

【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11月21日(2019.11.21)

【公表番号】特表2018-530617(P2018-530617A)

【公表日】平成30年10月18日(2018.10.18)

【年通号数】公開・登録公報2018-040

【出願番号】特願2018-538935(P2018-538935)

【国際特許分類】

C 07 D	471/04	(2006.01)
A 61 P	29/00	(2006.01)
A 61 P	37/06	(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	31/444	(2006.01)
A 61 K	31/5377	(2006.01)
A 61 K	31/496	(2006.01)
C 12 N	9/99	(2006.01)

【F I】

C 07 D	471/04	1 0 7 E
C 07 D	471/04	C S P
A 61 P	29/00	
A 61 P	37/06	
A 61 P	35/00	
A 61 P	43/00	1 1 1
A 61 P	43/00	1 2 1
A 61 K	45/00	
A 61 K	31/444	
A 61 K	31/5377	
A 61 K	31/496	
C 12 N	9/99	Z N A

【手続補正書】

【提出日】令和1年10月3日(2019.10.3)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 7 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 7 6】

本出願で与えられ、記載されている本発明の化合物の化学名の少なくとも一部は、市販の化学物質命名ソフトウェアプログラムの使用によって自動的に作り出された可能性があり、独立に確認されたものではない。この機能を実施する代表的なプログラムとしては、OpenEye Scientific Software社によって販売されているLexichem命名ツール、及びMDL Information Systems社によって販売されているAutonom Softwareツールが挙げられる。表示された化学名と図示された構造が異なる場合、図示された構造が優先する。

(参考文献)

【化43】

- Bain J et al. 2003. The specificities of protein kinase inhibitors: an update. *Biochem. J.* **371**, 199–204.
- Brehm MA, Daniels KA, Welsh RM. 2005. Rapid Production of TNF- α following TCR Engagement of Naive CD8 T Cells. *J. Immunol.* **175**, 5043–5049.
- Broekman F, Giovannetti E, Peters GJ. 2011. Tyrosine kinase inhibitors: Multi-targeted or single-targeted? *World J. Clin. Oncol.* **2**, 80–93.
- Bundgaard H. 1985. *Design of prodrugs*, Elsevier.
- Carmi Y et al. 2013. The Role of IL-1 β in the Early Tumor Cell-Induced Angiogenic Response. *J. Immunol.* **190**, 3500–3509.
- Chiang EY, Yu X, Grogan JL. 2011. Immune Complex-Mediated Cell Activation from Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis Patients Elaborate Different Requirements for IRAK1/4 Kinase Activity across Human Cell Types. *J. Immunol.* **186**, 1279–1288.
- Cohen P. 2009. Targeting protein kinases for the development of anti-inflammatory drugs. *Curr. Opin. Cell Biol.* **21**, 317–324.

- Dinarello CA, Simon A, van der Meer JWM. 2012. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* **11**, 633–652.
- Dy GK, Adjei AA. 2013. Understanding, recognizing, and managing toxicities of targeted anticancer therapies. *CA. Cancer J. Clin.* **63**, 249–279.
- Fabian MA et al. 2005. A small molecule–kinase interaction map for clinical kinase inhibitors. *Nat. Biotechnol.* **23**, 329–336.
- van der Fits L et al. 2009. Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in Mice Is Mediated via the IL-23/IL-17 Axis. *J. Immunol.* **182**, 5836–5845.
- Force T, Kolaja KL. 2011. Cardiotoxicity of kinase inhibitors: the prediction and translation of preclinical models to clinical outcomes. *Nat. Rev. Drug Discov.* **10**, 111–126.
- Koziczak-Holbro M et al. 2009. The critical role of kinase activity of interleukin-1 receptor-associated kinase 4 in animal models of joint inflammation. *Arthritis Rheum.* **60**, 1661–1671.
- Kroeger KM, Sullivan BM, Locksley RM. 2009. IL-18 and IL-33 elicit Th2 cytokines from basophils via a MyD88- and p38 α -dependent pathway. *J. Leukoc. Biol.* **86**, 769–778.
- Li D et al. 2014. IL-33 promotes ST2-dependent lung fibrosis by the induction of alternatively activated macrophages and innate lymphoid cells in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* **134**, 1422–1432.e11.
- Li M et al. 2006. Topical vitamin D3 and low-calcemic analogs induce thymic stromal lymphopoietin in mouse keratinocytes and trigger an atopic dermatitis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **103**, 11736–11741.
- Li S et al. 2002. IRAK-4: A novel member of the IRAK family with the properties of an IRAK-kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **99**, 5567–5572.
- Li Z et al. 2015. Inhibition of IRAK1/4 sensitizes T cell acute lymphoblastic leukemia to chemotherapies. *J. Clin. Invest.* **125**, 1081–1097.
- McHedlidze T et al. 2013. Interleukin-33-dependent innate lymphoid cells mediate hepatic fibrosis. *Immunity* **39**, 357–371.
- Nabe T. 2014. Interleukin (IL)-33: New Therapeutic Target for Atopic Diseases. *J. Pharmacol. Sci.* **126**, 85–91.
- Ngo VN et al. 2011. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. *Nature* **470**, 115–119.
- Rankin AL et al. 2010. IL-33 Induces IL-13-Dependent Cutaneous Fibrosis. *J. Immunol.* **184**, 1526–1535.
- Rhyasen GW, Starczynowski DT. 2015. IRAK signalling in cancer. *Br. J. Cancer* **112**, 232–237.
- Ringwood L, Li L. 2008. The involvement of the interleukin-1 Receptor-Associated Kinases (IRAKs) in cellular signaling networks controlling inflammation. *Cytokine* **42**, 1–7.
- Rizzo HL et al. 2011. IL-23-Mediated Psoriasis-Like Epidermal Hyperplasia Is Dependent on IL-17A. *J. Immunol.* **186**, 1495–1502.

