

【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)

【公開番号】特開2018-12712(P2018-12712A)

【公開日】平成30年1月25日(2018.1.25)

【年通号数】公開・登録公報2018-003

【出願番号】特願2017-160217(P2017-160217)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

C 1 2 N 5/09 (2010.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/53 (2006.01)

C 0 7 D 403/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 403/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/506 Z N A

C 0 7 K 14/705

C 1 2 N 5/09

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 15/00

C 0 7 D 471/04 1 0 6 A

C 0 7 D 405/14 C S P

A 6 1 K 31/53

C 0 7 D 403/04

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 403/14

C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z

A 6 1 K 31/5377

C 0 7 D 471/04 1 0 8 A

【手続補正書】

【提出日】平成30年5月11日(2018.5.11)

【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

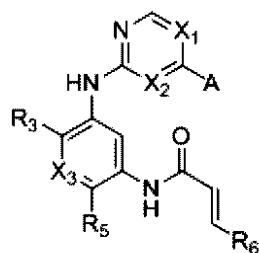
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物またはその医薬的に許容可能な形態：

【化 2 9 7】

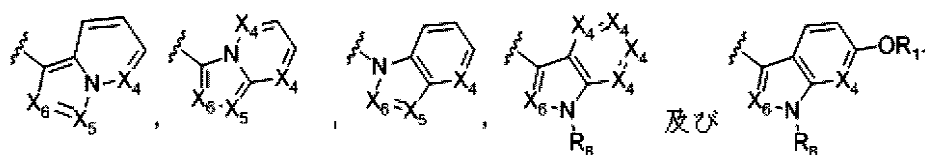


式 I

(式中：

A は

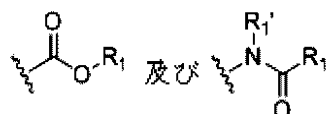
【化 2 9 8】



から選択され；

X₁ は

【化 2 9 9】



から選択される基で置換された炭素であり；

X₂ は N 及び C R₂ から選択され；

X₃ は N 及び C R₄ から選択され；

各 X₄ は N 及び C R₇ から独立に選択され；

X₅ は N 及び C R₈ から選択され；

X₆ は N 及び C R₉ から選択され；

各 R₁ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールから独立に選択され、これらのそれぞれは、0、1、2または3個の R₁₂ で置換され；

R_{1'} は H 及びアルキルから選択され、これらのそれぞれは、0、1、2または3個の R₁₂ で置換され；

R₂、R₃ および R₄ は、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、CN 及び NO₂ からそれぞれ独立に選択され、これらのそれぞれは、0、1、2または3個の R₁₂ で置換され；

R₅ は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、-NR₁₀R₁₁、-OR₁₁ 及び -SR₁₁ から選択され、これらのそれぞれは、0、1、2または3個の R₁₂ で独立に置換され；または R₅ が -NR₁₀R₁₁ である場合は、R₁₀ 及び R₁₁ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル若しくはヘテロアリール基を形成

することができ、これらのそれぞれは、0、1、2若しくは3個の $R_{1,2}$ で置換され；

R_4 及び R_5 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール基を形成することができ、これらのそれぞれは、0、1、2または3個の $R_{1,2}$ で独立に置換され；

R_6 は、H、アシル、アルキル、アミノ、ハロ、CN、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから選択され、これらのそれぞれは、0、1、2または3個の $R_{1,2}$ で置換され；

各 R_7 は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、カルボニル、エステル、ハロ、CN及び NO_2 から独立に選択され、これらのそれぞれは、0、1、2または3個の $R_{1,2}$ で置換され；任意の2個の隣接する R_7 基が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環を形成することができ、これらのそれぞれは、0、1、2または3個の $R_{1,2}$ で置換され；

R_8 は、H、アシル、アルキル、アミド、アミノ、カルバメート、カルボニル及び尿素から選択され、これらのそれぞれは、0、1、2または3個の $R_{1,2}$ で置換され；

R_9 は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アミド、エステル、ハロ、CN、 NO_2 、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールから選択され、これらのそれぞれは、0、1、2または3個の $R_{1,2}$ で置換され；

