

【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24年9月20日(2012.9.20)

【公開番号】特開2011-1339(P2011-1339A)

【公開日】平成23年1月6日(2011.1.6)

【年通号数】公開・登録公報2011-001

【出願番号】特願2009-236444(P2009-236444)

【国際特許分類】

C 07 D 473/34 (2006.01)

A 61 K 31/5377 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 473/34 3 6 1

C 07 D 473/34 C S P

A 61 K 31/5377

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成24年8月7日(2012.8.7)

【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

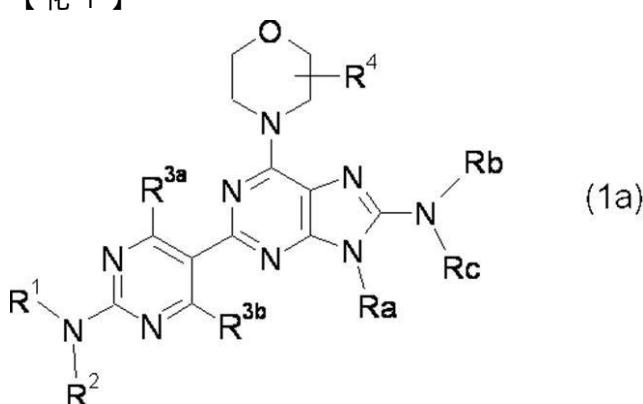
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(1a)

【化1】



[式(1a)中、R¹およびR²が、それぞれ独立して、下記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基、下記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキルスルホニル基、下記B群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基または水素原子であり、

R^{3a}およびR^{3b}は、それぞれ独立して、下記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基、下記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルコキシ基、下記A群から選ばれる1もしくは

複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基、下記 A 群から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基、下記 A 群から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、アミノ基、ハロゲン原子、水酸基または水素原子であることを示し、

R^4 が、下記 A 群から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基または水素原子であり、

R_a が、 - Y - R⁵ で表される基であり、

ここで Y は、単結合または C₁ ~ C₆ アルキレン基を示し、

R^5 は、下記 A 群から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、下記 B 群から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいテトラヒドロフラニル基、下記 B 群から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいテトラヒドロピラニル基、下記 D 群から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいピロリジニル基、下記 B 群から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいピペリジニル基または下記 D 群から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいピリジニル基であることを示す。

R_b および R_c が、それぞれ独立して、下記 E 群から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい C₁ ~ C₆ アルキル基、または水素原子であるか、または、R_b と R_c が一緒になって、R_b と R_c が結合する窒素原子とともに下記 E 群から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい 4 ~ 7 員の脂環式含窒素複素環基を形成してもよいことを示す。】

で表される化合物またはその塩。

A群：ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁～C₆アルキル基、C₃～C₈シクロアルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、アミノ基、C₁～C₆アルキルアミノ基、ジC₁～C₆アルキルアミノ基、シアノ基、C₁～C₆アルキルアミノC₁～C₆アルキル基、オキソ基

B群：ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、アミノ基、C₁～C₆アルキルアミノ基、ジC₁～C₆アルキルアミノ基、シアノ基、C₁～C₆アルキニル基

$C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニルアミノ基
D 群：ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル

基、C₁～C₆アルキルカルボニル基、C₃～C₈シクロアルキルカルボニル基、C₃～C₈シクロアルキルC₁～C₆アルキルカルボニル基、C₁～C₆アルキルアミノC₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルキルスルホニル基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリールカルボニル基

E群：ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基、上記A群から選ばれる1もしくは

複数個の置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、上記 A 群から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、アミノ基、上記 A 群から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキ

A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいジ₁～ジ₆アルキルアミノ基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいジC₁～ジC₆アルキルアミノ基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいジC₁～ジC₆

アルキルアミノ基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい
C₁～C₆アルキルスルホニルアミノ基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有して
いてもよい

基を有していてもよいC₁～C₆アルキルスルホニルC₁～C₆アルキルアミノ基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリールスルホニルアミノ基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有するアリールスルホニルアミノ基。

ノ基、上記 A 群から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリールスルホニル $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基、上記 A 群から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有して

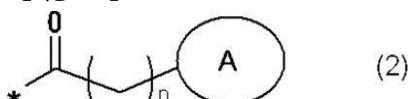
有していてもよいヘテロアリールスルホニルアミノ基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリールスルホニルC₁～C₆アルキルアミノ

基、上記 A 群から選ばれる 1 もしくは複数個の置換基を有していてよい C₁ ~ C₆ アルキルスルホニルアミノ C₁ ~ C₆ アルキル基、上記 A 群から選ばれる 1 もしくは複数個の

置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ $C_1 \sim C_6$

～C₆アルキル基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリールスルホニルアミノC₁～C₆アルキル基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリールスルホニルC₁～C₆アルキルアミノC₁～C₆アルキル基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリールスルホニルアミノC₁～C₆アルキル基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリールスルホニルC₁～C₆アルキルアミノC₁～C₆アルキル基、シアノ基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキルアミノC₁～C₆アルキル基、オキソ基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキルカルボニル基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₃～C₈シクロアルキルカルボニル基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₃～C₈シクロアルキルC₁～C₆アルキルカルボニル基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキルスルホニル基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキルカルボニル基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキルアミノカルボニル基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキルアミノスルホニル基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいジC₁～C₆アルキルアミノC₁～C₆アルキルスルホニル基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいジC₁～C₆アルキルアミノカルボニル基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいジC₁～C₆アルキルアミノスルホニル基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいジC₁～C₆アルキルアミノカルボニル基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリールスルホニル基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリールスルホニル基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリールC₁～C₆アルキルスルホニル基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリールC₁～C₆アルキルカルボニル基、下記一般式(2)

