

【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25年6月27日 (2013.6.27)

【公表番号】特表2012-526131 (P2012-526131A)

【公表日】平成24年10月25日 (2012.10.25)

【年通号数】公開・登録公報2012-044

【出願番号】特願2012-509947 (P2012-509947)

【国際特許分類】

C 07 D 471/04 (2006.01)

A 61 K 31/437 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 37/06 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 P 11/06 (2006.01)

A 61 P 17/06 (2006.01)

A 61 P 19/02 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

A 61 P 3/10 (2006.01)

A 61 P 1/04 (2006.01)

A 61 P 17/02 (2006.01)

【F I】

C 07 D 471/04 1 0 6 C

C 07 D 471/04 C S P

A 61 K 31/437

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 37/06

A 61 P 29/00

A 61 P 35/00

A 61 P 35/02

A 61 P 11/06

A 61 P 17/06

A 61 P 19/02

A 61 P 29/00 1 0 1

A 61 P 25/00

A 61 P 3/10

A 61 P 1/04

A 61 P 17/02

【手続補正書】

【提出日】平成25年5月2日 (2013.5.2)

【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】

【化 1 7】



R₃ および R₄ は、これらが結合される炭素と一緒に、C=O、またはO、N、およびSからなる群より独立して選択される0~3個のヘテロ原子を有する3~8員の飽和、部分不飽和、もしくは完全に不飽和の単環式環を形成し、ここで該環は、=O、=S、=N-R^{*}、C1-10脂肪族、C1-10ハロ脂肪族、ハロゲン、-CN、-NO₂、

、 $-N(R^*)_2$ 、 $-S(O)_p R^*$ 、 $-S(O)_p N R^*$ 、 $-C(O)N(R^*)_2$ 、 $-NR^*C(O)$ 、 $-OC(O)N(R^*)_2$ 、 $-N(R^*)C(O)OR^*$ 、 $-N(R^*)C(O)N(R^*)_2$ および $-OR^*$ からなる群より選択される 1 個以上で必要に応じてかつ独立して置換されており；

各 R_5 および R_6 は、独立して、 $-H$ 、ハロゲン、 $C1-10$ ハロ脂肪族、もしくは $C1-10$ 脂肪族であり；

各 R_7 は、独立して、 $C1-10$ ハロ脂肪族、 $C1-10$ 脂肪族、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-(CR^{++}_2)_n CN$ 、 $-(CR^{++}_2)_n N(R^{**})_2$ 、 $-(CR^{++}_2)_n OR^{**}$ 、もしくは $-(CR^{++}_2)_n C(O)N(R^{**})_2$ であるか、または 2 個の R_7 基が、これらが結合される炭素と一緒にあって、 $C=O$ を形成し；

各 J_{T1} は、独立して、ハロゲン、 $-OR^{\wedge}$ 、 $-N(R^{\wedge})_2$ 、もしくは $-CN$ であり；

各 J_{Q1} は、独立して、ハロゲン、 $C1-10$ アルキル、 $C1-10$ ハロアルキル、 $-OR''$ 、 $-N(R'')_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_p R''$ 、 $-S(O)_p N R''$ 、 $-C(O)N(R'')_2$ 、 $-N(R'')C(O)R''$ 、アシル、カルボアルコキシアルキル、もしくはアセトキシアルキルであり；

各 R^{++} は、独立して、 $-H$ もしくはハロゲンであり；

各 R' は、独立して、 $-H$ もしくは最大 5 個までのハロゲン基で必要に応じてかつ独立して置換された $C1-10$ アルキルであり；

各 R^{\wedge} は、独立して、 $-H$ 、 $C1-10$ アルキル、もしくはアラルキルであり、ここで各 R^{\wedge} は、最大 5 個までのハロゲン基で必要に応じてかつ独立して置換されており；

