

【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18年4月13日(2006.4.13)

【公表番号】特表2006-504621(P2006-504621A)

【公表日】平成18年2月9日(2006.2.9)

【年通号数】公開・登録公報2006-006

【出願番号】特願2003-576443(P2003-576443)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 307/79 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/34 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/343 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4025 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/404 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/407 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4709 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/513 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/536 (2006.01)**  
**A 6 1 K 45/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 31/12 (2006.01)**  
**A 6 1 P 31/18 (2006.01)**  
**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**  
**C 0 7 C 311/29 (2006.01)**  
**C 0 7 C 311/49 (2006.01)**  
**C 0 7 D 405/12 (2006.01)**  
**C 0 7 D 405/14 (2006.01)**  
**C 0 7 D 409/14 (2006.01)**  
**C 0 7 D 491/20 (2006.01)**  
**C 0 7 D 493/04 (2006.01)**  
**C 0 7 D 493/10 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 D 307/79  
A 6 1 K 31/34  
A 6 1 K 31/343  
A 6 1 K 31/4025  
A 6 1 K 31/404  
A 6 1 K 31/407  
A 6 1 K 31/4709  
A 6 1 K 31/513  
A 6 1 K 31/536  
A 6 1 K 45/00  
A 6 1 P 31/12  
A 6 1 P 31/18  
A 6 1 P 43/00 1 1 1  
A 6 1 P 43/00 1 2 3  
C 0 7 C 311/29  
C 0 7 C 311/49  
C 0 7 D 405/12  
C 0 7 D 405/14  
C 0 7 D 409/14

C 0 7 D 491/20      C S P  
 C 0 7 D 493/04      1 0 1 Z  
 C 0 7 D 493/04      1 0 6 A  
 C 0 7 D 493/10      C

## 【手続補正書】

【提出日】平成18年2月21日(2006.2.21)

## 【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

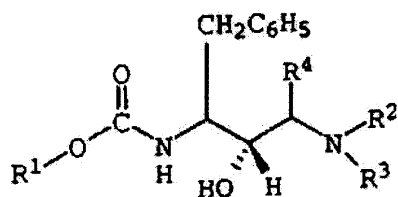
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記構造式

【化1】

(ここでR<sup>1</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、C<sub>1-3</sub>アルキレンヘテロアリール、

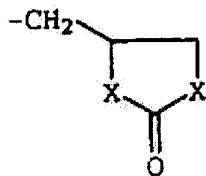
【化2】



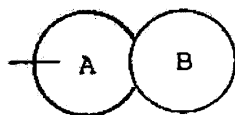
【化3】



【化4】

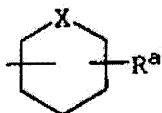


【化5】



及び

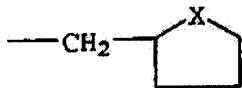
【化6】



からなる群より選択され；

$R^2$  は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{1-3}$ アルキレン $N(R^e)_2$ 、ヘテロシクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHBoc$ 、 $C_{1-3}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、任意にオキソ(=O)で置換される

