

【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 26 年 3 月 20 日 (2014.3.20)

【公表番号】特表 2013-520466 (P2013-520466A)

【公表日】平成 25 年 6 月 6 日 (2013.6.6)

【年通号数】公開・登録公報 2013-028

【出願番号】特願 2012-554332 (P2012-554332)

【国際特許分類】

C 07 D 401/14 (2006.01)

A 61 K 31/337 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 K 31/444 (2006.01)

【 F I 】

C 07 D 401/14 C S P

A 61 K 31/337

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 35/00

A 61 P 43/00 1 0 5

A 61 K 31/444

【手続補正書】

【提出日】平成 26 年 1 月 27 日 (2014.1.27)

【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

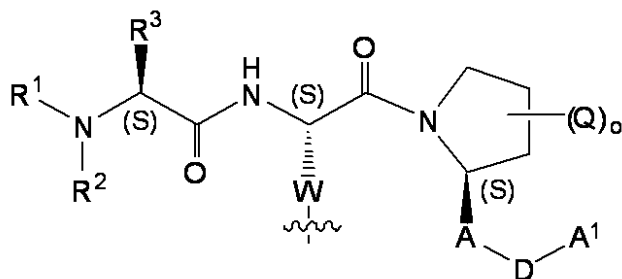
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 M - L - M' の化合物であって、M および M' は各々独立して式 (I)

【化 1】



(I)

〔式中：

R¹ は (C₁ - C₄) アルキルまたは水素であり；

R² は水素、(C₁ - C₄) アルキル、ハロ置換 (C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₆) シクロアルキル、-CH₂-(C₃ - C₆) シクロアルキル、ベンジル、HO-(C₁ - C₄) アルキル - または CH₃NHC(O)- であり；

R³ は (C₁ - C₄) アルキル、ハロ置換 (C₁ - C₄) アルキルまたは水素であるか；

または R^2 は、窒素原子が結合している窒素原子と共に R^3 と一体となって、場合により N、O および S から独立して選択される 1 ~ 2 個のさらなるヘテロ環原子を含んでよい 3 ~ 6 員ヘテロ環を形成し；

Q は $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-C(O) - (C_1 - C_4)$ アルキル、 $-O - C(O) - (C_1 - C_4)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH - (C_1 - C_4)$ アルキル、 $-N((C_1 - C_4) \text{ アルキル})_2$ 、 $-NH - C(O) - (C_1 - C_4)$ アルキル、 $-NH SO(C_1 - C_4) \text{ アルキル}$ 、 $-NH SO(\text{フェニル})$ 、 $-N((C_1 - C_4) \text{ アルキル}) - SO(C_1 - C_4) \text{ アルキル}$ 、 $-N((C_1 - C_4) \text{ アルキル}) - SO(\text{フェニル})$ 、 $-NH SO_2(C_1 - C_4) \text{ アルキル}$ 、 $-NH SO_2(\text{フェニル})$ 、 $-N((C_1 - C_4) \text{ アルキル}) - SO_2(C_1 - C_4) \text{ アルキル}$ または $-N((C_1 - C_4) \text{ アルキル}) - SO_2(\text{フェニル})$ であり；

o は 0、1 または 2 であり；

A は少なくとも 1 個の N 環ヘテロ原子を含む 6 員ヘテロアリール環であり；

D は結合、 $-C(O) -$ 、 $-O -$ 、 $-NH -$ 、 $-S -$ 、 $-S(O) -$ 、 $-SO_2 -$ 、 $-N((C_1 - C_4) \text{ アルキル}) -$ 、 $-N((C_1 - C_4) \text{ アルキル} - OH) -$ 、 $-N((C_3 - C_6) \text{ シクロアルキル}) -$ 、 $-NH C(O) -$ 、 $-N((C_1 - C_4) \text{ アルキル}) C(O) -$ 、 $-C(O) NH -$ 、 $-C(O) - N((C_1 - C_4) \text{ アルキル}) -$ 、 $-N((C_1 - C_4) \text{ アルキル} - CO_2 - (C_1 - C_4) \text{ アルキル}) -$ 、 $-(C_1 - C_4) \text{ アルキレン}$ 、 $(C_2 - C_6) \text{ アルケニレン}$ 、 $-CH(OH) -$ 、 $-C(O) - (C_1 - C_4) \text{ アルキレン}$ 、 $-NH - (C_1 - C_4) \text{ アルキレン}$ 、 $-S - (C_1 - C_4) \text{ アルキレン}$ 、 $-S(O) - (C_1 - C_4) \text{ アルキレン}$ 、 $-SO_2 - (C_1 - C_4) \text{ アルキレン}$ 、 $-NH SO_2(C_1 - C_4) \text{ アルキレン}$ 、 $-NH SO(C_1 - C_4) \text{ アルキレン}$ または $-CH(R) -$ であり、ここで、R は NH_2 、 $-NH((C_1 - C_4) \text{ アルキレン})$ フェニル)、 $-NH(C_1 - C_4) \text{ アルキル}$ 、 $-O((C_1 - C_4) \text{ アルキレン})$ フェニル) または $-O(C_1 - C_4) \text{ アルキル}$ であり、ここで、該 $((C_1 - C_4) \text{ アルキレン})$ フェニル) または $(C_1 - C_4) \text{ アルキル}$ は場合によりハロで置換されていてよく；

