

【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22年2月12日(2010.2.12)

【公表番号】特表2009-520041(P2009-520041A)

【公表日】平成21年5月21日(2009.5.21)

【年通号数】公開・登録公報2009-020

【出願番号】特願2008-547736(P2008-547736)

【国際特許分類】

C 07 D 403/04	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 35/02	(2006.01)
A 61 K 45/00	(2006.01)
C 07 D 417/04	(2006.01)
C 07 D 417/14	(2006.01)
C 07 D 513/04	(2006.01)
A 61 K 38/00	(2006.01)
A 61 K 31/4184	(2006.01)
A 61 K 31/428	(2006.01)
A 61 K 31/4439	(2006.01)
A 61 K 31/437	(2006.01)
A 61 K 31/519	(2006.01)
A 61 K 31/454	(2006.01)
C 07 K 5/06	(2006.01)

【F I】

C 07 D 403/04	C S P
A 61 P 35/00	Z N A
A 61 P 43/00	1 0 5
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 35/02	
A 61 K 45/00	
A 61 P 43/00	1 2 1
C 07 D 417/04	
C 07 D 417/14	
C 07 D 513/04	3 4 3
A 61 K 37/02	
A 61 K 31/4184	
A 61 K 31/428	
A 61 K 31/4439	
A 61 K 31/437	
A 61 K 31/519	
C 07 D 513/04	3 5 1
A 61 K 31/454	
C 07 K 5/06	

【手続補正書】

【提出日】平成21年12月16日(2009.12.16)

【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

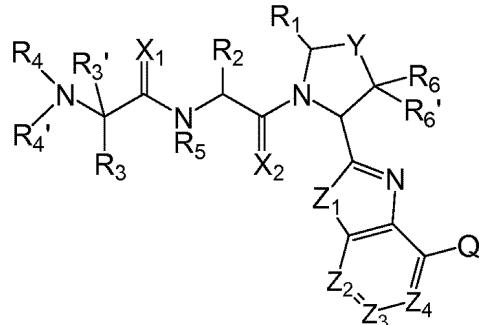
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

次の式(Ⅰ)：

【化 1 】



I

「上式中、

X_1 及び X_2 はそれぞれ独立して O 又は S であり；

Y は、結合、 $(C R_7 R_7)_n$ 、O 又は S であり；

Z_1 は、 NR_8 、 O 、 S 、 SO 又は SO_2 であり；

Z_2 、 Z_3 及び Z_4 は独立してCQ又はNであり；

Q は、 H、 ハロゲン、 ヒドロキシル、 カルボキシル、 アミノ、 ニトロ、 シアノ、 アルキル、 炭素環、 ヘテロ環であり； ここでアルキルの一又は複数の CH₂ 又は CH 基は、 -O- 、 -S- 、 -S(O)- 、 S(O)₂ 、 -N(R₈)- 、 -C(O)- 、 -C(O)-NR₈- 、 -NR₈-C(O)- 、 -SO₂-NR₈- 、 -NR₈-SO₂- 、 -NR₈-C(O)-NR₈- 、 -NR₈-C(NH)-NR₈- 、 -NR₈-C(NH)- 、 -C(O)-O- 又は -O-C(O)- で置き換えられていてもよく； アルキル、 炭素環及びヘテロ環は、 一又は複数のヒドロキシル、 アルコキシ、 アシル、 ハロゲン、 メルカプト、 オキソ、 カルボキシル、 アシル、 ハロ-置換されたアルキル、 アミノ、 シアノ、 ニトロ、 アミジノ、 グアニジノ、 置換されていてもよい炭素環又は置換されていてもよいヘテロ環で置換されていてもよく；

R_1 は、H、OH 又はアルキルであり；又は R_1 と R_2 は共同して 5-8 員のヘテロ環を形成し；

R_2 は、アルキル、炭素環、カルボシクリルアルキル、ヘテロ環又はヘテロシクリルアルキルで、それぞれハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオン、メルカプト、カルボキシル、アルキル、ハロアルキル、アシル、アルコキシ、アルキルチオ、スルホニル、アミノ及びニトロで置換されていてもよいものであり、ここで、該アルキル、アシル、アルコキシ、アルキルチオ及びスルホニルは、ヒドロキシ、メルカプト、ハロゲン、アミノ、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ及びアルコキシアルコキシで置換されていてもよく；

R_3 は、ハロゲン又はヒドロキシルで置換されていてもよいアルキル又は H であり；又は R_3 と R_4 は共同して 3-6 のヘテロ環を形成し；

R_3' は H であり、又は R_3 と R_3' は共同して 3-6 の炭素環を形成し；

R_4 と R_4' は独立して、H、ヒドロキシル、アミノ、アルキル、炭素環、カルボシクロアルキル、カルボシクロアルキルオキシ、カルボシクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロ環、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ又はヘテロシクロアルキルオキシカルボニルであり；それぞれのアルキル、カルボシクロアルキル、カルボシクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロ環、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ及びヘテロシクロアルキルオキシカルボニルは、八ロゲン、ヒドロキシル、メルカブト、カルボキシル、アルキル、アルコキシ、アミノ、イミノ