各 R'' は、独立して、 $-H$ もしくは最大 5 個までのハロゲン基で必要に応じてかつ独立して置換された $C1-10$ アルキルであり；

各 R^* は、独立して、 $-H$ または最大 5 個までのハロゲン基で必要に応じてかつ独立して置換された $C1-10$ アルキルもしくはアラルキルであり；

各 R^{**} は、独立して、 $-H$ もしくは最大 5 個までのハロゲン基で必要に応じてかつ独立して置換された $C1-10$ アルキルであり；

y は、0、1 もしくは 2 であり；

各 n は、独立して、0、もしくは 1 ~ 10 であり；そして

各 p は、独立して、0、1、もしくは 2 である、

化合物。

【請求項 2】

前記構造式は、式 I によって表される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

各 R_1 は、独立して、 $-H$ 、ハロゲン、もしくは $-T1-Q1$ である、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4】

$T1$ は、存在しないか、または $C1-10$ 脂肪族であり、ここで $T1$ の最大 3 個までのメチレンユニットは、必要に応じてかつ独立して G によって置き換えられ、ここで G は、 $-O-$ 、 $-N(R')$ 、もしくは $-C(O)-$ であり；そして $T1$ は、1 個以上の J_{T1} で必要に応じてかつ独立して置換されている、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

$Q1$ は存在しないか、または O 、 N 、および S からなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の飽和、部分飽和、もしくは完全に不飽和の単環式環であり、ここで $Q1$ は、1 個以上の J_{Q1} で必要に応じてかつ独立して置換されている、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

各 J_{T1} は、独立して、 $-OR^{\wedge}$ 、 $-N(R^{\wedge})_2$ 、もしくは $-CN$ である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

各 J_{Q1} は、独立して、C 1 - 10 アルキル、-OR'、-N(R')₂、もしくはアシルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

R_2 は、-H、-(CR⁺⁺)_nCN、-(CR⁺⁺)_nC(O)N(R*)₂、-(CR⁺⁺)_nOR*、-(CR⁺⁺)_nN(R*)₂、もしくは 1 個以上のハロゲンで必要に応じて置換された C 1 - 3 脂肪族である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

各 R_3 および R_4 は、独立して、-H、C 1 - 10 脂肪族、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、もしくはアラルキルであり、ここで R_3 および R_4 は、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N(R*)₂、および -OR* からなる群より選択される 1 個以上で必要に応じてかつ独立して置換されているか；あるいは R_3 および R_4 は、これらが結合される炭素と一緒に、C=O、または O、N、および S からなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の飽和、部分飽和、もしくは完全に不飽和の単環式環を形成し、ここで該環は、=O、=S、C 1 - 10 脂肪族、C 1 - 10 ハロ脂肪族、ハロゲン、-CN、-N(R*)₂、および -OR* からなる群より選択される 1 個以上で必要に応じてかつ独立して置換されている、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

各 R_3 および R_4 は、独立して、-H、C 1 - 10 脂肪族、シクロアルキルアルキルであり、ここで R_3 および R_4 は、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N(R*)₂、および -OR* からなる群より選択される 1 個以上で必要に応じてかつ独立して置換されているか；あるいは

R_3 および R_4 は、これらが結合される炭素と一緒に、C=O、または O、N、および S からなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の飽和、部分飽和、もしくは完全に不飽和の単環式環を形成し、ここで該環は、C 1 - 10 脂肪族、C 1 - 10 ハロ脂肪族、ハロゲン、-CN、-N(R*)₂、および -OR* からなる群より選択される 1 個以上で必要に応じてかつ独立して置換されている、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

J_{T1} は、-OR[^]である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

R_2 は、-H、-(CR⁺⁺)_nCN、-(CR⁺⁺)_nOR*、-(CR⁺⁺)_nN(R*)₂、もしくは 1 個以上のハロゲンで必要に応じて置換された C 1 - 3 脂肪族である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

