

【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3年1月21日(2021.1.21)

【公表番号】特表2020-500909(P2020-500909A)

【公表日】令和2年1月16日(2020.1.16)

【年通号数】公開・登録公報2020-002

【出願番号】特願2019-530790(P2019-530790)

【国際特許分類】

C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4985 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 P 7/04 (2006.01)
 A 6 1 P 7/06 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 21/04 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 487/04 1 4 4
 C 0 7 D 487/04 C S P
 A 6 1 K 31/4985
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 P 7/04
 A 6 1 P 7/06
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】令和2年12月1日(2020.12.1)

【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

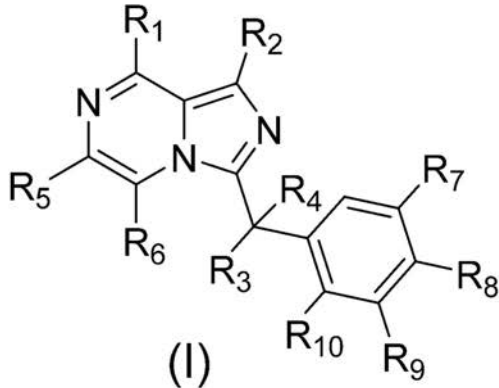
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、その立体異性体、又はそれらの薬学上許容される塩。

【化 1】



〔式中、 R_1 は $-NR_aR_b$ であり、ここで、 R_a 及び R_b はそれぞれ独立に水素又は C_{1-6} アルキルである。

R_2 は、水素、F、Cl、Br、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 、 $-C(=NR_{12})NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}COR_{13}$ 、 $-NR_{12}CONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}CO_2R_{13}$ 、 $-NR_{12}SONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}SO_2NR_{13}R_{14}$ 、又は $-NR_{12}SO_2R_{13}$ であり、ここで、前記 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールはそれぞれ独立して少なくとも 1 つの置換基 R_{11a} で置換されていてもよい。

R_3 及び R_4 は、同じでも異なってもよく、それぞれ独立に、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールである。

R_5 及び R_6 は、同じでも異なってもよく、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 、 $-C(=NR_{12})NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}COR_{13}$ 、 $-NR_{12}CONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}CO_2R_{13}$ 、 $-NR_{12}SONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}SO_2NR_{13}R_{14}$ 、又は $-NR_{12}SO_2R_{13}$ であり、ここで、前記 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールはそれぞれ独立して少なくとも 1 つの置換基 R_{11b} で置換されていてもよい。

R_7 、 R_8 及び R_{10} は、同一でも異なってもよく、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 、 $-C(=NR_{12})NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}CONR_{13}$ 、 $-NR_{12}CONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}CO_2R_{13}$ 、 $-NR_{12}SONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}SO_2NR_{13}R_{14}$ 、又は $-NR_{12}SO_2R_{13}$ であり、ここで、前記 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル

、アリーール又はヘテロアリーールはそれぞれ独立して少なくとも1つの置換基 R_{11c} で置換されていてもよい。

R_9 は、水素、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、又はヘテロアリーールであり、ここで、前記 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール又はヘテロアリーールはそれぞれ独立して少なくとも1つの置換基 R_{11d} で置換されていてもよい。

R_{11a} 、 R_{11b} 、 R_{11c} 及び R_{11d} は、同一でも異なってもよく、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{2-6} アルケニル、ハロ C_{2-6} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、ヘテロアリーール、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-OR_{12}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-CO_2R_{12}$ 、 $-CONR_{12}R_{13}$ 、 $-C(=NR_{12})NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}COR_{13}$ 、 $-NR_{12}CONR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}CO_2R_{13}$ 、 $-NR_{12}SONR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{12}SO_2NR_{13}R_{14}$ 、又は $-NR_{12}SO_2R_{13}$ である。

R_{12} 、 R_{13} 及び R_{14} は、同じでも異なってもよく、それぞれ独立して、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、ヘテロアリーール、又は $-OR_{15}$ であり、ここで、 R_{15} は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、又はヘテロアリーールであり、ここで、 R_{12} 、 R_{13} 及び R_{14} として、又は $-OR_{15}$ の置換基としての、前記 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール又はヘテロアリーールは、それぞれ独立して少なくとも1つの置換基 R_{16} で置換されていてもよい。

あるいは、(R_{12} 及び R_{13}) 又は (R_{13} 及び R_{14}) 又は (R_{12} 及び R_{14}) は、それらが結合している原子と一緒に、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 又は $-SO_2-$ から独立して選択される0、1若しくは2個の追加のヘテロ原子を含む、3~8員の飽和、部分又は完全不飽和環を形成し、ここで、前記環は少なくとも1つの置換基 R_{16} で置換されていてもよい。

R_{16} は、それぞれの場合に、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{2-6} アルケニル、ハロ C_{2-6} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、ヘテロアリーール、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-OR_a$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-COR_a$ 、 $-CO_2R_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-C(=NR_a)NR_bR_c$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aCOR_b$ 、 $-NR_aCONR_bR_c$ 、 $-NR_aCO_2R_b$ 、 $-NR_aSONR_bR_c$ 、 $-NR_aSO_2NR_bR_c$ 、又は $-NR_aSO_2R_b$ であり、ここで、 R_a 、 R_b 又は R_c は独立して水素、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{2-6} アルケニル、ハロ C_{2-6} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール又はヘテロアリーールであるか、又は (R_a 及び R_b) 若しくは (R_a 及び R_c) 若しくは (R_b 及び R_c) は、それらが結合している原子と一緒に、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 又は $-SO_2-$ から独立して選択される0、1若しくは2個の追加のヘテロ原子を含む、3~8員の飽和、部分又は完全不飽和環を形成する。]

【請求項2】

R_2 が Cl 、 Br 又はメチルである、請求項1の化合物。

【請求項3】

R_3 及び R_4 がそれぞれ独立して水素又は $-C_{1-6}$ アルキルである、請求項1の化合物。

【請求項4】

R₅ 及び R₆ が同じでも異なってもよく、それぞれ独立して水素、ハロゲン、-C₁₋₆ アルキル、-C₂₋₆ アルケニル、-C₂₋₆ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、ここで、前記 -C₁₋₆ アルキル、-C₂₋₆ アルケニル、-C₂₋₆ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールがそれぞれ独立して少なくとも1つの置換基 R_{11b} で置換されていてもよく、R_{11b} がハロゲンである、請求項1の化合物。

【請求項5】

R₇、R₈ 及び R₁₀ が同じでも異なってもよく、それぞれ独立して水素、ハロゲン、-C₁₋₆ アルキル、-C₂₋₆ アルケニル、-C₂₋₆ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又は -OR₁₂ であり、ここで、前記 -C₁₋₆ アルキル、-C₂₋₆ アルケニル、-C₂₋₆ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールがそれぞれ独立して少なくとも1つの置換基 R_{11c} で置換されていてもよく、R_{11c} がハロゲンである、請求項1の化合物。

