

【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6月9日(2016.6.9)

【公表番号】特表2014-531436(P2014-531436A)

【公表日】平成26年11月27日(2014.11.27)

【年通号数】公開・登録公報2014-065

【出願番号】特願2014-529985(P2014-529985)

【国際特許分類】

C 07 D 401/14	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 35/02	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 K 31/506	(2006.01)
A 61 K 31/4545	(2006.01)
C 07 D 409/14	(2006.01)
A 61 K 31/5377	(2006.01)
A 61 K 31/496	(2006.01)
C 07 D 417/14	(2006.01)
C 07 D 413/14	(2006.01)
C 07 D 405/14	(2006.01)
C 07 D 491/107	(2006.01)
A 61 K 45/00	(2006.01)
C 07 K 7/06	(2006.01)
C 07 B 61/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D 401/14	C S P
A 61 P 35/00	Z N A
A 61 P 35/02	
A 61 P 43/00	1 2 1
A 61 K 31/506	
A 61 K 31/4545	
C 07 D 409/14	
A 61 K 31/5377	
A 61 K 31/496	
C 07 D 417/14	
C 07 D 413/14	
C 07 D 405/14	
C 07 D 491/107	
A 61 K 45/00	
C 07 K 7/06	
C 07 B 61/00	3 0 0

【誤訳訂正書】

【提出日】平成28年4月12日(2016.4.12)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

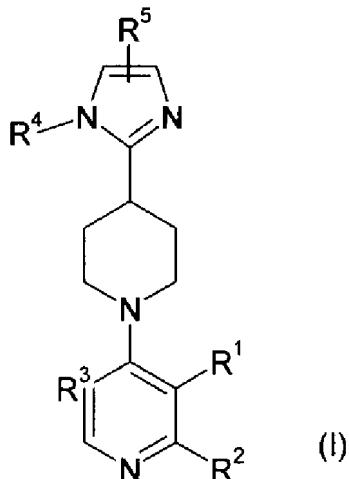
【訂正の内容】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式(I)の化合物、または医薬的に許容され得るその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物：

## 【化1】



[式中、

R<sup>1</sup>は、H a l、L A、O(L A)、C N、C O O H、C O O(L A)、C O N H<sub>2</sub>、C O N H(L A)、C O N(L A)<sub>2</sub>、N H C O(L A)、C H O、またはC O(L A)であり、或いは、

0、1、2、3もしくは4個のN、S及び/もしくはO原子、並びに4、5もしくは6、7、8、9、もしくは10個の骨格原子を有する、単環式もしくは二環式の、芳香族の単素環もしくは複素環であり、ここで前記単素環もしくは複素環は、無置換であり得るか、または互いに独立して、H a l、L A、またはO(L A)により一置換、二置換もしくは三置換され得、或いは、

1、2、3、4、5、6、7もしくは8個のC原子を有する、非分岐もしくは分岐した直鎖アルキル基もしくはシクロアルキル基であり、ここで前記直鎖アルキル基中、1個もしくは2個のC H<sub>2</sub>基は、O原子により、及び/もしくは-N H-、N H(L A)、-C O-、もしくは-C H=C H-により置き換えられ得；

R<sup>2</sup>は、H、N H<sub>2</sub>、N H(L A)またはN(L A)<sub>2</sub>であり；

R<sup>3</sup>は、NまたはC Hであり；

R<sup>4</sup>は、Hであるか、または、1、2、3、4、5、6、7、8または9個のC原子を有する非分岐または分岐した直鎖アルキル基またはシクロアルキル基であり、前記直鎖アルキル基中、1もしくは2個のC H<sub>2</sub>基は、-N H-基により置き換えられ得、及び/または、前記直鎖アルキル基中、1もしくは2個のC H基は、-N-により置き換えられ得、及び/または、前記直鎖アルキル基またはシクロアルキル基中、1、2もしくは3個のH原子は、H a lもしくはO Hにより置き換えられ得；