【化2】



(一般式(2)中、nは0～3のいずれかであり、環Aは、アゼチジン環、ピロリジン環、ピリジン環、モルホリン環、ピペラジン環のいずれかであり、該環を構成する炭素原子は、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよい。)で表される基

【請求項2】

R^{3a}およびR^{3b}が、それぞれ独立して、C₁～C₆アルキル基、ハロC₁～C₆アルキル基または水素原子である請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項3】

R¹およびR²が、C₁～C₆アルキル基および水素原子の組み合わせまたはともに水素原子である請求項1～2のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

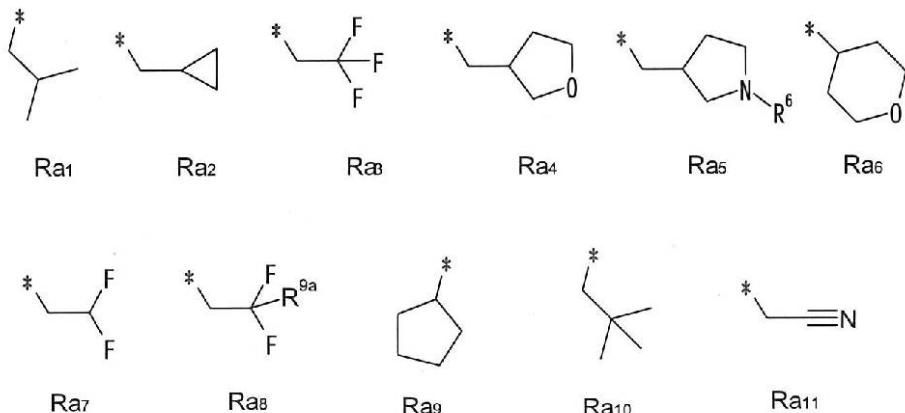
【請求項4】

R⁴が、C₁～C₆アルキル基または水素原子である請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

【請求項5】

R^aが、下記の式R^{a1}～R^{a11}

【化3】



から選択されるいずれか1(式Ra₅中、R⁶は、-SO₂R⁸または-COR⁸を示し、ここでR⁸は、1もしくは複数個の置換基を有していてもよいC₁～C₆アルキル基または1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基を示し、式Ra₈中、R⁹^aは、C₁～C₆アルキル基、C₃～C₈シクロアルキル基、アミノC₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルキルアミノC₁～C₆アルキル基、ジC₁～C₆アルキルアミノC₁～C₆アルキル基、ヒドロキシC₁～C₆アルキル基、カルボキシC₁～C₆アルキル基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基、または上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示す。)である請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

