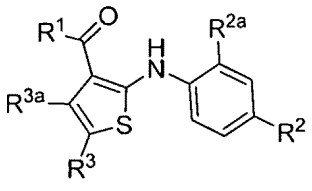
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和5年9月12日(2023.9.12)

【国際公開番号】WO2020/106305
【公表番号】特表2022-510586(P2022-510586A)
【公表日】令和4年1月27日(2022.1.27)
【年通号数】公開公報(特許)2022-015
【出願番号】特願2021-527910(P2021-527910)
【国際特許分類】
C07D333/38(2006.01)
C07D409/14(2006.01)
A61K 31/4535(2006.01)
A61K 31/4025(2006.01)
C07D409/12(2006.01)
C07D413/12(2006.01)
A61K 31/422(2006.01)
C07D333/68(2006.01)
A61K 31/381(2006.01)
C07D409/06(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 17/06(2006.01)
A61P 17/12(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ３３３/３８　　ＣＳＰ
Ｃ０７Ｄ４０９/１４
Ａ６１Ｋ ３１/４５３５
Ａ６１Ｋ ３１/４０２５
Ｃ０７Ｄ４０９/１２
Ｃ０７Ｄ４１３/１２
Ａ６１Ｋ ３１/４２２
Ｃ０７Ｄ３３３/６８
Ａ６１Ｋ ３１/３８１
Ｃ０７Ｄ４０９/０６
Ａ６１Ｐ ４３/００　１１１
Ａ６１Ｐ １７/００
Ａ６１Ｐ ３５/００
Ａ６１Ｐ １７/０６
Ａ６１Ｐ １７/１２

【手続補正書】
【提出日】令和5年9月1日(2023.9.1)
【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、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、および/もしくは薬学的に許容される塩：



(I)

式中、

R^1は-OR^4、-NR^5R^{5a}、-$N(OR^{5b})R^{5a}$、あるいは無置換のまたは1もしくは2個のR^7で置換されているN結合ヘテロシクロアルキルであり；

R^2はハロ、C_1～C_6アルキル、-S-C_1～C_6アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、C_2～C_6アルケニル、またはC_2～C_6アルキニルであり；

R^{2a}はハロまたはC_1～C_6アルキルであり；

R^3およびR^{3a}は一緒に-$CH_2CH_2CH_2C(O)$-または-$CH_2CH_2C(O)$-を形成し、そのそれぞれは無置換であるかまたは1もしくは2個のR^9で置換されているか；または

R^3はシアノ、-$C(O)NR^8R^{8a}$、または-$C(O)R^6$であり；

R^{3a}は水素、ハロ、C_1～C_6アルキルであり；

R^4、R^5、およびR^{5b}はそれぞれ独立に水素、C_1～C_6アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、C_3～C_8シクロアルキル-C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アルコキシ-C_1～C_6アルキル、アミノ-C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルキルアミノ-C_1～C_6アルキル、ジ-(C_1～C_6アルキル)アミノ-C_1～C_6アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル-C_1～C_6アルキル、またはR^{10}-$C(O)$-C_1～C_6アルキルであり、ここでC_3～C_8シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基のそれぞれは無置換であるかまたは1～6個のR^7で置換されており；

R^{5a}は水素またはC_1～C_6アルキルであり；

R^6は水素、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_3～C_8シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり；

各R^7は独立にハロ、ヒドロキシ、オキソ、C_1～C_6アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、C_1～C_6-ヒドロキシアルキル、C_1～C_6ハロアルキル、アミノ、C_1～C_6アルキルアミノ、ジ-(C_1～C_6アルキル)アミノ、アミノ-C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルキルアミノ-C_1～C_6アルキル、またはジ-(C_1～C_6アルキル)アミノ-C_1～C_6アルキルであり；かつ

R^8およびR^{8a}は独立に水素またはC_1～C_6アルキルであり；

各R^9は独立にC_1～C_6アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、またはC_3～C_8シクロアルキル-C_1～C_6アルキルであり；

R^{10}はヒドロキシ、C_1～C_6アルコキシ、アミノ、C_1～C_6アルキルアミノ、ジ-(C_1～C_6アルキル)アミノ、ヒドロキシアミノ、またはN-C_1～C_6アルキルヒドロキシアミノであり；

