

【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

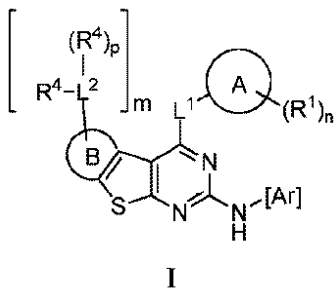
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1 2 6】



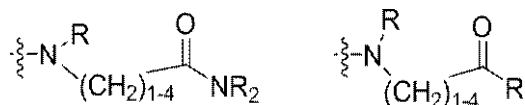
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 I において：

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(O)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(O)₂R であるか；あるいは R¹ は、以下の式：

【化 1 2 7】



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あって、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あって、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あって、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 C₁～6 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；

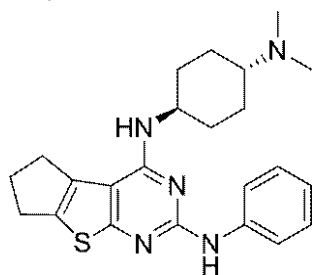
各 L² は独立して、共有結合、または C₁～6 の二価炭化水素鎖であり、ここで該鎖の 1 個または 2 個のメチレン単位は、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)₂-、-S(O)₂N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-または -S(O)₂- によって必要に応じて独立して置き換えられており；

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、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：

2 個の -L²(R⁴)_p-R⁴ 基は、これらの間にある原子と一緒にあって、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 1 2 8】

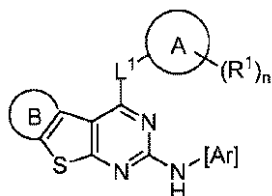


ではない、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2】

式 I I :

【化 1 2 9】



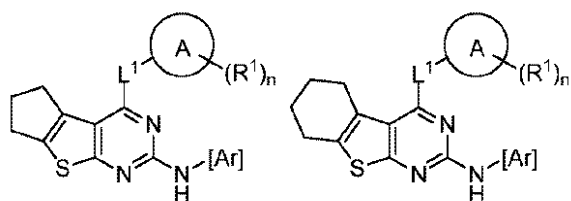
II

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 I I I または I V :

【化 1 3 0】



III

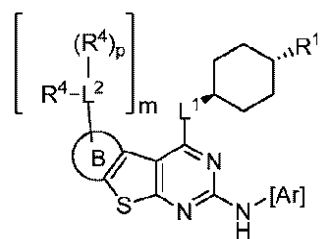
IV

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 X I I :

【化 1 3 1】



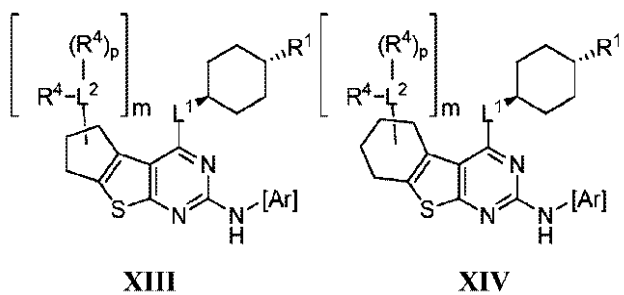
XII

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 X I I I または X I V :

