

【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 07 D 471/04 (2006.01)

A 61 K 31/519 (2006.01)

C 07 D 519/00 (2006.01)

A 61 K 31/5377 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 471/04 1 1 7 Z

A 61 K 31/519

C 07 D 519/00 3 1 1

C 07 D 519/00 C S P

A 61 K 31/5377

A 61 P 35/00

A 61 P 35/02

A 61 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

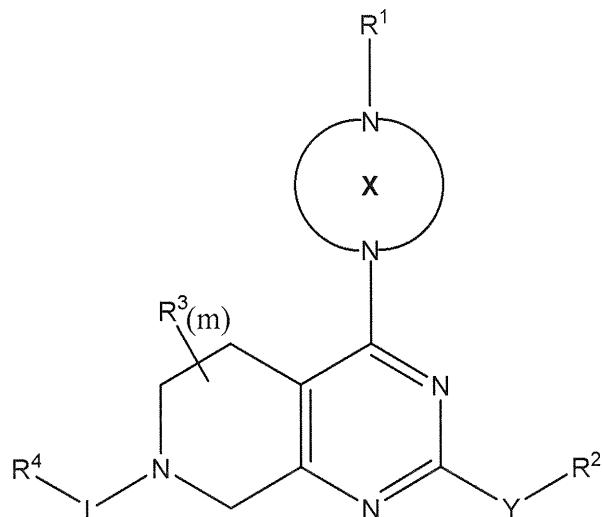
【補正の内容】

【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、

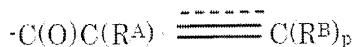
式中、

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 R^8 で任意に置換されてもよく；

Y は結合、O、S、または NR^5 であり；

R_1 は、

【化2】



または

【化3】



であり；

R^2 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、アルキルアミニルアルキル、ジアルキルアミニルアルキル、-Z-NR⁵R¹⁰、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 R^9 で任意に置換されてもよく；

Zは、C1-C4アルキレンであり；

それぞれの R^3 は、独立にC1-C3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C1-C3アルキレンであり；

R^4 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 R^6 または R^7 で任意に置換されてもよく；

それぞれの R^5 は、独立に、水素またはC1-C3アルキルであり；

R^6 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 R^7 で任意に置換されてもよく；

それぞれの R^7 は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、C1-C6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、C1-C3アルキル、C2-C4アルキニル、ヘテロアルキル、シアノ、-C(O)OR⁵、-C(O)N(R⁵)₂、-N(R⁵)₂であり、前記C1-C3アルキルは、シアノ、ハロゲン、-OR⁵、-N(R⁵)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、ヒドロキシリル、ヒドロキシアルキル、シアノ、ハロゲン、C1-C6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-C6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、C1-C3アルキル、ヘテロアルキルまたはヒドロキシリルアルキルであり；

R^A は、非存在、水素またはC1-C3アルキルであり；

それぞれの R^B は、独立に、水素、C1-C3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、

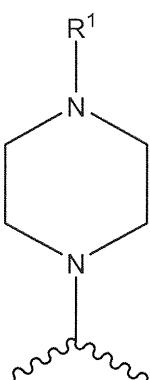
【化5】

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】



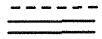
であり、

【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、ジアルキルアミニル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、ジメチルアミニルピロリジニル、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、アシリピペルジニル、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、 $\text{-ZR}^5\text{R}^{10}$ 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ルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

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9に記載の化合物。

【請求項11】

R^4 は、ヘテロアリールである、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。

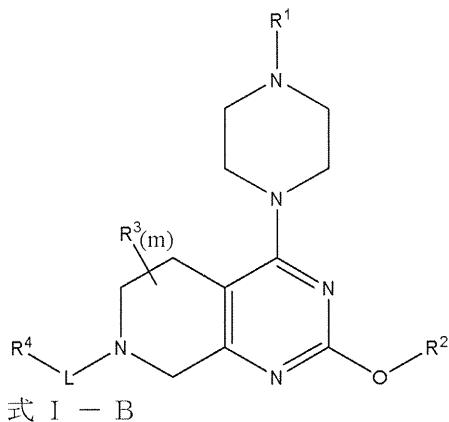
【請求項 17】

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】



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]ヘキサン-5-イル、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。

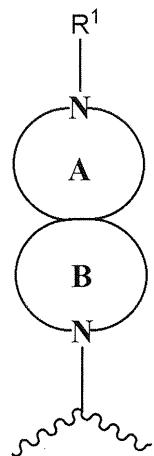
【請求項 22】

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11】



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R⁸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24】

R⁴は、1個または複数のR⁷で任意に置換されてもよいアリールである、請求項23に記載の化合物。

【請求項25】

前記アリールは、1個または複数のR⁷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24に記載の化合物。

