

【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30年6月21日(2018.6.21)

【公表番号】特表2017-515857(P2017-515857A)

【公表日】平成29年6月15日(2017.6.15)

【年通号数】公開・登録公報2017-022

【出願番号】特願2016-567656(P2016-567656)

【国際特許分類】

C 07 D 239/47	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
C 07 D 239/56	(2006.01)
A 61 K 31/506	(2006.01)
A 61 P 35/02	(2006.01)
A 61 K 45/00	(2006.01)
C 07 D 401/12	(2006.01)
C 07 D 405/12	(2006.01)
C 07 D 409/12	(2006.01)
C 07 D 403/12	(2006.01)
C 07 D 239/48	(2006.01)
A 61 K 31/5377	(2006.01)
C 07 D 403/04	(2006.01)
A 61 K 31/505	(2006.01)
A 61 K 31/551	(2006.01)
C 07 D 417/12	(2006.01)
C 07 D 487/08	(2006.01)
C 07 D 239/52	(2006.01)
C 07 D 413/12	(2006.01)
C 07 D 401/14	(2006.01)

【F I】

C 07 D 239/47	Z
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 35/00	
A 61 P 43/00	1 2 1
A 61 P 43/00	1 0 5
C 07 D 239/56	C S P
A 61 K 31/506	
A 61 P 35/02	
A 61 K 45/00	
C 07 D 401/12	
C 07 D 405/12	
C 07 D 409/12	
C 07 D 403/12	
C 07 D 239/48	
A 61 K 31/5377	
C 07 D 403/04	
A 61 K 31/505	
A 61 K 31/551	
C 07 D 417/12	

C 0 7 D 487/08
 C 0 7 D 239/52
 C 0 7 D 413/12
 C 0 7 D 401/14

【手続補正書】

【提出日】平成30年5月8日(2018.5.8)

【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

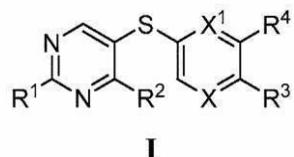
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】

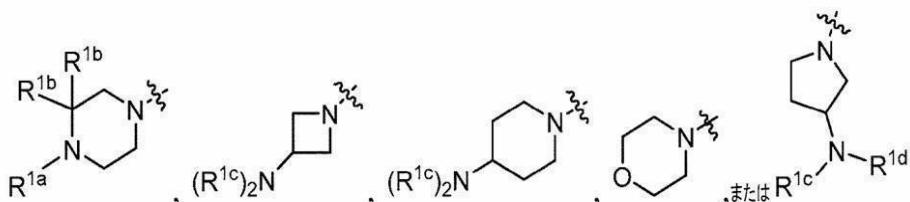


(式中:

Xが、-N=または-CH=であり;

X¹が、-N=または-C(R⁵)=であり;R¹が、

【化2】



であり;

R^{1a}が、

【化3】



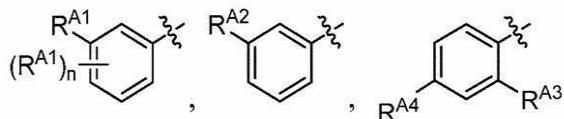
または-OH、シクロプロピル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する5員ヘテロアリールから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるC_{1～6}脂肪族であり;

各R^{1b}が、独立して、水素、C_{1～4}アルキルであり、または2つのR^{1b}基が、任意選択的に一緒になって、オキソ基を形成し;

R^{1c} および R^{1d} のそれぞれが、独立して、水素または C₁ ~ ₄ アルキルであり； R² が、 -O-CH₂- 環 A、 -NH-CH₂- 環 A、または -O-CH₂CH₂- 環 A であり；

環 A が、非置換フェニル、非置換フラニル、

【化 4】



、または R^{A5} で任意選択的に置換されるピリジニルであり；

R^{A1} のそれぞれが、独立して、ハロゲン、 -CN、 -C(O)N(R)₂、 -N(R)₂、 -OR、 -C(O)R、 -N₃、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される 5 員または 6 員のヘテロシクリルまたはヘテロアリール、または 1 つまたは複数のハロゲンで任意選択的に置換される C₁ ~ ₄ アルキルであり；