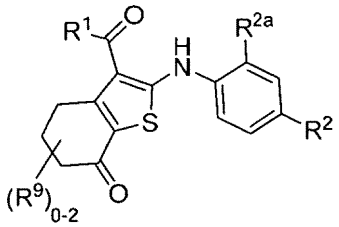
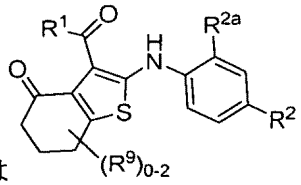
但し、該化合物は、2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5,5-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキサミドではない。

【請求項２】

R^3およびR^{3a}が一緒に-$CH_2CH_2CH_2C(O)$-または-$CH_2CH_2C(O)$-を形成し、そのそれぞれは無置換であるかまたは1もしくは2個のR^9で置換されている、請求項1記載の化合物。

【請求項３】

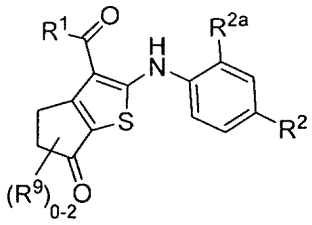
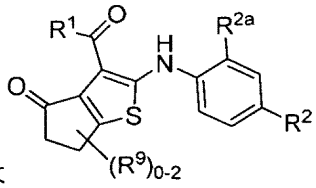
式（Ie-1）または（Ie-2）：


(Ie-1) または

(Ie-2)

を有する、請求項1または2記載の化合物。

【請求項４】

式（Id-1）または（Id-2）：


(Id-1) または

(Id-2)

を有する、請求項1または2記載の化合物。

【請求項５】

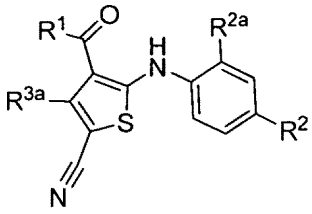
各R^9が独立にC_1～C_6アルキルである、請求項1～4のいずれか一項記載の化合物。

【請求項６】

R^9が存在しない、請求項1～4のいずれか一項記載の化合物。

【請求項７】

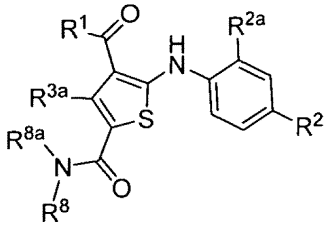
式Ia：


(Ia)

を有する、請求項1記載の化合物。

【請求項８】

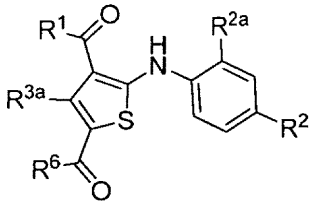
式Ib：


(Ib)

を有する、請求項1記載の化合物。

【請求項９】

式Ic：



(Ic)

を有する、請求項1記載の化合物。

【請求項１０】

R^8およびR^{8a}が水素である、請求項1または8記載の化合物。

【請求項１１】

R^6が水素、C_1～C_6アルキル、またはC_1～C_6ハロアルキルである、請求項1または9記載の化合物。

【請求項１２】

R^6がC_1～C_6アルキルである、請求項1、9、および11のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１３】

R^6がメチル、エチル、プロピル、またはブチルである、請求項1、9、および11～12のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１４】

R^6がC_1～C_6ハロアルキルである、請求項1、9、および11のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１５】

R^6がトリフルオロメチルである、請求項1、9、11、および14のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１６】

R^{3a}が水素である、請求項1および7～15のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１７】

R^{3a}がハロである、請求項1および7～15のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１８】

R^{3a}がC_1～C_6アルキルである、請求項1および7～15のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１９】