【請求項6】

R₉ が、1個の窒素原子とN、O及びSから選択される0若しくは1個の追加のヘテロ原子とを含む5～6員ヘテロシクリル、又は1個の窒素原子とN、O及びSから選択される0若しくは1個の追加のヘテロ原子とを含む5～6員ヘテロアリールであり、ここで、前記ヘテロシクリル又はヘテロアリールがそれぞれ独立して少なくとも1つの置換基 R_{11d} で置換されていてもよい、請求項1の化合物。

【請求項7】

R_{11d} が、水素、ハロゲン、-C₁₋₆ アルキル、ハロC₁₋₆ アルキル、オキソ、-OR₁₂、-CO₂R₁₂、-CONR₁₂R₁₃、又はN及びOから選択される1若しくは2個のヘテロ原子を含む5～6員ヘテロシクリルであり、ここで、R₁₂ 及び R₁₃ がそれぞれ独立して水素、-C₁₋₆ アルキル、又はC₁₋₆ アルキルオキシC₁₋₆ アルキルである、請求項6の化合物。

【請求項8】

R₉ が1個の窒素原子を含む5～6員のヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールが置換基 R_{11d} で置換されていてもよい、請求項6の化合物。

【請求項9】

R_{11d} が -CONR₁₂R₁₃ であり、R₁₂ が水素であり、R₁₃ が少なくとも1つの置換基 R₁₆ で置換されていてもよいシクロアルキルである、請求項8の化合物。

【請求項10】

R₁₃ が少なくとも1つの置換基 R₁₆ で置換されていてもよいシクロプロピルである、請求項8の化合物。

【請求項11】

R₁₂ 及び R₁₃ が、それらが結合している窒素原子と一緒に、-NH-、-O-、-S-、-SO- 又は -SO₂- から独立して選択される0、1若しくは2個の追加のヘテロ原子を含む3～8員の飽和、部分又は完全不飽和環を形成し、前記環が少なくとも1つの置換基 R₁₆ で置換されていてもよい、請求項9の化合物。

【請求項12】

R₁₆ が、それぞれの場合に、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシルで置換されていてもよい -C₁₋₆ アルキル、-OH、又は -CO₂H である、請求項9～11のいずれかの化合物。

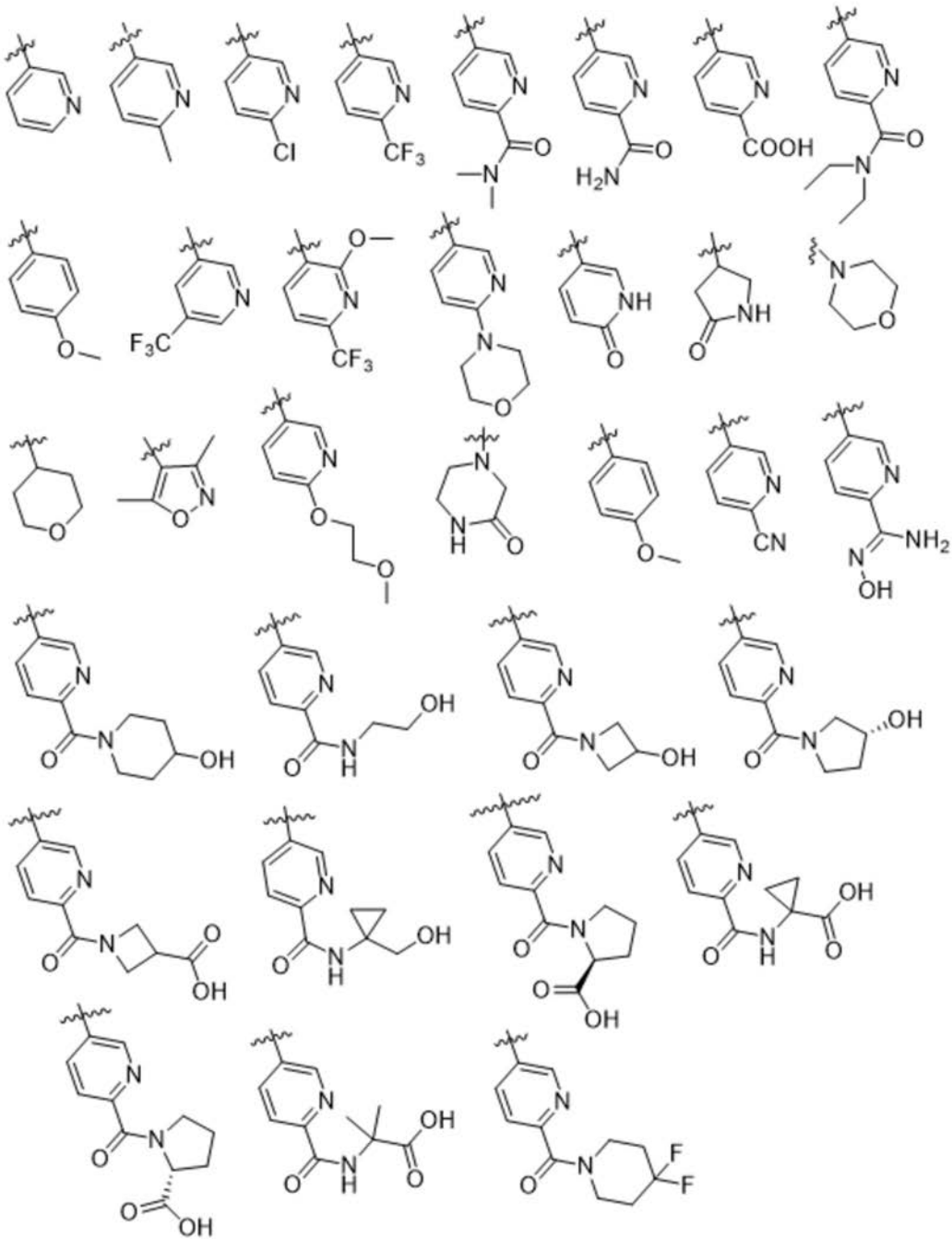
【請求項13】

R_{11d} が、メチル、トリフルオロメチル、クロロ、N,N-ジメチルアミノカルボニル、N,N-ジエチルアミノカルボニル、アミノカルボニル、カルボキシル、ヒドロキシル、オキソ、メトキシ、又は2-メトキシエトキシである、請求項7の化合物。

【請求項14】

R₉ が下記式のいずれかである、請求項6の化合物。

【化 2】



【請求項 15】

R_{10} が、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、又はイソプロポキシである、請求項 1 ~ 14 のいずれかの化合物。

