

【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29年2月9日(2017.2.9)

【公表番号】特表2016-505012(P2016-505012A)

【公表日】平成28年2月18日(2016.2.18)

【年通号数】公開・登録公報2016-011

【出願番号】特願2015-552741(P2015-552741)

【国際特許分類】

| | | |
|---------|---------|-----------|
| C 0 7 D | 495/04 | (2006.01) |
| C 0 7 D | 495/14 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/519 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/5377 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 35/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 25/28 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 31/12 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 37/06 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 29/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 5/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 3/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 37/04 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 19/08 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 31/04 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 7/02 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 1/16 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 9/00 | (2006.01) |

【F I】

| | | |
|---------|---------|---------|
| C 0 7 D | 495/04 | 1 0 5 Z |
| C 0 7 D | 495/14 | C S P D |
| A 6 1 K | 31/519 | |
| A 6 1 K | 31/5377 | |
| A 6 1 P | 35/00 | |
| A 6 1 P | 25/28 | |
| A 6 1 P | 31/12 | |
| A 6 1 P | 37/06 | |
| A 6 1 P | 29/00 | |
| A 6 1 P | 43/00 | 1 0 5 |
| A 6 1 P | 5/00 | |
| A 6 1 P | 3/00 | |
| A 6 1 P | 37/04 | |
| A 6 1 P | 19/08 | |
| A 6 1 P | 31/04 | |
| A 6 1 P | 7/02 | |
| A 6 1 P | 1/16 | |
| A 6 1 P | 9/00 | |
| A 6 1 P | 43/00 | 1 1 1 |

【手続補正書】

【提出日】平成28年12月21日(2016.12.21)

【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

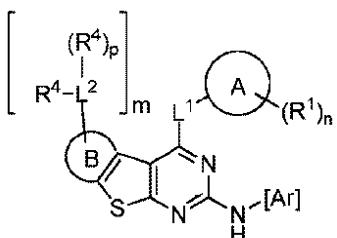
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I：

【化126】



I

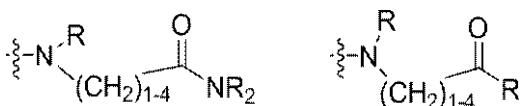
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式Iにおいて：

環Aは、3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環、または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環であり；

nは、0～4であり；

各R¹は独立して、-R²、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR、-CH₂OR、-SR、-N(R)₂、-S(O)₂R、-S(O)₂N(R)₂、-S(OR)、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-C(O)N(R)-OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、Cy、または-N(R)S(O)₂Rであるか；あるいはR¹は、以下の式：

【化127】



のうちの1つから選択されるか；あるいは

2個のR¹基は、これらの間にある原子と一緒にになって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0個～2個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された4員～7員の縮合、スピロ縮合、または有橋の二環式環を形成し；

各Cyは、必要に応じて置換された環であり、該必要に応じて置換された環は、3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環、または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環から選択され；

各R²は独立して、必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、C₁～₆脂肪族、フェニル、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式、ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環から選択され；

各Rは独立して、水素、または必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、C₁～₆脂肪族、フェニル、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式、ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環から選択されるか；あるいは：

同じ窒素上の 2 個の R 基は、これらの間にある原子と一緒にになって、該窒素に加えて、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される、0 個～3 個のヘテロ原子を有する 4 員～7 員の飽和、部分不飽和、もしくはヘテロアリールの環を形成し；

環 B は、4 員～8 員の部分不飽和炭素環式縮合環；または窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 4 員～7 員の部分不飽和複素環式縮合環であり；ここで該環 B は、1 個または 1 個より多くのオキソ基、チオノ基、またはイミノ基によって必要に応じて置換され得；

m は、0～4 であり；

p は、0～2 であり；

[Ar] は、フェニル、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロ芳香環であり、ここで [Ar] は、q 個存在する R⁵ によって置換されており；

q は、0～5 であり；

各 R⁵ は独立して、-R²、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR、-SR、-N(R)₂、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、-S(OR)、-C(OR)、-C(O)OR、-C(ON(R))₂、-C(ON(R))₂、-C(ON(R))OR、-OC(OR)、-OC(O)N(R)₂、-N(R)C(OR)、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-N(R)S(O)₂N(R)₂、または Cy であるか；あるいは

