

【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 0 7 D 401/14 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

C 0 7 D 409/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

C 0 7 D 491/107 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 401/14 C S P

A 6 1 P 35/00 Z N A

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/4545

C 0 7 D 409/14

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/496

C 0 7 D 417/14

C 0 7 D 413/14

C 0 7 D 405/14

C 0 7 D 491/107

A 6 1 K 45/00

C 0 7 K 7/06

C 0 7 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

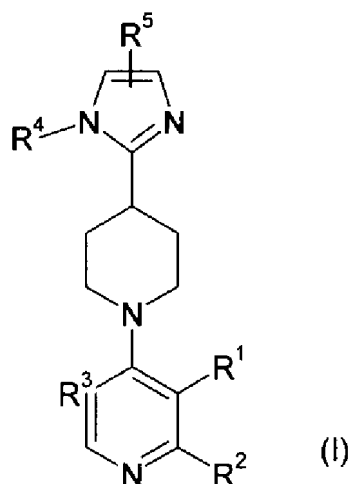
【訂正の内容】

【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^1 は、 Hal 、 LA 、 $O(LA)$ 、 CN 、 $COOH$ 、 $COO(LA)$ 、 $CONH_2$ 、 $CONH(LA)$ 、 $CON(LA)_2$ 、 $NHCO(LA)$ 、 CHO 、または $CO(LA)$ 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、 Hal 、 LA 、または $O(LA)$ 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 CH_2 基は、 O 原子により、及び / もしくは $-NH-$ 、 $NH(LA)$ 、 $-CO-$ 、もしくは $-CH=CH-$ により置き換えられ得；

R^2 は、 H 、 NH_2 、 $NH(LA)$ または $N(LA)_2$ であり；

R^3 は、 N または CH であり；

R^4 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 CH_2 基は、 $-NH-$ 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 CH 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、 Hal もしくは OH により置き換えられ得；

R^5 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、 Hal 、 LA 、 $O(LA)$ 、 NH_2 及び / または $NH(LA)$ 、 $N(LA)_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CONH(LA)$ 、 $CON(LA)_2$ 、 SO_2NH_2 または $SO_2(LA)$ により一置換、二置換または三置換され得；

Hal は、 F 、 Cl 、 Br または I であり、そして

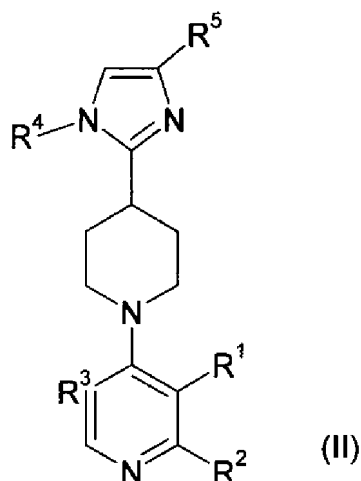
LA は、1、2、3 または 4 個の C 原子を有する非分岐または分岐した、飽和または部分

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、Ha1により置き換えられ得る】。

【請求項2】

式(II)：

【化2】



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 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^1 は、Ha1、LA、O(LA)、CN、CONH₂、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、

下位式2において、 R^2 はNH₂であり、

下位式3において、 R^3 はNであり、

下位式4において、 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CH₂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^5 は、無置換の、またはHa1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^1 は、Ha1、LA、O(LA)、CN、CONH₂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NH₂であり、

R^3 はNであり、

下位式7において、 R^2 はNH₂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、前記直鎖アルキル中、1または2個のCH₂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^2 はNH₂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 l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ル、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 l、L A、O (L A)、C N、C O N H₂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N H₂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 l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ル、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 l、L A、O (L A)、C N、C O N H₂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N H₂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C H₂基は、- N H -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C H基は、- N -により置き換えられ得、

下位式11において、 R^2 はN H₂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C H₂基が、- N H -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C H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 l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ル、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 l、L A、O (L A)、C N、C O N H₂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N H₂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C H₂基が、- N H -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C H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 l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ル、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、C l、C N、C O N H₂、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N H₂であり、 R^3 はNであり、

下位式14において、 R^2 はN H₂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C H₂基が、- N H -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C H基が、- N -により置き換えられ得、

下位式15において、 R^2 はN H₂であり、

R^3 はNであり、

R^5 は、H a lによりパラ置換され、及び / またはH a l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^1 は、 Cl 、 CN 、 $CONH_2$ 、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_2 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であり、前記直鎖アルキル中、1 個の CH_2 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^1 は、 Cl 、 CN 、 $CONH_2$ 、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_2 であり、

R^3 は N であり、 R^5 は、 Hal によりパラ置換された、及び / または Hal 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^2 は NH_2 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_2 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^5 は、 Hal によりパラ置換された、及び / または Hal 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^1 は、 Cl 、 CN 、 $CONH_2$ 、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_2 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_2 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^5 は、 Hal によりパラ置換された、及び / または Hal 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) - 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 ;

6 - (4 - (1 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) 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) - 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 - (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 ;

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) - 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 ;

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、膵臓癌、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、例えば急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病、骨髄細胞白血病、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】

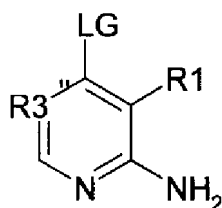
a) 有効量の請求項 1 ~ 4 の 1 項以上に記載の化合物、または医薬的に許容され得るその塩もしくは溶媒和物、及び

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】

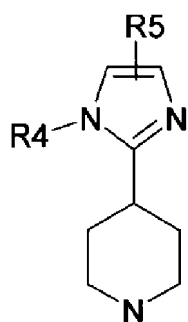
請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、並びに医薬的に使用され得るその塩、互変異性体及び立体異性体の調製方法であって、
以下の式の化合物 a)

【化 3】



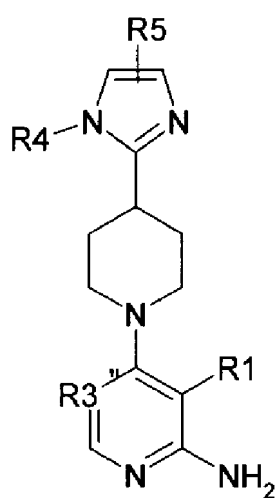
[式中、LG が、典型的に求核置換において使用される脱離基である]
を、以下の式 b)

【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】



の化合物を産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。