

【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1年7月4日(2019.7.4)

【公表番号】特表2018-516916(P2018-516916A)

【公表日】平成30年6月28日(2018.6.28)

【年通号数】公開・登録公報2018-024

【出願番号】特願2017-561798(P2017-561798)

【国際特許分類】

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

C 0 7 D 498/04 (2006.01)

C 0 7 D 498/18 (2006.01)

C 0 7 D 417/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/443 (2006.01)

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

A 6 1 K 31/5383 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 K 31/553 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 405/12 C S P

C 0 7 D 498/04 1 1 2 T

C 0 7 D 498/18

C 0 7 D 417/12

A 6 1 K 31/443

A 6 1 K 31/497

A 6 1 K 31/5383

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/553

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】令和1年5月30日(2019.5.30)

【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

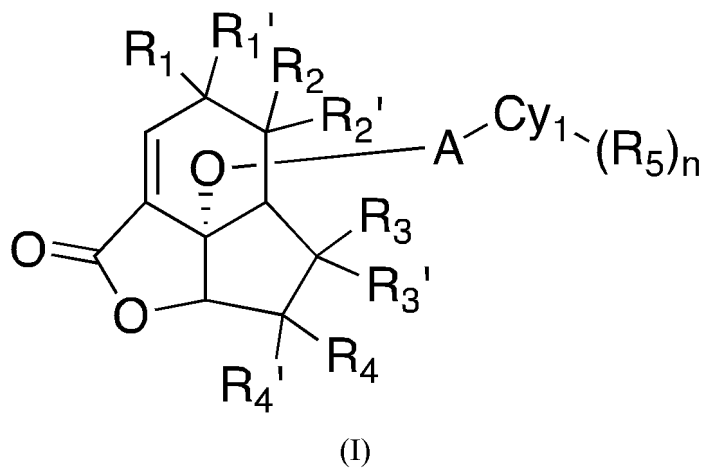
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

遊離塩基、電荷を帯びていないプロトン化された形態にある酸、薬学的に許容可能な付加塩、溶媒和物、その塩の溶媒和物、純粋なジアステレオマー、純粋な鏡像異性体、ジアステレオマー混合物、ラセミ混合物、非ラセミ混合物、2つのヘテロ原子の間の水素移動から生じる対応する互変異性体および/またはケト-エノール互変異性から生じる対応する互変異性体としての、式(I)による化合物

【化1】



(式中、

R_1 および $R_{1'}$ は、水素、C1-C5アルキル、C1-5フルオロアルキル、-OH、C1-C5アルコキシ、およびハロゲンからなる群から独立して選択され、

R_2 、 $R_{2'}$ 、 R_3 および $R_{3'}$ は、全て水素であり、

R_4 および $R_{4'}$ は、両方水素であり、

A は、-CH₂-、-CH₂CH₂-、および-CH₂CH₂CH₂-からなる群から選択され、

Cy_1 は、フェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、5員飽和炭素環、6員飽和炭素環、5員飽和複素環、および6員飽和複素環からなる群から選択される環であり、

R_5 は、C1-C4アルキル、C1-C4ハロアルキル、-OH、C1-C4アルコキシ、C1-C4アルキルアミノ、(C1-C4アルキル)₂-アミノ、アリール、 Cy_1 と縮合したアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、C1-C4アルキル-C(O)-、C1-C4アルキル-C(O)O-、C1-C4アルキル-O(O)C-、C1-C4アルキル-C(O)NH-、C1-C4アルキル-NH(O)C-、C1-C4アルキル-C(O)N(C1-C3アルキル)-、C1-C4アルキル-N(C1-C3アルキル)(O)C-、ハロゲン、ニトロ、シアノ、5員飽和複素環、6員飽和複素環、 Cy_1 と縮合した5員飽和複素環、および Cy_1 と縮合した6員飽和複素環からなる群から独立して選択され、