各 R が、独立して、水素または 1 つまたは複数のハロゲンで任意選択的に置換される C₁ ~ ₄ アルキルであり；

R^{A2} が、 -Cl、 -Br、 -I、 -CN、 -C(O)N(R)₂、 -N(R)₂、 -OR、 -C(O)R、 -N₃、 1 つまたは複数のハロゲンで任意選択的に置換される C₁ ~ ₄ アルキル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される 5 員または 6 員のヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり；

n が、 1 ~ 4 であり；

R^{A3} が、 -H または -F であり；

R^{A4} が、 -F または -OR であり；

R^{A5} が、 -OR または -N(R)₂ であり；

R³ が、 -C(O)N(R^{3a})₂、 -OR^{3b}、 -C(O)H、 -C(O)OR、 または -N(R^{3c})₂ であり；

各 R^{3a} が、独立して、水素またはハロゲンもしくは 1 - ピロリジニルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される C₁ アルキルであり；

R^{3b} が、水素またはハロゲン、 C₁ ~ ₄ アルキル、 C₁ ~ ₄ ハロアルキル、オキソ、もしくは -N(R)₂ から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される C₁ ~ ₄ アルキルであり；

各 R^{3c} が、独立して、水素またはハロゲン、 C₁ ~ ₄ アルキル、 C₁ ~ ₄ ハロアルキル、オキソ、もしくは -N(R)₂ から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される C₁ ~ ₄ アルキルであり；

R⁴ が、 R、ハロゲン、または -N(R)₂ であり；

R⁵ が、水素、メチルまたは -N(R)₂ である) の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 2】

X が -N= である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

X が -CH= である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R³ が -C(O)NH₂ である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R³ が -N(R^{3c})₂ である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^4 が $-CF_3$ である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^4 がハロゲンである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

X^1 が $-C(R^5)=$ である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

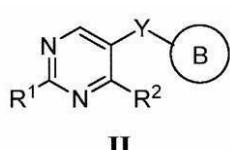
【請求項 9】

X^1 が $-N=$ である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

式 II :

【化 6】

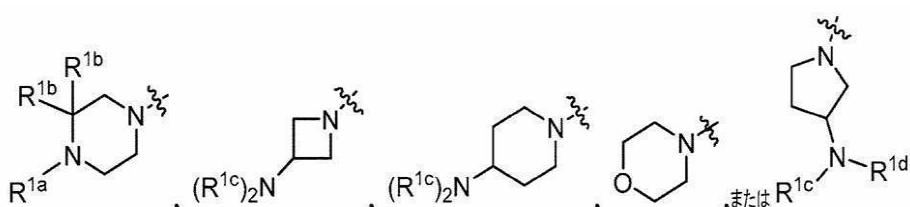


(式中 :

Y が、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 または $-CR_2-$ であり；

R^1 が、

【化 7】



であり；

R^{1a} が、

【化 8】



、または $-OH$ 、シクロプロピル、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリールから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される $C_{1~6}$ 脂肪族であり；

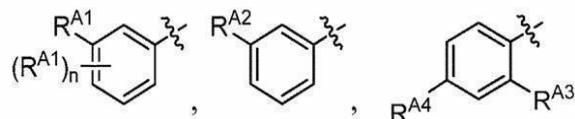
各 R^{1b} が、独立して、水素、 $C_{1~4}$ アルキルであり、または 2 つの R^{1b} 基が、任意選択的に一緒にになって、オキソ基を形成し；

R^{1c} および R^{1d} のそれぞれが、独立して、水素または $C_{1~4}$ アルキルであり；

R^2 が、 $-O-CH_2-$ 環 A 、 $-NH-CH_2-$ 環 A 、 または $-O-CH_2-CH_2-$ 環 A であり；

環 A が、非置換フェニル、非置換フラニル、

【化9】



、またはR^{A5}で任意選択的に置換されるピリジニルであり；

R^{A1}のそれぞれが、独立して、ハロゲン、-CN、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-OR、-C(OR)、-N₃、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される5員または6員のヘテロシクリルまたはヘテロアリール、または1つまたは複数のハロゲンで任意選択的に置換されるC_{1～4}アルキルであり；

