

【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 0 7 D 473/34 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 473/34 3 6 1

C 0 7 D 473/34 C S P

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 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

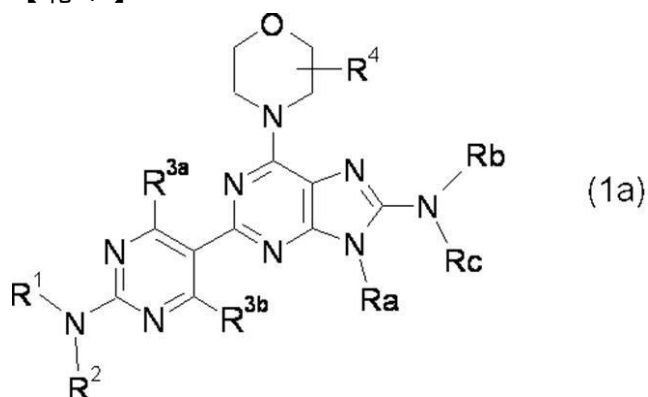
【補正の内容】

【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、 $-Y-R^5$ で表される基であり、

ここで Y は、単結合または $C_1 \sim C_6$ 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ンニル基、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し、

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 $C_1 \sim C_6$ 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、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、オキソ基

B 群：ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ 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、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルカルボニル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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いてもよい $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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いてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルアミノ $C_1 \sim C_6$ 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

$\sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ $C_1 \sim C_6$
 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ C_1
 $\sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_3 \sim C_8$ 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もよい C
 $_3 \sim C_8$ シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ $C_1 \sim$
 C_6 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ ア
 ルキルアミノ $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$
 アルキルアミノ $C_1 \sim C_6$ 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ジ $C_1 \sim C_6$ 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 C
 $_1 \sim C_6$ 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
 てもよいヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ 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、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロ $C_1 \sim C_6$ 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】

R^1 および R^2 が、 $C_1 \sim C_6$ 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。

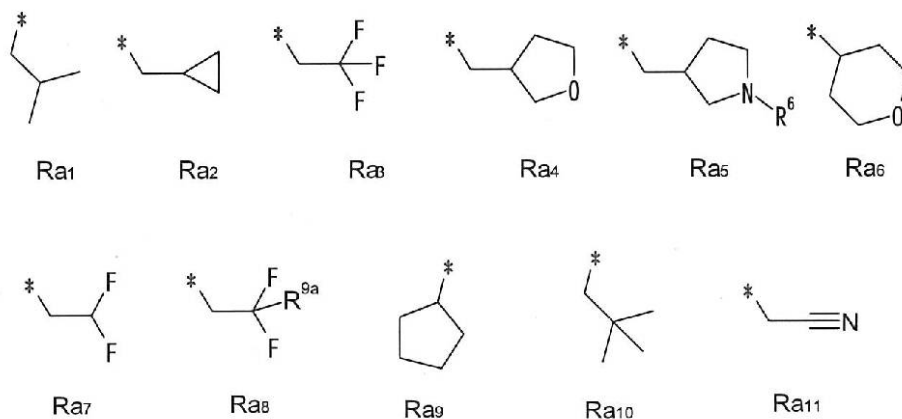
【請求項 4】

R^4 が、 $C_1 \sim C_6$ 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 $R^{a_1} \sim R^{a_{11}}$

【化 3】



から選択されるいずれか 1 (式 Ra_5 中、 R^6 は、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ または $-\text{COR}^8$ を示し、ここで R^8 は、1 もしくは複数個の置換基を有していてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 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 Ra_8 中、 R^{9a} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル基、アミノ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基、ジ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基、ヒドロキシ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基、カルボキシ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 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。