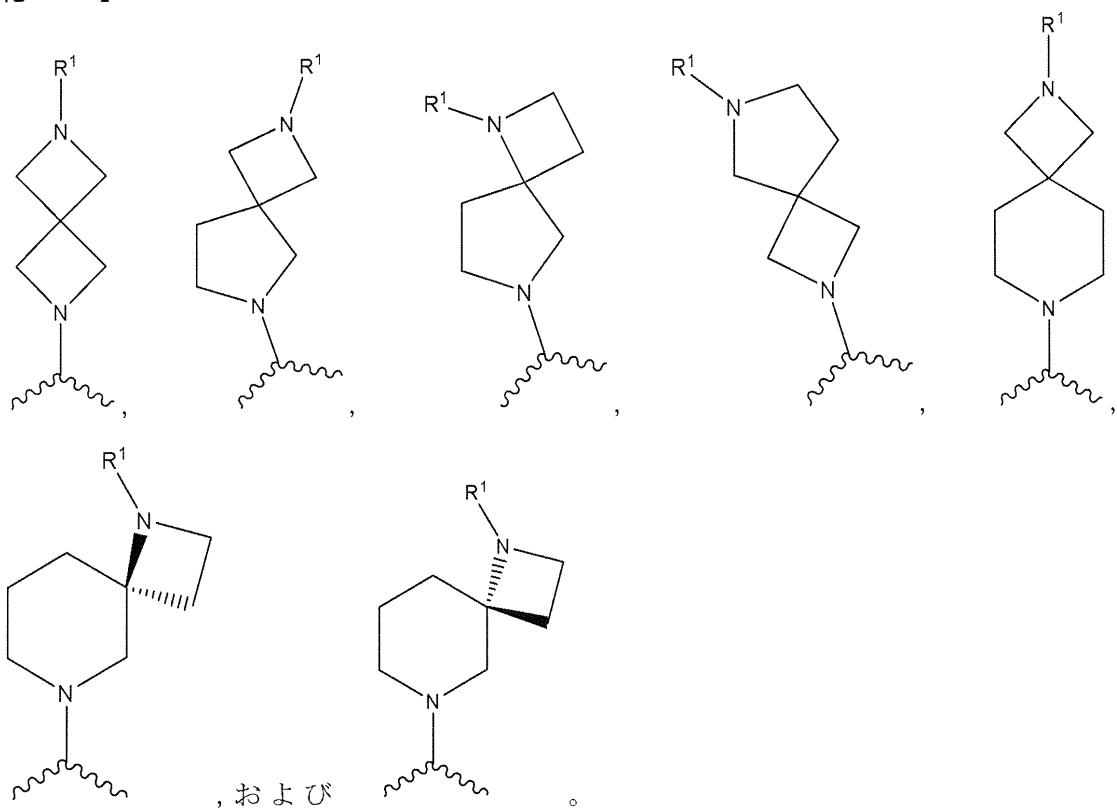
【請求項26】

Lは結合である、請求項23に記載の化合物。

【請求項27】

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23に記載の化合物

【化12】



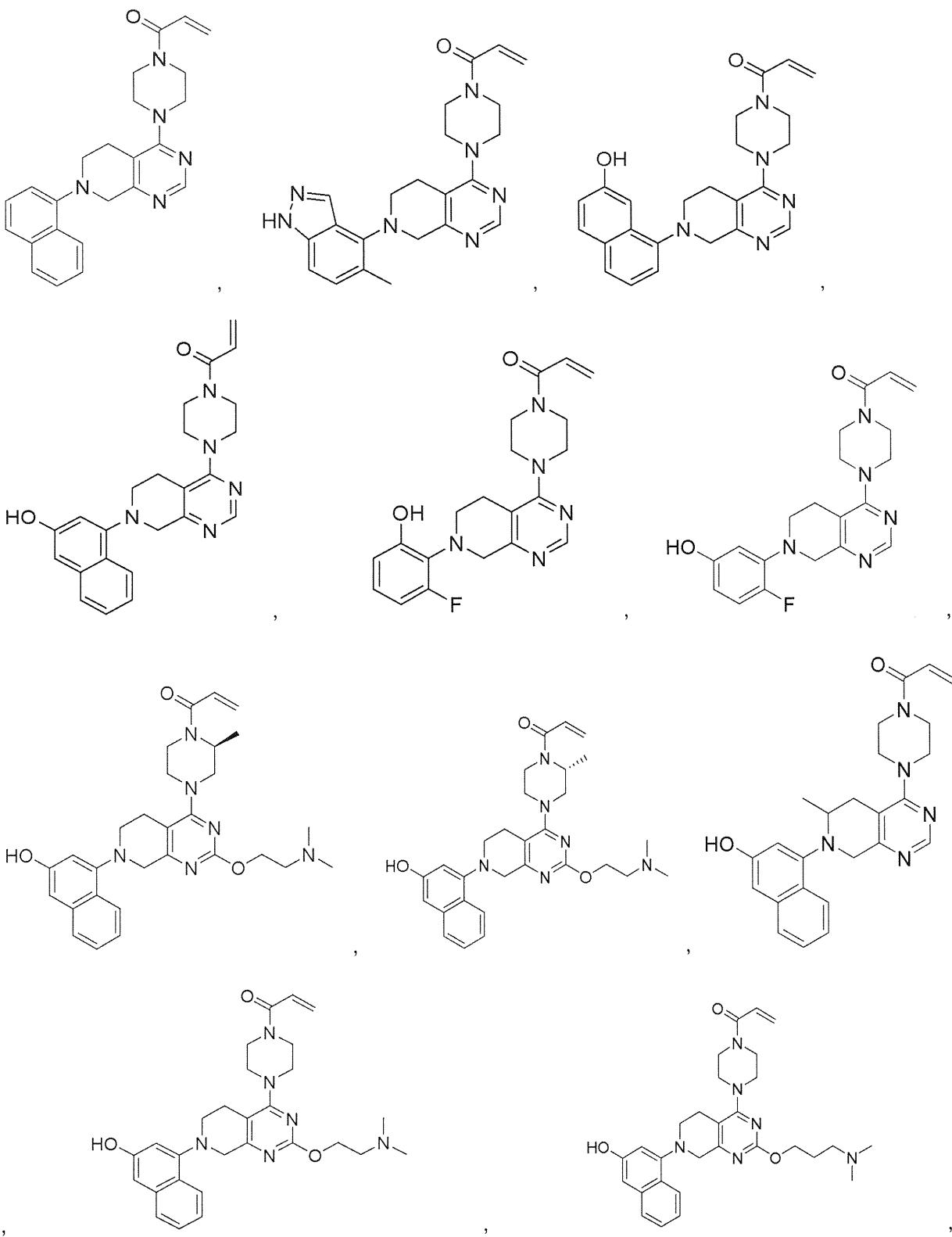
【請求項28】

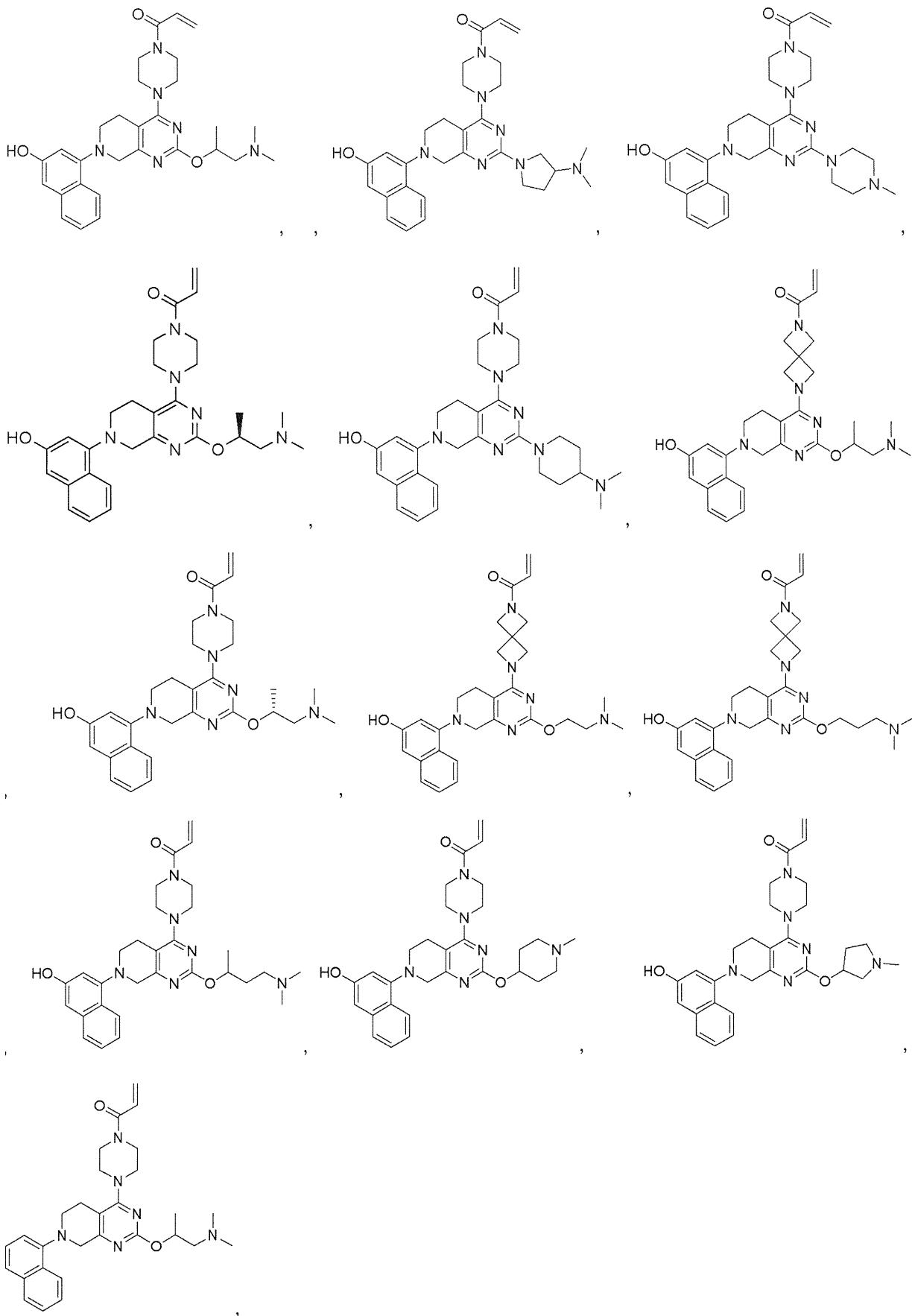
R^4 は、フェニルまたはナフチルであり、それぞれのフェニルおよびナフチルは、1個または複数の R^9 で任意に置換されてもよい、請求項1に記載の化合物。

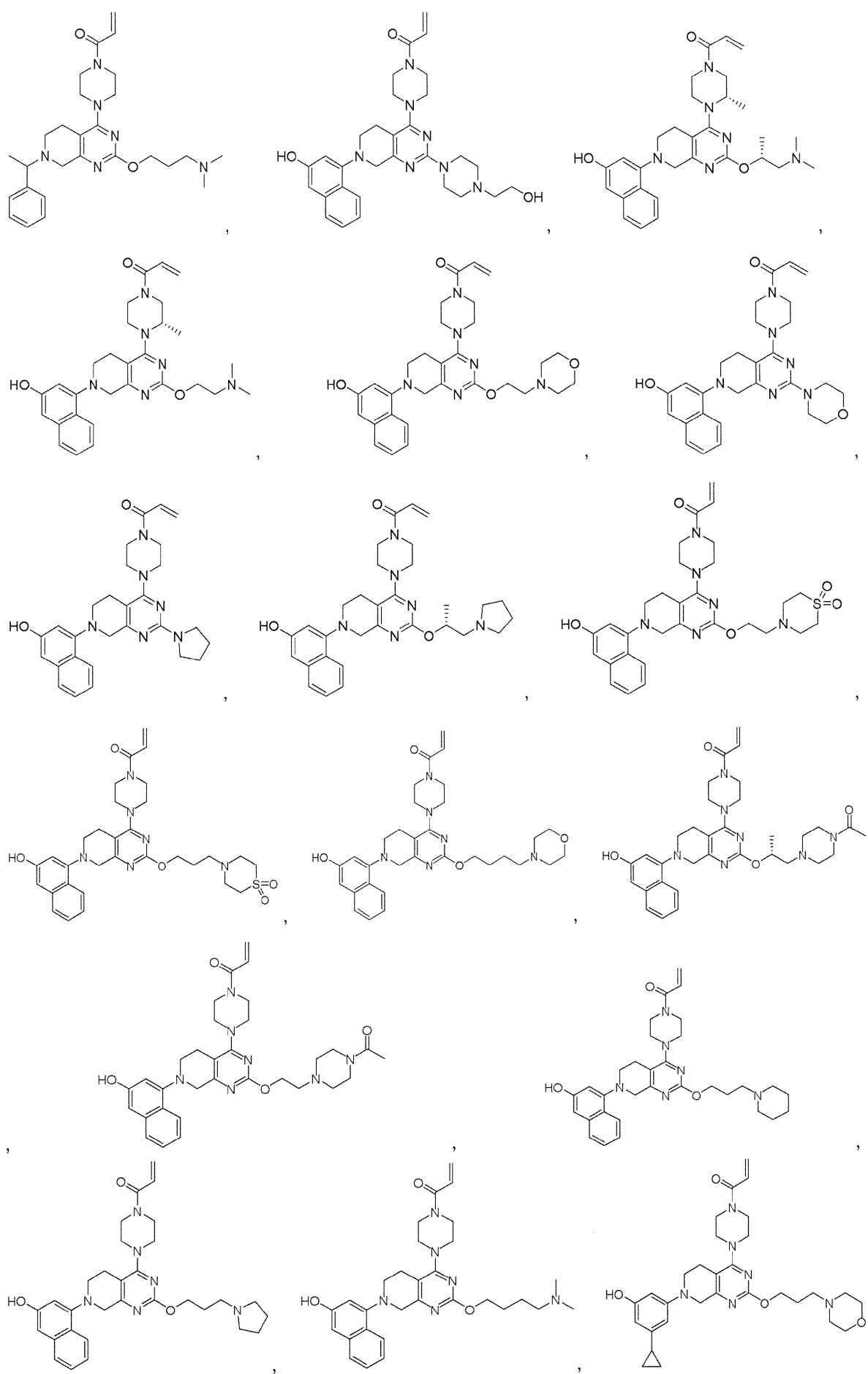
【請求項29】

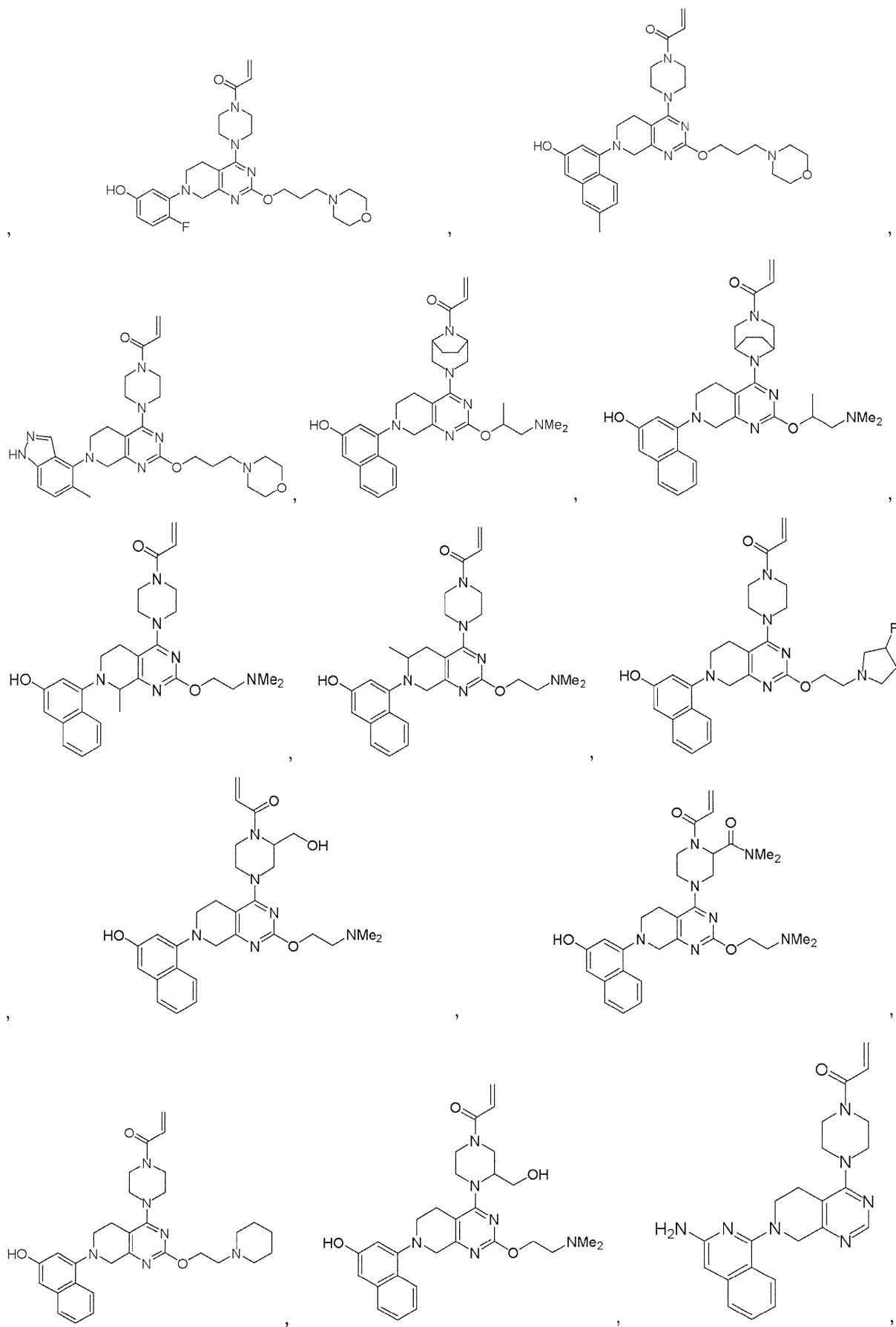
下記からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物