R_2 は、-H、-(CR⁺⁺)_nCN、-(CR⁺⁺)_nOR*、-(CR⁺⁺)_nN(R*)₂、もしくは 1 個以上のハロゲンで必要に応じて置換された C 1 - 3 脂肪族であり；そして

R_3 および R_4 は、これらが結合される炭素と一緒に、O、N、および S からなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環を形成し、ここで該環は、=O、=S、C 1 - 10 脂肪族、C 1 - 10 ハロ脂肪族、ハロゲン、-CN、-N(R*)₂、および -OR* からなる群より選択される 1 個以上で必要に応じてかつ独立して置換されている、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

R_2 は、-H、-(CR⁺⁺)_nCN、-(CR⁺⁺)_nOR*、-(CR⁺⁺)_nN(R*)₂、もしくは 1 個以上のハロゲンで必要に応じて置換された C 1 - 3 脂肪族であり；そして

R_3 および R_4 は、これらが結合される炭素と一緒にあって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、イミダゾリニル、チアゾリジニル、もしくはオキサゾリジニルからなる群より選択される単環式環を形成し、ここで該環は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $C1-10$ 脂肪族、 $C1-10$ ハロ脂肪族、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^*)_2$ 、および $-OR^*$ からなる群より選択される 1 個以上で必要に応じてかつ独立して置換されている、
請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

R_2 は、 $-H$ 、 $-(CR^{++}_2)_nCN$ 、 $-(CR^{++}_2)_nOR^*$ 、 $-(CR^{++}_2)_nN(R^*)_2$ 、もしくは 1 個以上のハロゲンで必要に応じて置換された $C1-3$ 脂肪族であり；そして

R_3 および R_4 は、これらが結合される炭素と一緒にあって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、イミダゾリニル、チアゾリジニル、もしくはオキサゾリジニルからなる群より選択される単環式環を形成し、ここで該環は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $C1-10$ 脂肪族、 $C1-10$ ハロ脂肪族、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^*)_2$ 、および $-OR^*$ からなる群より選択される 1 個以上で必要に応じてかつ独立して置換されている、

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

R_2 は、 $-H$ 、 $-(CR^{++}_2)_nCN$ 、 $-(CR^{++}_2)_nOR^*$ 、 $-(CR^{++}_2)_nN(R^*)_2$ 、もしくは 1 個以上のハロゲンで必要に応じて置換された $C1-3$ 脂肪族であり；そして

R_3 および R_4 は、これらが結合される炭素と一緒にあって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、もしくはシクロペンチルからなる群より選択される単環式環を形成し、ここで該環は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $C1-10$ 脂肪族、 $C1-10$ ハロ脂肪族、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^*)_2$ 、および $-OR^*$ からなる群より選択される 1 個以上で必要に応じてかつ独立して置換されている、

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

R_2 は、 $-H$ 、 $-(CR^{++}_2)_nCN$ 、 $-(CR^{++}_2)_nOR^*$ 、 $-(CR^{++}_2)_nN(R^*)_2$ 、もしくは 1 個以上のハロゲンで必要に応じて置換された $C1-3$ 脂肪族であり；そして

各 R_3 および R_4 は、独立して、 $-H$ 、 $C1-10$ 脂肪族、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、もしくはアラルキルであり、ここで R_3 および R_4 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^*)_2$ 、および $-OR^*$ からなる群より選択される 1 個以上で必要に応じてかつ独立して置換されている、

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

R_5 は、 $-H$ 、 $C1$ 、 $C1-4$ ハロアルキル、もしくは $C1-4$ アルキルであり；そして R_6 は、 $-H$ もしくは $C1-4$ アルキルである、

請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

R_5 は、 $-H$ 、 $C1$ 、トリフルオロメチル、メチル、エチル、もしくはシクロプロピルであり；そして

R_6 は、 $-H$ である、

請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

R_5 は、トリフルオロメチルであり；そして

R₆ は、- Hである、

請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 21】

前記構造式は、式 I A によって表される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 22】

各 R₁ は、独立して、- H、ハロゲン、もしくは - T₁ - Q₁ である、請求項 1 または 21 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 23】

