

【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12月19日(2019.12.19)

【公表番号】特表2018-538258(P2018-538258A)

【公表日】平成30年12月27日(2018.12.27)

【年通号数】公開・登録公報2018-050

【出願番号】特願2018-523022(P2018-523022)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/444	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	17/10	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/08	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	13/10	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/06	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 P	21/02	(2006.01)
A 6 1 P	7/02	(2006.01)
A 6 1 P	39/02	(2006.01)
A 6 1 P	31/06	(2006.01)
A 6 1 P	31/08	(2006.01)
A 6 1 P	25/08	(2006.01)
A 6 1 K	31/496	(2006.01)
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K	31/444	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	17/10	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	39/02	
A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	31/06	
A 6 1 P	31/08	
A 6 1 P	25/08	
A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/4545	
C 0 7 D	471/04	1 0 7 Z

【手続補正書】

【提出日】令和1年11月6日(2019.11.6)

【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

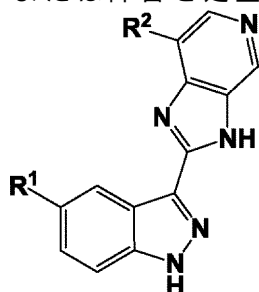
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、対象における炎症を伴う疾患または障害を処置するための薬学的組成物:



I

式中、

R¹は-ヘテロアリールR³R⁴であり;R²はH、-ヘテロアリールR⁵、-ヘテロシクリルR⁶、および-アリールR⁷からなる群より選択され;R³はH、-ヘテロシクリルR⁸、-NHC(=O)R⁹、-NHSO₂R¹⁰、-NR¹¹R¹²、および-(C₁~6アルキル)NR¹¹R¹²からなる群より選択されるが;但し、R²およびR³の両方が水素であることはなく;R⁴は、H、C₁~9アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~3個の置換基であり;各R⁵は独立して、H、C₁~9アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、-C(=O)R¹¹、アミノ、および-(C₁~6アルキル)NR¹¹R¹²からなる群よりそれぞれ選択される1~4個の置換基であり;各R⁶は独立して、H、C₁~9アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基であり;各R⁷は独立して、H、C₁~9アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、アミノ、-(C₁~6アルキル)NHSO₂R¹¹、-NR¹²(C₁~6アルキル)NR¹¹R¹²、および-(C₁~6アルキル)NR¹¹R¹²からなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基であり;R⁸は、H、C₁~9アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基であり;R⁹はC₁~9アルキル、-ヘテロアリールR⁵、-ヘテロシクリルR⁶、-アリールR⁷、および-CH₂カルボシクリルからなる群より選択され;R¹⁰はC₁~9アルキル、-ヘテロアリールR⁵、-ヘテロシクリルR⁶、-アリールR⁷、および-カルボシクリルR¹⁴からなる群より選択され;各R¹¹は独立してC₁~6アルキルより選択され;各R¹²は独立してHおよびC₁~6アルキルからなる群より選択され;各R¹¹およびR¹²は任意で連結されて5員または6員ヘテロシクリル環を形成し;各R¹³は独立してHおよびC₁~6アルキルからなる群より選択され;R¹⁴は、H、C₁~9アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基である。

【請求項2】

R^1 がピリジン R^3R^4 である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項3】

R^1 がピリジン-3-イル R^3R^4 である、請求項2記載の薬学的組成物。

【請求項4】

R^3 が $-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})NR^{11}R^{12}$ である、請求項3記載の薬学的組成物。

【請求項5】

R^3 が $-(C_1 \sim 2 \text{ アルキル})NR^{11}R^{12}$ であり、 R^{11} が $-(C_1 \sim 2 \text{ アルキル})$ であり、 R^{12} が $-(C_1 \sim 2 \text{ アルキル})$ であり、 R^4 がHである、請求項4記載の薬学的組成物。

【請求項6】

R^{11} および R^{12} が任意で連結されて5員または6員ヘテロシクリル環を形成し、 R^4 がHである、請求項4記載の薬学的組成物。

【請求項7】

5員または6員ヘテロシクリル環が1～2個のフッ素で置換されている、請求項6記載の薬学的組成物。

【請求項8】

R^3 が $-NHC(=O)R^9$ である、請求項3記載の薬学的組成物。

【請求項9】

R^4 がHであり、 R^9 が $-(C_2 \sim 5 \text{ アルキル})$ 、フェニル、-カルボシクリル、および $-CH_2$ カルボシクリルからなる群より選択される、請求項8記載の薬学的組成物。

【請求項10】

R^9 が $-(C_2 \sim 5 \text{ アルキル})$ である、請求項9記載の薬学的組成物。

【請求項11】

R^3 が $-NHSO_2R^{10}$ である、請求項3記載の薬学的組成物。

【請求項12】

R^4 がHであり、 R^{10} が $-(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ およびフェニルからなる群より選択される、請求項11記載の薬学的組成物。

【請求項13】

R^3 がヘテロシクリル R^8 である、請求項3記載の薬学的組成物。

【請求項14】

R^4 がHであり、ヘテロシクリルがモルホリン、ピペラジン、およびピペリジンからなる群より選択される、請求項13記載の薬学的組成物。

【請求項15】

R^3 がHであり、 R^4 がアミノである、請求項3記載の薬学的組成物。

【請求項16】

R^2 がヘテロアリアル R^5 である、請求項3～15のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項17】

R^2 がピリジン-3-イル R^5 である、請求項3～15のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項18】

R^2 がピリジン-3-イル R^5 であり、 R^5 が1～2個のフッ素原子である、請求項3～15のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項19】

R^2 がチオフエン R^5 である、請求項3～15のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項20】

R^2 がヘテロシクリル R^6 である、請求項3～15のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項21】

R^2 がヘテロシクリル R^6 であり、 R^6 がH、F、および $-(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ からなる群より選択され、ヘテロシクリルがモルホリン、ピペラジン、およびピペリジンからなる群より選択される、請求項3～15のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項22】

R^2 がアリアル R^7 である、請求項3～15のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 23】

R²が-フェニルR⁷であり、R⁷が1～2個のハロゲン化物である、請求項22記載の薬学的組成物。

【請求項 24】

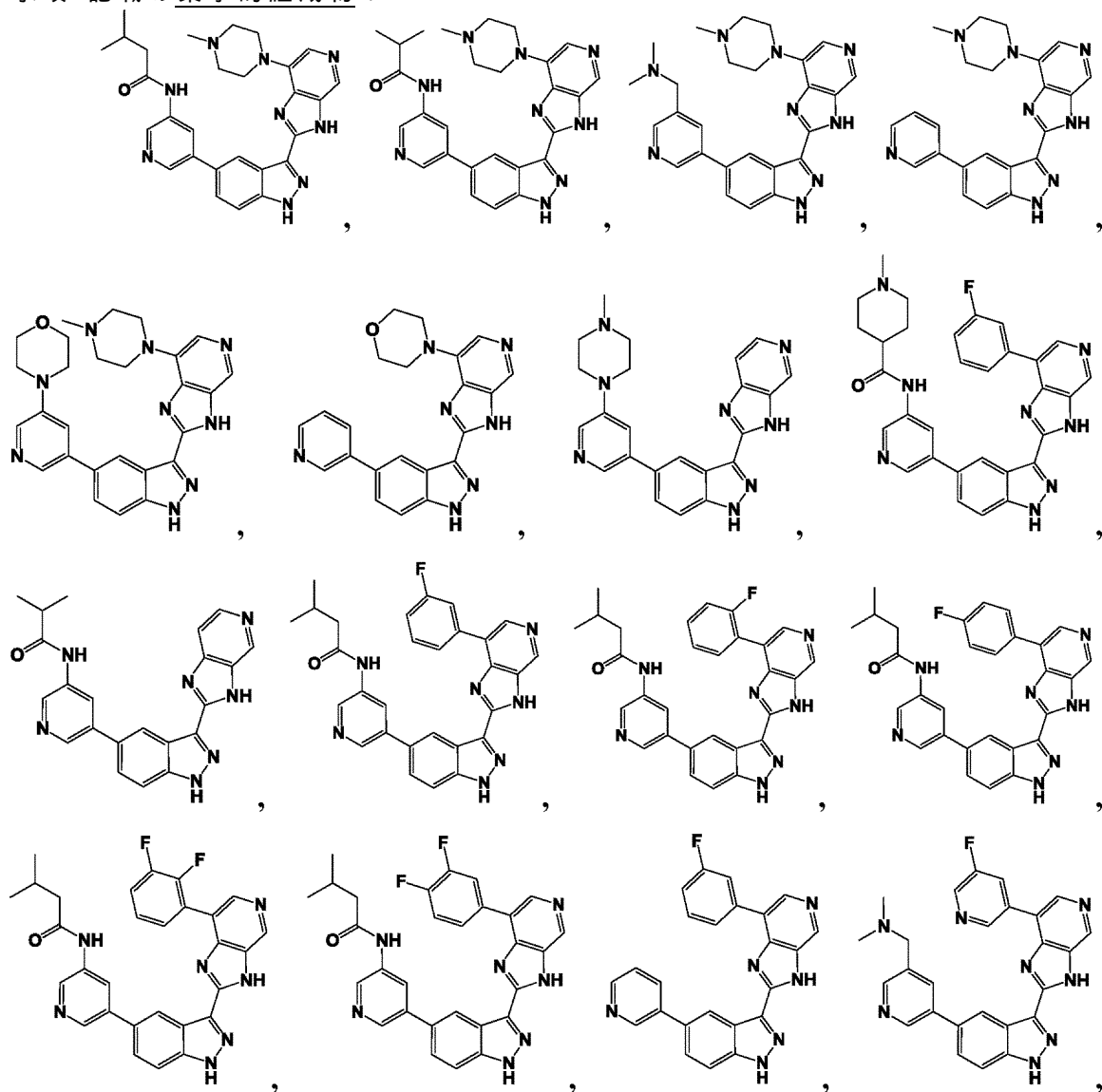
R⁷がフルオロである、請求項23記載の薬学的組成物。

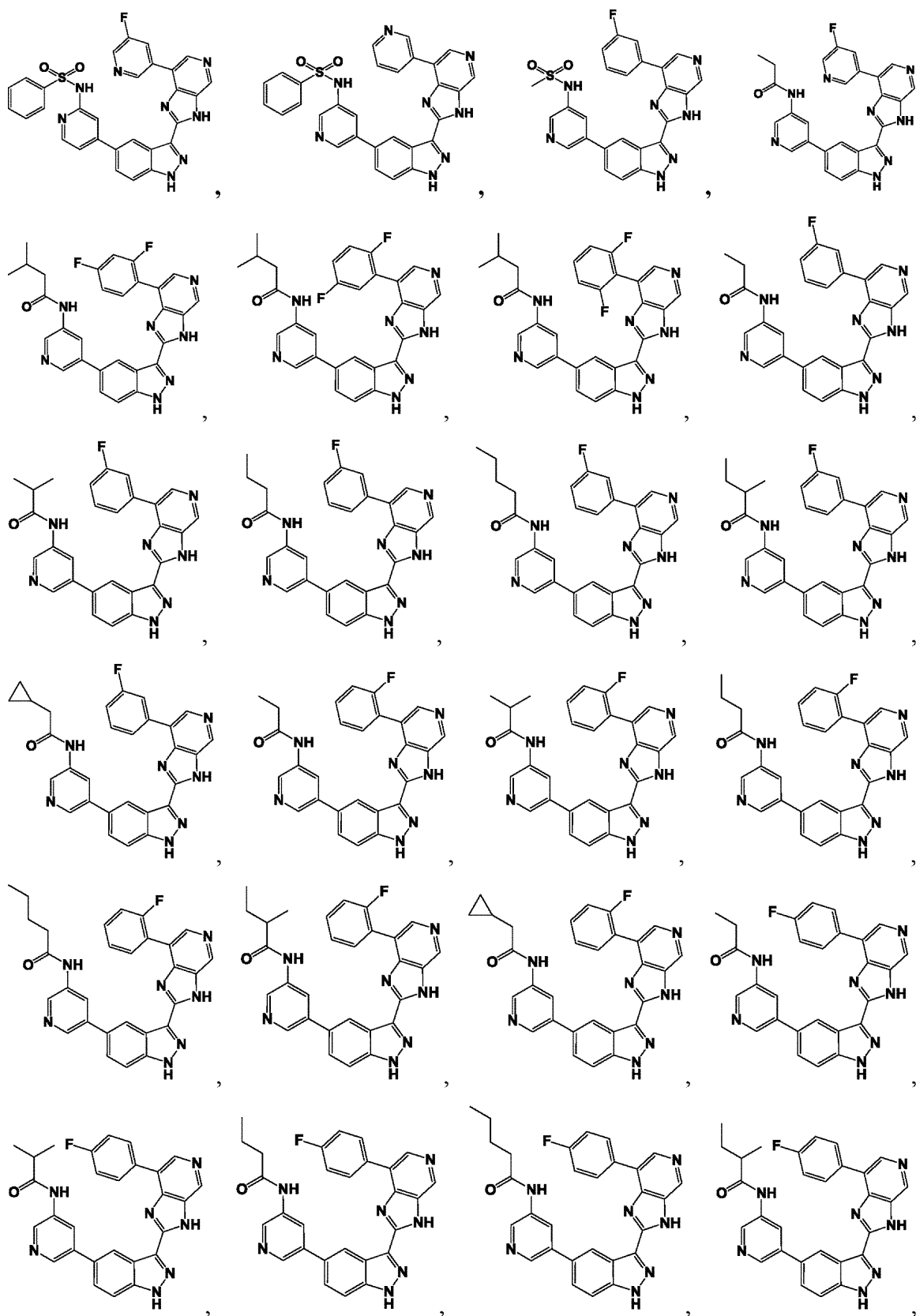
【請求項 25】

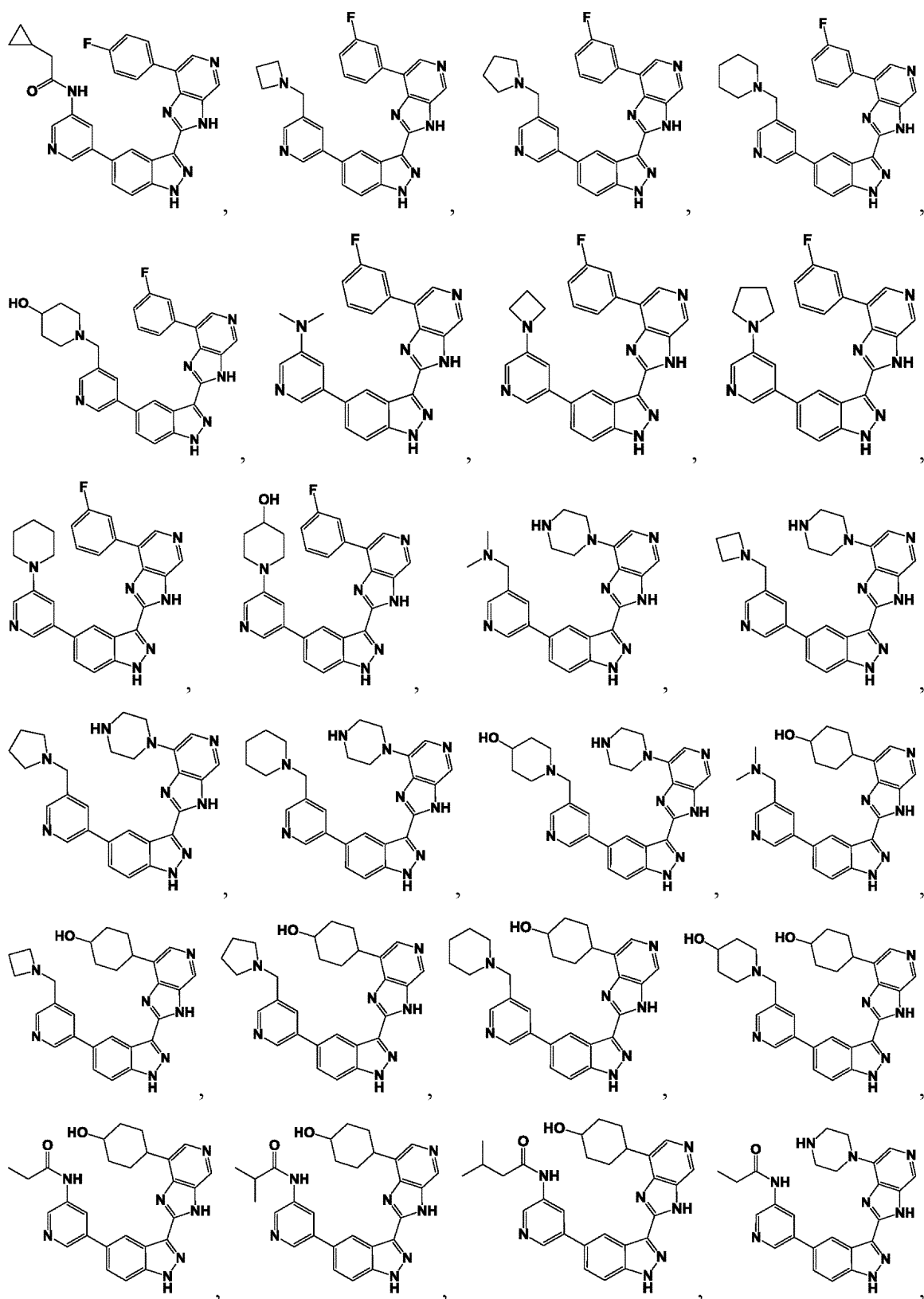
R²が-フェニルR⁷であり、R⁷が1個のフッ素原子と-NR¹²(C₁~₆アルキル)NR¹¹R¹²または-(C₁~₆アルキル)NHSO₂R¹¹とからなる2個の置換基である、請求項22記載の薬学的組成物。

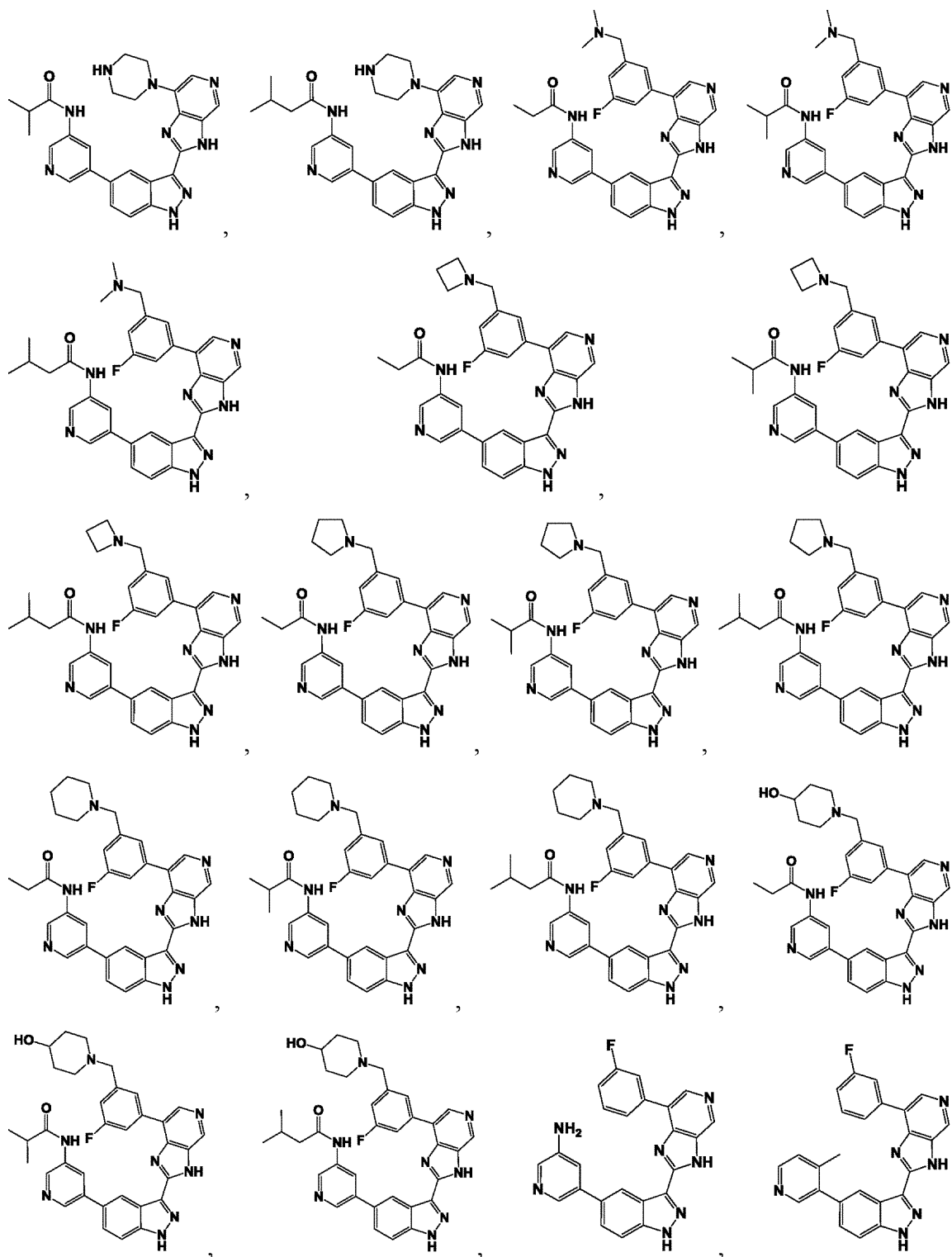
【請求項 26】

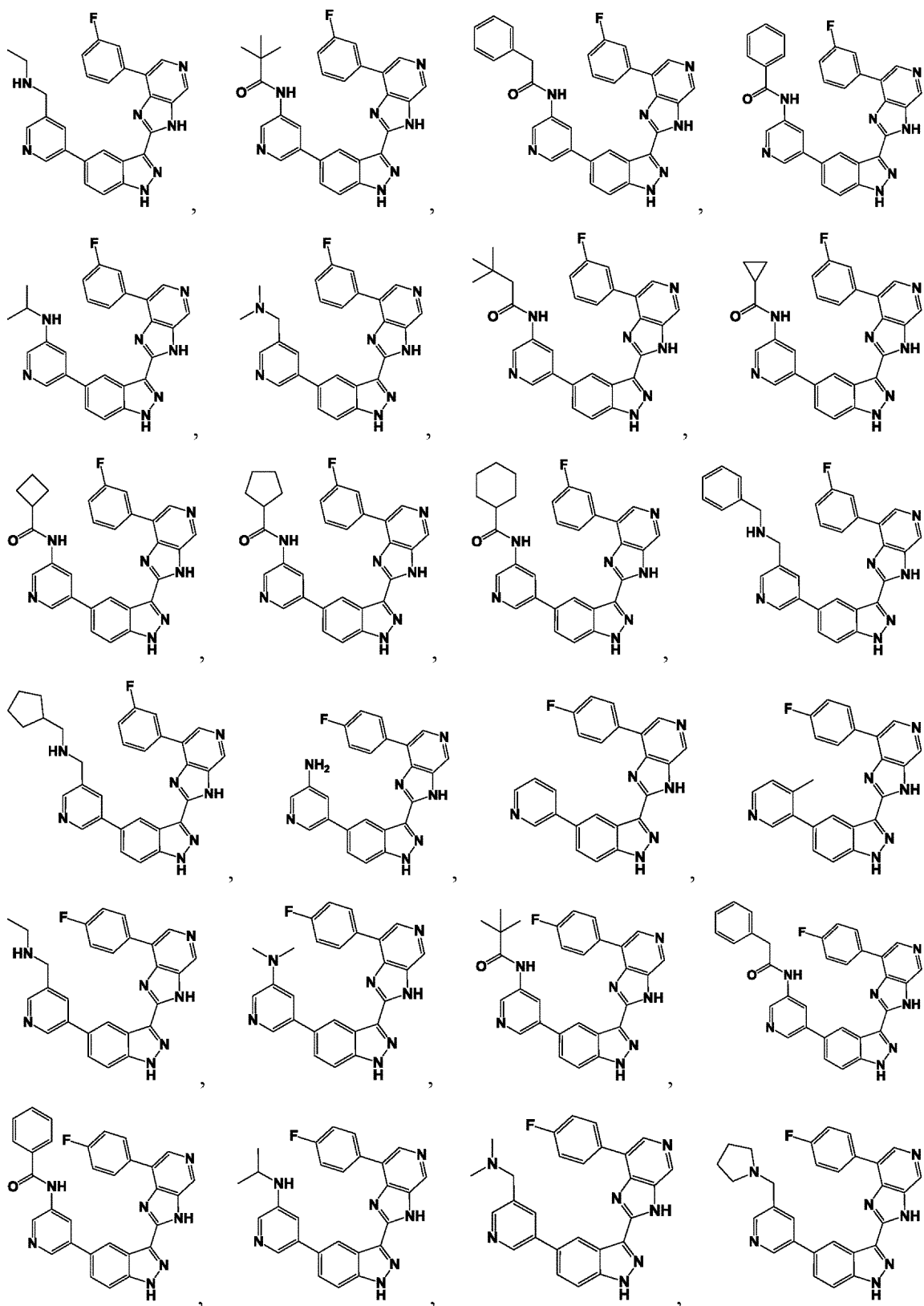
式(1)の化合物が以下またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、請求項1記載の薬学的組成物：