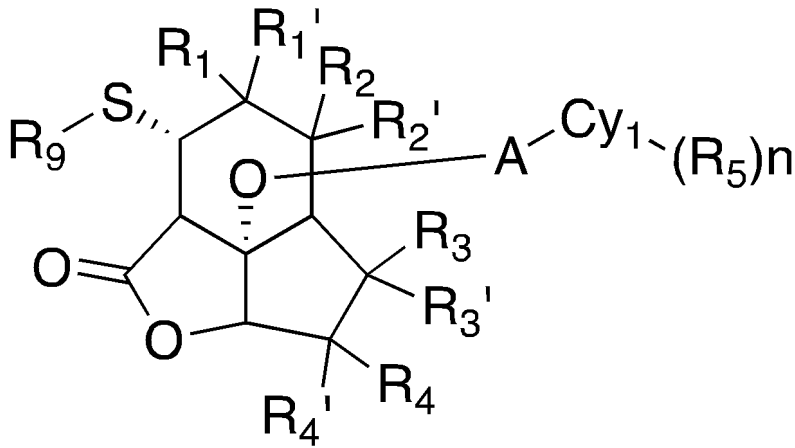
n は、0、1および2からなる群から選択される整数である)。

【請求項2】

遊離塩基、電荷を帯びていないプロトン化された形態にある酸、薬学的に許容可能な付加塩、溶媒和物、その塩の溶媒和物、純粋なジアステレオマー、純粋な鏡像異性体、ジア

ステレオマー混合物、ラセミ混合物、非ラセミ混合物、2つのヘテロ原子の間の水素移動から生じる対応する互変異性体および/またはケト-エノール互変異性から生じる対応する互変異性体としての、式(II)による化合物

【化2】



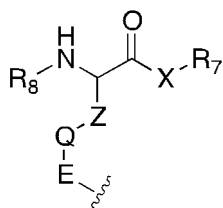
(II)

(式中、

R_1 、 R_1' 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 A 、 Cy_1 、 R_5 および n は、請求項1において上記のように定義され、

R_9 は、式(III)による部分である

【化3】



(III)

(式中、波線は式(II)における硫黄原子との結合点を示し、

Z は、 $C_1 - 5$ アルキレンであり、

Q は、結合、フェニレン、またはヘテロアリーレンであり、前記ヘテロアリーレンは5員または6員ヘテロアリーレンであり、

E は、結合または $C_1 - 5$ アルキレンであり、

X は、 NH 、 $NC_1 - C_5$ アルキルまたは「 O 」(酸素)からなる群から選択され、

R_7 は、 H 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - 5$ アルキレン $N(C_1 - 5$ アルキル) $_2$ (ここで $C_1 - 5$ アルキルは同じであっても、異なってもよい)、

アリール、 $C_1 - 3$ アルキレン-アリール(ここでアリールは、置換されていないか、または $C_1 - 5$ アルキル、 $C_1 - 5$ フルオロアルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $-OC_1 - 5$ アルキル、 $C_1 - 5$ アルキレン OH 、 $C_1 - 5$ アルキレン $OC_1 - 5$ アルキル、ニトロ、シアノ、 NH_2 、 $NH(C_1 - 5$ アルキル)、および $N(C_1 - 5$ アルキル) $_2$ (ここで $C_1 - 5$ アルキルは同じであっても、異なってもよい)からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の置換基によって置換されている)、

$C_1 - 3$ アルキレンヘテロアリール(ここで前記ヘテロアリールは、5員または6員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、置換されていないか、または $C_1 - 5$ アルキル基、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミ

ン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンを含む群から選択されるアミノ酸残基（ここでアミノ酸残基はアミノ酸残基のN末端において式（III）による部分に結合し、任意にC末端においてC1-5価アルカノールでエステル化されている）、ならびにジ-、トリ-またはテトラペプチド残基（ここで前記ペプチド残基におけるアミノ酸残基はアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンを含む群から独立して選択され、ペプチド残基はペプチドのN末端において式（III）による部分に結合し、任意にC末端においてC1-5価アルカノールでエステル化されている）から独立して選択される1つもしくは複数によって置換されている）

からなる群から選択され、但し、R7は、Xが「O」（酸素）である場合、Hとすることはできず、

R8は、

C(O)C1-C6アルキル、C(O)OC1-C6アルキル、

C(O)-アリール、C(O)C1-3アルキレン-アリール（ここでアリールは、置換されていないか、またはC1-5アルキル、C1-5フルオロアルキル、ハロ、-OH、-OC1-5アルキル、C1-5アルキレンOH、C1-5アルキレンOC1-5アルキル、ニトロ、シアノ、NH₂、NH(C1-5アルキル)、およびN(C1-5アルキル)₂（ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい）からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の置換基によって置換されている）、