T₁ は、存在しないか、または C₁ - 10 脂肪族であり、ここで T₁ の最大 3 個までのメチレンユニットは、G で必要に応じてかつ独立して置き換えられ、ここで G は、- O - 、- N (R') - 、もしくは - C (O) - であり；そして T₁ は、1 個以上の J_{T₁} で必要に応じてかつ独立して置換されている、請求項 1 または 21 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 24】

Q₁ は、存在しないか、または O、N、および S からなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の飽和、部分飽和、もしくは完全に不飽和の単環式環であり、ここで Q₁ は、1 個以上の J_{Q₁} で必要に応じてかつ独立して置換されている、請求項 1 または 21 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 25】

各 J_{T₁} は、独立して、- OR[^]、- N (R[^])₂、もしくは - CN である、請求項 1 または 21 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 26】

各 J_{Q₁} は、独立して、C₁ - 10 アルキル、- OR''、- N (R'')₂、もしくはアシルである、請求項 1 または 21 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 27】

R₅ は、- H、C₁、C₁ - 4 ハロアルキル、もしくは C₁ - 4 アルキルであり；そして R₆ は、- H もしくは C₁ - 4 アルキルである、請求項 1 または 21 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 28】

R₅ は、- H、C₁、トリフルオロメチル、メチル、エチル、もしくはシクロプロピルであり；そして

R₆ は、- H である、

請求項 1 または 21 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 29】

R₅ は、トリフルオロメチルであり；そして

R₆ は、- H である、

請求項 1 または 21 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 30】

環 B は、5 員もしくは 6 員の飽和炭素環式環である、請求項 1 または 21 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 31】

各 R₇ は、独立して、C₁ - 10 脂肪族、C₁ - 10 ハロ脂肪族、ハロゲン、- CN、- N (R^{*})₂、もしくは - OR^{*} であるか；または 2 個の R₇ 基は、これらが結合される炭素と一緒にあって、C = O を形成する、

請求項 1 または 21 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 32】

A は、- C (R⁺) - である、請求項 1 または 21 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 33】

J_{T₁} は、- OR[^] である、請求項 1 または 21 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 34】

各 J_{Q_1} は、独立して、 C_{1-10} アルキル、 $-OR''$ 、 $-N(R'')_2$ 、もしくはアシルである、請求項 1 または 21 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 35】

環 B は、5 員の飽和炭素環式環である、請求項 1 または 21 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 36】

表 1 から選択される構造式によって表される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 37】

請求項 1 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、もしくはビヒクルを含む、組成物。

【請求項 38】

プロテインキナーゼ媒介性状態を処置もしくは予防するための組成物であって、該組成物は、有効量の、請求項 1 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩または組成物を含む、組成物。

【請求項 39】

前記プロテインキナーゼ媒介性状態は、PKC 媒介性状態である、請求項 38 に記載の組成物。

【請求項 40】

前記 PKC 媒介性状態は、PKC 媒介性状態である、請求項 39 に記載の組成物。

【請求項 41】

前記 PKC 媒介性状態は、自己免疫疾患、炎症性疾患または増殖性もしくは過増殖性疾患である、請求項 40 に記載の組成物。

【請求項 42】

前記 PKC 媒介性状態は、喘息、乾癬、関節炎、関節リウマチ、関節炎、多発性硬化症、糖尿病、炎症性腸疾患、移植拒絶、T 細胞白血病、リンパ腫、および狼瘡からなる群より選択される、請求項 40 に記載の組成物。