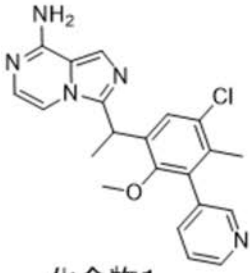
【請求項 16】

R_3 及び R_4 が異なる場合に (S) - 配置である、請求項 1 の化合物。

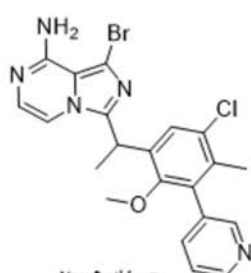
【請求項 17】

下記の式のいずれかである、請求項 1 の化合物又はその薬学上許容される塩。

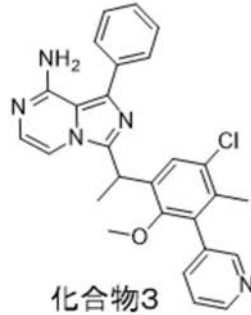
【化3】



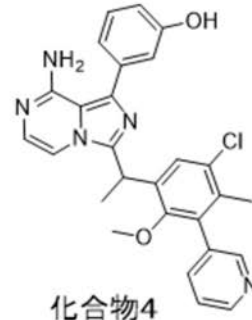
化合物1



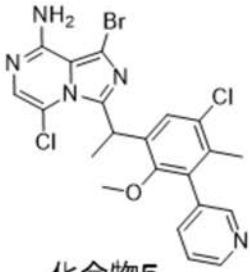
化合物2



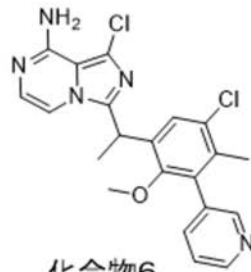
化合物3



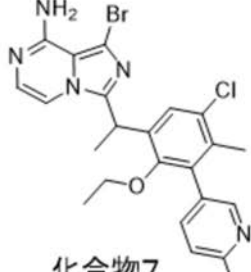
化合物4



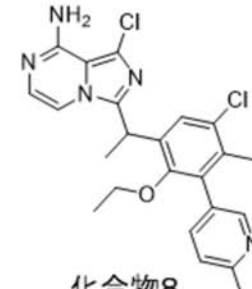
化合物5



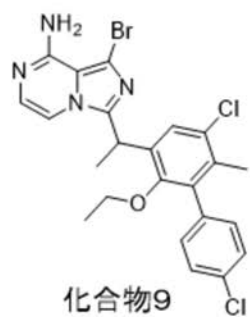
化合物6



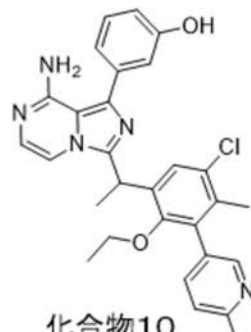
化合物7



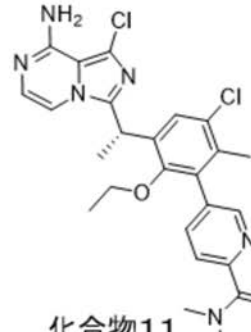
化合物8



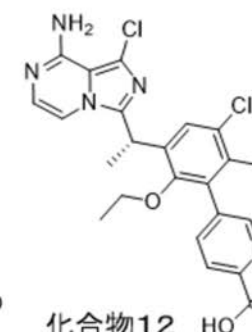
化合物9



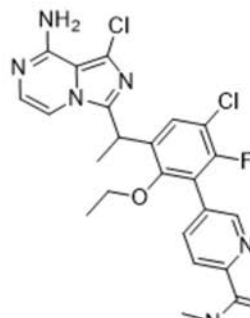
化合物10



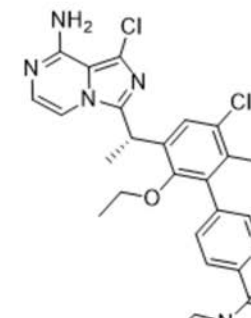
化合物11



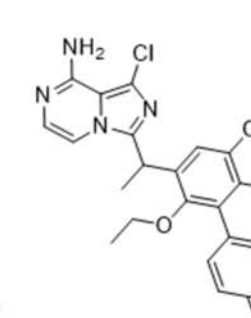
化合物12



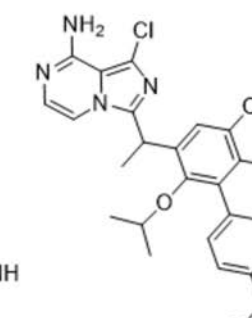
化合物13



化合物14

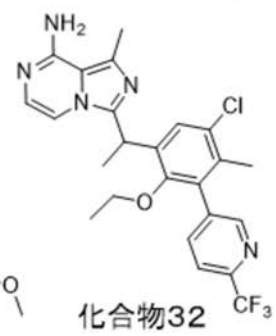
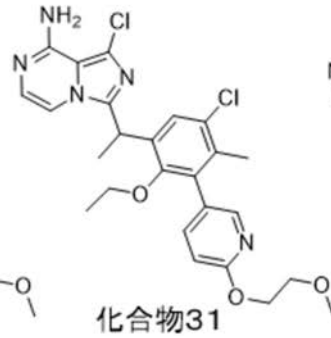
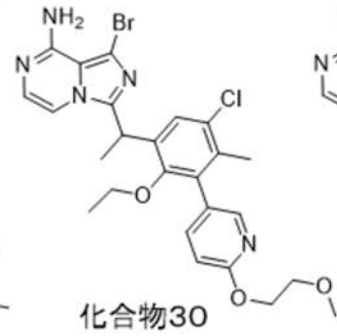
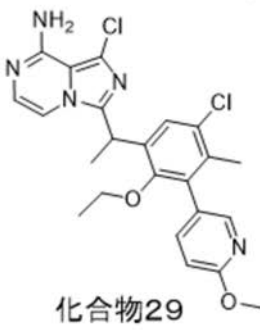
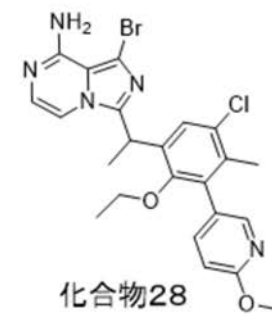
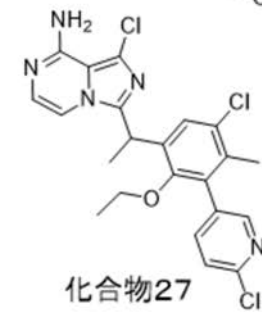
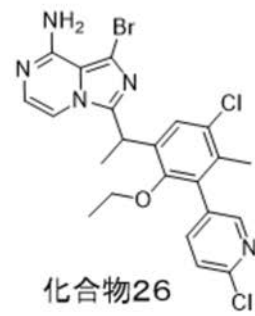
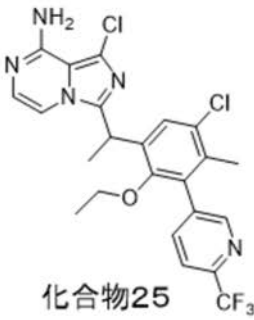
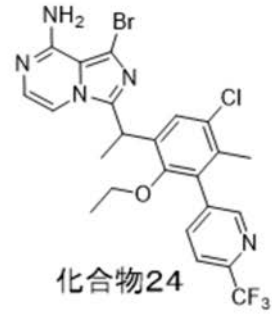
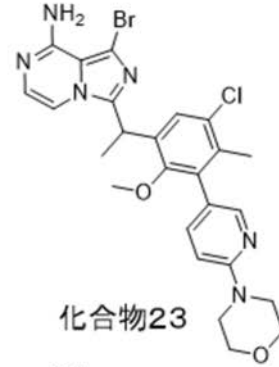
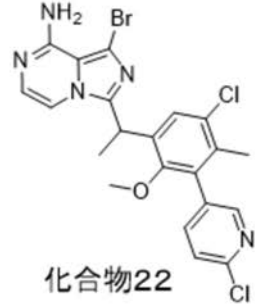
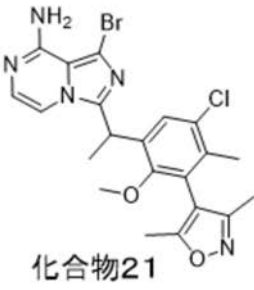
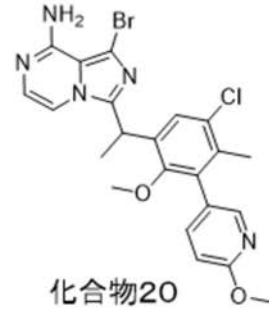
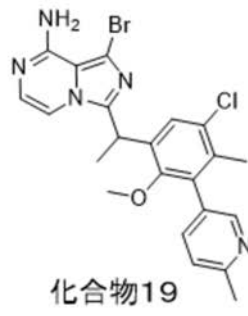
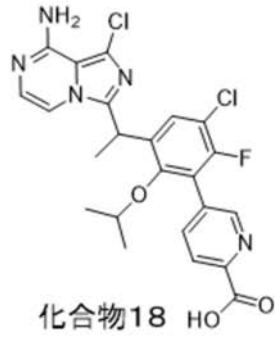
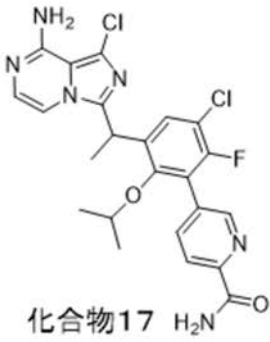


