 ブイ. ブイ. アイ.
 チェコ国 166 10 プラハ 6,
 フレミングボ エヌエーエム. 2
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

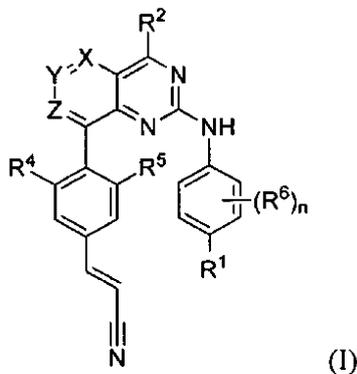
(54) 【発明の名称】 HIVの処置のための縮合ピリミジン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物

【化37】



またはその互変異性体

[式中、

Xは、Nであり、Yは、CR³であり、Zは、CR³であるか、またはXは、CR³であ
 り、Yは、CR³であり、Zは、Nであるか、またはXは、CR³であり、Yは、Nであ

り、Zは、 CR^3 であり、
 R^1 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、またはハロゲンであり、
 R^2 は、 $-H$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、または同じでも異なってもよい1、2、3、4、もしくは5個の R^{20} 基で任意選択に置換されている C_{1-10} アルキルであり、
各 R^3 は、独立に、 $-H$ 、 $-OR^a$ 、ハロゲン、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)NR^aR^b$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-CH_2C(O)NR^aR^b$ 、同じでも異なってもよい1、2、3、4、もしくは5個の R^{20} 基で任意選択に置換されている C_{1-10} アルキル、または同じでも異なってもよい1、2、3、4、もしくは5個の R^{20} 基で任意選択に置換されている C_{1-10} ヘテロアルキルであり、
 R^4 および R^5 は、独立に、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または同じでも異なってもよい1、2、3、4、もしくは5個の R^{20} 基で任意選択に置換されている C_{1-10} アルキルであり、

10

各 R^6 は、独立に、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または同じでも異なってもよい1、2、3、4、もしくは5個の R^{20} 基で任意選択に置換されている C_{1-10} アルキルであり、
nは、0~4の整数であり、

各 R^{20} は、独立に、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^b$ 、 $-S(O)_{0-2}R^a$ 、 $-S(O)_2F$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、または $-NO_2$ であり、

20

ここで、各 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ヘテロアルキル、アリール、またはヘテロアリールは、同じでも異なってもよい1、2、3、4、または5個の、ハロゲン基、 $-OR^a$ 基、 $-C(O)R^a$ 基、 $-C(O)OR^a$ 基、 $-C(O)NR^aR^b$ 基、 $-OC(O)NR^aR^b$ 基、 $-NR^aC(O)OR^b$ 基、 $-S(O)_{0-2}R^a$ 基、 $-S(O)_2F$ 基、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 基、 $-NR^aS(O)_2R^b$ 基、 $-N_3$ 基、 $-CN$ 基、または $-NO_2$ 基で任意選択に置換されており、

各 R^a および R^b は、独立に、 $-H$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ヘテロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、これらのそれぞれが、同じでも異なってもよい1、2、3、4、または5個の R^{21} 基で任意選択に置換されており、または R^a および R^b は、それらが結合している原子と一緒にあって、 C_{1-10} ヘテロシクロアルキルを形成し、

30

R^{21} は、 C_{1-6} アルキル、 $-CN$ 、アリール、ヘテロアリール、またはハロゲンである]

もしくはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R^2 が、 $-H$ 、 $-NR^aR^b$ 、または $-OH$ である、請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項3】

R^2 が、 $-NH_2$ または $-OH$ である、請求項1または2に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

40

【請求項4】

各 R^3 が、独立に、 $-H$ 、 $-OR^a$ 、ハロゲン、 $-NR^aR^b$ 、または $-C(O)OR^a$ である、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項5】

各 R^3 が、独立に、 $-H$ 、または $C(O)OR^a$ である、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項6】

各 R^3 が、 $-H$ である、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

50

【請求項 7】

R⁴ および R⁵ が、それぞれ独立に、ハロゲン、-O-C₁₋₆ アルキル、または同じでも異なっているよい 1、2、3、4、もしくは 5 個の R²⁰ 基で任意選択に置換されている C₁₋₆ アルキルである、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R⁴ および R⁵ が、それぞれ独立に、C₁₋₃ アルキルである、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

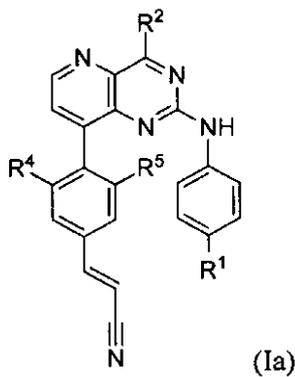
R¹ が、-H、-CN、-O-C₁₋₆ アルキル、-C₁₋₃ ハロアルキル、またはハロゲンである、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

10

【請求項 10】

前記式 I の化合物が式 I a の化合物

【化 38】



20

である、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

R⁴ および R⁵ が、-CH₃ である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

30

【請求項 12】

R² が、-NH₂ である、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

R¹ が、-H、-CN、-O-C₁₋₃ アルキル、-CF₃、またはハロゲンである、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

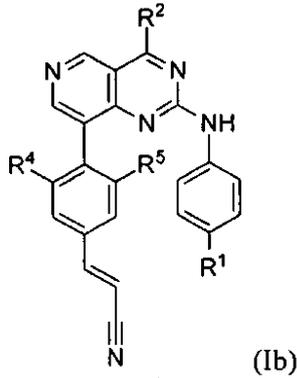
R¹ が、-CN である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

40

【請求項 15】

前記式 I の化合物が、式 I b の化合物

【化 3 9】



10

である、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6】

R^4 および R^5 が、 $-CH_3$ である、請求項 1 5 に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】

R^2 が、 $-NH_2$ である、請求項 1 5 または 1 6 に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

20

【請求項 1 8】

R^1 が、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、またはハロゲンである、請求項 1 5 から 1 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 1 9】

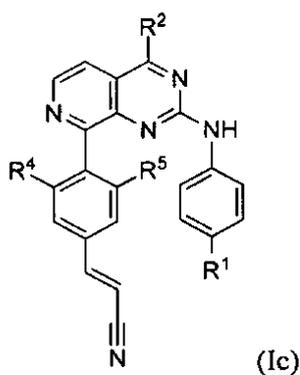
R^1 が、 $-CN$ である、請求項 1 5 から 1 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 2 0】

前記式 I の化合物が、式 I c の化合物

30

【化 4 0】



40

である、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

R^4 および R^5 が、 $-CH_3$ である、請求項 2 0 に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

R^2 が、 $-NH_2$ である、請求項 2 0 または 2 1 に記載の化合物、またはその互変異性

50

体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

R¹ が、-H、-CN、-O-C₁₋₃アルキル、-CF₃、またはハロゲンである、請求項 20 から 22 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

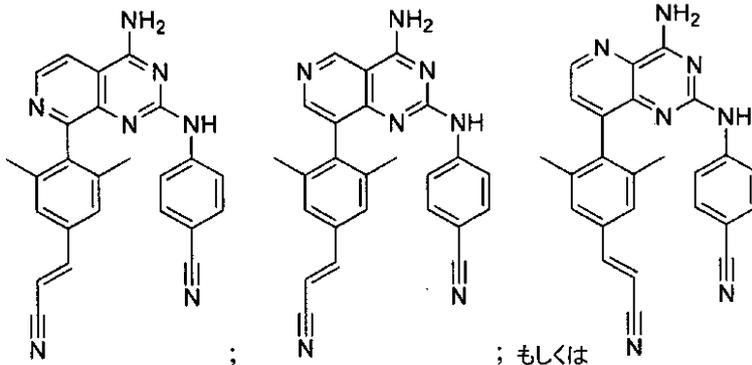
【請求項 24】

R¹ が、-CNである、請求項 20 から 23 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

前記化合物は、

【化 41】



10

20

から選択される、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 26】

請求項 1 から 25 のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 27】

単位投与量の請求項 1 から 25 のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む、製品。

30

【請求項 28】

逆転写酵素の阻害を必要とする被験体において逆転写酵素を阻害するための組成物であって、請求項 1 から 25 のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む、組成物。

【請求項 29】

被験体の HIV 感染症を処置または防止するための組成物であって、請求項 1 から 25 のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む、組成物。

【請求項 30】

被験体の HIV 感染症を処置または防止するための組成物であって、前記組成物は、請求項 1 から 25 のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩を含み、前記組成物は、HIV プロテアーゼ阻害化合物、HIV の逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤、HIV の逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤、HIV の逆転写酵素のヌクレオチド阻害剤、HIV インテグラーゼ阻害剤、gp41 阻害剤、CXCR4 阻害剤、gp120 阻害剤、CCR5 阻害剤、カプシド重合阻害剤、および HIV を処置するための他の薬物、ならびにそれらの組合せからなる群から選択される治療有効量の 1 種または複数種の追加の治療剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

40

【請求項 31】

医学的治療に使用するための組成物であって、請求項 1 から 25 のいずれかに記載の化

50

合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む、組成物。

【請求項 3 2】

被験体の HIV ウイルス感染症の処置または防止のための医薬を製造するための、請求項 1 から 2 5 のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 3 3】

HIV 逆転写酵素を阻害するための組成物であって、請求項 1 から 2 5 のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む、組成物。

【請求項 3 4】

HIV 逆転写酵素を *in vitro* で阻害するための、請求項 1 から 2 5 のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2014年12月24日に提出された米国出願第62/096,820号の優先権の利益を主張し、この米国出願の開示内容は、その全体が参照により本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

20

背景

HIV および AIDS の処置は進歩しつつあるが、HIV 感染症は、依然、世界的な健康問題である。このような処置の一部として、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) が、特に、高活性抗レトロウイルス治療 (HAART) 処置レジメンの一部としてしばしば用いられてきた。NNRTI は強力であるが、それらの使用は、薬物耐性をもたらすおそれがある HIV ウイルスの変異と関連付けられているので、公知の NNRTI の多くについて欠点がある。したがって、強力な NNRTI のさらなる開発が、依然として必要である。

【0003】

本明細書では、式 (I) の化合物およびその薬学的に許容される塩、このような化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する組成物および製剤、ならびにこのような化合物またはその薬学的に許容される塩を使用および作製する方法が記載される。

30

【発明の概要】

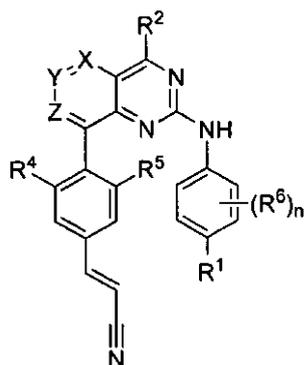
【課題を解決するための手段】

【0004】

要旨

ある特定の実施形態では、本開示は式 (I) の化合物

【化 1】



(I)

40

またはその互変異性体

50

[式中、

Xは、Nであり、Yは、 CR^3 であり、Zは、 CR^3 であるか、またはXは、 CR^3 であり、Yは、 CR^3 であり、Zは、Nであるか、またはXは、 CR^3 であり、Yは、Nであり、Zは、 CR^3 であり、

R^1 は、-H、-CN、 $-OR^a$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、またはハロゲンであり、

R^2 は、-H、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、または同じでも異なってもよい例えば1、2、3、4、もしくは5個の R^{20} 基で任意選択に置換されている C_{1-10} アルキルであり、

各 R^3 は、独立に、-H、 $-OR^a$ 、ハロゲン、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)OR^a$ 、-CN、 $-NHC(O)NR^aR^b$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-CH_2C(O)NR^aR^b$ 、同じでも異なってもよい例えば1、2、3、4、もしくは5個の R^{20} 基で任意選択に置換されている C_{1-10} アルキルであり、

R^4 および R^5 は、独立に、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または同じでも異なってもよい例えば1、2、3、4、もしくは5個の R^{20} 基で任意選択に置換されている C_{1-10} アルキルであり、

各 R^6 は、独立に、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または同じでも異なってもよい例えば1、2、3、4、もしくは5個の R^{20} 基で任意選択に置換されている C_{1-10} アルキルであり、

nは、0~4の整数であり、

各 R^{20} は、独立に、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^b$ 、 $-S(O)_{0-2}R^a$ 、 $-S(O)_2F$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$ 、 $-N_3$ 、-CN、または $-NO_2$ であり、

ここで、各 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ヘテロアルキル、アリール、またはヘテロアリールは、同じでも異なってもよい例えば1、2、3、4、または5個の、ハロゲン基、 $-OR^a$ 基、 $-C(O)R^a$ 基、 $-C(O)OR^a$ 基、 $-C(O)NR^aR^b$ 基、 $-OC(O)NR^aR^b$ 基、 $-NR^aC(O)OR^b$ 基、 $-S(O)_{0-2}R^a$ 基、 $-S(O)_2F$ 基、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 基、 $-NR^aS(O)_2R^b$ 基、 $-N_3$ 基、-CN基、または $-NO_2$ 基で任意選択に置換されており、

各 R^a および R^b は、独立に、-H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ヘテロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、これらのそれぞれが、同じでも異なってもよい1、2、3、4、または5個の R^{21} 基で任意選択に置換されており、または R^a および R^b は、それらが結合している原子と一緒に、 C_{1-10} ヘテロシクロアルキルを形成し、

R^{21} は、 C_{1-6} アルキル、-CN、アリール、ヘテロアリール、またはハロゲンである]

もしくはその薬学的に許容される塩に関する。

【0005】

ある特定の実施形態では、本開示は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

【0006】

ある特定の実施形態では、本開示は、単位投与量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む物品に関する。

【0007】

ある特定の実施形態では、本開示は、それを必要とする被験体における逆転写酵素を阻害する方法であって、被験体に式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む方法に関する。

【0008】

ある特定の実施形態では、本開示は、それを必要とする被験体のHIV感染症を処置ま

10

20

30

40

50

たは防止する方法であって、被験体に式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む方法に関する。

【 0 0 0 9 】

ある特定の実施形態では、本開示は、被験体の HIV 感染症を防止する方法であって、被験体に式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む方法に関する。ある特定の実施形態では、被験体は、HIV ウイルスに罹患する危険があり、例えば HIV ウイルスの罹患と関連することが公知の 1 つまたは複数の危険因子を有する被験体である。

【 0 0 1 0 】

ある特定の実施形態では、本開示は、それを必要とする被験体の HIV 感染症を処置または防止する方法であって、被験体に、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の 1 種または複数種の追加の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法に関する。

10

【 0 0 1 1 】

ある特定の実施形態では、本開示は、医学的治療において使用するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【 0 0 1 2 】

ある特定の実施形態では、本開示は、被験体の HIV ウイルス感染症の処置または防止に使用するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【 0 0 1 3 】

20

ある特定の実施形態では、本開示は、被験体の HIV ウイルス感染症を処置または防止するための医薬を製造するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【 0 0 1 4 】

本開示の追加の実施形態を、本明細書で開示する。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 5 】

詳細な説明

以下の説明は、本開示が、特許請求される主題の説明とみなされるべきであり、添付の特許請求の範囲を、例示の具体的な実施形態に限定するものではないという理解の下になされる。本開示を通して使用される表題は、便宜的に提供され、特許請求の範囲を任意の方式で制限するものと解釈されるべきではない。任意の表題の下に例示されている実施形態は、任意の他の表題の下に例示されている実施形態と組み合わせることができる。

30

【 0 0 1 6 】

別段定義されない限り、本明細書で使用されるあらゆる技術用語および科学用語は、当業者に一般に理解される意味と同じ意味を有する。化学基の前または後にあるダッシュ記号は、親部分との結合点を示すための便宜上のものであり、化学基は、それらの通常の意味を喪失することなく、1 つもしくは複数のダッシュを用いて、またはそれらを用いないで図示され得る。化学的構造における線を通して引かれた波線または化学的構造における線を通して引かれた破線は、基の結合点を示す。化学的構造内の破線は、任意選択の結合を示す。「 $C_u - v$ 」または $(C_u \sim C_v)$ などの接頭辞は、それに続く基が $u \sim v$ 個の炭素原子を有することを示す。例えば、「 C_{1-6} アルキル」は、アルキル基が 1 ~ 6 個の炭素原子を有することを示す。

40

【 0 0 1 7 】

商標は、本明細書で使用される場合、商標生成物および商標生成物の活性な薬学的成分を独立に含むことを意図する。

【 0 0 1 8 】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「1つの (a)」および「1つの (a n)」および「その (t h e)」は、状況によって別段明示されない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「その化合物 (t h e c o m p o u n

50

d)」への言及は、複数のこのような化合物を含み、「そのアッセイ (the assay)」への言及は、1つまたは複数のこのようなアッセイへの言及などを含む。

【0019】

本明細書で使用される「アルキル」は、直鎖または分枝鎖状の一価の飽和炭化水素である。例えば、アルキル基は、1～20個の炭素原子を有することができ(すなわち(C₁-₂₀)アルキル)、またはアルキル基は、1～10個の炭素原子を有することができ(すなわち(C₁-₁₀)アルキル)、またはアルキル基は、1～8個の炭素原子を有することができ(すなわち(C₁-₈)アルキル)、または1～6個の炭素原子を有することができ(すなわち(C₁-₆)アルキル)、または1～4個の炭素原子を有することができる(すなわち(C₁-₄)アルキル)。アルキル基の例として、メチル(Me、-CH₃)、エチル(Et、-CH₂CH₃)、1-プロピル(n-Pr、n-プロピル、-CH₂CH₂CH₃)、2-プロピル(i-Pr、i-プロピル、-CH(CH₃)₂)、1-ブチル(n-Bu、n-ブチル、-CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-メチル-1-プロピル(i-Bu、i-ブチル、-CH₂CH(CH₃)₂)、2-ブチル(s-Bu、s-ブチル、-CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-メチル-2-プロピル(t-Bu、t-ブチル、-C(CH₃)₃)、1-ペンチル(n-ペンチル、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ペンチル(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-ペンチル(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-メチル-2-ブチル(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-メチル-2-ブチル(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、3-メチル-1-ブチル(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-メチル-1-ブチル(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、1-ヘキシル(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ヘキシル(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-ヘキシル(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)、2-メチル-2-ペンチル(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)、3-メチル-2-ペンチル(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、4-メチル-2-ペンチル(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、3-メチル-3-ペンチル(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-メチル-3-ペンチル(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)、2,3-ジメチル-2-ブチル(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)、3,3-ジメチル-2-ブチル(-CH(CH₃)C(CH₃)₃)、およびオクチル(-(CH₂)₇CH₃)が挙げられるが、それらに限定されない。

【0020】

本明細書で使用される用語「アリール」は、全て炭素の単一の芳香環、または環の少なくとも1つが芳香族である全て炭素の縮合多環系(multiple condensed all carbon ring system)を指す。例えば、ある特定の実施形態では、アリール基は、6～20個の環状炭素原子、6～14個の環状炭素原子、または6～12個の環状炭素原子を有する。アリールには、フェニルラジカルが含まれる。アリールはまた、少なくとも1つの環が芳香族であり、その他の環が芳香族であっても芳香族でなくてもよい(すなわち炭素環)、約9～20個の炭素原子を有する縮合多環系(例えば、2、3または4個の環を含む環系)を含む。このような縮合多環系は、縮合多環系の任意の炭素環部分上で、1つまたは複数(例えば、1、2または3個)のオキシ基で任意選択的に置換されている。縮合多環系の環は、価数の要件が許す場合、縮合(fused)、スピロおよび架橋結合を介して互いに接続されていてよい。ある特定の原子員数範囲のアリール(例えば、6～12員のアリール)に言及する場合、その原子範囲は、アリールの総環(環状)原子に関するものであることも理解されたい。例えば、6員のアリールには、フェニルが含まれ、10員のアリールには、ナフチルおよび1,2,3,4-テトラヒドロナフチルが含まれる。アリール基の非限定的な例として、フェニル、インデニル、ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、アントラセニルなどが挙げられるが、それらに限定されない。

【0021】

「アリールアルキル」は、炭素原子に結合した水素原子の1つが、本明細書に記載のア

リーラジカルで置き換えられている、本明細書に定義のアルキルラジカル（すなわち、アリール-アルキル-部分）を指す。「アリールアルキル」のアルキル基には、1～6個の炭素原子であるアルキル基（すなわちアリール（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキル）が含まれる。アリールアルキル基には、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、1-フェニルプロパン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イルなどが含まれるが、それらに限定されない。

【0022】

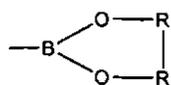
「ボロン酸」は、 $-B(OH)_2$ 基を指す。

【0023】

「ボロン酸エステル」は、ボロン酸化合物のエステル誘導体を指す。適切なボロン酸エステル誘導体には、式 $-B(OR)_2$ のものが含まれ、ここで、各 R は、独立に、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロアリールである。さらに、 $-B(OR)_2$ の2つの R 基は、一緒になって、例えば構造

10

【化2】



を有する環式エステルを形成することができ、ここで、各 R は、同じでも異なってもよい。ボロン酸エステルの例として、ボロン酸ピナコールエステルおよびボロン酸カテコールエステルが挙げられる。

20

【0024】

「シクロアルキル」は、3～20個の環状炭素原子（すなわち、 $C_3 \sim C_{20}$ シクロアルキル）、例えば3～12個の環状原子、例えば3～10個の環状原子を有する単一の飽和の、または部分的に不飽和の全ての炭素の環を指す。また用語「シクロアルキル」には、飽和および部分的に不飽和の全ての炭素の縮合多環系（例えば、2、3または4個の炭素環式環を含む環系）が含まれる。したがって、シクロアルキルには、多環式炭素環、例えば二環式炭素環（例えば、約6～12個の環状炭素原子を有する二環式炭素環、例えばビスシクロ[3.1.0]ヘキサンおよびビスシクロ[2.1.1]ヘキサン）、および多環式炭素環（例えば、約20個までの環状炭素原子を有する三環系および四環系炭素環）が含まれる。縮合多環系の環は、価数の要件が許す場合、縮合（fused）、スピロおよび架橋結合を介して互いに接続されていてよい。単環式シクロアルキルの非限定的な例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンタ-1-エニル、1-シクロペンタ-2-エニル、1-シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニルおよび1-シクロヘキサ-3-エニルが挙げられる。

30

【0025】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブromoおよびヨードを指す。

【0026】

「ハロアルキル」は、1、2、3、4、もしくは5個の、または一部の実施形態では、1、2、もしくは3個のハロゲン基によるアルキル基の置換、例えば CH_2Cl 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CFClBr$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CCl_3$ などを指し、全ての水素原子がフッ素原子によって置き換えられているパーフルオロアルキルなどのアルキル基をさらに含む。

40

【0027】

本明細書で使用される用語「ヘテロアルキル」は、アルキルの炭素原子の1つまたは複数、O、S、または NR^q （ここで、各 R^q は、独立に、Hまたは（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキルである）によって置き換えられている（または置き換えられる炭素原子が、OH、SHまたは $N(R^q)_2$ を有する末端炭素である場合）、本明細書に定義のアルキルを指す。例えば、（ $C_1 \sim C_8$ ）ヘテロアルキルは、 $C_1 \sim C_8$ アルキルの1つまたは複数の炭素原子が、同じでも異なってもよいヘテロ原子（例えば、O、S、 NR^q 、OH、S

50

HまたはN (R⁹)₂) によって置き換えられているヘテロアルキルを意図する。ヘテロアルキルの例として、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシ、2 - ヒドロキシエチルおよびN , N' - ジメチルプロピルアミンが挙げられるが、それらに限定されない。ヘテロアルキルのヘテロ原子は、任意選択で酸化またはアルキル化されていてよい。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基内部の任意の位置に、または基が分子の残りに結合している位置にあってよい。例として、- CH₂ OCH₃、- CH₂ CH₂ NHCH₃、- CH₂ CH₂ N (CH₃) - CH₃、- CH₂ S CH₂ CH₃、- S (O) CH₃、- CH₂ CH₂ S (O)₂ CH₃、- CH₂ CH₂ OCH₃、- CHCHN (CH₃) CH₃、- CH₂ NH OCH₃ および - CH₂ OC (CH₃)₃ が挙げられるが、それらに限定されない。