R^{3a}がメチルである、請求項1、7～15、および18のいずれか一項記載の化合物。

【請求項２０】

R^2がハロまたはC_1～C_6アルキルである、請求項1～19のいずれか一項記載の化合物。

【請求項２１】

R^2がハロである、請求項1～20のいずれか一項記載の化合物。

【請求項２２】

R^2がヨードである、請求項1～21のいずれか一項記載の化合物。

【請求項２３】

R^2がC_1～C_6アルキルである、請求項1～20のいずれか一項記載の化合物。

【請求項２４】

R^2がCH_3である、請求項1～20および23のいずれか一項記載の化合物。

【請求項２５】

R^{2a}がハロである、請求項1～24のいずれか一項記載の化合物。

【請求項２６】

R^{2a}がフルオロである、請求項1～25のいずれか一項記載の化合物。

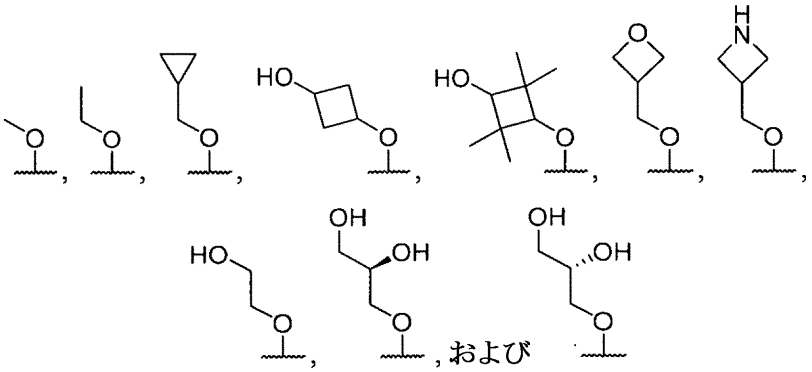
【請求項２７】

R^{2a}がC_1～C_6アルキルである、請求項1～24のいずれか一項記載の化合物。

【請求項２８】

R^{2a}がメチルである、請求項1～24および27のいずれか一項記載の化合物。

【請求項２９】
R^1が-OR^4、-NR^5R^{5a}、または-N(OR^{5b})R^{5a}である、請求項1～28のいずれか一項記載の化合物。
【請求項３０】
R^1が-OR^4であり、かつR^4が水素、C_1～C_6アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、C_3～C_8シクロアルキル-C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アルコキシ-C_1～C_6アルキル、アミノ-C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルキルアミノ-C_1～C_6アルキル、ジ-(C_1～C_6アルキル)アミノ-C_1～C_6アルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル-C_1～C_6アルキルであり、ここでC_3～C_8シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基のそれぞれは無置換であるかまたは1～6個のR^7で置換されており、かつ各R^7が独立にヒドロキシまたはC_1～C_6アルキルである、請求項1～29のいずれか一項記載の化合物。
【請求項３１】
R^1が-OR^4であり、かつR^4がC_1～C_6アルキルである、請求項1～30のいずれか一項記載の化合物。
【請求項３２】
R^1が-OR^4であり、かつR^4がC_1～C_6ヒドロキシアルキルである、請求項1～30のいずれか一項記載の化合物。
【請求項３３】
R^1が-OR^4であり、かつR^4がR^{10}-C(O)-C_1～C_6アルキルであり；かつR^{10}がヒドロキシ、C_1～C_6アルコキシ、アミノ、またはヒドロキシアミノである、請求項1～29のいずれか一項記載の化合物。
【請求項３４】
R^1が-OH、



からなる群より選択される、請求項1～30のいずれか一項記載の化合物。
【請求項３５】
R^1が-NR^5R^{5a}であり、かつR^5が水素、C_1～C_6アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、C_3～C_8シクロアルキル-C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アルコキシ-C_1～C_6アルキル、アミノ-C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルキルアミノ-C_1～C_6アルキル、ジ-(C_1～C_6アルキル)アミノ-C_1～C_6アルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル-C_1～C_6アルキルであり、ここでC_3～C_8シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基のそれぞれは無置換であるかまたは1～6個のR^7で置換されており、かつ各R^7が独立にヒドロキシまたはC_1～C_6アルキルである、請求項1～29のいずれか一項記載の化合物。
【請求項３６】
R^1が-NR^5R^{5a}であり、かつR^5がC_1～C_6ヒドロキシアルキルである、請求項1～29および35のいずれか一項記載の化合物。
【請求項３７】
R^1が-NR^5R^{5a}であり、かつR^5がアミノ-C_1～C_6アルキルである、請求項1～29およ

び35のいずれか一項記載の化合物。

【請求項３８】

R^1が-NR^5R^{5a}であり、かつR^5が無置換のまたは1～6個のR^7で置換されたヘテロシクロアルキルであり、かつ各R^7が独立にヒドロキシまたはC_1～C_6アルキルである、請求項1～29および35のいずれか一項記載の化合物。

