

【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】令和1年11月21日(2019.11.21)

【公表番号】特表2018-536681(P2018-536681A)

【公表日】平成30年12月13日(2018.12.13)

【年通号数】公開・登録公報2018-048

【出願番号】特願2018-529614(P2018-529614)

【国際特許分類】

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/52 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/16 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z

C 0 7 D 471/04 C S P

C 0 7 D 519/00 3 1 1

C 0 7 D 519/00 3 0 1

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/52

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 31/16

【手続補正書】

【提出日】令和1年10月11日(2019.10.11)

【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

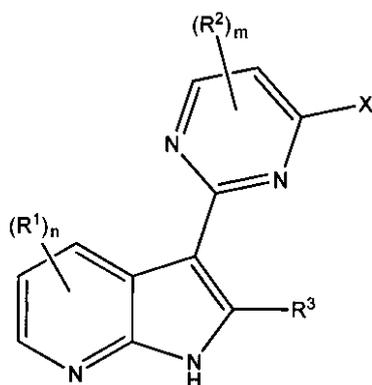
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)を有する化合物、或いはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩またはプロドラッグ。

【化 1】



(I)

式中、

各 R^1 および R^3 は、独立に、H、F、Cl、Br、CN、NO₂、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、OR^b、-NR^cR^d、R^bO-C₁₋₄アルキレン、R^dR^cN-C₁₋₄アルキレン、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₄アルキレン、3員から12員までのヘテロシクリル、(3員から12員までのヘテロシクリル)-C₁₋₄アルキレン、C₆₋₁₀アリーール、C₆₋₁₀アリーール-C₁₋₄アルキレン、5員から10員までのヘテロアリーールまたは(5員から10員までのヘテロアリーール)-C₁₋₄アルキレンであり、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₄アルキレン、3員から12員までのヘテロシクリル、(3員から12員までのヘテロシクリル)-C₁₋₄アルキレン、C₆₋₁₀アリーール、C₆₋₁₀アリーール-C₁₋₄アルキレン、5員から10員までのヘテロアリーールおよび(5員から10員までのヘテロアリーール)-C₁₋₄アルキレンの各々は、独立に、無置換であるか、またはF、Cl、Br、CN、OR^b、-NR^cR^d、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、R^bO-C₁₋₄アルキレンまたはR^dR^cN-C₁₋₄アルキレンから独立に選択される1つ、2つ、3つまたは4つの置換基で置換されており、

nは0、1、2または3であり、

各 R^2 は、独立に、C₆₋₁₀アリーール、5員から14員までのヘテロアリーール、F、C₂₋₆アルキニル、OR^b、C₃₋₁₂カルボシクリル、C₃₋₁₂カルボシクリル-C₁₋₄アルキレン、3員から12員までのヘテロシクリル、(3員から12員までのヘテロシクリル)-C₁₋₄アルキレン、C₆₋₁₀アリーール-C₁₋₄アルキレン、(5員から14員までのヘテロアリーール)-C₁₋₄アルキレンであるか、または隣り合う2つの R^2 は、それらが結合している原子と一緒に、C₆₋₁₀芳香環、5員から10員までの複素芳香環、C₃₋₁₂炭素環式環または3員から12員までの複素環式環を形成し、ここで、C₆₋₁₀アリーール、5員から14員までのヘテロアリーール、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₂カルボシクリル、C₃₋₁₂カルボシクリル-C₁₋₄アルキレン、3員から12員までのヘテロシクリル、(3員から12員までのヘテロシクリル)-C₁₋₄アルキレン、C₆₋₁₀アリーール-C₁₋₄アルキレン、(5員から14員までのヘテロアリーール)-C₁₋₄アルキレン、C₆₋₁₀芳香環、5員から10員までの複素芳香環、C₃₋₁₂炭素環式環および3員から12員までの複素環式環の各々は、独立に、無置換であるか、または1つ、2つ、3つ、4つまたは5つの R^1 で置換されており、但し、mが1であるとき、 R^2 はFではなく、

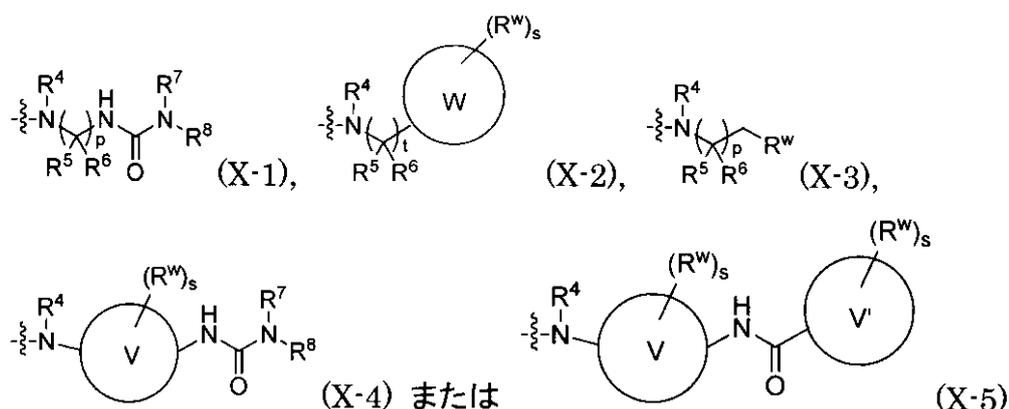
各 R^1 は、独立に、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、OR^b、-NR^cR^d、R^bO-C₁₋₄アルキレン、R^dR^cN-C₁₋₄アルキレン、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₄アルキレン、3員から6員

までのヘテロシクリル、(3員から6員までのヘテロシクリル) - C₁₋₄アルキレン、C₆₋₁₀アリール、C₆₋₁₀アリール - C₁₋₄アルキレン、5員から6員までのヘテロアリールまたは(5員から6員までのヘテロアリール) - C₁₋₄アルキレンであり、ここで、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル - C₁₋₄アルキレン、3員から6員までのヘテロシクリル、(3員から6員までのヘテロシクリル) - C₁₋₄アルキレン、C₆₋₁₀アリール、C₆₋₁₀アリール - C₁₋₄アルキレン、5員から6員までのヘテロアリールおよび(5員から6員までのヘテロアリール) - C₁₋₄アルキレンの各々は、独立に、無置換であるか、またはF、Cl、Br、CN、NO₂、OR^b、-NR^cR^d、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、R^bO - C₁₋₄アルキレンまたはR^dR^cN - C₁₋₄アルキレンから独立に選択される1つ、2つ、3つまたは4つの置換基で置換されており、

mは1または2であり、

Xは、以下のサブ式の1つを有し、

【化2】



式中、R⁴は、HまたはC₁₋₆アルキルであり、C₁₋₆アルキルは、1つ、2つ、3つ、または4つのUで任意に置換されていてもよく、

各R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、独立に、HまたはC₁₋₆アルキルであるか、またはR⁵およびR⁶は、それらが結合している炭素原子と一緒に、C₃₋₈シクロアルキル基、3員から6員までの複素環式環、C₆₋₁₀芳香環または5員から10員までの複素芳香環を形成するか、またはR⁷およびR⁸は、それらが結合している窒素原子と一緒に、3員から6員までの複素環式環または5員から10員までの複素芳香環を形成し、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、3員から6員までの複素環式環、C₆₋₁₀芳香環または5員から10員までの複素芳香環の各々は、独立に、無置換であるか、または1つ、2つ、3つ、または4つのUで置換されており、

Wは、C₃₋₁₂炭素環式環または3員から12員までの複素環式環であり、

各VおよびV'は、独立に、C₃₋₁₂シクロアルカン環、3員から12員までの複素環式環、C₆₋₁₀芳香環または5員から10員までの複素芳香環であり、

各R^wは、独立に、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-S(=O)₂R^e、-S(=O)₂NR^cC(=O)R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、(R^bO)₂P(=O)-C₀₋₂アルキレン、OR^b、-NR^cR^d、R^bO - C₁₋₂アルキレン、R^dR^cN - C₁₋₂アルキレン、C₁₋₆アルキル、5員から6員までのヘテロアリールまたは5員から6員までのヘテロシクリルであり、ここで、C₁₋₆アルキル、5員から6員までのヘテロアリールまたは5員から6員までのヘテロシクリルの各々は、独立に、無置換であるか、または1つ、2つ、3つ、または4つのUで置換されており、

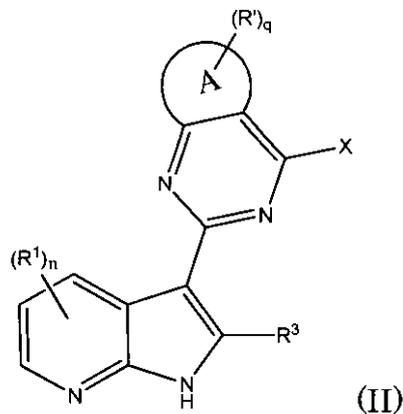
各Uは、独立に、F、Cl、Br、NO₂、CN、=O、N₃、OR^b、-NR^cR^d、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆ハロアルキルであり、

各 s および t は、は、独立に、0、1、2 または 3 であり、
 p は、1、2 または 3 であり、および
 各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d および R^e は、独立に、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-4} アルキレン、3員から6員までのヘテロシクリル、(3員から6員までのヘテロシクリル) - C_{1-4} アルキレン、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール - C_{1-4} アルキレン、5員から10員までのヘテロアリール、(5員から10員までのヘテロアリール) - C_{1-4} アルキレンであるか、または R^c および R^d は、それらが結合している窒素原子と一緒に、3員から6員までの複素環式環を形成し、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-4} アルキレン、3員から6員までのヘテロシクリル、(3員から6員までのヘテロシクリル) - C_{1-4} アルキレン、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール - C_{1-4} アルキレン、5員から10員までのヘテロアリール、(5員から10員までのヘテロアリール) - C_{1-4} アルキレンおよび3員から6員までの複素環式環の各々は、独立に、無置換であるか、または F、Cl、CN、OH、NH₂、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシまたは C_{1-6} アルキルアミノから独立に選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で置換されている。

【請求項2】

式 (II) を有する請求項1に記載の化合物。

【化3】



式中、A は、 C_{6-10} 芳香環、5員から10員までの複素芳香環、 C_{3-12} 炭素環式環または3員から12員までの複素環式環であり、および
 q は、0、1、2、3、4 または 5 である。

【請求項3】

各 R^1 および R^3 は、独立に、H、F、Cl、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 OR^b 、 $-NR^cR^d$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5員から6員までのヘテロシクリル、フェニルまたは5員から6員までのヘテロアリールであり、ここで、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5員から6員までのヘテロシクリル、フェニルまたは5員から6員までのヘテロアリールの各々は、独立に、無置換であるか、または F、Cl、 OR^b 、 $-NR^cR^d$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキルまたは R^bO-C_{1-2} アルキレンから独立に選択される1つ、2つ、3つまたは4つの置換基で置換されている、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

各 R^2 は、独立に、フェニル、ナフチル、5員から6員までのヘテロアリール、F、 C_{2-6} アルキニル、 OR^b 、 C_{3-6} カルボシクリル、 C_{3-6} カルボシクリル - C_{1-2} アルキレン、5員から6員までのヘテロシクリル、(5員から6員までのヘテロシクリル) - C_{1-2} アルキレン、フェニル - C_{1-2} アルキレン、(5員から6員までのヘテ

ロアリアル) - C₁₋₂ アルキレンであるか、または隣り合う2つの R² は、それらが結合している原子と一緒に、ベンゼン環、5員から6員までの複素芳香環、C₅₋₆ 炭素環式環または5員から6員までの複素環式環を形成し、ここで、フェニル、ナフチル、5員から6員までのヘテロアリアル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₆ カルボシクリル、C₃₋₆ カルボシクリル - C₁₋₂ アルキレン、5員から6員までのヘテロシクリル、(5員から6員までのヘテロシクリル) - C₁₋₂ アルキレン、フェニル - C₁₋₂ アルキレン、(5員から6員までのヘテロアリアル) - C₁₋₂ アルキレン、ベンゼン環、5員から6員までの複素芳香環、C₅₋₆ 炭素環式環および5員から6員までの複素環式環の各々は、独立に、無置換であるか、または1つ、2つ、3つ、4つまたは5つの R' で置換されており、但し、mが1であるとき、R² はFではない請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

各 R' は、独立に、F、Cl、Br、CN、NO₂、OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)NR^cR^d、C₁₋₉ アルキル、C₁₋₃ ハロアルキル、C₃₋₆ シクロアルキル、5員から6員までのヘテロシクリル、フェニル、フェニル - C₁₋₂ アルキレンまたは5員から6員までのヘテロアリアルであり、ここで、C₁₋₉ アルキル、C₁₋₃ ハロアルキル、C₃₋₆ シクロアルキル、5員から6員までのヘテロシクリル、フェニル、フェニル - C₁₋₂ アルキレンおよび5員から6員までのヘテロアリアルの各々は、独立に、無置換であるか、またはF、Cl、Br、CN、NO₂、OR^b、-NR^cR^d、メチル、エチル、n-プロピルまたはi-プロピルから独立に選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で置換されている請求項1または2に記載の化合物。

【請求項6】

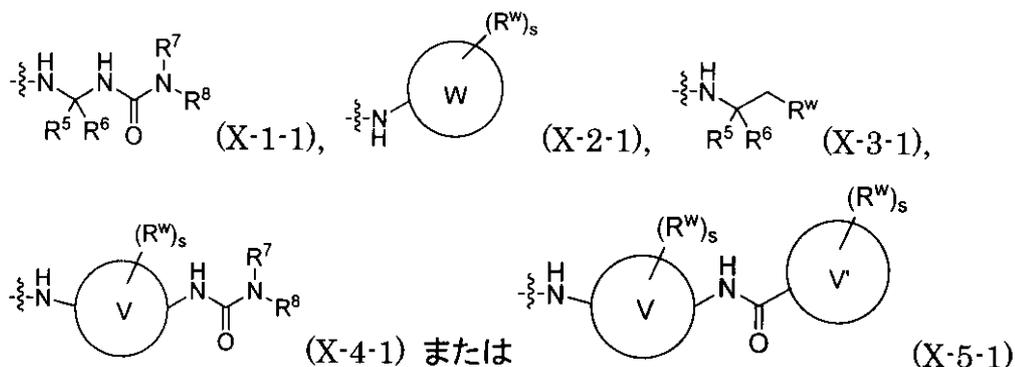
各 R^a、R^b、R^c、R^d および R^e は、独立に、H、メチル、エチル、i-プロピル、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、C₁₋₃ ハロアルキル、C₃₋₆ シクロアルキル、C₃₋₆ シクロアルキル - C₁₋₂ アルキレン、3員から6員までのヘテロシクリル、フェニル、フェニル - C₁₋₂ アルキレンであるか、または R^c および R^d は、それらが結合している窒素原子と一緒に、5員から6員までの複素環式環を形成し、メチル、エチル、i-プロピル、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、C₃₋₆ シクロアルキル、C₃₋₆ シクロアルキル - C₁₋₂ アルキレン、3員から6員までのヘテロシクリル、フェニル、フェニル - C₁₋₂ アルキレンおよび5員から6員までの複素環式環の各々は、独立に、無置換であるか、またはF、Cl、CN、OH、NH₂、C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ ハロアルキルまたはメトキシから独立に選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で置換されている

請求項1または2に記載の化合物。

【請求項7】

Xは、以下のサブ式の1つを有し、

【化4】



式中、Wは、C₆₋₈ 炭素環式環または6員から8員までの複素環式環であり、各 V および V' は、独立に、C₃₋₈ シクロアルカン環、3員から8員までの複素環式環、ベンゼン環または5員から6員までの複素芳香環であり、

各 R^w は、独立に、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-S(=O)₂R^e、-S(=O)₂NR^cC(=O)R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、(R^bO)₂P(=O)-C₀₋₂アルキレン、OR^b、-NR^cR^d、R^bO-C₁₋₂アルキレン、R^dR^cN-C₁₋₂アルキレン、メチル、エチル、i-プロピル、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリルまたはピラゾリルであり、ここで、メチル、エチル、i-プロピル、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリルおよびピラゾリルの各々は、独立に、無置換であるか、または1つ、2つ、3つ、または4つのUで置換されており、および

各Uは、独立に、F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、=O、N₃、OR^b、-NR^cR^d、メチル、エチル、i-プロピル、n-プロピル、n-ブチルまたはt-ブチルである請求項1または2に記載の化合物。