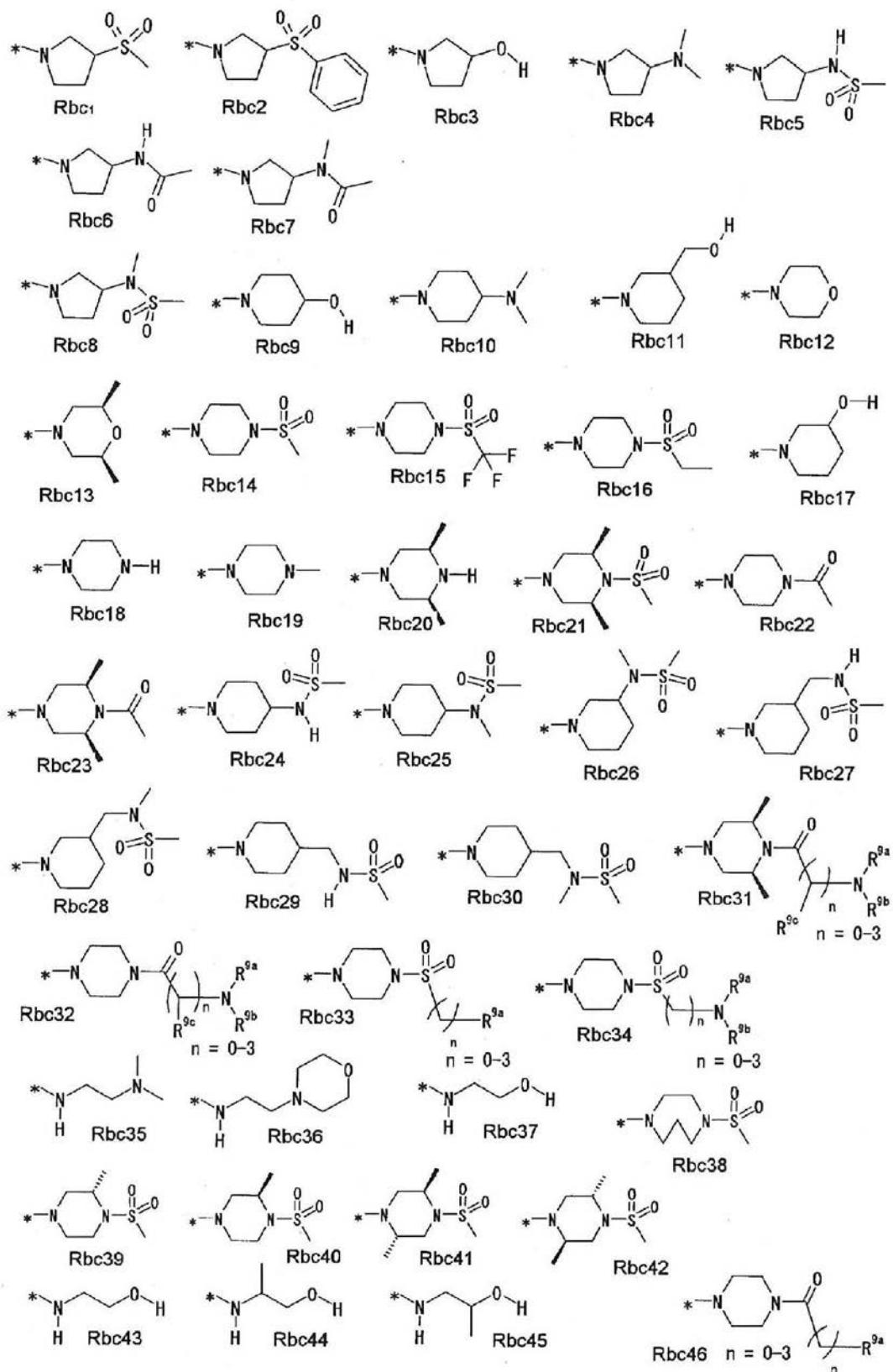
【請求項6】

R_bとR_cが一緒になって、R_bとR_cが結合する窒素原子とともに1もしくは複数個の置換基を有していてもよい4～7員の脂環式含窒素複素環基を形成する場合、該4～7員の脂環式含窒素複素環部分が、アゼチジン環、ピロリジン環、モルホリン環、ピペラジン環またはピペリジン環である請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