2 個の R⁵ 基は、これらの間にある原子と一緒にになって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 個～2 個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された 4 員～7 員の縮合、スピロ縮合、または有橋の二環式環を形成し；

L¹ は、共有結合、または C_{1～6} の二価炭化水素鎖であり、ここで該鎖の 1 個または 2 個のメチレン単位は、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)₂-、-S(O)₂N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)- または -S(O)₂- によって必要に応じて独立して置き換えられており；

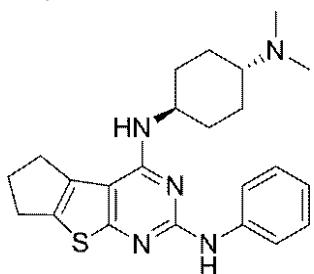
各 L² は独立して、共有結合、または C_{1～6} の二価炭化水素鎖であり、ここで該鎖の 1 個または 2 個のメチレン単位は、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)₂-、-S(O)₂N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)- または -S(O)₂- によって必要に応じて独立して置き換えられており；

各 R⁴ は独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR、-SR、-N(R)₂、-S(O)₂R、-S(O)₂N(R)₂、-S(O)R、-C(OR)、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)N(R)₂、-C(O)N(R)OR、-OC(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)S(O)₂N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、または必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、C_{1～6} 脂肪族、フェニル、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 4 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式、ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリール環から選択されるか、あるいは：

2 個の -L²(R⁴)_p-R⁴ 基は、これらの間にある原子と一緒にになって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 個～2 個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された 4 員～7 員の縮合、スピロ縮合、または有橋の二環式環を形成し；そして

該化合物は

【化128】

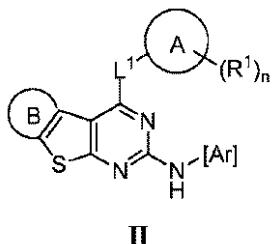


ではない、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項2】

式II:

【化129】

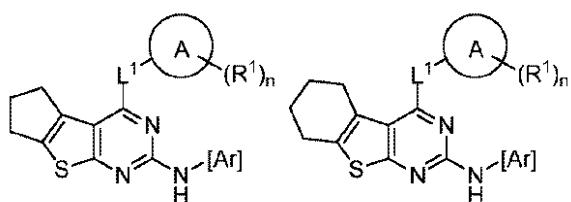
**II**

の、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項3】

式IIIまたはIV:

【化130】

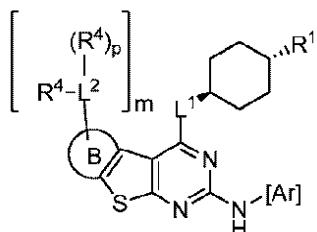
**III****IV**

の、請求項2に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項4】

式XII:

【化131】

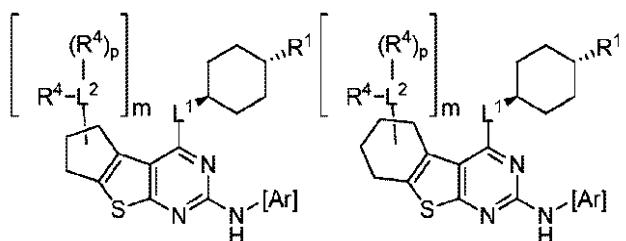
**XII**

の、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項5】

式XIIまたはXIV:

【化132】



XIII

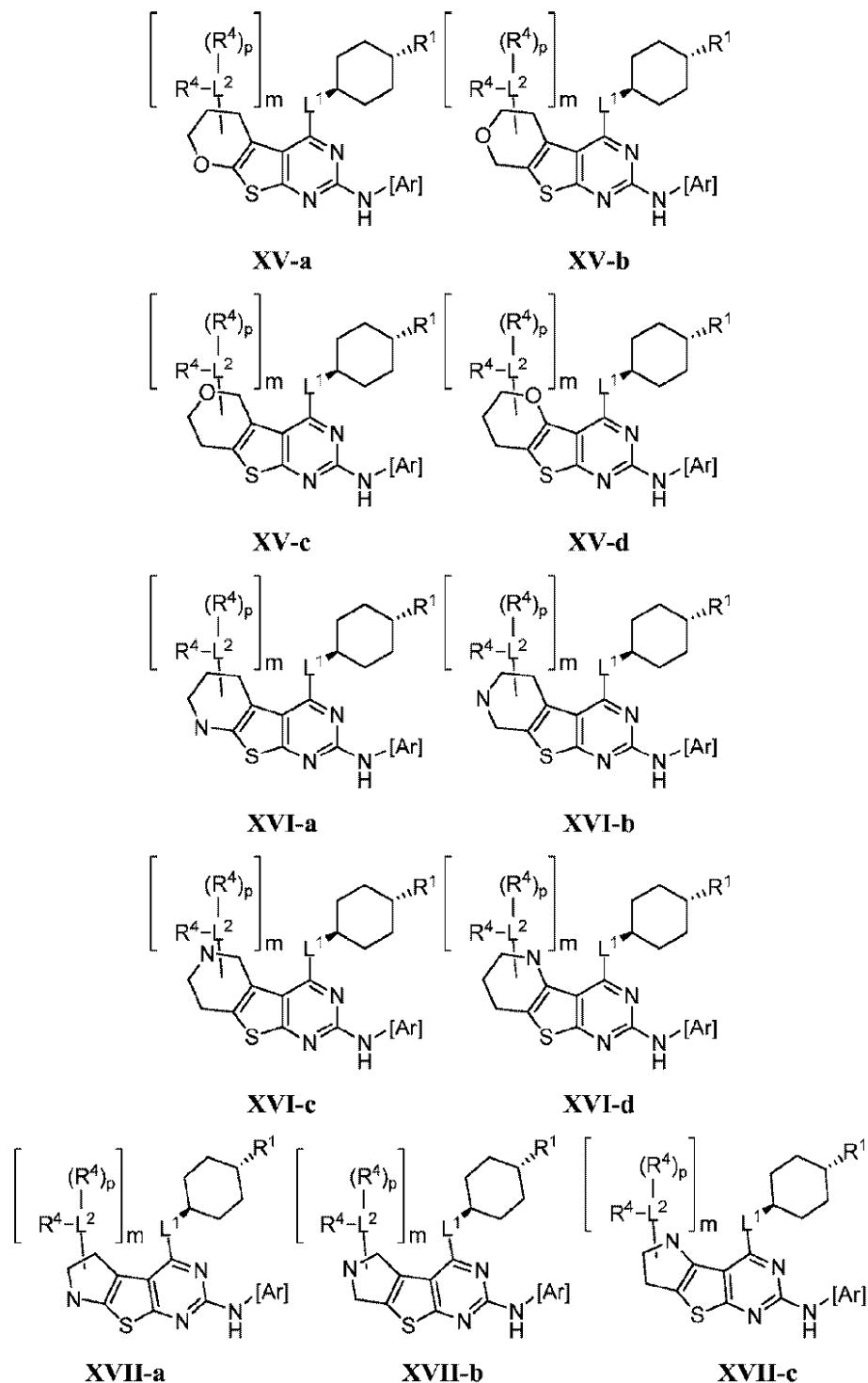
XIV

の、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項6】

式XV-a、XV-b、XV-c、XV-d、XVI-a、XVI-b、XVI-c、
XVI-d、XVII-a、XVII-b、またはXVII-c：

【化133】



の、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項7】

R¹は、-N(R)₂またはC_yである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項8】

R¹は-N(Me)₂である、請求項7に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項9】

R¹はC_yであり、ここでC_yは、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された4員～7員の飽和複素環式環であ

