

【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】令和2年12月10日(2020.12.10)

【公開番号】特開2020-90520(P2020-90520A)

【公開日】令和2年6月11日(2020.6.11)

【年通号数】公開・登録公報2020-023

【出願番号】特願2020-13314(P2020-13314)

【国際特許分類】

C 0 7 C 233/06 (2006.01)

C 0 7 C 237/24 (2006.01)

C 0 7 C 233/79 (2006.01)

C 0 7 C 235/84 (2006.01)

C 0 7 C 237/42 (2006.01)

C 0 7 C 235/16 (2006.01)

C 0 7 C 233/62 (2006.01)

C 0 7 C 233/08 (2006.01)

C 0 7 C 233/11 (2006.01)

C 0 7 C 317/44 (2006.01)

C 0 7 C 233/10 (2006.01)

C 0 7 C 235/36 (2006.01)

C 0 7 C 233/80 (2006.01)

A 6 1 K 31/166 (2006.01)

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 K 31/415 (2006.01)

A 6 1 K 31/4164 (2006.01)

A 6 1 K 31/4192 (2006.01)

A 6 1 K 31/42 (2006.01)

A 6 1 K 31/421 (2006.01)

A 6 1 K 31/425 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

A 6 1 K 31/538 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 209/42 (2006.01)

C 0 7 D 211/96 (2006.01)

C 0 7 D 213/81 (2006.01)

C 0 7 D 213/82 (2006.01)

C 0 7 D 231/14 (2006.01)

C 0 7 D 233/90 (2006.01)

C 0 7 D 249/04 (2006.01)

C 0 7 D 261/10 (2006.01)

C 0 7 D 263/34 (2006.01)

C 0 7 D 265/36 (2006.01)

C 0 7 D 275/03 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 C 0 7 D 417/12 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 233/06
 C 0 7 C 237/24 C S P
 C 0 7 C 233/79 Z N A
 C 0 7 C 235/84
 C 0 7 C 237/42
 C 0 7 C 235/16 B
 C 0 7 C 233/62
 C 0 7 C 233/08
 C 0 7 C 233/11
 C 0 7 C 317/44
 C 0 7 C 233/10
 C 0 7 C 235/36
 C 0 7 C 233/80
 A 6 1 K 31/166
 A 6 1 K 31/404
 A 6 1 K 31/415
 A 6 1 K 31/4164
 A 6 1 K 31/4192
 A 6 1 K 31/42
 A 6 1 K 31/421
 A 6 1 K 31/425
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/44
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/538
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 D 209/42
 C 0 7 D 211/96
 C 0 7 D 213/81
 C 0 7 D 213/82
 C 0 7 D 231/14
 C 0 7 D 233/90 A
 C 0 7 D 249/04 5 0 6
 C 0 7 D 261/10
 C 0 7 D 263/34
 C 0 7 D 265/36
 C 0 7 D 275/03
 C 0 7 D 401/12
 C 0 7 D 417/12
 C 0 7 D 471/04 1 0 4

【 手続補正書 】

【提出日】令和2年10月30日(2020.10.30)

【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

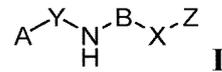
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

医薬組成物であって、式 I :