C(O)-ヘテロアリール、C(O)C1-3アルキレン-ヘテロアリール（ここで前記ヘテロアリールは5員または6員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、置換されていないか、またはC1-5アルキル基、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンからなる群から選択されるアミノ酸残基（ここでアミノ酸残基はアミノ酸残基のC末端において式（III）による部分に結合し、アミノ酸残基は任意にN-アシル化され、前記アシル基は、C(O)C1-C6アルキル、C(O)-アリール、およびC(O)C1-3アルキレン-アリールからなる群から選択され、アリールは、置換されていないか、またはC1-5アルキル、C1-5フルオロアルキル、ハロ、-OH、-OC1-5アルキル、C1-5アルキレンOH、C1-5アルキレンOC1-5アルキル、ニトロ、シアノ、NH₂、NH(C1-5アルキル)、およびN(C1-5アルキル)₂（ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい）からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の置換基によって置換されている）から独立して選択される1つもしくは複数によって置換されている）、ならびに

ジ-、トリ-またはテトラペプチド残基（ここで前記ペプチド残基におけるアミノ酸残基はアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンを含む群から独立して選択され、ペプチド残基はペプチドのC末端において式（III）による部分に結合し、ペプチドのN末端は任意にN-アシル化され、前記アシル基は、C(O)C1-C6アルキル、C(O)-アリール、およびC(O)C1-3アルキレン-アリールからなる群から選択され、アリールは、置換されていないか、またはC1-5アルキル、C1-5フルオロアルキル、ハロ、-OH、-OC1-5アルキル、C1-5アルキレンOH、C1-5アルキレンOC1-5アルキル、ニトロ、シアノ、NH₂、NH(C1-5アルキル)およびN(C1-5アルキル)₂（ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい）からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の置換基によって置換されている）

からなる群から選択される)。

【請求項3】

Cy₁が、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリルおよびチアゾリルからなる群から選択される、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R₅が、メチル、メトキシ、-NH₂、フッ素、-CF₃、-NH(CO)C(CH₃)₃、フェノキシ、アセチル、CH₃-C(O)O-、CH₃-O(O)C-、ピロリジニル、モルホリニル、Cy₁と縮合したフェニル、およびCy₁と縮合したN-メチルモルホリニルからなる群から選択される、請求項1~3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

nが0または1である、請求項1~4のいずれか一項に記載の化合物。

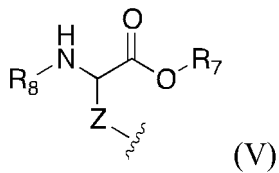
【請求項6】

R₁およびR₁'が、水素、メチル、メトキシ、およびフッ素からなる群から独立して選択される、請求項1~5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R₉が、式(V)による部分

【化4】



(式中、波線は式(II)における硫黄原子との結合点を示し、

Zは、C1-3アルキレンであり、

R₇は、C1-C10アルキル、C1-5アルキレンN(C1-5アルキル)₂(ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、アリール、C1-3アルキレン-アリール(ここでアリールは、置換されていないか、またはC1-5アルキル、C1-5フルオロアルキル、ハロ、-OH、-OC1-5アルキル、C1-5アルキレンOH、C1-5アルキレンOC1-5アルキル、シアノ、NH₂、NH(C1-5アルキル)、およびN(C1-5アルキル)₂(ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の置換基によって置換されている)、C1-3アルキレンヘテロアリール(ここで前記ヘテロアリールは、5員または6員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、置換されていないか、またはC1-5アルキル基から独立して選択される1つもしくは複数によって置換されている)からなる群から選択され、