Salimi M et al. 2013. A role for IL-25 and IL-33–driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J. Exp. Med.* **210**, 2939–2950.

Sherlock JP et al. 2012. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat. Med.* **18**, 1069–1076.

Staschke KA et al. 2009. IRAK4 Kinase Activity Is Required for Th17 Differentiation and Th17-Mediated Disease. *J. Immunol.* **183**, 568–577.

Sundberg TB et al. 2014. Small-molecule control of cytokine function: new opportunities for treating immune disorders. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **23**, 23–30.

Treon SP et al. 2012. MYD88 L265P Somatic Mutation in Waldenström's Macroglobulinemia. *N. Engl. J. Med.* **367**, 826–833.

Vidal-Vanaclocha F et al. 2000. IL-18 regulates IL-1 β -dependent hepatic melanoma metastasis via vascular cell adhesion molecule-1. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **97**, 734–739.

Wang Z et al. 2009. IRAK-4 Inhibitors for Inflammation. *Curr. Top. Med. Chem.* **9**, 724–737.

Wuts PGM, Greene TW. 2006. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4th ed., Wiley-Interscience.

Yan C et al. 2012. C5a-regulated CCAAT/Enhancer-binding Proteins β and δ Are Essential in Fc γ Receptor-mediated Inflammatory Cytokine and Chemokine Production in Macrophages. *J. Biol. Chem.* **287**, 3217–3230.

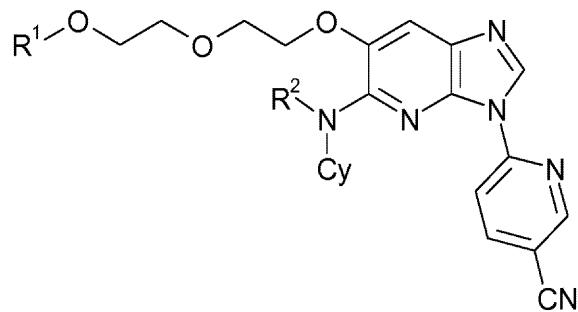
Yokogawa M et al. 2014. Epicutaneous Application of Toll-like Receptor 7 Agonists Leads to Systemic Autoimmunity in Wild-Type Mice: A New Model of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* **66**, 694–706.

本件出願は、以下の構成の発明を提供する。

(構成 1)

式 I の 化 合 物 :

(化 1)



I

(式 中

Cy は

- 1つ以上の独立に選択されるR³により任意に置換されている単環式C₃₋₇シクロアルキル、又は

- N、S、及びOから独立に選択される1又は2つのヘテロ原子を含み、1つ以上の独立に選択されるR³により任意に置換されている4~7員单環式ヘテロシクロアルキルであり；

R¹ は

- H、

- -SO₃H、

- -P(=O)(OH)₂、

- C₁₋₄ アルキル、

- -C(=O)- (N、S、及びOから独立に選択される1又は2つのヘテロ原子を含む4~7員单環式ヘテロシクロアルキル)、又は

- C₁₋₆ アルキルが1つ以上の独立に選択されるR⁴基により任意に置換されている-C(=O)C₁₋₆ アルキルであり；

R²は、H又はC₁₋₄ アルキルであり；

各R³は：

- OH、

- =O、

- ハロ、及び

- C₁₋₄ アルキル

から独立に選択され；

各R⁴は：

- -NR^{5a}R^{5b}、

- -C(=O)OH、

- N、S、及びOから独立に選択される1又は2つのヘテロ原子を含み、1つ以上の独立に選択されるC₁₋₄ アルキルにより任意に置換されている4~7員单環式ヘテロシクロアルキル、及び