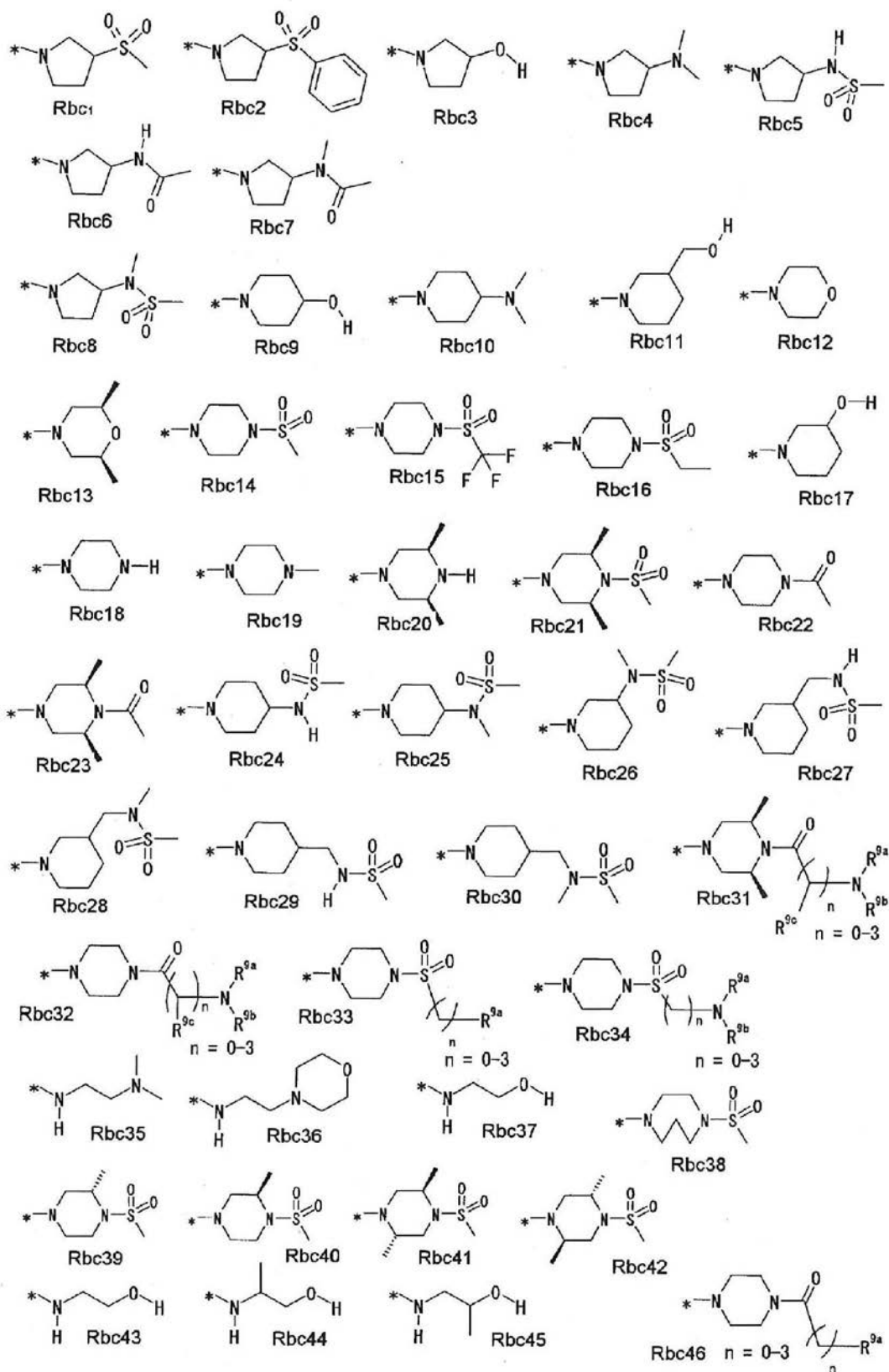
【請求項 6】

Rb と Rc が一緒になって、 Rb と Rc 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。

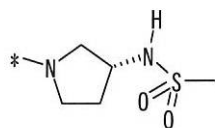
【請求項 7】

Rb 、 Rc および Rb と Rc が結合する窒素原子とで形成する基が、下記の式 $\text{Rbc1} \sim \text{Rbc80}$

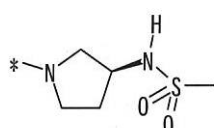
【化 4 - 1】



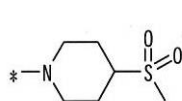
【化 4 - 2】



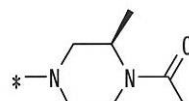
Rbc47



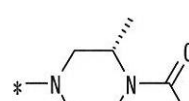
Rbc48



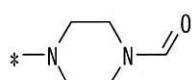
Rbc49



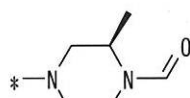
Rbc50



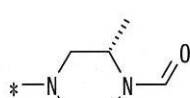
Rbc51



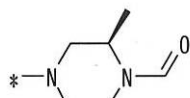
Rbc52



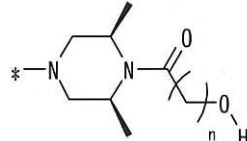
Rbc53



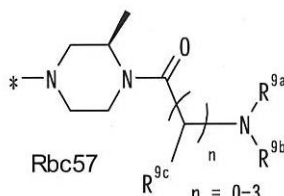
Rbc54



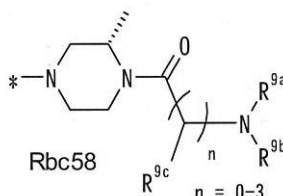
Rbc55