る、請求項 7 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 10】

R¹ は C_y であり、ここで C_y は、必要に応じて置換された環であり、該必要に応じて置換された環は、モルホリン、ピペリジンおよびピペラジンから選択される、請求項 7 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 11】

L¹ は -O- である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 12】

L¹ は -N(R)- である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 13】

L¹ は -NH- である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 14】

[Ar] はフェニルであり、そして q は 0 ~ 5 である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 15】

[Ar] は 5 員 ~ 6 員のヘテロアリールであり、そして q は 0 ~ 5 である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 16】

[Ar] は 5 員ヘテロアリールであり、そして q は 0 ~ 4 である、請求項 15 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 17】

[Ar] はピラゾールであり、そして q は 0 ~ 3 である、請求項 15 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 18】

前記化合物は、表 1 に記載される化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 19】

請求項 1 に記載の化合物また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vant、またはビヒクルを含有する、薬学的組成物。

【請求項 20】

患者において、IRAK により媒介される障害、疾患、または状態を処置するための組成物であって、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、またはその薬学的組成物を含む、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】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

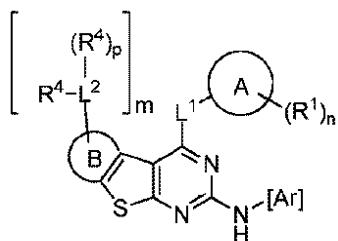
本発明により提供される化合物はまた、生物学的および病理学的現象における IRAK 酵素の研究；身体組織において起こる細胞内シグナル伝達経路の研究；ならびに新たな IRAK 阻害剤またはキナーゼ、シグナル伝達経路、およびサイトカインレベルの他のレギュレーターの、インビトロまたはインビボでの比較評価のために有用である。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 I :

【化126】



I

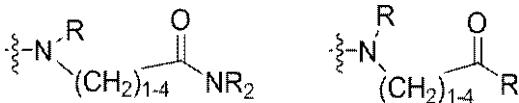
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式Iにおいて：

環Aは、3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環、または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環であり；

nは、0～4であり；

各R¹は独立して、-R²、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR、-CH₂OR、-SR、-N(R)₂、-S(O)R、-S(OR)、N(R)₂、-S(OR)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-C(O)N(R)-OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、Cy、または-N(R)S(OR)Rであるか；あるいはR¹は、以下の式：

【化127】



のうちの1つから選択されるか；あるいは

2個のR¹基は、これらの間にある原子と一緒にになって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0個～2個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された4員～7員の縮合、スピロ縮合、または有橋の二環式環を形成し；

各Cyは、必要に応じて置換された環であり、該必要に応じて置換された環は、3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環、または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環から選択され；

各R²は独立して、必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、C₁～₆脂肪族、フェニル、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式、ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環から選択され；

各Rは独立して、水素、または必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、C₁～₆脂肪族、フェニル、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式、ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環から選択されるか、あるいは：

同じ窒素上の2個のR基は、これらの間にある原子と一緒にになって、該窒素に加えて、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される、0個～3個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和、部分不飽和、もしくはヘテロアリールの環を形成し；

環Bは、4員～8員の部分不飽和炭素環式縮合環；または窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の部分不飽和複素環式縮合環であり；ここで該環Bは、1個または1個より多くのオキソ基、チオノ基、またはイミノ基に

よって必要に応じて置換され得；

mは、0～4であり；

pは、0～2であり；

[Ar]は、フェニル、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロ芳香環であり、ここで[Ar]は、q個存在するR⁵によって置換されており；

qは、0～5であり；

各R⁵は独立して、-R²、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR、-SR、-N(R)₂、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-C(O)N(R)-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、-N(R)S(O)₂N(R)₂、またはCyであるか；あるいは

2個のR⁵基は、これらの間にある原子と一緒にになって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0個～2個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された4員～7員の縮合、スピロ縮合、または有橋の二環式環を形成し；