【請求項３９】

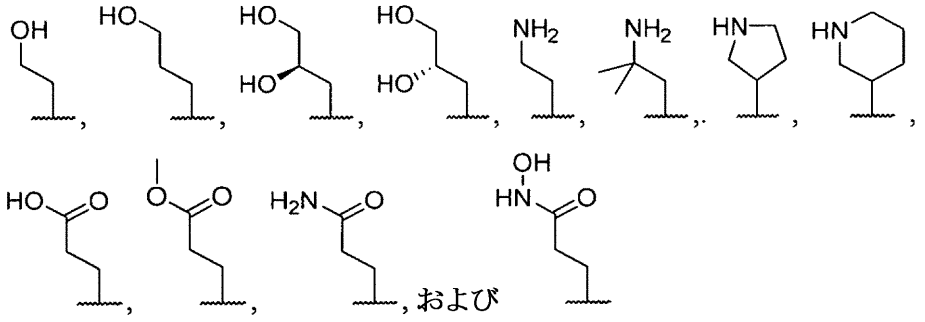
R^1が-NR^5R^{5a}であり、かつR^5がヘテロシクロアルキル-C_1～C_6アルキルであり、ここでヘテロシクロアルキル基は無置換であるかまたは1～6個のR^7で置換されており、かつ各R^7が独立にヒドロキシまたはC_1～C_6アルキルである、請求項1～29および35のいずれか一項記載の化合物。

【請求項４０】

R^1が-NR^5R^{5a}であり、かつR^5がR^{10}-C(O)-C_1～C_6アルキルであり；かつR^{10}がヒドロキシ、C_1～C_6アルコキシ、アミノ、またはヒドロキシアミノである、請求項1～29のいずれか一項記載の化合物。

【請求項４１】

R^1が-NR^5R^{5a}であり、R^5が水素、



からなる群より選択される、請求項1～29のいずれか一項記載の化合物。

【請求項４２】

R^1が-N(OR^{5b})R^{5a}であり、かつR^{5b}が水素、C_1～C_6アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、C_3～C_8シクロアルキル-C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ヒドロキシアルキル、C_1～C_6アルコキシ-C_1～C_6アルキル、アミノ-C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルキルアミノ-C_1～C_6アルキル、ジ-(C_1～C_6アルキル)アミノ-C_1～C_6アルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル-C_1～C_6アルキルであり、ここでC_3～C_8シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基のそれぞれは無置換であるかまたは1～6個のR^7で置換されており、かつ各R^7が独立にヒドロキシまたはC_1～C_6アルキルである、請求項1～29のいずれか一項記載の化合物。

【請求項４３】

R^1が-N(OR^{5b})R^{5a}であり、かつR^{5b}がC_3～C_8シクロアルキル-C_1～C_6アルキルであり、ここでC_3～C_8シクロアルキル基は無置換であるかまたは1～6個のR^7で置換されており、かつ各R^7が独立にヒドロキシまたはC_1～C_6アルキルである、請求項1～29および42のいずれか一項記載の化合物。

【請求項４４】

R^1が-N(OR^{5b})R^{5a}であり、かつR^{5b}がC_1～C_6ヒドロキシアルキルである、請求項1～29および42のいずれか一項記載の化合物。

【請求項４５】

R^1が-N(OR^{5b})R^{5a}であり、かつR^{5b}がアミノ-C_1～C_6アルキルである、請求項1～29および42のいずれか一項記載の化合物。

【請求項４６】

R^1が-N(OR^{5b})R^{5a}であり、かつR^{5b}がヘテロシクロアルキル-C_1～C_6アルキルであり、ここでヘテロシクロアルキル基は無置換であるかまたは1～6個のR^7で置換されており

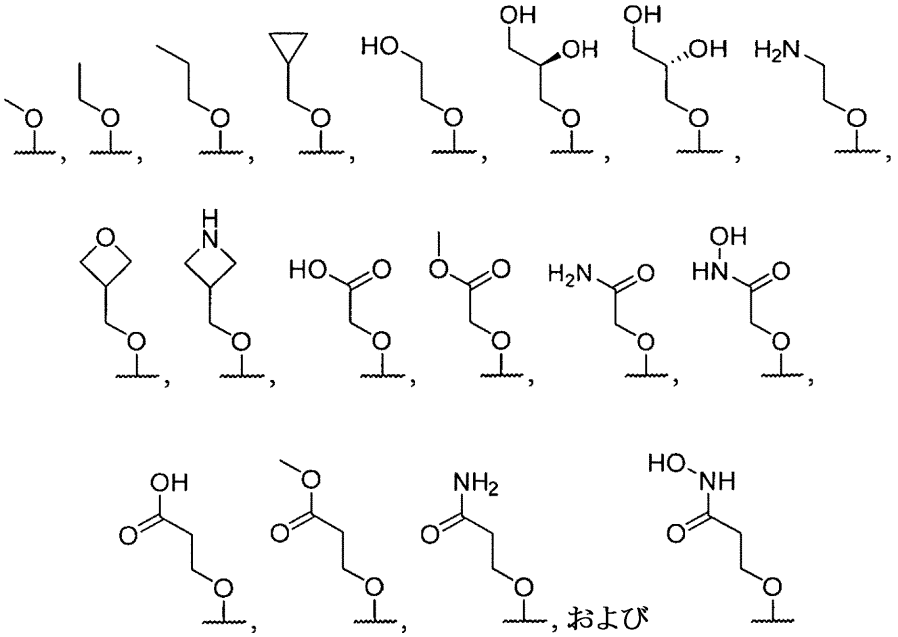
、かつ各R^7が独立にヒドロキシまたはC_1～C_6アルキルである、請求項1～29および42のいずれか一項記載の化合物。

