

【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】令和 1 年 7 月 25 日 (2019.7.25)

【公表番号】特表 2019-516718 (P2019-516718A)

【公表日】令和 1 年 6 月 20 日 (2019.6.20)

【年通号数】公開・登録公報 2019-023

【出願番号】特願 2018-560589 (P2018-560589)

【国際特許分類】

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (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)

【 F I 】

C 0 7 D 471/04 1 1 7 Z

A 6 1 K 31/519

C 0 7 D 519/00 3 1 1

C 0 7 D 519/00 C S P

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 6 月 21 日 (2019.6.21)

【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

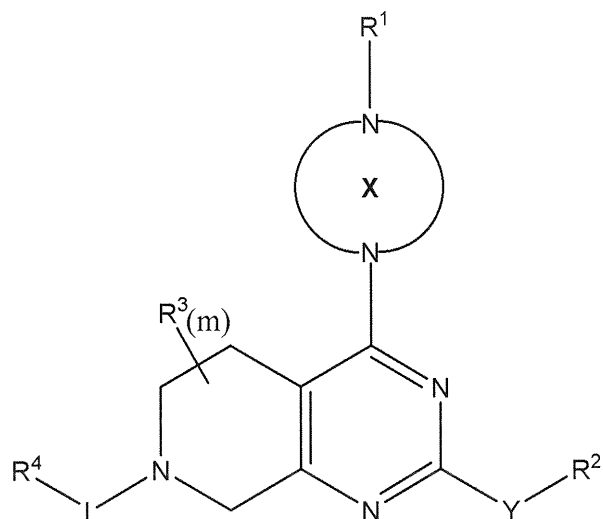
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



式 (I)

の化合物または薬学的に許容可能なその塩であって、

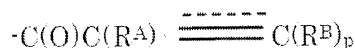
式中、

X は、4 ~ 12 員飽和または部分飽和単環、架橋環またはスピロ環であり、前記飽和または部分飽和単環は、1 個または複数の R⁸ で任意に置換されてもよく；

Y は結合、O、S、または N R⁵ であり；

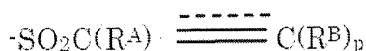
R₁ は、

【化 2】



または

【化 3】



であり；

R² は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、ジヒドロキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、- Z - N R⁵ R¹⁰、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、前記 Z、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルのそれぞれは、1 個または複数の R⁹ で任意に置換されてもよく；

Z は、C 1 - C 4 アルキレンであり；

それぞれの R³ は、独立に C 1 - C 3 アルキル、オキソ、またはハロアルキルであり；

L は、結合、- C (O) -、または C 1 - C 3 アルキレンであり；

R⁴ は、水素、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり、該シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキルおよびヘテロアリールのそれぞれは、1 個または複数の R⁶ または R⁷ で任意に置換されてもよく；

それぞれの R⁵ は、独立に、水素または C 1 - C 3 アルキルであり；

R⁶ は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、前記シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールのそれぞれは、1 個または複数の R⁷ で任意に置換されてもよく；

それぞれの R⁷ は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、C 1 - C 6 アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル、ヒドロキシアル

キルまたは Q - ハロアルキルであり、Q は O または S であり；

R^8 は、オキソ、C 1 - C 3 アルキル、C 2 - C 4 アルキニル、ヘテロアルキル、シアノ、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ であり、前記 C 1 - C 3 アルキルは、シアノ、ハロゲン、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、またはヘテロアリールで任意に置換されてもよく；

それぞれの R^9 は、独立に、水素、オキソ、アシル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、シアノ、ハロゲン、C 1 - C 6 アルキル、アラルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アルコキシ、ジアルキルアミニル、ジアルキルアミドアルキル、またはジアルキルアミニルアルキルであり、前記 1 - C 6 アルキルは、シクロアルキルで任意に置換されてもよく；

それぞれの R^{10} は、独立に、水素、アシル、C 1 - C 3 アルキル、ヘテロアルキルまたはヒドロキシアルキルであり；

R^A は、非存在、水素または C 1 - C 3 アルキルであり；

それぞれの R^B は、独立に、水素、C 1 - C 3 アルキル、アルキルアミニルアルキル、ジアルキルアミニルアルキルまたはヘテロシクリルアルキルであり；

m は、ゼロであるか、1 または 2 の整数であり；

p は、1 または 2 であり、

さらに、

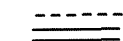
【化 4】



が三重結合である場合、 R^A は存在せず、 R^B は存在し、p は 1 であるか、

または、

【化 5】

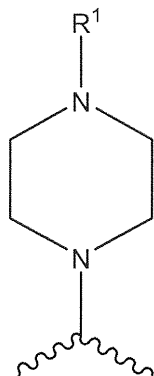


が二重結合である場合、 R^A は存在し、 R^B は存在し、p は 2 であるか、または R^A 、 R^B およびそれらが結合している炭素原子は、1 個または複数の R^7 で任意に置換されてもよい 5 ~ 8 員部分飽和シクロアルキルを形成する、式 (I) の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 2】

$R^1 - X$ は、

【化 6】

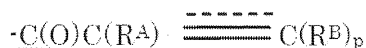


であり、前記ピペラジニル環は R^8 で任意に置換されてもよい、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 は、

【化 7】



であり、

【化 8】



は三重結合であり、 R^A は存在せず、 p は 1 であり、 R^B は C 1 - C 3 アルキルであるか、または

【化 9】



は二重結合であり、 R^A は水素または C 1 - C 3 アルキルであり、 p は 2 であり、それぞれの R^B は独立に、水素、C 1 - C 3 アルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはヘテロシクリルアルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 は、 -C(O)CH=CH_2 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

Y は O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^2 はヘテロシクリルアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

前記ヘテロシクリルアルキルのヘテロシクリルは、独立に、アゼチジニル、メチルアゼチジニル、ジフルオロアゼチジニル、テトラヒドロピラン、ピロリジニル、メチルピロリジニル、ジメチルピロリジニル、イソプロピルピロリジニル、シクロアルキルアルキルピロリジニル、ヒドロキシピロリジニル、フルオロピロリジニル、ジフルオロピロリジニル、メトキシエチルピロリジニル、(N-メチル)メトキシピロリジニル、ピペラジニル、ジメチルアミノピロリジニル、モルホリニル、メチルモルホリニル、1, 4-オキサゼパニル、ピペルジニル、メチルピペリジニル、アシルピペルジニル、シアノピペルジニル、シクロアルキルピペルジニル、ハロピペルジニル、ジハロピペルジニル、フルオロピペルジニル、ジフルオロピペルジニル、アルコキシピペルジニル、ピロリドニル、ピペリジノニル、チオモルホリニル-1, 1-ジオキシド、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル、またはアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^2 は、 $\text{-ZR}^5\text{R}^1$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^4 は、1 個または複数の R^7 で任意に置換されてもよいアリーールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記アリーールは、1 個または複数の R^7 で任意に置換されてもよいフェニルおよびナフチルからなる群から選択される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^4 は、ヘテロアリーールである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

前記ヘテロアリーールは、ピリジニル、インドリル、インダゾリル、キノリニル、イソキノリニルまたはベンゾ[d]チアゾリルである、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^4 は、1 個または複数の R^7 で任意に置換されてもよいアラルキルである、請求項 1

に記載の化合物。

【請求項 14】

L は結合である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

R⁸ は、-OR⁵、シアノまたはヘテロアリールで任意に置換されてもよいヘテロアルキル、C2-C4 アルキニルまたは C1-C3 アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

R⁸ は -OR⁵ で置換された C1-C3 アルキルである、請求項 15 に記載の化合物。

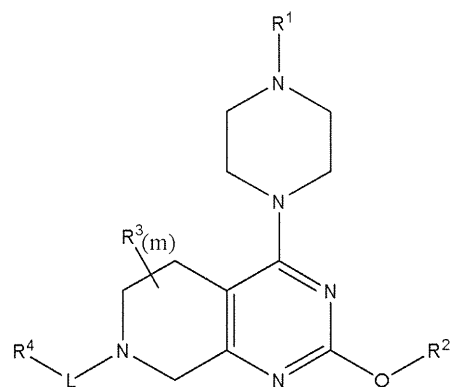
【請求項 17】

R⁸ はオキサゾリルメチルである、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 18】

式 I - B :

【化 10】



式 I - B

からなり、前記ピペリジニル環は R⁸ で任意に置換されてもよく、R¹、R³、R⁴、R⁹、L および m は、請求項 1 で定義された通りである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

R² はヘテロシクリルアルキルである、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

前記ヘテロシクリルアルキルのヘテロシクリル部分は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、1,4-オキサゼパニル、チオモルホリニル-1,1-ジオキシド、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル、またはアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルであり、それぞれは、1個または複数の R⁹ で任意に置換されてもよい、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

R⁸ は、-OR⁵、シアノまたはヘテロアリールで任意に置換されてもよいヘテロアルキル、C2-C4 アルキニルまたは C1-C3 アルキルである、請求項 18 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

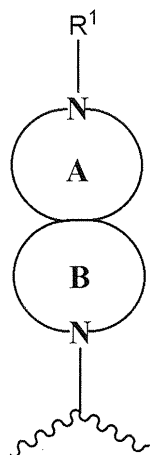
【請求項 22】

L は結合であり、R⁴ はそれぞれ、1個または複数の R⁶ または R⁷ で任意に置換されてもよいアリールまたはヘテロアリールである、請求項 18 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 23】

R¹ - X は、

【化 1 1】



であり、式中、A および B は、スピロ環系であり、A および B は同じまたは異なり、1 個または複数の R^8 で任意に置換されてもよい 4 ~ 6 員飽和環系を独立に表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

R^4 は、1 個または複数の R^7 で任意に置換されてもよいアリールである、請求項 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

前記アリールは、1 個または複数の R^7 で任意に置換されてもよいフェニルおよびナフチルからなる群から選択される、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

L は結合である、請求項 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

A および B により形成される前記スピロ環系は、下記からなる群から選択される、請求項 2 3 に記載の化合物

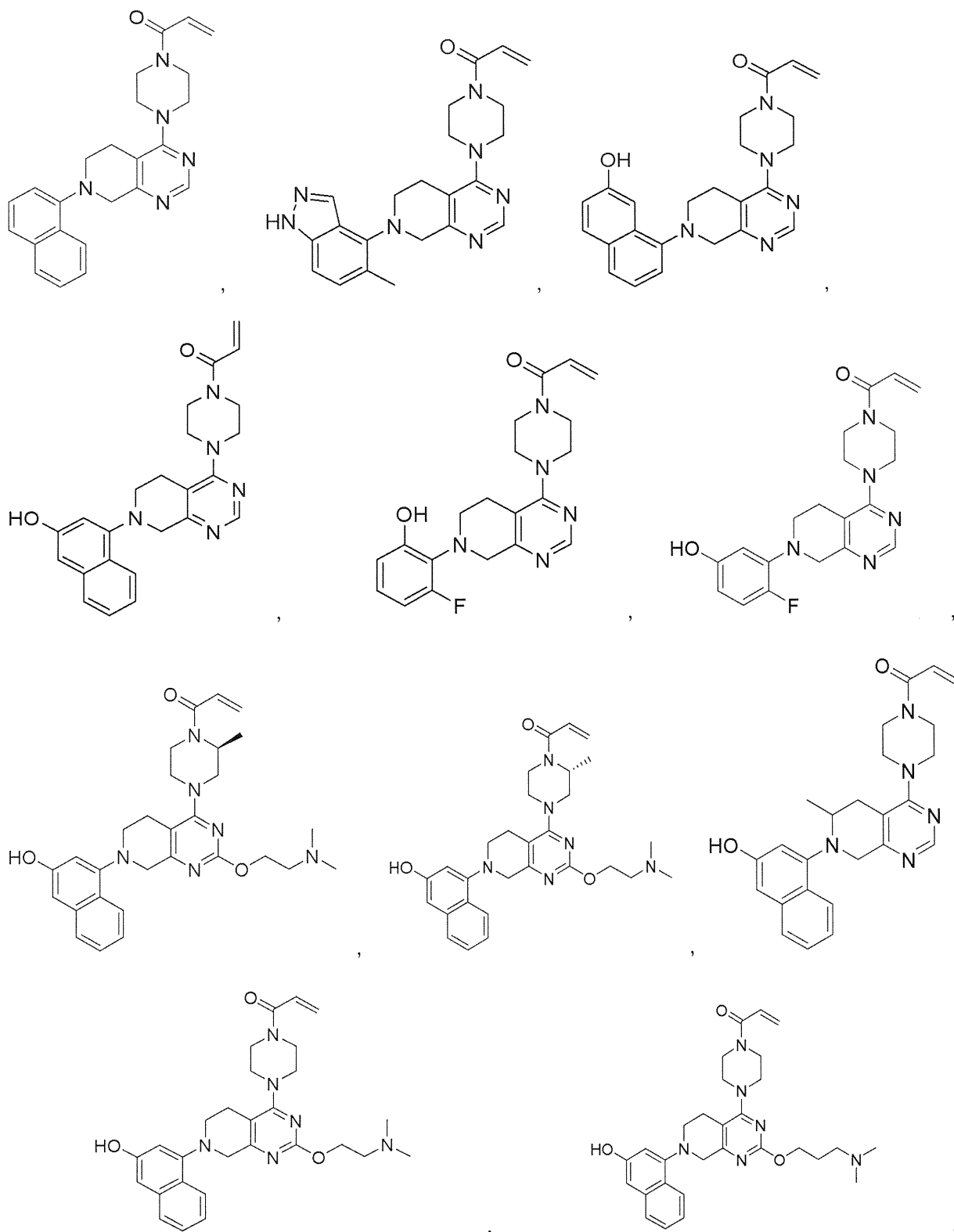
Chemical structures 1-6 are shown below the text. They represent various bicyclic and tricyclic amine derivatives, each featuring an R^1 substituent and a wavy line indicating a connection point.

