

【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10月17日(2013.10.17)

【公表番号】特表2013-504536(P2013-504536A)

【公表日】平成25年2月7日(2013.2.7)

【年通号数】公開・登録公報2013-007

【出願番号】特願2012-528347(P2012-528347)

【国際特許分類】

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/5383 (2006.01)

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 471/04 1 1 7 Z

C 0 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/5377

C 0 7 D 487/04 1 4 0

C 0 7 D 519/00 3 0 1

A 6 1 K 31/5383

C 0 7 D 487/04 1 5 3

A 6 1 K 31/551

C 0 7 D 487/04 1 4 5

A 6 1 K 31/55

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 29/00

【手続補正書】

【提出日】平成25年8月27日(2013.8.27)

【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

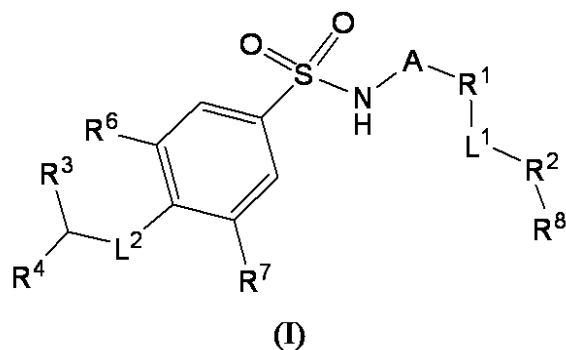
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化 1】



〔式中、

Aは飽和環構造および不飽和環構造を含む二価二環基であり、ここで該不飽和環構造はN Hに結合し、該飽和環構造はR¹に結合し、そしてAは非置換であるかまたはハロゲン、OH、(C₁ - C₆)アルキル、ハロ置換(C₁ - C₆)アルキル、CNまたはNR¹⁰R¹¹から独立して選択される1個以上の置換基で置換されており；

R¹は3～8員シクロヘテロアルキル、(C₃ - C₈)シクロアルキルまたは(C₆ - C₁₄)アリール基であり、それは非置換であるかまたは(C₁ - C₆)アルキル、ハロゲン、OR⁵⁷、NR⁵⁸R⁵⁹または重水素で置換されており；

L¹は(C₁ - C₃)アルキレン、(C₁ - C₄)アルケニレン、-C(O)-、-C(O)O-、C(O)N-、-(C₁ - C₃)アルキレンC(O)-、-(C₁ - C₃)アルキレン-C(O)O-または結合であり、ここで、L¹は非置換であるかまたは(C₁ - C₄)アルキル、ハロ置換(C₁ - C₄)アルキルまたは(C₃ - C₈)シクロアルキルから独立して選択される1個以上の置換基で置換されており；

L²は(C₁ - C₃)アルキレン、NR⁹、-O-または-S-であり；

R²は(C₆ - C₁₄)アリール、5～14員ヘテロアリール、3～8員シクロヘテロアルキルまたは(C₃ - C₁₄)シクロアルキルであり、その各々は非置換であるかまたはハロゲン、OH、(C₁ - C₆)アルキル、ハロ置換(C₁ - C₆)アルキルまたはCNの1個以上で置換されており；

R⁸は(C₁ - C₆)アルキル、(C₆ - C₁₄)アリール、C₃ - C₁₄)シクロアルキル、ハロゲンまたは3～14員シクロヘテロアルキルであり、ここで、上記炭化水素基のいずれも場合によりハロゲン、(C₁ - C₆)アルキル、ハロ置換(C₁ - C₆)アルキル、OHまたはNR⁴⁴R⁴⁵から独立して選択される1個以上の置換基で置換されていよく；

R³およびR⁴は各々独立してH、(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキレン-(C₆ - C₁₄)アリール、(C₁ - C₆)アルキレン-(5～14員ヘテロアリール)、(C₁ - C₆)アルキレン-CONR¹⁶R¹⁷、(C₁ - C₆)アルキレン-O-R¹⁵、(C₁ - C₆)アルキレン-NR¹³R¹⁴、(C₁ - C₆)アルキレン-(3～14員シクロヘテロアルキル)、(C₁ - C₃)アルキレン-S-(C₆ - C₁₄)アリール、(C₁ - C₆)アルキレン-COR¹⁸、(C₁ - C₆)アルキレン-C(O)O-R¹⁹、(C₁ - C₆)アルキレン-O-C(O)-R²⁰、(C₁ - C₃)アルキレン-S-R²¹、(C₁ - C₃)アルキレン-SOR²²または(C₁ - C₃)アルキレン-SO₂R²³であり；