【請求項４７】

R^1が-N(OR^{5b})R^{5a}であり、かつR^{5b}がR^{10}-C(O)-C_1～C_6アルキルであり；かつR^{10}がヒドロキシ、C_1～C_6アルコキシ、アミノ、またはヒドロキシアミノである、請求項1～29のいずれか一項記載の化合物。

【請求項４８】

R^1が-N(OR^{5b})R^{5a}であり、-OR^{5b}が-OH、



からなる群より選択される、請求項1～29のいずれか一項記載の化合物。

【請求項４９】

R^1が-NR^5R^{5a}または-N(OR^{5b})R^{5a}であり、かつR^{5a}が水素である、請求項1～29および35～48のいずれか一項記載の化合物。

【請求項５０】

R^1が-NR^5R^{5a}または-N(OR^{5b})R^{5a}であり、かつR^{5a}がC_1～C_6アルキルである、請求項1～29および35～48のいずれか一項記載の化合物。

【請求項５１】

R^1が無置換のまたは1もしくは2個のR^7で置換されているN結合ヘテロシクロアルキルである、請求項1～29のいずれか一項記載の化合物。

【請求項５２】

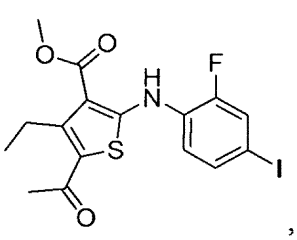
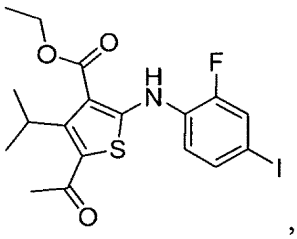
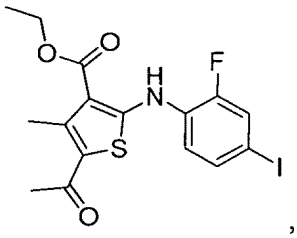
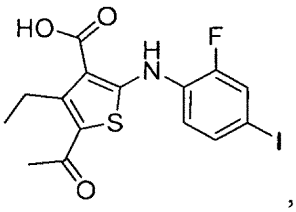
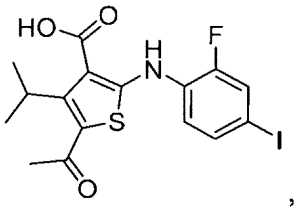
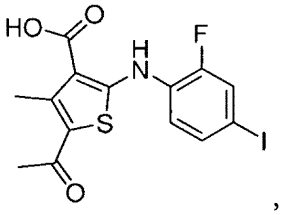
N結合ヘテロシクロアルキルがN結合アゼチジニル、N結合ピロリジニル、またはN結合イソキサゾリジニルである、請求項1～29および51のいずれか一項記載の化合物。