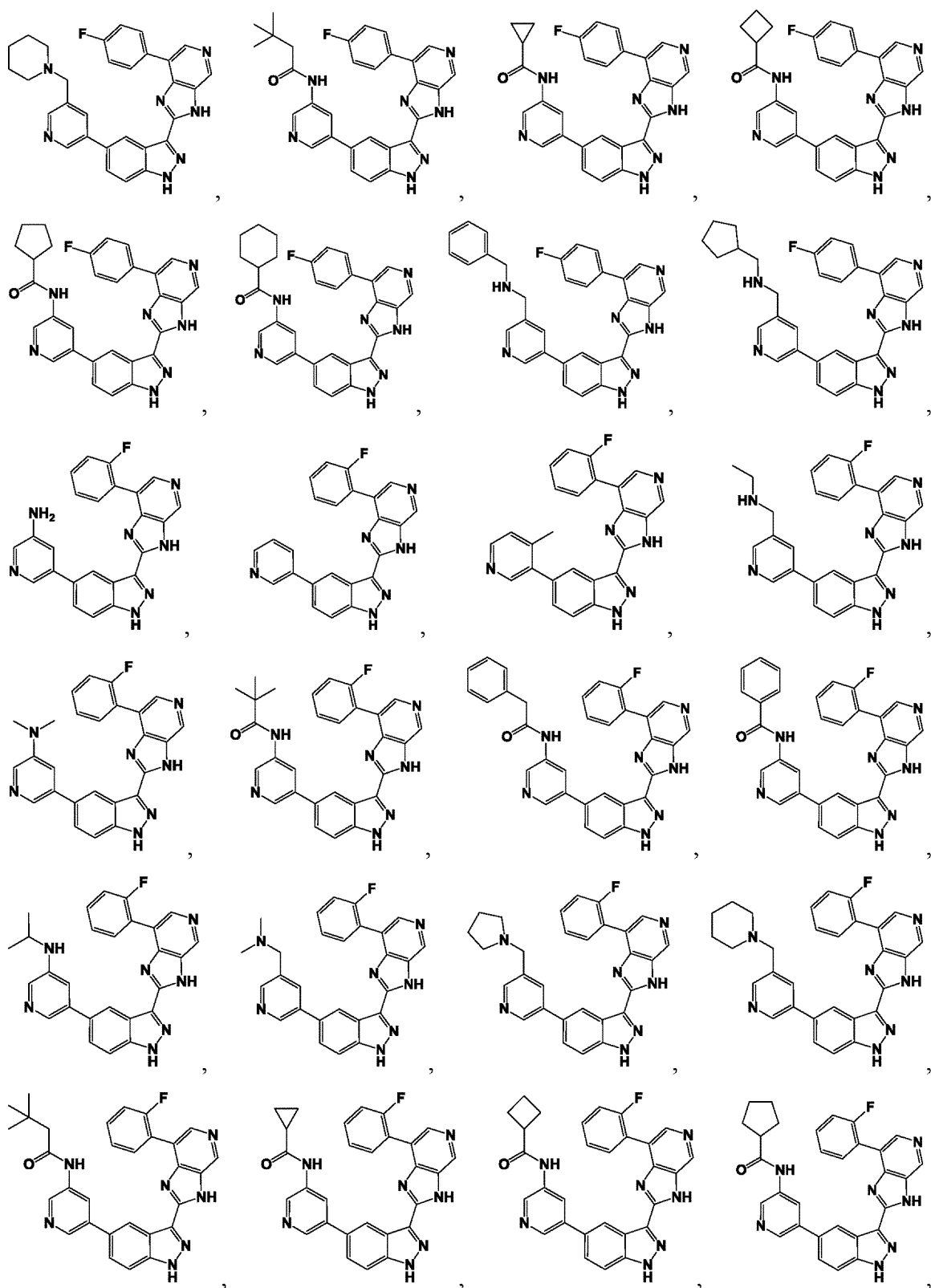


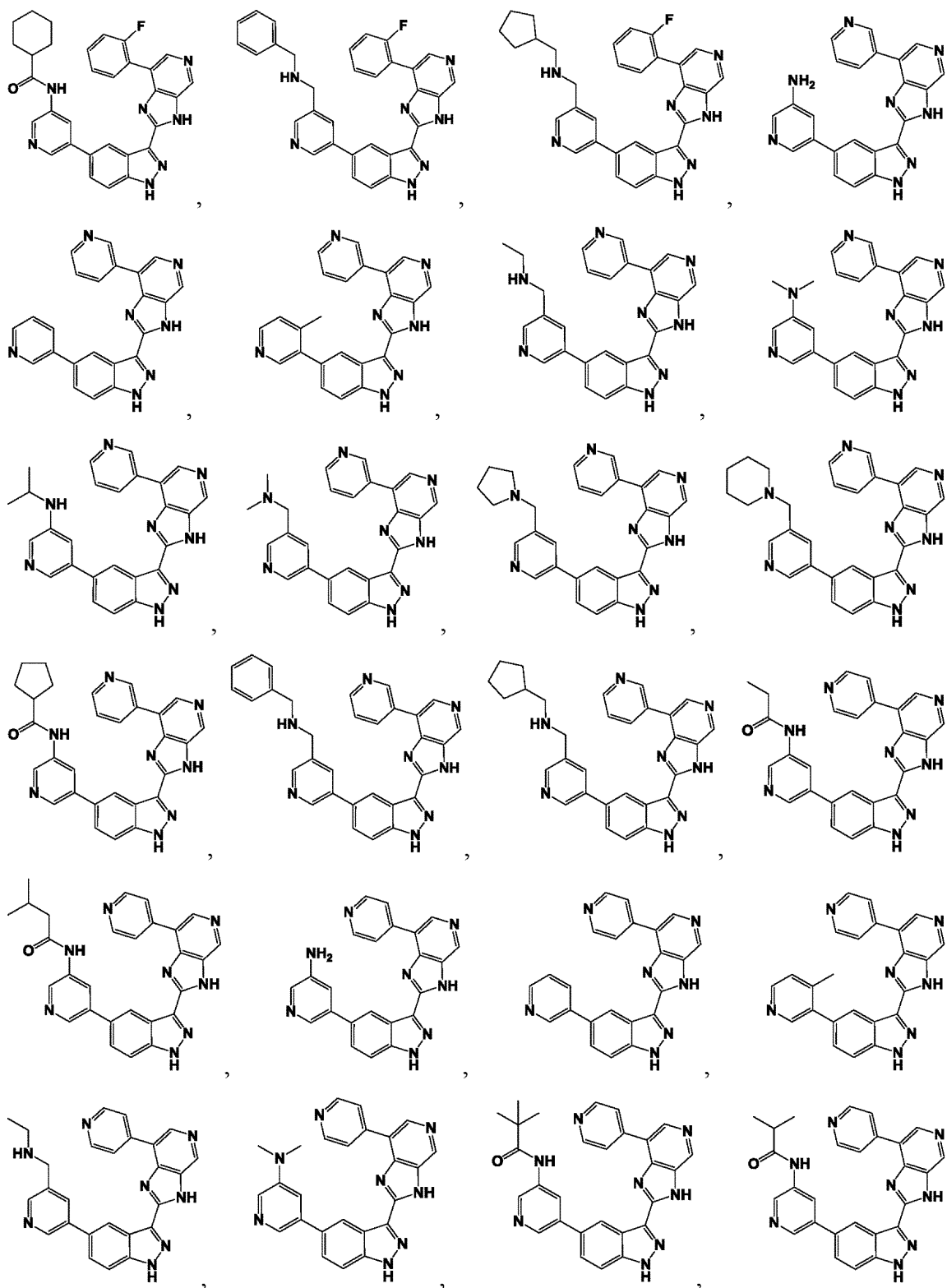


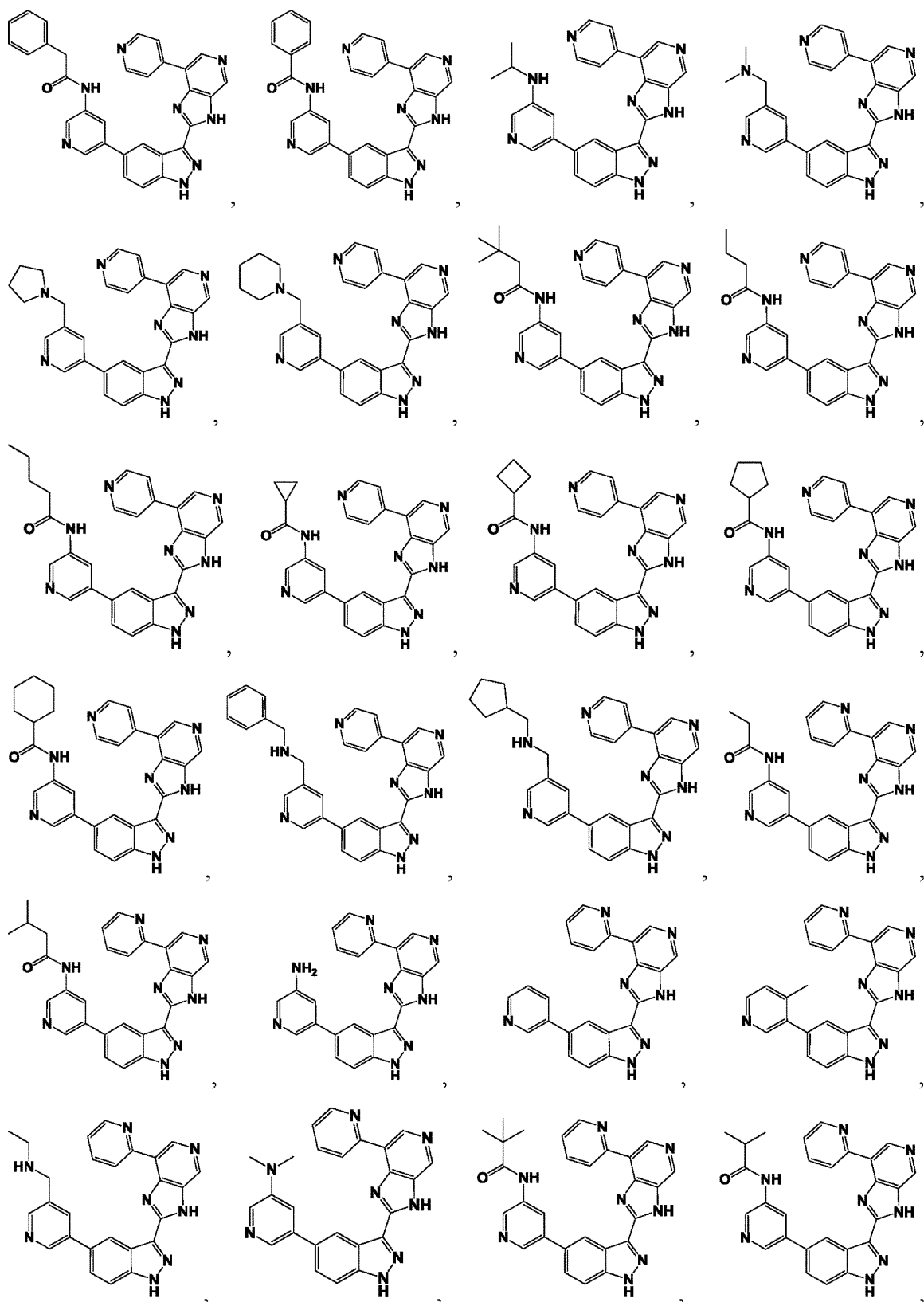


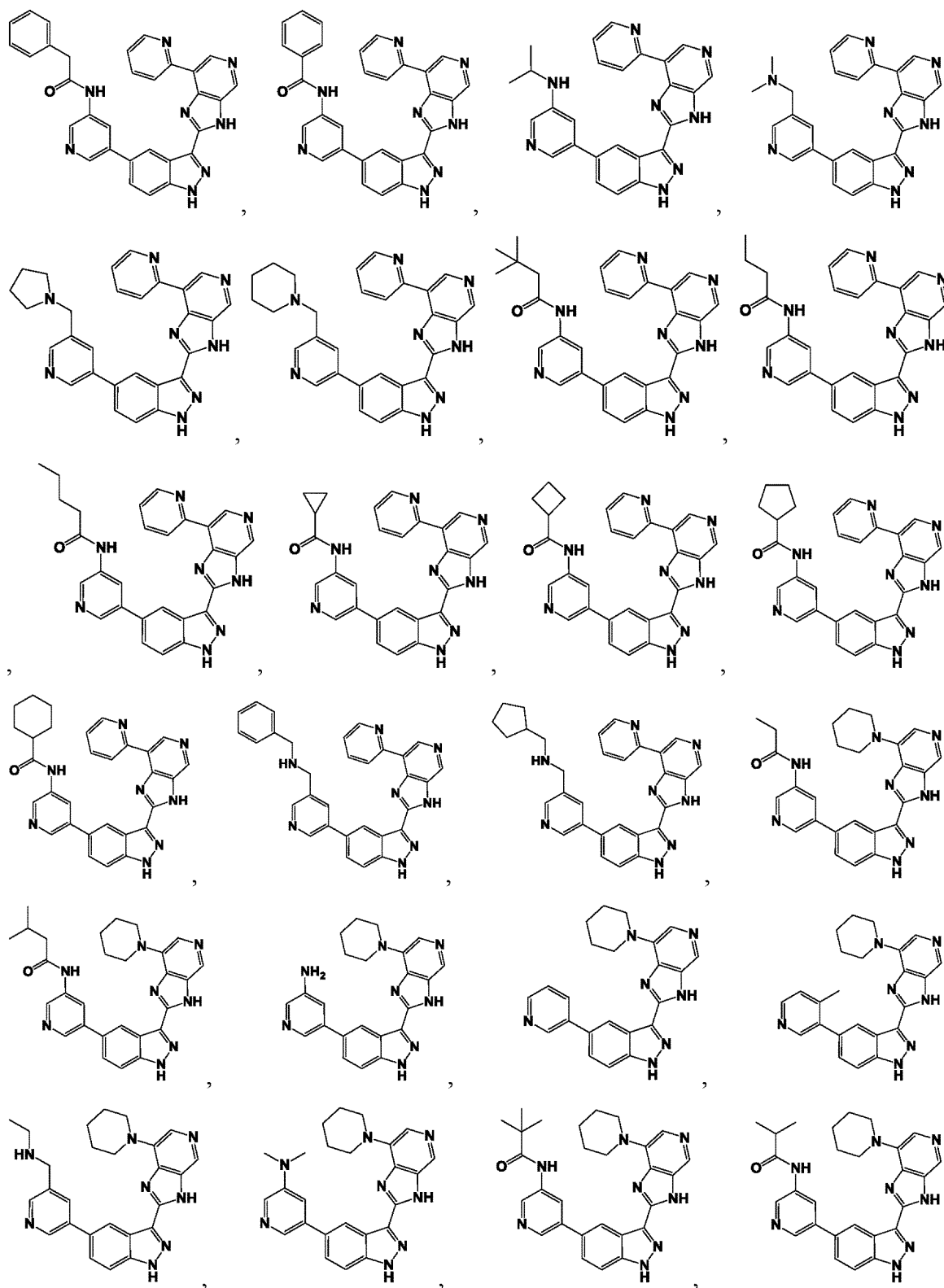


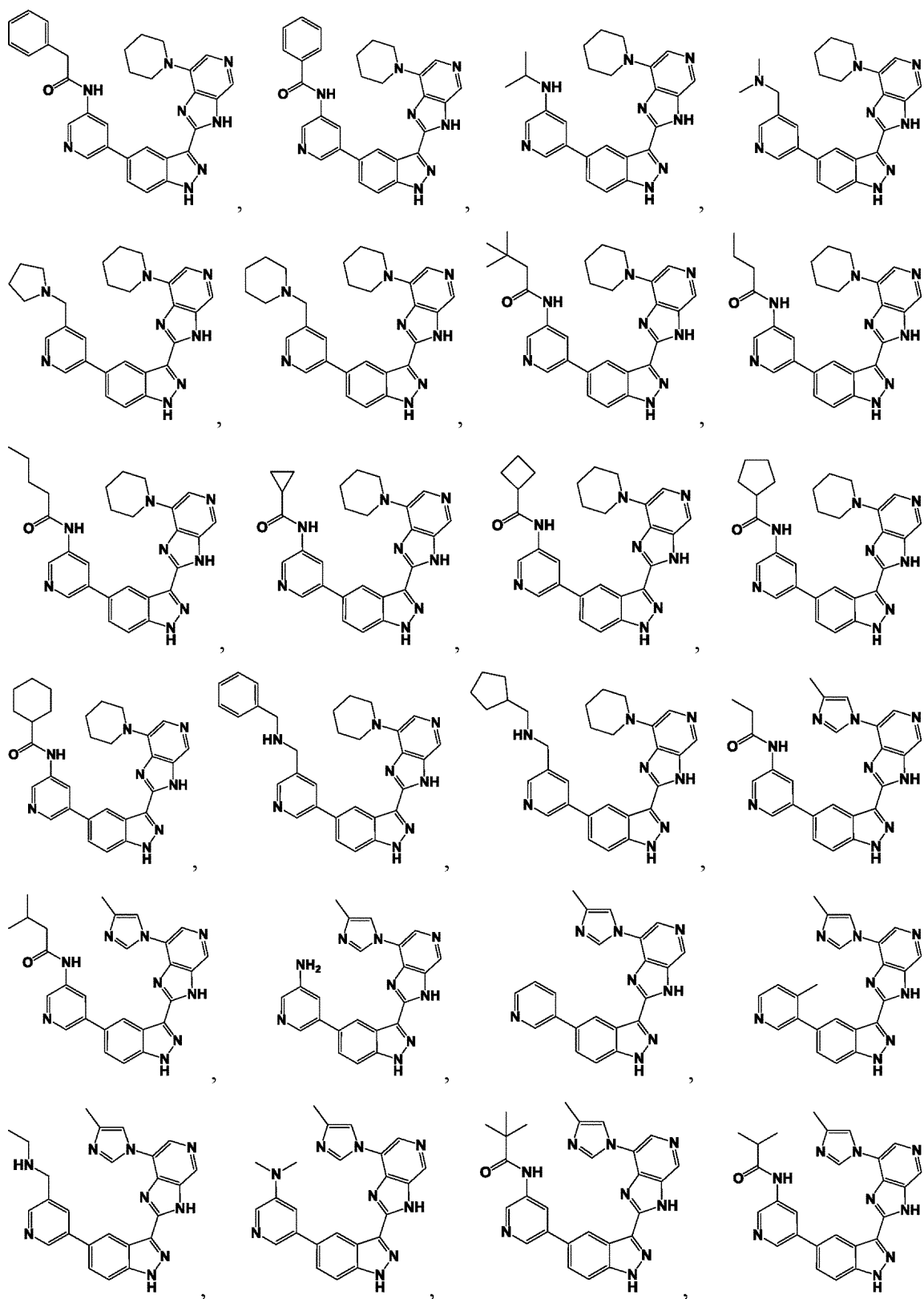


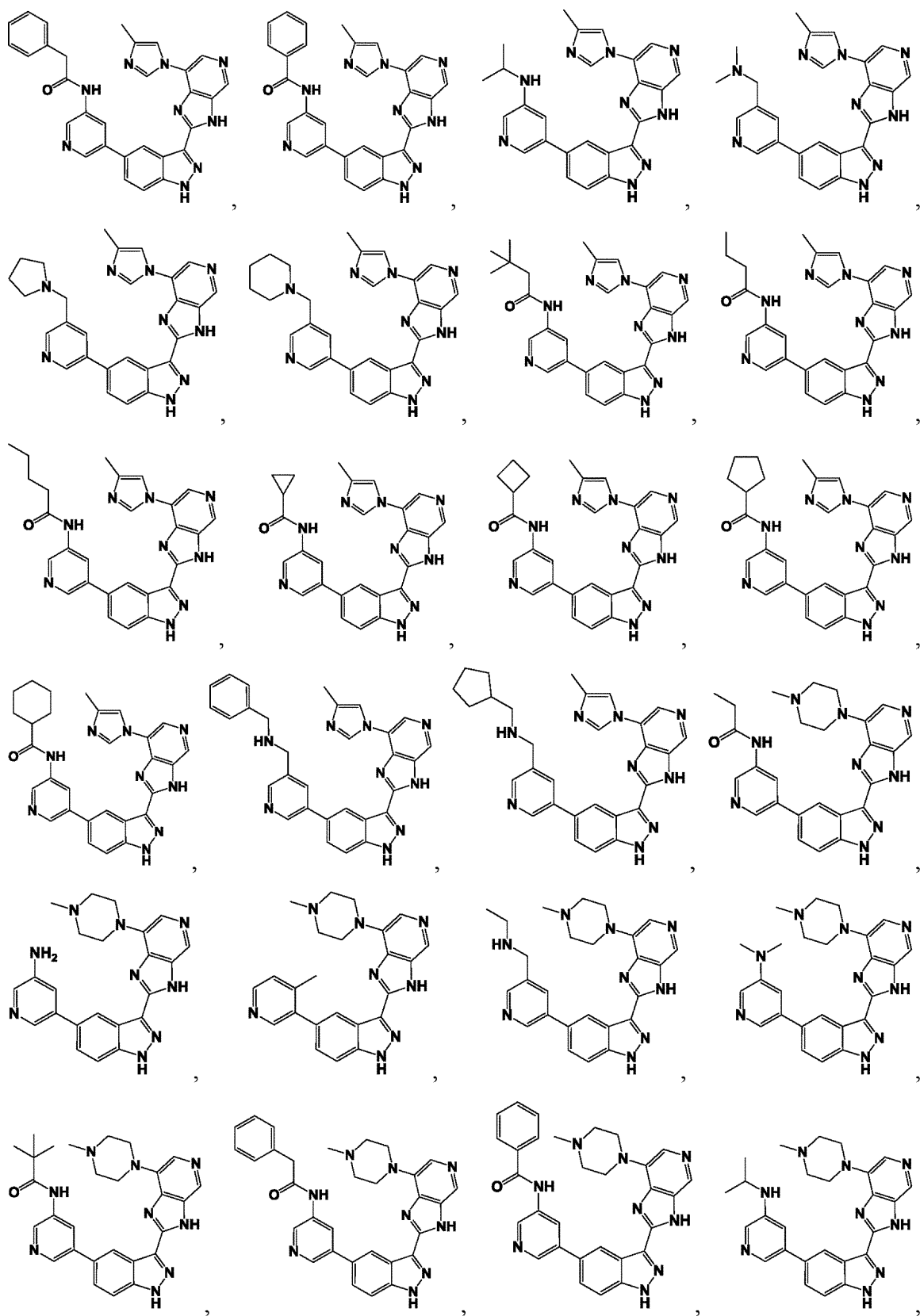


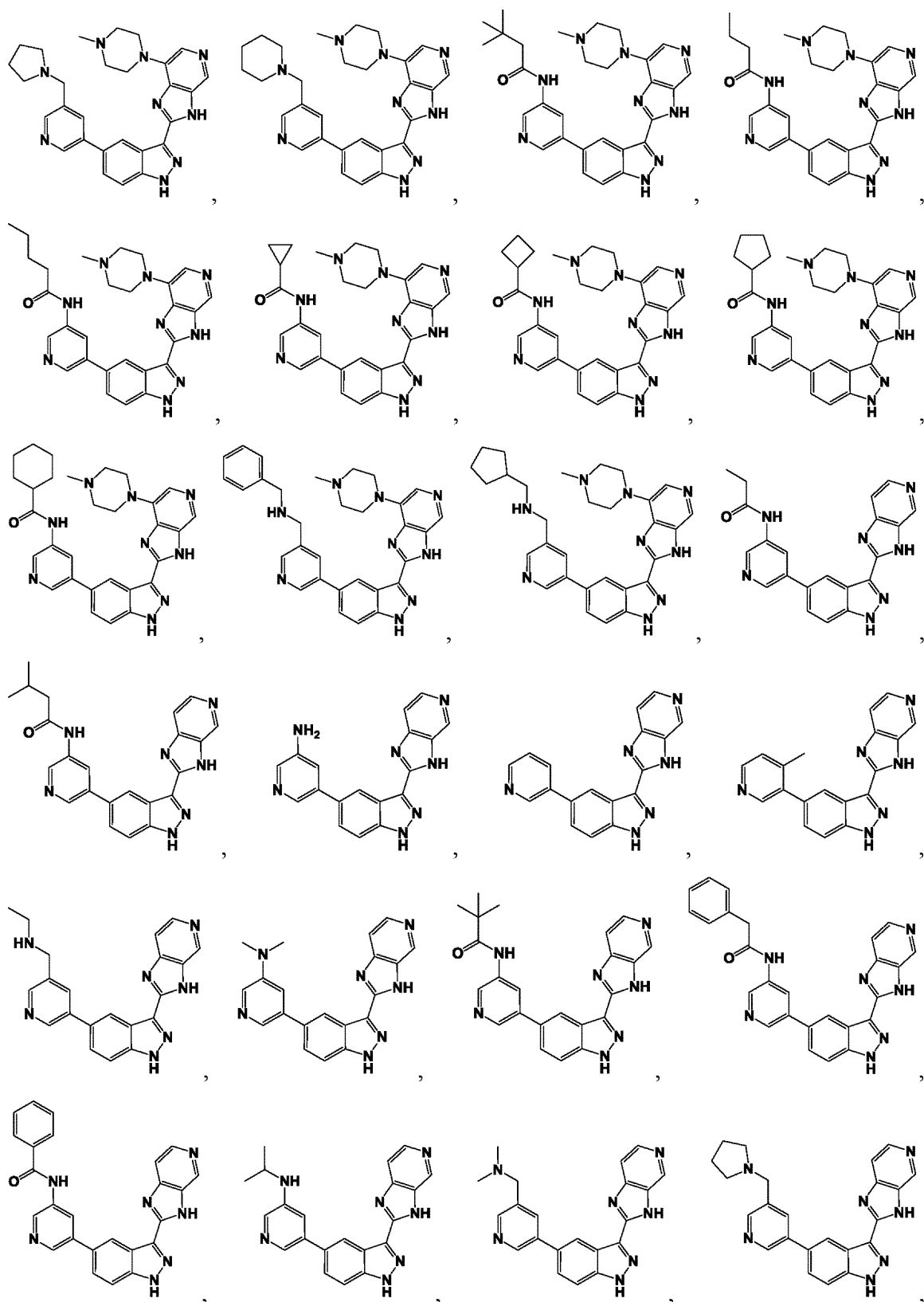


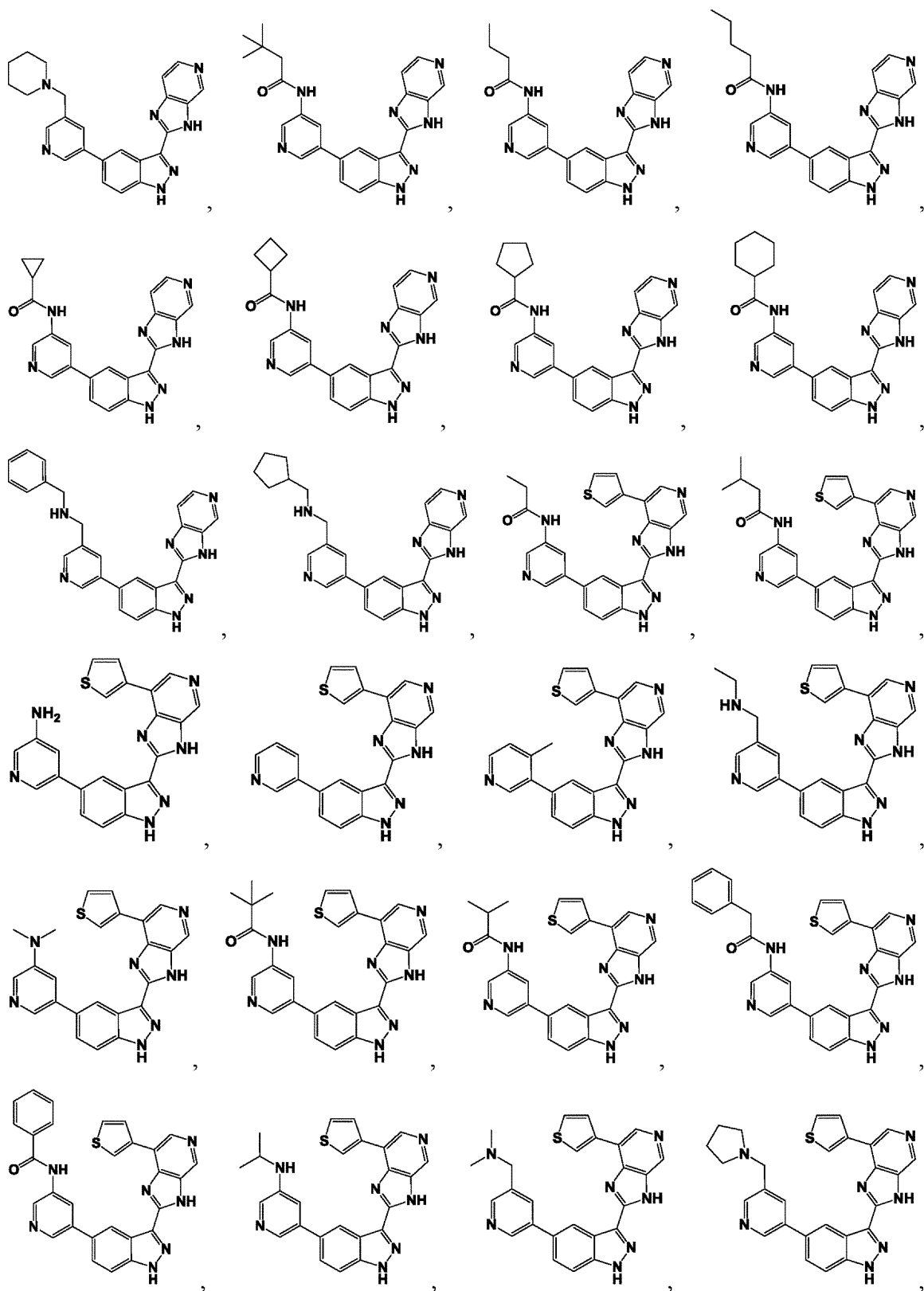


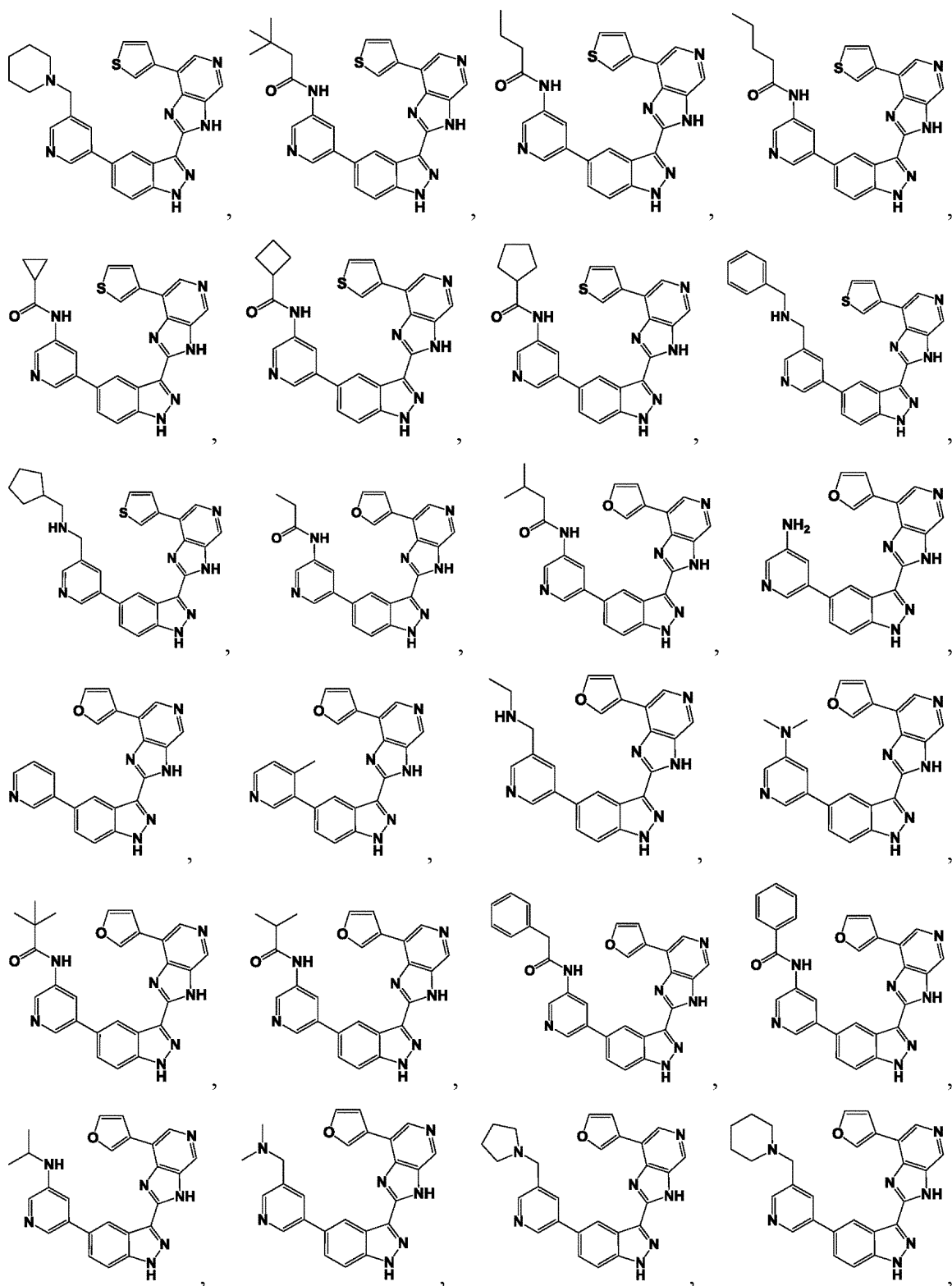


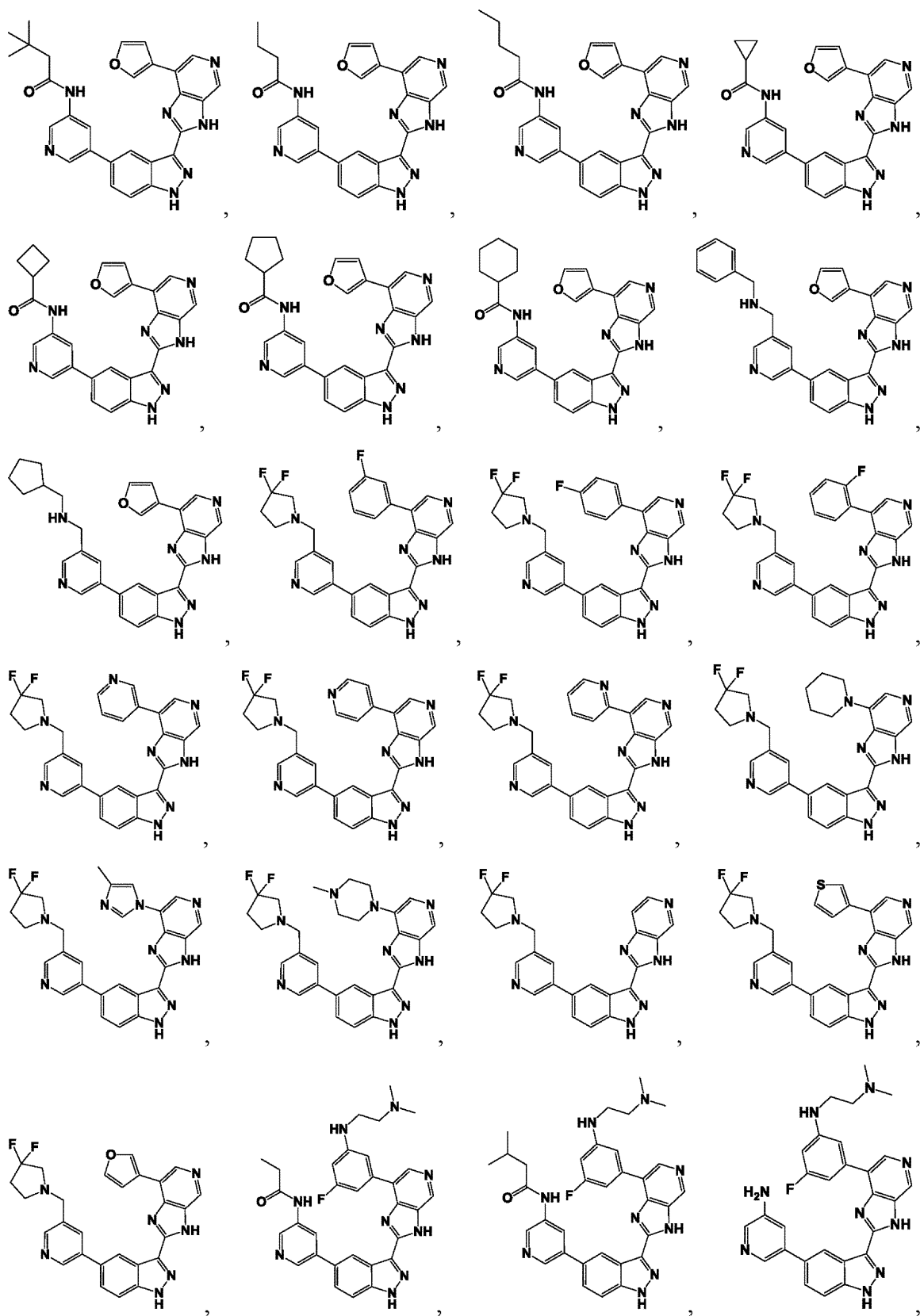


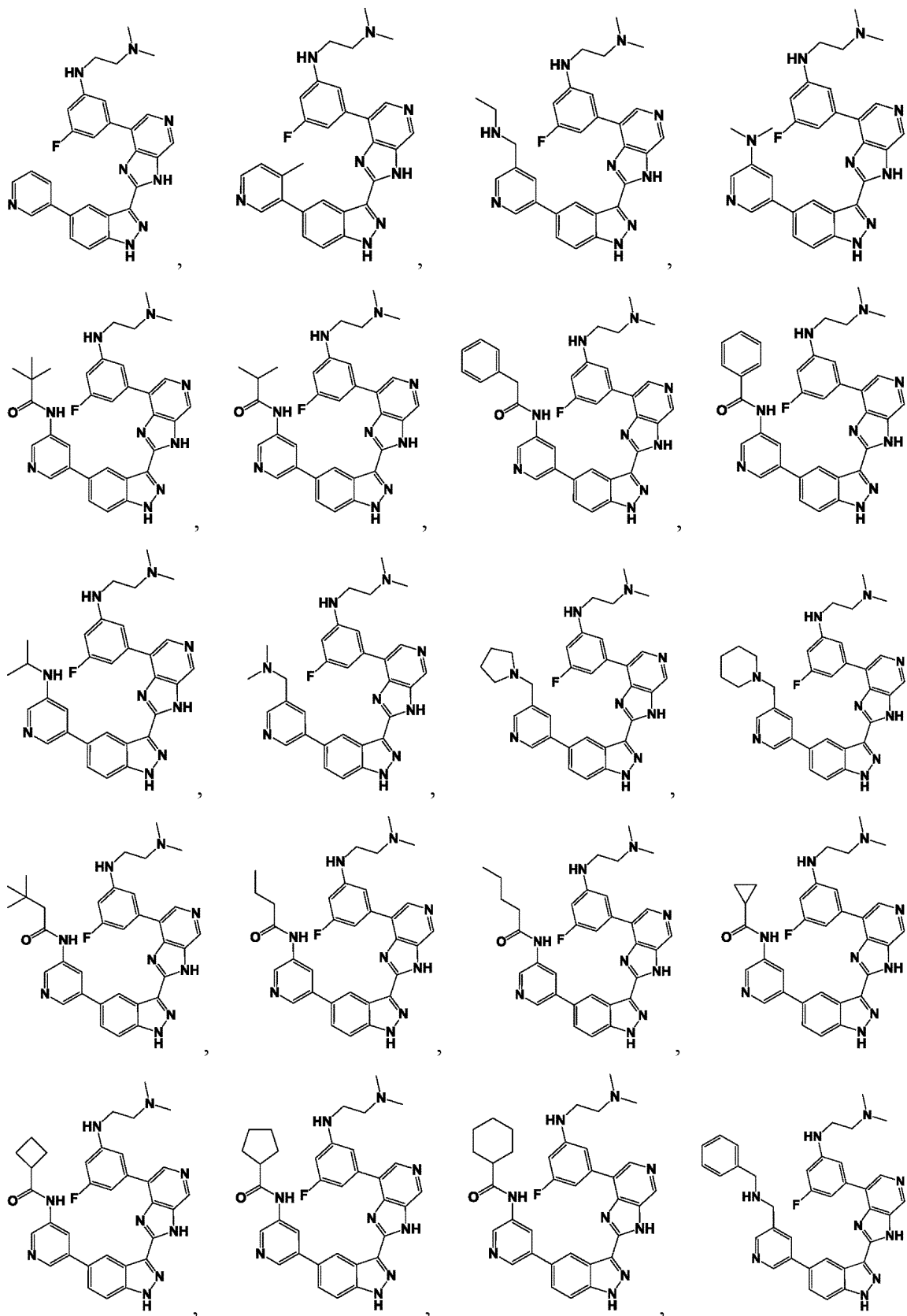


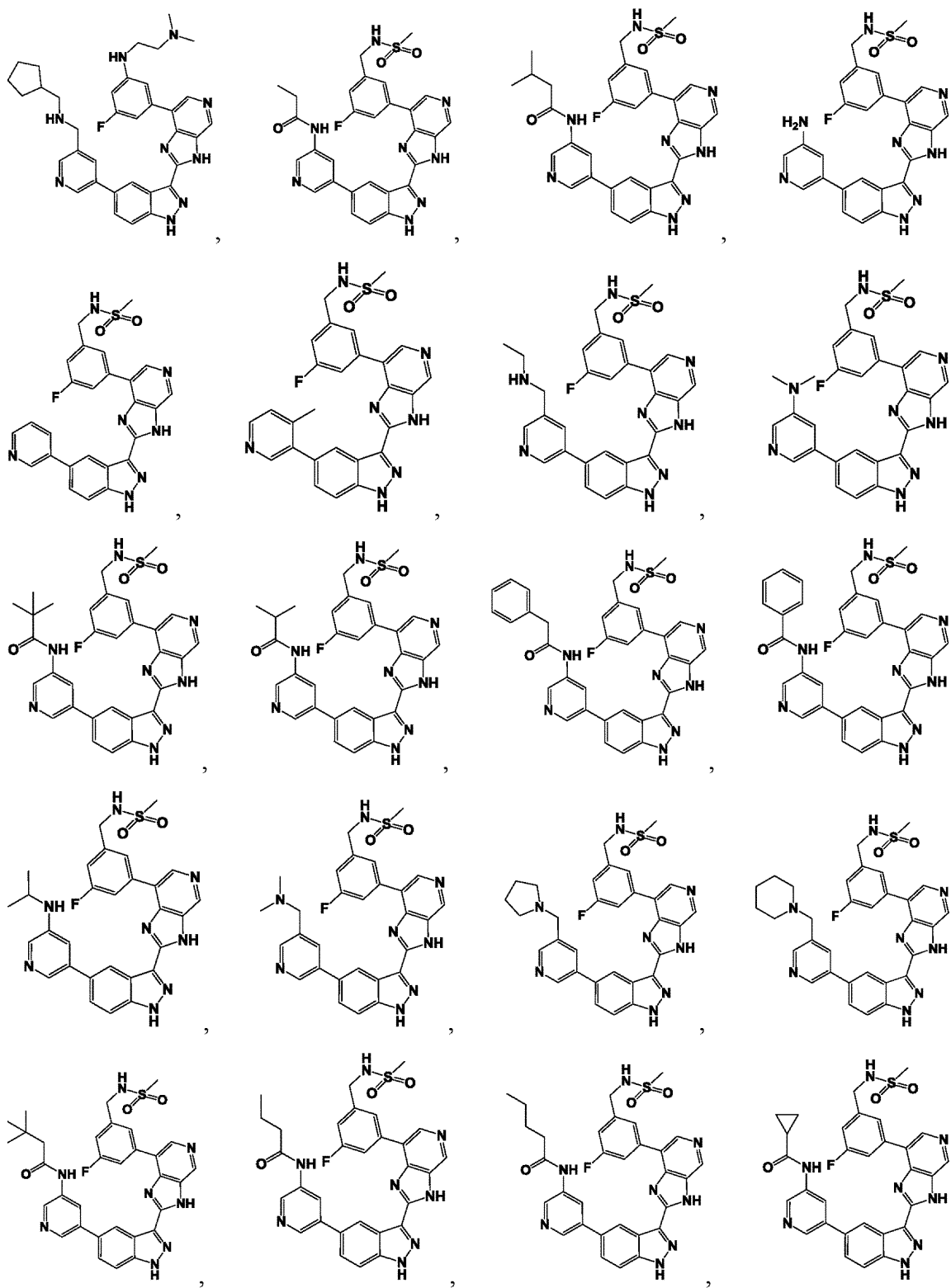


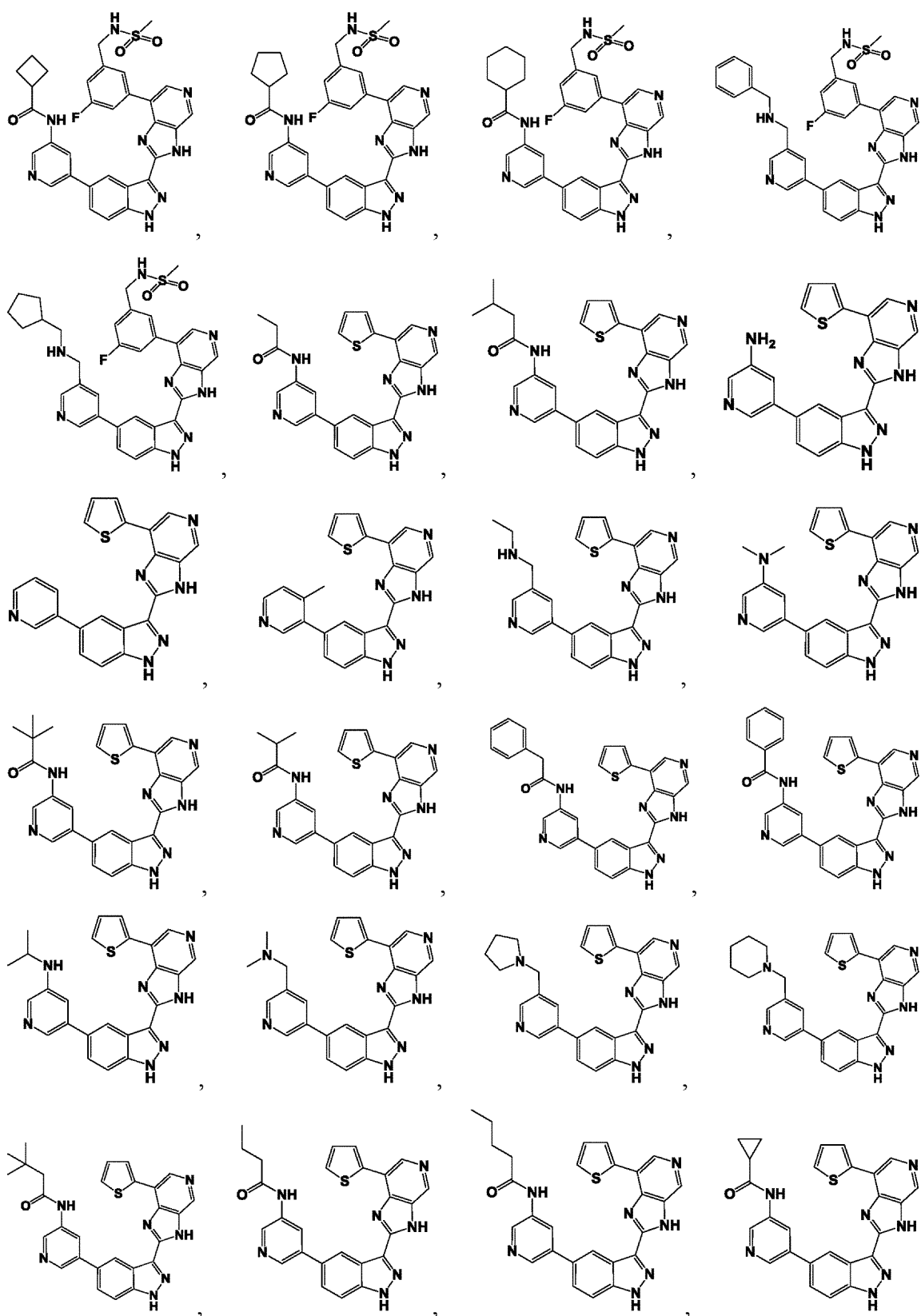


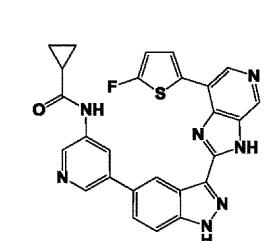
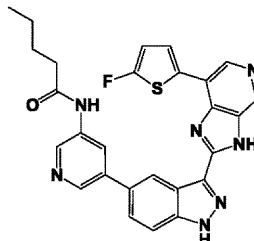
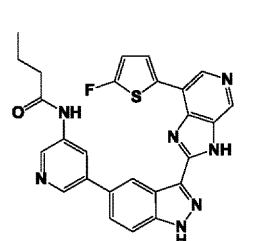
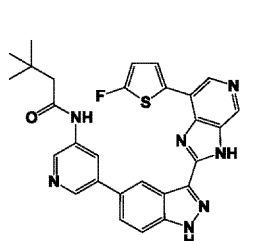
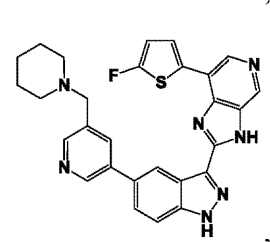
