

【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4年4月13日(2022.4.13)

【国際公開番号】WO2019/199874

【公表番号】特表2021-521179(P2021-521179A)

【公表日】令和3年8月26日(2021.8.26)

【出願番号】特願2020-555504(P2020-555504)

【国際特許分類】

C 0 7 D 2 7 7 / 2 8 (2 0 0 6 . 0 1)

10

A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 / 1 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 9 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 9 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 4 1 7 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 2 8 5 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)

20

C 0 7 D 2 8 5 / 0 8 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 4 1 7 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)

【 F I 】

C 0 7 D 2 7 7 / 2 8

A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1

A 6 1 P 3 / 1 0

A 6 1 P 1 5 / 0 0

A 6 1 P 9 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 2 9 / 0 0

30

A 6 1 P 2 5 / 0 0

C 0 7 D 4 1 7 / 1 2 C S P

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

C 0 7 D 2 8 5 / 1 2

C 0 7 D 2 8 5 / 0 8

C 0 7 D 4 1 7 / 0 4

【手続補正書】

【提出日】令和4年4月5日(2022.4.5)

【手続補正1】

40

【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薬学的に許容される塩：

R¹ が、テトラヒドロフラン - 3 - イルである、請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R¹ が、テトラヒドロピラン - 4 - イルである、請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

L が、-S(O)₂- である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

L が、-O- である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 10】

L が、-C(O)- である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

L が、-CH₂- である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

Y¹ が、CH である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 13】

Y¹ が、N である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

R² が、5 員ヘテロアリアル環である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

R² が、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、および NR^eR^f からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換された 5 員ヘテロアリアル環であり、R^e および R^f が、独立して、H または C₁ ~ 4 アルキルである、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 16】

R² が、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 ハロアルキル、および NR^eR^f からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されたチアゾリルまたはチアジアゾリルであり、R^e および R^f が、独立して、H または C₁ ~ 4 アルキルである、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

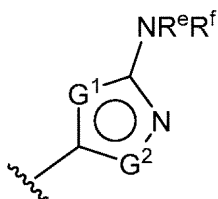
【請求項 17】

R² が、メチル、CF₃、および NH₂ からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されたチアゾリルまたはチアジアゾリルである、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 18】

R² が、以下であり、



式中、

G¹ が、S または N であり；

50

G² が、C R³、S、またはNであり；

R³ が、H、C₁ ~ 6 アルキル、またはC₁ ~ 6 ハロアルキルであり；かつ

R^e および R^f が、独立して、HまたはC₁ ~ 4 アルキルである、

請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

G¹ が、Sであり、かつ G² が、C R³ である、請求項 18 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

R³ が、Hである、請求項 19 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

R³ が、C₁ ~ 6 アルキルである、請求項 19 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 22】

R³ が、C₁ ~ 6 ハロアルキルである、請求項 19 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

G¹ が、Nであり、かつ G² が、Sである、請求項 18 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

G¹ が、Sであり、かつ G² が、Nである、請求項 18 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 25】

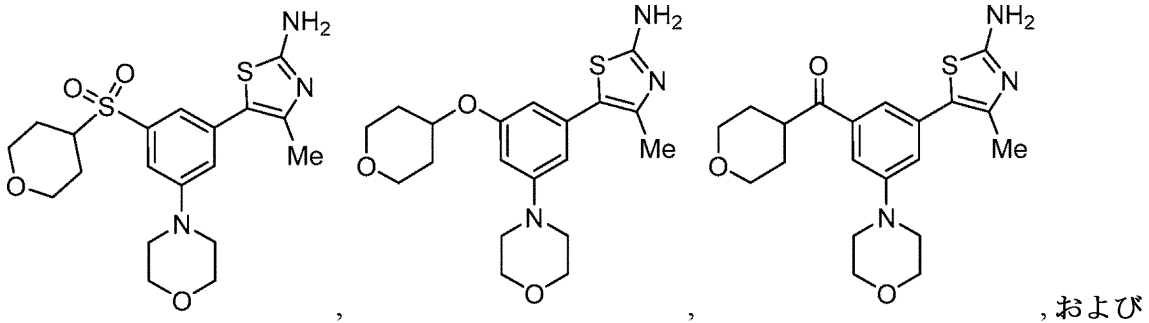
R^e および R^f が両方とも、Hである、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 26】