10

【 0 0 2 8 】

本明細書で使用される用語「ヘテロアリール」は、環中に炭素以外の少なくとも1つの原子を有する単一の芳香環を指し、ここで、その原子は、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される。またこの用語は、少なくとも1つのこのような芳香環を有する、以下にさらに説明される縮合多環系を含む。したがって、この用語は、環中に約1～6個の環状炭素原子と、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される約1～4個の環状ヘテロ原子との単一芳香環を含む。硫黄原子および窒素原子は、環が芳香族であるならば、酸化形態で存在することもできる。このような環には、ピリジル、ピリミジニル、オキサゾリルまたはフリルが含まれるが、それらに限定されない。この用語はまた、縮合多環系（例えば、2、3または4個の環を含む環系）を含み、ここで、ヘテロアリール基は、先に定義したとおり、ヘテロアリール（例えばナフチリジニル、例えば1, 8 - ナフチリジニルを形成する）、ヘテロシクロアルキル（例えば1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチリジニル、例えば1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジニルを形成する）、シクロアルキル（例えば5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリルを形成する）およびアリール（例えばインダゾリルを形成する）から選択される1つまたは複数の環と縮合して、縮合多環系を形成することができる。したがって、ヘテロアリール（単一の芳香環または縮合多環系）は、約1～20個の環状炭素原子および約1～6個の環状ヘテロ原子を有する。このような縮合多環系は、縮合環の炭素環または複素環部分上で1つまたは複数（例えば、1, 2, 3または4）のオキソ基で任意選択的に置換されていてよい。縮合多環系の環は、価数の要件が許す場合、縮合 (f u s e d)、スピロおよび架橋結合を介して互いに接続されていてよい。縮合多環系の個々の環は、互いに対して任意の順序で接続され得ることを理解されたい。また、縮合多環系（ヘテロアリールについて先に定義されているとおり）の結合点は、縮合多環系のヘテロアリール、複素環、アリールまたは炭素環部分を含む縮合多環系の任意の位置、ならびに炭素原子およびヘテロ原子（例えば窒素）を含む縮合多環系の任意の適切な原子に存在し得ることを理解されたい。例示的なヘテロアリールとして、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チエニル、インドリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、インダゾリル、キノキサリル、キナゾリル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリルおよびチアナフテニルが挙げられるが、それらに限定されない。

20

30

40

【 0 0 2 9 】

本明細書で使用される「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」は、環中に少なくとも1つのヘテロ原子（酸素、窒素、および硫黄から選択される少なくとも1つの環状ヘテロ原子）を有する、単一の飽和または部分的に不飽和の非芳香環、または非芳香族の多環系を指す。別段の指定がない限り、ヘテロシクロアルキル基は、5～約20個の環状原子、例えば5～14個の環状原子、例えば5～10個の環状原子を有する。したがって、この用語は、環中に約1～6個の環状炭素原子と、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される約1～3個の環状ヘテロ原子とを有する、単一の飽和または部分的に不飽和の環（例えば3、4、5、6または7員環）を含む。またこの用語は、環中に約4～

50

9個の環状炭素原子と、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される約1～3個の環状ヘテロ原子とを有する、単一の飽和または部分的に不飽和の環（例えば、5、6、7、8、9、または10員環）を含む。縮合多環系の環は、価数の要件が許す場合、縮合（fused）、スピロおよび架橋結合を介して互いに接続されていてよい。ヘテロシクロアルキル基には、アゼチジン、アジリジン、イミダゾリジン、イミノ-オキソイミダゾリジン、モルホリン、オキシラン（エポキシド）、オキセタン、ピペラジン、ピペリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピロリジン、ピロリジノン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、キヌクリジン、N-プロモピロリジン、N-クロロピペリジンなどが含まれるが、それらに限定されない。

【0030】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、-OH基を指す。

【0031】

「オキソ」は、二重結合した酸素(=O)を指す。オキソ基が sp^2 窒素原子に結合している化合物では、N-オキシドが示される。

【0032】

化学基の組合せを使用することができ、その組合せは、当業者によって認識されると理解される。例えば、「ヒドロキシアルキル」基は、アルキル基に結合しているヒドロキシル基を指すことができる。

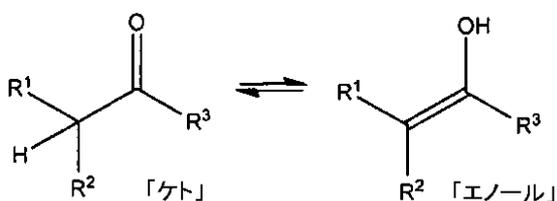
【0033】

用語「任意選択の」または「任意選択的に」は、その後に記載される事象または環境が生じてもよいが、生じる必要はないことを意味し、その説明は、事象または環境が生じる場合と生じない場合とを含む。

【0034】

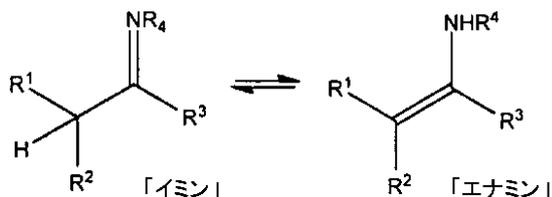
本明細書で使用される「互変異性体」は、プロトンの位置および/または電子分布が互いに異なっている化合物の異性体を指す。したがって、プロトン遊走互変異性体および原子価互変異性体の両方が意図され、説明され、所与の化合物に対して2種を超える互変異性体が存在し得ると理解される。互変異性体の例として、それらに限定されるものではないが、エノール-ケト互変異性体：

【化3】



イミン-エナミン互変異性体：

【化4】



ラクタム-ラクチム互変異性体：

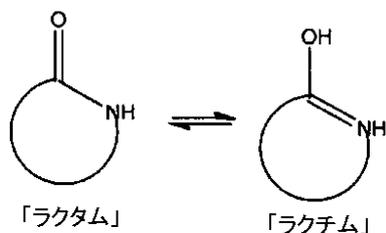
10

20

30

40

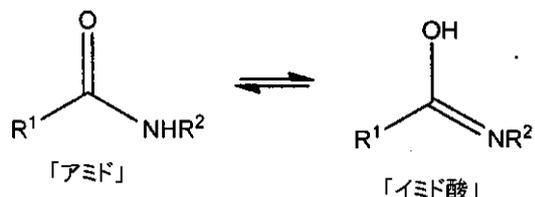
【化5】



アミド - イミド酸互変異性体 :

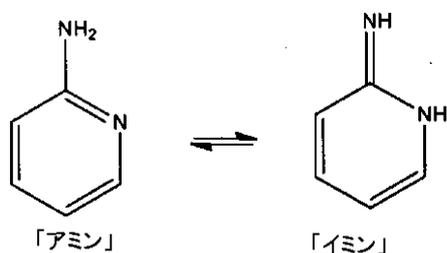
10

【化6】



アミノ - イミン互変異性体 :

【化7】



20

ならびに環の - NH - 部分と環の = N - 部分の両方に結合している環原子、例えばピラゾール、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、トリアゾールおよびテトラゾール中に存在しているものなどを含有するヘテロアリアル基の互変異性体形態が挙げられる（例えば、Smith、March's Advanced Organic Chemistry (第5版)、1218頁~1223頁、Wiley-Interscience、2001年；Katritzky A. およびElguero Jら、The Tautomerism of Heterocycles、Academic Press (1976年)参照)。

30

【0035】

「薬学的に許容される」は、動物またはヒトへの製薬上の使用に適した医薬組成物を調製するのに有用な、化合物、塩、組成物、剤形および他の材料を指す。

【0036】

「薬学的に許容される塩」は、親化合物の所望の薬理的活性を有する（またはそれを有する形態に変換され得る）、薬学的に許容される化合物の塩を指す。このような塩には、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸を用いて形成されるか、または酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、乳酸、マレイン酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン(naphthalenesulfonic)酸、オレイン酸、パルミチン酸、プロピオン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、トリメチル酢酸などの有機酸を用いて形成される酸付加塩、ならびに親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えばアルカリ金属イオン（例えばナトリウムまたはカリウム）、アルカリ土類イオン（例えばカルシウムまたはマグネシウム）、またはアルミニウムイオンのいずれかによって置き換えられてい

40

50

るか、例えばジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミンなどの有機塩基が配位している場合に形成される塩が含まれる。またこの定義には、アンモニウム塩、および置換または四級化アンモニウム塩が含まれる。薬学的に許容される塩の代表的な非限定的な一覧は、その両方が、参照により本明細書に援用されるS. M. Bergeら、J. Pharma Sci.、66巻(1号)、1~19頁(1977年)、およびRemington: The Science and Practice of Pharmacy、R. Hendrickson編、第21版、Lippincott、Williams & Wilkins、Philadelphia, PA(2005年)、732頁、表38-5に見出すことができる。

【0037】

「(1つの)被験体」および「(複数の)被験体」は、ヒト、飼育動物(例えば、イヌおよびネコ)、家畜動物(例えば、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギおよびブタ)、実験動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ブタ、ウサギ、イヌ、およびサル)などを指す。

【0038】

本明細書で使用される「処置」または「処置する」は、有益なまたは所望の結果を得るための手法である。本開示の目的では、有益なまたは所望の結果には、症状の軽減および/または症状の程度の減少および/または疾患もしくは状態に伴う症状の悪化の防止が含まれるが、それらに限定されない。一実施形態では、「処置」または「処置する」は、以下の、a)疾患または状態の阻害(例えば、疾患もしくは状態から生じた1つもしくは複数の症状の低減、および/または疾患もしくは状態の程度の減少)、b)疾患または状態に伴う1つまたは複数の症状の発生の緩徐または停止(例えば、疾患または状態の安定化、疾患または状態の悪化または進行の遅延)、ならびにc)疾患または状態の軽減、例えば臨床症状の退行を引き起こし、病状を寛解させ、疾患の進行を遅延させ、生活の質を向上させ、かつ/または生存期間を延長することの1つまたは複数を含む。

【0039】

本明細書で使用される、疾患または状態の発生の「遅延」とは、疾患または状態の発生を延期し、妨害し、緩徐し、遅延させ、安定化させ、かつ/または先延ばしにすることを意味する。この遅延は、処置を受ける疾患および/または個体の病歴に応じて、様々な長さの期間となり得る。当業者には明らかであるとおり、十分なまたは著しい遅延は、実際、個体が疾患または状態を発症しないという点で防止を包含し得る。例えば、AIDSの発生を「遅延させる」方法は、その方法を使用しない場合と比較して、所与の時間枠内で疾患発生確率を低減し、かつ/または所与の時間枠内で疾患の程度を低減する方法である。このような比較は、臨床研究に基づき、統計的に有意な数の被験体を使用することができる。例えばAIDSの発生は、公知の方法を使用し、例えば個体のHIV⁺状態を確認し、個体のT細胞計数またはAIDS発生の他の指標、例えば極度の疲労、体重減少、持続的な下痢、高熱、頸部リンパ節、腋窩もしくは鼠径部の腫れ、AIDSと関連することが公知の日和見状態(例えば、一般に免疫系が機能している個体には存在しないが、AIDS患者に生じる状態)の存在を評価して、検出することができる。また発生は、最初に検出不可能な場合がある疾患の進行を指し、発症、再発および開始を含む。

【0040】

本明細書で使用される「防止」または「防止する」は、疾患の臨床症状が発生しないように、疾患または障害の開始から保護するレジメンを指す。したがって、「防止」は、疾患の徴候が被験体において検出可能となる前に、被験体に治療を施す(例えば治療物質を投与すること)に関する(例えば、検出可能な感染病原体(例えばウイルス)が存在しない被験体に、治療物質を投与する)。被験体は、疾患または障害を発症する危険がある個体、例えば疾患または障害の発生または開始と関連することが公知の1つまたは複数の危険因子を有する個体であり得る。したがって、「HIV感染症を防止する」という用語は、検出可能なHIV感染症を有していない被験体に、抗HIV治療物質を投与することを指す。防止的抗HIV治療のための被験体は、HIVウイルスに罹患する危険がある個体

10

20

30

40

50

であり得ると理解される。

【0041】

本明細書で使用される「危険がある」個体とは、処置を受ける状態を発症する危険がある個体である。「危険がある」個体は、検出可能な疾患または状態を有していても有していなくてもよく、本明細書に記載の処置方法を受ける前に、検出可能な疾患を示していても示していなくてもよい。「危険がある」は、個体が、疾患または状態の発生と関連する当技術分野で公知の測定可能なパラメータである、1つまたは複数のいわゆる危険因子を有していることを示す。これらの危険因子の1つまたは複数を持つ個体は、これらの危険因子のない個体よりも疾患または状態を発生する確率が高い。例えば、AIDSの危険がある個体は、HIVを有する個体である。

10

【0042】

本明細書で使用される用語「有効量」は、疾患を処置するために被験体に投与されると、その疾患の処置を十分に行う化合物の量を含む、所望の生物学的または医学的応答を誘発するのに有効な量を指す。有効量は、化合物、疾患およびその重症度、ならびに処置を受ける被験体の年齢、体重などに応じて変わる。有効量は、様々な量を含み得る。当技術分野で理解されているとおり、有効量は、1回または複数回用量であってよく、すなわち所望の処置エンドポイントを達成するために、単回用量または複数回用量が必要とされ得る。有効量は、1種または複数種の治療剤を投与する文脈で考慮することができ、単一の剤は、他の1種または複数種の剤と併せて、望ましいまたは有益な結果が達成され得るまたは達成される場合に、有効量で与えられるとみなすことができる。併用投与される任意の化合物の適切な用量は、化合物の組合せ作用（例えば、付加効果または相乗効果）に起因して、任意選択で低減することができる。

20

【0043】

別段明確に定義されている場合を除いて、本開示は、わずか1つの互変異性体が明確に提示されていても、本明細書で詳説されている化合物のあらゆる互変異性体を含む（例えば、一对の2つの互変異性体が存在し得る場合には、一方の互変異性体の形態を提示することによって、両方の互変異性体の形態が意図され、説明される）。例えば、ラクタムを含有する化合物に言及する場合（例えば構造または化学名によって）、対応するラクチム互変異性体は本開示に含まれ、ラクチムが単独でまたはラクタムと一緒に明確に引用されているかのように説明されていると理解される。2種を超える互変異性体が存在し得る場合、本開示は、単一の互変異性体の形態だけが化学名および/または構造によって図示されていても、このようなあらゆる互変異性体（tautomers）を含む。

30

【0044】

本明細書に詳説されている組成物は、本開示の化合物を、立体異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物で含んでよく、本開示の化合物を実質的に純粋な異性体として含んでよい。立体異性体には、鏡像異性体およびジアステレオマーが含まれる。化合物は、1つまたは複数の不斉中心または非対称置換を伴う二重結合を有する場合、立体異性形態で存在することができ、したがって、個々の立体異性体としてまたは混合物として生成され得る。別段指定されない限り、この説明は、個々の立体異性体ならびに混合物を含むことが意図される。立体化学を決定し、立体異性体を分離する方法は、当技術分野で周知である（例えば、Advanced Organic Chemistry、第4版の第4章、J. March、John Wiley and Sons、New York、1992年参照）。

40

【0045】

本開示はまた、任意または全ての原子において、それらに限定されるものではないが重水素（²HまたはD）などの1種または複数種の同位体により天然に存在する同位体比を超えて富化され得る本明細書に開示の任意の化合物を含むことを、当業者は理解されたい。

【0046】

炭素原子に結合している1～n個の水素原子（nは、分子中の水素原子の数である）が

50

、重水素原子またはDによって置き換えられ得る化合物も開示される。当技術分野で公知のとおり、重水素原子は、水素原子の非放射性同位体である。このような化合物は、代謝抵抗性を増大させる場合があり、したがって哺乳動物に投与される場合、化合物の半減期を増大させるのに有用であり得る。例えば、Foster、「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」、Trends Pharmacol. Sci.、5巻(12号):524~527頁(1984年)参照。このような化合物は、当技術分野で周知の手段によって、例えば1つまたは複数の水素原子が重水素によって置き換えられている出発材料を用いることによって合成される。

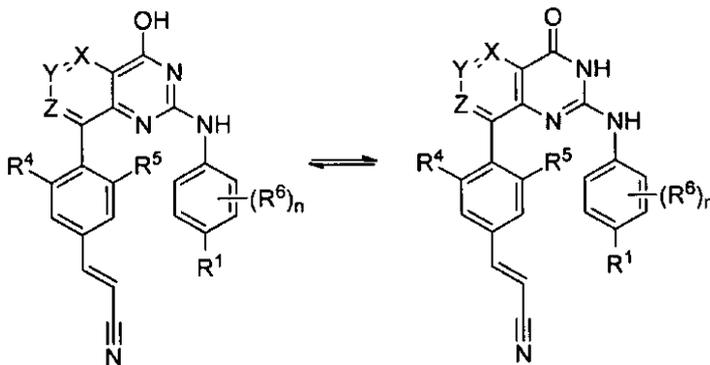
【0047】

本明細書に記載の所与の式の化合物は、別段の指定がない限り、開示の化合物、ならびにそのあらゆる薬学的に許容される塩、エステル、立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物および重水素化形態を包含する。

【0048】

特定の置換基に応じて、式Iの化合物は、互変異性体の形態で存在し得る。所与の化合物構造について、2種または2種超の互変異性体の形態が存在し得ると理解される。例えば、式Iの化合物(式中、 R^2 は-OHである)は、少なくとも以下の互変異性体の形態で存在し得る。

【化8】



【0049】

当業者に理解されるとおり、他の様々な互変異性体の形態が存在する可能性があり、それらは、式Iの化合物に包含されることが意図される。本明細書の一部の説明は、明確に「その互変異性体」に言及しているが、このような用語がない状態でも、所与の化学構造または名称の互変異性体が意図され、説明されていると理解される。さらに、式Iの化合物は、様々な互変異性体の形態間で変化してもよく、化合物の特定の環境に基づいて様々な比の各形態で存在してもよいと理解される。

【0050】

本明細書に開示の化合物は、キラル中心を含有することができ、(R)もしくは(S)配置のいずれかであり得るか、またはそれらの混合物を含み得る。したがって本開示は、適用できる場合には、個々のまたは任意の割合で混ぜ合わされた、本明細書に記載の化合物の立体異性体を含む。立体異性体には、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ混合物、ならびにそれらの組合せが含まれ得るが、それらに限定されない。このような立体異性体は、従来技術を使用し、鏡像異性体の出発材料を反応させるか、または本開示の化合物の異性体を分離することによって調製し、分離することができる。

【0051】

本開示の化合物は、1つまたは複数のキラル中心を有する式(I)による化合物であってよく、(R)もしくは(S)配置のいずれかであり得るか、またはそれらの混合物を含み得る。

【0052】

10

20

30

40

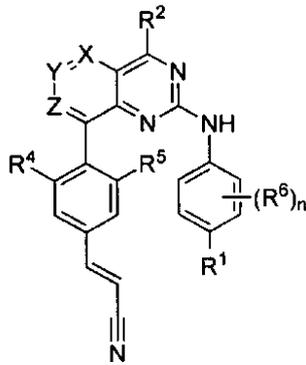
50

本開示は、式 I の化合物のラセミ混合物、および式 (I) の単離された異性体またはそれらの任意の変化物 (variation) の両方を含む。本開示の化合物に 1 個超のキラル中心が存在する場合、キラル中心の一部もしくは全てが鏡像異性的に富化される場合があるか、またはそのいずれもが富化されない場合がある。したがって、式 (I) の化合物の混合物は、1 つもしくは複数のキラル中心に関してラセミであってよく、かつ / または 1 つもしくは複数のキラル中心に関して鏡像異性的に富化されていてよい。

【 0 0 5 3 】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物は式 (I) の化合物

【 化 9 】



またはその互変異性体

[式中、

X は、N であり、Y は、 CR^3 であり、Z は、 CR^3 であるか、または X は、 CR^3 であり、Y は、 CR^3 であり、Z は、N であるか、または X は、 CR^3 であり、Y は、N であり、Z は、 CR^3 であり、

R^1 は、- H、- CN、- OR^a 、 C_{1-6} ハロアルキル、またはハロゲンであり、

R^2 は、- H、- NR^bR^c 、- OR^a 、または同じでも異なってもよい例えば 1、2、3、4、もしくは 5 個の R^{20} 基で任意選択に置換されている C_{1-10} アルキルであり、

各 R^3 は、独立に、- H、- OR^a 、ハロゲン、- NR^aR^b 、- $C(O)OR^a$ 、- CN、- $NHC(O)NR^aR^b$ 、- $OC(O)NR^aR^b$ 、- $CH_2C(O)NR^aR^b$ 、例えば 1、2、3、4、もしくは 5 個の R^{20} 基で任意選択に置換されている C_{1-10} アルキル、または同じでも異なってもよい例えば 1、2、3、4、もしくは 5 個の R^{20} 基で任意選択に置換されている C_{1-10} ヘテロアルキルであり、

R^4 および R^5 は、独立に、ハロゲン、- OR^a 、または同じでも異なってもよい例えば 1、2、3、4、もしくは 5 個の R^{20} 基で任意選択に置換されている C_{1-10} アルキルであり、

各 R^6 は、独立に、ハロゲン、- OR^a 、または同じでも異なってもよい例えば 1、2、3、4、もしくは 5 個の R^{20} 基で任意選択に置換されている C_{1-10} アルキルであり、

n は、0 ~ 4 の整数であり、

各 R^{20} は、独立に、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、- OR^a 、- $C(O)R^a$ 、- $C(O)OR^a$ 、- $C(O)NR^aR^b$ 、- $OC(O)NR^aR^b$ 、- $NR^aC(O)OR^b$ 、- $S(O)_{0-2}R^a$ 、- $S(O)_2F$ 、- $S(O)_2NR^aR^b$ 、- $NR^aS(O)_2R^b$ 、- N_3 、- CN、または - NO_2 であり、

ここで、各 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ヘテロアルキル、アリール、またはヘテロアリールは、同じでも異なってもよい例えば 1、2、3、4、または 5 個の、ハロゲン基、- OR^a 基、- $C(O)R^a$ 基、- $C(O)OR^a$ 基、- $C(O)NR^aR^b$ 基、- $OC(O)NR^aR^b$ 基、- $NR^aC(O)OR^b$ 基、- $S(O)_{0-2}R^a$ 基、- S (

10

20

30

40

50

O) ₂ F 基、 - S (O) ₂ N R ^a R ^b 基、 - N R ^a S (O) ₂ R ^b 基、 - N ₃ 基、 - C N 基、または - N O ₂ 基で任意選択で置換されており、

各 R ^a および R ^b は、独立に、 - H、 - N H ₂、 C ₁ - ₁₀ アルキル、 C ₁ - ₁₀ ヘテロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、これらのそれぞれが、同じでも異なっているいてもよい 1、2、3、4、または 5 個の R ^{2 1} 基で任意選択に置換されており、または R ^a および R ^b は、それらが結合している原子と一緒にあって、 C ₁ - ₁₀ ヘテロシクロアルキルを形成し、

R ^{2 1} は、 C ₁ - ₆ アルキル、 - C N、アリール、ヘテロアリール、またはハロゲンである]

もしくはその薬学的に許容される塩である。

10

【 0 0 5 4 】

式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、 R ² は、 - H、 - N R ^a R ^b、または - O H である。式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、 R ² は、 - N H ₂ または - O H である。式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、 R ² は、 N H ₂ である。

【 0 0 5 5 】

式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、各 R ³ は、独立に、 - H、 - O R ^a、ハロゲン、 - N R ^a R ^b、 - C (O) O R ^a、または - C (O) N R ^a R ^b である。式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、各 R ³ は、独立に、 - H、 C (O) O R ^a、または - C (O) N R ^a R ^b である。式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、各 R ³ は、 - H である。

20

【 0 0 5 6 】

式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、 R ⁴ および R ⁵ は、それぞれ独立に、ハロゲン、 - O - C ₁ - ₆ アルキル、または同じでも異なっているいてもよい例えば 1、2、3、4、もしくは 5 個の R ^{2 0} 基で任意選択に置換されている C ₁ - ₆ アルキルである。式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、 R ⁴ および R ⁵ は、それぞれ独立に、 C ₁ - ₃ アルキルである。式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、 R ⁴ および R ⁵ は、 - C H ₃ である。

【 0 0 5 7 】

式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、 R ¹ は、 - H、 - C N、 - O - C ₁ - ₆ アルキル、 C ₁ - ₃ ハロアルキル、またはハロゲンである。式 (I) の化合物のある特定の