A^1 は H、 CF_3 、フェニル、ナフチル、一部または完全に飽和した $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、O、S もしくは N から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む、5 ~ 12 員の一部または完全に飽和したヘテロ環または O、S もしくは N から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、ここで、該フェニル、ナフチルおよびヘテロアリールは、場合により、ハロ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、ハロ置換 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $-C(O) NHCH_3$ 、 $-C(O) N(CH_3)_2$ 、CN または NO_2 から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてよく、そして

該ヘテロ環およびシクロアルキルは、場合により、フェニルにまたは O、S もしくは N から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 6 員ヘテロアリールに縮合していてよく、そして該ヘテロ環、該シクロアルキル、該縮合ヘテロ環および該縮合シクロアルキルは、場合によりオキソ、ハロ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、ハロ置換 $(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $(C_1 - C_4)$ アルコキシで置換されていてよく；

W は結合、 $(C_1 - C_{10})$ アルキレン、 $(C_1 - C_{10})$ アルケニレン、 $((C_1 - C_4) \text{ アルキレン})_m - (Y)_n - B$ または $((C_1 - C_4) \text{ アルケニレン})_m - (Y)_n - B$ であり、ここで、 m および n は独立して 0 または 1 であり、Y はフェニレン、ナフチレン、一部または完全に飽和した 3 ~ 6 員シクロアルキレン、O、S もしくは N から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員の完全にまたは一部飽和した 5 ~ 6 員ヘテロ環または O、S もしくは N から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員ヘテロアリーレンであり、B は結合、 $-O -$ 、 $(C_1 - C_4) \text{ アルキレン}$ または $-(CH_2)$ (フェニレン)、ここで、該 $(C_1 - C_{10})$ アルキレン、 $(C_1 - C_{10})$ アルケニレン、 $(C_1 - C_4) \text{ アルキレン}$ または $(C_1 - C_4) \text{ アルケニレン}$ 基は、場合により、アルキレン鎖中に酸素原子または窒素原子を含んでよく、場合によりオキソ、 $-CF_3$ 、フェニル、ナフチル、O、S もしくは N から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員ヘテロアリール、一部または完全に飽和した 5 ~ 6 員シクロアルキル、O、S もしくは N から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員の完全にまたは一部飽和し

たヘテロ環および/または1個以上のハロで置換されていてよく、ここで、該一部または完全に飽和したヘテロ環は、場合によりオキソ、 $(C_1 - C_4)$ アルキルまたはハロから独立して選択される1~2個の置換基で置換されていてよく、ここで、該ヘテロアリールまたは該ヘテロアリーレンは、場合によりハロまたは $(C_1 - C_4)$ アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されていてよく、

ここで、該フェニレン、該フェニル、該ナフチル、該ナフチレン、該シクロアルキレンまたは該シクロアルキルは、場合によりハロ、 $-CF_3$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $(C_1 - C_4)$ アルコキシから独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてよくまたはWが $((C_1 - C_4)$ アルキレン) $_m - (Y)_n - B$ または $((C_1 - C_4)$ アルケニレン) $_m - (Y)_n - B$ であり、Lが $NR^5 - C(O) - X^2 - C(O) - NR^5$ - または $-NR^5 - S(O)_2 - X^2 - S(O)_2 - NR^5$ - であり、Bが、 R^5 と共に R^5 が結合している窒素と一体となってアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、1H-ピロリル、ピペリジニル、1H-インドリル、インドリニル、1H-ジヒドロイミダゾリル、1H-イミダゾリル、ピペラジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-b]ピラジニル、オキサゾリジニルおよびチアゾリジニルから成る群から選択されるヘテロ環を形成し、ここで、該ヘテロ環は場合により $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-OH$ またはオキソから独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてよく；

Lは $-C(O) - NR^5 - X^1 - NR^5 - C(O) -$ 、 $-S(O)_2 - NR^5 - X^1 - NR^5 - S(O)_2 -$ 、 $-NR^5 - C(O) - X^2 - C(O) - NR^5$ - および $-NR^5 - S(O)_2 - X^2 - S(O)_2 - NR^5$ - から成る群から選択されるリンカー基であり、

ここで、 R^5 は水素、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、ベンジルまたはシクロヘキシルであり；

X^1 は

(i) 結合、

(ii) $(C_1 - C_{10})$ アルキレン、 $(C_2 - C_{10})$ アルケニレン、 $(C_2 - C_{10})$ アルキニレン、 $((C_1 - C_{10})$ アルキレン) - $(O(C_1 - C_6)$ アルキレン) $_p$ - または $(C_1 - C_{10})$ アルキレン - $NH(C_1 - C_6)$ アルキレン(ここで、pは0、1または2である)、

