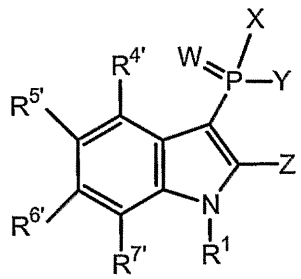
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成20年11月6日(2008.11.6)

【公表番号】特表2008-515782(P2008-515782A)
【公表日】平成20年5月15日(2008.5.15)
【年通号数】公開・登録公報2008-019
【出願番号】特願2007-531877(P2007-531877)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｆ　9/572　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/675　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/18　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｆ　9/572　ＣＳＰＡ
Ａ６１Ｋ　31/675
Ａ６１Ｐ　31/18
Ａ６１Ｐ　43/00　１１１

【手続補正書】
【提出日】平成20年9月12日(2008.9.12)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ａ）を有する化合物、その医薬として許容し得る塩、そのＮ酸化物、その第四級アミン、その立体化学異性体又はその互変異性体：
【化１】



(A)

（式中、
Ｘは、置換又は非置換フェニルであり、
Ｙは、Ｏ－アルキルであり、
Ｗは、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、Ｎ－Ｎ（Ｒ^2）（Ｒ^2）、Ｎ（Ｒ^2）、Ｎ－ＯＨ、又はＮ－Ｏ－アルキルであり、
各Ｒ^{2}は独立に、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、場合によって置換された分枝又は非分枝のアルキル、場合によって置換された分枝又は非分枝のアルケニル、場合によって置換された分枝又は非分枝のアルキニル、３から１４員炭素環、アルキル複素環、アシル、カルボキサ

ミド、カルバモイル、アルコキシ、場合によって置換されたアリール、場合によって置換されたアラルキル、場合によって置換されたアルキルアリーム、Ｏ－アルキル、Ｏ－アルケニル、Ｏ－アルキニル、Ｏ－アルカリール、Ｏ－アラルキル、Ｏ－炭素環、Ｏ－複素環、Ｏ－アリール、CF_3、ＣＮ、Ｓ（Ｏ）$_n$－R^3、Ｎ（R^3）（R^3）、ＮＨ－Ｓ（Ｏ）$_n$－R^3、ＮＨＣ（＝Ｗ）－アリール、ＮＨＣ（＝Ｗ）－アルキル、ＮＨＣ（＝Ｗ）－複素環、CH_2－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^3$、Ｃ（＝Ｗ）$R^3$、Ｃ（＝Ｗ）$NR^3R^3$、Ｃ（アルキル）$_2$－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^3$、ＣＨ（アルキル）－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^3$、Ｃ（アルキル）$_2$－$NH_2$、ＣＨ（アルキル）－Ｎ（アルキル）$R^3$、$CR^3R^2$－$NR^3R^3$、$CH_2$Ｎ（アルキル）$R^3$、ＣＨ（アルキル）$NHR^3$、Ｃ（アルキル）$_2$－$NHR^3$、Ｃ（アルキル）$_2$－Ｎ（アルキル）$R^3$、$CH_2$－Ｃ（＝Ｗ）Ｈ、$CH_2$－Ｃ（＝Ｗ）アルキル、$CR^3R^3$－Ｃ（＝Ｗ）$R^3$、Ａ－$R^3$、Ｃ（$R^3$）$_2$－Ｃ（＝Ｗ）$R^3$、$CH_2$－Ｃ（＝Ｗ）Ｈ、$CH_2$－Ｃ（＝Ｗ）アルケニル、ＣＨ（アルケニル）－Ｃ（＝Ｗ）Ｈ、Ａ－Ｓ（Ｏ）R^3、ＣＨ（ＮＨ）－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^3$、又はＡ－Ｎ（ＮＨ）$R^3$であり、