【請求項 43】

前記 PKC 媒介性状態は、自己免疫疾患である、請求項 41 に記載の組成物。

【請求項 44】

前記自己免疫疾患は、多発性硬化症、関節リウマチ、過敏性腸疾患からなる群より選択される、請求項 41 に記載の組成物。

【請求項 45】

前記自己免疫疾患は、多発性硬化症である、請求項 41 に記載の組成物。

【請求項 46】

前記自己免疫疾患は、関節リウマチである、請求項 41 に記載の組成物。

【請求項 47】

前記自己免疫疾患は、過敏性腸疾患である、請求項 41 に記載の組成物。

【請求項 48】

前記 PKC 媒介性状態は、T 細胞白血病およびリンパ腫からなる群より選択される、請求項 40 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目 1)

【化 1 7】



R₃ および R₄ は、これらが結合される炭素と一緒に、C = O、または O、N、および S からなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の飽和、部分不飽和、もしくは完全に不飽和の単環式環を形成し、ここで該環は、= O、= S、= N - R^{*}、C₁ - 10 脂肪族、C₁ - 10 ハロ脂肪族、ハロゲン、- CN、- NO、

、 $-N(R^*)_2$ 、 $-S(O)_p R^*$ 、 $-S(O)_p N R^*$ 、 $-C(O)N(R^*)_2$ 、 $-N R^* C(O)$ 、 $-OC(O)N(R^*)_2$ 、 $-N(R^*)C(O)OR^*$ 、 $-N(R^*)C(O)N(R^*)_2$ および $-OR^*$ からなる群より選択される 1 個以上で必要に応じてかつ独立して置換されており；

各 R_5 および R_6 は、独立して、 $-H$ 、ハロゲン、 $C1-10$ ハロ脂肪族、もしくは $C1-10$ 脂肪族であり；

各 R_7 は、独立して、 $C1-10$ ハロ脂肪族、 $C1-10$ 脂肪族、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-(CR^{++}_2)_n CN$ 、 $-(CR^{++}_2)_n N(R^{**})_2$ 、 $-(CR^{++}_2)_n OR^{**}$ 、もしくは $-(CR^{++}_2)_n C(O)N(R^{**})_2$ であるか、または 2 個の R_7 基が、これらが結合される炭素と一緒にあって、 $C=O$ を形成し；

各 J_{T1} は、独立して、ハロゲン、 $-OR^{\wedge}$ 、 $-N(R^{\wedge})_2$ 、もしくは $-CN$ であり；

各 J_{Q1} は、独立して、ハロゲン、 $C1-10$ アルキル、 $C1-10$ ハロアルキル、 $-OR''$ 、 $-N(R'')_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_p R''$ 、 $-S(O)_p N R''$ 、 $-C(O)N(R'')_2$ 、 $-N(R'')C(O)R''$ 、アシル、カルボアルコキシアルキル、もしくはアセトキシアルキルであり；

各 R^{++} は、独立して、 $-H$ もしくはハロゲンであり；

各 R' は、独立して、 $-H$ もしくは最大 5 個までのハロゲン基で必要に応じてかつ独立して置換された $C1-10$ アルキルであり；

各 R^{\wedge} は、独立して、 $-H$ 、 $C1-10$ アルキル、もしくはアラルキルであり、ここで各 R^{\wedge} は、最大 5 個までのハロゲン基で必要に応じてかつ独立して置換されており；

各 R'' は、独立して、 $-H$ もしくは最大 5 個までのハロゲン基で必要に応じてかつ独立して置換された $C1-10$ アルキルであり；

各 R^* は、独立して、 $-H$ または最大 5 個までのハロゲン基で必要に応じてかつ独立して置換された $C1-10$ アルキルもしくはアラルキルであり；

各 R^{**} は、独立して、 $-H$ もしくは最大 5 個までのハロゲン基で必要に応じてかつ独立して置換された $C1-10$ アルキルであり；

y は、0、1 もしくは 2 であり；

各 n は、独立して、0、もしくは 1 ~ 10 であり；そして

各 p は、独立して、0、1、もしくは 2 である、

化合物。

(項目 2)

前記構造式は、式 I によって表される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

各 R_1 は、独立して、 $-H$ 、ハロゲン、もしくは $-T1-Q1$ である、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4)

