

【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

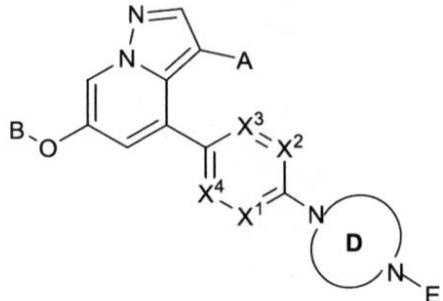
【補正の内容】

【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、CC₂H₃、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、CH₃-、CH₃CH₂-、シクロプロピル、-CH₂CN、または-CH(CN)CH₃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) (R¹R²N)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、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)C1-C6アルキル-、(g) hetAr¹C1-C3アルキル-であって、hetAr¹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であり、かつ、hetAr¹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、hetAr¹C1-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、O H 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 個のフルオロ口で置換されている、(C₁ - C₄ アルキル) C (= O) O - C₁ - C₆ アルキル - 、または

(m) (R¹ R² N) 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 個のフルオロ口で任意選択に置換されている) である、(R¹ R² N) C (= O) C₁ - C₆ アルキル - 、であり、

het Cyc^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、O H、C₁ - C₆ アルキル (1 ~ 3 個のフルオロ口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 - 、およびフルオロ口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、

het Cyc^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、

(i i) 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、

(i i i) 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

(i v) 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、O H、もしくは 1 ~ 3 個のフルオロ口で任意選択に置換された C₁ - C₃ アルキル、もしくは 1 ~ 3 個のフルオロ口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 個のフルオロ口で任意選択に置換された C₁ - C₆ アルキル、

(c) 1 ~ 3 個のフルオロ口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 個のフルオロ口もしくは R^g R^h N - 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 個のフルオロ口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、O H、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) Ar¹ C₁ - 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、O H、ヒドロキシ C₁ - C₆ アルキル - 、C₁ - C₆ アルコキシ、R^m Rⁿ N - 、もしくは R

$^m R^n N - C H_2 -$ (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、 $A r^1 (C_1 - C_6$ アルキル) $C (=O) -$ 、
 (j) $h e t A r^2 C_1 - C_6$ アルキル - であって、前記アルキル部分が、1 ~ 3 個のフルオロ口で任意選択に置換されている、 $h e t A r^2 C_1 - C_6$ アルキル -、
 (k) $h e t A r^2 (C_1 - C_6$ アルキル) $C (=O) -$ であって、前記アルキル部分が、 $O H$ 、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、 $h e t A r^2 (C_1 - C_6$ アルキル) $C (=O) -$ 、
 (l) $h e t A r^2 C (=O) -$ 、
 (m) $h e t C y c^1 C (=O) -$ 、
 (n) $h e t C y c^1 C_1 - C_6$ アルキル -、
 (o) $R^3 R^4 N C (=O) -$ 、
 (p) $A r^1 N (R^3) C (=O) -$ 、
 (q) $h e t A r^2 N (R^3) C (=O) -$ 、
 (r) ($C_1 - C_6$ アルキル) $S O_2 -$ であって、前記アルキル部分が、1 ~ 3 個のフルオロ口で任意選択に置換されている、($C_1 - C_6$ アルキル) $S O_2 -$ 、
 (s) $A r^1 S O_2 -$ 、
 (t) $h e t A r^2 S O_2 -$ 、
 (u) $N - (C_1 - C_6$ アルキル) ピリジノニル、
 (v) $A r^1 C (=O) -$ 、
 (w) $A r^1 O - C (=O) -$ 、
 (x) ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) ($C_1 - C_6$ アルキル) $C (=O) -$ 、
 (y) ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) ($C_1 - C_6$ アルキル) $S O_2 -$ であって、前記アルキル部分が、1 ~ 3 個のフルオロ口で任意選択に置換されている、($C_3 - C_6$ シクロアルキル) ($C_1 - C_6$ アルキル) $S O_2 -$ 、
 (z) $A r^1 (C_1 - C_6$ アルキル) $S O_2 -$ 、
 (aa) $h e t C y c^1 - O - C (=O) -$ 、
 (bb) $h e t C y c^1 C H_2 C (=O) -$ 、
 (cc) $h e t A r^2$ 、または
 (dd) $C_3 - C_6$ シクロアルキル、であり、

$A r^1$ が、フェニルであって、前記フェニルは、ハロゲン、 $C N$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル (1 ~ 3 個のフルオロ口で任意選択に置換されている)、 $C_1 - C_6$ アルコキシ (1 ~ 3 個のフルオロ口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)、 $(R^p R^q N) C_1 - C_6$ 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 ($h e t A r^a$) $C_1 - C_6$ アルキル - (式中、 $h e t A r^a$ 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

$A r^1$ 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、

$h e t A r^2$ 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、 $h e t A r^2$ が、ハロゲン、 $C N$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル (1 ~ 3 個のフルオロ口で任意選択に置換されている)、 $C_1 - C_6$ アルコキシ (1 ~ 3 個のフルオロ口で任意選択に置換されている)、($C_1 - C_6$ アルコキシ) $C_1 - C_6$ アルキル - (1 ~ 3 個のフルオロ口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)、 $O H$ 、($C_1 - C_6$ アルコキシ) $C_1 - C_6$ 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、

$h e t C y c^1$ 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C1-C6アルキルであり、

