

【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4月26日 (2018.4.26)

【公表番号】特表2017-513893(P2017-513893A)

【公表日】平成29年6月1日 (2017.6.1)

【年通号数】公開・登録公報2017-020

【出願番号】特願2016-564088(P2016-564088)

【国際特許分類】

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

C 0 7 D 491/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/195 (2006.01)

A 6 1 K 31/198 (2006.01)

A 6 1 K 31/675 (2006.01)

A 6 1 K 31/255 (2006.01)

A 6 1 K 31/175 (2006.01)

A 6 1 K 31/7008 (2006.01)

A 6 1 K 33/24 (2006.01)

A 6 1 K 31/282 (2006.01)

A 6 1 K 31/4164 (2006.01)

A 6 1 K 31/395 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 487/04 1 3 8

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 11/00

C 0 7 D 487/04 1 4 1

A 6 1 K 31/444

C 0 7 D 491/04 C S P

A 6 1 K 31/195

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 31/675

A 6 1 K 31/255

A 6 1 K 31/175

A 6 1 K 31/7008

A 6 1 K 33/24

A 6 1 K 31/282

A 6 1 K 31/4164

A 6 1 K 31/395
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成30年3月13日(2018.3.13)

【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

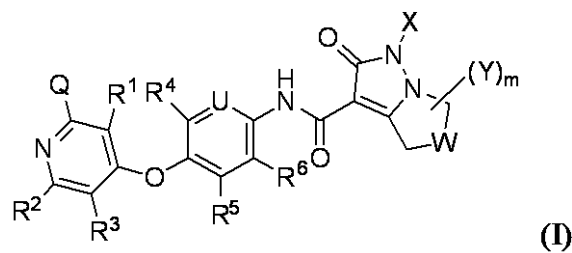
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1):

【化 1】



[式中:]

Qは、H、OR^a、NR^aR^b、-C(=O)NR^aR^b、-N(R^c)C(=O)R^d、-N(R^c)C(=O)OR^aまたは-N(R^c)C(=O)NR^aR^bであり;

Uは、CR⁷またはNである、但し、UがNである場合、該化合物は、2-オキソ-1-フェニル-N-(5-((2-(ピロリジン-1-カルボキサミド)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2,4,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-3-カルボキサミドまたは1-(ブタ-1,3-ジエン-2-イル)-2-オキソ-N-(5-((2-(ピロリジン-1-カルボキサミド)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-カルボキサミドではない;

Xは、H、C₁-C₆アルキル、C₃-C₈アルケニル、C₃-C₈アルキニル、C₃-C₈シクロアルキル、-(C₁-C₄アルキレン)-(C₃-C₈シクロアルキル)、3-8員ヘテロサイクリル、-(C₁-C₄アルキレン)-(3-8員ヘテロサイクリル)、C₆-C₁₀アリール、-(C₁-C₄アルキレン)-(C₆-C₁₀アリール)、5-10員ヘテロアリールまたは-(C₁-C₄アルキレン)-(5-10員ヘテロアリール)であり、ここで前記C₁-C₆アルキル、C₃-C₈アルケニル、C₃-C₈アルキニル、C₃-C₈シクロアルキル、-(C₁-C₄アルキレン)-(C₃-C₈シクロアルキル)、3-8員ヘテロサイクリル、-(C₁-C₄アルキレン)-(3-8員ヘテロサイクリル)、C₆-C₁₀アリール、-(C₁-C₄アルキレン)-(C₆-C₁₀アリール)、5-10員ヘテロアリールおよび-(C₁-C₄アルキレン)-(5-10員ヘテロアリール)の各々は、F、Cl、Br、CN、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、OR^a、NR^aR^b、-(C₁-C₄アルキレン)-OR^aおよび-(C₁-C₄アルキレン)-NR^aR^bから独立して選択される1、2、3、4または5つの置換基で所望により置換されていてもよい;

各Yは、独立して、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₈シクロアルキル、-(C₁-C₄アルキレン)-(C₃-C₈シクロアルキル)、3-8員ヘテロサイクリル、-(C₁-C₄アルキレン)-(3-8員ヘテロサイクリル)、C₆-C₁₀アリール、-(C₁-C₄アルキレン)-(C₆-C₁₀アリール)、5-10員ヘテロアリール、-(C₁-C₄アルキレン)-(5-10員ヘテロアリール)、OR^a、NR^aR^b、-(C₁-C₄アルキレン)-OR^aまたは-(C₁-C₄アルキレン)-NR^aR^bであり;

mは、0、1、2、3、4であり;

Wは、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nO-$ 、 $-(CH_2)_nNH-$ または $-(CH_2)_nS-$ であり、ここでnは、0、1、2、3または4である；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 の各々は、独立して、H、F、Cl、Br、CN、 N_3 、 OR^a 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニルであり；