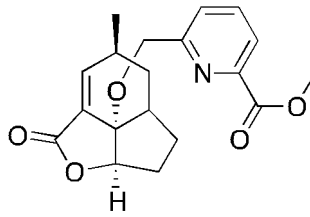
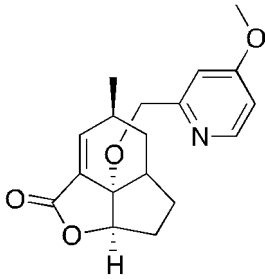
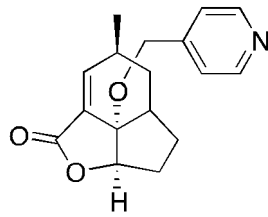
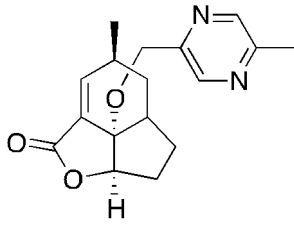
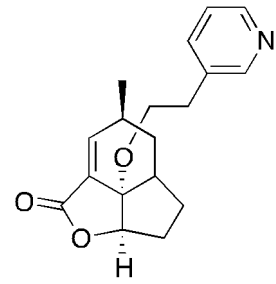
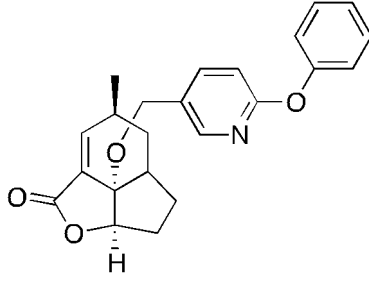
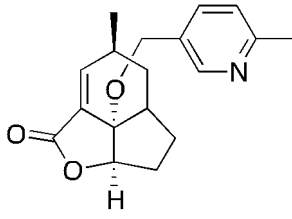
R₈は、C(O)C1-C6アルキル、C(O)OC1-C6アルキル、C(O)アリール、C(O)C1-3アルキレンアリール(ここでアリールは、置換されていないか、またはC1-5アルキル、C1-5フルオロアルキル、ハロ、-OH、-OC1-5アルキル、C1-5アルキレンOH、C1-5アルキレンOC1-5アルキル、シアノ、NH₂、NH(C1-5アルキル)、およびN(C1-5アルキル)₂(ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)からなる群から独立して選択される1つもしくは複数の置換基によって置換されている)、C(O)ヘテロアリール、C(O)C1-3アルキレン-ヘテロアリール(ここで前記ヘテロアリールは5員または6員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、置換されていないか、またはC1-5アルキル基から独立して選択される1つもしくは複数によって置換されている)からなる群から選択される)