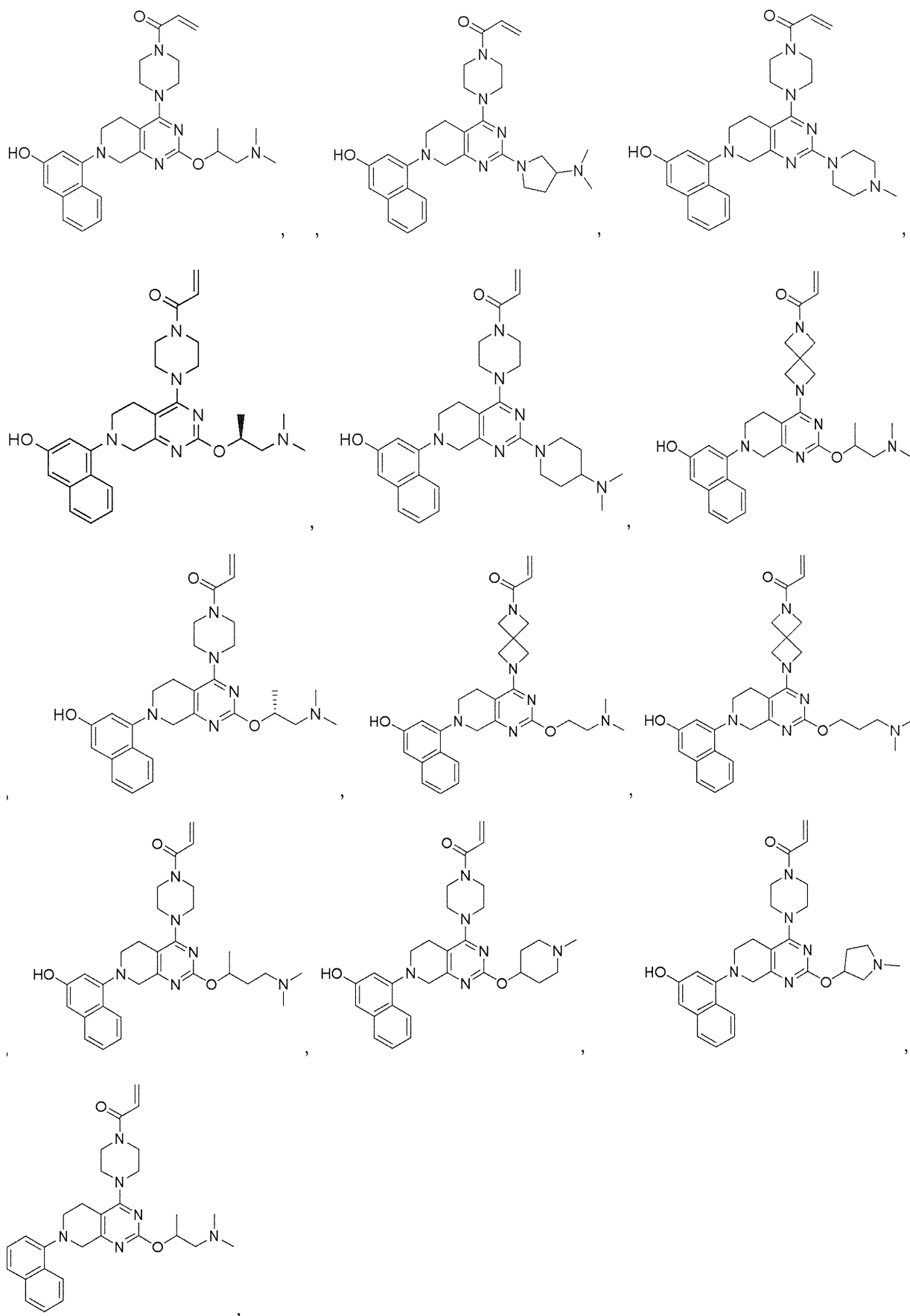
- Structure 1: A bicyclic system consisting of two fused four-membered rings (1,3-dioxetane derivative). The nitrogen atom is substituted with R^1 . A wavy line is attached to the nitrogen atom.
- Structure 2: A bicyclic system consisting of a four-membered ring fused to a five-membered ring. The nitrogen atom is substituted with R^1 . A wavy line is attached to the nitrogen atom.
- Structure 3: A bicyclic system consisting of a four-membered ring fused to a five-membered ring. The nitrogen atom is substituted with R^1 . A wavy line is attached to the nitrogen atom.
- Structure 4: A bicyclic system consisting of a four-membered ring fused to a five-membered ring. The nitrogen atom is substituted with R^1 . A wavy line is attached to the nitrogen atom.
- Structure 5: A bicyclic system consisting of a four-membered ring fused to a six-membered ring. The nitrogen atom is substituted with R^1 . A wavy line is attached to the nitrogen atom.
- Structure 6: A bicyclic system consisting of a four-membered ring fused to a six-membered ring. The nitrogen atom is substituted with R^1 . A wavy line is attached to the nitrogen atom.

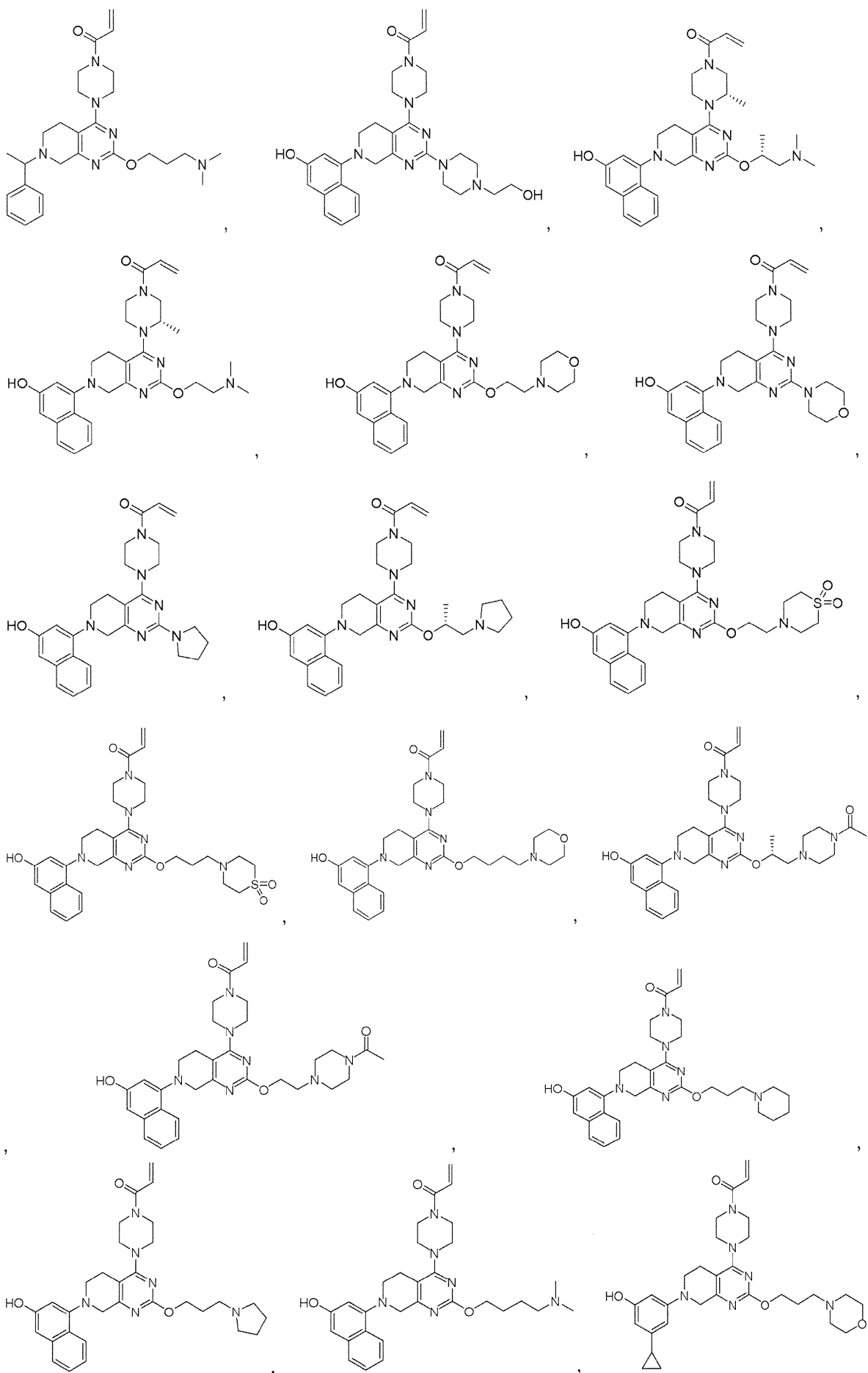
R⁴ は、フェニルまたはナフチルであり、それぞれのフェニルおよびナフチルは、1 個または複数の R⁹ で任意に置換されてもよい、請求項 1 に記載の化合物。

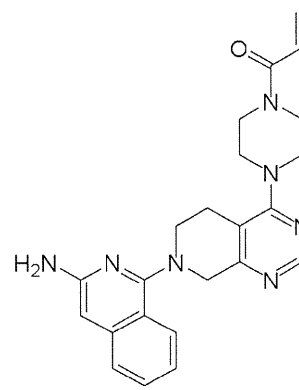
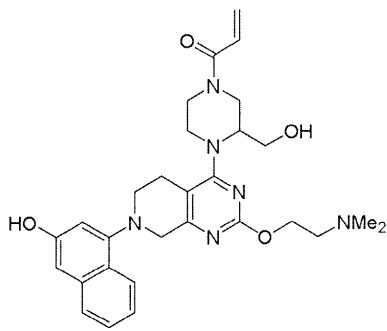
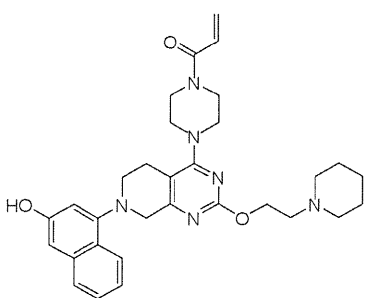
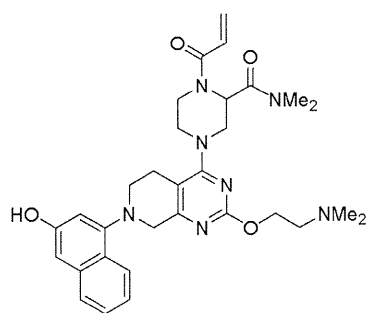
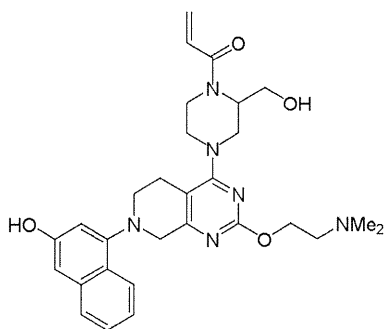
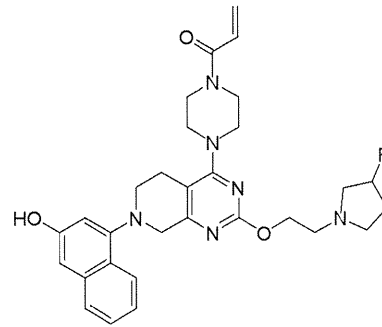
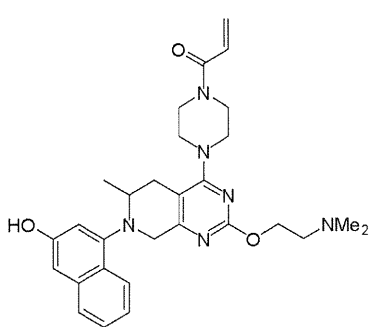
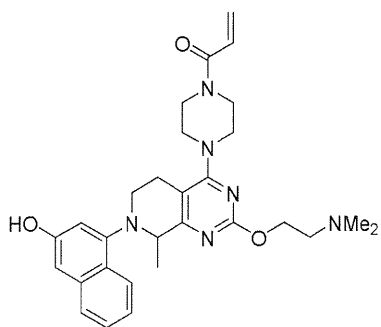
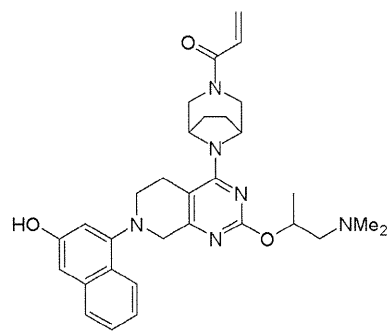
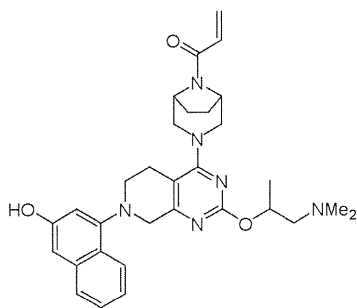
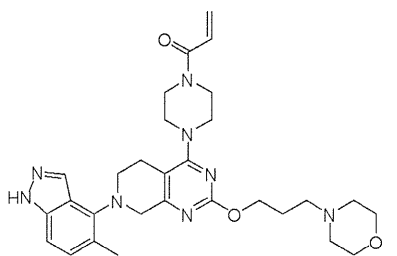
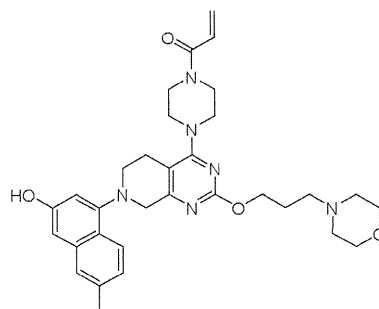
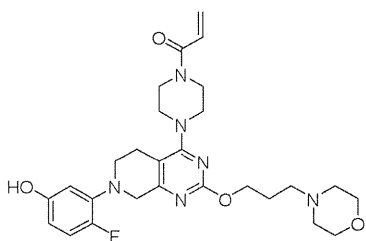
下記からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物