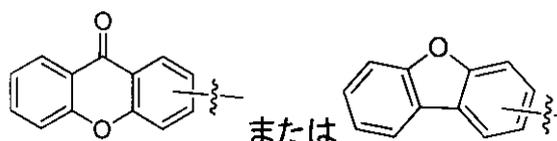
【請求項8】

Aは、C₅₋₆炭素環式環、5員から6員までの複素環式環、ベンゼン環、ナフタレン環または5員から6員までの複素芳香環である請求項2に記載の化合物。

【請求項9】

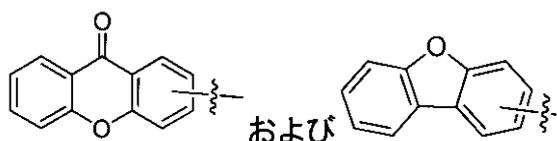
各 R^2 は、独立に、F、エチニル、プロピニル、OR^b、C₃₋₆カルボシクリル、5員から6員までのヘテロシクリル、フェニル、ナフチル、フェニル-C₁₋₂アルキレン、フリル、ベンゾフリル、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、1,3,5-トリアジニル、チアゾリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、インドリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フェノキシチニル、

【化5】



であり、ここで、エチニル、プロピニル、C₃₋₆カルボシクリル、5員から6員までのヘテロシクリル、フェニル、ナフチル、フェニル-C₁₋₂アルキレン、フリル、ベンゾフリル、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、1,3,5-トリアジニル、チアゾリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、インドリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フェノキシチニル、

【化6】

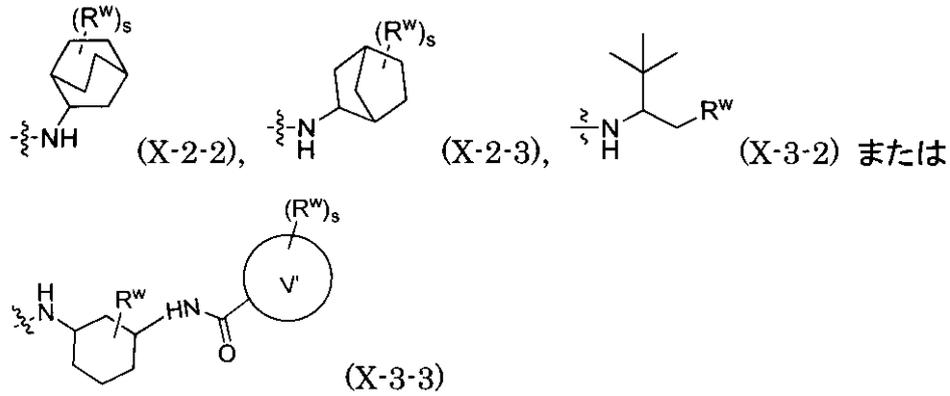


の各々は、独立に、置換であるか、または1つ、2つ、3つ、4つまたは5つのR'で置換されており、無但し、mが1であるとき、R²はFではない請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

Xは、以下のサブ式の1つを有する請求項7に記載の化合物。

【化 7】



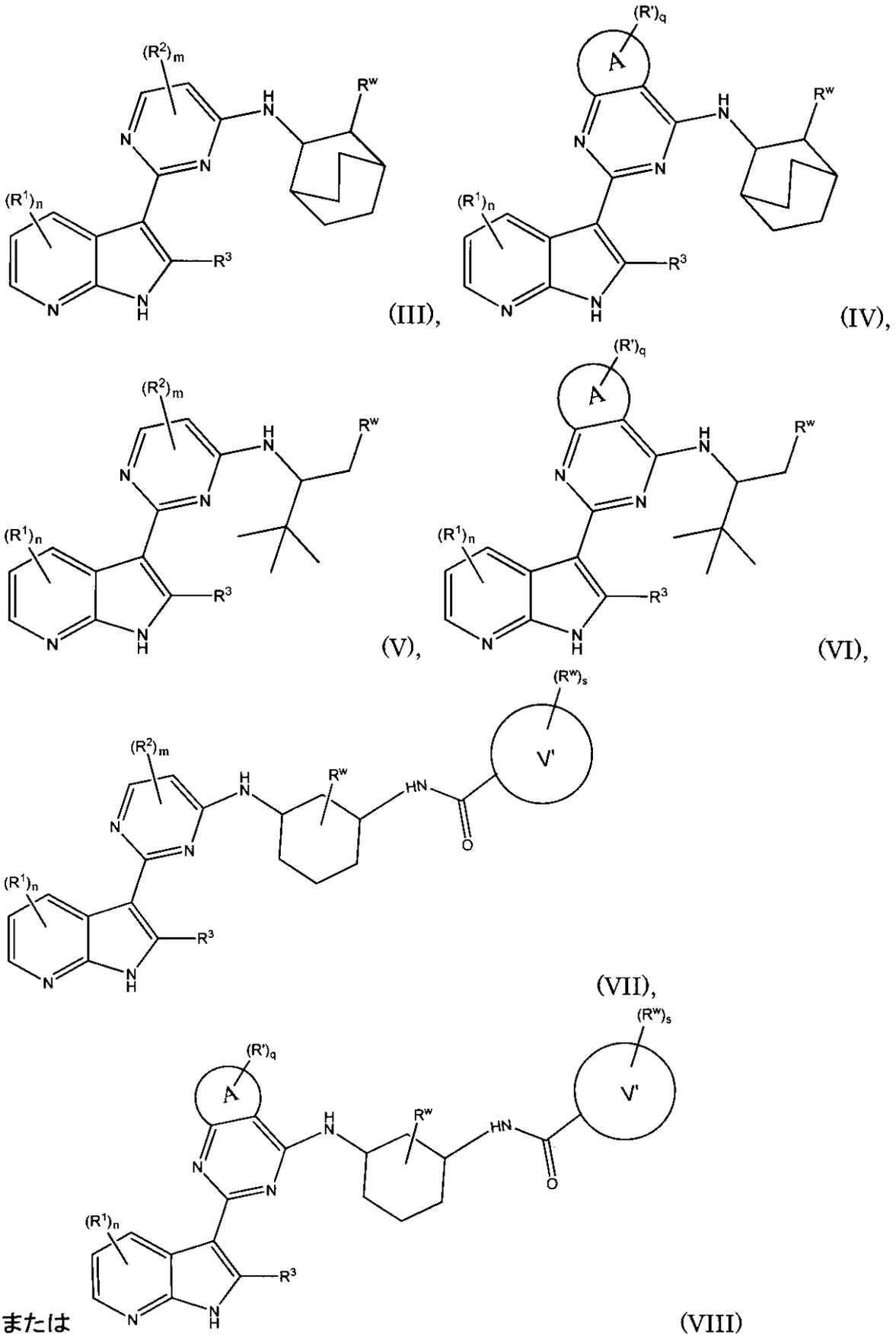
【請求項 1 1】

A は、C₅ - 6 炭素環式環、5員から6員までの複素環式環、ベンゼン、ナフタレン、フラン、ベンゾフラン、ピロール、ピリジン、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、テトラゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、1,3,5-トリアジン、チアゾール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、インドール、プリン、キノリンまたはイソキノリンである請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

式 (I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I) または (V I I I) を有する請求項 7 に記載の化合物。

【化 8】

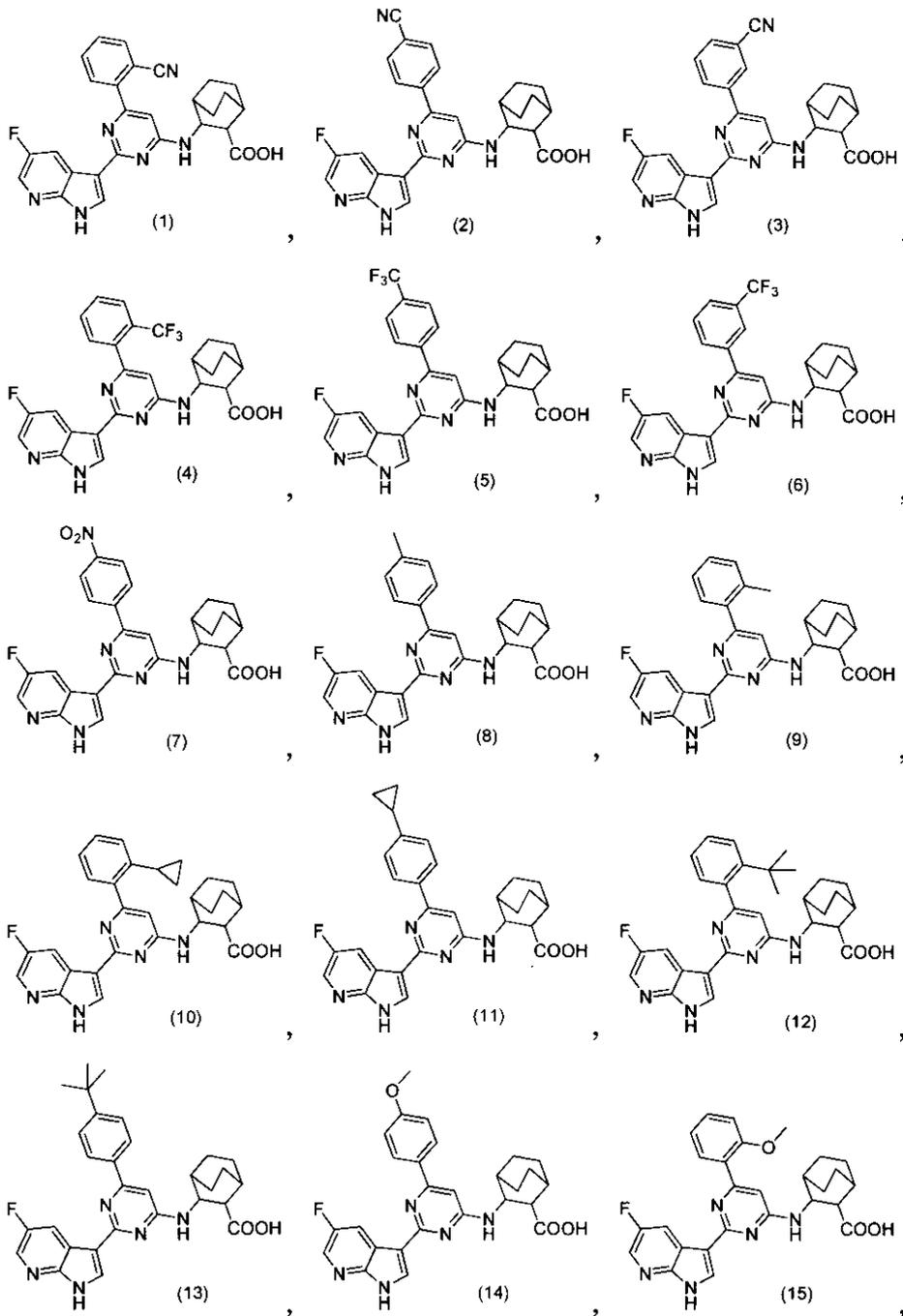


【請求項 13】

以下の構造のうち1つを有する請求項1に記載の化合物、或いはその立体異性体、互変

異性体、N - オキシド、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩またはプロドラッグ。

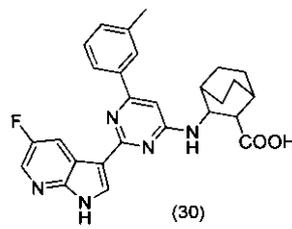
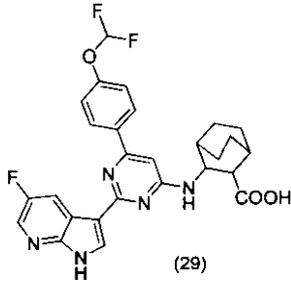
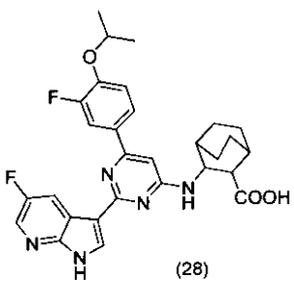
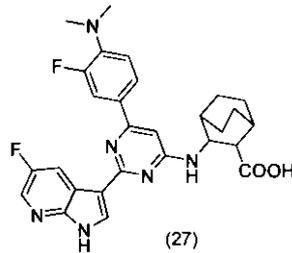
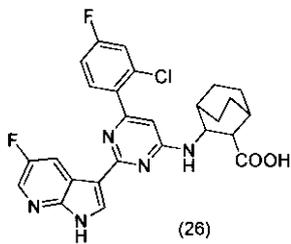
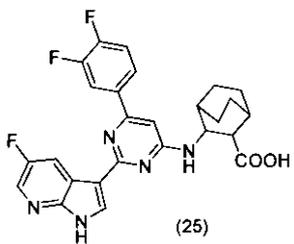
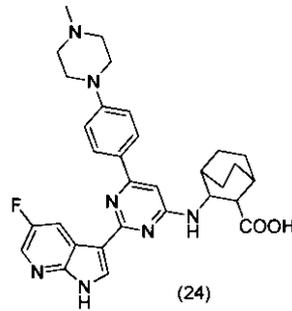
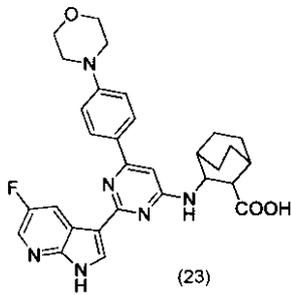
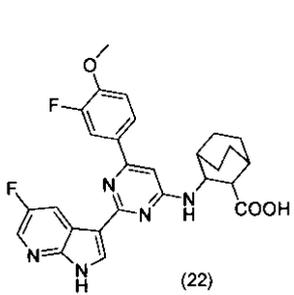
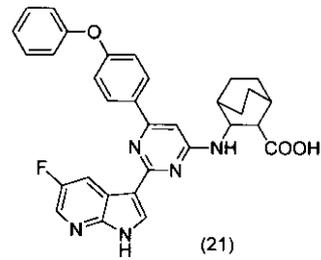
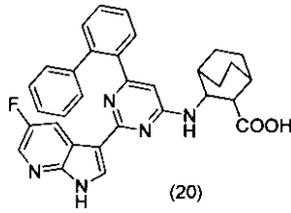
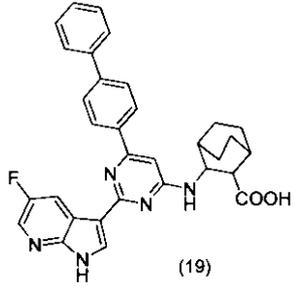
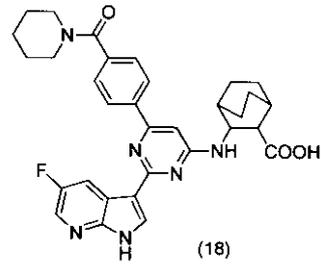
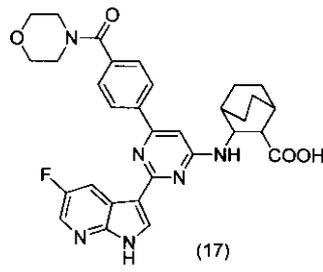
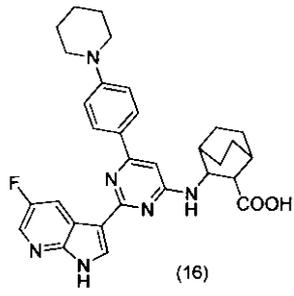
【化9 - 1】



(つづく)

