

【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3月22日 (2012.3.22)

【公表番号】特表2010-539155(P2010-539155A)

【公表日】平成22年12月16日 (2010.12.16)

【年通号数】公開・登録公報2010-050

【出願番号】特願2010-524600(P2010-524600)

【国際特許分類】

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 471/04 1 0 7 E

C 0 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/437 Z N A

A 6 1 K 31/444

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 27/06

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成24年2月1日 (2012.2.1)

【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

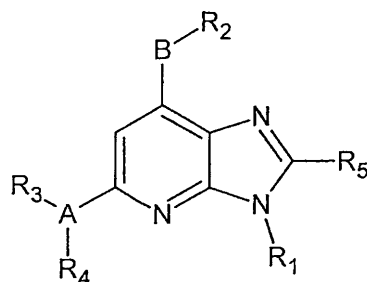
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 I

【化 1】



式 I

を有する化合物、ならびにその塩、水和物および立体異性体、
ここで

A は、C H または N または O であり、

R₃ は

H、または

C₁ ~ C₅ のアルキル基、または

= O、または

(C₁ ~ C₃) アルキル - C = O 基、ここで該アルキルは 1 以上のハロゲン原子および / またはヒドロキシ基および / またはアミノ基および / またはアルキルオキシ基および / またはケトン基によって置換されていてもよい、
であり、

R₄ は

H、または

C₁ ~ C₆ のアルキル基、該基は 1 以上のハロゲン原子および / またはヒドロキシ基および / またはアミノ基および / またはアルキルオキシ基および / またはケトン基によって置換されていてもよい、

C₃ ~ C₆ のシクロアルキル基、該基は 1 以上のハロゲン原子および / またはヒドロキシ基および / またはアミノ基および / またはアルキルオキシ基および / またはケトン基によって置換されていてもよい、または

(C₁ ~ C₅) アルキル (C₃ ~ C₆) シクロアルキル基、該基は 1 以上のハロゲン原子および / またはヒドロキシ基および / またはアミノ基および / またはアルキルオキシ基および / またはケトン基によって置換されていてもよい、または

= O、または

O = C C F₃、または

エステル基、たとえば O - アシル基、または天然のもしくは非天然のアミノ酸から誘導されたアミノアシル基、またはアセチル基、またはニコチニル基によって置換された C₁ ~ C₆ のアルキル基、であり、

または A、R₃ および R₄ は一緒になって C₅ ~ C₇ のシクロアルキル基を作り、該シクロアルキル基は 1 以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、好ましくはピペラジン基を作る、

B は、O または S または N H であり、

R₁ は

C₁ ~ C₆ のアルキル基、該基は分枝していてもよく、および / または 1 以上のヒドロキシ基によって置換されていてもよい、または

$C_3 \sim C_6$ のシクロアルキル基、該基は 1 以上のヒドロキシ基によって置換されていてもよい、または

アリール基、該基は 1 以上のハロゲン原子および / またはヒドロキシ基および / または $C_1 \sim C_3$ のアルキルオキシ基によって置換されていてもよい、および / または 1 以上のヘテロ原子を含んでいてもよい、または

$C_1 \sim C_5$ のアルキルアリール基、該基は 1 以上のハロゲン原子および / またはヒドロキシ基および / または $C_1 \sim C_3$ のアルキル基および / または $C_1 \sim C_3$ のアルキルオキシ基によって置換されていてもよく、および / または 1 以上のヘテロ原子を含んでいてもよい、
であり、

R_2 は

アリール基、該基は 1 以上のハロゲン原子および / またはヒドロキシ基および / または $C_1 \sim C_3$ のアルキルオキシ基および / またはカルボン酸基および / またはカルボン酸エステル基および / またはアミン基および / または CF_3 基によって置換されていてもよく、および / または 1 以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、それによって 2 - ピリジル基または 3 - ピリジル基または 4 - ピリジル基または 2 - チエニル基または 3 - チエニル基を作る、または