各Rが、独立して、水素または1つまたは複数のハロゲンで任意選択的に置換されるC_{1～4}アルキルであり；

R^{A2}が、-Cl、-Br、-I、-CN、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-OR、-C(OR)、-N₃、1つまたは複数のハロゲンで任意選択的に置換されるC_{1～4}アルキル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される5員または6員のヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり；

nが、1～4であり；

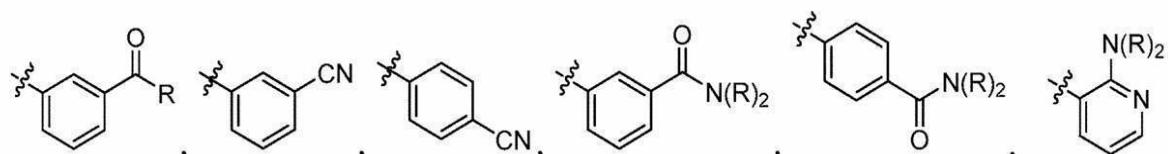
R^{A3}が、-Hまたは-Fであり；

R^{A4}が、-Fまたは-ORであり；

R^{A5}が、-ORまたは-N(R)₂であり；

環Bが、

【化10】

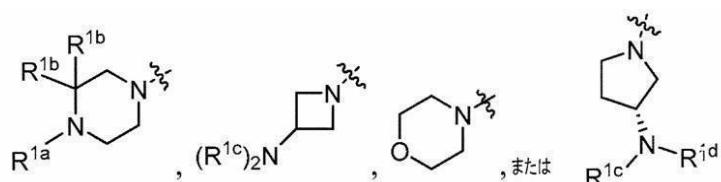


、-C(OR)で任意選択的に置換されるチエニル、または-C(OR)で任意選択的に置換されるフラニルである)の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項11】

R¹が、

【化11】



である、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物。

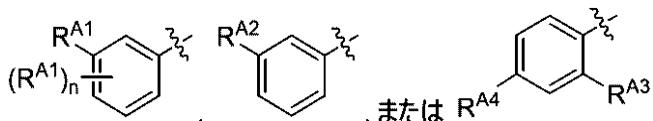
【請求項12】

R² が - O - C H₂ - 環 A である、請求項 1 ~ 1_1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

環 A がフェニル、

【化 5 7 6】



である、請求項 1 ~ 1_2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

表 5 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。

【請求項 1 5】

表 6 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。

【請求項 1 6】

約 0.01 μM 未満でカスパーゼ切断アッセイにおける活性を有する、請求項 1 ~ 1_5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 1_6 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物。

【請求項 1 8】

Hsp70 阻害に反応する疾患、疾患、または病態に罹患しているかまたは罹患しやすい被験体を治療するための組成物であって、治療有効量の請求項 1 ~ 1_6 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 1 9】

前記疾患、疾患、または病態が癌である、請求項 1_8 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記癌は、Hsp90 阻害剤による治療の効果がない、請求項 1_9 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記組成物が、治療有効量の第 2 の化学療法剤と共に投与されることを特徴とする、請求項 1_9 または 2_0 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

癌に罹患している被験体の癌を治療または予防するための組成物であって、治療有効量の請求項 1 ~ 1_6 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 2 3】

前記癌は、Hsp90 阻害剤による治療の効果がない、請求項 2_2 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

細胞内のカスパーゼを活性化するための組成物であって、請求項 1 ~ 1_6 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 2 5】

細胞内のアポトーシスを誘導するための組成物であって、請求項 1 ~ 1_6 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 2 6】

細胞増殖を阻害するための組成物であって、請求項 1 ~ 1_6 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 2 7】

前記細胞が、Hsp90 阻害剤に対して耐性がある、請求項 2_4 ~ 2_6 のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正 2】

【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】

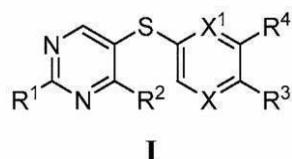
ある実施形態において、本発明は、癌に罹患している被験体の癌を治療または予防するための方法を提供する。ある実施形態において、本発明は、癌に罹患している被験体の癌を治療または予防するための方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の式Iの化合物またはその組成物を投与する工程を含む方法を提供する。ある実施形態において、本発明は、癌に罹患している被験体の癌を治療または予防するための方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の式IIの化合物またはその組成物を投与する工程を含む方法を提供する。ある実施形態において、提供される方法における癌は、Hsp90阻害剤による治療の効果がない。

特定の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

式I:

【化1】



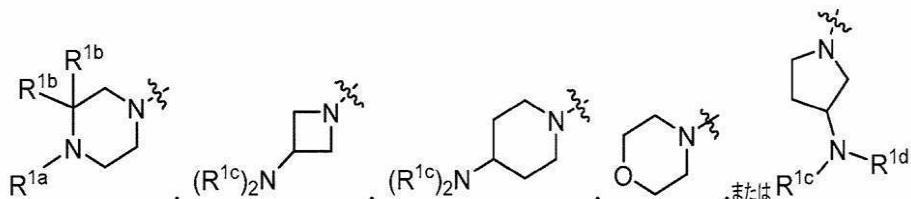
(式中:

Xが、-N=または-CH=であり；

X¹が、-N=または-C(R⁵)=であり；

R¹が、

【化2】



であり；

R^{1a}が、

【化3】



または-OH、シクロプロピル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する5員ヘテロアリールから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるC_{1~6}脂肪族であり；

各R^{1b}が、独立して、水素、C_{1~4}アルキルであり、または2つのR^{1b}基が、任

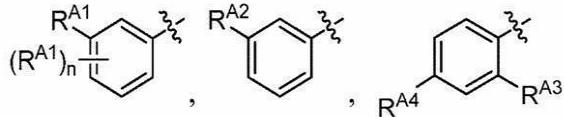
意選択的に一緒になって、オキソ基を形成し；

R^{1c} および R^{1d} のそれぞれが、独立して、水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^2 が、 $-O-CH_2-$ 環 A、 $-NH-CH_2-$ 環 A、または $-O-CH_2-CH_2-$ 環 A であり；

環 A が、非置換フェニル、非置換フラニル、

【化 4】



、または R^{A5} で任意選択的に置換されるピリジニルであり；

R^{A1} のそれぞれが、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-OR$ 、 $-C(OR)$ 、 $-N_3$ 、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される 5 員または 6 員のヘテロシクリルまたはヘテロアリール、または 1 つまたは複数のハロゲンで任意選択的に置換される C_{1-4} アルキルであり；

各 R が、独立して、水素または 1 つまたは複数のハロゲンで任意選択的に置換される C_{1-4} アルキルであり；

R^{A2} が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-OR$ 、 $-C(OR)$ 、 $-N_3$ 、1 つまたは複数のハロゲンで任意選択的に置換される C_{1-4} アルキル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される 5 員または 6 員のヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり；

n が、1 ~ 4 であり；

R^{A3} が、 $-H$ または $-F$ であり；

R^{A4} が、 $-F$ または $-OR$ であり；

R^{A5} が、 $-OR$ または $-N(R)_2$ であり；

R^3 が、 $-C(O)N(R^{3a})_2$ 、 $-OR^{3b}$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OR$ 、または $-N(R^{3c})_2$ であり；

各 R^{3a} が、独立して、水素またはハロゲンもしくは 1 - ピロリジニルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される C_1 アルキルであり；

R^{3b} が、水素またはハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、オキソ、もしくは $-N(R)_2$ から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される C_{1-4} アルキルであり；

各 R^{3c} が、独立して、水素またはハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、オキソ、もしくは $-N(R)_2$ から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される C_{1-4} アルキルであり；

R^4 が、 R 、ハロゲン、または $-N(R)_2$ であり；

R^5 が、水素、メチルまたは $-N(R)_2$ である) の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

(項目 2)

X が $-N=$ である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

X が $-CH=$ である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

R^3 が $-C(O)NH_2$ である、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5)

R³ が - N (R^{3c})₂ である、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 6)

各 R^{3c} が水素である、項目 5 に記載の化合物。

(項目 7)

R⁴ が - C F₃ である、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 8)

R⁴ がハロゲンである、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 9)

X¹ が - C (R⁵) = である、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 10)

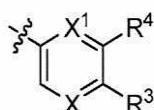
R⁵ が水素である、項目 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 11)

X¹ が - N = である、項目 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 12)

【化 5】

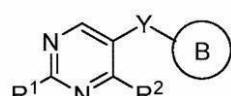


が、表 4 から選択される基である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 13)

式 II :