【化 9 - 2】

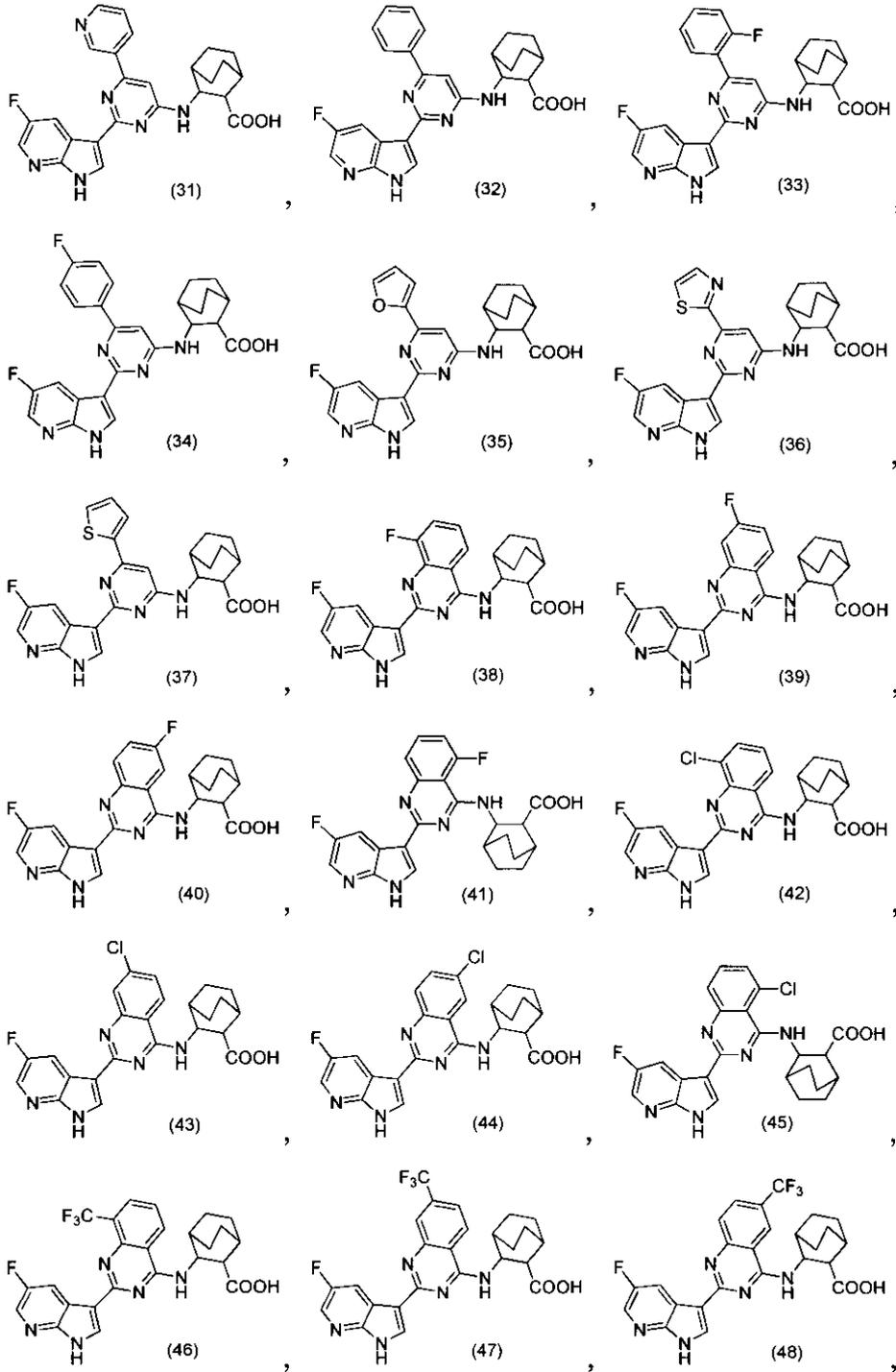
(つづき)



(つづく)

【化9-3】

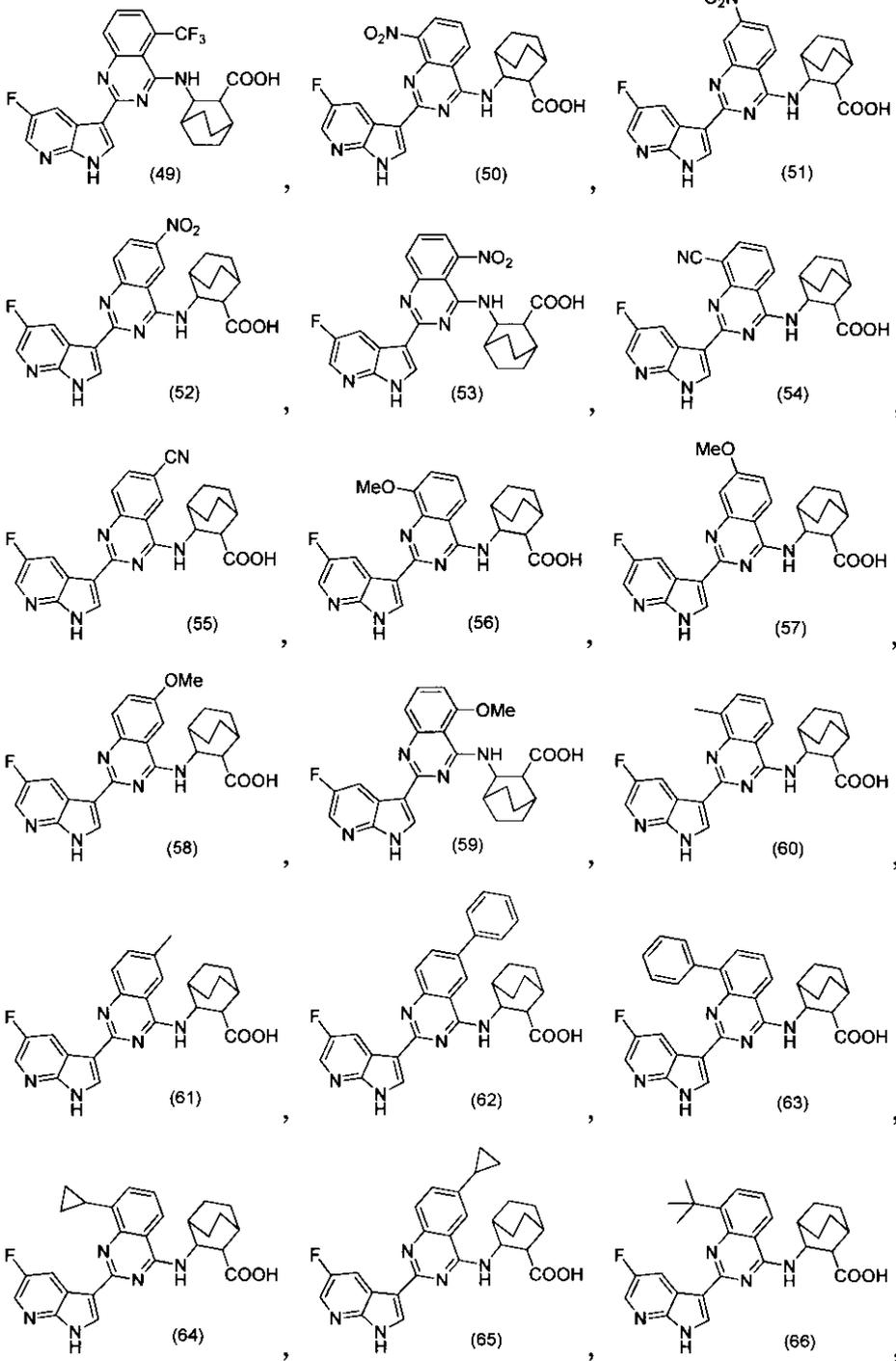
(つづき)



(つづく)

【化9 - 4】

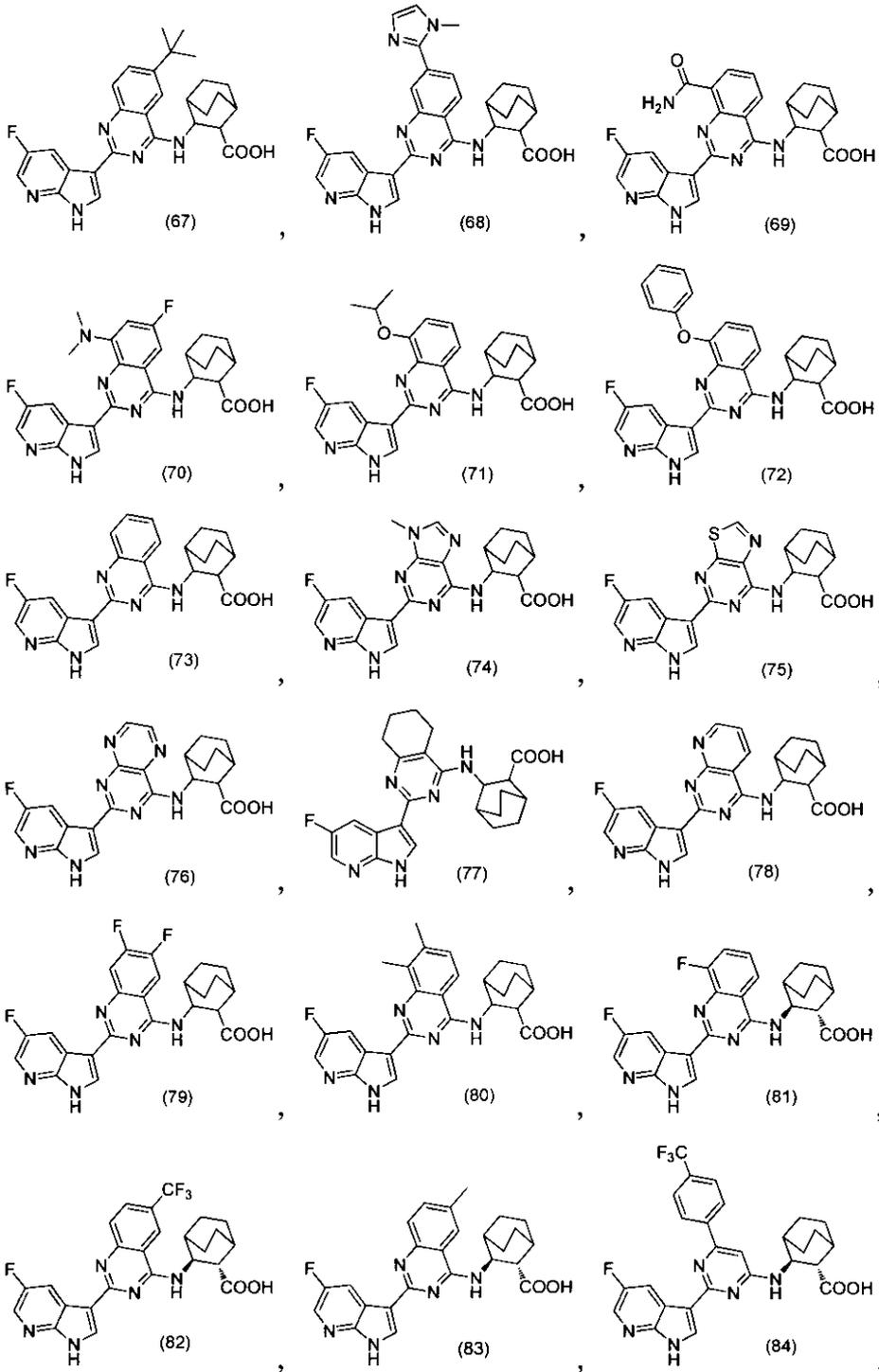
(つづき)



(つづく)

【化 9 - 5】

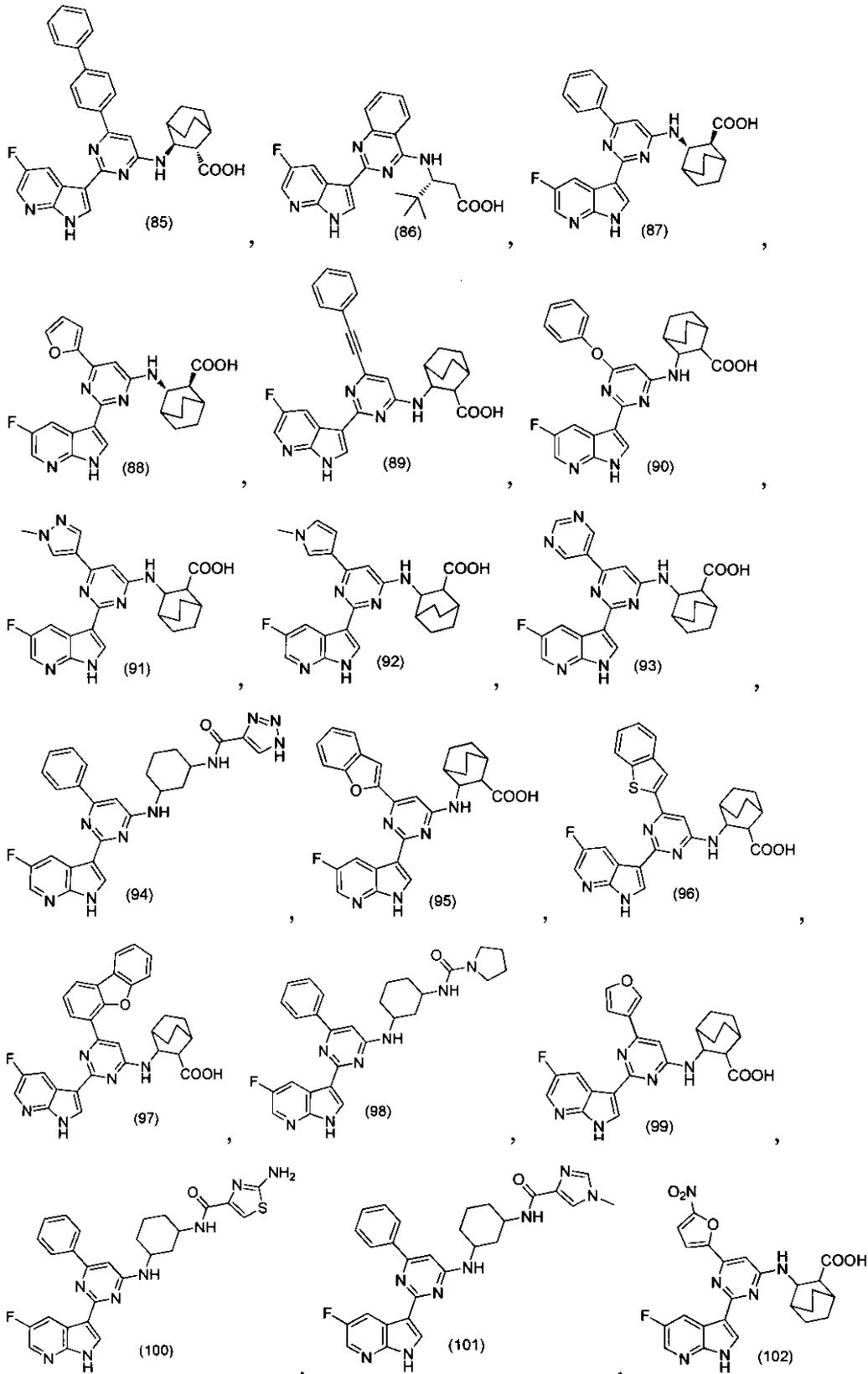
(つづき)



(つづく)