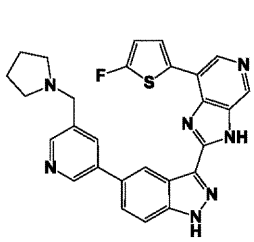
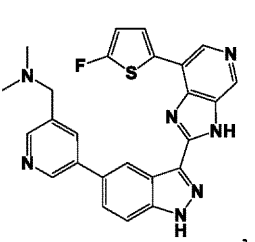
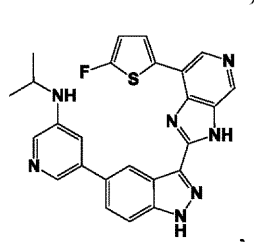
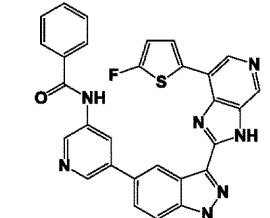
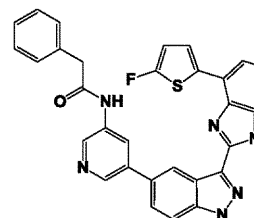
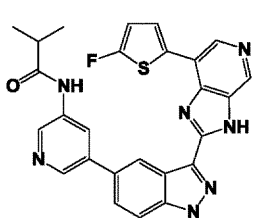
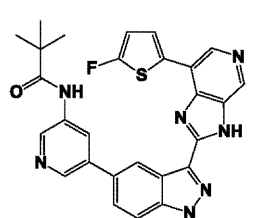
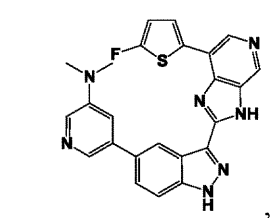
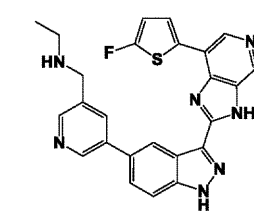
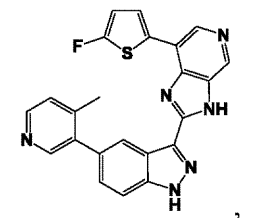
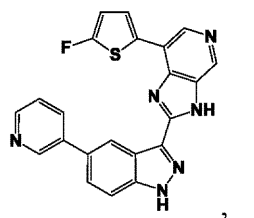
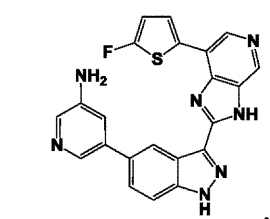
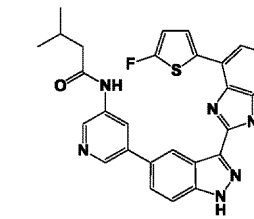
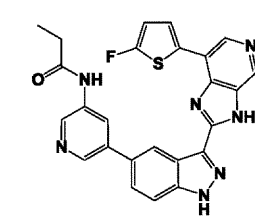
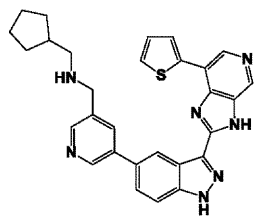
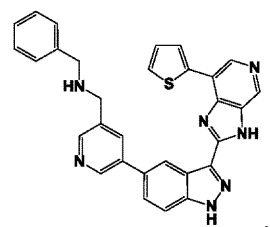
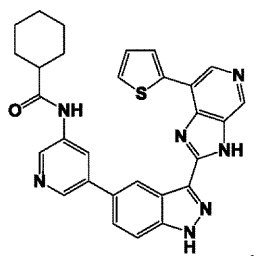
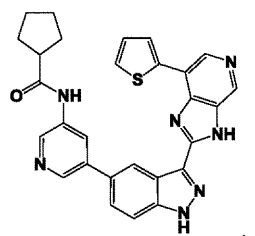
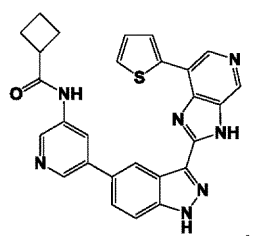