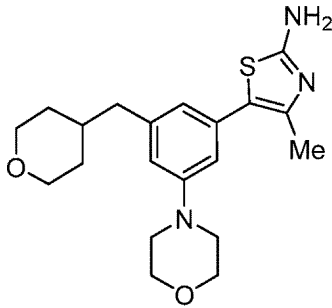
30

40

50



10

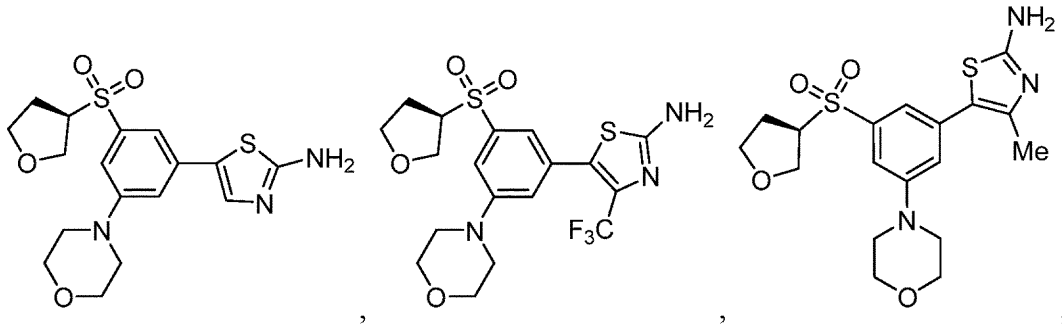


からなる群から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩。

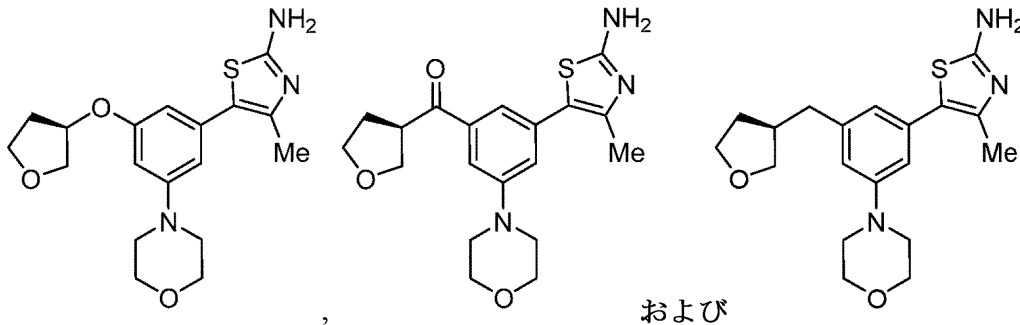
20

【請求項 27】

前記化合物が、



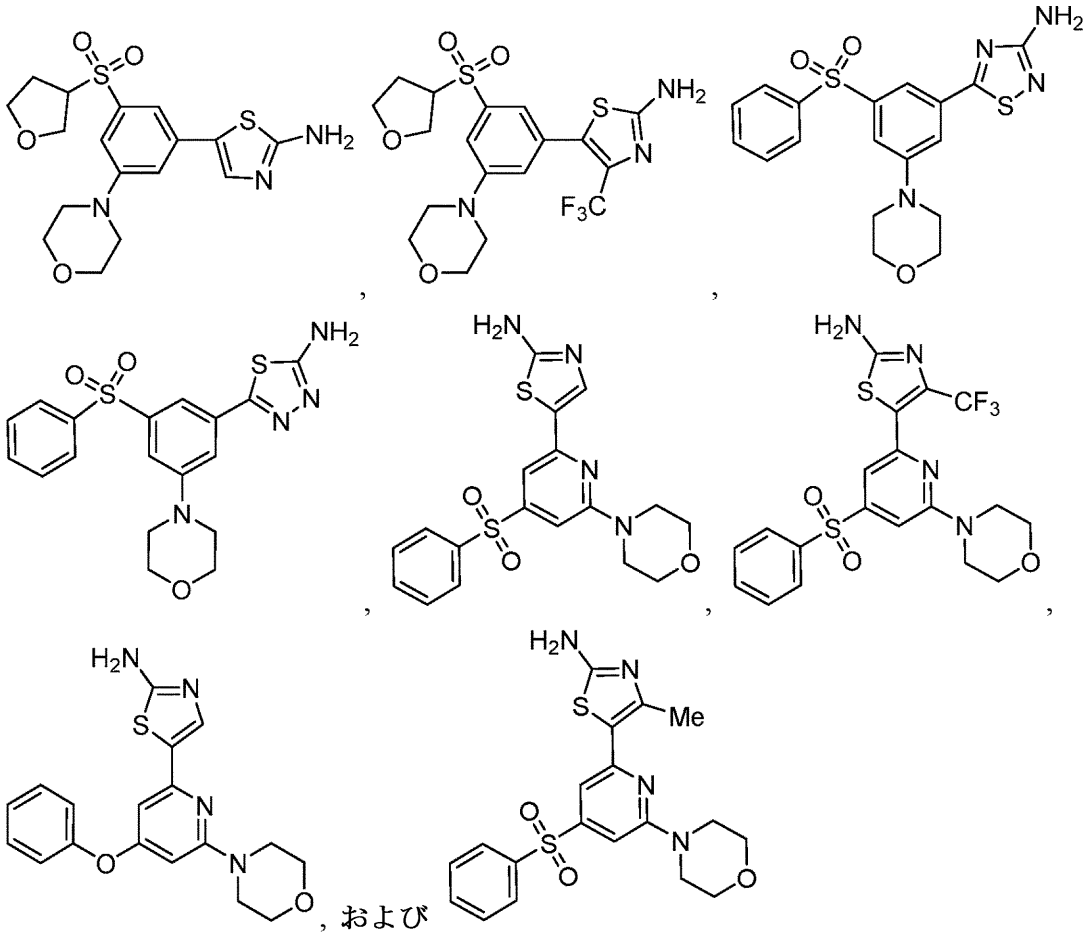
30



40

からなる群から選択される、請求項 26 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

【請求項 28】



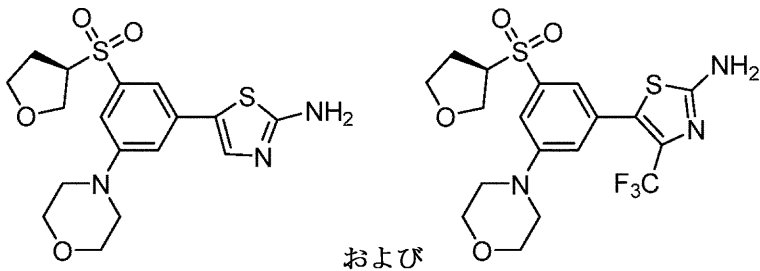
10

20

からなる群から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

前記化合物が、



30

からなる群から選択される、請求項 28 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 30】

(a) 請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物またはその薬学的に許容される塩、および (b) 薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 31】

Vps34 / PI3K III シグナル伝達経路の調節に関連する疾患または医学的状態の処置に使用するための、請求項 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

前記疾患または医学的状態が、糖尿病、多嚢胞性卵巣症候群、糖尿病関連心血管疾患、癌、神経炎症、または虚血性脳卒中である、請求項 31 に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

前記疾患または医学的状態が、癌であり、前記癌が、膠芽腫、腎細胞癌、または黒色腫で

40

50

ある、請求項 3_2 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

V p s 3 4 / P I 3 K I I I シグナル伝達経路の調節に関連する疾患または医学的状態の処置のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩または請求項 3 0 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 3 5】

前記疾患または医学的状態が、糖尿病、多嚢胞性卵巣症候群、糖尿病関連心血管疾患、癌、神経炎症、または虚血性脳卒中である、請求項 3_4 に記載の使用。

【請求項 3 6】

前記疾患または医学的状態が、癌であり、前記癌が、膠芽腫、腎細胞癌、または黒色腫である、請求項 3_5 に記載の使用。

【請求項 3 7】

有効量の、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物もしくはその塩を含む、細胞中の V p s 3 4 / P I 3 K I I I シグナル伝達経路を妨げるか、または細胞中の V p s 3 4 / P I 3 K I I I シグナル伝達経路を調節し、防止し、遅延させ、反転し、もしくは阻害するための医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 1