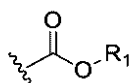
各 $R_{1,0}$ 及び $R_{1,1}$ は、H、アシル、アルキル、カルボニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから独立に選択され、これらのそれぞれは、0、1、2または3個の $R_{1,2}$ で独立に置換され；

各 $R_{1,2}$ は、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリールオキシ、アルコシカルボニル、アミド、アミノ、カーボネート、カルバメート、カルボニル、エステル、ハロ、CN、 NO_2 、ヒドロキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、ホスフィンオキシド、尿素、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから独立に選択される)。

【請求項2】

X_1 が、

【化300】

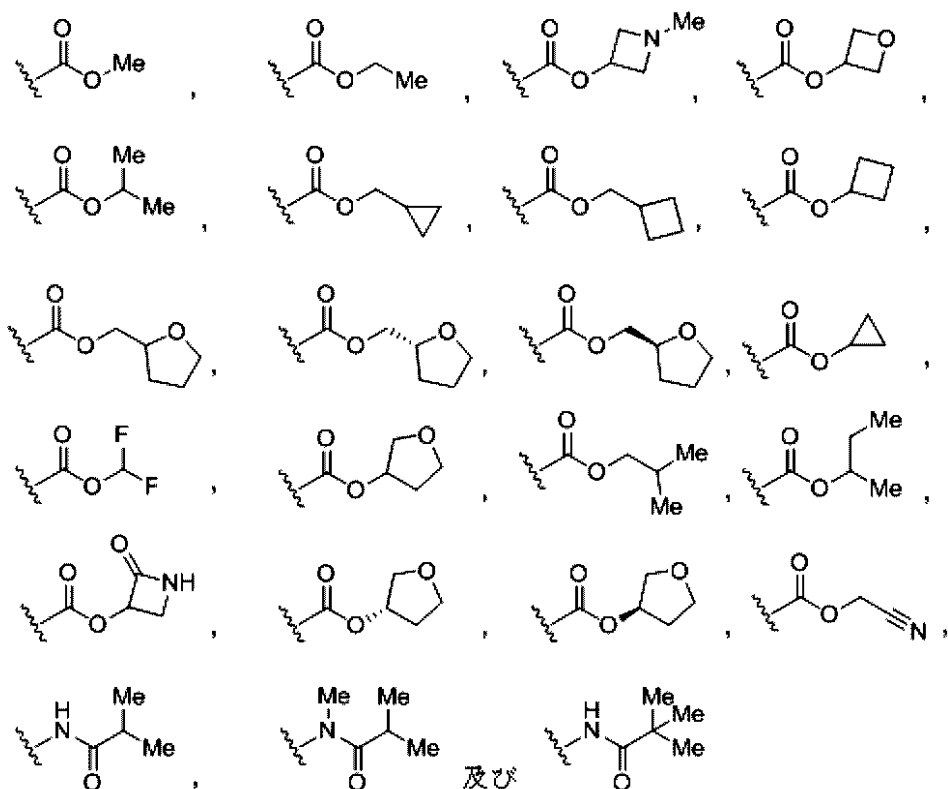


である基によって置換された炭素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

X_1 が、

【化 3 0 2】



から選択される基で置換された炭素である、請求項 1 に記載の化合物。

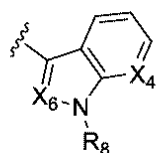
【請求項 4】

X_2 が N である；かつ / または、
 X_3 が CR_4 であり、 R_4 が H である、
 請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

A が

【化 3 1 7】



(式中、場合により、

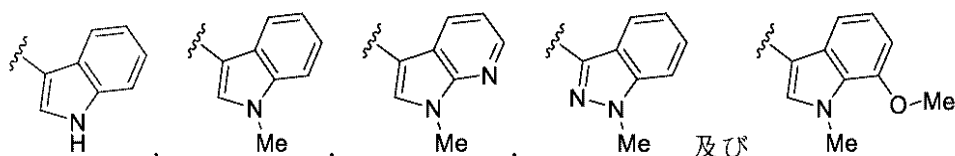
X_4 が CR_7 であり、 R_7 が H、アルキル、アルコキシ、アミド、エステル、シクロヘキシル及び CN から選択されるか；または