30

の実施形態では、 R ¹ は、 - H、 - C N、 - O - C ₁ - ₃ アルキル、 - C F ₃、またはハロゲンである。式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、 R ¹ は、 - C N である。

【 0 0 5 8 】

式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、 n は、 4 である。式 (I) の化合物のある特定の

の実施形態では、 n は、 3 である。式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、 n は、 2 である。式 (I) の化合物のある特定の

の実施形態では、 n は、 1 である。式 (I) の化合物のある特定の

の実施形態では、 n は、 0 である。

【 0 0 5 9 】

式 (I) またはその変形形態に関する本明細書に記載の任意の可変基は、可変基のそれぞれおよび全ての組合せが具体的に個々に列挙されている場合と同じように、組み合わせられ得ると理解される。例えば、式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、以下の構造上の条件のうちの 1 つまたは複数が適用される。 (i) R ² は、 - H、 - N R ^a R ^b、または - O H であり (例えば、 - N H ₂ または - O H) であり、 (i i) 各 R ³ は、独立に、 - H、 - O R ^a、ハロゲン、 - N R ^a R ^b、 - C (O) O R ^a、または - C (O) N R ^a R ^b であり、 (i i i) R ⁴ および R ⁵ は、それぞれ独立に、ハロゲン、 - O - C ₁ - ₆ アルキル、または同じでも異なっているいてもよい 1、2、3、4、もしくは 5 個の R ^{2 0} 基で任意選択に置換されている C ₁ - ₆ アルキルであり (例えば、 R ⁴ および R ⁵ は、 - C H ₃ であり)、 (i v) R ¹ は、 - H、 - C N、 - O - C ₁ - ₆ アルキル、 C ₁ - ₃ ハロアルキル、またはハロゲンであり (例えば、 R ¹ は、 - H、 - C N、 - O - C ₁ - ₃ アルキル、 - C F ₃、またはハロゲンである)、 (v) n は 1、2、3、または 4 である

40

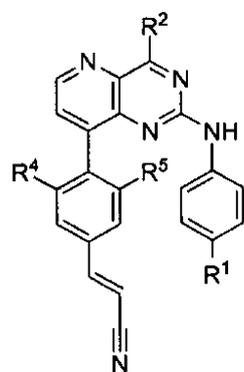
50

。一つのこのような実施形態では、条件 (i)、(ii)、(iii)、(iv)、および (v) のうちのいずれか 2 つが適用される。別のこのような実施形態では、条件 (i)、(ii)、(iii)、(iv)、および (v) のうちのいずれか 3 つが適用される。さらなるこのような実施形態では、条件 (i)、(ii)、(iii)、(iv)、および (v) のうちのいずれか 4 つが適用される。別の実施形態では、条件 (i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v) の全てが適用される。

【0060】

ある特定の実施形態では、式 (I) の化合物は式 (Ia) の化合物

【化10】



(Ia)

またはその互変異性体もしくはその薬学的に許容される塩であり、ここで、 R^1 、 R^2 、 R^4 、および R^5 は前述の通りである。式 (I) に対して本明細書に記載された説明は、適用可能な場合は、式 (Ia) にも適用される。

【0061】

式 (Ia) の化合物のある特定の実施形態では、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立に、ハロゲン、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、または例えば 1、2、3、4、もしくは 5 個の R^2 基で任意選択に置換されている C_{1-6} アルキルである。式 (Ia) の化合物のある特定の実施形態では、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立に、 C_{1-3} アルキルである。式 (Ia) の化合物のある特定の実施形態では、 R^4 および R^5 は、 $-CH_3$ である。

【0062】

式 (Ia) の化合物のある特定の実施形態では、 R^2 は、 $-H$ 、 $-NR^aR^b$ 、または $-OH$ である。式 (Ia) の化合物のある特定の実施形態では、 R^2 は、 $-NH_2$ または $-OH$ である。式 (Ia) の化合物のある特定の実施形態では、 R^2 は、 NH_2 である。

【0063】

式 (Ia) の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、またはハロゲンである。式 (Ia) の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、またはハロゲンである。式 (Ia) の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-CN$ である。

【0064】

式 (Ia) の化合物のある特定の実施形態では、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立に、 C_{1-3} アルキルであり、 R^2 は、 $-H$ 、 $-NR^aR^b$ 、または $-OH$ であり、 R^1 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、またはハロゲンである。

【0065】

式 (Ia) の化合物のある特定の実施形態では、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立に、 C_{1-3} アルキルであり、 R^2 は、 $-NH_2$ または $-OH$ であり、 R^1 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、またはハロゲンである。

【0066】

式 (Ia) に関する本明細書に記載の任意の可変基は、可変基のそれぞれおよび全ての

10

20

30

40

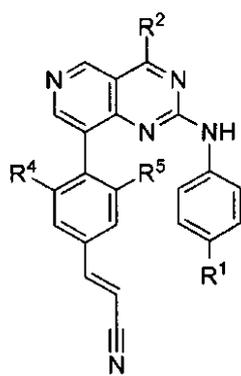
50

組合せが具体的に個々に列挙されている場合と同じように、組み合わせられ得ると理解される。

【0067】

ある特定の実施形態では、式(I)の化合物は式(Ib)の化合物

【化11】



10

またはその互変異性体もしくはその薬学的に許容される塩であり、ここで、 R^1 、 R^2 、 R^4 、および R^5 は前述の通りである。式(I)に対して本明細書に記された説明は、適用可能な場合は、式(Ib)にも適用される。

【0068】

20

式(Ib)の化合物のある特定の実施形態では、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立に、ハロゲン、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、または1、2、3、4、もしくは5個の R^{20} 基で任意選択に置換されている C_{1-6} アルキルである。式(Ib)の化合物のある特定の実施形態では、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立に、 C_{1-3} アルキルである。式(Ib)の化合物のある特定の実施形態では、 R^4 および R^5 は、 $-CH_3$ である。

【0069】

式(Ib)の化合物のある特定の実施形態では、 R^2 は、 $-H$ 、 $-NR^aR^b$ 、または $-OH$ である。式(Ib)の化合物のある特定の実施形態では、 R^2 は、 $-NH_2$ または $-OH$ である。式(Ib)の化合物のある特定の実施形態では、 R^2 は、 NH_2 である。

【0070】

30

式(Ib)の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、またはハロゲンである。式(Ib)の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、またはハロゲンである。式(Ib)の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-CN$ である。

【0071】

式(Ib)の化合物のある特定の実施形態では、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立に、 C_{1-3} アルキルであり、 R^2 は、 $-H$ 、 $-NR^aR^b$ 、または $-OH$ であり、 R^1 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、またはハロゲンである。

40

【0072】

式(Ib)の化合物のある特定の実施形態では、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立に、 C_{1-3} アルキルであり、 R^2 は、 $-NH_2$ または $-OH$ であり、 R^1 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、またはハロゲンである。

【0073】

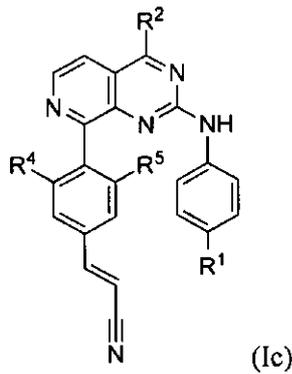
式(Ib)に関する本明細書に記載の任意の変換基は、変換基のそれぞれおよび全ての組合せが具体的に個々に列挙されている場合と同じように、組み合わせられ得ると理解される。

【0074】

ある特定の実施形態では、式(I)の化合物は式(Ic)の化合物

50

【化 1 2】



10

またはその互変異性体もしくはその薬学的に許容される塩であり、ここで、 R^1 、 R^2 、 R^4 、および R^5 は前述の通りである。式(I)に対して本明細書に記された説明は、適用可能な場合は、式(Ic)にも適用される。

【0075】

式(Ic)の化合物のある特定の実施形態では、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立に、ハロゲン、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、または1、2、3、4、もしくは5個の R^{20} 基で任意選択に置換されている C_{1-6} アルキルである。式(Ic)の化合物のある特定の実施形態では、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立に、 C_{1-3} アルキルである。式(Ic)の化合物のある特定の実施形態では、 R^4 および R^5 は、 $-CH_3$ である。

20

【0076】

式(Ic)の化合物のある特定の実施形態では、 R^2 は、 $-H$ 、 $-NR^aR^b$ 、または $-OH$ である。式(Ic)の化合物のある特定の実施形態では、 R^2 は、 $-NH_2$ または $-OH$ である。式(Ic)の化合物のある特定の実施形態では、 R^2 は、 NH_2 である。

【0077】

式(Ic)の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、またはハロゲンである。式(Ic)の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、またはハロゲンである。式(Ic)の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-CN$ である。

30

【0078】

式(Ic)の化合物のある特定の実施形態では、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立に、 C_{1-3} アルキルであり、 R^2 は、 $-H$ 、 $-NR^aR^b$ 、または $-OH$ であり、 R^1 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、またはハロゲンである。

【0079】

式(Ic)の化合物のある特定の実施形態では、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立に、 C_{1-3} アルキルであり、 R^2 は、 $-NH_2$ または $-OH$ であり、 R^1 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、またはハロゲンである。

40

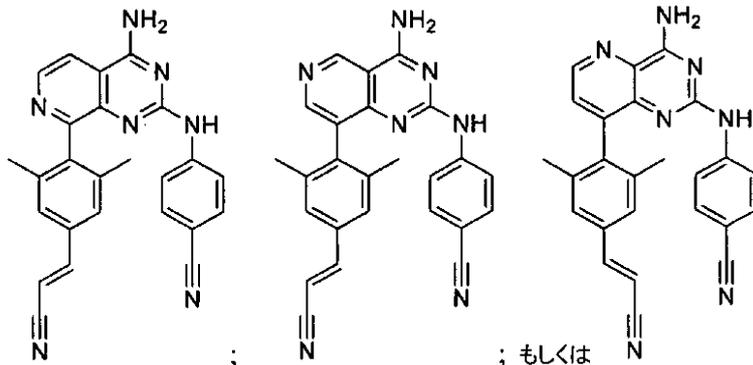
【0080】

式(Ic)に関する本明細書に記載の任意の変換基は、変換基のそれぞれおよび全ての組合せが具体的に個々に列挙されている場合と同じように、組み合わせられ得ると理解される。

【0081】

ある特定の実施形態では、式(I)の化合物は

【化13】



またはその互変異性体もしくはその薬学的に許容される塩である。

医薬組成物

【0082】

本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、通常実務に従って選択され得る従来の担体（例えば、不活性成分または添加剤材料）を用いて調製することができる。錠剤は、流動促進剤、充填剤、結合剤などを含む添加剤を含有し得る。水性組成物は、無菌形態で調製することができ、経口投与以外の送達が意図される場合、一般に等張であり得る。全ての組成物は、任意選択で、Roweら、Handbook of Pharmaceutical Excipients、第5版、American Pharmacists Association、1986年に記載のものなどの添加剤を任意選択で含有し得る。添加剤には、アスコルビン酸および他の抗酸化剤、キレート剤、例えばEDTA、炭水化物、例えばデキストリン、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸などが含まれ得る。ある特定の実施形態では、組成物は、固体経口剤形を含む固体剤形として開示されている。組成物のpHは、約3～約11の範囲であり得るが、普通は約7～10である。

【0083】

活性成分が単独で投与可能な場合、活性成分を医薬組成物として提示することが好ましい場合がある。組成物は、動物に使用するためのものおよびヒトに使用するためのものの両方とも、式(I)の少なくとも1つの化合物を、1種または複数種の許容される担体および任意選択で他の治療成分と一緒に含む。一実施形態では、医薬組成物は、式(I)の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩、薬学的に許容される担体および他の治療成分を含む。担体は、組成物のその他の成分と適合性があり、そのレシピエントに生理的に無害であるという意味で「許容される」ものである。

【0084】

組成物には、経口投与を含む様々な投与経路に適したものが含まれる。組成物は、好都合には単位剤形で提示され得、調剤分野で周知の方法のいずれかによって調製され得る。このような方法は、活性成分（例えば、式(I)の化合物またはその薬学的塩）を1種または複数種の不活性成分（例えば、担体、調剤用の添加剤など）と会合させるステップを含む。組成物は、活性成分を液体担体または微粉碎した固体担体またはその両方と、均一にかつ十分に会合させ、次に必要に応じて生成物を成形することによって調製することができる。技術および製剤は、一般に、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第21版、Lippincott Williams and Wilkins、ペンシルベニア州フィラデルフィア、2006年に見出される。

【0085】

経口投与に適した本明細書に記載の組成物は、それぞれ所定量の活性成分を含有する、カプセル剤、カシェ剤または錠剤を含むがそれらに限定されない別個の単位（単位剤形）として提示され得る。

【0086】

10

20

30

40

50

本明細書に開示の医薬組成物は、1つまたは複数の本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、1種または複数種の薬学的に許容される担体または添加剤および任意選択で他の治療剤と一緒に含む。活性成分を含有する医薬組成物は、所期の投与方法に適した任意の形態であってよい。経口使用のために使用される場合、例えば錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性もしくは油性懸濁剤、分散性散剤もしくは顆粒剤、乳濁液剤、硬質もしくは軟質カプセル剤、シロップ剤、またはエリキシル剤が調製され得る。経口使用が意図された組成物は、医薬組成物の製造分野で公知の任意の方法に従って調製することができ、このような組成物は、口当たりの良い調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤を含む1種または複数種の剤を含有し得る。錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容される添加剤との混合物で活性成分を含有する錠剤は、許容される。これらの添加剤は、例えば不活性賦形剤、例えば炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム、ラクトース、ラクトース水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；造粒剤および崩壊剤、例えばトウモロコシデンプンまたはアルギン酸；結合剤、例えばセルロース、微結晶性セルロース、デンプン、ゼラチンまたはアカシア；および滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであり得る。錠剤は、コーティングされていなくてもよく、胃腸管での崩壊および吸着を遅延させ、それによって持続作用を長期間もたすためのマイクロカプセル化を含む公知の技術によってコーティングされていてもよい。例えば時間遅延材料、例えばモノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルを単独で、またはワックスと共に用いることができる。

10

20

【0087】

剤形を生成するために不活性成分と組み合わせられ得る活性成分の量は、所期の処置被験体および特定の投与方法に応じて変わり得る。例えば、一部の実施形態では、ヒトに経口投与するための剤形は、適切で好都合な量の担体材料（例えば、不活性成分または添加剤材料）を用いて製剤化される、およそ1～1000mgの活性材料を含有することができる。ある特定の実施形態では、担体材料は、全組成物の約5～約95%で変わる（重量：重量）。

【0088】

これらの実施形態の組成物は、特に先に列挙した成分に加えて、当該の組成物のタイプを考慮して当技術分野で慣例的な他の剤を含むことができ、例えば経口投与に適した組成物は、香味剤を含み得ることを理解されたい。

30

【0089】

ある特定の実施形態では、一変形態の本明細書に開示の活性成分（式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）を含む組成物は、活性成分が代謝される速度に影響を及ぼす剤を含有していない。したがって、式（I）の化合物を含む組成物は、ある特定の実施形態では、式（I）の化合物、または式（I）の化合物と別個に、連続してもしくは同時に投与される任意の他の活性成分の代謝に影響を及ぼすであろう（例えば緩徐し、妨害し、または遅延させる）剤を含まないと理解される。本明細書に詳説されている方法、キット、物品のいずれも、ある特定の実施形態では、式（I）の化合物、または式（I）のいずれか1つの化合物と別個に、連続してもしくは同時に投与される任意の他の活性成分の代謝に影響を及ぼすであろう（例えば緩徐し、妨害し、または遅延させる）剤を含まないと理解される。

40

使用方法

【0090】

本明細書では、それを必要とする個体におけるHIV逆転写酵素を阻害する方法であって、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩を個体に投与するステップを含む方法が開示される。ある特定の実施形態では、それを必要とする個体は、HIVに感染したヒトである。ある特定の実施形態では、それを必要とする個体は、HIVに感染しているが、AIDSを発症していないヒトである。ある特定の実施形態では、それを必要とする個体は、AIDSを発症する危険性がある個体である。ある特定の実施形態では、それ

50

を必要とする個体は、H I Vに感染しており、A I D Sを発症しているヒトである。本明細書に開示の方法のある特定の実施形態では、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、H I Vを処置するための別の活性成分、例えばH I Vプロテアーゼ阻害化合物、H I Vの逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤、H I Vの逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤、H I Vの逆転写酵素のヌクレオチド阻害剤、H I Vインテグラーゼ阻害剤、g p 4 1阻害剤、C X C R 4阻害剤、g p 1 2 0阻害剤、C C R 5阻害剤、カプシド重合阻害剤、およびH I Vを処置するための他の薬物、ならびにそれらの組合せと、個々に別個に、連続してまたは同時に投与される。

【 0 0 9 1 】

ある特定の実施形態では、個体(例えばヒト)のH I Vウイルス感染症を処置または防止する方法であって、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を個体に投与するステップを含む方法が開示される。

10

【 0 0 9 2 】

ある特定の実施形態では、個体(例えばヒト)のH I Vウイルスの複製を阻害し、A I D Sを処置する、またはA I D Sの開始を遅延させる方法であって、任意の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を個体に投与するステップを含む方法が開示される。

【 0 0 9 3 】

ある特定の実施形態では、個体(例えばヒト)のH I V感染症を防止する方法であって、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を個体に投与するステップを含む方法が開示される。ある特定の実施形態では、個体は、H I Vウイルスに罹患する危険があり、例えばH I Vウイルスの罹患と関連することが公知の1つまたは複数の危険因子を有する個体である。

20

【 0 0 9 4 】

ある特定の実施形態では、個体(例えばヒト)のH I V感染症を処置する方法であって、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を個体に投与するステップを含む方法が開示される。

【 0 0 9 5 】

ある特定の実施形態では、個体(例えばヒト)のH I V感染症を処置する方法であって、それを必要とする個体に、治療有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を、H I Vプロテアーゼ阻害化合物、H I Vの逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤、H I Vの逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤、H I Vの逆転写酵素のヌクレオチド阻害剤、H I Vインテグラーゼ阻害剤、g p 4 1阻害剤、C X C R 4阻害剤、g p 1 2 0阻害剤、C C R 5阻害剤、カプシド重合阻害剤、およびH I Vを処置するための他の薬物、ならびにそれらの組合せからなる群から選択される、治療有効量の1種または複数種の追加の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法が開示される。

30

【 0 0 9 6 】

ある特定の実施形態では、H I Vウイルス感染症の医学的治療(例えばH I V - 1もしくはH I Vウイルス(例えばH I V - 1)もしくはA I D Sの複製、または個体(例えばヒト)におけるA I D Sの開始の遅延)において使用するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩が開示される。

40

【 0 0 9 7 】

ある特定の実施形態では、個体(例えばヒト)のH I Vウイルス感染症、またはH I VウイルスもしくはA I D Sの複製を処置する、またはA I D Sの開始を遅延させるための医薬の製造に使用するための、式(I)のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩が開示される。一実施形態は、H I V感染症もしくはA I D Sの予防的もしくは治療的処置に使用するための、またはA I D Sの開始の治療的処置もしくは遅延に使用するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【 0 0 9 8 】

ある特定の実施形態では、個体(例えばヒト)のH I Vウイルス感染症のための医薬を

50

製造するための、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用が開示される。ある特定の実施形態では、H I V ウイルス感染症の予防的または治療的処置に使用するための、式 (I) のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩が開示される。

【 0 0 9 9 】

使用方法におけるある特定の実施形態では、投与は、処置を必要とする個体 (例えばヒト) に対する投与である。使用方法におけるある特定の実施形態では、投与は、A I D S を発症する危険性がある個体 (例えばヒト) に対する投与である。

【 0 1 0 0 】

本明細書では、治療に使用するための式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩が開示される。一実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、個体 (例えばヒト) の H I V ウイルス感染症、または H I V ウイルスもしくは A I D S の複製を処置する、または A I D S の開始を遅延させる方法で使用するためのものである。

10

【 0 1 0 1 】

また本明細書では、それを必要とする個体の H I V を処置または防止する方法で使用するための、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩が開示される。ある特定の実施形態では、それを必要とする個体は、H I V に感染したヒトである。ある特定の実施形態では、それを必要とする個体は、H I V に感染しているが、A I D S を発症していないヒトである。ある特定の実施形態では、それを必要とする個体は、A I D S を発症する危険性がある個体である。ある特定の実施形態では、それを必要とする個体は、H I V に感染しており、A I D S を発症しているヒトである。

20

【 0 1 0 2 】

また本明細書では、A I D S の治療的処置またはその開始の遅延に使用するための、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩が開示される。

【 0 1 0 3 】

また本明細書では、H I V 感染症の予防的または治療的な処置に使用するための、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩が開示される。

【 0 1 0 4 】

ある特定の実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、研究手段として (例えば、被験体または *in vitro* において H I V 逆転写酵素の阻害を研究するために) 使用することができる。

30

投与経路

【 0 1 0 5 】

本明細書に開示の式 (I) の 1 つまたは複数の化合物 (また本明細書では活性成分と呼ばれる) は、処置を受ける状態に適した任意の経路によって投与することができる。適切な経路には、経口、直腸、経鼻、局所 (口腔内頬側および舌下を含む)、経皮、腔内および非経口 (皮下、筋肉内、静脈内、皮内、髄腔内および硬膜外を含む) などが含まれる。好ましい経路は、例えばレシピエントの状態と共に変わり得ることを理解される。ある特定の実施形態では、開示の化合物は、経口で生体利用可能であり、経口投与することができる。

40

投与レジメン

【 0 1 0 6 】

式 (I) の化合物などの化合物は、有効な投与レジメンに従って、所望の時間または期間、例えば少なくとも約 1 カ月、少なくとも約 2 カ月、少なくとも約 3 カ月、少なくとも約 6 カ月、または少なくとも約 1 2 カ月またはそれより長い期間にわたって、個体に投与することができる。一変形態では、化合物は、個体の生涯にわたって毎日または間欠的スケジュールで投与される。

【 0 1 0 7 】

式 (I) の化合物の投与量または投与頻度は、投与する医師の判断に基づいて処置過程にわたって調整することができる。

50

【 0 1 0 8 】

化合物は、個体（例えばヒト）に有効量で投与することができる。ある特定の実施形態では、化合物は、1日1回投与される。

【 0 1 0 9 】

本明細書に開示の化合物（例えば、式（I）の任意の化合物）は、式Iの化合物の有効な投与量で投与され得る。例えば、投与量は、10mg～1000mgの化合物であり得る。

組合せ

【 0 1 1 0 】

ある特定の実施形態では、HIV感染症を有するまたは有する危険があるヒトのHIV感染症を処置または防止する方法であって、ヒトに、治療有効量の本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の1種または複数種（例えば、1種、2種、3種、1種もしくは2種、または1～3種）の追加の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法が開示される。一実施形態では、HIV感染症を有するまたは有する危険があるヒトのHIV感染症を処置する方法であって、ヒトに、治療有効量の本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の1種または複数種（例えば、1種、2種、3種、1種もしくは2種、または1～3種）の追加の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法が開示される。

10

【 0 1 1 1 】

ある特定の実施形態では、本開示は、HIV感染症を処置する方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、HIV感染症を処置するのに適した治療有効量の1種または複数種の追加の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法に関する。

20

【 0 1 1 2 】

また本明細書では、HIVを処置または防止する方法において使用するための、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩、およびHIVを処置するための別の活性成分が開示される。一実施形態では、HIVを処置するための別の活性成分は、HIVプロテアーゼ阻害化合物、HIVの逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤、HIVの逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤、HIVの逆転写酵素のヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、gp41阻害剤、CXCR4阻害剤、gp120阻害剤、CCR5阻害剤、カプシド重合阻害剤、およびHIVを処置するための他の薬物、ならびにそれらの組合せからなる群から選択される。

30

【 0 1 1 3 】

また本明細書では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩が、HIVを処置するための別の活性成分と同時に、別個にまたは連続して投与される、HIVを処置または防止する方法において使用するための、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩が開示される。一実施形態では、HIVを処置するための別の活性成分は、HIVプロテアーゼ阻害化合物、HIVの逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤、HIVの逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤、HIVの逆転写酵素のヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、gp41阻害剤、CXCR4阻害剤、gp120阻害剤、CCR5阻害剤、カプシド重合阻害剤、およびHIVを処置するための他の薬物、ならびにそれらの組合せからなる群から選択される。