【化9 - 6】

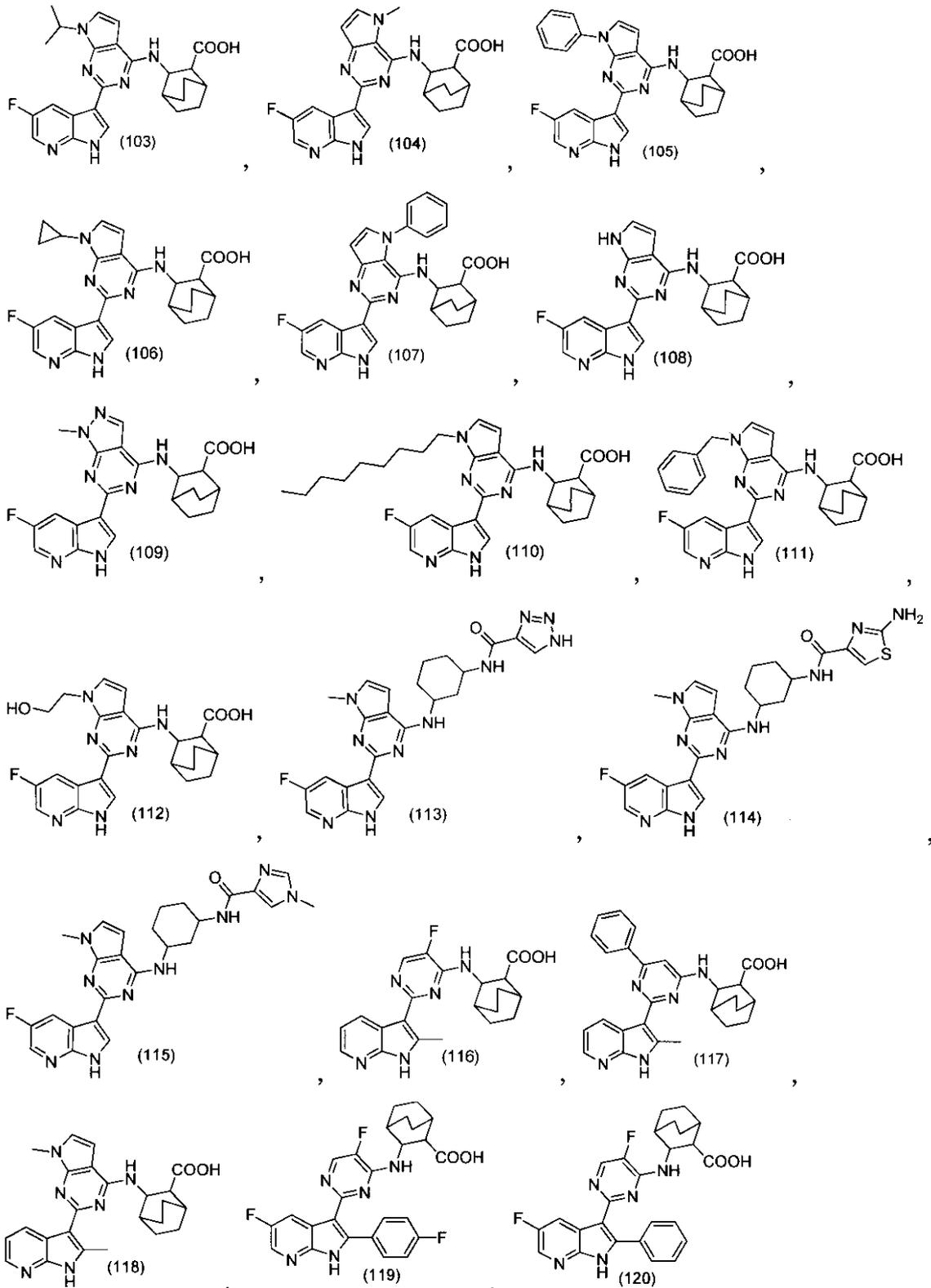
(つづき)



(つづく)

【化9-7】

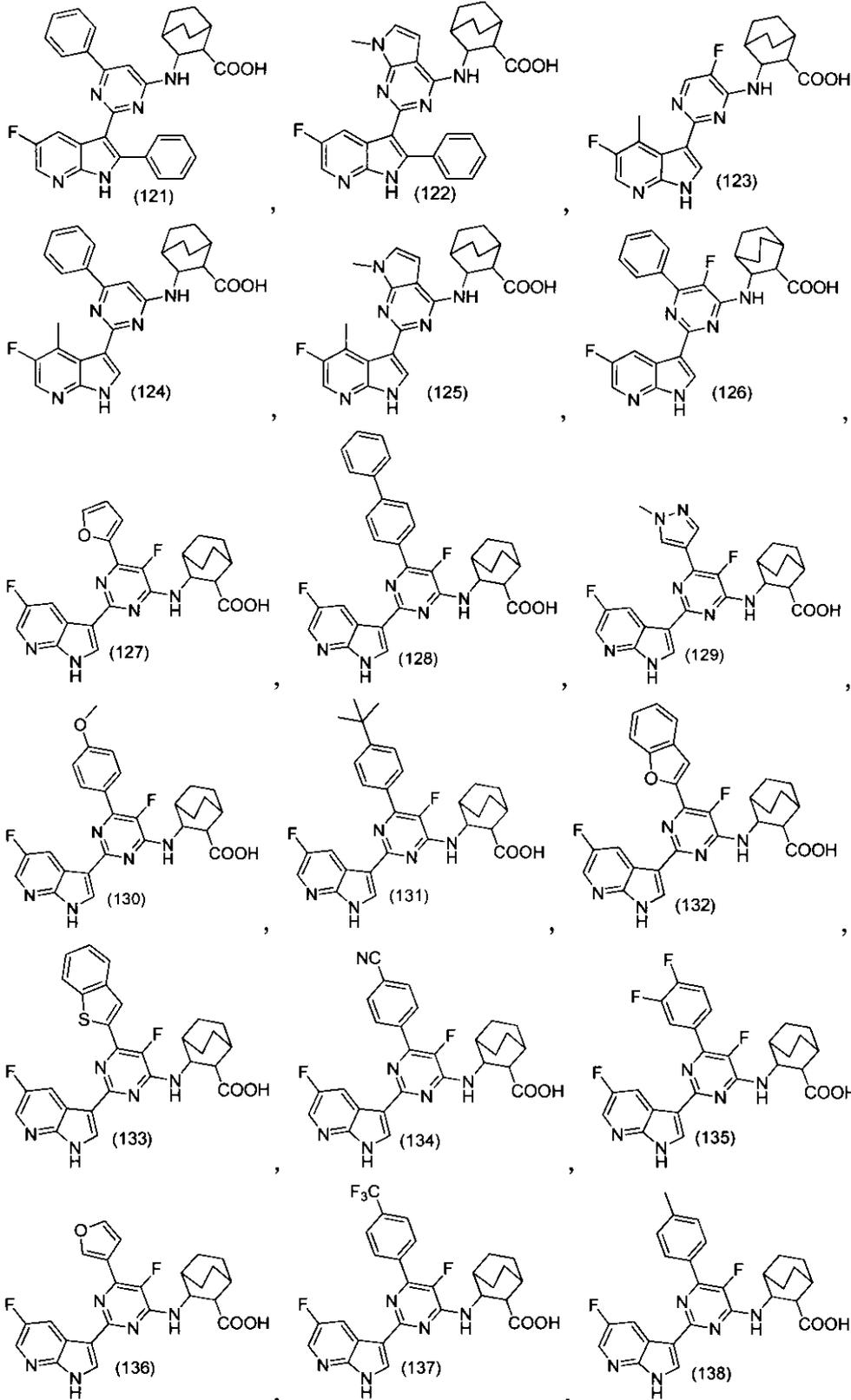
(つづき)



(つづく)

【化 9 - 8】

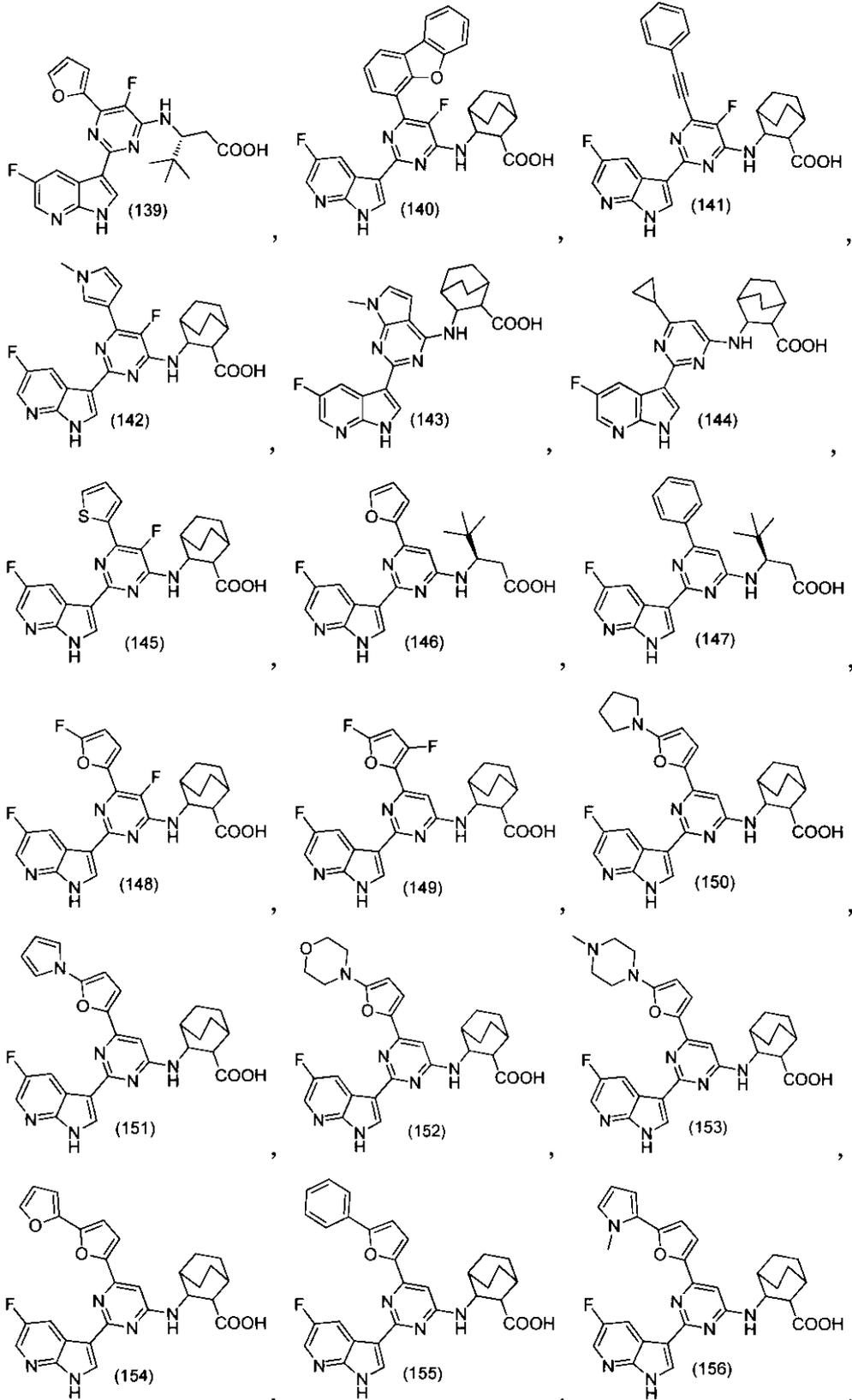
(つづき)



(つづく)

【化9 - 9】

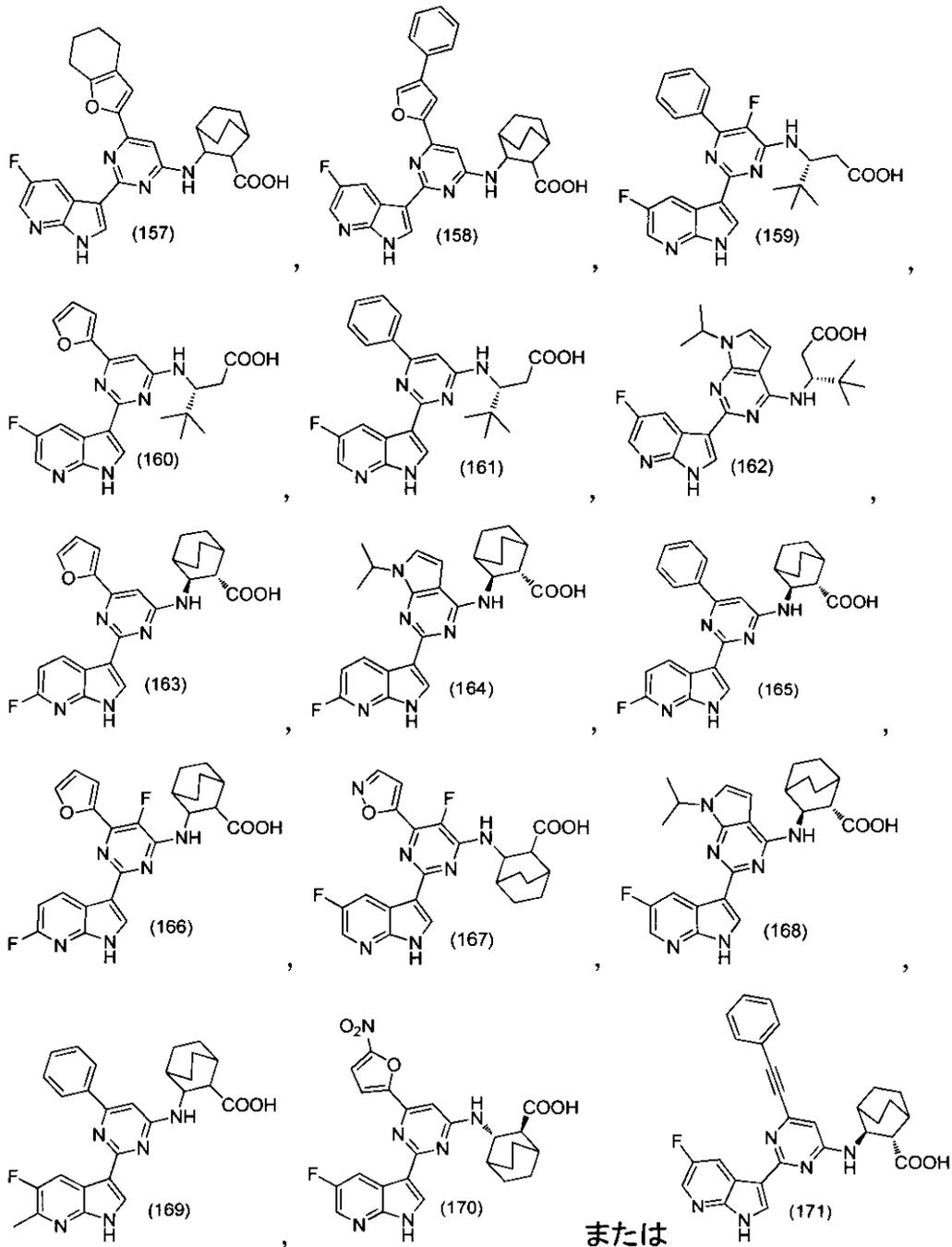
(つづき)



(つづく)

【化 9 - 1 0】

(つづき)



【請求項 1 4】

有効量の請求項 1 ~ 1 3 の何れか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物であって、任意に、薬学的に許容され得る担体、アジュバント、ビヒクルまたはその組み合わせを更に含む医薬組成物。

【請求項 1 5】

1 種以上の治療剤を更に含み、前記治療剤は、抗インフルエンザウイルス剤または抗インフルエンザウイルスワクチンである請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記治療剤は、アマンタジン、リマンタジン、オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビル、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物、ファビピラビル、アルピド

ール、リバビリン、スタキフリン、インガピリン、Fludase、CAS番号1422050-75-6、JNJ-872、AL-794、インフルエンザワクチンまたはその組み合わせである請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

ウイルス感染に起因する障害または疾患を予防し、処置し、治療し、または軽減することにおける使用のための請求項1～13の何れか1項に記載の化合物または請求項14～16の何れか1項に記載の医薬組成物であって、ここで前記ウイルス感染は、インフルエンザウイルス感染である化合物又は医薬組成物。

【請求項18】

インフルエンザウイルスのRNAポリメラーゼを阻害することにおける使用のための請求項1～13の何れか1項に記載の化合物または請求項14～16の何れか1項に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0818

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0818】

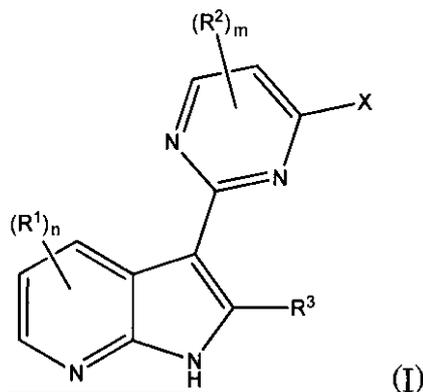
例示的な実施形態が示され、説明されたが、上記実施形態は本開示を限定するものではなく、本開示の精神、原理、および範囲から逸脱することなく、実施形態における変更、代替および修飾ができることが、当業者によって理解されるであろう。

以下に、本願出願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[1]

式(I)を有する化合物、或いはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩またはプロドラッグ。

【化123】



式中、

各R¹およびR³は、独立に、H、F、Cl、Br、CN、NO₂、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、OR^b、-NR^cR^d、R^bO-C₁₋₄アルキレン、R^dR^cN-C₁₋₄アルキレン、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₄アルキレン、3員から12員までのヘテロシクリル、(3員から12員までのヘテロシクリル)-C₁₋₄アルキレン、C₆₋₁₀アリール、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキレン、5員から10員までのヘテロアリールまたは(5員から10員までのヘテロアリール)-C₁₋₄アルキレンであり、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₄アルキレン、3員から12員までのヘテロシクリル、(3員から12員までのヘテロシクリル)-C₁₋₄アルキレン、C₆₋₁₀アリール、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキレ

ン、5員から10員までのヘテロアリーールおよび(5員から10員までのヘテロアリーール) - C₁₋₄アルキレンの各々は、独立に、無置換であるか、またはF、Cl、Br、CN、OR^b、-NR^cR^d、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、R^bO-C₁₋₄アルキレンまたはR^dR^cN-C₁₋₄アルキレンから独立に選択される1つ、2つ、3つまたは4つの置換基で置換されており、

nは0、1、2または3であり、

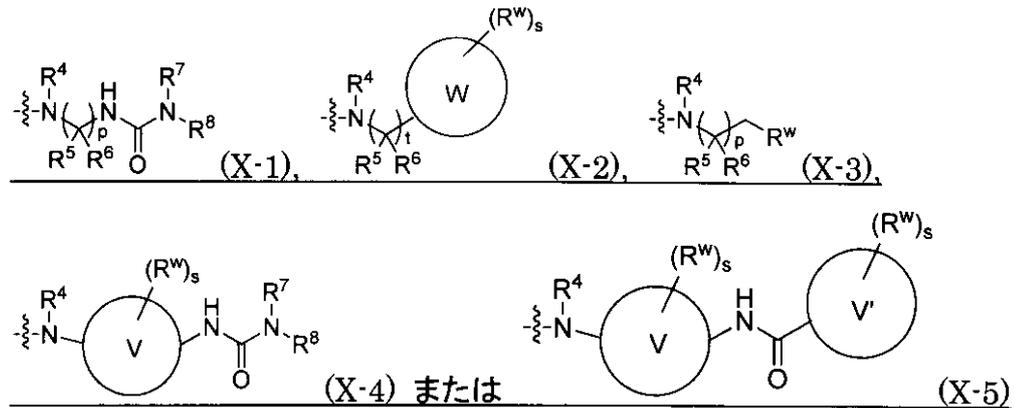
各R²は、独立に、F、C₂₋₆アルキニル、OR^b、C₃₋₁₂カルボシクリル、C₃₋₁₂カルボシクリル-C₁₋₄アルキレン、3員から12員までのヘテロシクリル、(3員から12員までのヘテロシクリル)-C₁₋₄アルキレン、C₆₋₁₀アリーール、C₆₋₁₀アリーール-C₁₋₄アルキレン、5員から14員までのヘテロアリーール、(5員から14員までのヘテロアリーール)-C₁₋₄アルキレンであるか、または隣り合う2つのR²は、それらが結合している原子と一緒に、C₃₋₁₂炭素環式環、3員から12員までの複素環式環、C₆₋₁₀芳香環または5員から10員までの複素芳香環を形成し、ここで、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₂カルボシクリル、C₃₋₁₂カルボシクリル-C₁₋₄アルキレン、3員から12員までのヘテロシクリル、(3員から12員までのヘテロシクリル)-C₁₋₄アルキレン、C₆₋₁₀アリーール、C₆₋₁₀アリーール-C₁₋₄アルキレン、5員から14員までのヘテロアリーール、(5員から14員までのヘテロアリーール)-C₁₋₄アルキレン、C₃₋₁₂炭素環式環、3員から12員までの複素環式環、C₆₋₁₀芳香環および5員から10員までの複素芳香環の各々は、独立に、無置換であるか、または1つ、2つ、3つ、4つまたは5つのR'で置換されており、但し、mが1であるとき、R²はFではなく、

各R'は、独立に、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、OR^b、-NR^cR^d、R^bO-C₁₋₄アルキレン、R^dR^cN-C₁₋₄アルキレン、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₄アルキレン、3員から6員までのヘテロシクリル、(3員から6員までのヘテロシクリル)-C₁₋₄アルキレン、C₆₋₁₀アリーール、C₆₋₁₀アリーール-C₁₋₄アルキレン、5員から6員までのヘテロアリーールまたは(5員から6員までのヘテロアリーール)-C₁₋₄アルキレンであり、ここで、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₄アルキレン、3員から6員までのヘテロシクリル、(3員から6員までのヘテロシクリル)-C₁₋₄アルキレン、C₆₋₁₀アリーール、C₆₋₁₀アリーール-C₁₋₄アルキレン、5員から6員までのヘテロアリーールおよび(5員から6員までのヘテロアリーール)-C₁₋₄アルキレンの各々は、独立に、無置換であるか、またはF、Cl、Br、CN、NO₂、OR^b、-NR^cR^d、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、R^bO-C₁₋₄アルキレンまたはR^dR^cN-C₁₋₄アルキレンから独立に選択される1つ、2つ、3つまたは4つの置換基で置換されており、

mは1または2であり、

Xは、以下のサブ式の1つを有し、

【化 1 2 4】



式中、 R^4 は、H または C_{1-6} アルキルであり、 C_{1-6} アルキルは、1つ、2つ、3つ、または4つのUで任意に置換されていてもよく、

各 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、独立に、H または C_{1-6} アルキルであるか、または R^5 および R^6 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 C_{3-8} シクロアルキル基、3員から6員までの複素環式環、 C_{6-10} 芳香環または5員から10員までの複素芳香環を形成するか、または R^7 および R^8 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、3員から6員までの複素環式環または5員から10員までの複素芳香環を形成し、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、3員から6員までの複素環式環、 C_{6-10} 芳香環または5員から10員までの複素芳香環の各々は、独立に、無置換であるか、または1つ、2つ、3つ、または4つのUで置換されており、

W は、 C_{3-12} 炭素環式環または3員から12員までの複素環式環であり、

各 V および V' は、独立に、 C_{3-12} シクロアルカン環、3員から12員までの複素環式環、 C_{6-10} 芳香環または5員から10員までの複素芳香環であり、

各 R^w は、独立に、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^e$ 、 $-S(=O)_2NR^cC(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $(R^bO)_2P(=O)-C_{0-2}$ アルキレン、 OR^b 、 $-NR^cR^d$ 、 R^bO-C_{1-2} アルキレン、 $R^dR^cN-C_{1-2}$ アルキレン、 C_{1-6} アルキル、5員から6員までのヘテロアリーールまたは5員から6員までのヘテロシクリルであり、ここで、 C_{1-6} アルキル、5員から6員までのヘテロアリーールまたは5員から6員までのヘテロシクリルの各々は、独立に、無置換であるか、または1つ、2つ、3つ、または4つのUで置換されており、

各 U は、独立に、F、Cl、Br、 NO_2 、CN、=O、 N_3 、 OR^b 、 $-NR^cR^d$ 、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキルであり、

各 s および t は、独立に、0、1、2 または 3 であり、

p は、1、2 または 3 であり、および

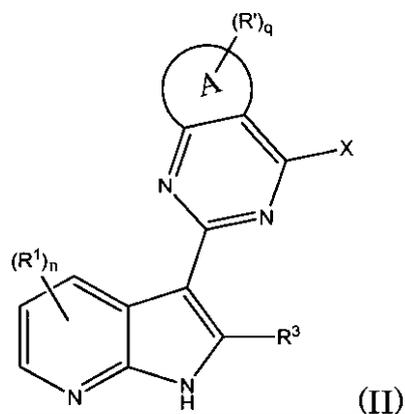
各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d および R^e は、独立に、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-4} アルキレン、3員から6員までのヘテロシクリル、(3員から6員までのヘテロシクリル)- C_{1-4} アルキレン、 C_{6-10} アリーール、 C_{6-10} アリーール- C_{1-4} アルキレン、5員から10員までのヘテロアリーール、(5員から10員までのヘテロアリーール)- C_{1-4} アルキレンであるか、または R^c および R^d は、それらが結合している窒素原子と一緒に、3員から6員までの複素環式環を形成し、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-4} アルキレン、3員から6員までのヘテロシクリル、(3員から6員までのヘテロシクリル)- C_{1-4} アルキレン、 C_{6-10} アリーール、 C_{6-10} アリーール- C_{1-4} アルキレン、5員から10員までのヘテロアリーール、(5

員から10員までのヘテロアリール) - C₁₋₄アルキレンおよび3員から6員までの複素環式環の各々は、独立に、無置換であるか、またはF、Cl、CN、OH、NH₂、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシまたはC₁₋₆アルキルアミノから独立に選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で置換されている。

[2]

式 (II) を有する [1] に記載の化合物。

【化 1 2 5】



式中、Aは、C₃₋₁₂炭素環式環、3員から12員までの複素環式環、C₆₋₁₀芳香環または5員から10員までの複素芳香環であり、および
qは、0、1、2、3、4または5である。

[3]

各R¹およびR³は、独立に、H、F、Cl、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、OR^b、-NR^cR^d、C₁₋₃アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、5員から6員までのヘテロシクリル、フェニルまたは5員から6員までのヘテロアリールであり、ここで、C₁₋₃アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、5員から6員までのヘテロシクリル、フェニルまたは5員から6員までのヘテロアリールの各々は、独立に、無置換であるか、またはF、Cl、OR^b、-NR^cR^d、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃ハロアルキルまたはR^bO-C₁₋₂アルキレンから独立に選択される1つ、2つ、3つまたは4つの置換基で置換されている、[1]または[2]に記載の化合物。

[4]

各R²は、独立に、F、C₂₋₆アルキニル、OR^b、C₃₋₆カルボシクリル、C₃₋₆カルボシクリル-C₁₋₂アルキレン、5員から6員までのヘテロシクリル、(5員から6員までのヘテロシクリル)-C₁₋₂アルキレン、フェニル、ナフチル、フェニル-C₁₋₂アルキレン、5員から6員までのヘテロアリール、(5員から6員までのヘテロアリール)-C₁₋₂アルキレンであるか、または隣り合う2つのR²は、それらが結合している原子と一緒に、C₅₋₆炭素環式環、5員から6員までの複素環式環、ベンゼン環または5員から6員までの複素芳香環を形成し、ここで、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆カルボシクリル、C₃₋₆カルボシクリル-C₁₋₂アルキレン、5員から6員までのヘテロシクリル、(5員から6員までのヘテロシクリル)-C₁₋₂アルキレン、フェニル、ナフチル、フェニル-C₁₋₂アルキレン、5員から6員までのヘテロアリール、(5員から6員までのヘテロアリール)-C₁₋₂アルキレン、C₅₋₆炭素環式環、5員から6員までの複素環式環、ベンゼン環および5員から6員までの複素芳香環の各々は、独立に、無置換であるか、または1つ、2つ、3つ、4つまたは5つのR[']で置換されており、但し、mが1であるとき、R²はFではない[1]に記載の化合物。

[5]

各R[']は、独立に、F、Cl、Br、CN、NO₂、OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)NR^cR^d、C₁₋₉アルキル、C₁₋₃ハロアルキル、C₃₋

6 シクロアルキル、5員から6員までのヘテロシクリル、フェニル、フェニル - C₁₋₂アルキレンまたは5員から6員までのヘテロアリールであり、ここで、C₁₋₉アルキル、C₁₋₃ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、5員から6員までのヘテロシクリル、フェニル、フェニル - C₁₋₄アルキレンおよび5員から6員までのヘテロアリールの各々は、独立に、無置換であるか、またはF、Cl、Br、CN、NO₂、OR^b、-NR^cR^d、メチル、エチル、n-プロピルまたはi-プロピルから独立に選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で置換されている[1]または[2]に記載の化合物

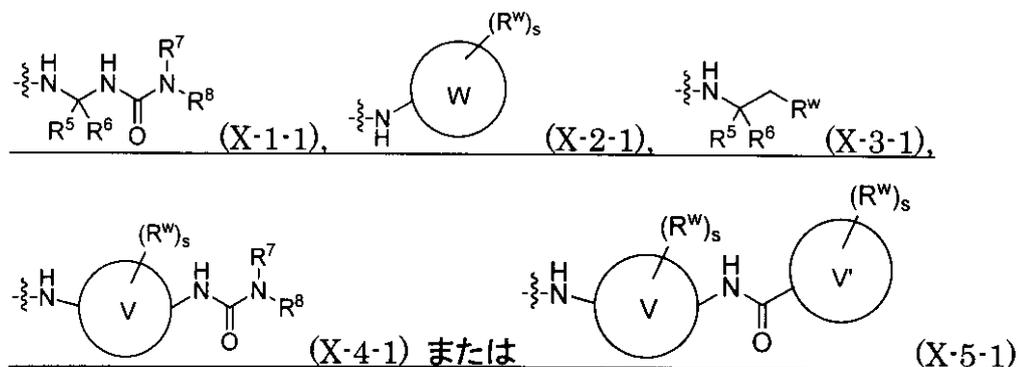
[6]

各R^a、R^b、R^c、R^dおよびR^eは、独立に、H、メチル、エチル、i-プロピル、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、C₁₋₃ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル - C₁₋₂アルキレン、3員から6員までのヘテロシクリル、フェニル、フェニル - C₁₋₂アルキレンであるか、またはR^cおよびR^dは、それらが結合している窒素原子と一緒に、5員から6員までの複素環式環を形成し、メチル、エチル、i-プロピル、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル - C₁₋₂アルキレン、3員から6員までのヘテロシクリル、フェニル、フェニル - C₁₋₂アルキレンおよび5員から6員までの複素環式環の各々は、独立に、無置換であるか、またはF、Cl、CN、OH、NH₂、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃ハロアルキルまたはメトキシから独立に選択される1つ、2つ、3つ、または4つの置換基で置換されている[1]または[2]に記載の化合物。

[7]

Xは、以下のサブ式の1つを有し、

【化126】



式中、Wは、C₆₋₈炭素環式環または6員から8員までの複素環式環であり、各VおよびV'は、独立に、C₃₋₈シクロアルカン環、3員から8員までの複素環式環、ベンゼン環または5員から6員までの複素芳香環であり、

各R^wは、独立に、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-S(=O)₂R^e、-S(=O)₂NR^cC(=O)R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、(R^bO)₂P(=O)-C₀₋₂アルキレン、OR^b、-NR^cR^d、R^bO-C₁₋₂アルキレン、R^dR^cN-C₁₋₂アルキレン、メチル、エチル、i-プロピル、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリルまたはピラゾリルであり、ここで、メチル、エチル、i-プロピル、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリルおよびピラゾリルの各々は、独立に、無置換であるか、または1つ、2つ、3つ、または4つのUで置換されており、および

各Uは、独立に、F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、=O、N₃、OR^b、-NR^cR^d、メチル、エチル、i-プロピル、n-プロピル、n-ブチルまたはt-ブチルで

ある

[1] または [2] に記載の化合物。

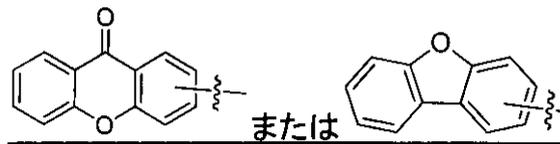
[8]

A は、 C_{5-6} 炭素環式環、5員から6員までの複素環式環、ベンゼン環、ナフタレン環または5員から6員までの複素芳香環である [2] に記載の化合物。

[9]

各 R^2 は、独立に、F、エチニル、プロピニル、 OR^b 、 C_{3-6} カルボシクリル、5員から6員までのヘテロシクリル、フェニル、ナフチル、フェニル- C_{1-2} アルキレン、フリル、ベンゾフリル、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、1,3,5-トリアジニル、チアゾリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、インドリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フェノキシチニル、

【化127】



であり、ここで、エチニル、プロピニル、 C_{3-6} カルボシクリル、5員から6員までのヘテロシクリル、フェニル、ナフチル、フェニル- C_{1-2} アルキレン、フリル、ベンゾフリル、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、1,3,5-トリアジニル、チアゾリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、インドリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フェノキシチニル、

【化128】

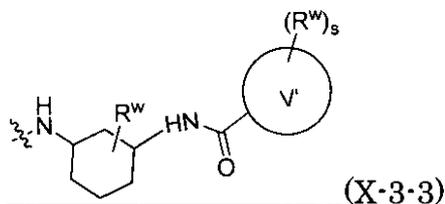
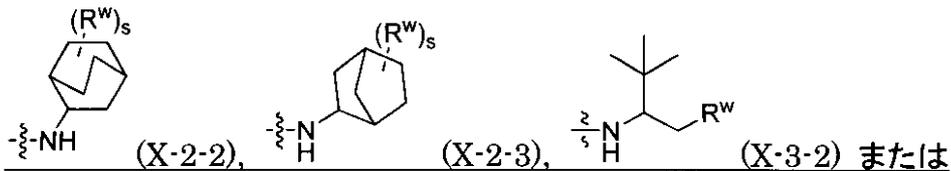