メチルビアリール基、各アリール環は、1 以上のハロゲン原子および / またはヒドロキシ基および / または $C_1 \sim C_3$ のアルキルオキシ基および / または CF_3 基および / またはカルボン酸基および / またはカルボン酸エステル基および / またはアミン基によって置換されていてもよく、および / または 1 以上のヘテロ原子を含んでいてもよい、または

メチルアリール基、該アリール環は、1 以上のハロゲン原子および / またはヒドロキシ基および / または $C_1 \sim C_3$ のアルキルオキシ基および / または CF_3 基によって置換されていてもよく、および / または 1 以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、それによって 2 - ピリジル基または 3 - ピリジル基または 4 - ピリジル基または 2 - チエニル基または 3 - チエニル基を形成する、または

ビアリール基、各アリール環が、1 以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、それによって 2 - ピリジル基または 3 - ピリジル基または 4 - ピリジル基または 2 - チエニル基または 3 - チエニル基を作る、または各アリール環が、1 以上のハロゲン原子および / またはヒドロキシ基および / または $C_1 \sim C_3$ のアルキルオキシ基および / または CF_3 基および / またはカルボン酸基および / またはカルボン酸エステル基および / またはアミン基によって置換されていてもよい、
であり、

または B および R_2 は一緒になって非芳香族環を形成し、

R_5 は

ハロゲン原子、または

水素原子、または

$C_1 \sim C_5$ のアルキル基、該基は 1 以上のヒドロキシ基および / またはアミン基および / またはハロゲン原子および / またはカルボン酸基によって置換されていてもよい、または

($C_1 \sim C_4$) アルキル ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル基、その中の該シクロアルキル基は、1 以上のヒドロキシ基および / またはアミン基および / またはハロゲン原子および / またはカルボン酸基によって置換されていてもよい。

【請求項 2】

式 I において、A が N である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式 I において、A が CH である、請求項 1 に記載の化合物。