(式中：

Aが、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1 - イミダゾリル、1 - イソキノリニル、1 - ピラゾリル、2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル)、2 - ベンゾ[d]イミダゾリル、2 - ベンゾ[d]チアゾリル、2 - クロメニル - 4 - オン、2 - フラニル、2 - イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジニル、2 - イミダゾリル、2 - インドリル、2 - ナフタレニル、2 - ピラジニル、2 - ピリジル、2 - ピリミジニル、2 - ピロリジニル、2 - ピロリル、2 - キノリニル、2 - キノキサリニル、2 - チアゾロ[5, 4 - c]ピリジニル、2 - チアゾリル、2 - チオフェニル、3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン)、3 - (1, 2, 4 - オキサジアゾリル)、3 - イミダゾ[1, 2 - a]ピリミジニル、3 - インダゾリル、3 - インドリル、3 - イソチアゾリル、3 - ピラゾリル、3 - ピリダジニル、3 - ピリジニル - 2 - オン、3 - ピリジル、3 - ピロロ[3, 2 - b]ピリジニル、3 - キノリニル、4 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサソリル)、4 - シクロヘキサニル - 1 - アミン、4 - イミダゾリル、4 - インドリニル - 2 - オン、4 - インドリル、4 - イソチアゾリル、4 - オキサゾリル、4 - ペリジニル、4 - ピラゾリル、4 - ピリジル、4 - キノリニル、5 - (1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[d]イミダゾリル - 2 - オン)、5 - (1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジニル - 2 - オン)、5 - (1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジニル - 2 - オン)、5 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサソリル)、5 - (2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾリル - 3 - オン)、5 - 4 H - フロ[3, 2 - b]ピロリル、5 - ベンゾ[c][1, 2, 5]オキサジアゾリル、5 - ベンゾ[d][1, 3]ジオキサソリル、5 - ベンゾ[d]オキサゾリル - 2 (3 H) - オン、5 - ピシクロ[2.2.1]ヘプチル - 2 - エン、5 - インドリニル - 2, 3 - ジオン、5 - インドリニル - 2 - オン、5 - インドリル、5 - イソインドリニル - 1 - オン、5 - イソオキサゾリル、5 - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジニル、5 - ピラゾリル、5 - ピリミジニル、5 - チアゾリル、6 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレニル)、6 - (3, 4 - ジヒドロキノリニル - 2 (1 H) - オン)、6 - (3, 4 - ジヒドロキノキサリニル - 2 (1 H) - オン)、6 - (4, 5 - ジヒドロピリダジニル - 3 (2 H) - オン)、6 - ベンゾ[b][1, 4]オキサジニル - 3 - オン、6 - ベンゾ[d]イミダゾリル、6 - ベンゾ[d]オキサゾリル - 2 (3 H) - オン、6 - ベンゾ[d]チアゾリル、6 - クロメニル - 2 - オン、6 - イミダゾ[2, 1 - b]チアゾール、6 - インダゾリル、6 - インドリニル - 2 - オン、6 - インドリル、6 - イソキノリニル、6 - キノリニル、6 - キノキサリニル、6 - キノキサリニル - 2 (1 H) - オン、7 - (3, 4 - ジヒドロキノリニル - 2 (1 H) - オン)、7 - (3, 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1 H) - オン)、7 - ベンゾ[b][1, 4]オキサジニル - 3 - オン、7 - インドリニル - 2 - オン、7 - キノリニル、8 - ベンゾ[b][1, 4]オキサジニル - 3 - オン、シクロプロパニル、フェニル、4 - (プロパ - 1 - エン - 1 - イル) - イミダゾール、1 - ブタニル - イミダゾール、s e c - ブチルシクロプロパン、2

- (エチルスルホニル)プロパニル、1-イソブチルピロリジン、4-ピリジル1-オキシド、および5-ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾリル1-オキシドからなる群から選択され、これらのそれぞれが、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、(カルボキサミド)アルキル、(シクロアルキル)アルキル、任意選択的に置換される C_{3-12} シクロアルキル、任意選択的に置換される C_{6-14} アリール、任意選択的に置換される5員~14員ヘテロアリール、任意選択的に置換される4員~14員ヘテロシクロ、アラキル、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)R^7$ 、および $-S(=O)_2R^8$ からなる群から独立して選択される1つ、2つ、または3つの置換基で任意選択的に置換され；

Yが、 $-C(R^{5a})(R^{5b})C(=O)-$ 、 $-C(=O)-$ 、および $-S(=O)_2-$ からなる群から選択され；

Bが、 C_{1-10} アルキレニル、任意選択的に置換される C_{3-12} シクロアルキレニル、任意選択的に置換される C_{6-14} アリーレニル、任意選択的に置換される4員~14員ヘテロシクレニル、および $-C(H)R^1R^2$ からなる群から選択される)で表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和物もしくは水和物と、薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物であり、

ただし、Bが、任意選択的に置換されるピロリジネニルではなく；

Xが、 $-N(R^3)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2C(R^4)(H)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)C(R^4)(H)N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)C(=O)C(R^4)(H)-$ 、および $-C(=O)C(R^4)(H)-$ からなる群から選択され；またはXが存在せず；

Zが、水素、任意選択的に置換される C_{1-6} アルキル、フルオロアルキル、ヒドロキシアルキル、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シクロアルキルアミノ)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(シクロアルキル)アルキル、(アミノ)(ヒドロキシ)アルキル、(アミノ)(アリール)アルキル、(ヒドロキシ)(アリール)アルキル、(アラキルアミノ)アルキル、(ヒドロキシアルキルアミノ)アルキル、アルコキシアルキル、任意選択的に置換される C_{6-14} アリール、任意選択的に置換される4員~14員ヘテロシクロ、任意選択的に置換される5員~14員ヘテロアリール、任意選択的に置換される C_{3-12} シクロアルキル、アラキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群から選択され；または