R⁶およびR⁷は各々独立してH、NO₂、SO₂CF₃、SO₂(C₁ - C₆)アルキル、ハロ置換(C₁ - C₆)アルキル、ハロゲン、(C₃ - C₁₄)シクロアルキルまたはCNであり；

R⁹はH、(C₁ - C₆)アルキル、-(C₁ - C₃)アルキレン-(C₆ - C₁₄)アリール、-(C₁ - C₃)アルキレン-(5～14員ヘテロアリール)、-(C₁ - C₃)アルキレン-CONR⁴⁶R⁴⁷、-(C₁ - C₃)アルキレン-O-R⁴⁸、-(C₁ - C₃)アルキレン-NR⁴⁹R⁵⁰、-(C₁ - C₃)アルキレン-(3～14員シクロヘテロアルキル)、-(C₁ - C₃)アルキレン-S-(C₆ - C₁₄)アリール、-(C₁ - C₃)アルキレン

- C(O)R^{5 1}、- (C₁ - C₃)アルキレン - C(O)O - R^{5 2}、- (C₁ - C₃)アルキレン - O - C(O) - R^{5 3}、- (C₁ - C₃)アルキレン - S - R^{5 4}、- (C₁ - C₃)アルキレン - SOR^{5 5}、- (C₁ - C₃)アルキレン - SO₂R^{5 6}、- C(O)(C₁ - C₆)アルキル、- C(O)(C₁ - C₃)アルキレン - (C₆ - C_{1 4})アリール、- C(O)(C₁ - C₃)アルキレン - (5 ~ 14員ヘテロアリール)、- C(O)(C₁ - C₃)アルキレン - (3 ~ 14員シクロヘテロアルキル(alky))、- C(O)(C₁ - C₃)アルキレン - CONR^{4 6}R^{4 7}、- C(O)(C₁ - C₃)アルキレン - O - R^{4 8}、- C(O)(C₁ - C₃)アルキレン - NR^{4 9}R^{5 0}、- C(O)(C₁ - C₃)アルキル - S - (C₆ - C_{1 4})アリール、- C(O)(C₁ - C₃)アルキレン - C(O)R^{5 1}、- C(O)(C₁ - C₃)アルキレン - C(O)O - R^{5 2}、- C(O)(C₁ - C₃)アルキレン - O - C(O) - R^{5 3}、- C(O)(C₁ - C₃)アルキレン - S - R^{5 4}、- C(O)(C₁ - C₃)アルキレン - SOR^{5 5}または - C(O)(C₁ - C₃)アルキルSO₂R^{5 6}であり；

R^{1 0}、R^{1 1}、R^{1 3}、R^{1 4}、R^{1 6}、R^{1 7}、R^{4 4}、R^{4 5}、R^{4 6}、R^{4 7}、R^{4 9}、R^{5 0}、R^{5 7}、R^{5 8}およびR^{5 9}は各々独立してH、(C₁ - C₆)アルキル、(C₂ - C₆)アルケニル、(C₂ - C₆)アルキニル、OH、- C(O)(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルコキシ、ハロゲン、(C₃ - C_{1 4})シクロアルキル、(C₆ - C_{1 4})アリール、4 ~ 14員シクロヘテロアルキルまたは5 ~ 14員ヘテロアリールであり、ここで、前記炭化水素基のいずれも場合によりハロゲン、ヒドロキシル、(C₁ - C₆)アルコキシ、アミノ、(C₁ - C₆)アルキルアミノ、ジ((C₁ - C₆)アルキル)アミノまたはシアノから独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてよく；

またはR^{1 3}およびR^{1 4}はそれらが結合しているNと一体となって4 ~ 8員シクロヘテロアルキルまたは5 ~ 14員ヘテロアリールを形成し、この各々は置換されているかまたは非置換であり；

またはR^{1 6}およびR^{1 7}は、それらが結合しているNと一体となって4 ~ 8員シクロヘテロアルキルまたは5 ~ 14員ヘテロアリールを形成し、この各々は置換されているかまたは非置換であり；