の各々は、独立に、置換であるか、または1つ、2つ、3つ、4つまたは5つの R' で置換されており、無但し、 m が1であるとき、 R^2 はFではない [1] に記載の化合物。

[10]

X は、以下のサブ式の1つを有する [7] に記載の化合物。

【化129】



[11]

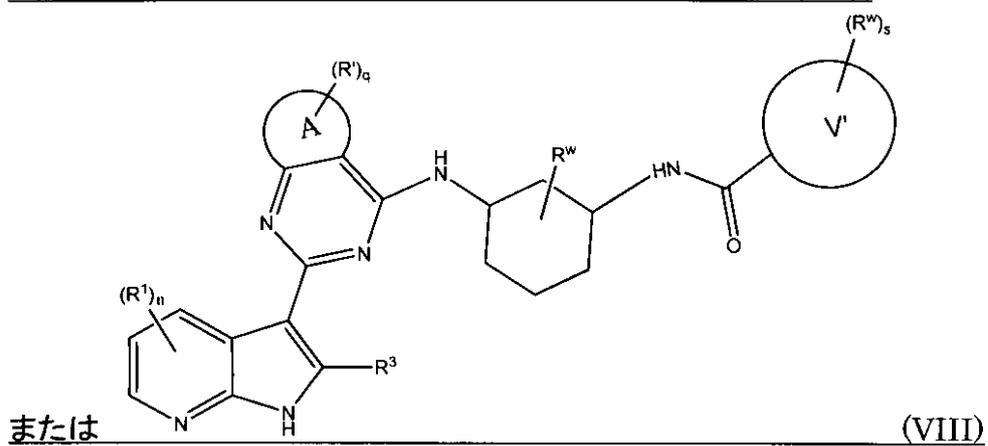
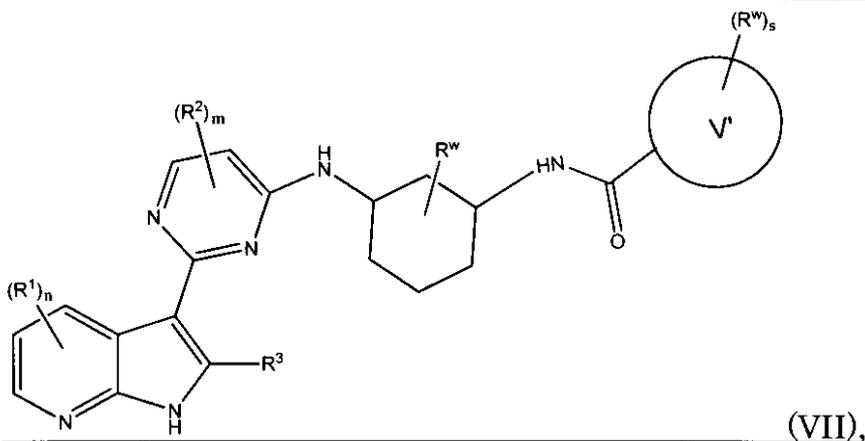
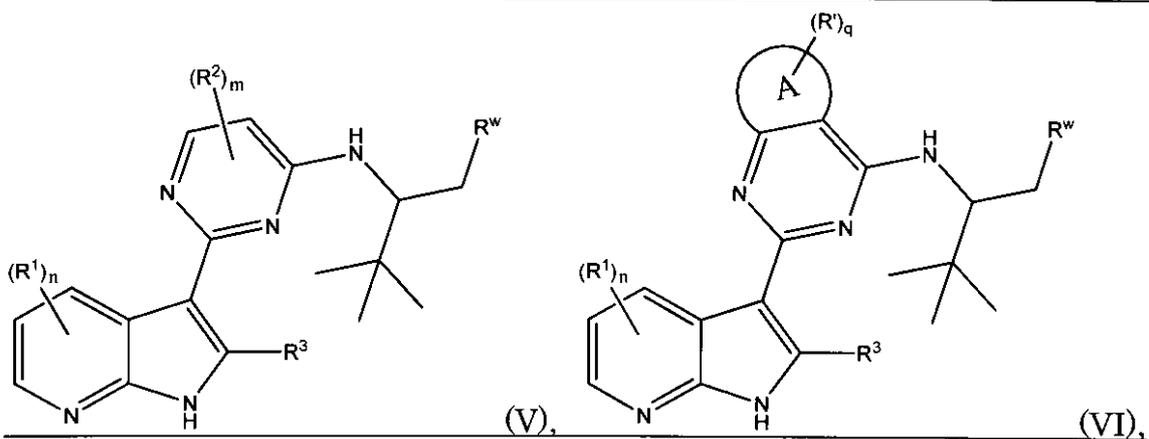
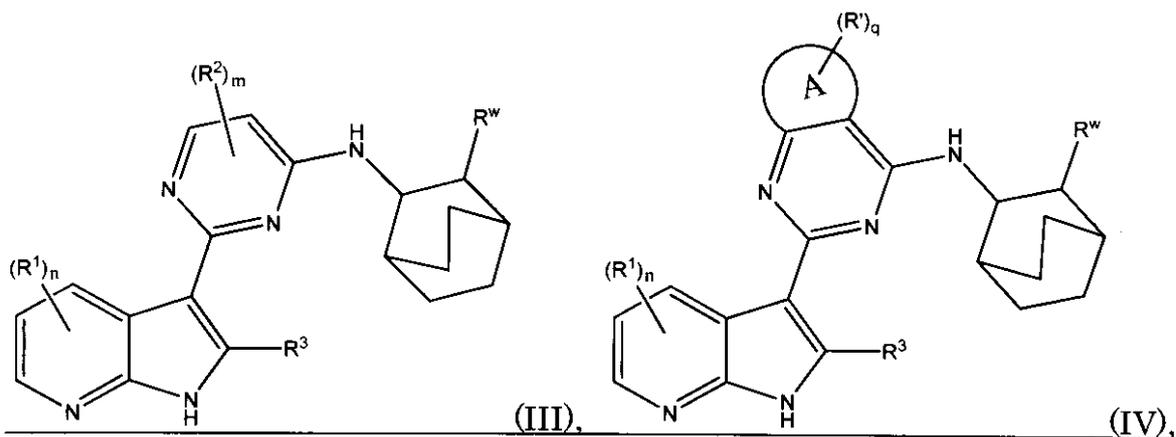
A は、C₅₋₆ 炭素環式環、5員から6員までの複素環式環、ベンゼン、ナフタレン、フラン、ベンゾフラン、ピロール、ピリジン、ピラゾール、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、1,3,5-トリアジン、チアゾール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、インドール、プリン、キノリンまたはイソキノリンである [2] に記載の化合物

°

[1 2]

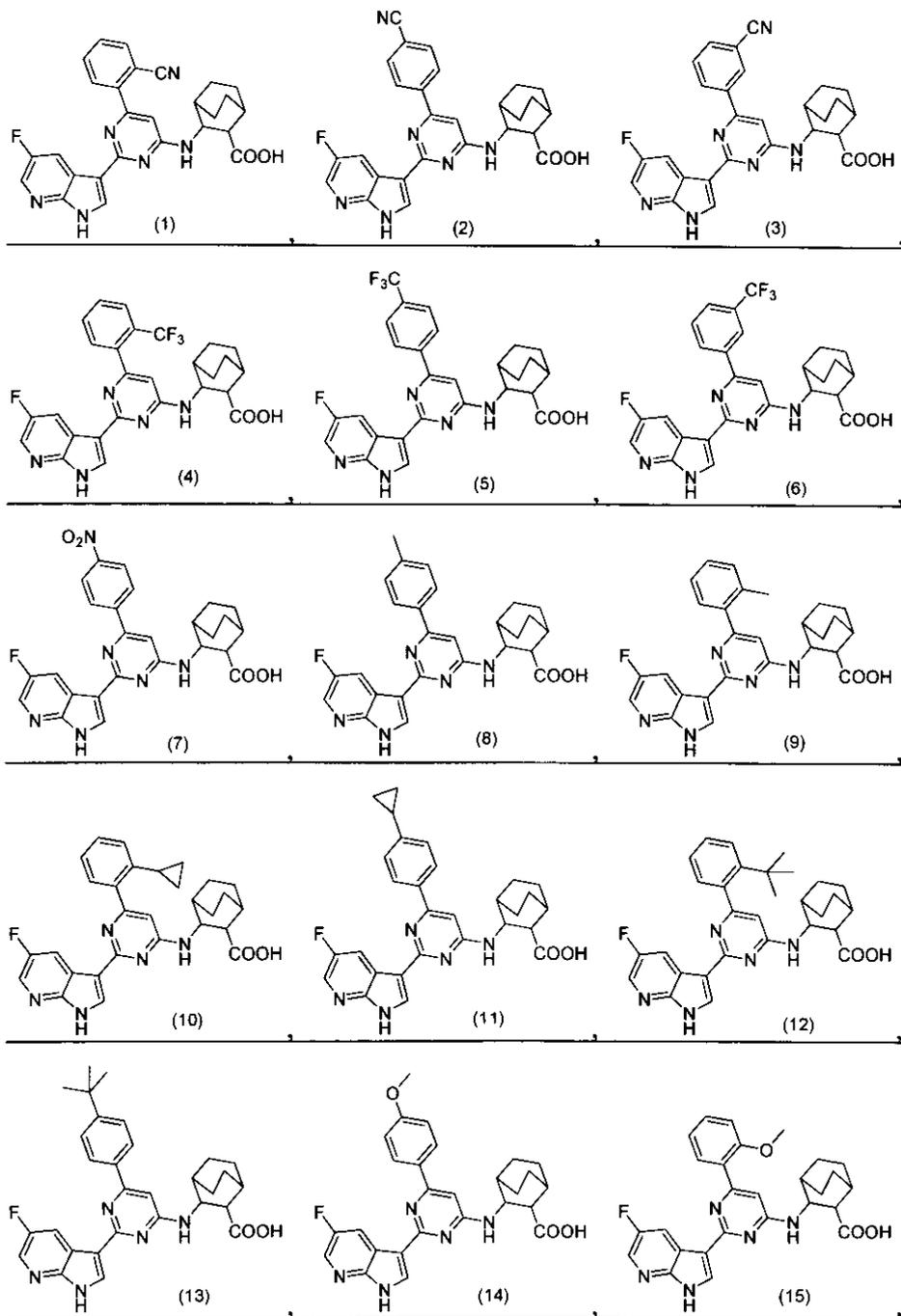
式 (I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I) または (V I I I) を有する [7] に記載の化合物。

【化 1 3 0】



以下の構造のうち1つを有する [1] に記載の化合物、或いはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩またはプロドラッグ

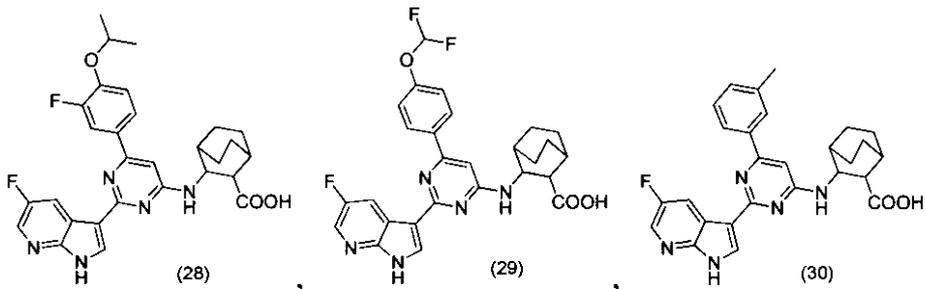
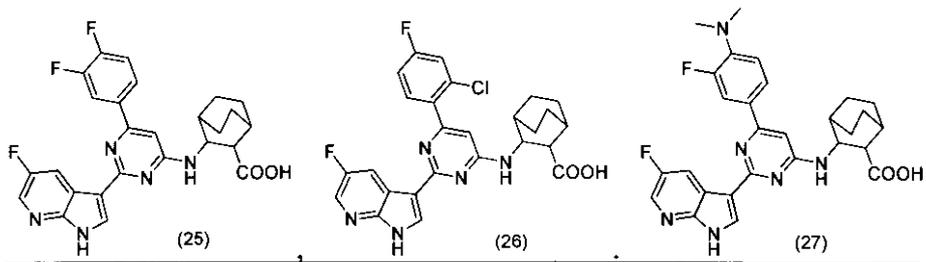
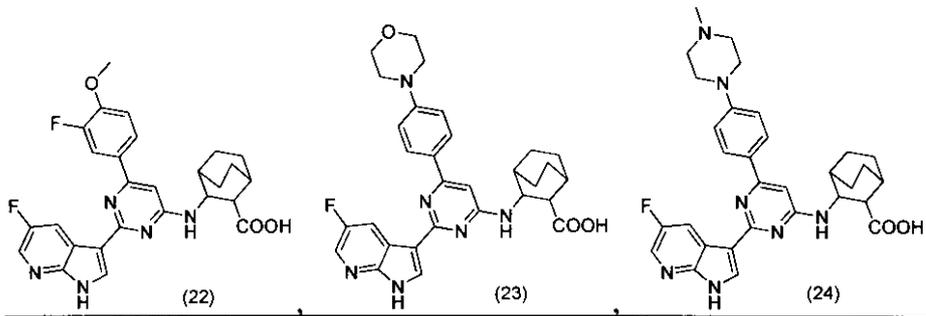
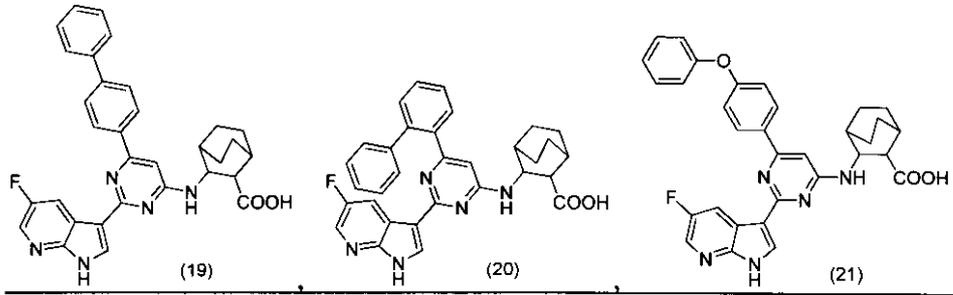
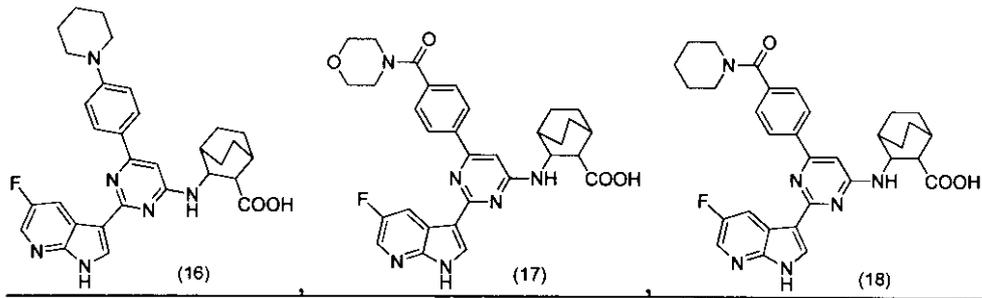
【化 1 3 1 - 1】



(つづく)

