

【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26年8月21日(2014.8.21)

【公表番号】特表2013-536168(P2013-536168A)

【公表日】平成25年9月19日(2013.9.19)

【年通号数】公開・登録公報2013-051

【出願番号】特願2013-519858(P2013-519858)

【国際特許分類】

C 0 7 C 237/22 (2006.01)

C 0 7 C 311/19 (2006.01)

C 0 7 C 255/58 (2006.01)

C 0 7 C 317/36 (2006.01)

C 0 7 C 271/22 (2006.01)

C 0 7 C 311/06 (2006.01)

C 0 7 C 335/32 (2006.01)

C 0 7 C 271/44 (2006.01)

C 0 7 C 271/28 (2006.01)

C 0 7 C 271/58 (2006.01)

C 0 7 C 311/13 (2006.01)

C 0 7 D 409/12 (2006.01)

C 0 7 D 213/74 (2006.01)

C 0 7 D 333/22 (2006.01)

C 0 7 D 233/61 (2006.01)

C 0 7 D 333/20 (2006.01)

C 0 7 D 417/12 (2006.01)

C 0 7 D 213/56 (2006.01)

C 0 7 D 249/08 (2006.01)

C 0 7 D 277/20 (2006.01)

C 0 7 D 277/30 (2006.01)

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 317/68 (2006.01)

C 0 7 D 333/38 (2006.01)

C 0 7 D 261/10 (2006.01)

C 0 7 D 249/04 (2006.01)

C 0 7 D 249/18 (2006.01)

C 0 7 D 213/81 (2006.01)

C 0 7 D 307/20 (2006.01)

C 0 7 D 213/30 (2006.01)

C 0 7 D 309/12 (2006.01)

C 0 7 D 237/14 (2006.01)

C 0 7 D 213/65 (2006.01)

C 0 7 D 209/02 (2006.01)

C 0 7 D 209/18 (2006.01)

C 0 7 D 231/56 (2006.01)

C 0 7 D 215/04 (2006.01)

C 0 7 D 209/44 (2006.01)

C 0 7 D 221/04 (2006.01)

C 0 7 D 295/14 (2006.01)

C 0 7 D 235/04 (2006.01)
 C 0 7 D 305/04 (2006.01)
 C 0 7 D 309/14 (2006.01)
 C 0 7 D 211/38 (2006.01)
 C 0 7 D 271/06 (2006.01)
 C 0 7 D 241/12 (2006.01)
 C 0 7 D 213/64 (2006.01)
 C 0 7 D 213/73 (2006.01)
 C 0 7 D 265/36 (2006.01)
 C 0 7 D 207/16 (2006.01)
 C 0 7 D 211/90 (2006.01)
 C 0 7 D 265/30 (2006.01)
 C 0 7 D 295/20 (2006.01)
 C 0 7 D 233/70 (2006.01)
 C 0 7 D 233/88 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4164 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4418 (2006.01)
 A 6 1 K 31/381 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4192 (2006.01)
 A 6 1 K 31/426 (2006.01)
 A 6 1 K 31/405 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4196 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 A 6 1 K 31/36 (2006.01)
 A 6 1 K 31/357 (2006.01)
 A 6 1 K 31/42 (2006.01)
 A 6 1 K 31/341 (2006.01)
 A 6 1 K 31/351 (2006.01)
 A 6 1 K 31/50 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4965 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/451 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4184 (2006.01)
 A 6 1 K 31/337 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4245 (2006.01)
 A 6 1 K 31/538 (2006.01)
 A 6 1 K 31/401 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5375 (2006.01)
 A 6 1 K 31/167 (2006.01)
 A 6 1 K 31/18 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 237/22 C S P
 C 0 7 C 311/19
 C 0 7 C 255/58
 C 0 7 C 317/36
 C 0 7 C 271/22

C 0 7 C	311/06	
C 0 7 C	335/32	
C 0 7 C	271/44	
C 0 7 C	271/28	
C 0 7 C	271/58	
C 0 7 C	311/13	
C 0 7 D	409/12	
C 0 7 D	213/74	
C 0 7 D	333/22	
C 0 7 D	233/61	1 0 3
C 0 7 D	333/20	
C 0 7 D	417/12	
C 0 7 D	213/56	
C 0 7 D	249/08	5 3 3
C 0 7 D	277/30	
C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z
C 0 7 D	317/68	
C 0 7 D	333/38	
C 0 7 D	261/10	
C 0 7 D	249/04	5 0 2
C 0 7 D	249/18	5 0 4
C 0 7 D	213/81	
C 0 7 D	307/20	
C 0 7 D	213/30	
C 0 7 D	309/12	
C 0 7 D	237/14	
C 0 7 D	213/65	
C 0 7 D	209/02	
C 0 7 D	209/18	
C 0 7 D	231/56	A
C 0 7 D	215/04	
C 0 7 D	209/44	
C 0 7 D	471/04	1 0 4 H
C 0 7 D	221/04	
C 0 7 D	295/14	Z
C 0 7 D	235/04	
C 0 7 D	305/04	
C 0 7 D	309/14	
C 0 7 D	211/38	
C 0 7 D	271/06	
C 0 7 D	241/12	
C 0 7 D	213/64	
C 0 7 D	213/73	
C 0 7 D	471/04	1 0 7
C 0 7 D	265/36	
C 0 7 D	207/16	
C 0 7 D	211/90	
C 0 7 D	265/30	
C 0 7 D	295/20	A