またはR^{5 8}およびR^{5 9}は、それらが結合しているNと一体となって4 ~ 8員シクロヘテロアルキルまたは5 ~ 14員ヘテロアリールを形成し、この各々は置換されているかまたは非置換であり；

またはR^{4 4}およびR^{4 5}は、それらが結合しているNと一体となって4 ~ 8員シクロヘテロアルキルまたは5 ~ 14員ヘテロアリールを形成し、この各々は置換されているかまたは非置換であり；

またはR^{4 6}およびR^{4 7}は、それらが結合しているNと一体となって4 ~ 8員シクロヘテロアルキルまたは5 ~ 14員ヘテロアリールを形成し、この各々は置換されているかまたは非置換であり；

またはR^{4 9}およびR^{5 0}は、それらが結合しているNと一体となって4 ~ 8員シクロヘテロアルキルまたは5 ~ 14員ヘテロアリールを形成し、この各々は置換されているかまたは非置換であり；

R^{1 5}、R^{1 8}、R^{1 9}、R^{2 0}、R^{2 2}、R^{2 3}、R^{4 8}、R^{5 1}、R^{5 2}、R^{5 3}、R^{5 5}およびR^{5 6}は各々独立して - (C₁ - C₆)アルキレン - (C₆ - C_{1 4})アリールまたは - (C₁ - C₆)アルキレン - (5 ~ 14員ヘテロアリール)であり、その各々は非置換であるかまたはハロゲン、OH、(C₁ - C₆)アルキル、ハロ置換(C₁ - C₆)アルキルまたはCNから独立して選択される1個以上の置換基で置換されており；

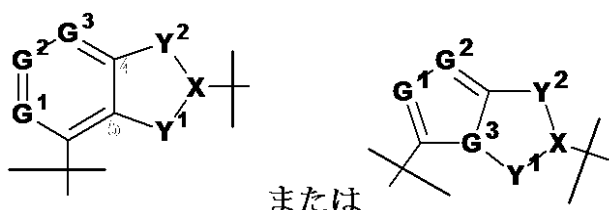
R^{2 1}およびR^{5 4}は各々独立して(C₆ - C_{1 4})アリール、5 ~ 14員ヘテロアリール、- (C₁ - C₆)アルキレン - (C₆ - C_{1 4})アリールまたは - (C₁ - C₆)アルキレン - (5 ~ 14員ヘテロアリール)であり、その各々は非置換であるかまたはハロゲン、OH、(C₁ - C₆)アルキル、ハロ置換(C₁ - C₆)アルキルまたはCNから独立して選択される1個以上の置換基で置換されている。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

A が :

【化 2】



であり、ここで、

G^1 、 G^2 および G^3 が各々独立して CR^{29} または N であり ;

Y^1 および Y^2 は各々独立して - $CR^{30}R^{31}$ -、 - $CR^{32}R^{33}$ - $CR^{34}R^{35}$ -、 - NR^{36} -、 - $CR^{37}R^{38}$ - NR^{39} -、 - O -、 - S -、 - $CR^{40}R^{41}$ - O - または - $CR^{42}R^{43}$ - S - であり ;

X が CH または N であり ;