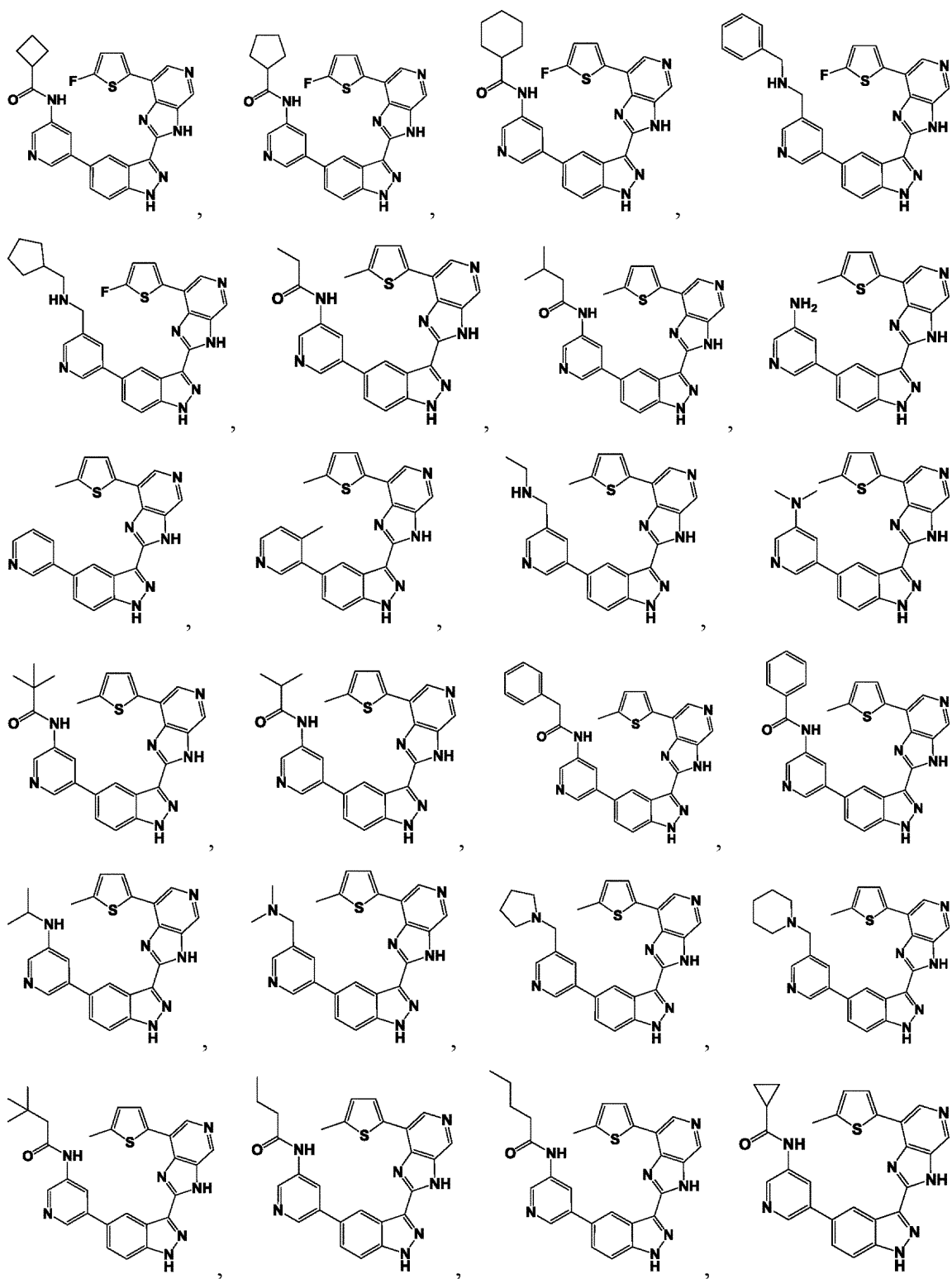


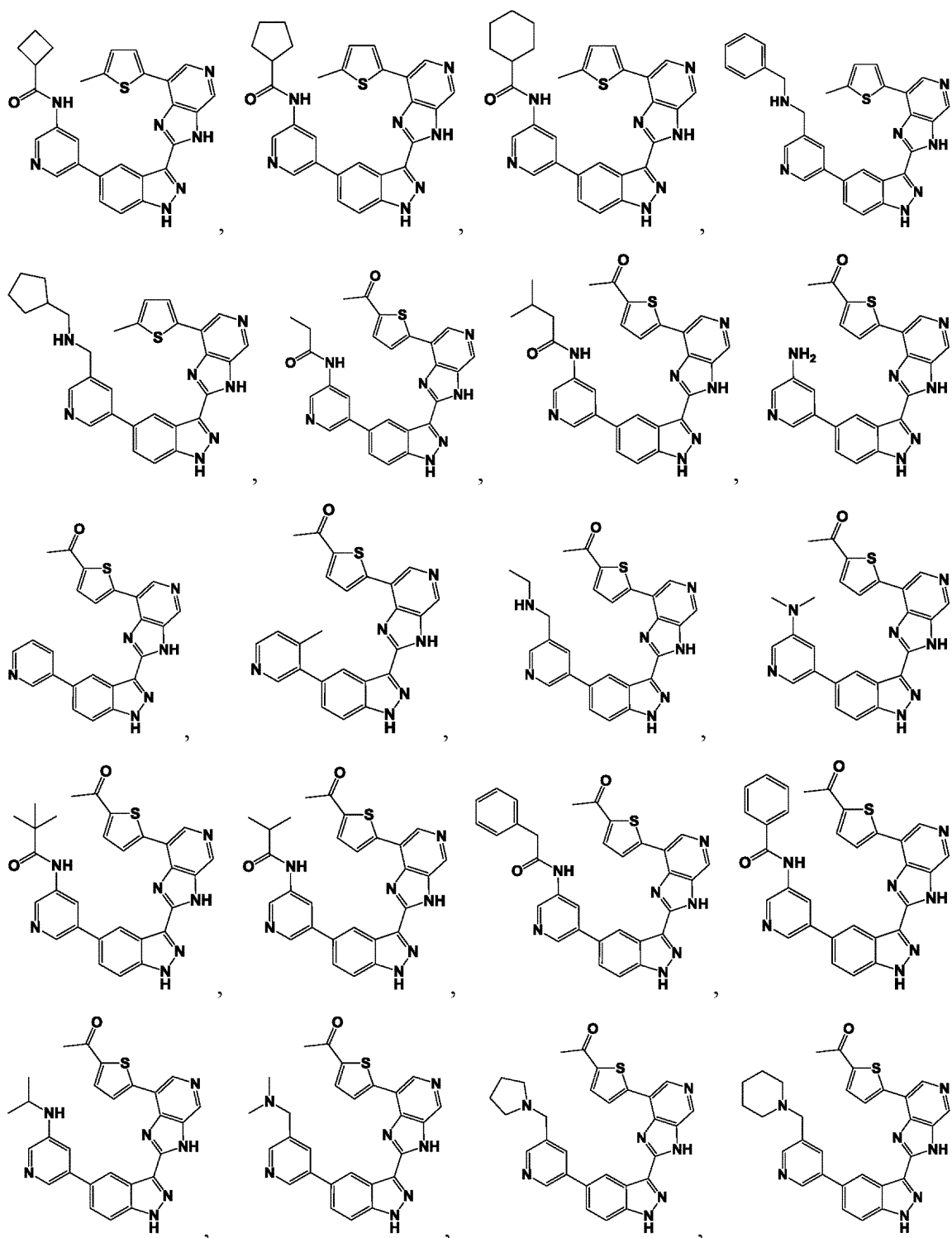


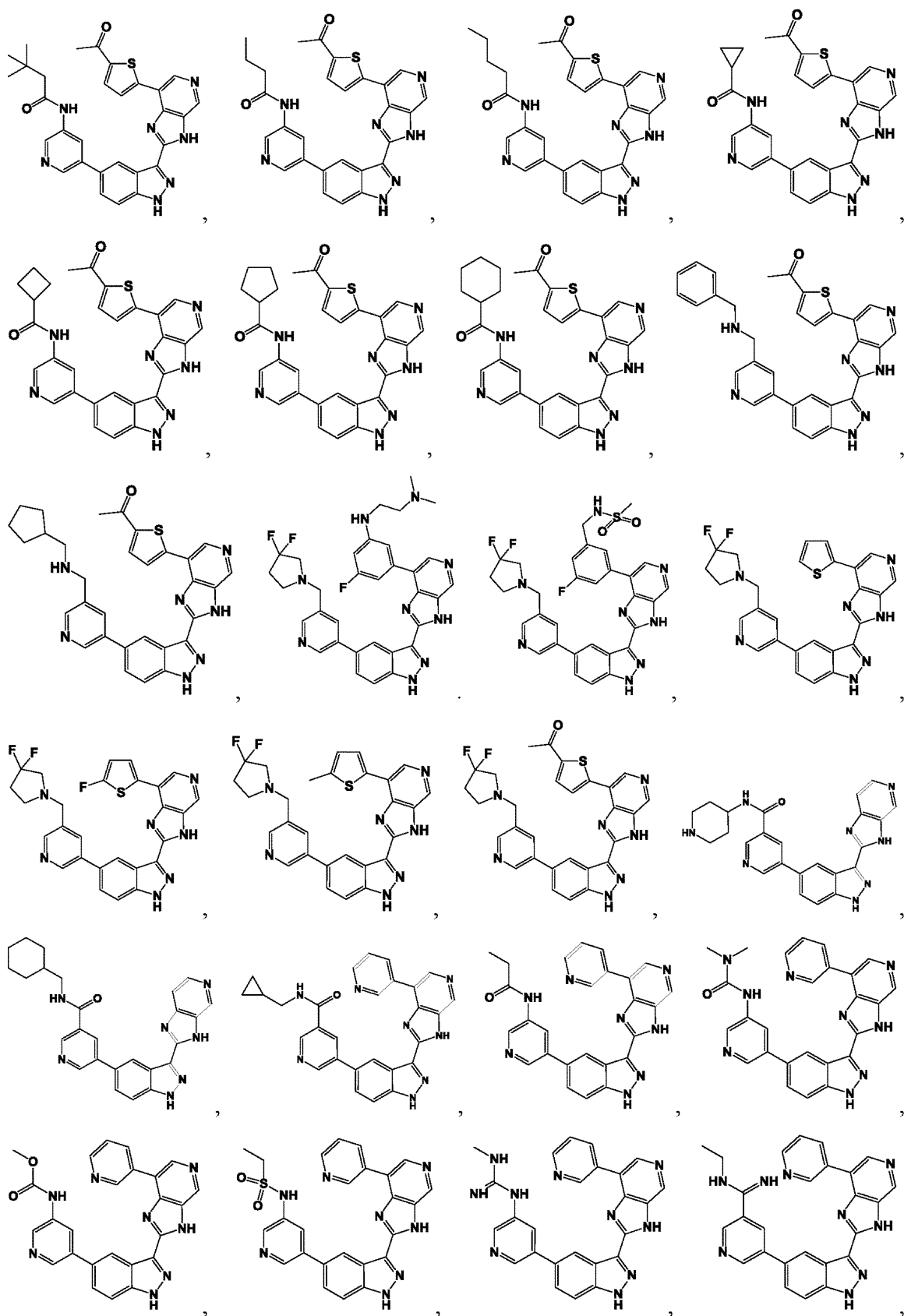






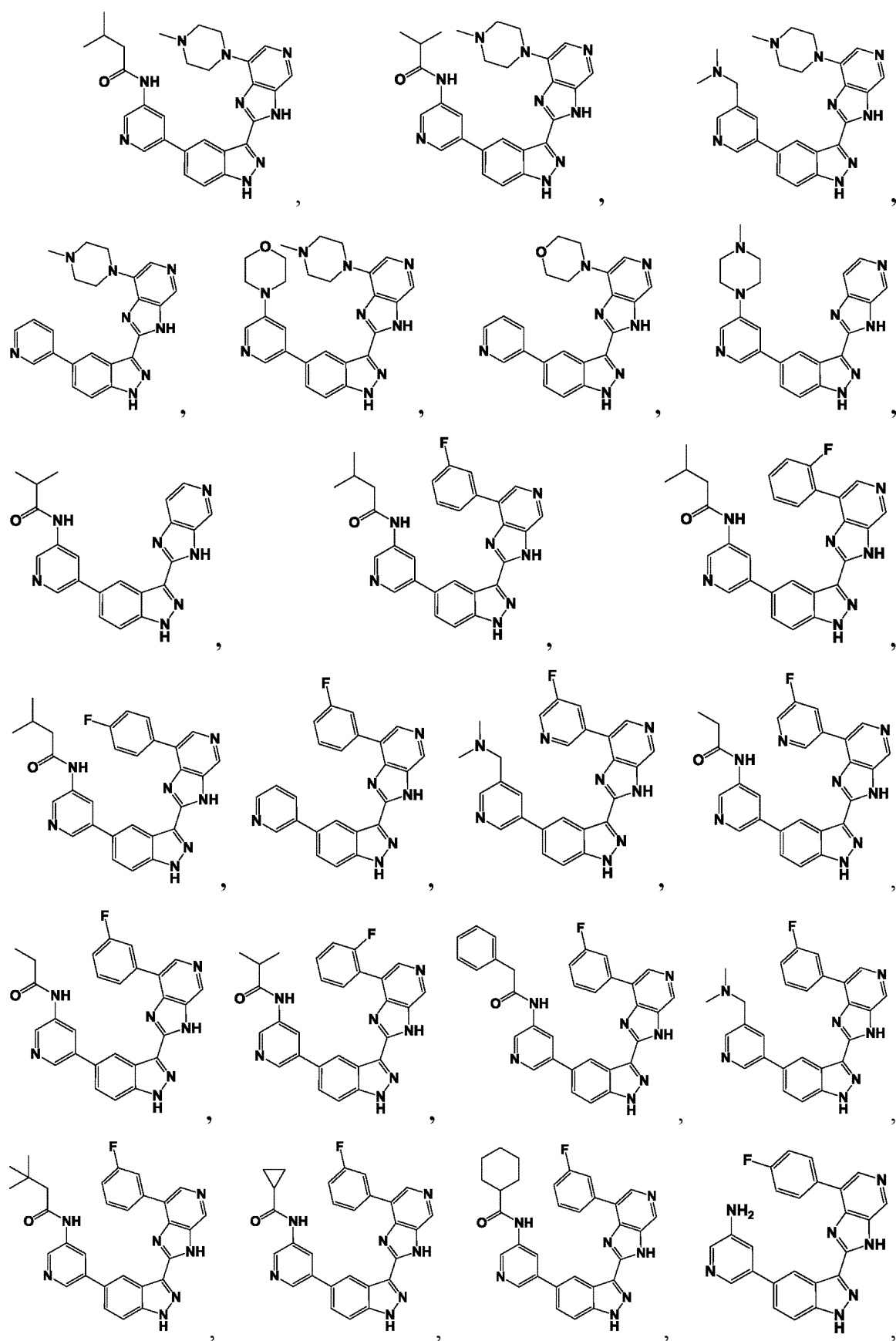


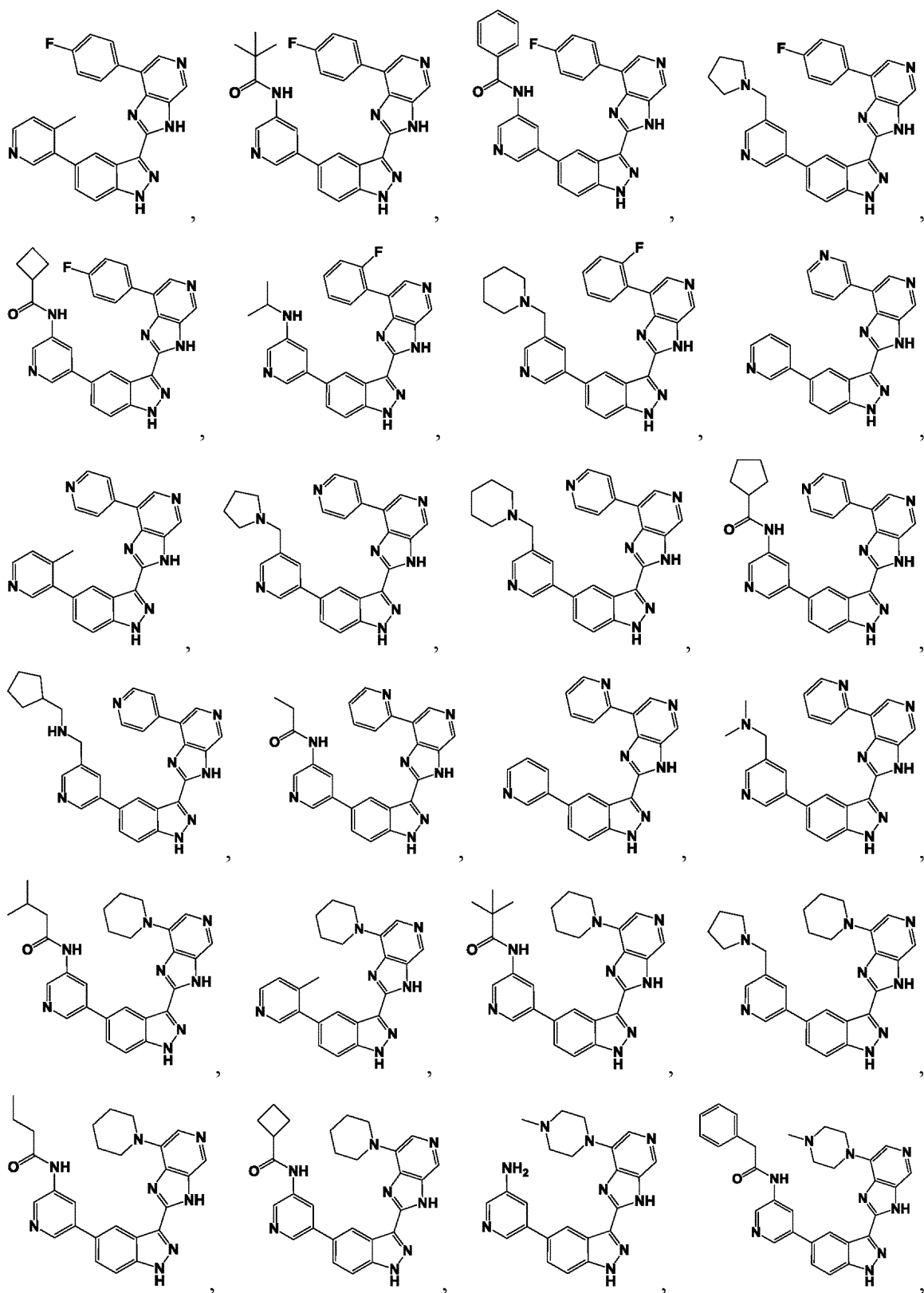


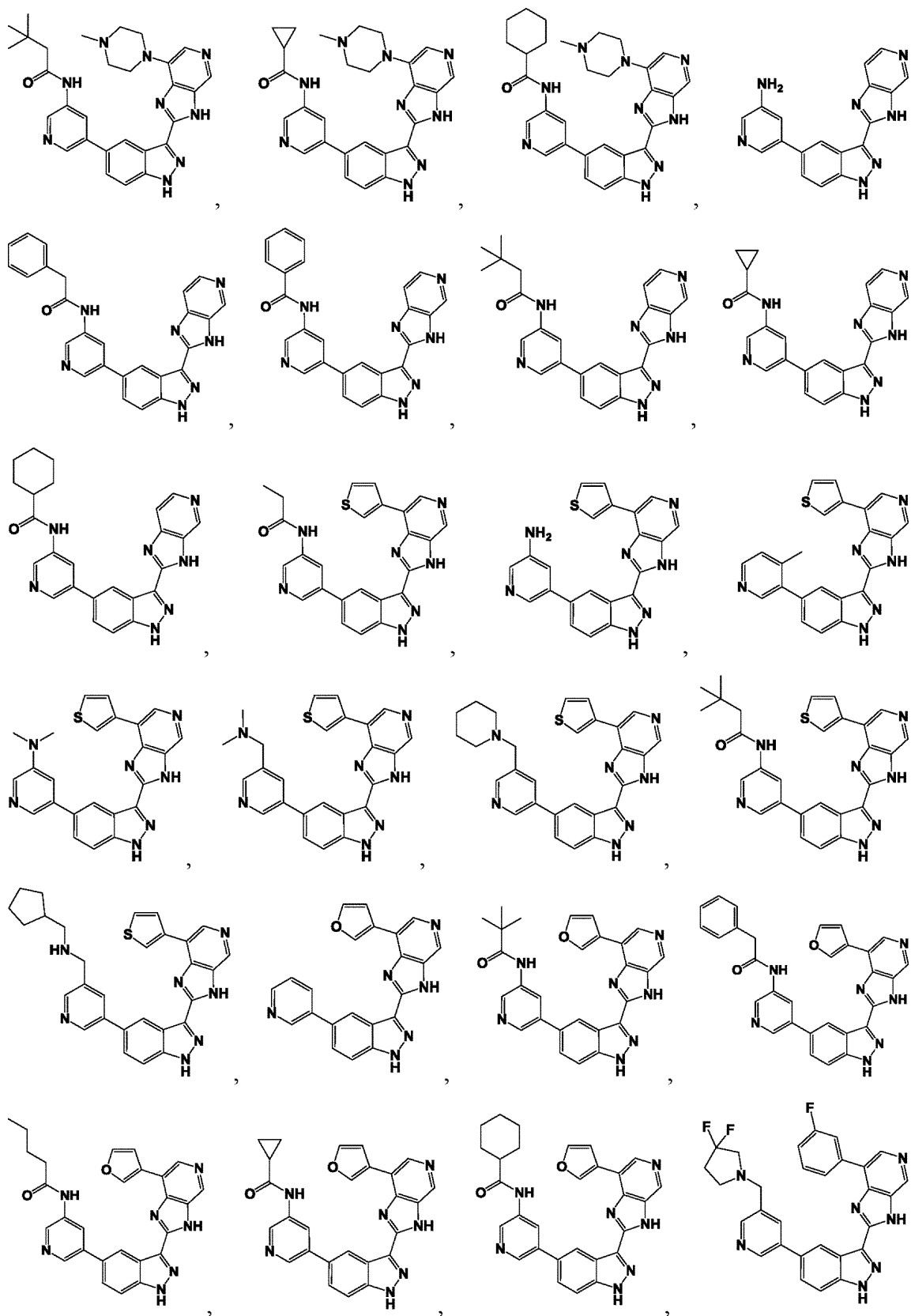


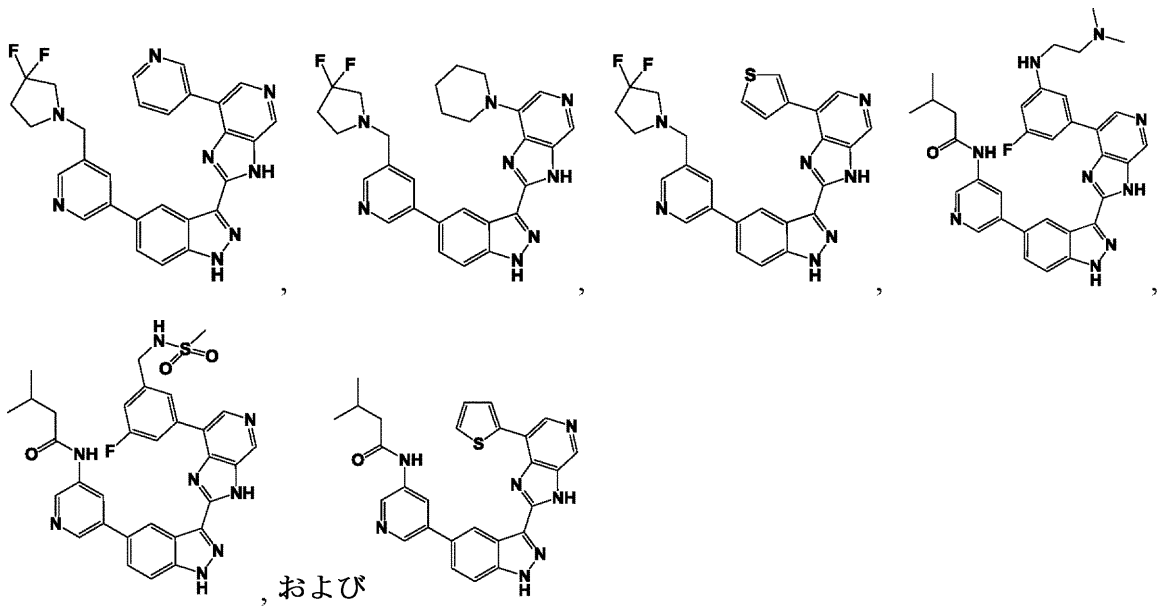


式(1)の化合物が、以下またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択される構造を有する、請求項1記載の薬学的組成物：





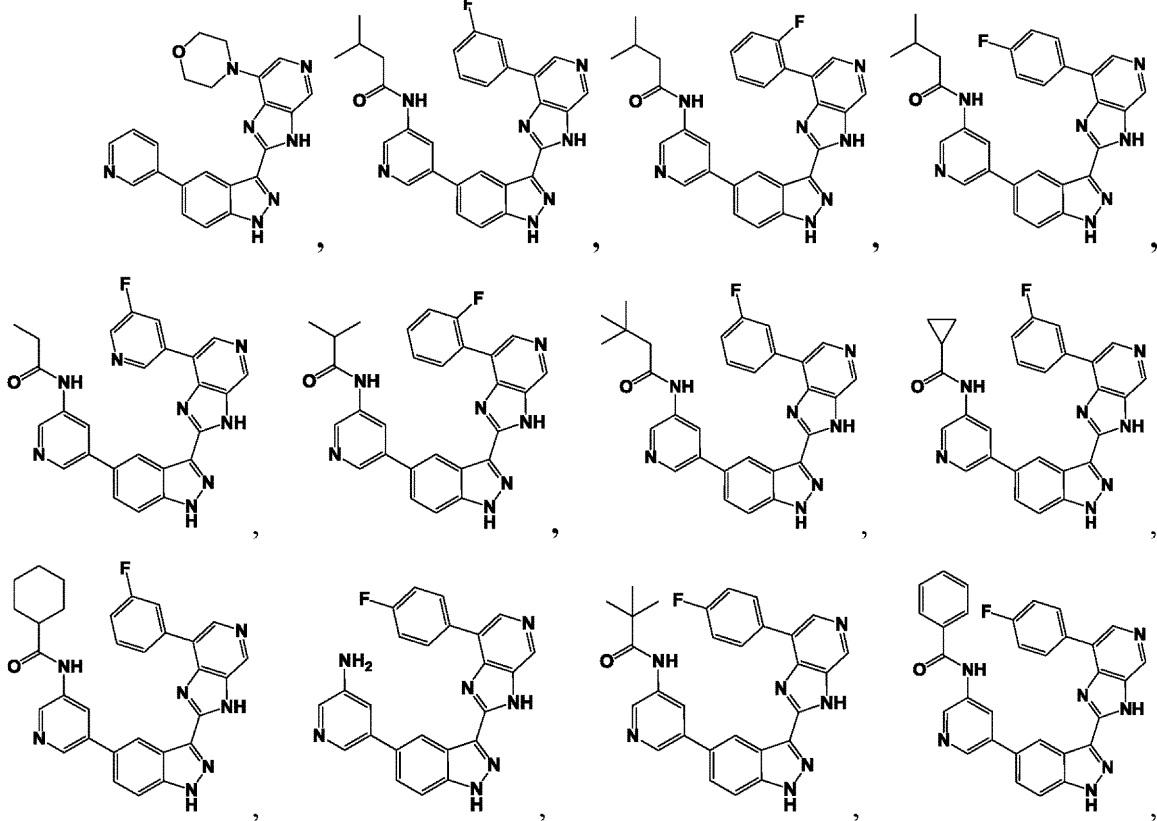




。

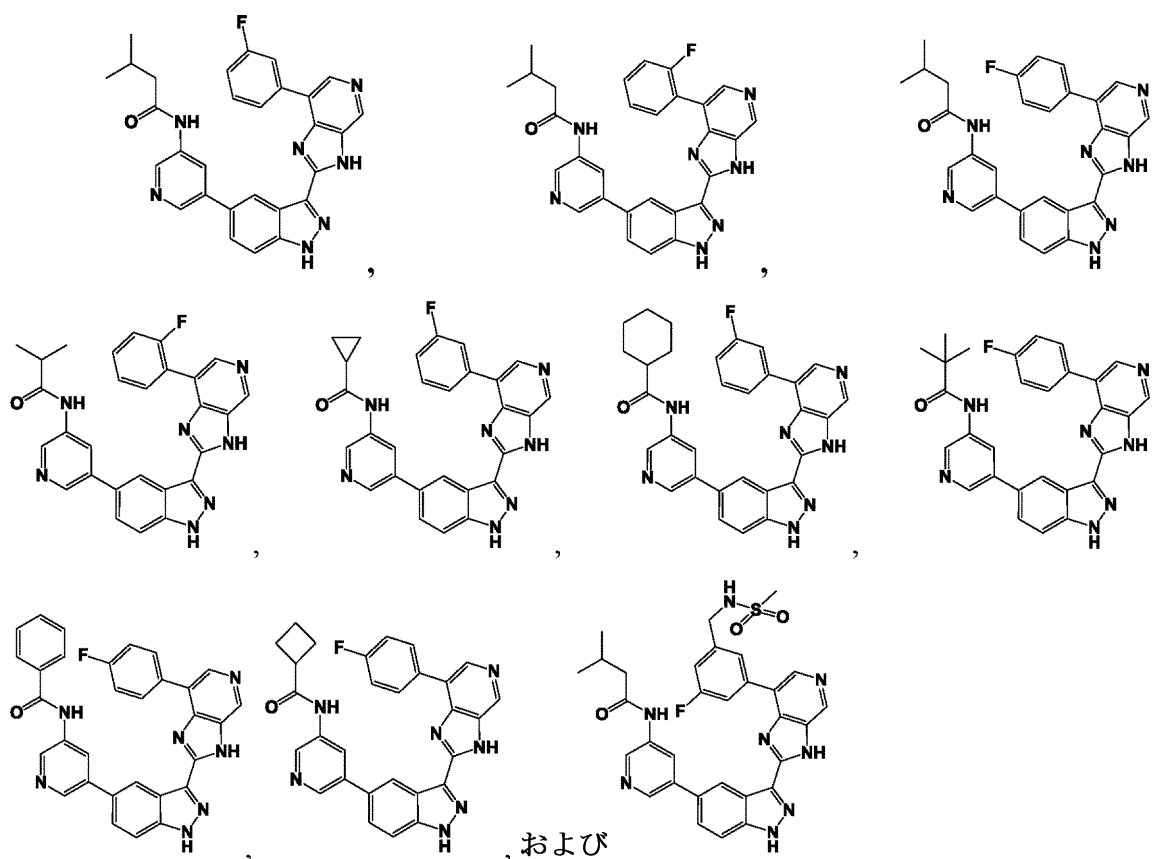
【請求項 28】

式(1)の化合物が、以下またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択される構造を有する、請求項1記載の薬学的組成物：



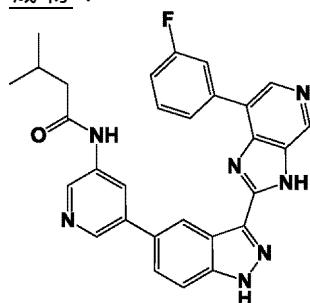


式(1)の化合物が、以下またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択される構造を有する、請求項1記載の薬学的組成物：



【請求項 30】

式(1)の化合物が以下またはその薬学的に許容される塩である、請求項1記載の薬学的組成物：



【請求項 31】

式(1)の化合物が多形である、請求項30記載の薬学的組成物。

【請求項 32】

多形が形態1である、または1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水合物である、請求項31記載の薬学的組成物。

【請求項 33】

炎症を伴う疾患または障害がアカラシア、尋常性ざ瘡、ツタウルシ、花粉、虫刺され、および特定の食物などの環境刺激に対するアレルギーおよびアレルギー応答、アルツハイマー病、アミロイドーシス、アングナ、(狭心症)、強直性脊椎炎、虫垂炎、喘息、アテローム動脈硬化性心血管疾患(アテローム性動脈硬化症、ASVD)、自己免疫疾患、自己炎症性疾患、徐脈(徐脈性不整脈)、がん関連炎症、心肥大(心臓肥大)、セリアック病、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性前立腺炎、肝硬変、大腸炎、皮膚炎(接触皮膚炎およびアトピー性皮膚炎を含む)、憩室炎、内皮細胞機能障害、エンドトキシンショック(敗血症性ショック)、線維症、糸球体腎炎、溶血性尿毒症、肝炎、HIVおよびAIDS、化膿性汗腺炎、過敏症、高血圧、炎症性腸疾患、間質性膀胱炎、内膜過形成、虚血、白血球欠損症

(チェディアック・東症候群、ならびに結核、ハンセン病、サルコイドーシス、および珪肺症などの慢性肉芽腫症を含むがそれに限定されない)、局所炎症性疾患、肺炎症、ループス、片頭痛、ミオパチー、腎炎、腫瘍疾患(乳がんおよび前立腺がんなどであるがそれに限定されない上皮由来がんを非限定的に含む)、眼窩炎症性疾患、疼痛、膵炎、骨盤内炎症性疾患、多発性筋炎、感染後炎症、プリンツメタル狭心症(異型狭心症)、乾癬、肺高血圧症、レイノー病/レイノー現象、ライター症候群、腎不全、再灌流傷害、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、平滑筋細胞腫瘍および転移(平滑筋腫を含む)、平滑筋攣縮、狭窄、脳卒中、血栓性疾患、妊娠中毒症、移植拒絶反応、潰瘍、血管炎、ならびに脈管障害からなる群より選択される、請求項1~32のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項34】