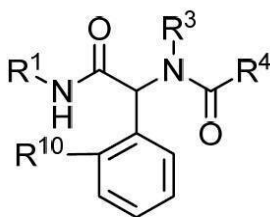
C 0 7 D 233/70
C 0 7 D 233/88
C 0 7 D 295/20 Z
A 6 1 P 35/00
A 6 1 K 31/4164
A 6 1 K 31/4418
A 6 1 K 31/381
A 6 1 K 31/4192
A 6 1 K 31/426
A 6 1 K 31/405
A 6 1 K 31/4196
A 6 1 K 31/437
A 6 1 K 31/36
A 6 1 K 31/357
A 6 1 K 31/42
A 6 1 K 31/341
A 6 1 K 31/351
A 6 1 K 31/50
A 6 1 K 31/4965
A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/496
C 0 7 D 405/12
A 6 1 K 31/451
A 6 1 K 31/4184
A 6 1 K 31/337
A 6 1 K 31/4245
A 6 1 K 31/538
A 6 1 K 31/401
A 6 1 K 31/5375
A 6 1 K 31/167
A 6 1 K 31/18
A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】**【提出日】**平成26年7月1日(2014.7.1)**【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 I :

【化 1 - 2】

【化1】



(II)

の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩であって、式中、

R^1 は、単一の炭素原子上で 1～2 個のフルオロで置換されていてもよい $C_4 \sim C_7$ 単環式または二環式シクロアルキルであり；

R^3 は、3-フルオロフェニル、3-メチルフェニル、3-クロロフェニル、およびチエノ-2-イルメチルから選択され；

R^4 は、飽和ヘテロシクリル、 $-CH_2-$ ヘテロシクリル、 $-CH_2-$ ヘテロアリール、ベンジル、 $-CH(R^{11})-N(R^{11})-$ ヘテロアリール、 $-CH(R^{11})-N(R^{11})-$ フェニル、 $-CH(R^{11})-N(R^{11})-$ ヘテロシクリル、 $-CH(R^{11})-N(R^{11})-C(O)CH_3$ 、および $-CH_2-O-$ ヘテロアリールから選択され、ここで各 R^{11} は独立して水素およびメチルから選択され；各飽和ヘテロシクリル、ヘテロシクリル、フェニル、ベンジルおよびヘテロアリールは置換されていてもよく；

R^{10} は、メチル、水素、フルオロ、クロロ、およびブロモから選択され、ここで、

R^1 がシクロペンチルまたはシクロヘキシルであり、 R^3 がチエノ-2-イルメチルである場合、 R^4 はチエノ-2-イルメチル、1H-ベンズイミダゾール (benzimidazole) -1-イルメチル、1H-インドール-3-イルメチル、または1H-ベンゾトリアゾール-1-イルメチル以外であり；

R^1 がシクロペンチルであり、 R^{10} が水素であり、 R^3 が3-フルオロフェニル、3-メチルフェニル、または3-クロロフェニルである場合、 R^4 はチエノ-2-イルメチル以外であり；

R^1 がシクロペンチルであり、 R^{10} がメチルであり、 R^3 が3-フルオロフェニルである場合、 R^4 はチエノ-2-イルメチルまたは1H-ベンゾトリアゾール-1-イルメチル以外であり；

R^1 がシクロペンチルであり、 R^{10} がフルオロであり、 R^3 が3-メチルフェニルである場合、 R^4 はチエノ-2-イルメチルまたは1H-ベンゾトリアゾール-1-イルメチル以外であり；

R^1 がシクロペンチルであり、 R^{10} がフルオロであり、 R^3 が3-フルオロフェニルである場合、 R^4 はチエノ-2-イルメチル以外であり；

R^1 がシクロヘキシルであり、 R^{10} が水素であり、 R^3 が3-メチルフェニルまたは3-クロロフェニルである場合、 R^4 はチエノ-2-イルメチル以外であり；

R^1 がシクロヘキシルであり、 R^{10} が水素であり、 R^3 が3-フルオロフェニルである場合、 R^4 は1H-ベンゾトリアゾール-1-イルメチル以外である、
上記化合物またはその薬剂的に許容できる塩。