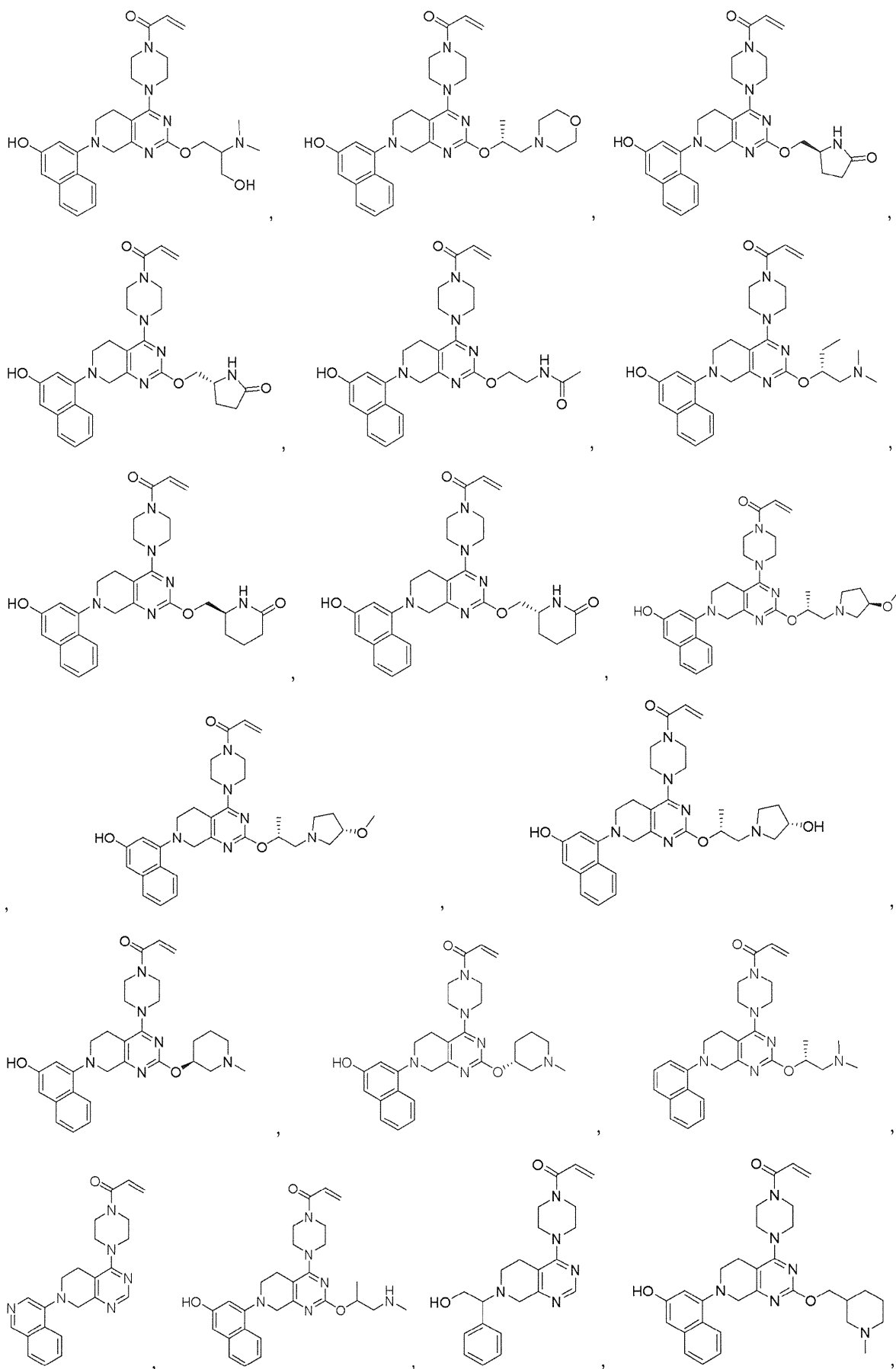
【化 1 3】

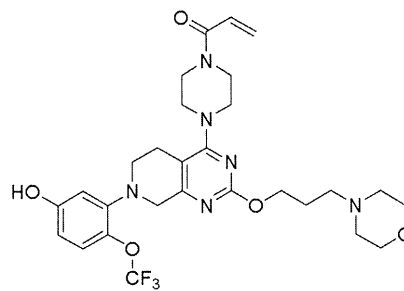
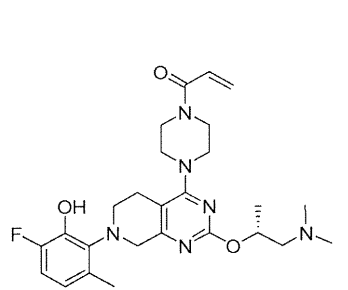
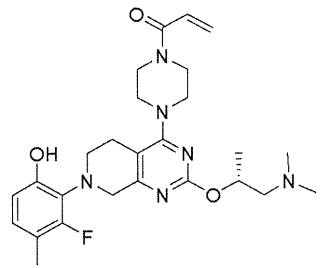
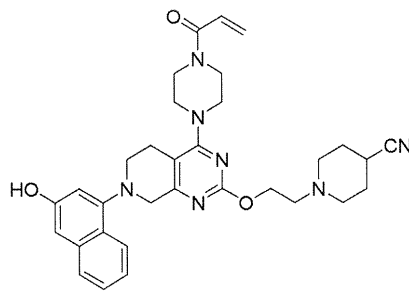
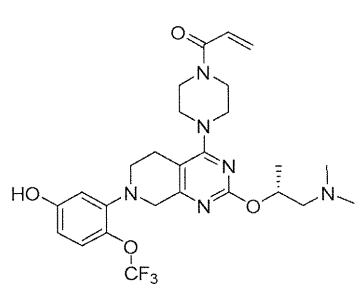
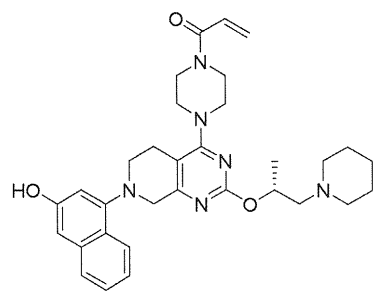


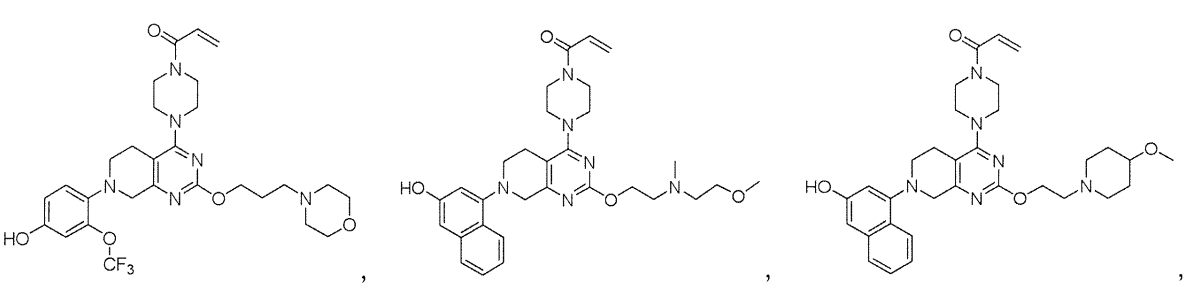
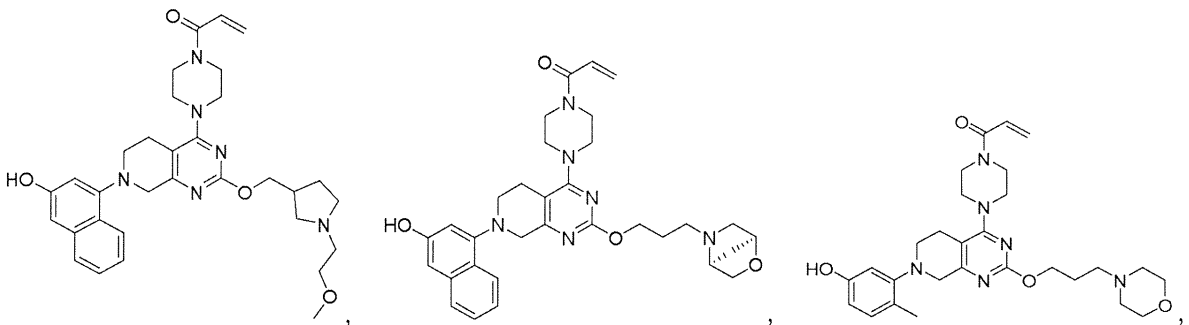
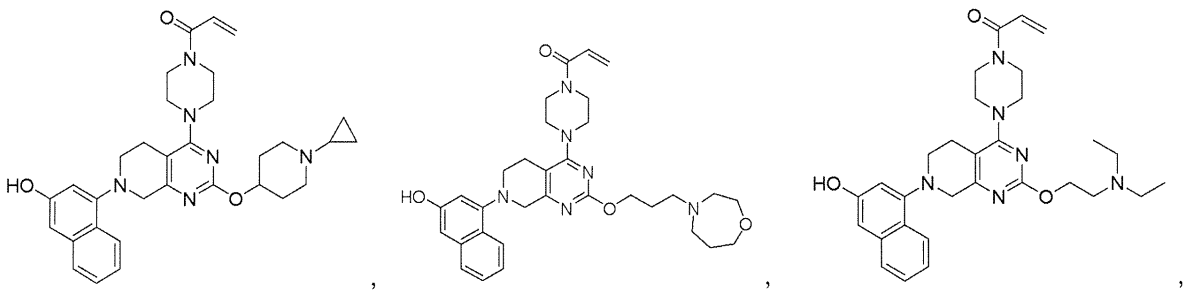
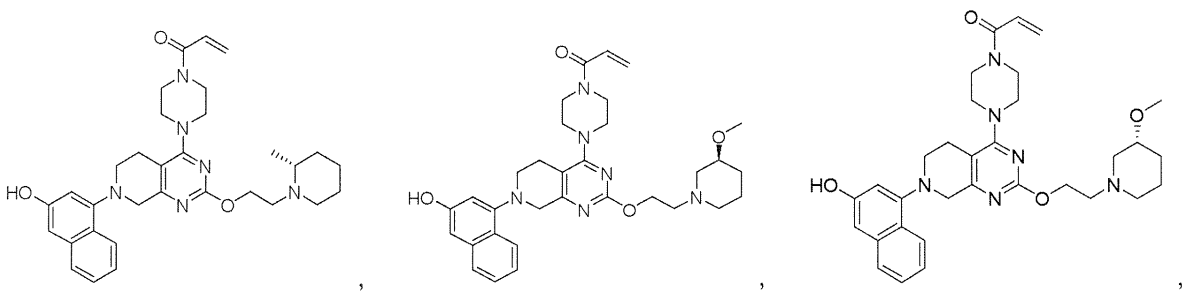
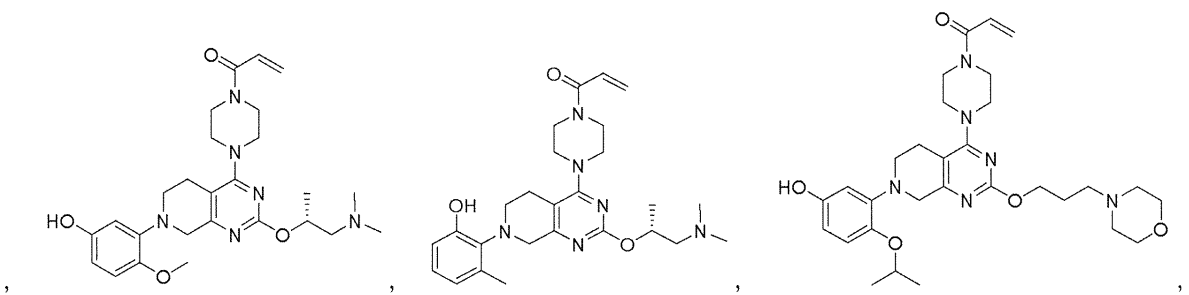
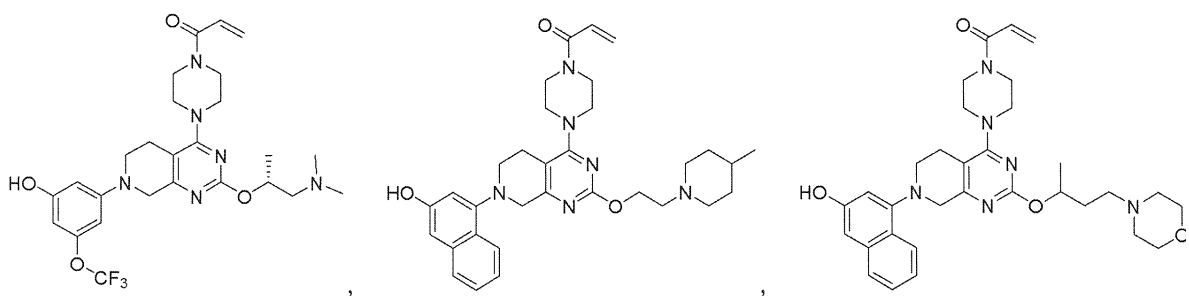


