

【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 19 年 5 月 31 日 (2007.5.31)

【公表番号】特表 2006-522827 (P2006-522827A)

【公表日】平成 18 年 10 月 5 日 (2006.10.5)

【年通号数】公開・登録公報 2006-039

【出願番号】特願 2006-509898 (P2006-509898)

【国際特許分類】

C 0 7 D 471/06 (2006.01)

C 0 7 D 498/06 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/5383 (2006.01)

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/10 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

C 0 7 D 513/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/542 (2006.01)

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)

C 0 7 H 5/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/706 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 471/06

C 0 7 D 498/06 C S P

C 0 7 D 519/00 3 0 1

A 6 1 K 31/5383

A 6 1 K 31/551

A 6 1 K 31/55

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 31/10

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 2 3

C 0 7 D 513/06

A 6 1 K 31/542

A 6 1 K 31/4985

C 0 7 H 5/06

A 6 1 K 31/706

【手続補正書】

【提出日】平成 19 年 4 月 3 日 (2007.4.3)

【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

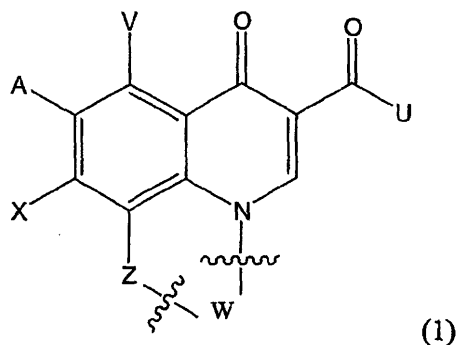
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式1を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩：



式中、Vは、H、ハロ、または NR^1R^2 ： NH_2 、または $\text{NR}^1-(\text{CR}^1_2)_n-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、

