

【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6月14日 (2018.6.14)

【公表番号】特表2017-518276(P2017-518276A)

【公表日】平成29年7月6日 (2017.7.6)

【年通号数】公開・登録公報2017-025

【出願番号】特願2016-565402(P2016-565402)

【国際特許分類】

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 213/81 (2006.01)

C 0 7 D 215/22 (2006.01)

C 0 7 D 239/34 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 5/14 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/08 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 C 49/813 (2006.01)

C 0 7 C 43/29 (2006.01)

C 0 7 C 311/08 (2006.01)

C 0 7 F 5/02 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 487/04 1 4 3

C 0 7 D 213/81 C S P

C 0 7 D 215/22

C 0 7 D 239/34

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	11/08	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	35/00	
C 0 7 C	49/813	
C 0 7 C	43/29	C
C 0 7 C	311/08	
C 0 7 F	5/02	C

【手続補正書】

【提出日】平成30年4月25日(2018.4.25)

【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】

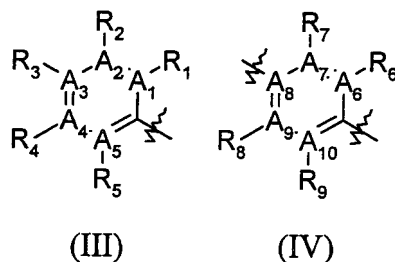


(I)

(式中、

A_{r1} と A_{r2} はそれぞれ、式 (III)、式 (IV) で表されるか、または A_{r1} と A_{r2} の一方は、ピリミジンまたはキノロンであり；

【化 2】



(式中、

A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 A_6 、 A_7 、 A_8 、 A_9 および A_{10} の各々は独立して、C であり；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 の各々は独立して、H、N、O、C、F、Cl または F から選択され、但し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 の少なくとも 2 つが F である場合、化合物はポリフルオロ化され、 A_{r1} は、テトラフルオロフェニル、フルオロフェニル、ピリミジンまたはキノロンである)；

Q は、O であり；

M_1 は、ピペリジニルまたはピロリジニル であり；

Y は、-C(=O)-、NR₁₁C(=O) または S(=O)₂ であり；

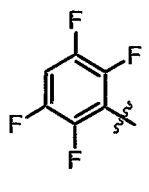
R_{10} および R_{11} は、アミノ、シクロアミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、オキソ-ヘテロシクリル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロアセチル、アミド基、アシル、グアニジル、C₂~C₆ アルケニル、C₂~C₆ アルキニル、C₁~C₆ アルキル、C₃~C₁₀ シクロアルキル、C₁~C₆ アルコキシルまたは C₁~C₆ オキソアルキルから独立して選択され、ここで、アミノ、アミド基、アシル、C₂~C₆ アルケニル、アルキル、アルコキシルまたはシクロアルキルは、重水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、カルボニル、エステル基、アミド基、ニトロ、シアノ、トリフルオロアセチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁~C₆ アルキル、C₁~C₆ アルコキシル、C₁~C₆ オキソアルキルまたは C₃~C₁₀ シクロアルキルで任意に置換される)

で表される化合物、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマーもしくはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2】

A_{r1} が、以下の式：

【化 3】

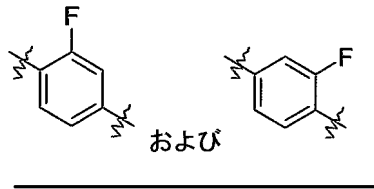


で表される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

A_{r2} は、

【化 4】

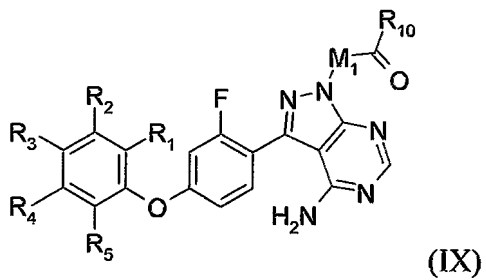


からなる群より選択される式により表される、請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 4】

式 (IX)

【化 5】



で表されるか、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマーもしくはその薬学的に許容され得る塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

R_1 、 R_2 、 R_4 および R_5 は F であり、 R_3 は H である、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

R_2 は F であり、 R_1 、 R_3 、 R_4 および R_5 は H である、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 7】