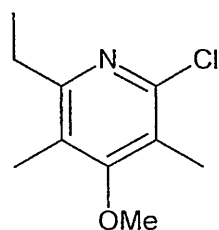
【請求項 4】

式 I において、A が O である、請求項 1 に記載の化合物。

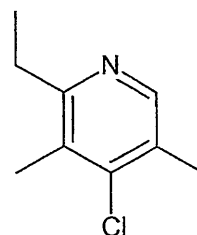
【請求項 5】

式Iにおいて、 R_1 がエチル基またはメチル基またはシクロペンチル基またはフェニル基またはベンジル基またはメチルピリジル基または

【化2】



又は

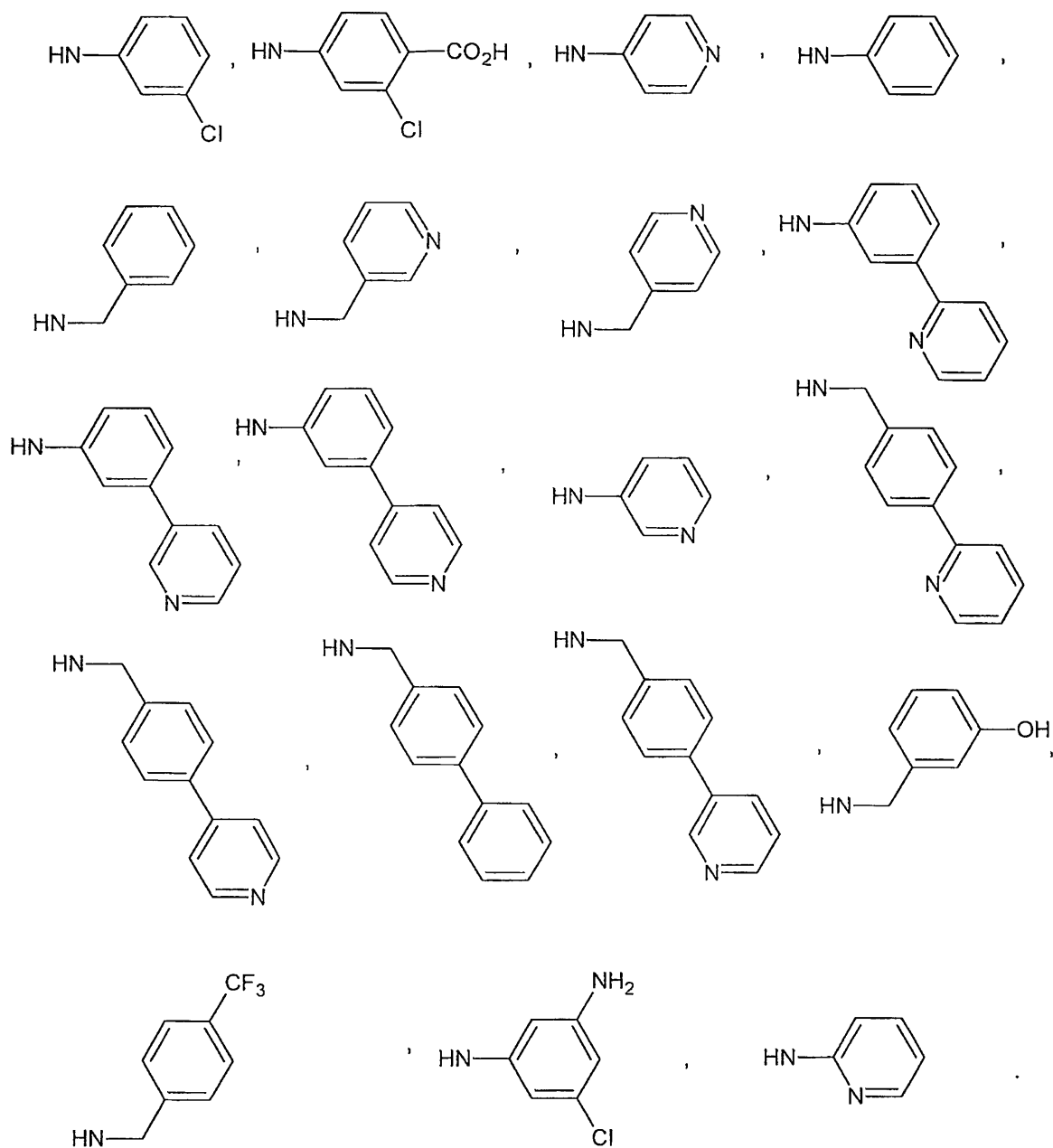


である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

式Iにおいて、 $B-R_2$ が以下の基

【化3】

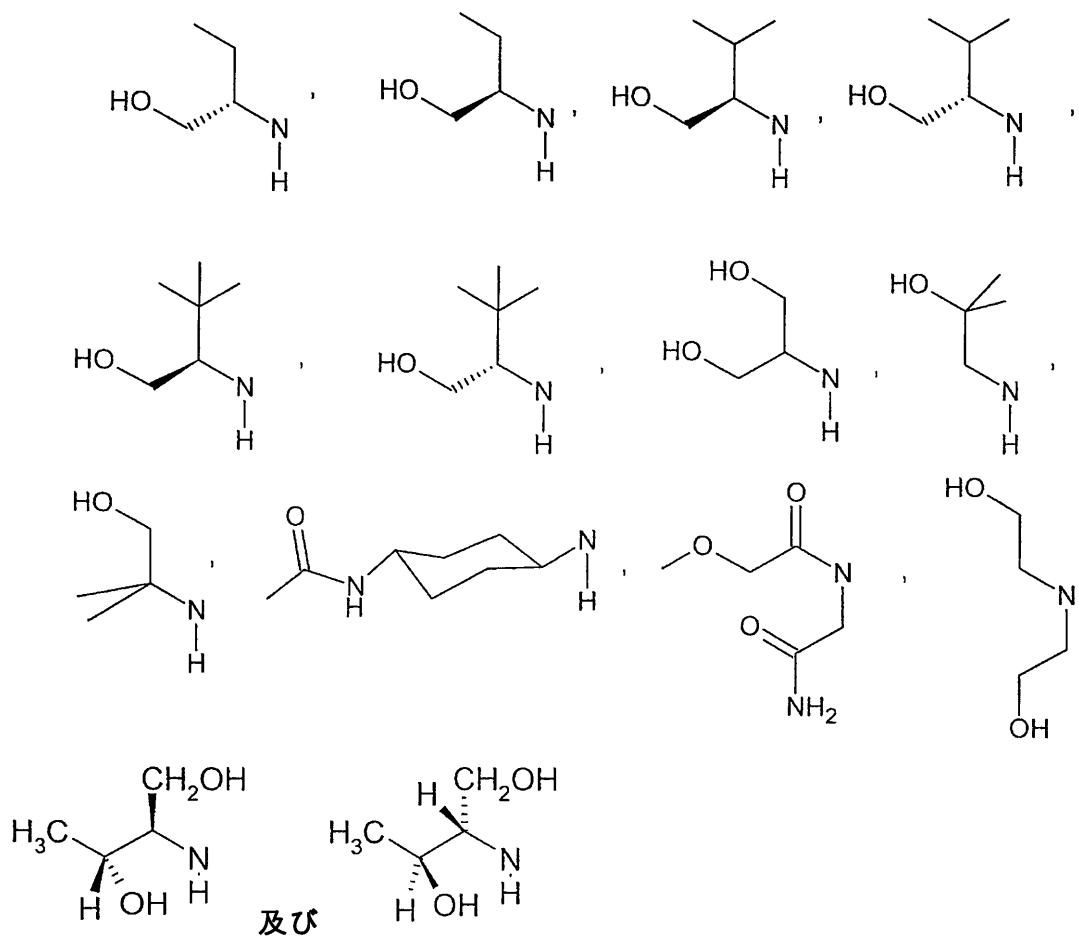


から選ばれる、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

式 I において、 $R_4 - A - R_3$ が、以下の基

【化 4】



から選ばれる、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

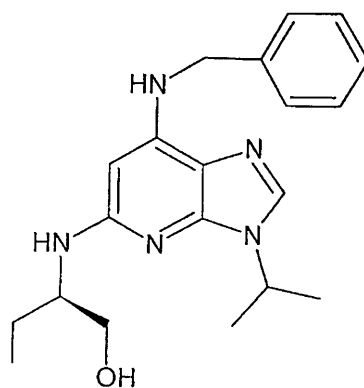