【化7】

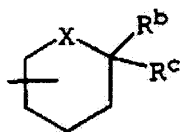


任意にオキソで置換される

【化8】

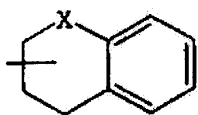


【化9】

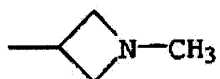


任意にオキソで置換される

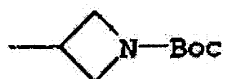
【化10】



【化11】

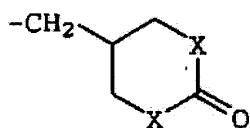


【化12】



及び

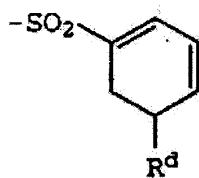
【化13】



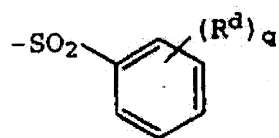
からなる群より選択され；

R<sup>3</sup> は、

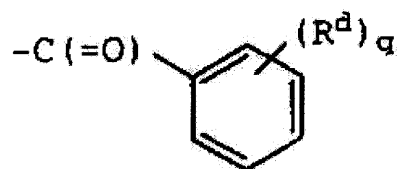
【化14】



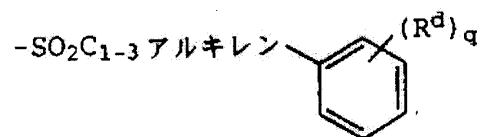
【化15】



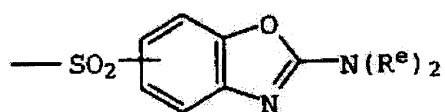
【化 1 6】



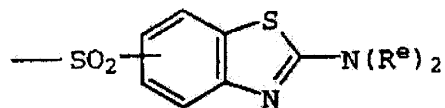
【化 1 7】



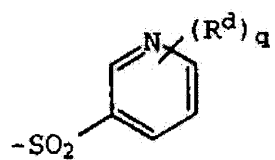
【化 1 8】



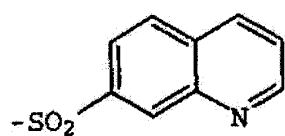
【化 1 9】



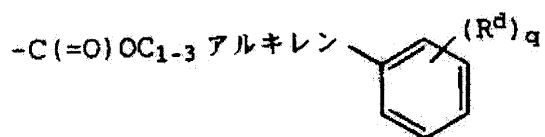
【化 2 0】



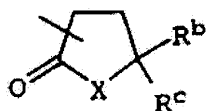
【化 2 1】



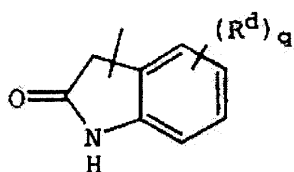
【化 2 2】



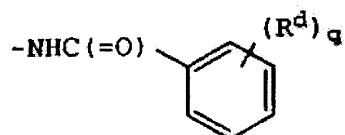
【化 2 3】



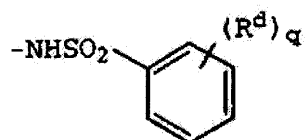
【化 2 4】



【化 2 5】

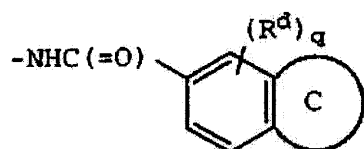


【化 2 6】



及び

【化 2 7】



からなる群より選択されるか、あるいは R<sup>2</sup> と R<sup>3</sup> は、任意に置換される単環式若しくは二環式脂肪環状系、又は酸素、窒素及び硫黄から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 12 ~ 20 個の原子を含み任意に置換される大環状系のいずれかを形成するために共に取り込まれ；

R<sup>4</sup> は、水素、及び任意にC(=O)アリール又はC<sub>1-3</sub>アルキレンアリールで置換されるC<sub>1-3</sub>アルキレンヘテロシクロアルキルからなる群より選択され；

X は、O、NR<sup>e</sup>、S、SO及びSO<sub>2</sub>からなる群より選択され；

A及びBは、独立して5、6又は7員脂肪環であり、少なくとも1つの環が1個又は2個のX成分を含み；

Cは、1～3個のX成分を含み、任意にオキソで置換される5又は6員脂肪環であり、

R<sup>a</sup> は、1個又は2個のX成分を含む5又は6員脂肪環であり；

R<sup>b</sup>及びR<sup>c</sup>は、独立して、水素、OH、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルキレンOH、及びC<sub>1-3</sub>アルキレンN(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>からなる群より選択され、又は、R<sup>b</sup>及びR<sup>c</sup>は、任意に1個又は2個のX成分を含む5、6又は7員脂肪環を形成するために共に取り込まれ；

R<sup>d</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>1-3</sub>アルキレンC<sub>3-8</sub>ヘテロシクロアルキル、OR<sup>e</sup>、C<sub>1-3</sub>アルキレンOR<sup>e</sup>、N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>、SR<sup>e</sup>、ハロ、ニトロ、CHO、シアノ、NC、C(=O)R<sup>e</sup>、OC(=O)R<sup>e</sup>、C(=O)OR<sup>e</sup>、C(=O)N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>、CH=NOH、CH=CHCH<sub>2</sub>OH、N(R<sup>e</sup>)COR<sup>e</sup>、及びC<sub>1-3</sub>アルキレンN(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>からなる群より選択され、又は、2つのR<sup>d</sup>は、任意に1個又は2個のX成分を含む5、6又は7員脂肪環を形成するために共に取り込まれ；

R<sup>e</sup>は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、THP、Ts、Boc、及びC<sub>3-8</sub>ヘテロシクロアルキルからなる群より選択され；

qは、0～3である；)を有する化合物、及びその薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物又はプロドラッグ。