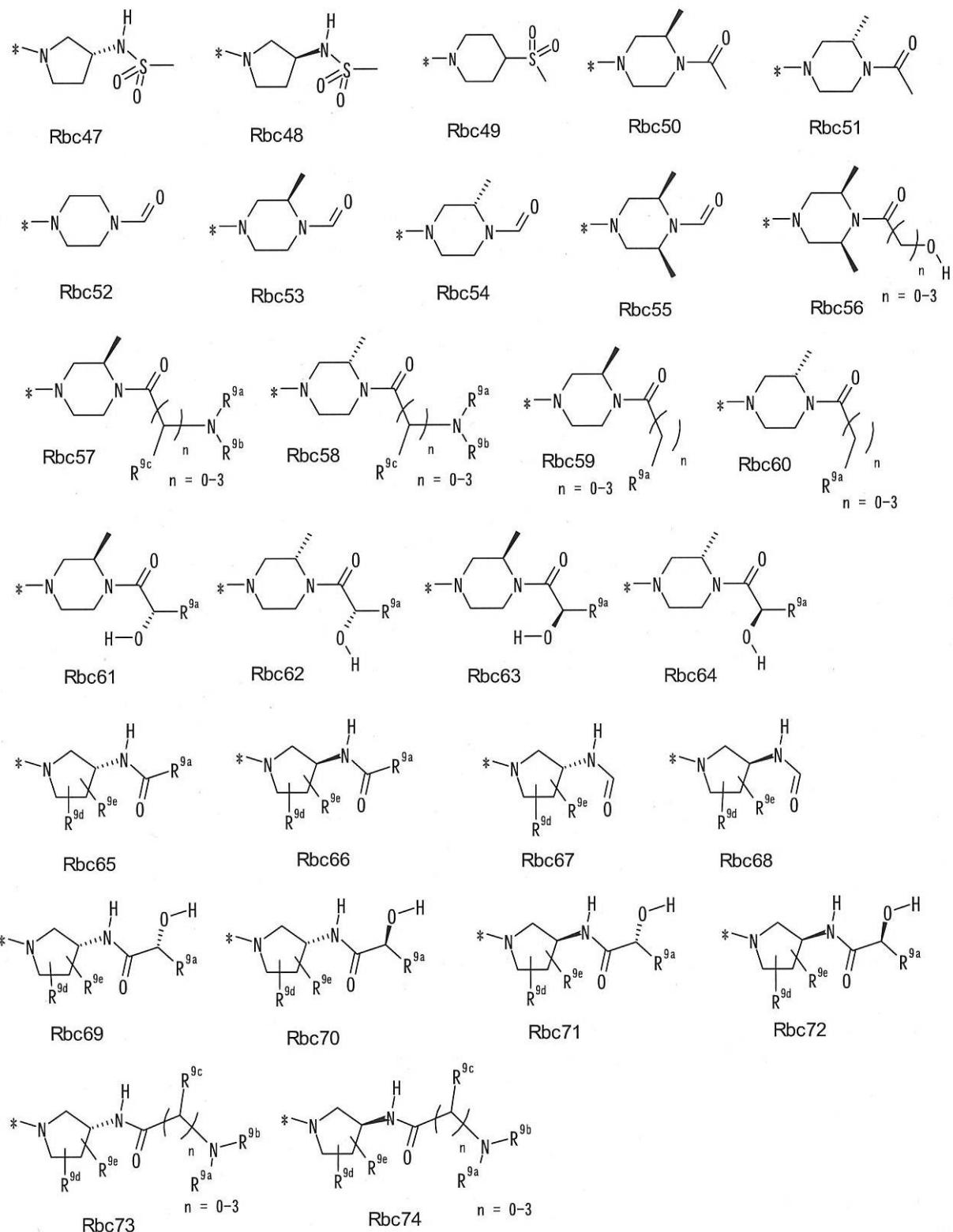
【請求項7】

R_b、R_cおよびR_bとR_cが結合する窒素原子とで形成する基が、下記の式R_bc₁～R_bc₈0

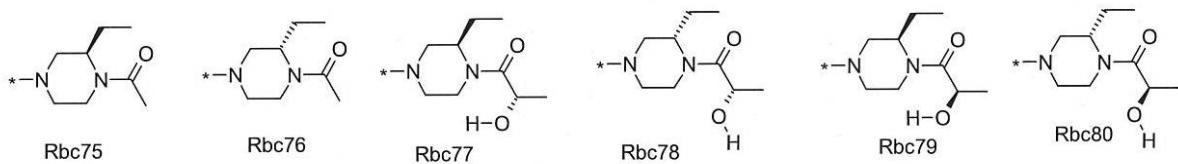
【化 4 - 1】



【化 4 - 2】



【化4-3】

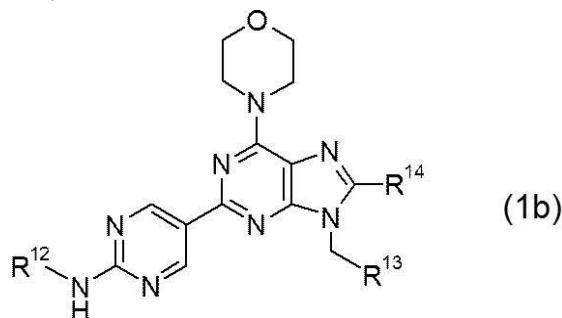


から選択されるいづれか1(式Rbc1～Rbc80中、R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}、R¹⁰およびR¹¹は、それぞれ独立してC₁～C₆アルキル基、C₃～C₈シクロアルキル基、アミノC₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルキルアミノC₁～C₆アルキル基、ジC₁～C₆アルキルアミノC₁～C₆アルキル基、ヒドロキシC₁～C₆アルキル基、カルボキシC₁～C₆アルキル基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基、または上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示し、R^{9d}およびR^{9e}は、それぞれ独立してC₁～C₆アルキル基、C₃～C₈シクロアルキル基、アミノC₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルキルアミノC₁～C₆アルキル基、ジC₁～C₆アルキルアミノC₁～C₆アルキル基、ヒドロキシC₁～C₆アルキル基、カルボキシC₁～C₆アルキル基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいアリール基、上記A群から選ばれる1もしくは複数個の置換基を有していてもよいヘテロアリール基、水素原子、水酸基、アミノ基、NH-R¹⁰で表される基またはNR¹⁰R¹¹で表される基を示す。)である請求項1～6のいづれか1項に記載の化合物またはその塩。

【請求項8】

下記一般式(1b)