M_1 は、ピペリジニルであり、 R_{10} は、重水素で任意に置換されるビニルである、請求項 1 ~ 6 いずれか記載の化合物。

【請求項 8】

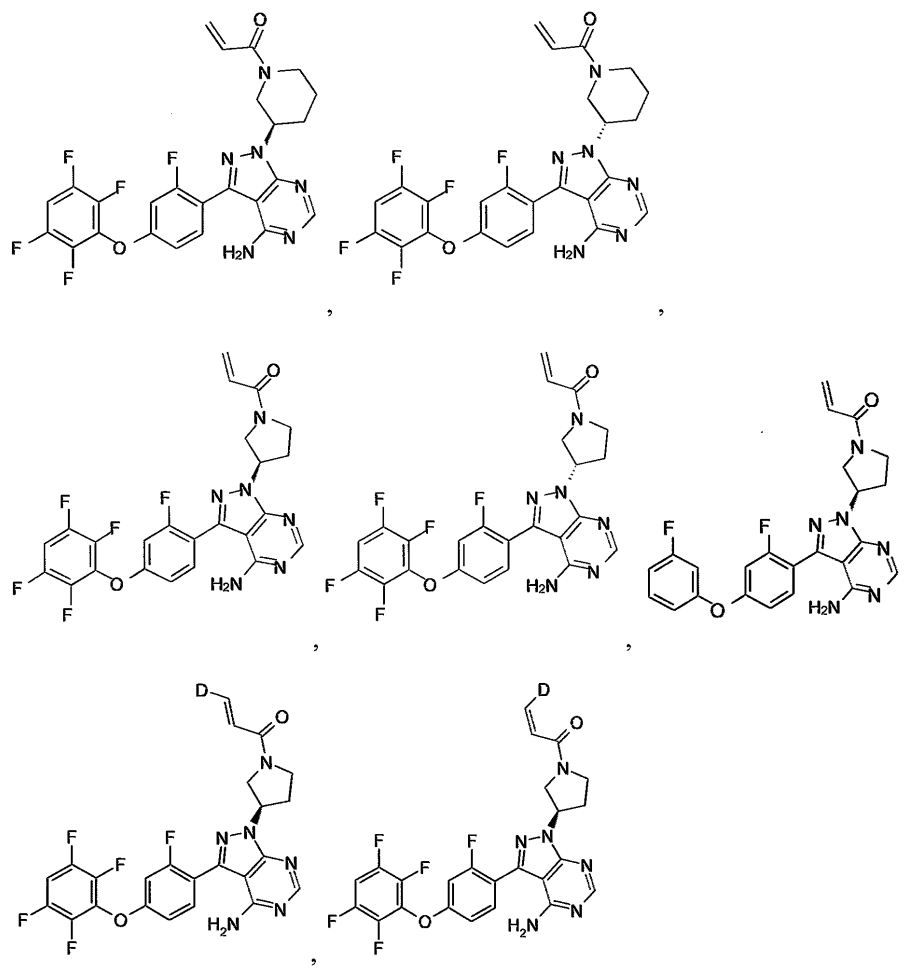
M_1 は、ピロリジニルであり、 R_{10} は、重水素で任意に置換されるビニルである、請求項 1 ~ 6 いずれか記載の化合物。

【請求項 9】

R_{10} は、非置換のビニルまたは重水素で置換されたビニルである、請求項 1 ~ 8 いずれか記載の化合物。

【請求項 10】

【化 6】

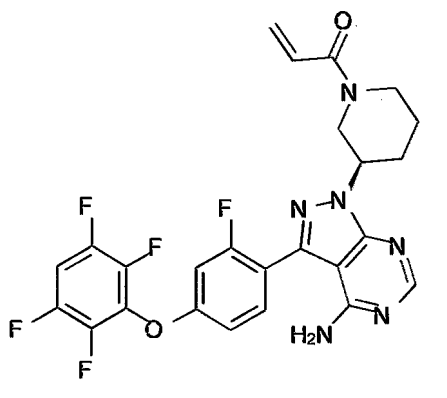


からなる群より選択されるか、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマーもしくはその薬学的に許容され得る塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 1】

以下の式：

【化 7】

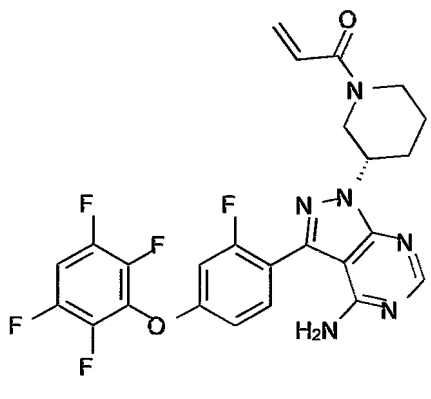


で表されるか、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマーもしくはその薬学的に許容され得る塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 2】