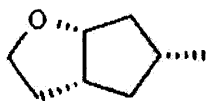
【請求項2】

R<sup>1</sup>が、

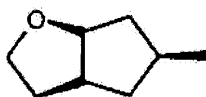
【化28】



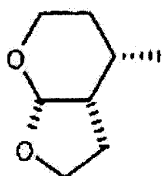
【化29】



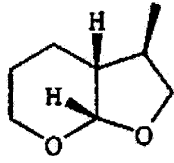
【化30】



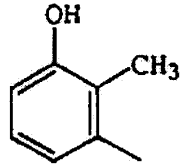
【化31】



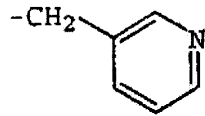
【化 3 2】



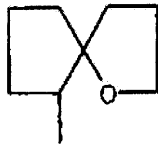
【化 3 3】



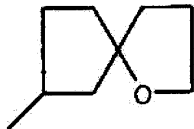
【化 3 4】



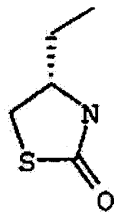
【化 3 5】



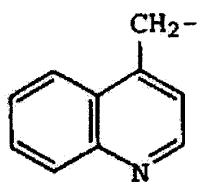
【化 3 6】



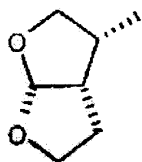
【化 3 7】



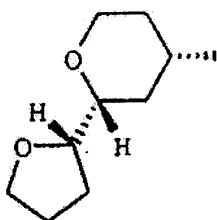
【化 3 8】



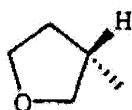
【化 3 9】



【化 4 0】

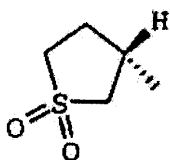


【化 4 1】



及び

【化 4 2】



からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物。

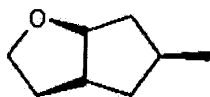
【請求項 3】

R<sup>1</sup> が、

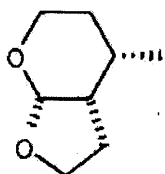
【化 4 3】



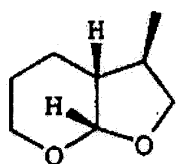
【化 4 4】



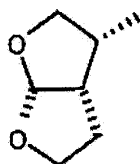
【化 4 5】



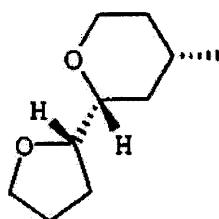
【化 4 6】



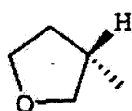
【化 4 7】



【化 4 8】

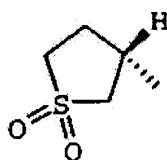


【化 4 9】



及び

【化 5 0】



からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

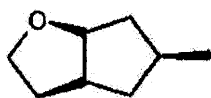
R<sup>1</sup> が、

【化 5 1】



又は

【化 5 2】

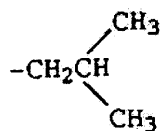


である請求項 1 に記載の化合物。

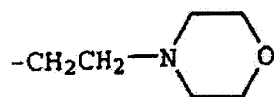
【請求項 5】

R<sup>2</sup> が、-NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>Boc、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH=CH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH=CH<sub>2</sub>、

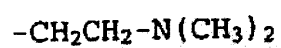
【化 5 3】



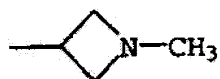
【化 5 4】



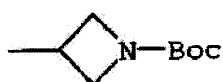
【化 5 5】



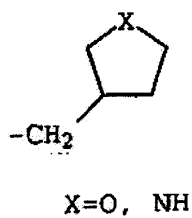
【化 5 6】



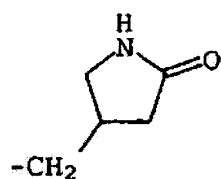
【化 5 7】



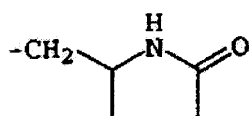
【化 5 8】



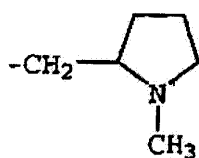
【化 5 9】



【化 6 0】



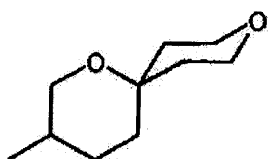
【化 6 1】



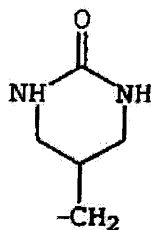
【化 6 2】



【化 6 3】

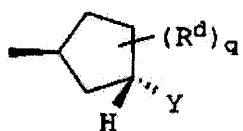


【化 6 4】



及び

【化 6 5】



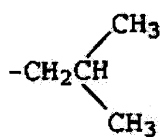
Y=OH, NHMe

からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物。

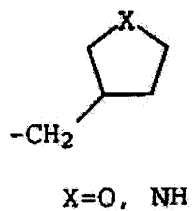
【請求項 6】

R<sup>2</sup> が、-NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>Boc、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH=CH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH=CH<sub>2</sub>、