(iii) フェニレン、ナフチレン、フルオレニレン、9H-フルオレン-9-オニレン、9,10-ジヒドロアントラセニレン、アントラセン-9,10-ジオニレン、一部または完全に飽和した $(C_3 - C_8)$ シクロアルキレン、O、SもしくはNから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を含む5~7員ヘテロ環またはO、SもしくはNから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を含む5~10員ヘテロアリーレン(ここで、該フェニレンは場合により $(C_5 - C_6)$ シクロアルキルに縮合してよい)、

(iv) (フェニレン) - G - (フェニレン)(ここで、Gは結合、O、S、 $-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-S=S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキレン、 $(C_2 - C_6)$ アルケニレン、 $(C_2 - C_{10})$ アルキニレン、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキレン、O、SもしくはNから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を含む5~6員ヘテロアリールまたはO、SもしくはNから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を含む5~6員の一部または完全に飽和したヘテロ環であり、そして該フェニレンは場合によりフェニルと縮合してよい)、

(v) $((C_1 - C_6)$ アルキレン) $_r - Z^1 - ((C_1 - C_6)$ アルキレン) $_s$ または $((C_1 - C_6)$ アルケニレン) $_r - Z^1 - ((C_1 - C_6)$ アルケニレン) $_s$ (ここで、rおよびsは各々独立して0、1または2であり； Z^1 は $-O-$ 、 $-N=N-$ 、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキレン、フェニレン、O、SもしくはNから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を含む5~6員の一部または完全に飽和したヘテロ環またはO、SもしくはNから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を含む5~6員ヘテロアリーレンであり、ここで、該ヘテロアリーレンおよび該ヘテロ環は、場合によりフェニル、フェニレン、O、SもしくはNから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を含む5~6員の一部または完全に飽和したヘテロ環またはO、SもしくはNから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を含む5~6員ヘテロアリーレンと縮合してよい)、または

(vi) $(C_1 - C_{20})$ アルキレンまたは $-NH - ((C_1 - C_{20})\text{アルキレン}) - NH -$ (ここで、該アルキレンはアルキレン鎖内に1～6個の酸素原子を含み、該アルキレン鎖内に場合により1個または2個のフェニレン基を含んでよい)

であるか；

または X^1 は、両方の R^5 基と両方の R^5 が結合している窒素原子と一体となって、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタンを形成し；

X^2 は

(i) 結合または $-O -$ 、 $-NH -$ または $-N((C_1 - C_4)\text{アルキル}) -$ 、

(ii) $(C_1 - C_{10})$ アルキレン、 $-(O(C_1 - C_6)\text{アルキレン})_p -$ 、 $-(C_1 - C_6)\text{アルキレン}O)_q -$ 、 $-O - ((C_1 - C_6)\text{アルキレン}O)_q -$ 、 $(C_2 - C_{10})$ アルケニレン、 $((C_1 - C_{10})\text{アルキレン}) - (O(C_1 - C_6)\text{アルキレン})_p -$ 、 $-O - ((C_1 - C_{10})\text{アルキル}) - O -$ または $(C_1 - C_{10})\text{アルキレン} - NH(C_1 - C_6)\text{アルキレン}$ または $(C_2 - C_{10})\text{アルキニレン}$ (ここで、 p および q は各々独立して1、2または3である)、

(iii) フェニレン、ナフチレン、フルオレニレン、9H-フルオレン-9-オニレン、9,10-ジヒドロアントラセニレン、アントラセン-9,10-ジオニレン、一部または完全に飽和した $(C_3 - C_8)$ シクロアルキレン、O、SもしくはNから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロ環またはO、SもしくはNから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～10員ヘテロアリーレン(ここで、該フェニレンは場合により $(C_5 - C_6)$ シクロアルキルに縮合してよい)、

(iv) (フェニレン) - G - (フェニレン) または $-O - (\text{フェニレン}) - G - (\text{フェニレン}) - O -$ (ここで、Gは結合、O、S、 $-NH -$ 、 $-N = N -$ 、 $-S = S -$ 、 $-SO_2 -$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキレン、 $(C_2 - C_6)$ アルケニレン、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキレン、O、SもしくはNから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～6員ヘテロアリールまたはO、SもしくはNから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～6員の一部または完全に飽和したヘテロ環であり、そして該フェニレンは場合によりフェニルと縮合してよい)、