Zが $-CH(R^{9a})(R^{9b})$ であり；

R^{9a} が、水素、 C_{1-6} アルキル、フルオロアルキル、ヒドロキシアルキル、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、アルコキシアルキル、任意選択的に置換される C_{6-14} アリール、任意選択的に置換される4員~14員ヘテロシクロ、任意選択的に置換される5員~14員ヘテロアリール、任意選択的に置換される C_{3-12} シクロアルキル、アラキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群から選択され；

R^{9b} が、任意選択的に置換される C_{6-14} アリール、任意選択的に置換される4員~14員ヘテロシクロ、任意選択的に置換される5員~14員ヘテロアリール、任意選択的に置換される C_{3-12} シクロアルキル、アラキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群から選択され；

R^1 が、水素、 C_{1-6} アルキル、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、任意選択的に置換される C_{3-12} シクロアルキル、任意選択的に置換される4員~14員ヘテロシクロ、任意選択的に置換される C_{6-14} アリール、アラキル、およびアルコキシカルボニルからなる群から選択され；

R^2 が、 C_{1-6} アルキル、任意選択的に置換される C_{3-12} シクロアルキル、任意

選択的に置換される C₆ ~ 1₄ アリール、任意選択的に置換される 5 員 ~ 1₄ 員ヘテロアリール、任意選択的に置換される 4 員 ~ 1₄ 員ヘテロシクロ、および (ヘテロアリール) アルキルからなる群から選択され；

R³ が、水素および C₁ ~ 4 アルキルからなる群から選択され；

R⁴ が、水素、C₁ ~ 4 アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、(アミノ) アルキル、(アルキルアミノ) アルキル、(ジアルキルアミノ) アルキル、およびヒドロキシアルキルからなる群から選択され；

R^{5 a} が、水素および C₁ ~ 4 アルキルからなる群から選択され；

R^{5 b} が、水素、C₁ ~ 4 アルキル、および 4 員 ~ 1₄ 員ヘテロシクロからなる群から選択され；

R⁶ が C₁ ~ 4 アルキルであり；

R⁷ が C₁ ~ 4 アルキルであり；

R⁸ が、C₁ ~ 4 アルキル、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノからなる群から選択され、

ここで、- X - Z が、B、R¹、または R² の任意の利用可能な炭素または窒素原子に結合され、

ただし、式 I で表される前記化合物が、N - (1 - ((4 - アセトアミドフェニル) スルホニル) ピペリジン - 4 - イル) ベンズアミドでない

ことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の医薬組成物において、B が C₁ ~ 1₀ アルキレニルであることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 3】

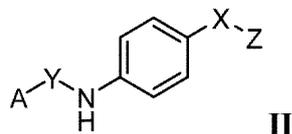
請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物において、X が、- N (R³) C (= O) C (R⁴) (H) - および - N (R³) C (= O) - からなる群から選択されることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物において、Z が、C₁ ~ 6 アルキルおよび (アミノ) アルキルからなる群から選択されることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 5】

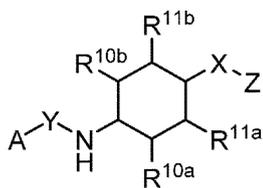
請求項 1 に記載の医薬組成物において、B が、任意選択的に置換される C₆ ~ 1₄ アリレニルであり；任意選択的に、B が、任意選択的に置換されるフェニルの二価形態であり；任意選択的に、前記化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和物もしくは水和物が、式 I I :



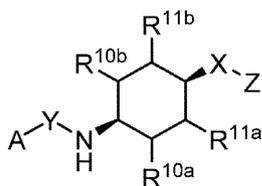
(式中、X が存在せず、Z が (アミノ) アルキルである) で表されることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 6】

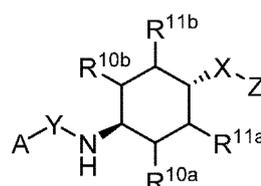
請求項 1 に記載の医薬組成物において、B が、任意選択的に置換される C₃ ~ 1₂ シクロアルキレニルであり；任意選択的に、前記化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和物もしくは水和物が、式 I I I、式 I V、または式 V :



III



IV



V

(式中、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、および R^{11b} がそれぞれ、独立して、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される)で表され;任意選択的に、

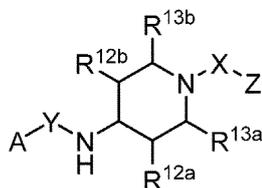
(i) Xが $-N(R^3)C(=O)-$ であり、Zが(アミノ)アルキルである;または