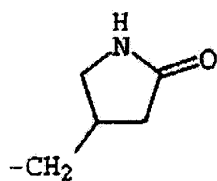
【化 6 6】



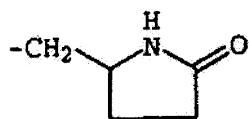
【化 6 7】



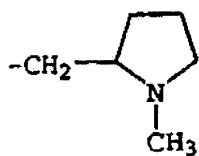
【化 6 8】



【化 6 9】



【化 7 0】

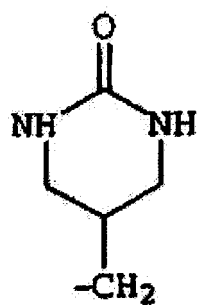


【化 7 1】



及び

【化 7 2】

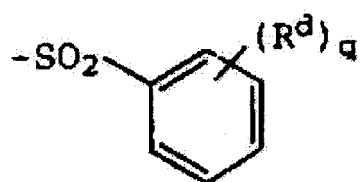


からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物。

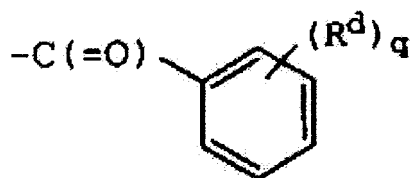
【請求項 7】

R<sup>3</sup> が、

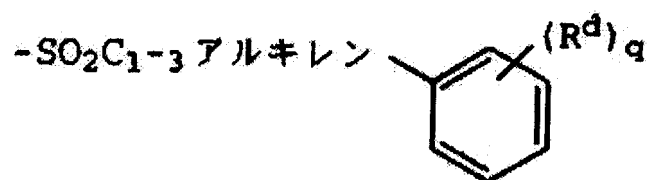
【化 7 3】



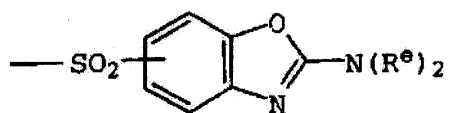
【化 7 4】



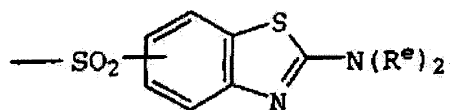
【化 7 5】



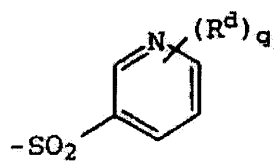
【化76】



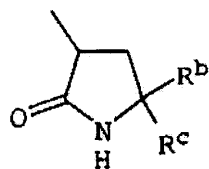
【化77】



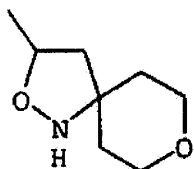
【化78】



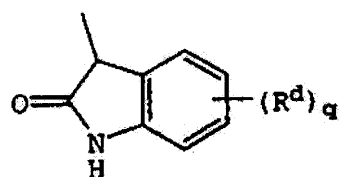
【化79】



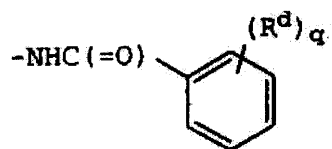
【化80】



【化81】

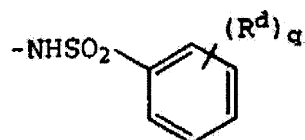


【化 8 2】



及び

【化 8 3】

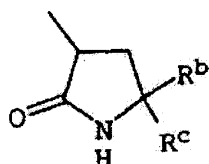


からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物。

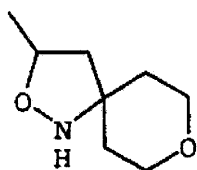
【請求項 8】

R<sup>3</sup> が、

【化 8 4】

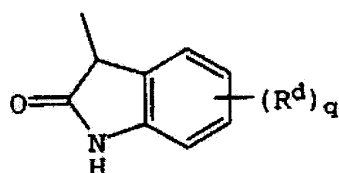


【化 8 5】



及び

【化 8 6】

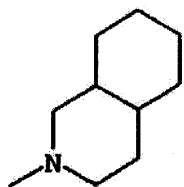


からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> が、それらが結合する窒素原子と共に、任意に C(=O)NHC<sub>1-6</sub> アルキルで置換される

## 【化 8 7】



又は、任意にSO<sub>2</sub>、酸素原子若しくはその両方を含み、任意に1又はそれ以上のフェニル、ベンジル、オキソ(=O)及びOR<sup>d</sup>で置換される、14~20個の炭素原子を含む大環状系を形成するために取り込まれる請求項1に記載の化合物。

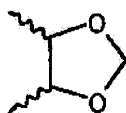
## 【請求項10】

R<sup>d</sup>が水素である請求項1に記載の化合物。

## 【請求項11】

R<sup>d</sup>が、独立して、CH<sub>2</sub>OH、NH<sub>2</sub>、OH、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CHO、Cl、F、ニトロ、OTH P、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、CH=N-OH、及びCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>からなる群より選択されるか、又は、2つのR<sup>d</sup>基が、それらが結合する炭素原子と共に

## 【化 8 8】



を形成するために取り込まれる請求項4に記載の化合物。

## 【請求項12】

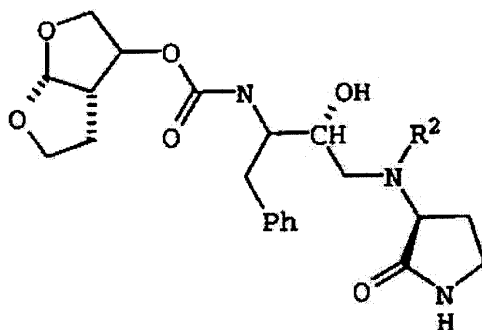
HIV-1プロテアーゼに対して500nM以下のIC<sub>50</sub>値を有する請求項1に記載の化合物。

## 【請求項13】

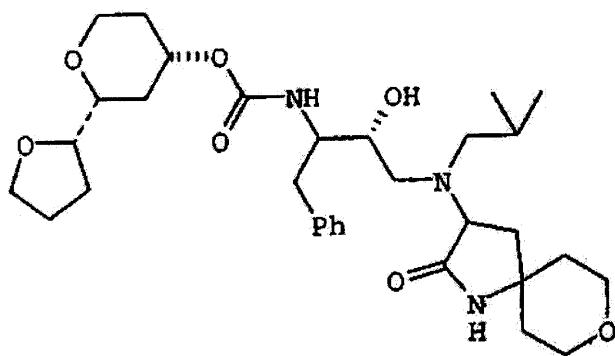
HIVプロテアーゼに対して20nM以下のIC<sub>50</sub>値を有する請求項1に記載の化合物。