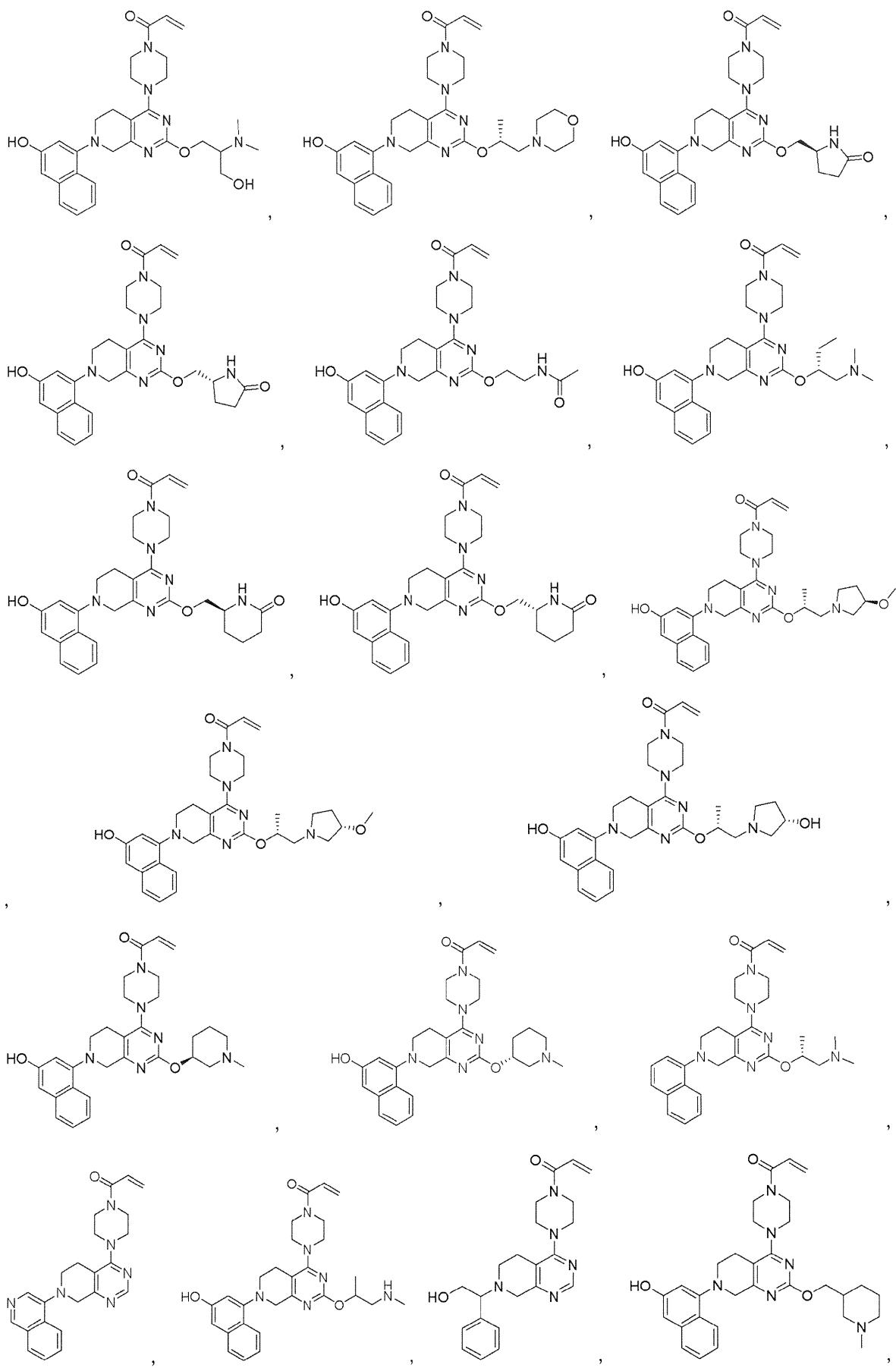
【化 1 3】

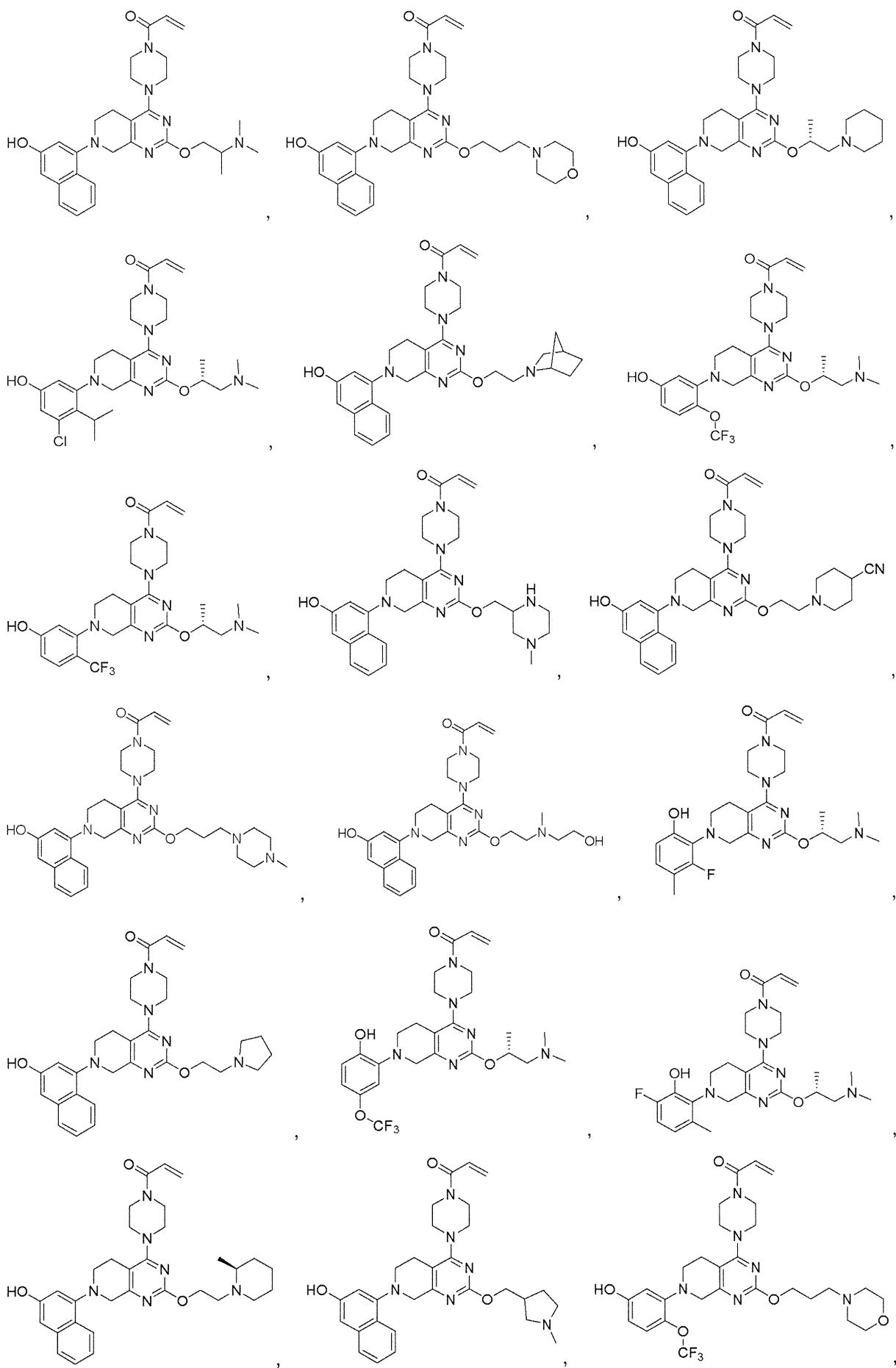


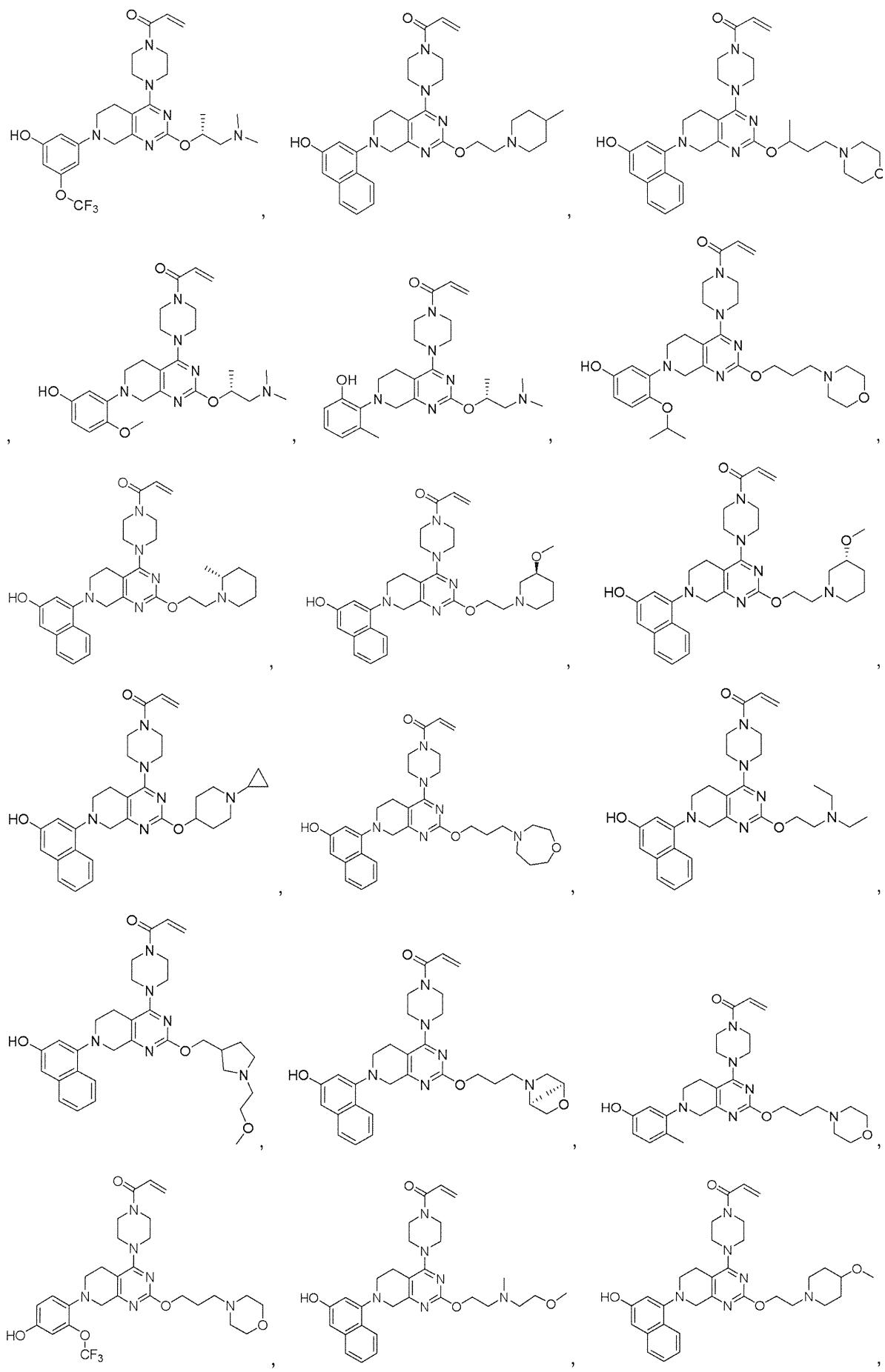


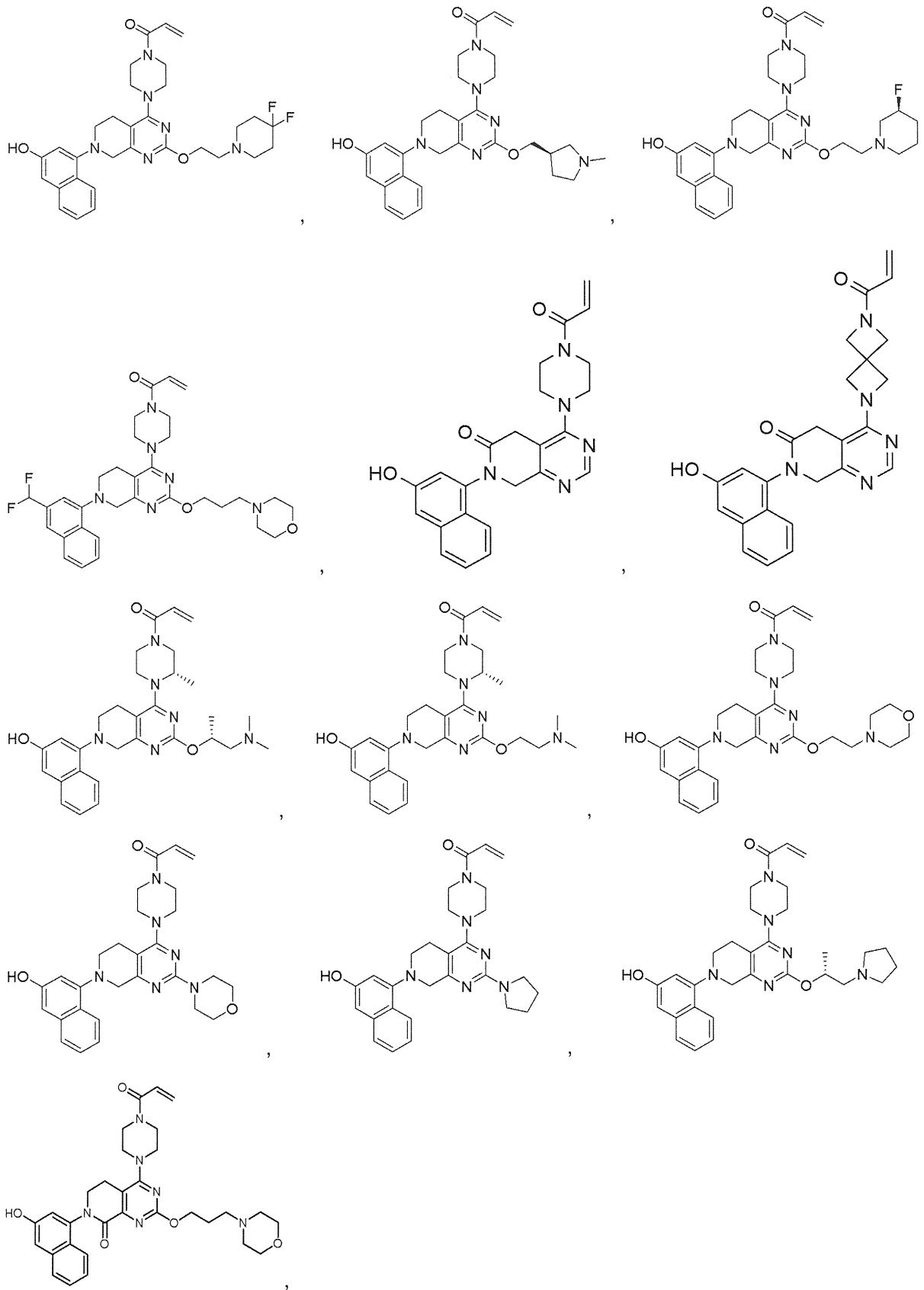