【請求項 8】

式 I において、 R_5 が H である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

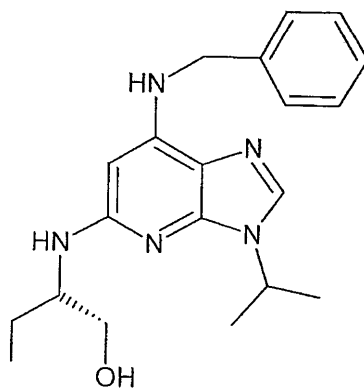
以下の式

【化 5】



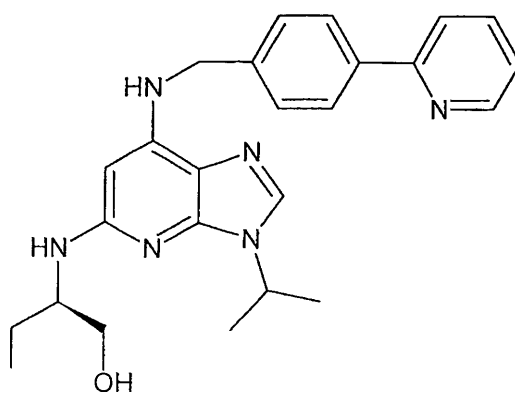
式 1a

【化 6】



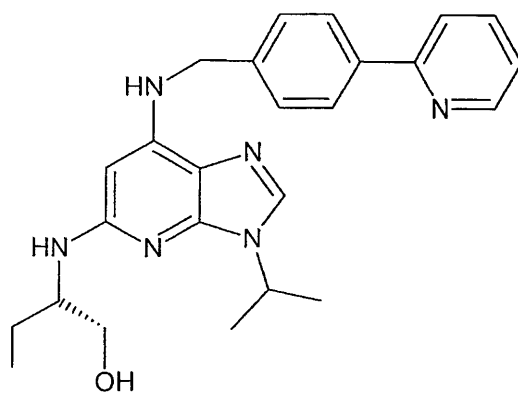
式 1b

【化 7】



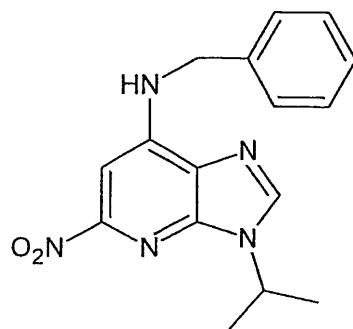
式 1c

【化 8】



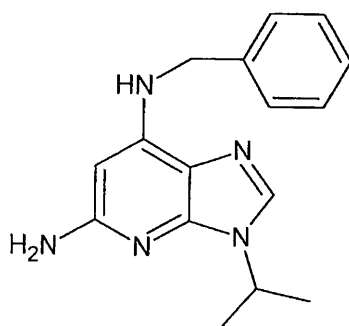
式 1d

【化 9】



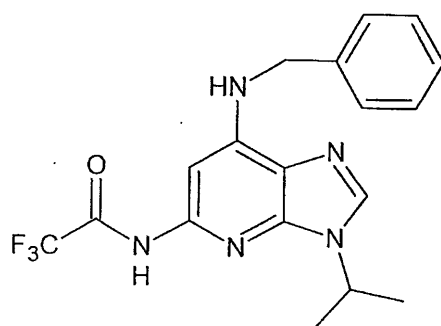
式 9e

【化 10】



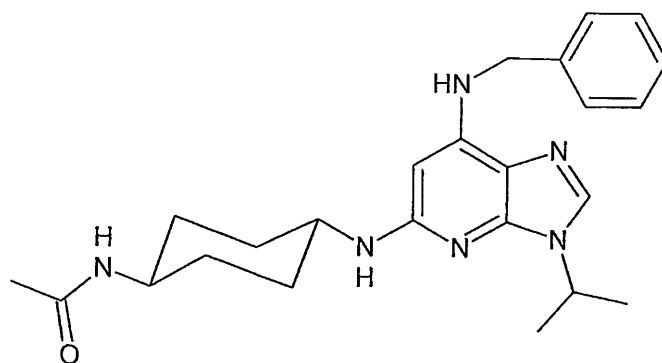
式 9f

【化 11】



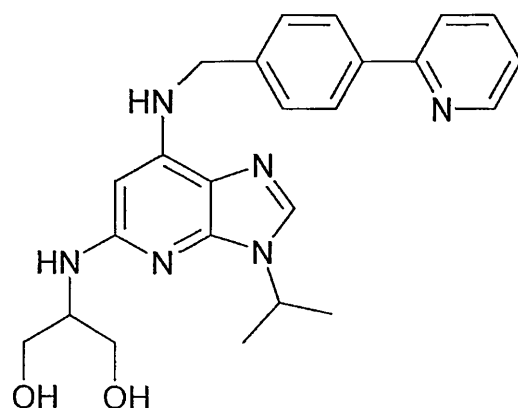
式 9g

【化 1 2】



式 1h

【化 1 3】



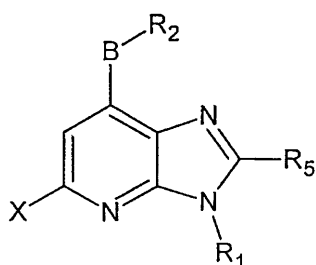
式 1i

を有する、請求項 1、2 および 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

以下の式 I I

【化 1 4】



式 II

の化合物、

ここで、

B は O または S または NH であり、

R₁ は

C₁ ~ C₆ のアルキル基、該基は分枝していてもよく、および / または 1 以上のヒドロキシ基によって置換されていてもよい、または

C₃ ~ C₆ のシクロアルキル基、該基は 1 以上のヒドロキシ基によって置換されていてもよい、または

アリール基、該基は 1 以上のハロゲン原子および / またはヒドロキシ基および / また

は $C_1 \sim C_3$ のアルキルオキシ基によって置換されていてもよく、および / または 1 以上のヘテロ原子を含んでいてもよい、または

$C_1 \sim C_5$ のアルキルアリール基、該アリール基は 1 以上のハロゲン原子および / またはヒドロキシ基および / または $C_1 \sim C_3$ のアルキル基および / または $C_1 \sim C_3$ のアルキルオキシ基によって置換されていてもよく、および / または 1 以上のヘテロ原子を含んでいてもよい、

