

【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6月26日(2008.6.26)

【公表番号】特表2003-535828(P2003-535828A)

【公表日】平成15年12月2日(2003.12.2)

【出願番号】特願2001-582301(P2001-582301)

【国際特許分類】

C 07D 239/47	(2006.01)
A 61K 31/505	(2006.01)
A 61K 31/506	(2006.01)
A 61K 31/53	(2006.01)
A 61K 31/5377	(2006.01)
A 61K 45/00	(2006.01)
A 61P 31/18	(2006.01)
C 07D 239/48	(2006.01)
C 07D 251/16	(2006.01)
C 07D 251/18	(2006.01)
C 07D 251/22	(2006.01)
C 07D 251/46	(2006.01)
C 07D 251/50	(2006.01)
C 07D 251/52	(2006.01)
C 07D 401/04	(2006.01)
C 07D 401/12	(2006.01)
C 07D 403/04	(2006.01)
C 07D 403/14	(2006.01)
C 07D 413/04	(2006.01)
C 07D 413/12	(2006.01)

【F I】

C 07D 239/47	Z
A 61K 31/505	
A 61K 31/506	
A 61K 31/53	
A 61K 31/5377	
A 61K 45/00	
A 61P 31/18	
C 07D 239/48	
C 07D 251/16	A
C 07D 251/16	B
C 07D 251/18	C
C 07D 251/18	D
C 07D 251/22	A
C 07D 251/22	B
C 07D 251/22	C
C 07D 251/22	Z
C 07D 251/46	C
C 07D 251/50	D
C 07D 251/52	E
C 07D 401/04	
C 07D 401/12	

C 0 7 D 403/04  
 C 0 7 D 403/14  
 C 0 7 D 413/04  
 C 0 7 D 413/12

## 【手続補正書】

【提出日】平成20年4月28日(2008.4.28)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

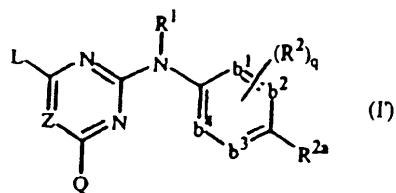
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

## 【化5】



を有する化合物、そのN-オキシド、製薬学的に許容できる付加塩、第四級アミンおよび立体化学的異性体形態であって、

式中、

$$-b^1 = b^2 - C(R^{2a}) = b^3 - b^4 = \text{が式}$$

- C H = C H - C (R <sup>2a</sup> ) = C H - C H =	(b - 1),
- N = C H - C (R <sup>2a</sup> ) = C H - C H =	(b - 2),
- C H = N - C (R <sup>2a</sup> ) = C H - C H =	(b - 3),
- N = C H - C (R <sup>2a</sup> ) = N - C H =	(b - 4),
- N = C H - C (R <sup>2a</sup> ) = C H - N =	(b - 5),
- C H = N - C (R <sup>2a</sup> ) = N - C H =	(b - 6),
- N = N - C (R <sup>2a</sup> ) = C H - C H =	(b - 7),

の2価の基を表わし、

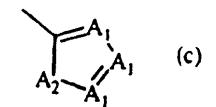
R<sup>1</sup>は水素；アリール；ホルミル；C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル；C<sub>1-6</sub>アルキル；C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル；ホルミル、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシで置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル；C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニルで置換されたC<sub>1-6</sub>アルキルオキシC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルであり、

qは0、1、2であるか、または可能な場合はqは3もしくは4であり、

R<sup>2a</sup>はシアノ、アミノカルボニル、モノ-もしくはジ(メチル)アミノカルボニル、シアノ、アミノカルボニルまたはモノ-もしくはジ(メチル)アミノカルボニルで置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、シアノで置換されたC<sub>2-6</sub>アルケニル、またはシアノで置換されたC<sub>2-6</sub>アルキニルであり、

R<sup>2</sup>はそれぞれ独立にヒドロキシ、ハロ、場合によってはシアノもしくは-C(=O)R<sup>6</sup>で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、場合によっては1個以上のハロゲン原子もしくはシアノで置換されたC<sub>2-6</sub>アルケニル、場合によっては1個以上のハロゲン原子もしくはシアノで置換されたC<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル、カルボキシリ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルオキシ、ポリハロメチルチオ、-S(=O)pR<sup>6</sup>、-NH-S(=O)pR<sup>6</sup>、-C(=O)R<sup>6</sup>、-NHC(=O)H、-C(=O)NHNH<sub>2</sub>、-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-C(=NH)R<sup>6</sup>もしくは式