X_6 が CR_9 であり、 R_9 が H、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールから選択され、これらのそれぞれが、0、1 または 2 個の R_{12} で置換される)である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

A が

【化 3 2 3】



から選択されるか；または

R_3 が H、アルキル、アルコキシ及びハロから選択されるか；または

R_5 が $-NR_{10}R_{11}$ であり、 R_{10} がアルキルであり、 R_{11} が 1 個の R_{12} で置換されたアルキルであり、 R_{12} が、アミノであるか；または

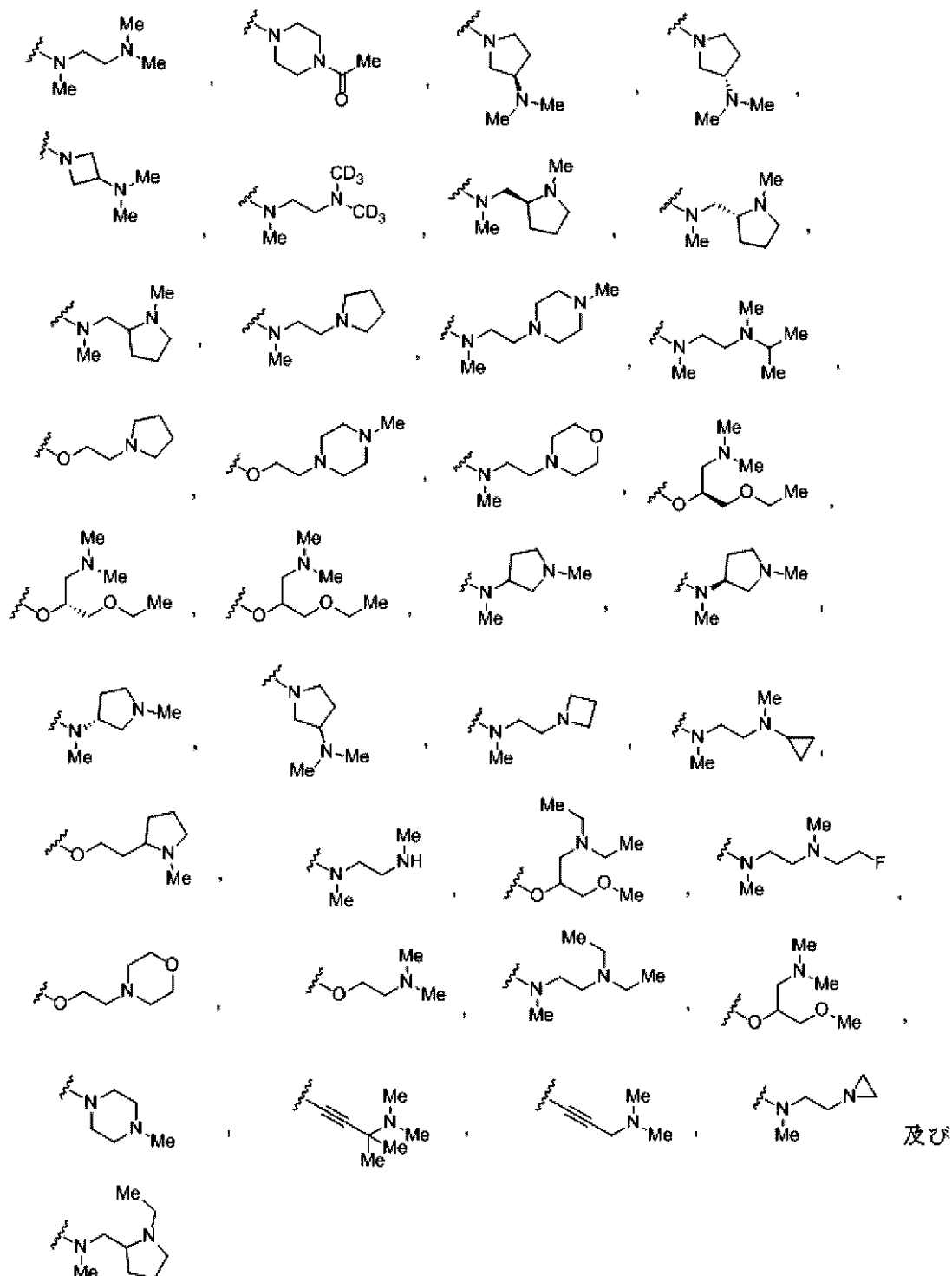
R_6 が、H 及び 1 個の R_{12} で置換されたアルキルから選択され、 R_{12} がアミノである