炎症を伴う疾患または障害がツタウルシ皮膚炎(poison ivy)、アルツハイマー病、強直性脊椎炎、自己免疫疾患、自己炎症性疾患、がん関連炎症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、大腸炎、皮膚炎(接触皮膚炎およびアトピー性皮膚炎を含む)、糖尿病、憩室炎、エンドトキシンショック(敗血症性ショック)、線維症、化膿性汗腺炎、炎症性腸疾患、クローン病、内膜過形成、局所炎症性疾患、ループス、モルフェア、眼窩炎症性疾患、特発性眼窩炎症性疾患、骨盤内炎症性疾患、乾癬、レイノー病/レイノー現象、関節リウマチ、変形性関節症、強皮症、シェーグレン症候群、腱障害、移植拒絶反応、潰瘍、血管炎、ならびに脈管障害からなる群より選択される、請求項1~33のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項35】

式(I)の化合物の投与が、対象において炎症に関連するバイオマーカーの量の減少を生じさせる、請求項1~34のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項36】

バイオマーカーが炎症性サイトカインである、請求項35記載の薬学的組成物。

【請求項37】

炎症性サイトカインがIL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12/IL23p40、IL-13、IL-15、IL-16、IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-23、TNF α 、TNF β 、IFN- γ 、CXCL1、CD38、CD40、CD69、IgG、IP-10、L-17A、MCP-1、PGE2、sIL-2、およびsIL-6からなる群より選択される、請求項36記載の薬学的組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

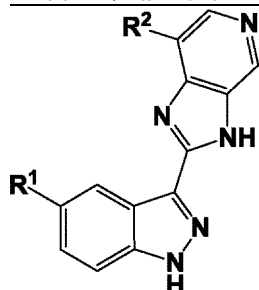
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

[本発明1001]

その必要がある対象に式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する段階を含む、該対象において炎症を伴う疾患または障害を処置する方法:



I

式中、

R¹は-ヘテロアリールR³R⁴であり;

R²はH、-ヘテロアリールR⁵、-ヘテロシクリルR⁶、および-アリールR⁷からなる群より選択

され;

R^3 はH、-ヘテロシクリル R^8 、-NHC(=O) R^9 、-NHSO₂ R^{10} 、-NR¹¹ R^{12} 、および-(C₁~₆アルキル)NR¹¹ R^{12} からなる群より選択されるが;

但し、 R^2 および R^3 の両方が水素であることはなく;

R^4 は、H、C₁~₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~3個の置換基であり;

各 R^5 は独立して、H、C₁~₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、-C(=O) R^{11} 、アミノ、および-(C₁~₆アルキル)NR¹¹ R^{12} からなる群よりそれぞれ選択される1~4個の置換基であり;

各 R^6 は独立して、H、C₁~₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基であり;

各 R^7 は独立して、H、C₁~₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、アミノ、-(C₁~₆アルキル)NHSO₂ R^{11} 、-NR¹²(C₁~₆アルキル)NR¹¹ R^{12} 、および-(C₁~₆アルキル)NR¹¹ R^{12} からなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基であり;

R^8 は、H、C₁~₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基であり;

R^9 はC₁~₉アルキル、-ヘテロアリール R^5 、-ヘテロシクリル R^6 、-アリール R^7 、および-CH₂カルボシクリルからなる群より選択され;

R^{10} はC₁~₉アルキル、-ヘテロアリール R^5 、-ヘテロシクリル R^6 、-アリール R^7 、および-カルボシクリル R^{14} からなる群より選択され;

各 R^{11} は独立してC₁~₆アルキルより選択され;

各 R^{12} は独立してHおよびC₁~₆アルキルからなる群より選択され;

各 R^{11} および R^{12} は任意で連結されて5員または6員ヘテロシクリル環を形成し;

各 R^{13} は独立してHおよびC₁~₆アルキルからなる群より選択され;

R^{14} は、H、C₁~₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基である。

[本発明1002]

R^1 がピリジン R^3R^4 である、本発明1001の方法。

[本発明1003]

R^1 がピリジン-3-イル R^3R^4 である、本発明1002の方法。

[本発明1004]

R^3 が-(C₁~₆アルキル)NR¹¹ R^{12} である、本発明1003の方法。

[本発明1005]

R^3 が-(C₁~₂アルキル)NR¹¹ R^{12} であり、 R^{11} が-(C₁~₂アルキル)であり、 R^{12} が-(C₁~₂アルキル)であり、 R^4 がHである、本発明1004の方法。

[本発明1006]

R^{11} および R^{12} が任意で連結されて5員または6員ヘテロシクリル環を形成し、 R^4 がHである、本発明1004の方法。

[本発明1007]

5員または6員ヘテロシクリル環が1~2個のフッ素で置換されている、本発明1006の方法。

[本発明1008]

R^3 が-NHC(=O) R^9 である、本発明1003の方法。

[本発明1009]

R^4 がHであり、 R^9 が-(C₂~₅アルキル)、フェニル、-カルボシクリル、および-CH₂カルボシクリルからなる群より選択される、本発明1008の方法。

[本発明1010]

R^9 が-(C₂~₅アルキル)である、本発明1009の方法。

[本発明1011]

R^3 が-NHSO₂ R^{10} である、本発明1003の方法。

[本発明1012]

R^4 がHであり、 R^{10} が $-(C_1 \sim 4$ アルキル)およびフェニルからなる群より選択される、本発明1011の方法。

[本発明1013]

R^3 が-ヘテロシクリル R^8 である、本発明1003の方法。

[本発明1014]

R^4 がHであり、ヘテロシクリルがモルホリン、ピペラジン、およびピペリジンからなる群より選択される、本発明1013の方法。

[本発明1015]

R^3 がHであり、 R^4 がアミノである、本発明1003の方法。

[本発明1016]

R^2 が-ヘテロアリール R^5 である、本発明1003～1015のいずれかの方法。

[本発明1017]

R^2 が-ピリジン-3-イル R^5 である、本発明1003～1015のいずれかの方法。

[本発明1018]

R^2 が-ピリジン-3-イル R^5 であり、 R^5 が1～2個のフッ素原子である、本発明1003～1015のいずれかの方法。

[本発明1019]

R^2 がチオフエン R^5 である、本発明1003～1015のいずれかの方法。

[本発明1020]

R^2 が-ヘテロシクリル R^6 である、本発明1003～1015のいずれかの方法。

[本発明1021]

R^2 が-ヘテロシクリル R^6 であり、 R^6 がH、F、および $-(C_1 \sim 4$ アルキル)からなる群より選択され、ヘテロシクリルがモルホリン、ピペラジン、およびピペリジンからなる群より選択される、本発明1003～1015のいずれかの方法。

[本発明1022]

R^2 が-アリール R^7 である、本発明1003～1015のいずれかの方法。

[本発明1023]

R^2 が-フェニル R^7 であり、 R^7 が1～2個のハロゲン化物である、本発明1022の方法。

[本発明1024]

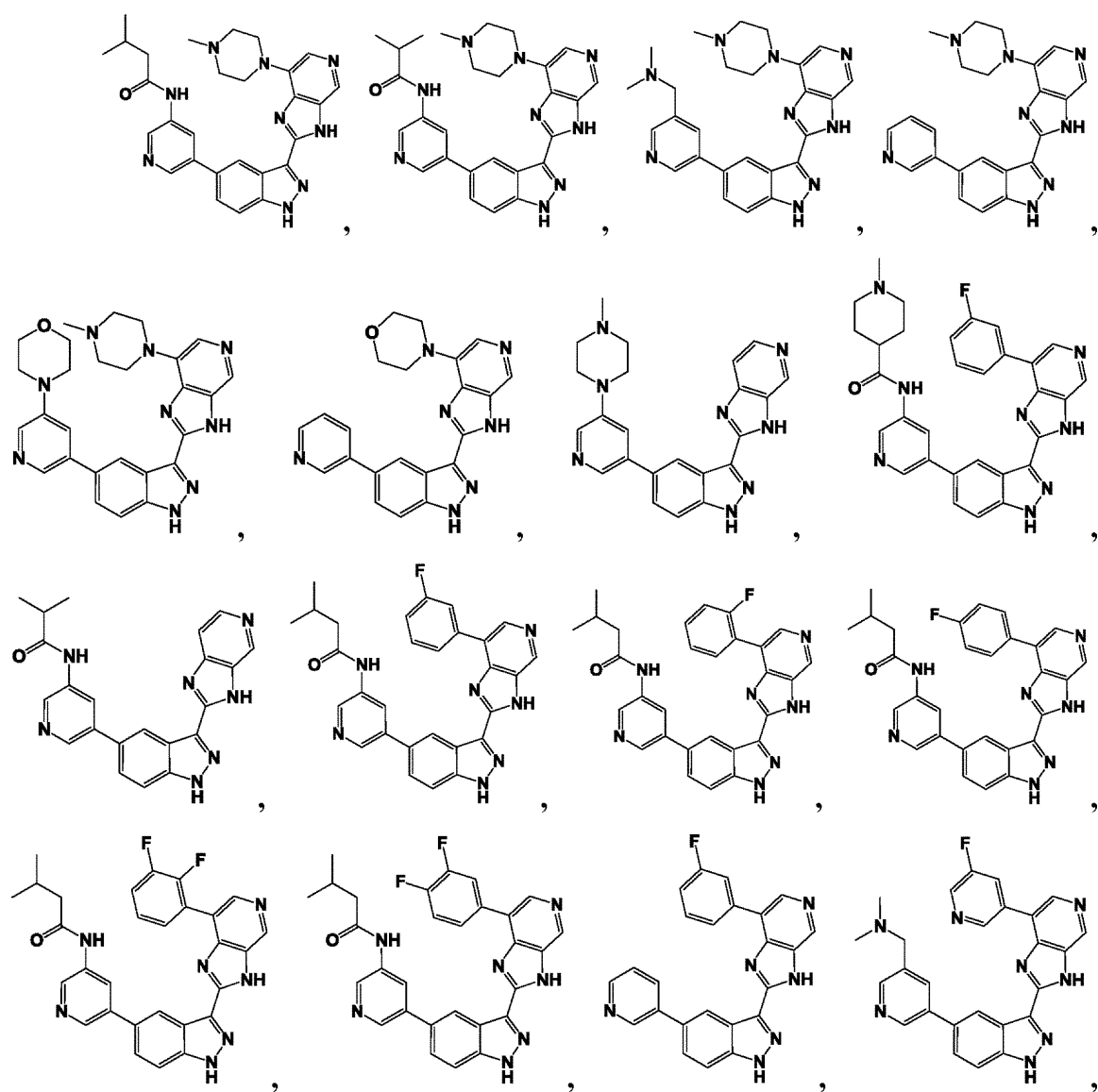
R^7 がフルオロである、本発明1023の方法。

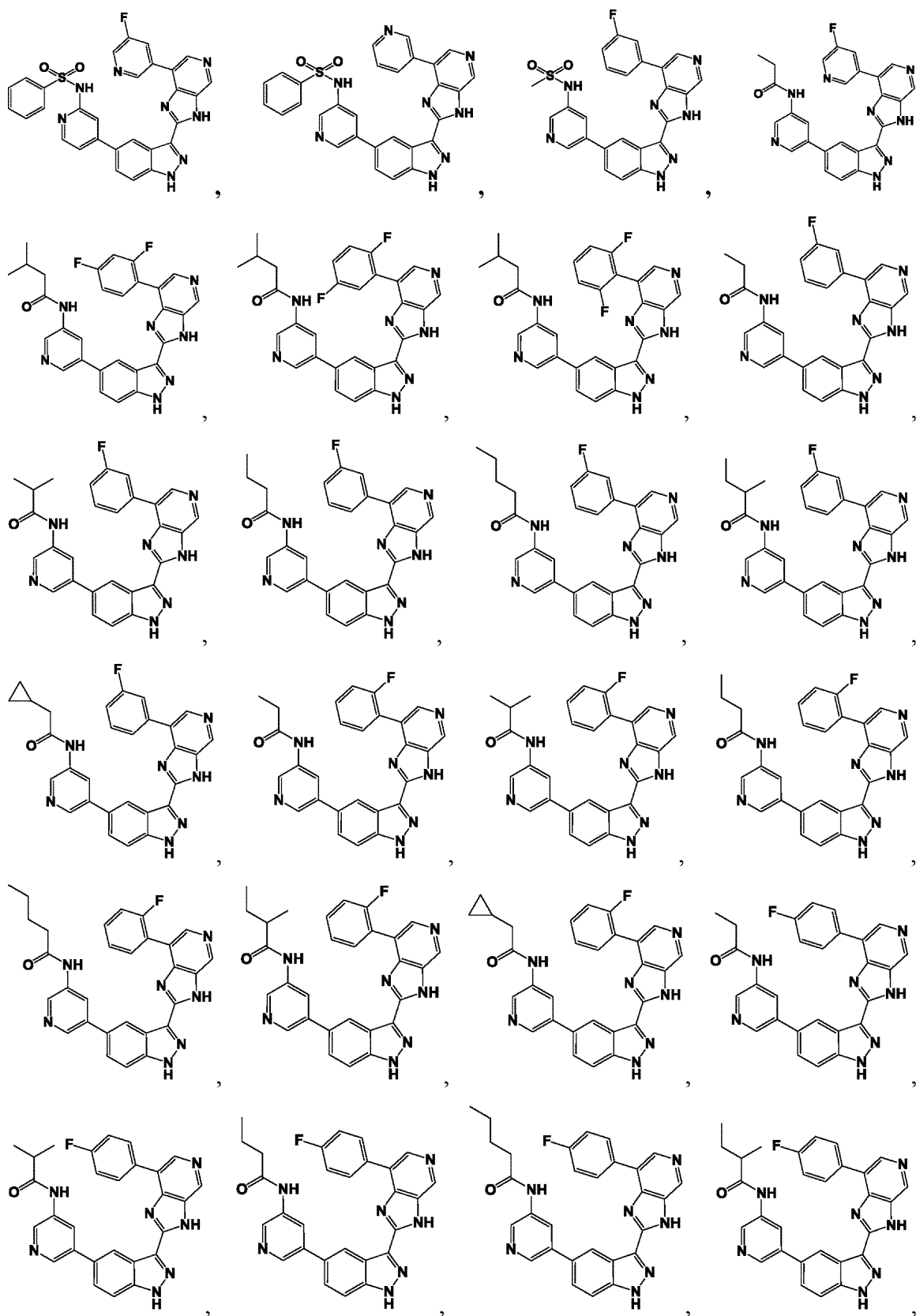
[本発明1025]

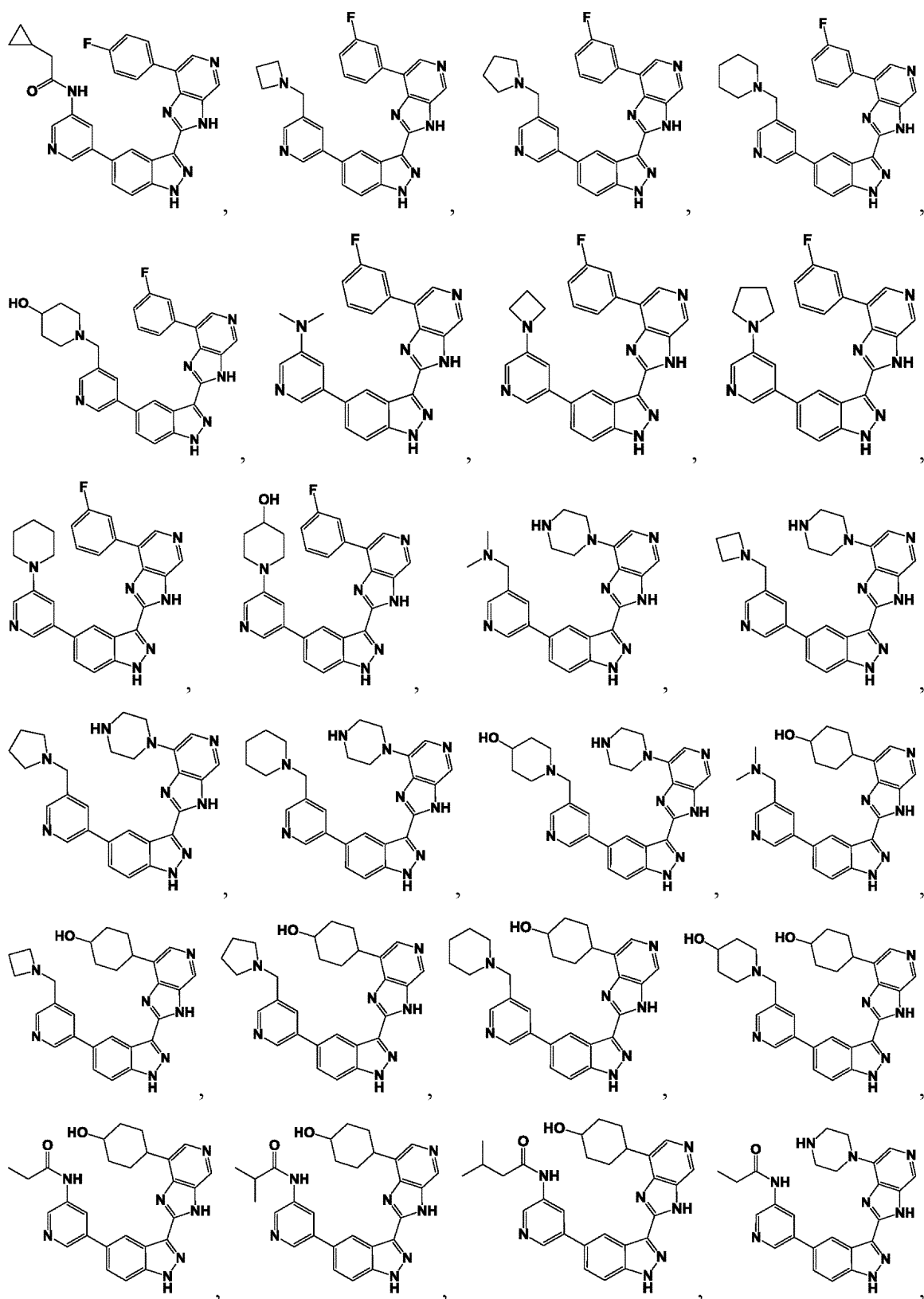
R^2 が-フェニル R^7 であり、 R^7 が1個のフッ素原子と $-NR^{12}(C_1 \sim 6$ アルキル) $NR^{11}R^{12}$ または $-(C_1 \sim 6$ アルキル) $NHSO_2R^{11}$ とからなる2個の置換基である、本発明1022の方法。

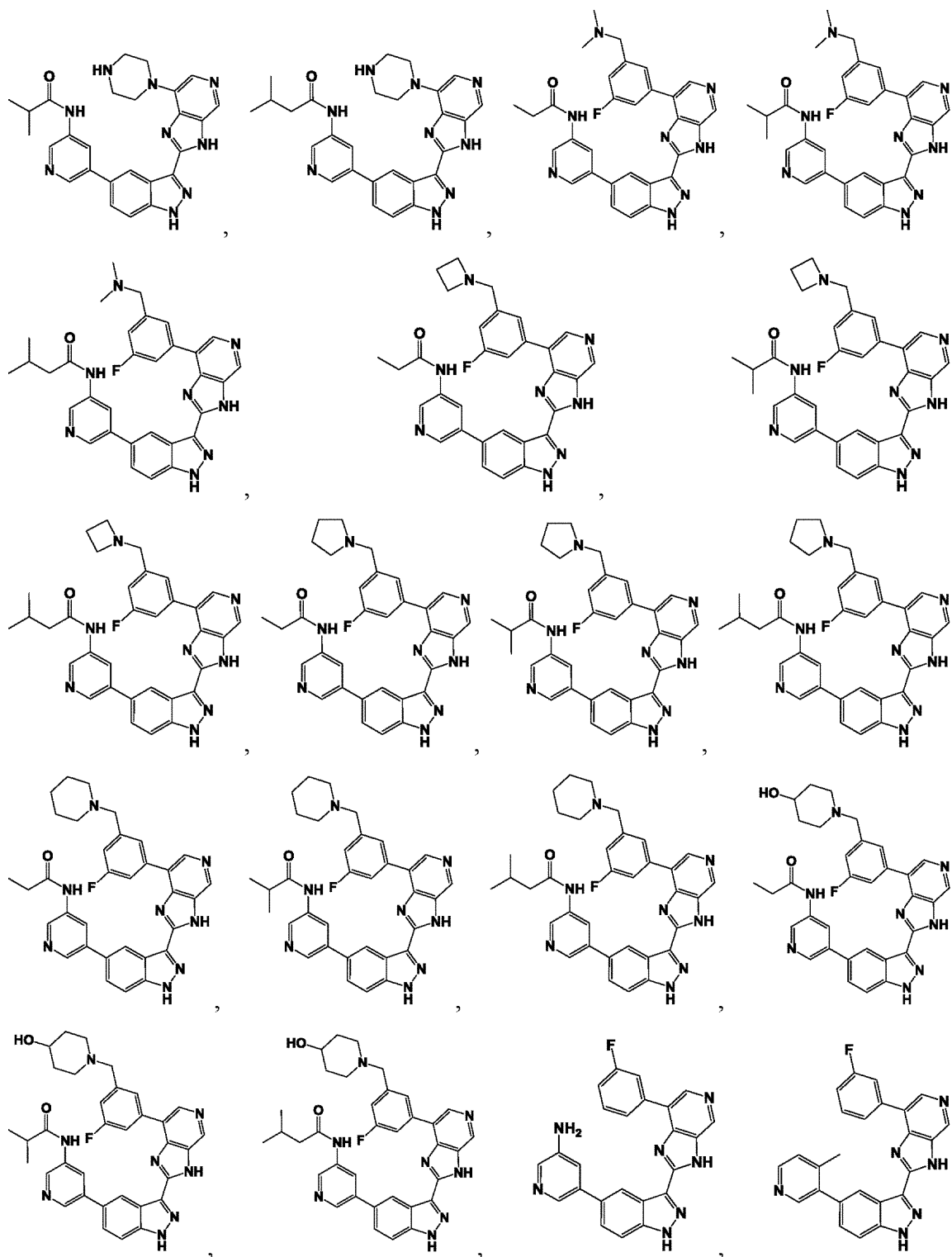
[本発明1026]