【化6】



[ここで  $A_1$  はそれぞれ独立に N、C H もしくは  $CR^6$  であり、 $A_2$  は NH、O、S もしくは  $NR^6$  である] の基であり、

$p$  は 1 もしくは 2 であり、

$R^6$  はメチル、アミノ、モノ - もしくはジメチルアミノまたはポリハロメチルであり、

$L$  は  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキルであり、ここで前記の基はそれぞれ

・  $C_{3-7}$  シクロアルキル、

・ それぞれ、場合によっては、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、シアノ、アミノカルボニル、ニトロ、アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルオキシおよび  $C_{1-6}$  アルキルカルボニルからそれぞれ独立に選択された 1、2、3 もしくは 4 置換基で置換されたインドリルもしくはイソインドリル、

・ フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニルもしくはピリダジニル [ここで、前記芳香環はそれぞれ、場合によっては、 $R^2$  に定義された置換基からそれぞれ独立に選択された 1、2、3、4 もしくは 5 置換基で置換される]、

から独立に選択された 1 もしくは 2 置換基で置換されることができるか、または

$L$  が  $-X^1-R^3$  もしくは  $-X^2-A1k-R^4$  であり、ここで

$A1k$  は  $C_{1-4}$  アルカンジイルであり、

$R^3$  もしくは  $R^4$  はそれぞれ独立にフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニルもしくはピリダジニルであり、ここで前記の芳香環はそれぞれ、場合によっては、 $R^2$  に定義された置換基からそれぞれ独立に選択された 1、2、3、4 もしくは 5 置換基で置換されることができ、そして

$X^1$  もしくは  $X^2$  はそれぞれ独立に  $-NR^7-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CHOH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$  であり、

$Q$  はシアノ、ヒドロキシ、メルカブト、カルボキシル、ホルミル、シアノ  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、メルカブト  $C_{1-6}$  アルキル、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、モノ - もしくはジ ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、アミノカルボニル、モノ - もしくはジ ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキル  $S(=O)_p$ 、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシポリハロ  $C_{1-6}$  アルキル、式 (c) の基または、水素原子がそれぞれ場合によっては  $C_{1-6}$  アルキルオキシで置換されることができる  $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキルを表わし、

$Z$  は  $C-Y$  もしくは  $N$  であり、ここで

$Y$  は水素、ヒドロキシ、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、場合によっては 1 個以上のハロゲン原子で置換された  $C_{2-6}$  アルケニル、場合によっては 1 個以上のハロゲン原子で置換された  $C_{2-6}$  アルキニル、シアノもしくは  $-C(=O)R^8$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルオキシ、ポリハロメチルチオ、 $-S(=O)_pR^8$ 、 $-NH-S(=O)_pR^8$ 、 $-C(=O)NHCH_2$ 、 $-NH(C(=O)R^8)$ 、 $-C(=NH)R^8$  またはアリールを表わし、

$R^7$  は水素；アリール；ホルミル； $C_{1-6}$  アルキルカルボニル； $C_{1-6}$  アルキル； $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル；ホルミル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシで置換された  $C_{1-6}$  アルキル； $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニルで置換された  $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニルであり、

R<sup>8</sup>はメチル、アミノ、モノ - もしくはジメチルアミノまたはポリハロメチルであり、pは1もしくは2であり、

アリールはフェニルもしくは、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、シアノ、ニトロ、ポリハロC<sub>1-6</sub>アルキル、ポリハロC<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、アミノカルボニル、テトラゾリルからそれぞれ独立に選択された1、2、3、4もしくは5置換基で置換されたフェニルであり、

ただし、QがポリハロC<sub>1-6</sub>アルキルである時はYが水素もしくはC<sub>1-6</sub>アルキルであると仮定する。

**【請求項2】** Qがシアノ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、モノ - もしくはジ(C<sub>1-4</sub>アルキル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノカルボニル、各水素原子が場合によってはC<sub>1-6</sub>アルキルオキシで置換されることができるC<sub>1-6</sub>アルキルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、C<sub>1-6</sub>アルキルS(=O)、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル、ポリハロC<sub>1-6</sub>アルキル、式(c)の基である、請求項1記載の化合物。