化合物15

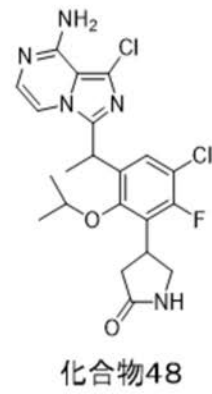
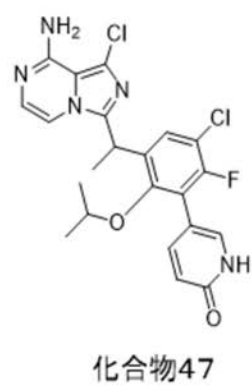
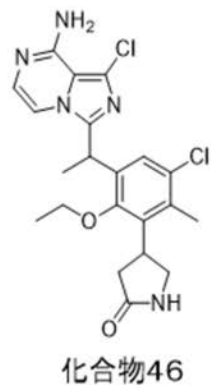
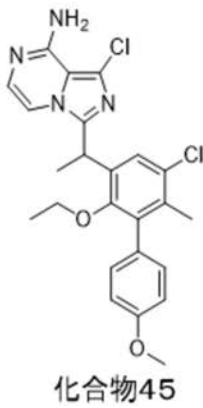
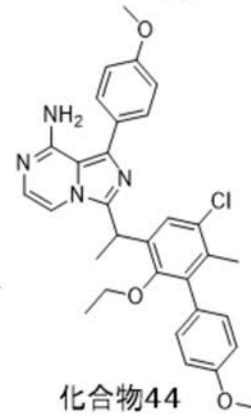
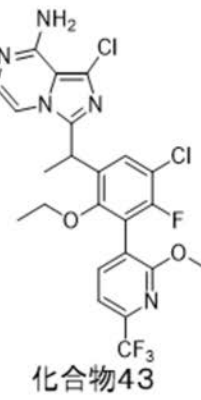
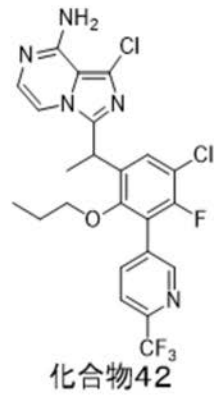
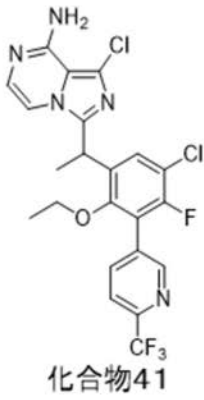
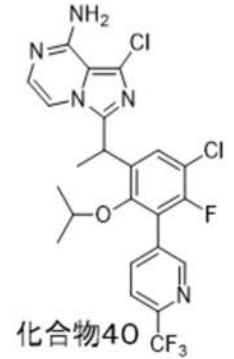
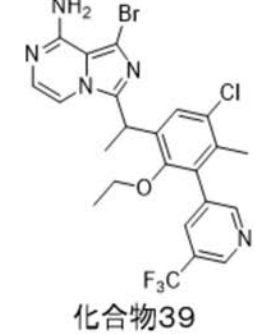
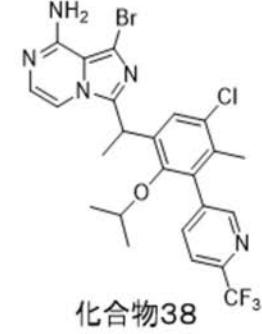
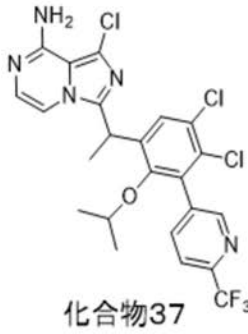
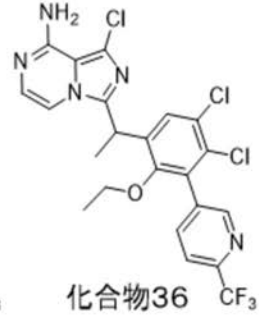
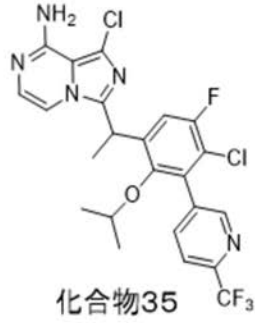
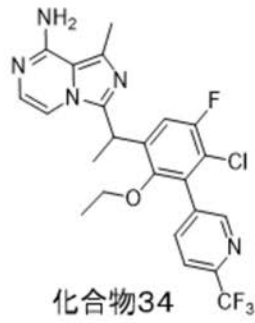
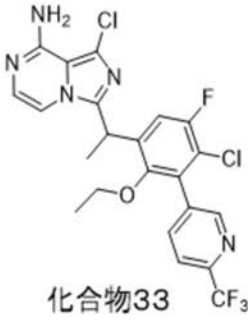


