

【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2月1日(2018.2.1)

【公表番号】特表2017-500362(P2017-500362A)

【公表日】平成29年1月5日(2017.1.5)

【年通号数】公開・登録公報2017-001

【出願番号】特願2016-542956(P2016-542956)

【国際特許分類】

C 07 D 471/04 (2006.01)

A 61 K 31/444 (2006.01)

A 61 K 31/501 (2006.01)

A 61 K 31/506 (2006.01)

A 61 K 31/437 (2006.01)

A 61 K 31/5377 (2006.01)

A 61 K 31/496 (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 471/04 106 A

C 07 D 471/04 C S P

A 61 K 31/444

A 61 K 31/501

A 61 K 31/506

A 61 K 31/437

A 61 K 31/5377

A 61 K 31/496

A 61 P 35/00

A 61 P 35/02

A 61 P 43/00 111

【手続補正書】

【提出日】平成29年12月15日(2017.12.15)

【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

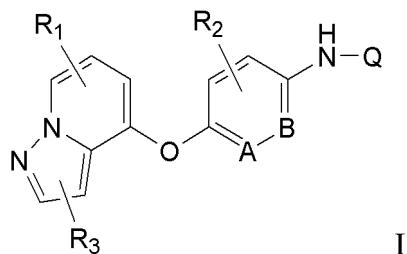
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物：

【化1】



[式中、R₁は、H；ハロ；-C₁₋₆アルキル；-C₁₋₆アルコキシ；任意に置換されたピリジル；任意に置換されたピリミジニル；任意に置換されたピラジニル；任意に置換されたピラゾリル；任意に置換されたイミダゾリル；任意に置換されたイソオキサゾリル；任意に置換されたオキサゾリル；任意に置換されたチアゾリル；任意に置換されたイソチアゾリル；任意に置換されたモルホリニル；任意に置換されたピペラジニル；任意に置換されたピペリジニル；任意に置換されたテトラヒドロピラニル；任意に置換されたピロリジニル；テトラヒドロチオピラニル1,1-ジオキシド；チオモルホリニル1,1-ジオキシド；ピロリジニル-オン；ピペリジニル-オン；任意に置換された-NH-アリール；任意に置換された-NH-ピリジル；任意に置換された-NH-ピリミジニル；-C(O)NHC₁₋₆アルキル；-C(O)N(C₁₋₆アルキル)₂；-NHS(O)C₁₋₆アルキル；-N(C₁₋₆アルキル)S(O)C₁₋₆アルキル；-NHC(O)C₁₋₆アルキル；-NHC(O)OC₁₋₆アルキル；-NHC₁₋₆アルキル；-NHC₁₋₆アルキルC(O)OC₁₋₆アルキル；-NHC₁₋₆アルキルC(O)N(C₁₋₆アルキル)₂；任意に置換された-NHC(O)-ピペラジニル；または任意に置換された-NC₁₋₆アルキルC(O)-ピペラジニルであり、

各々のR₂は、独立して、H、ハロ、-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルコキシ、-O H、-O-アルカリル、またはトリハロアルキルであり、

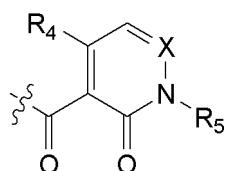
R₃は、Hまたはハロであり、

Aは、C R₂またはNであり、

Bは、C R₂またはNであり、

Qは、ハロまたはC₁₋₆アルキルで任意に置換された-S(O)₂アリール；ハロまたは-C(O)NHフェニルで任意に置換されたピリジル；ピリミジニル；ピラジニル；ハロまたはC₁₋₆アルキルで任意に置換された-C(O)-NHC(O)-アルカリル；ハロまたはC₁₋₆アルキルで任意に置換された-C(S)-NHC(O)-アルカリル；ハロまたはC₁₋₆アルキルで任意に置換された-C(O)-アルカリル；ハロ、C₁₋₆アルキル、またはC₁₋₆アルコキシで任意に置換された-C(O)NH-アリール；ハロ、C₁₋₆アルキル、またはC₁₋₆アルコキシで任意に置換された-C(O)O-アリール；あるいは