であり、

R_2 は

アリール基、該アリール基は 1 以上のハロゲン原子および / またはヒドロキシ基および / または $C_1 \sim C_3$ のアルキルオキシ基および / またはカルボン酸基および / またはカルボン酸エステル基および / またはアミン基および / または CF_3 基によって置換されていてもよく、および / または 1 以上のヘテロ原子を含んでいてもよい、それによって 2 - ピリジル基または 3 - ピリジル基または 4 - ピリジル基または 2 - チエニル基または 3 - チエニル基を作る、または

メチルビアリール基、ここで各アリール環は、1 以上のハロゲン原子および / またはヒドロキシ基および / または $C_1 \sim C_3$ のアルキルオキシ基および / または CF_3 基および / またはカルボン酸基および / またはカルボン酸エステル基および / またはアミン基によって置換されていてもよく、および / または 1 以上のヘテロ原子を含んでいてもよい、または

メチルアリール基、該アリール環は、1 以上のハロゲン原子および / またはヒドロキシ基および / または $C_1 \sim C_3$ のアルキルオキシ基および / または CF_3 基によって置換されていてもよく、および / または 1 以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、それによって 2 - ピリジル基または 3 - ピリジル基または 4 - ピリジル基または 2 - チエニル基または 3 - チエニル基を作る、または

ビアリール基、各アリール環は 1 以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、それによって 2 - ピリジル基または 3 - ピリジル基または 4 - ピリジル基または 2 - チエニル基または 3 - チエニル基を作り、または各アリール環が 1 以上のハロゲン原子および / またはヒドロキシ基および / または $C_1 \sim C_3$ のアルキルオキシ基および / または CF_3 基および / またはカルボン酸基および / またはカルボン酸エステル基および / またはアミン基によって置換されていてもよい、

であり

または、B および R_2 が一緒になって非芳香族環を形成し、

R_5 は

ハロゲン原子、または

水素原子、または

$C_1 \sim C_5$ のアルキル基、該基は 1 以上のヒドロキシ基および / またはアミン基および / またはハロゲン原子および / またはカルボン酸基によって置換されていてもよい、または

($C_1 \sim C_4$) アルキル ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル基、該シクロアルキル基は 1 以上のヒドロキシ基および / またはアミン基および / またはハロゲン原子および / またはカルボン酸基によって置換されていてもよい、

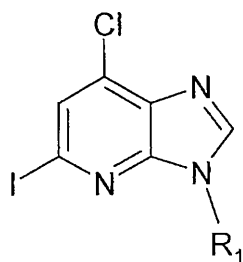
であり、

X は Cl または Br または I または NH_2 である。

【請求項 11】

式 II において、X が I、好ましくは以下の式 V

【化 1 5】



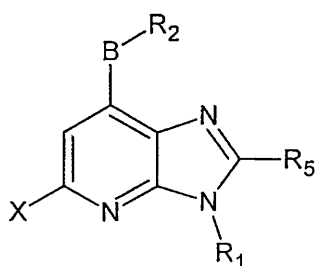
式 V

の化合物である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

請求項 2 に記載の化合物を製造する為の方法であって、式 I I

【化 1 6】



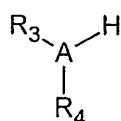
式 II

の化合物の反応工程を含み、ここで B、R₂、R₁ および R₅ が、請求項 1 に記載の化合物について定義されたとおりであり、且つ、X が、Br、Cl、I、または NH₂ であり

該反応工程は、例えば

第一の選択肢において、以下の式 I I I

【化 1 7】



式 III

の化合物

(ここで A、R₃ および R₄ は、請求項 1 における式 I について定義されたとおりである) との、

Pd(OAc)₂、Pd₂dba₃ または CuI から選ばれる触媒の存在下における、塩基性条件下での、任意的にリガンド Binap またはエチレングリコールから選ばれるリガンドの存在下における、反応工程であり、