【請求項 2】

R^3 が3-フルオロフェニルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘプチル、3, 3-ジフルオロシクロブチル、4, 4, -ジフルオロシクロヘキシル、およびビスクロ [2. 2. 1] ヘプタニルから選択され；

R^4 が、1-(メチルメトキシカルボニルアミノ)エチル、1, 2, 3, 4-テトラヒ

ドロキノリン-1-イル、1-エトキシカルボニルピペリジン-2-イル、1-エトキシカルボニルピロリジン-2-イル、1H-ベンズイミダゾール-1-イルメチル、1H-インダゾール-3-イルメチル、インドリン-1-イルメチル、1H-インドール-3-イルメチル、1H-インドール-5-イルメチル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イルメチル、1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イルメチル、1-メトキシカルボニルピペリジン-2-イル、1-メトキシカルボニルピロリジン-2-イル、2-フルオロピリジン-3-イルアミノメチル、2-イミノ-4-フルオロピリジン-1-イルメチル、2-メトキシフェニルアミノメチル、2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イルメチル、2-メチルイミダゾール-1-イルメチル、2-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-1-イル、3-シアノフェニルアミノメチル、3-フルオロピリジン-2-イルアミノメチル、3-メトキシフェニルアミノメチル、4-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)フェニルアミノメチル、4-(ジメチルアミノカルボニルオキシ)フェニルメチル、4, 5-ジクロロイミダゾール-1-イルメチル、4-シアノフェニルアミノメチル、4-フルオロフェニルアミノメチル、4-フルオロピリジン-2-イルアミノメチル、4-ヒドロキシフェニルメチル、4-メトキシカルボニルモルフォリン-3-イル、4-メトキシカルボニルペラジン-1-イルメチル、4-メトキシフェニルアミノメチル、4-メチルカルボニルオキシフェニルメチル、5-フルオロピリジン-2-アミノメチル、5-フルオロピリジン-2-オキシメチル、6-フルオロピリジン-3-イルアミノメチル、ベンゾモルフォリン-4-イルメチル、メトキシカルボニルアミノメチル、メチルメトキシカルボニルアミノメチル、メチルフェニルアミノメチル、フェニルアミノメチル、ピリジン-2-オキシメチル、ピリジン-2-イルアミノメチル、ピリジン-2-イルオキシメチル、ピリジン-3-オキシメチル、ピリジン-3-イルメチル、ピリジン-4-イルメチル、チアゾール-4-イルメチル、およびチエノ-2-イルメチルから選択される、請求項1または2記載の化合物。

【請求項4】

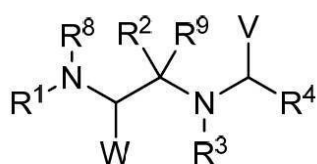
表2の化合物番号104、126、135、140、150、155、160、161、165、173、185、186、197、198、201、202、203、210、212、213、217、218、227、228、237、240、247、253、260、265、271、272、275、276、287、288、289、290、291、293、297、301、306、307、311、313、314、316、320、321、322、331、334、341、344、348、351、356、359、361、366、378、381、および385のうちのいずれか1つから選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項5】

R132X IDH1変異を有することを特徴とするがんを治療するための組成物であって、式A：

【化2-2】

【化2】



(A)

の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩を含み、式中、

VおよびWは独立して=OまたはCF₃であり；

R¹は、C₂～C₆アルキル、-(C₁～C₃アルキレン)-O-(C₁～C₃アルキル)、カルボシクリル、-(C₁～C₂アルキレン)-(カルボシクリル)、アリール、-(C₁～C₂アルキレン)-(アリール)、-(C₁～C₂アルキレン)-(ヘテロア

リール)、および $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキレン})-(\text{ヘテロシクリル})$ から選択され;

R^2 は、 $C_4 \sim C_8$ アルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-(\text{アリール})$ 、および $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-(\text{ヘテロアリール})$ から選択され;

R^3 は、 $=O$ または $-OH$ で置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキル; $C_2 \sim C_6$ アルケニル; $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$;カルボシクリル;アリール;ヘテロシクリル;ヘテロアリール; $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキレン})-(\text{カルボシクリル})$; $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキレン})-(\text{アリール})$; $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキレン})-(\text{ヘテロシクリル})$;および $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキレン})-(\text{ヘテロアリール})$ から選択され;

R^4 は、 $-CF_3$ 、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-C(R^{11})-N(R^{11})-C(O)-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ および $-R^5-R^6-R^7$ から選択され、ここで、

R^5 は、結合; R^5 のアルキルにおける1つのメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ で置換されていてもよい直鎖または分岐状 $C_1 \sim C_3$ アルキル;および $C_2 \sim C_3$ アルケニルまたはアルキニルから選択され;