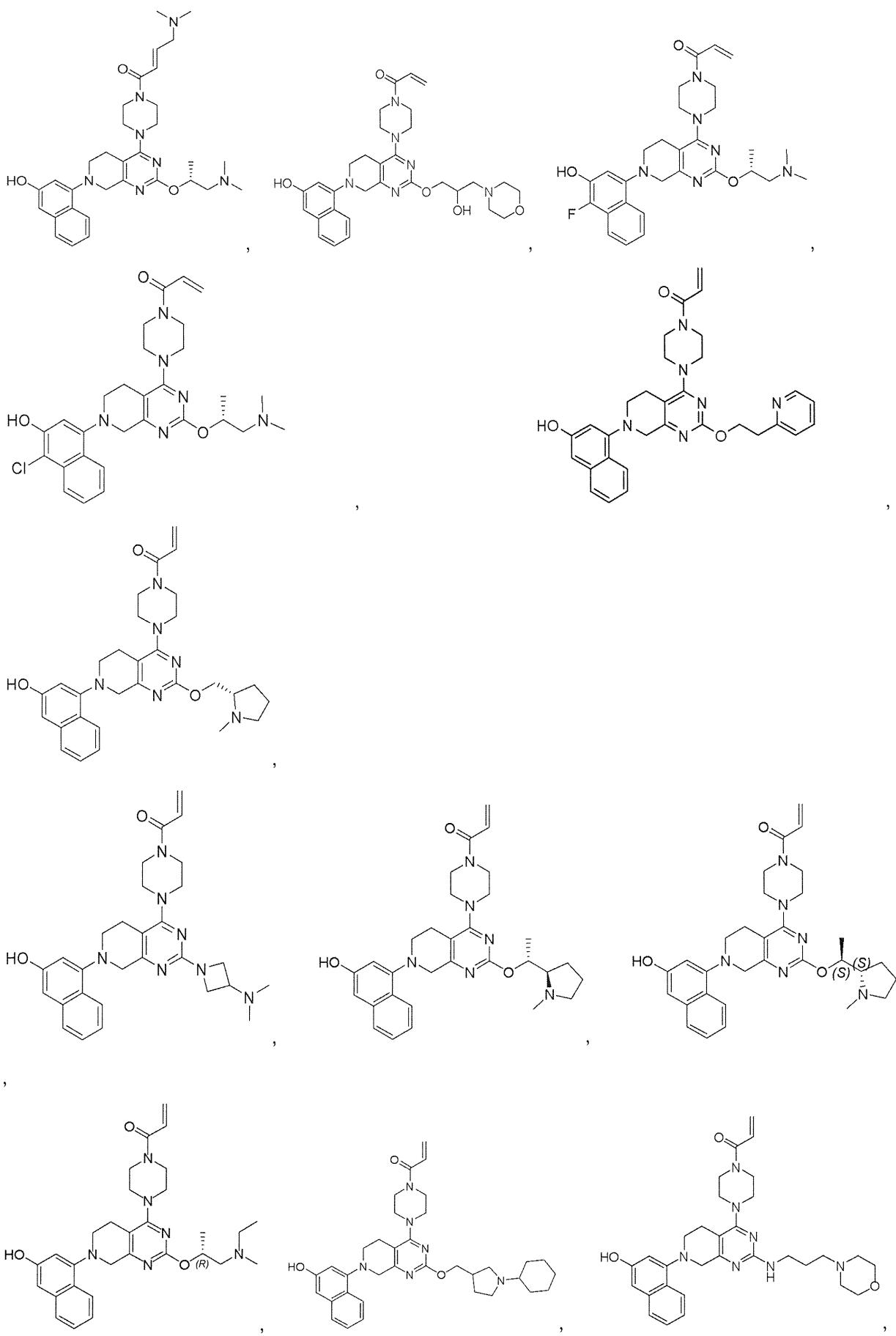


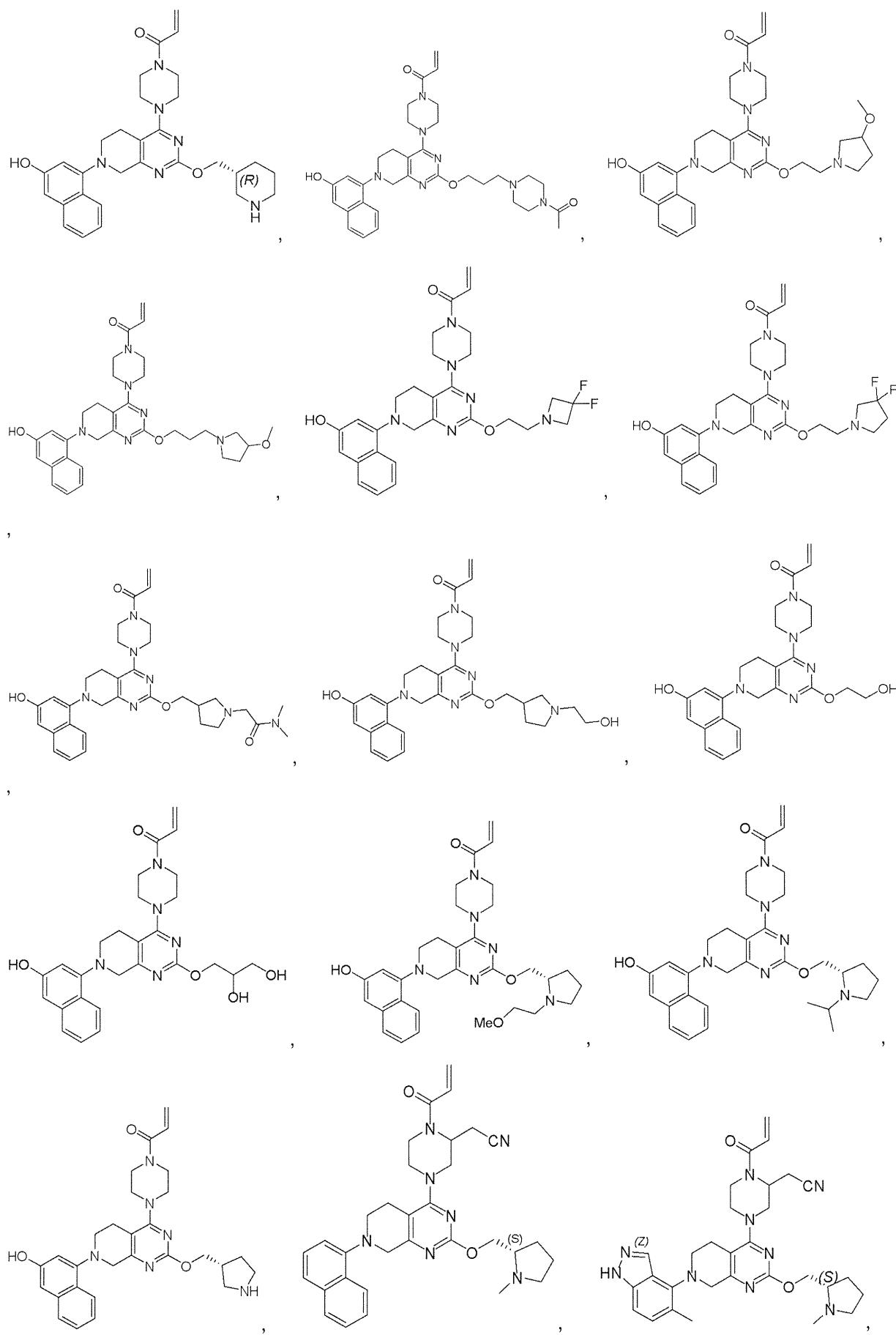


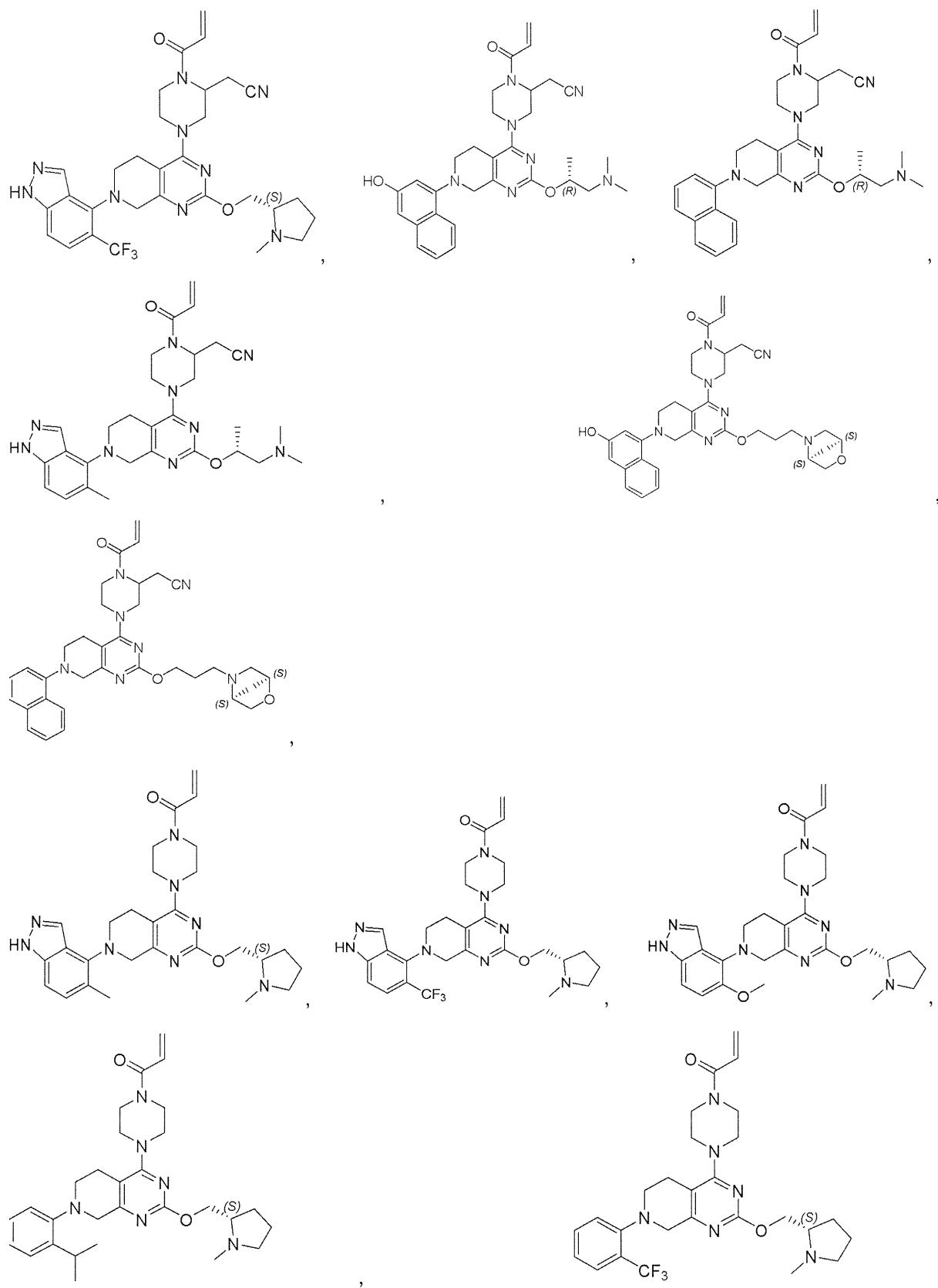


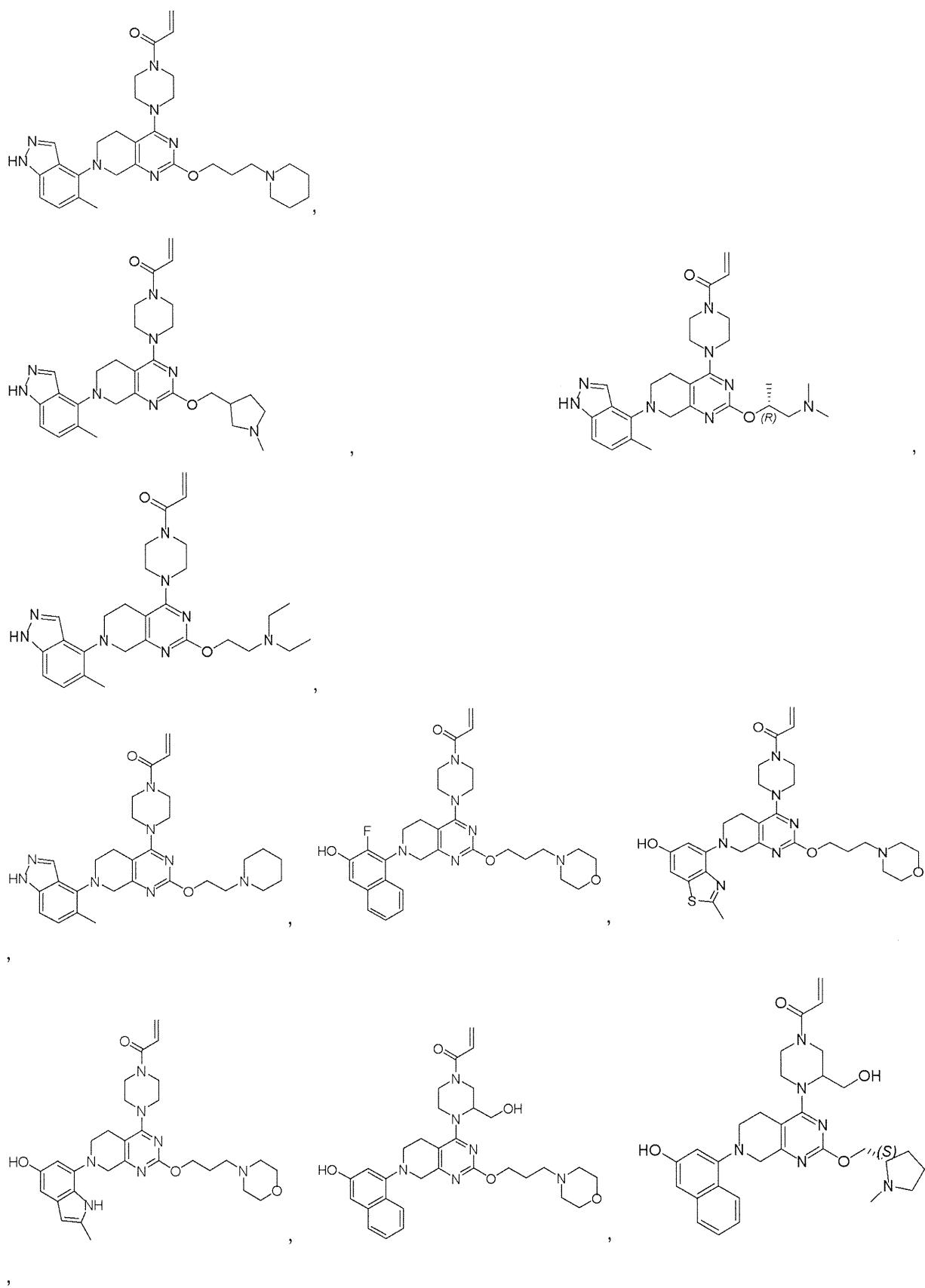