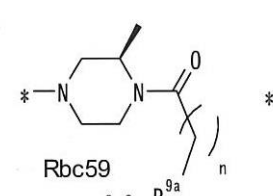
Rbc56

 $n = 0-3$ 

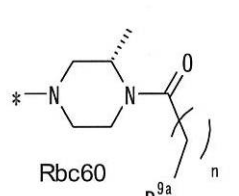
Rbc57



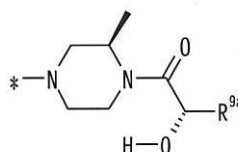
Rbc58



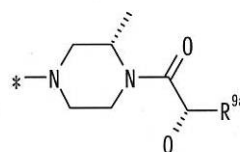
Rbc59



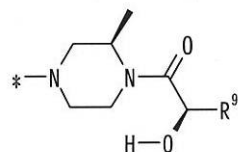
Rbc60

 $n = 0-3$ 

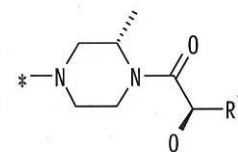
Rbc61



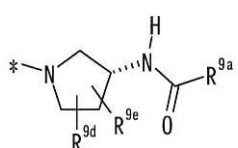
Rbc62



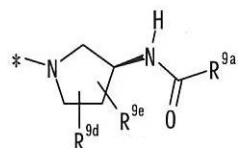
Rbc63



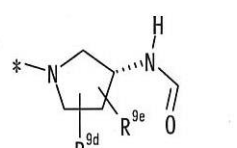
Rbc64



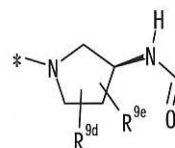
Rbc65



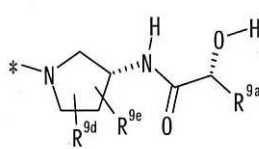
Rbc66



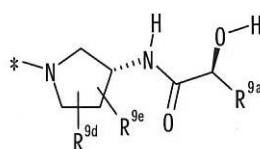
Rbc67



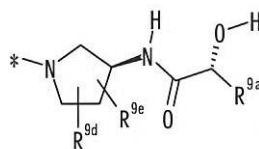
Rbc68



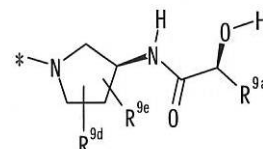
Rbc69



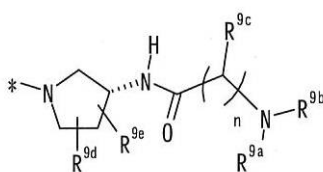
Rbc70



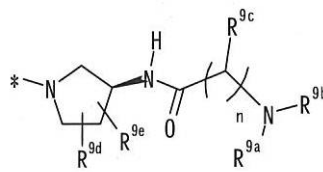
Rbc71



Rbc72