R^4 が、C1-C6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。

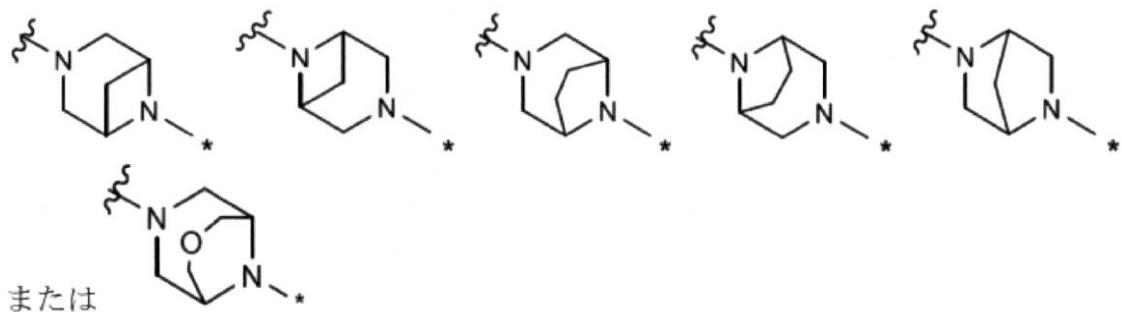
【請求項2】

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】

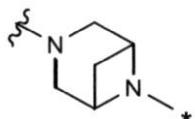


であり、式中、波線が、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 を含む前記環への環Dの結合点を示し、アスタリスクが、Eへの結合点を示す、請求項2に記載の化合物。

【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C2-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、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、(het Cyc^a)C1-C3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。

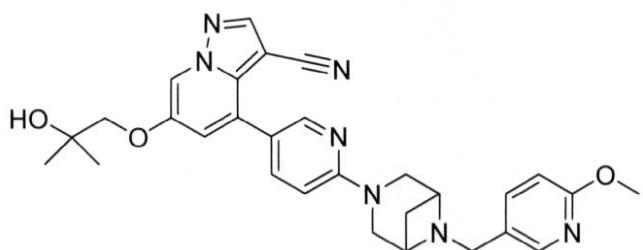
【請求項8】

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28】

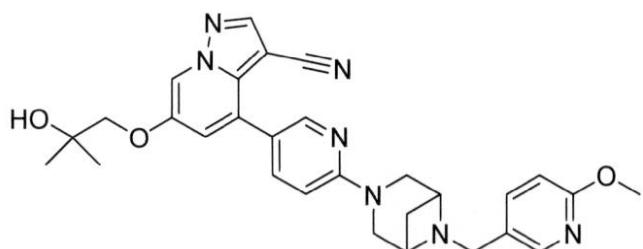


で表される請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

下記式：

【化28】

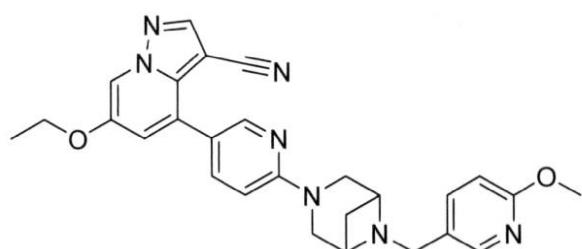


で表される請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

下記式：

【化29】

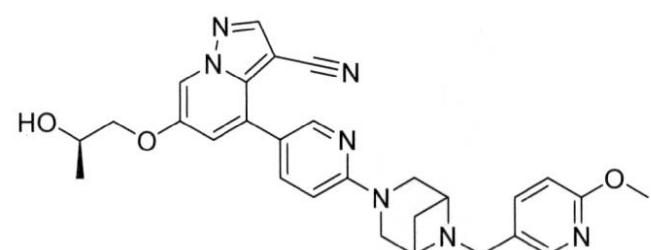


で表される請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

下記式：

【化30】

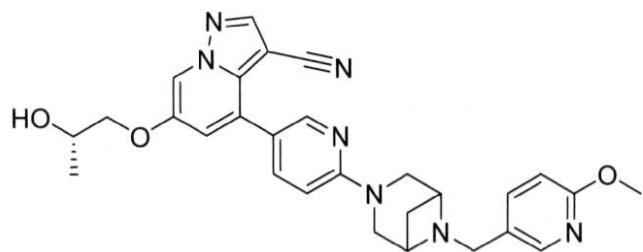


で表される請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項13】

下記式：

【化31】

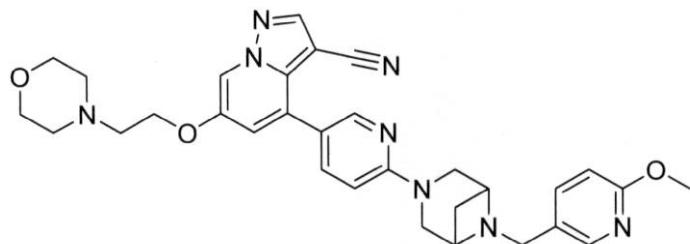


で表される請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項14】

下記式：

【化32】



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15】

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1～14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16】

癌の治療に用いるための、請求項1～14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17】

前記癌がRET関連癌である、請求項16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18】

前記RET関連癌が、RET遺伝子、RET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17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19】

前記RET関連癌が、肺癌、甲状腺乳頭癌、甲状腺臓様癌、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2A型または2B型（それぞれMEN2AまたはMEN2B）、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17または18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20】

前記肺癌が、RET融合肺癌であるか、または前記癌が甲状腺臓様癌である、請求項19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21】

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19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22】

経口投与用に製剤化されている、請求項16～21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。