【補正方法】変更

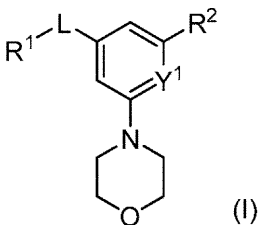
【補正の内容】

【0 0 2 1】

さらに別の態様では、細胞を有効量の少なくとも 1 つの式 (I) の化合物もしくはその塩、および / または式 (I) の化合物を含む少なくとも 1 つの医薬組成物と接触させることを含む、細胞中の V p s 3 4 / P I 3 K I I I シグナル伝達経路を妨げるか、または細胞中の V p s 3 4 / P I 3 K I I I シグナル伝達経路を調節、防止、遅延、反転、もしくは阻害する方法であって、接触がインビトロ、エクスピボ、またはインビボである、方法が提供される。

[本発明 1001]

式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩：



式中、

R¹は、C₆~C₁₄アリール、5~10員ヘテロアリール、C₃~C₆シクロアルキル、または4~10員ヘテロシクロアルキルであり、R¹の前記C₆~C₁₄アリール、5~10員ヘテロアリール、C₃~C₆シクロアルキル、または4~10員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、非置換であるか、またはハロゲン、-CN、-NO₂、置換もしくは非置換C₁~C₆アルキル、置換もしくは非置換C₂~C₆アルケニル、置換もしくは非置換C₂~C₆アルキニル、C₁~C₆ハロアルキル、-OR_a、-SR_a、-S(O)₂R_a、-NR_bR_c、-C(O)R_a、-OC(O)R_a、-C(O)OR_a、-C(O)NR_bR_c、-OC(O)NR_bR_c、-NR_aC(O)R_b、-NR_aC(O)OR_b、置換もしくは非置換C₃~C₆シクロアルキル、置換もしくは非置換C₃~C₆シクロアルケニル、置換もしくは非置換C₆~C₁₄アリール、置換もしくは非置換5~10員ヘテロアリール、および置換もしくは非置換4~10員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される1

10

20

30

40

50

つ以上の置換基で置換され；

L は、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-CH_2-$ であり；

Y^1 は、 CH または N であり；

R^2 は、5員ヘテロアリアルまたは5員ヘテロシクロアルキルであり、 R^2 の前記5員ヘテロアリアルおよび5員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、非置換であるか、またはハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^dC(O)OR^e$ 、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、置換もしくは非置換 $C_6 \sim C_{14}$ アリアル、置換もしくは非置換5～10員ヘテロアリアル、および置換もしくは非置換4～10員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換され；かつ R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、および R^f は、それぞれ独立して、 H または $C_1 \sim 4$ アルキルであり；

10

L が $-S(O)_2-$ であり、かつ Y^1 が N である場合、 R^1 は、4,4-ジフルオロ-ピペリジン1-イルではない。

[本発明1002]

R^1 が、 $C_6 \sim C_{14}$ アリアルまたは4～10員ヘテロシクロアルキルである、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

[本発明1003]

R^1 が、フェニルである、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1004]

R^1 が、5員または6員ヘテロシクロアルキルである、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1005]

R^1 が、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルである、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1006]

R^1 が、テトラヒドロフラン-3-イルである、本発明1005の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

[本発明1007]

R^1 が、テトラヒドロピラン-4-イルである、本発明1005の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1008]

L が、 $-S(O)_2-$ である、本発明1001～1007のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1009]

L が、 $-O-$ である、本発明1001～1007のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

[本発明1010]

L が、 $-C(O)-$ である、本発明1001～1007のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1011]

L が、 $-CH_2-$ である、本発明1001～1007のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1012]

Y^1 が、 CH である、本発明1001～1011のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

50

[本発明1013]

Y¹が、Nである、本発明1001~1011のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1014]

R²が、5員ヘテロアリール環である、本発明1001~1013のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1015]

R²が、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、およびNR^eR^fからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換された5員ヘテロアリール環であり、R^eおよびR^fが、独立して、HまたはC₁~4アルキルである、本発明1001~1014のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

[本発明1016]

R²が、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、およびNR^eR^fからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されたチアゾリルまたはチアジアゾリルであり、R^eおよびR^fが、独立して、HまたはC₁~4アルキルである、本発明1001~1015のいずれかの化合物。

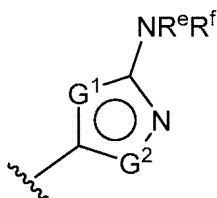
[本発明1017]

R²が、メチル、CF₃、およびNH₂からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されたチアゾリルまたはチアジアゾリルである、本発明1001~1016のいずれかの化合物。