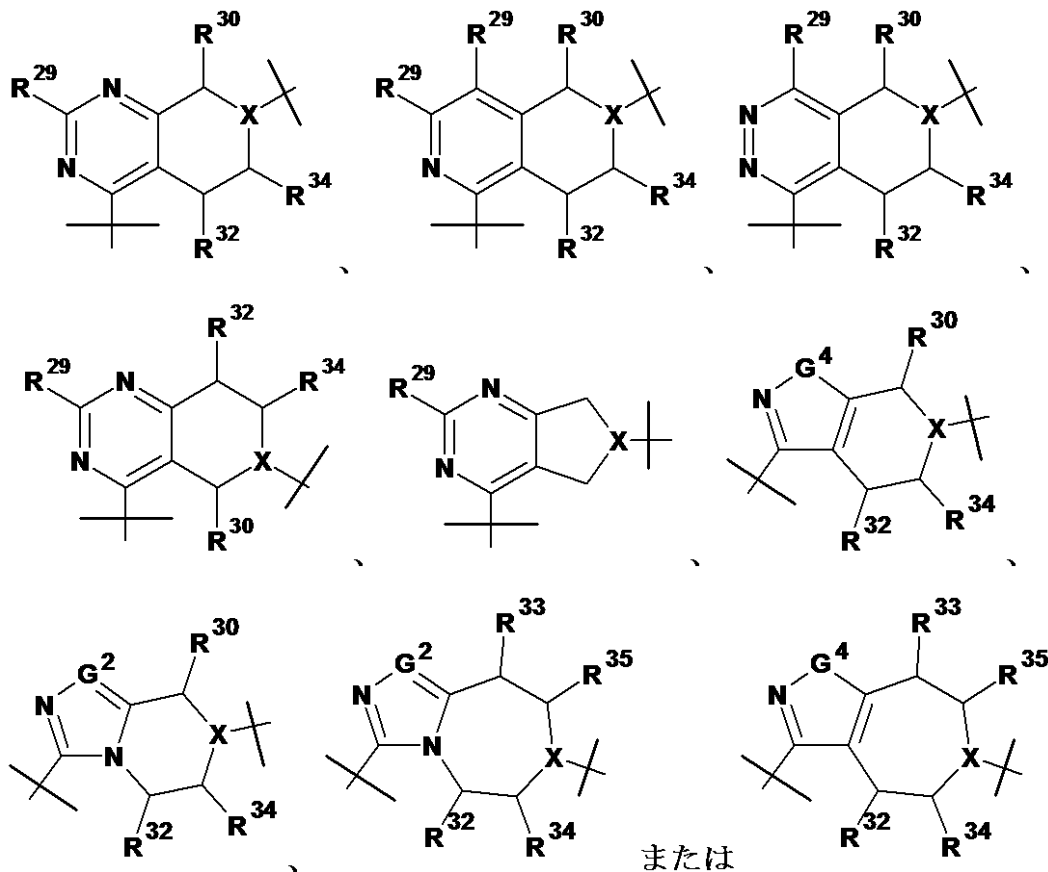
R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} および R^{43} が各々独立して H、(C_1 - C_6) アルキル、ハロゲン、ハロ置換 (C_1 - C_6) アルキルまたは (C_3 - C_{14}) シクロアルキルである ;

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

A が

【化 3】



であり、ここで、

X が CH または N であり ; G^2 が CR^{29} または N であり ; G^4 が O、S または NR^{60} であり ;

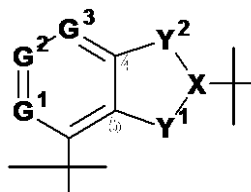
R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} および R^{60} は各々独立して H、メチル、エチル、プロピル、Cl、F または CF_3 である ;

請求項 2 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

A が

【化 4】



であり、ここで、 G^1 、 G^2 および G^3 の少なくとも 1 個が N であり；

Y^1 および Y^2 が各々独立して $-CR^{30}R^{31}-$ または $-CR^{32}R^{33}-CR^{34}R^{35}-$ であり；

X が N であり、

R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} が各々独立して H、メチル、エチル、プロピル、Cl、F または CF_3 である、

請求項 2 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

G^1 、 G^2 および G^3 の 2 個が N であり、残りの G が CR^{29} であり；

Y^1 が $-CR^{32}R^{33}-CR^{34}R^{35}-$ であり；

Y^2 が $-CR^{30}R^{31}-$ であり；

R^{29} が H、メチル、Cl、F または CF_3 であり；

R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} が H であり；

R^{30} および R^{31} が H であり；

X が N である；

請求項 4 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

G^1 および G^3 が N であり、 G^2 が CR^{29} であり；

Y^1 が $-CR^{32}R^{33}-CR^{34}R^{35}-$ であり；

Y^2 が $-CR^{30}R^{31}-$ であり；

R^{29} が H、メチル、Cl、F または CF_3 であり；

R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} が H であり；

X が N である；

請求項 4 または 5 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R^1 がピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはフェニルであり、その各々は非置換であるかまたはメチル、エチル、プロピル、Cl、F、Br、I またはメトキシから独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されている；

請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R^1 がピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり、その各々は非置換であるかまたはメチル、メトキシ、Cl または F で置換されている；