Aは、H、フルオロ、または NR^1_2 、

Zは、O、S、 NR^1 または CH_2 、

Uは、 NR^1R^2 、

Xは、 OR^2 、 NR^1R^2 、ハロ、アジド、または SR^2 、

nは、1～6で、

NR^1R^2 での R^1 および R^2 は、置換されていてもよい5～14員環を形成し、

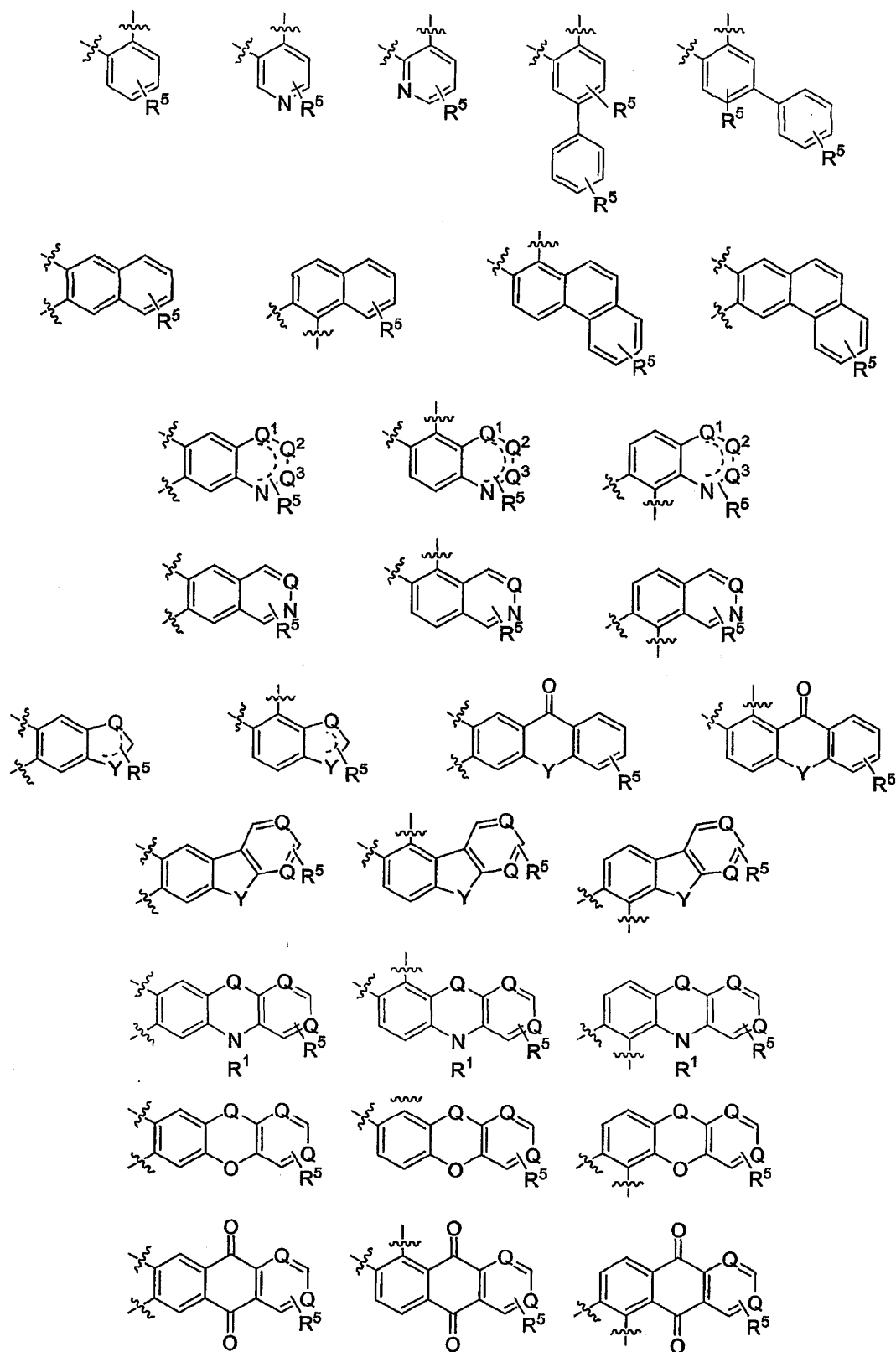
R^1 は、Hまたは C_{1-6} アルキルで、

R^2 は、N、O、およびSの中から選択される1個以上の非隣接ヘテロ原子を任意に有する C_{1-10} アルキルであり、それぞれ置換されていてもよい炭素環式もしくは複素環式の環で置換されていてもよく、または R^2 は、複素環、アリールまたはヘテロアリールで置換されていてもよく、

R^3 は、Hまたは C_{1-6} アルキルで、

R^4 は、H、炭素環式もしくは複素環式の環で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、またはアリールであり、 R^3 および R^4 は置換されていてもよい環を形成し得、

Wは、下記の群から選択され、



式中、Q、Q¹、Q²およびQ³は、独立的にCHまたはNで、

Yは、独立的にO、CH、=OまたはNR¹であり、

R⁵は、縮合環の任意の位置での置換基であり、H、OR²、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニルであり、これはそれぞれハロ、=Oまたは1個以上のヘテロ原子により置換されていてもよく、またはR⁵は、無機置換基であるか、または置換したもしくは置換されていない炭素環式もしくは複素環式の5~6員環を得るために隣接する2個のR⁵が結合したもので、別の置換

されたもしくは置換されていない炭素環式もしくは複素環式の環と任意に縮合でき、
XがFまたはピロリジニル¹のとき、Uはモルホリニル²または2,4-ジフルオロアニリンではなく、
AはF、ZはO、およびWはフェニレンである。

【請求項2】

AおよびXが、独立的にハロである、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

ハロが、フルオロである、請求項2記載の化合物。

【請求項4】

Vが、Hである、請求項1記載の化合物。

【請求項5】

UおよびXが、独立的に NR^1R^2 である、請求項1記載の化合物。

【請求項6】

R^1 がHであり、 R^2 は任意に一個以上のヘテロ原子を含む C_1-10 アルキルであり、置換されていてもよい C_3-6 シクロアルキル、アリールまたは1個以上のN、O、またはSを含む5~14員複素環と置換されていてもよい、請求項5記載の化合物。