【化 1 3 1 - 2】

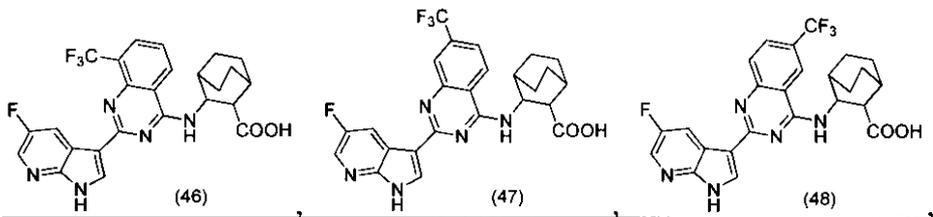
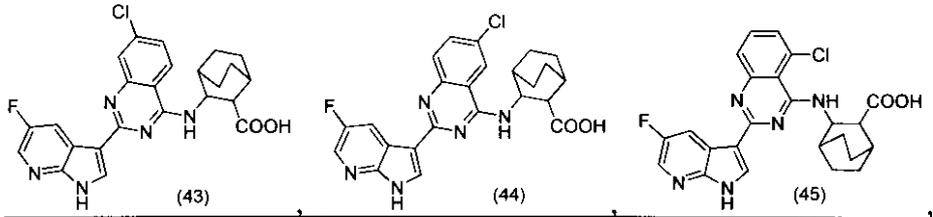
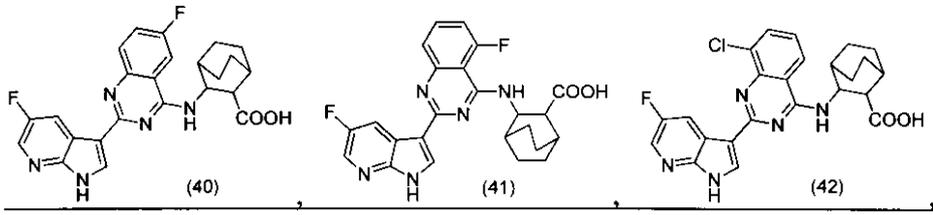
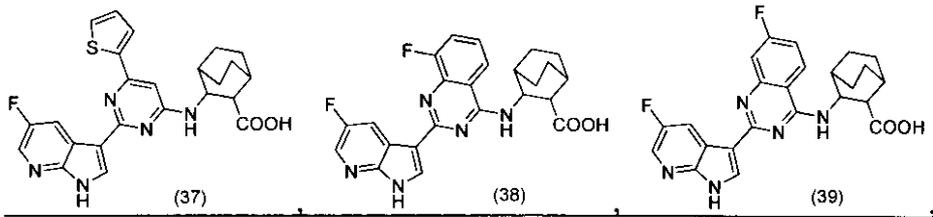
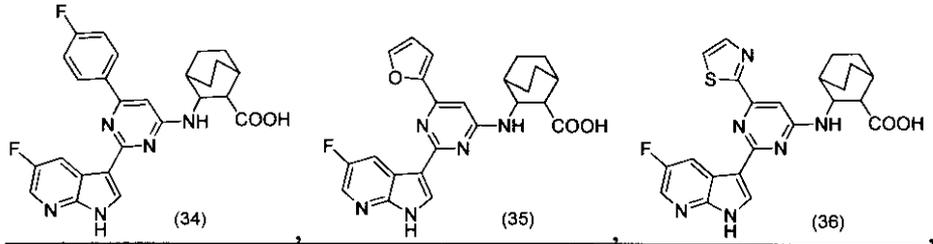
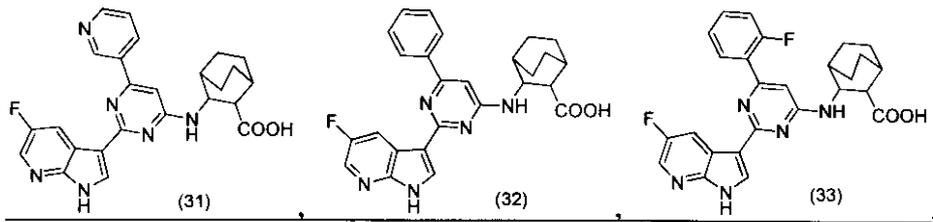
(つづき)



(つづく)

【化 1 3 1 - 3】

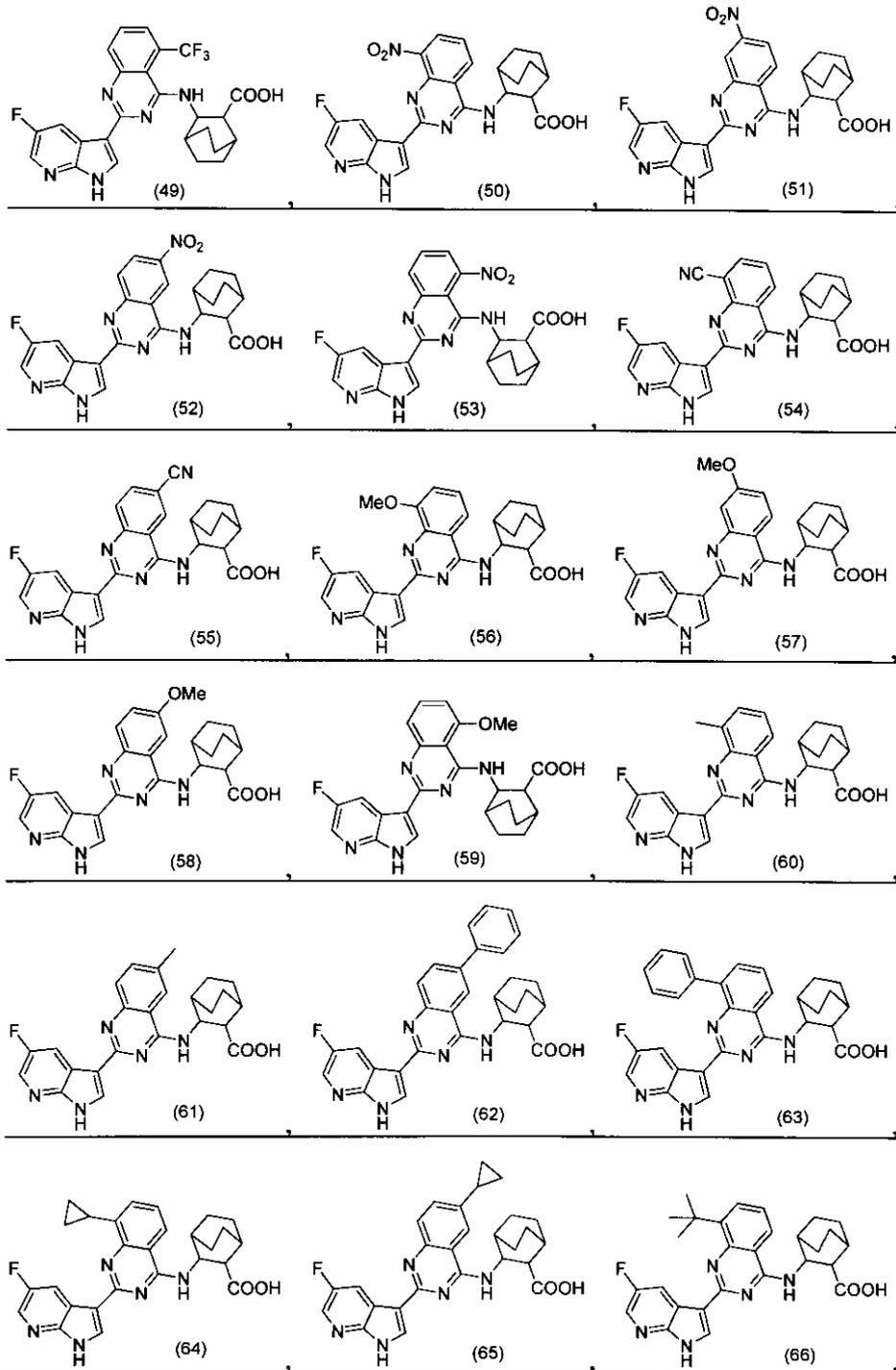
(つづき)



(つづく)

【化 1 3 1 - 4】

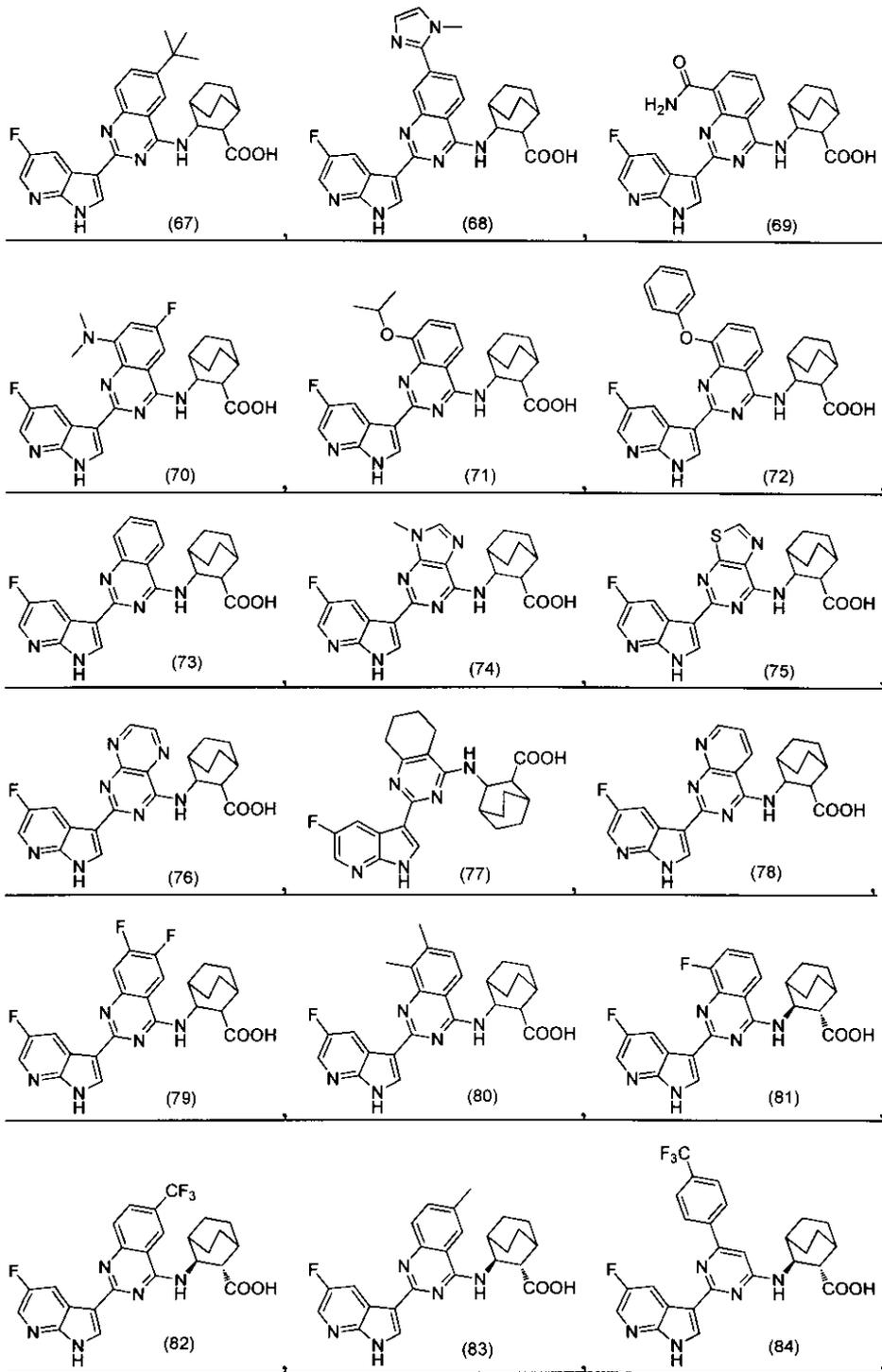
(つづき)



(つづく)

【化 1 3 1 - 5】

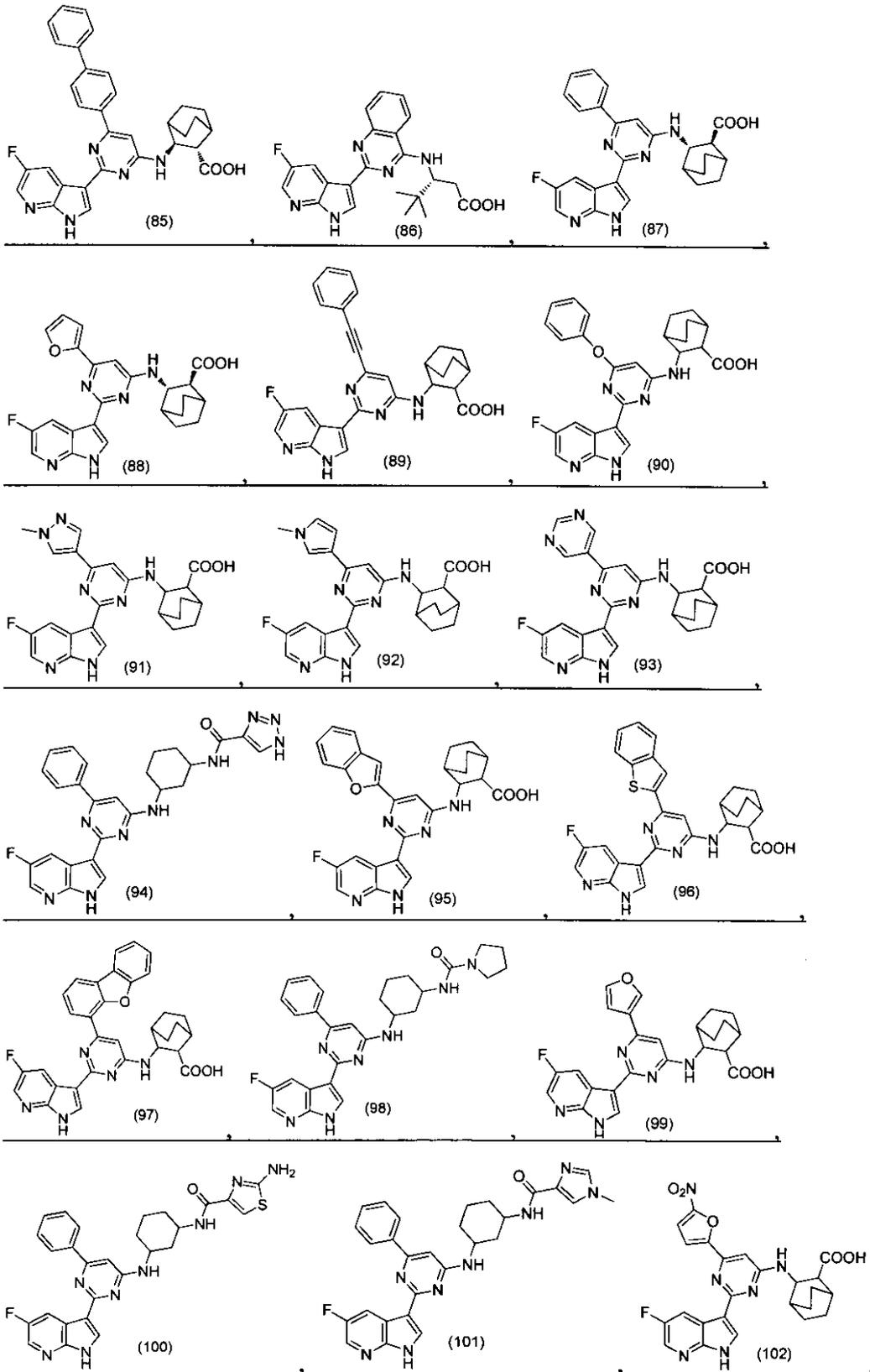
(つづき)



(つづく)