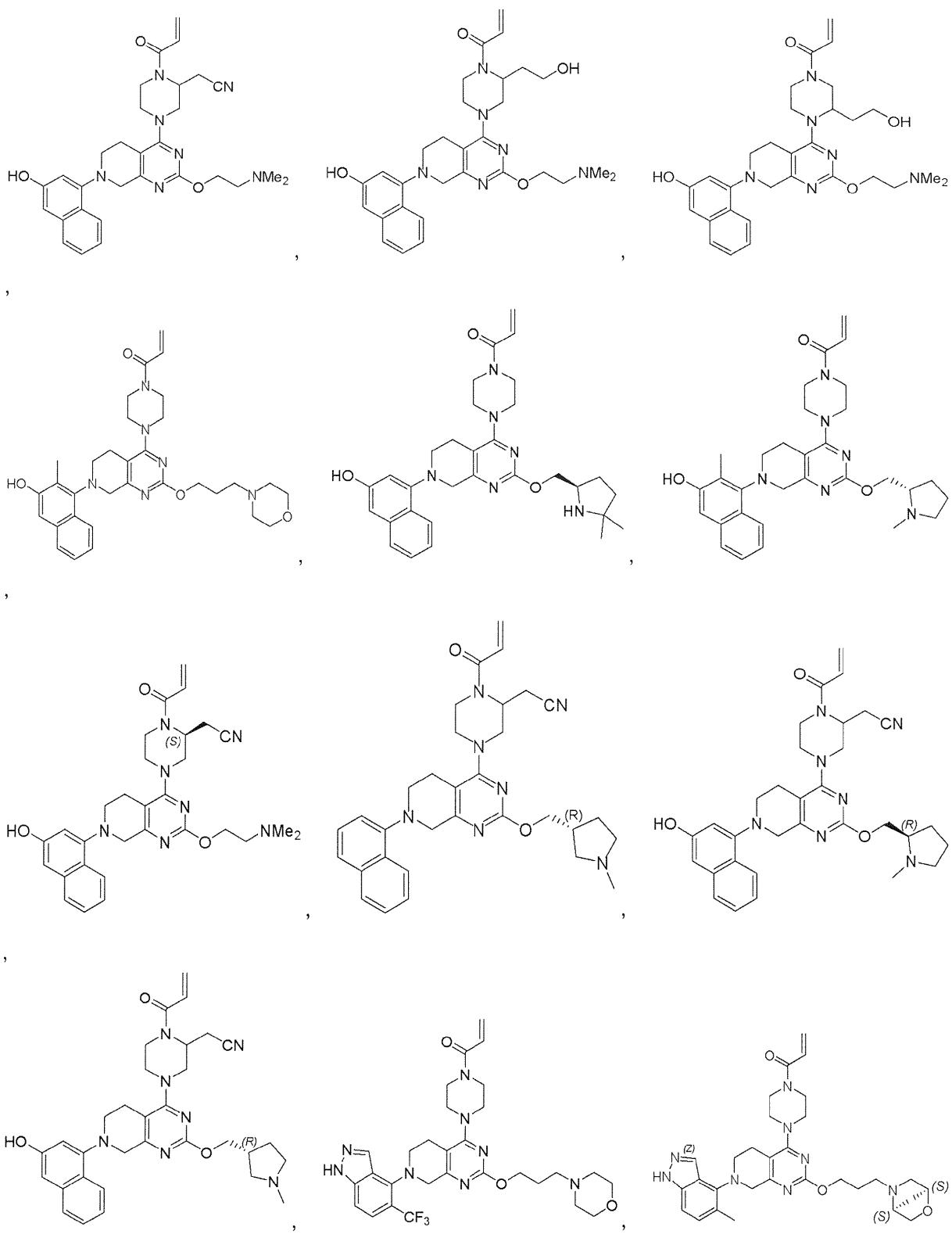


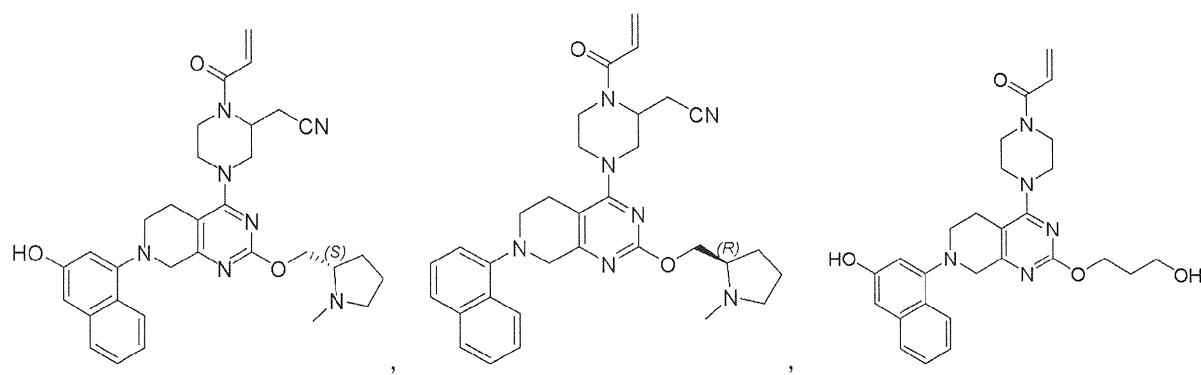




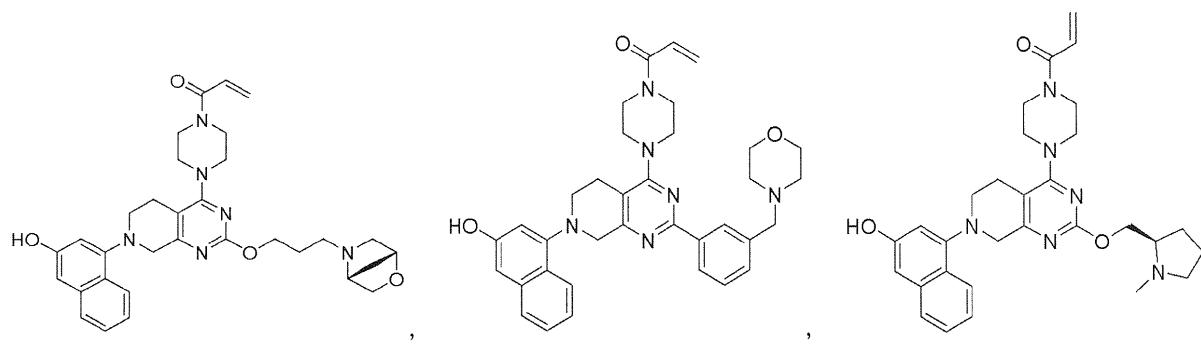




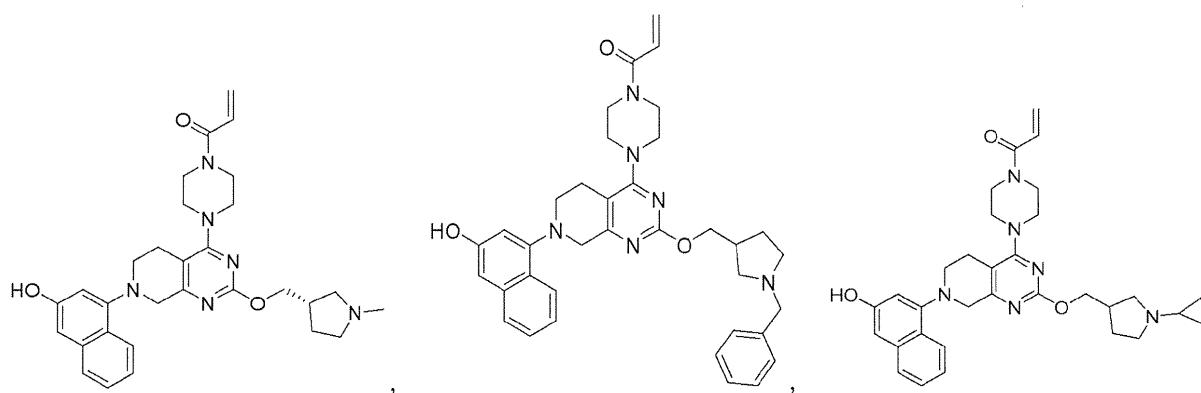




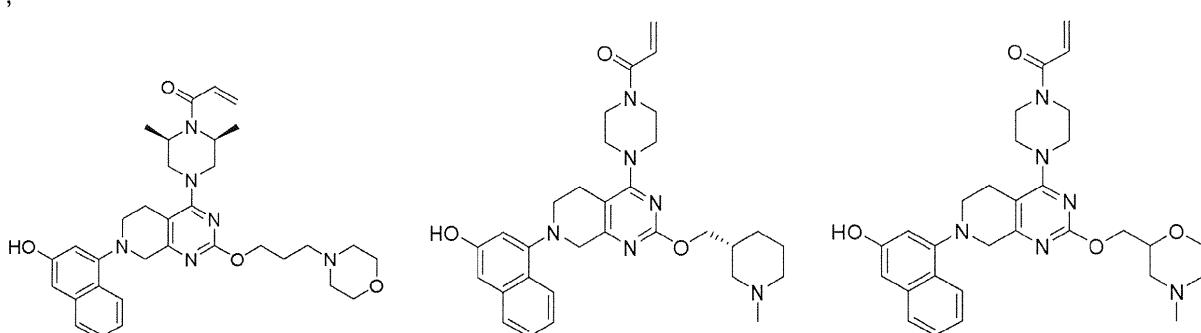