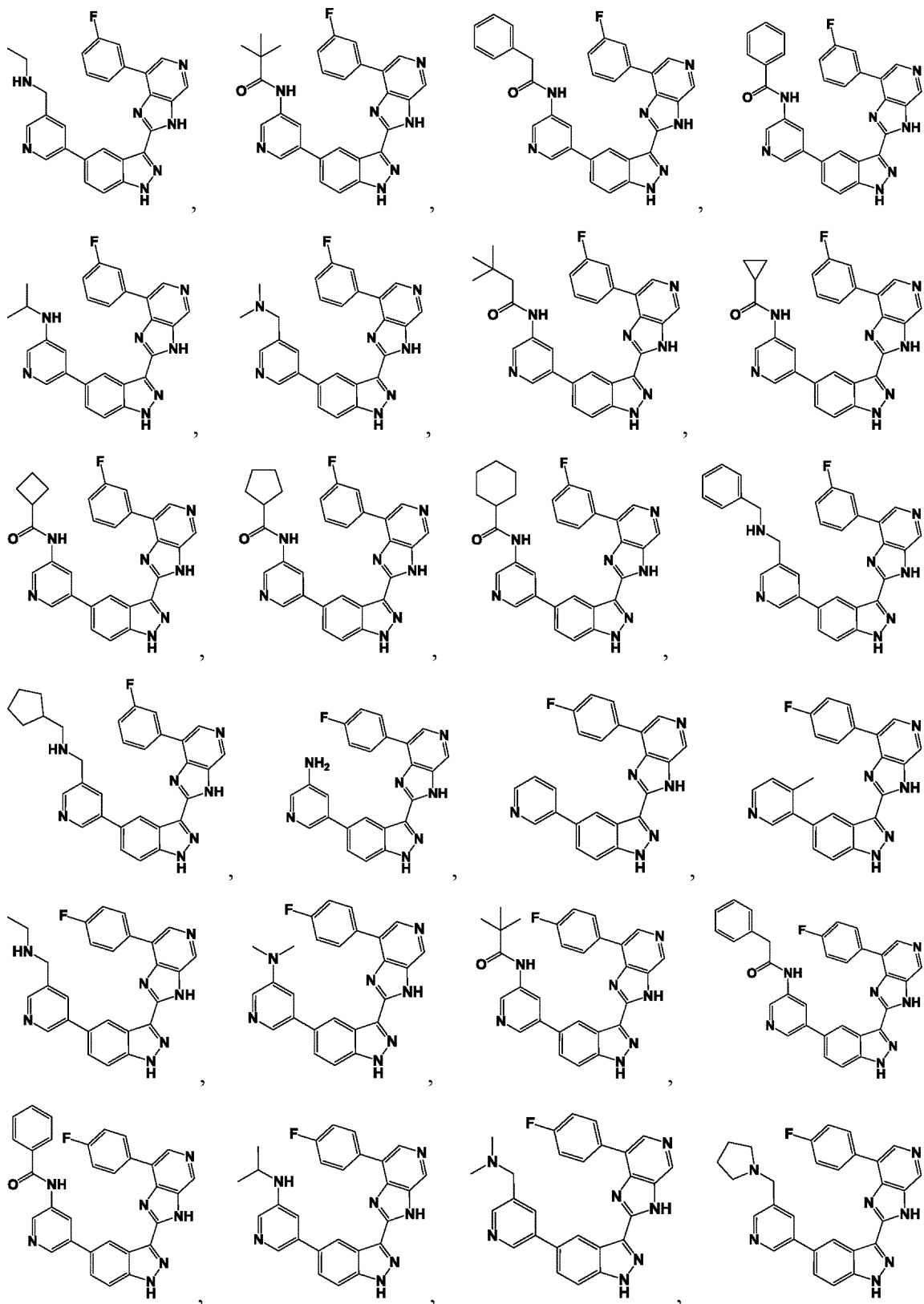
式(I)の化合物が以下またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、本発明1001の方法：