、
請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R_5 が、

【化 3 2 5】

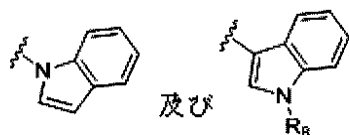


から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

(1) A が

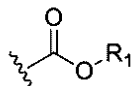
【化 3 2 9】



から選択され；

 X_1 が

【化 3 3 0】

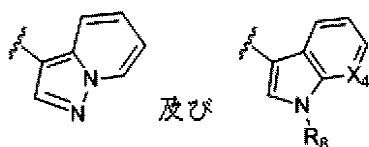


で置換された炭素であり；

 X_2 が N であり； X_3 が C R₄ であり； R_1 がアルキル及びヘテロシクリルから選択され； R_3 がアルコキシであり； R_4 が H であり； R_5 が - N R₁₀ R₁₁ であり； R_6 が H であり； R_8 がアルキルであり； R_{10} がアルキルであり、 R_{11} が 1 個の R_{12} で置換されたアルキルであり、 R_{12} がアミノまたはヘテロシクリルであるか、あるいは

(2) A が

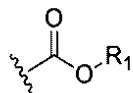
【化 3 3 1】



から選択され；

 X_1 が

【化 3 3 2】



で置換された炭素であり；

 X_2 が N であり； X_3 が C R₄ であり； X_4 が N 及び C R₇ から選択され； R_1 がアルキル、シクロアルキル及びヘテロシクリルであり； R_3 がアルコキシであり； R_4 が H であり； R_5 が - N R₁₀ R₁₁ であり； R_6 が H であり；

R₇ が H 及びアルコキシから選択され；

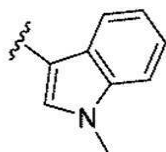
R₈ が H 及びアルキルから選択され；

R₁₀ がアルキルであり、

R₁₁ が 1 個の R₁₂ で置換されたアルキルであり、R₁₂ がアミノまたはヘテロシクルであるか、あるいは

(3) A が

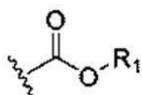
【化 3 3 5】



であり；

X₁ が

【化 3 3 6】



で置換された炭素であり；

X₂ が N であり；

X₃ が C R₄ であり；

R₁ がアルキルであり；

R₃ 及び R₄ が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基を形成し；

R₅ が -NR₁₀R₁₁ であり；

R₆ が H であり；

R₁₀ がアルキルであり、

R₁₁ が 1 個の R₁₂ で置換されたアルキルであり、R₁₂ がアミノである、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記式 I の化合物が以下から選択される化合物である、請求項 1 に記載の化合物：

Sec - ブチル 2 - ((5 - アクリルアミド - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) - 2 - メトキシフェニル) アミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート；

イソブチル 2 - ((5 - アクリルアミド - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) - 2 - メトキシフェニル) アミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート；

イソプロピル 2 - ((5 - アクリルアミド - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) - 2 - メトキシフェニル) アミノ) - 4 - (7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート；

シクロプロピルメチル 2 - ((5 - アクリルアミド - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) - 2 - メトキシフェニル) アミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート；

シクロブチル 2 - ((5 - アクリルアミド - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) - 2 - メトキシフェニル) アミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート；

イソプロピル 2 - ((5 - アクリルアミド - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) - 2 - メトキシフェニル) アミノ) - 4 - (ピラゾロ [1 , 5 - a]

イソプロピル (R) - 2 - ((5 - アクリルアミド - 2 - メトキシ - 4 - (メチル ((

1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メチル) アミノ) フェニル) アミノ) - 4 - (ベンゾ
フラン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート ;