である、請求項2~6のいずれか一項に記載の化合物。

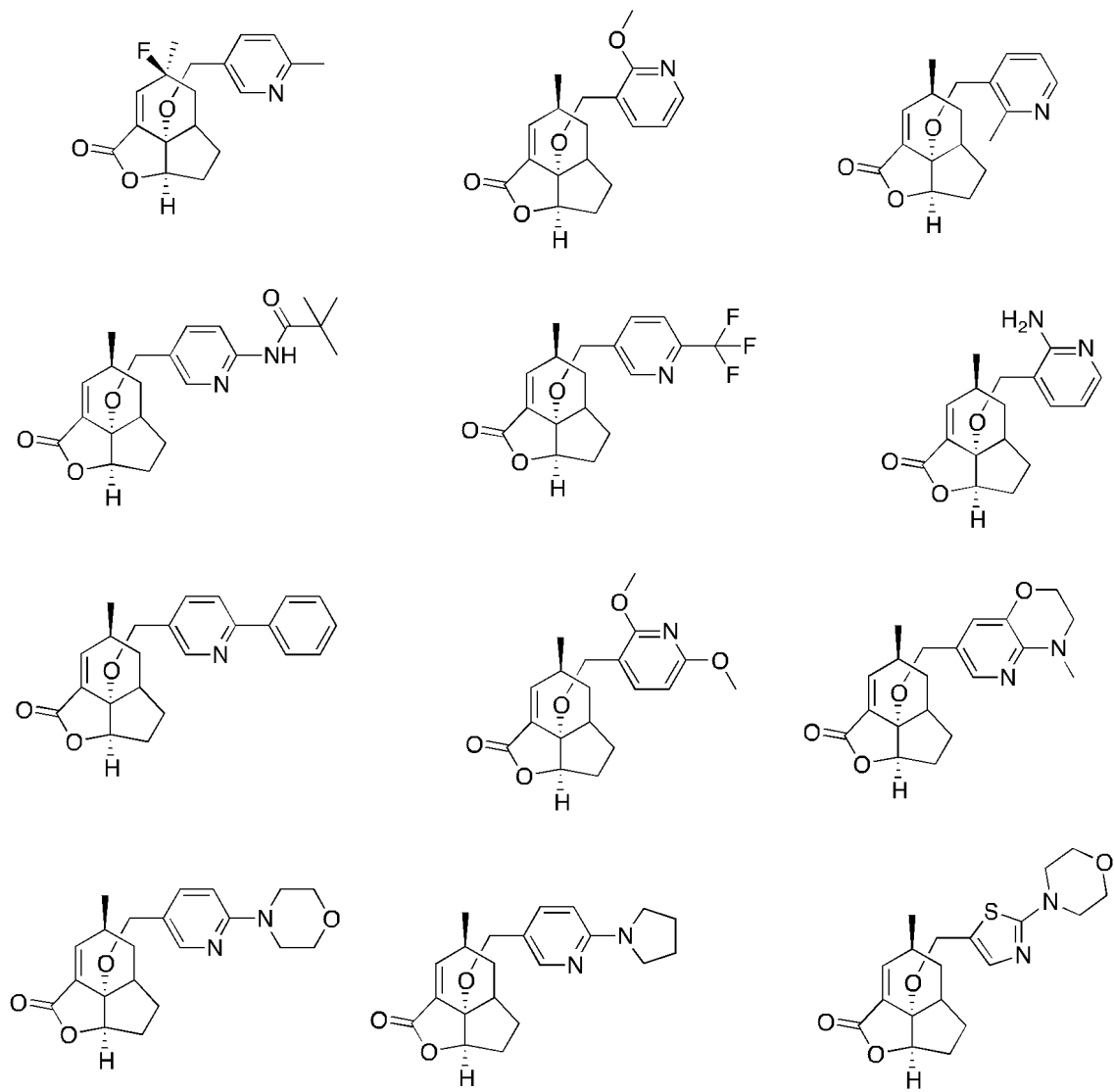
【請求項8】

前記化合物が、

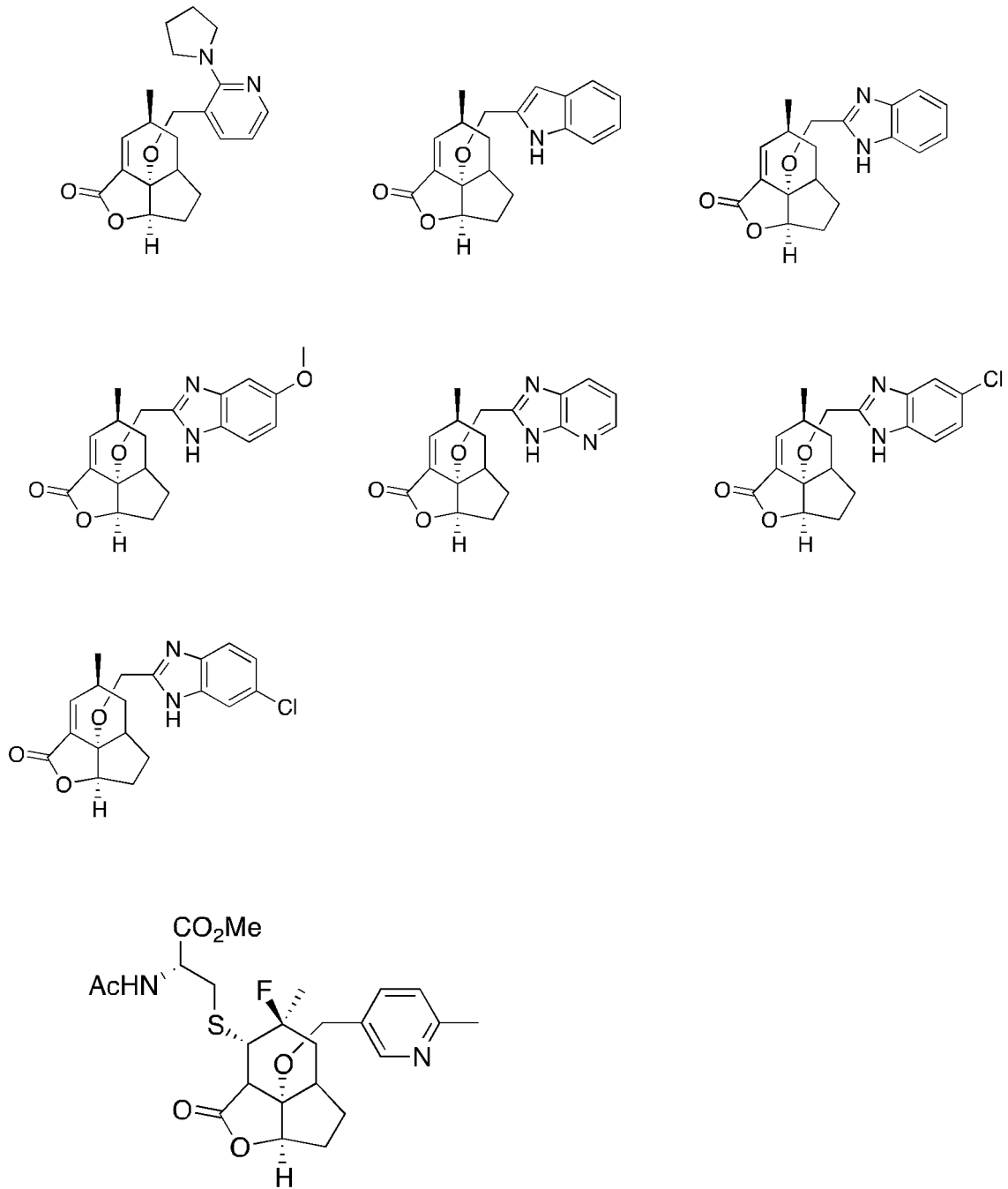
【化 5】



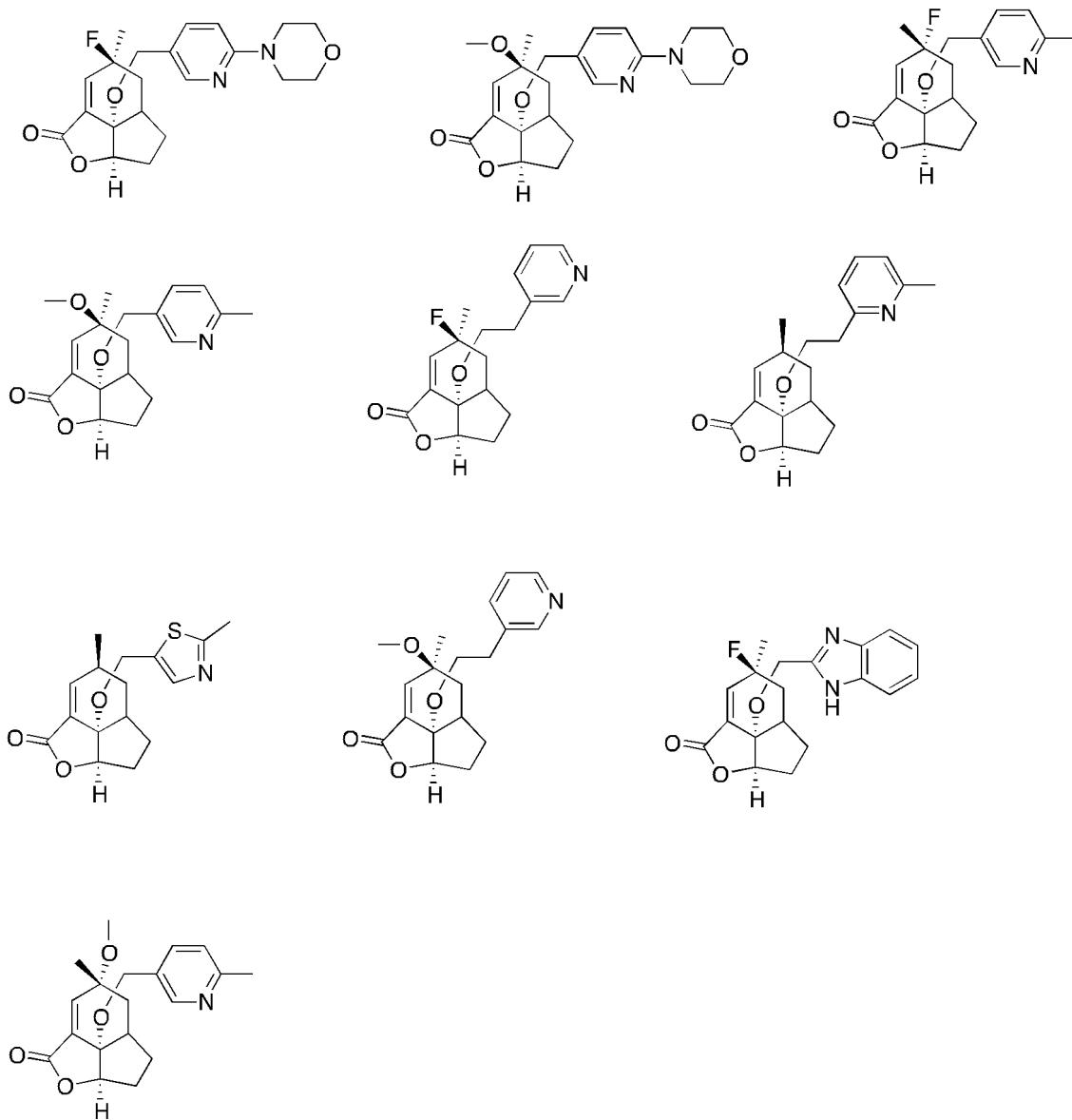
【化 6】



【化 7】



【化 8】



からなる群から選択され、示した立体化学は相対または絶対立体化学である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物と、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な担体または賦形剤とを含む医薬組成物であって、任意に少なくとも 1 つのさらなる治療剤を含む、医薬組成物。