化合物16

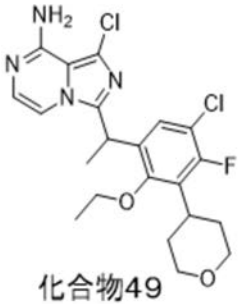
【化 4】



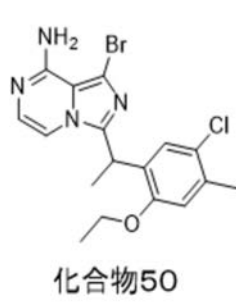
【化5】



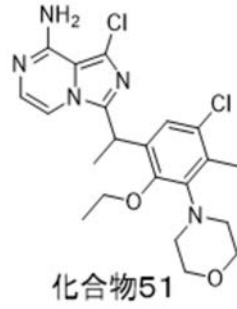
【化6】



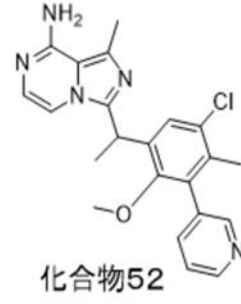
化合物49



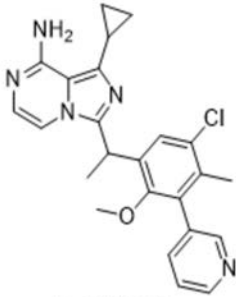
化合物50



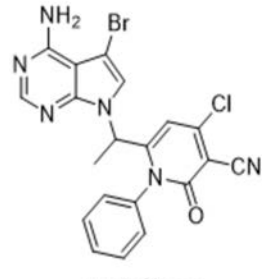
化合物51



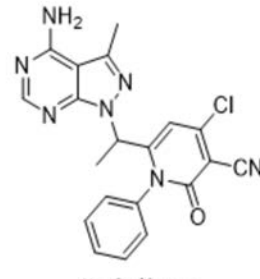
化合物52



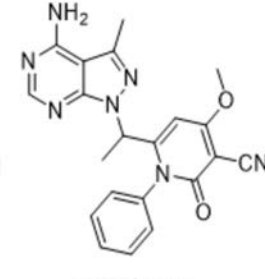
化合物53



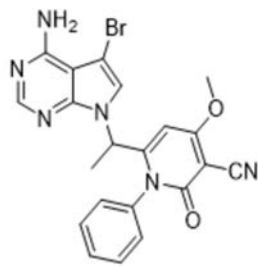
化合物54



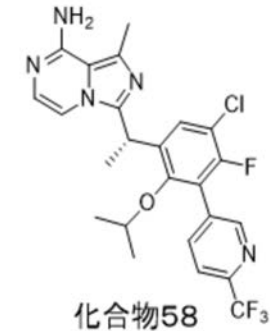
化合物55



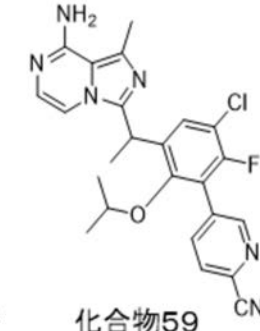
化合物56



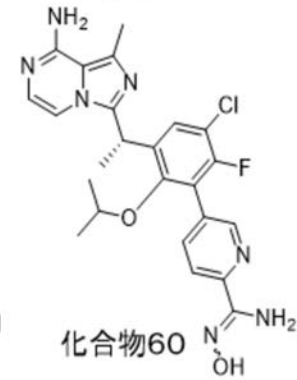
化合物57



化合物58

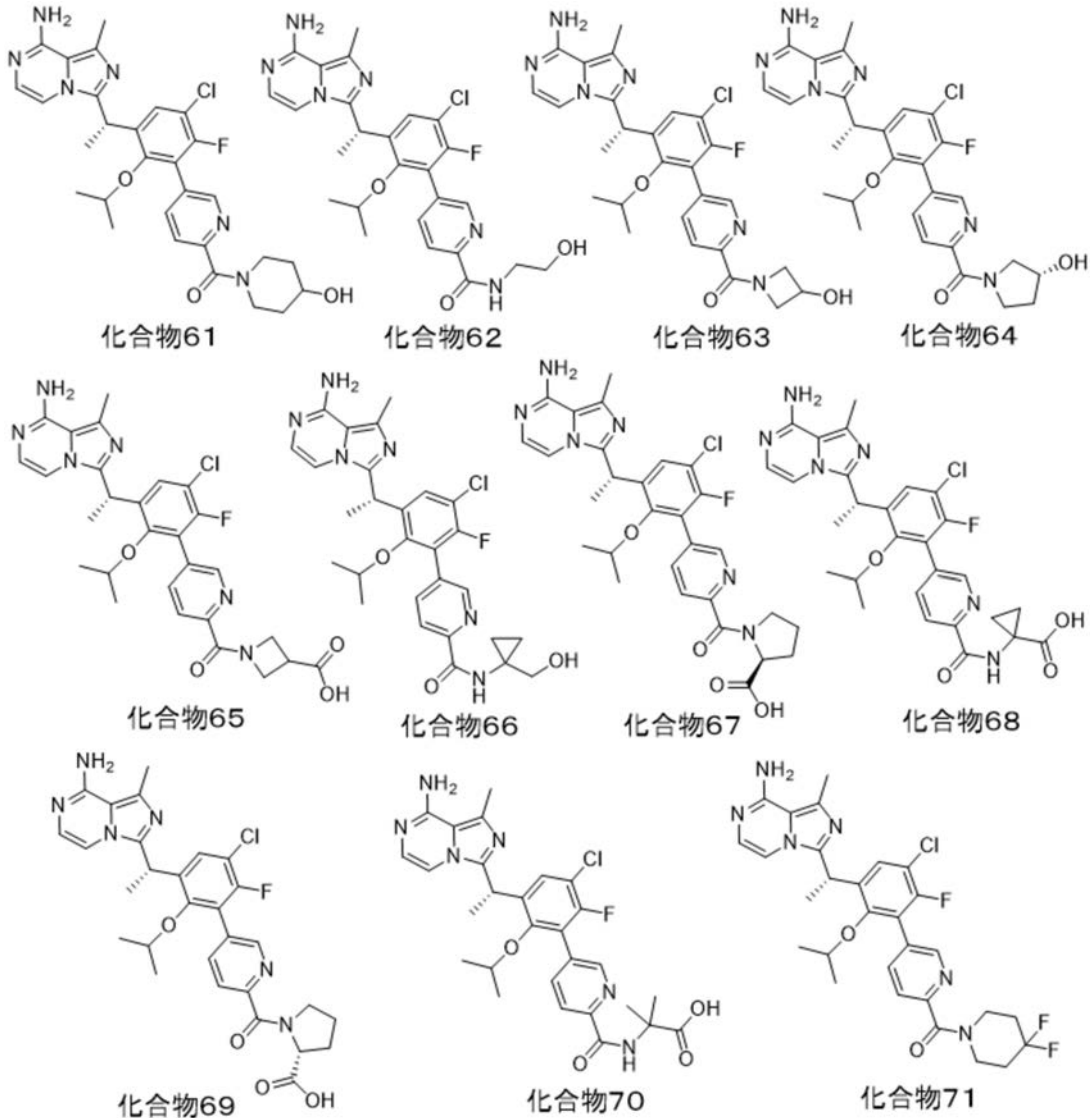


化合物59



化合物60