【化 1 3 2】

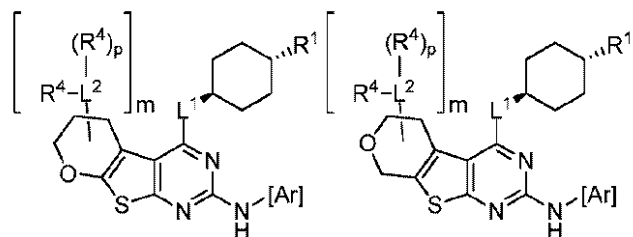


の、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

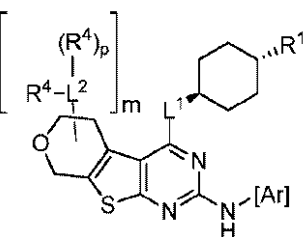
【請求項 6】

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：

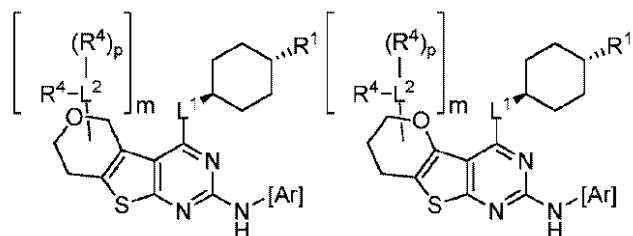
【化 1 3 3】



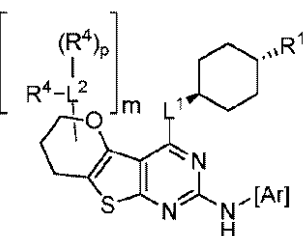
XV-a



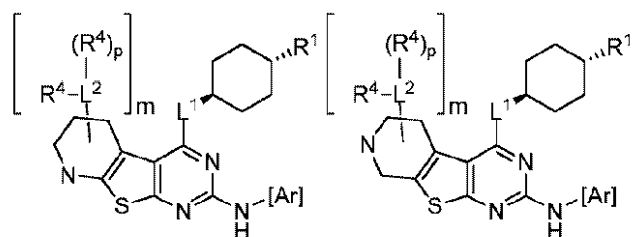
XV-b



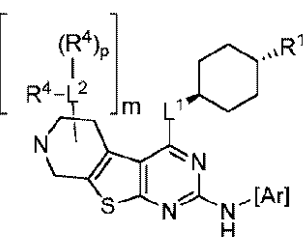
XV-c



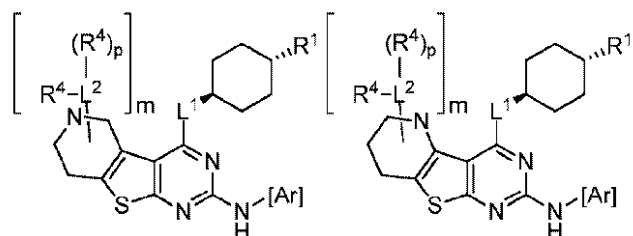
XV-d



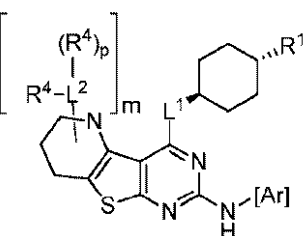
XVI-a



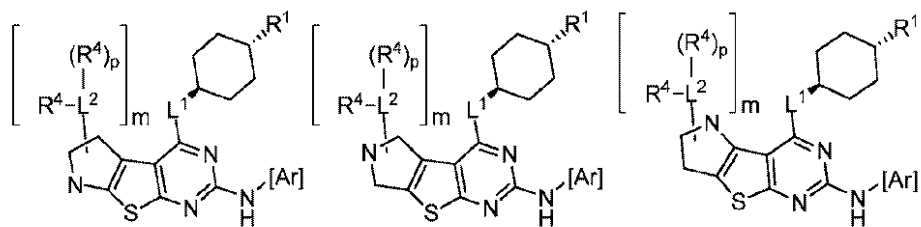
XVI-b



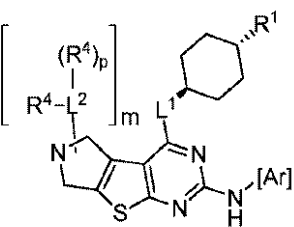
XVI-c



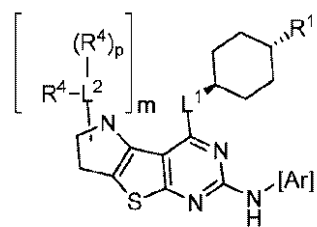
XVI-d



XVII-a



XVII-b



XVII-c

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】

R^1 は、 $-N(R)_2$ または Cy 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】

R^1 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】

R^1 は Cy であり、ここで Cy 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、アジュバント、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】