R^a 、 R^b および R^c の各々は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-(C_1-C_4$ アルキレン) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル)、3-6員ヘテロサイクリル、 $-(C_1-C_4$ アルキレン) $-(3-6$ 員ヘテロサイクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 $-(C_1-C_4$ アルキレン) $-(C_6-C_{10}$ アリール)、5-10員ヘテロアリールまたは $-(C_1-C_4$ アルキレン) $-(5-10$ 員ヘテロアリール)であるか、あるいは R^a および R^b は、それらに結合している窒素原子と一体となって、3-8員複素環を形成しており、ここで前記 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-(C_1-C_4$ アルキレン) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル)、3-6員ヘテロサイクリル、 $-(C_1-C_4$ アルキレン) $-(3-6$ 員ヘテロサイクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 $-(C_1-C_4$ アルキレン) $-(C_6-C_{10}$ アリール)、5-10員ヘテロアリール、 $-(C_1-C_4$ アルキレン) $-(5-10$ 員ヘテロアリール)および3-8員複素環の各々は、F、Cl、CN、 N_3 、OH、 NH_2 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシおよび C_1-C_6 アルキルアミノから独立して選択される1、2、3または4つの置換基で所望により置換されていてもよく；および

R^d は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 $-(C_1-C_4$ アルキレン) $-(C_3-C_8$ シクロアルキル)、3-8員ヘテロサイクリル、 $-(C_1-C_4$ アルキレン) $-(3-8$ 員ヘテロサイクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 $-(C_1-C_4$ アルキレン) $-(C_6-C_{10}$ アリール)、5-10員ヘテロアリールまたは $-(C_1-C_4$ アルキレン) $-(5-10$ 員ヘテロアリール)であり、ここで前記 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 $-(C_1-C_4$ アルキレン) $-(C_3-C_8$ シクロアルキル)、3-8員ヘテロサイクリル、 $-(C_1-C_4$ アルキレン) $-(3-8$ 員ヘテロサイクリル)、 C_6-C_{10} アリール、 $-(C_1-C_4$ アルキレン) $-(C_6-C_{10}$ アリール)、5-10員ヘテロアリールおよび $-(C_1-C_4$ アルキレン) $-(5-10$ 員ヘテロアリール)の各々は、F、Cl、Br、CN、 OR^a 、 NR^aR^b 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 $-(C_1-C_4$ アルキレン) $-OR^a$ および $-(C_1-C_4$ アルキレン) $-NR^aR^b$ から独立して選択される1、2、3または4つの置換基で所望により置換されていてもよい]

の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、溶媒和物、代謝物、医薬的に許容される塩またはプロドラッグ。

【請求項 2】

Xが、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_3-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-(C_1-C_2$ アルキレン) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル)、フェニルまたは $-(C_1-C_2$ アルキレン)-フェニルであり、ここで前記 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_3-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-(C_1-C_2$ アルキレン) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル)、フェニルおよび $-(C_1-C_2$ アルキレン)-フェニルの各々は、F、Cl、Br、CN、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 OR^a 、 NR^aR^b 、 $-(C_1-C_2$ アルキレン) $-OR^a$ および $-(C_1-C_2$ アルキレン) $-NR^aR^b$ から独立して選択される1、2、3、4または5つの置換基で所望により置換されていてもよい、請求項1記載の化合物。

【請求項 3】

各Yが、独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-(C_1-C_2$ アルキレン) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル)、3-6員ヘテロサイクリル、 $-(C_1-C_2$ アルキレン) $-(3-6$ 員ヘテロサイクリル)、フェニル、 $-(C_1-C_2$ アルキレン)-フェニル、5-6員ヘテロアリール、 $-(C_1-C_2$ アルキレン) $-(5-6$ 員ヘテロアリール)、 OR^a 、 NR^aR^b 、 $-(C_1-C_2$ アルキレン) $-OR^a$ または $-(C_1-C_2$ アルキレン) $-NR^aR^b$ であり；mが、0、1または2である、請求項1記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 の各々が、独立して、H、F、Cl、MeまたはOMeである、請求項1記載の化合物。

【請求項 5】

R^a 、 R^b および R^c の各々が、独立して、H、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-(C_1-C_2$ アルキレン) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル)、3-6員ヘテロサイクリルま