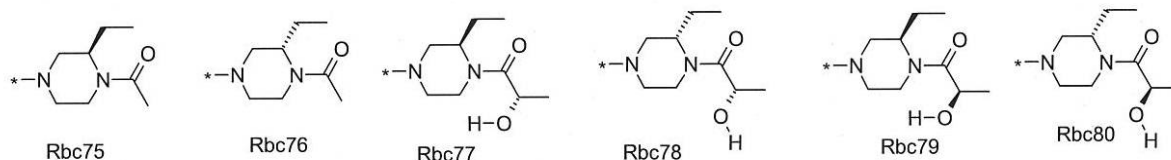
Rbc73



Rbc74

 $n = 0-3$

【化 4 - 3】

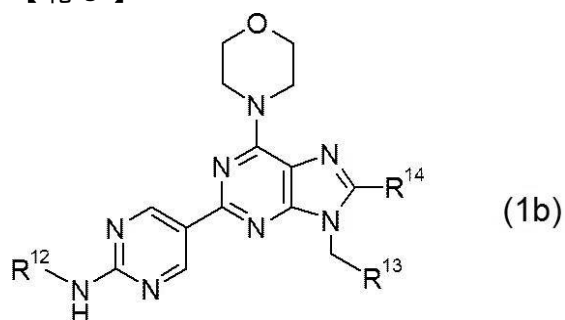


から選択されるいずれか 1 (式 R b c 1 ~ R b c 8 0 中、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立して $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、アミノ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、カルボキシ $C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、アミノ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、カルボキシ $C_1 \sim C_6$ 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、 $NH-R^{10}$ で表される基または $NR^{10}R^{11}$ で表される基を示す。) である請求項 1 ~ 6 のいずれか 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】

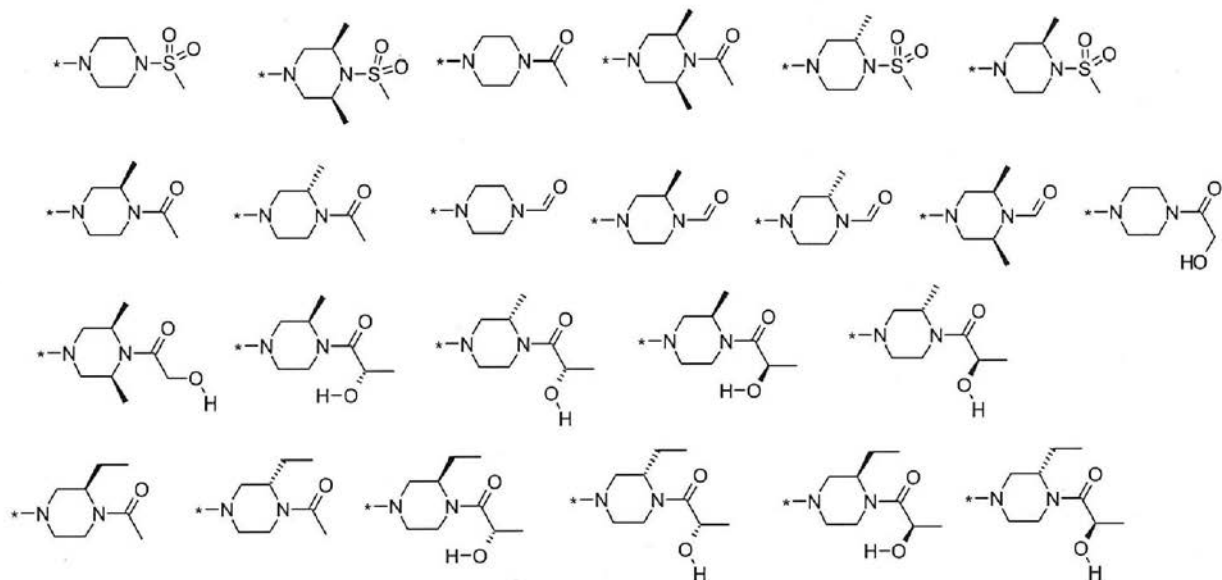


[式中、 R^{12} は、メチル基または水素原子を示し、

R^{13} 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 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基を示し、