R^6 は、結合、 $-N(R^{11})-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})-S(O)_{1 \sim 2}-$ 、 $-S(O)_{1 \sim 2}-N(R^{11})-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})-$ 、およびテトラゾリルから選択され;

R^7 はカルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり;

R^8 は水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択されるか;または、 R^8 および R^1 は窒素原子と一緒になって5~12員ヘテロシクリルを形成し;

R^9 は水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択されるか;または、 R^9 および R^2 と一緒になって6~12員カルボシクリルもしくは5~12員ヘテロシクリルを形成し;

各 R^{11} は独立して水素またはメチルであり、

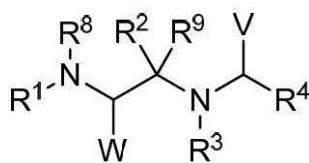
いずれのカルボシクリル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールも一つまたは複数の置換基で置換されていてもよい、組成物。

【請求項6】

前記化合物が式I:

【化3-2】

【化3】



(I)

の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩であり、式中、

V および W は独立して $=O$ または CF_3 であり;

R^1 は $C_2 \sim C_6$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、カルボシクリル、 $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキレン})-(\text{カルボシクリル})$ 、アリール、 $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキレン})-(\text{アリール})$ 、 $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキレン})-(\text{ヘテロアリール})$ 、および $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキレン})-(\text{ヘテロシクリル})$ から選択され;

R^2 は $C_4 \sim C_8$ アルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-(\text{アリール})$ 、および $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン})-(\text{ヘテロアリール})$ から選択され;

R^3 は、 $=O$ または $-OH$ で置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキル; $C_2 \sim C_6$ アルケニル; $-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキレン})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$;カルボシクリル;アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキレン})-(\text{カルボ$

シクリル)、 $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキレン})-(\text{アリール})$ 、 $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキレン})-(\text{ヘテロシクリル})$ 、および $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキレン})-(\text{ヘテロアリール})$ から選択され；

R^4 は、 $-CF_3$ 、 $-CH_2-O-CH_3$ および $-R^5-R^6-R^7$ から選択され、ここで、

R^5 は、結合； R^5 のアルキルにおける1つのメチレン単位が $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ で置換されていてもよい直鎖または分岐状 $C_1 \sim C_3$ アルキル；および $C_2 \sim C_3$ アルケニルまたはアルキニルから選択され；

R^6 は、結合、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-NH-S(O)_{1 \sim 2}-$ 、 $-S(O)_{1 \sim 2}-NH-$ 、およびテトラゾリルから選択され；

R^7 はカルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり；

R^8 は、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択されるか；または、 R^8 および R^1 は窒素原子と一緒になって5～12員ヘテロシクリルを形成し；

R^9 は、水素および $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択されるか；または、 R^9 および R^2 は一緒になって6～12員カルボシクリルもしくは5～12員ヘテロシクリルを形成し；あるいは、

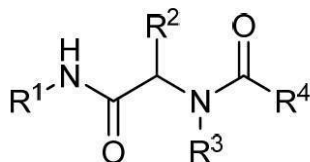
いずれのカルボシクリル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールも一つまたは複数の置換基で置換されていてもよい、請求項5記載の組成物。

【請求項7】

前記化合物が式 I - c：

【化4-2】

【化4】



(I-c)

の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩であり、式中、

R^1 は、単一の炭素原子上で1～2個のフルオロで置換されていてもよい $C_4 \sim C_7$ 単環式または二環式シクロアルキル；テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、フェニル、および α -ブチルから選択され、ここで前記フェニルおよびピロリジニルは置換されていてもよく；

R^2 は、フェニル、ビフェニル、チエノ-2-イル、およびフラニルから選択され、ここで R^2 は置換されていてもよく；

R^3 は、フェニル、ビフェニル、ピリジニル、チアゾリルメチル、チエニルメチル、シクロヘキシルおよびピラゾリルから選択され、ここで R^3 のいずれのフェニル、ビフェニル、ピリジニル、チアゾリル、チエニル、シクロヘキシルまたはピラゾリル部分も、置換されていてもよい、請求項5記載の組成物。

【請求項8】

R^1 がシクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘプチル、シクロブチル、3,3-ジフルオロシクロブチル、4,4-ジフルオロシクロヘキシル、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、1- α -ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル、 α -ブチル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、およびビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルから選択される、請求項7記載の組成物。

【請求項9】

R^2 がフェニル、2-メチルフェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-ブロモ-5-フルオロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、