**【請求項3】** Lが-X-R<sup>3</sup>であり、そこでR<sup>3</sup>が2,4,6 - 三置換フェニルである、請求項1または2のいずれか1項記載の化合物。

**【請求項4】** ピリミジン環の2 - 位の基が4 - シアノ - アニリノ基であり、Lが-X-R<sup>3</sup>であり、そこでR<sup>3</sup>が2,4,6 - 三置換フェニルであり、ZがNもしくはC-Yであり、ここでYがハロもしくは水素であり、QがヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル、ポリハロC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノカルボニル、モノ - もしくはジ(C<sub>1-4</sub>アルキル)アミノカルボニル、シアノまたは式(c)の基である、請求項1 ~ 3のいずれか1項に記載の化合物。

**【請求項5】** ZがC-Yである、先行する請求項のいずれかに記載の化合物。

**【請求項6】** ZがNである、請求項1 ~ 4のいずれかに記載の化合物。

**【請求項7】** ZがC-Yであり、QがヒドロシキC<sub>1-6</sub>アルキル、モノ - もしくはジ(C<sub>1-4</sub>アルキル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、カルボキシル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル、ポリハロC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノカルボニル、イミダゾリル、各水素原子は場合によってはC<sub>1-6</sub>アルキルオキシで置換される能够C<sub>1-6</sub>アルキルオキシC<sub>1-6</sub>アルキルである、請求項1 ~ 3のいずれかに記載の化合物。

**【請求項8】** QがヒドロシキC<sub>1-6</sub>アルキル、モノ - もしくはジ(C<sub>1-4</sub>アルキル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、カルボキシル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、イミダゾリル、各水素原子は場合によってはC<sub>1-6</sub>アルキルオキシで置換される能够C<sub>1-6</sub>アルキルオキシC<sub>1-6</sub>アルキルである、請求項7に記載の化合物。

**【請求項9】** 化合物が

4 - [ [ [ 5 - プロモ - 4 - (4 - シアノ - 2,6 - ジメチルフェノキシ) - 6 - ヒドロキシメチル ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリル、

4 - [ [ [ 6 - トリフルオロメチル - 2 - (4 - シアノフェニルアミノ) ] - 4 - ピリミジニル ] アミノ ] - 3,5 - ジメチルベンゾニトリル、

6 - [ (4 - シアノフェニル) アミノ ] - 4 - [ (2,4,6 - トリメチルフェニル) アミノ ] - 1,3,5 - トリアジン - 2 - カルボキサミド、

4 - [ [ [ 5 - プロモ - 4 - (4 - シアノ - 2,6 - ジメチルフェノキシ) - 6 - メキシメチル ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリル、

4 - [ [ [ 5 - プロモ - 4 - (4 - シアノ - 2,6 - ジブロモフェノキシ) - 6 - ヒドロキシメチル ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリル、

2 - [ (4 - シアノフェニル) アミノ ] - 6 - [ (2,4,6 - トリメチルフェニル) アミノ ] - 4 - ピリミジンカルボキサミド、

5 - プロモ - 2 - [ (4 - シアノフェニル) アミノ ] - 6 - [ (2,4,6 - トリメチルフェニル) アミノ ] - 4 - ピリミジンカルボキサミド、

そのN - オキシド、製薬学的に許容できる付加塩、第四級アミンおよび立体化学的異性体形態である請求項1に記載の化合物。

【請求項 10】 医薬としての使用のための請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】 HIV(ヒト免疫不全ウィルス)感染症の予防もしくは処置のための医薬の製造のための請求項1~9のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項 12】 多剤耐性 H I V 感染症の予防もしくは処置のための医薬製造のため  
の請求項 11 記載の化合物の使用。

【請求項 13】 製薬学的に許容できる担体および、有効成分として、治療的に有効量の請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物を含んで成る製薬学的組成物。