【化5】

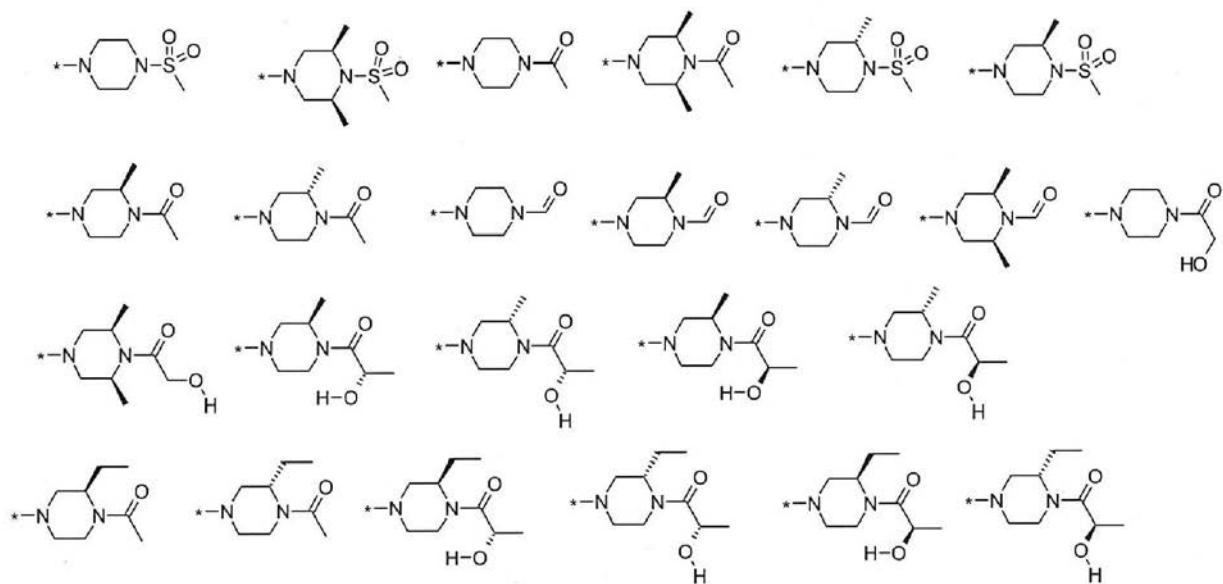


[式中、R¹²は、メチル基または水素原子を示し、

R¹³は、1～3個のハロゲン原子を置換基として有していてもよいC₁～C₆アルキル基、またはC₃～C₈シクロアルキル基を示し、

R¹⁴は、下記群

【化6】



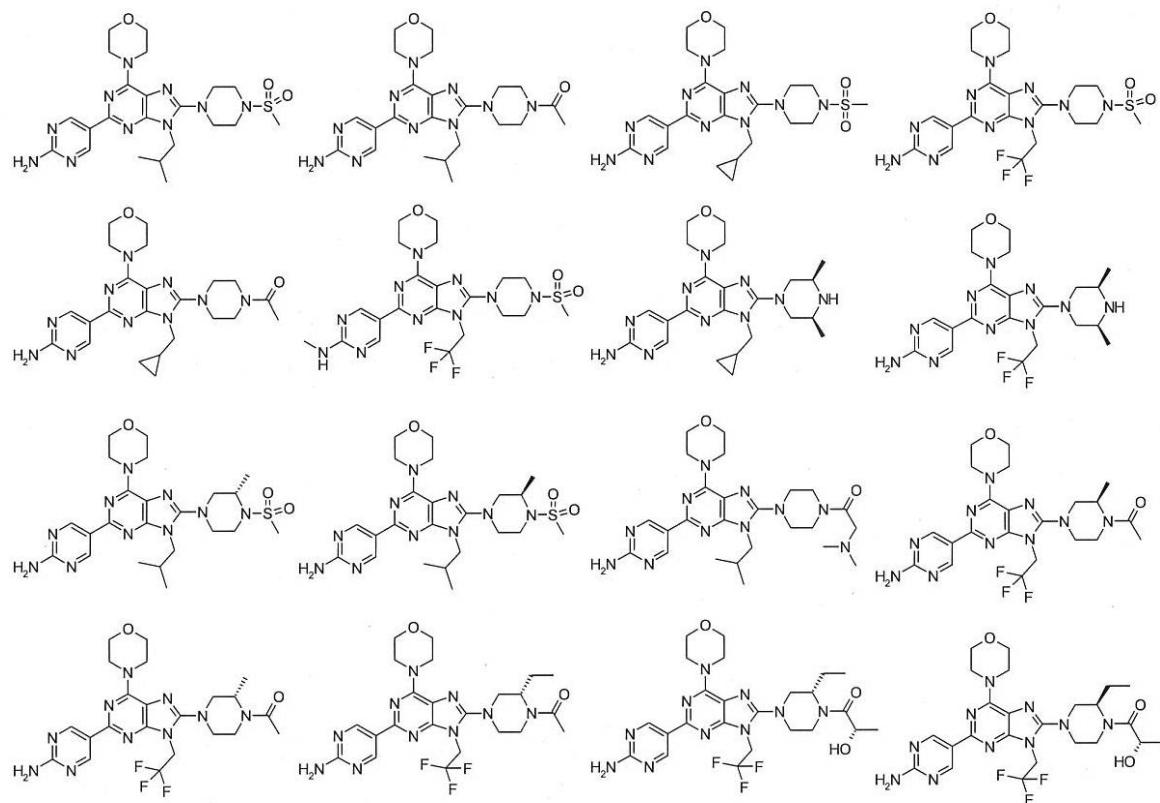
から選ばれるいづれか 1 の基を示す。】

で表される化合物またはその塩。

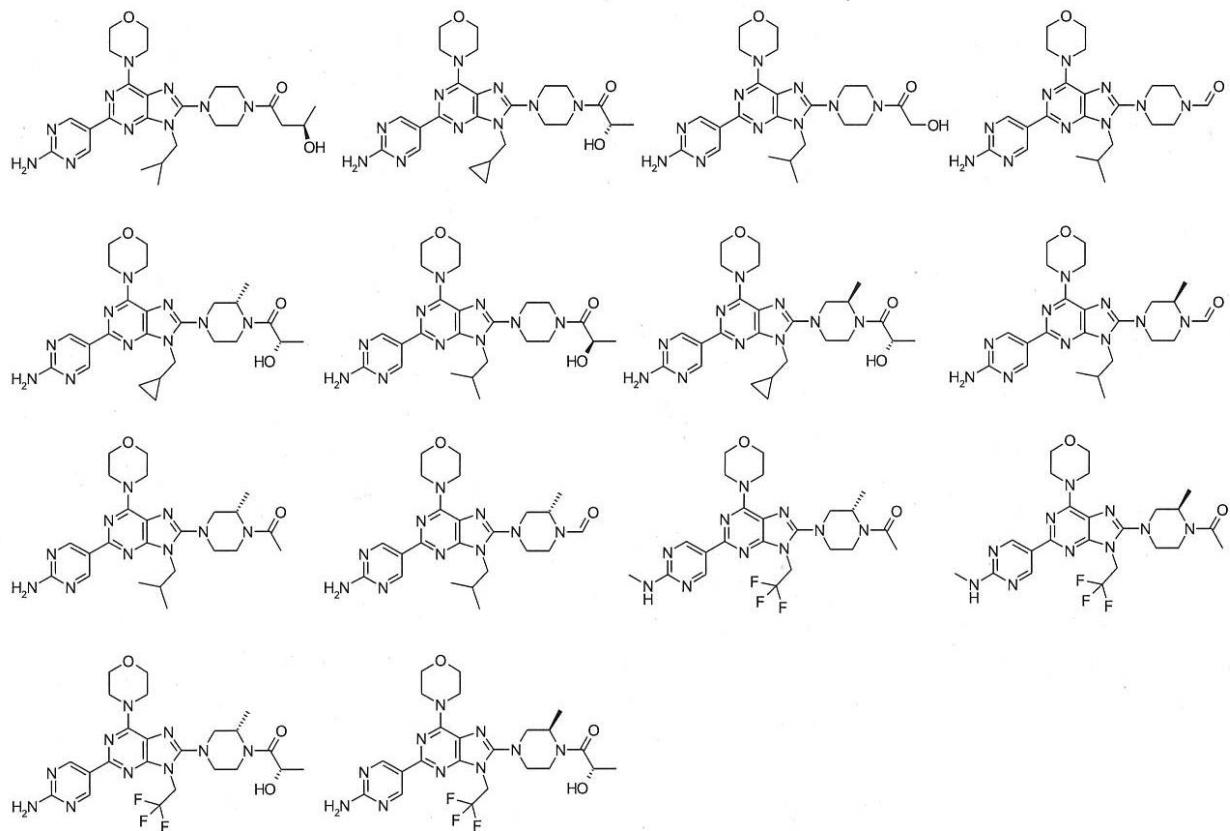
【請求項 9】

下記群から選ばれるいづれか 1 の化合物またはその塩。

【化7-1】



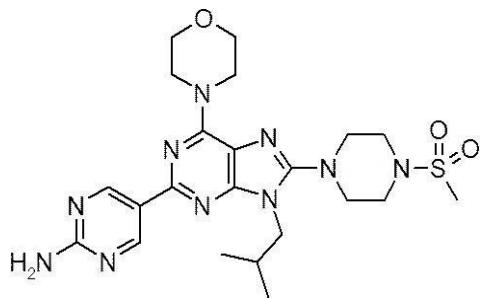
【化 7 - 2】



【請求項 10】

下記式

【化 8】

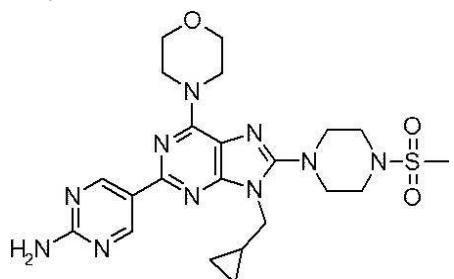


で表される化合物。

【請求項 11】

下記式

【化 9】

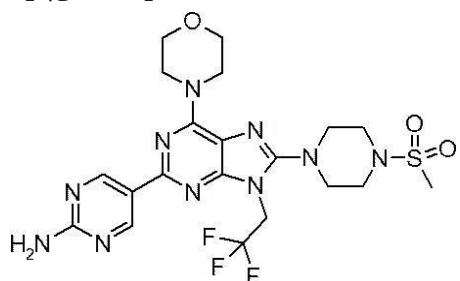


で表される化合物。

【請求項 1 2】

下記式

【化 1 0】

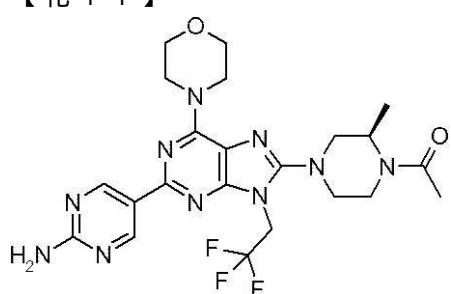


で表される化合物。

【請求項 1 3】

下記式

【化 1 1】

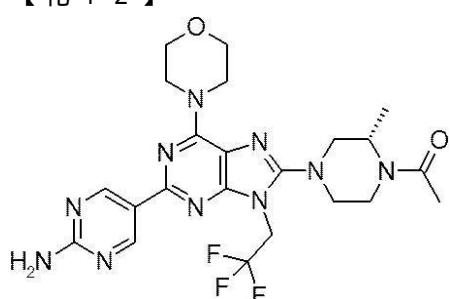


で表される化合物。

【請求項 1 4】

下記式

【化 1 2】

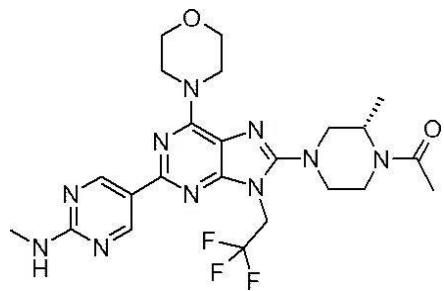


で表される化合物。

【請求項 1 5】

下記式

【化 1 3】

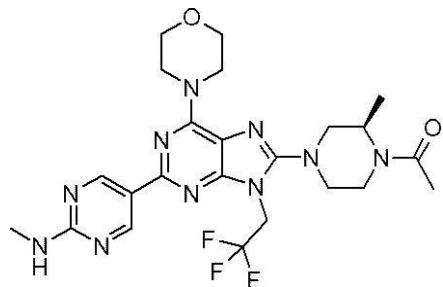


で表される化合物。

【請求項 16】