2-フルオロ-5-メチルフェニル、チエノ-2-イル、4-フルオロフェニル、5-ブロモフラン-2-イル、3-メチルチエノ-2-イル、2, 4, 5-トリフルオロフェニル、3-フルオロ-5-クロロフェニル、2, 5-ジフルオロ-6-クロロフェニル、3-クロロフェニル、3-フルオロフェニル、3-メチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、3-ブロモフェニル (bromophenyl)、2-エチルフェニル、2-ニトロフェニル、3'-メトキシビフェニル-3-イル、2, 5-ジブロモ-6-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、4-ヒドロキシフェニル (hydroxyphenyl)、3-ヒドロキシフェニル、2-ヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、および2-フルオロ-5-メトキシフェニルから選択される、請求項7または8記載の組成物。

【請求項10】

R³が3-フルオロフェニル、3-メチルフェニル、3-クロロフェニル、チエノ-2-イルメチル、3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、4-クロロフェニル、3-アセチルアミノフェニル、3'-トリフルオロメトキシビフェニル-3-イル、ピリジン-3-イル、4-フルオロフェニル、チアゾール-2-イルメチル、シクロヘキシル、2-メチルフェニル、3-フルオロ-4-メチルフェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、フェニル、3-ブロモフェニル、2-フルオロフェニル、3-クロロ-4-メチルフェニル、3-(ピリミジン (pyrimidin)-5-イル)フェニル、ビフェニル-3-イル、3-トリフルオロメチルフェニル、3, 4-メチレンジオキシフェニル、3, 4-エチレンジオキシフェニル、3-アミノフェニル、3-エチルカルボニルアミノフェニル、3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル、3-クロロ-4-ブロモフェニル、4-メチルフェニル (methlyphenyl)、3-メトキシフェニル、3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル、3-メトキシカルボニルアミノフェニル、3-セチルフェニル、3-(モルフォリン-4-イル)フェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、および3-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)フェニルから選択される、請求項7～9のいずれかに記載の組成物。

【請求項11】

前記化合物が請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物である、請求項5記載の組成物。

【請求項12】

前記化合物またはその薬剂的に許容できる塩が、薬剂的に許容できる担体と一緒に医薬組成物へと製剤化されている請求項5～11のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項13】

対象からの試料がIDH1 R132X変異対立遺伝子の有無をin vitroで診断されることを特徴とする、請求項5～12のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項14】

対象からの試料が2HGレベルの上昇の有無をin vitroで診断されることを特徴とする、請求項5～12のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項15】

がん治療の有効性の診断のために、治療中に対象からの試料における2HGレベルがin vitroでモニタリングされることを特徴とする、請求項5～12のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項16】

がん治療の有効性の診断のために、治療終了後の対象からの試料における2HGレベルがin vitroでモニタリングされることを特徴とする、請求項5～12のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項17】

請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物および薬剂的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【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】

式 I の化合物は、変異型 I D H 1、特に α ヒドロキシル新活性を有する変異型 I D H 1 を阻害する。また、式 I の化合物を含む医薬組成物も本明細書に記載される。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 I I :

【化 1-2】

【化 1】



(II)

の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩であって、式中、

R^1 は、単一の炭素原子上で 1～2 個のフルオロで置換されていてもよい $C_4 \sim C_7$ 単環式または二環式シクロアルキルであり；

R^3 は、3-フルオロフェニル、3-メチルフェニル、3-クロロフェニル、およびチエノ-2-イルメチルから選択され；

R^4 は、飽和ヘテロシクリル、 $-CH_2-$ ヘテロシクリル、 $-CH_2-$ ヘテロアリール、ベンジル、 $-CH(R^{11})-N(R^{11})-$ ヘテロアリール、 $-CH(R^{11})-N(R^{11})-$ フェニル、 $-CH(R^{11})-N(R^{11})-$ ヘテロシクリル、 $-CH(R^{11})-N(R^{11})-C(O)CH_3$ 、および $-CH_2-O-$ ヘテロアリールから選択され、ここで各 R^{11} は独立して水素およびメチルから選択され；各飽和ヘテロシクリル、ヘテロシクリル、フェニル、ベンジルおよびヘテロアリールは置換されていてもよく；

R^{10} は、メチル、水素、フルオロ、クロロ、およびプロモから選択され、ここで、

R^1 がシクロペンチルまたはシクロヘキシルであり、 R^3 がチエノ-2-イルメチルである場合、 R^4 はチエノ-2-イルメチル、1H-ベンズイミダゾール (benzimidazole)-1-イルメチル、1H-インドール-3-イルメチル、または1H-ベンゾトリアゾール-1-イルメチル以外であり；

R^1 がシクロペンチルであり、 R^{10} が水素であり、 R^3 が3-フルオロフェニル、3-メチルフェニル、または3-クロロフェニルである場合、 R^4 はチエノ-2-イルメチル以外であり；

R^1 がシクロペンチルであり、 R^{10} がメチルであり、 R^3 が3-フルオロフェニルである場合、 R^4 はチエノ-2-イルメチルまたは1H-ベンゾトリアゾール-1-イルメチル以外であり；