又は、

第二の選択肢において、以下の式 I V

【化 1 8】



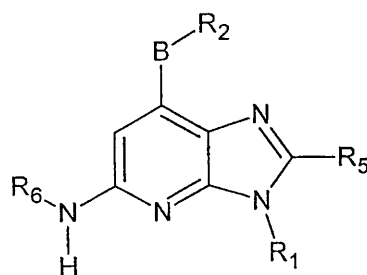
式 IV

の化合物

(ここで Y は I、Br または Cl であり且つ R₆ は R₃ または R₄ である) とを反応させ

て、以下の式 V

【化 19】



式 V

の化合物を得る工程であり、

R₃ および R₄ が H と異なる場合、式 V の化合物と以下の式 V I

【化 20】

Y-R₇

式 VI

の化合物

(ここで Y は I、Br または Cl であり且つ、R₆ が R₄ である場合に R₇ は R₃ でありまたは R₆ が R₃ である場合に R₇ は R₄ である)

とをカップリングさせる工程が任意的に続き、該カップリング工程は、Pd(OAc)₂、Pd₂dba₃ または CuI から選ばれる触媒の存在下において、塩基性条件下で、任意的にリガンド BinaP の存在下において、実施される、

前記方法。

【請求項 13】

医薬としての使用の為の、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のまたは請求項 12 に記載の方法により得られた化合物。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のまたは請求項 12 に記載の方法により得られた少なくとも 1 つの化合物、および医薬的に許容できる少なくとも 1 つの添加剤を含む医薬組成物。

【請求項 15】

細胞の異常増殖に起因する疾患の処置又は疼痛の処置の為の医薬の製造において、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のまたは請求項 12 に記載の方法により得られた少なくとも 1 つの化合物を使用する方法であって、

該疾患が、例えば

慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、

腫瘍、

神経変性疾患、例えばパーキンソン病、アルツハイマー病および卒中、

ウィルス性疾患、

腎臓疾患、例えばメサングウム増殖性糸球体腎炎、半月体形成性糸球体腎炎、崩壊性腎糸球体症 (collapsing glomerulopathy)、増殖性ループス腎炎、多発性嚢胞腎、糖尿病性ネフロパシー、及び急性腎損傷、シスプラチンにより誘発される腎毒性、

炎症、例えば胸膜炎、関節炎、緑内障、及び

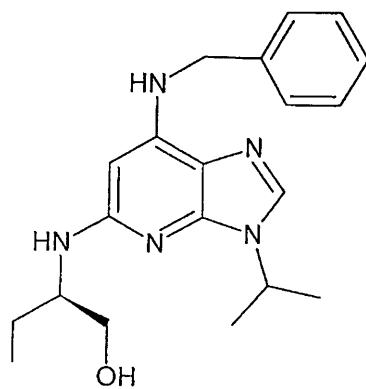
2 型糖尿病、

のうちから選ばれるものである、前記方法。

【請求項 16】

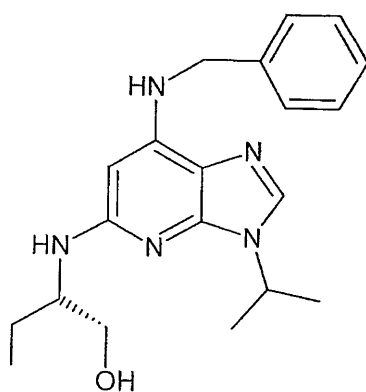
該少なくとも 1 つの化合物が、以下の式の化合物からなる群において選ばれるものである、請求項 15 に記載の方法。