$T1$ は、存在しないか、または $C1-10$ 脂肪族であり、ここで $T1$ の最大 3 個までのメチレンユニットは、必要に応じてかつ独立して G によって置き換えられ、ここで G は、 $-O-$ 、 $-N(R')$ 、もしくは $-C(O)-$ であり；そして $T1$ は、1 個以上の J_{T1} で必要に応じてかつ独立して置換されている、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5)

$Q1$ は存在しないか、または O 、 N 、および S からなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の飽和、部分飽和、もしくは完全に不飽和の単環式環であり、ここで $Q1$ は、1 個以上の J_{Q1} で必要に応じてかつ独立して置換されている、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6)

各 J_{T1} は、独立して、 $-OR^{\wedge}$ 、 $-N(R^{\wedge})_2$ 、もしくは $-CN$ である、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目7)

各 J_{Q1} は、独立して、C 1 - 10 アルキル、- OR'、- N(R')₂、もしくはアシルである、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目8)

R_2 は、- H、- (CR⁺⁺)_n CN、- (CR⁺⁺)_n C(O)N(R*)₂、- (CR⁺⁺)_n OR*、- (CR⁺⁺)_n N(R*)₂、もしくは 1 個以上のハロゲンで必要に応じて置換された C 1 - 3 脂肪族である、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目9)

各 R_3 および R_4 は、独立して、- H、C 1 - 10 脂肪族、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、もしくはアラルキルであり、ここで R_3 および R_4 は、ハロゲン、- CN、- NO₂、- N(R*)₂、および - OR* からなる群より選択される 1 個以上で必要に応じてかつ独立して置換されているか；あるいは R_3 および R_4 は、これらが結合される炭素と一緒にあって、C = O、または O、N、および S からなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の飽和、部分飽和、もしくは完全に不飽和の単環式環を形成し、ここで該環は、= O、= S、C 1 - 10 脂肪族、C 1 - 10 ハロ脂肪族、ハロゲン、- CN、- N(R*)₂、および - OR* からなる群より選択される 1 個以上で必要に応じてかつ独立して置換されている、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目10)

各 R_3 および R_4 は、独立して、- H、C 1 - 10 脂肪族、シクロアルキルアルキルであり、ここで R_3 および R_4 は、ハロゲン、- CN、- NO₂、- N(R*)₂、および - OR* からなる群より選択される 1 個以上で必要に応じてかつ独立して置換されているか；あるいは

R_3 および R_4 は、これらが結合される炭素と一緒にあって、C = O、または O、N、および S からなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の飽和、部分飽和、もしくは完全に不飽和の単環式環を形成し、ここで該環は、C 1 - 10 脂肪族、C 1 - 10 ハロ脂肪族、ハロゲン、- CN、- N(R*)₂、および - OR* からなる群より選択される 1 個以上で必要に応じてかつ独立して置換されている、項目 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目11)

J_{T1} は、- OR[^] である、項目 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目12)

R_2 は、- H、- (CR⁺⁺)_n CN、- (CR⁺⁺)_n OR*、- (CR⁺⁺)_n N(R*)₂、もしくは 1 個以上のハロゲンで必要に応じて置換された C 1 - 3 脂肪族である、項目 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目13)

R_2 は、- H、- (CR⁺⁺)_n CN、- (CR⁺⁺)_n OR*、- (CR⁺⁺)_n N(R*)₂、もしくは 1 個以上のハロゲンで必要に応じて置換された C 1 - 3 脂肪族であり；そして

R_3 および R_4 は、これらが結合される炭素と一緒にあって、O、N、および S からなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環を形成し、ここで該環は、= O、= S、C 1 - 10 脂肪族、C 1 - 10 ハロ脂肪族、ハロゲン、- CN、- N(R*)₂、および - OR* からなる群より選択される 1 個以上で必要に応じてかつ独立して置換されている、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目14)