20

[本発明1018]

R²が、以下であり、



式中、

G¹が、SまたはNであり；

30

G²が、CR³、S、またはNであり；

R³が、H、C₁~6アルキル、またはC₁~6ハロアルキルであり；かつ

R^eおよびR^fが、独立して、HまたはC₁~4アルキルである、

本発明1001~1017のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1019]

G¹が、Sであり、かつG²が、CR³である、本発明1018の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1020]

R³が、Hである、本発明1019の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1021]

R³が、C₁~6アルキルである、本発明1019の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

[本発明1022]

R³が、C₁~6ハロアルキルである、本発明1019の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1023]

G¹が、Nであり、かつG²が、Sである、本発明1018の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1024]

G¹が、Sであり、かつG²が、Nである、本発明1018の化合物またはその薬学的に

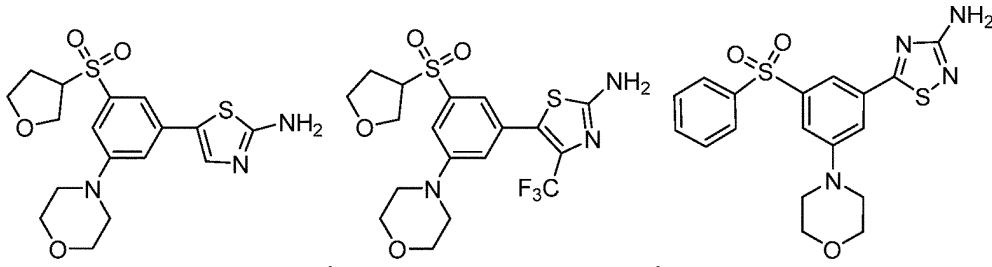
50

許容される塩。

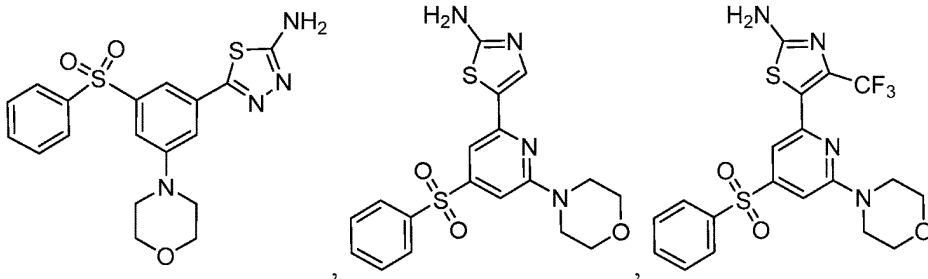
[本発明1025]

R^e および R^f が両方とも、Hである、本発明1001~1024のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。

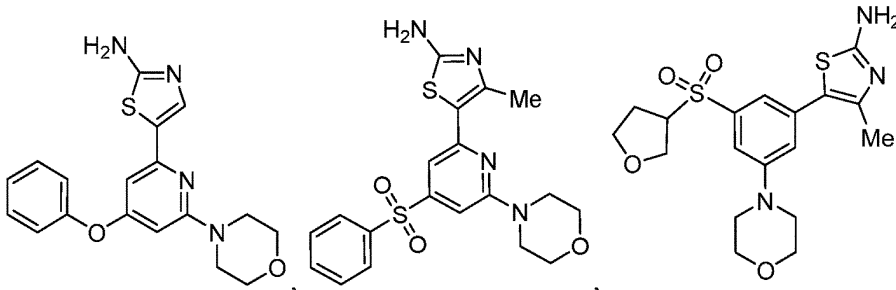
[本発明1026]