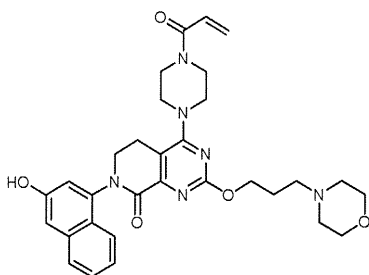
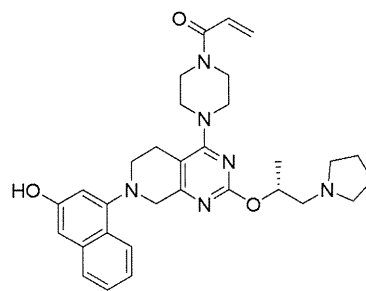
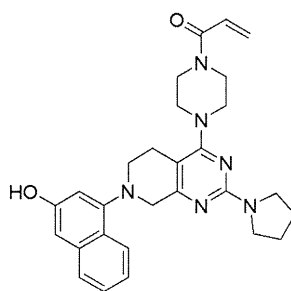
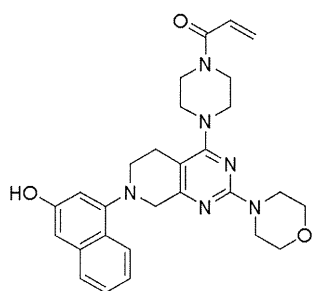
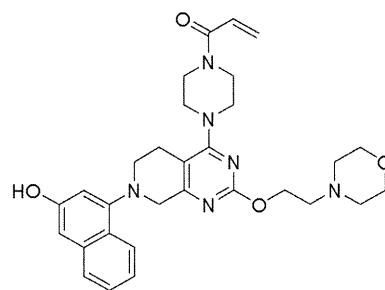
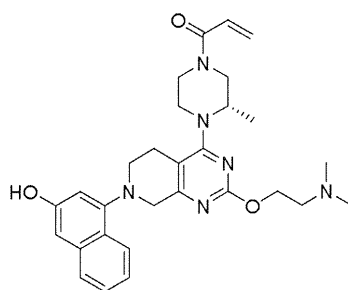
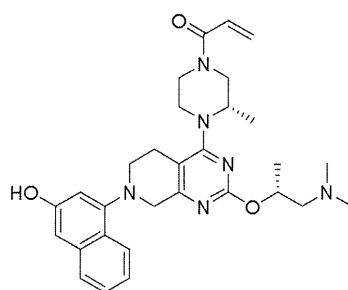
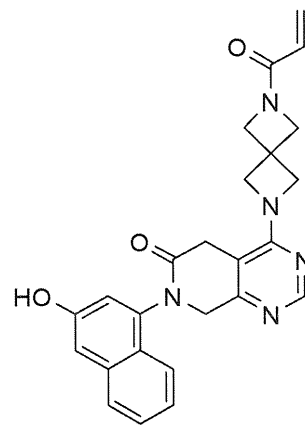
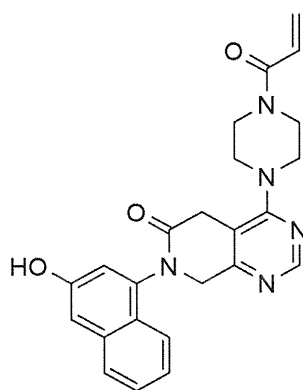
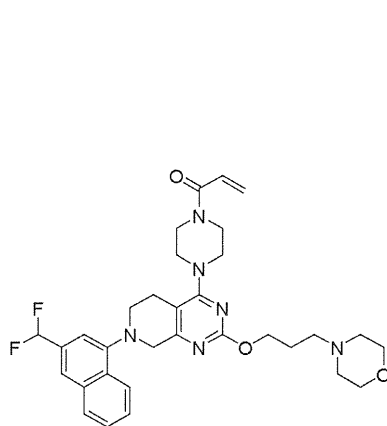
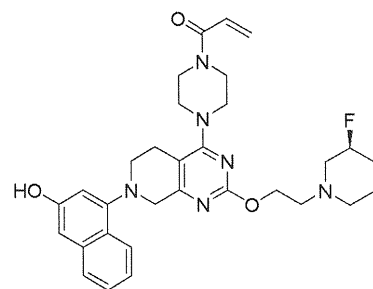
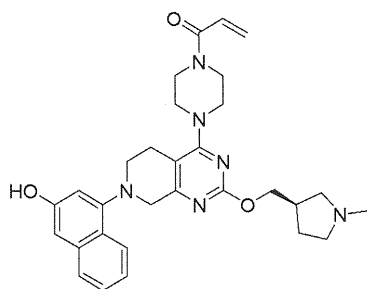
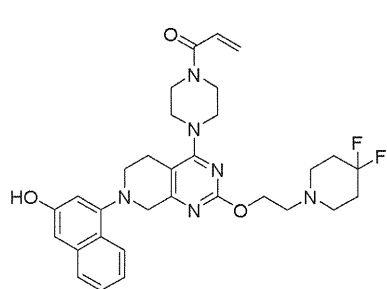