L¹は、共有結合、またはC_{1～6}の二価炭化水素鎖であり、ここで該鎖の1個または2個のメチレン単位は、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)₂-、-S(O)₂N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-または-S(O)₂-によって必要に応じて独立して置き換えられており；

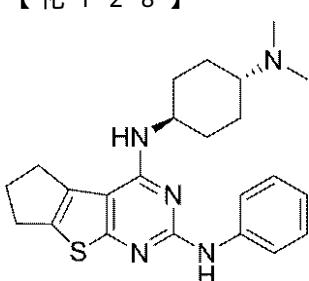
各L²は独立して、共有結合、またはC_{1～6}の二価炭化水素鎖であり、ここで該鎖の1個または2個のメチレン単位は、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)₂-、-S(O)₂N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-または-S(O)₂-によって必要に応じて独立して置き換えられており；

各R⁴は独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR、-SR、-N(R)₂、-S(O)₂R、-S(O)₂N(R)₂、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)N(R)₂、-C(O)N(R)OR、-OC(O)N(R)₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)S(O)₂N(R)₂、-N(R)S(O)₂R、または必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、C_{1～6}脂肪族、フェニル、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式、ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環から選択されるか；あるいは：

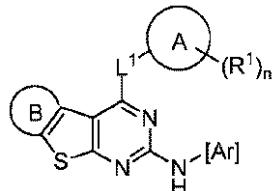
2個の-L²(R⁴)_p-R⁴基は、これらの間にある原子と一緒にになって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0個～2個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された4員～7員の縮合、スピロ縮合、または有橋の二環式環を形成し；そして

該化合物は

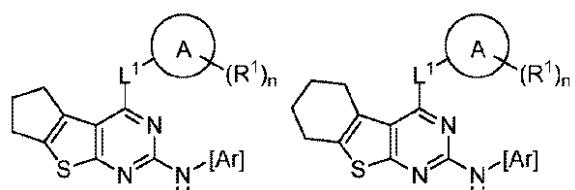
【化128】



ではない、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

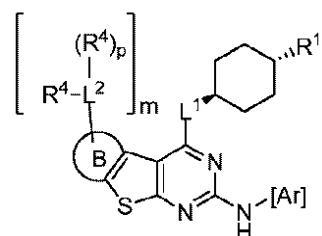
(項目2)式II :【化129】

II

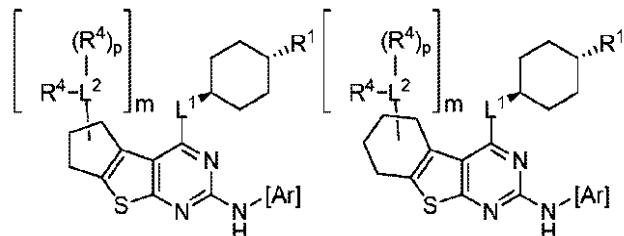
の、項目1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。(項目3)式IIIまたはIV:【化130】

III

IV

の、項目2に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。(項目4)式XI :【化131】

XII

の、項目1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。(項目5)式XI :【化132】

XIII

XIV

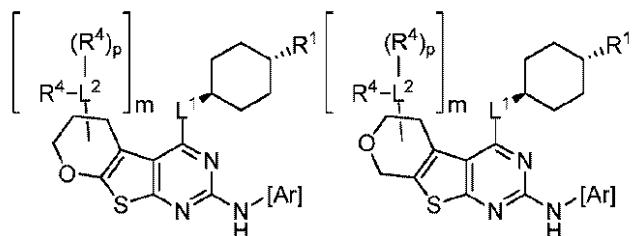
の、項目1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目6)