前記任意選択の置換基は、置換又は非置換の複素環、Ｃ（＝Ｗ）Ｏ－アリール、Ｃ（＝Ｗ）Ｏ－アルキル、Ｃ（＝Ｗ）NH_2、Ｃ（＝Ｗ）ＮＨ－アルキル、Ｃ（＝Ｗ）ＮＨ－アリール、Ｃ（＝Ｗ）Ｎ－ジアルキル、Ｃ（＝Ｗ）Ｎ（アルキル）－アリール、α－アミノ酸、α－アミノエステル、α－アミノ－カルボキサミド、β－アミノ酸、β－アミノエステル、又はβ－アミノカルボキサミドの１つ又は複数を含み、

各R^3はそれぞれ独立に、Ｈ、ＯＨ、C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、アルコキシ、CF_3、ＣＮ、アミノ、NR^2R^2、Ｏ－アルキル、Ｏ－アルケニル、Ｏ－アルキニル、Ｃ（R^2）（R^2）－Ｓ（Ｏ）$_n$$NH_2$、Ｃ（$R^2$）（$R^2$）－Ｓ（Ｏ）$_n$$CF_3$、Ｃ（$R^2$）（$R^2$）－$NH_2$、Ａ－複素環、Ｃ（$R^2$）（$R^2$）－$NR^2R^2$、Ｃ（$R^2$）（$R^2$）－Ｃ（＝Ｗ）$R^2$、アリール、炭素環、複素環、シクロアルキル、アルカリール、アルキル複素環、アラルキル、又は複素環－アルキルであり、

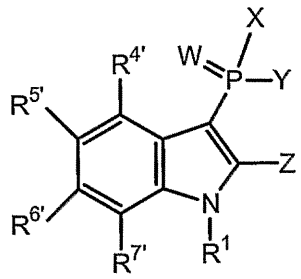
そのいずれかが、任意の組合せで、非置換、又はハロ、ＯＨ、OR^2、SR^2、ＣＯＯＨ、カルボン酸エステル、Ｃ（＝Ｗ）R^2、Ｃ（＝Ｗ）OR^2、Ｃ（＝Ｗ）OR^3、Ｃ（＝Ｗ）SR^2、Ａ－Ｃ（＝Ｗ）NH_2、Ｃ（＝Ｗ）NR^2R^3、NR^2R^2、NR^2R^3、NR^2－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^3$、$NR^2$－Ｃ（＝Ｗ）－$C_1$～$C_6$アルキル、Ｓ（Ｏ）$_n$$R^3$、$C_1$～$C_6$アルコキシ、$C_1$～$C_6$チオエーテル、アミノ酸残基、ＮＨ－Ａ－（アミノ酸残基）、Ｃ（＝Ｗ）ＮＨ－Ａ－（アミノ酸残基）の１つ又は複数で置換されていてもよく、

前記任意選択の置換基が置換複素環を含む場合は、置換基は、単独又は任意の組合せのＣ（＝Ｗ）Ｏ－アリール、Ｃ（＝Ｗ）Ｏ－アルキル、Ｃ（＝Ｗ）NH_2、Ｃ（＝Ｗ）ＮＨ－アリール、Ｃ（＝Ｗ）ＮＨ－アルキル、Ｃ（＝Ｗ）Ｎ－ジアルキル、Ｃ（＝Ｗ）Ｎ（アルキル）－アリール、α－アミノ酸、α－アミノエステル、α－アミノ－カルボキサミド、β－アミノ酸、β－アミノエステル、又はβ－アミノ－カルボキサミドからなる群から選択され；