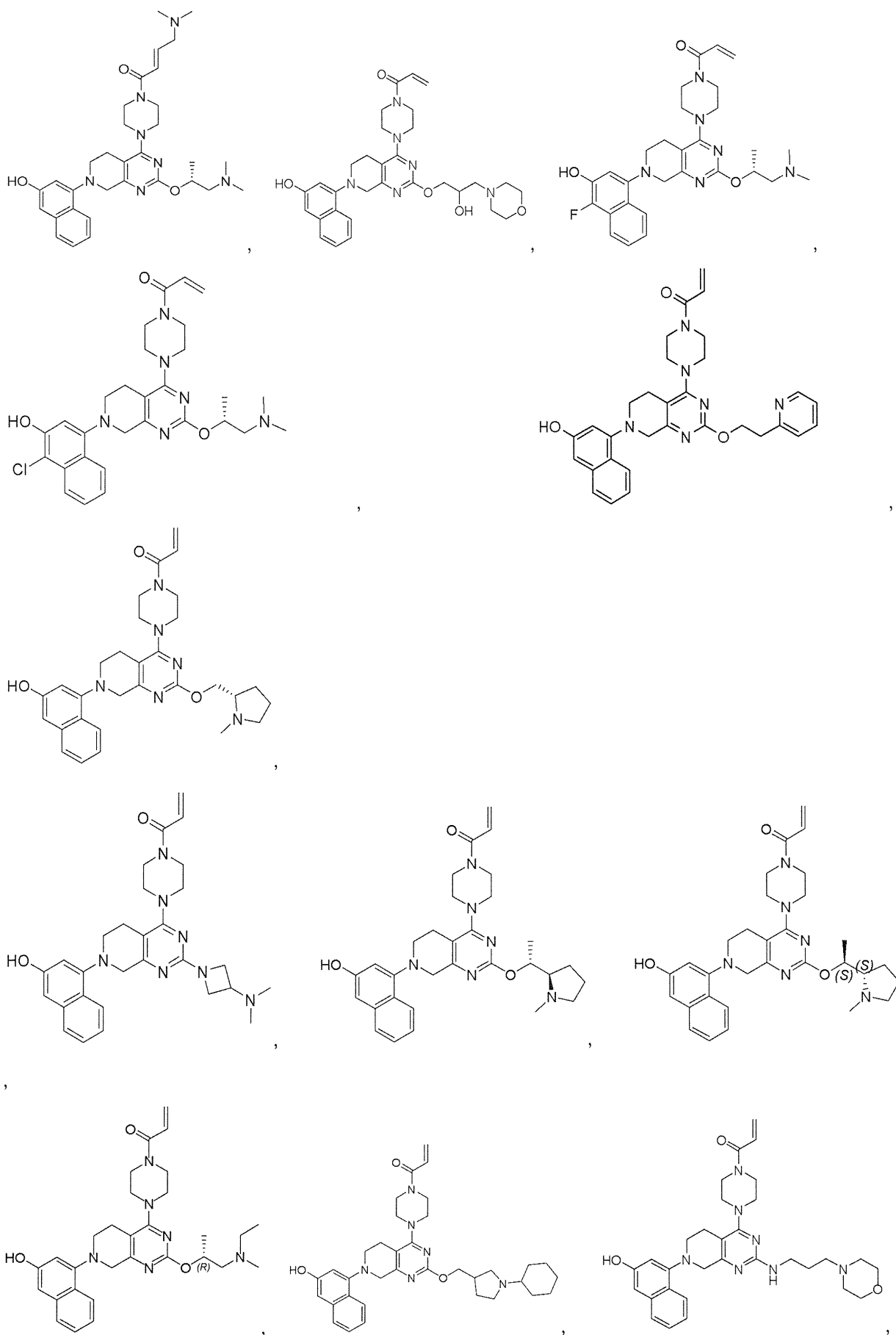


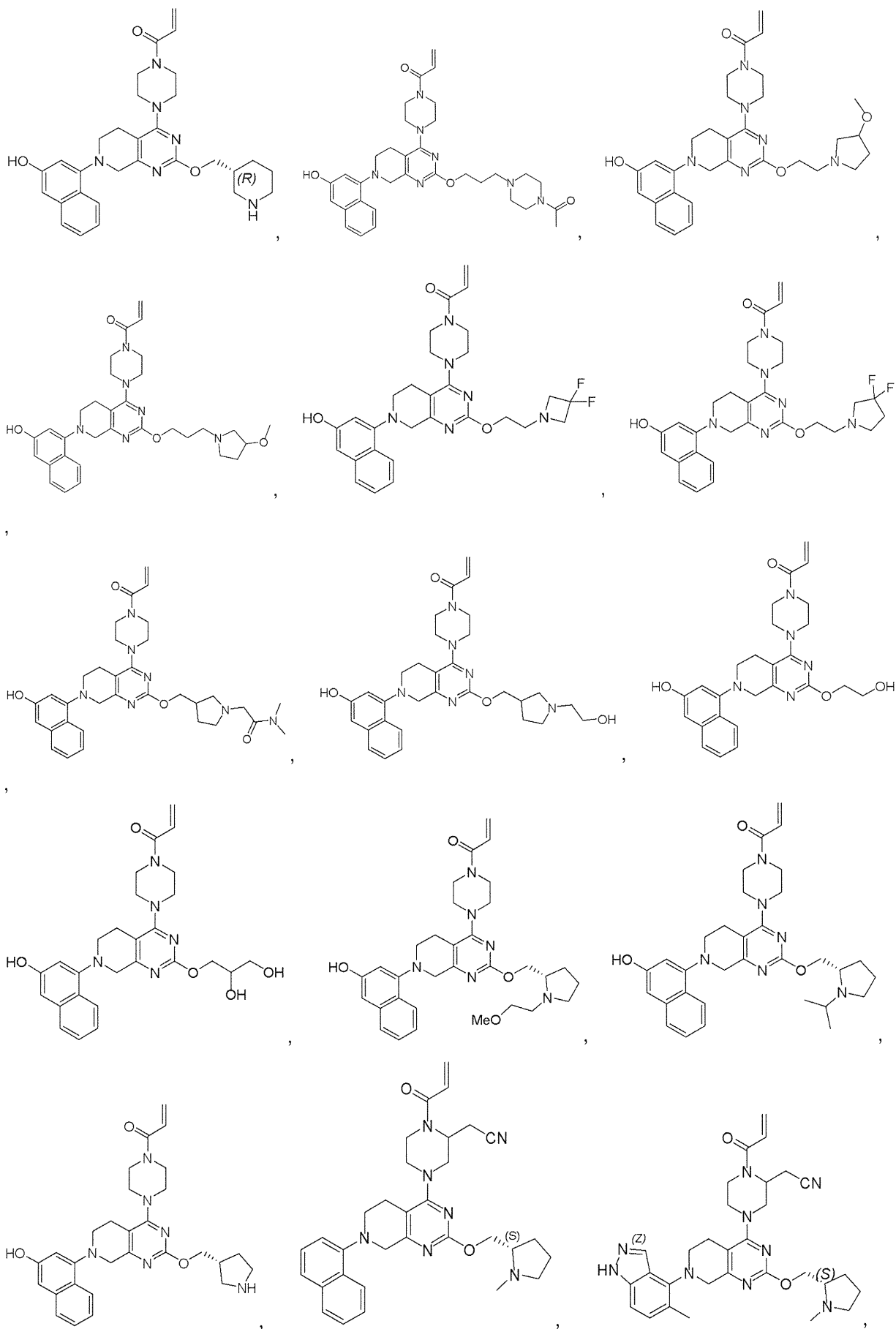


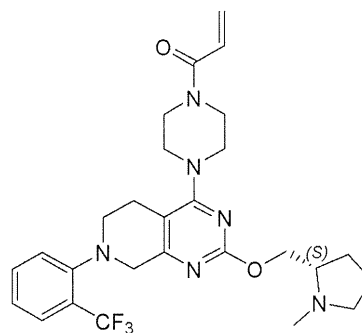
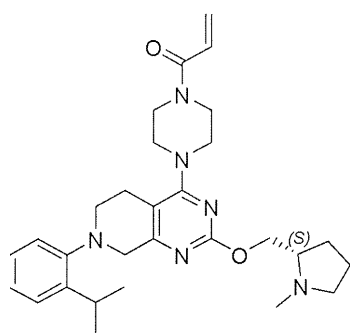
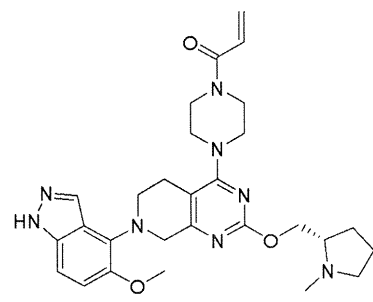
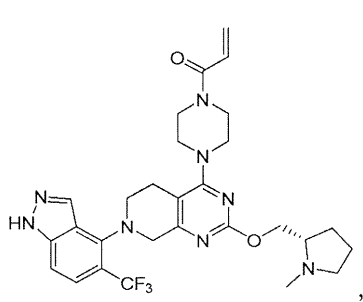
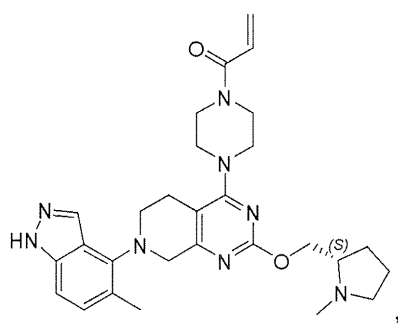
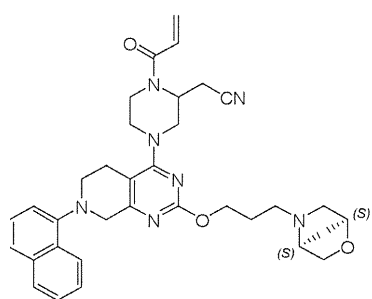
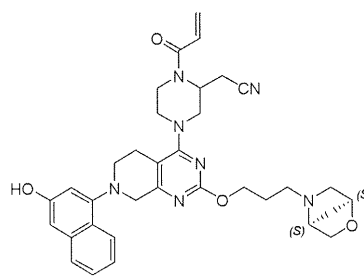
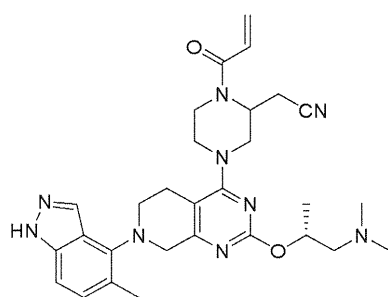
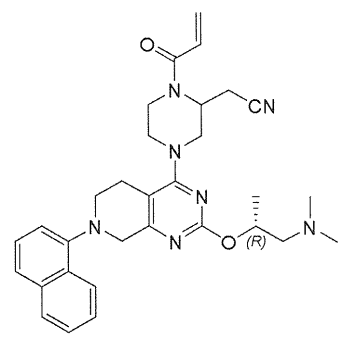
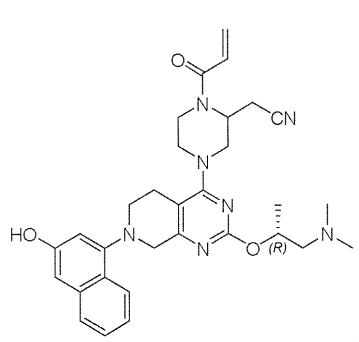
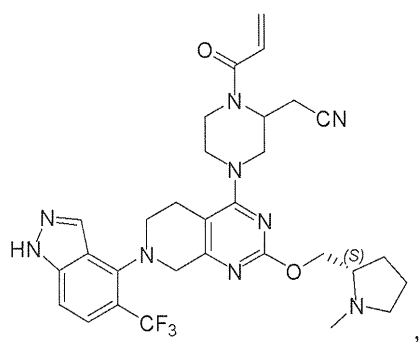


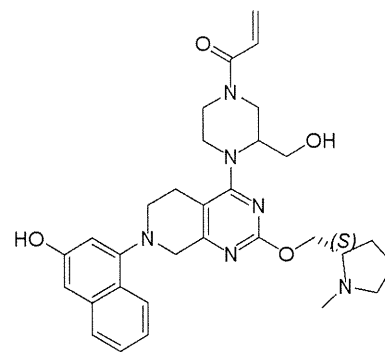
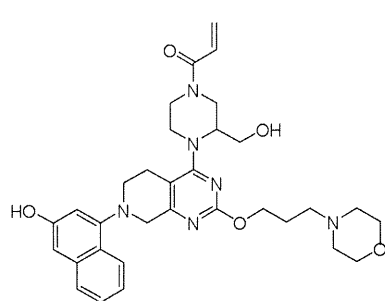
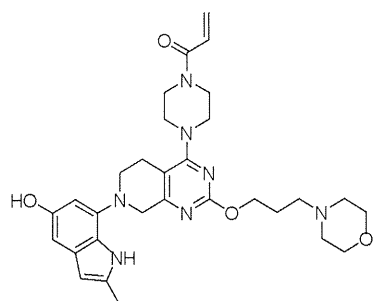
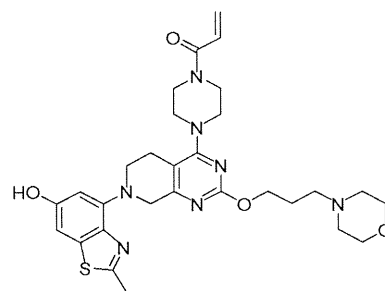
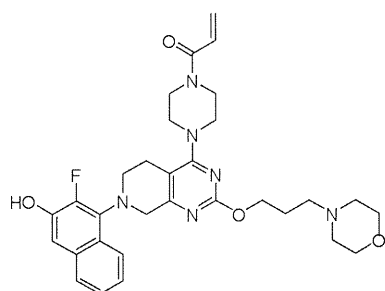
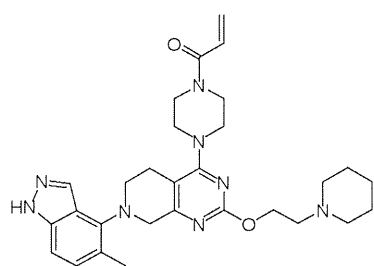
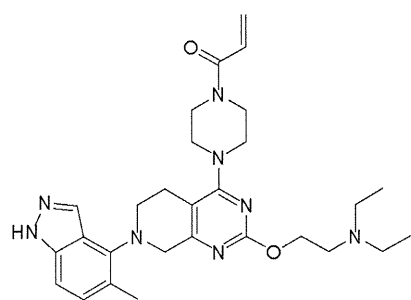
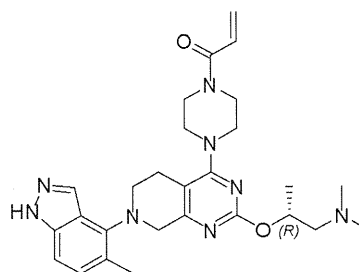
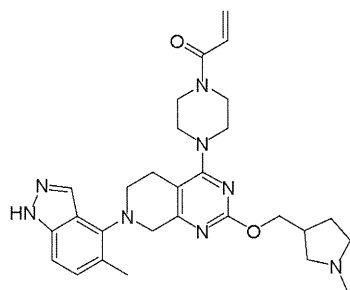
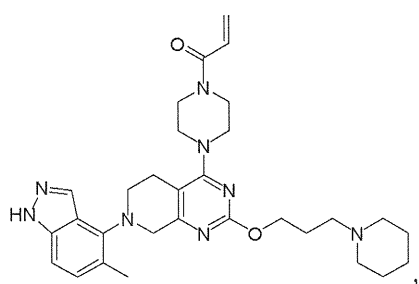


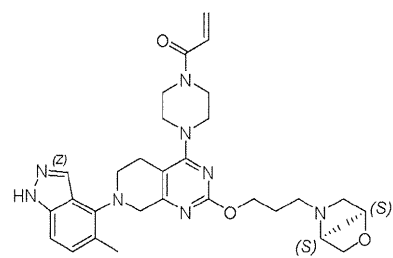
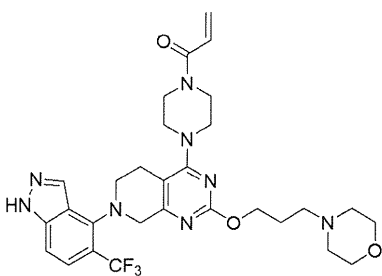
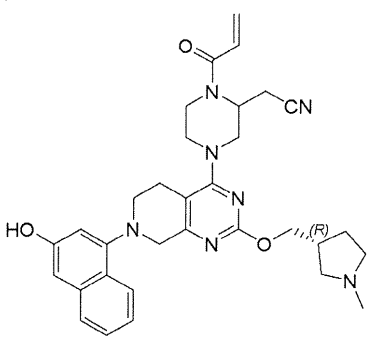
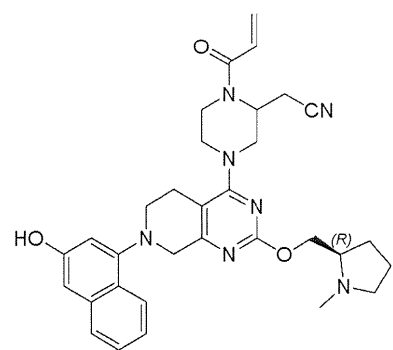
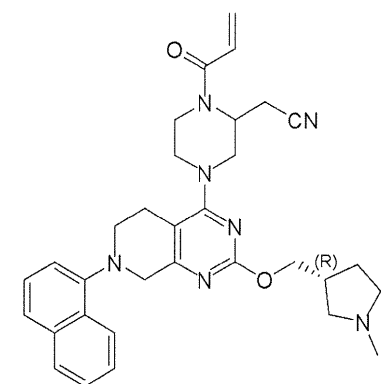
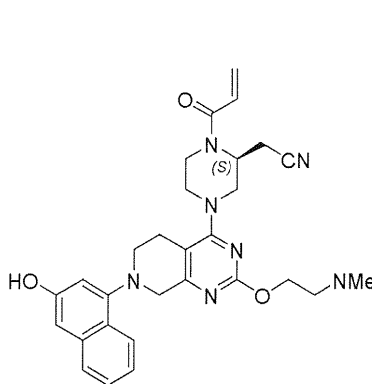
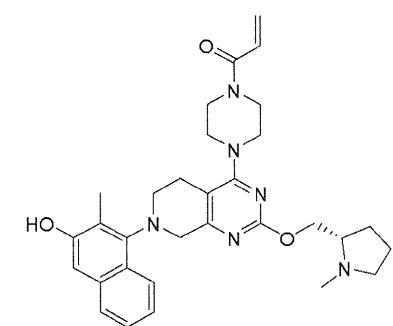
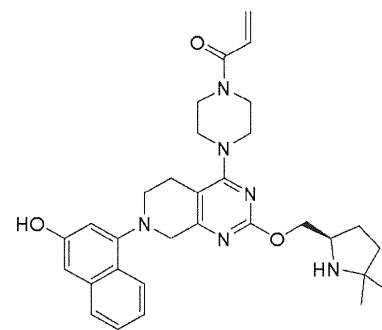
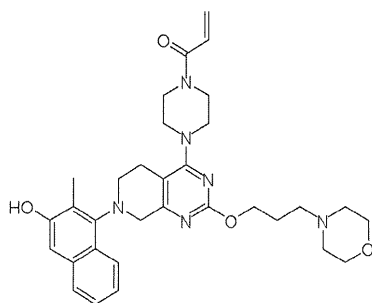
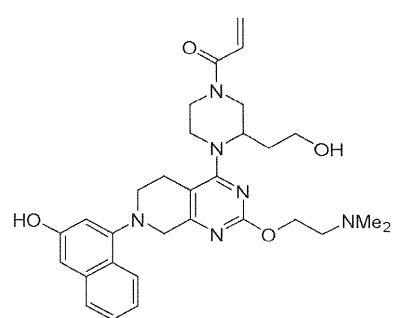
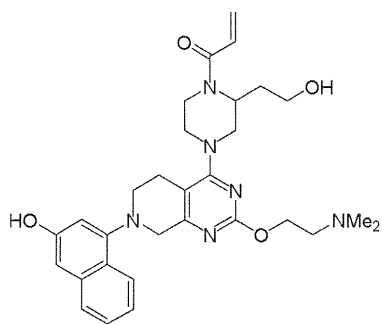
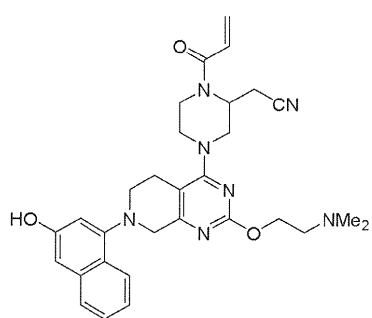