以下の式：

【化 8】

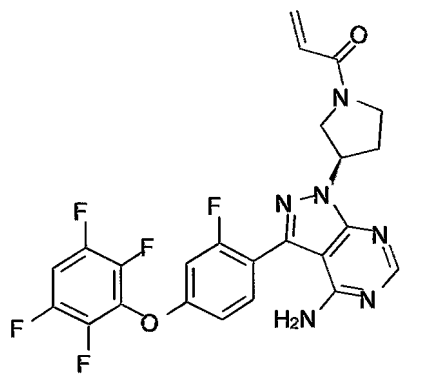


で表されるか、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマーもしくはその薬学的に許容され得る塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 3】

以下の式：

【化 9】

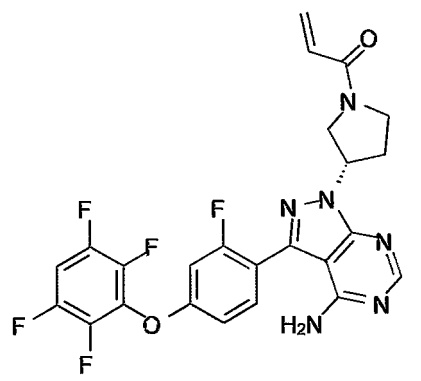


で表されるか、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマーもしくはその薬学的に許容され得る塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 4】

以下の式：

【化 1 0】

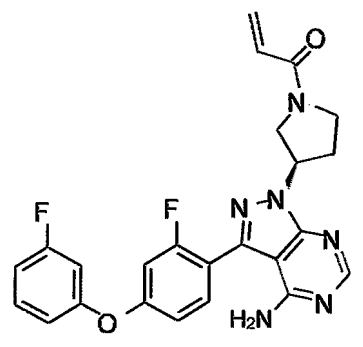


で表されるか、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマーもしくはその薬学的に許容され得る塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 15】

以下の式：

【化 11】

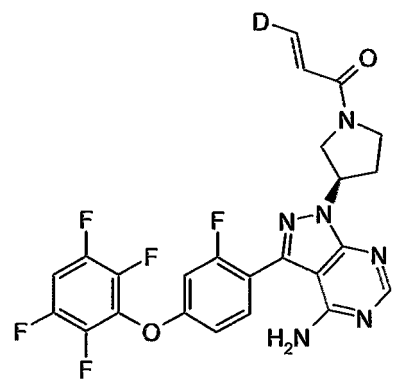


で表されるか、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマーもしくはその薬学的に許容され得る塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 16】

以下の式：

【化 12】

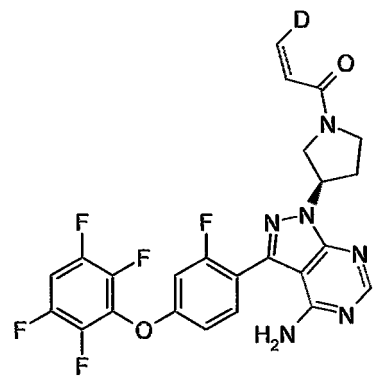


で表されるか、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマーもしくはその薬学的に許容され得る塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 17】

以下の式：

【化 13】



で表されるか、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマーもしくはその薬学的に許容され得る塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 18】

ブルトン型チロシンキナーゼ (B T K) を $0.5 \mu\text{M}$ 以下の IC_{50} で阻害する、請求項 1 ~ 9 いずれか記載の化合物、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容され得る塩。

【請求項 19】

B T K を $0.05 \mu\text{M}$ 以下の IC_{50} で阻害する、請求項 1 ~ 9 いずれか記載の化合物、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容され得る塩。

【請求項 20】

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン、またはその薬学的に許容され得る塩；

N-((1s,4s)-4-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)アクリルアミド、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマーもしくはその薬学的に許容され得る塩；

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2-フルオロベンゾイル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマーもしくはその薬学的に許容され得る塩；

1-(3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン、またはその薬学的に許容され得る塩；および

3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-1-(ビニルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン、またはそのエナンチオマー、そのジアステレオマーもしくはその薬学的に許容され得る塩

からなる群より選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 20 いずれか記載の化合物、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容され得る塩、および

薬学的に許容され得る担体

を含む医薬組成物。

【請求項 22】

B T K 活性の阻害が必要な被験体において B T K 活性を阻害するための医薬の製造における請求項 1 ~ 20 いずれか記載の化合物、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容され得る塩の使用。

【請求項 23】

自己免疫疾患の治療が必要な被験体において自己免疫疾患を治療するための医薬の製造における請求項 1 ~ 20 いずれか記載の化合物、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容され得る塩の使用。