40

【 0 1 1 4 】

本明細書に開示の化合物（例えば、任意の式（I）の化合物）は、式Iの化合物の任意の投与量（例えば、10mg～1000mgの化合物）で、1種または複数種の追加の治療剤と組み合わせることができる。

【 0 1 1 5 】

一実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、1種または複数種（例えば、1種、2種、3種、1種もしくは2種、または1～3種）の追加の治療剤、および薬学的に許容される担体、賦形剤または添加剤と組み合わせて含む医薬組

50

成物が開示される。

【0116】

一実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、1種または複数種（例えば、1種、2種、3種、1種もしくは2種、または1～3種）の追加の治療剤と組み合わせて含むキットが開示される。

【0117】

先の実施形態では、追加の治療剤は、抗HIV剤であり得る。例えば、一部の実施形態では、追加の治療剤は、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIVの逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤もしくは非ヌクレオチド阻害剤、HIVの逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤またはヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV非触媒部位（またはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、HIV侵入阻害剤（例えば、CCR5阻害剤、gp41阻害剤（すなわち、融合阻害剤）およびCD4付着阻害剤）、CXCR4阻害剤、gp120阻害剤、G6PDおよびNADH-酸化酵素阻害剤、HIVワクチン、HIV成熟阻害剤、潜伏活性化剤（latency reversing agent）（例えば、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、プロテアソーム阻害剤、タンパク質キナーゼC（PKC）活性化因子、およびBRD4阻害剤）、HIVカプシドを標的化する化合物（「カプシド阻害剤」；例えば、カプシド重合阻害剤またはカプシド攪乱化合物、HIVヌクレオカプシドp7（NCP7）阻害剤、HIVp24カプシドタンパク質阻害剤）、薬物動態増強剤、免疫ベース治療（例えば、Pd-1モジュレーター、Pd-L1モジュレーター、トール様受容体モジュレーター、IL-15アゴニスト）、HIVgp120もしくはgp41を標的化するものを含むHIV抗体、二重特異性抗体および「抗体様」治療タンパク質（例えば、DARTs（登録商標）、Duobodies（登録商標）、Bites（登録商標）、XmAbs（登録商標）、TandAbs（登録商標）、Fab誘導体）、HIVのための組合せ薬物、HIVp17マトリックスタンパク質阻害剤、IL-13アンタゴニスト、ペプチジル-プロリルシス-トランス異性化酵素Aモジュレーター、タンパク質ジスルフィド異性化酵素阻害剤、補体C5a受容体アンタゴニスト、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、HIVvif遺伝子モジュレーター、HIV-1ウイルス感染因子阻害剤、TATタンパク質阻害剤、HIV-1Nefモジュレーター、Hckチロシンキナーゼモジュレーター、混合系統キナーゼ-3（MLK-3）阻害剤、Revタンパク質阻害剤、インテグリンアンタゴニスト、核タンパク質阻害剤、スプライシング因子モジュレーター、COMMドメイン含有タンパク質1モジュレーター、HIVリボヌクレアーゼH阻害剤、レトロサイクリンモジュレーター、CDK-9阻害剤、樹状ICAM-3結合ノンインテグリン1阻害剤、HIVGAGタンパク質阻害剤、HIVPOLタンパク質阻害剤、補体因子Hモジュレーター、ユビキチンリガーゼ阻害剤、デオキシシチジンキナーゼ阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、プロタンパク質転換酵素PC9刺激物質、ATP依存性RNAヘリカーゼDDX3X阻害剤、逆転写酵素プライミング複合体阻害剤、PI3K阻害剤、WO2013/006738（Gilead Sciences）、US2013/0165489（University of Pennsylvania）、WO2013/091096A1（Boehringer Ingelheim）、WO2009/062285（Boehringer Ingelheim）、US20140221380（Japan Tobacco）、US20140221378（Japan Tobacco）、WO2010/130034（Boehringer Ingelheim）、WO2013/159064（Gilead Sciences）、WO2012/145728（Gilead Sciences）、WO2012/003497（Gilead Sciences）、WO2014/100323（Gilead Sciences）、WO2012/145728（Gilead Sciences）、WO2013/159064（Gilead Sciences）およびWO2012/003498（Gilead Sciences）およびWO2013/006792（Pharma Resources）に開示のものなどの化合物、およびHIVを処置するための他の薬物、ならびにそれらの組合せからなる群から

10

20

30

40

50

選択される。

【0118】

ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIVの逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤または非ヌクレオチド阻害剤、HIVの逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤またはヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV非触媒部位（またはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、薬物動態増強剤、ならびにそれらの組合せからなる群から選択される。

【0119】

ある特定の実施形態では、式(I)の化合物は、HIVを処置するのに有用な1つまたは複数の他の化合物を任意選択で含有し得る錠剤として製剤化される。ある特定の実施形態では、錠剤は、HIVを処置するための別の活性成分、例えばHIVプロテアーゼ阻害剤、HIVの逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤または非ヌクレオチド阻害剤、HIVの逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤またはヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV非触媒部位（またはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、薬物動態増強剤、ならびにそれらの組合せを含有することができる。

【0120】

ある特定の実施形態では、このような錠剤は、1日1回投与するのに適している。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、以下の1つまたは複数から選択される。

(1) ATRIPLA (登録商標) (エファビレンツ+テノホビルジソプロキシルフルマル酸塩+エムトリシタピン)、COMPLERA (登録商標) (EVIPLERA (登録商標)、リルピピリン+テノホビルジソプロキシルフルマル酸塩+エムトリシタピン)、STRIBILD (登録商標) (エルビテグラビル+コビシスタット+テノホビルジソプロキシルフルマル酸塩+エムトリシタピン)、ドルテグラビル+アバカビル硫酸塩+ラミブジン、ドルテグラビル+アバカビル硫酸塩+ラミブジン、ラミブジン+ネビラピン+ジドブジン、ドルテグラビル+リルピピリン、アタザナビル硫酸塩+コビシスタット、ダルナビル+コビシスタット、エファビレンツ+ラミブジン+テノホビルジソプロキシルフルマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフルマル酸塩+エムトリシタピン+コビシスタット+エルビテグラビル、Vacc-4x+ロミデプシン、ダルナビル+テノホビルアラフェナミドヘミフルマル酸塩+エムトリシタピン+コビシスタット、APH-0812、ラルテグラビル+ラミブジン、KALETRA (登録商標) (ALUVIA (登録商標)、ロピナビル+リトナビル)、アタザナビル硫酸塩+リトナビル、COMBIVIR (登録商標) (ジドブジン+ラミブジン、AZT+3TC)、EPZICOM (登録商標) (Livexa (登録商標)、アバカビル硫酸塩+ラミブジン、ABC+3TC)、TRIZIVIR (登録商標) (アバカビル硫酸塩+ジドブジン+ラミブジン、ABC+AZT+3TC)、TRUVADA (登録商標) (テノホビルジソプロキシルフルマル酸塩+エムトリシタピン、TDF+FTC)、テノホビル+ラミブジンおよびラミブジン+テノホビルジソプロキシルフルマル酸塩からなる群から選択される組合せ薬物、

(2) アンブレナビル、アタザナビル、ホスアンブレナビル、ホスアンブレナビルカルシウム、インジナビル、インジナビル硫酸塩、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、チブラナビル、プレカナビル、ダルナビル、DG-17、TMB-657 (PPL-100) およびTMC-310911 からなる群から選択されるHIVプロテアーゼ阻害剤、

(3) デラビルジン、デラビルジンメシル酸塩、ネビラピン、エトラピリン、ダビピリン、ドラピリン、リルピピリン、エファビレンツ、KM-023、VM-1500、レンチナンおよびAIC-292 からなる群から選択されるHIVの逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤または非ヌクレオチド阻害剤、

(4) VIDEX (登録商標) およびVIDEX (登録商標) EC (ジダノシン、ddI)、ジドブジン、エムトリシタピン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタピン、ラミブジン、センサブジン (censavudine)、アバカビル、アバカビル硫酸塩、アムドキシビル、エルブシタピン (elvucitabine)、アロブジン、ホスファジド (

10

20

30

40

50

phosphazid)、ホジブジンチドキシル(fozivudine tidoxil)、アプリシタピン(apricitabine)、アムドキシビル、KP-1461、フォサルブジンチドキシル(fosalvudine tidoxil)、テノビル、テノビルジソプロキシル、テノビルジソプロキシルフマル酸塩、テノビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、テノビルアラフェナミド、テノビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テノビルアラフェナミドフマル酸塩、アデビル、アデビルジピボキシル、およびフェスチナビル(festonavir)からなる群から選択されるHIVの逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤またはヌクレオチド阻害剤、

(5) クルクミン、クルクミンの誘導体、チコリ酸、チコリ酸の誘導体、3,5-ジカフェオイルキナ酸、3,5-ジカフェオイルキナ酸の誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸の誘導体、コーヒ酸フェネチルエステル、コーヒ酸フェネチルエステルの誘導体、チロホスチン、チロホスチンの誘導体、ケルセチン、ケルセチンの誘導体、ラルテグラビル、エルピテグラビル、ドルテグラビルおよびカボテグラビル(cabotegravir)からなる群から選択されるHIVインテグラーゼ阻害剤、

(6) CX-05168、CX-05045およびCX-14442からなる群から選択されるHIV非触媒部位またはアロステリックインテグラーゼ阻害剤(NCINI)、

(7) エンフビルチド、シフビルチド(sifuvirtide)およびアルブビルチド(albuvirtide)からなる群から選択されるHIV gp41阻害剤、

(8) セニクリビロック(cenicriviroc)からなる群から選択されるHIV侵入阻害剤、

(9) Radha-108(Receptol)およびBMS-663068からなる群から選択されるHIV gp120阻害剤、

(10) アプラビロク、ピクリビロク、マラビロク、セニクリビロック、PRO-140、Adaptavir(RAP-101)、TBR-220(TAK-220)およびvMIP(Haimipu)からなる群から選択されるCCR5阻害剤、

(11) イバリズマブ(ibalizumab)からなる群から選択されるCD4付着阻害剤、

(12) プレリキサフォル、ALT-1188、vMIPおよびHaimipuからなる群から選択されるCXCR4阻害剤、

(13) コピシタットおよびリトナビルからなる群から選択される薬物動態増強剤、

(14) dermaVir、インターロイキン-7、レクスジェンルーセル(lexgenleucel)-T(VRX-496)、プラケニル(ヒドロキシクロロキン)、プロロイキン(アルデスロイキン、IL-2)、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-n3、ペグ化インターフェロンアルファ、インターフェロンガンマ、ヒドロキシ尿素、ミコフェノール酸モフェチル(MPA)およびそのエステル誘導体ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、WF-10、リバピリン、IL-2、IL-2XL、IL-12、ポリマーポリエチレンイミン(PEI)、Gepon、VGV-1、MOR-22、BMS-936559、トール様受容体モジュレーター(tlr1、tlr2、tlr3、tlr4、tlr5、tlr6、tlr7、tlr8、tlr9、tlr10、tlr11、tlr12およびtlr13)、リントリモド(rintatolimod)およびIR-103からなる群から選択される免疫ベース治療、

(15) ペプチドワクチン、組換え型サブユニットタンパク質ワクチン、生ベクターワクチン、DNAワクチン、ウイルス様粒子ワクチン(偽ウイルスワクチン)、CD4由来のペプチドワクチン、ワクチンの組合せ、rgp120(AIDSVAX)、ALVACHIV(vCP1521)/AIDSVAXB/E(gp120)(RV144)、Remune、ITV-1、ContreVir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001(CDX-2401)、PEP-6409、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多系統群のDNA組換え型アデノウイルス-5(rAd5)、Pennvax-G、VRC-HIV MAB060-00-AB、AVX-101、Tat Oy

10

20

30

40

50

i ワクチン、AVX - 201、HIV - LAMP - vax、Ad35、Ad35 - GRIN、NACGM3 / VSSP ISA - 51、ポリ - ICLCアジュバント化ワクチン、TatImmune、GTU - multiHIV (FIT - 06)、AGS - 004、gp140 [デルタ] V2 . TV1 + MF - 59、rVSVIN HIV - 1 gag ワクチン、SeV - Gag ワクチン、AT - 20、DNK - 4、Ad35 - GRIN / ENV、TBC - M4、HIVAX、HIVAX - 2、NYVAC - HIV - PT1、NYVAC - HIV - PT4、DNA - HIV - PT123、Vichrepol、rAAV1 - PG9DP、GOVX - B11、GOVX - B21、ThV - 01、TUTI - 16、VGX - 3300、TVI - HIV - 1、Ad - 4 (Ad4 - env 系統群C + Ad4 - mGag)、EN41 - UGR7C、EN41 - FPA2、PreVaxTat、TL - 01、SAV - 001、AE - H、MYM - V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM - V201、MVA - CMDRおよびDNA - Ad5 gag / pol / nef / nev (HVTN505) からなる群から選択されるHIVワクチン、

(16) バピツキシマブ、UB - 421、C2F5、C2G12、C4E10、C2F5 + C2G12 + C4E10、3 - BNC - 117、KD - 247、PGT145、PGT121、MDX010 (イピリムマブ)、VRC01、A32、7B2、10E8およびVRC07 からなる群から選択されるHIV gp120 または gp41 を標的化するもの、BMS - 936559、およびTMB - 360 を含むHIV抗体、二重特異性抗体および「抗体様」治療タンパク質 (例えばDARTs (登録商標)、Duobodies (登録商標)、Bites (登録商標)、XmAbs (登録商標)、TandAbs (登録商標)、Fab誘導体)、

(17) ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、例えばロミデプシン、ポリノスタット、パノピノスタット; プロテアソーム阻害剤、例えばVelcade; タンパク質キナーゼC (PKC) 活性化因子、例えばIndolactam、Prostratin、Ingenuol BおよびDAG - ラクトン、イオノマイシン、GSK - 343、PMA、SAHA、BRD4阻害剤、IL - 15、JQ1、ジスルフラム (disulfiram)、ならびにアンホテリシンB からなる群から選択される潜伏活性化剤、

(18) アゾカルボンアミドからなる群から選択されるHIVヌクレオカプシドp7 (NCp7) 阻害剤、

(19) BMS - 955176 およびGSK - 2838232 からなる群から選択されるHIV成熟阻害剤、

(20) イデラリシブ、AZD - 8186、ブパルリシブ (buparlisib)、CLR - 457、ピクチリシブ (pictilisib)、ネラチニブ、リゴセルチブ、リゴセルチブナトリウム、EN - 3342、TGR - 1202、アルペリシブ (alpelisib)、デュベリシブ (duvelisib)、UCB - 5857、タセリシブ (taselisib)、XL - 765、ゲダトリシブ (gedatolisib)、VS - 5584、コパンリシブ (copanlisib)、CAIオロチン酸塩、ペリフォシン、RG - 7666、GSK - 2636771、DS - 7423、パヌリシブ (panulisib)、GSK - 2269557、GSK - 2126458、CUDC - 907、PQR - 309、INCB - 040093、ピララリシブ (pilaralisib)、BAY - 1082439、プキチニブ (puquitinib) メシル酸塩、SAR - 245409、AMG - 319、RP - 6530、ZSTK - 474、MLN - 1117、SF - 1126、RV - 1729、ソノリシブ (sonolisib)、LY - 3023414、SAR - 260301 およびCLR - 1401 からなる群から選択されるPI3K阻害剤、

(21) WO2004 / 096286 (Gilead Sciences)、WO2006 / 110157 (Gilead Sciences)、WO2006 / 015261 (Gilead Sciences)、WO2013 / 006738 (Gilead Sciences)、US2013 / 0165489 (University of Pennsylvania)、US20140221380 (Japan Tobacco)、

10

20

30

40

50

US 20140221378 (Japan Tobacco)、WO 2013/006792 (Pharma Resources)、WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim)、WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim)、WO 2013/159064 (Gilead Sciences)、WO 2012/145728 (Gilead Sciences)、WO 2012/003497 (Gilead Sciences)、WO 2014/100323 (Gilead Sciences)、WO 2012/145728 (Gilead Sciences)、WO 2013/159064 (Gilead Sciences) および WO 2012/003498 (Gilead Sciences) に開示の化合物、ならび

10

に
 (22) TR - 452、MK - 8591、REP9、CYT - 107、アリスポリビル (alispovir)、NOV - 205、IND - 02、メテンケファリン (metenkefalin)、PGN - 007、アセマンナン、Gamimune、SCY - 635、プロラスチン、1,5 - ジカフェオイルキナ酸、BIT - 225、RPI - MN、VSSP、Hlviral、IMO - 3100、SB - 728 - T、RPI - MN、VIR - 576、HGTV - 43、MK - 1376、rHIV7 - sh1 - TAR - CCR5RZ、MazF 遺伝子療法、BlockAide および PA - 1050040 (PA - 040) からなる群から選択される HIV を処置するための他の薬物。

【0121】

20

ある特定の実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、1種、2種、3種、4種またはそれより多種の追加の治療剤と組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、2種の追加の治療剤と組み合わせられる。他の実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、3種の追加の治療剤と組み合わせられる。さらなる実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、4種の追加の治療剤と組み合わせられる。1種、2種、3種、4種またはそれより多種の追加の治療剤は、同じクラスの治療剤から選択される異なる治療剤であってよく、かつ/または異なるクラスの治療剤から選択され得る。特定の一実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、HIV の逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤またはヌクレオチド阻害剤、および HIV の逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤と組み合わせられる。別の特定の

実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、HIV の逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤またはヌクレオチド阻害剤、および HIV プロテアーゼ阻害化合物と組み合わせられる。さらなる一実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、HIV の逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤またはヌクレオチド阻害剤、HIV の逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤、および HIV プロテアーゼ阻害化合物と組み合わせられる。さらなる一実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、HIV の逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤またはヌクレオチド阻害剤、HIV の逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤、および薬物動態増強剤と組み合わせられる。ある特定の

実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、少なくとも1つの HIV の逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、および薬物動態賦活薬と組み合わせられる。別の実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、HIV の逆転写酵素の2つのヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤と組み合わせられる。

30

40

【0122】

特定の一実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、ラルテグラビル、Truvada (登録商標) (テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 + エムトリシタピン、TDF + FTC)、マラビロク、エンフビルチド、Epzicom (登録商標) (Lixiva (登録商標)、アバカビル硫酸塩 + ラミブジン、ABC + 3TC)、Trizivir (登録商標) (アバカビル硫酸塩 + ジドブジン + ラミブジン、A

50

BC + AZT + 3TC)、アデホビル、アデホビルジピボキシル、Stribild (登録商標) (エルビテグラビル+コピシタット+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタピン)、リルピピリン、リルピピリン塩酸塩、Completa (登録商標) (Eviplera (登録商標)、リルピピリン+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタピン)、Cobicistat、Atripla (登録商標) (エファビレンツ+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタピン)、アタザナビル、アタザナビル硫酸塩、ドルテグラビル、エルビテグラビル、Aluvia (登録商標) (Kaletra (登録商標)、ロピナビル+リトナビル)、リトナビル、エムトリシタピン、アタザナビル硫酸塩+リトナビル、ダルナビル、ラミブジン、プロラスチン、ホスアンプレナビル、ホスアンプレナビルカルシウム、エファビレンツ、Combivir (登録商標) (ジドブジン+ラミブジン、AZT+3TC)、エトラピリン、ネルフィナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、インターフェロン、ジダノシン、スタブジン、インジナビル、インジナビル硫酸塩、テノホビル+ラミブジン、ジドブジン、ネビラピン、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、アルデスロイキン、ザルシタピン、チプラナビル、アンプレナビル、デラビルジン、デラビルジンメシル酸塩、Radha-108 (Receptol)、Hiviral、ラミブジン+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、エファビレンツ+ラミブジン+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、ホスファジド、ラミブジン+ネビラピン+ジドブジン、アバカビル、アバカビル硫酸塩、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドおよびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩から選択される1種、2種、3種、4種またはそれより多種の追加の治療剤と組み合わせられる。

10

20

【0123】

特定の一実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、アバカビル硫酸塩、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドまたはテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩と組み合わせられる。

【0124】

特定の一実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、またはテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩と組み合わせられる。

30

【0125】

特定の一実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、アバカビル硫酸塩、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群から選択される第1の追加の治療剤、ならびにエムトリシタピンおよびラミブジンからなる群から選択される第2の追加の治療剤と組み合わせられる。

【0126】

特定の一実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群から選択される第1の追加の治療剤、ならびにエムトリシタピンである第2の追加の治療剤と組み合わせられる。

40

【0127】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、5~30mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、またはテノホビルアラフェナミド、および200mgのエムトリシタピンと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、5~10、5~15、5~20、5~25、25~30、20~30、15~30または10~30mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルア

50

ラフェナミドヘミフマル酸塩またはテノホビルアラフェナミド、および200mgのエムトリシタピンと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、10mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩またはテノホビルアラフェナミド、および200mgのエムトリシタピンと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、25mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩またはテノホビルアラフェナミド、および200mgのエムトリシタピンと組み合わせられる。本明細書に開示の化合物（例えば、式（I）の化合物）は、あたかも投与量の各組合せが具体的に個々に列挙されている場合と同じように、任意の投与量の化合物（例えば、10mg～500mgの化合物）で、本明細書に開示の剤と組み合わせることができる。

10

【0128】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、200～400mgのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩またはテノホビルジソプロキシル、および200mgのエムトリシタピンと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、200～250、200～300、200～350、250～350、250～400、350～400、300～400または250～400mgのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩またはテノホビルジソプロキシル、および200mgのエムトリシタピンと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、300mgのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩またはテノホビルジソプロキシル、および200mgのエムトリシタピンと組み合わせられる。本明細書に開示の化合物（例えば、式（I）の化合物）は、あたかも投与量の各組合せが具体的に個々に列挙されている場合と同じように、任意の投与量の化合物（例えば、10mg～500mgの化合物）で、本明細書に開示の剤と組み合わせることができる。

20

【0129】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示の化合物が、前述のとおり1種または複数種の追加の治療剤と組み合わせられる場合、組成物の構成成分は、同時のまたは連続したレジメンとして投与される。組合せは、連続して投与される場合、2回またはそれを超える回数

30

の投与で投与され得る。

【0130】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示の化合物は、1種または複数種の追加の治療剤と、患者に同時に投与するための単位剤形で、例えば経口投与のための固体剤形として組み合わせられる。

【0131】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示の化合物は、1種または複数種の追加の治療剤と共に投与される。本明細書に開示の化合物と1種または複数種の追加の治療剤の併用投与は、一般に、治療有効量の本明細書に開示の化合物と1種または複数種の追加の治療剤が、患者体内に共に存在するように、本明細書に開示の化合物と1種または複数種の追加の治療剤を同時にまたは連続して投与することを指す。

40

【0132】

併用投与は、単位投与量の1種または複数種の追加の治療剤を投与する前または投与した後に、単位投与量の本明細書に開示の化合物を投与することを含み、例えば、1種または複数種の追加の治療剤を投与して数秒、数分または数時間以内に本明細書に開示の化合物を投与することを含む。例えば、一部の実施形態では、単位用量の本明細書に開示の化合物が、最初に投与され、その数秒または数分以内に単位用量の1種または複数種の追加の治療剤が投与される。あるいは、他の実施形態では、単位用量の1種または複数種の追加の治療剤が、最初に投与され、その数秒または数分以内に単位用量の本明細書に開示の化合物が投与される。一部の実施形態では、単位用量の本明細書に開示の化合物が、最初

50

に投与され、次いで、ある期間の時間（例えば1～12時間）の後、単位用量の1種または複数種の追加の治療剤が投与される。他の実施形態では、単位用量の1種または複数種の追加の治療剤が、最初に投与され、次いで、ある期間の時間（例えば1～12時間）の後、単位用量の本明細書に開示の化合物が投与される。

【0133】

ある特定の実施形態では、HIV感染症を有するまたは有する危険があるヒトのHIV感染症を処置または防止する方法であって、ヒトに、治療有効量の本明細書に開示の化合物または薬学的に許容されるその塩を、治療有効量の1種または複数種（例えば、1種、2種、3種、1種もしくは2種、または1～3種）の追加の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法が提供される。一実施形態では、HIV感染症を有するまたは有する危険があるヒトのHIV感染症を処置する方法であって、ヒトに、治療有効量の本明細書に開示の化合物または薬学的に許容されるその塩を、治療有効量の1種または複数種（例えば、1種、2種、3種、1種もしくは2種、または1～3種）の追加の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法が提供される。

