

【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28年3月31日 (2016.3.31)

【公表番号】特表2015-506985(P2015-506985A)

【公表日】平成27年3月5日 (2015.3.5)

【年通号数】公開・登録公報2015-015

【出願番号】特願2014-556793(P2014-556793)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

C 0 7 D 513/04 (2006.01)

C 0 7 D 409/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/5025 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 401/12 C S P

C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z

C 0 7 D 487/04 1 4 0

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 405/14

C 0 7 D 513/04 3 2 5

C 0 7 D 409/14

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/5025

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/497

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成28年2月10日(2016.2.10)

【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

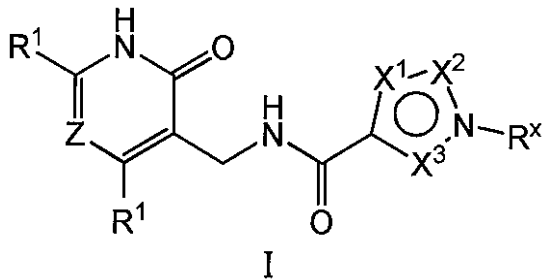
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造式 I :

【化1】



[式中 :

Z は、 $=C(R^2)$ - 又は $=N$ - であり ;

それぞれの X^1 及び X^2 は、 $=N$ - 及び $=C(R^3)$ - から独立に選択され ;

X^3 は、 $=N$ - 及び $=C(R^6)$ - から選択され ;

一つより多くない X^1 、 X^2 、及び X^3 は、 $=N$ - であり ;

それぞれの R^1 及び R^2 は、水素、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O$ - ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-N(R^7)_2$ 、 $-(C_0 - C_4$ アルキレン) - アリール、 $-(C_0 - C_4$ アルキレン) - ヘテロアリール、 $-(C_0 - C_4$ アルキレン) - ヘテロシクリル、及び $-(C_0 - C_4$ アルキレン) - カルボシクリルから独立に選択されるか ; 或いは

一つの R^1 及び R^2 は、それにこれらが結合している原子と一緒に選択されて、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又はカルボシクリル環を形成し ;

それぞれの R^3 及び R^6 は、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-(C_0 - C_4$ アルキレン) - R^8 、 $-(C_2 - C_6$ アルケニル又はアルキニル) - R^9 、 $-(C_1 - C_4$ アルキレン) - O - R^9 、 $-(C_1 - C_4$ アルキレン) - O - ($C_1 - C_4$ アルキレン) - R^8 、 $-O$ - ($C_0 - C_4$ アルキレン) - R^9 、 $-O$ - ($C_2 - C_4$ アルキレン) - O - R^8 、 $-O$ - ($C_1 - C_4$ アルキレン) - R^9 、 $-(C_0 - C_4$ アルキレン) - $N(R^7)_2$ 、 $-(C_0 - C_4$ アルキレン) - $C(O) - O - R^9$ 、 $-(C_0 - C_4$ アルキレン) - $O - C(O) - R^9$ 、 $-(C_0 - C_4$ アルキレン) - $C(O) - N(R^7)_2$ 、 $-(C_0 - C_4$ アルキレン) - $N(R^9)C(O) - R^9$ 、 $-O - (C_1 - C_4$ アルキレン) - $C(O)N(R^7)_2$ 、 $-O - (C_2 - C_4$ アルキレン) - $N(R^9) - C(O) - (R^7)$ 、 $-(C_0 - C_4$ アルキレン) - $S(O) - R^8$ 、 $-(C_0 - C_4$ アルキレン) - $S(O)_2 - R^8$ 及び $-(C_0 - C_4$ アルキレン) - $S(O)_2 - N(R^7)_2$ から独立に選択されるか ; 或いは

二つの R^3 は、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、 X^1 、 X^2 及び X^3 を含んでなる環に縮合したアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又はカルボシクリルを形成し ;

R^4 は、 Q 、 $-S(O)_2 - Q$ 、 $-C(O) - Q$ 、又は $-CH(R^4)(R^5)$ であり ;

Q は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びカルボシクリルから選択され ;