及びニトロで置換されていてもよく；又はR₄とR₄'は共同してヘテロ環を形成し；

R₅は、H又はアルキルであり；

R₆とR₆'はそれぞれ独立して、H、アルキル、アリール又はアラルキルであり；

R₇は、H、シアノ、ヒドロキシル、メルカプト、ハロゲン、ニトロ、カルボキシル、アミジノ、グアニジノ、アルキル、炭素環、ヘテロ環又は-U-Vであり；ここで、Uは、-O-、-S-、-S(O)-、S(O)₂、-N(R₈)-、-C(O)-、-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(O)-、-SO₂-NR₈-、-NR₈-SO₂-、-NR₈-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-であり、Vは、アルキル、炭素環又はヘテロ環であり；ここでアルキルの一又は複数のCH₂又はCH基は、-O-、-S-、-S(O)-、S(O)₂、-N(R₈)-、-C(O)-、-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(O)-、-SO₂-NR₈-、-NR₈-SO₂-、-NR₈-C(O)-NR₈-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-で置き換えられていてもよく；アルキル、炭素環及びヘテロ環は、ヒドロキシル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、オキソ、カルボキシル、アシル、ハロ-置換されたアルキル、アミノ、シアノニトロ、アミジノ、グアニジノ、置換されていてもよい炭素環又は置換されていてもよいヘテロ環で置換されていてもよく；

R₈は、H、アルキル、炭素環又はヘテロ環であり、ここで該アルキルの一又は複数のCH₂又はCH基は、-O-、-S-、-S(O)-、S(O)₂、-N(R₈)又は-C(O)-で置き換えられていてもよく；該アルキル、炭素環及びヘテロ環は、ヒドロキシル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、オキソ(=O)、カルボキシル、アシル、ハロ-置換されたアルキル、アミノ、シアノニトロ、アミジノ、グアニジノ、置換されていてもよい炭素環又は置換されていてもよいヘテロ環で置換されていてもよく；

nは0から4である]

の化合物。

【請求項2】

Z₁がSであり、Z₂、Z₃及びZ₄がCQ又はNである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Z₁がSであり、Z₂、Z₃及びZ₄がCHである、請求項1に記載の化合物。