R^1 がシクロペンチルであり、 R^{10} がフルオロであり、 R^3 が3-メチルフェニルである場合、 R^4 はチエノ-2-イルメチルまたは1H-ベンゾトリアゾール-1-イルメチル以外であり；

R^1 がシクロペンチルであり、 R^{10} がフルオロであり、 R^3 が3-フルオロフェニルである場合、 R^4 はチエノ-2-イルメチル以外であり；

R^1 がシクロヘキシルであり、 R^{10} が水素であり、 R^3 が3-メチルフェニルまたは

3-クロロフェニルである場合、 R^4 はチエノ-2-イルメチル以外であり；

R^1 がシクロヘキシルであり、 R^{10} が水素であり、 R^3 が3-フルオロフェニルである場合、 R^4 は1H-ベンゾトリアゾール-1-イルメチル以外である、
上記化合物またはその薬剂的に許容できる塩。

(項目2)

R^3 が3-フルオロフェニルである、項目1記載の化合物。

(項目3)

R^1 が、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘプチル、3, 3-ジフルオロシクロブチル、4, 4, -ジフルオロシクロヘキシル、およびビシクロ[2. 2. 1]ヘプタニルから選択され；

R^4 が、1-(メチルメトキシカルボニルアミノ)エチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1-エトキシカルボニルピペリジン-2-イル、1-エトキシカルボニルピロリジン-2-イル、1H-ベンズイミダゾール-1-イルメチル、1H-インダゾール-3-イルメチル、インドリン-1-イルメチル、1H-インドール-3-イルメチル、1H-インドール-5-イルメチル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イルメチル、1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イルメチル、1-メトキシカルボニルピペリジン-2-イル、1-メトキシカルボニルピロリジン-2-イル、2-フルオロピリジン-3-イルアミノメチル、2-イミノ-4-フルオロピリジン-1-イルメチル、2-メトキシフェニルアミノメチル、2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イルメチル、2-メチルイミダゾール-1-イルメチル、2-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-1-イル、3-シアノフェニルアミノメチル、3-フルオロピリジン-2-イルアミノメチル、3-メトキシフェニルアミノメチル、4-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)フェニルアミノメチル、4-(ジメチルアミノカルボニルオキシ)フェニルメチル、4, 5-ジクロロイミダゾール-1-イルメチル、4-シアノフェニルアミノメチル、4-フルオロフェニルアミノメチル、4-フルオロピリジン-2-イルアミノメチル、4-ヒドロキシフェニルメチル、4-メトキシカルボニルモルフォリン-3-イル、4-メトキシカルボニルペラジン-1-イルメチル、4-メトキシフェニルアミノメチル、4-メチルカルボニルオキシフェニルメチル、5-フルオロピリジン-2-アミノメチル、5-フルオロピリジン-2-オキシメチル、6-フルオロピリジン-3-イルアミノメチル、ベンゾモルフォリン-4-イルメチル、メトキシカルボニルアミノメチル、メチルメトキシカルボニルアミノメチル、メチルフェニルアミノメチル、フェニルアミノメチル、ピリジン-2-オキシメチル、ピリジン-2-イルアミノメチル、ピリジン-2-イルオキシメチル、ピリジン-3-オキシメチル、ピリジン-3-イルメチル、ピリジン-4-イルメチル、チアゾール-4-イルメチル、およびチエノ-2-イルメチルから選択される、項目1または2記載の化合物。

(項目4)

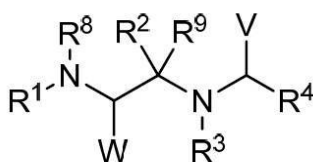
表2の化合物番号104、126、135、140、150、155、160、161、165、173、185、186、197、198、201、202、203、210、212、213、217、218、227、228、237、240、247、253、260、265、271、272、275、276、287、288、289、290、291、293、297、301、306、307、311、313、314、316、320、321、322、331、334、341、344、348、351、356、359、361、366、378、381、および385のうちのいずれか1つから選択される、項目1記載の化合物。

(項目5)

R132X IDH1変異を有することを特徴とするがんの治療方法であって、対象に治療有効量の式A：

【化 2 - 2】

【化2】



(A)

の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩を投与することを含み、式中、

VおよびWは独立して=OまたはCF₃であり；

R¹は、C₂～C₆アルキル、－(C₁～C₃アルキレン)－O－(C₁～C₃アルキル)、カルボシクリル、－(C₁～C₂アルキレン)－(カルボシクリル)、アリール、－(C₁～C₂アルキレン)－(アリール)、－(C₁～C₂アルキレン)－(ヘテロアリール)、および－(C₁～C₂アルキレン)－(ヘテロシクリル)から選択され；