- -NHC(=O)-C₁₋₄ アルキル-NH₂

から独立に選択され；且つ

R^{5a}及びR^{5b}は、独立に、H又はC₁₋₄ アルキルである)；

又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物又は溶媒和物の塩。

(構成2)

Cyが、1又は2つの独立に選択されるR³により置換されている单環式C₃₋₇ シクロアルキルである、構成1記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

(構成3)

Cyが、それぞれ1又は2つの独立に選択されるR³により任意に置換されているテトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニルである、構成1又は2記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

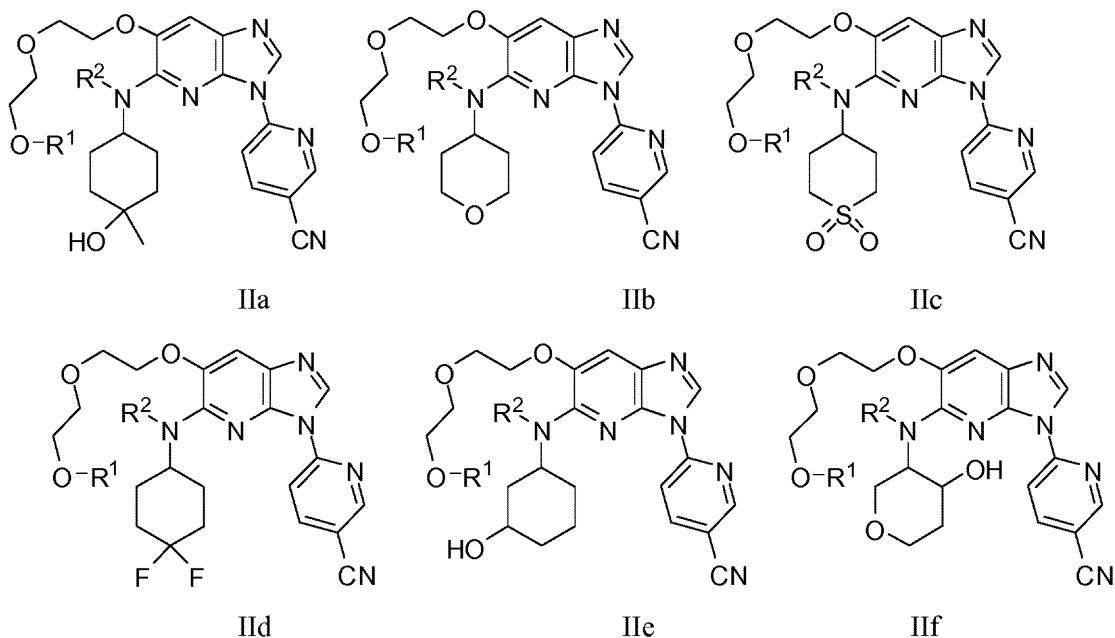
(構成4)

R³が、OH、=O、F、及び-CH₃から選択される、構成1~3のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

(構成5)

式IIa、IIb、IIc、IId、IIe又はIIfによる、構成1記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩：

(化2)



(構成 6)

R¹が、H、-CH₃、-SO₃H、又は-P(=O)(OH)₂である、構成1～5のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

(構成 7)

R¹が、C_{1～6}アルキルが1又は2つの独立に選択されるR⁴により置換されている-C(=O)C_{1～6}アルキルである、構成1～5のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

(構成 8)

R¹が、C_{1～6}アルキルが1又は2つの独立に選択される-C(=O)OH、-NH₂、-NHCH₃、又は-N(CH₃)₂により置換されている-C(=O)C_{1～6}アルキルである、構成1～5のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

(構成 9)

R²がH又は-CH₃である、構成1～8のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

(構成 10)

下記から選択される構成1記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩：

6-[6-[2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エトキシ]-5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル]-ニコチノニトリル、及び(S)-2-アミノ-3-メチル-酪酸2-{2-[3-(5-シアノ-ピリジン-2-イル)-5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イルオキシ]-エトキシ}-エチルエステル。

(構成 11)

医薬として許容し得る担体及び医薬として有効な量の構成1～10のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩を含む医薬組成物。

(構成 12)

さらなる治療剤を含む、構成11記載の医薬組成物。

(構成 13)

前記さらなる治療剤が、炎症性疾患、自己免疫疾患、及び/又は増殖性疾患の予防及び/又は治療のための薬剤である、構成12記載の医薬組成物。

(構成 14)

医薬に使用するための、構成1～10のいずれか一項記載の化合物若しくはその医薬として許容し得る塩又は構成11～13のいずれか一項記載の医薬組成物。

(構成 15)

炎症性疾患、自己免疫疾患、及び/又は増殖性疾患の予防及び/又は治療に使用するための、構成 1 ~ 10 のいずれか一項記載の化合物若しくはその医薬として許容し得る塩又は構成 11 ~ 13 のいずれか一項記載の医薬組成物。