(ii) Xが $-N(R^3)-$ であり、Zが水素である

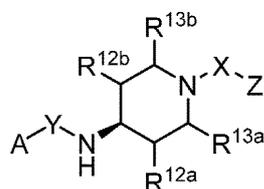
ことを特徴とする医薬組成物。

【請求項7】

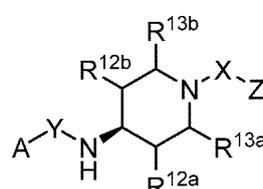
請求項1に記載の医薬組成物において、Bが、任意選択的に置換される4員~14員ヘテロシクレニルであり;任意選択的に、前記化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和物もしくは水和物が、式VI、式VII、または式VIII:



VI



VII

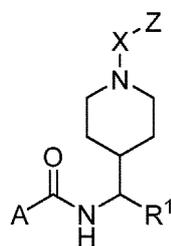


VIII

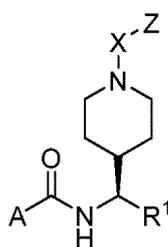
(式中、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、および R^{13b} がそれぞれ、独立して、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される)で表され;任意選択的に、Xが、 $-C(=O)C(R^4)(H)-$ 、 $-C(=O)-$ 、および $-S(=O)_2-$ からなる群から選択され、 R^4 が、水素およびアミノからなる群から選択され;任意選択的に、Zが、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、任意選択的に置換される C_{3-12} シクロアルキル、任意選択的に置換される C_{6-14} アリール、アラルキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群から選択されることを特徴とする医薬組成物。

【請求項8】

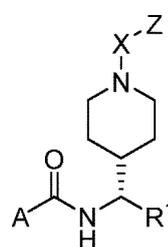
請求項1に記載の医薬組成物において、Bが $-C(H)R^1R^2$ であり;任意選択的に、前記化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和物もしくは水和物が、式IX、式X、または式XI:



IX

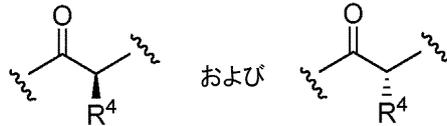


X



XI

で表され；任意選択的に、 R^1 が、水素、 C_{1-6} アルキル、アルコキシカルボニル、および任意選択的に置換される C_{6-14} アリールからなる群から選択され；任意選択的に、 R^1 が、水素およびメチルからなる群から選択され；任意選択的に、 X が $-C(=O)C(R^4)(H)-$ であり、 R^4 がアミノであり；任意選択的に、 X が：



からなる群から選択され；任意選択的に、 Z が C_{1-6} アルキルであり、任意選択的に、 Z がメチルであることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物において、

(a) Y が：

(i) $-C(R^{5a})(R^{5b})C(=O)-$ である；または

(ii) $-S(=O)_2-$ である；または

(iii) $-C(=O)-$ である；および / または

(b) R^{5a} および R^{5b} がそれぞれ、独立して、水素およびメチルからなる群から選択される；および / または

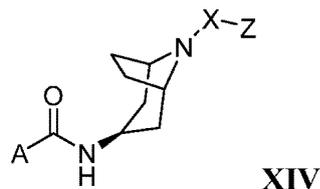
(c) A が、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、2 - (1, 2, 3, 4 - テ트라ヒドロキノリニル)、2 - インドリル、2 - チアゾリル、3 - (1, 2, 4 - オキサジアゾリル)、3 - イソチアゾリル、5 - (1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [d] イミダゾリル - 2 - オン)、5 - (1, 3 - ジヒドロ - 2H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジニル - 2 - オン)、5 - (1, 3 - ジヒドロ - 2H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジニル - 2 - オン)、5 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソリル)、5 - ベンゾ [d] オキサゾリル - 2 (3H) - オン、5 - インドリニル - 2 - オン、6 - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジニル - 3 - オン、および 6 - イソキノリニルからなる群から選択され、任意選択的に、 A が 5 - インドリニル - 2 - オンであることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の医薬組成物において、

(a) Y が $-C(=O)-$ であり、 A が、5 - インドリニル - 2 - オンおよび 1, 2, 3 - トリアゾリルからなる群から選択される；または

(b) 式 XIV：



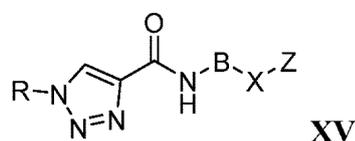
で表され、任意選択的に

(i) A が、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキ

ル、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、およびヒドロキシアルキルからなる群から選択される1つまたは2つの置換基で任意選択的に置換される5-インドリニル-2-オンであり、任意選択的に、Aが、6-クロロ-5-インドリニル-2-オンである；および/または