10

【0134】

一実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、1種または複数種（例えば、1種、2種、3種、1種もしくは2種、または1～3種）の追加の治療剤、および薬学的に許容される担体、賦形剤、または添加剤と組み合わせて含む医薬組成物が提供される。

【0135】

ある特定の実施形態では、本開示は、HIV感染症を処置する方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の本明細書に開示の化合物または薬学的に許容されるその塩を、HIV感染症を処置するのに適した治療有効量の1種または複数種の追加の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む方法を提供する。

20

【0136】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示の化合物または薬学的に許容されるその塩は、1種、2種、3種、4種、またはそれより多種の追加の治療剤と組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示の化合物または薬学的に許容されるその塩は、2種の追加の治療剤と組み合わせられる。他の実施形態では、本明細書に開示の化合物または薬学的に許容されるその塩は、3種の追加の治療剤と組み合わせられる。さらなる実施形態では、本明細書に開示の化合物または薬学的に許容されるその塩は、4種の追加の治療剤と組み合わせられる。1種、2種、3種、4種、またはそれより多種の追加の治療剤は、同じクラスの治療剤から選択される異なる治療剤であってよく、かつ/または異なるクラスの治療剤から選択され得る。

30

HIV併用治療の投与

【0137】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示の化合物は、1種または複数種の追加の治療剤と共に投与される。本明細書に開示の化合物と1種または複数種の追加の治療剤の併用投与は、一般に、治療有効量の本明細書に開示の化合物と1種または複数種の追加の治療剤が、患者体内に共に存在するように、本明細書に開示の化合物と1種または複数種の追加の治療剤を同時または連続して投与することを指す。組合せは、連続して投与される場合、2回またはそれを超える回数で投与され得る。

40

【0138】

併用投与は、単位投与量の1種または複数種の追加の治療剤を投与する前または投与した後に、単位投与量の本明細書に開示の化合物を投与することを含む。例えば、1種または複数種の追加の治療剤を投与して数秒、数分または数時間以内に本明細書に開示の化合物を投与することができる。一部の実施形態では、単位用量の本明細書に開示の化合物が、最初に投与され、その数秒、または数分以内に単位用量の1種または複数種の追加の治療剤が投与される。あるいは、単位用量の1種または複数種の追加の治療剤が、最初に投与され、その数秒または数分以内に単位用量の本明細書に開示の化合物が投与される。他

50

の実施形態では、単位用量の本明細書に開示の化合物が、最初に投与され、次いで、ある期間の時間（例えば1～12時間）の後、単位用量の1種または複数種の追加の治療剤が投与される。さらなる他の実施形態では、単位用量の1種または複数種の追加の治療剤が、最初に投与され、次いで、ある期間の時間（例えば1～12時間）の後、単位用量の本明細書に開示の化合物が投与される。

【0139】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示の化合物は、1種または複数種の追加の治療剤と、患者に同時に投与するための単位剤形で、例えば経口投与のための固体剤形として組み合わせられる。

【0140】

ある特定の実施形態では、式(I)の化合物は、HIVを処置するのに有用な1つまたは複数の他の化合物を任意選択で含有し得る錠剤として製剤化される。ある特定の実施形態では、錠剤は、HIVを処置するための別の活性成分、例えばHIVプロテアーゼ阻害剤、HIVの逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤または非ヌクレオチド阻害剤、HIVの逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤またはヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV非触媒部位（またはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、薬物動態増強剤、ならびにそれらの組合せを含有することができる。

【0141】

ある特定の実施形態では、このような錠剤は、1日1回投与するのに適している。

HIV併用治療

【0142】

先の実施形態では、追加の治療剤は、抗HIV剤であり得る。例えば、一部の実施形態では、追加の治療剤は、HIVのための組合せ薬物、HIVを処置するための他の薬物、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIVの逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤または非ヌクレオチド阻害剤、HIVの逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤またはヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV非触媒部位（またはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、HIV侵入阻害剤、HIV成熟阻害剤、潜伏活性化剤、HIVカプシドを標的化する化合物、免疫ベース治療、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ（PI3K）阻害剤、HIV抗体、二重特異性抗体および「抗体様」治療タンパク質、HIV p17マトリックスタンパク質阻害剤、IL-13アンタゴニスト、ペプチジル-プロリルシストランス異性化酵素Aモジュレーター、タンパク質ジスルフィド異性化酵素阻害剤、補体C5a受容体アンタゴニスト、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、HIV vif遺伝子モジュレーター、Vif二量体化アンタゴニスト、HIV-1ウイルス感染因子阻害剤、TATタンパク質阻害剤、HIV-1 Nefモジュレーター、Hckチロシンキナーゼモジュレーター、混合系統キナーゼ-3（MLK-3）阻害剤、HIV-1スプライシング阻害剤、Revタンパク質阻害剤、インテグリンアンタゴニスト、核タンパク質阻害剤、スプライシング因子モジュレーター、COMMドメイン含有タンパク質1モジュレーター、HIVリボヌクレアーゼ阻害剤、レトロサイクリンモジュレーター、CDK-9阻害剤、樹状ICAM-3結合非インテグリン1阻害剤、HIV GAGタンパク質阻害剤、HIV POLタンパク質阻害剤、補体因子Hモジュレーター、ユビキチンリガーゼ阻害剤、デオキシシチジンキナーゼ阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、プロタンパク質転換酵素PC9刺激物質、ATP依存性RNAヘリカーゼDDX3X阻害剤、逆転写酵素プライミング複合体阻害剤、G6PDおよびNADH-酸化酵素阻害剤、薬物動態増強剤、HIV遺伝子療法、HIVワクチン、ならびにそれらの組合せからなる群から選択される。

HIV薬物の組合せ

【0143】

薬物の組合せの例として、ATRIPLA（登録商標）（エファビレンツ、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、およびエムトリシタピン）；COMPLERA（登録商標）（EVIPLERA（登録商標））；リルピビルン、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩

10

20

30

40

50

、およびエムトリシタピン)；STRIBILD(登録商標)(エルビテグラビル、コピシスタット、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、およびエムトリシタピン)；TRUVADA(登録商標)(テノホビルジソプロキシルフマル酸塩およびエムトリシタピン；TDF+FTC)；ダルナビル、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エムトリシタピン、およびコピシスタット；エファビレンツ、ラミブジン、およびテノホビルジソプロキシルフマル酸塩；ラミブジンおよびテノホビルジソプロキシルフマル酸塩；テノホビルおよびラミブジン；テノホビルアラフェナミドおよびエムトリシタピン；テノホビルアラフェナミド、エムトリシタピン、およびリルピピリン；テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩およびエムトリシタピン；テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エムトリシタピン、およびリルピピリン；テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エムトリシタピン、コピシスタット、およびエルビテグラビル；COMBIVIR(登録商標)(ジドブジンおよびラミブジン；AZT+3TC)；EPZICOM(登録商標)(LIVEXA(登録商標)；アバカビル硫酸塩およびラミブジン；ABC+3TC)；KALETRA(登録商標)(ALUVIA(登録商標)；ロピナビルおよびリトナビル)；TRIUMEQ(登録商標)(ドルテグラビル、アバカビル、およびラミブジン)；TRIZIVIR(登録商標)(アバカビル硫酸塩、ジドブジン、およびラミブジン；ABC+AZT+3TC)；アタザナビルおよびコピシスタット；アタザナビル硫酸塩およびコピシスタット；アタザナビル硫酸塩およびリトナビル；ダルナビルおよびコピシスタット；ドルテグラビルおよびリルピピリン；ドルテグラビルおよびリルピピリン塩酸塩；ドルテグラビル、アバカビル硫酸塩、およびラミブジン；ラミブジン、ネビラピン、およびジドブジン；ラルテグラビルおよびラミブジン；ドラビリン、ラミブジン、およびテノホビルジソプロキシルフマル酸塩；ドラビリン、ラミブジン、およびテノホビルジソプロキシル；ロピナビル、リトナビル、ジドブジンおよびラミブジン；Vacc-4xおよびロミデブシン；ならびにAPH-0812が挙げられる。

10

20

他のHIV薬物

【0144】

HIVを処置するための他の薬物の例として、アセマンナン、アリスポリビル、Ban Lec、デフェリプロン(deferiprone)、Gamimune、メテンケファリン、ナルトレキソン、プロラスチン、REP9、RPI-MN、VSSP、H1viral、SB-728-T、1,5-ジカフェオイルキナ酸、rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ、AAV-eCD4-Ig遺伝子療法、MazF遺伝子療法、BlockAide、ABX-464、AG-1105、BIT-225、CYT-107、HGTV-43、HS-10234、IMO-3100、IND-02、MK-1376、MK-8507、MK-8591、NOV-205、PA-1050040(PA-040)、PGC-007、SCY-635、TR-452、TEV-90110、TEV-90112、TEV-90111、TEV-90113、RN-18、Immuglo、およびVIR-576が挙げられる。

30

HIVプロテアーゼ阻害剤

【0145】

HIVプロテアーゼ阻害剤の例として、アンブレナビル、アタザナビル、ブレカナビル、ダルナビル、ホスアンブレナビル、ホスアンブレナビルカルシウム、インジナビル、インジナビル硫酸塩、ロピナビル、ネルフィナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、チブラナビル、DG-17、TMB-657(PPL-100)、T-169、およびTMC-310911が挙げられる。

40

HIV逆転写酵素阻害剤

【0146】

HIVの逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤または非ヌクレオチド阻害剤の例として、ダピピリン、デラビルジン、デラビルジンメシル酸塩、ドラビリン、エファビレンツ、エトラビリン、レンチナン、ネビラピン、リルピピリン、AIC-292、KM-023、およびVM-1500が挙げられる。

50

【0147】

HIVの逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤またはヌクレオチド阻害剤の例として、アデホビル、アデホビルジピボキシル、エムトリシタピン、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、VIDEX（登録商標）およびVIDEX EC（登録商標）（ジダノシン、ddl）、アバカビル、アバカビル硫酸塩、アロブジン、アプリシタピン、センサブジン、ジダノシン、エルブシタピン、フェスチナビル、フォサルブジンチドキシル、ホジブジンチドキシル、ラミブジン、ホスファジド、スタブジン、ザルシタピン、ジドブジン、ならびにKP-1461が挙げられる。

10

HIVインテグラーゼ阻害剤

【0148】

HIVインテグラーゼ阻害剤の例として、エルビテグラビル、クルクミン、クルクミンの誘導体、チコリ酸、チコリ酸の誘導体、3,5-ジカフェオイルキナ酸、3,5-ジカフェオイルキナ酸の誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸の誘導体、コーヒー酸フェネチルエステル、コーヒー酸フェネチルエステルの誘導体、チロホスチン、チロホスチンの誘導体、ケルセチン、ケルセチンの誘導体、ラルテグラビル、ドルテグラビル、JTK-351、およびカボテグラビルが挙げられる。

【0149】

HIV非触媒部位またはアロステリックインテグラーゼ阻害剤（NCINI）の例として、CX-05045、CX-05168、T-169、およびCX-14442が挙げられる。

20

HIV侵入阻害剤

【0150】

HIV侵入（融合）阻害剤の例として、セニクリピロク、CCR5阻害剤、gp41阻害剤、CD4付着阻害剤、gp120阻害剤、およびCXCR4阻害剤が挙げられる。

【0151】

CCR5阻害剤の例として、アブラピロク、ピクリピロク、マラピロク、セニクリピロク、PRO-140、アダプタビル（adaptavir）（RAP-101）、ニフェピロク（nifeviroc）（TD-0232）、TD-0680、およびvMIP（Haimipu）が挙げられる。

30

【0152】

gp41阻害剤の例として、アルブビルチド、エンフビルチド、およびシフビルチドが挙げられる。

【0153】

CD4付着阻害剤の例として、イバリズマブが挙げられる。

【0154】

gp120阻害剤の例として、Radha-108（receptol）およびBMS-663068が挙げられる。

【0155】

CXCR4阻害剤の例として、プレリキサフォル、およびvMIP（Haimipu）が挙げられる。

40

HIV成熟阻害剤

【0156】

HIV成熟阻害剤の例として、BMS-955176およびGSK-2838232が挙げられる。

潜伏活性化剤

【0157】

潜伏活性化剤の例として、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤、プロテアソーム阻害剤、例えばベルケイド、タンパク質キナーゼC（PKC）活性化因子、BET-

50

プロモドメイン4 (BRD4) 阻害剤、イオノマイシン、PMA、SAHA (スベラニロヒドロキサム酸 (suberanilohydroxamic acid)、またはスベロイル、アニリド、およびヒドロキサム酸)、IL-15、JQ1、ジスルフラム、アンホテリシンB、およびGSK-343が挙げられる。

【0158】

HDAC阻害剤の例として、ロミデプシン、ボリノスタット、およびパノビノスタットが挙げられる。

【0159】

PKC活性化因子の例として、インドラクタム、プロストラチン、インゲノールB、およびDAG-ラクトンが挙げられる。

10

カプシド阻害剤

【0160】

カプシド阻害剤の例として、カプシド重合阻害剤またはカプシド攪乱化合物、HIVヌクレオカプシドp7 (NCP7) 阻害剤、例えばアゾジカルボンアミド、およびHIV p24カプシドタンパク質阻害剤が挙げられる。

免疫ベース治療

【0161】

免疫ベース治療の例として、トール様受容体モジュレーター、例えばtlr1、tlr2、tlr3、tlr4、tlr5、tlr6、tlr7、tlr8、tlr9、tlr10、tlr11、tlr12、およびtlr13；プログラム細胞死タンパク質1 (Pd-1) モジュレーター；プログラム死-リガンド1 (Pd-L1) モジュレーター；IL-15アゴニスト；DermaVir；インターロイキン-7；ブラケニル (ヒドロキシクロロキン)；プロロイキン (アルデスロイキン、IL-2)；インターフェロンアルファ；インターフェロンアルファ-2b；インターフェロンアルファ-n3；ペグ化インターフェロンアルファ；インターフェロンガンマ；ヒドロキシ尿素；ミコフェノール酸モフェチル (MPA) およびそのエステル誘導体ミコフェノール酸モフェチル (MMF)；リバピリン；ポリマーポリエチレンイミン (PEI)；ゲポン (gepon)；リントリモド (rintatolimod)；IL-12；WF-10；VGV-1；MOR-22；GS-9620；BMS-936559；ならびにIR-103が挙げられる。

20

ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (PI3K) 阻害剤

30

【0162】

PI3K阻害剤の例として、イデラリシブ、アルペリシブ、ブパルリシブ、CAIオロチン酸塩、コパンリシブ、デュベリシブ、ゲダトリシブ、ネラチニブ、パヌリシブ、ペリフォシン、ピクチリシブ、ピララリシブ、プキチニブメシル酸塩、リゴセルチブ、リゴセルチブナトリウム、ソノリシブ、タセリシブ、AMG-319、AZD-8186、BAY-1082439、CLR-1401、CLR-457、CUDC-907、DS-7423、EN-3342、GSK-2126458、GSK-2269577、GSK-2636771、INCB-040093、LY-3023414、MLN-1117、PQR-309、RG-7666、RP-6530、RV-1729、SAR-245409、SAR-260301、SF-1126、TGR-1202、UCB-5857、VS-5584、XL-765、およびZSTK-474が挙げられる。

40

HIV抗体、二重特異性抗体、および「抗体様」治療タンパク質

【0163】

HIV抗体、二重特異性抗体、および「抗体様」治療タンパク質の例として、DARTs (登録商標)、DUOBODIES (登録商標)、BITES (登録商標)、XmAbs (登録商標)、TandAbs (登録商標)、Fab誘導体、BMS-936559、TMB-360、およびHIV gp120またはgp41を標的化するものが挙げられる。

【0164】

HIV gp120またはgp41を標的化するものの例として、バビツキシマブ、UB

50

- 421、C2F5、C2G12、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、3-BNC-117、PGT145、PGT121、MDX010(イピリムマブ)、VRC01、A32、7B2、10E8、VRC-07-523、MGD-014およびVRC07が挙げられる。

薬物動態増強剤

【0165】

薬物動態増強剤の例として、コピシタットおよびリトナビルが挙げられる。

追加の治療剤

【0166】

追加の治療剤の例として、WO2004/096286(Gilead Sciences)、WO2006/015261(Gilead Sciences)、WO2006/110157(Gilead Sciences)、WO2012/003497(Gilead Sciences)、WO2012/003498(Gilead Sciences)、WO2012/145728(Gilead Sciences)、WO2013/006738(Gilead Sciences)、WO2013/159064(Gilead Sciences)、WO2014/100323(Gilead Sciences)、US2013/0165489(University of Pennsylvania)、US2014/0221378(Japan Tobacco)、US2014/0221380(Japan Tobacco)、WO2009/062285(Boehringer Ingelheim)、WO2010/130034(Boehringer Ingelheim)、WO2013/006792(Pharma Resources)、US20140221356(Gilead Sciences); WO2013/091096(Boehringer Ingelheim); およびU.S.20100143301(Gilead Sciences)に開示の化合物が挙げられる。

10

20

HIVワクチン

【0167】

HIVワクチンの例として、ペプチドワクチン、組換え型サブユニットタンパク質ワクチン、生ベクターワクチン、DNAワクチン、CD4由来のペプチドワクチン、ワクチンの組合せ、rgp120(AIDSVAX)、ALVAC HIV(vCP1521)/AIDSVAX B/E(gp120)(RV144)、単量体gp120 HIV-1サブタイプCワクチン、Remune、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001(CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多系統群のDNA組換え型アデノウイルス-5(rAd5)、Pennvax-G、Pennvax-GP、VRC-HIV MAB060-00-AB、HIV-TriMix-mRNAワクチン、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NACGM3/VSSP ISA-51、ポリ-ICLCアジュバント化ワクチン、TatImmune、GTU-multiHIV(FIT-06)、gp140[デルタ]V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1gagワクチン、SeV-Gagワクチン、AT-20、DNK-4、ad35-Grin/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、TVI-HIV-1、Ad-4(Ad4-env系統群C+Ad4-mGag)、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、PreVaxTat、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、DNA-Ad5gag/pol/nef/nev(HVTN505)、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、rcAD26.MOS1.HIV-Env、Ad26.Mod.HIVワクチン、AGS-004、AVX-101、AVX-201、PEP-6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、IHV-001、およびウイルス様粒子ワクチン、

30

40

50

例えば偽ウイルスワクチンが挙げられる。

H I V 併用療法

【 0 1 6 8 】

特定の一実施形態では、本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、A T R I P L A (登録商標) (エファビレンツ、テノホビルジソプロキシル fumarate 塩、およびエムトリシタピン) ; C O M P L E R A (登録商標) (E V I P L E R A (登録商標) ; リルピビル、テノホビルジソプロキシル fumarate 塩、およびエムトリシタピン) ; S T R I B I L D (登録商標) (エルビテグラビル、コピシスタット、テノホビルジソプロキシル fumarate 塩、およびエムトリシタピン) ; T R U V A D A (登録商標) (テノホビルジソプロキシル fumarate 塩およびエムトリシタピン ; T D F + F T C) ; アデホビル ; アデホビルジピボキシル ; コピシスタット ; エムトリシタピン ; テノホビル ; テノホビルジソプロキシル ; テノホビルジソプロキシル fumarate 塩 ; テノホビルアラフェナミド ; テノホビルアラフェナミドヘミ fumarate 塩 ; T R I U M E Q (登録商標) (ドルテグラビル、アバカビル、およびラミブジン) ; ドルテグラビル、アバカビル硫酸塩、およびラミブジン ; ラルテグラビル ; ラルテグラビルおよびラミブジン ; マラビロク ; エンビルチド ; A L U V I A (登録商標) (K A L E T R A (登録商標) ; ロピナビルおよびリトナビル) ; C O M B I V I R (登録商標) (ジドブジンおよびラミブジン ; A Z T + 3 T C) ; E P Z I C O M (登録商標) (L I V E X A (登録商標) ; アバカビル硫酸塩およびラミブジン ; A B C + 3 T C) ; T R I Z I V I R (登録商標) (アバカビル硫酸塩、ジドブジン、およびラミブジン ; A B C + A Z T + 3 T C) ; リルピビル ; リルピリン塩酸塩 ; アタザナビル硫酸塩およびコピシスタット ; アタザナビルおよびコピシスタット ; ダルナビルおよびコピシスタット ; アタザナビル ; アタザナビル硫酸塩 ; ドルテグラビル ; エルビテグラビル ; リトナビル ; アタザナビル硫酸塩およびリトナビル ; ダルナビル ; ラミブジン ; プロラスチン ; ホスアンブレナビル ; ホスアンブレナビルカルシウムエファビレンツ ; エトラピリン ; ネルフィナビル ; ネルフィナビルメシル酸塩 ; インターフェロン ; ジダノシン ; スタブジン ; インジナビル ; インジナビル硫酸塩 ; テノホビルおよびラミブジン ; ジドブジン ; ネビラピン ; サキナビル ; サキナビルメシル酸塩 ; アルデスロイキン ; ザルシタピン ; チプラナビル ; アンブレナビル ; デラビルジン ; デラビルジンメシル酸塩 ; R a d h a - 1 0 8 (r e c e p t o l) ; H l v i r a l ; ラミブジンおよびテノホビルジソプロキシル fumarate 塩 ; エファビレンツ、ラミブジン、およびテノホビルジソプロキシル fumarate 塩 ; ホスファジド ; ラミブジン、ネビラピン、およびジドブジン ; アバカビル ; ならびにアバカビル硫酸塩から選択される 1 種、2 種、3 種、4 種またはそれより多種の追加の治療剤と組み合わせられる。

【 0 1 6 9 】

特定の一実施形態では、本明細書に開示の化合物または薬学的に許容されるその塩は、H I V の逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤またはヌクレオチド阻害剤、および H I V の逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤と組み合わせられる。別の特定の実施形態では、本明細書に開示の化合物または薬学的に許容されるその塩は、H I V の逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤またはヌクレオチド阻害剤、および H I V プロテアーゼ阻害化合物と組み合わせられる。さらなる一実施形態では、本明細書に開示の化合物または薬学的に許容されるその塩は、H I V の逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤またはヌクレオチド阻害剤、H I V の逆転写酵素の非ヌクレオシド阻害剤、および薬物動態増強剤と組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示の化合物または薬学的に許容されるその塩は、H I V の逆転写酵素の少なくとも 1 つのヌクレオシド阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、および薬物動態増強剤と組み合わせられる。別の実施形態では、本明細書に開示の化合物または薬学的に許容されるその塩は、H I V の逆転写酵素の 2 つのヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤と組み合わせられる。

【 0 1 7 0 】

特定の一実施形態では、本明細書に開示の化合物または薬学的に許容されるその塩は、アバカビル硫酸塩、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシル

フマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、またはテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩と組み合わせられる。

【0171】

特定の一実施形態では、本明細書に開示の化合物または薬学的に許容されるその塩は、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、またはテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩と組み合わせられる。

【0172】

特定の一実施形態では、本明細書に開示の化合物または薬学的に許容されるその塩は、アバカビル硫酸塩、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群から選択される第1の追加の治療剤、ならびにエムトリシタピンおよびラミブジンからなる群から選択される第2の追加の治療剤と組み合わせられる。

10

【0173】

特定の一実施形態では、本明細書に開示の化合物または薬学的に許容されるその塩は、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群から選択される第1の追加の治療剤、ならびにエムトリシタピンである第2の追加の治療剤と組み合わせられる。

【0174】

本明細書に開示の化合物（例えば、式（I）の任意の化合物）は、任意の投与量の式（I）の化合物（例えば、50mg～1000mgの化合物）で、1種または複数種の追加の治療剤と組み合わせることができる。

20

【0175】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示の化合物または薬学的に許容されるその塩は、5～30mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、またはテノホビルアラフェナミド、および200mgのエムトリシタピンと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示の化合物または薬学的に許容されるその塩は、5～10、5～15、5～20、5～25、25～30、20～30、15～30または10～30mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩またはテノホビルアラフェナミド、および200mgのエムトリシタピンと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示の化合物または薬学的に許容されるその塩は、10mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩またはテノホビルアラフェナミド、および200mgのエムトリシタピンと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示の化合物または薬学的に許容されるその塩は、25mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩またはテノホビルアラフェナミド、および200mgのエムトリシタピンと組み合わせられる。本明細書に開示の化合物（例えば、式（I）の化合物）は、あたかも投与量の各組合せが具体的に個々に列挙されている場合と同じように、任意の投与量の化合物（例えば、50mg～500mgの化合物）で、本明細書に提供の剤と組み合わせることができる。