たは-(C₁-C₂アルキレン)-(3-6員ヘテロサイクリル)であるか、あるいはR^aおよびR^bは、それらに結合している窒素原子と一体となって、3-8員複素環を形成しており、ここで前記C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、-(C₁-C₂アルキレン)-(C₃-C₆シクロアルキル)、3-6員ヘテロサイクリル、-(C₁-C₂アルキレン)-(3-6員ヘテロサイクリル)および3-8員複素環の各々は、F、Cl、CN、N₃、OH、NH₂、C₁-C₃ハロアルキル、C₁-C₃アルコキシおよびC₁-C₃アルキルアミノから独立して選択される1、2、3または4つの置換基で所望により置換されていてもよい、請求項1記載の化合物。

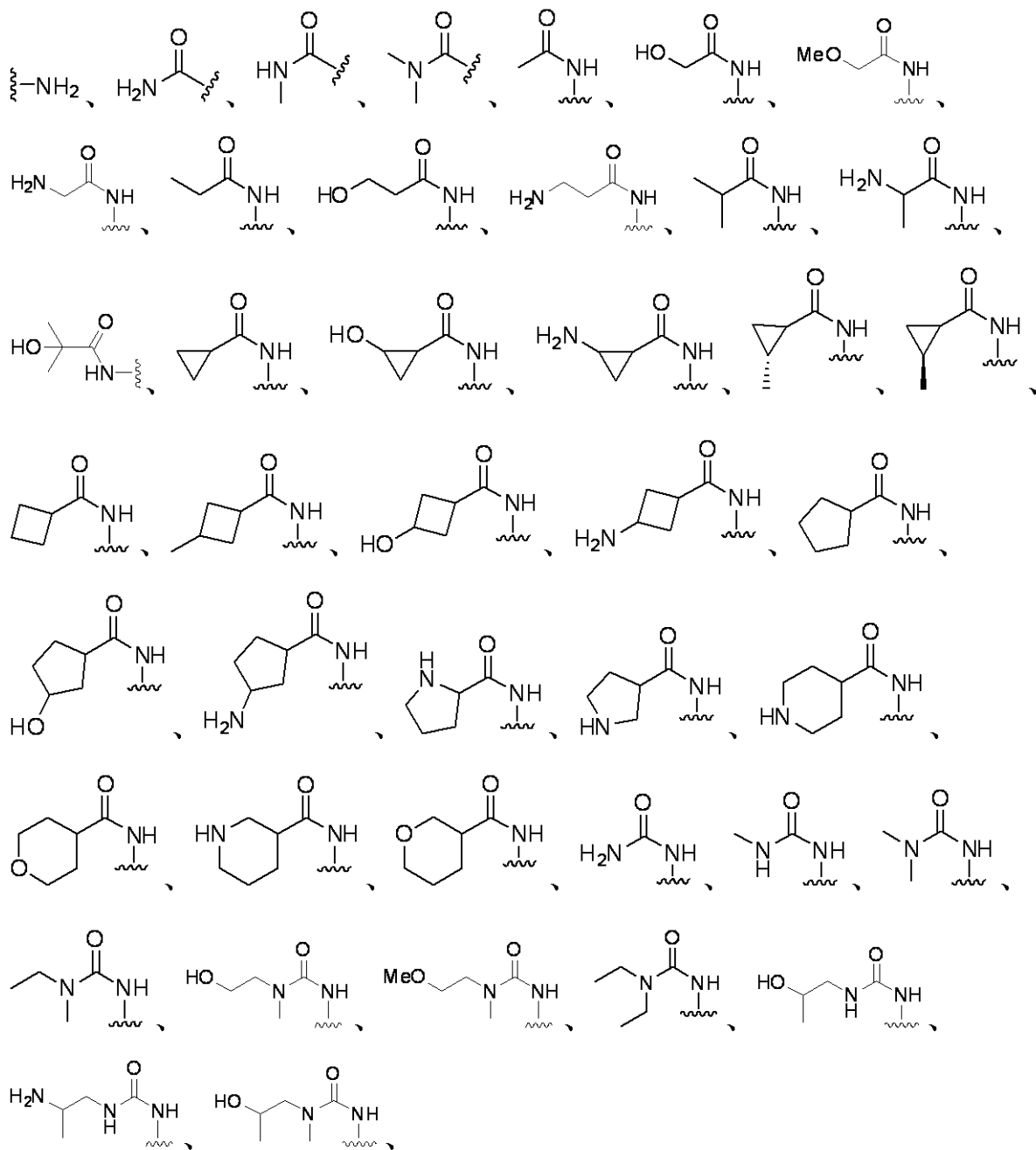
【請求項6】

R^dが、H、C₁-C₄アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、-(C₁-C₂アルキレン)-(C₃-C₆シクロアルキル)、3-6員ヘテロサイクリルまたは-(C₁-C₂アルキレン)-(3-6員ヘテロサイクリル)であり、ここで前記C₁-C₄アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、-(C₁-C₂アルキレン)-(C₃-C₆シクロアルキル)、3-6員ヘテロサイクリルおよび-(C₁-C₂アルキレン)-(3-6員ヘテロサイクリル)の各々は、F、CN、OR^a、NR^aR^b、C₁-C₄アルキル、C₂-C₄アルケニル、C₂-C₄アルキニル、-(C₁-C₂アルキレン)-OR^aおよび-(C₁-C₂アルキレン)-NR^aR^bから独立して選択される1、2、3または4つの置換基で所望により置換されていてもよい、請求項1記載の化合物。