R^{14} は、下記群

【化 6】



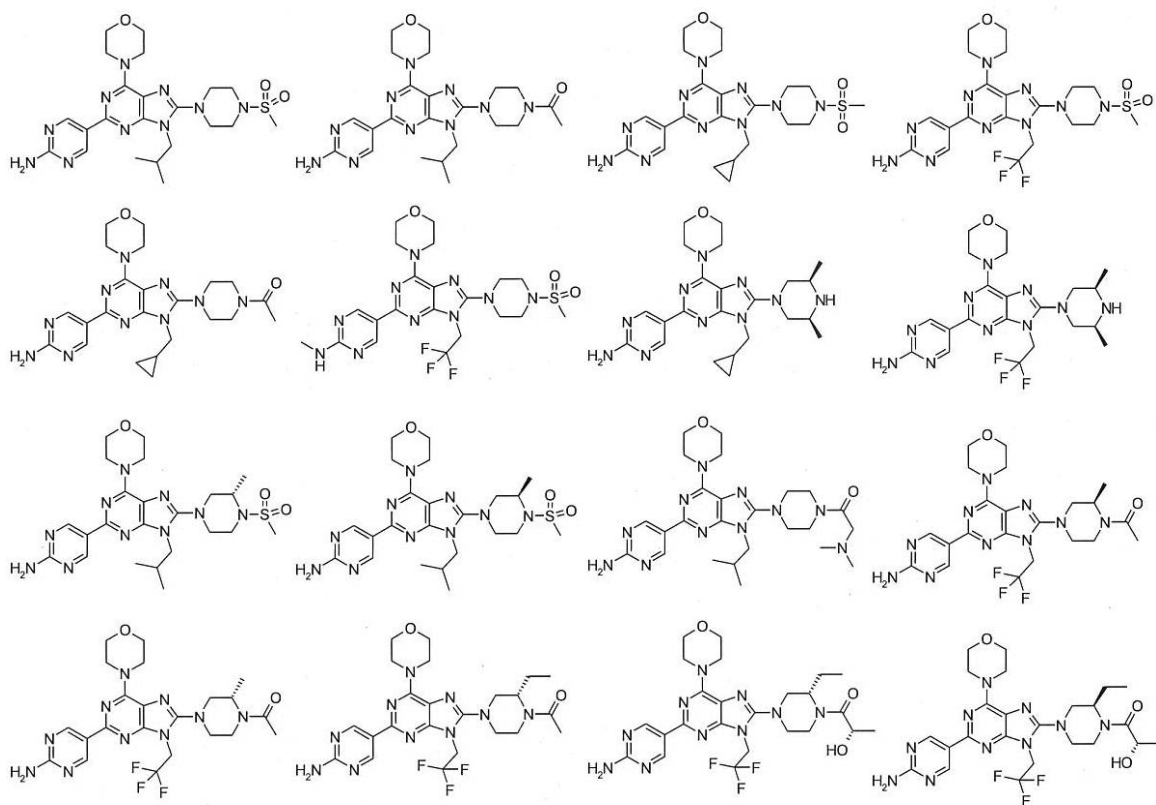
から選ばれるいずれか 1 の基を示す。]