30

40

【0176】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示の化合物または薬学的に許容されるその塩は、200～400mgのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩またはテノホビルジソプロキシル、および200mgのエムトリシタピンと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示の化合物または薬学的に許容されるその塩は、200～250、200～300、200～350、250～350、250～400、350～400、300～400または250～400mgのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩またはテノホビルジソプロキシル、および200mgのエムトリシタピンと組み合わせられる。ある特

50

定の実施形態では、本明細書に開示の化合物または薬学的に許容されるその塩は、300 mgのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩またはテノホビルジソプロキシル、および200 mgのエムトリシタピンと組み合わせられる。本明細書に開示の化合物（例えば、式（I）の化合物）は、あたかも投与量の各組合せが具体的に個々に列挙されている場合と同じように、任意の投与量の化合物（例えば、50 mg ~ 500 mgの化合物）で、本明細書に提供の剤と組み合わせることができる。

【0177】

一実施形態では、本明細書に開示の化合物または薬学的に許容されるその塩を、1種または複数種（例えば、1種、2種、3種、1種もしくは2種、または1~3種）の追加の治療剤と組み合わせて含むキットが提供される。

キットおよび物品

【0178】

本開示は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩を含むキットに関する。キットは、使用のため、例えばHIV逆転写酵素の阻害に使用するため、例えばHIV感染症もしくはAIDSの処置に使用するための指示、または研究手段としての指示をさらに含み得る。使用のための指示は、一般に文書による指示であるが、指示を含有する電子保存媒体（例えば磁気ディスクまたは光学的ディスク）も許容される。

【0179】

本開示はまた、式（I）のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む1つまたは複数の容器を含む医薬キットに関する。このような容器と、任意選択で医薬品の製造、使用または販売を規制する行政機関によって処方された形態の通知が関連付けられていてもよく、この通知は、ヒトに投与するための製造、使用または販売機関による承認を反映する。各構成成分（1種超の構成成分が存在する場合）は、別個の容器にパッケージすることができ、またはいくつかの構成成分は、交差反応および保存期間が許容する場合、1つの容器に合わせることができる。キットは、単位剤形、バルクパッケージ（例えば、複数回用量パッケージ）または副次的単位用量であり得る。またキットは、複数の単位用量の化合物および使用のための指示を含むことができ、薬局（例えば、院内薬局および配合薬局）で保存し、使用するのに十分な量でパッケージされ得る。

【0180】

また、本明細書に記載の方法で使用するのに適したパッケージング内に、単位投与量の式（I）のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む製造品が開示される。適切なパッケージングは、当技術分野で公知であり、それには、例えばバイアル、容器、アンプル、ボトル、瓶、可撓性パッケージングなどが含まれる。製造品はさらに、滅菌および/または封止され得る。

【0181】

本開示はまた、対象化合物またはその薬学的に許容される塩を調製するのに有用なプロセスおよび中間体を対象とする。

【0182】

開示される化合物の合成に有用な通常公知の化学合成スキームおよび条件を提供する多数の一般的な参照文献が入手可能である（例えば、Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第7版, Wiley-Interscience, 2013年を参照のこと）。参照によってその全体が本明細書に組み込まれる、Angew. Chem. Int. Ed., 2014年, 53巻, 2~21頁では、合成スキームにおいても有用であり得る硫黄（IV）フルオリド交換の総説が提供される。

【0183】

本明細書に記載の化合物は、クロマトグラフィー手段、例えば高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、分取薄層クロマトグラフィー、フラッシュカラムクロマトグラフィーおよびイオン交換クロマトグラフィーを含む当技術分野で公知の手段のいずれかによって

10

20

30

40

50

精製され得る。順相および逆相ならびにイオン性樹脂を含む任意の適切な固定相を使用することができる。最も典型的には、開示の化合物は、シリカゲルおよび/またはアルミナクロマトグラフィーによって精製される。例えば、Introduction to Modern Liquid Chromatography、第2版、L. R. SnyderおよびJ. J. Kirkland編、John Wiley and Sons、1979年；およびThin Layer Chromatography、E. Stahl(編)、Springer-Verlag、New York、1969年参照。

【0184】

対象化合物の調製プロセスのいずれかの最中に、当該の分子のいずれかの上の感受性基または反応性基を保護することが必要であり、かつ/または望ましい場合がある。これは、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第4版、Wiley、New York 2006年などの標準作業に記載されている従来の保護基を用いることによって達成され得る。保護基は、その後の好都合な段階で、当技術分野で公知の方法を使用して除去され得る。

10

【0185】

ここで、実施形態の方法において有用な例示的な化学物質を、本明細書のそれらの全般的な調製のための例示的な合成スキームおよび以下の具体例を参照することによって記載する。本明細書の様々な化合物を得るために、最終的に望ましい置換基が、適宜保護を伴うまたは伴わない反応スキームを通して担持されて所望の生成物を与えるように、出発材料を適切に選択できることを当業者は認識する。あるいは、最終的に望ましい置換基の代わりに、反応スキームを通して担持され、所望の置換基で適宜置き換えることができる適切な基を用いることが必要である場合または望ましい場合がある。さらに当業者は、以下のスキームに示されている変換が、特定のペンダント基の官能性と適合性がある任意の順序で実施され得ることを認識する。全般的なスキームに図示されている反応のそれぞれは、好ましくは、約0 から使用される有機溶媒の還流温度までの温度で実施される。別段の指定がない限り、可変基は、式(I)への言及において先に定義されているとおりである。

20

【0186】

本開示の化合物の代表的な合成を、以下のスキームとそれに続く特定の実施例に記載する。

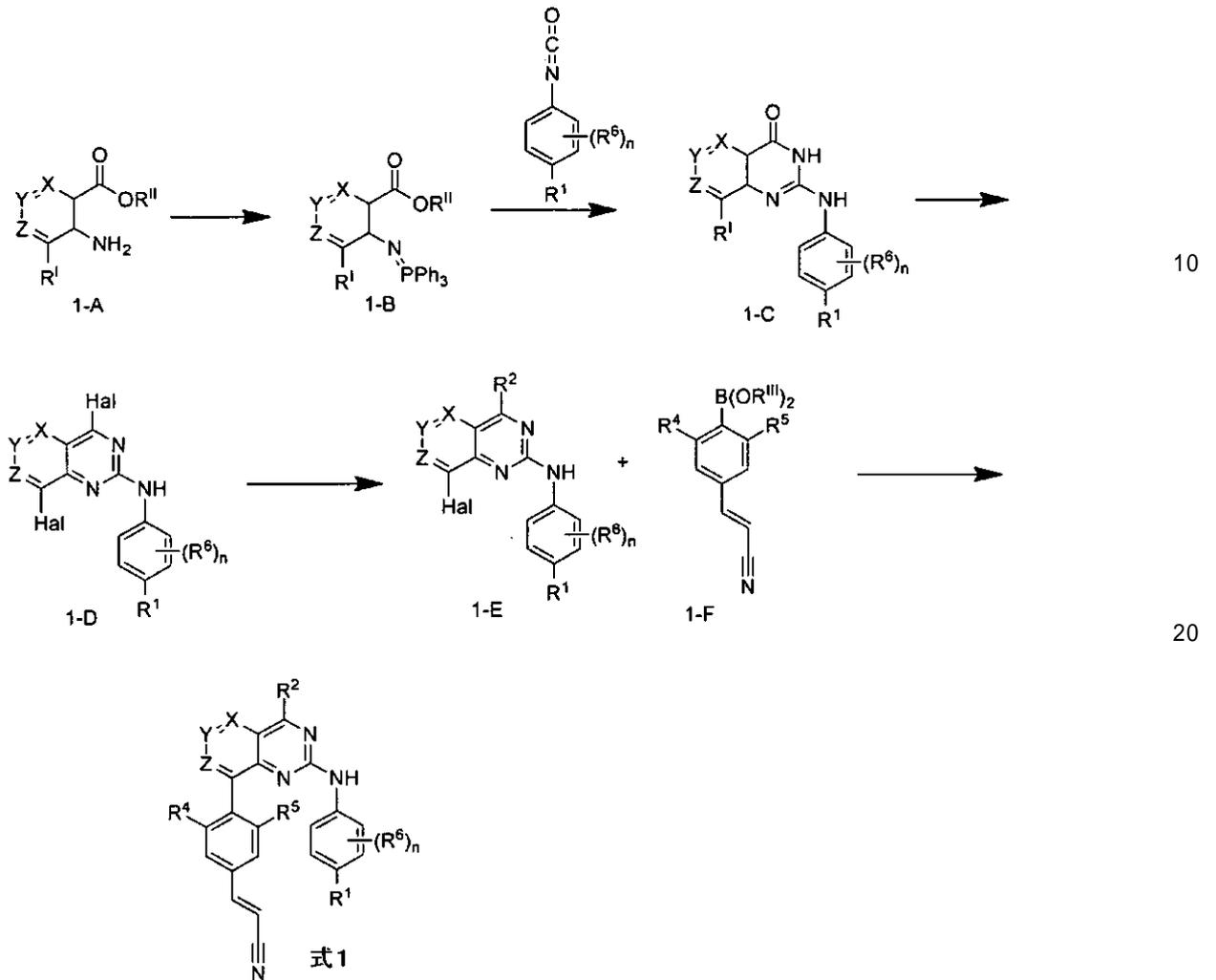
30

【0187】

スキーム1は、実施形態の化合物の代表的な合成を示す。この方法は、多種多様な官能基と適合性がある。

【化14】

スキーム1



【0188】

スキーム1の化合物および中間体（例えば、化合物1-A、1-B、1-C、1-D、1-E、1-F、および式1）に関して、X、Y、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、およびnの値は、式1に関して本明細書で開示された通りである。R^I、R^{II}、およびR^{III}は下記の通りである。出発材料は、商業的供給源からまたは十分に確立された合成手順によって得ることができる。

【0189】

スキーム1において、式1-Aの化合物（ここで、ある特定の実施形態では、R^Iはハロゲンまたは-O-C₁₋₆アルキルであり、R^{II}は、C₁₋₆アルキルである）は、トリフェニルホスフィンとの好適な条件下での反応によって式1-Bの化合物へ変換される。

【0190】

式1-Bの化合物はイソシアネートと、好適な条件下、例えば室温で、THFなどの好適な溶媒中で反応させる。次に反応物はアンモニア存在下で加熱還流して、式1-Cの化合物が得られる。

【0191】

R^Iが-O-C₁₋₆アルキルである場合の式1-Cの化合物は、ハロゲン化反応によって式1-Dの化合物へ変換される。R^Iがハロゲンである場合、その基のこのような変換は必要ないことが理解される。好適なハロゲン化条件には、オキシ塩化リンなどのハロゲン化剤を用いた反応が含まれる。

30

40

50

【0192】

式1-Dの化合物は、 R^2 の性質に応じて変化する好適な反応条件下で、式1-Eの化合物へ変換してよい。例えば、 R^2 が $-NH_2$ である場合、式1-Dの化合物をアンモニアと好適な条件下で反応させると、式1-Eの化合物が得られる。

【0193】

式1-Eの化合物を中間体とカップリングさせ、式1の化合物を形成してよい。一部の実施形態では、式1-Eの化合物は、式1-Fのボロン酸（各 R^{III} はHである）またはボロン酸エステル（各 R^{III} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであるか、またはともに環状ボロン酸エステルを形成している）へカップリングされる。一部の実施形態では、反応は、好適な塩基（例えば、三塩基性リン酸カリウム）および好適なパラジウム系試薬（例えば、1,1'-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロリド）の存在下で行われる。

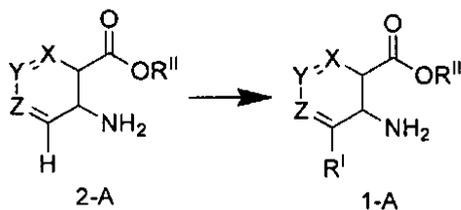
10

【0194】

上述の化合物および中間体は、当業者に公知の方法によって単離してよい。さらに、式1-A、1-B、1-C、1-D、1-E、および1-Fの化合物はそれぞれ、代替経路または本出願の開示を変更していない方法によって調製してよいことが理解される。例えば、式1-Aの化合物（ここで、 R^I はハロゲンである）はスキーム2に従って調製してよい。

【化15】

スキーム2



20

【0195】

スキーム2において、式2-Aの化合物は好適な条件下でハロゲン化され、式1-Aの化合物（ここで、 R^I はハロゲンである）を形成する。ある特定の実施形態では、式2-Aの化合物は好適な溶媒（例えば、酢酸水溶液）中に溶解し、臭素（ Br_2 ）と反応させると、式1-Aの化合物が得られる。

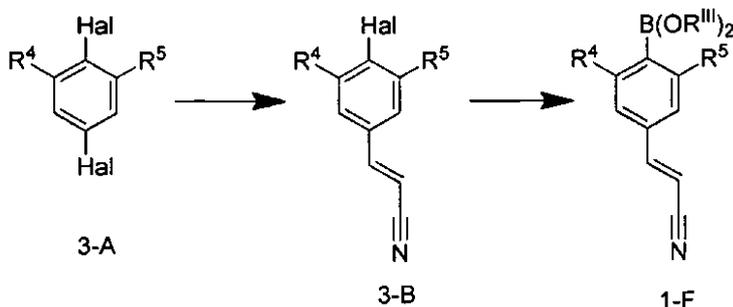
30

【0196】

さらに、式1-Fの化合物（スキーム1）はスキーム3に従って調製してよい。

【化16】

スキーム3



40

【0197】

スキーム3において、式3-Aの化合物は、式3-Bの化合物へ変換される。ある特定の実施形態では、HalはBrである。ある特定の実施形態では、3-Aは好適な条件下でアクリロニトリルとカップリングさせる。ある特定の実施形態では、カップリングは、パラジウム試薬（例えば、酢酸パラジウム（II））およびホスフィン試薬（例えば、ト

50

リ(オ-トリル)ホスフィン)の存在下、好適な塩基(例えば、トリエチルアミン)の存在下で行われる。式3-Bの化合物は、好適なボラン系試薬とさらに反応させ、式1-Fの化合物を形成してよい。ある特定の実施形態では、反応は、好適なパラジウム剤(例えば、酢酸パラジウム(II))、好適な塩基(例えば、炭酸カリウム)、および好適なホスフィン試薬(例えば、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン)の存在下で行われる。ある特定の実施形態では、ボラン系試薬はボランエステル(例えば、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-(1,3,2-ジオキサボロラン))である。

【0198】

ある特定の場、先のプロセスは、本開示の化合物の塩を形成するステップをさらに含む。実施形態は、本明細書に記載のその他の方法、および本明細書に記載の方法のいずれかによって調製された生成物を対象とする。

10

【0199】

別段記載されている場合を除いて、本開示の方法および技術は、一般に当技術分野で周知であり、かつ、本明細書を通して引用され、論じられている様々な全般的なより具体的な参考文献に記載されている従来の方法に従って実施される。例えば、Loudon、Organic Chemistry、第5版、New York:Oxford University Press、2009年;Smith、March's Advanced Organic Chemistry:Reactions、Mechanism、and Structure、第7版、Wiley-Interscience、2013年参照。

20

略語および頭字語の一覧

略語 - 意味

Ac - アセチル

B₂pin₂ - 4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-(1,3,2-ジオキサボロラン)

bs - 幅広の一重線

- 摂氏度

d - 二重線

DCM - ジクロロメタン

30

dd - 二重線の二重線

DIPEA - N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DMF - N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO - ジメチルスルホキシド

dppf - 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

dtbpf - 1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン

EC₅₀ - 半数効果濃度

Equiv/eq - 当量

Et - エチル

EtOH - エタノール

40

g - グラム

HPLC - 高速液体クロマトグラフィー

hrs/h - 時間

Hz - ヘルツ

J - カップリング定数

LCMS - 液体クロマトグラフィー - 質量分析

M - モル濃度

m - 多重線

m/z - 質量電荷比

M+ - 質量ピーク

50

Me	-	メチル	
mg	-	ミリグラム	
MHz	-	メガヘルツ	
min	-	分	
mL	-	ミリリットル	
mM	-	ミリモル濃度	
mm	-	ミリメートル	
mmol	-	ミリモル	
mol	-	モル	
MS	-	質量分析	10
MW	-	マイクロ波	
nM	-	ナノモル濃度	
NMP	-	N-メチル-2-ピロリドン	
NMR	-	核磁気共鳴	
P(oTol) ₃	-	トリ(o-トリル)ホスフィン	
q	-	四重線	
quant	-	定量的	
Rf	-	保持因子	
RT/rt/r.t.	-	室温	
s	-	一重線	20
sat.	-	飽和	
SPhos	-	ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン	
t	-	三重線	
TFA	-	トリフルオロ酢酸	
TMS	-	トリメチルシリル	
Tr/tr	-	保持時間	
UV	-	紫外線	
wt.	-	重量	
	-	化学シフト	30
μL	-	マイクロリットル	
μM	-	マイクロモル濃度	
μmol	-	マイクロモル	
【実施例】			
【0200】			
以下の実施例は単なる例示であり、本開示を限定することをいかなる意図するものではない。特に指示がない限り、分取HPLCは、Gilson HPLCシステムで、21.2×250mm、10ミクロン C18 Phenomenex Gemini半分取カラムおよび0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水移動相を使用し、流速20mL/分で実施した。			
40			
【0201】			
調製された全ての化合物に対する化学名は、ChemBioDraw 12.0ソフトウェアを使用して作製した。			
【0202】			
以下の方法を、以下の実施例に記載のある特定の化合物を精製し、特徴付けるために使用した。			
【0203】			
LCMS法1-Kinetex 2.6μ C18 100A、50×3.00mmカラム；0.1%ギ酸を含むアセトニトリル、0.1%ギ酸を含む水；勾配：0分～1.4分で2～100%ACN、1.4分～1.8分で100%ACN、1.8分～1.85分			
50			

で100%~2%ACN、1.85分~2分で2%ACN；流速1.8mL/分。

【0204】

LCMS法2 - Kinetex 2.6μ C18 100A、50×3.00mmカラム；0.1%ギ酸を含むアセトニトリル、0.1%ギ酸を含む水；勾配：0分~1.5分で2~100%ACN、1.5分~2.8分で100%ACN、2.8分~2.85分で100%~2%ACN、2.85分~3分で2%ACN；流速1.8mL/分。

【0205】

LCMS法3 - Gemini 5u C18 110、50×4.60mm 5ミクロンカラム；0.1%酢酸を含むアセトニトリル、0.1%酢酸を含む水；勾配：0分~3.5分で5~100%ACN；流速2mL/分。

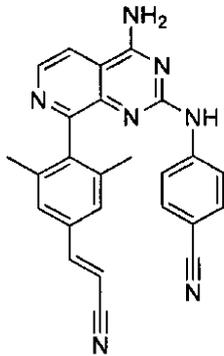
10

【0206】

LCMS法4 - Phenomenex Gemini - NX 3u C18 110、100×2mm 3ミクロンカラム；0.1%ギ酸を含むアセトニトリル、0.1%ギ酸を含む水；0分~7.0分で0~100%ACN；流速0.5mL/分。

(実施例1)

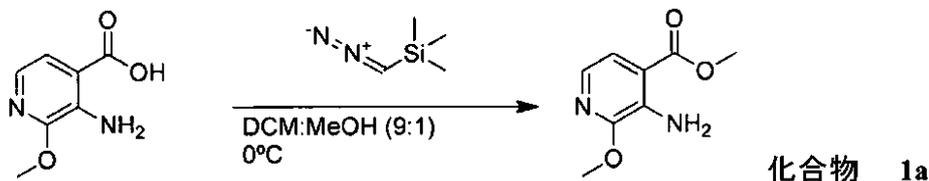
(E)-4-((4-アミノ-8-(4-(2-シアノビニル)-2,6-ジメチルフェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル 化合物1【化17】



20

ステップ1：メチル3-アミノ-2-メトキシイソニコチネート(化合物1a)の合成【化18】

30



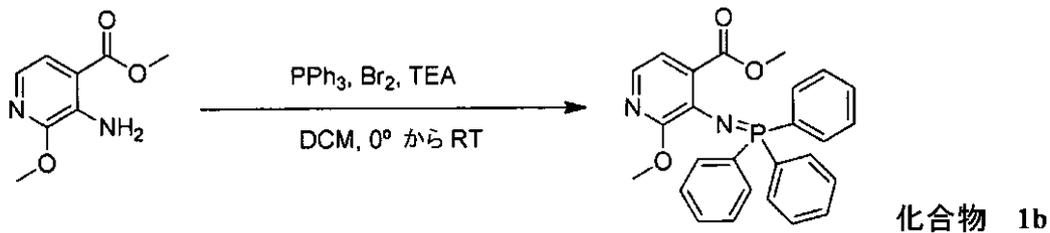
【0207】

0の、ジクロロメタン(45mL)およびメタノール(5mL)中の3-アミノ-2-メトキシイソニコチン酸(5.0g、29.7mmol、Ark Pharm, Inc. - AK-39940)の溶液へ、トリメチルシリルジアゾメタンをヘキサン中の2.0M溶液(44.6mL、89.2mmol)として添加した。添加を終えた後、反応物を水を用いてクエンチした。反応混合物をジクロロメタンで抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物1aを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.45 (bs, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)。LCMS (m/z) 183.0 [M+H]、Tr = 1.21分(LCMS法1)。

40

ステップ2：メチル2-メトキシ-3-((トリフェニルホスホラニリデン)-アミノ)イソニコチネート(化合物1b)の合成

【化19】

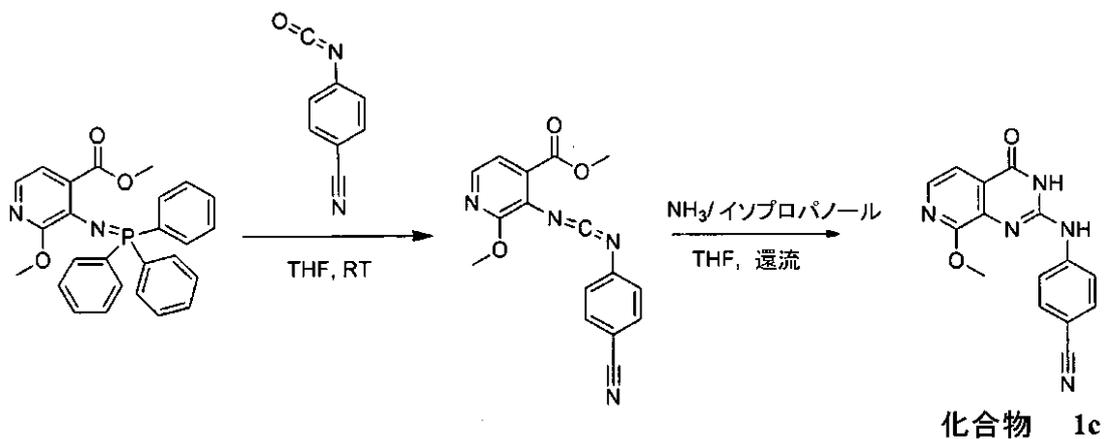


【0208】

ジクロロメタン (200 mL) 中のトリフェニルホスフィン (11.52 g、43.9 mmol) の溶液を、臭素 (2.25 mL、43.9 mmol) で 0 ° にて徐々に処理した。得られた反応混合物を 0 ° で 5 分間攪拌し、次にトリエチルアミン (12.2 mL、87.8 mmol) で処理し、続いてすぐに化合物 1a (4.00 g、22.0 mmol) を添加した。冷却槽を取り外し、反応混合物を 25 ° で 3 日間攪拌した。反応物を水を用いてクエンチした。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって、イソヘキサン/酢酸エチル 9 : 1 ~ 1 : 1 の勾配を使用し、精製して、表題化合物 1b を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.73 - 7.46 (m, 15H), 7.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.14 (s, 3H)。LCMS (m/z) 443.3 [M+H], Tr = 1.44 分 (LCMS 法 1)。

ステップ 3 : 4 - ((8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンゾニトリル (化合物 1c) の合成