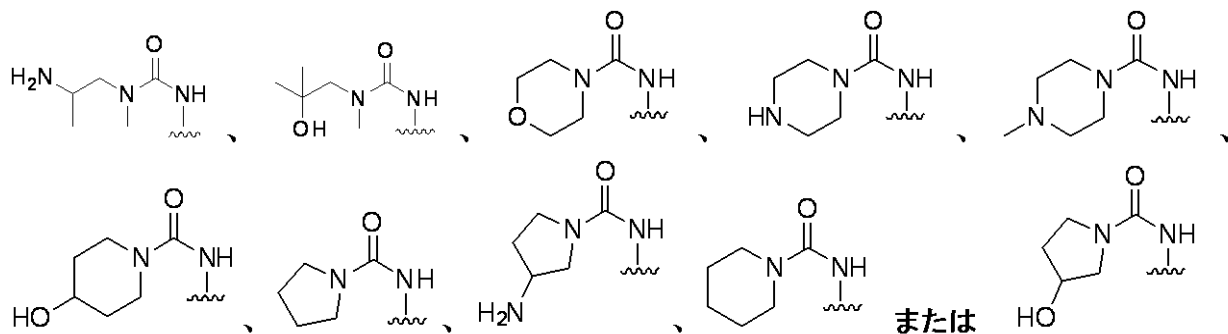
【請求項7】

Qが、

【化2】



【化3】

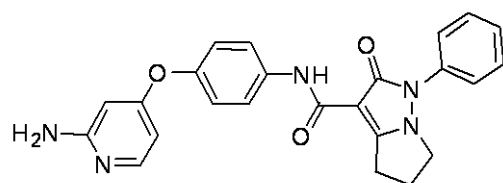


である、請求項1記載の化合物。

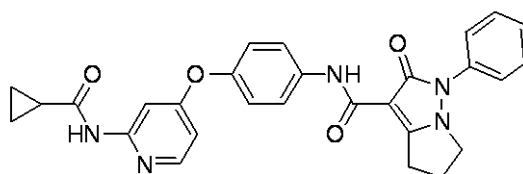
【請求項 8】

以下の構造：

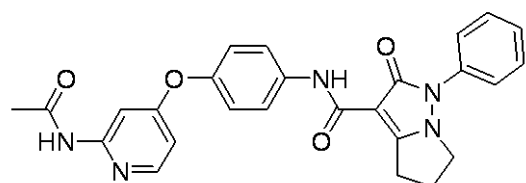
【化 4】



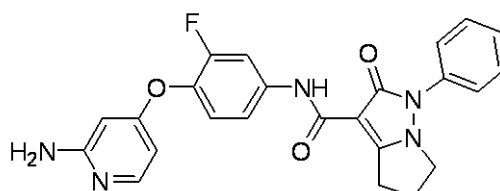
(1)



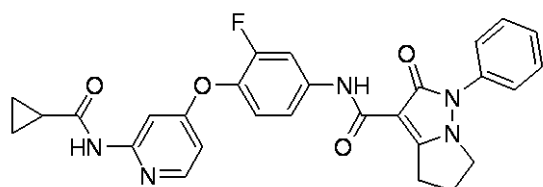
(2)



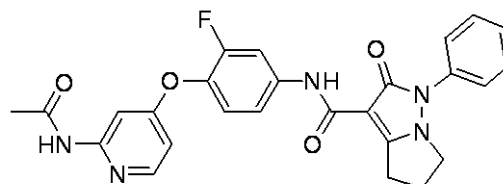
(3)



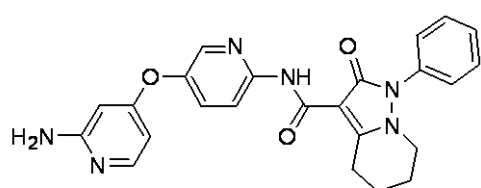
(4)



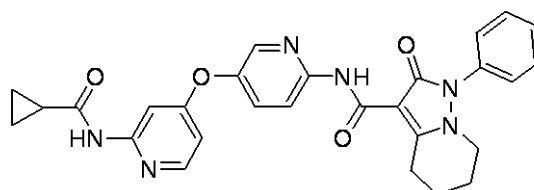
(5)



