

【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28年12月8日 (2016.12.8)

【公表番号】特表2015-534975(P2015-534975A)

【公表日】平成27年12月7日 (2015.12.7)

【年通号数】公開・登録公報2015-076

【出願番号】特願2015-537355(P2015-537355)

【国際特許分類】

C 0 7 D 403/06 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/5025 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 403/06 C S P

C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z

A 6 1 K 31/496

C 0 7 D 487/04 1 4 0

A 6 1 K 31/5025

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 19/10

【手続補正書】

【提出日】平成28年10月18日 (2016.10.18)

【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

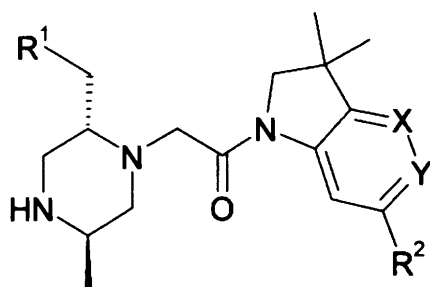
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

の化合物またはその互変異性もしくは立体化学的異性体型、N - オキシド、薬学上許容できる塩もしくは溶媒化合物であって；ここで、

XはCH、YはCR³であり、または、XもしくはYのうち一方がCR³、他方が窒素であり、または、XおよびYは窒素であり；

R¹は、

(i) いずれかの炭素原子上で、C₁ - 4 アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシC₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、ハロC₁ - 4 アルキル、メトキシメチル、= Oおよびニトリルから独立して選択される2つの置換基で置換されているN - 結合ピラゾリル、

(i i) 窒素原子上で、C₁ - 4 アルキル、ヒドロキシC₁ - 4 アルキルおよびハロC₁ - 4 アルキルから選択される置換基で置換されていてもよく、さらに、炭素原子上で、炭素原子上で、C₁ - 4 アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシC₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、ハロC₁ - 4 アルキル、メトキシメチル、= Oおよびニトリルから独立して選択される1または2つの置換基で置換されていてもよいC結合ピラゾリル、

(i i i) ハロゲン、C₁ - 4 アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシC₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルキオキシ、ハロC₁ - 4 アルキル、メトキシメチル、= Oおよびニトリルから独立して選択される1または2つの置換基で置換されていてもよいイミダゾリル、

(i v) ハロゲン、C₁ - 4 アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシC₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、ハロC₁ - 4 アルキル、メトキシメチル、= Oおよびニトリルから独立して選択される2つの置換基で置換されているピリジニル、および、

(v) ハロゲン、C₁ - 4 アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシC₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、ハロC₁ - 4 アルキル、= Oおよびニトリルから選択される1つの置換基、または、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシC₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルキオキシ、ハロC₁ - 4 アルキル、メトキシメチル、= Oおよびニトリルから独立して選択される2つの置換基で置換されているトリアゾリル；

から選択され、

R²は：フェニル基上で、フッ素およびニトリルから選択される1または2つの置換基で置換されていてもよい、および、メチレン上でヒドロキシルで置換されていてもよいベンジル；ならびに、フッ素およびヒドロキシルから選択される1または2つの置換基で置換されているC₂ - 4 アルキルから選択され；

R³は、水素およびニトリルから選択される、

前記式 (I) の化合物またはその互変異性もしくは立体化学的異性体型、N - オキシド、薬学上許容できる塩もしくは溶媒化合物。

【請求項 2】

XおよびYは双方とも窒素であり；Xは窒素、およびYはCHであり；または、XはCH、およびYは窒素であり、例えば、Xは窒素、およびYはCHであり、特に、XはCH、およびYは窒素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R¹が：

(i) 窒素原子上で、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキルおよびハロ C_{1-4} アルキルから選択される置換基で置換されていてもよく、さらに、炭素原子上で、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルキル、メトキシメチル、 $=O$ およびニトリルから独立して選択される 1 または 2 つの置換基で置換されていてもよい C 結合ピラゾリル；

(ii) ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルキル、メトキシメチル、 $=O$ およびニトリルから独立して選択される 1 または 2 つの置換基で置換されていてもよい C 結合イミダゾリル；

(iii) ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルキル、メトキシメチル、 $=O$ およびニトリルから独立して選択される 1 または 2 つの置換基で置換されている C 結合ピリジニル；ならびに、

(iv) ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルキル、 $=O$ およびニトリルから選択される 1 つの置換基、または、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルキル、メトキシメチル、 $=O$ およびニトリルから独立して選択される 2 つの置換基で置換されている C 結合トリアゾリル

から選択されるか、

R^1 が：

(i) いずれかの炭素原子上で、メチル、エチル、イソプロピル、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メトキシ、モノフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $=O$ およびニトリルから独立して選択される 2 つの置換基で置換されている N 結合ピラゾリル；