請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

L^1 が $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ または結合であり； L^2 が $-CH_2-$ または NH である；

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R^2 がフェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピリダジニルであり、その各々は非置換であるかまたはメチル、ジメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、 CF_3 または CH_2Cl から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されている；

請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

R^3 および R^4 が独立して $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_3)$ アルキレン - $(C_6 - C_{14})$ アリール、 $(C_1 - C_3)$ アルキレン - $(5 \sim 14$ 員ヘテロアリール)、 $(C_1 - C_3)$ アルキレン - $CONR^{16}R^{17}$ 、 $(C_1 - C_3)$ アルキレン - $O - R^{15}$ 、 $(C_1 - C_3)$ アルキレン - $NR^{13}R^{14}$ 、 $(C_1 - C_3)$ アルキレン - $(3 \sim 14$ 員シクロヘテロアルキル) または $(C_1 - C_3)$ アルキレン - $S - (C_6 - C_{14})$ アリールである；

請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

R^3 が $-CH_2-$ フェニル、 $-CH_2CH_2-$ フェニル、 $-CH_2CH_2CH_2-$ フェニル、 $-CH_2-$ ピリジニル、 $-CH_2CH_2-$ ピリジニル、 $-CH_2-$ ピリミジニル、 $-CH_2CH_2-$ ピリミジニル、 $-CH_2C(O)NCH_3CH_3$ 、 $-CH_2C(O)NHCH_3$ 、 $-CH_2CH_2C(O)NCH_3CH_3$ 、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-O-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2-S-$ フェニル、 $-CH_2CH_2-S-$ フェニルまたは $-CH_2CH_2CH_2-S-$ フェニルであり；

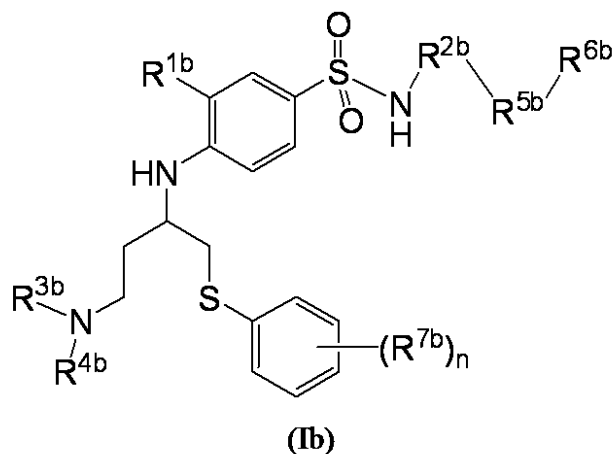
R^4 が $-CH_2C(O)CH_3$ 、 $-CH_2C(O)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2C(O)CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2-N(CH_3)(CH_3)$ 、 $-CH_2-NHCH_3$ 、 $-CH_2-NH_2$ 、 $-CH_2-NH-$ フェニル、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)(CH_3)$ 、 $-CH_2CH_2-NHCH_3$ 、 $-CH_2CH_2-NH_2$ または $-CH_2CH_2-NH-$ フェニルである；

請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

式 (Ib)：

【化 5】



〔式中、

R^{1b} は H 、 NO_2 、 SO_2CF_3 、 $SO_2(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ置換 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロゲン、 $(C_3 - C_{14})$ シクロアルキルまたは CN であり；

R^{2b} は飽和環構造および不飽和環構造を含む二価二環基であり、ここで該不飽和環構造は NH に結合し、該飽和環構造は R^{5b} に結合し、ここで R^{2b} は非置換であるかまたはハロゲン、 OH 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ置換 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 CN または NH_2 の 1 個以上で置換されていてよく；

R^{3b} および R^{4b} は独立して H 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $(C_6 - C_{14})$ アリール、 $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール、 $(C_3 -$