(ii) Xが、 $S(=O)_2$ -および- $S(=O)_2C(R^4)(H)$ -からなる群から選択され、任意選択的に、Zが、任意選択的に置換される C_{6-14} アリール、任意選択的に置換される4員~14員ヘテロシクロ、および任意選択的に置換される C_{3-12} シクロアルキルからなる群から選択される；または

(c) 式XV：



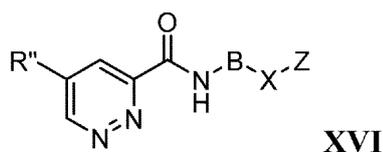
(式中、Rが、 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-12} シクロアルキルからなる群から選択され；Bが、任意選択的に置換される4員または6員~14員ヘテロシクレニルである)で表され、任意選択的に、

(i) Xが存在しない；および/または

(ii) Zが、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、アラルキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群から選択され、またはZが- $CH(R^{9a})$ (R^{9b})である；および/または

(iii) Zが、アラルキルおよび(ヘテロアリール)アルキルからなる群から選択される；または

(d) 式XVI：



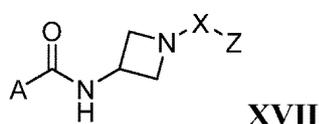
(式中、R''が、 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-12} シクロアルキルからなる群から選択され；Bが、任意選択的に置換される4員または6員~14員ヘテロシクレニルである)で表され、任意選択的に、

(i) Xが存在しない；および/または

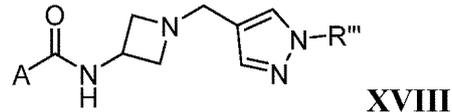
(ii) Zが、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、アラルキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群から選択され、またはZが- $CH(R^{9a})$ (R^{9b})である；および/または

(iii) Zが、アラルキルおよび(ヘテロアリール)アルキルからなる群から選択される；または

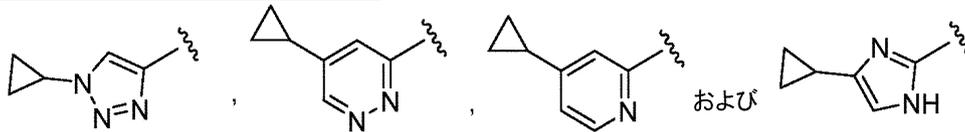
(e) 式XVII：



で表され、任意選択的に、式 XVIII :



(式中、R''' が、アルキルおよび(ヘテロアリール)アルキルからなる群から選択される)で表され、任意選択的に、A が、1, 2, 3 - トリアゾリル、3 - ピリダジニル、2 - ピリジル、および 2 - イミダゾリルからなる群から選択され、これらのそれぞれが、C₁ - 6 アルキルおよび C₃ - 6 シクロアルキルからなる群から選択される 1 つの置換基で置換され、任意選択的に、A が、



からなる群から選択される

ことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 1 1】

請求項 1 に記載の医薬組成物において、本明細書の表 1、表 1 A、表 3、表 3 A、表 4、表 4 A、表 5、表 6 または表 6 A に示される化合物のいずれか 1 つまたは複数から選択され、任意選択的に、

rel - N - { 1 - [(1 S) - 1 - [2 - クロロ - 3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] エチル] アゼチジン - 3 - イル } - 1 - シクロプロピル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - (1 - ((1 - (4 - クロロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - イル) - 5 - シクロプロピルピリダジン - 3 - カルボキサミド ;

N - (1 - ((1 - (4 - クロロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - イル) - 4 - シクロプロピルピコリンアミド ;

N - (1 - ((1 - (4 - クロロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 - シクロプロピル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - (1 - ((1 - (4 - クロロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - イル) - 4 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキサミド ; および

1 - シクロプロピル - N - (1 - ((1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド からなる群から選択されることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、癌を治療するためのものであることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 1 3】

請求項 1 2 に記載の医薬組成物において、前記癌が、副腎癌、腺房細胞癌、聴神経腫、末端黒子型黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性赤白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、腺癌、腺様嚢胞癌、腺腫、腺様歯原性腫瘍、腺扁平上皮癌、脂肪組織腫瘍、副腎皮質癌、成人 T 細胞白血病 / リンパ腫、アグレッシブ NK 細胞白血病、AIDS 関連リンパ腫、胞巣型横紋筋肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮線維腫、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺癌、血