ｎは、独立に０、１又は２であり、

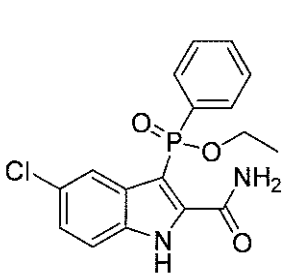
Ａは、分枝又は非分枝で、鎖の中の、又は鎖に結合した１つ又は複数のヘテロ原子、アリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル官能基を場合によって有するC_1～C_6アルキレン；分枝又は非分枝で、鎖の中の、又は鎖に結合した１つ又は複数のヘテロ原子、アリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル官能基を場合によって有するC_2～C_{12}アルケニレン；分枝又は非分枝で、鎖の中の、又は鎖に結合した１つ又は複数のヘテロ原子、アリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル官能基を場合によって有するC_2～C_{12}アルキニレン；場合によって置換されたアリーレン；分枝又は非分枝で、鎖の中の、又は鎖に結合した１つ又は複数のヘテロ原子、アリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル官能基を場合によって有するＯ－アルキレン；分枝又は非分枝で、鎖の中の、又は鎖に結合した１つ又は複数のヘテロ原子、アリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル官能基を場合によって有するアラルキレン；場合によって置換されたシクロアルキル；及び場

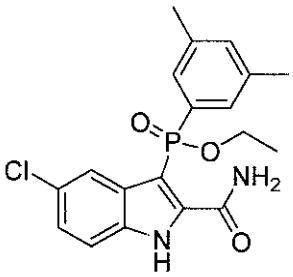
合によって置換された複素環からなる群から選択された二置換スペーサーであり、
「Ａ」は、任意の所望の連結部、又は所望の連結部の任意の組合せによって結合されていてもよく、
各Ｒ^{1}、Ｒ$^{4'}$、Ｒ$^{6'}$及びＲ$^{7'}$は、それぞれ独立にＨであり、
各Ｒ$^{5'}$は、ハロゲンであり、
Ｚはカルボキシアミドである。）。
【請求項２】
請求項１記載の式（Ａ）を有する化合物、その医薬として許容し得る塩、そのＮ酸化物、その第四級アミン、その立体化学異性体又はその互変異性体：
【化２】



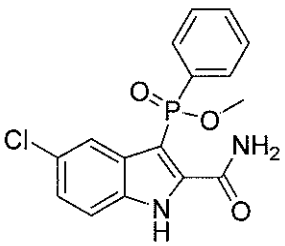
(A)

（式中、Ｘは、置換又は非置換フェニルであり、ＹはＯ－アルキルであり、ＷはＯであり、各Ｒ^{1}、Ｒ$^{4'}$、Ｒ$^{6'}$及びＲ$^{7'}$は、それぞれ独立にＨであり、各Ｒ$^{5'}$は、ハロゲンであり、かつＺはカルボキシアミドである）。
【請求項３】
Ｒ$^{5'}$がＣｌである、請求項１又は２記載の化合物。
【請求項４】
Ｙが－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである、請求項１又は２記載の化合物。
【請求項５】
【化３】



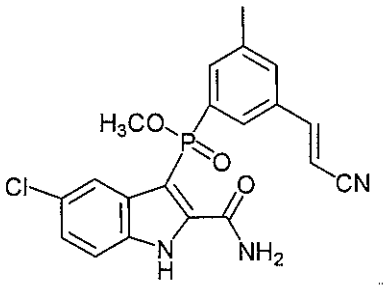


及び



からなる群から選択される、請求項１記載の化合物。
【請求項６】

【化４】

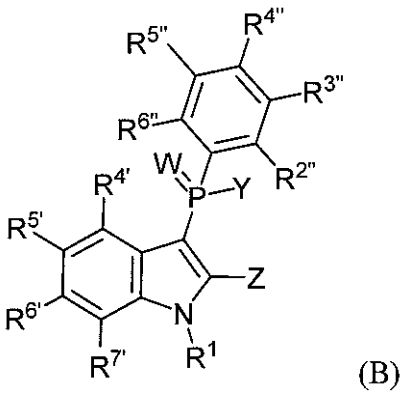


である、請求項１記載の化合物。

【請求項７】

式（Ｂ）を有する化合物、その医薬として許容し得る塩、そのＮ酸化物、その四級アミン、その立体化学異性体又はその互変異性体：

【化５】



(B)

