

【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

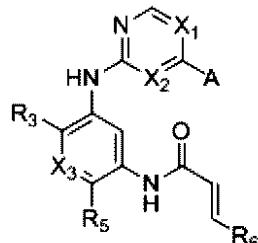
【補正の内容】

【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297】

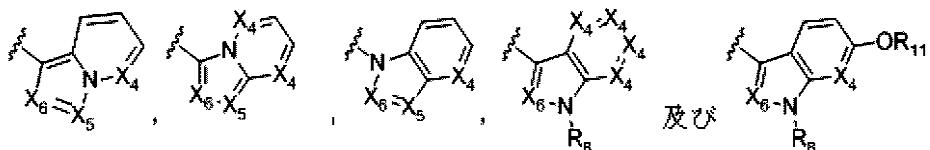


式I

(式中：

Aは

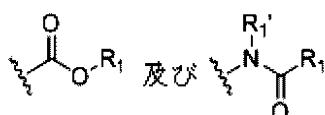
【化298】



から選択され；

X1は

【化299】



から選択される基で置換された炭素であり；

X2はN及びCR2から選択され；

X3はN及びCR4から選択され；

各X4はN及びCR7から独立に選択され；

X5はN及びCR8から選択され；

X6はN及びCR9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；

R1'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になって、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；R₄及びR₅は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、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；

R₆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R₇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NO₂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R₇基が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、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；

R₈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；

R₉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、NO₂、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；

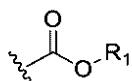
各R_{1,0}及びR_{1,1}は、H、アシル、アルキル、カルボニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから独立に選択され、これらのそれぞれは、0、1、2または3個のR_{1,2}で独立に置換され；

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、アルコキシカルボニル、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、NO₂、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】

X₁が、

【化300】

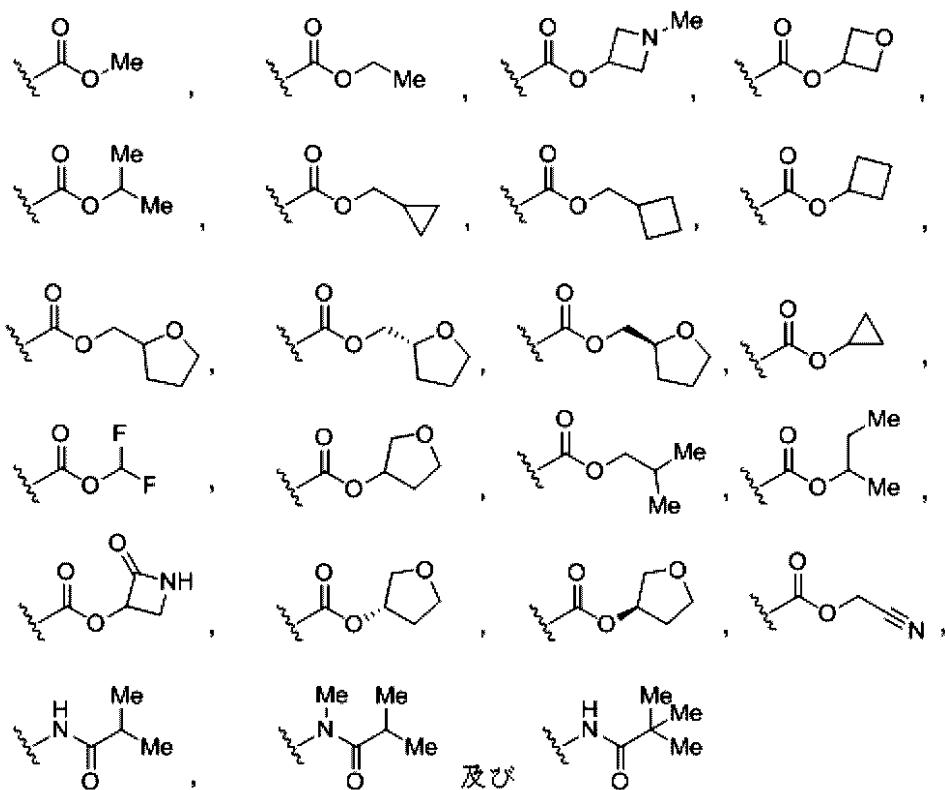


である基によって置換された炭素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

X₁が、

【化302】



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】

X₂がNである；かつ／または、

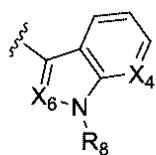
X₃がC R₄であり、R₄がHである、

請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

Aが

【化317】



(式中、場合により、

X₄がC R₇であり、R₇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C Nから選択されるか；または