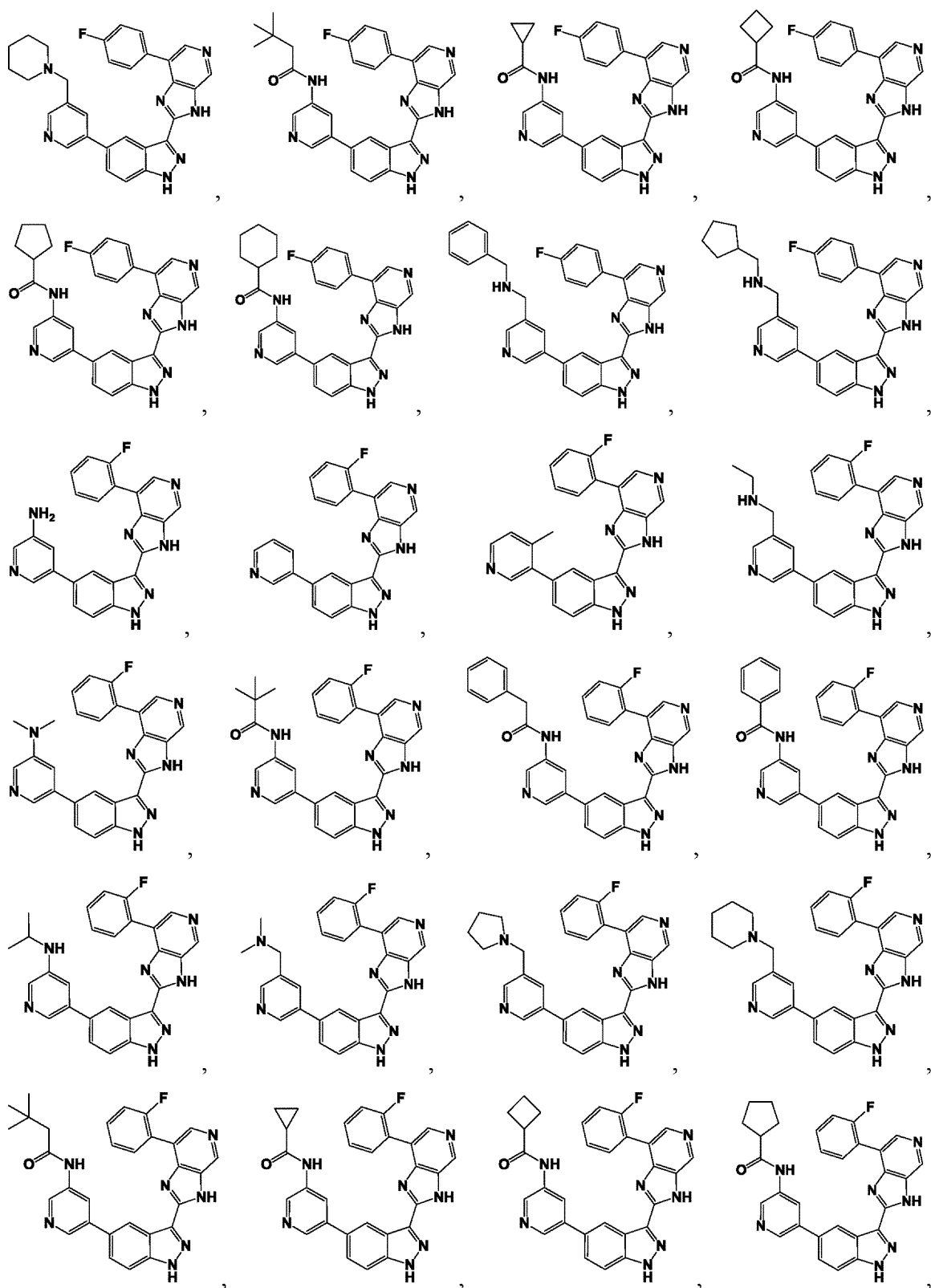


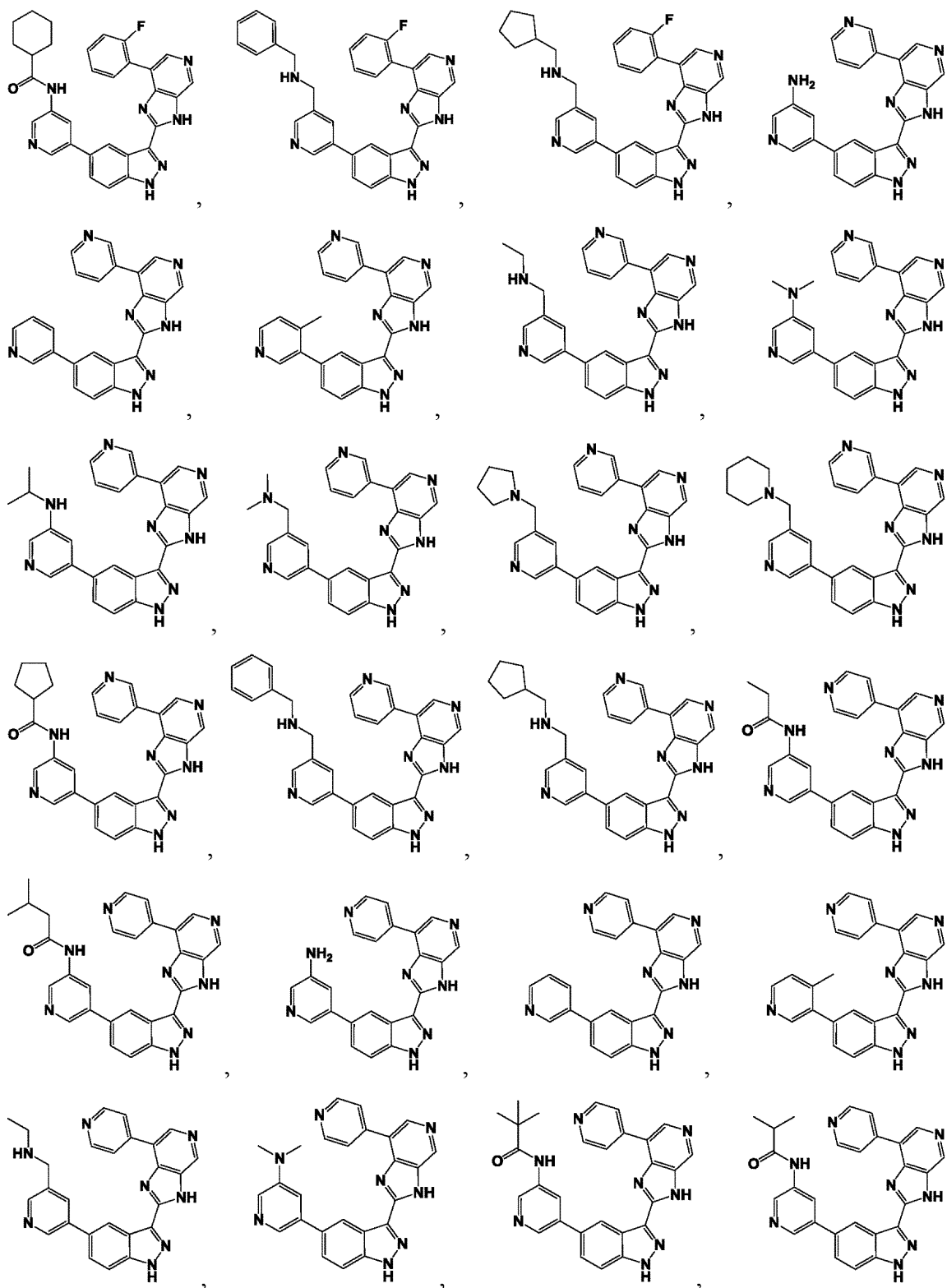


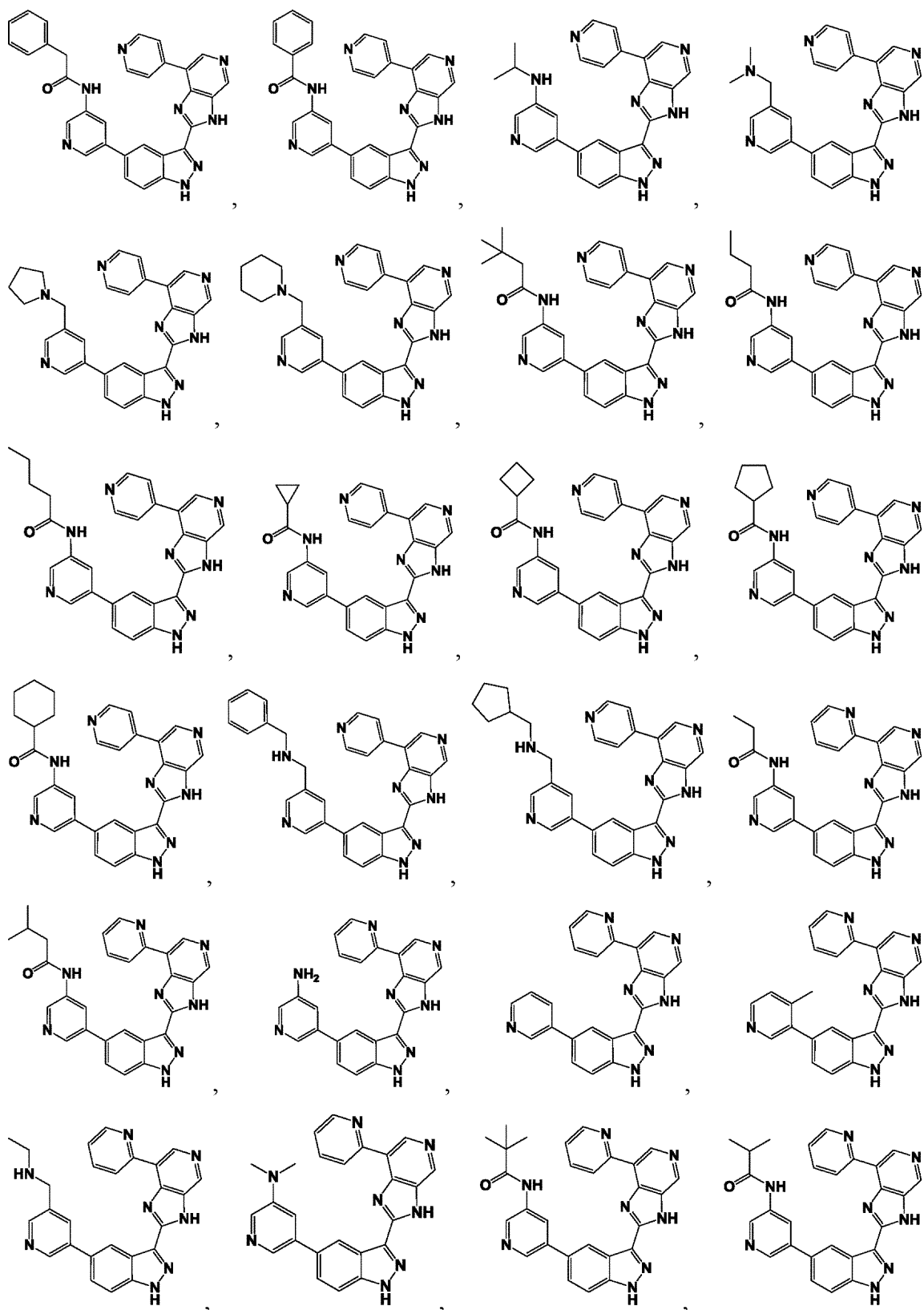


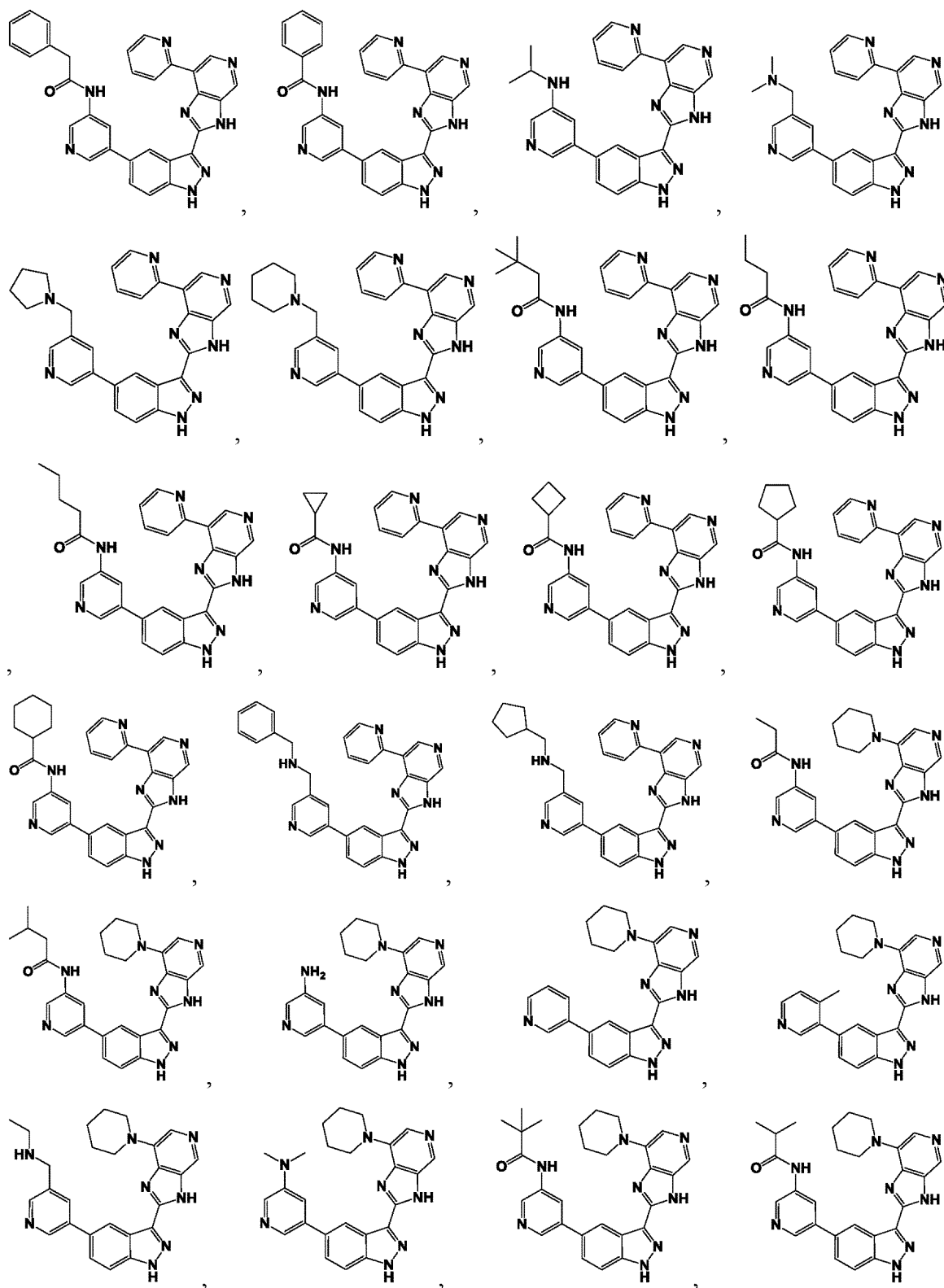


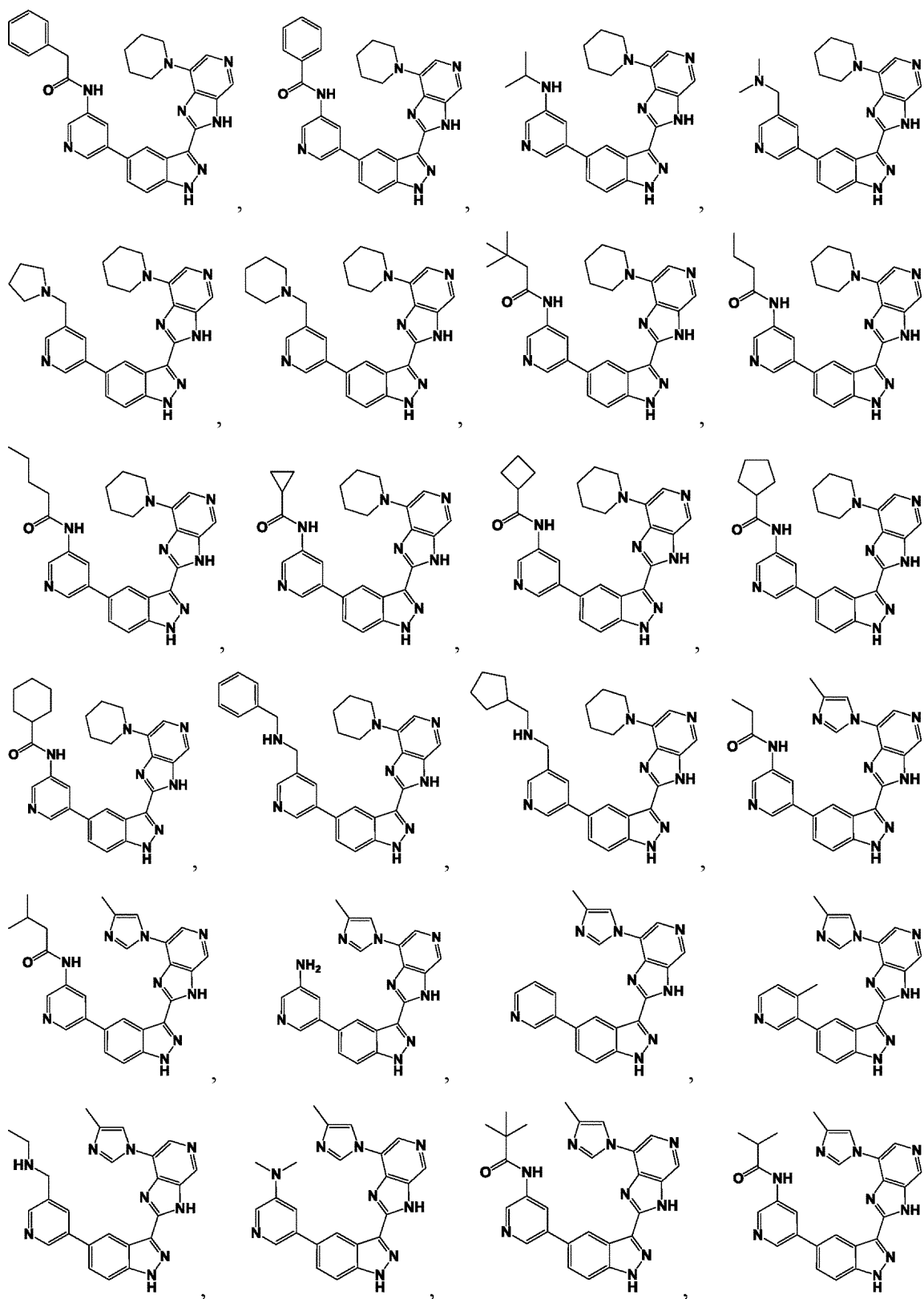