C_{1-4})シクロアルキル、ハロゲンまたは3～14員シクロヘテロアルキルであり、その各々は、Hであるとき以外、非置換であるかまたはヒドロキシル、シアノ、ニトロ、($C_1 - C_8$)アルキル、($C_2 - C_8$)アルケニル、($C_2 - C_8$)アルキニル、($C_1 - C_8$)アルコキシ、($C_2 - C_8$)アルケニルオキシ、($C_2 - C_8$)アルキニルオキシ、ハロゲン、($C_1 - C_8$)アルキルカルボニル、カルボキシ、($C_1 - C_8$)アルコキシカルボニル、アミノ、($C_1 - C_8$)アルキルアミノ、ジ(($C_1 - C_8$)アルキル)アミノ、($C_1 - C_8$)アルキルアミノカルボニル、ジ(($C_1 - C_8$)アルキル)アミノカルボニル、($C_1 - C_8$)アルキルカルボニルアミノ、($C_1 - C_8$)アルキルカルボニル($C_1 - C_8$)アルキル)アミノ、($C_1 - C_8$)アルキルスルホニルアミノ、($C_1 - C_8$)アルキルチオ、($C_1 - C_8$)アルキルスルフィニル、($C_1 - C_8$)アルキルスルホニル、アミノスルホニル、($C_1 - C_8$)アルキルアミノスルホニルまたはジ(($C_1 - C_8$)アルキル)アミノスルホニルから独立して選択される1個以上の置換基で置換されており、ここで、上記炭化水素の各々は場合によりハロゲン、ヒドロキシルまたは($C_1 - C_8$)アルコキシから独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてよく；

R^{5b} は3～8員シクロヘテロアルキル、($C_3 - C_8$)シクロアルキルまたは($C_6 - C_{14}$)アリールであり、それは非置換であるかまたは($C_1 - C_6$)アルキル、ハロゲン、OH、($C_1 - C_3$)アルコキシ、 NH_2 または重水素で置換されており；

R^{6b} は $L_b - R^{8b}$ であり；

R^{7b} はヒドロキシル、シアノ、ニトロ、($C_1 - C_8$)アルキル、($C_2 - C_8$)アルケニル、($C_2 - C_8$)アルキニル、($C_2 - C_8$)アルコキシ、($C_2 - C_8$)アルケニルオキシ、($C_2 - C_8$)アルキニルオキシ、ハロゲン、($C_1 - C_8$)アルキルカルボニル、カルボキシ、($C_1 - C_8$)アルコキシカルボニル、アミノ、($C_1 - C_8$)アルキルアミノ、ジ(($C_1 - C_8$)アルキル)アミノ、($C_1 - C_8$)アルキルアミノカルボニル、ジ(($C_1 - C_8$)アルキル)アミノカルボニル、($C_1 - C_8$)アルキルカルボニルアミノ、($C_1 - C_8$)アルキルカルボニル(($C_1 - C_8$)アルキル)アミノ、($C_1 - C_8$)アルキルスルホニルアミノ、($C_1 - C_8$)アルキルチオ、($C_1 - C_8$)アルキルスルフィニル、($C_1 - C_8$)アルキルスルホニル、アミノスルホニル、($C_1 - C_8$)アルキルアミノスルホニルまたはジ(($C_1 - C_8$)アルキル)アミノスルホニルであり、ここで、上記炭化水素の各々は、場合によりハロゲン、OHまたは($C_1 - C_8$)アルコキシから独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてよく；

L_b は-($C_1 - C_3$)アルキレン-、-($C_2 - C_4$)アルケニレン-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(H)-、-($C_1 - C_3$)アルキルC(O)-、-($C_1 - C_3$)アルキル-C(O)O-または結合であり、ここで、 L_b は非置換であるかまたは($C_1 - C_4$)アルキル、ハロゲン置換($C_1 - C_4$)アルキルまたは($C_3 - C_8$)シクロアルキルの1個以上で置換されており；

R^{8b} は($C_6 - C_{14}$)アリール、5～14員ヘテロアリール、3～8員シクロヘテロアルキルまたは($C_3 - C_{14}$)シクロアルキルであり、その各々は非置換であるかまたはハロゲン、OH、($C_1 - C_6$)アルキル、ハロゲン置換($C_1 - C_6$)アルキルまたはCNから独立して選択される1個以上の置換基で置換されており；

n は0、1、2、3または4である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項14】

請求項1～13のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含む、Bcl-2活性の阻害剤。

【請求項15】

請求項1～13のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含む、増殖性疾患の処置剤。

【請求項16】

増殖性疾患が癌または炎症である、請求項15に記載の処置剤。

【請求項17】

治療に使用するための請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体または添加物を含む、医薬組成物。