【請求項7】

5~14員複素環が、テトラヒドロフラン、1,3-ジオキサラン、2,3-ジヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン、イソオキサゾール、4,5-ジヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、ピロリジン、ピロリジン-2-オン、ピロール、ピリジン、ピリミジン、オクタヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピリジン、ピペラジン、ピラジン、モルホリン、チオモルホリン、イミダゾール、イミダゾリジン-2,4-ジオン、ベンズイミダゾール、1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン、インドール、チアゾール、ベンゾチアゾール、チアジアゾール、チオフエン、テトラヒドロ-チオフエン 1,1-二酸化物、ジアゼピン、トリアゾール、グアニジン、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、および2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-カルボリンからなる群から選ばれる、請求項6記載の化合物。

【請求項8】

R^1 がHであり、 R^2 はアリールまたは1個以上のN、O、またはSを含む5~14員複素環であり、それぞれアミノもしくは別の複素環と置換されていてもよい、請求項5記載の化合物。

【請求項9】

5~14員複素環が、テトラヒドロフラン、1,3-ジオキサラン、2,3-ジヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン、イソオキサゾール、4,5-ジヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、ピロリジン、ピロリジン-2-オン、ピロール、ピリジン、ピリミジン、オクタヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピリジン、ピペラジン、ピラジン、モルホリン、チオモルホリン、イミダゾール、イミダゾリジン-2,4-ジオン、ベンズイミダゾール、1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン、インドール、チアゾール、ベンゾチアゾール、チアジアゾール、チオフエン、テトラヒドロ-チオフエン 1,1-二酸化物、ジアゼピン、トリアゾール、グアニジン、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、および2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-カルボリンからなる群から選ばれる、請求項8記載の化合物。

【請求項10】

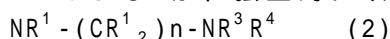
NR^1R^2 の R^1 および R^2 が、1個以上のN、O、またはSを含む置換されていてもよい5~14員環を形成する、請求項5記載の化合物。

【請求項11】

NR^1R^2 が、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピペリジンまたはジアゼピンあり、それぞれ置換されていてもよい、請求項10記載の化合物。

【請求項12】

UおよびXが、独立的に以下の式を有する、請求項1記載の化合物：



式中、 R^1 および R^3 は、独立的にHまたは C_1-6 アルキルで、

nは、1～6で、かつ

R^4 はH、またはN、O、もしくはSの中から選択される1個以上の非隣接ヘテロ原子を任意に含み、炭素環式もしくは複素環式の環で置換されていてもよい C_{1-10} アルキルまたは C_{2-10} アルケニルであり、

NR^3R^4 において、 R^3 および R^4 は置換されていてもよい環を形成するものとすることができる。

【請求項 13】

nは、2～3である、請求項12記載の化合物。

【請求項 14】

NR^3R^4 は非環式アミン、またはグアニジニルもしくはその互変異性体、また R^3 および R^4 は、1個以上のN、OまたはSを含む置換された環を任意に形成する、請求項12記載の化合物。

【請求項 15】

NR^3R^4 は、モルホリン、チオモルホリン、イミダゾール、ピロリジン、ピペラジン、ピリジンまたはピペリジンであり、それぞれ置換されていてもよい、請求項12記載の化合物。

【請求項 16】

Xは NR^1R^2 であり、Uは以下の式を持つ、請求項1記載の化合物：



式中、 R^1 および R^2 は、請求項1で定義したとおりであり、

R^3 は、Hまたは C_{1-6} アルキルで、

nは、1～6で、

R^4 はH、またはN、O、もしくはSの中から選択される1個以上の非隣接ヘテロ原子を任意に含み、炭素環式もしくは複素環式の環で置換されていてもよい C_{1-10} アルキルまたは C_{2-10} アルケニルであり、