R<sup>5</sup>は、0、1または2個のN、S及び/またはO原子、並びに5または6個の骨格原子を有する単環式芳香族または脂肪族の単素環もしくは複素環であり、ここで前記単素環もしくは複素環は無置換であり得るか、或いは互いに独立して、H a l、L A、O(L A)、N H<sub>2</sub>及び/またはN H(L A)、N(L A)<sub>2</sub>、C O N H<sub>2</sub>、C O N H(L A)、C O N(L A)<sub>2</sub>、S O<sub>2</sub> N H<sub>2</sub>またはS O<sub>2</sub>(L A)により一置換、二置換または三置換され得；

H a lは、F、C l、B rまたはIであり、そして

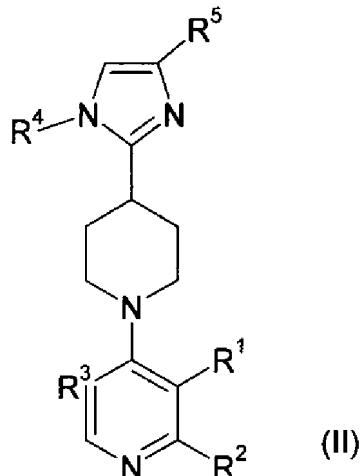
L Aは、1、2、3または4個のC原子を有する非分岐または分岐した、飽和または部分

的不飽和の直鎖炭化水素であり、ここで前記直鎖炭化水素中、1、2、または3個のH原子は、Halにより置き換えられ得る]。

【請求項2】

式(II)：

【化2】



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、式(I)で示された意味を有する]と一致する、請求項1に記載の化合物、または医薬的に許容され得るその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物。

【請求項3】

より詳細に指定されていない残基は、請求項1に記載の式(I)で示された意味を有するが、

下位式1において、R<sup>1</sup>は、Hal、LA、O(LA)、CN、CONH<sub>2</sub>、或いは0、1または2個のNまたはO原子及び5または6個の骨格原子を有する、单環式の芳香族の单素環もしくは複素環であり、

下位式2において、R<sup>2</sup>はNH<sub>2</sub>であり、

下位式3において、R<sup>3</sup>はNであり、

下位式4において、R<sup>4</sup>は、1、2、3、4、5、6、7、8または9個のC原子を有する非分岐または分岐した直鎖アルキル基またはシクロアルキル基であり、前記直鎖アルキル基中、1または2個のCH<sub>2</sub>基が、-NH-により置き換えられ得、並びに/或いは、前記直鎖アルキル中、1または2個のCH基が、-N-により置き換えられ得、

下位式5において、R<sup>5</sup>は、無置換の、またはHalもしくはLAにより一置換もしくは二置換されたシクロヘキシル、フェニルまたはピリジルであり、

下位式6において、R<sup>1</sup>は、Hal、LA、O(LA)、CN、CONH<sub>2</sub>であるか、或いは、0、1または2個のNまたはO原子及び5または6個の骨格原子を有する、单環式の芳香族单素環もしくは複素環であり、

R<sup>2</sup>はNH<sub>2</sub>であり、

R<sup>3</sup>はNであり、

下位式7において、R<sup>2</sup>はNH<sub>2</sub>であり、

R<sup>3</sup>はNであり、

R<sup>4</sup>は、1、2、3、4、5、6、7、8または9個のC原子を有する、非分岐または分岐した直鎖アルキル基またはシクロアルキル基であり、前記直鎖アルキル中、1または2個のCH<sub>2</sub>基が、-NH-基により置き換えられ得、並びに/或いは前記直鎖アルキル基中、1または2個のCH基が、-N-により置き換えられ得、

下位式8において、R<sup>2</sup>はNH<sub>2</sub>であり、

R<sup>3</sup>はNであり、

$R^5$ は、無置換であるか、またはH a 1もしくはL Aにより一置換もしくは二置換されたシクロヘキシリ、フェニルまたはピリジルであり、

下位式9において、 $R^1$ は、H a 1、L A、O(L A)、CN、CONH<sub>2</sub>であるか、或いは、0、1または2個のNまたはO原子及び5または6個の骨格原子を有する、単環式の芳香族の単素環もしくは複素環であり、

$R^2$ はNH<sub>2</sub>であり、

$R^3$ はNであり、

$R^5$ は、無置換であるか、またはH a 1もしくはL Aにより一置換もしくは二置換されたシクロヘキシリ、フェニルまたはピリジルであり、

下位式10において、 $R^1$ は、H a 1、L A、O(L A)、CN、CONH<sub>2</sub>であるか、或いは0、1または2個のNまたはO原子及び5または6個の骨格原子を有する、単環式の芳香族単素環もしくは複素環であり、