## 【請求項14】

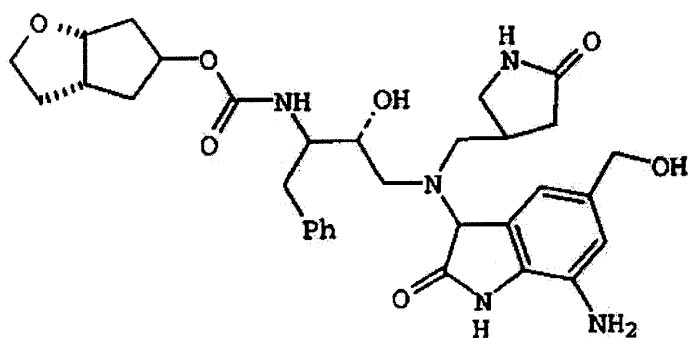
## 【化 8 9】



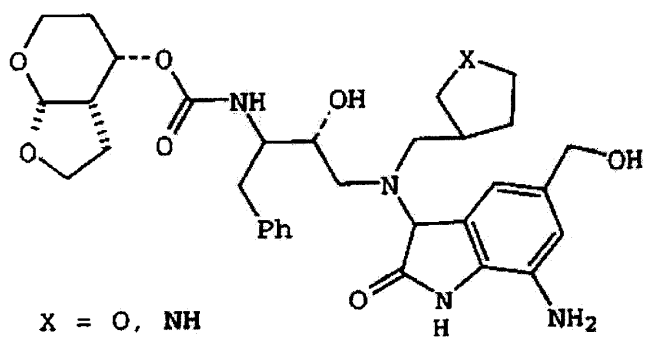
【化90】



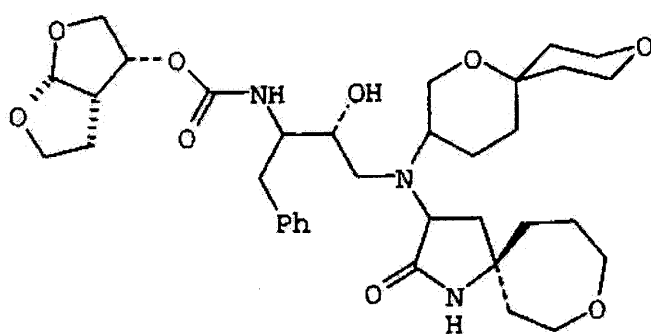
【化91】



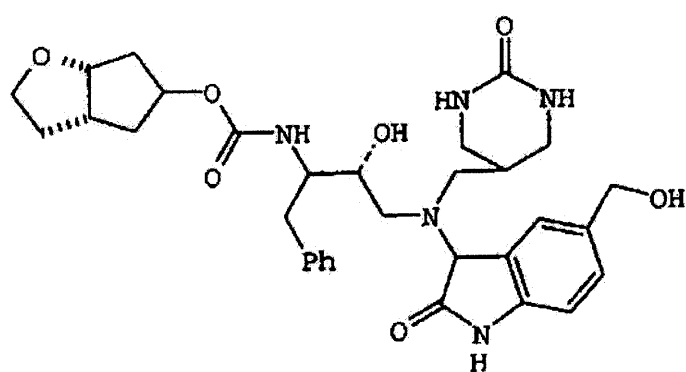
【化92】



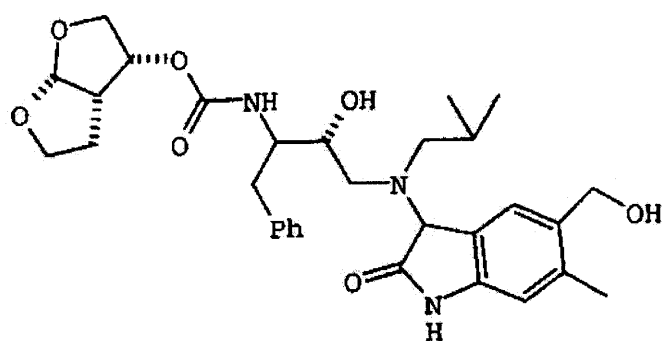
【化 9 3】



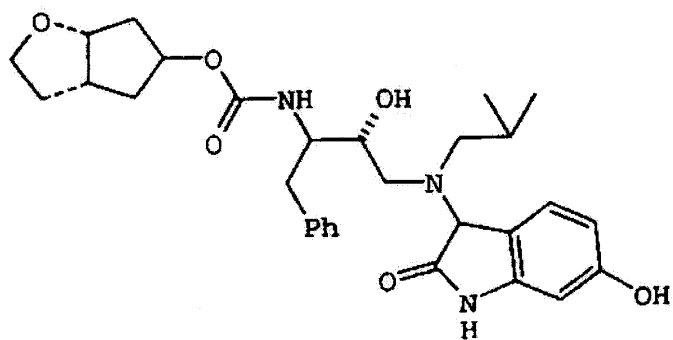
【化 9 4】



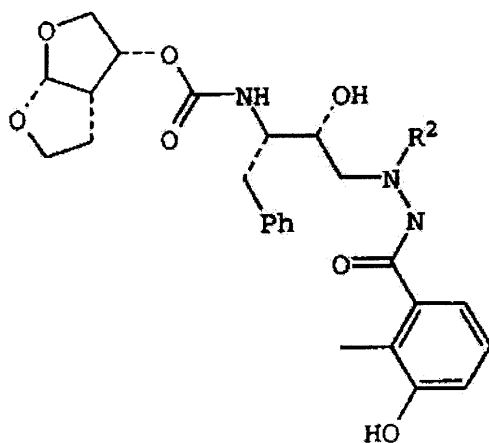
【化 9 5】



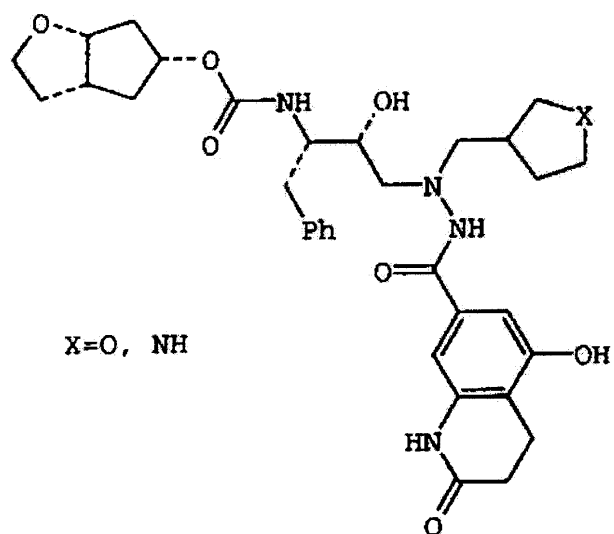
【化 9 6】



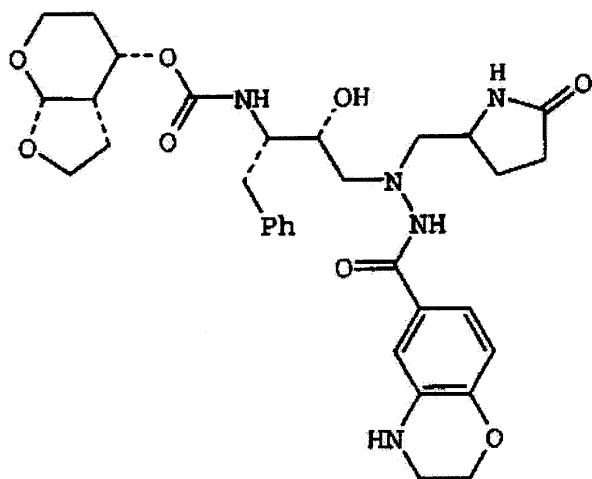
【化 9 7】



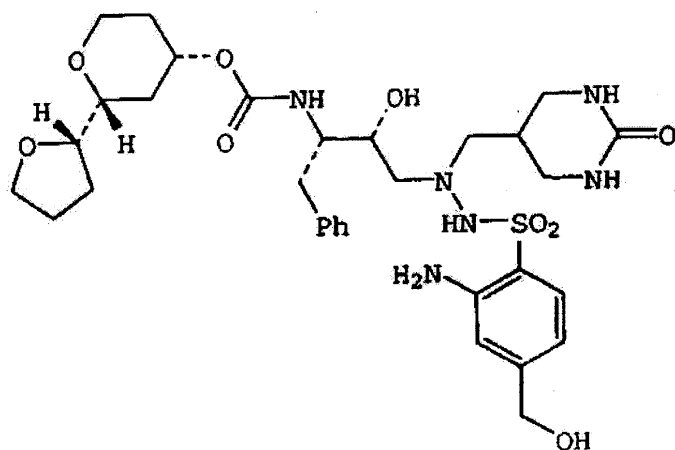
【化 9 8】



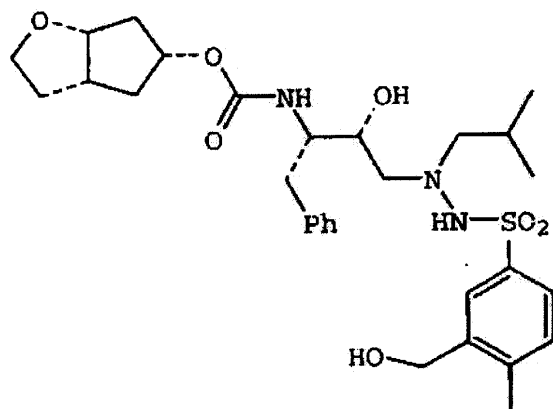
【化 9 9】