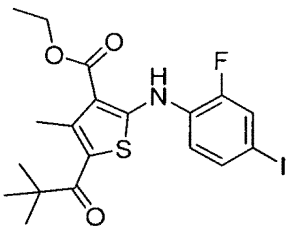
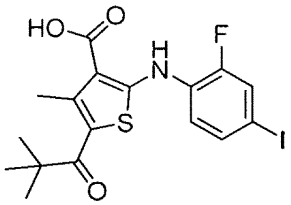
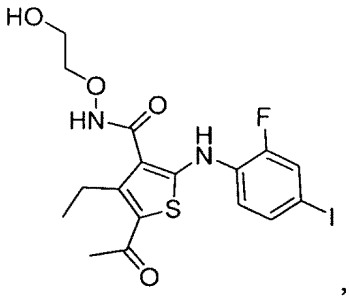
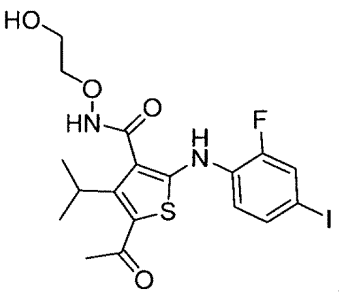
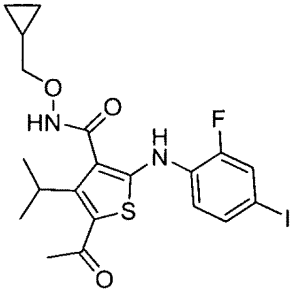
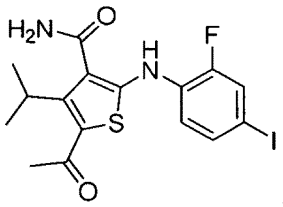
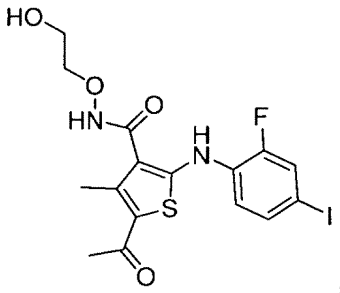
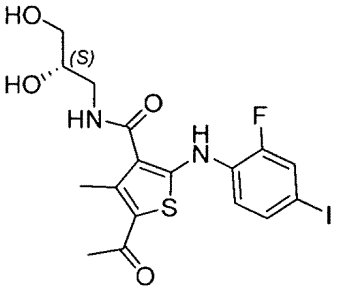
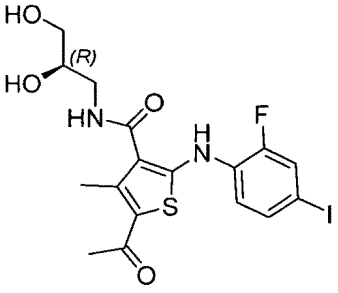
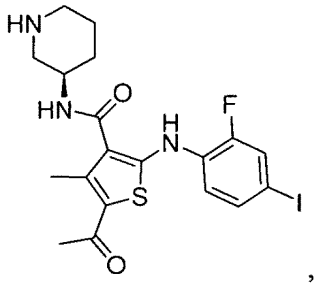
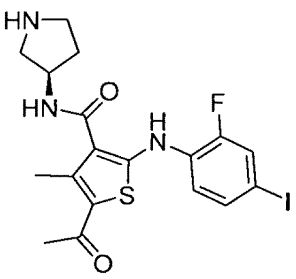
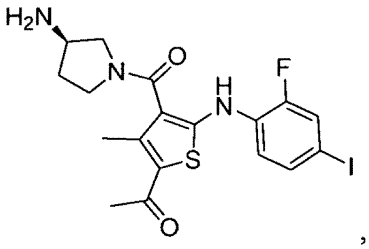
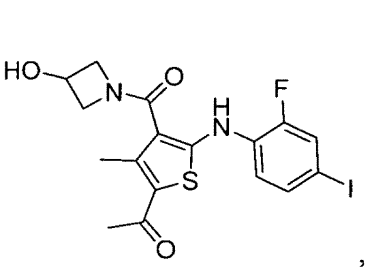
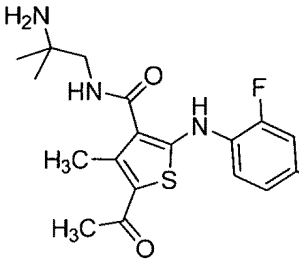
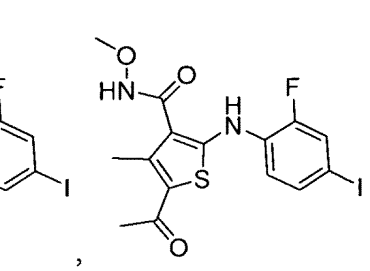
【請求項５３】