(v) $((C_1 - C_6)\text{アルキレン})_r - Z^1 - ((C_1 - C_6)\text{アルキレン})_s$ 、 $((C_1 - C_6)\text{アルケニレン})_r - Z^1 - ((C_1 - C_6)\text{アルケニレン})_s$ または $-(O(C_1 - C_3)\text{アルキレン})_u - Z^2 - ((C_1 - C_3)\text{アルキレン}O)_v -$ (ここで、 r 、 s 、 u および v は各々独立して0、1または2であり； Z^1 および Z^2 は $-O -$ 、 $-N = N -$ 、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキレン、フェニレン、O、SもしくはNから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～6員の一部または完全に飽和したヘテロ環またはO、SもしくはNから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～6員ヘテロアリーレンであり、ここで、該ヘテロアリーレンおよび該ヘテロ環は、場合によりフェニル、フェニレン、O、SもしくはNから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～6員の一部または完全に飽和したヘテロ環またはO、SもしくはNから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～6員ヘテロアリーレンと縮合してよい)、または

(vi) $(C_1 - C_{20})$ アルキレンまたは $-NH - ((C_1 - C_{20})\text{アルキレン}) - NH -$ (ここで、該アルキレンはアルキレン鎖内に1～6個の酸素原子を含み、該アルキレン鎖内に場合により1～2個のフェニレン基を含んでよい)

であり；

ここで、該基(ii) X^1 および X^2 の基は、各々独立して1個以上のフルオロ原子またはハロ、オキソ、アミノ、フェニル、ナフチル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルまたはO、NまたはSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～6員ヘテロ環から独立して選択される1～2個の置換基で置換されており、ここで、該フェニル、該シクロアルキルおよび該ヘテロ環は、場合により、ハロ、 $(C_1 - C_4)$ アルキルまたはトリフルオロメチルから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてよく、ここで、該基(iii) および(iv) X^1 および X^2 の基は、場合により $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、ハロ、アミノ、 $-OH$ 、ベンジルまたは縮合5～6員シクロアルキルから独立

して選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてよく、ここで、該(C₁ - C₄)アルキル、該(C₁ - C₄)アルコキシおよび該縮合シクロアルキルは、場合によりハロ、(C₁ - C₄)アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてよく、ここで、該基(v)X¹およびX²の基は、場合によりハロ、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)アルコキシまたはフェニルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてよい。]

の単量体基である化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

M および M' が同一である；請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

L が -C(O)-NR⁵-X¹-NR⁵-C(O)- または -S(O)₂-NR⁵-X¹-NR⁵-S(O)₂- であり、ここで、R⁵ が水素または(C₁ - C₄)アルキルである；請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

L が -NR⁵-C(O)-X²-C(O)-NR⁵- または -NR⁵-S(O)₂-X²-S(O)₂-NR⁵- であり、ここで、R⁵ が水素または(C₁ - C₄)アルキルである；請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R¹ が水素であり、R² および R³ が両方ともメチルであり、D が結合、-C(O)-、-CH₂-、-CH(OH)-、-CH(NH₂)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NH-、-N((C₁ - C₄)アルキル)-、-N((C₁ - C₄)アルキル-OH)- または -N(シクロプロピル)- である；請求項 1、2、3 または 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

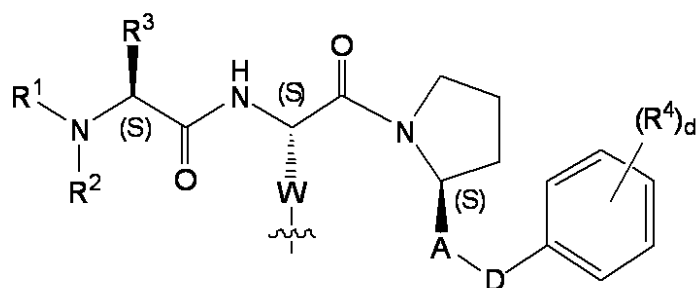
【請求項 6】

W が(C₁ - C₁₀)アルキレン、5 ~ 6 員シクロアルキレンまたは((C₁ - C₄)アルキレン)フェニレンである；請求項 1、2、3、4 または 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

式 M-L-M' の化合物であって、M および M' が各々独立して式(II)：

【化 2】



(II)

〔式中、

R¹ は(C₁ - C₄)アルキルまたは水素であり；

R² は(C₁ - C₄)アルキルまたは水素であり；

R³ は(C₁ - C₄)アルキルまたは水素であるか；

または R^2 は、それが結合している窒素原子および R^3 と一体となって、場合により N、O および S から独立して選択される 1 ~ 2 個のさらなるヘテロ環原子を含んでよい 3 ~ 6 員ヘテロ環を形成し；

A は少なくとも 1 個の N 環ヘテロ原子を含む 6 員ヘテロアリール環であり、ここで、該ヘテロアリールは場合により $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-SCH_3$ 、 $-OCH_3$ またはハロで置換されていてよく；

D は結合、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(NH_2)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N((C_1 - C_4) \text{ アルキル })-$ 、 $-N((C_1 - C_4) \text{ アルキル } - OH)-$ または $-N(\text{シクロプロピル})-$ であり；