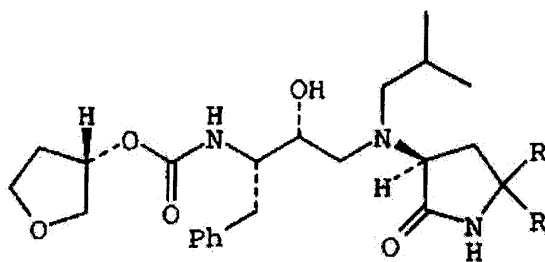
【化 1 0 0】



【化 1 0 1】

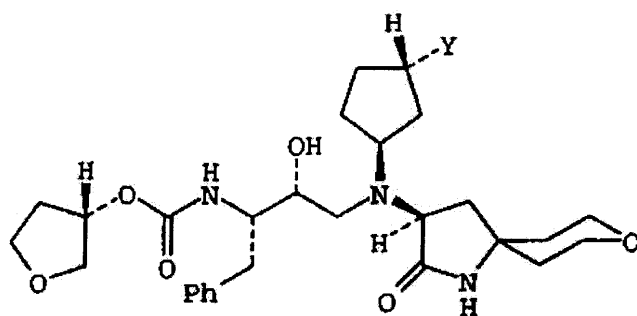


## 【化102】



R = メチル又はエチル

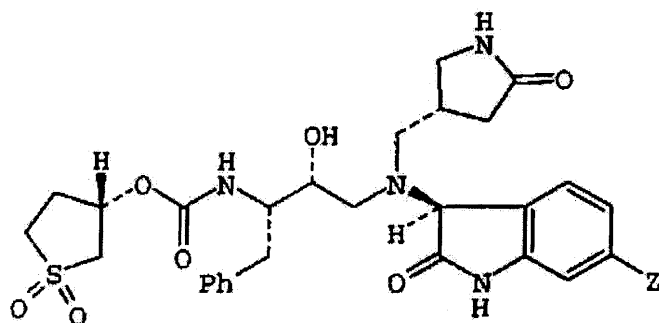
## 【化103】



Y = OH 又は NHMe

及び

## 【化104】



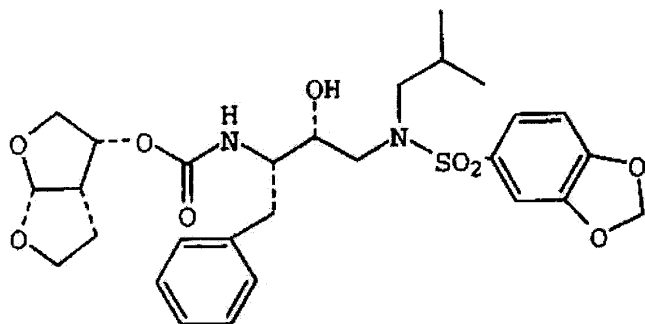
Z = OH 又は CH<sub>2</sub>OMe

からなる群より選択される化合物。

## 【請求項15】

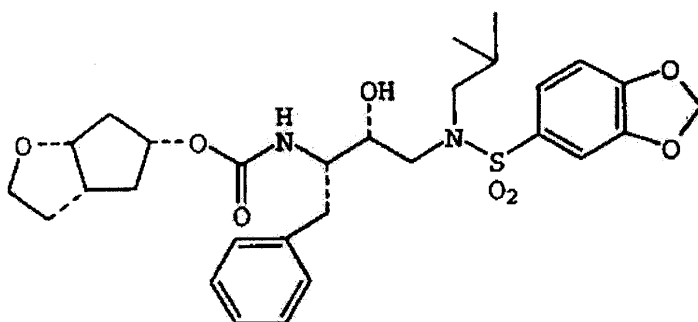
下記式

【化105】



又は

【化106】

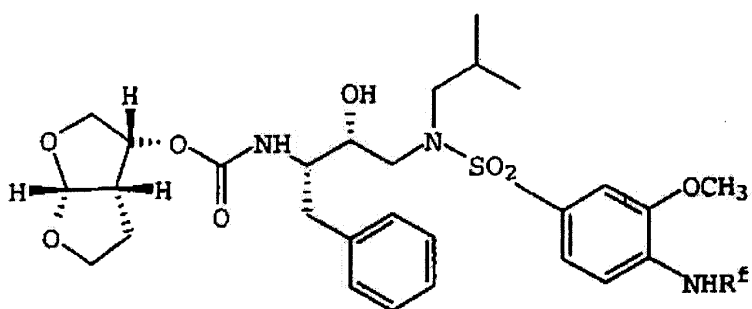


を有する化合物。

【請求項16】

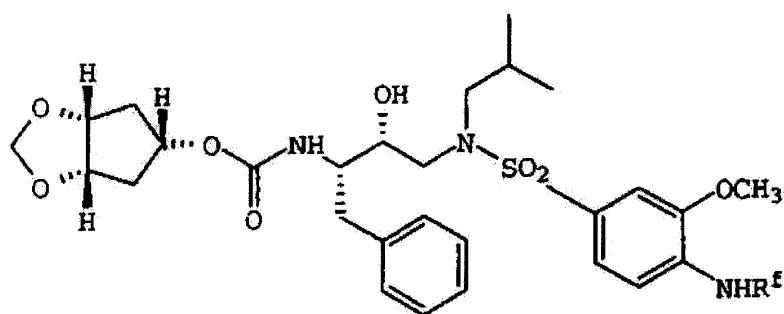
下記式

【化107】



又は

【化108】



(ここで  $R^f$  は、水素又は  $C_{1-6}$  アルキルである) を有する化合物。

【請求項17】