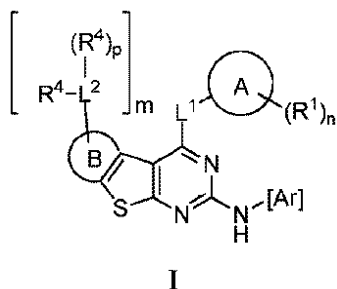
本発明により提供される化合物はまた、生物学および病理学的現象における IRAK 酵素の研究；身体組織において起こる細胞内シグナル伝達経路の研究；ならびに新たな IRAK 阻害剤またはキナーゼ、シグナル伝達経路、およびサイトカインレベルの他のレギュレーターの、インビトロまたはインビボでの比較評価のために有用である。

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 1 2 6】



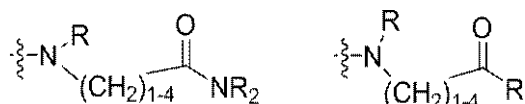
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 I において：

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(O)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(O)₂R であるか；あるいは R¹ は、以下の式：

【化 1 2 7】



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あって、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あって、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あって、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 C₁～₆ 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；

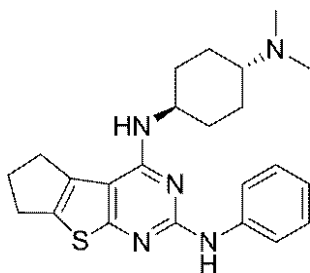
各 L² は独立して、共有結合、または C₁～₆ の二価炭化水素鎖であり、ここで該鎖の 1 個または 2 個のメチレン単位は、- N(R)-、- N(R)C(O)-、- C(O)N(R)-、- N(R)S(O)₂-、- S(O)₂N(R)-、- O-、- C(O)-、- OC(O)-、- C(O)O-、- S-、- S(O)-または - S(O)₂- によって必要に応じて独立して置き換えられており；

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、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；

2 個の - L²(R⁴)_p - R⁴ 基は、これらの間にある原子と一緒にあって、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】

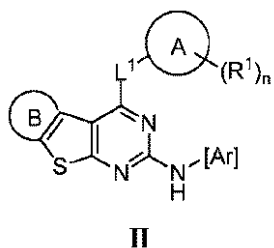


ではない、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目2)

式 I I :

【化 1 2 9】

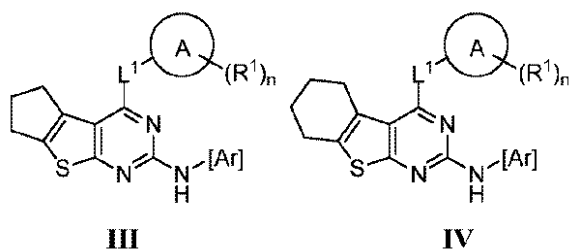


の、項目1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目3)

式 I I I または I V :

【化 1 3 0】

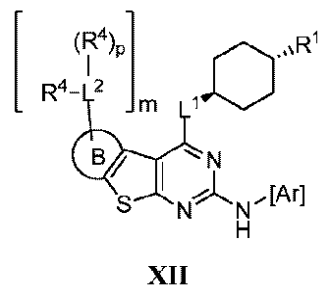


の、項目2に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目4)

式 X I I :

【化 1 3 1】

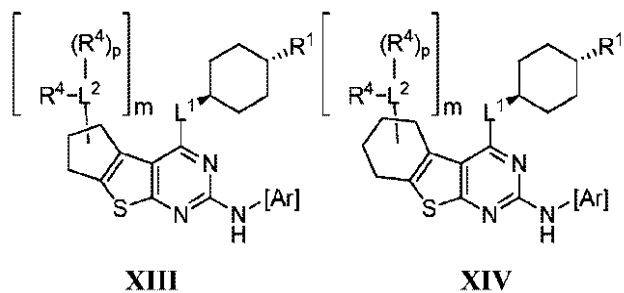


の、項目1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目5)