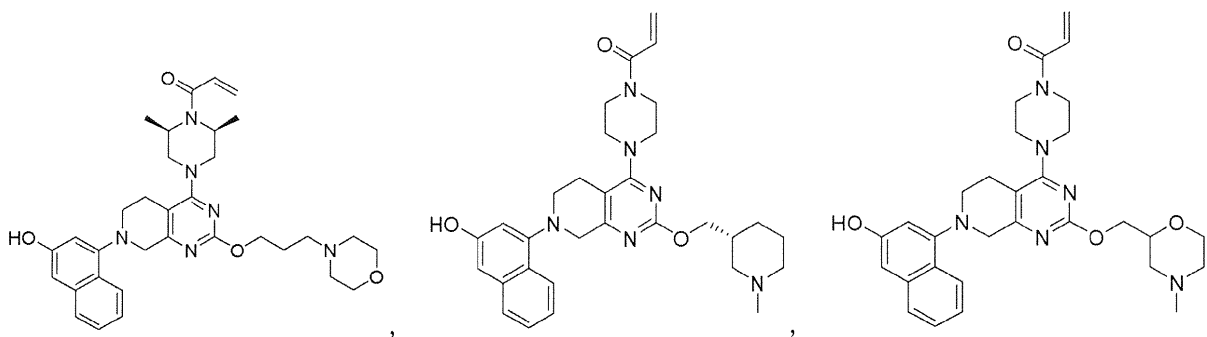
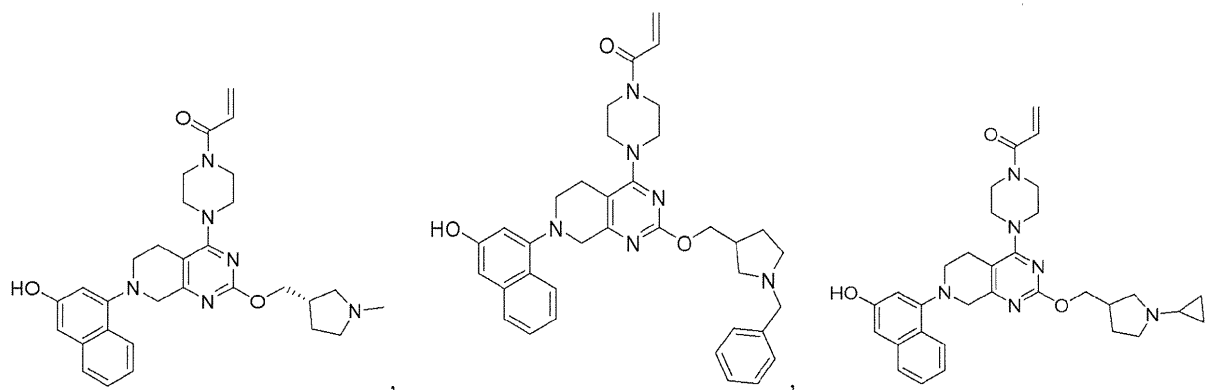
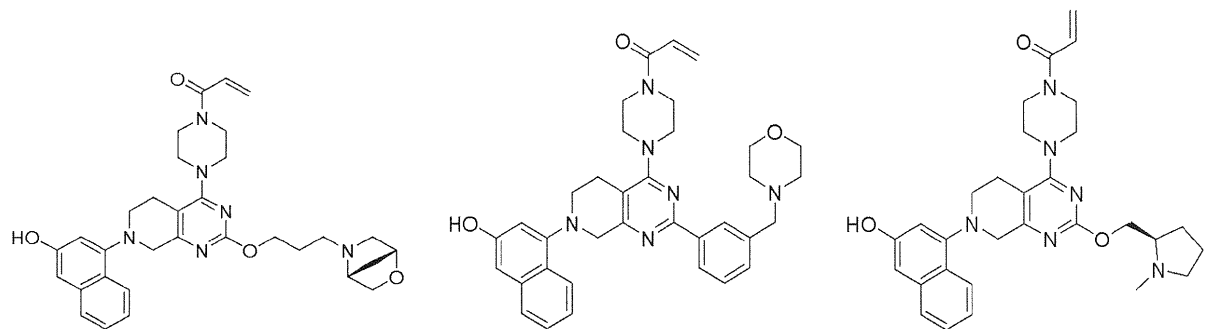
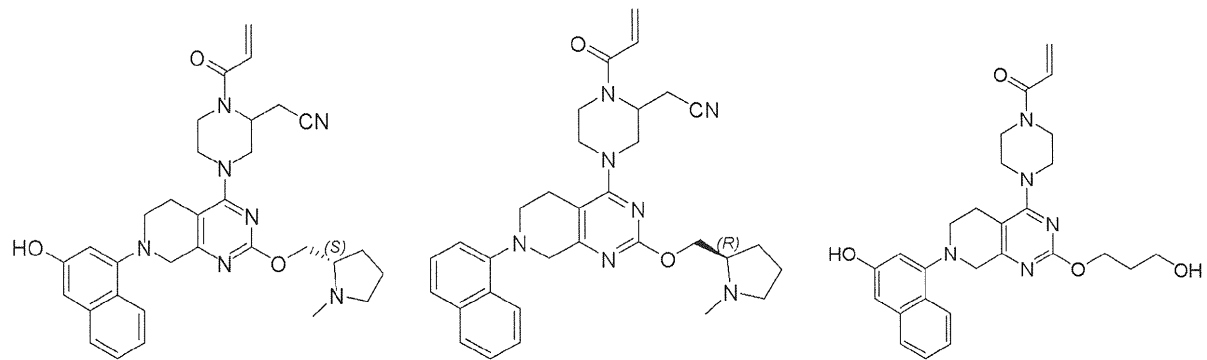