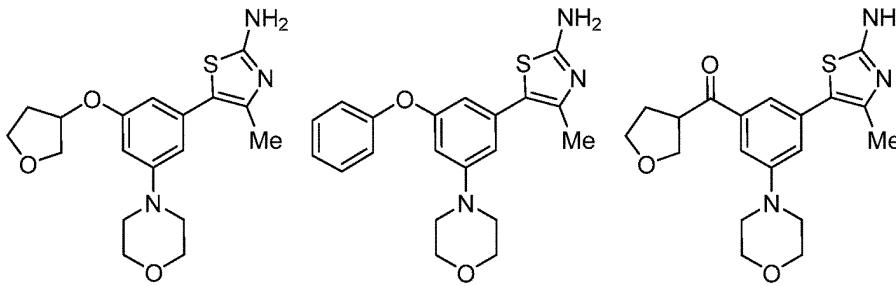
10



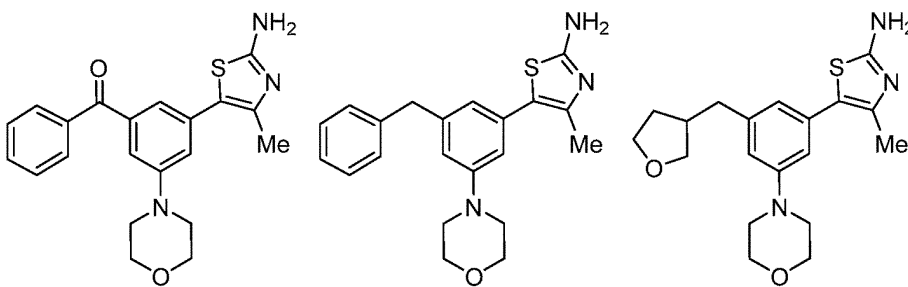
20



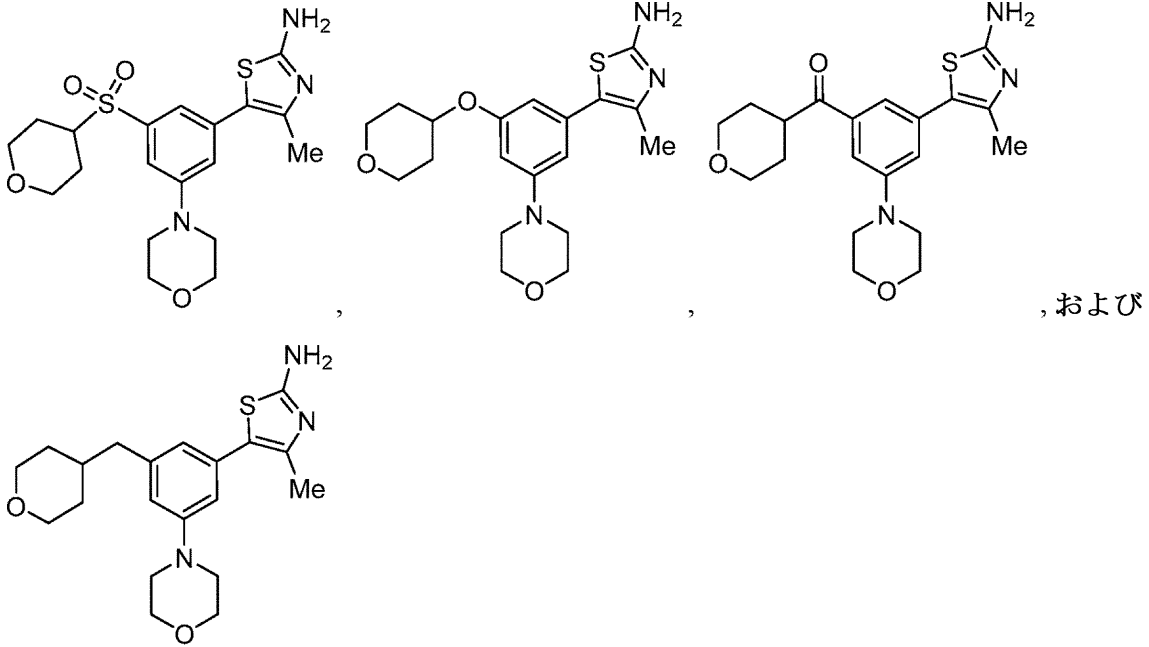
30



40



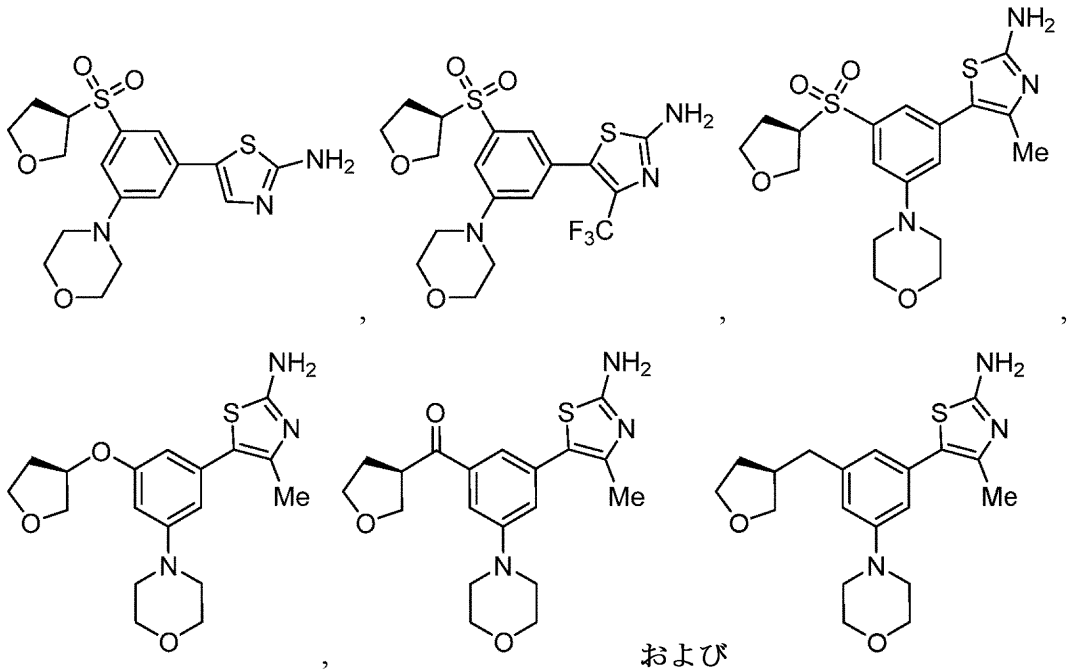
50



10

からなる群から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩。
 [本発明1027]
 前記化合物が、