(iii) フッ素、塩素、メチル、エチル、イソプロピル、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メトキシ、モノフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $=O$ およびニトリルから独立して選択される 1 または 2 つの置換基で置換されていてもよい N 結合イミダゾリル；ならびに、

(iv) フッ素、塩素、メチル、エチル、イソプロピル、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メトキシ、モノフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $=O$ およびニトリルから独立して選択される 2 つの置換基で置換されている N 結合ピリジニル

から選択されか、

R^1 が：

(i) 2 つの炭素原子上で、メチル置換基で置換されている N 結合ピラゾリル；

(iii) 塩素、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチルおよびニトリルから独立して選択される 1 または 2 つの置換基で置換されていてもよい N 結合イミダゾリル；ならびに、

(iv) メチルおよび $=O$ から選択される 2 つの置換基で置換されている N 結合ピリジニル

から選択されるか、あるいは

R^1 が：

(i) 2 つの炭素原子上で、メチル置換基で置換されている N 結合ピラゾリル；

(iii) 塩素、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチルおよびニトリルから独立して選択される 1 または 2 つの置換基で置換されている N 結合イミダゾリル；ならびに、

(iv) メチルおよび $=O$ から選択される 2 つの置換基で置換されている N 結合ピリジニル

から選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が、窒素原子上で C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキルおよびハロ C_{1-4} アルキルから選択される置換基で置換されていてもよく、さらに、炭素原子上で、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハ

口 C_{1-4} アルキル、メトキシメチル、 $=O$ およびニトリルから独立して選択される 1 または 2 つの置換基で置換されていてもよい C 結合ピラゾリルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 が窒素原子上で置換基によって置換されている C 結合ピラゾリルである場合、前記置換基が、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキルおよびハロ C_{1-4} アルキルから選択され、さらに、炭素原子上で、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルキル、メトキシメチル、 $=O$ およびニトリルから独立して選択される 1 または 2 つの置換基で置換されていてもよく、例えば、 R^1 が C 結合ピラゾリルである場合、前記ピラゾリルが、1 つの窒素原子上で C_{1-4} アルキル置換基によって置換されており、1 つの炭素原子上で C_{1-4} アルキル置換基によって置換されていてもよい、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 が C 結合ピラゾリルである場合、前記ピラゾリルが 1 つの窒素原子上でメチル置換基によって置換されており、1 つの炭素原子上で 1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イルといったメチル置換基によって置換されている、請求項 5 に記載の化合物。

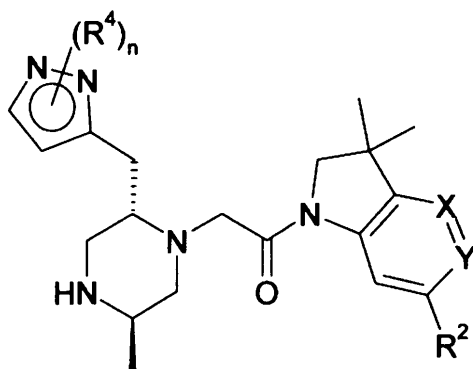
【請求項 7】

R^2 が 4 - フルオロベンジル、2, 4 - ジフルオロベンジルまたは 2 - シアノ - 4 - フルオロベンジル、例えば、2, 4 - ジフルオロベンジルから選択され、あるいは、 R^2 が 1, 1 - ジフルオロプロピルおよび 1, 1 - ジフルオロブチル、例えば、1, 1 - ジフルオロブチルから選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

式 (I) の化合物が、式 (I e) :

【化 2】



(I e)

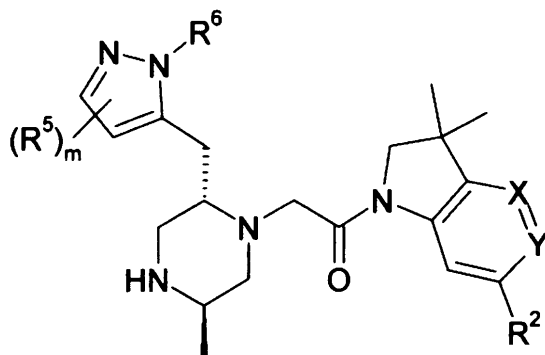
の化合物またはその互変異性もしくは立体化学的異性体、N - オキシド、薬学上許容できる塩もしくは溶媒化合物であり；

ここで、 R^2 は請求項 1 または 7 のいずれか一項に記載の通りであり、 R^4 は、窒素原子上にある場合は、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキルおよびハロ C_{1-4} アルキルから独立して選択され、炭素原子上にある場合は、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルキル、メトキシメチル、 $=O$ およびニトリルから選択され； n は 0、1、2 または 3 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

式 (I) の化合物が式 (I f) :

【化 3】



(If)