R_2 は、- H、- (CR⁺⁺)_n CN、- (CR⁺⁺)_n OR*、- (CR⁺⁺)_n N(R*)₂、もしくは 1 個以上のハロゲンで必要に応じて置換された C 1 - 3 脂肪族であり；そして

R_3 および R_4 は、これらが結合される炭素と一緒にあって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、イミダゾリニル、チアゾリジニル、もしくはオキサゾリジニルからなる群より選択される単環式環を形成し、ここで該環は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $C1-10$ 脂肪族、 $C1-10$ ハロ脂肪族、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^*)_2$ 、および $-OR^*$ からなる群より選択される 1 個以上で必要に応じてかつ独立して置換されている、
項目 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 15)

R_2 は、 $-H$ 、 $-(CR^{++})_nCN$ 、 $-(CR^{++})_nOR^*$ 、 $-(CR^{++})_nN(R^*)_2$ 、もしくは 1 個以上のハロゲンで必要に応じて置換された $C1-3$ 脂肪族であり；そして

R_3 および R_4 は、これらが結合される炭素と一緒にあって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、イミダゾリニル、チアゾリジニル、もしくはオキサゾリジニルからなる群より選択される単環式環を形成し、ここで該環は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $C1-10$ 脂肪族、 $C1-10$ ハロ脂肪族、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^*)_2$ 、および $-OR^*$ からなる群より選択される 1 個以上で必要に応じてかつ独立して置換されている、

項目 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 16)

R_2 は、 $-H$ 、 $-(CR^{++})_nCN$ 、 $-(CR^{++})_nOR^*$ 、 $-(CR^{++})_nN(R^*)_2$ 、もしくは 1 個以上のハロゲンで必要に応じて置換された $C1-3$ 脂肪族であり；そして

R_3 および R_4 は、これらが結合される炭素と一緒にあって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、もしくはシクロペンチルからなる群より選択される単環式環を形成し、ここで該環は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $C1-10$ 脂肪族、 $C1-10$ ハロ脂肪族、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^*)_2$ 、および $-OR^*$ からなる群より選択される 1 個以上で必要に応じてかつ独立して置換されている、

項目 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 17)

R_2 は、 $-H$ 、 $-(CR^{++})_nCN$ 、 $-(CR^{++})_nOR^*$ 、 $-(CR^{++})_nN(R^*)_2$ 、もしくは 1 個以上のハロゲンで必要に応じて置換された $C1-3$ 脂肪族であり；そして

各 R_3 および R_4 は、独立して、 $-H$ 、 $C1-10$ 脂肪族、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、もしくはアラルキルであり、ここで R_3 および R_4 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^*)_2$ 、および $-OR^*$ からなる群より選択される 1 個以上で必要に応じてかつ独立して置換されている、

項目 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 18)

R_5 は、 $-H$ 、 $C1$ 、 $C1-4$ ハロアルキル、もしくは $C1-4$ アルキルであり；そして R_6 は、 $-H$ もしくは $C1-4$ アルキルである、

項目 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 19)

R_5 は、 $-H$ 、 $C1$ 、トリフルオロメチル、メチル、エチル、もしくはシクロプロピルであり；そして

R_6 は、 $-H$ である、

項目 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 20)

R_5 は、トリフルオロメチルであり；そして

R₆ は、 - Hである、

項目 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 1)

前記構造式は、式 I A によって表される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 2 2)

各 R₁ は、独立して、 - H、ハロゲン、もしくは - T₁ - Q₁ である、項目 1 または 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 3)

T₁ は、存在しないか、または C₁ - 10 脂肪族であり、ここで T₁ の最大 3 個までのメチレンユニットは、G で必要に応じてかつ独立して置き換えられ、ここで G は、 - O - 、 - N (R ') - 、もしくは - C (O) - であり；そして T₁ は、1 個以上の J_{T₁} で必要に応じてかつ独立して置換されている、項目 1 または 2 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 4)