下記式

【化14】

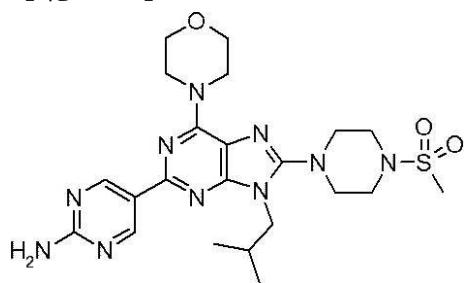


で表される化合物。

【請求項 17】

下記式

【化15】

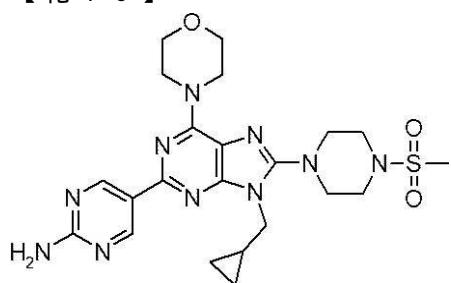


で表される化合物のメシリ酸塩。

【請求項 18】

下記式

【化16】

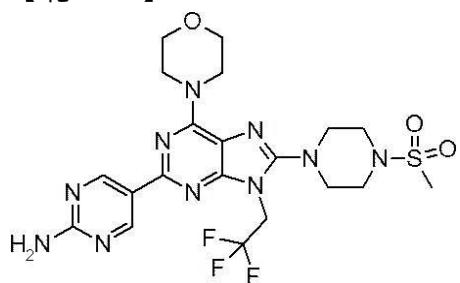


で表される化合物のメシリ酸塩。

【請求項 19】

下記式

【化17】

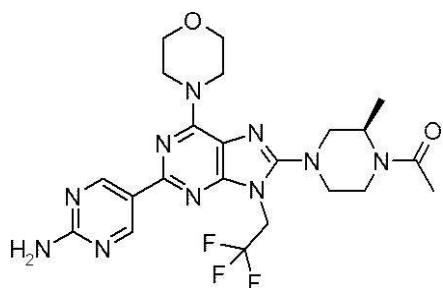


で表される化合物のメシリル酸塩。

【請求項20】

下記式

【化18】

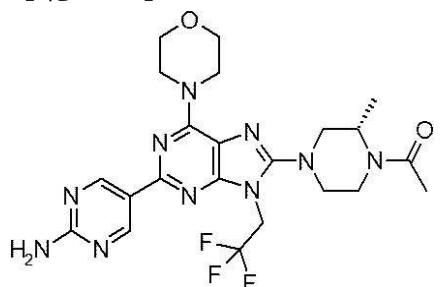


で表される化合物のメシリル酸塩。

【請求項21】

下記式

【化19】

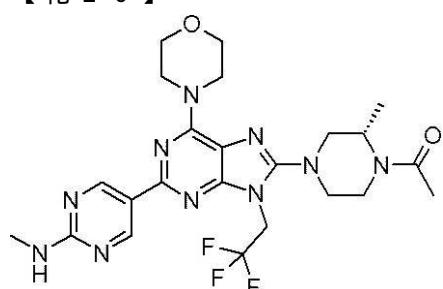


で表される化合物のメシリル酸塩。

【請求項22】

下記式

【化20】

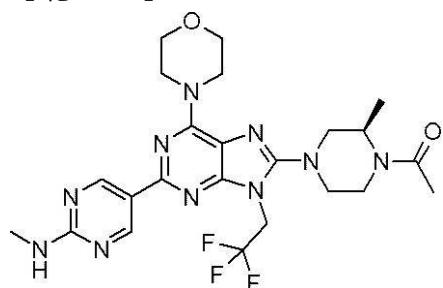


で表される化合物のメシリル酸塩。

【請求項 2 3】

下記式

【化 2 1】

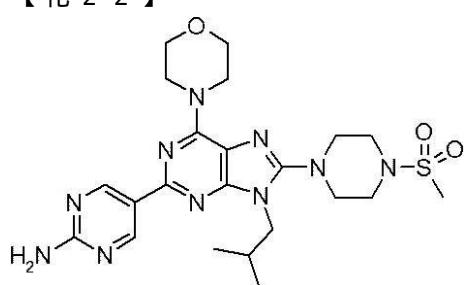


で表される化合物のメシリル酸塩。

【請求項 2 4】

下記式

【化 2 2】

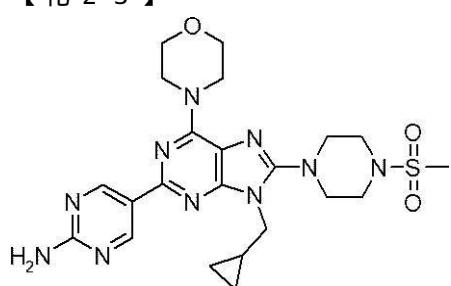


で表される化合物の硫酸塩。

【請求項 2 5】

下記式

【化 2 3】

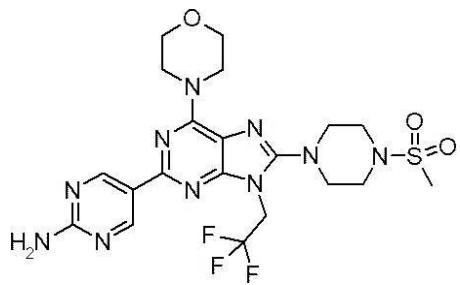


で表される化合物の硫酸塩。

【請求項 2 6】

下記式

【化 2 4】

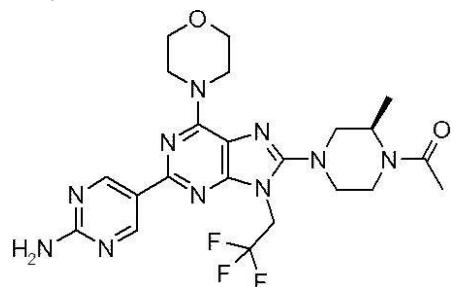