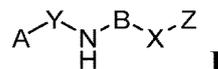
管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、星細胞腫、非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍、B細胞性慢性リンパ球性白血病、B細胞性前リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、基底細胞癌、胆道癌、膀胱癌、芽細胞腫、骨肉腫、ブレナー腫瘍、褐色腫、パーキットリンパ腫、乳癌、脳腫瘍、癌腫、上皮内癌、癌肉腫、軟骨腫瘍、セメント腫、骨髄性肉腫、軟骨腫、脊索腫、絨毛腫、脈絡叢乳頭腫、腎明細胞肉腫、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞性リンパ腫、子宮頸癌、大腸癌、ドゴー病、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、未分化胚細胞腫、胚性癌腫、内分泌腺腫瘍、内胚葉洞腫瘍、腸管症関連T細胞リンパ腫、食道癌、封入奇形胎児、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺癌、神経節細胞腫、消化管癌、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛癌、巨細胞線維芽腫、骨巨細胞腫、グリア系腫瘍、多形膠芽細胞腫、神経膠腫、大脳神経膠腫症、グルカゴノーマ、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、半陰陽性卵巣腫瘍、胆嚢癌、胃癌、有毛細胞性白血病、血管芽腫、頭頸部癌、血管外皮細胞腫、悪性血液疾患、肝芽腫、肝脾T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性小葉癌、腸癌、腎臓癌、喉頭癌、悪性黒子、致死性正中線癌、白血病、ライディッヒ細胞腫、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、肝臓癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、MALTリンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性トリトン腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、肥満細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、乳腺髓様癌、甲状腺髓様癌、髓芽腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、転移性尿路上皮癌、ミューラー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髄腫、筋組織腫瘍、菌状息肉腫、粘液型脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、鼻咽頭癌、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経繊維腫、神経腫、結節型黒色腫、眼癌、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、好酸性腺腫、視神経鞘髄膜腫、視神経腫瘍、口腔癌、骨肉腫、卵巣癌、パネコースト腫瘍、甲状腺乳頭癌、傍神経節腫、松果体芽腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体部腫瘍、形質細胞腫、多胚腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、中枢神経系原発リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、原発性腹膜癌、前立腺癌、膵臓癌、咽頭癌、腹膜偽粘液腫、腎細胞癌、腎髄様癌、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒターランスフォーメーション、直腸癌、肉腫、シュワン細胞腫瘍、精上皮腫、セルトリ細胞腫、性索・性腺間質性腫瘍、印環細胞癌、皮膚癌、小円形青色細胞腫瘍、小細胞癌、軟組織肉腫、ソマトスタチノーマ、煤煙性いば、脊髄腫瘍、脾性辺縁帯リンパ腫、扁平上皮細胞癌、滑膜肉腫、セザリー病、小腸癌、扁平上皮癌、胃癌、T細胞リンパ腫、精巣癌、卵胞膜細胞腫、甲状腺癌、移行上皮癌、咽頭癌、尿膜管癌、泌尿生殖器癌、尿路上皮癌、ブドウ膜黒色腫、子宮癌、疣贅性癌、視経路神経膠腫、外陰癌、腔癌、ワルデンストレーマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、およびウィルムス腫瘍からなる群から選択されることを特徴とする医薬組成物。

【請求項14】

請求項1～11のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、SMYDタンパク質媒介性疾患を治療するためのものであることを特徴とする医薬組成物。

【請求項15】

式I：



(式中：

Aが、1, 2, 4-トリアゾリル、1-イミダゾリル、1-イソキノリニル、1-ピラゾリル、2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル)、2-ベンゾ[d]イミダゾリル、2-ベンゾ[d]チアゾリル、2-クロメニル-4-オン、2-フラニル、2-イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、2-イミダゾリル、2-インドリル、2-ナフタレニル、2-ピラジニル、2-ピリジニル、2-ピリミジニル、2-ピロリジニル、2-キノリニル、2-キノキサリニル、2-チアゾロ[5, 4-c]ピリジニル、2-チアゾリル