【化20】

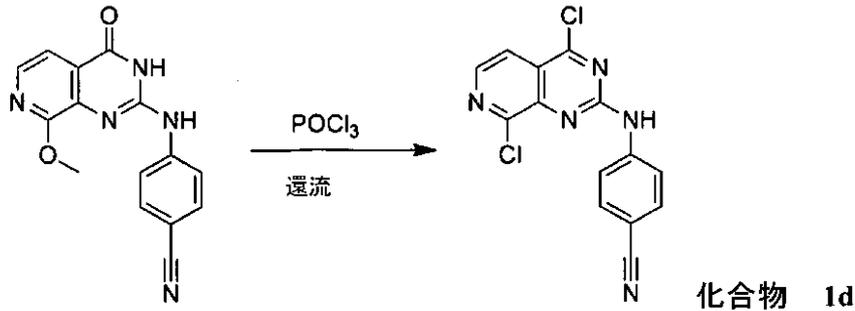


【0209】

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の化合物 1b (1500 mg、3.39 mmol) の溶液へ、4 - イソシアナトベンゾニトリル (538 mg、3.73 mmol、Sigma - Aldrich) を室温で添加し、反応混合物を 1 時間攪拌した [LCMS (m/z) 326.9 [M+H+水], Tr = 1.19 分 (LCMS 法 2)]。イソプロパノール中の 2 M アンモニア (10 mL、20 mmol) を添加し、反応混合物を 18 時間加熱還流し、次に減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって、イソヘキサン/酢酸エチル 20 : 1 ~ 1 : 1 の勾配を使用し、精製して、表題化合物 1c を得た。LCMS (m/z) 294.1 [M+H], Tr = 1.54 分 (LCMS 法 2)。

ステップ 4 : 4 - ((4, 8 - ジクロロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンゾニトリル (化合物 1d) の合成

【化21】



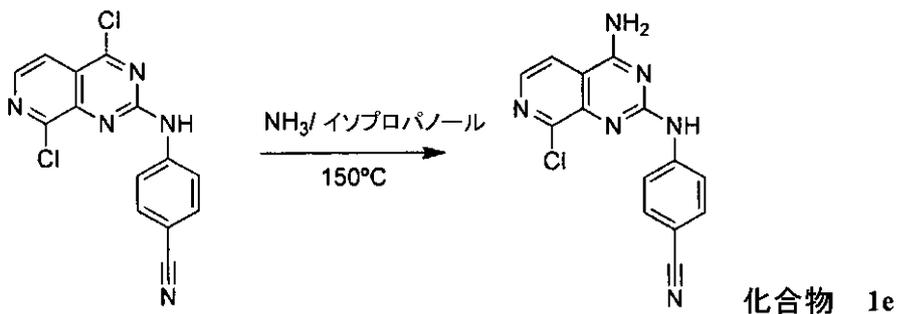
10

【0210】

化合物 1c (300 mg、0.98 mmol) を塩化ホスホリル (5 mL) に溶解した。反応物を 18 時間加熱還流した。反応物を冷却し、次に減圧下で濃縮した。残留物を 1,4-ジオキサソリンに入れ、減圧下で濃縮して、粗製化合物 1d を得た。LCMS (m/z) 316.0 [M+H]、Tr = 2.09 分 (LCMS 法 2)。

ステップ 5: 4-((4-アミノ-8-クロロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル (化合物 1e) の合成

【化22】



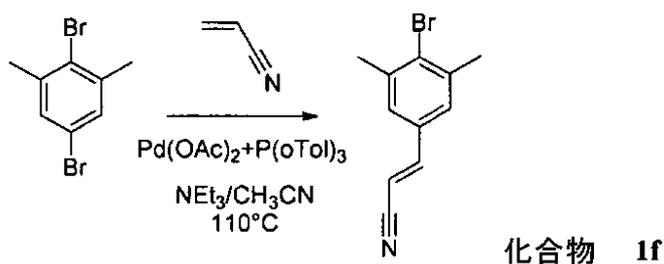
20

【0211】

粗製化合物 1d (323 mg、1.02 mmol) を、密閉されたマイクロ波用容器中の、イソプロパノール中の 2 M アンモニア溶液 (2.55 mL、5.10 mmol) へ入れた。反応物をマイクロ波によって 4 時間 150 に加熱した。生成物を溶液から析出させ、濾過によって収集した。固形物を水で、次に冷却エタノールで洗浄して、化合物 1e を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 - 6.95 (m, 4H)。LCMS (m/z) 297.1 [M+H]、Tr = 1.75 分 (LCMS 法 2)。

ステップ 6: (E)-3-(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェニル)アクリロニトリル (化合物 1f) の合成

【化23】



40

【0212】

無水アセトニトリル (25 mL) 中の 2,5-ジブロモ-1,3-ジメチルベンゼン (

50

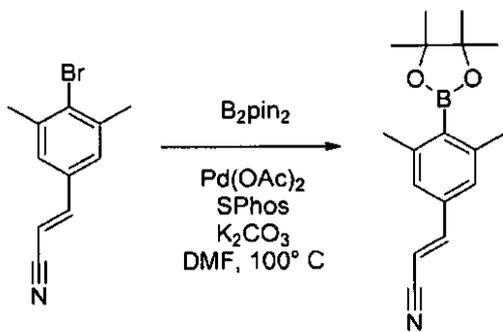
2640 mg、10 mmol、Oakwood Products, Inc. - 018507)の溶液へ、酢酸パラジウム(II)(112 mg、0.5 mmol)、アクリロニトリル(531 mg、10 mmol)、トリ(o-トリル)ホスフィン(131 mg、0.5 mmol)、およびトリエチルアミン(4 mL、30 mmol)を添加し、次に混合物をアルゴンでパージし、110 で2時間加熱した。反応混合物をセライトを介して濾過し、フィルターパッドをテトラヒドロフラン(10 mL)で洗浄した。ろ液を蒸発させ、次に酢酸エチル(50 mL)で再び溶解した。溶液を水(50 mL)で洗浄した。水層を酢酸エチル(50 mL)で逆抽出した。合わせた有機物をブライン(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製残留物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー(イソヘキサン中の0~20%酢酸エチルの勾配)に供して、粗製生成物が得られ、これを音波槽中にて、ヘキサン(10 mL)で、10分間処理した。生成物を溶液から析出させ、濾過によって収集した。固形物を冷却ヘキサンで洗浄して、化合物1fを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.25 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 5.84 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 6H). LCMS (m/z) MSシグナル未検出、Tr = 2.78分(LCMS法3)。

10

ステップ7: (E)-3-(3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アクリロニトリル(化合物1g)の合成

【化24】

20



化合物 1g

30

【0213】

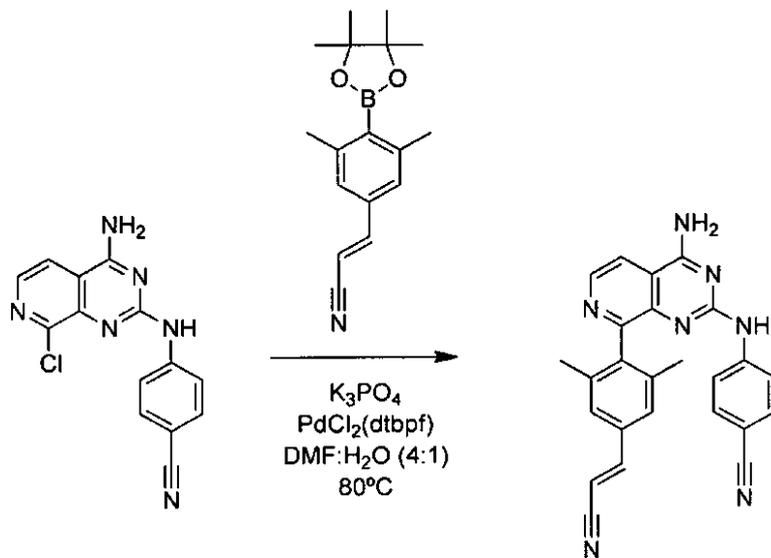
乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)中の、化合物1f(391 mg、1.66 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-(1,3,2-ジオキサボロラン)(630 mg、2.48 mmol)、炭酸カリウム(687 mg、5 mmol)、酢酸パラジウム(II)(19 mg、0.08 mmol)、およびジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン(SPhos, 85 mg、0.21 mmol)の混合物を、アルゴンでパージし、100 で1時間加熱した。反応混合物をセライトを介して濾過し、フィルターパッドをテトラヒドロフラン(10 mL)で洗浄した。ろ液を蒸発させ、次に酢酸エチル(50 mL)で再び溶解した。溶液を水(50 mL)で洗浄した。水層を酢酸エチル(50 mL)で逆抽出した。合わせた有機物をブライン(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製残留物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(イソヘキサン中の0~20%酢酸エチルの勾配)によって精製して、化合物1gを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.28 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 5.84 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 6H), 1.37 (s, 12H). LCMS (m/z) 284.3 [M+H], Tr = 2.85分(LCMS法3)。

40

ステップ8: (E)-4-(4-アミノ-8-(4-(2-シアノビニル)-2,6-ジメチルフェニル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリ

50

ル (化合物 1)
【化 2 5】



化合物 1

10

【0214】

化合物 1 e (150 mg、0.54 mmol)、化合物 1 g (229 mg、0.81 mmol)、三塩基性リン酸カリウム (172 mg、0.81 mmol)、および 1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド (35 mg、0.05 mmol) を、ジメチルホルムアミド：水混合物 (80：20、5 mL) 中に、アルゴン下で溶解した。反応混合物を、80 で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、セライトを介して濾過した。ろ液を減圧下で濃縮し、次に逆相クロマトグラフィー (水中の 20 ~ 60 % アセトニトリル、0.1 % トリフルオロ酢酸) によって精製して、化合物 1 の TFA 塩を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.68 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 3H), 7.50 (s, 2H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.89 (s, 6H)。LCMS (m/z) 418.4 [M+H]、Tr = 1.41 分 (LCMS 法 1)。

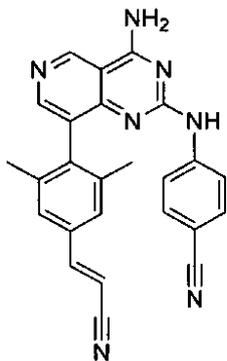
20

30

(実施例 2)

(E)-4-((4-アミノ-8-(4-(2-シアノビニル)-2,6-ジメチルフェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル-化合物 2

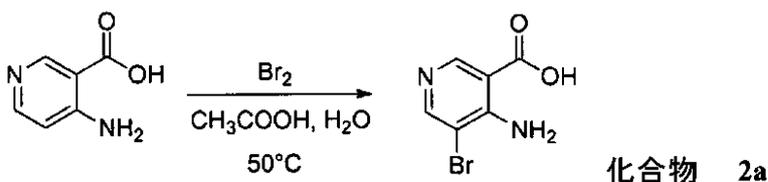
【化 2 6】



40

ステップ 1：4-アミノ-5-ブロモニコチン酸 (化合物 2 a) の合成

【化27】



【0215】

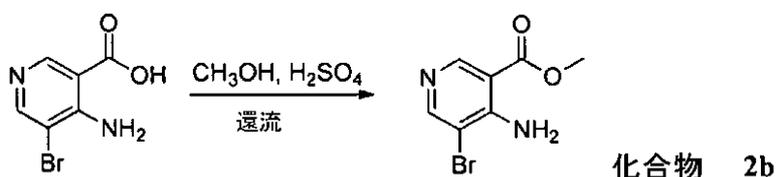
酢酸 (20 mL) および水 (20 mL) 中の 4 - アミノニコチン酸 (2.5 g、18 mmol、Sigma - Aldrich) の混合物を、出発材料が溶解するまで 70 で加熱した。次に反応混合物を 50 に冷却し、臭素 (3.5 mL、68 mmol) を添加した。反応混合物を 50 で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、沈殿物を濾過除去し、少量の冷却水で洗浄して、表題化合物 2a を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.55 (s, 1H), 8.94 (s, 1H)。HRMS: (ESI+) C₆H₆O₂N₂Br [M+H] の計算値 216.96072、実測値 216.96071。LCMS (m/z) 216.9 [M+H]、Tr = 1.32 分 (LCMS 法 4)。

10

ステップ 2: メチル 4 - アミノ - 5 - ブロモニコチネート (化合物 2b) の合成

【化28】

20



【0216】

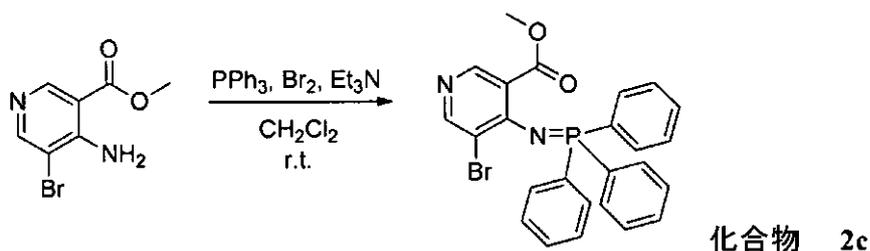
硫酸 (2 mL、37.5 mmol) をメタノール (20 mL) 中の化合物 2a (2.5 g、11.5 mmol) の氷冷混合物に滴加した。次に反応混合物を 48 時間加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液、ブラインで抽出し、有機層を塩化カルシウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させ、粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (イソヘキサン中の 0 ~ 40 % 酢酸エチルの勾配) に供して、表題化合物 2b を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.66 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 3.85 (s, 3H)。HRMS: (ESI+) C₇H₈O₂N₂Br [M+H] の計算値 230.97637、実測値 230.97644。LCMS (m/z) 231.0 [M+H]、Tr = 2.36 分 (LCMS 法 4)。

30

ステップ 3: メチル 5 - ブロモ - 4 - ((トリフェニルホスホラニリデン) - アミノ) ニコチネート (化合物 2c) の合成

【化29】

40



【0217】

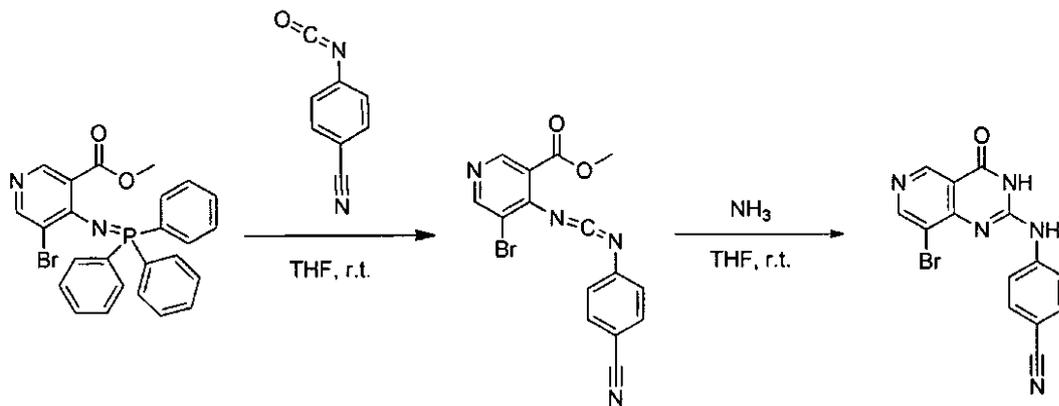
トリフェニルホスフィン (2.28 g、8.7 mmol) を臭素 (0.45 mL、8.7

50

7 mmol) で、0 にて、5 分間処理した。次にトリエチルアミン (2.42 mL、17.4 mmol) を添加し、続いて化合物 2 b (1 g、4.33 mmol) を添加した。次に氷槽を取り外し、反応混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で抽出し、有機層を塩化カルシウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させ、粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (イソヘキサン中の 0 ~ 40 % 酢酸エチルの勾配) に供して、表題化合物 2 c を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.64 - 7.75 (m, 6H), 7.49 - 7.58 (m, 3H), 7.40 - 7.49 (m, 6H), 3.21 (s, 3H). HRMS: (ESI+) C₂₅H₂₁O₂N₂BrP [M+H] の計算値 491.05185、実測値 491.05183。LCMS (m/z) 491.1 [M+H]、Tr = 3.83 分 (LCMS 法 4)。

ステップ 4: 4 - ((8 - ブロモ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンゾニトリル (化合物 2 d) の合成

【化 30】



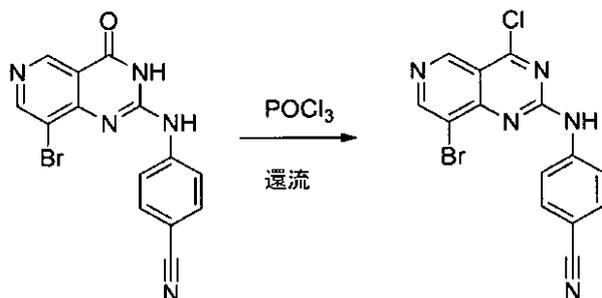
化合物 2d

【0218】

化合物 2 c (200 mg、1.02 mmol) および 4 - イソシアナトベンゾニトリル (294 mg、2.04 mmol、Sigma - Aldrich) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。次にアンモニアを 2 分間泡立たせ、反応混合物をさらに 1 時間攪拌した。沈殿物を濾過除去し、テトラヒドロフランで洗浄して、表題化合物 2 d を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.00 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H). HRMS: (ESI+) C₁₄H₉ON₅Br [M+H] の計算値 341.99850、実測値 341.99837。LCMS (m/z) 342.0 [M+H]、Tr = 3.63 分 (LCMS 法 4)。

ステップ 5: 4 - ((8 - ブロモ - 4 - クロロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンゾニトリル (化合物 2 e) の合成

【化 31】



化合物 2e

10

20

30

40

50

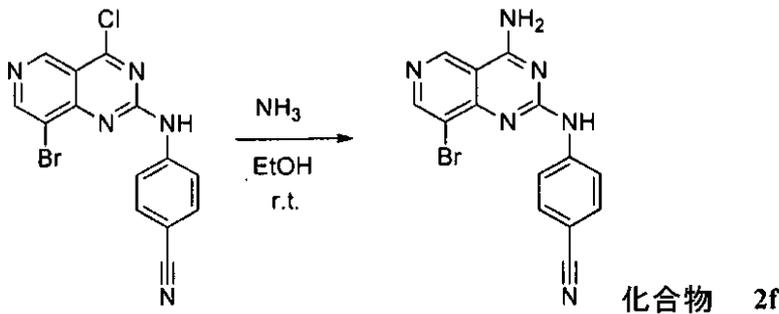
【0219】

オキシ塩化リン (5 mL、53.5 mmol) 中の化合物 2 d (200 mg、0.59 mmol) の混合物を6時間加熱還流した。次に反応混合物を氷へ注ぎ入れ、混合物を2分間攪拌した。沈殿物を濾過除去し、冷却水で洗浄して、表題化合物 2 e を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.32 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。HRMS: (ESI+) C₁₄H₈N₅BrCl [M+H] の計算値 359.96461、実測値 359.96455。LCMS (m/z) 360.0 [M+H]、Tr = 4.28 分 (LCMS法4)。

10

ステップ6: 4 - ((4 - アミノ - 8 - プロモピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンゾニトリル (化合物 2 f) の合成

【化32】



20

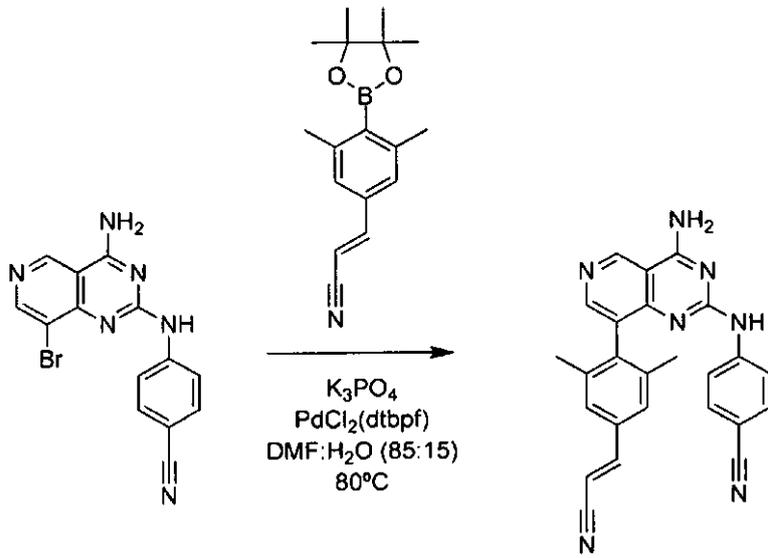
【0220】

アンモニアのエタノール溶液 (5 mL の飽和溶液) を化合物 2 e (150 mg、0.42 mmol) へ添加し、反応混合物を室温で12時間攪拌した。エタノールを蒸発させ、粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム中の0~10%メタノールの勾配) に供して、表題化合物 2 f を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.07 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。HRMS: (ESI+) C₁₄H₁₀N₆Br [M+H] の計算値 341.01448、実測値 341.01462。LCMS (m/z) 341.0 [M+H]、Tr = 4.67 分 (LCMS法4)。

30

ステップ7: (E) - 4 - ((4 - アミノ - 8 - ((4 - (2 - シアノビニル) - 2, 6 - ジメチルフェニル) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンゾニトリル (化合物 2) の合成

【化 3 3】



10

【0 2 2 1】

ジメチルホルムアミドおよび水（85：15、5 mL）中の化合物 2 f（40 mg、0.12 mmol）、化合物 1 g（67 mg、0.24 mmol）、[1, 1'-ビス（ジ-t-ブチルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（38 mg、0.06 mmol）、リン酸三カリウム水和物（135 mg、0.6 mmol）の混合物をアルゴンでパージし、アルゴン下、80 で2時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗製混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）に供した。次に生成物を逆相クロマトグラフィー（分取カラム Phenomenex Gemini 10u C18、250×21.2 mm、10 mL/分、水中の25～100%アセトニトリルの勾配）によって精製して、化合物 2 を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） 9.77（s, 1H）、9.39（s, 1H）、8.38（s, 1H）、7.79（d, J = 8.7 Hz, 2H）、7.72（d, J = 16.6 Hz, 1H）、7.51（s, 2H）、7.38（d, J = 8.7 Hz, 2H）、6.54（d, J = 16.6 Hz, 1H）、1.95（s, 6H）。HRMS：（ESI+）C₂₅H₂₀N₇ [M+H] の計算値 418.17747、実測値 418.17734。LCMS（m/z）418.2 [M+H]、Tr = 4.61分（LCMS法4）。

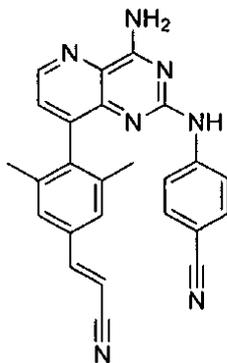
20

30

（実施例 3）

（E）-4-（（4-アミノ-8-（4-（2-シアノビニル）-2,6-ジメチルフェニル）ピリド[3, 2-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ベンゾニトリル（化合物 3）