W は $(C_1 - C_{10})$ アルキレン、5 ~ 6 員シクロアルキレンまたは $((C_1 - C_4) \text{ アルキレン })$ フェニレンであり；

d は 0、1、2 または 3 であり；

R^4 はハロ、 $-CF_3$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキルまたは $(C_1 - C_4)$ アルコキシであり；

L は $-C(O)-NR^5-X^1-NR^5-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-NR^5-X^1-NR^5-S(O)_2-$ 、 $-NR^5-C(O)-X^2-C(O)-NR^5-$ および $-NR^5-S(O)_2-X^2-S(O)_2-NR^5-$ から成る群から選択されるリンカー基であり、ここで、 R^5 は水素または $(C_1 - C_4)$ アルキルであり； X^1 および X^2 は $(C_1 - C_{10})$ アルキレン、 $-(O(C_1 - C_3) \text{ アルキレン })_p-$ 、 $-((C_1 - C_3) \text{ アルキレン } O)_q-$ 、 $(C_2 - C_{10})$ アルケニレン、フェニレン、ナフチレンまたはビス(フェニレン)であり、ここで、p および q は各々独立して 1、2、3 または 4。]

の単量体基である化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

A がピリジニルまたはピリミジニルである；請求項 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R^1 が水素であり、 R^2 および R^3 が両方ともメチルである；請求項 7 または 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

D が $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N((C_1 - C_4) \text{ アルキル })-$ または $-N(\text{シクロプロピル})-$ である；請求項 7、8 または 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

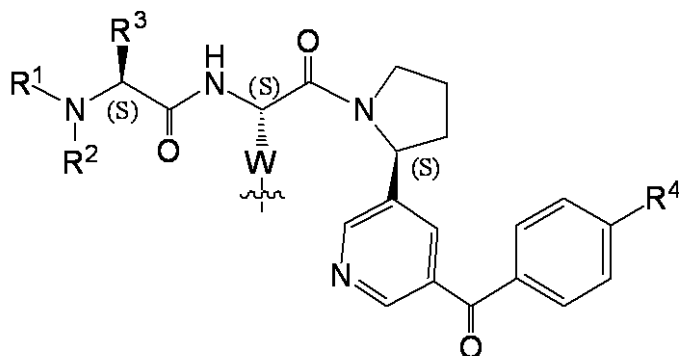
【請求項 11】

M および M' が同一単量体基である；請求項 7、8、9 または 10 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

式 M - L - M' の化合物であって、M および M' は同一であり、各々

【化 3】



(III)

〔式中、

R^1 は $(C_1 - C_4)$ アルキルまたは水素であり；

R^2 は $(C_1 - C_4)$ アルキルまたは水素であり；

R^3 は $(C_1 - C_4)$ アルキルまたは水素であるかまたは

R^1 または R^2 は、 R^1 または R^2 が結合している窒素と共に R^3 と一体となって、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニルを形成し；

R^4 はフッ素であり；

W は $(C_1 - C_{10})$ アルキレンまたは $(C_1 - C_4)$ アルキレンフェニレンであり；

L は $-C(O)-NR^5-X^1-NR^5-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-NR^5-X^1-NR^5-S(O)_2-$ 、 $-NR^5-C(O)-X^2-C(O)-NR^5-$ および $-NR^5-S(O)_2-X^2-S(O)_2-NR^5-$ から成る群から選択されるリンカー基であり、ここで、 R^5 は水素であり、 X^1 および X^2 は $(C_1 - C_{10})$ アルキレン、フェニレン、ナフチレンまたはビス(フェニレン)。〕

の単量体基である化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

R^1 が水素であり； R^2 がメチルであり； R^3 がメチルである；請求項 12 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

R^1 が水素であり； R^2 が R^3 と一体となってアゼチジニルを形成する；請求項 12 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

W が n - ブチレンまたは $-CH_2-(\text{フェニレン})-$ である；請求項 12、13 または 14 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

W が n - ブチレンである；請求項 15 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

W が $-CH_2-(\text{フェニレン})-$ である；請求項 15 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

L が $-NR^5-C(O)-X^2-C(O)-NR^5-$ であり、ここで、 X^2 が n - プロピレン、 n - ブチレン、 n - ペンチレン、 n - ヘキシレン、 n - ヘプチレン、 n - オクチレン、1,3 - フェニレン、1,4 - フェニレンまたは 4,4' - ビフェニルである；請求項 12、13、14、15、16 または 17 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

L が $-NR^5-S(O)_2-X^2-S(O)_2-NR^5-$ であり、ここで、 X^2 が 1,3 - フェニレン、4,4' - ビフェニル、2,7 - ナフチレンまたは 2,6 - ナフチレンである；請求項 12、13、14、15、16 または 17 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