NR^1R^2 の R^1 と R^2 、および NR^3R^4 の R^3 と R^4 は、それぞれ独立的に置換環を形成することができる。

【請求項 17】

NR^1R^2 の R^1 と R^2 および NR^3R^4 の R^3 と R^4 はそれぞれ独立的に1個以上のN、O、またはSを含む置換環を形成する、請求項16記載の化合物。

【請求項 18】

Xが、アミノ、カルバミン酸塩、または一個以上の非隣接N、O、もしくはSを含む C_{1-10} アルキルと置換されていてもよく、かつ複素環と置換されていてもよく、アリールまたは飽和もしくは不飽和の複素環にそれぞれ置換されていてもよい、請求項17記載の化合物。

【請求項 19】

Xがテトラヒドロフラン、1,3-ジオキサラン、2,3-ジヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン、イソオキサゾール、4,5-ジヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、ピロリジン、ピロリジン-2-オン、ピロール、ピリジン、ピリミジン、オクタヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピリジン、ピペラジン、ピラジン、モルホリン、チオモルホリン、イミダゾール、イミダゾリジン-2,4-ジオン、ベンズイミダゾール、1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン、インドール、チアゾール、ベンゾチアゾール、チアジアゾール、チオフエン、テトラヒドロ-チオフエン 1,1-二酸化物、ジアゼピン、トリアゾール、グアニジン、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、および2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H- -カルボリンからなる群から選ばれる複素環と置換される、請求項17記載の化合物。

【請求項 20】

Xおよび NR^3R^4 は、独立的にモルホリン、チオモルホリン、イミダゾール、ピロリジン、ピペラジン、ピリジンまたはピペリジンであり、それぞれ置換されていてもよい、請求項17記載の化合物。

【請求項 21】

Xおよび NR^3R^4 が、独立的にピロリジンであり、それぞれ置換されていてもよい、請求項20記載の化合物。

【請求項22】

Xが、ピラジンと置換される、請求項21記載の化合物。

【請求項23】

Wが、ナフタレニルである、請求項22記載の化合物。

【請求項24】

Wがベンゼン、ピリジン、ピフェニル、ナフタレン、フェナントレン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、シンノリン、フタラジン、キノキサリン、インドール、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンゾフラン、アントロン、キサントン、アクリドン、フルオレノン、カルバゾリル、ピリミド[4,3-b]フラン、ピリド[4,3-b]インドール、ピリド[2,3-b]インドール、ジベンゾフラン、アクリジン、またはアクリジジンである、請求項1記載の化合物。

【請求項25】

それぞれの置換されていてもよい部分が、1個以上のハロ、 OR^2 、 NR^1R^2 、カルバミン酸塩、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、（それぞれハロ、 $=\text{O}$ 、アリールまたは1個以上のヘテロ原子で置換されていてもよい）、無機置換基、アリール、炭素環式もしくは複素環式の環で置換される、請求項1記載の化合物。

【請求項26】

化合物が、キラルである、請求項1記載の化合物。

【請求項27】

請求項1記載の化合物と薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項28】

請求項1記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む、細胞増殖性疾患を改善するための薬学的組成物。

【請求項29】

細胞増殖性疾患が癌である、請求項28記載の薬学的組成物。

【請求項30】

細胞増殖が低減される、または、細胞死が誘発される、請求28記載の薬学的組成物。

【請求項31】

請求項1記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む、システム内の細胞増殖を低減または細胞死を誘発するための薬学的組成物。

【請求項32】

システムが細胞または組織である、請求項31記載の薬学的組成物。

【請求項33】

請求項1記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む、システム内の微生物タイターを減少するための薬学的組成物。

【請求項34】

システムが細胞または組織である、請求項33記載の薬学的組成物。

【請求項35】

微生物タイターがウイルス性、細菌性もしくは真菌性のタイターである、請求項33記載の薬学的組成物。

【請求項36】

請求項1記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む、微生物感染を改善するための薬学的組成物。

【請求項37】

微生物感染はウイルス性、細菌性もしくは真菌性である、請求項36記載の薬学的組成物。

【請求項38】

Vは NH_2 または $\text{NR}^1-(\text{CR}^1_2)_n-\text{NR}^3\text{R}^4$ である、請求項1記載の化合物：