で表される化合物またはその塩。

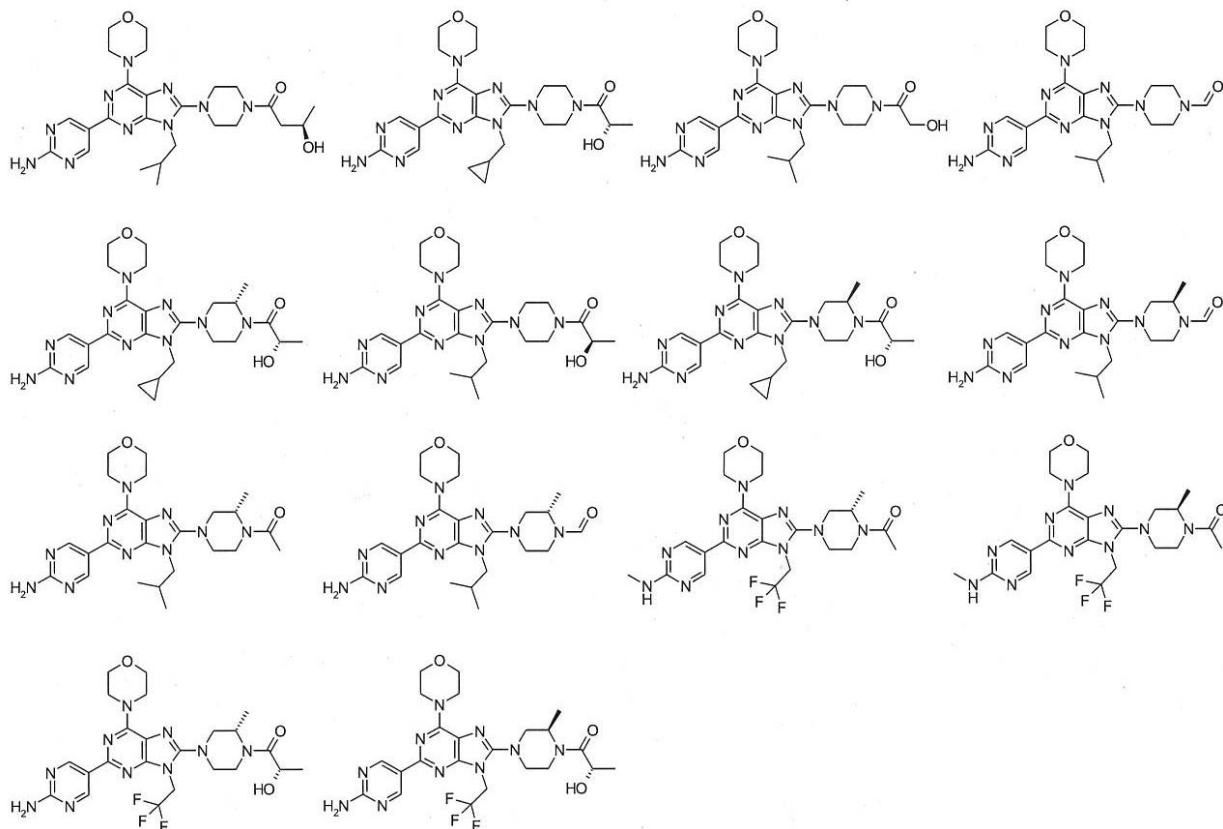
【請求項 9】

下記群から選ばれるいずれか 1 の化合物またはその塩。

【化 7 - 1】



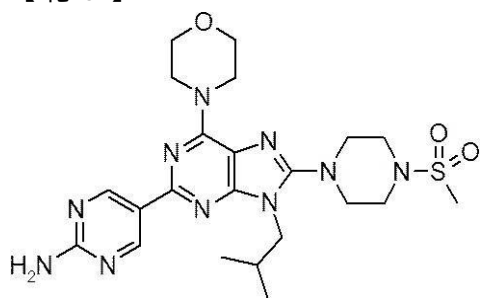
【化 7 - 2】



【請求項 10】

下記式

【化 8】

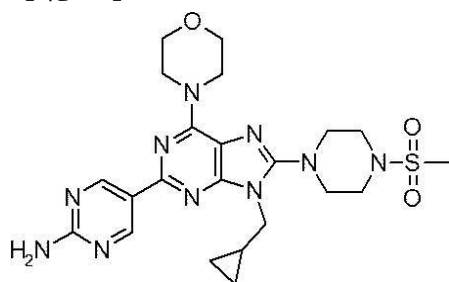


で表される化合物。

【請求項 11】

下記式

【化 9】

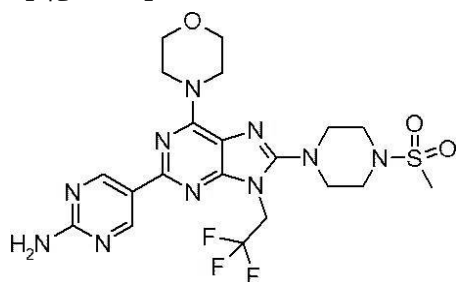


で表される化合物。

【請求項 1 2】

下記式

【化 1 0】

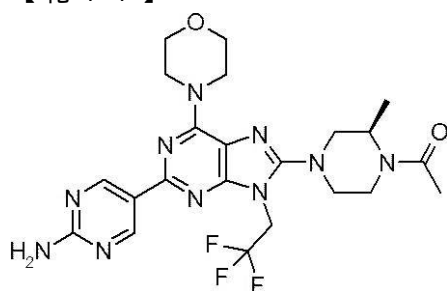


で表される化合物。

【請求項 1 3】

下記式

【化 1 1】

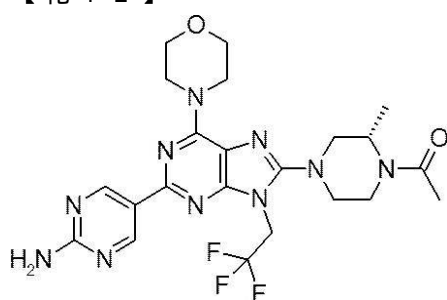


で表される化合物。

【請求項 1 4】

下記式

【化 1 2】

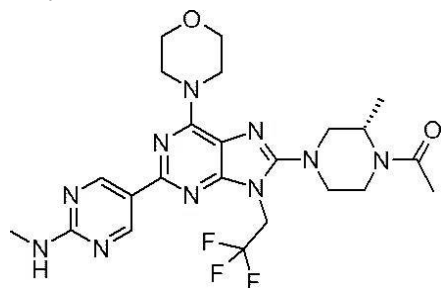


で表される化合物。

【請求項 1 5】

下記式

【化 1 3】

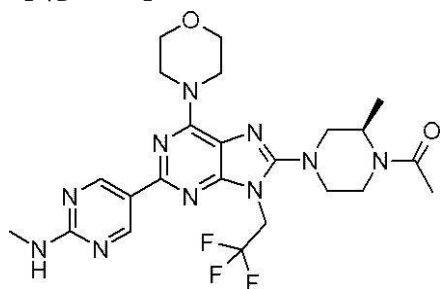


で表される化合物。

【請求項 16】

下記式

【化 14】

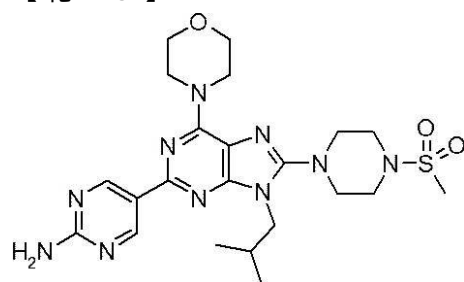


で表される化合物。

【請求項 17】

下記式

【化 15】

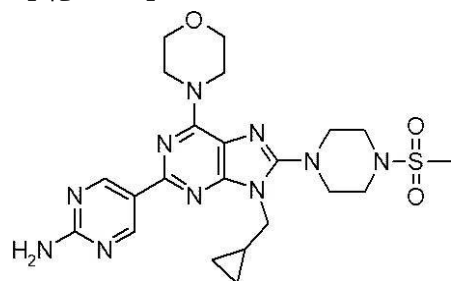


で表される化合物のメシル酸塩。

【請求項 18】

下記式

【化 16】

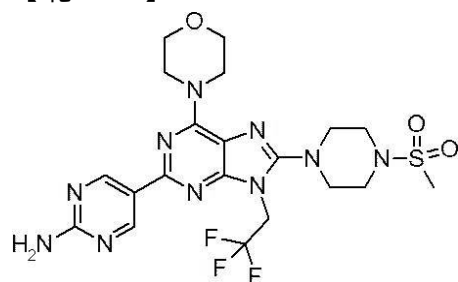


で表される化合物のメシル酸塩。

【請求項 19】

下記式

【化 1 7】

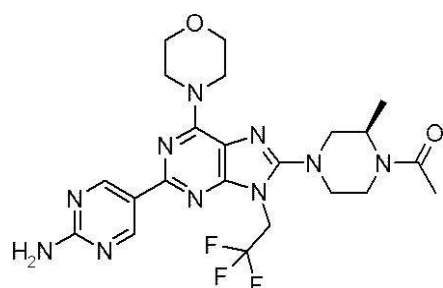


で表される化合物のメシル酸塩。

【請求項 2 0】

下記式

【化 1 8】

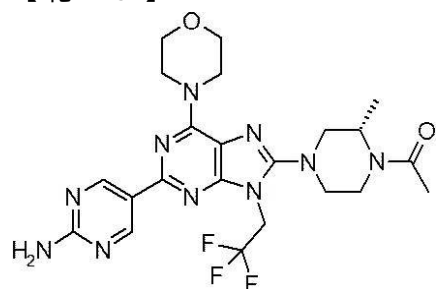


で表される化合物のメシル酸塩。