各R^7が独立にヒドロキシ、オキソ、またはアミノである、請求項1～29および51～52のいずれか一項記載の化合物。

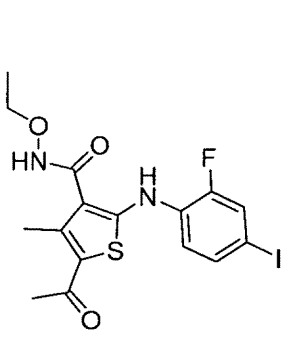
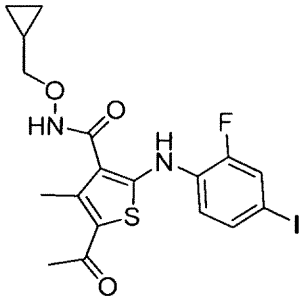
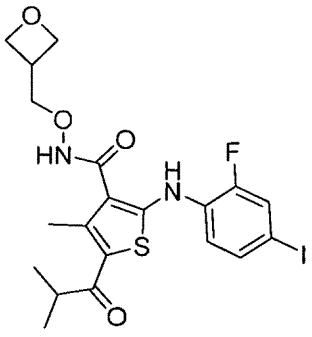
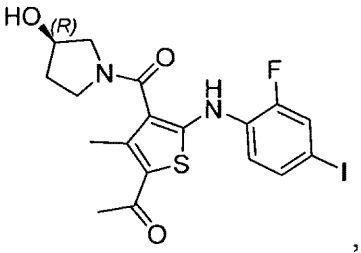
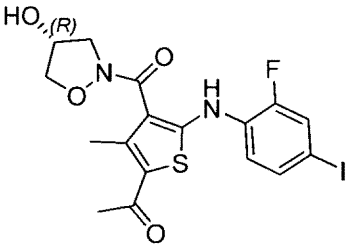
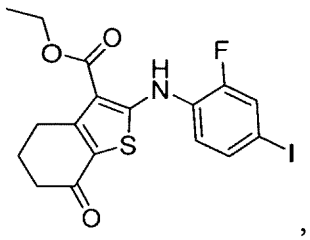
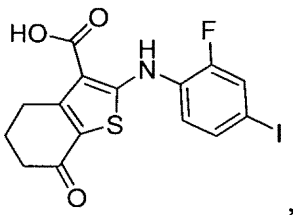
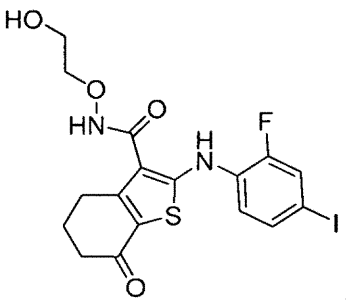
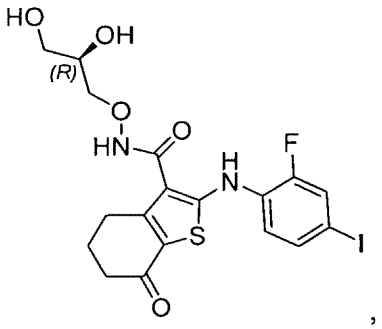
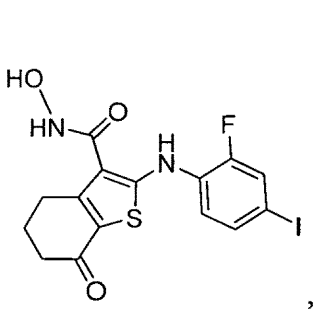
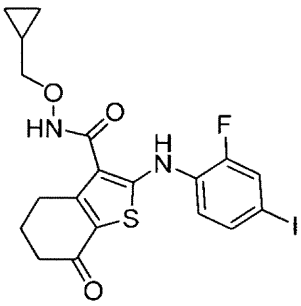
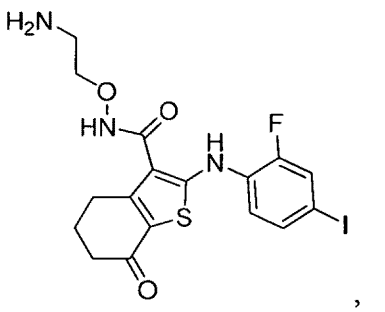
【請求項５４】