,



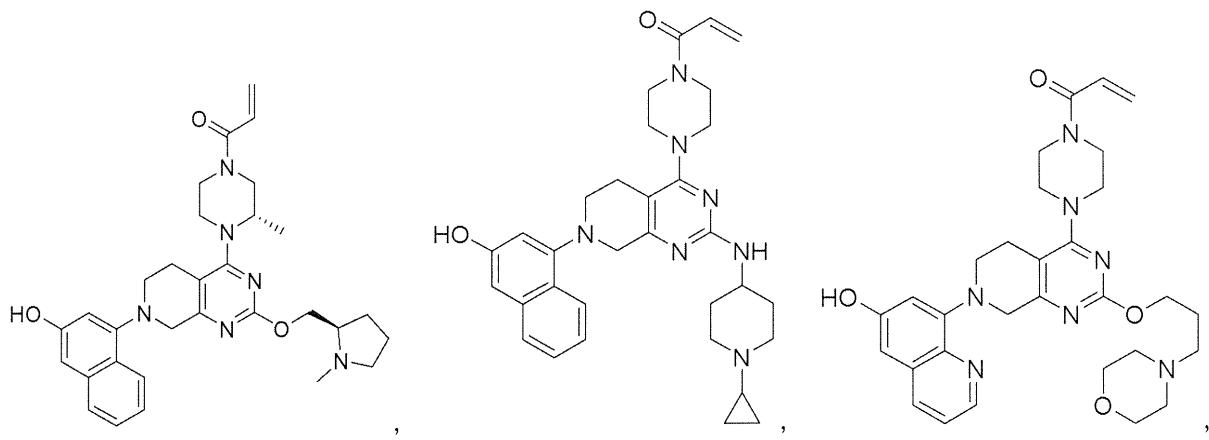
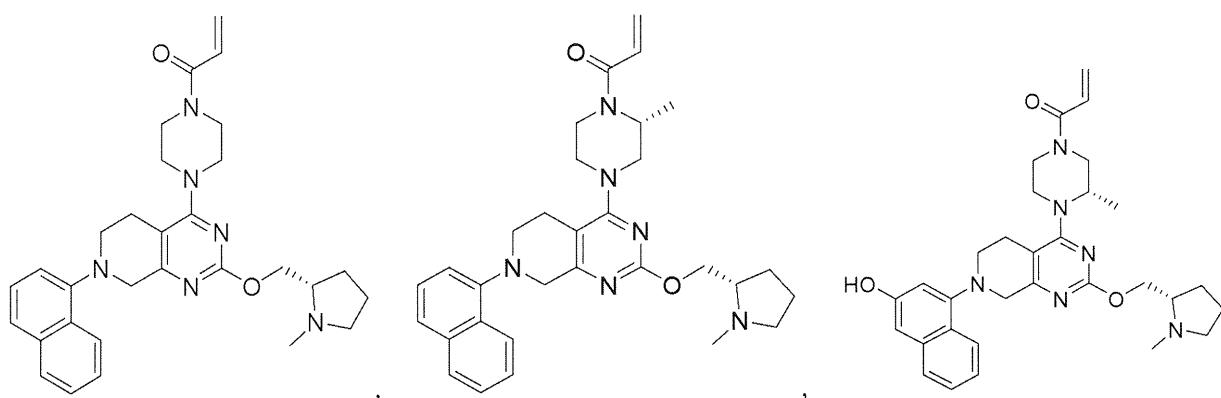
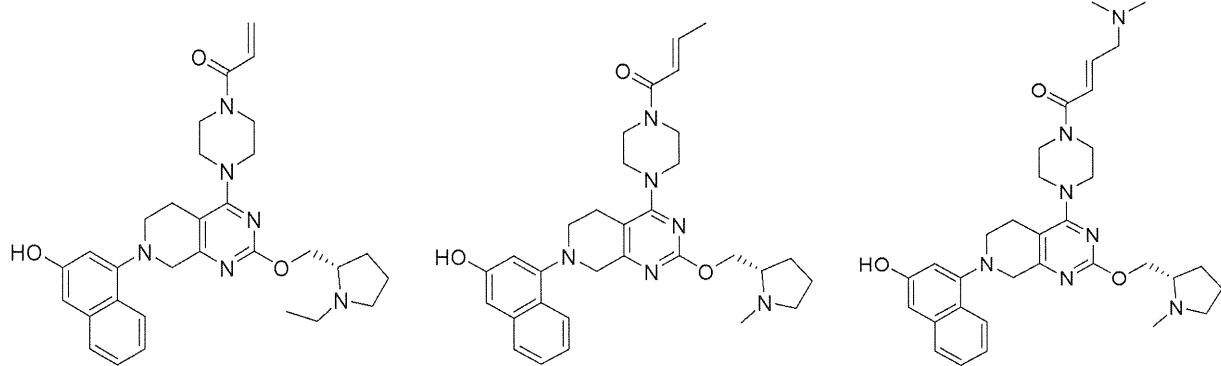
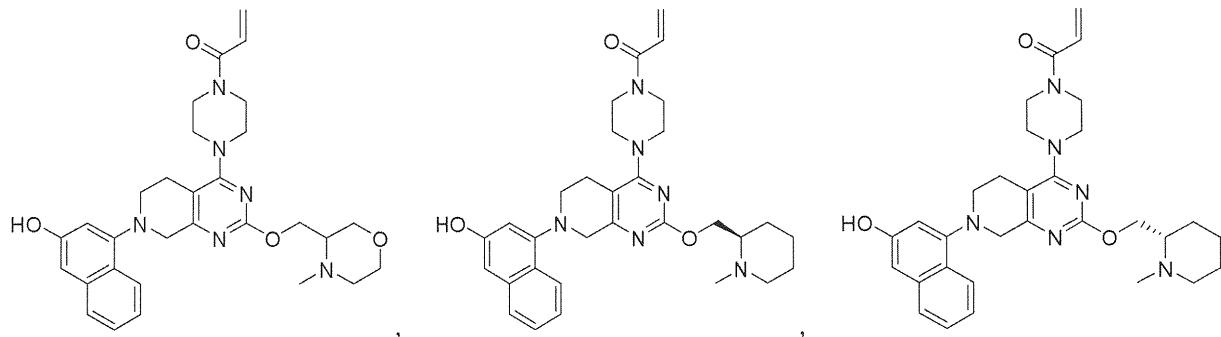
,