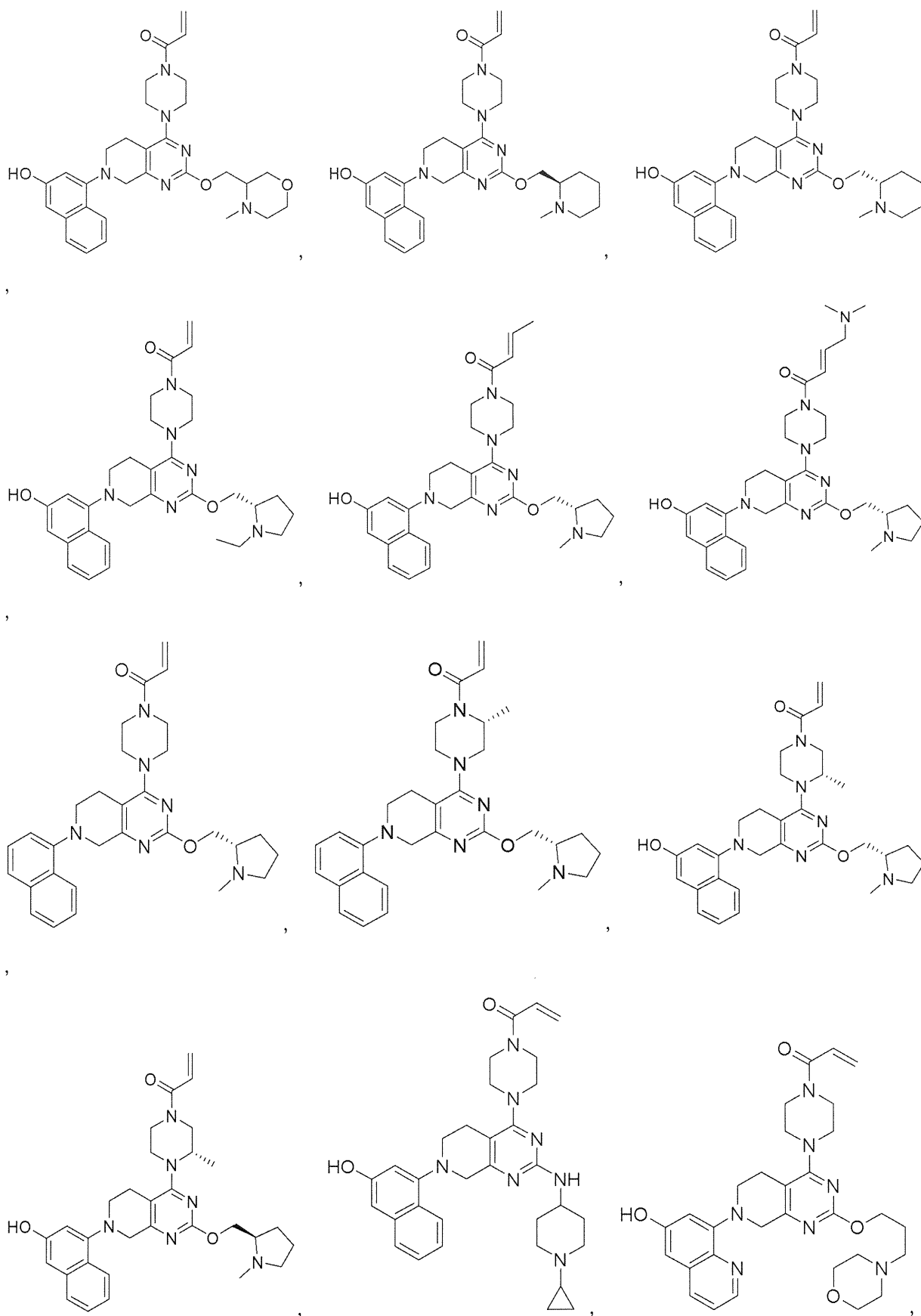


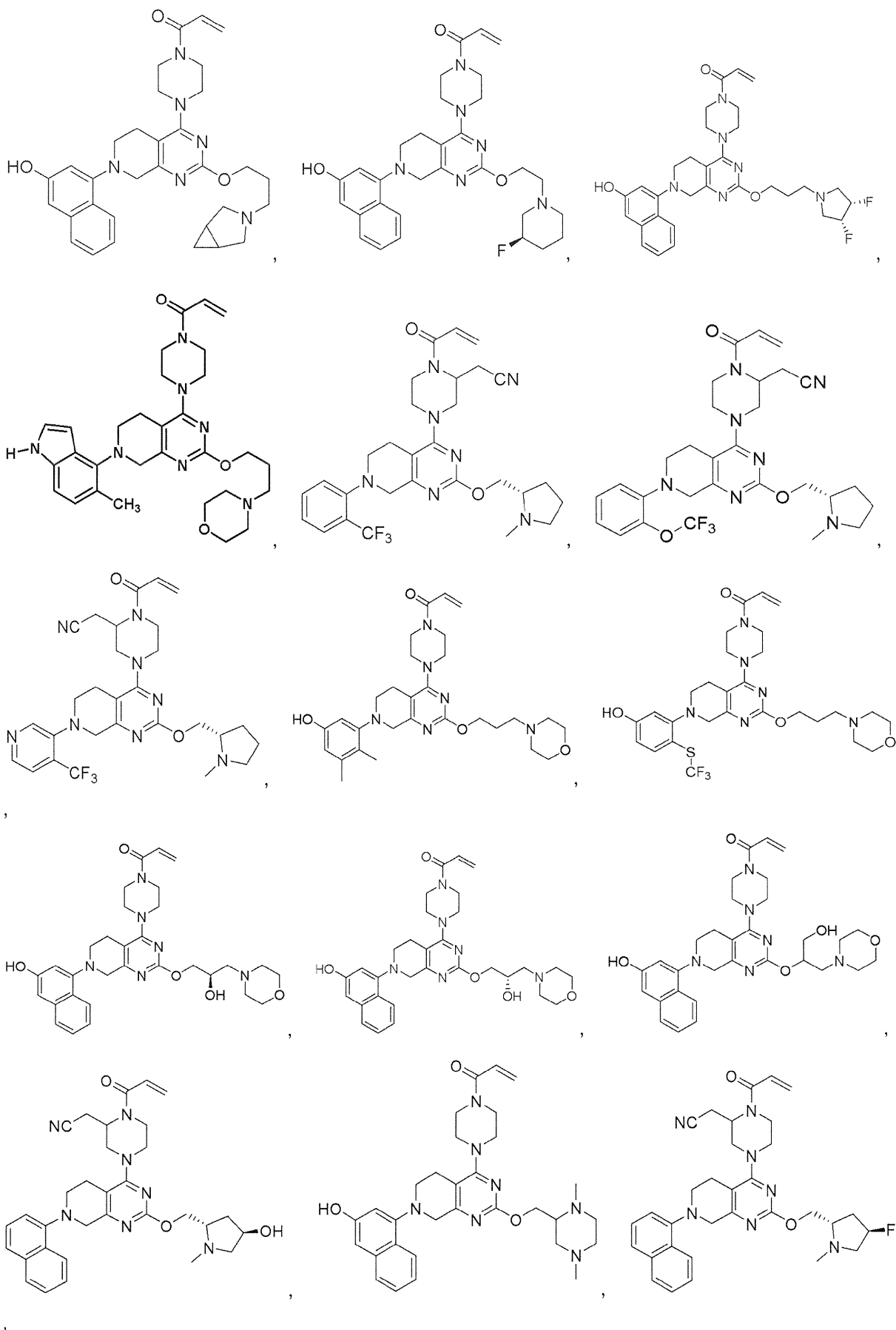


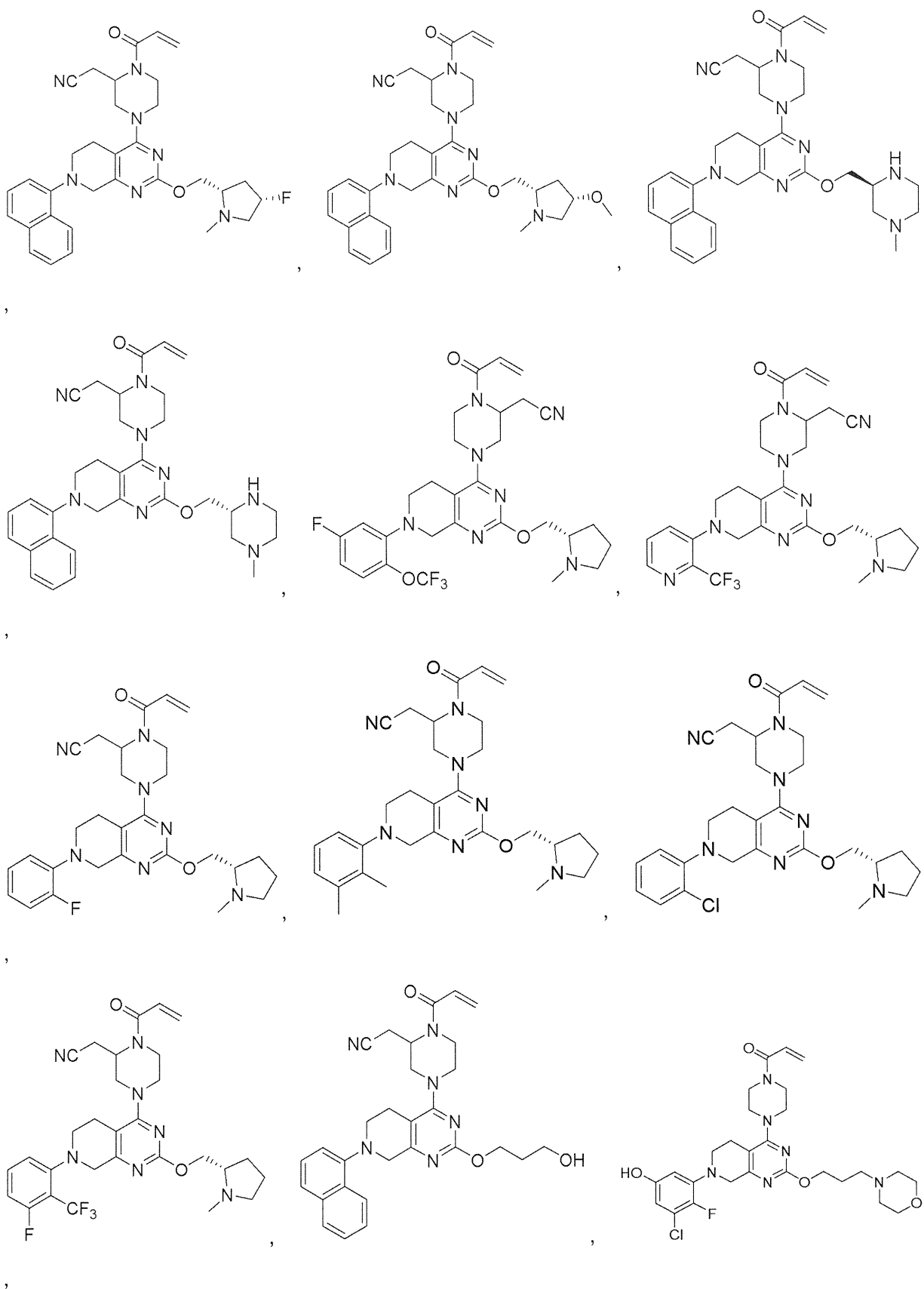


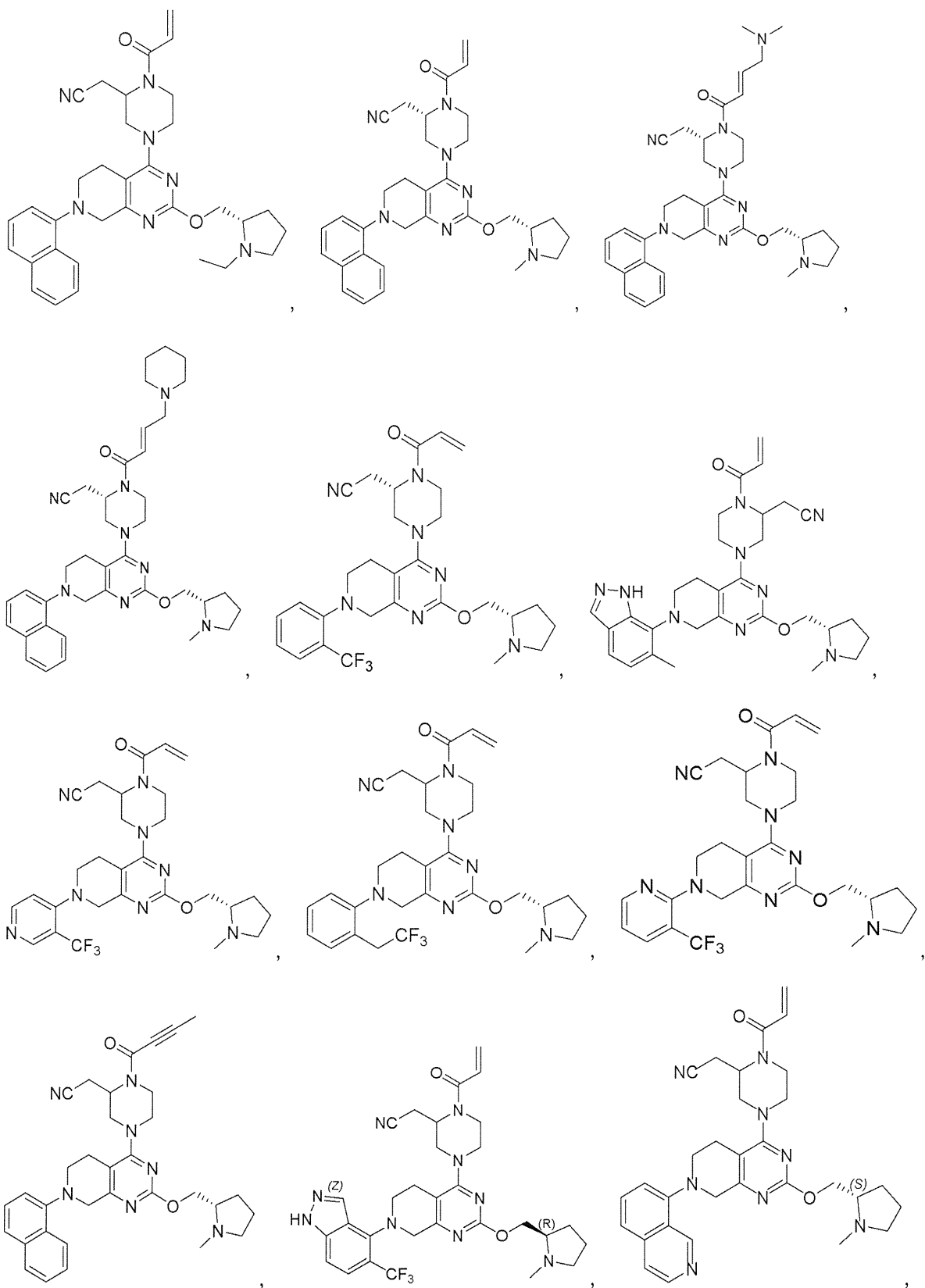


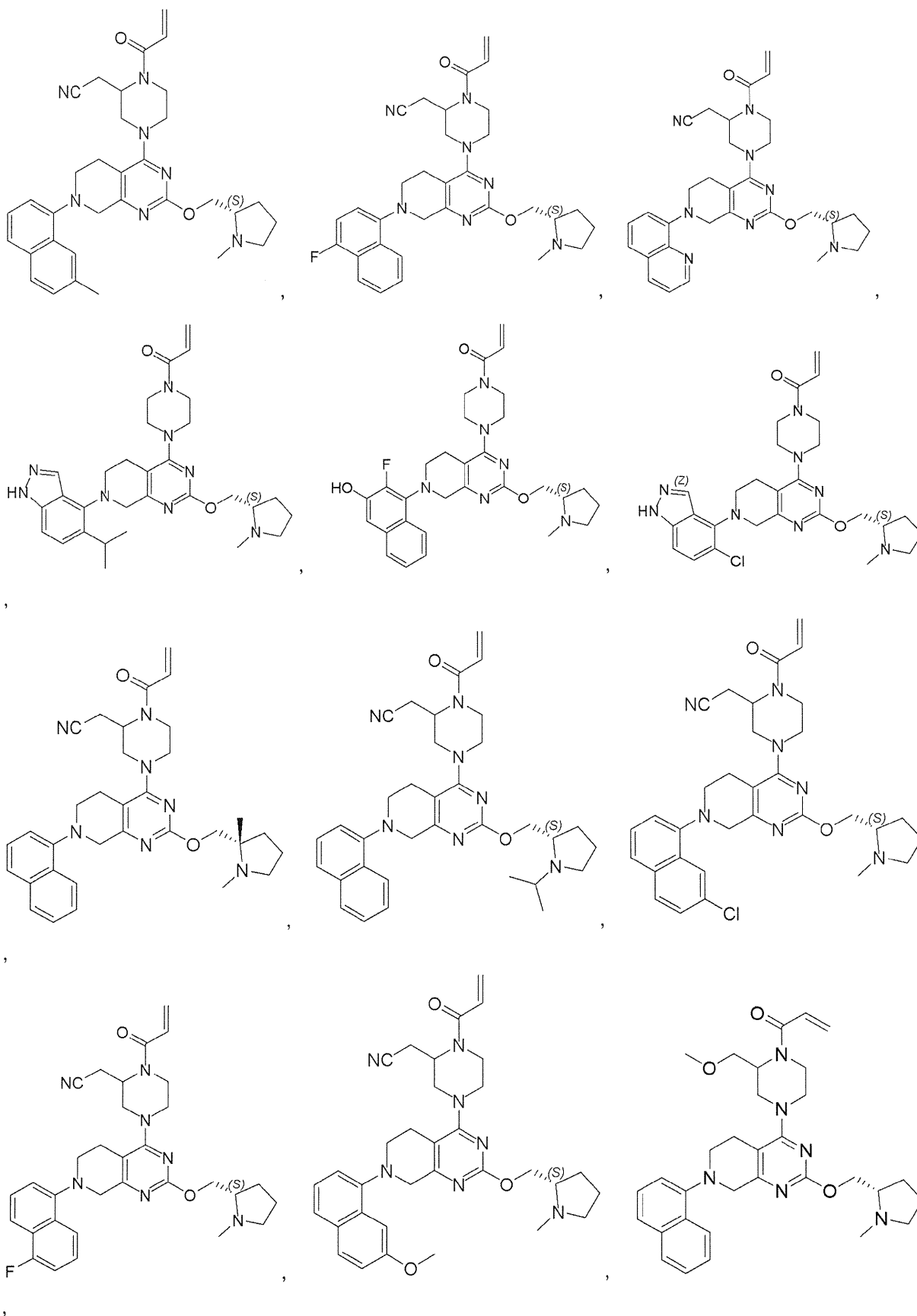


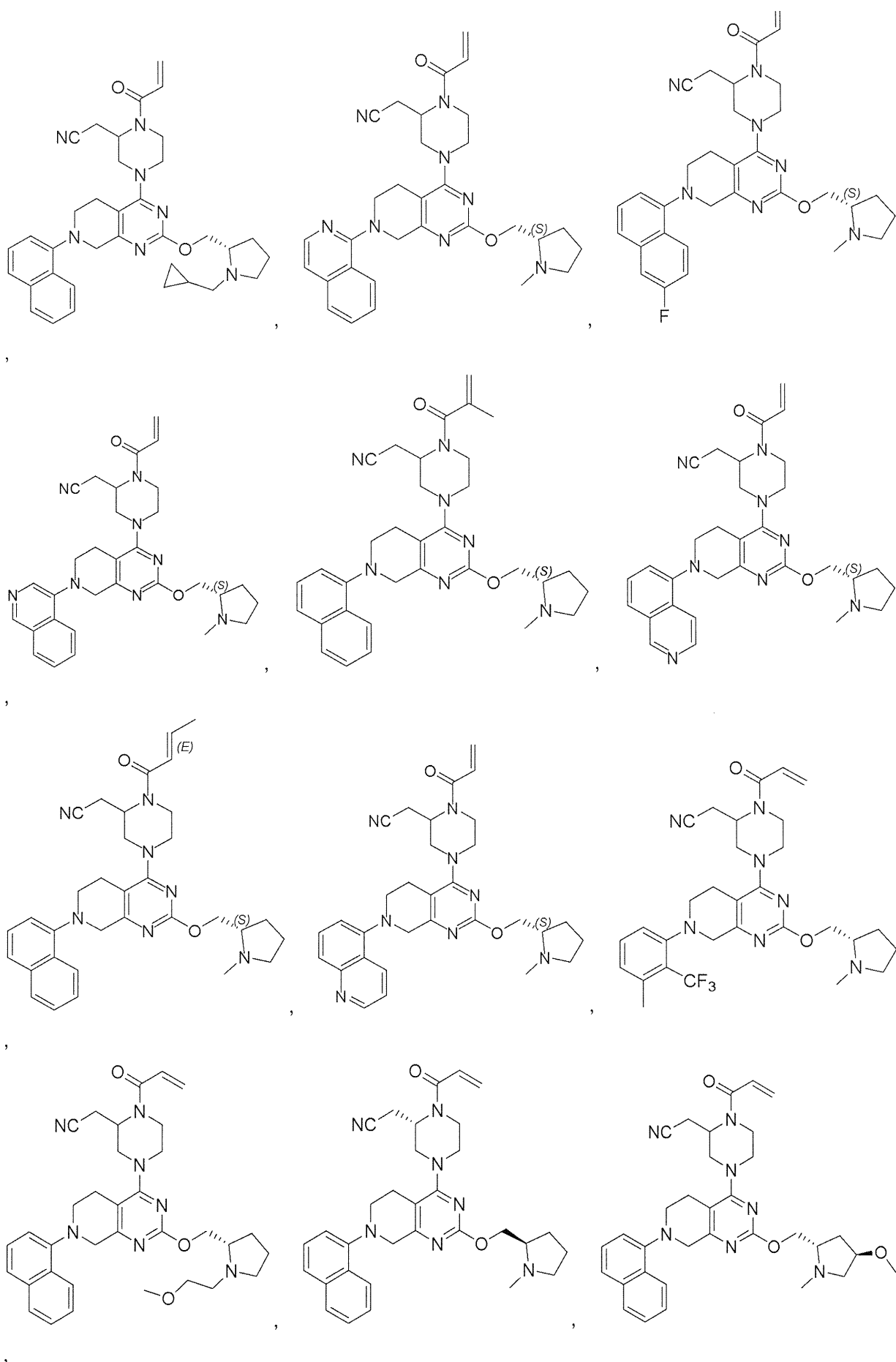


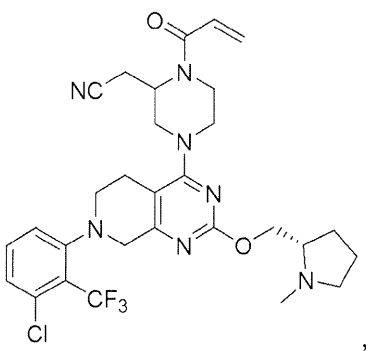
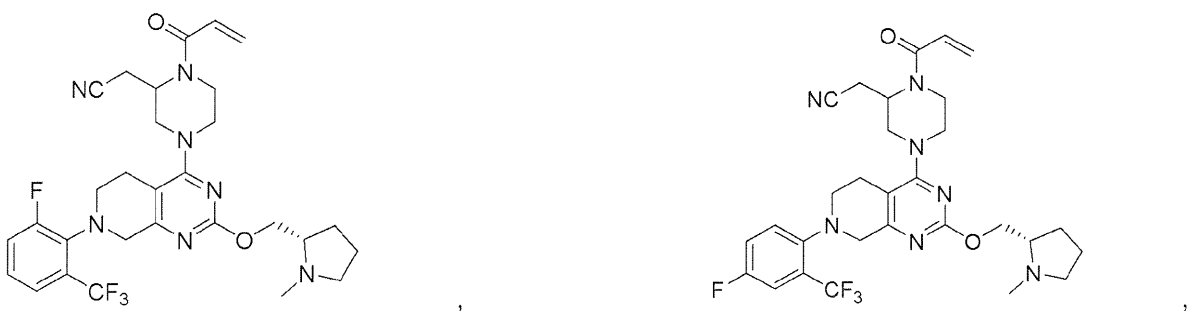
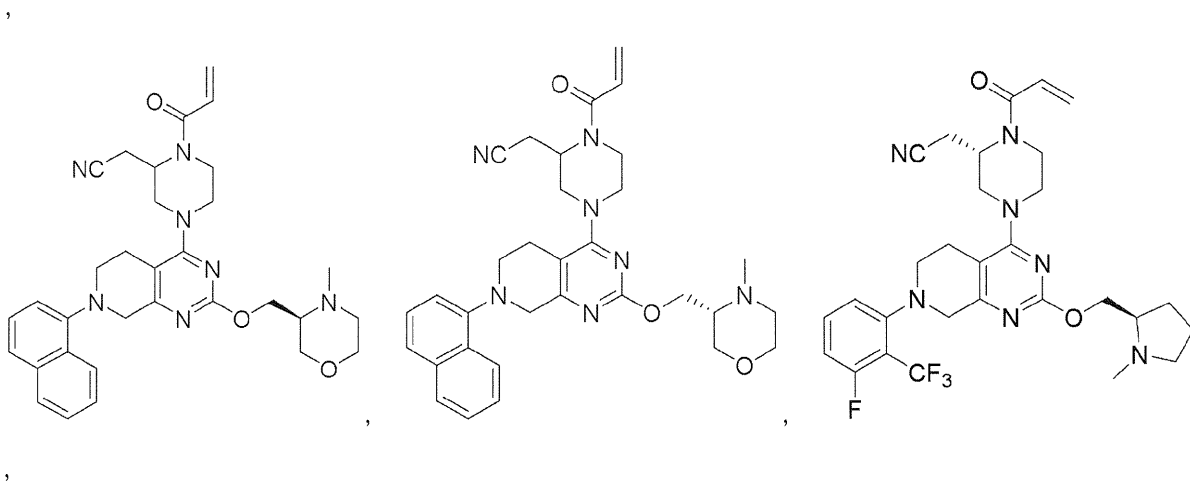


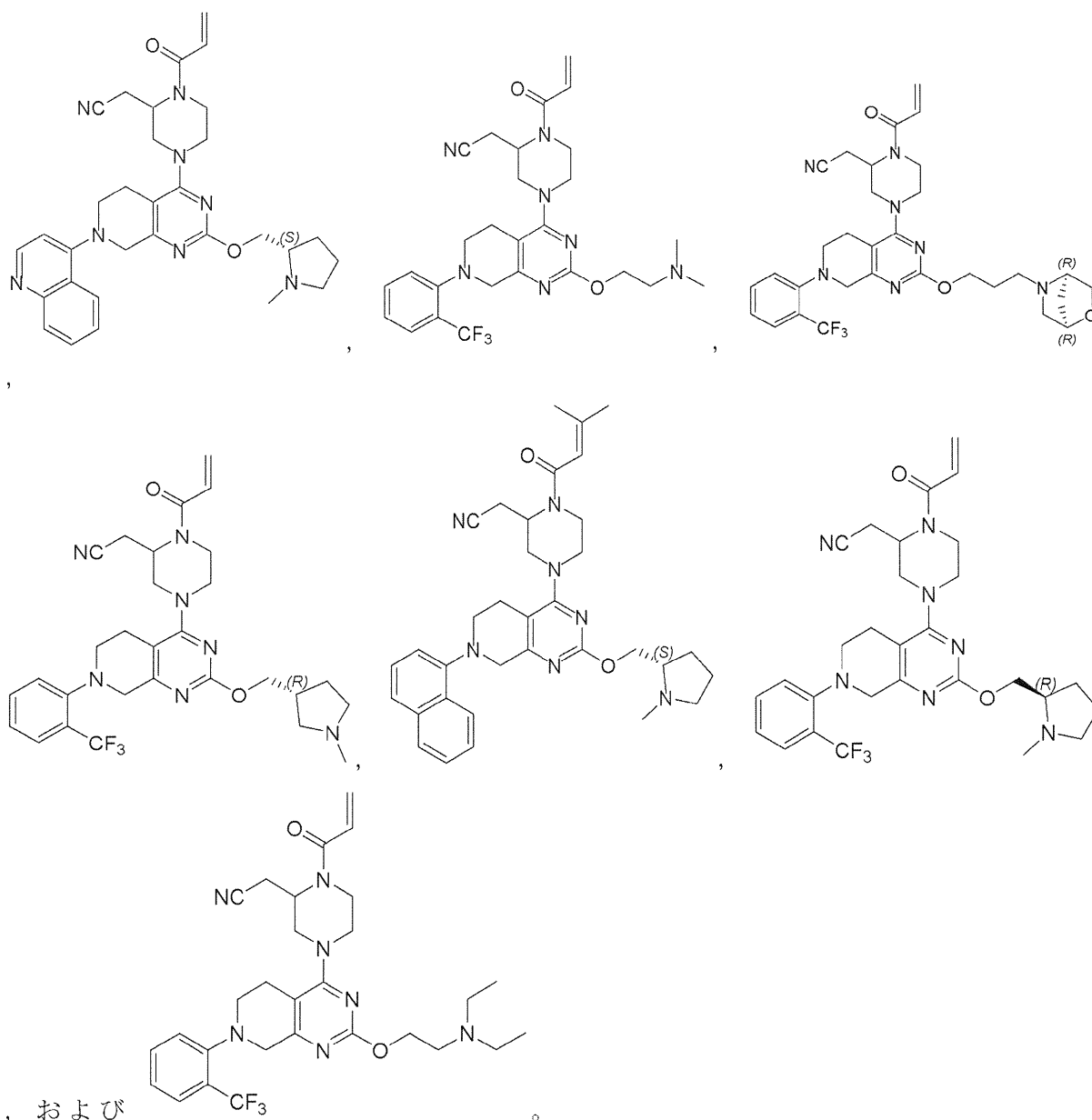












【請求項 30】

治療有効量の、請求項 1 に記載の化合物、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 31】

細胞の K R a s G 1 2 C 活性を阻害する方法において使用される、有効量の、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩を含む医薬組成物であって、前記方法が、K R a s G 1 2 C 活性の阻害が望ましい前記細胞を、有効量の、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩と接触させることを含む、医薬組成物。

【請求項 32】

癌を処置する方法において使用される、治療有効量の、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩を含む医薬組成物であって、前記方法が、治療有効量の、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容可能なその塩を、単独で、または薬学的に許容可能なキャリア、賦形剤または希釈剤と組み合わせて、癌の患者に投与することを含む、医薬組成物。

【請求項 33】

前記癌が下記からなる群から選択される、請求項 32 に記載の医薬組成物。心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫お

よび奇形腫；肺：気管支原性癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫様過誤腫、中皮腫；消化管：食道（扁平上皮細胞癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（導管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋肉腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、腺管腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋肉腫）；尿生殖路：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽細胞腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平上皮細胞癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）；肝臓：ヘパトーマ（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；胆道系：胆嚢癌、乳頭癌、胆管癌；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨大細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫および巨細胞腫；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形膠芽腫、乏突起細胞腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄（神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌腫）、顆粒膜卵胞膜細胞腫、セルトリ-ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰（扁平上皮細胞癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮細胞癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（癌腫）；血液学的：血液（骨髄性白血病（急性および慢性）、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、カボジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；および副腎：神経芽腫。

【請求項 3 4】

前記癌は、K R a s G 1 2 C 関連癌である、請求項 3 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

前記癌は非小細胞肺癌である、請求項 3 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

癌の処置を必要としている患者において癌を処置する方法において使用される、治療有効量の、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩を含む医薬組成物であって、前記方法が、（a）前記癌は K R a s G 1 2 C 変異に関連する（例えば、K R a s G 1 2 C 関連癌である）ことを判定すること；および（b）前記患者に治療有効量の、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩を投与することを含む、医薬組成物。