

【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25年9月5日 (2013.9.5)

【公表番号】特表2012-532894(P2012-532894A)

【公表日】平成24年12月20日 (2012.12.20)

【年通号数】公開・登録公報2012-054

【出願番号】特願2012-519850(P2012-519850)

【国際特許分類】

C 0 7 D 309/28 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/351 (2006.01)

C 0 7 D 498/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/424 (2006.01)

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/4192 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 309/28 C S P

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 3

A 6 1 P 31/16

A 6 1 K 31/351

C 0 7 D 498/04 1 0 1

A 6 1 K 31/424

C 0 7 D 405/12

A 6 1 K 31/4192

【手続補正書】

【提出日】平成25年7月16日 (2013.7.16)

【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

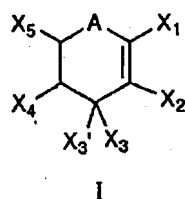
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

A 型インフルエンザウイルスグループ 1 シアリダーゼの選択的阻害剤である、一般式 (I) :

【化 2 6】



の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩、エステルもしくはプロドラッグ。

(式中、

A は、O、S または N R<sub>1</sub> であり ;

(ここで、 $R_1$  は、水素、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアシル、または随意に置換されたスルホニルである)；

$X_1$  は、 $CO_2H$ 、 $P(O)(OH)_2$ 、 $NO_2$ 、 $SO_2H$ 、 $SO_3H$ 、 $-C(O)NHOH$  または テトラゾール であり；

$X_2$  は、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、 $OR_2$ 、 $SR_2$ 、 $NR_2R_2'$  または 置換されている トリアゾール であり、

(ここで、 $R_2$  および  $R_2'$  は、随意に置換されたアシル、随意に置換されたスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、随意に置換されたアルキルまたは随意に置換されたアルケニルから独立して選択され、

または  $R_2'$  は 水素 である)；

$X_3$  および  $X_3'$  は、水素、 $R_3$ 、ハロゲン、 $CN$ 、 $OR_3$ 、 $NR_3R_3'$ 、 $NHC(NR_3)N(R_3)_2$ 、 $N_3$ 、 $SR_3$ 、 $-O-CH_2-C(O)-NR_3R_3'$ 、 $-O-CH_2-C(NH)-NR_3R_3'$ 、 $-O-CH_2-C(S)-NR_3R_3'$  および 随意に置換された トリアゾール から独立して選択され、

または、 $X_3$  および  $X_3'$  は、まとめて  $=O$ 、 $=N-OR_3$  または  $=CH-R_3$  であり、

(ここで、 $R_3$  および  $R_3'$  は、水素、随意に置換されたアシル、随意に置換されたスルホニル、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアルケニル、 $-C(O)R_8$  および  $-S(O)_2R_8$  から独立して選択され、

ここで、 $R_8$  は、随意に置換されたアルキルおよび随意に置換されたアルケニルから選択される)；

$X_4$  は、 $NR_4R_4'$ 、 $OR_4$ 、 $SR_4$ 、 $CH_2C(O)R_4$ 、 $CH_2C(O)OR_4$ 、 $CH_2C(O)NR_4R_4'$ 、 $CHR_4NO_2$ 、 $CHR_4CN$ 、 $CHR_4R_4'$ 、または  $CH_2NHR$  であり、

(ここで、 $R_4$  および  $R_4'$  は、水素、随意に置換されたアシル、随意に置換されたチオアシル、随意に置換されたスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたヘテロアリール、および随意に置換されたヘテロシクリルから独立して選択される)；

$X_5$  は、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアルキニル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、 $-C(O)R_5$ 、 $-CO_2R_5$ 、 $-C(O)NR_5R_5'$ 、 $-P(O)(OR_5)(OR_5')$ 、 $-P(O)(OR_5)(NR_5R_5')$ 、 $-P(O)(NR_5R_5')_2$ 、 $CN$ 、 $OR_6$ 、アジド、 $NHR_6$ 、 $NR_6R_6'$ 、 $SR_6$ 、または 随意に置換された トリアゾール であり、

(ここで、 $R_5$  および  $R_5'$  は、水素、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアリール、またはヘテロアリールから独立して選択される)；および

$R_6$  および  $R_6'$  は、随意に置換されたアシル、随意に置換されたスルホニル、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルから独立して選択される)。

#### 【請求項 2】

A は O である、請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 3】

$X_1$  は、 $CO_2H$  または  $P(O)(OH)_2$ 、またはそのエステルである、請求項 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 4】

$X_1$  は  $CO_2H$  である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

$X_2$  は、アルキル、アラルキル、アルケニル、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアラルキル、または随意に置換されたアルケニルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

$X_2$  は、 $OR_2$ 、 $SR_2$ 、 $NR_2R_2'$  である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