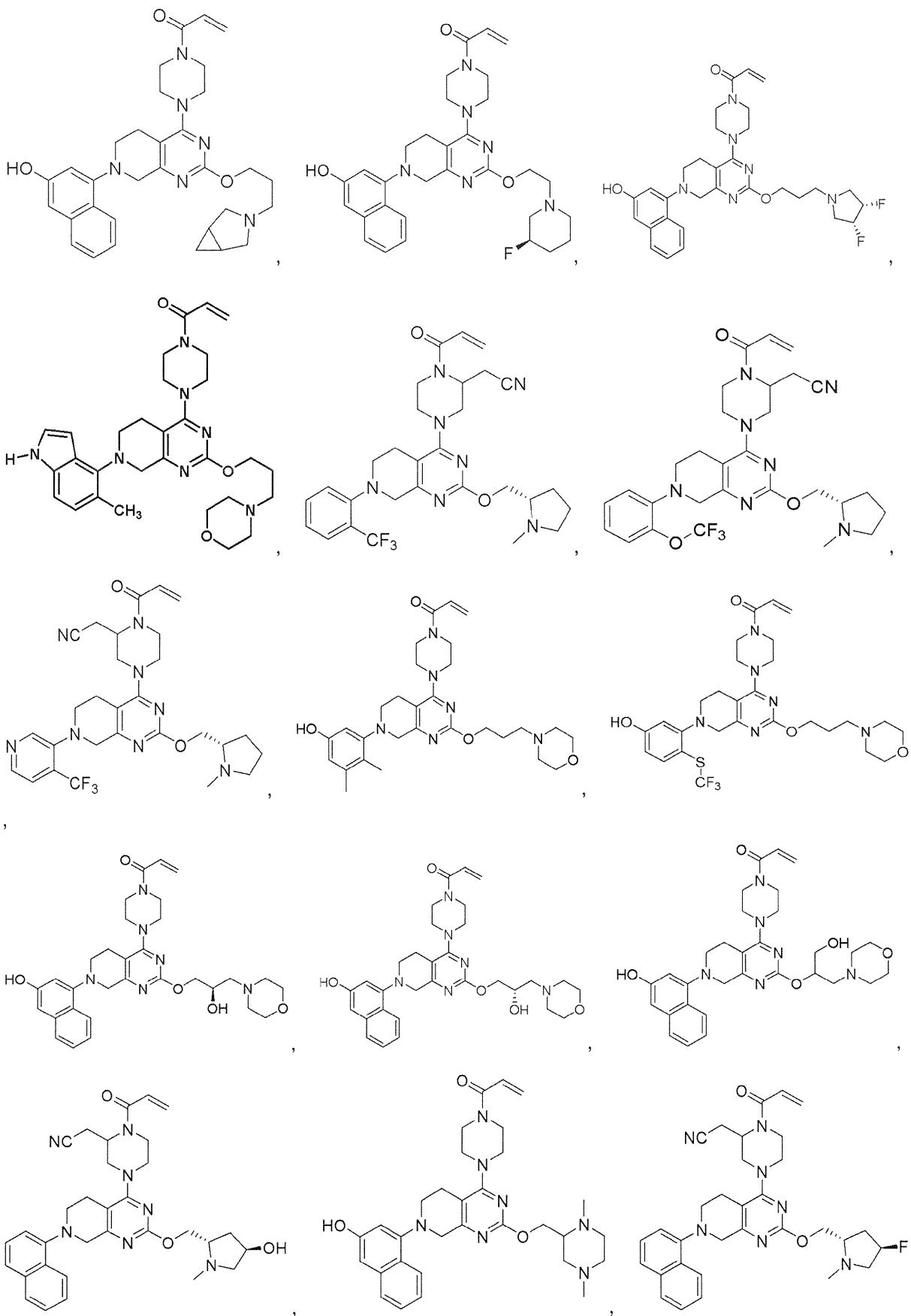


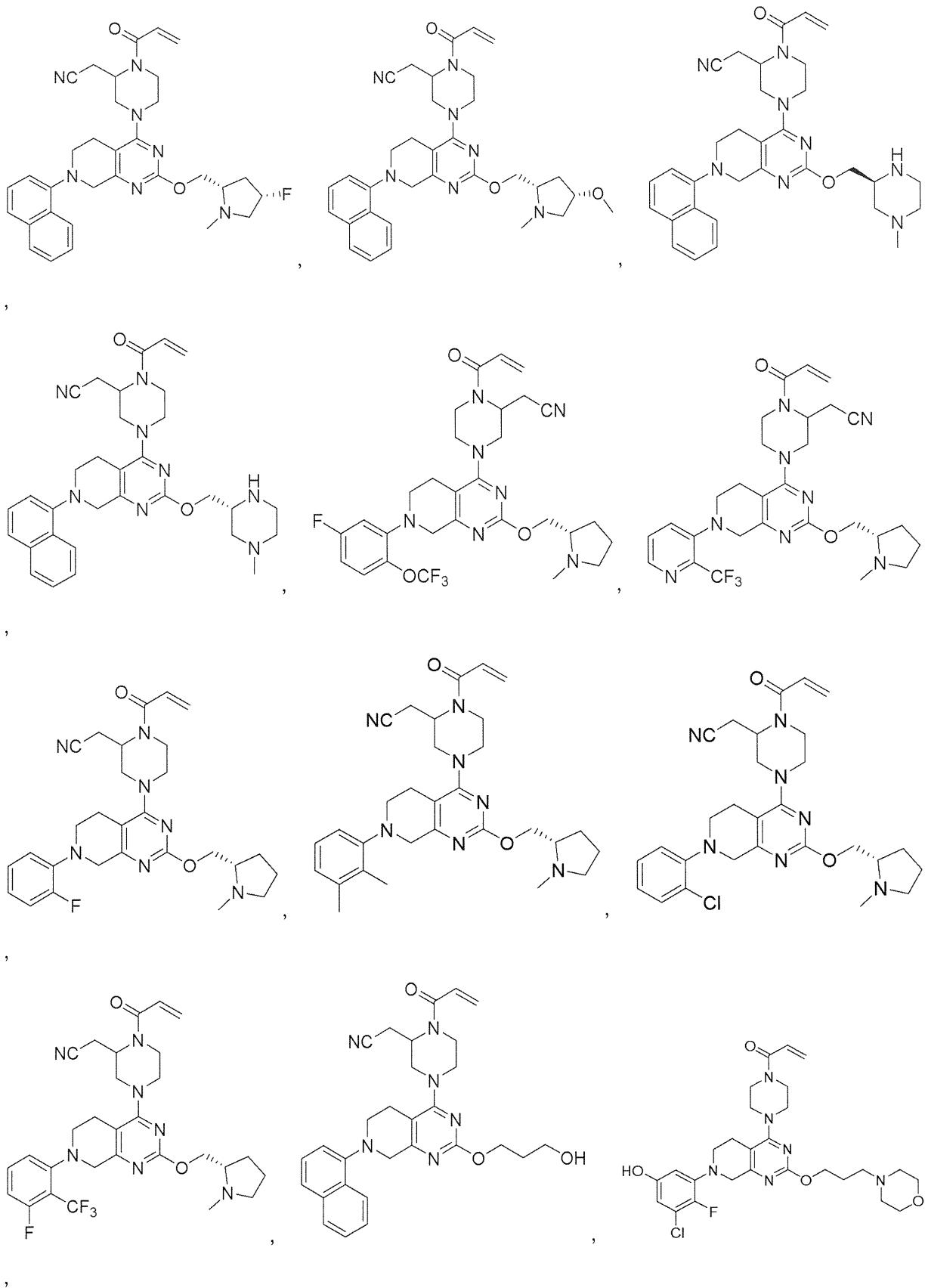
,

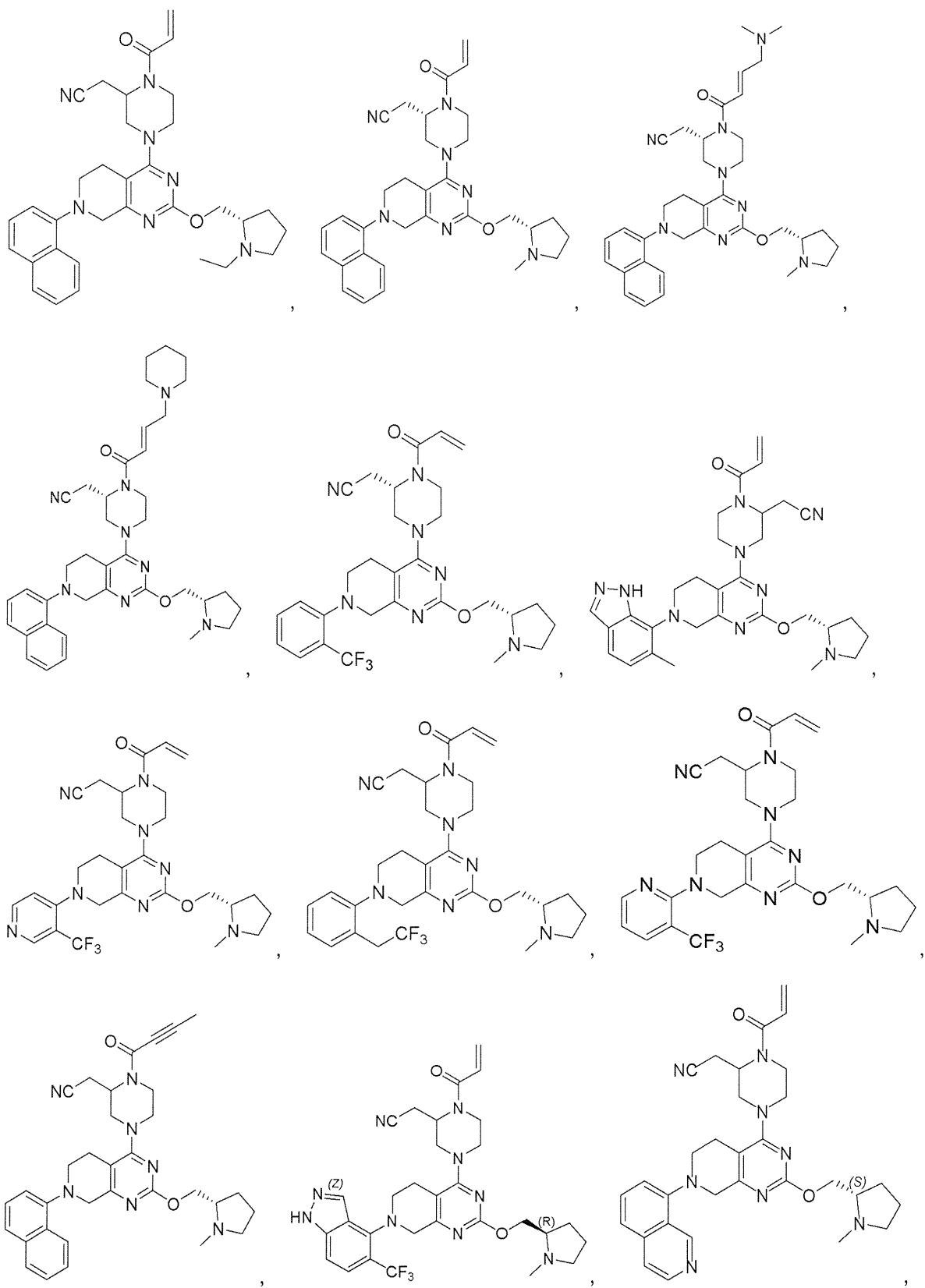


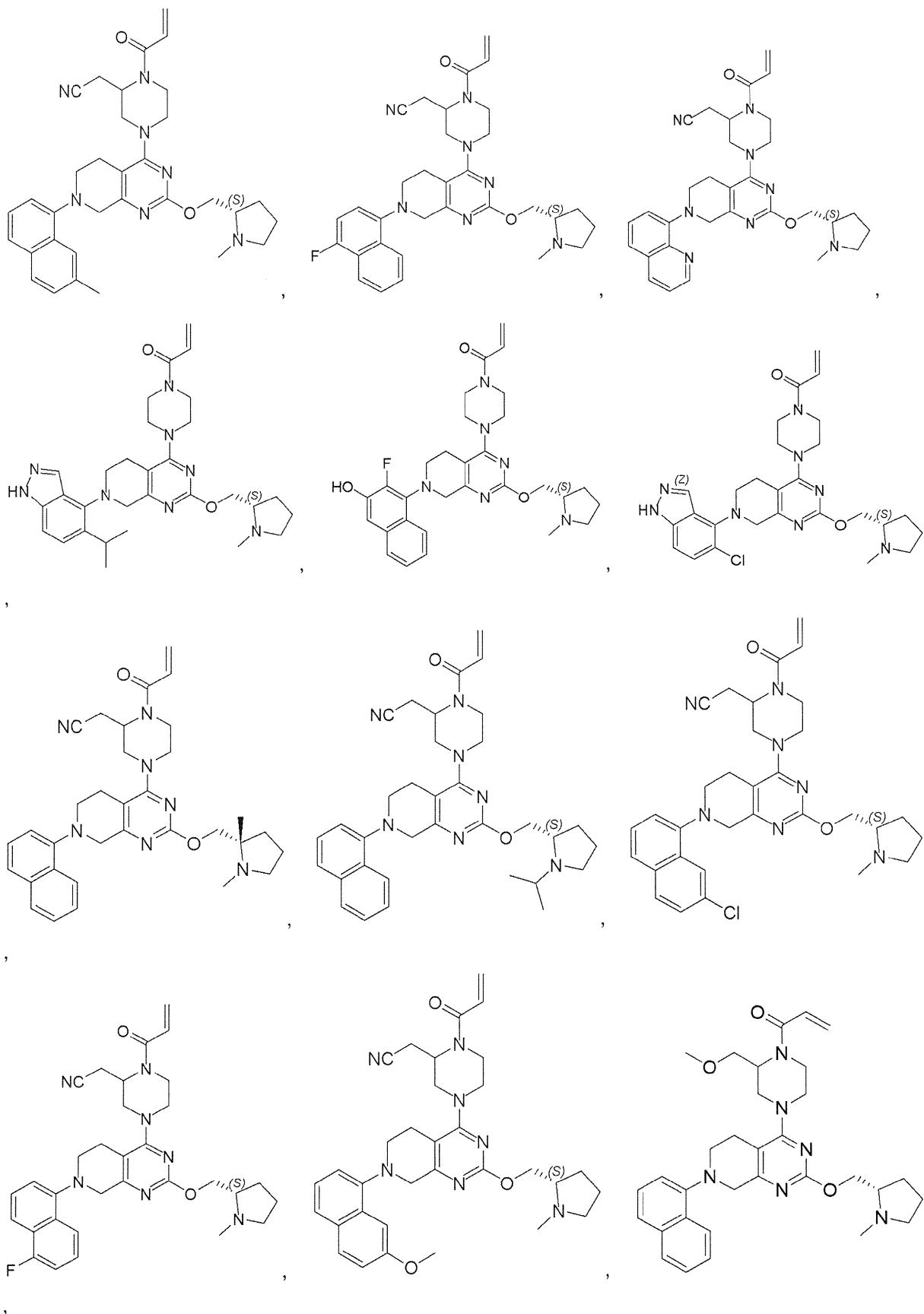
,

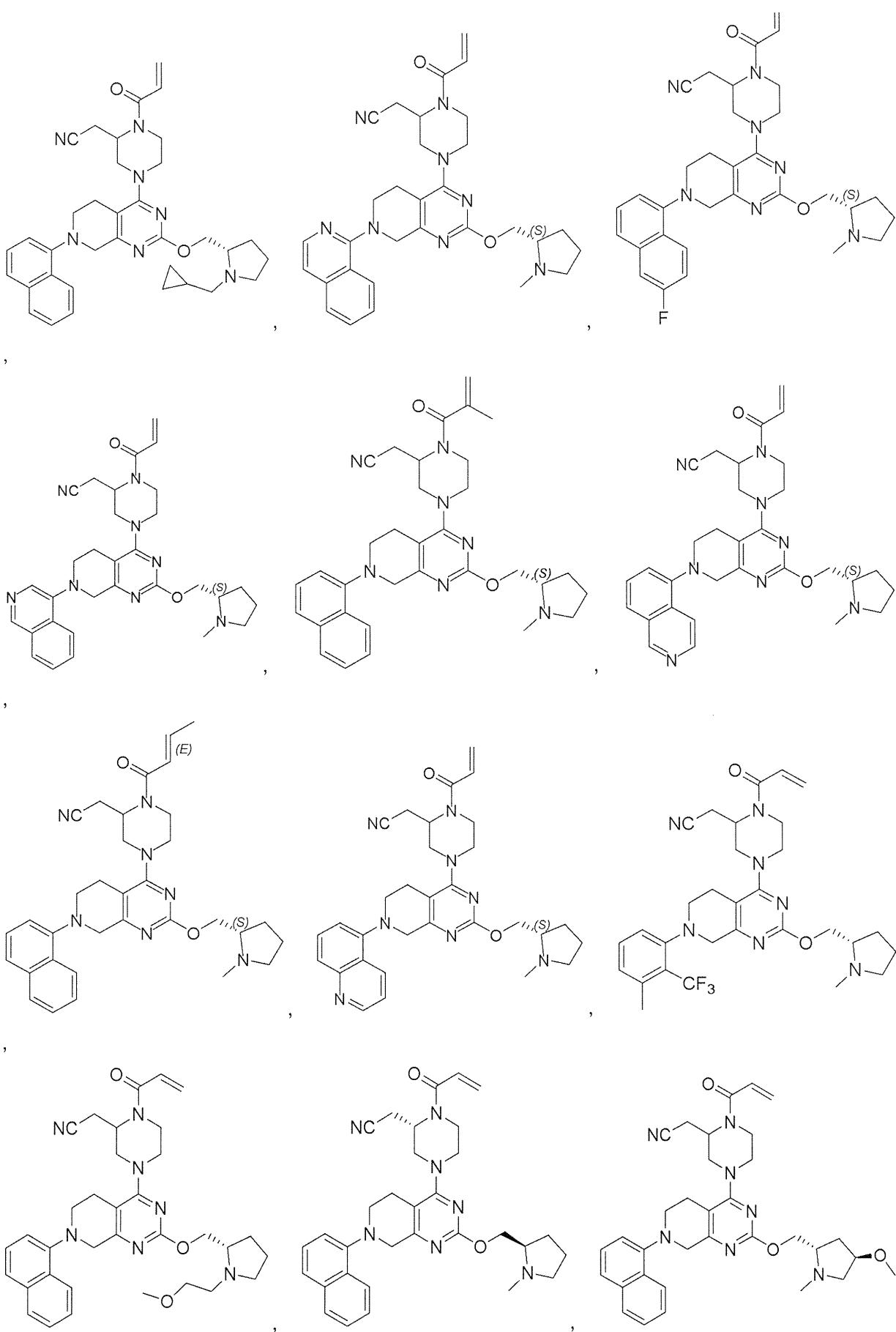


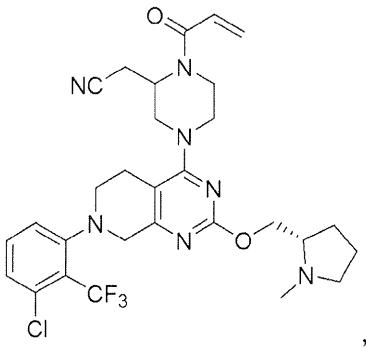
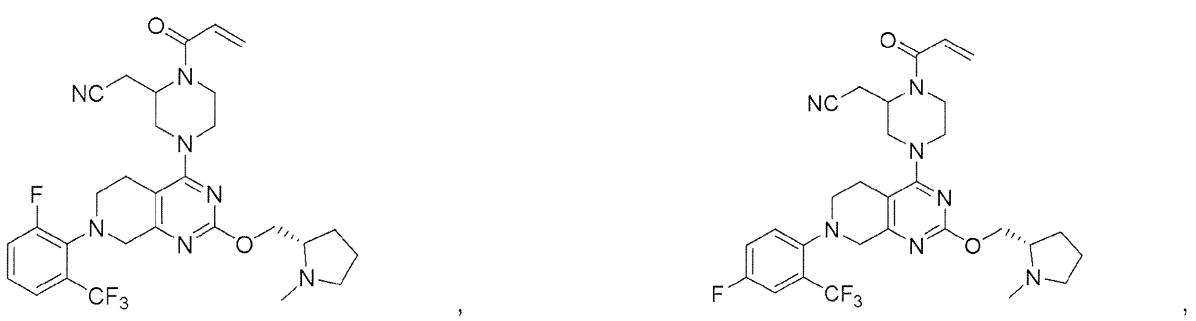
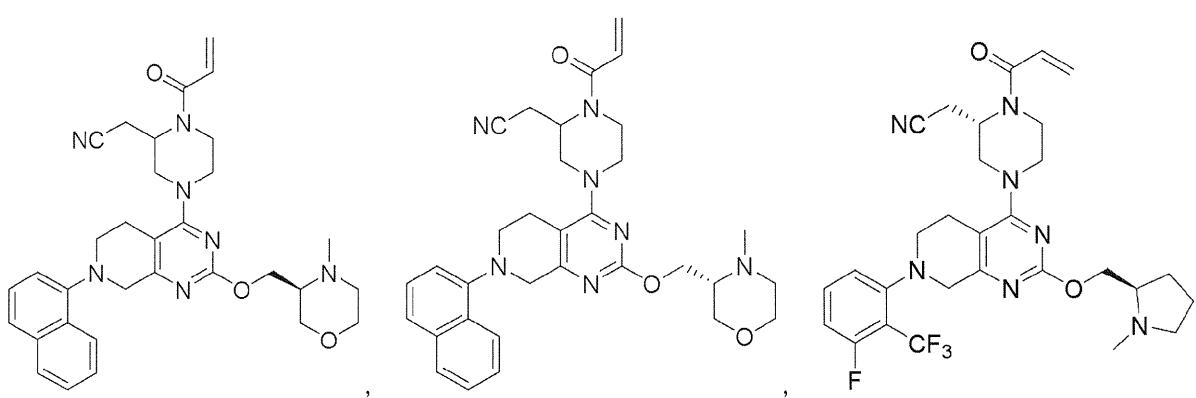
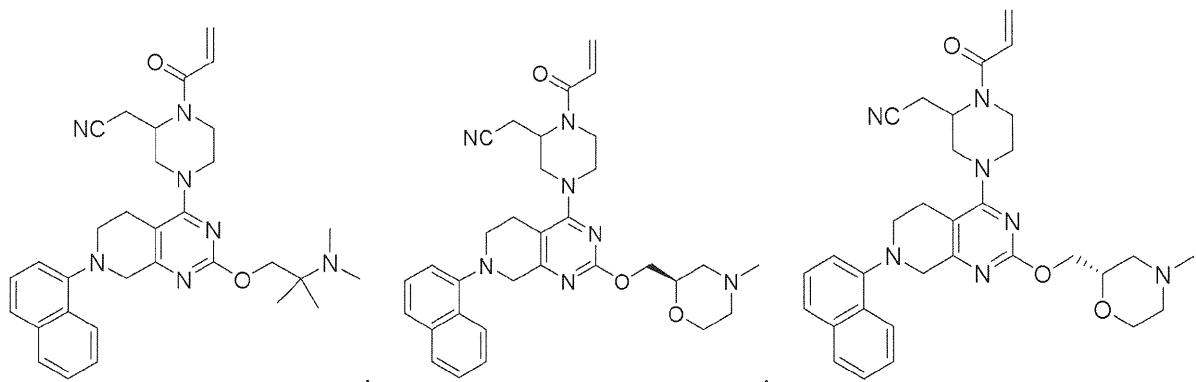


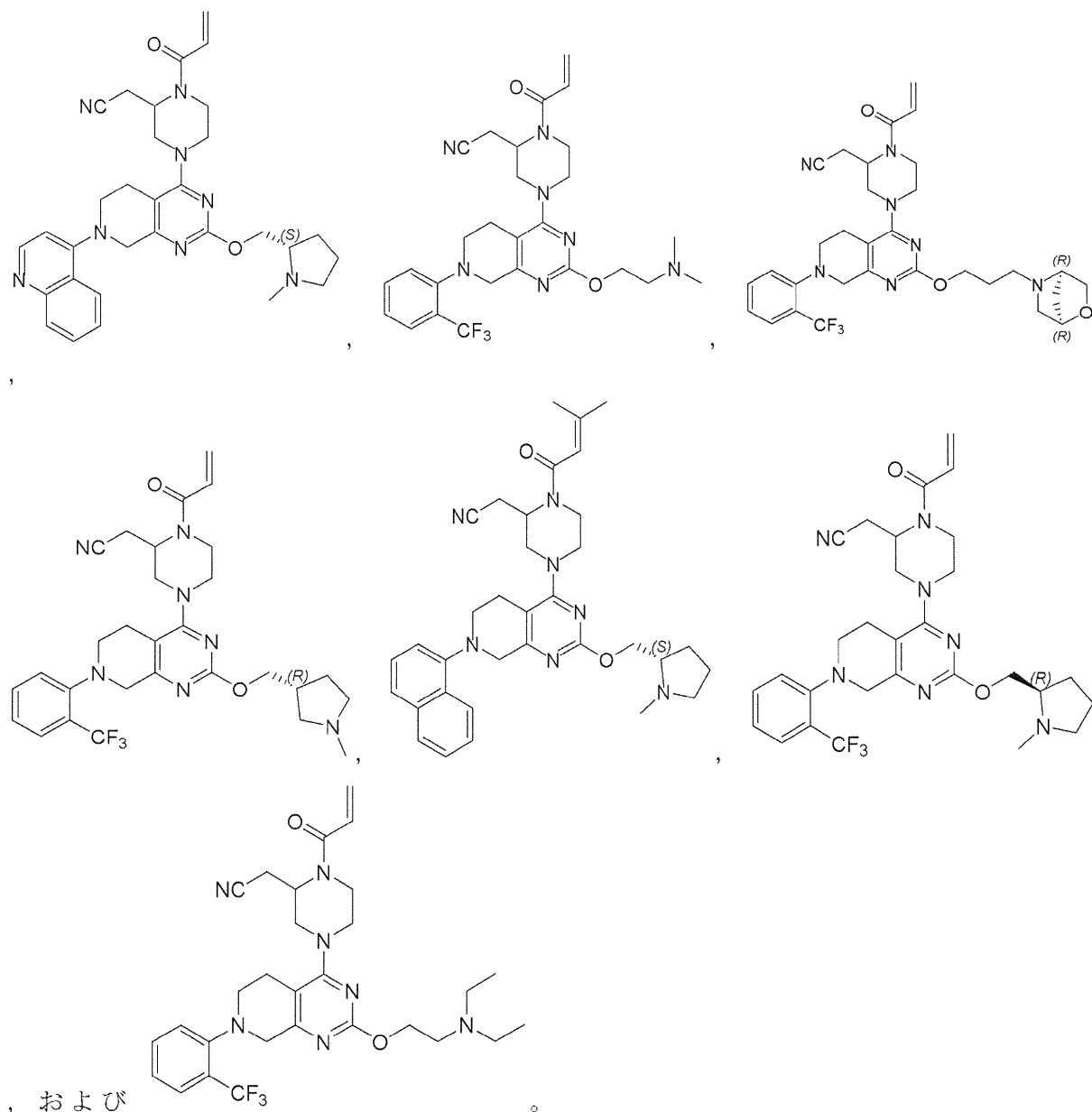










**【請求項 3 0】**

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 3 1】

細胞のKRas G12C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、KRas G12C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 3 2】

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 3 3】

前記癌が下記からなる群から選択される、請求項3 2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

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）、脾臓（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、ビボーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、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）、多発性骨髓腫、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）、脊髓（神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜癌（漿液性囊胞腺癌、粘液性囊胞腺癌、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）、腟（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（骨髓性白血病（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、骨髓増殖性疾患、多発性骨髓腫、骨髓異形成症候群）、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、カポジ肉腫、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34】

前記癌は、K R a s G 1 2 C 関連癌である、請求項32に記載の医薬組成物。

【請求項35】

前記癌は非小細胞肺癌である、請求項32に記載の医薬組成物。

【請求項36】

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。