

【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 2 年 7 月 9 日 (2020.7.9)

【公表番号】特表 2020-503247 (P2020-503247A)

【公表日】令和 2 年 1 月 30 日 (2020.1.30)

【年通号数】公開・登録公報 2020-004

【出願番号】特願 2019-519216 (P2019-519216)

【国際特許分類】

C 07 D	471/04	(2006.01)
A 61 P	1/04	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
A 61 K	45/00	(2006.01)
A 61 K	31/496	(2006.01)
C 07 D	519/00	(2006.01)
A 61 K	31/444	(2006.01)
A 61 K	31/506	(2006.01)
A 61 K	31/5377	(2006.01)
A 61 K	31/497	(2006.01)
A 61 K	31/537	(2006.01)
A 61 K	31/551	(2006.01)
G 01 N	33/50	(2006.01)
G 01 N	33/68	(2006.01)
C 12 N	9/99	(2006.01)
C 12 N	5/09	(2010.01)
C 12 Q	1/6869	(2018.01)
C 12 N	15/54	(2006.01)

【F I】

C 07 D	471/04	1 0 6 A
C 07 D	471/04	C S P
A 61 P	1/04	Z N A
A 61 P	35/00	
A 61 P	43/00	1 1 1
A 61 K	45/00	
A 61 K	31/496	
C 07 D	519/00	3 1 1
A 61 K	31/444	
A 61 K	31/506	
A 61 K	31/5377	
A 61 K	31/497	
A 61 K	31/537	
C 07 D	519/00	3 0 1
A 61 K	31/551	
G 01 N	33/50	P
G 01 N	33/68	
C 12 N	9/99	
C 12 N	5/09	
C 12 Q	1/6869	Z
C 12 N	15/54	

【手続補正書】

【提出日】令和2年5月28日(2020.5.28)

【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

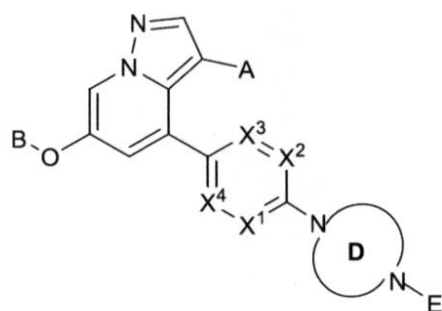
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物、

【化1】



I

ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物であって、式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 が独立して、CH、CF、 CH_3 、またはNであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうちの0、1つ、または2つが、Nであり、

Aが、H、CN、Cl、 CH_3 -、 CH_3CH_2 -、シクロプロピル、 $-CH_2CN$ 、または $-CH(CN)CH_3$ であり、

Bが、

(a) 水素、

(b) 1～3個のフルオロで任意選択に置換されたC1～C6アルキル、

(c) ヒドロキシC2～C6アルキル-であって、前記アルキル部分が、1～3個のフルオロもしくはC3～C6シクロアルキリデン環で任意選択に置換されている、ヒドロキシC2～C6アルキル-、

(d) ジヒドロキシC3～C6アルキル-であって、前記アルキル部分が、C3～C6シクロアルキリデン環で任意選択に置換されている、ジヒドロキシC3～C6アルキル-、

(e) 1～3個のフルオロで任意選択に置換された(C1～C6アルコキシ)C1～C6アルキル-、

(f) (R^1R^2N)C1～C6アルキル-であって、前記アルキル部分が、OHで任意選択に置換され、 R^1 および R^2 が独立して、HもしくはC1～C6アルキル(1～3個のフルオロで任意選択に置換されている)である、(R^1R^2N)C1～C6アルキル-

(g) $hetAr^1$ C1～C3アルキル-であって、 $hetAr^1$ が、N、O、およびSから独立して選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリアル環であり、かつ、 $hetAr^1$ が、1つ以上の独立して選択されるC1～C6アルキル置換基で任意選択に置換されている、 $hetAr^1$ C1～C3アルキル-、

(h) (C3～C6シクロアルキル)C1～C3アルキル-であって、前記シクロアルキルが、OHで任意選択に置換されている、(C3～C6シクロアルキル)C1～C3アルキル-、