$X_3'$  は水素であり、および  $X_3$  は、 $R_3$ 、 $OR_3$ 、 $NR_3R_3'$ 、 $NHC(NR_3)$ 、 $N(R_3)_2$ 、 $N_3$ 、 $SR_3$ 、および随意に置換されたトリアゾールから選択され、

ここで、 $R_3$  および  $R_3'$  は、アルキル、アルケニル、アルキニル、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアルケニル、 $-C(O)R_8$ 、または  $-S(O)_2R_8$  から独立して選択され、

ここで、 $R_8$  は、随意に置換されたアルキルおよび随意に置換されたアルケニルから選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

$X_4$  は、 $-NR_4R_4'$  であり、 $R_4$  は、随意に置換されたアシルであり、および  $R_4'$  は水素である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

$R_4$  はアシルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

$X_5$  は、 $CH_2YR_7$ 、 $CHYR_7CH_2YR_7$ 、または  $CHYR_7CHYR_7CH_2YR_7$  を示し、

ここで、 $Y$  は、 $O$ 、 $S$ 、または  $NR_7'$  であり、および  $X_5$  基中の一連の  $Y$  部分は、同じもしくは異なり、または

置換基  $YR_7$  は、 $=O$ 、 $=N-OR_7$ 、または  $=CHR_7$  であり、または

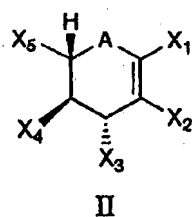
2 個の隣り合う  $YR_7$  基は、一緒になって、 $O$ 、 $S$  および  $N$  から選択される少なくとも 1 個の複素原子を随意に含み、および随意に置換された、とくにエポキシド、アジリジン、5 または 6 員環エーテル基である環構造の一部を形成し、

および、 $R_7$  および  $R_7'$  は、水素、随意に置換されたアシル、随意に置換されたスルホニル、 $-S(O)_2OH$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアルケニル、随意に置換されたアラルキル、および随意に置換されたアルケニルから独立して選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

A 型インフルエンザウイルスグループ 1 シアリダーゼの選択的阻害剤である、一般式 (II) の化合物。

【化 27】



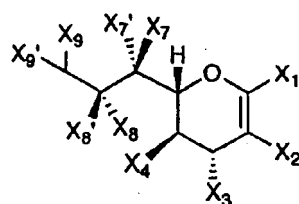
(式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$  および  $X_5$  は、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に定義するとおりである。)

【請求項 12】

A 型インフルエンザウイルスグループ 1 シアリダーゼの選択的阻害剤である、一般式 (

III) の化合物。

【化 28】



III

(式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  および  $X_4$  は、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に定義されておりであり、

$X_7$  および  $X_{7'}$  の 1 つは、水素であり、

$X_8$  および  $X_{8'}$  の 1 つは、水素であり、

$X_9$  および  $X_{9'}$  の 1 つは、水素であり、および

$X_7$ 、 $X_{7'}$ 、 $X_8$ 、 $X_{8'}$ 、 $X_9$ 、および  $X_{9'}$  は、同じかまたは異なり、および H、OR<sub>7</sub>、NR<sub>7</sub>R<sub>7'</sub>、SR<sub>7</sub>、または随意に置換されたトリアゾールから選択され、または

$X_7$  および  $X_{7'}$ 、 $X_8$  および  $X_{8'}$  または  $X_9$  および  $X_{9'}$  は一緒になって、=O または =N - OR<sub>7</sub> を形成する。)

【請求項 13】

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - (プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - (プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - (4, 4 - ジメチルペン - 2' - エニル) - D - グリセロ - O - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - (4, 4 - ジメチルペン - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - (3' - シクロヘキシル - プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - (3' - シクロヘキシル - プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - (3' - フェニル - プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - (3' - フェニル - プロブ - 2' - エニル) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - [3' - (p - トリル) - プロブ - 2' - エニル] - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート (8d, R = 4 - CH<sub>3</sub>Ph)、

5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - [3' - (p - トリル) - プロブ - 2' - エニル] - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - [3' - (4 - tert - ブトキシフェニル) - プロ

ブ - 2' - エニル] - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、  
 5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - [ 3' - ( 4 - tert - ブトキシフェニル ) - プロブ - 2' - エニル ] - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - ( 3' - ナフチル - プロブ - 2' - エニル ) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - ( 3' - ナフチル - プロブ - 2' - エニル ) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - [ 4' - ( 3, 4 - ジメトキシフェニル ) - ブタ - 2' - エニル ] - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - [ 4' - ( 3, 4 - ジメトキシフェニル ) - ブタ - 2' - エニル ] - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 3 - C - ( 3' - アセトキシプロピル ) - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 3 - C - ( 3' - ヒドロキシプロピル ) - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - プロピル - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - プロピル - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - プロペニル - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