R²は、C₄～C₈アルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、－(C₁～C₄アルキレン)－(アリール)、および－(C₁～C₄アルキレン)－(ヘテロアリール)から選択され；

R³は、=Oまたは－OHで置換されていてもよいC₂～C₆アルキル；C₂～C₆アルケニル；－(C₁～C₃アルキレン)－O－(C₁～C₃アルキル)；カルボシクリル；アリール；ヘテロシクリル；ヘテロアリール；－(C₁～C₂アルキレン)－(カルボシクリル)；－(C₁～C₂アルキレン)－(アリール)；－(C₁～C₂アルキレン)－(ヘテロシクリル)；および－(C₁～C₂アルキレン)－(ヘテロアリール)から選択され；

R⁴は、－CF₃、－CH₂－O－CH₃、－CH₂Cl、－C(R¹¹)－N(R¹¹)－C(O)－O－(C₁～C₄アルキル)および－R⁵－R⁶－R⁷から選択され、ここで、

R⁵は、結合；R⁵のアルキルにおける1つのメチレン単位が、－O－、－S－、－S(O)－、または－S(O)₂－で置換されていてもよい直鎖または分岐状C₁～C₃アルキル；およびC₂～C₃アルケニルまたはアルキニルから選択され；

R⁶は、結合、－N(R¹¹)－C(O)－、－C(O)－N(R¹¹)－、－N(R¹¹)－S(O)_{1～2}－、－S(O)_{1～2}－N(R¹¹)－、－NH－、－N(C₁～C₃アルキル)－、およびテトラゾリルから選択され；

R⁷はカルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり；

R⁸は水素およびC₁～C₄アルキルから選択されるか；または、R⁸およびR¹は窒素原子と一緒になって5～12員ヘテロシクリルを形成し；

R⁹は水素およびC₁～C₄アルキルから選択されるか；または、R⁹およびR²は一緒になって6～12員カルボシクリルもしくは5～12員ヘテロシクリルを形成し；

各R¹¹は独立して水素またはメチルであり、

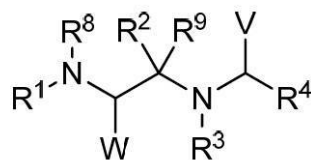
いずれのカルボシクリル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールも一つまたは複数の置換基で置換されていてもよい、上記方法。

(項目6)

前記化合物が式 I：

【化 3 - 2】

【化3】



(I)

の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩であり、式中、

V および W は独立して = O または CF₃ であり；

R¹ は C₂ ~ C₆ アルキル、- (C₁ ~ C₃ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₃ アルキル)、カルボシクリル、- (C₁ ~ C₂ アルキレン) - (カルボシクリル)、アリール、- (C₁ ~ C₂ アルキレン) - (アリール)、- (C₁ ~ C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール)、および - (C₁ ~ C₂ アルキレン) - (ヘテロシクリル) から選択され；

R² は C₄ ~ C₈ アルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、- (C₁ ~ C₄ アルキレン) - (アリール)、および - (C₁ ~ C₄ アルキレン) - (ヘテロアリール) から選択され；

R³ は、= O または - OH で置換されていてもよい C₂ ~ C₆ アルキル；C₂ ~ C₆ アルケニル；- (C₁ ~ C₃ アルキレン) - O - (C₁ ~ C₃ アルキル)；カルボシクリル；アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、- (C₁ ~ C₂ アルキレン) - (カルボシクリル)、- (C₁ ~ C₂ アルキレン) - (アリール)、- (C₁ ~ C₂ アルキレン) - (ヘテロシクリル)、および - (C₁ ~ C₂ アルキレン) - (ヘテロアリール) から選択され；

R⁴ は、- CF₃、- CH₂ - O - CH₃ および - R⁵ - R⁶ - R⁷ から選択され、ここで、

R⁵ は、結合；R⁵ のアルキルにおける 1 つのメチレン単位が - O -、- S -、- S (O) - または - S (O)₂ - で置換されていてもよい直鎖または分岐状 C₁ ~ C₃ アルキル；および C₂ ~ C₃ アルケニルまたはアルキニルから選択され；

R⁶ は、結合、- NH - C (O) -、- C (O) - NH -、- NH - S (O)_{1 ~ 2} -、- S (O)_{1 ~ 2} - NH -、およびテトラゾリルから選択され；

R⁷ はカルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり；

R⁸ は、水素および C₁ ~ C₄ アルキルから選択されるか；または、R⁸ および R¹ は窒素原子と一緒にあって 5 ~ 12 員ヘテロシクリルを形成し；

R⁹ は、水素および C₁ ~ C₄ アルキルから選択されるか；または、R⁹ および R² は一緒にあって 6 ~ 12 員カルボシクリルもしくは 5 ~ 12 員ヘテロシクリルを形成し；あるいは、