式中、 R^1 および R^3 は、独立的にHまたは C_1-6 アルキルで、
 n は、1~6で、ならびに

R^4 は、H、炭素環式もしくは複素環式の環により置換されていてもよい C_1-6 アルキル、またはアリールであり、 NR^3R^4 において R^3 および R^4 は置換されていてもよい環を形成するものであってもよい。

【請求項39】

VがHである、請求項16記載の化合物。

【請求項40】

Aがフルオロである、請求項16記載の化合物。

【請求項41】

Wがナフタレニルである、請求項16記載の化合物。

【請求項42】

VがHであり、Aはフルオロである、請求項23記載の化合物。

【請求項43】

化合物が、表2の化合物から選ばれる、請求項1記載の化合物。

【請求項44】

ZがOである、請求項1記載の化合物。

【請求項45】

表2における化合物番号339、356、468、469、494、および516からなる群より選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項46】

表2における化合物516である、請求項45記載の化合物。

【請求項47】

表2における化合物494である、請求項45記載の化合物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

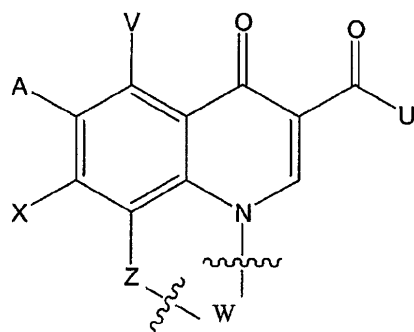
【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0006】

こうした化合物には、次の一般的公式がある。



(1)