【化 3 4】



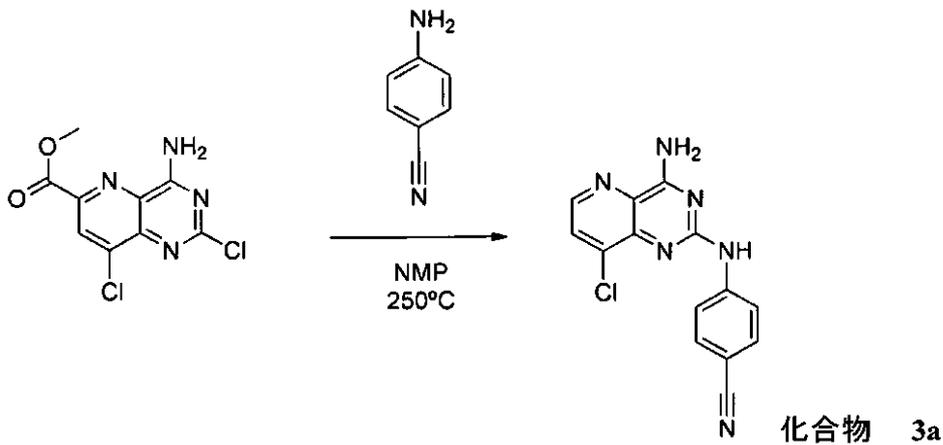
40

ステップ 1：4-（（4-アミノ-8-クロロピリド[3, 2-d]ピリミジン-2-イ

50

ル) アミノ) ベンゾニトリル (化合物 3 a) の合成

【化 3 5】



【0222】

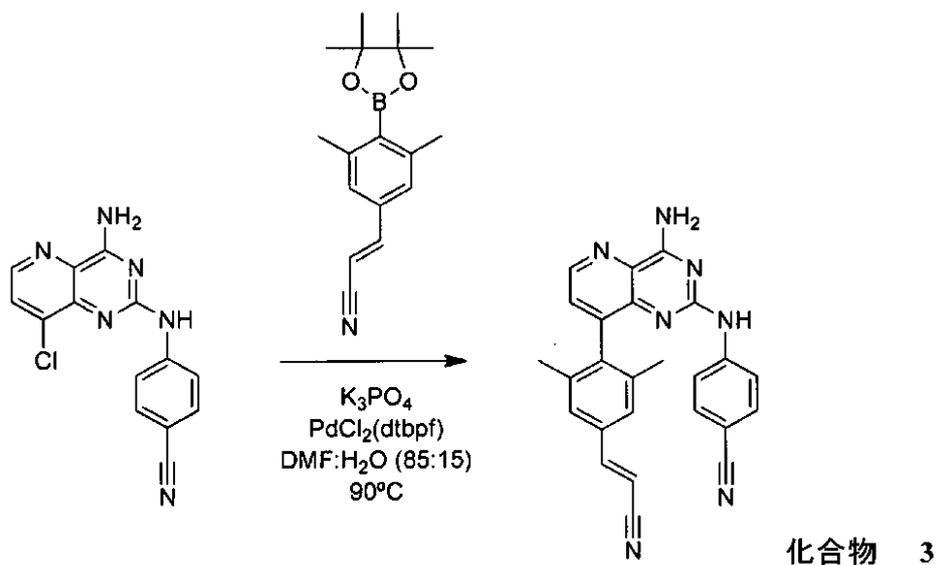
撹拌子を含んでいる、使い捨ての、オープン乾燥させた 10 ml のマイクロ波管に、メチル 4 - アミノ - 2 , 8 - ジクロロピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - カルボキシレート (100 mg , 0 . 37 mmol , Otava Ltd . カタログ番号 3710589) および 4 - アミノベンゾニトリル (65 mg , 0 . 55 mmol , Sigma - Aldrich) を入れた。容器をセプタムで密閉し、アルゴンでパージした。乾燥 NMP を、シリンジを用いて室温で添加し、容器を排気し、アルゴンを充填し戻した。反応混合物を、マイクロ波中、250 で、0 . 5 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテルを添加した。沈殿した生成物を濾過除去し、ジエチルエーテルで 2 回洗浄した。粗製残留物を DCM で 6 回抽出した。合わせた有機抽出物とともに蒸発させ、固形残留物を音波槽中にて、ジエチルエーテルで処理した。生成物を濾過除去し、高真空下で一晩乾燥させて、固形物として表題化合物 3 a を得た。LCMS (m / z) 297 . 2 [M + H]、Tr = 2 . 35 分 (LCMS 法 3)。

20

ステップ 2 : (E) - 4 - ((4 - アミノ - 8 - (4 - (2 - シアノビニル) - 2 , 6 - ジメチルフェニル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンゾニトリル (化合物 3) の合成

30

【化 3 6】



【0223】

化合物 3 a (53 mg , 0 . 18 mmol)、化合物 1 g (202 mg , 0 . 71 mmol)

50

ol)、三塩基性リン酸カリウム(227 mg、1.07 mmol)、および1,1'-
 ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド(23 mg、
 0.04 mmol)をジメチルホルムアミド:水混合物(85:15、5 mL)中に、アル
 ギン下で溶解した。反応混合物を、90 で1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却
 し、セライトを介して濾過し、酢酸エチルで希釈し、水で抽出し、有機層を硫酸マグネシ
 ウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させ、粗製生成物を逆相クロマトグラフィー(水中の10
 ~80%アセトニトリル、0.1%トリフルオロ酢酸)によって精製して、化合物3のT
 FA塩を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.66
 (s, 1H), 8.62 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.78
 - 7.70 (m, 3H), 7.58 (d, J = 4.4 Hz, 1H)
 , 7.53 (s, 2H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H)
 , 6.56 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 1.95 (s, 6H)
)。LCMS (m/z) 418.3 [M+H]、Tr = 2.61分(LCMS法3)。

10

生物学の実施例

(実施例A)

抗HIV-1RT(逆転写酵素)のハイスループットスクリーニング

【0224】

化合物を、HIV-1 HBX2(野生型)、ならびにHIV-1逆転写酵素変異体K
 103NおよびY181Cに対する活性について、小型ハイスループット細胞変性作用ア
 ッセイでスクリーニングした。以下の表1および2では、「w.t.」は、野生型1を用
 いて実施した試験化合物の結果を指し、「w.t.アッセイ2」は、変異体を用いる化
 合物の試験と同じ日に、野生型を用いて実施した試験化合物の結果を指す。したがって、「
 w.t.アッセイ2」は、変異体を用いる化合物の試験と同じ条件下で実施されており、
 変異体を用いる試験結果との直接比較を提供する。

20

【0225】

半logステップサイズの化合物の10点連続希釈を、DMSOで作製した。AZT(
 5 μM)を、正の対照として使用し、DMSOを負の対照として使用した。Echo音響
 ディスペンサーを使用して、連続希釈化合物200 nLを、無菌384ウェル組織培養ア
 ッセイプレートに入れた。2百万個のMT-4細胞を、MOI 0.0005の3種のウイル
 スのそれぞれと共に、別個の1 mLの感染用管中、37 で1時間インキュベートした
 。細胞を、50,000細胞/mLまで、細胞培養培地(RPMI+10%FBS)で希
 釈した。感染細胞を、連続希釈化合物を含有する384ウェルアッセイプレートに添加し
 た。アッセイプレートを、37 および5%CO₂に設定した加湿インキュベーター中、
 5日間インキュベートした。HIVの細胞変性作用を測定するために、Cell Tit
 er Glo 40 μLを各ウェルに添加し、得られた発光シグナルを、Envisionプ
 レードリーダー(Perkin Elmer)で読み取る。データを、各プレート内で正
 および負の対照に対して正規化し、CPE保護%として表した。EC₅₀値を、発光シグ
 ナルの50%低下を引き起こした化合物濃度と定義し、Pipeline Pilotソ
 フトウェアを使用し、4つのパラメータフィット式(Accelrys、カリフォルニア
 州サンディエゴ)を適用することによって、非線形回帰によって算出した。結果を表1に
 開示する。

30

40

【表 1】

表 1	以下に対する MT4 の EC ₅₀ (nM)	以下に対する MT4 の EC ₅₀ (nM)			変異体に対する FC	
		w.t.アッセイ 2	K103N	Y181C	K103N	Y181C
化合物番号	w.t.					
1	2.1	1.4	2.3	5.5	1.7	4.0
2	6.1	12.6	14.3	40.4	1.1	3.2
3	4.6	NA	NA	NA	NA	NA

10

【0226】

また、ハイスループットスクリーニングを、ネビラピン(「NPV」)、リルピピリン(「RPV」)、およびエファビレンツ(「EFV」)について実施した。ネビラピンは、Toronto Research Chemicals, Inc. (カナダ、トロント州; カタログ# N391275) から得た。リルピピリンは、Key Organic Ltd. (英国コーンウォール州キャメルフォード; カタログ# KE-0036) から得た。エファビレンツは、Toronto Research Chemicals, Inc. (カナダ、トロント州; カタログ# E425000) から得た。結果を、以下の表 2 に示す。さらなる詳細および背景は、Janssen et al., J. Med. Chem., 2005, 48, 1901-1909; Das et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 2008, vol., 105, no. 5, 1466-1471; and Kuroda et al., Nature Chemistry, 2013, DOI: 10.1038/NCHEM.1559 において見出され得る。

20

【表 2】

表 2	以下に対する MT4 の EC ₅₀ (nM)	以下に対する MT4 の EC ₅₀ (nM)			変異体に対する FC	
		w.t.	w.t.アッセイ 2*	K103N	Y181C	K103N
化合物						
ネビラピン (“NVP”)	65.0	ND	ND	ND	ND	ND
リルピピリン (“RPV”)	0.9	1.3	1.5	3.8	1.2	3.1
エファビレンツ (“EFV”)	1.3	1.6	46.4	3.8	28.9	2.3

30

* w.t.アッセイ 2 は、K103N および Y181C 変異体を用いるアッセイと同じ日に実施した。

ND: 決定されず

【0227】

EC₅₀ は、当技術分野で公知の技術によって評価され得ると理解される。一実施形態では、化合物は、先に論じた「抗 HIV 変異体 K103N および Y181C のハイスループットスクリーニング」アッセイセクションに開示の方法によって測定して、野生型または HIV RT 変異体のいずれかにおいて約 3000 nM 未満の EC₅₀ を呈する。一実施形態では、化合物は、野生型または HIV RT 変異体 (例えば、K103N、Y18

40

50

1 C) のいずれかにおいて約 1 0 0 0 nM、5 0 0 nM、4 0 0 nM、3 0 0 nM、2 5 0 nM、2 0 0 nM、1 0 0 nM、5 0 nM、2 5 nM、1 0 nM、5 nM、または 1 nM 未満の EC₅₀ を呈する。

実施例 B

hERG アッセイ

細胞：

【0228】

hERG チャネルを安定に発現する AVIVA の CHO 細胞株を、研究で使用した。細胞を、10% FBS、1% ペニシリン/ストレプトマイシンおよび 500 μg/ml の G418 を含有する DMEM/F12 中で培養した。試験前に、Accumax (Innovative Cell Technologies) を使用して細胞を採取した。

溶液：

【0229】

電気生理学的な記録のために、以下の溶液を使用した。

外部溶液：2 mM の CaCl₂；2 mM の MgCl₂；4 mM の KCl；150 mM の NaCl；10 mM のグルコース；10 mM の HEPES；305 ~ 315 mOsm；pH 7.4 (5 M の NaOH で調整した)。

内部溶液：140 mM の KCl；10 mM の MgCl₂；6 mM の EGTA；5 mM の HEPES-Na；5 mM の ATP-Mg；295 ~ 305 mOsm；pH 7.25 (1 M の KOH で調整した)。

電気生理学：

【0230】

全細胞記録を、PX7000A (Axon Instruments) を使用し、AVIVA の SealChipTM 技術を用いて実施した。細胞を、-80 mV の保持電圧で電圧固定した。次に hERG 電流を、300 ミリ秒間の -50 mV までの脱分極ステップによって活性化した。-50 mV におけるこの第1のステップを、テール電流のピーク振幅を測定するためのベースラインとして使用した。次に、+20 mV までの電圧ステップを5秒間適用して、チャネルを活性化した。最後に、5秒間で -50 mV に戻るステップによって、活性化を除去し、テール電流の不活化を記録した。

被験物質の取扱いおよび希釈：

【0231】

全ての被験物質を、10 mM の DMSO 原液から調製した。溶液を、20 分間の超音波処理によって混合した後、激しくボルテックスした。試験前に、化合物を、ガラスバイアル中、外部溶液を使用して試験濃度まで希釈した。使用前 20 分以内に希釈物を調製した。

電気生理学手順

【0232】

全細胞を配置した後、細胞を、90 秒間モニタして安定性を評価し、次に外部溶液で66秒間洗浄した。次に、電圧プロトコルを、手順の始めから終わりまで12秒ごとに細胞に適用した。閾値を超える記録パラメータを有する安定な細胞だけを、薬物添加手順に移した。

【0233】

0.1% DMSO を含有する外部溶液 (ビヒクル) を、細胞に適用して、ベースラインを確立した。電流を3~10分間安定化させた後、被験物質を適用した。被験物質溶液を、別個に4回に分けて細胞に添加した。被験物質の効果が定常状態に達するまで、細胞を、試験溶液中で最長12分間保持した。次に、1 μM シサプリド (正の対照) を添加した。最後に、回復電流が定常状態に達するまで、外部溶液によるウォッシュアウトを実施した。

データ分析

【0234】

10

20

30

40

50

データ分析を、DataXpress (Axon Instruments)、Clampfit (Axon Instruments) および Origin (Origin Lab Corporation) ソフトウェアを使用して実施した。結果は、表3に開示されている。

【表3】

表3.

化合物番号	hERG
1	NA
2	1.7 μ M
3	NA

10

【0235】

hERGアッセイを、リルピピリン(「RPV」)についても実施した。結果は0.5 μ Mであった。

【0236】

観測された特異的な薬理的応答は、選択される特定の活性化合物、または薬学的担体が存在するかどうか、および用いられる製剤のタイプおよび投与方法に従って、ならびにそれらに応じて変わり得るが、結果における予想されるこのような変動または差異は、本開示の実施に従って意図される。

【0237】

本明細書に開示の実施例は、本明細書に開示の化合物、および化合物を調製するために使用される中間体の合成を記載している。本明細書に記載の個々のステップは、組み合わせることができることと理解されたい。また、化合物の別個のバッチを組み合わせ、次に、その後の合成ステップに持ち越すことができると理解されたい。

20

【0238】

刊行物、特許文献および特許文書を含む全ての参考文献は、参照により個々に援用された場合と同様に参照により本明細書に援用される。本開示は、様々な実施形態および技術への言及を提供している。しかし、本開示の精神および範囲から逸脱することなく、多くの変更および改変を加え得ることが理解されるものとする。

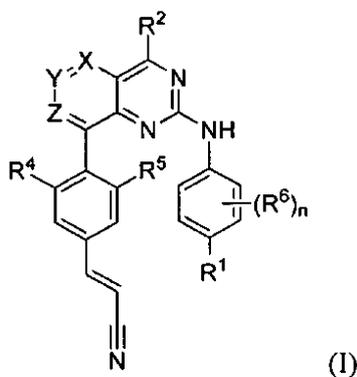
本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

30

(項目1)

式(I)の化合物

【化37】



40

またはその互変異性体

[式中、

Xは、Nであり、Yは、 CR^3 であり、Zは、 CR^3 であるか、またはXは、 CR^3 であり、Yは、 CR^3 であり、Zは、Nであるか、またはXは、 CR^3 であり、Yは、Nであり、Zは、 CR^3 であり、

50

R^1 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、またはハロゲンであり、
 R^2 は、 $-H$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、または同じでも異なってもよい1、2、3、4、もしくは5個の R^{20} 基で任意選択に置換されている C_{1-10} アルキルであり、
 各 R^3 は、独立に、 $-H$ 、 $-OR^a$ 、ハロゲン、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)NR^aR^b$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-CH_2C(O)NR^aR^b$ 、
 同じでも異なってもよい1、2、3、4、もしくは5個の R^{20} 基で任意選択に置換されている C_{1-10} アルキル、または同じでも異なってもよい1、2、3、4、
 もしくは5個の R^{20} 基で任意選択に置換されている C_{1-10} ヘテロアルキルであり、
 R^4 および R^5 は、独立に、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または同じでも異なってもよい1、2、3、4、もしくは5個の R^{20} 基で任意選択に置換されている C_{1-10} アルキル

10

であり、
 各 R^6 は、独立に、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または同じでも異なってもよい1、2、3、4、もしくは5個の R^{20} 基で任意選択に置換されている C_{1-10} アルキルであり、
 n は、0~4の整数であり、

各 R^{20} は、独立に、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^b$ 、 $-S(O)_{0-2}R^a$ 、 $-S(O)_2F$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、または $-NO_2$ であり、

ここで、各 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ヘテロアルキル、アリール、またはヘテロアリールは、同じでも異なってもよい1、2、3、4、または5個の、ハロゲン基、 $-OR^a$ 基、 $-C(O)R^a$ 基、 $-C(O)OR^a$ 基、 $-C(O)NR^aR^b$ 基、 $-OC(O)NR^aR^b$ 基、 $-NR^aC(O)OR^b$ 基、 $-S(O)_{0-2}R^a$ 基、 $-S(O)_2F$ 基、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 基、 $-NR^aS(O)_2R^b$ 基、 $-N_3$ 基、 $-CN$ 基、または $-NO_2$ 基で任意選択に置換されており、

20

各 R^a および R^b は、独立に、 $-H$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ヘテロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、これらのそれぞれが、同じでも異なってもよい1、2、3、4、または5個の R^{21} 基で任意選択に置換されており、または R^a および R^b は、それらが結合している原子と一緒に、 C_{1-10} ヘテロシクロアルキルを形成し、

30

R^{21} は、 C_{1-6} アルキル、 $-CN$ 、アリール、ヘテロアリール、またはハロゲンである]

もしくはその薬学的に許容される塩。

(項目2)

R^2 が、 $-H$ 、 $-NR^aR^b$ 、または $-OH$ である、項目1に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

(項目3)

R^2 が、 $-NH_2$ または $-OH$ である、項目1または2に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

(項目4)

各 R^3 が、独立に、 $-H$ 、 $-OR^a$ 、ハロゲン、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)OR^a$ 、または $-C(O)NR^aR^b$ である、項目1から3のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

40

(項目5)

各 R^3 が、独立に、 $-H$ 、 $C(O)OR^a$ 、または $-C(O)NR^aR^b$ である、項目1から4のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

(項目6)

各 R^3 が、 $-H$ である、項目1から5のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

50

(項目7)

R⁴ および R⁵ が、それぞれ独立に、ハロゲン、-O-C₁₋₆アルキル、または同じでも異なっている1、2、3、4、もしくは5個のR²⁰基で任意選択に置換されているC₁₋₆アルキルである、項目1から6のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

(項目8)

R⁴ および R⁵ が、それぞれ独立に、C₁₋₃アルキルである、項目1から7のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

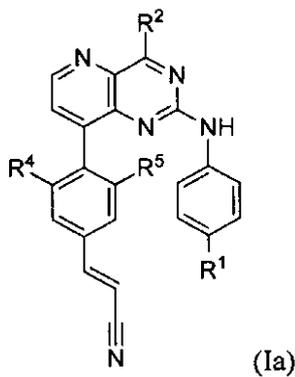
(項目9)

R¹ が、-H、-CN、-O-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、またはハロゲンである、項目1から8のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

10

(項目10)

前記式Iの化合物が式Iaの化合物

【化38】

20

である、項目1から9のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

(項目11)

R⁴ および R⁵ が、-CH₃である、項目1から10のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

30

(項目12)

R² が、-NH₂である、項目1から11のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

(項目13)

R¹ が、-H、-CN、-O-C₁₋₃アルキル、-CF₃、またはハロゲンである、項目1から12のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

(項目14)

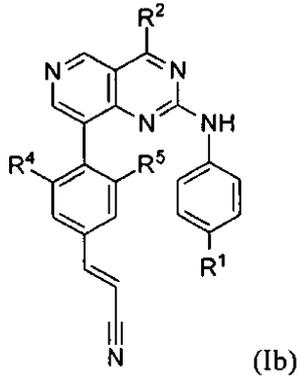
R¹ が、-CNである、項目1から13のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

40

(項目15)

前記式Iの化合物が、式Ibの化合物

【化 3 9】



10

である、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 1 6)

R^4 および R^5 が、 $-CH_3$ である、項目 1 5 に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 1 7)

R^2 が、 $-NH_2$ である、項目 1 5 または 1 6 に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

20

(項目 1 8)

R^1 が、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、またはハロゲンである、項目 1 5 から 1 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 1 9)

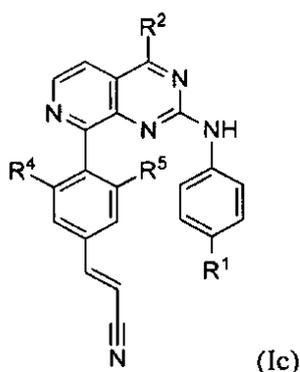
R^1 が、 $-CN$ である、項目 1 5 から 1 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 2 0)

前記式 I の化合物が、式 I c の化合物

30

【化 4 0】



40

である、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 2 1)

R^4 および R^5 が、 $-CH_3$ である、項目 2 0 に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 2 2)

R^2 が、 $-NH_2$ である、項目 2 0 または 2 1 に記載の化合物、またはその互変異性体

50

もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 2 3)

R^1 が、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、またはハロゲンである、
項目 2 0 から 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的
に許容される塩。

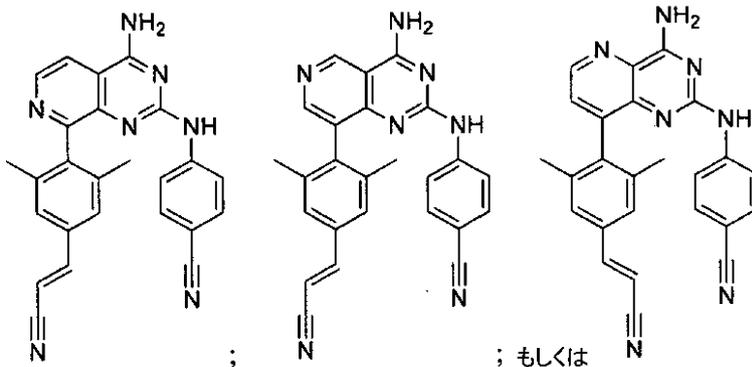
(項目 2 4)

R^1 が、 $-CN$ である、項目 2 0 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその
互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 2 5)

前記化合物は、

【化 4 1】



から選択される、先行する項目のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体も
しくは薬学的に許容される塩。

(項目 2 6)

項目 1 から 2 5 のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許
容される塩、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

(項目 2 7)

単位投与量の項目 1 から 2 5 のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体もしく
は薬学的に許容される塩を含む、製品。

(項目 2 8)

逆転写酵素の阻害を必要とする被験体において逆転写酵素を阻害する方法であって、項
目 1 から 2 5 のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容さ
れる塩を前記被験体に投与するステップを含む、方法。

(項目 2 9)

被験体の HIV 感染症を処置または防止する方法であって、項目 1 から 2 5 のいずれか
に記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩を前記被験体に投
与するステップを含む、方法。

(項目 3 0)

被験体の HIV 感染症を処置または防止する方法であって、前記処置または防止を必要
とする被験体に項目 1 から 2 5 のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体もしく
は薬学的に許容される塩を、HIV プロテアーゼ阻害化合物、HIV の逆転写酵素の非ヌ
クレオシド阻害剤、HIV の逆転写酵素のヌクレオシド阻害剤、HIV の逆転写酵素のヌ
クレオチド阻害剤、HIV インテグラーゼ阻害剤、gp 4 1 阻害剤、CXCR 4 阻害剤、
gp 1 2 0 阻害剤、CCR 5 阻害剤、カプシド重合阻害剤、および HIV を処置するた
めの他の薬物、ならびにそれらの組合せからなる群から選択される治療有効量の 1 種または
複数種の追加の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む、方法。

(項目 3 1)

医学的治療に使用するための、項目 1 から 2 5 のいずれかに記載の化合物、またはその

10

20

30

40

50

互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 3 2)

被験体の HIV ウイルス感染症の処置または防止に使用するための、項目 1 から 2 5 のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 3 3)

被験体の HIV ウイルス感染症の処置または防止のための医薬を製造するための、項目 1 から 2 5 のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩の使用。

(項目 3 4)

被験体の HIV ウイルス感染症の処置または防止のための、項目 1 から 2 5 のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩の使用。

10

(項目 3 5)

被験体における HIV 逆転写酵素を阻害するための、項目 1 から 2 5 のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩の使用。

(項目 3 6)

HIV 逆転写酵素を *in vitro* で阻害するための、項目 1 から 2 5 のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体もしくは薬学的に許容される塩の使用。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 D 471/04 C S P

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ジャンサ, ペトル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 クヴァスニツァ, ミロスラフ

チェコ国 1 6 6 1 0 プラハ 6, フレミングボ エヌエーエム. 2, アイオーシービ
ー オブ ジ エーエス シーアール, ブイ.ブイ.アイ. 気付

(72)発明者 マックマン, リチャード エル.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献 特表2008-517978(JP,A)

特表2003-509501(JP,A)

Johnson, Barry C.他, A comparison of the ability of rilpivirine (TMC278) and selected
analogues to inhibit clinically relevant HIV-1 reverse transcriptase mutants, Retr
ovirology, 2012年, 9, 99

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)