Q₁ は、存在しないか、または O、N、および S からなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の飽和、部分飽和、もしくは完全に不飽和の単環式環であり、ここで Q₁ は、1 個以上の J_{Q₁} で必要に応じてかつ独立して置換されている、項目 1 または 2 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 5)

各 J_{T₁} は、独立して、 - OR[^]、 - N (R[^])₂、もしくは - CN である、項目 1 または 2 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 6)

各 J_{Q₁} は、独立して、C₁ - 10 アルキル、 - OR' '、 - N (R' ')₂、もしくはアシルである、項目 1 または 2 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 7)

R₅ は、 - H、C₁、C₁ - 4 ハロアルキル、もしくは C₁ - 4 アルキルであり；そして R₆ は、 - H もしくは C₁ - 4 アルキルである、

項目 1 または 2 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 8)

R₅ は、 - H、C₁、トリフルオロメチル、メチル、エチル、もしくはシクロプロピルであり；そして

R₆ は、 - H である、

項目 1 または 2 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 9)

R₅ は、トリフルオロメチルであり；そして

R₆ は、 - H である、

項目 1 または 2 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 0)

環 B は、5 員もしくは 6 員の飽和炭素環式環である、項目 1 または 2 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 1)

各 R₇ は、独立して、C₁ - 10 脂肪族、C₁ - 10 ハロ脂肪族、ハロゲン、 - CN、 - N (R^{**})₂、もしくは - OR^{**} であるか；または 2 個の R₇ 基は、これらが結合される炭素と一緒にあって、C = O を形成する、

項目 1 または 2 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 2)

A は、 - C (R⁺) - である、項目 1 または 2 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 3)

J_{T₁} は、 - OR[^] である、項目 1 または 2 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 4)

各 J_{Q_1} は、独立して、 C_{1-10} アルキル、 $-OR''$ 、 $-N(R'')_2$ 、もしくはアシルである、項目 1 または 21 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 35)

環 B は、5 員の飽和炭素環式環である、項目 1 または 21 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 36)

表 1 から選択される構造式によって表される化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 37)

項目 1 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、もしくはビヒクルを含む、組成物。

(項目 38)

プロテインキナーゼ媒介性状態の処置もしくは予防が必要な被験体におけるプロテインキナーゼ媒介性状態を処置もしくは予防するための方法であって、該方法は、該被験体に、有効量の、項目 1 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩または組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目 39)

前記プロテインキナーゼ媒介性状態は、PKC 媒介性状態である、項目 38 に記載の方法。

(項目 40)

前記 PKC 媒介性状態は、PKC 媒介性状態である、項目 39 に記載の方法。

(項目 41)

前記 PKC 媒介性状態は、自己免疫疾患、炎症性疾患または増殖性もしくは過増殖性疾患である、項目 40 に記載の方法。

(項目 42)

前記 PKC 媒介性状態は、喘息、乾癬、関節炎、関節リウマチ、関節炎症、多発性硬化症、糖尿病、炎症性腸疾患、移植拒絶、T 細胞白血病、リンパ腫、および狼瘡からなる群より選択される、項目 40 に記載の方法。

(項目 43)

前記 PKC 媒介性状態は、自己免疫疾患である、項目 41 に記載の方法。

(項目 44)

前記自己免疫疾患は、多発性硬化症、関節リウマチ、過敏性腸疾患からなる群より選択される、項目 41 に記載の方法。

(項目 45)

前記自己免疫疾患は、多発性硬化症である、項目 41 に記載の方法。

(項目 46)

前記自己免疫疾患は、関節リウマチである、項目 41 に記載の方法。

(項目 47)

前記自己免疫疾患は、過敏性腸疾患である、項目 41 に記載の方法。

(項目 48)

前記 PKC 媒介性状態は、T 細胞白血病およびリンパ腫からなる群より選択される、項目 40 に記載の方法。

(発明の要旨)

本発明は、一般に、キナーゼインヒビターとして有用な化合物を提供する。