メチル 5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - ( プロブ - 2' - エニル ) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

メチル 5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 8, 9 - O - イソプロピリデン - 3 - C - ( プロブ - 2' - エニル ) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

メチル 5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 4 - O - エチル - 8, 9 - O - イソプロピリデン - 3 - C - ( プロブ - 2' - エニル ) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

メチル 5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 4 - O - エチル - 8, 9 - O - イソプロピリデン - 3 - C - ( プロブ - 2' - エニル ) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 4 - O - エチル - 3 - C - ( プロブ - 2' - エニル ) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノン酸、

2 - メチル - ( メチル 7, 8, 9 - トリ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - C - ( プロブ - 2' - エニル ) - D - グリセロ - D - タロ - ノン - 2 - エノナート ) - [ 4, 5 - d ] - 2 - オキサゾリン、

メチル 5 - アセトアミド - 7, 8, 9 - トリ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 4 - アジド - 3 - C - ( プロブ - 2' - エニル ) - 3, 4, 5 - トリデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

メチル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 9 - テトラ - O - アセチル - 2, 6 - アンヒドロ - 3, 5 - ジデオキシ - 3 - O - エチル - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

5 - アセトアミド - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - O - エチル - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノ酸、

メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - O - ( 2 ' - アジドエチル ) - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、および

メチル 5 - アセトアミド - 4 , 7 , 8 , 9 - テトラ - O - アセチル - 2 , 6 - アンヒドロ - 3 , 5 - ジデオキシ - 3 - O - [ 2 ' - ( 4 ' ' - イソブチル - [ 1 ' ' , 2 ' ' , 3 ' ' ] トリアゾール - 1 ' ' - イル ) エチル ] - D - グリセロ - D - ガラクト - ノン - 2 - エノナート、

からなる群から選択される化合物。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載のいずれか 1 つまたは複数の化合物の多価提示である化合物であって、リンカーを介して多価テンプレートに結合されている前記化合物を複数含む化合物。

【請求項 15】

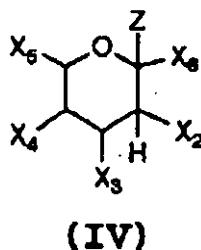
請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物と、医薬的に許容しうる担体と、を含む医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の一般式 ( I ) の化合物を調製する方法であって、

1 ) 一般式 ( I V )

【化 29】



( 式中、

$X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$  および  $X_5$  は、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項で定義したとおりであり、

および保護基で保護されてもよく、

$X_6$  は、 $X_1$  または変性されて  $X_1$  を形成しうる官能基であり、ここで、 $X_6$  は、 $CH_2O$ 、 $CN$ 、 $CH_2OR'$ 、チアゾールから選択することができ(ただしこれらに限定されない)、および

Z は、活性化され - 脱離を可能にすることができる基である)を提供するステップと

2 ) 一般式 ( I V ) の化合物から H - Z を脱離するステップと、

3 )  $X_6$  が  $X_1$  以外の場合、 $X_6$  を  $X_1$  に変換するステップと、

4 )  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$  および / または  $X_5$  を随意に官能化するステップと、

5 )  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$  および / または  $X_5$  を随意に脱保護するステップと、

を含む方法。

【請求項 17】

Z はハライドであり、および塩基性条件下で脱離が行われ、または

Z はハライドであり、および重金属試薬の存在下で脱離が行われ、または

Z はアシルオキシであり、およびルイス酸性条件下で脱離が行われ、または

Z はアルコキシであり、およびアセトリシス条件化で脱離が行われ、または

Zは亜リン酸塩であり、およびルイス酸性条件下で脱離が行われる、請求項16に記載の方法。

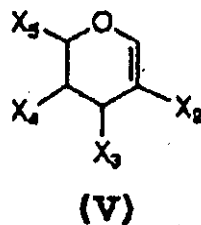
【請求項18】

請求項1～10のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物を調製する方法であって、

、

1) 一般式(V)：

【化30】



(式中、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>およびX<sub>5</sub>は、定義したとおりであり、保護基で保護されてもよい)の化合物を提供するステップと、

2) 直接C-1リチウム化、次いで前記リチウム化された化合物をEX<sub>1</sub>(式中、Eは求電子剤であり、およびX<sub>1</sub>は、保護基で保護されていてもよい)と反応させることによって、X<sub>1</sub>を一般式(V)の化合物に導入するステップと、

3) X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>および/またはX<sub>5</sub>を随意に官能化するステップと、

4) X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>および/またはX<sub>5</sub>を随意に脱保護するステップと、を含む方法。