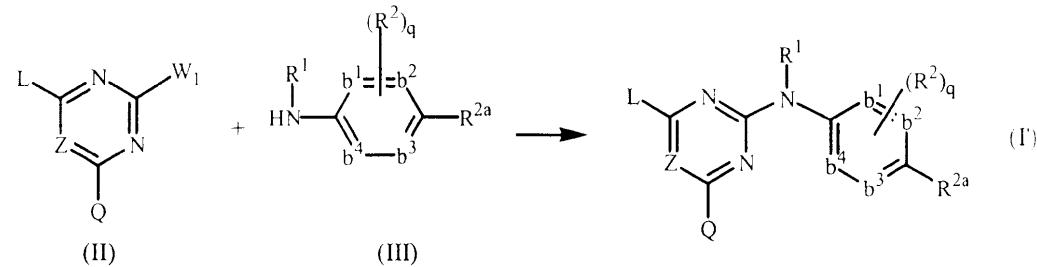
【請求項14】 請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物の治療的に有効量を製薬学的に許容できる担体と均一に混合することを特徴とする請求項13記載の製薬学的組成物の製法。

【請求項15】 H.I.V感染症の処置における同時の、別個のもしくは連続的な使用のための配合調製物として、(a)請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物および(b)もう1種の抗レトロウイルス化合物、を含有する製品。

【請求項 16】 製薬学的に許容できる担体および、有効成分として(a)請求項1～9のいずれか1項記載の化合物および(b)もう1種の抗レトロウィルス化合物を含んで成る製薬学的組成物。

【請求項 17】 請求項 1 記載の化合物の製法であって、  
a) 式(II)の中間体を式(III)のアミノ誘導体と、場合によっては溶媒を含  
まない条件下でもしくは反応 - 不活性雰囲気下の反応 - 不活性溶媒中で反応させ  
ること

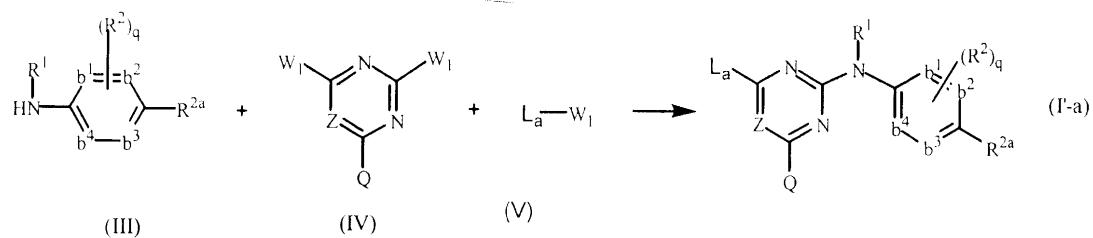
【化7】



[ここで $W_1$ は適当な離脱基であり、 $L$ 、 $Q$ 、 $Z$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $q$ および $-b^1 = b^2 - c$  ( $R^{2a}$ ) =  $b^3 - b^4$ は請求項1に定義のとおりである]、

b) 式(III)の中間体を式(IV)の中間体および式(V)の中間体と、適当な溶媒の存在下で反応させること

【化 8】

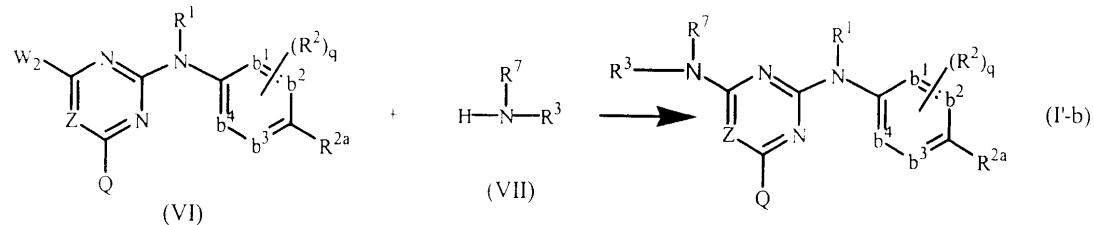


[ここでW<sub>1</sub>は適当な離脱基であり、Q、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、qおよび-b<sup>1</sup>=b<sup>2</sup>-c(R<sup>2</sup>a)=b<sup>3</sup>-b<sup>4</sup>は請求項1に定義のとおりであり、L<sub>a</sub>はC<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、C<sub>2-10</sub>アルキニル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキルであり、前記の基は、それぞれ、場合によってはC<sub>3-7</sub>シクロアルキル；それぞれ場合によっては、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、シアノ、アミノカルボニル、ニトロ、アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルオキシおよびC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルからそれぞれ独立に選択された1、2、3もしくは4置換基で置換されたインドリルもしくはイソインドリル；後記の芳香環がそれぞれ場合によっては、R<sup>2</sup>において定義された置換基からそれぞれ独立に