で表される化合物の硫酸塩。

【請求項 27】

下記式

【化25】

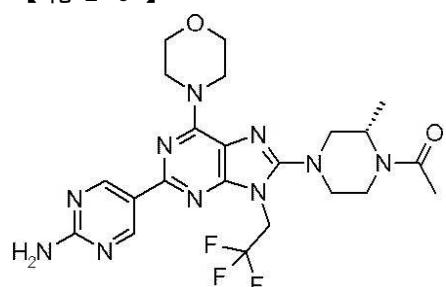


で表される化合物の硫酸塩。

【請求項 28】

下記式

【化26】

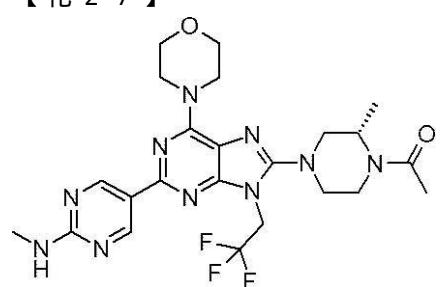


で表される化合物の硫酸塩。

【請求項 29】

下記式

【化27】

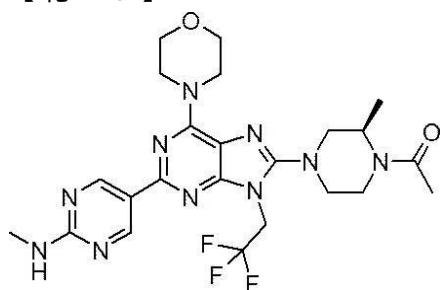


で表される化合物の硫酸塩。

【請求項 30】

下記式

【化28】



で表される化合物の硫酸塩。

【請求項31】

請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を含む、ホスファチジルイノシトール3キナーゼ(Phosphatidyl inositol 3-kinase: PI3K)阻害剤。

【請求項32】

請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を含む、Mammalian Target of Rapamycin(mTOR)の阻害剤。

【請求項33】

請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を含む、ホスファチジルイノシトール3キナーゼ(Phosphatidyl inositol 3-kinase: PI3K)およびMammalian Target of Rapamycin(mTOR)の阻害剤。

【請求項34】

請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を有効成分とする医薬。

【請求項35】

請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を有効成分とする抗腫瘍剤。

【請求項36】

腫瘍が、脳腫瘍、子宮癌、肺癌、乳癌、大腸癌、胃癌、前立腺癌および悪性黒色腫から選ばれるいずれかである請求項35に記載の抗腫瘍剤。

【請求項37】

請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物またはその塩および薬学的に許容し得る担体を含有する医薬組成物。

【請求項38】

請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を有効成分とする、PTEN(phosphatase and tensin homolog)の変異がみられる腫瘍の治療剤。

【請求項39】

請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を有効成分とする、ホスファチジルイノシトール3キナーゼ(Phosphatidyl inositol 3-kinase: PI3K)の過剰発現がみられる腫瘍の治療剤。

【請求項40】

請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を有効成分とする、ホスファチジルイノシトール3キナーゼ(Phosphatidyl inositol 3-kinase: PI3K)の変異がみられる腫瘍の治療剤。

【請求項41】

請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を有効成分とする、Aktのリン酸化亢進がみられる腫瘍の治療剤。

【請求項42】

請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の、医薬製造のための使用。

【請求項 4 3】

請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩の、抗腫瘍剤製造のための使用。