$R^2$ はNH<sub>2</sub>であり、

$R^3$ はNであり、

$R^4$ は、1、2、3、4、5、6、7、8または9個のC原子を有する、非分岐または分岐した直鎖アルキル基またはシクロアルキル基であり、前記直鎖アルキル基中、1または2個のCH<sub>2</sub>基は、-NH-により置き換えられ得、並びに/或いは前記直鎖アルキル基中、1または2個のCH基は、-N-により置き換えられ得、

下位式11において、 $R^2$ はNH<sub>2</sub>であり、

$R^3$ はNであり、

$R^4$ は、1、2、3、4、5、6、7、8または9個のC原子を有する非分岐または分岐した直鎖アルキル基またはシクロアルキル基であり、前記直鎖アルキル基中、1または2個のCH<sub>2</sub>基が、-NH-により置き換えられ得、並びに/或いは前記直鎖アルキル基中、1または2個のCH基が、-N-により置き換えられ得、

$R^5$ は、無置換であるか、またはH a 1もしくはL Aにより一置換もしくは二置換されたシクロヘキシリ、フェニルまたはピリジルであり、

下位式12において、 $R^1$ は、H a 1、L A、O(L A)、CN、CONH<sub>2</sub>であるか、或いは、0、1または2個のNまたはO原子及び5または6個の骨格原子を有する、単環式の芳香族の単素環もしくは複素環であり、

$R^2$ はNH<sub>2</sub>であり、

$R^3$ はNであり、

$R^4$ は、1、2、3、4、5、6、7、8または9個のC原子を有する非分岐または分岐した直鎖アルキル基またはシクロアルキル基であり、前記直鎖アルキル基中、1または2個のCH<sub>2</sub>基が、-NH-により置き換えられ得、並びに/或いは前記直鎖アルキル基中、1または2個のCH基が、-N-により置き換えられ得、

$R^5$ は、無置換であるか、またはH a 1もしくはL Aにより一置換もしくは二置換されたシクロヘキシリ、フェニルまたはピリジルであり、

下位式13において、 $R^1$ は、Cl、CN、CONH<sub>2</sub>、イソプロピル、イソプロピルオキシ、エチル、エテニル、エチルオキシであり、

$R^2$ はNH<sub>2</sub>であり、 $R^3$ はNであり、

下位式14において、 $R^2$ はNH<sub>2</sub>であり、

$R^3$ はNであり、

$R^4$ は、5、6または7個のC原子を有する分岐したシクロアルキル基であり、前記シクロアルキル基の3または4個のC原子が環原子であり、或いは

$R^4$ は、5、6または7個のC原子を有する非分岐または分岐した直鎖アルキル基であり、前記直鎖アルキル基中、1個のCH<sub>2</sub>基が、-NH-により置き換えられ得、及び/または前記直鎖アルキル基中、1個のCH基が、-N-により置き換えられ得、

下位式15において、 $R^2$ はNH<sub>2</sub>であり、

$R^3$ はNであり、

$R^5$ は、H a 1によりパラ置換され、及び/またはH a 1もしくはL Aによりメタ置換さ

れた、フェニルまたはピリジルであり、

下位式16において、R<sup>1</sup>は、C1、CN、CONH<sub>2</sub>、イソプロピル、イソプロピルオキシ、エチル、エテニル、エチルオキシであり、

R<sup>2</sup>はNH<sub>2</sub>であり、

R<sup>3</sup>はNであり、

R<sup>4</sup>は、5、6または7個のC原子を有する分岐したシクロアルキル基であり、前記シクロアルキル基の3または4個のC原子が環原子であり、或いは、

R<sup>4</sup>は、5、6または7個のC原子を有する非分岐または分岐した直鎖アルキルであり、前記直鎖アルキル中、1個のCH<sub>2</sub>基は、-NH-により置き換えられ得、及び/または前記直鎖アルキル中、1個のCH基が、-N-により置き換えられ得、