R^4 は、 $C_2 - C_6$ アルキル、 $-CH_2 - O - (C_1 - C_4$ アルキル) 及び $-(C_0 -$

C₆ アルキレン) - Q から選択され、ここにおいて、R⁴ のアルキル又はアルキレン部分中の一つ又は二つのメチレン単位は、- O -、- S -、- S(=O) -、- S(=O)₂ -、又は - N(R¹⁰) - によって、所望により、そして独立に置換されていてもよく；或いは

R⁴ の一つのメチレン単位は、X² 又は X³ が = C(R³) - である場合、X² 又は X³ 及び介在する原子と一緒に選択されて、X¹、X²、及び X³ を含んでなる環に縮合したヘテロアリアル又はヘテロシクリルを形成し；

R⁵ は、水素、- (C₀ - C₆ アルキレン) - Q、及び C₁ - C₆ アルキルから選択され、ここにおいて、R⁵ 中の一つ又は二つのメチレン単位は、- O -、- S -、- S(=O) -、- S(=O)₂ -、又は - NR¹⁰ - によって、所望により、そして独立に置換されていてもよく；

それぞれの R⁷ は、- (C₀ - C₄ アルキレン) - R⁹、- (C₀ - C₄ アルキレン) - O - R⁹、- S(O)₂ - R⁸、- C(=O) - R⁸、- C(=O) - N(R⁹)₂、- (C₁ - C₄ アルキレン) - O - C(=O) - R⁸ 及び - (C₀ - C₄ アルキレン) - C(=O) - O - R⁹ から独立に選択されるか；或いは

二つの R⁷ は、それにこれらが共通に結合している窒素原子と一緒に選択されて、所望により置換されていてもよいヘテロシクリル又はヘテロアリアル環を形成し；

R⁸ は、C₁ - C₄ アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され；

R⁹ は、水素及び R⁸ から選択され；

R¹⁰ は、水素、C₁ - C₄ アルキル、- S(=O)₂ - R⁹、- C(=O) - R⁸、- C(=O) - N(R⁹)(R¹²)、及び - C(=O) - O - R¹¹ から選択され；

R¹¹ は、非置換の C₁ - C₄ アルキル及び C₁ - C₄ ハロアルキルから選択され；

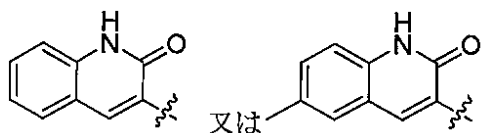
R¹² は、水素、非置換の C₁ - C₄ アルキル及び C₁ - C₄ ハロアルキルから選択され；

ここにおいて、他に指摘されない限り、化合物のいずれものアルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル又はカルボシクリル部分は、所望により置換されていてもよく；そして

ここにおいて：

X³ が = N - であり、X² が = C(CH₃) - であり、X¹ が = C(H) - であり、そして R^x が 2 - フルオロフェニルである場合；R¹ 及び R² は、以下の式：

【化 2】



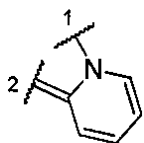
を形成するために、それにこれらが結合している原子と一緒に選択されず；

それぞれの R¹ がメチルであり、Z が = C(H) - であり、X² 及び X³ のそれぞれが = C(CH₃) - であり、そして X¹ が = C(H) - である場合；R^x は、非置換のシクロヘキシル、ベンジル、ピリジン - 3 - イル、又はピリジン - 2 - イル以外であり；

それぞれの R¹ がメチルであり、Z が = C(H) - であり、X³ が = N - であり、そして R^x がフェニル又は 4 - フルオロフェニルである場合；X¹ の R³ 及び X² の R³ は、X¹、X² 及び X³ を含んでなる環に縮合した非置換の C₅ - C₇ シクロアルキルを形成するために、一緒に選択されず；

X¹ が = N - であり、R⁵ が水素であり、そして R⁴ が、“1” が X² に結合する環の部分であり、そして“2” が X³ に隣接する環の炭素に結合する環の部分である以下の式：

【化 3】



を形成するために一緒に選択される場合； X^2 は、 $=C$ (シクロプロピル) -、 $=C$ ($C(CH_3)_3$) -、又は $=C(CH_2CH(CH_3)_2)$ - 以外であり、ここにおいて、シクロプロピルは非置換であり；