$R^f$  が水素、メチル又はエチルである請求項16に記載の化合物。

【請求項18】

化合物番号75、78、79、87、88、99、100、113、114、117~121、125、133、137、139、145a、145d、146~149、151~153、156、157、163~172、179、181~183、185、186、207、209~213、253~261、284及び285からなる群より選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項19】

化合物番号143~145、154、155、158~162、188~191及び200~206からなる群より選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項20】

化合物番号225、225a~225i、226、227及び229~239からなる群より選択される請求項1に記載の化合物。

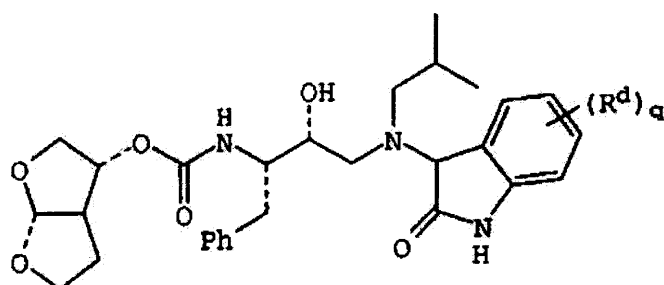
【請求項21】

化合物番号248~250、262~270、272~275及び276~283からなる群より選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項22】