次のものから成る群から選択される、化合物：

ヘプタン二酸ビス - {[$(S)-6-\{(S)-2-[5-(4\text{-フルオロベンゾイル})\text{-ピリジン}-3\text{-イル}]\text{-ピロリジン}-1\text{-イル}\}-5-((S)-2\text{-メチルアミノ}-プロピオニルアミノ)-6\text{-オキソ}-ヘキシル}\text{-アミド}$]}；

$(S)-N-((S)-1-((S)-2-(5-(4\text{-フルオロベンゾイル})\text{-ピリジン}-3\text{-イル})\text{-ピロリジン}-1\text{-イル})-6-(3-(N-((S)-6-((S)-2-(5-(4\text{-フルオロベンゾイル})\text{-ピリジン}-3\text{-イル})\text{-ピロリジン}-1\text{-イル})-5-((S)-2-(メチルアミノ})\text{-プロパンアミド})-6\text{-オキソヘキシル})\text{-スルファモイル})\text{-フェニルスルホンアミド})-1\text{-オキソヘキサン}-2\text{-イル})-2-(メチルアミノ})\text{-プロパンアミド}$ ；

N, N' - ビス - [(S) - 6 - {(S) - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 5 - ((S) - 2 - メチルアミノ - プロピオニルアミノ) - 6 - オキソ - ヘキシル] - テレフタルアミド ;

(S) - N - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (5 - (4 - フルオロベンゾイル)ピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (4' - (N - ((S) - 6 - ((S) - 2 - (5 - (4 - フルオロベンゾイル)ピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - ((S) - 2 - (メチルアミノ)プロパンアミド) - 6 - オキソヘキシル)スルファモイル)ビフェニル - 4 - イルスルホンアミド) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) - 2 - (メチルアミノ)プロパンアミド ;

N, N' - ビス - [(S) - 6 - {(S) - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 5 - ((S) - 2 - メチルアミノ - プロピオニルアミノ) - 6 - オキソ - ヘキシル] - イソフタルアミド ;

ノナン二酸ビス - {(S) - 6 - {(S) - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 5 - ((S) - 2 - メチルアミノ - プロピオニルアミノ) - 6 - オキソ - ヘキシル] - アミド} ;

デカン二酸ビス - {(S) - 6 - {(S) - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 5 - ((S) - 2 - メチルアミノ - プロピオニルアミノ) - 6 - オキソ - ヘキシル] - アミド} ;

(S) - N - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (5 - (4 - フルオロベンゾイル)ピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (7 - (N - ((S) - 6 - ((S) - 2 - (5 - (4 - フルオロベンゾイル)ピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - ((S) - 2 - (メチルアミノ)プロパンアミド) - 6 - オキソヘキシル)スルファモイル)ナフタレン - 2 - スルホンアミド) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) - 2 - (メチルアミノ)プロパンアミド ;

(S) - N - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (5 - (4 - フルオロベンゾイル)ピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (6 - (N - ((S) - 6 - ((S) - 2 - (5 - (4 - フルオロベンゾイル)ピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - 5 - ((S) - 2 - (メチルアミノ)プロパンアミド) - 6 - オキソヘキシル)スルファモイル)ナフタレン - 2 - スルホンアミド) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) - 2 - (メチルアミノ)プロパンアミド ;

ビフェニル - 4, 4' - ジカルボン酸ビス - {(S) - 6 - {(S) - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 5 - ((S) - 2 - メチルアミノ - プロピオニルアミノ) - 6 - オキソ - ヘキシル] - アミド} ;

ビフェニル - 4, 4' - ジカルボン酸ビス - [(S) - 5 - [(S) - アゼチジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 6 - {(S) - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 6 - オキソ - ヘキシル) - アミド} ;

ヘプタン二酸ビス - ({4 - [(S) - 3 - {(S) - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - ((S) - 2 - メチルアミノ - プロピオニルアミノ) - 3 - オキソ - プロピル] - フェニル} - アミド) ;

デカン二酸ビス - ({4 - [(S) - 3 - {(S) - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - ((S) - 2 - メチルアミノ - プロピオニルアミノ) - 3 - オキソ - プロピル] - フェニル} - アミド) ;

ヘキサン二酸ビス - ({4 - [(S) - 3 - {(S) - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - ((S) - 2 - メチルアミノ - プロピオニルアミノ) - 3 - オキソ - プロピル] - フェニル} - アミド) ;

N, N' - ビス - {4 - [(S) - 3 - {(S) - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - ((S) - 2 - メチルアミノ - プロピオニルアミノ) - 3 - オキソ - プロピル] - フェニル} - イソフタルアミド ;

ノナン二酸ビス - ({4 - [(S) - 3 - {(S) - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - ((S) - 2 - メチルアミノ - プロピオニルアミノ) - 3 - オキソ - プロピル] - フェニル} - アミド) ; および

ペンタン二酸ビス - ({4 - [(S) - 3 - {(S) - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - ((S) - 2 - メチルアミノ - プロピ

オニルアミノ)-3-オキソ-プロピル]-フェニル}-アミド);