、 2 - チオフェニル、 3 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン)、 3 - (1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル)、 3 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジニル、 3 - インダゾリル、 3 - インドリル、 3 - イソチアゾリル、 3 - ピラゾリル、 3 - ピリダジニル、 3 - ピリジニル - 2 - オン、 3 - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジニル、 3 - キノリニル、 4 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソリル)、 4 - シクロヘキサニル - 1 - アミン、 4 - イミダゾリル、 4 - インドリニル - 2 - オン、 4 - インドリル、 4 - イソチアゾリル、 4 - オキサゾリル、 4 - ピペリジニル、 4 - ピラゾリル、 4 - ピリジニル、 4 - キノリニル、 5 - (1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] イミダゾリル - 2 - オン)、 5 - (1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジニル - 2 - オン)、 5 - (1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジニル - 2 - オン)、 5 - (2 , 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソリル)、 5 - (2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾリル - 3 - オン)、 5 - 4 H - フロ [3 , 2 - b] ピロリル、 5 - ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾリル、 5 - ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソリル、 5 - ベンゾ [d] オキサゾリル - 2 (3 H) - オン、 5 - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプチル - 2 - エン、 5 - インドリニル - 2 , 3 - ジオン、 5 - インドリニル - 2 - オン、 5 - インドリル、 5 - イソインドリニル - 1 - オン、 5 - イソオキサゾリル、 5 - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジニル、 5 - ピラゾリル、 5 - ピリミジニル、 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレニル)、 6 - (3 , 4 - ジヒドロキノリニル - 2 (1 H) - オン)、 6 - (3 , 4 - ジヒドロキノキサリニル - 2 (1 H) - オン)、 6 - (4 , 5 - ジヒドロピリダジニル - 3 (2 H) - オン)、 6 - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジニル - 3 - オン、 6 - ベンゾ [d] イミダゾリル、 6 - ベンゾ [d] オキサゾリル - 2 (3 H) - オン、 6 - ベンゾ [d] チアゾリル、 6 - クロメニル - 2 - オン、 6 - イミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール、 6 - インダゾリル、 6 - インドリニル - 2 - オン、 6 - インドリル、 6 - イソキノリニル、 6 - キノリニル、 6 - キノキサリニル、 6 - キノキサリニル - 2 (1 H) - オン、 7 - (3 , 4 - ジヒドロキノリニル - 2 (1 H) - オン)、 7 - (3 , 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1 H) - オン)、 7 - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジニル - 3 - オン、 7 - インドリニル - 2 - オン、 7 - キノリニル、 8 - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジニル - 3 - オン、 シクロプロパニル、 4 - (プロパ - 1 - エン - 1 - イル) - イミダゾール、 1 - ブタニル - イミダゾール、 s e c - ブチルシクロプロパン、 2 - (エチルスルホニル) プロパニル、 1 - イソブチルピロリジン、 4 - ピリジニル 1 - オキシド、 および 5 - ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾリル 1 - オキシドからなる群から選択され、これらのそれぞれが、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、(カルボキサミド)アルキル、(シクロアルキル)アルキル、任意選択的に置換される C_{3-12} シクロアルキル、任意選択的に置換される C_{6-14} アリール、任意選択的に置換される 5員 ~ 14員ヘテロアリール、任意選択的に置換される 4員 ~ 14員ヘテロシクロ、アラキル、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)R^7$ 、および $-S(=O)_2R^8$ からなる群から独立して選択される 1つ、2つ、または3つの置換基で任意選択的に置換され；

Yが、 $-C(R^{5a})(R^{5b})C(=O)-$ 、 $-C(=O)-$ 、および $-S(=O)_2-$ からなる群から選択され；

Bが、 C_{1-10} アルキレニル、任意選択的に置換される C_{3-12} シクロアルキレニル、任意選択的に置換される C_{6-14} アリーレニル、任意選択的に置換される 4員 ~ 14員ヘテロシクレニル、および $-C(H)R^1R^2$ からなる群から選択される)で表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩もしくは水和物であって、

ただし、Bが、任意選択的に置換されるピロリジネニルではなく；

Xが、 $-N(R^3)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2C(R^4)(H)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C$

(=O)C(R⁴)(H)N(R³)-、-N(R³)C(=O)C(R⁴)(H)-、
および-C(=O)C(R⁴)(H)-からなる群から選択され；またはXが存在せず；

Zが、水素、任意選択的に置換されるC₁₋₆アルキル、フルオロアルキル、ヒドロキシアルキル、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シクロアルキルアミノ)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(シクロアルキル)アルキル、(アミノ)(ヒドロキシ)アルキル、(アミノ)(アリール)アルキル、(ヒドロキシ)(アリール)アルキル、(アラルキルアミノ)アルキル、(ヒドロキシアルキルアミノ)アルキル、アルコキシアルキル、任意選択的に置換されるC₆₋₁₄アリール、任意選択的に置換される4員~14員ヘテロシクロ、任意選択的に置換される5員~14員ヘテロアリール、任意選択的に置換されるC₃₋₁₂シクロアルキル、アラルキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群から選択され；または

Zが-CH(R^{9a})(R^{9b})であり；

R^{9a}が、水素、C₁₋₆アルキル、フルオロアルキル、ヒドロキシアルキル、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、アルコキシアルキル、任意選択的に置換されるC₆₋₁₄アリール、任意選択的に置換される4員~14員ヘテロシクロ、任意選択的に置換される5員~14員ヘテロアリール、任意選択的に置換されるC₃₋₁₂シクロアルキル、アラルキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群から選択され；