下位式17において、R<sup>1</sup>は、C1、CN、CONH<sub>2</sub>、イソプロピル、イソプロピルオキシ、エチル、エテニル、エチルオキシであり、

R<sup>2</sup>はNH<sub>2</sub>であり、

R<sup>3</sup>はNであり、R<sup>5</sup>は、Ha1によりパラ置換された、及び/またはHa1もしくはLAによりメタ置換されたフェニルまたはピリジルであり、

下位式18において、R<sup>2</sup>はNH<sub>2</sub>であり、

R<sup>3</sup>はNであり、

R<sup>4</sup>は、5、6または7個のC原子を有する分岐したシクロアルキル基であり、前記シクロアルキル基の3または4個のC原子が環原子であり、或いは、

R<sup>4</sup>は、5、6または7個のC原子を有する非分岐または分岐した直鎖アルキル基であり、前記直鎖アルキル基中、1個のCH<sub>2</sub>基が、-NH-により置き換えられ得、及び/または前記直鎖アルキル基中、1個のCH基が、-N-により置き換えられ得、

R<sup>5</sup>は、Ha1によりパラ置換された、及び/またはHa1もしくはLAによりメタ置換されたフェニルまたはピリジルであり、

下位式19において、R<sup>1</sup>は、C1、CN、CONH<sub>2</sub>、イソプロピル、イソプロピルオキシ、エチル、エテニル、エチルオキシであり、

R<sup>2</sup>はNH<sub>2</sub>であり、

R<sup>3</sup>はNであり、

R<sup>4</sup>は、5、6または7個のC原子を有する分岐したシクロアルキル基であり、前記シクロアルキル基の3または4個のC原子が環原子であり、或いは、

R<sup>4</sup>は、5、6または7個のC原子を有する非分岐または分岐した直鎖アルキル基であり、前記直鎖アルキル基中、1個のCH<sub>2</sub>基が、-NH-により置き換えられ得、及び/または前記直鎖アルキル基中、1個のCH基が、-N-により置き換えられ得、

R<sup>5</sup>は、Ha1によりパラ置換された、及び/またはHa1もしくはLAによりメタ置換されたフェニルまたはピリジルである、

請求項1または2に記載の化合物、または医薬的に許容され得るその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物。

#### 【請求項4】

4-アミノ-6-{4-[1-(2-アゼチジン-1-イル-エチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-ピリミジン-5-カルボン酸アミド；

6-(4-(1-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)-5-クロロピリミジン-4-アミン；

6-(4-(1-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-4-(フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)-5-イソプロポキシピリミジン-4-アミン；

4-アミノ-6-{4-[1-(2-アゼチジン-1-イル-エチル)-4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-ピリミジン-5-カルボン酸アミド；

6 - ( 4 - ( 1 - ( 2 - アミノエチル ) - 4 - ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 5 - エチルピリミジン - 4 - アミン ;

4 - アミノ - 6 - { 4 - ( 4 - ( 4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 1 - [ 2 - ( 2 - メトキシ - エチルアミノ ) - エチル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } - ピペリジン - 1 - イル ) - ピリミジン - 5 - カルボニトリル ;

4 - アミノ - 6 - ( 4 - ( 1 - ( 2 - ( アゼチジン - 1 - イル ) エチル ) - 4 - ( 4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド ;

4 - アミノ - 6 - { 4 - [ 1 - ( 2 - アゼチジン - 1 - イル - エチル ) - 4 - シクロヘキシル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン - 5 - カルボニトリル ;

4 - アミノ - 6 - { 4 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 1 - ( 2 - イソプロピルアミノ - エチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン - 5 - カルボン酸アミド ;

4 - アミノ - 6 - { 4 - [ 1 - [ 2 - ( シクロプロピルメチル - アミノ ) - エチル ] - 4 - ( 4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン - 5 - カルボン酸アミド ;

4 - アミノ - 6 - ( 4 - ( 4 - ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 - ( ピロリジン - 3 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド ;

5 - エチル - 6 - ( 4 - ( 4 - ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - アミン ;

4 - アミノ - 6 - { 4 - [ 1 - ( 2 - シクロペンチルアミノ - エチル ) - 4 - ( 4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン - 5 - カルボン酸アミド ;