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

次のものから成る群から選択される、請求項 20 に記載の化合物:

ヘプタン二酸ビス-([(S)-6-{(S)-2-[5-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-イル}-5-((S)-2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ)-6-オキソ-ヘキシル]-アミド);

N,N'-ビス-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-イル}-5-((S)-2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ)-6-オキソ-ヘキシル]-テレフタルアミド;

N,N'-ビス-[(S)-6-{(S)-2-[5-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-イル}-5-((S)-2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ)-6-オキソ-ヘキシル]-イソフタルアミド;

ノナン二酸ビス-([(S)-6-{(S)-2-[5-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-イル}-5-((S)-2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ)-6-オキソ-ヘキシル]-アミド);

デカン二酸ビス-([(S)-6-{(S)-2-[5-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-イル}-5-((S)-2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ)-6-オキソ-ヘキシル]-アミド);

ビフェニル-4,4'-ジカルボン酸ビス-([(S)-6-{(S)-2-[5-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-イル}-5-((S)-2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ)-6-オキソ-ヘキシル]-アミド);

ビフェニル-4,4'-ジカルボン酸ビス-([(S)-5-[(S)-アゼチジン-2-カルボニル]-アミノ]-6-{(S)-2-[5-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-イル}-6-オキソ-ヘキシル)-アミド];

ヘプタン二酸ビス-({4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-((S)-2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ)-3-オキソ-プロピル]-フェニル}-アミド);

デカン二酸ビス-({4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-((S)-2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ)-3-オキソ-プロピル]-フェニル}-アミド); および

ノナン二酸ビス-({4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-((S)-2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ)-3-オキソ-プロピル]-フェニル}-アミド);

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

次のものから成る群から選択される、請求項 20 に記載の化合物:

ビフェニル-4,4'-ジカルボン酸ビス-([(S)-6-{(S)-2-[5-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-イル}-5-((S)-2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ)-6-オキソ-ヘキシル]-アミド);

デカン二酸ビス-([(S)-6-{(S)-2-[5-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-イル}-5-((S)-2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ)-6-オキソ-ヘキシル]-アミド);

デカン二酸ビス-({4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-((S)-2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ)-3-オキソ-プロピル]-フェニル}-アミド);

ノナン二酸ビス-([(S)-6-{(S)-2-[5-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-イル}-5-((S)-2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ)-6-オキソ-ヘキシル]-アミド);

ヘプタン二酸ビス-({4-[(S)-3-{(S)-2-[5-(4-フルオロ-ベンゾイル)-

ピリジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - ((S) - 2 - メチルアミノ - プロピ
オニルアミノ) - 3 - オキソ - プロピル] - フェニル} - アミド); および
ノナン二酸ビス - ({4 - [(S) - 3 - {(S) - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - ピ
リジン - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - ((S) - 2 - メチルアミノ - プロピ
オニルアミノ) - 3 - オキソ - プロピル] - フェニル} - アミド);

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

請求項 1 ~ 22 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体、希釈剤または添加物を含む、医薬組成物。

【請求項 24】

さらに少なくとも 1 種の付加的薬剤を含む、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

該少なくとも 1 種の付加的薬剤がパクリタキセル、PI3K 阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、Trail 抗体、組み換え Trail または Trail 受容体アゴニストである、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

該少なくとも 1 種の付加的薬剤がパクリタキセルである、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

請求項 1 ~ 22 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含む、IAP の過発現と関連する疾患、障害または状態の処置剤。

【請求項 28】

請求項 1 ~ 22 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含む、IAP が仲介する疾患、障害または状態の処置剤。

【請求項 29】

腫瘍または癌細胞におけるアポトーシスの誘発または促進のための、請求項 1 ~ 22 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 30】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 22 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 31】

IAP が仲介する疾患、障害または状態の処置用医薬の製造における、請求項 1 ~ 22 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 32】

IAP が仲介する疾患、障害または状態の処置のための組み合わせ剤であって

(i) 請求項 1 ~ 22 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩; および

(ii) 少なくとも 1 種の付加的薬剤を含む、組み合わせ剤。

【請求項 33】

該付加的薬剤がパクリタキセル、PI3K 阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、Trail 抗体、組み換え Trail または Trail 受容体アゴニストである、請求項 32 に記載の組み合わせ剤。

【請求項 34】

該付加的薬剤がパクリタキセルである、請求項 33 に記載の組み合わせ剤。

【請求項 35】

該化合物またはその薬学的に許容される塩および該付加的薬剤を同時に投与する、請求項 32、33 または 34 に記載の組み合わせ剤。

【請求項 36】

該化合物またはその薬学的に許容される塩および該付加的薬剤を連続的に投与する、請求項 33、34 または 35 に記載の組み合わせ剤。

【請求項 37】

I A P が仲介する疾患、障害または状態を処置するための、請求項 1 ~ 22 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 38】

該組成物がさらに少なくとも 1 種の付加的薬剤を含む、請求項 37 に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