メチル (R) - 2 - ((5 - アクリルアミド - 2 - メトキシ - 4 - (メチル ((1 - メ
チルピロリジン - 2 - イル) メチル) アミノ) フェニル) アミノ) - 4 - (1 H - インド
ール - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート ;

イソプロピル (R) - 2 - ((5 - アクリルアミド - 2 - メトキシ - 4 - (メチル ((1 - メ
チルピロリジン - 2 - イル) メチル) アミノ) フェニル) アミノ) - 4 - (1 H -
インドール - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート ;

エチル (R) - 2 - ((5 - アクリルアミド - 2 - メトキシ - 4 - (メチル ((1 - メ
チルピロリジン - 2 - イル) メチル) アミノ) フェニル) アミノ) - 4 - (1 - メチル -
1 H - インドール - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート ;

イソプロピル 2 - ((5 - アクリルアミド - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル)
(メチル) アミノ) - 2 - メトキシフェニル) アミノ) - 4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 -
b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート ;

イソプロピル 2 - ((5 - アクリルアミド - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ)
- 2 - メトキシフェニル) アミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)
ピリミジン - 5 - カルボキシレート ;

メチル 2 - ((5 - アクリルアミド - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) プロパ - 1 - イン
- 1 - イル) - 2 - メトキシフェニル) アミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール
- 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート ;

メチル 2 - ((5 - アクリルアミド - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 -
メトキシフェニル) アミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリミ
ジン - 5 - カルボキシレート ;

N - (5 - ((4 - (1 - (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) - 1 H - インドール - 3
- イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (
メチル) アミノ) - 4 - メトキシフェニル) アクリルアミド ;

N - (5 - ((4 - (1 - (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) - 1 H - インドール - 3
- イル) - 5 - エチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - ((2 - (ジメチルアミノ
) エチル) (メチル) アミノ) - 4 - メトキシフェニル) アクリルアミド ;

N - (2 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) - 5 - ((5 - エ
チル - 4 - (1 - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル) - 1 H - インドール - 3
- イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - メトキシフェニル) アクリルアミド ;

メチル 2 - ((5 - アクリルアミド - 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) アミノ)
- 4 - (1 - (ジメチルアミノ) - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カル
ボキシレート ;

イソプロピル 2 - ((5 - アクリルアミド - 2 - メトキシ - 4 - (メチル (2 - (メチ
ルアミノ) エチル) アミノ) フェニル) アミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2
, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート ;

メチル 2 - ((5 - アクリルアミド - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチ
ル) アミノ) - 2 - メトキシフェニル) アミノ) - 4 - (1 - (ジメチルアミノ) - 1 H
- インドール - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート ;

イソプロピル 2 - ((5 - アクリルアミド - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル)
(メチル) アミノ) - 2 - メトキシフェニル) アミノ) - 4 - (1 - エチル - 1 H - イン
ドール - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート ;

イソプロピル 4 - (1 - アセチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - ((5 - アク
リルアミド - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) - 2 - メトキ
シフェニル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシレート ;

イソプロピル 2 - ((5 - アクリルアミド - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル)
(メチル) アミノ) - 2 - メトキシフェニル) アミノ) - 4 - (1 - シクロプロピル - 1
H - インドール - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボキシレート ;

イソプロピル 2 - ((5 - アクリルアミド - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) - 2 - メトキシフェニル) アミノ) - 4 - (3 - メチル - 1 H - イン

ドール - 1 - イル)ピリミジン - 5 - カルボキシレート ;

N - (5 - ((5 - シアノ - 4 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 2 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ) - 4 - メトキシフェニル)アクリルアミド ;

N - (2 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ) - 4 - メトキシ - 5 - ((4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 5 - (3 - メチルウレイド)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド ; 及び

N - (2 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ) - 4 - メトキシ - 5 - ((4 - (1 - メチル - 2 - ((2 - オキソアゼチジン - 1 - イル)メチル) - 1 H - インドール - 3 - イル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド ;

またはこれらの医薬的に許容可能な形態。

【請求項 10】

前記式 I の化合物が以下から選択される化合物である、請求項 1 に記載の化合物 :

メチル 2 - ((5 - アクリルアミド - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ) - 2 - メトキシフェニル)アミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)ピリミジン - 5 - カルボキシレート ;

