

【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 07 D 401/12	(2006.01)
C 07 D 471/04	(2006.01)
C 07 D 487/04	(2006.01)
C 07 D 401/14	(2006.01)
C 07 D 405/14	(2006.01)
C 07 D 513/04	(2006.01)
C 07 D 409/14	(2006.01)
A 61 K 31/4439	(2006.01)
A 61 K 31/444	(2006.01)
A 61 K 31/519	(2006.01)
A 61 K 31/5377	(2006.01)
A 61 K 31/506	(2006.01)
A 61 K 31/4545	(2006.01)
A 61 K 31/5025	(2006.01)
A 61 K 31/496	(2006.01)
A 61 K 31/4709	(2006.01)
A 61 K 31/497	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D 401/12	C S P
C 07 D 471/04	1 0 4 Z
C 07 D 487/04	1 4 0
C 07 D 401/14	
C 07 D 405/14	
C 07 D 513/04	3 2 5
C 07 D 409/14	
A 61 K 31/4439	
A 61 K 31/444	
A 61 K 31/519	
A 61 K 31/5377	
A 61 K 31/506	
A 61 K 31/4545	
A 61 K 31/5025	
A 61 K 31/496	
A 61 K 31/4709	
A 61 K 31/497	
A 61 P 35/00	
A 61 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

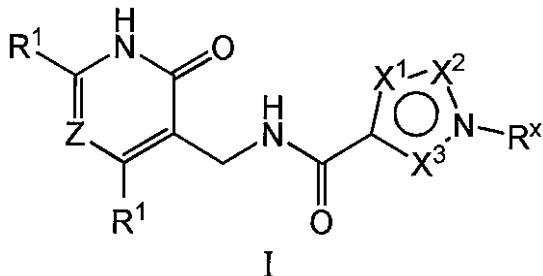
【補正の内容】

【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(R²) - 又は=N - であり;

それぞれのX¹及びX²は、=N - 及び=C(R³) - から独立に選択され;

X³は、=N - 及び=C(R⁶) - から選択され;

一つより多くないX¹、X²、及びX³は、=N - であり;

それぞれのR¹及びR²は、水素、ハロ、-OH、-CN、C₁-C₄アルキル、-O-(C₁-C₄アルキル)、-N(R⁷)₂、-(C₀-C₄アルキレン) - アリール、-(C₀-C₄アルキレン) - ヘテロアリール、-(C₀-C₄アルキレン) - ヘテロシクリル、及び-(C₀-C₄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R¹及びR²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R³及びR⁶は、水素、ハロ、-CN、-(C₀-C₄アルキレン)-R⁸、-(C₂-C₆アルケニル又はアルキニル)-R⁹、-(C₁-C₄アルキレン)-O-R⁹、-(C₁-C₄アルキレン)-O-(C₁-C₄アルキレン)-R⁹、-(C₂-C₄アルキレン)-O-(C₁-C₄アルキレン)-R⁹、-(C₀-C₄アルキレン)-N(R⁷)₂、-(C₀-C₄アルキレン)-C(O)-O-R⁹、-(C₀-C₄アルキレン)-O-C(O)-R⁹、-(C₀-C₄アルキレン)-C(O)-N(R⁷)₂、-(C₀-C₄アルキレン)-N(R⁹)-C(O)-R⁹、-O-(C₁-C₄アルキレン)-C(O)-N(R⁷)₂、-O-(C₂-C₄アルキレン)-N(R⁹)-C(O)-(R⁷)、-(C₀-C₄アルキレン)-S(O)-R⁸、-(C₀-C₄アルキレン)-S(O)₂-R⁸及び-(C₀-C₄アルキレン)-S(O)₂-N(R⁷)₂から独立に選択されるか; 或いは

二つのR³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、X¹、X²及びX³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^xは、Q、-S(O)₂-Q、-C(O)-Q、又は-CH(R⁴)(R⁵)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;

R⁴は、C₂-C₆アルキル、-CH₂-O-(C₁-C₄アルキル)及び-(C₀-

C_6 アルキレン) - Q から選択され、ここにおいて、 R^4 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