【化 6】



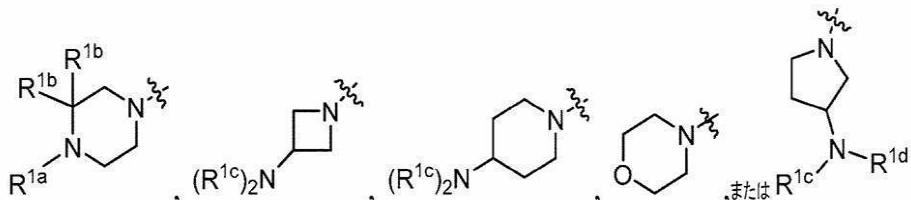
II

(式中 :

Y が、 - S - 、 - O - 、または - C R₂ - であり；

R¹ が、

【化 7】



であり；

R^{1a} が、

【化 8】



、または - O H、シクロプロピル、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリールから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される C_{1 ~ 6} 脂肪族であり；

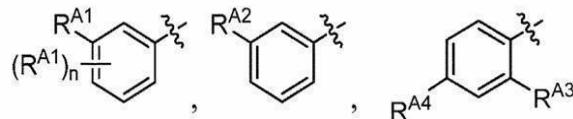
各 R^{1 b} が、独立して、水素、C_{1 ~ 4} アルキルであり、または 2 つの R^{1 b} 基が、任意選択的に一緒にになって、オキソ基を形成し；

R^{1 c} および R^{1 d} のそれぞれが、独立して、水素または C_{1 ~ 4} アルキルであり；

R² が、- O - C H₂ - 環 A、- N H - C H₂ - 環 A、または - O - C H₂ C H₂ - 環 A であり；

環 A が、非置換フェニル、非置換フラニル、

【化 9】



、または R^{A 5} で任意選択的に置換されるピリジニルであり；

R^{A 1} のそれぞれが、独立して、ハロゲン、- C N、- C (O) N (R)₂、- N (R)₂、- O R、- C (O) R、- N₃、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される 5 員または 6 員のヘテロシクリルまたはヘテロアリール、または 1 つまたは複数のハロゲンで任意選択的に置換される C_{1 ~ 4} アルキルであり；

各 R が、独立して、水素または 1 つまたは複数のハロゲンで任意選択的に置換される C_{1 ~ 4} アルキルであり；

R^{A 2} が、- C l、- B r、- I、- C N、- C (O) N (R)₂、- N (R)₂、- O R、- C (O) R、- N₃、1 つまたは複数のハロゲンで任意選択的に置換される C_{1 ~ 4} アルキル、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換される 5 員または 6 員のヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり；

n が、1 ~ 4 であり；

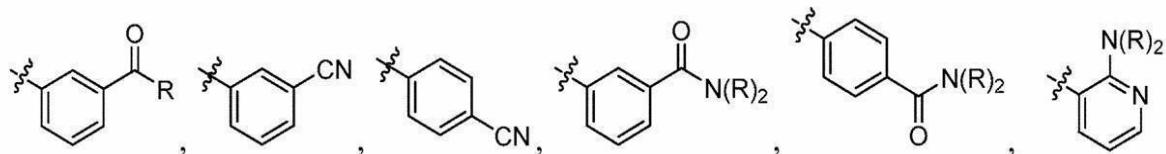
R^{A 3} が、- H または - F であり；

R^{A 4} が、- F または - O R であり；

R^{A 5} が、- O R または - N (R)₂ であり；

環 B が、

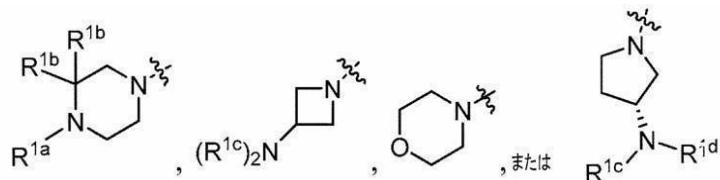
【化 10】



、-C(O)Rで任意選択的に置換されるチエニル、または-C(O)Rで任意選択的に置換されるフラニルである)の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

(項目14)

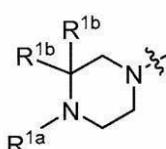
R¹が、
【化11】



である、項目1~13のいずれか一項に記載の化合物。

(項目15)

R¹が、
【化12】



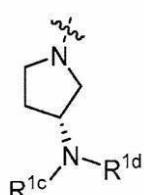
である、項目1~14のいずれか一項に記載の化合物。

(項目16)