イソプロピル 2 - ((5 - アクリルアミド - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ) - 2 - メトキシフェニル)アミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)ピリミジン - 5 - カルボキシレート ;

イソプロピル 2 - ((5 - アクリルアミド - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ) - 2 - メトキシフェニル)アミノ) - 4 - (1 H - インドール - 1 - イル)ピリミジン - 5 - カルボキシレート ;

イソプロピル 2 - ((5 - アクリルアミド - 2 - メトキシ - 4 - (メチル((1 - メチルピロリジン - 2 - イル)メチル)アミノ)フェニル)アミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)ピリミジン - 5 - カルボキシレート ;

イソブチル 2 - ((5 - アクリルアミド - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ) - 2 - メトキシフェニル)アミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)ピリミジン - 5 - カルボキシレート ;

イソプロピル 2 - ((5 - アクリルアミド - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ) - 2 - メトキシフェニル)アミノ) - 4 - (7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)ピリミジン - 5 - カルボキシレート ;

イソプロピル 2 - ((5 - アクリルアミド - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ) - 2 - メトキシフェニル)アミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 5 - カルボキシレート ;

イソプロピル 2 - ((5 - アクリルアミド - 2 - メトキシ - 4 - (メチル(2 - (メチルアミノ)エチル) - アミノ)フェニル)アミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)ピリミジン - 5 - カルボキシレート ;

エチル 2 - ((5 - アクリルアミド - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ) - 2 - メトキシフェニル)アミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)ピリミジン - 5 - カルボキシレート ;

イソプロピル 2 - ((5 - アクリルアミド - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ) - 2 - メトキシフェニル)アミノ) - 4 - (1 H - インドール - 3 - イル)ピリミジン - 5 - カルボキシレート ;

(S) - イソプロピル 2 - ((5 - アクリルアミド - 2 - メトキシ - 4 - (メチル((1 - メチルピロリジン - 2 - イル)メチル)アミノ)フェニル)アミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)ピリミジン - 5 - カルボキシレート ;

(R) - イソプロピル 2 - ((5 - アクリルアミド - 2 - メトキシ - 4 - (メチル((1 - メチルピロリジン - 2 - イル)メチル)アミノ)フェニル)アミノ) - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)ピリミジン - 5 - カルボキシレート ;

N - (5 - ((5 - クロロ - 4 - (1 H - インドール - 3 - イル)ピリミジン - 2 - イ

ル)アミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド;

イソプロピル2-(5-アクリルアミド-4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-2-メトキシフェニル)アミノ)-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート;

イソプロピル2-(5-アクリルアミド-4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-メトキシフェニル)アミノ)-4-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート;及び

イソプロピル2-(5-アクリルアミド-4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-2-メトキシフェニル)アミノ)-4-(1-エチル-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート;

またはこれらの医薬的に許容可能な形態。

【請求項11】

請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な形態及び医薬的に許容可能な担体、希釈剤またはビヒクルを含む、医薬組成物。

【請求項12】

EGFRまたはHER2のエクソン20ドメイン中の1つまたは複数の挿入または欠失変異と関連するがんを、それを必要とする対象において治療するための組成物であって、請求項1に記載の式Iの化合物またはその医薬的に許容可能な形態を含む、組成物。

【請求項13】

前記がんが、非小細胞肺癌(NSCLC)、結腸直腸がん、膵臓がん、頭頸部がん、乳がん、卵巣がん、子宮がん及び胃がんから選択される、請求項12に記載の組成物。

【請求項14】

前記がんが非小細胞肺癌である、請求項12に記載の組成物。

【請求項15】

前記対象が、式Iの化合物以外のキナーゼ阻害剤に抵抗性であり、場合により、前記キナーゼ阻害剤がEGFR阻害剤またはHER2阻害剤である、請求項12に記載の組成物。

【請求項16】

それを必要とする対象においてEGFRもしくはHER2またはその変異を阻害するための組成物であって、請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な形態を含み、場合により、前記変異がEGFRのエクソン20ドメイン中にあるか、または、前記変異がHER2のエクソン20ドメイン中にある、組成物。