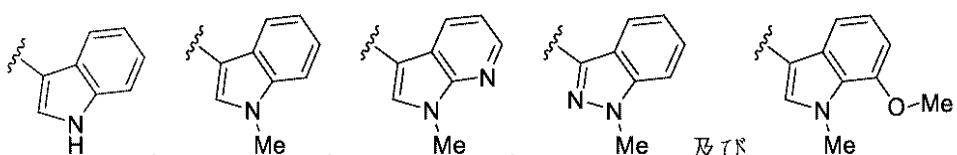
X₆がC R₉であり、R₉がH、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールから選択され、これらのそれぞれが、0、1または2個のR_{1~2}で置換される)

である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

Aが

【化323】



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

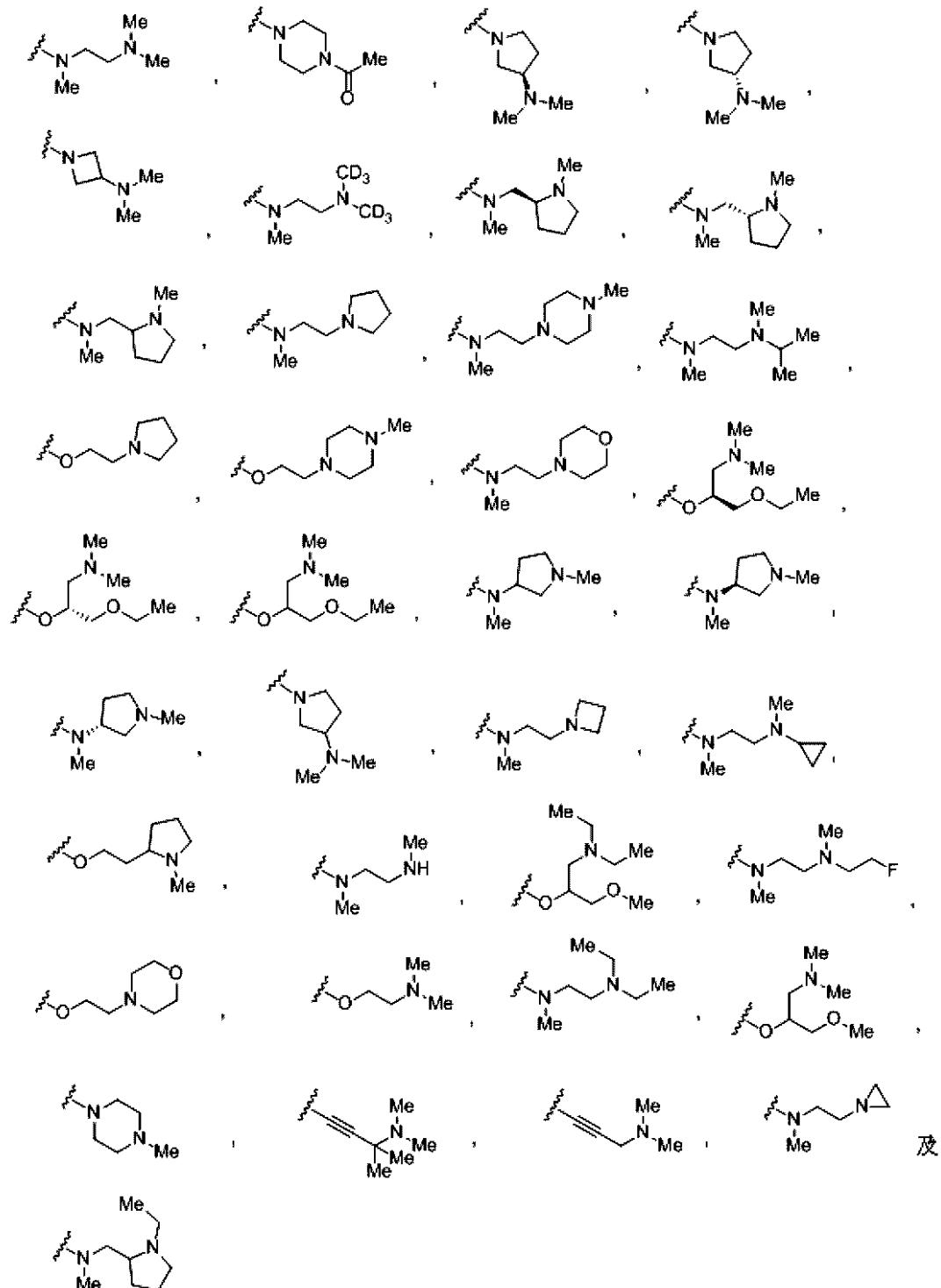
R_6 が、H 及び 1 個の R_{12} で置換されたアルキルから選択され、 R_{12} がアミノである