(6)

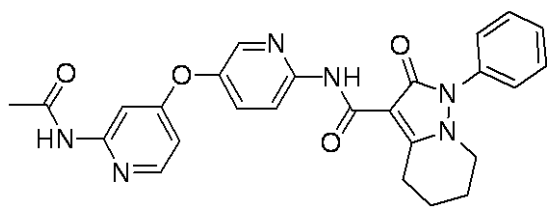


(7)

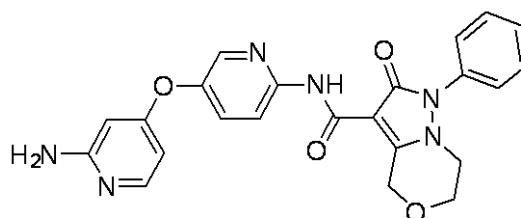


(8)

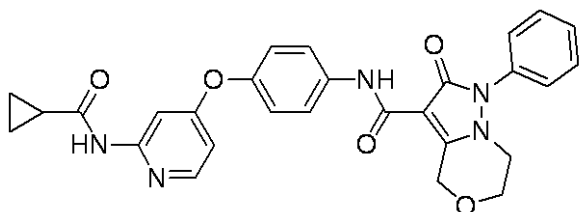
【化 5】



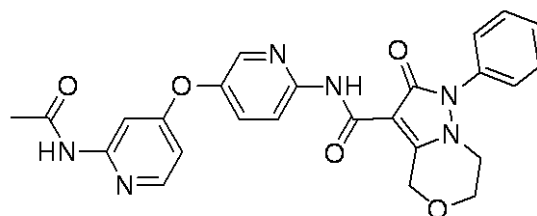
(9)



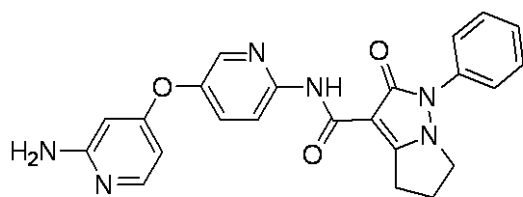
(10)



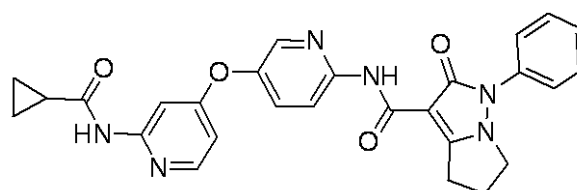
(11)



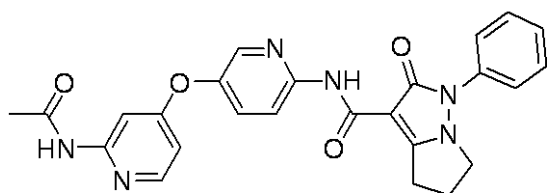
(12)



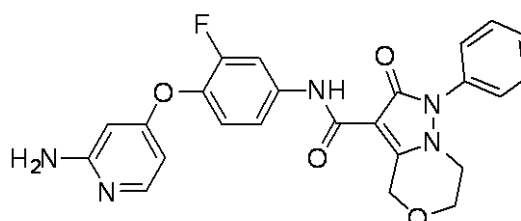
(13)



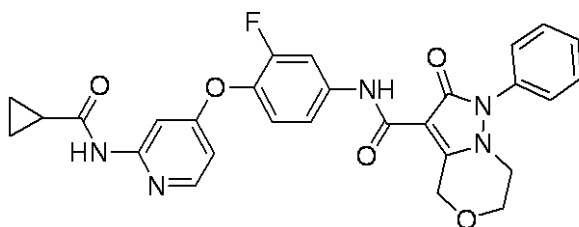
(14)



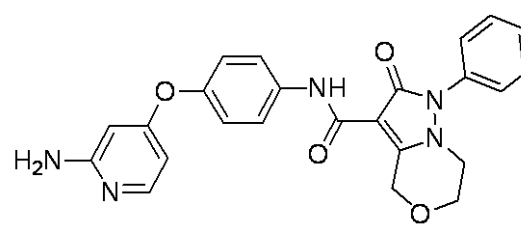
(15)



(16)

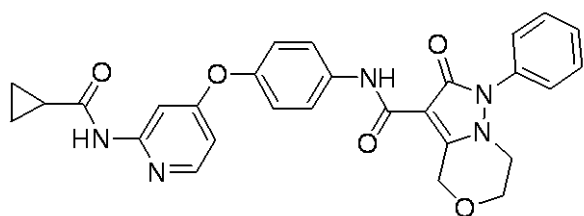


(17)