【請求項 2 1】

下記式

【化 1 9】

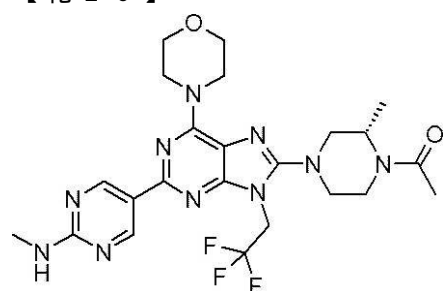


で表される化合物のメシル酸塩。

【請求項 2 2】

下記式

【化 2 0】

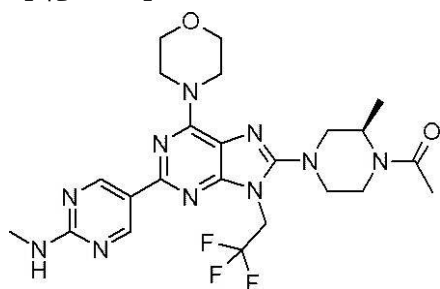


で表される化合物のメシル酸塩。

【請求項 23】

下記式

【化 2 1】

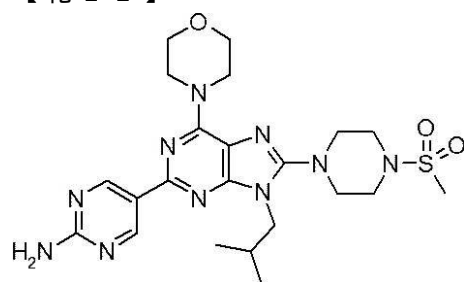


で表される化合物のメシル酸塩。

【請求項 24】

下記式

【化 2 2】

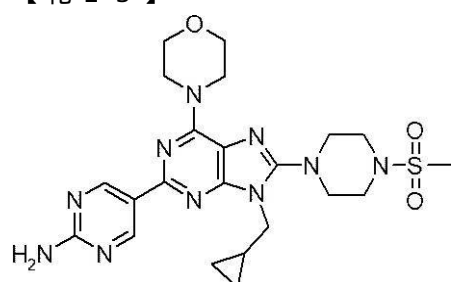


で表される化合物の硫酸塩。

【請求項 25】

下記式

【化 2 3】

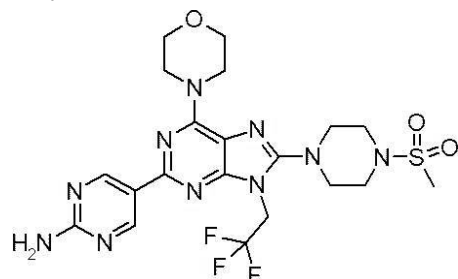


で表される化合物の硫酸塩。

【請求項 26】

下記式

【化 2 4】

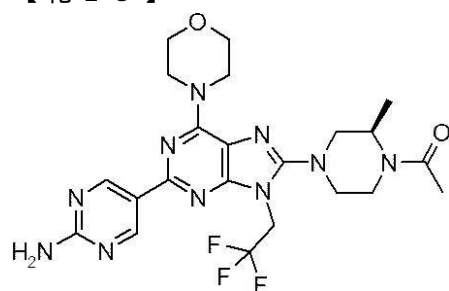


で表される化合物の硫酸塩。

【請求項 27】

下記式

【化 25】

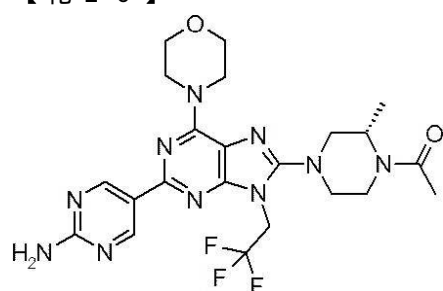


で表される化合物の硫酸塩。

【請求項 28】

下記式

【化 26】

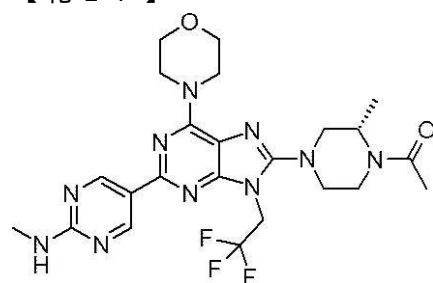


で表される化合物の硫酸塩。

【請求項 29】

下記式

【化 27】

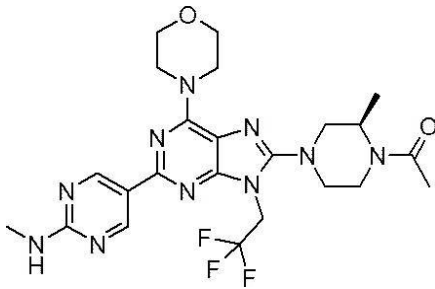


で表される化合物の硫酸塩。

【請求項 30】

下記式

【化 2 8】



で表される化合物の硫酸塩。

【請求項 3 1】

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を含む、ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (Phosphatidylinositol 3 - kinase : PI 3 K) 阻害剤。

【請求項 3 2】

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を含む、Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) の阻害剤。

【請求項 3 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を含む、ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (Phosphatidylinositol 3 - kinase : PI 3 K) および Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) の阻害剤。

【請求項 3 4】

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を有効成分とする医薬。

【請求項 3 5】

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を有効成分とする抗腫瘍剤。

【請求項 3 6】

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 3 5 に記載の抗腫瘍剤。

【請求項 3 7】

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 3 8】

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 3 9】

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 (Phosphatidylinositol 3 - kinase : PI 3 K) の過剰発現がみられる腫瘍の治療剤。

【請求項 4 0】

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 (Phosphatidylinositol 3 - kinase : PI 3 K) の変異がみられる腫瘍の治療剤。

【請求項 4 1】

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 4 2】

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、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。