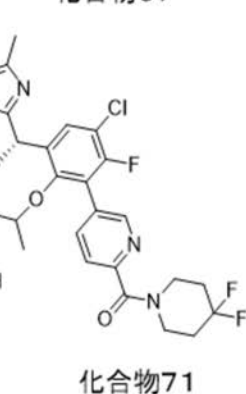
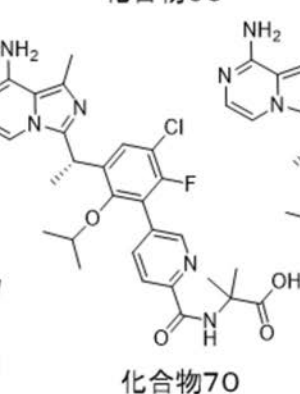
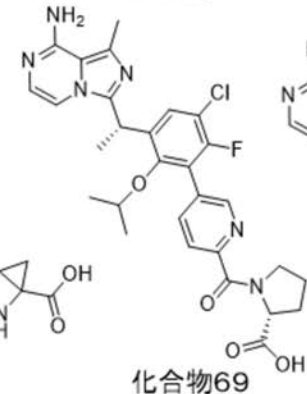
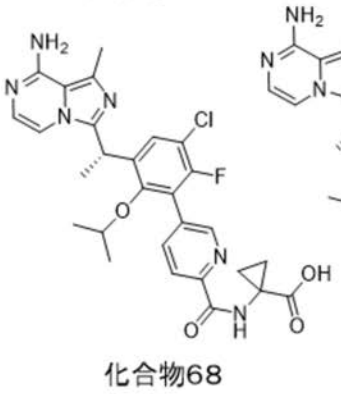
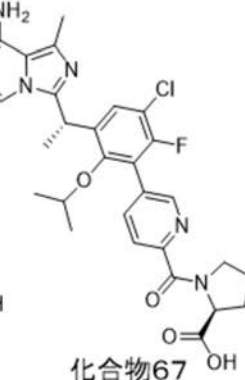
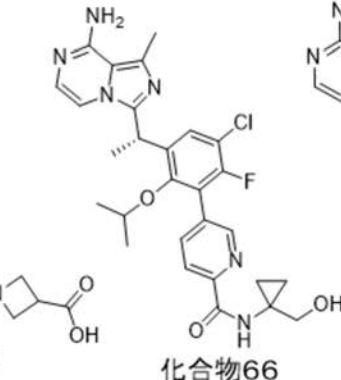
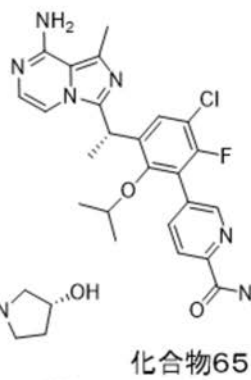
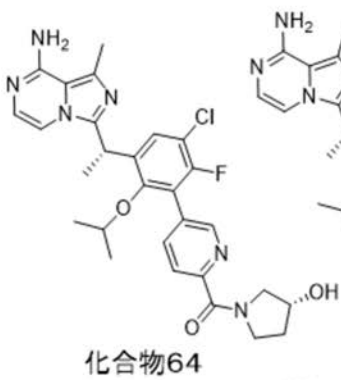
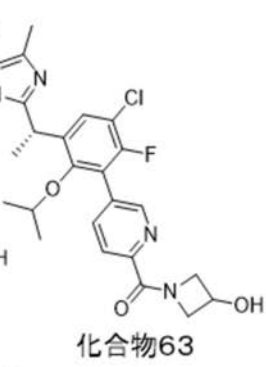
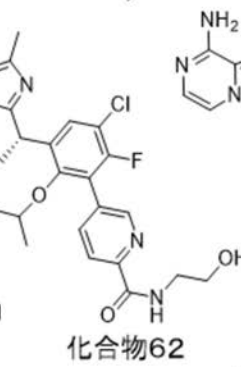
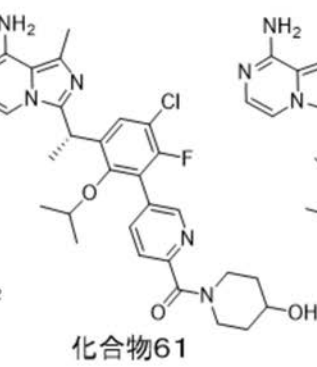
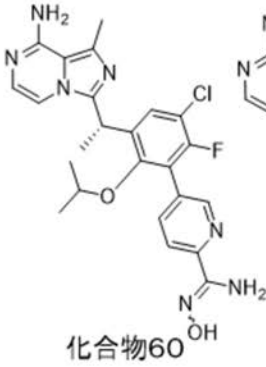
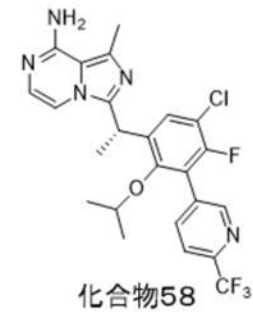
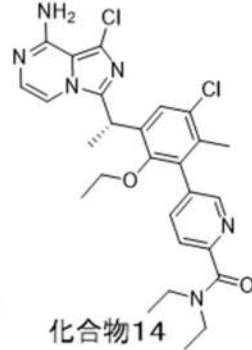
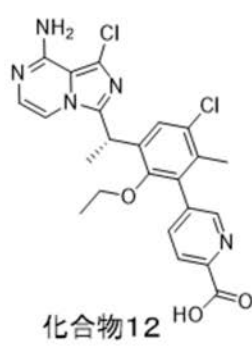
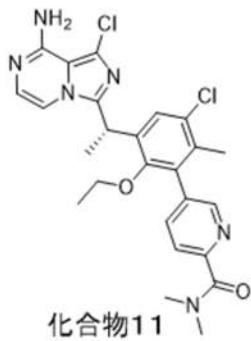
【化 7】