下記：


,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

50


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

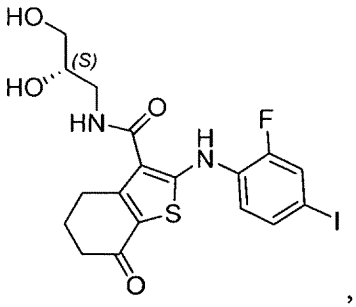
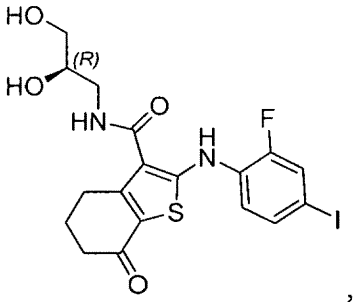
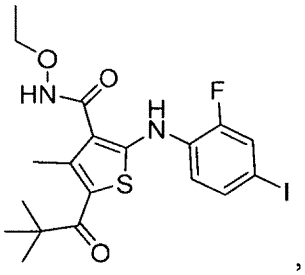
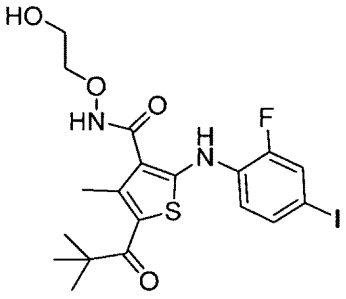
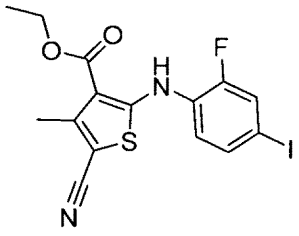
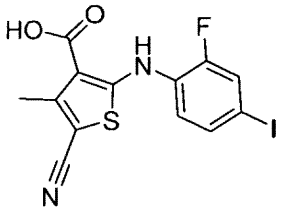
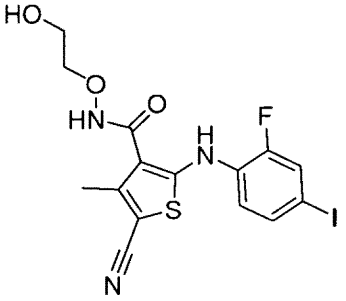
10

20

30

40

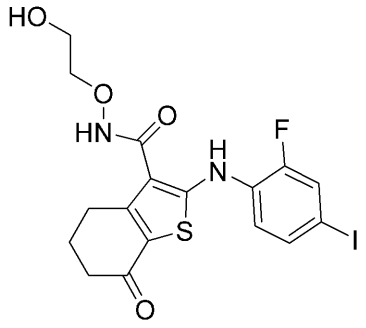
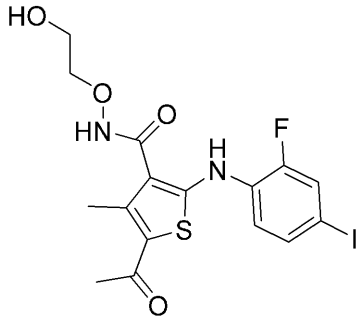
50


,

,

,

,

,

, および


からなる群より選択される、請求項1記載の化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、および/もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項５５】

下記式：


または


によって表される、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５６】

ＭＥＫ阻害剤反応性障害、ＭＥＫ阻害剤反応性皮膚障害、ＭＥＫ仲介性障害もしくは疾患、またはＭＥＫ仲介性皮膚障害の処置のための、請求項1～55のいずれか一項記載の化合物、および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物であって、それを必要としている患者に投与される、前記薬学的組成物。

【請求項５７】

ＭＥＫ阻害剤反応性皮膚障害またはＭＥＫ仲介性皮膚障害が、皮膚ＲＡＳ病、神経線維腫症1型、皮膚神経線維腫、皮下神経線維腫、および表在性叢状神経線維腫からなる群より選

択される、請求項56記載の薬学的組成物。
【請求項５８】
ＭＥＫ阻害剤反応性皮膚障害またはＭＥＫ仲介性皮膚障害が神経線維腫症1型である、請求項56記載の薬学的組成物。
【請求項５９】
ＭＥＫ阻害剤反応性皮膚障害またはＭＥＫ仲介性皮膚障害が皮膚神経線維腫である、請求項56記載の薬学的組成物。
【請求項６０】
ＭＥＫ阻害剤反応性皮膚障害またはＭＥＫ仲介性皮膚障害が皮下神経線維腫である、請求項56記載の薬学的組成物。
【請求項６１】
ＭＥＫ阻害剤反応性皮膚障害またはＭＥＫ仲介性皮膚障害が表在性叢状神経線維腫である、請求項56記載の薬学的組成物。
【請求項６２】
ＭＥＫ阻害剤反応性皮膚障害またはＭＥＫ仲介性皮膚障害が皮膚RAS病である、請求項56記載の薬学的組成物。
【請求項６３】
皮膚RAS病が乾癬、ケラトアカントーマ（ＫＡ）、過角化症、乳頭腫、ヌーナン症候群（ＮＳ）、心臓・顔・皮膚症候群（ＣＦＣ）、コステロ症候群（顔・皮膚・骨格（faciocutaneoskeletal）症候群またはFCS症候群）、眼外胚葉症候群、カフェオレ斑、および多発性黒子症候群（旧称レオパード症候群）からなる群より選択される、請求項62記載の薬学的組成物。
【請求項６４】
外用投与、経皮投与、または病変内投与される、請求項56～63のいずれか一項記載の薬学的組成物。