【化 2 1】



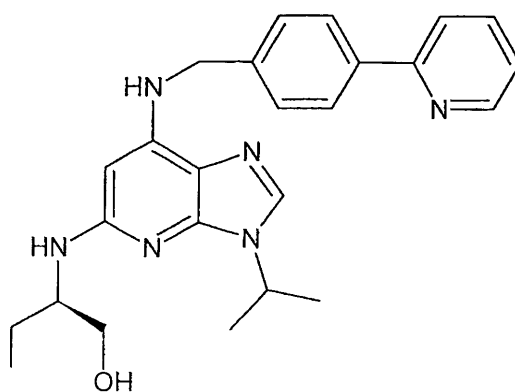
式 1a

【化 2 2】



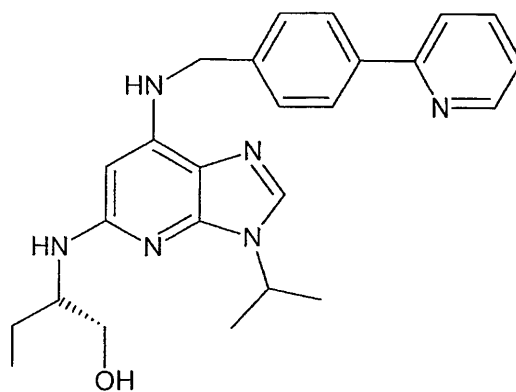
式 1b

【化 2 3】



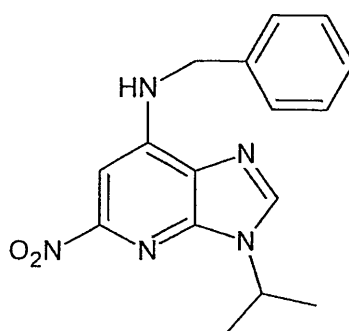
式 1c

【化 2 4】



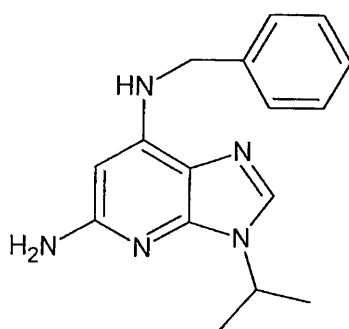
式 Id

【化 2 5】



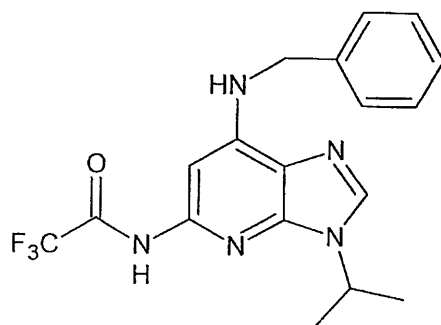
式 Ie

【化 2 6】



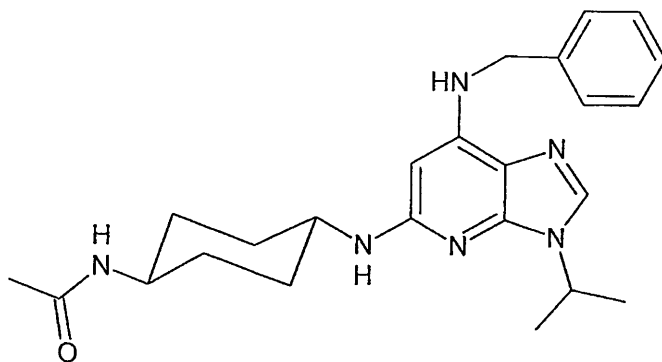
式 If

【化 2 7】



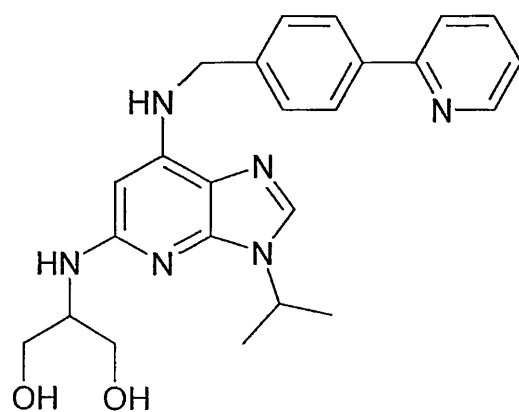
式 Ig

【化 2 8】



式 Ih

【化 2 9】



式 Ii