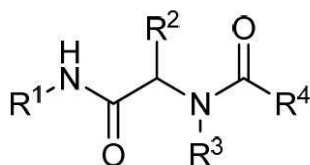
いずれのカルボシクリル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールも一つまたは複数の置換基で置換されていてもよい、項目 5 記載の方法。

(項目 7)

前記化合物が式 I - c：

【化 4 - 2】

【化4】



(I-c)

の化合物、またはその薬剂的に許容できる塩であり、式中、

R^1 は、単一の炭素原子上で 1～2 個のフルオロで置換されていてもよい $C_4 \sim C_7$ 単環式または二環式シクロアルキル；テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、フェニル、および α -ブチルから選択され、ここで前記フェニルおよびピロリジニルは置換されていてもよく；

R^2 は、フェニル、ビフェニル、チエノ-2-イル、およびフラニルから選択され、ここで R^2 は置換されていてもよく；

R^3 は、フェニル、ビフェニル、ピリジニル、チアゾリルメチル、チエニルメチル、シクロヘキシルおよびピラゾリルから選択され、ここで R^3 のいずれのフェニル、ビフェニル、ピリジニル、チアゾリル、チエニル、シクロヘキシルまたはピラゾリル部分も、置換されていてもよい、項目 5 記載の方法。

(項目 8)

R^1 がシクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘプチル、シクロブチル、3, 3-ジフルオロシクロブチル、4, 4, -ジフルオロシクロヘキシル、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、1- α -ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル、 α -ブチル、2-プロモフェニル、2-メチルフェニル、およびビスクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イルから選択される、項目 7 記載の方法。

(項目 9)

R^2 がフェニル、2-メチルフェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-プロモフェニル、2-プロモ-5-フルオロフェニル、2, 5-ジクロロフェニル、2-フルオロ-5-メチルフェニル、チエノ-2-イル、4-フルオロフェニル、5-プロモフラン-2-イル、3-メチルチエノ-2-イル、2, 4, 5-トリフルオロフェニル、3-フルオロ-5-クロロフェニル、2, 5-ジフルオロ-6-クロロフェニル、3-クロロフェニル、3-フルオロフェニル、3-メチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、3-プロモフェニル (bromophenyl)、2-エチルフェニル、2-ニトロフェニル、3'-メトキシビフェニル-3-イル、2, 5-ジプロモ-6-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、4-ヒドロキシフェニル (hydroxyphenyl)、3-ヒドロキシフェニル、2-ヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、および 2-フルオロ-5-メトキシフェニルから選択される、項目 7 または 8 記載の方法。

(項目 10)

R^3 が 3-フルオロフェニル、3-メチルフェニル、3-クロロフェニル、チエノ-2-イルメチル、3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、4-クロロフェニル、3-アセチルアミノフェニル、3'-トリフルオロメトキシビフェニル-3-イル、ピリジン-3-イル、4-フルオロフェニル、チアゾール-2-イルメチル、シクロヘキシル、2-メチルフェニル、3-フルオロ-4-メチルフェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-プロモフェニル、フェニル、3-プロモフェニル、2-フルオロフェニル、3-クロロ-4-メチルフェニル、3-(ピリミジン (pyrimidin)-5-イル)フェニル、ビフェニル-3-イル、3-トリフルオロメチルフェニル、3, 4-メチレンジオキシフェニル、3, 4-エチレンジオキシフェニル、3-アミノフェニル、3-エチルカルボニルアミノフェニル、3- α -ブトキシカルボニルアミノフェニル、3-クロロ-4-プロモフェニル、4-メチルフェニル (methlyphenyl)、3-メトキシフェニル、3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル、3-メトキシカルボニルアミノフェニル、3-セチルフェニル、3-(モルフォリン-4-イル)フェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、および 3-(4- α -ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)フェニルから選択される、項目 7～9 のいずれかに記載の方法。

(項目 11)

前記化合物が項目 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物である、項目 5 記載の方法。

(項目 1 2)

前記化合物またはその薬剂的に許容できる塩が、薬剂的に許容できる担体と一緒に医薬組成物へと製剤化されている項目 5 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 3)

前記化合物の投与前に前記対象が I D H 1 R 1 3 2 X 変異対立遺伝子の有無を診断される、項目 5 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 4)

前記化合物の投与前に前記対象が 2 H G レベルの上昇の有無を診断される、項目 5 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 5)

がん治療の有効性が、治療中に対象における 2 H G レベルをモニタリングすることを含む、項目 5 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 6)

がん治療の有効性が、治療終了後の対象における 2 H G レベルをモニタリングすることを含む、項目 5 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 7)

項目 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物および薬剂的に許容できる担体を含む医薬組成物。