（式中、

ＹはＯ－アルキルであり、

ＷはＯであり、

R^1は、Ｈ、R^2、Ｃ（＝Ｗ）R^2、Ｃ（＝Ｗ）－Ｏ－R^2、Ｃ（＝Ｗ）－Ｓ－（R^2）、Ｃ（＝Ｗ）－ＮＨ－R^2、Ｃ（＝Ｗ）－ＮR^2 R^2、Ｃ（＝Ｗ）－ＮＨ－Ａ－（アミノ酸残基）、Ａ－（アミノ酸残基）－R^2、Ｓ（Ｏ）$_n$－R^3、及びＳ（Ｏ）$_2$－ＮR^2 R^2からなる群から選ばれ、そのいずれかが、場合によって１つ又は複数のＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、ＯＨ、アルコキシ、アリール、ハロ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、又はＮR^2 R^2で置換されていてもよく；

各R^2は独立に、Ｈ、ＯＨ、ハロゲン、場合によって置換された分枝又は非分枝のアルキル、場合によって置換された分枝又は非分枝のアルケニル、場合によって置換された分枝又は非分枝のアルキニル、３から１４員炭素環、アルキル複素環、アシル、カルボキサミド、カルバモイル、アルコキシ、場合によって置換されたアリール、場合によって置換されたアラルキル、場合によって置換されたアルキルアリール、Ｏ－アルキル、Ｏ－アルケニル、Ｏ－アルキニル、Ｏ－アルカリール、Ｏ－アラルキル、Ｏ－炭素環、Ｏ－複素環、Ｏ－アリール、ＣＦ$_3$、ＣＮ、Ｓ（Ｏ）$_n$－R^3、Ｎ（R^3）（R^3）、ＮＨ－Ｓ（Ｏ）$_n$－R^3、ＮＨＣ（＝Ｗ）－アリール、ＮＨＣ（＝Ｗ）－アルキル、ＮＨＣ（＝Ｗ）－複素環、ＣＨ$_2$－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^3$、Ｃ（＝Ｗ）$R^3$、Ｃ（＝Ｗ）Ｎ$R^3$ R^3、Ｃ（アルキル）$_2$－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^3$、ＣＨ（アルキル）－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^3$、Ｃ（アルキル）$_2$－ＮＨ$_2$、ＣＨ（アルキル）－Ｎ（アルキル）$R^3$、Ｃ$R^3$ R^2－ＮR^3 R^3、ＣＨ$_2$Ｎ（アルキル）R^3、ＣＨ（アルキル）ＮＨR^3、Ｃ（アルキル）$_2$－ＮＨR^3、Ｃ（アルキル）$_2$－Ｎ（アルキル）R^3、ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｗ）Ｈ、ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｗ）アルキル、ＣR^3

$R^3-C(=W)R^3$、$A-R^3$、$C(R^3)_2-C(=W)R^3$、$CH_2-C(=W)H$、$CH_2-C(=W)$アルケニル、CH（アルケニル）$-C(=W)H$、$A-S(O)R^3$、$CH(NH)-S(O)_nR^3$、又は$A-N(NH)R^3$であり、

前記任意選択の置換基は、置換又は非置換の複素環、$C(=W)O-$アリール、$C(=W)O-$アルキル、$C(=W)NH_2$、$C(=W)NH-$アルキル、$C(=W)NH-$アリール、$C(=W)N-$ジアルキル、$C(=W)N$（アルキル）$-$アリール、α－アミノ酸、α－アミノエステル、α－アミノ－カルボキサミド、β－アミノ酸、β－アミノエステル、β－アミノカルボキサミド、ハロ、又はシアノの１つ又は複数を含み；