の化合物またはその互変異性もしくは立体化学的異性体型、N - オキシド、薬学上許容できる塩もしくは溶媒化合物であって；

ここで、 R^2 は請求項 1 または 7 のいずれか一項に記載の通りであり、 R^6 は C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキルおよびハロ C_{1-4} アルキルから選択され； R^5 は C_{1-4} アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルキル、メトキシメチル、=O およびニトリルから独立して選択され； m は 0、1 および 2 から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記化合物が実施例 1 ~ 38 またはその互変異性もしくは立体化学的異性体型、N - オキシド、薬学上許容できる塩もしくは溶媒化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物を含んでなる、医薬組成物。

【請求項 12】

1 つ以上の治療剤と組み合わせて請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物を含んでなる、医薬組成物。

【請求項 13】

(i) 治療のため

(ii) X I A P および / または c I A P といった I A P が媒介する疾患状態または症状の予防または処置のため

(iii) X I A P および / または c I A P といった I A P を過剰発現する疾患状態または症状の予防または処置のため

(iv) がんの予防または処置のため、または

(v) 膀胱および尿路、胸、胃腸管（食道、腹（胃）、小腸、結腸、直腸および肛門を含む）、肝臓（肝細胞癌）、胆嚢および胆道系、外分泌臓器、腎臓、肺（たとえば腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、気管支肺胞上皮癌および中皮腫）、頭頸部（たとえば、舌、口腔、喉頭、咽頭、鼻咽腔、扁桃腺、唾液腺、鼻腔および副鼻腔の癌）、卵巣、ファロピオ管、腹膜、膈、陰門、陰茎、頸部、子宮筋層、子宮内膜、甲状腺（たとえば甲状腺濾胞癌）、副腎、前立腺、皮膚および付属器（たとえばメラノーマ、基底細胞癌、扁平上皮癌、角化棘細胞腫、異形成母斑）の癌といった、上皮由来の腫瘍（腺癌、扁平上皮癌、移行細胞癌および他の癌を包含する様々な種類の腺腫および癌）；血液系腫瘍およびリンパ系統の関連症状（たとえば急性リンパ性白血病 [ALL]、慢性リンパ球性白血病 [CLL]、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 [DLBCL] といった B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、バーキットリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、T 細胞リンパ腫および白血病、ナチュラルキラー [NK] 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、毛様細胞白血病、意義不明の単クローン性 グロブリン血症、プラズマ細胞腫、多発性骨髄腫および移植後リンパ増殖性障害）、ならびに、血液系腫瘍および骨髄系統の関連症状（たとえば、急性骨髄性白血

病〔A M L〕、慢性骨髓性白血病〔C M L〕、慢性骨髓単球性白血病〔C M M L〕、好酸球増加症候群、真性赤血球増加症、本態性血小板血症および原発性骨髓線維症といった骨髓増殖症候群、骨髓増殖症候群、骨髓異形成症候群および前骨髓性白血病）を含む、血液系腫瘍（すなわち白血病、リンパ腫）ならびに前がん状態血液疾患および境界悪性の障害；間充織由来の腫瘍、たとえば、骨肉腫、繊維肉腫、軟骨肉腫、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、ユーイング肉腫、滑膜肉腫、類上皮肉腫、消化管間葉性腫瘍、良性および悪性組織球腫ならびに隆起性皮膚線維肉腫といった、軟組織、骨または軟骨の肉腫；中枢または末梢神経系の腫瘍（たとえば、星状細胞腫、神経膠腫および膠芽腫、髓膜腫、脳室上衣腫、果体部腫瘍ならびにシュワン細胞腫）；内分泌腺の腫瘍（たとえば、下垂体腫瘍、副腎腫瘍、膵島腫瘍、甲状腺傍腫瘍、カルチノイド腫瘍および甲状腺の髄様癌）；視覚および付属器腫瘍（たとえば、網膜芽細胞腫）；生殖細胞および栄養芽層腫瘍（たとえば、奇形腫、精上皮腫、未分化胚細胞腫、胞状奇胎および絨毛膜癌腫）；ならびに、小児および胚芽腫（たとえば、髓芽細胞腫、神経芽細胞腫、ウィルムス腫瘍および原始神経外胚葉性腫瘍）；または、患者が悪性腫瘍に影響を受けることになる、先天的またはそうではない症候群（色素性乾皮症）の予防または処置のための請求項 1 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、医薬組成物。

【請求項 1 4】

1 つ以上（たとえば、1 または 2 ）の他の治療剤（たとえば、抗がん剤）と組み合わせた、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の式（I）の化合物。

【請求項 1 5】

がんの予防または処置といった治療のための、1 つ以上（たとえば、1 または 2 ）の他の治療剤（たとえば、抗がん剤）と組み合わせた、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の式（I）の化合物を含んでなる、医薬組成物。