(i) ($hetCyc^a$)C1～C3アルキル-、

(j) $hetCyc^a$ -、

(k) C₃ - C₆シクロアルキル - であって、前記シクロアルキルが、OHで任意選択に置換されている、C₃ - C₆シクロアルキル - 、

(l) (C₁ - C₄アルキル)C(=O)O - C₁ - C₆アルキル - であって、前記C₁ - C₄アルキル部分およびC₁ - C₆アルキル部分の各々が、任意選択にかつ独立して、1 ~ 3個のフルオロで置換されている、(C₁ - C₄アルキル)C(=O)O - C₁ - C₆アルキル - 、または

(m) (R¹R²N)C(=O)C₁ - C₆アルキル - であって、R¹およびR²が独立して、HもしくはC₁ - C₆アルキル(1 ~ 3個のフルオロで任意選択に置換されている)である、(R¹R²N)C(=O)C₁ - C₆アルキル - 、であり、

hetCyc^a - が、NおよびOから独立して選択される1 ~ 2個の環ヘテロ原子を有する4 ~ 6員複素環式環であり、OH、C₁ - C₆アルキル(1 ~ 3個のフルオロで任意選択に置換されている)、ヒドロキシC₁ - C₆アルキル - 、C₁ - C₆アルコキシ、(C₁ - C₆アルキル)C(=O) - 、(C₁ - C₆アルコキシ)C₁ - C₆アルキル - 、およびフルオロから独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択に置換されているか、または、

hetCyc^a が、オキソで置換されており、
環Dが、

(i) 2個の環窒素原子を有する飽和4 ~ 7員複素環式環、

(ii) 2個の環窒素原子を有し、かつ任意選択に、酸素である第3の環ヘテロ原子を有する、飽和7 ~ 9員架橋複素環式環、

(iii) 2個の環窒素原子を有する飽和7 ~ 11員ヘテロスピロ環式環、または

(iv) 2個の環窒素原子を有する飽和9 ~ 10員二環式縮合複素環式環、
前記環の各々が、

(a) ハロゲン、OH、もしくは1 ~ 3個のフルオロで任意選択に置換されたC₁ - C₃アルキル、もしくは1 ~ 3個のフルオロで任意選択に置換されたC₁ - C₃アルコキシから独立して選択される、1 ~ 4個の基、

(b) C₃ - C₆シクロアルキリデン環、または

(c) オキソ基

で任意選択に置換されており、

Eが、

(a) 水素、

(b) 1 ~ 3個のフルオロで任意選択に置換されたC₁ - C₆アルキル、

(c) 1 ~ 3個のフルオロで任意選択に置換された(C₁ - C₆アルコキシ)C₁ - C₆アルキル - 、

(d) (C₁ - C₆アルキル)C(=O) - であって、前記アルキル部分が、1 ~ 3個のフルオロもしくはR^gR^hN - 置換基(式中、R^gおよびR^hが独立して、HもしくはC₁ - C₆アルキルである)で任意選択に置換されている、(C₁ - C₆アルキル)C(=O) - 、

(e) 1 ~ 3個のフルオロで任意選択に置換された(ヒドロキシC₂ - C₆アルキル)C(=O) - 、

(f) (C₁ - C₆アルコキシ)C(=O) - 、

(g) (C₃ - C₆シクロアルキル)C(=O) - であって、前記シクロアルキルが、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、OH、および(C₁ - C₆アルコキシ)C₁ - C₆アルキル - から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択に置換されているか、もしくは前記シクロアルキルが、NおよびOから独立して選択される1 ~ 3個の環ヘテロ原子を有する5 ~ 6員ヘテロアリール環で置換されている、(C₃ - C₆シクロアルキル)C(=O) - 、

(h) Ar¹C₁ - C₆アルキル - 、

(i) Ar¹(C₁ - C₆アルキル)C(=O) - であって、前記アルキル部分が、OH、ヒドロキシC₁ - C₆アルキル - 、C₁ - C₆アルコキシ、R^mRⁿN - 、もしくはR