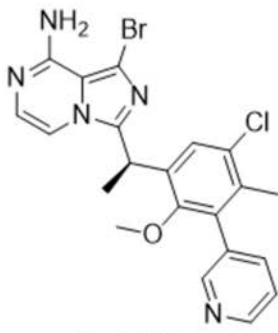
【請求項 1 8】

下記の式のいずれかである、請求項 1 の化合物又はその薬学上許容される塩。

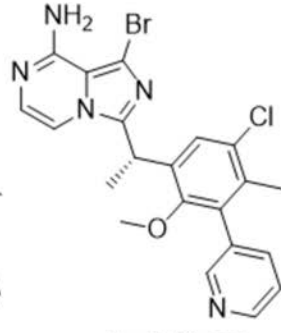
【化 8】



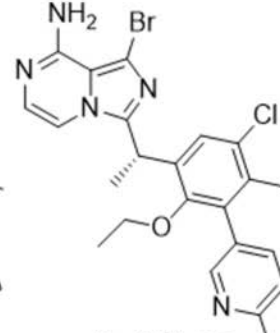
【化9】



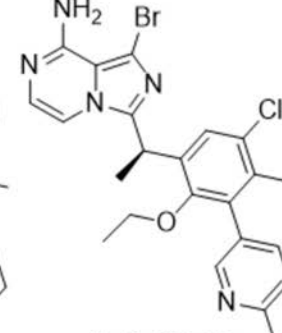
化合物2A



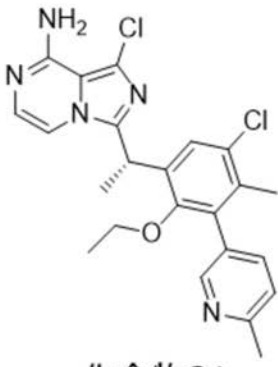
化合物2B



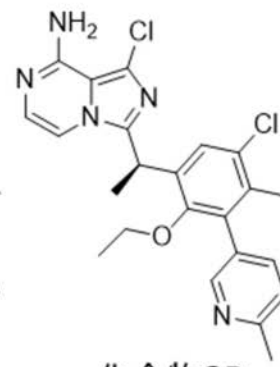
化合物7A



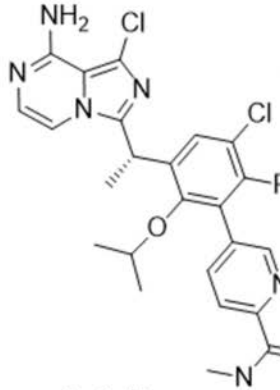
化合物7B



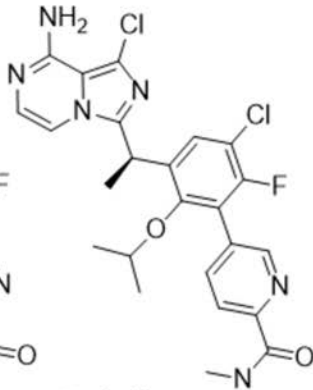
化合物8A



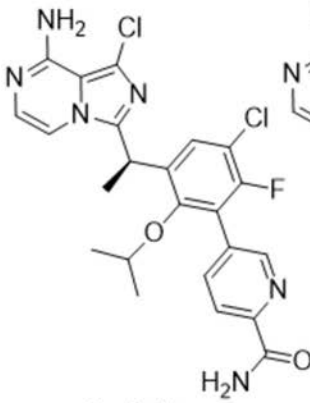
化合物8B



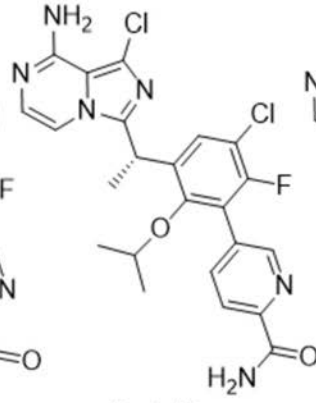
化合物16A



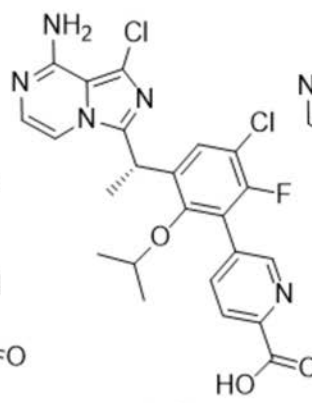
化合物16B



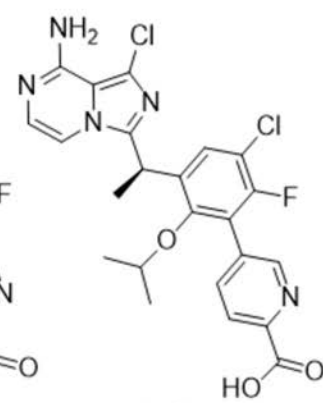
化合物17A



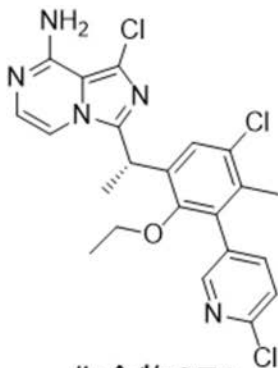
化合物17B



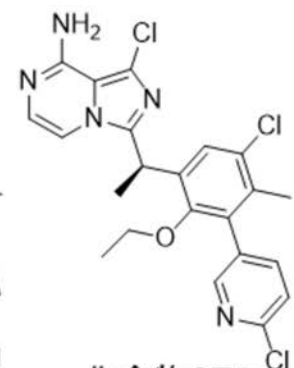
化合物18A



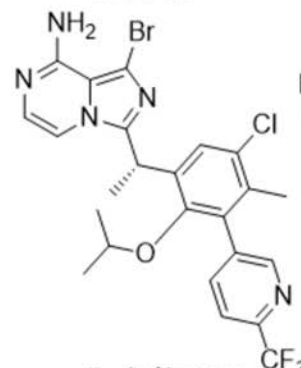
化合物18B



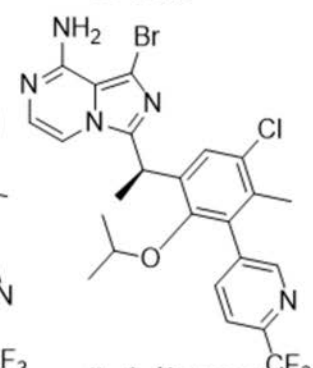
化合物27A



化合物27B

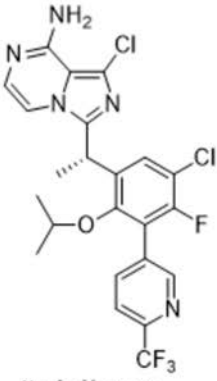


化合物38A

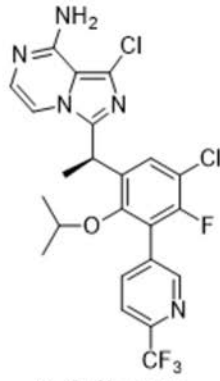


化合物38B

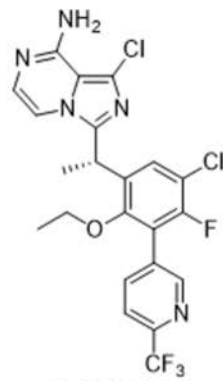
【化10】



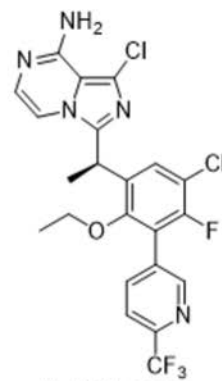
化合物40A



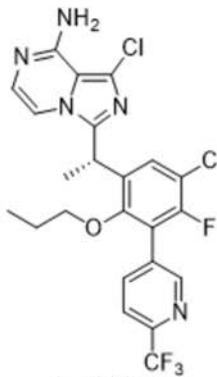
化合物40B



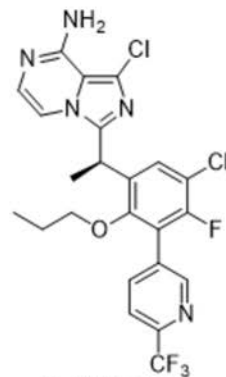
化合物41A



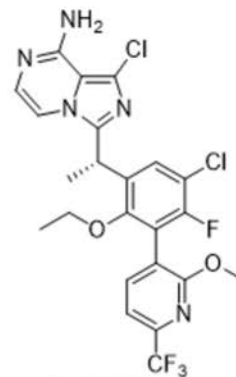
化合物41B



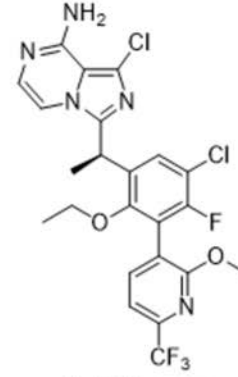
化合物42A



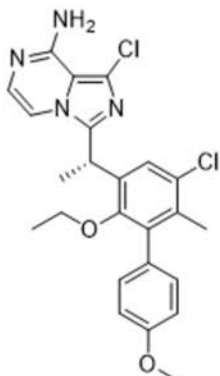
化合物42B



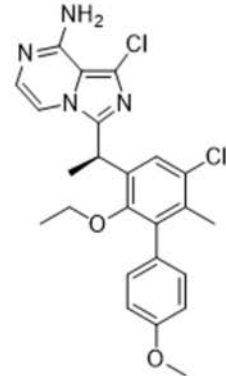
化合物43A



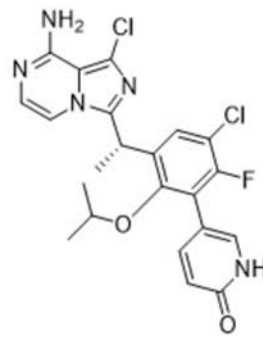
化合物43B



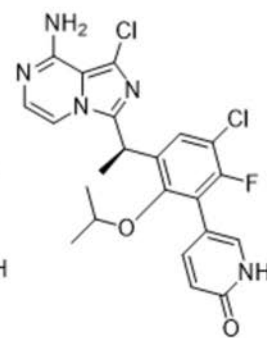
化合物45A



化合物45B

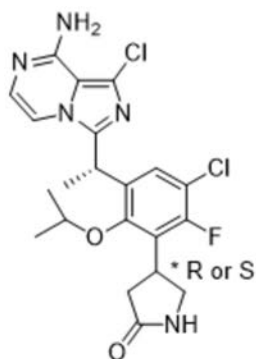


化合物47A

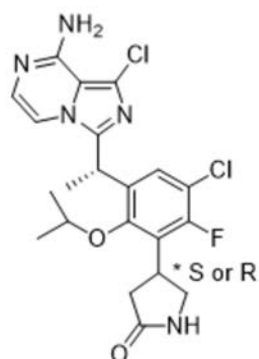


化合物47B

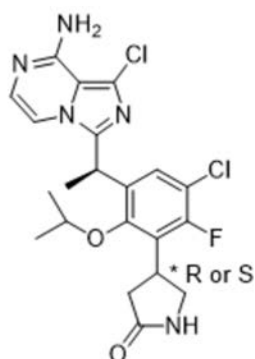
【化 1 1】