20

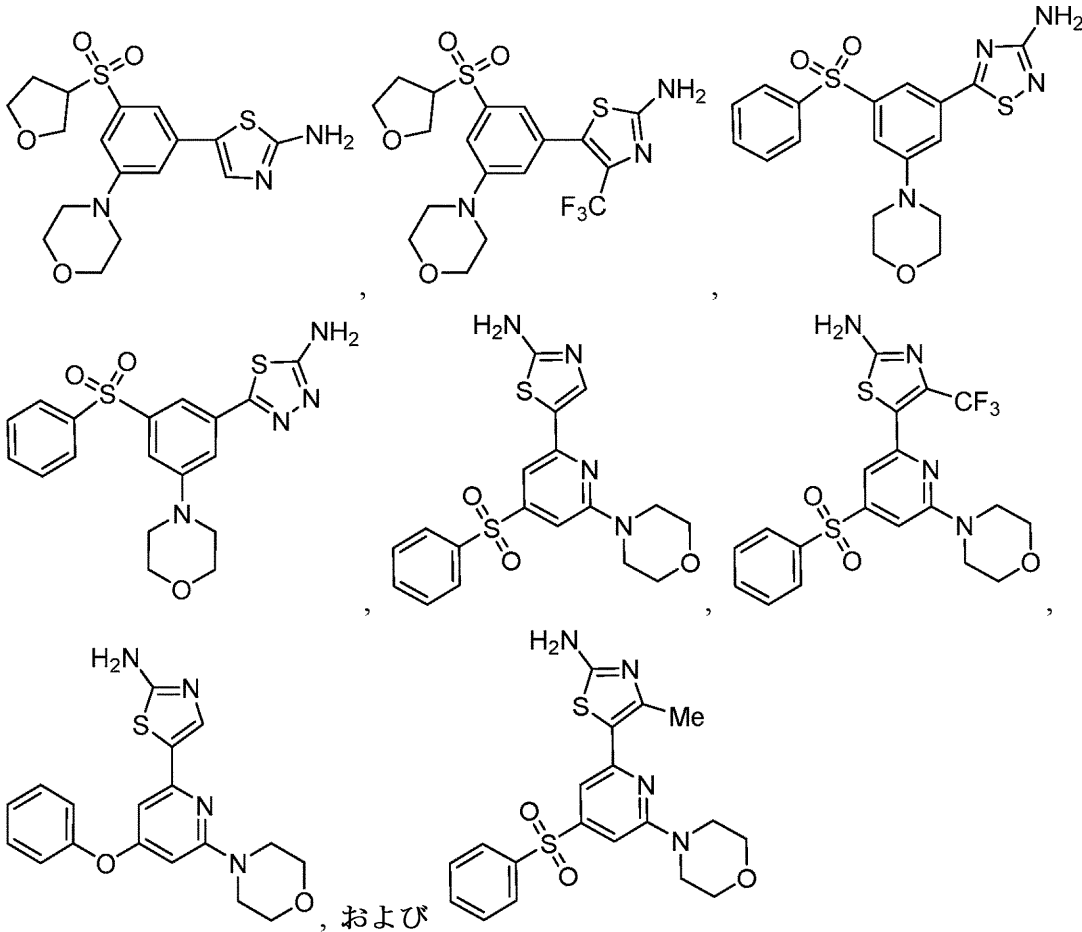


30

からなる群から選択される、本発明1026の化合物またはその薬学的に許容される塩。
 [本発明1028]

40

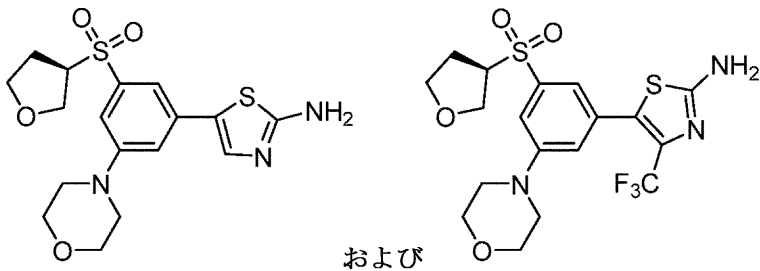
50



からなる群から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1029]

前記化合物が、



からなる群から選択される、本発明1028の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1030]

(a) 本発明1001~1029のいずれかの少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩、および (b) 薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

[本発明1031]

V p s 34 / P I 3 K I I I シグナル伝達経路の調節に関連する疾患または医学的状态を処置する方法であって、有効量の、本発明1001~1029のいずれかの少なくとも1つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩または本発明1030の医薬組成物を、そのような処置を必要とする対象に投与することを含む、方法。

[本発明1032]

前記疾患または医学的状态が、糖尿病、多嚢胞性卵巣症候群、糖尿病関連心血管疾患、癌、神経炎症、または虚血性脳卒中である、本発明1031の方法。

[本発明1033]

10

20

30

40

50

前記疾患または医学的状態が、癌であり、前記癌が、膠芽腫、腎細胞癌、または黒色腫である、本発明1032の方法。

[本発明1034]