R^4 の一つのメチレン単位は、 X^2 又は X^3 が = C(R^3) - である場合、 X^2 又は X^3 及び介在する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ヘテロアリール又はヘテロシクリルを形成し；

R^5 は、水素、- (C_0 - C_6 アルキレン) - Q、及び C_1 - C_6 アルキルから選択され、ここにおいて、 R^5 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 R^7 は、- (C_0 - C_4 アルキレン) - R⁹、- (C_0 - C_4 アルキレン) - O - R⁹、- S(O)₂ - R⁸、- C(=O) - R⁸、- C(=O) - N(R^9)₂、- (C_1 - C_4 アルキレン) - O - C(=O) - R⁸ 及び - (C_0 - C_4 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 R^7 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ール環を形成し；

R^8 は、 C_1 - C_4 アルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択され；

R^9 は、水素及び R^8 から選択され；

R^{10} は、水素、 C_1 - C_4 アルキル、-S(=O)₂ - R⁹、-C(=O) - R⁸、-C(=O) - N(R^9)(R^{12})、及び-C(=O) - O - R¹¹ から選択され；

R^{11} は、非置換の C_1 - C_4 アルキル及び C_1 - C_4 ハロアルキルから選択され；

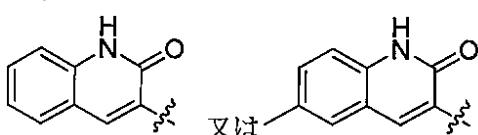
R^{12} は、水素、非置換の C_1 - C_4 アルキル及び C_1 - C_4 ハロアルキルから選択され；

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：

X^3 が = N - であり、 X^2 が = C(CH₃) - であり、 X^1 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； R^1 及び R^2 は、以下の式：

【化2】



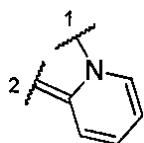
を形成するために、それにこれらが結合している原子と一緒に選択されず；

それぞれの R^1 がメチルであり、Z が = C(H) - であり、 X^2 及び X^3 のそれぞれが = C(CH₃) - であり、そして X^1 が = C(H) - である場合； R^X は、非置換のシクロヘキシリル、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 R^1 がメチルであり、Z が = C(H) - であり、 X^3 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； X^1 の R^3 及び X^2 の R^3 は、 X^1 、 X^2 及び X^3 を含んでなる環に縮合した非置換の C_5 - C_7 シクロアルキルを形成するために、一緒に選択されず；

X^1 が = N - であり、 R^5 が水素であり、そして R^4 が、“1”が X^2 に結合する環の部分であり、そして“2”が X^3 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(CH₃)₃)-、又は=C(CH₂CH(CH₃)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R¹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