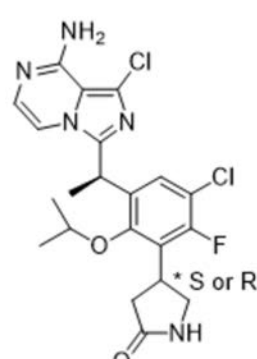
化合物48A



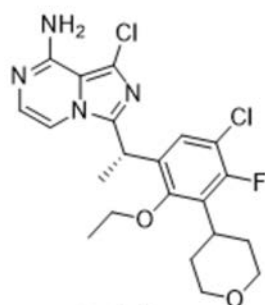
化合物48B



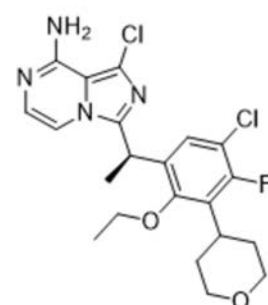
化合物48C



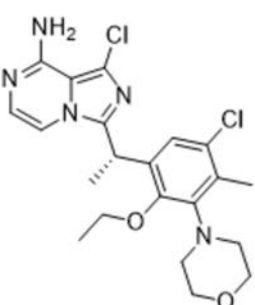
化合物48D



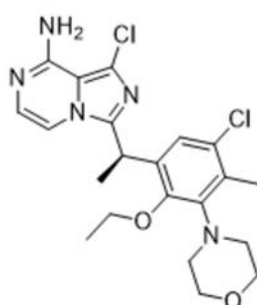
化合物49A



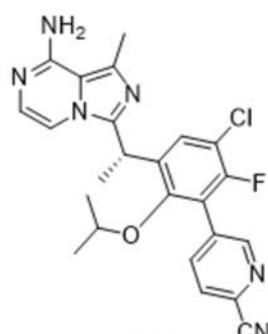
化合物49B



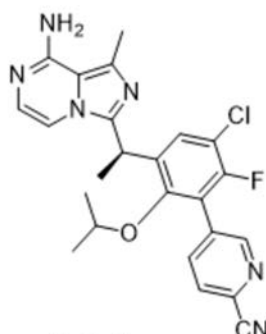
化合物51A



化合物51B



化合物59A



化合物59B

【請求項 1 9】

請求項 1 ~ 1 8 のいずれかの化合物、その立体異性体、又はその薬学上許容される塩と、薬学上許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 2 0】

PI 3 K 活性の阻害に応答する障害若しくは疾患を治療又は予防する ための請求項 1 9 の医薬組成物であって、

前記障害若しくは疾患が、炎症性疾患、自己免疫疾患又は癌である、医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記障害若しくは疾患が、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、自己免疫性溶血性貧血、血管炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、天疱瘡、膜性腎症、急性リンパ性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、非ホジキンリンパ腫 (NHL)、慢性骨髄性白血病 (CML)、多発性骨髄腫 (MM)、有毛細胞白血病、マンツル細胞リンパ腫 (MCL)、小リンパ球性リンパ腫 (SLL)、濾胞性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、節外性周辺帯リンパ腫、活性化 B 細胞様 (ABC) びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、胚中心 B 細胞 (GCB) びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、T 細胞リンパ腫、B 細胞リンパ腫、骨髄異形成症候群 (MDS)、骨髄増殖性疾患 (MPD) 濾胞性リンパ腫、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症 (WM)、膵臓癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前立腺癌、腎臓癌、肝細胞癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、胃癌、食道癌、頭頸部癌、メラノーマ、神経内分

泌癌、CNS癌、脳癌、骨癌、軟部肉腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、結腸癌、全身性エリテマトーデス（SLE）、重症筋無力症、関節リウマチ（RA）、急性播種性脳脊髄炎、特発性血小板減少性紫斑病、多発性硬化症（MS）、シェーグレン症候群、自己免疫性溶血性貧血、喘息、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、又はループスからなる群から選択される、請求項20の医薬組成物。