また、薬学的に許容される、その化合物の塩、エステルおよびプロドラッグ、
 ここにおいて、Vは、H、ハロ、または NR^1R^2 、

Aは、H、フルオロ、 NR^1_2 、

Zは、O、S、 NR^1 または CH_2 、

Uは、 OR^2 または NR^1R^2 、

Xは、 OR^2 、 NR^1R^2 、ハロ、アジド、または SR^2 、

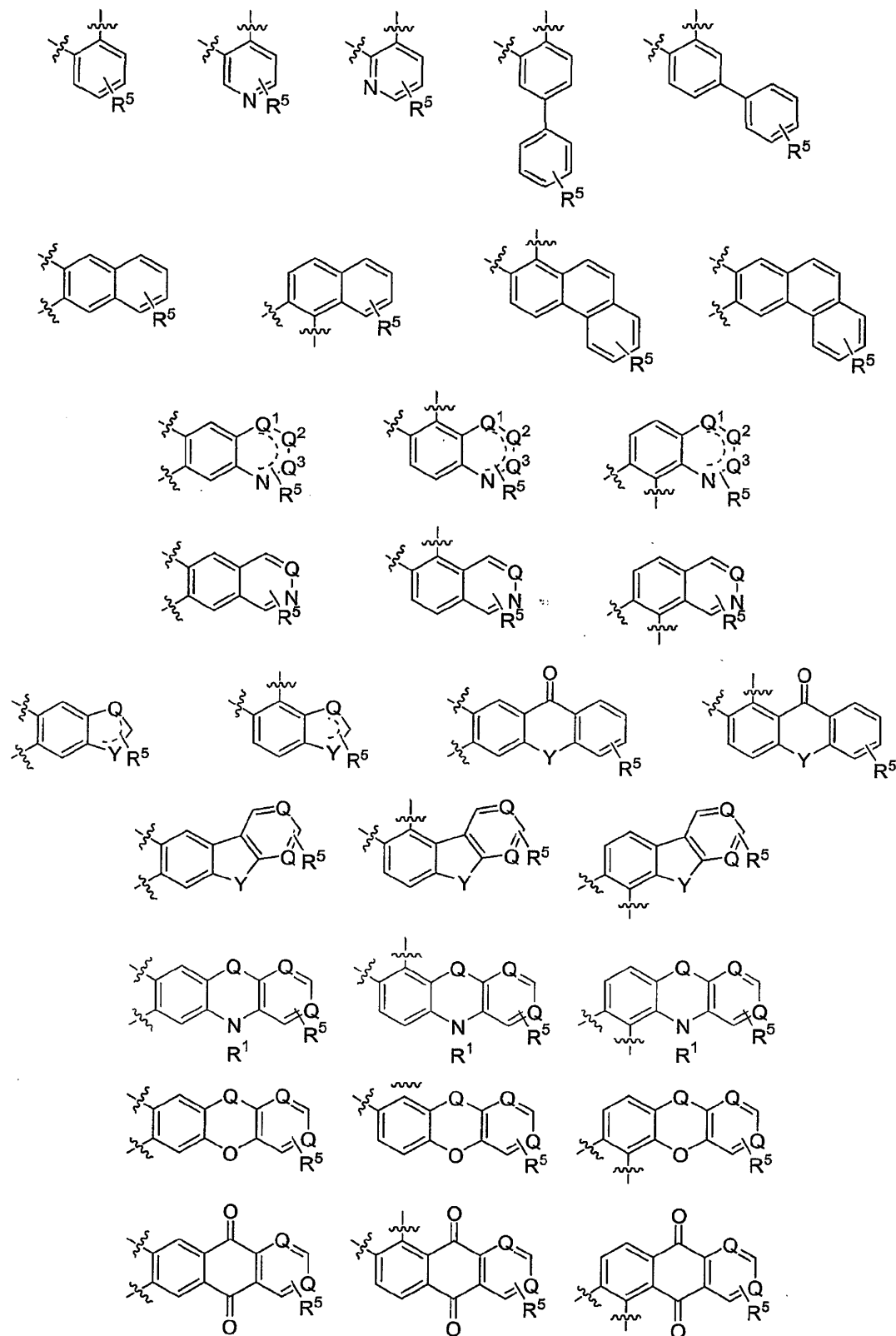
n は、1~3で、

ここにおいて、 NR^1R^2 では、 R^1 および R^2 は二重結合または環を形成してもよく、いずれも置換されていてもよい。

R^1 は、Hまたは C_1-6 アルキルで、

R^2 は、H、またはN、O、およびSの中から選択される1個以上の非隣接ヘテロ原子を任意に有する C_1-10 アルキルもしくは C_2-10 アルケニルで、炭素環式もしくは複素環式の環で置換されていてもよく、または R^2 は、置換されていてもよい複素環、アリールまたはヘテロアリールである。

Wは、下記の群から選択したものである。



ここにおいて、 Q 、 Q^1 、 Q^2 および Q^3 は、独立的にCHまたはNで、

Y は、独立的にO、CH、=Oまたは NR^1 であり、

また、 R^5 は、縮合環の任意の位置での置換基であり、H、 OR^2 、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニルであり、これはそれぞれ八口、=Oまたは1個以上のヘテロ原子により置換されていてもよく、または R^5 は、無機置換基であるか、または置換したもしくは置換されていない炭素環式もしくは複素環式の5～6員環を得るために隣接する2個の R^5 が結合したもので、任意に別の置換されたもしくは置換されていない炭素環式もしくは複素環式の環と縮合できる。

X がピロリジニルであるときに、 U が OR^1 でなければ、 A はF、 Z はO、 W はナフタレニルまたはフェニレンである。

X がFまたはピロリジニルのとき、 U はモルホリニルや2,4-ジフルオロアニリンではなく、 A はF、 Z はO、および W はフェニレンで、また

さらに、 U がOHの場合には、 W は複数の縮合芳香環を表し、 X は八口ではなく、また X は NH_2 （例えば、 N を含まない1つの部分）であるか、6個を超える炭素を含む。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

上の式で、 V はHとすることができる。別の方法として、 V は NH_2 または式 $NR^1-(CR^1_2)_n-NR^3R^4$ を持つ化合物とすることができる。