各R^3は独立に、H、OH、C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、アルコキシ、CF_3、CN、アミノ、NR^2R^2、O－アルキル、O－アルケニル、O－アルキニル、$C(R^2)(R^2)-S(O)_nNH_2$、$C(R^2)(R^2)-S(O)_nCF_3$、$C(R^2)(R^2)-NH_2$、A－複素環、$C(R^2)(R^2)-NR^2R^2$、$C(R^2)(R^2)-C(=W)R^2$、アリール、炭素環、複素環、シクロアルキル、アルカリール、アルキル複素環、アラルキル、又は複素環－アルキルであり、

そのいずれかが、任意の組合せで、非置換、又はハロ、OH、OR^2、SR^2、COOH、カルボン酸エステル、$C(=W)R^2$、$C(=W)OR^2$、$C(=W)OR^3$、$C(=W)SR^2$、$A-C(=W)NH_2$、$C(=W)NR^2R^3$、NR^2R^2、NR^2R^3、$NR^2-S(O)_nR^3$、$NR^2-C(=W)-C_1$～C_6アルキル、$S(O)_nR^3$、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6チオエーテル、アミノ酸残基、$NH-A-$（アミノ酸残基）、$C(=W)NH-A-$（アミノ酸残基）の１つ又は複数で置換されていてもよく、

前記任意選択の置換基が置換複素環を含む場合は、置換基は、単独又は任意の組合せの$O-$アリール、$C(=W)O-$アルキル、$C(=W)NH_2$、$C(=W)NH-$アリール、$C(=W)NH-$アルキル、$C(=W)N-$ジアルキル、$C(=W)N$（アルキル）$-$アリール、α－アミノ酸、α－アミノエステル、α－アミノ－カルボキサミド、β－アミノ酸、β－アミノエステル、又はβ－アミノ－カルボキサミドからなる群から選択され；

nは、独立に０、１又は２であり、

Aは、分枝又は非分枝で、鎖の中の、又は鎖に結合した１つ又は複数のヘテロ原子、アリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル官能基を場合によって有するC_1～C_6アルキレン；分枝又は非分枝で、鎖の中の、又は鎖に結合した１つ又は複数のヘテロ原子、アリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル官能基を場合によって有するC_2～C_{12}アルケニレン；分枝又は非分枝で、鎖の中の、又は鎖に結合した１つ又は複数のヘテロ原子、アリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル官能基を場合によって有するC_2～C_{12}アルキニレン；場合によって置換されたアリーレン；分枝又は非分枝で、鎖の中の、又は鎖に結合した１つ又は複数のヘテロ原子、アリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル官能基を場合によって有するO－アルキレン；分枝又は非分枝で、鎖の中の、又は鎖に結合した１つ又は複数のヘテロ原子、アリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル官能基を場合によって有するアラルキレン；場合によって置換されたシクロアルキル；及び場合によって置換された複素環からなる群から選択された二置換スペーサーであり、

「A」は、任意の所望の連結部、又は所望の連結部の任意の組合せによって結合されていてもよく、

各$R^{6'}$及び$R^{7'}$は、それぞれ独立にHであり、

各$R^{4'}$、及び$R^{5'}$は、それぞれ独立に、Cl、F、Br、I、メチル、エチル又はCF_3であり、

Zは$-C(=O)NH_2$であり、かつ

$R^{2''}$、$R^{3''}$、$R^{4''}$、$R^{5''}$及び$R^{6''}$はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、NO_2、CN、OR^2、SR^2、NH^2、NR^2R^3、$N(R^2)-C(=W)-C_1$～C_4アルキル、$N(R^2)-SO_2-C_1$～C_4アルキル、C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、アリール、CF_3、$CR^2R^2-S(O)_n-R^3$、$CR^2R^2NR^2R^3$、C－OH、$CR^2R^2-C(=W)R^2$、アシル、C（＝W）

R^2、C（＝W）OR^2、C（＝W）SR^2、C（＝W）－NR^2R^3、C（＝W）NH（CH_2）$_p$－（アミノ酸残基）、アミノ残基、及びA－（アミノ酸残基）からなる群から選ばれ、そのいずれかが場合によって置換されていてもよく；