【化 1 3 1 - 6】

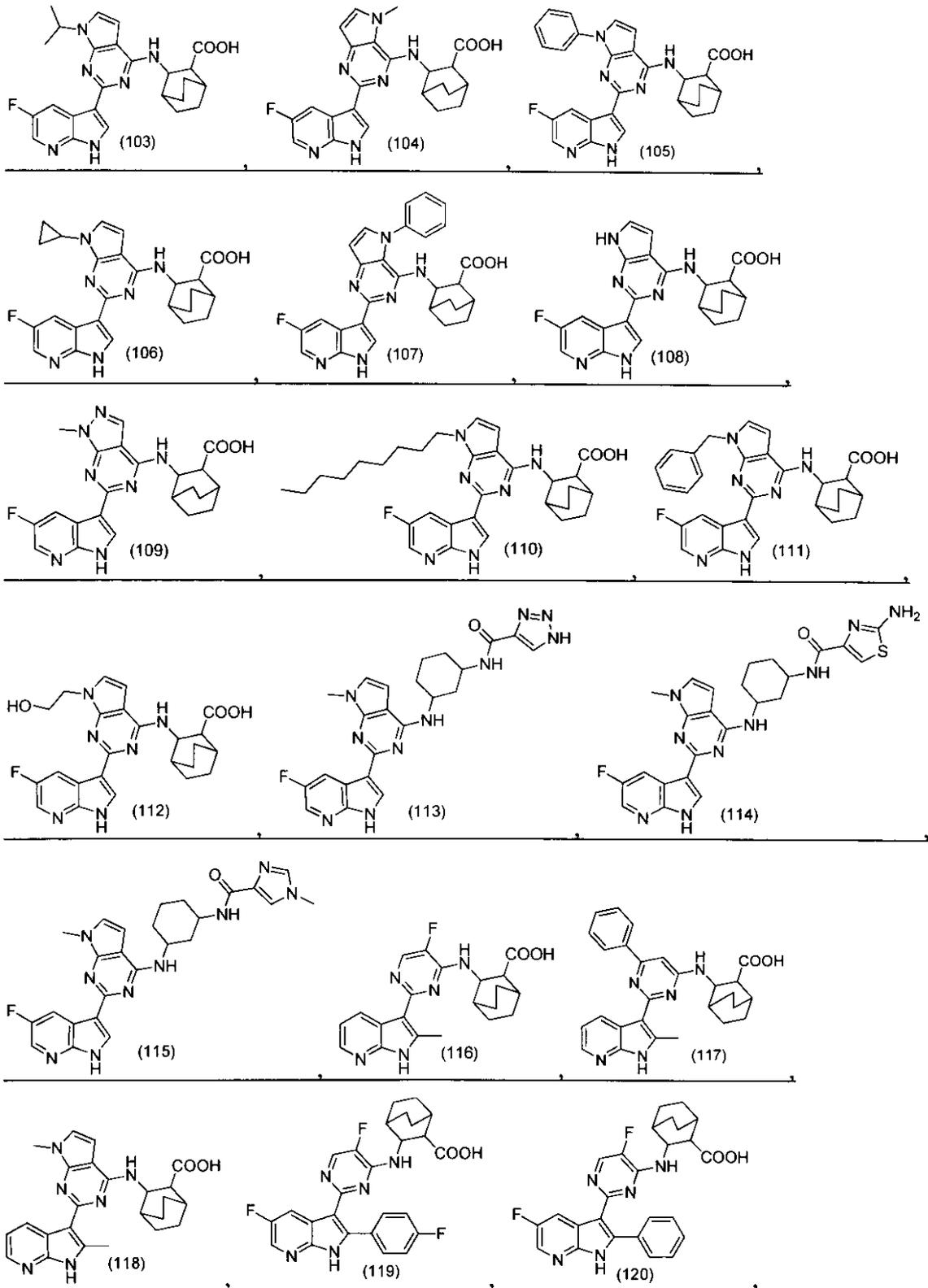
(つづき)



(つづく)

【化 1 3 1 - 7】

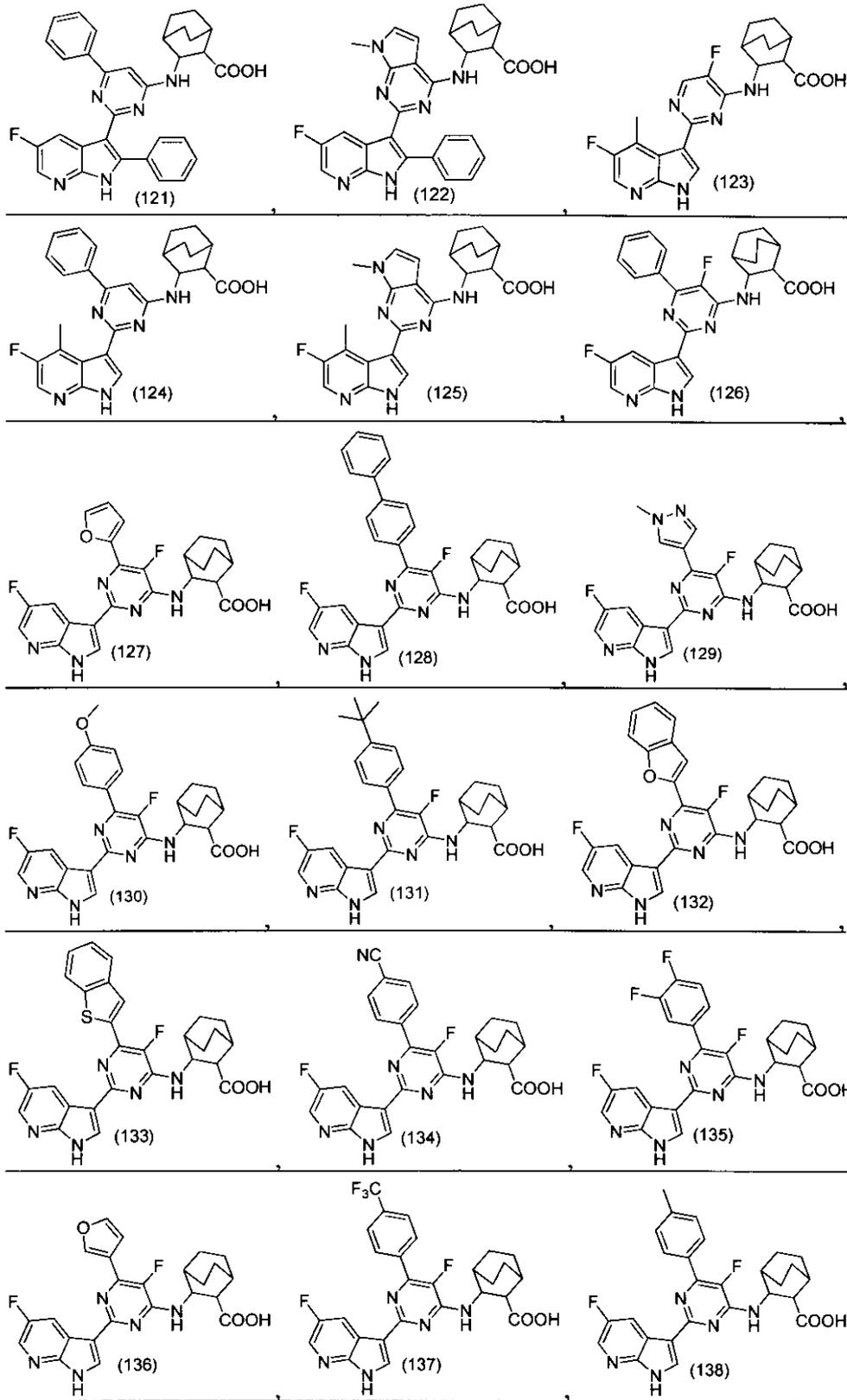
(つづき)



(つづく)

【化 1 3 1 - 8】

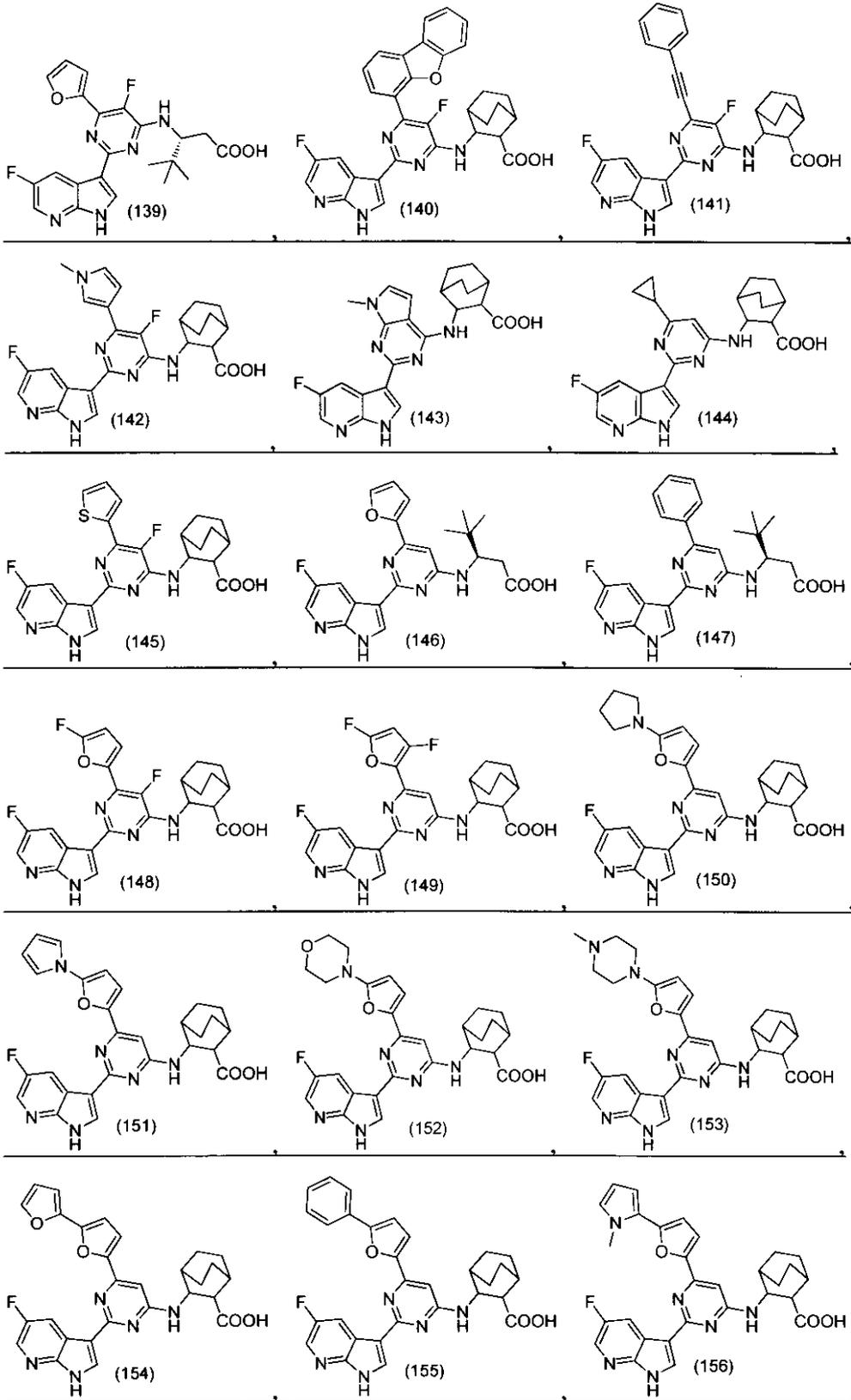
(つづき)



(つづく)

【化 1 3 1 - 9】

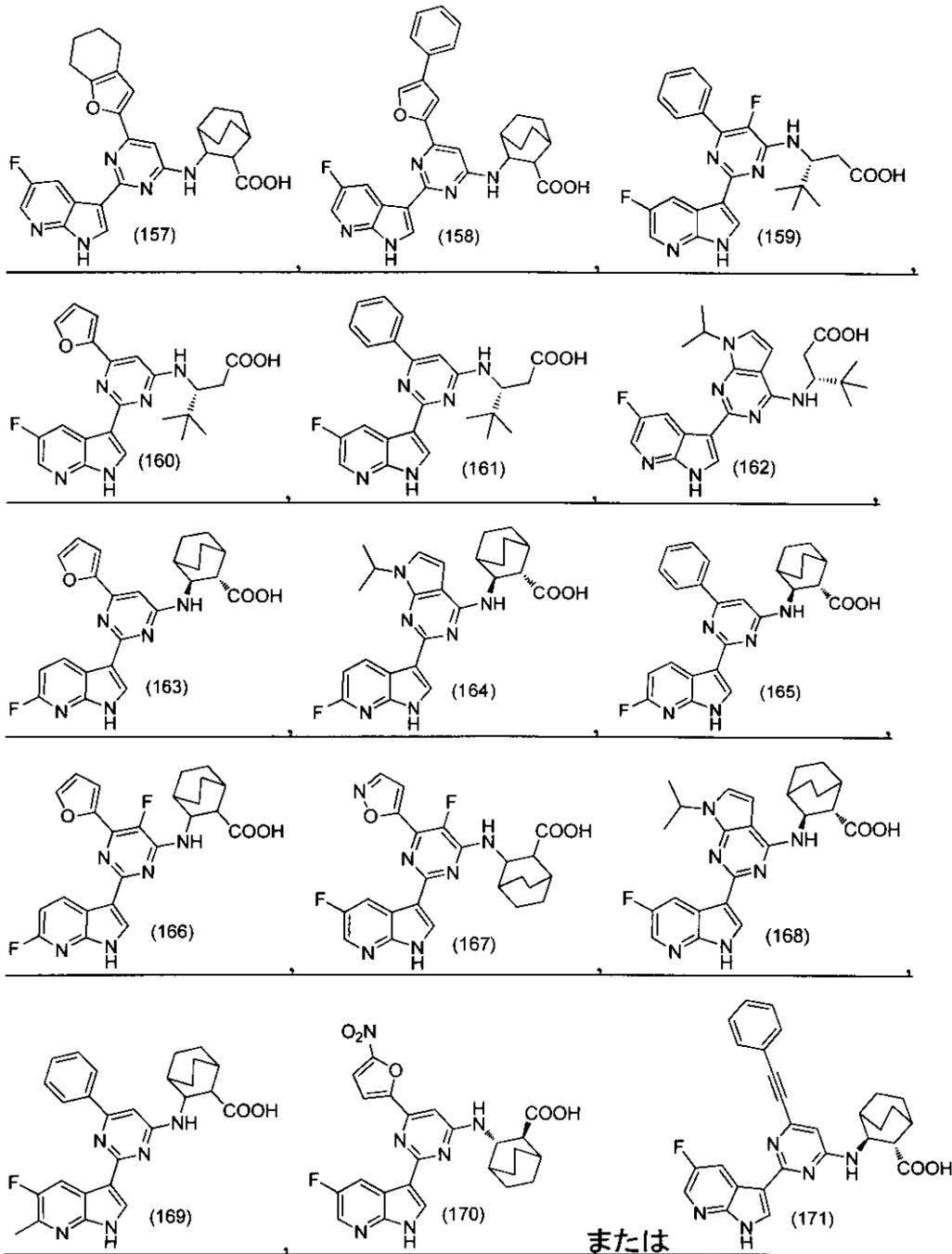
(つづき)



(つづく)

【化131-10】

(つづき)



または

[1 4]

有効量の [1] ~ [1 3] の何れか 1 つに記載の化合物を含む医薬組成物。

[1 5]

薬学的に許容され得る担体、アジュバント、ビヒクルまたはその組み合わせを更に含む [1 4] に記載の医薬組成物。

[1 6]

1 種以上の治療剤を更に含み、前記治療剤は、抗インフルエンザウイルス剤または抗インフルエンザウイルスワクチンである [1 4] または [1 5] に記載の医薬組成物。

[1 7]

前記治療剤は、アマンタジン、リマンタジン、オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビル、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物、ファビピラビル、アルビド

ール、リバビリン、スタキフリン、インガピリン、Fludase、CAS番号1422050-75-6、JNJ-872、AL-794、インフルエンザワクチンまたはその組み合わせである[16]に記載の医薬組成物。

[18]

罹患者におけるウイルス感染に起因する障害または疾患を予防し、処置し、治療し、または軽減するための医薬の製造における[1]～[13]の何れか1つに記載の化合物または[14]～[17]の何れか1つに記載の医薬組成物の使用。

[19]

前記ウイルス感染はインフルエンザウイルス感染である[18]に記載の使用。

[20]

インフルエンザウイルスのRNAポリメラーゼを阻害するための医薬の製造における[1]～[13]の何れか1つに記載の化合物または[14]～[17]の何れか1つに記載の医薬組成物の使用。

[21]

ウイルス感染に起因する障害または疾患を予防し、処置し、治療し、または軽減することにおける使用のための[1]～[13]の何れか1つに記載の化合物または[14]～[17]の何れか1つに記載の医薬組成物。

[22]

前記ウイルス感染はインフルエンザウイルス感染である[21]に記載の化合物または医薬組成物。

[23]

インフルエンザウイルスのRNAポリメラーゼを阻害することにおける使用のための[1]～[13]の何れか1つに記載の化合物または[14]～[17]の何れか1つに記載の医薬組成物。

[24]

[1]～[13]の何れか1つに記載の化合物または[14]～[17]の何れか1つに記載の医薬組成物の治療有効量を罹患者に投与することを含む、罹患者におけるウイルス感染に起因する障害または疾患を予防し、処置し、治療し、または軽減する方法。

[25]

前記ウイルス感染はインフルエンザウイルス感染である[24]に記載の方法。

[26]

[1]～[13]の何れか1つに記載の化合物または[14]～[17]の何れか1つに記載の医薬組成物の治療有効量を罹患者に投与することを含む、罹患者におけるインフルエンザウイルスのRNAポリメラーゼを阻害する方法。