$R^m N - CH_2 -$ (式中、各 R^m および R^n が独立して、H または C 1 - C 6 アルキルである) で任意選択に置換されている、 $Ar^1 (C 1 - C 6 \text{ アルキル}) C (=O) -$ 、
 (j) $het Ar^2 C 1 - C 6 \text{ アルキル} -$ であって、前記アルキル部分が、1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換されている、 $het Ar^2 C 1 - C 6 \text{ アルキル} -$ 、
 (k) $het Ar^2 (C 1 - C 6 \text{ アルキル}) C (=O) -$ であって、前記アルキル部分が、OH、ヒドロキシ C 1 - C 6 アルキル -、もしくは C 1 - C 6 アルコキシで任意選択に置換されている、 $het Ar^2 (C 1 - C 6 \text{ アルキル}) C (=O) -$ 、
 (l) $het Ar^2 C (=O) -$ 、
 (m) $het Cyc^1 C (=O) -$ 、
 (n) $het Cyc^1 C 1 - C 6 \text{ アルキル} -$ 、
 (o) $R^3 R^4 NC (=O) -$ 、
 (p) $Ar^1 N(R^3) C (=O) -$ 、
 (q) $het Ar^2 N(R^3) C (=O) -$ 、
 (r) $(C 1 - C 6 \text{ アルキル}) SO_2 -$ であって、前記アルキル部分が、1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換されている、 $(C 1 - C 6 \text{ アルキル}) SO_2 -$ 、
 (s) $Ar^1 SO_2 -$ 、
 (t) $het Ar^2 SO_2 -$ 、
 (u) $N - (C 1 - C 6 \text{ アルキル})$ ピリジノニル、
 (v) $Ar^1 C (=O) -$ 、
 (w) $Ar^1 O - C (=O) -$ 、
 (x) $(C 3 - C 6 \text{ シクロアルキル}) (C 1 - C 6 \text{ アルキル}) C (=O) -$ 、
 (y) $(C 3 - C 6 \text{ シクロアルキル}) (C 1 - C 6 \text{ アルキル}) SO_2 -$ であって、前記アルキル部分が、1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換されている、 $(C 3 - C 6 \text{ シクロアルキル}) (C 1 - C 6 \text{ アルキル}) SO_2 -$ 、
 (z) $Ar^1 (C 1 - C 6 \text{ アルキル}) SO_2 -$ 、
 (aa) $het Cyc^1 - O - C (=O) -$ 、
 (bb) $het Cyc^1 CH_2 C (=O) -$ 、
 (cc) $het Ar^2$ 、または
 (dd) C 3 - C 6 シクロアルキル、であり、

Ar^1 が、フェニルであって、前記フェニルは、ハロゲン、CN、C 1 - C 6 アルキル (1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換されている)、C 1 - C 6 アルコキシ (1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換されている)、 $R^e R^f N -$ (式中、 R^e および R^f が独立して、H または C 1 - C 6 アルキルである)、 $(R^p R^q N) C 1 - C 6 \text{ アルコキシ} -$ (式中、 R^p および R^q が独立して、H または C 1 - C 6 アルキルである)、および $(het Ar^a) C 1 - C 6 \text{ アルキル} -$ (式中、 $het Ar^a$ が、1 ~ 2 個の環窒素原子を有する 5 ~ 6 員ヘテロアリール環である) からなる群から独立して選択される、1 つ以上の置換基で任意選択に置換された、フェニルであるか、または

Ar^1 が、N および O から独立して選択される 1 ~ 2 個の環ヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員複素環式環に縮合したフェニル環であり、

$het Ar^2$ が、N、O、および S から独立して選択される 1 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員ヘテロアリール環、または 1 ~ 3 個の環窒素原子を有する 9 ~ 10 員二環式ヘテロアリール環であり、 $het Ar^2$ が、ハロゲン、CN、C 1 - C 6 アルキル (1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換されている)、C 1 - C 6 アルコキシ (1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換されている)、 $(C 1 - C 6 \text{ アルコキシ}) C 1 - C 6 \text{ アルキル} -$ (1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換されている)、 $R^e R^f N -$ (式中、 R^e および R^f が独立して、H または C 1 - C 6 アルキルである)、OH、 $(C 1 - C 6 \text{ アルコキシ}) C 1 - C 6 \text{ アルコキシ} -$ 、および C 3 - C 6 シクロアルキルからなる群から独立して選択される、1 つ以上の置換基で任意選択に置換されており、