V p s 34 / P I 3 K I I Iシグナル伝達経路の調節に関連する疾患または医学的状態の処置に使用するための、本発明1001~1029のいずれかの化合物もしくはその薬学的に許容される塩または本発明1030の医薬組成物。

[本発明1035]

前記疾患または医学的状態が、糖尿病、多嚢胞性卵巣症候群、糖尿病関連心血管疾患、癌、神経炎症、または虚血性脳卒中である、本発明1034の化合物または医薬組成物。

[本発明1036]

前記疾患または医学的状態が、癌であり、前記癌が、膠芽腫、腎細胞癌、または黒色腫である、本発明1035の化合物または医薬組成物。

[本発明1037]

V p s 34 / P I 3 K I I Iシグナル伝達経路の調節に関連する疾患または医学的状態の処置のための医薬の製造における、本発明1001~1029のいずれかの少なくとも1つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩または本発明1030の医薬組成物の使用。

[本発明1038]

前記疾患または医学的状態が、糖尿病、多嚢胞性卵巣症候群、糖尿病関連心血管疾患、癌、神経炎症、または虚血性脳卒中である、本発明1037の使用。

[本発明1039]

前記疾患または医学的状態が、癌であり、前記癌が、膠芽腫、腎細胞癌、または黒色腫である、本発明1038の使用。

[本発明1040]

細胞を、有効量の、本発明1001~1029のいずれかの少なくとも1つの化合物もしくはその塩および/または本発明1030の少なくとも1つの医薬組成物と接触させることを含む、細胞中のV p s 34 / P I 3 K I I Iシグナル伝達経路を妨げるか、または細胞中のV p s 34 / P I 3 K I I Iシグナル伝達経路を調節し、防止し、遅延させ、反転し、もしくは阻害する方法であって、前記接触がインビトロ、エクスピボ、またはインピボである、方法。

10

20

30

40

50