【化2】

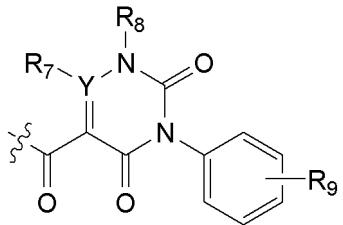


(式中、XはC R₆（ここでR₆はHまたはC₁₋₆アルキルである）またはNであり、

R₄は、H；C₁₋₆アルコキシ；ハロ；-OC₁₋₆アルキレン-O-C₁₋₆アルキル；-NHC₁₋₆アルキル；または-N(C₁₋₆アルキル)₂であり、

R₅は、ハロもしくはC₁₋₆アルキルで任意に置換されたアリール；またはハロもしくはC₁₋₆アルキルで任意に置換されたアルカリルである）；あるいは

【化3】



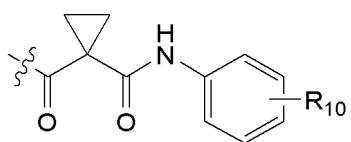
(式中、YはCまたはNであり、

R7は、HまたはC₁₋₆アルキルであり；

R8は、H；C₁₋₆アルキレン-O-C₁₋₆アルキル；C₁₋₆アルキル；C₁₋₆アルキレン-O-C₁₋₆アルカリル；またはC₁₋₆アルキレン-OHであり、

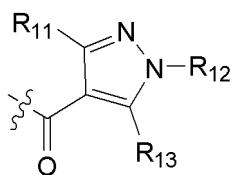
R9は、H、C₁₋₆アルキル；またはハロである)；あるいは

【化4】



(式中、R10は、H；ハロ；またはC₁₋₆アルキルである)；あるいは

【化5】

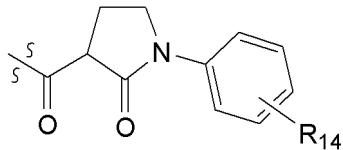


(式中、R11は、HまたはC₁₋₆アルキルであり；

R12は、H；C₁₋₆アルキル；またはハロで任意に置換されたアリールであり；

R13は、H；C₁₋₆アルキル；またはトリハロC₁₋₆アルキルである)；あるいは

【化6】



(式中、R14は、H；C₁₋₆アルキル；またはハロである)である]またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

AがCR₂である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

BがCR₂である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項4】

各々のR₂が独立してHまたはハロである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項5】

ハロがFである、請求項4に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

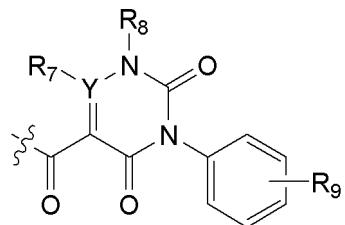
【請求項6】

R₃ が H である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

Q が、

〔化 7 〕



である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

Y が C である、請求項 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

R₇ が H である、請求項 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

R₈ が H ; C₁ - 6 アルキレン - O - C₁ - 6 アルキルまたは C₁ - 6 アルキルである、請求項 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 11】

R₈ が C₁ - 6 アルキルである、請求項 7 に記載の化合物 またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 12】

R. が八日である、請求項 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塗。

【請求項13】

R_1 が任意に置換されたイミダゾリルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項14】

請求項 1 に記載の治療有効量の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を、がんを有する患者に投与することを含む、治療方法。

【請求項 15】

前記がんが、白血病、結腸がん、黒色腫、腎がん、肝がん、胃がん、乳がん、または脳腫瘍である。請求項1-4に記載の方法

【請求項 16】

フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (3 , 3 - ジメチル - ウレイド) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - フルオロ - フェニル } - アミド ; [4 - (4 - { [1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボニル] - アミノ } - 2 - フルオロ - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸メチルエステル ; [4 - (2 - フルオロ - 4 - { [3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボニル] - アミノ } - フェノキシ) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] - カルバミン酸メチルエステル ; および 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 (3 - フルオロ - 4 - { 6 - [(4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - アミノ] - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ } - フェニル) - アミド ; またはそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

前記化合物が、1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド ; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド ; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド ; 1 - (2 - ベンジルオキシ - エチル) - 3 - (4 - フルオロ - フェニル -) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド ; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド ; 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (3 - メチル - 3 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド ; 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - メチル - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド ; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - メチル - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド ; 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド ; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド ; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド ; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - メトキシ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド ; 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - メトキシ - 4 - [6 - (

1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 -イル) - ピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - アミド; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - メトキシ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ[1, 5 - イルオキシ] - フェニル} - アミド; 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - ヒドロキシ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - アミド; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - ベンジルオキシ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - アミド; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - ヒドロキシ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - アミド; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - アミド; 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - アミド; 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチル - フェニル} - アミド; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチル - フェニル} - アミド; および 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 4 - イルオキシ] - 2 - トリフルオロメチル - フェニル} - アミド; またはそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項18】

5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド ; 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチル - フェニル } - アミド ; 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチル - フェニル } - アミド ; および 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - 2 - トリフルオロメチル - フェニル } - アミド ; またはそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド、またはその薬学的に許容可能な塩である、化合物。

【請求項 20】

治療有効量の 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド、またはその薬学的に許容可能な塩と、1種以上の薬学的に許容可能な担体とを含む、医薬組成物。