或いは、$R^{2"}$又は$R^{6"}$は、Yと一緒になって、４から１４員を含む場合によって置換された二環式又は三環式リン酸化複素環を形成してもよい）。

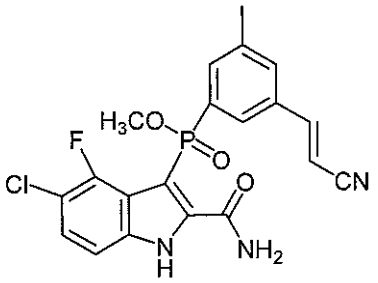
【請求項８】

各$R^{2"}$、$R^{4"}$、及び$R^{6"}$はそれぞれ独立に水素であり、かつ

各$R^{3"}$、及び$R^{5"}$はそれぞれ独立に、ハロゲン、－NO_2；－CN；OR^2；－NH－R^5－C_1～C_6アルキル；－NHCO－C_1～C_6アルキル、オキシム、ヒドラジン；－N（OH）C_1～C_6アルキル；C_1～C_6アルコキシ；－OH；NR^2R^2；又は－OH、－SR、－CN、－C（＝W）H、－C（＝W）OH、ハロゲン、NR^2R^2、－C_1～C_6チオエーテル、又は－C_1～C_6アルコキシの１又は複数で場合によって置換されているC_1～C_6アルキル、アルケニル又はアルキニルである、請求項７記載の化合物。

【請求項９】

【化６】



である、請求項７記載の化合物。

【請求項１０】

請求項１～９のいずれか１項記載の化合物、その医薬として許容し得る塩、そのN酸化物、その第四級アミン、その立体化学異性体又はその互変異性体を含む医薬組成物。

【請求項１１】

少なくとも１種の他の抗ＨＩＶ薬と組合せて、請求項１～９のいずれか１項記載の化合物、その医薬として許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、N酸化物又は四級アミンを含む、医薬組成物。

【請求項１２】

前記他の抗ＨＩＶ薬が逆転写酵素阻害剤である、請求項１１記載の医薬組成物。

【請求項１３】

前記逆転写酵素阻害剤が、ＨＩＶ逆転写酵素におけるリシン１０３→アスパラギン及び／又はチロシン１８１→システインの変異を誘発する、請求項１２記載の医薬組成物。

【請求項１４】

ＨＩＶ感染の治療又は予防のための医薬組成物であって、請求項１～９のいずれか１項記載の化合物、その医薬として許容し得る塩、その立体異性体、その互変異性体、そのN酸化物又はその四級アミンを含む、前記医薬組成物。

【請求項１５】

ＨＩＶ感染の治療又は予防のための医薬組成物であって、少なくとも１種の他の抗ＨＩＶ薬と組合せて、請求項１～９のいずれか１項記載の化合物、その医薬として許容し得る塩、その立体異性体、その互変異性体、そのN酸化物又はその四級アミンを含む、前記医薬組成物。

【請求項１６】

他の抗ＨＩＶ薬が逆転写酵素阻害剤である、請求項１５記載の医薬組成物。
【請求項１７】
前記逆転写酵素阻害剤が、ＨＩＶ逆転写酵素におけるリシン１０３→アスパラギン及び／又はチロシン１８１→システインの変異を誘発する、請求項１６記載の医薬組成物。
【請求項１８】
前記ＨＩＶが、ＨＩＶ逆転写酵素におけるリシン１０３→アスパラギン及び／又はチロシン１８１→システインの変異を有する、請求項１４又は１５記載の医薬組成物。
【請求項１９】
前記ＨＩＶが、１つ又は複数の逆転写酵素阻害剤に対して抵抗性である、請求項１４又は１５記載の医薬組成物。
【請求項２０】
さらにＨＩＶ感染の治療又は予防におけるサルベージ療法のために用いることができる請求項１４又は１５記載の医薬組成物。