X^2 が $=N$ - であり、 X^3 が $=C(H)$ - であり、それぞれの R^1 がメチルであり、 Z が $=C(H)$ - であり、そして R^x が 4 - メチルフェニル、非置換のフェニル、又は非置換のベンジルである場合； X^1 は、 $=C$ (3 - メチルフェニル) -、 $=C$ (3 - メトキシフェニル) -、 $=C$ (フェニル) -、 $=C$ (4 - クロロフェニル)、 $=C$ (チエン - 2 - イル) -、又は $=C$ (ピリジン - 3 - イル) 以外であり；そして

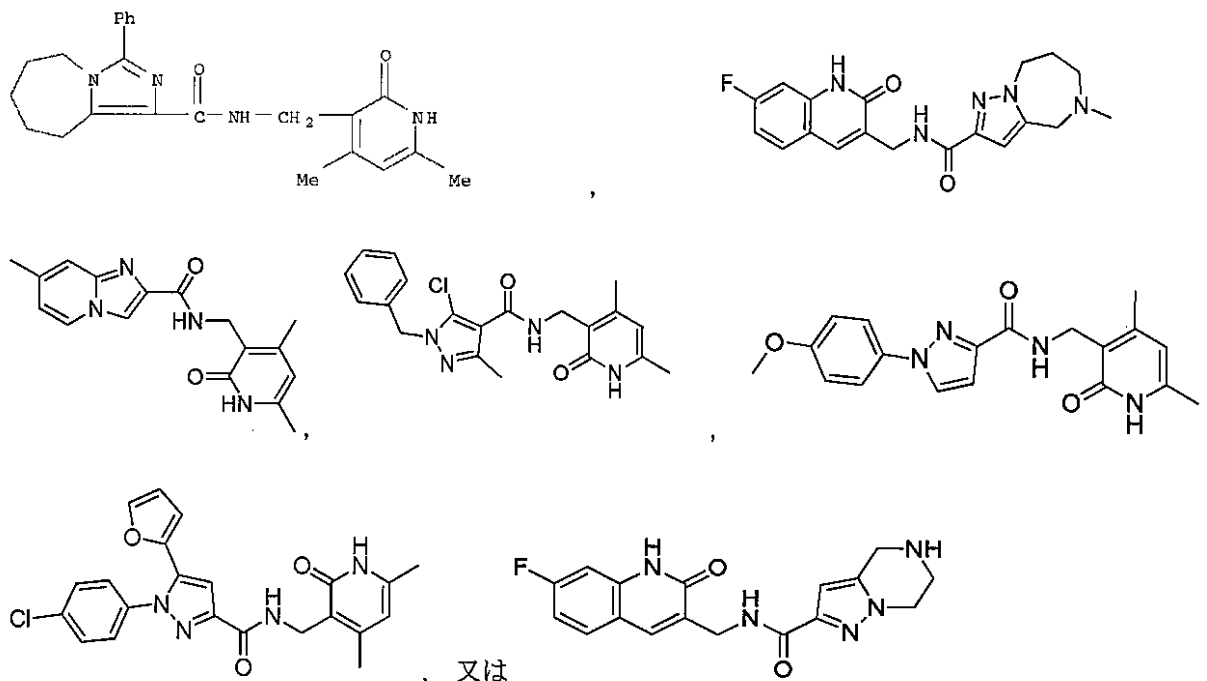
X^2 が $=N$ - であり、 X^1 が $=C(H)$ - であり、それぞれの R^1 がメチルであり、 Z が $=C(H)$ - であり、そして R^x がピリジン - 2 - イル、2, 4 - ジクロロフェニル又は 3 - メチルフェニルである場合； X^3 は、 $=C(CH_3)$ -、 $=C(CH_2CH_3)$ -、又は $=C$ (シクロプロピル) - 以外であり；

X^2 が $=N$ - であり、 X^1 が $=C(CH_3)$ - であり、そして X^3 が $=C(CH_3)$ - である場合； R^x は 2, 4 - ジフルオロフェニル又は 3 - クロロ - 4 - シアノフェニル以外である；]