$het Cyc^1$ が、N、O、および S から独立して選択される 1 ~ 2 個の環ヘテロ原子を有する 4 ~ 6 員飽和複素環式環であり、前記複素環式環が、C 1 - C 6 アルコキシおよ

びハロゲンから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択に置換されており、

R^3 が、H または C 1 - C 6 アルキルであり、

R^4 が、C 1 - C 6 アルキルである、

化合物、ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物。

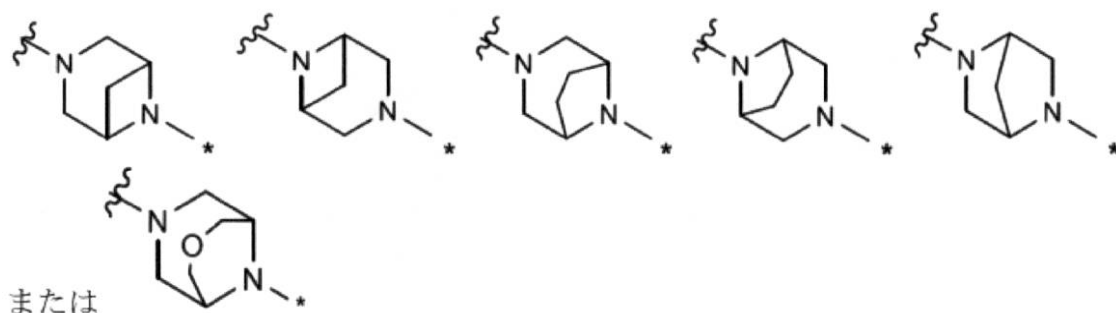
【請求項 2】

環 D が、2 個の環窒素原子を有し、かつ任意選択に、酸素である第 3 の環ヘテロ原子を有する飽和 7 ~ 8 員架橋複素環式環であって、前記環が、(a) ハロゲン、OH、1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された C 1 - C 3 アルキル、もしくは 1 ~ 3 個のフルオロで任意選択に置換された C 1 - C 3 アルコキシから独立して選択される 1 ~ 4 個の基、(b) C 3 - C 6 シクロアルキリデン環、または (c) オキソ基で任意選択に置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

環 D が、

【化 3】

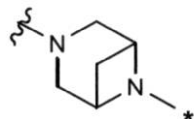


であり、式中、波線が、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 を含む前記環への環 D の結合点を示し、アスタリスクが、E への結合点を示す、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

環 D が、以下である、請求項 3 に記載の化合物。

【化 4】



【請求項 5】

B が、ヒドロキシ C 2 - C 6 アルキル - であって、前記アルキル部分が、C 3 - C 6 シクロアルキリデン環で任意選択に置換されている、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

B が、(h e t C y c ^a) C 1 - C 3 アルキル - である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

X^1 が、N であり、 X^2 、 X^3 、および X^4 が、CH である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