ここにおいて、 R^1 および R^3 は、独立的にHまたは C_1-6 アルキルで、

n は、1～6で、また

R^4 は、H、炭素環式もしくは複素環式の環により置換されていてもよい C_1-6 アルキル、またはアリールで、またここにおいて、 NR^3R^4 では、 R^3 および R^4 は置換されていてもよい環を形成するものであってもよい。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

上の式1で、 U および X は、独立的に NR^1R^2 とすることができる。一例において、 R^1 はHで、 R^2 は、任意に1個以上のヘテロ原子を含みうる C_1-10 アルキルで、 C_3-6 シクロアルキル、アリール、または1個以上のN、OまたはSを含む5～14員複素環で置換されていてもよい。別の例において、 R^1 はHで、 R^2 はアリールまたは1個以上のN、OまたはSを含み、それぞれアミノまたは別の複素環と置換されていてもよい5～14員複素環である。さらに別の例において、 NR^1R^2 の R^1 と R^2 は、1個以上のN、OまたはSを含む置換されていてもよい5～14員環を形成する。特定の例において、 NR^1R^2 は、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピペリジンまたはジアゼピンである。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

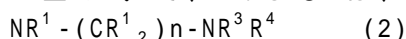
【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

上の式1で、 U および X は、独立的に次の式を有するものとすることができる。



ここにおいて、 R^1 および R^3 は、独立的にHまたは C_1-6 アルキルで、

nは、1～6で、また

R^4 はH、またはN、O、Sの中から選択される1個以上の非隣接ヘテロ原子を任意に含み、炭素環式もしくは複素環式の環で置換されていてもよい C_{1-10} アルキルまたは C_{2-10} アルケニルである。

ここにおいて、 NR^3R^4 では、 R^3 および R^4 は置換されていてもよい環を形成するものとすることができる。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0012】

上の式1で、Xは NR^1R^2 とすることができ、Uは次の式を有する。

$$NR^1-(CR^1_2)_n-NR^3R^4 \quad (2)$$

ここにおいて、 R^1 および R^2 は、請求項1で定義したとおりである。

R^3 は、Hまたは C_{1-6} アルキルで、

nは、1～6で、また

R^4 はH、またはN、O、Sの中から選択される1個以上の非隣接ヘテロ原子を任意に含み、炭素環式もしくは複素環式の環で置換されていてもよい C_{1-10} アルキルまたは C_{2-10} アルケニルである。

ここにおいて、 NR^1R^2 および NR^3R^4 、 R^1 および R^2 、ならびに R^3 および R^4 ではそれぞれ独立的に置換環を形成することができる。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

上の式で、Xは NR^1R^2 で、Uは式 $NR^1-(CR^1_2)_n-NR^3R^4$ (2)となり、 NR^1R^2 の R^1 と R^2 、および NR^3R^4 の R^3 と R^4 は、それぞれ1個以上のN、OまたはSを含む置換された環を独立的に形成してもよい。例えば、Xは、アミノ、カルバミン酸塩、1個以上の非隣接N、OまたはSを含み複素環で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、アリール、または飽和複素環または不飽和複素環（どれも置換されていてもよい）により置換されていてもよい。一例において、Xおよび NR^3R^4 は、独立的にモルホリン、チオモルホリン、イミダゾール、ピロリジン、ピペラジン、ピリジンまたはピペリジンなどである。一例において、Xおよび NR^3R^4 は、独立的にピロリジンである。別の例において、Xはピロリジンで、ピラジンで置換される。この例において、VはH、Aはフルオロ、Wはナフタレニルである。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

上の式1で、Uは、 OR^2 とすることができ、また R^2 は炭素環式もしくは複素環式の環と置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 1 7 】

上の式1で、それぞれの置換されていてもよい部分は、1個以上のハロ、 OR^2 、 NR^1R^2 、カルバミン酸塩、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、（それぞれハロ、=O、アリールまたは1個以上のヘテロ原子で置換されていてもよい）、無機置換基、アリール、炭素環式もしくは複素環式の環で置換される。