R^{9b}が、任意選択的に置換されるC₆₋₁₄アリール、任意選択的に置換される4員~14員ヘテロシクロ、任意選択的に置換される5員~14員ヘテロアリール、任意選択的に置換されるC₃₋₁₂シクロアルキル、アラルキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群から選択され；

R¹が、水素、C₁₋₆アルキル、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アリーロキシアルキル、任意選択的に置換されるC₃₋₁₂シクロアルキル、任意選択的に置換される4員~14員ヘテロシクロ、任意選択的に置換されるC₆₋₁₄アリール、アラルキル、およびアルコキシカルボニルからなる群から選択され；

R²が、C₁₋₆アルキル、任意選択的に置換されるC₃₋₁₂シクロアルキル、任意選択的に置換されるC₆₋₁₄アリール、任意選択的に置換される5員~14員ヘテロアリール、任意選択的に置換される4員~14員ヘテロシクロ、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群から選択され；

R³が、水素およびC₁₋₄アルキルからなる群から選択され；

R⁴が、水素、C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、およびヒドロキシアルキルからなる群から選択され；

R^{5a}が、水素およびC₁₋₄アルキルからなる群から選択され；

R^{5b}が、水素、C₁₋₄アルキル、および4員~14員ヘテロシクロからなる群から選択され；

R⁶がC₁₋₄アルキルであり；

R⁷がC₁₋₄アルキルであり；

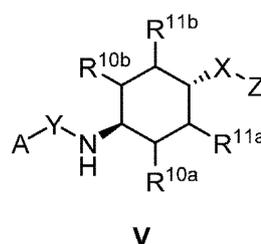
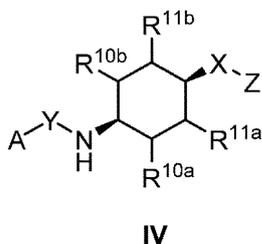
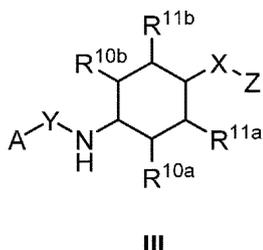
R⁸が、C₁₋₄アルキル、アミノ、アルキルアミノ、およびジアルキルアミノからなる群から選択され、

ここで、-X-Zが、B、R¹、またはR²の任意の利用可能な炭素または窒素原子に結合され、

ただし、式Iで表される前記化合物が、N-(1-((4-アセトアミドフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)ベンズアミドでないことを特徴とする化合物、またはその薬学的に許容できる塩もしくは水和物。

【請求項16】

請求項15に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩もしくは水和物において、式III、式IV、または式V：



(式中、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、および R^{11b} がそれぞれ、独立して、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される)で表されることを特徴とする化合物、またはその薬学的に許容できる塩もしくは水和物。

【請求項17】

請求項15または16に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩もしくは水和物において、Yが $-C(=O)-$ であることを特徴とする化合物、またはその薬学的に許容できる塩もしくは水和物。

【請求項18】

請求項15～17のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩もしくは水和物において、Aが、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、(カルボキサミド)アルキル、(シクロアルキル)アルキル、任意選択的に置換される C_{3-12} シクロアルキル、任意選択的に置換される C_{6-14} アリール、任意選択的に置換される5員～14員ヘテロアリール、任意選択的に置換される4員～14員ヘテロシクロ、アラルキル、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)R^7$ 、および $-S(=O)_2R^8$ からなる群から独立して選択される1つ、2つ、または3つの置換基で任意選択的に置換される、2-インドリルであることを特徴とする化合物、またはその薬学的に許容できる塩もしくは水和物。

【請求項19】

本明細書の表1、表1A、表3、表3A、表4、表4A、表5、表6または表6Aに示される化合物のいずれか1つまたは複数から選択される化合物、またはその薬学的に許容できる塩もしくは水和物であって、任意選択的に、

$rel-N-\{1-[(1S)-1-[2-クロロ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル]アゼチジン-3-イル\}-1-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド$;

$N-(1-(1-(4-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)-5-シクロプロピルピリダジン-3-カルボキサミド$;

$N-(1-(1-(4-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)-4-シクロプロピルピコリンアミド$;

$N-(1-(1-(4-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)-1-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド$;

$N-(1-(1-(4-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)-4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド$; および

$1-シクロプロピル-N-(1-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド$ からなる群から選択されることを特徴とする化合物、またはその薬学的に許容できる塩もしくは水和物。

【請求項 20】

医薬組成物であって、請求項 15 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容できる担体とを含むことを特徴とする医薬組成物。