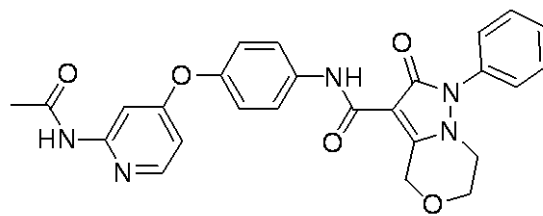


(18)

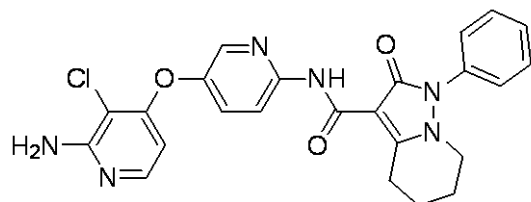
【化 6】



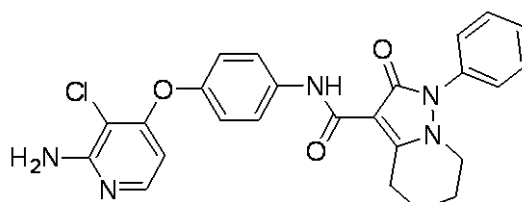
(19)



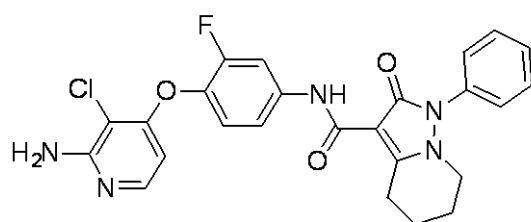
(20)



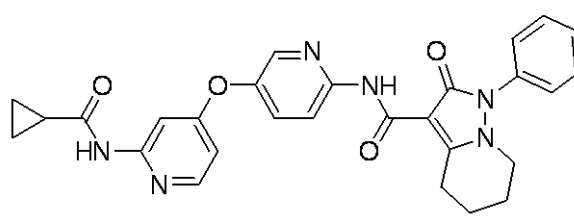
(21)



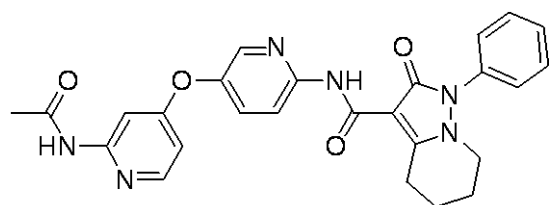
(22)



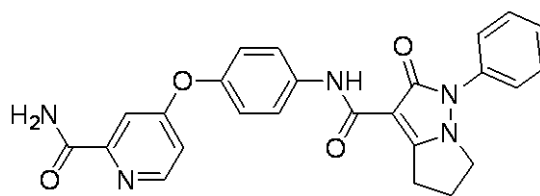
(23)



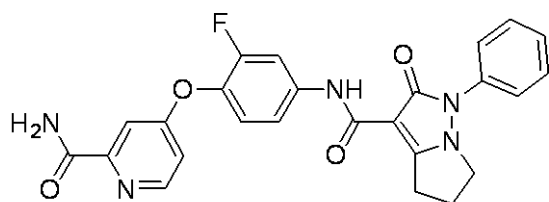
(24)



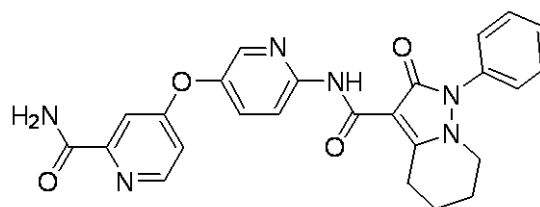
(25)



(26)

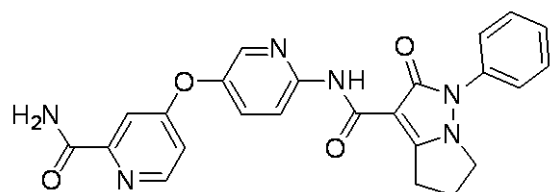


(27)

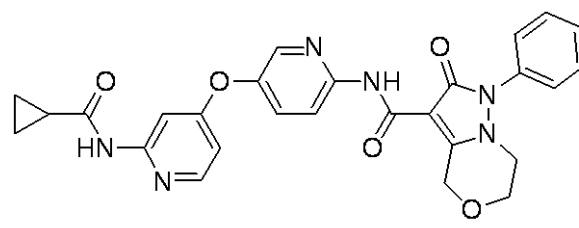


(28)