下記式

【化109】

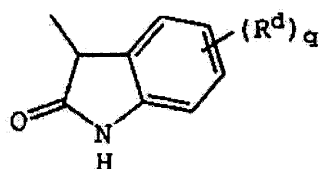


を有する請求項1に記載の化合物。

【請求項23】

下記置換基

## 【化 1 1 0】



が 1 ~ 3 個の  $R^d$  置換基を含み、該  $R^d$  置換基が、独立して、ハロ、 $CH=NOH$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $OCF_3$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $NC$ 、 $N(R^e)_2$ 、 $OR^e$ 、 $CO_2R^e$ 、 $C(O)N(R^e)_2$ 、 $C(O)R^e$ 、 $N(R^a)COR^e$ 、 $N(R^a)C(O)OR$ 、 $C_{2-6}$ アルキレン $OR^e$ 、及び $SR^e$ からなる群より選択される請求項 2 2 に記載の化合物。

## 【請求項 2 4】

請求項 1 に記載の化合物と、薬学的に許容しうる稀釈剤又は担体とを含む組成物。

## 【請求項 2 5】

HIVプロテアーゼの阻害が治療上有効である症状を患っている雄性又は雌性哺乳動物を治療する方法であって、該雄性又は雌性哺乳動物に治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む方法。

## 【請求項 2 6】

症状が野生型HIV及び多剤耐性HIVからなる群より選択される請求項 2 5 に記載の方法。

## 【請求項 2 7】

HIVプロテアーゼの阻害が治療上有効である症状を患っている雄性又は雌性哺乳動物を治療する方法であって、該雄性又は雌性哺乳動物に、請求項 1 に記載の化合物と薬学的に許容しうる稀釈剤又は担体とを含む医薬品組成物の有効量を投与することを含む方法。

## 【請求項 2 8】

HIVプロテアーゼの阻害が治療上有効である症状を患っている雄性又は雌性哺乳動物を治療する方法であって、該雄性又は雌性哺乳動物に、(a) 請求項 1 に記載の化合物、及び (b) 前記症状の治療に有効な第二の治療的活性成分の治療上有効量を投与すること、を含む方法。

## 【請求項 2 9】

上記 (a) 及び (b) を同時に、別々に、又は連続して投与する請求項 2 8 に記載の方法。

## 【請求項 3 0】

症状が野生型HIV及び多剤耐性HIVからなる群より選択される請求項 2 8 に記載の方法。

## 【請求項 3 1】

第二の治療的活性成分が、第二のHIVプロテアーゼ阻害剤、抗ウイルス剤、免疫抑制剤、ヌクレオシド類似体、tat拮抗剤、グリコシダーゼ阻害剤、及びそれらの混合物からなる群より選択される請求項 2 8 に記載の方法。

## 【請求項 3 2】

第二の治療的活性成分が、Ro 31-859、KNI-272、AZT、DDI、DDC、3TC、D4T、PMEA、Ro 5-3335、Ro 24-7429、インジナビル、リトナビル、サキナビル、ネルフィナビル、アンブレナビル、アパカビル、カスタノスプレミン、カスタノスプレミン6-ブチルエステル、N-ブチル-1-デオキシノジリマイシン、N-ブチル-1-デオキシノジリマイシン過ブチルエステル、097、アセマナン、アシクロビル、AD-439、AD-519、アデフォビル、クリピボキシル、AL-721、インターフェロン、アンサマイシン、フルオロdda、BMS-232623、BMS-234475、CI-1012、シドフォビル、デラビリジン、EL-10、エファビレン、ファミシクロビル、FTC、ヒペリシン、化合物Q、ISIS 2922、ロブカビル、ネピラピン、ノバプレン、ペプチドT、オクタペプチド、PNU-140690、プロバコール、スタブジン、バラシクロビル、ピラゾール、ザルシタピン、ABT-378、プロピリミン、インターフェロン、インターロイキン-2、TNF、エタナーセプト、インフリキシマブ、フラコナルゾール、ピリトレキシム

、トリメトレキセート、ダウノルピシン、ロイコトリエンB4受容体拮抗剤、並びにこれらの類似体及びプロドラッグからなる群より選択される請求項 30 に記載の方法。

【請求項 33】

請求項 1 に記載の化合物を含むHIV又はAIDS治療用キット、又は請求項 1 に記載の化合物を含み、HIV又はAIDSの治療目的で哺乳動物に化合物又は組成物を投与するための説明書と共に梱包された組成物。

【請求項 34】

レトロウイルスを請求項 1 に記載の化合物の治療上有効量と接触させることを含む、レトロウイルスを抑制する方法。

【請求項 35】

レトロウイルスがレンチウイルスを含む請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

レトロウイルスがHIV-1、HIV-2、ヒトT細胞白血病ウイルス、ラウス肉腫ウイルス、サル免疫不全ウイルス、ネコ白血病ウイルス、及びネコ免疫不全ウイルスからなる群より選択される請求項 32 に記載の方法。

【請求項 37】

- (a) 請求項 1 に記載の化合物を含んでいる梱包された組成物と、
- (b) HIV又はAIDSの治療に有効な第二の薬剤を含む梱包された組成物と、
- (c) 哺乳動物のHIV又はAIDSを治療するため、(a)及び(b)を同時又は連続して投与するための説明を提供する挿入物と、
- (d) (a)、(b)及び(c)のための容器、とを含む医薬品の製造方法。

【請求項 38】

- (a) 請求項 1 に記載の化合物、及びHIV又はAIDSの治療に有効な第二の薬剤を含む梱包された組成物と、
- (b) 哺乳動物のHIV又はAIDSを治療するため、(a)を投与するための説明を提供する挿入物と、
- (c) (a)及び(b)のための容器、とを含む医薬品の製造方法。