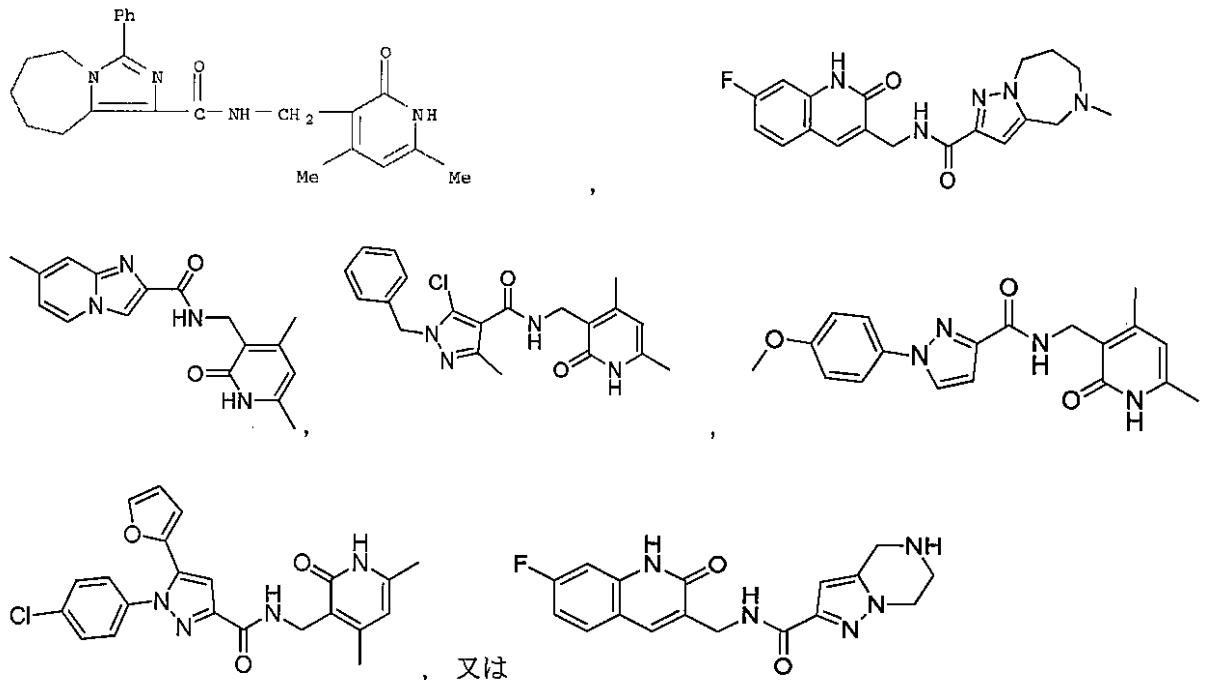
X^2 が=N-であり、 X^1 が=C(H)-であり、それぞれのR¹がメチルであり、Zが=C(H)-であり、そしてR^xがピリジン-2-イル、2,4-ジクロロフェニル又は3-メチルフェニルである場合； X^3 は、=C(CH₃)-、=C(CH₂CH₃)-、又は=C(シクロプロピル)-以外であり；

X^2 が=N-であり、 X^1 が=C(CH₃)-であり、そして X^3 が=C(CH₃)-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。

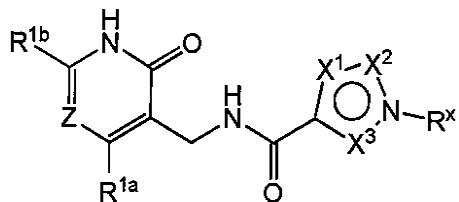
【請求項2】

一つのR¹ が-CH₃ であり；他方のR¹ 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-C₁-C₂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-(C₁-C₂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^1 ^a は、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCDF}_2$ 、及び $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ から選択され；

R^1 ^b は、 $-\text{CH}_3$ であり；そして

Z は、 $=\text{CH}-$ 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 $=\text{C}(\text{R}^3)-$ 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。

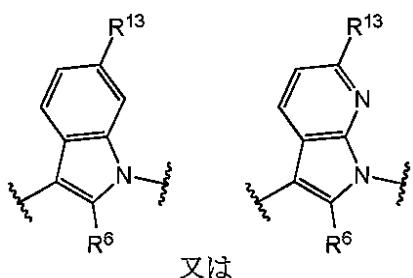
【請求項5】

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^1 ³ は、水素、ハロ、フェニル、ピリジニル、及び $-\text{O}- (\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$ 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、 $-\text{CH}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ であり；

R^4 が、 $\text{C}_2-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_2\text{アルキレン})-\text{アリール}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_2\text{アルキレン})-\text{ヘテロシクリル}$ 、及び $-(\text{C}_0-\text{C}_2\text{アルキレン})-\text{ヘテロアリール}$ 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、 $-\text{CH}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ であり；

R^4 が、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3\text{アルキレン})-\text{O}- (\text{C}_1-\text{C}_2\text{アルキル})$ 、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もよい $\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル}$ 、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 $-\text{CH}_3$ 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】

R^4 が、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)OCH_3$ 、4,4-ジフルオロシクロヘキシリ、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-ヒドロキシイソブチル)-ピペリジン-4-イル、1-(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EZH2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EZH2タンパク質が、Y641N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H3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。