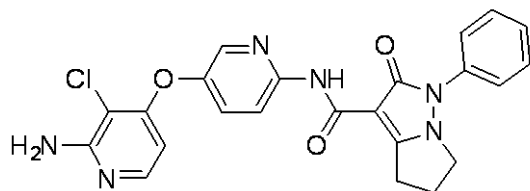
【化 7】



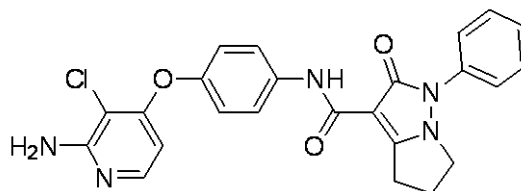
(29)



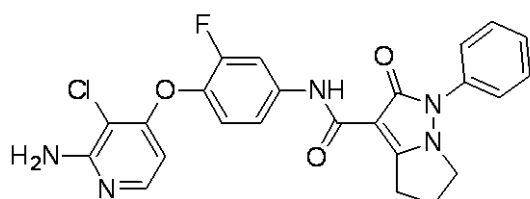
(30)



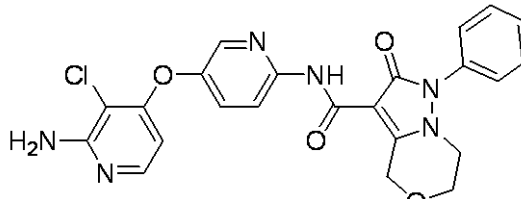
(31)



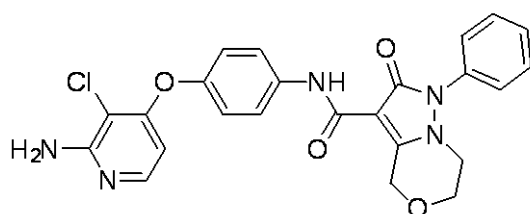
(32)



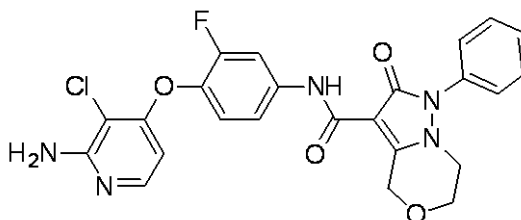
(33)



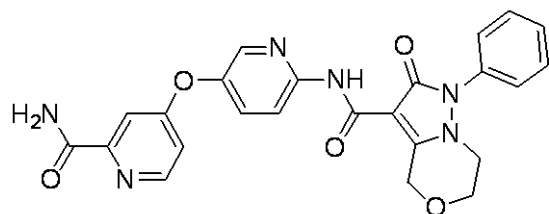
(34)



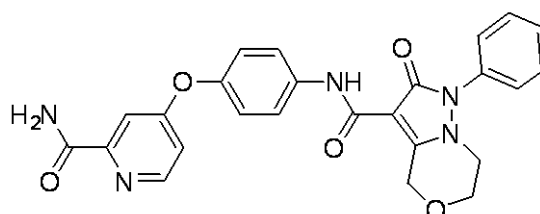
(35)



(36)

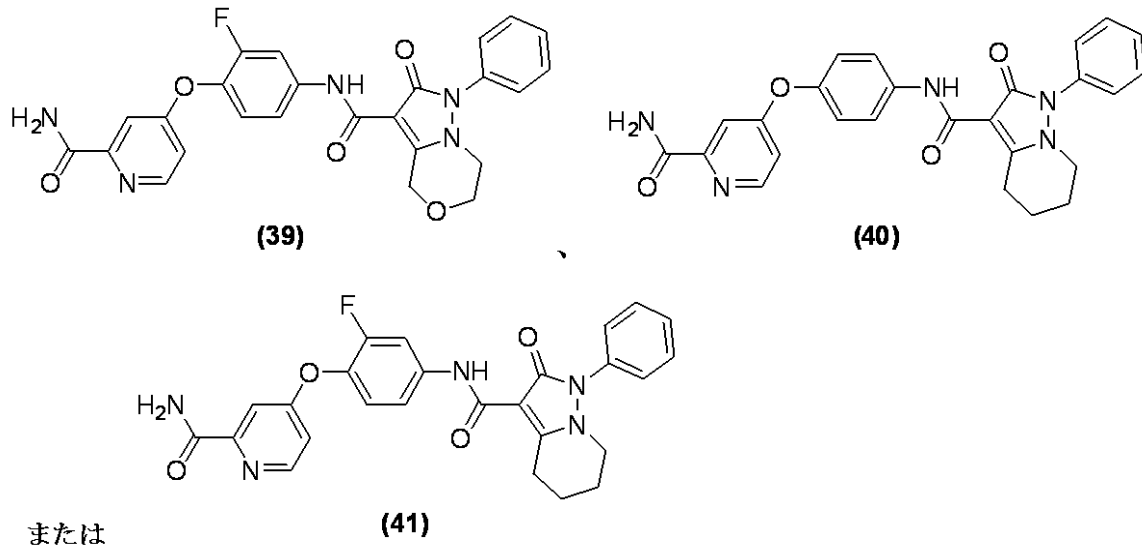


(37)