式XV-a、XV-b、XV-c、XV-d、XVI-a、XVI-b、XVI-c、

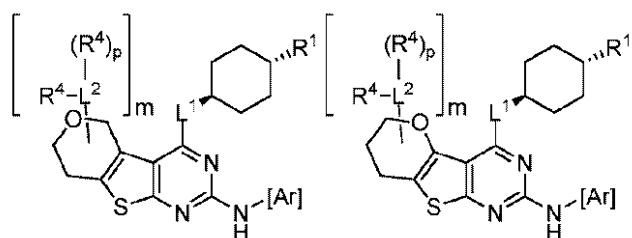
XVI-d、XVII-a、XVII-b、またはXVII-c:

【化133】



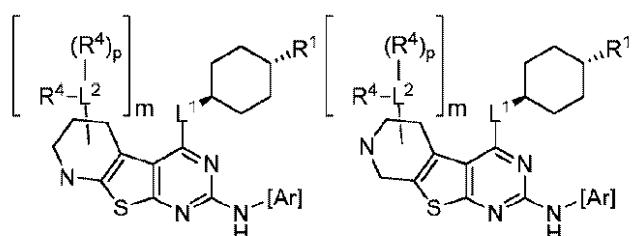
XV-a

XV-b



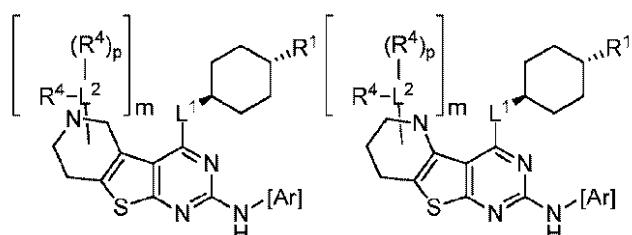
XV-c

XV-d



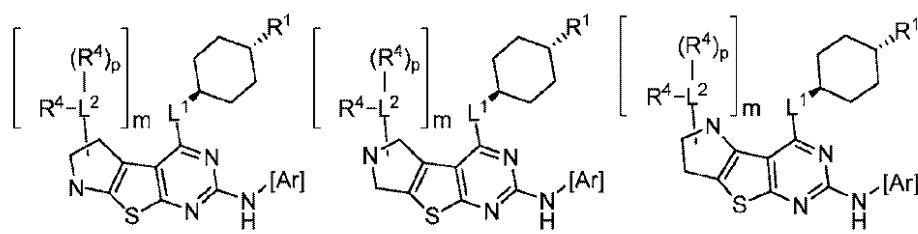
XVI-a

XVI-b



XVI-c

XVI-d



XVII-a

XVII-b

XVII-c

の、項目1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目7)

R¹は、-N(R)₂またはC_yである、項目1に記載の化合物。

(項目8)

R¹は-N(Me)₂である、項目7に記載の化合物。

(項目9)

R¹はC_yであり、ここでC_yは、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された4員～7員の飽和複素環式環である、項目7に記載の化合物。

(項目10)

R¹はC_yであり、ここでC_yは、必要に応じて置換された環であり、該必要に応じて置換された環は、モルホリン、ピペリジンおよびピペラジンから選択される、項目7に記載の化合物。

(項目11)

L¹は-O-である、項目1に記載の化合物。

(項目12)

L¹は-N(R)-である、項目1に記載の化合物。

(項目13)

L¹は-NH-である、項目1に記載の化合物。

(項目14)

[Ar]はフェニルであり、そしてqは0～5である、項目1に記載の化合物。

(項目15)

[Ar]は5員～6員のヘテロアリールであり、そしてqは0～5である、項目1に記載の化合物。

(項目16)

[Ar]は5員ヘテロアリールであり、そしてqは0～4である、項目15に記載の化合物。

(項目17)

[Ar]はピラゾールであり、そしてqは0～3である、項目15に記載の化合物。

(項目18)

前記化合物は、表1に記載される化合物から選択される、項目1に記載の化合物。

(項目19)

項目1に記載の化合物、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含有する、薬学的組成物。

(項目20)

患者において、IRAKにより媒介される障害、疾患、または状態を処置する方法であって、該患者に、項目1に記載の化合物、またはその薬学的組成物を投与する工程を含むする、方法。