【請求項 10】

固形がん、血液がん、良性腫瘍、過剰増殖性疾患、炎症、自己免疫疾患、移植片拒絶または移植組織拒絶、移植片または移植組織の遅延性生理的機能、神経変性疾患およびウイルス感染からなる群から選択される疾患または障害の治療における使用のための、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

置換されていないか、または置換されているガリエララクトンエーテルを形成するための、置換されていないか、または置換されているガリエララクトン-O-L（ここで、O-L は脱離基である）と、アルコールとの反応における第三級アミンの使用。

【請求項 12】

前記第三級アミンが、アリールアミン、ヘテロアリールアミン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、およびキヌクリジンからなる群から選択され、前記第三級アミンは好ましくは4-ジメチルアミノピリジンである、請求項11に記載の使用。

【請求項13】

Lが、アルカノイル、アロイル、スルホニル、およびホスホニルからなる群から選択される、請求項11または12に記載の使用。

【請求項14】

Lが、 $-COCH_3$ 、 $-COPh$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-SO_2$ トリル、 $-SO_2$ (p-プロモフェニル)、 $-SO_2$ (2- NO_2 -フェニル)、 $-SO_2$ (4- NO_2 -フェニル)、 $-NO_2$ 、および $-PO(OH)_2$ からなる群から選択される、請求項11~13のいずれか一項に記載の使用。