該付加的薬剤がパクリタキセル、P I 3 K 阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、T r a i l 抗体、組み換え T r a i l または T r a i l 受容体アゴニストである、請求項 37 または 38 に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

該付加的薬剤がパクリタキセルある、請求項 38 または 39 に記載の医薬組成物。

【請求項 41】

I A P が仲介する疾患、障害または状態の処置のための組み合わせ剤であって、
(i) 請求項 1 ~ 22 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体を含む第一組成物；および
(ii) 少なくとも 1 種の付加的薬剤および薬学的に許容される担体を含む第二組成物を含む、組み合わせ剤。

【請求項 42】

該付加的薬剤がパクリタキセル、P I 3 K 阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、T r a i l 抗体、組み換え T r a i l または T r a i l 受容体アゴニストである、請求項 41 に記載の組み合わせ剤。

【請求項 43】

該付加的薬剤がパクリタキセルである、請求項 42 に記載の組み合わせ剤。

【請求項 44】

該第一組成物および該第二組成物を同時に投与する、請求項 41、42 または 43 に記載の組み合わせ剤。

【請求項 45】

該第一組成物および該第二組成物を連続的に投与する、請求項 41、42 または 43 に記載の組み合わせ剤。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0072

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0072】

あるいは、ジカルボン酸化合物を、適当な反応材(例えば、塩化チオニル、三塩化リンまたは五塩化リン)で処理することにより酸クロライド均等物に変換し得る。ジカルボン酸化合物を、カルボン酸基のヒドロキシル基を、単量体単位との結合を形成させるために置換できる脱離基とすることによっても修飾できる。適当なジカルボン酸化合物は、2, 2' - (エタン - 1, 2 - ジイルビス(オキシ))二酢酸、2, 2' - (2, 2' - オキシビス(エタン - 2, 1 - ジイル)ビス(オキシ))二酢酸、4, 7, 9, 12 - テトラオキサペンタデカン - 1, 15 - 二酸、2, 2' - (2, 2' - (2, 2' - オキシビス(エタン - 2, 1 - ジイル)ビス(オキシ))ビス(2, 1 - フェニレン))ビス(オキシ)二酢酸および 2, 2' - (2, 2' - (2, 2' - (エタン - 1, 2 - ジイルビス(オキシ))ビス(エタン - 2, 1 - ジイル))ビス(オキシ)ビス(2, 1 - フェニレン))ビス(オキシ)二酢酸を含む。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0073

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0073】

適当なジスルホニルクロライドリンカーはメタンジスルホニルジクロライド、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4,6-ジスルホニルジクロライド、ピフェニル-4,4'-ジスルホニルジクロライド、ピロスルフリルクロライド、5-クロロチオフエン-2,4-ジスルホニルジクロライド、9H-フルオレン-2,7-ジスルホニルジクロライド、メチレンジスルホクロリダート、2,4,6-トリメチルベンゼン-1,3-ジスルホニルジクロライド、4,4'-メチレンジベンゼン-1-スルホニルクロライド、ブタン-1,4-ジスルホニルジクロライド、4-アミノ-6-クロロベンゼン-1,3-ジスルホニルジクロライド、4,4'-オキシジベンゼン-1-スルホニルクロライド、ベンゼン-1,2-ジスルホニルジクロライド、ナフタレン-2,7-ジスルホニルジクロライド、9-オキソ-9H-フルオレン-2,7-ジスルホニルジクロライド、ベンゼン-1,3-ジスルホニルジクロライド、ナフタレン-2,6-ジスルホニルジクロライド、9,10-ジオキソ-9,10-ジヒドロアントラセン-2,7-ジスルホニルジクロライド、ピペラジン-1,4-ジスルホニルジクロライド、4-クロロ-6-ヒドロキシベンゼン-1,3-ジスルホニルジクロライド、9,10-ジオキソ-9,10-ジヒドロアントラセン-2,6-ジスルホニルジクロライド、4-メチルベンゼン-1,3-ジスルホニルジクロライド、5-クロロ-4-ヒドロキシベンゼン-1,3-ジスルホニルジクロライド、2,2'-オキシビス(1,1,2,2-テトラフルオロエタンスルホニルクロライド)、2,4-ジメチルベンゼン-1,3-ジスルホニルジクロライド、2,4,5,6-テトラメチルベンゼン-1,3-ジスルホニルジクロライド、3,3'-スルホニルジベンゼン-1-スルホニルクロライド、4,4'-(2-(プロモメチル)オキサゾール-4,5-ジイル)ジベンゼン-1-スルホニルクロライド、4,6-ジメトキシベンゼン-1,3-ジスルホニルジクロライド、4,4'-ジスルファンジイルジベンゼン-1-スルホニルクロライド、4,5-ジクロロベンゼン-1,3-ジスルホニルジクロライドおよび4,4'-(2-メチルオキサゾール-4,5-ジイル)ジベンゼン-1-スルホニルクロライドを含む。