4 - アミノ - 6 - { 4 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル ) - 1 - ( 2 - メチルアミノ - エチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン - 5 - カルボン酸アミド ;

5 - エトキシ - 6 - { 4 - [ 4 - ( 4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 1 - ( 2 - イソプロピルアミノ - エチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ピリミジン - 4 - イルアミン ;

5 - クロロ - 6 - ( 4 - ( 1 - ( 2 - ( シクロプロピルアミノ ) エチル ) - 4 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) ピリミジン - 4 - アミン ;

6 - ( 4 - ( 1 - ( 2 - ( エチルアミノ ) エチル ) - 4 - ( 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 5 - イソプロポキシピリミジン - 4 - アミン ;

6 - ( 4 - ( 1 - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - 4 - ( 4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 5 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピリミジン - 4 - アミン ;

6 - ( 4 - ( 1 - ( 2 - ( アゼチジン - 1 - イル ) エチル ) - 4 - ( 2 - イソプロピルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) - 5 - ビニルピリミジン - 4 - アミン ;

6 - ( 4 - ( 1 - ( アゼチジン - 3 - イルメチル ) - 4 - ( 4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) シクロヘキシル ) - 5 - イソプロピルピリミジン - 4 - アミン ;

から成る群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、または医薬的に許容され得るその塩もしくは溶媒和物。

**【請求項 5】**

医薬的に許容され得る担体と共に、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、または医薬的に許容され得るその塩もしくは溶媒和物を活性成分として含んで成る医薬組成物。

**【請求項 6】**

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、または医薬的に許容され得るその塩もしくは溶媒和物を含んで成る、医薬組成物。

**【請求項 7】**

癌治療における使用のための、請求項 6 に記載の医薬組成物。

**【請求項 8】**

癌を治療するための医薬の調製のための、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、または医薬的に許容され得るその塩もしくは溶媒和物の使用。

**【請求項 9】**

前記癌が、脳癌、肺癌、結腸癌、表皮癌、扁平上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、脾臓癌、乳房癌、頭部癌、頸部癌、腎臓（renal）癌、腎臓（kidney）癌、肝臓癌、卵巣癌、前立腺癌、結腸直腸癌、子宮癌、直腸癌、食道癌、精巣癌、婦人科系癌、甲状腺癌、黒色腫、血液悪性腫瘍、例えば急性骨髓性白血病、多発性骨髓腫、慢性骨髓性白血病、骨髓細胞白血病、神経膠腫及びカポジ肉腫から成る群から選択される、請求項 7 に記載の医薬組成物。

**【請求項 10】**

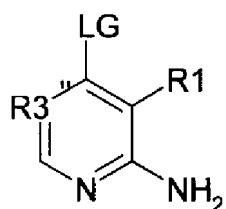
a ) 有効量の請求項 1 ~ 4 の 1 項以上に記載の化合物、または医薬的に許容され得るその塩もしくは溶媒和物、及び

b ) 有効量のさらなる薬物活性成分  
の分離したパックから成るセット。

**【請求項 11】**

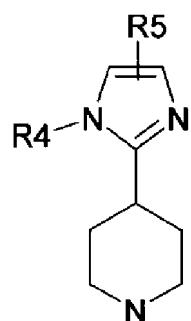
請求項 1 に記載の式（I）の化合物、並びに医薬的に使用され得るその塩、互変異性体及び立体異性体の調製方法であって、

以下の式の化合物 a )

**【化 3】**

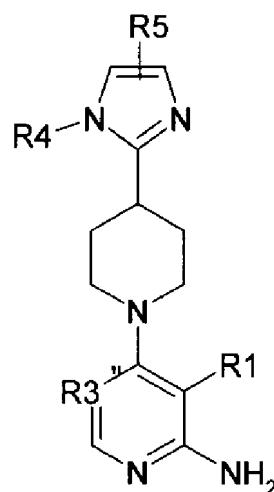
[式中、LGが、典型的に求核置換において使用される脱離基である]  
を、以下の式 b )

【化4】



の中間体と塩基性条件下で反応させ、以下の式 c )

【化5】



の化合物を产生することを特徴とする、前記調製方法。

【請求項 1 2】

前記 L G が H a 1 である、請求項 1 1 に記載の方法。