各R^{1c}が、独立して、C_{1~4}アルキルである、項目1~13のいずれか一項に記載の化合物。

(項目17)

R¹が、
【化13】



である、項目1~13のいずれか一項に記載の化合物。

(項目18)

各R^{1c}が、独立して、水素またはC_{1~4}アルキルであり、R^{1d}が、独立して、C_{1~4}アルキルである、項目1~13および17のいずれか一項に記載の化合物。

(項目19)

R¹が、表1から選択される基である、項目1~13のいずれか一項に記載の化合物。

(項目20)

R²が-O-CH₂-環Aである、項目1~19のいずれか一項に記載の化合物。

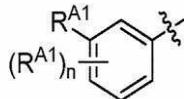
(項目21)

環Aがフェニルである、項目1~20のいずれか一項に記載の化合物。

(項目22)

環Aが、

【化14】

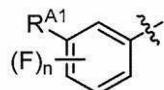


である、項目1～20のいずれか一項に記載の化合物。

(項目23)

環Aが、

【化15】

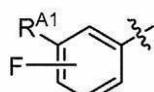


である、項目1～20のいずれか一項に記載の化合物。

(項目24)

環Aが、

【化16】



である、項目23に記載の化合物。

(項目25)

R^{A1}が-OCH₃である、項目22～24のいずれか一項に記載の化合物。

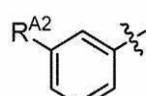
(項目26)

R^{A1}が-N(CH₃)₂である、項目1～24のいずれか一項に記載の化合物。

(項目27)

環Aが、

【化17】



である、項目1～20のいずれか一項に記載の化合物。

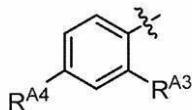
(項目28)

R^{A2}が-OCH₃である、項目27に記載の化合物。

(項目29)

環Aが、

【化18】



である、項目1～20のいずれか一項に記載の化合物。

(項目30)

R^{A3}が、-Hまたは-Fである、項目29に記載の化合物。

(項目31)

R^{A4}が、-Fまたは-OCH₃である、項目29または30に記載の化合物。

(項目32)

R²が、表3から選択される基である、項目1～19のいずれか一項に記載の化合物。

(項目33)

表5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。

(項目34)

表6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。

(項目35)

約0.1μM未満でカスパーーゼ切断アッセイにおける活性を有する、項目1～34のいずれか一項に記載の化合物。

(項目36)

約0.01μM未満でカスパーーゼ切断アッセイにおける活性を有する、項目1～35のいずれか一項に記載の化合物。

(項目37)

項目1～36のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物。

(項目38)

Hsp70阻害に反応する疾患、または病態に罹患しているかまたは罹患しやすい被験体を治療する方法であって、治療有効量の項目1～36のいずれか一項に記載の化合物またはその組成物を前記被験体に投与する工程を含む方法。

(項目39)

前記疾患、疾患、または病態が癌である、項目38に記載の方法。

(項目40)

前記癌は、Hsp90阻害剤による治療の効果がない、項目39に記載の方法。

(項目41)

治療有効量の第2の化学療法剤を前記被験体に投与する工程をさらに含む、項目39または40に記載の方法。

(項目42)

Hsp70活性を阻害する方法であって、Hsp70を、項目1～36のいずれか一項に記載の化合物またはその組成物と接触させる工程を含む方法。

(項目43)

癌に罹患している被験体の癌を治療または予防するための方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の項目1～36のいずれか一項に記載の化合物またはその組成物を投与する工程を含む方法。

(項目44)

前記癌は、Hsp90阻害剤による治療の効果がない、項目43に記載の方法。

(項目45)

細胞内のカスパーーゼを活性化するための方法であって、項目1～36のいずれか一項に記載の化合物またはその組成物を前記細胞に投与する工程を含む方法。

(項目46)

細胞内のアポトーシスを誘導するための方法であって、項目1～36のいずれか一項に記載の化合物またはその組成物を前記細胞に投与する工程を含む方法。

(項目47)

細胞増殖を阻害するための方法であって、項目1～36のいずれか一項に記載の化合物またはその組成物を前記細胞に投与する工程を含む方法。

(項目48)

前記細胞が、Hsp90阻害剤に対して耐性がある、項目45～47のいずれか一項に記載の方法。