【請求項 24】

自己免疫疾患が、関節リウマチ、多発性脳脊髄硬化症、潰瘍性大腸炎および全身性エリテマトーデスからなる群より選択される、請求項 23 記載の使用。

【請求項 25】

B 細胞悪性疾患の治療が必要な被験体において B 細胞悪性疾患を治療するための医薬の製造における請求項 1 ~ 20 いずれか記載の化合物、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容され得る塩の使用。

【請求項 26】

B 細胞悪性疾患が、小リンパ球性リンパ腫 (S L L)、慢性リンパ性白血病 (C L L)、びまん性大 B 細胞型リンパ腫 (D L B C L)、多発性骨髄腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症 (W M)、濾胞性リンパ腫 (F L) およびマントル細胞リンパ腫 (M C L) からなる群より選択される、請求項 25 記載の使用。

【請求項 27】

請求項 1 ~ 20 いずれか記載の化合物、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容され得る塩を含む、BTK 活性の阻害が必要な被験体において BTK 活性を阻害するための医薬組成物。

【請求項 28】

請求項 1 ~ 20 いずれか記載の化合物、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容され得る塩を含む、自己免疫疾患の治療が必要な被験体において自己免疫疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 29】

自己免疫疾患が、関節リウマチ、多発性脳脊髄硬化症、潰瘍性大腸炎および全身性エリテマトーデスからなる群より選択される、請求項 28 記載の医薬組成物。

【請求項 30】

請求項 1 ~ 20 いずれか記載の化合物、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容され得る塩を含む、B 細胞悪性疾患の治療が必要な被験体において B 細胞悪性疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 31】

B 細胞悪性疾患が、小リンパ球性リンパ腫 (SLL)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、びまん性大 B 細胞型リンパ腫 (DLBCL)、多発性骨髄腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症 (WM)、濾胞性リンパ腫 (FL) およびマントル細胞リンパ腫 (MCL) からなる群より選択される、請求項 30 記載の医薬組成物。

【請求項 32】

塩基の存在下で 3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンとハロゲン化アクリロイルを接触させ、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンを得る工程を含む、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンの製造方法。

【請求項 33】

(3R)-tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートと酸を接触させ、3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンの酸塩を得る工程をさらに含む、請求項 32 記載の方法。

【請求項 34】

塩および Pd の存在下で (R)-tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートと 2-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを接触させ、(3R)-tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートを得る工程をさらに含む、請求項 33 記載の方法。

【請求項 35】

3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンと、DIAD、tert-ブチル(3S)-3-ヒドロキシシクロペンチルカルバメートおよび PPh₃ を接触させ、(R)-tert-ブチル 3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートを得る工程をさらに含む、請求項 34 記載の方法。

【請求項 36】

NIS と 1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンを接触させ、3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンを得る工程をさらに含む、請求項 35 記載の方法。

【請求項 37】

酢酸塩および (1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウムの存

在下で、3-(4-プロモ-3-フルオロフェノキシ)-1,2,4,5-テトラフルオロベンゼンとビス(ピナコラト)ジボロンを接触させ、2-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを得る工程をさらに含む、請求項36記載の方法。

【請求項38】

1,2,3,4,5-ペンタフルオロフェニルと、4-プロモ-3-フルオロフェノールおよび塩基を接触させ、3-(4-プロモ-3-フルオロフェノキシ)-1,2,4,5-テトラフルオロベンゼンを得る工程をさらに含む、請求項37記載の方法。

【請求項39】

3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンと、ハロゲン化3-クロロプロピオニルおよび塩基を接触させ、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンを生成する工程を含む、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンの製造方法。

【請求項40】

(R)-1-(3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンと、2-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン、塩基およびPd(PPh₃)₄を接触させ、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンを生成する工程を含む、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンの製造方法。

【請求項41】

3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンと、トリエチルアミンおよびハロゲン化アクリロイルを接触させ、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンと1-((S)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンの混合物を得る工程を含む、1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンと1-((S)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンの混合物の製造方法。

【請求項42】

tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートと酸を接触させ、3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンの酸塩を得る工程をさらに含む、請求項41記載の方法。

【請求項43】

塩およびPdの存在下で、tert-ブチル3-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートと2-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを接触させ、tert-ブチル3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートを得る工程をさらに含む、請求項42記載の方法。

【請求項 4 4】

混合物中の1-((S)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンから1-((R)-3-(4-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2,3,5,6-テトラフルオロフェノキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンを分離する工程をさらに含む、請求項 4 1 記載の方法。