(38)

【化 8】



のうちの1つを有する、請求項1記載の化合物。

【請求項 9】

請求項1～8のいずれか1項記載の化合物、ならびに医薬的に許容され得る賦形剤、担体、アジュバント、ビヒクルまたはこれらの組合せを含有する、医薬組成物。

【請求項 10】

化学療法剤、抗増殖剤、アテローム性動脈硬化症を治療するための薬剤、肺線維症を治療するための薬剤およびこれらの組み合わせから選択される治療剤をさらに含有する、請求項9記載の医薬組成物。

【請求項 11】

治療剤が、クロランブシル、メルファラン、シクロホスファミド、イホスファミド、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ダカルバジン、テモゾロマイド、プロカルバジン、メトトレキサート、フルオロウラシル、シタラビン、ゲムシタビン、メルカプトプリン、フルダラビン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンORELビン、バクリタキセル、ドセタキセル、トポテカン、イリノテカン、エトポシド、トラベクテジン、ダクチノマイシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、ダウノルビシン、ミトキサントロン、プレオマイシン、マイトマイシン、イキサベピロン、タモキシフェン、フルタミド、ゴナドレリンアナログ、メゲストロール、プレドニゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、サリドマイド、インターフェロン、ロイコボリン、シロリムス、テムシロリムス、エベロリムス、アフアチニブ、アリセルチブ、アムパチニブ、アパチニブ(apatinib)、アキシチニブ、ボルテゾミブ、ボスチニブ、プリバニル、カボザンチニブ、セジラニブ、クレノラニブ、クリゾチニブ、ダブラフェニブ、ダコミチニブ、ダヌセルチブ、ダサチニブ、ドビチニブ、エルロチニブ、フォレチニブ、ガネテスピブ、ゲフィチニブ、イブルチニブ、イコチニブ、イマチニブ、イニパリブ、ラパチニブ、レンパチニブ、リニファニブ、リンシチニブ、マスチニブ、モメロチニブ、モテサニブ、ネラチニブ、ニロチニブ、ニラパリブ、オプロゾミブ、オラパリブ、パゾパニブ、ピクチリシブ、ボナチニブ、キザルチニブ、レゴラフェニブ、リゴセルチブ、ルカパリブ、ルキシロチニブ、サラカチニブ、サリデジブ、ソラフェニブ、スニチニブ、タソシチニブ、タラチニブ、チバンチニブ、チボザニブ、トファシチニブ、トラメチニブ、バンデタニブ、ベリパリブ、ベムラフェニブ、ビスモデギブ、ボラセルチブ、アレムツズマブ、ベバシズマブ、ブレンツキシマブベドチン、カツマキシマブ、セツキシマブ、デノスマブ、ゲムツズマブ、イピリムマブ、ニモツズマブ、オフアツムマブ、パニツムマブ、ラムシルマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブまたはその組合せである、請求項10記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

患者における増殖性疾患を、予防する、治療する、または重症度を軽減する際に使用するための、請求項1～8のいずれか1項記載の化合物または請求項9～11のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

増殖性疾患が、アテローム性動脈硬化症、肺線維症、結腸癌、直腸癌、胃癌、胃腺癌、膵臓癌、膀胱癌、胆嚢癌、乳癌、腎臓癌、腎臓細胞癌、肝臓癌、肝細胞癌、肺癌、皮膚癌、黒色腫、甲状腺癌、骨肉腫、軟組織肉腫、頭頸部癌、中枢神経系の癌、神経膠腫、膠芽細胞腫、卵巣癌、子宮癌、子宮体癌、前立腺癌、急性骨髄性白血病または急性リンパ芽球性白血病、あるいはそれらの転移である、請求項12記載の化合物または医薬組成物。

【請求項 1 4】

生体試料中のプロテインキナーゼ活性を阻害または調節する際に使用するための、請求項1～8のいずれか1項記載の化合物、あるいは請求項9～11のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

プロテインキナーゼが、受容体チロシンキナーゼである、請求項14記載の化合物または医薬組成物。

【請求項 1 6】

受容体チロシンキナーゼが、Axl、Mer、c-Met、Ronまたはこれらの組合せである、請求項15記載の化合物または医薬組成物。