選択された 1、2、3、4 もしくは 5 置換基で置換することができるフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニルもしくはピリダジニル；から独立に選択された 1 もしくは 2 置換基で置換される]、

c) 式 (VI) の中間体を式 (VII) の中間体と溶媒を含まない条件下でもしくは反応 - 不活性雰囲気下で適当な溶媒中で反応させること

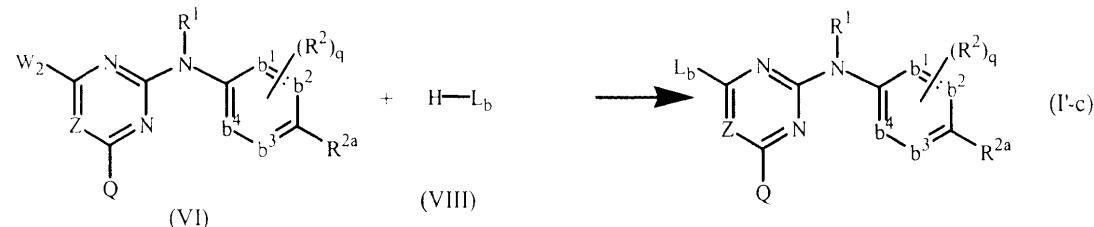
【化 9】



[ここで W<sub>2</sub> は適当な離脱基であり、Q、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>7</sup>、q および - b<sup>1</sup> = b<sup>2</sup> - c (R<sup>2a</sup>) = b<sup>3</sup> - b<sup>4</sup> = は請求項 1 に定義のとおりである]、

d) 式 (VI) の中間体を式 (VIII) の中間体と適当な塩基の存在下で反応 - 不活性雰囲気下で適当な溶媒中で反応させること

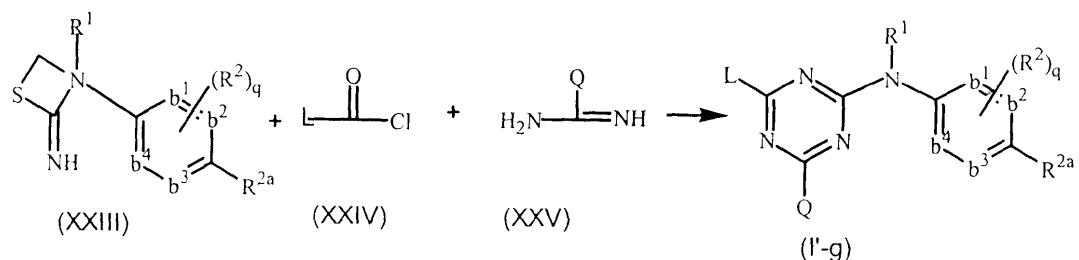
【化 10】



[ここで W<sub>2</sub> は適当な離脱基であり、Q、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、q および - b<sup>1</sup> = b<sup>2</sup> - c (R<sup>2a</sup>) = b<sup>3</sup> - b<sup>4</sup> = は請求項 1 に定義のとおりであり、L<sub>b</sub> は式 - X<sup>1</sup> - R<sup>3</sup> もしくは - X<sup>2</sup> - A<sup>1</sup> k - R<sup>4</sup> の基であり、ここで X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、A<sup>1</sup> k、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は請求項 1 に定義のとおりである]、

e) 式 (XXXIII) の中間体を式 (XXXIV) および (XXXV) の中間体と適当な塩基および適当な溶媒の存在下で反応させること

【化 15】



[ここで L、Q、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、q および - b<sup>1</sup> = b<sup>2</sup> - c (R<sup>2a</sup>) = b<sup>3</sup> - b<sup>4</sup> = は請求項 1 に定義のとおりである]、

および、所望の場合には式 (I) の化合物を当該技術分野で知られた変換法に従って相互に転化されること、および更に、所望の場合には、式 (I) の化合物を酸との処理により治療的に有効な無毒の酸付加塩に、もしくはその反対にアルカリとの処理により酸付加塩形態を遊離塩基に転化させること、および、所望の場合にはそれらの立体化学的異性体形態、N-オキシド形態もしくは第四級アミンを調製すること、を特徴とする製法。