【請求項15】

前記ガリエラクトン-O-Lが、C1-5アルキル、C1-5フルオロアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、-OH、OC1-5アルキル、C1-5アルキレンOH、C1-5アルキレンOC1-5アルキル、C3-8非芳香族炭素環、OC1-5フルオロアルキル、C1-3アルキレンOC1-5フルオロアルキル、OC(O)C1-5アルキル、C1-3アルキレンOC(O)C1-5アルキル、OC2-3アルキレン NH_2 、OC2-3アルキレン $NH(C1-5アルキル)$ 、OC2-3アルキレン $N(C1-5アルキル)_2$ (ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C1-5アルキル)$ 、C1-3アルキレン NH_2 、C1-3アルキレン $NH(C1-5アルキル)$ 、 $-N(C1-5アルキル)_2$ (ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C1-3アルキレン $N(C1-5アルキル)_2$ (ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、 $NHC(O)C1-5アルキル$ 、 $N(C1-5アルキル)C(O)C1-5アルキル$ 、C1-3アルキレン $NHC(O)C1-5アルキル$ 、C1-3アルキレン $N(C1-5アルキル)C(O)C1-5アルキル$ 、NHアリール、C1-3アルキレンNHアリール、NHヘテロアリール、C1-3アルキレンNHヘテロアリール、アリール、C1-3アルキレン-アリール、ヘテロアリール、C1-3アルキレン-ヘテロアリール、-SH、-SC1-5アルキル、C1-5アルキレン-SH、C1-5アルキレン-SC1-5アルキル、SC1-5フルオロアルキル、C1-5アルキレンSC1-5フルオロアルキル、 $SO_2C1-5アルキル$ 、C1-5アルキレン- $SO_2C1-5アルキル$ 、 $SO_2C1-5フルオロアルキル$ 、C1-5アルキレン- $SO_2C1-5フルオロアルキル$ 、 SO_2NH_2 、 $SO_2NH(C1-5アルキル)$ 、 $SO_2N(C1-5アルキル)_2$ (ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C1-5アルキレン SO_2NH_2 、C1-5アルキレン $SO_2NH(C1-5アルキル)$ 、C1-5アルキレン $SO_2N(C1-5アルキル)_2$ (ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、 $SO_2NHアリール$ 、C1-5アルキレン $SO_2NHアリール$ 、 $SO_2N(C1-5アルキル)アリール$ 、およびC1-5アルキレン $SO_2N(C1-5アルキル)アリール$ からなる群から選択される1、2、3、4または5個の置換基によって置換されている、および/または前記アルコールが、第1級アルコール、第2級アルコール、 $HO-(CH_2)_{1-3}$ アリール、 $HO-(CH_2)_{1-3}$ -ヘテロアリール、 $HO-(CH_2)_{1-3}$ 非芳香族炭素環、および $HO-(CH_2)_{1-3}$ 非芳香族複素環からなる群から選択され、ここで、アルコールは、置換されていないか、またはC1-5アルキル、C1-5ハロアルキル、ハロ、シアノ、 $-CH_2$ -シアノ、-OH、OC1-5アルキル、C1-8アルキレンOC1-5アルキル、O-アリール、C1-8アルキレン-O-アリール、-SH、SC1-5アルキル、 SO_2H 、 $SO_2C1-5アルキル$ 、C1-3アルキレン SO_2H 、C1-3アルキレン $SO_2C1-5アルキル$ 、OC1-3フルオロアルキル、C1-3アルキレンOC1-3フルオロアルキル、 NH_2 、 $NH(C1-3アルキル)$ 、C1-3アルキレン- NH_2 、C1-

3アルキレンNH(C1-3アルキル)、N(C1-5アルキル)₂(ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C1-3アルキレンN(C1-5アルキル)₂(ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C(O)OH、C(O)OC1-5アルキル、C1-3アルキレンC(O)OH、C1-3アルキレンC(O)OC1-5アルキル、OC(O)H、OC(O)C1-5アルキル、C1-3アルキレンOC(O)H、C1-3アルキレンOC(O)C1-5アルキル、NHC(O)H、NHC(O)C1-5アルキル、N(C1-3アルキル)C(O)H、N(C1-3アルキル)C(O)C1-5アルキル、C1-3アルキレンNHC(O)H、C1-3アルキレンNHC(O)C1-5アルキル、C1-3アルキレンN(C1-3アルキル)C(O)H、C1-3アルキレンN(C1-3アルキル)C(O)C1-5アルキル、C(O)NH₂、C(O)NH(C1-3アルキル)、C1-3アルキレンC(O)NH₂、C1-3アルキレンC(O)NH(C1-3アルキル)、C(O)N(C1-5アルキル)₂(ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、C1-3アルキレンC(O)N(C1-5アルキル)₂(ここでC1-5アルキルは同じであっても、異なってもよい)、ニトロ、C(O)H、C(O)C1-C5アルキル、NHSO₂C1-C3アルキル、N(C1-C3アルキル)SO₂C1-C3アルキル、NHSO₂C1-C3フルオロアルキル、N(C1-C3アルキル)SO₂C1-C3フルオロアルキル、OC₂-C3アルキレンNH₂、OC₂-C3アルキレンNH(C1-C3アルキル)、およびOC₂-C3アルキレンN(C1-C3アルキル)₂(ここでC1-3アルキルは同じであっても、異なってもよい)からなる群から選択される1、2もしくは3個の置換基によって置換されている、請求項11~14のいずれか一項に記載の使用。