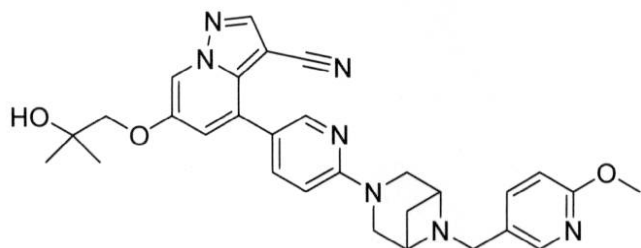
【請求項 8】

A が、CN である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

下記式：

【化 2 8】

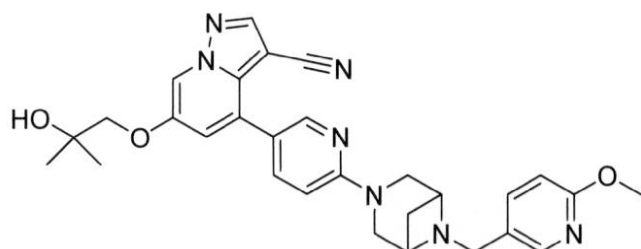


で表される請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 0】

下記式：

【化 2 8】

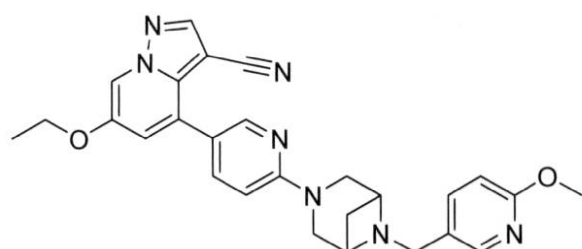


で表される請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

下記式：

【化 2 9】

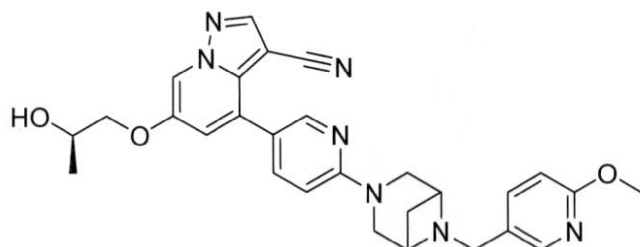


で表される請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

下記式：

【化 3 0】

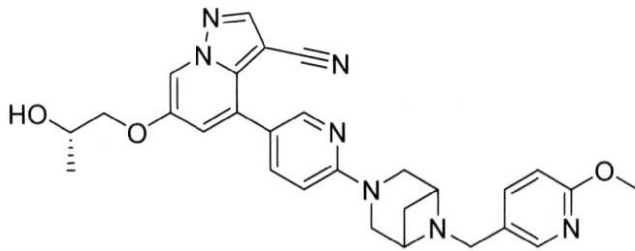


で表される請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

下記式：

【化 3 1】

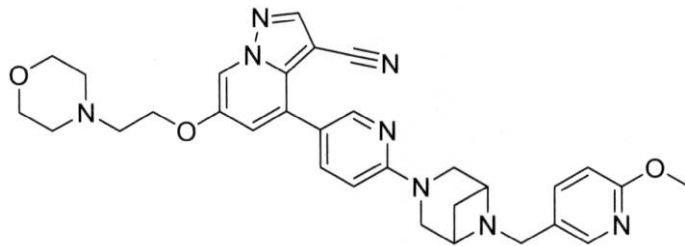


で表される請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

下記式：

【化 3 2】



で表される請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

薬学的に許容される希釈剤または担体と混合された、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 1 6】

癌の治療に用いるための、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】

前記癌が R E T 関連癌である、請求項 1 6 に記載の癌の治療に用いるための化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 8】

前記 R E T 関連癌が、R E T 遺伝子、R E T キナーゼタンパク質、またはそれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節異常を有する癌である、請求項 1 7 に記載の癌の治療に用いるための化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 9】

前記 R E T 関連癌が、肺癌、甲状腺乳頭癌、甲状腺髄様癌、分化型甲状腺癌、再発性甲状腺癌、難治性分化型甲状腺癌、多発性内分泌腫瘍 2 A 型または 2 B 型（それぞれ M E N 2 A または M E N 2 B）、褐色細胞腫、副甲状腺過形成、乳癌、結腸直腸癌、乳頭状腎細胞癌、胃腸粘膜神経節腫、および子宮頸癌、からなる群から選択される、請求項 1 7 または 1 8 に記載の癌の治療に用いるための化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 0】

前記肺癌が、R E T 融合肺癌であるか、または前記癌が甲状腺髄様癌である、請求項 1 9 に記載の癌の治療に用いるための化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

前記肺癌が、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、細気管支肺細胞癌、または肺腺癌である、請求項 1 9 に記載の癌の治療に用いるための化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

経口投与用に製剤化されている、請求項 1 6 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の癌の治療に用いるための化合物、またはその薬学的に許容される塩。