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R_5 が、

【化 3 2 5】

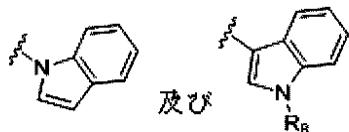


から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

(1) A が

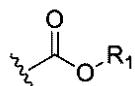
【化 3 2 9】



から選択され；

X₁ が

【化 3 3 0】

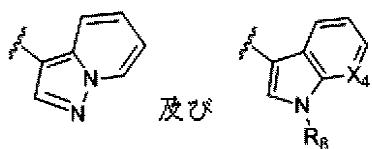


で置換された炭素であり；

X₂ が N であり；X₃ が C R₄ であり；R₁ がアルキル及びヘテロシクリルから選択され；R₃ がアルコキシであり；R₄ が H であり；R₅ が - N R₁₀ R₁₁ であり；R₆ が H であり；R₈ がアルキルであり；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

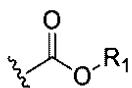
【化 3 3 1】



から選択され；

X₁ が

【化 3 3 2】



で置換された炭素であり；

X₂ が N であり；X₃ が C R₄ であり；X₄ が N 及び C R₇ から選択され；R₁ がアルキル、シクロアルキル及びヘテロシクリルであり；R₃ がアルコキシであり；R₄ が H であり；R₅ が - N R₁₀ R₁₁ であり；R₆ が H であり；

R₇ が H 及びアルコキシから選択され；

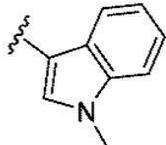
R₈ が H 及びアルキルから選択され；

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リルであるか、あるいは

(3) A が

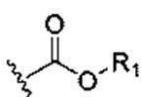
【化 3 3 5】



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になって、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基を形成し；

R₅ が - N R₁₀ R₁₁ 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 - プチル 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]

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 - (1H - インド
 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 - (1H -
 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 -
 1H - 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 - (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;
 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 - 1H - 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 - 1H - 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 - オキソエチル) - 1H - 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 - オキソエチル) - 1H - 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 - オキソエチル) - 1H - 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) - 1H - 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 - 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;
 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) - 1H
 - 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 - 1H - 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 - 1H - 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;

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 - 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 - 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 ;
 (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 - 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 ;
 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 - ピロ口 [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 1 1】

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 1 2】

E G F R または H E R 2 のエクソン 2 0 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 1 3】

前記がんが、非小細胞肺がん (N S C L C)、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 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記がんが非小細胞肺がんである、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

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 E G F R 阻害剤または H E R 2 阻害剤である、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

それを必要とする対象において E G F R もしくは H E R 2 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 E G F R のエクソン 2 0 ドメイン中にあるか、または、前記変異が H E R 2 のエクソン 2 0 ドメイン中にある、組成物。