式 X I I I または X I V :

【化 1 3 2】

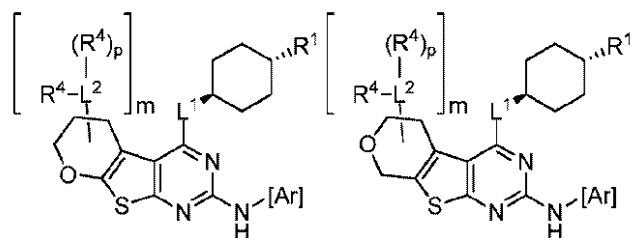


の、項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

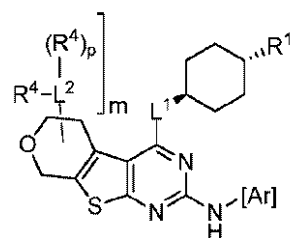
(項目 6)

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 :

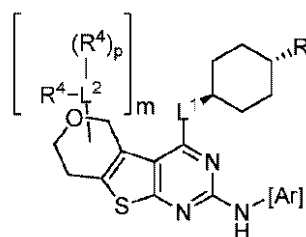
【化 133】



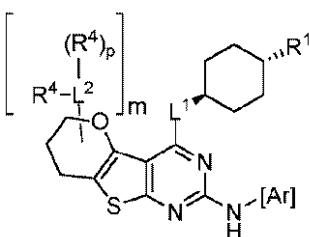
XV-a



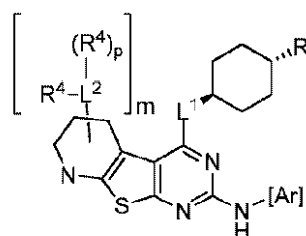
XV-b



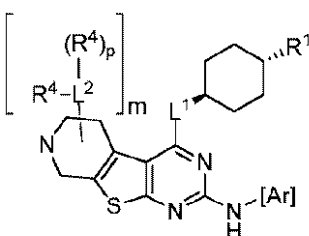
XV-c



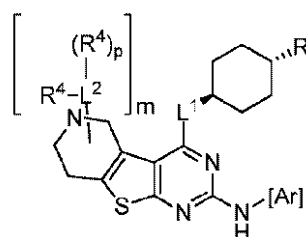
XV-d



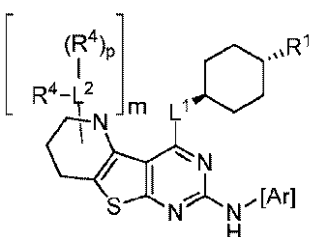
XVI-a



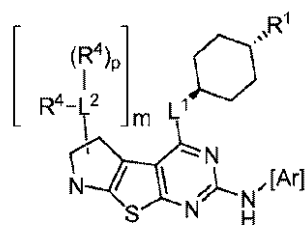
XVI-b



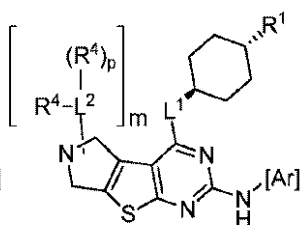
XVI-c



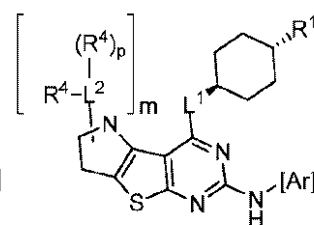
XVI-d



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 Cy 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)

[A r] 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)

[A r] 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)

[A r] 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)

[A r] 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、I R A K 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包含する、方法。