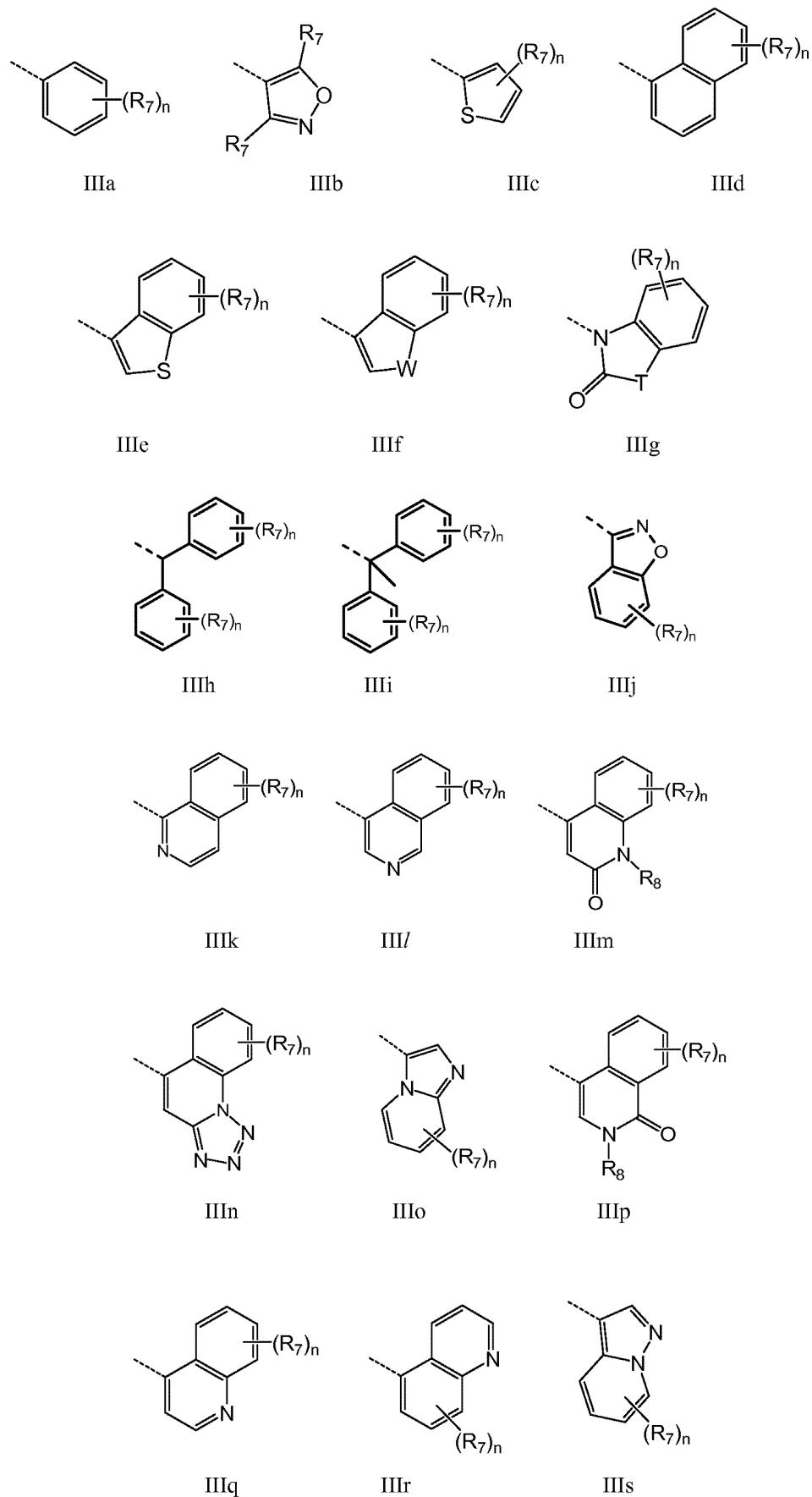
【請求項4】

Qが、ハロゲン、アミノ、オキソ、アルキル、炭素環又はヘテロ環で置換されていてもよい炭素環又はヘテロ環であり：ここでアルキルの一又は複数のCH₂又はCH基が、-O-、-S-、-S(O)-、S(O)₂、-N(R₈)-、-C(O)-、-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(O)-、-SO₂-NR₈-、-NR₈-SO₂-、-NR₈-C(O)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-NR₈-、-NR₈-C(NH)-、-C(O)-O-又は-O-C(O)-で置き換えられていてもよく；該アルキル、炭素環及びヘテロ環が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルキルチオ、アシルオキシ、アシルオキシアルコキシ、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アルキルスルフィニル、及びアルキルスルフィニルアルキルで置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

Qが次の式I I I a-I I I s：

【化2】



[上式中、nは1-4であり；TはO、S、NR₈又はCR₇R₇であり；WはO、NR₈又はCR₇R₇である]

からなる群から選択される炭素環又はヘテロ環である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R₁ が H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R₂ がアルキル、シクロアルキル又はヘテロ環である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R₂ が、t-ブチル、イソプロピル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラン-4-イル、N-メチルスルホニルピペリジン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-4-イル(S は酸化形態 SO 又は SO₂ に存在)、シクロヘキサン-4-オン、4-ヒドロキシシクロヘキサン、4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキサン、1-メチル-テトラヒドロピラン-4-イル、2-ヒドロキシプロピ-2-イル、ブト-2-イル、チオフェン-3-イル、ピペリジン-4-イル、N-アセチルピペリジン-4-イル、N-ヒドロキシエチルピペリジン-4-イル、N-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル、N-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、フェニル、テトラヒドロフラン-2-イル-カルボニル、及び 1-ヒドロキシエト-1-イルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R₃ がメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R₄ が H 又はメチルであり、R₄' が H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

R₅ が H 又はメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

R₆ 及び R₆' が双方とも H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

X₁ 及び X₂ が双方とも O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

R₁ が H であり；R₂ が、イソプロピル、t-ブチル、シクロヘキシル又はピランであり；R₃ がメチルであり；R₄ がメチルであり、R₄' が H であり；R₅ が H であり；X₁ 及び X₂ が双方とも O である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 15】

請求項 1 に記載の化合物を含む、細胞にアポトーシスを誘発させるための薬剤。

【請求項 16】

請求項 1 に記載の化合物を含む、アポトーシスシグナルに対して細胞を過敏化させるための薬剤。

【請求項 17】

前記アポトーシスシグナルが、シタラビン、フルダラビン、5-フルオロ-2'-デオキシウイリジン、ゲムシタビン、メトトレキサート、ブレオマイシン、シスプラチニン、シクロホスファミド、アドリアマイシン(ドキソルビシン)、ミトキサントロン、カンプトテシン、トポテカン、コルセミド、コルヒチン、パクリタキセル、ビンブラスチニン、ビンクリスチニン、タモキシフェン、フェナステリド、タキソテール、及びマイトイマイシン C からなる群から選択される化合物又は放射線と、細胞を接触させることにより誘発される、請求項 16 に記載の薬剤。

【請求項 18】

前記アポトーシスシグナルが、Apo2L/TRAIL と細胞を接触させることにより誘発される、請求項 16 に記載の薬剤。

【請求項 19】

請求項 1 の化合物を含む、カスパーゼタンパク質への IAP タンパク質の結合を阻害するための薬剤。

【請求項 20】

請求項 1 に記載の化合物の有効量を含む、哺乳動物における IAP の過剰発現に関連した病気又は症状を治療するための医薬。

【請求項 21】

請求項 1 に記載の化合物の有効量を含む、癌を治療するための医薬。