を有し、そして

以下の式：

【化 4】



以外である化合物、又は医薬的に受容可能なその塩。

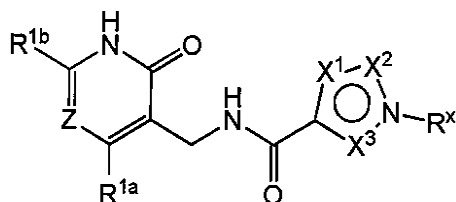
【請求項 2】

一つの R^1 が $-CH_3$ であり；他方の R^1 が、一つ又はそれより多いフルオロで所望により置換されていてもよい $-C_1 - C_2$ アルキル及び一つ又はそれより多いフルオロで所望により置換されていてもよい $-O - (C_1 - C_2)$ アルキルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

以下の式：

【化 5】



[式中：

R^{1a} は、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、及び $-CH_2CH_3$ から選択され；

R^{1b} は、 $-CH_3$ であり；そして

Z は、 $=CH-$ である；]

によって表される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

X^1 及び X^2 のそれぞれが独立に $=C(R^3)-$ であり、ここにおいて、二つの R^3 はそれにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、 X^1 、 X^2 及び X^3 を含んでなる環に縮合したアリール、ヘテロアリール又はカルボシクリルを形成する、請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

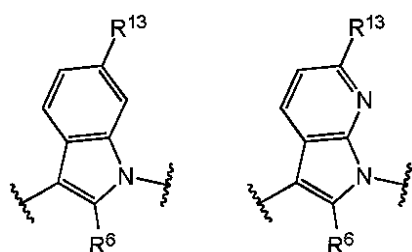
【請求項 5】

二つの R^3 が、それにこれらが結合している炭素原子と一緒に選択されて、 X^1 、 X^2 及び X^3 を含んでなる環に縮合した所望により置換されていてもよいアリール又はピリジル環を形成する、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

前記縮合環が、以下の構造：

【化 6】



又は

[式中：

R^6 は、請求項 1 において定義したとおりであり；そして

R^{13} は、水素、ハロ、フェニル、ピリジニル、及び $-O-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ から選択される；]

を有する、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^x が、 $-CH(R^4)(R^5)$ であり；

R^4 が、 C_2-C_6 アルキル、 $-(C_0-C_2 \text{ アルキレン})$ -アリール、 $-(C_0-C_2 \text{ アルキレン})$ -ヘテロシクリル、及び $-(C_0-C_2 \text{ アルキレン})$ -ヘテロアリールから選択され；そして

R^5 が、水素及びメチルから選択される、請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^x が、 $-CH(R^4)(R^5)$ であり；

R^4 が、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})$ - $O-(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ 、1-置換-ピペリジン-4-イル、一つ又はそれより多いフルオロで所望により置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル、及びテトラヒドロピラニルから選択され；そして

R^5 が、水素及び $-CH_3$ から選択される、請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の

化合物。

【請求項 9】

R⁴ が、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、4,4-ジフルオロシクロヘキシル、シクロプロピル、テトラヒドロピラン-4-イル、1-(*t*-ブトキシカルボニル)-ピペリジン-4-イル、1-(イソブトキシカルボニル)-ピペリジン-4-イル、1-(イソプロポキシカルボニル)-ピペリジン-4-イル、1-(2-フルオロエチル)-ピペリジン-4-イル、1-(2,2-ジフルオロエチル)-ピペリジン-4-イル、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-ピペリジン-4-イル、1-(2-ヒドロキシイソプロピルカルボニル)-ピペリジン-4-イル、1-(エトキシカルボニルメチル)-ピペリジン-4-イル、1-(イソプロピルカルボニル)-ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-(メチルスルホニル)-ピペリジン-4-イル、1-(エチルスルホニル)-ピペリジン-4-イル、1-(イソプロピルスルホニル)-ピペリジン-4-イル、1-(フェニル)-ピペリジン-4-イル、1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル、1-(ピリジン-2-イル)-ピペリジン-4-イル、及び1-(ピリミジン-2-イル)-ピペリジン-4-イルから選択される、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩；及び
医薬的に受容可能な担体；を含んでなる、組成物。

【請求項 11】

癌を治療するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物
、又は医薬的に受容可能なその塩を含む、前記医薬組成物。

【請求項 12】

前記癌が、変異 E Z H 2 タンパク質の存在によって特徴づけられる、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記変異 E Z H 2 タンパク質が、Y 6 4 1 N 変異を含んでなる、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記癌が、リシン 27 におけるヒストン H 3 のトリメチル化によって特徴づけられる、請求項 11 に記載の医薬組成物。