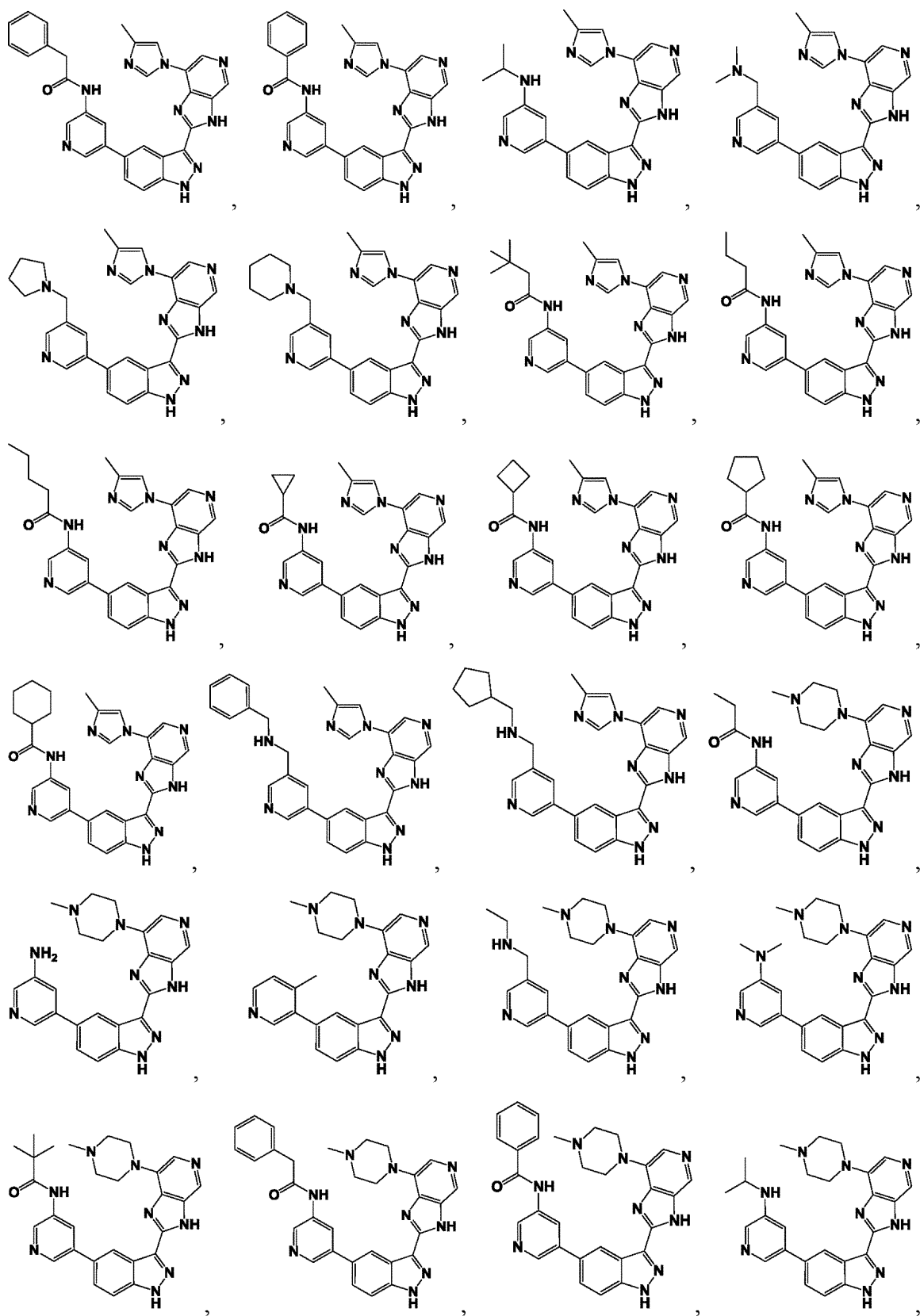


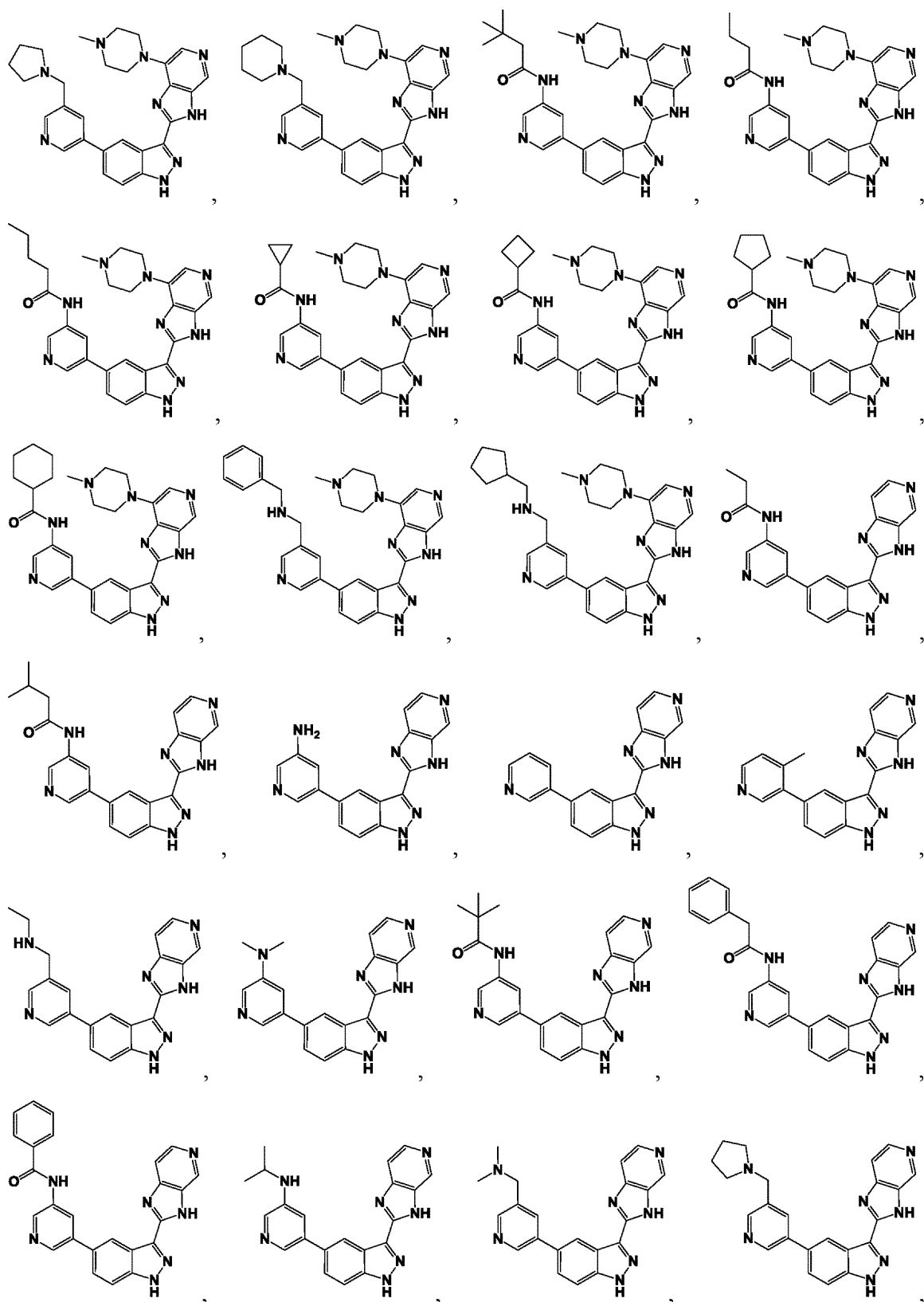


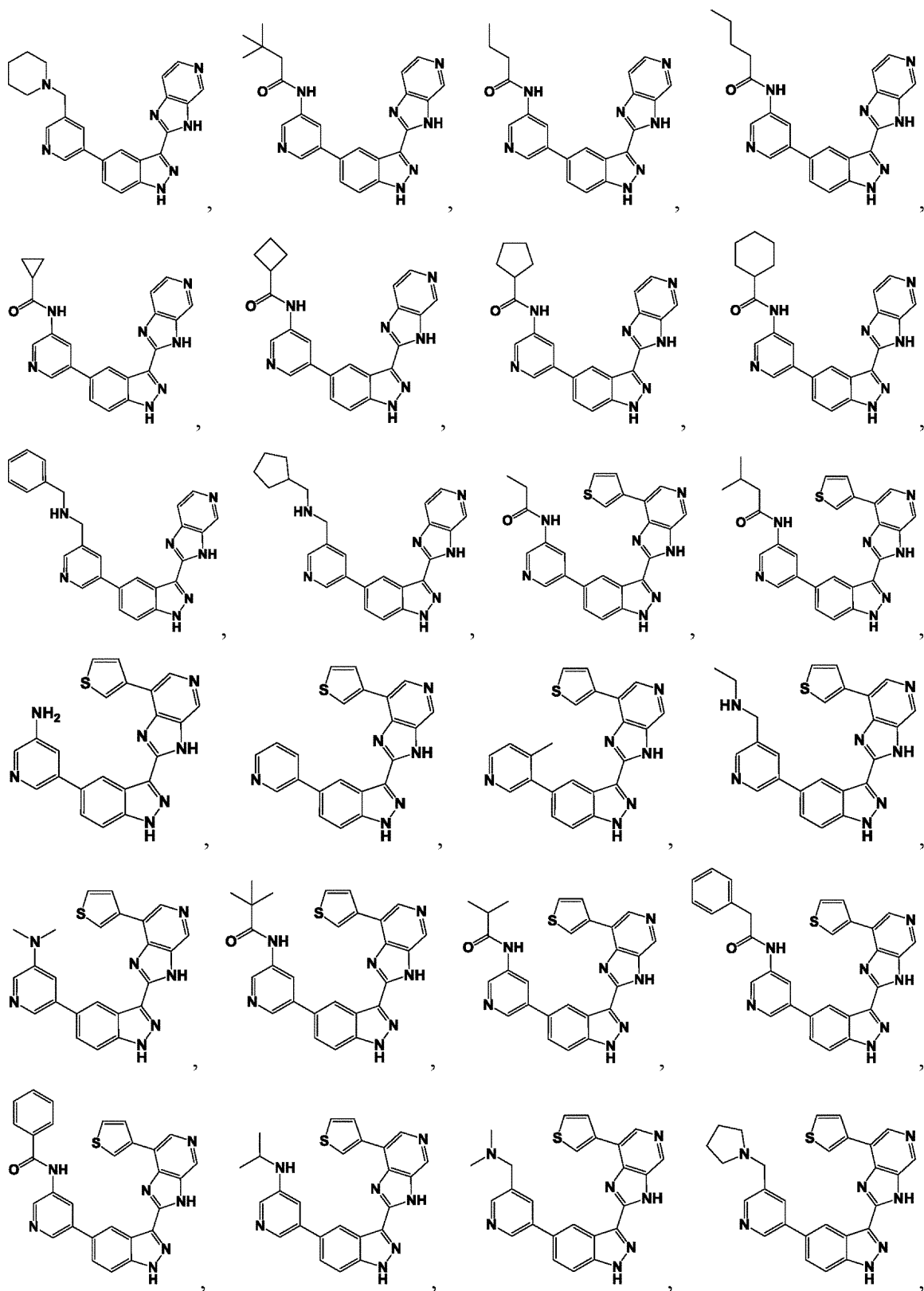


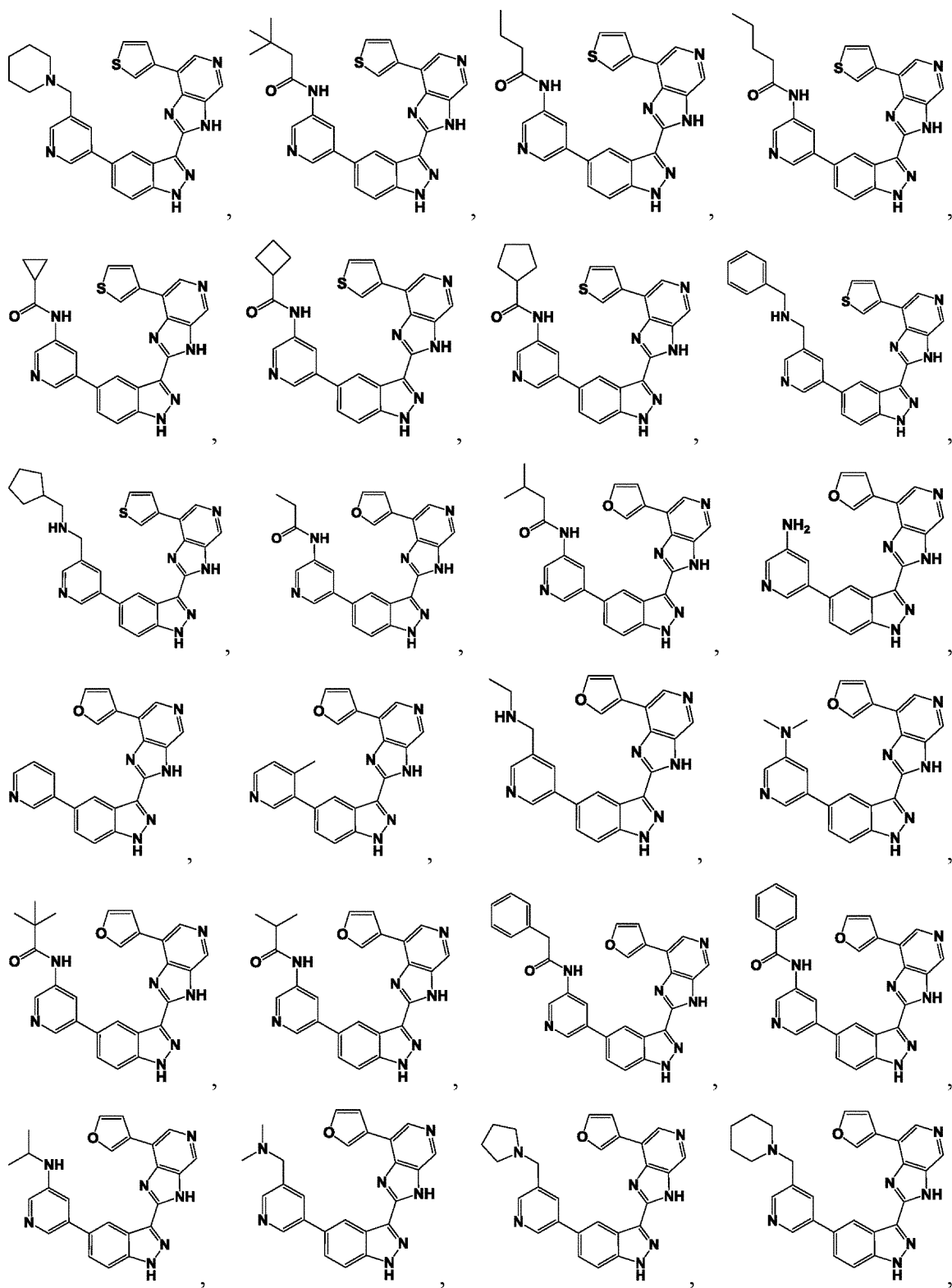


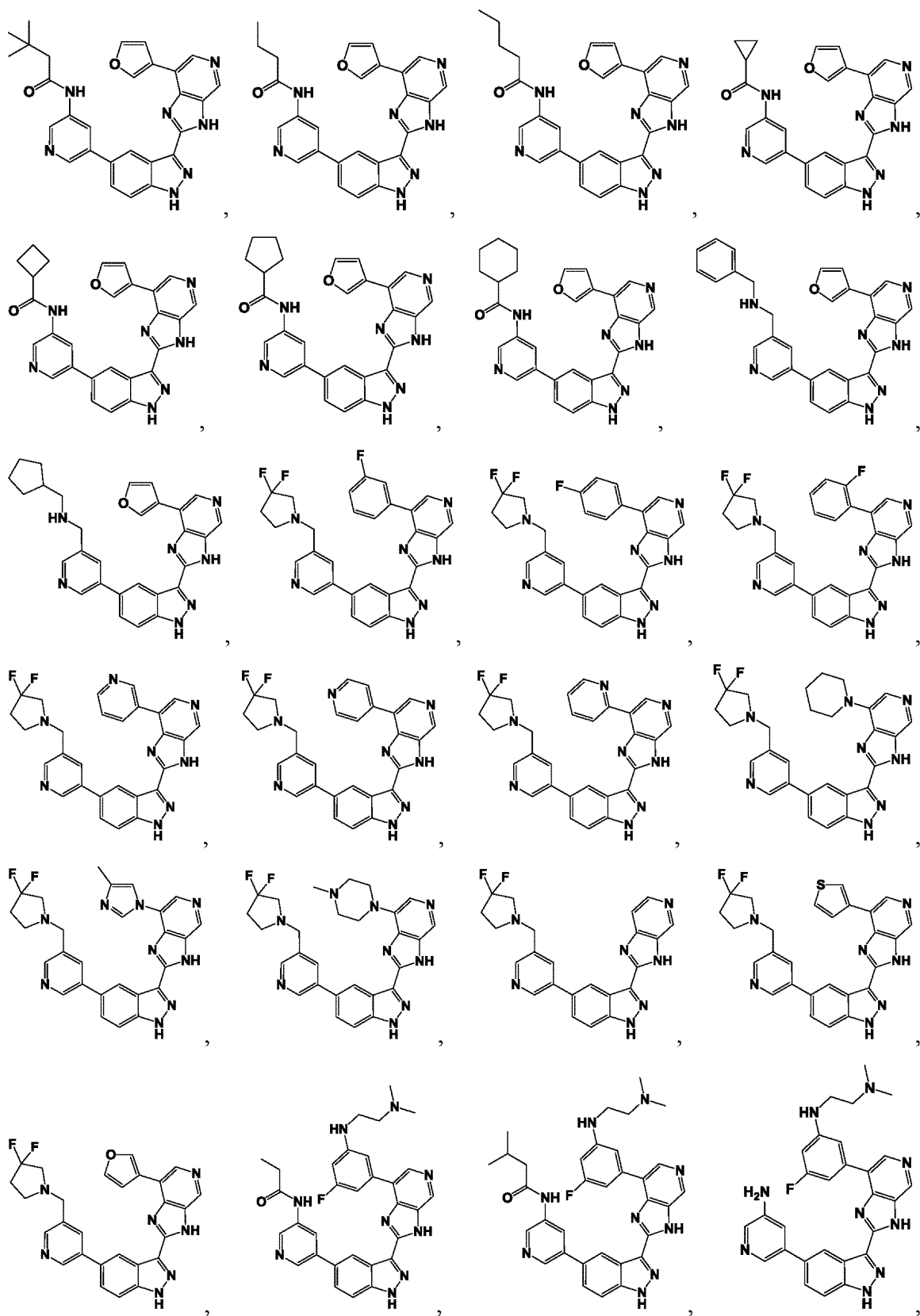


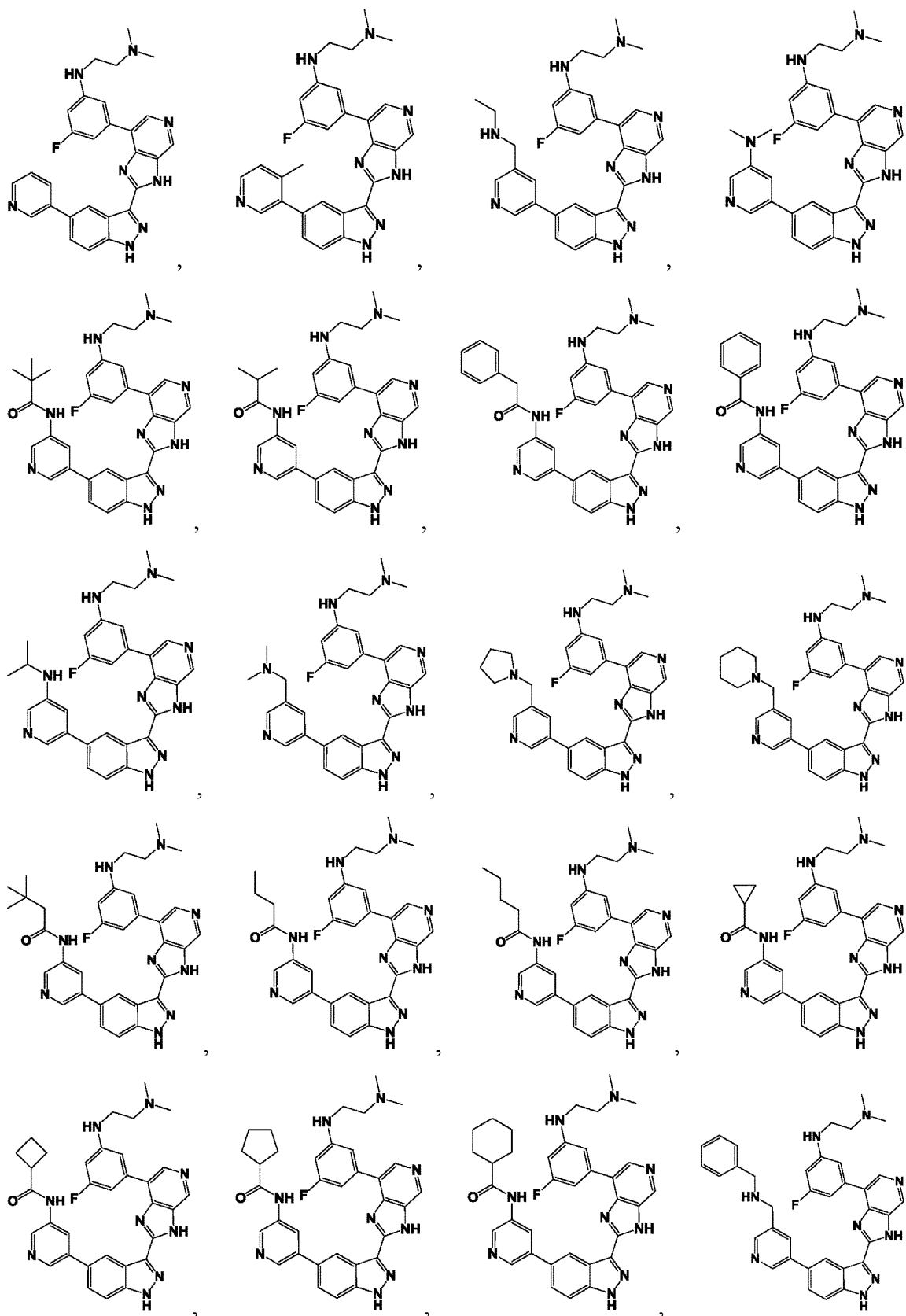


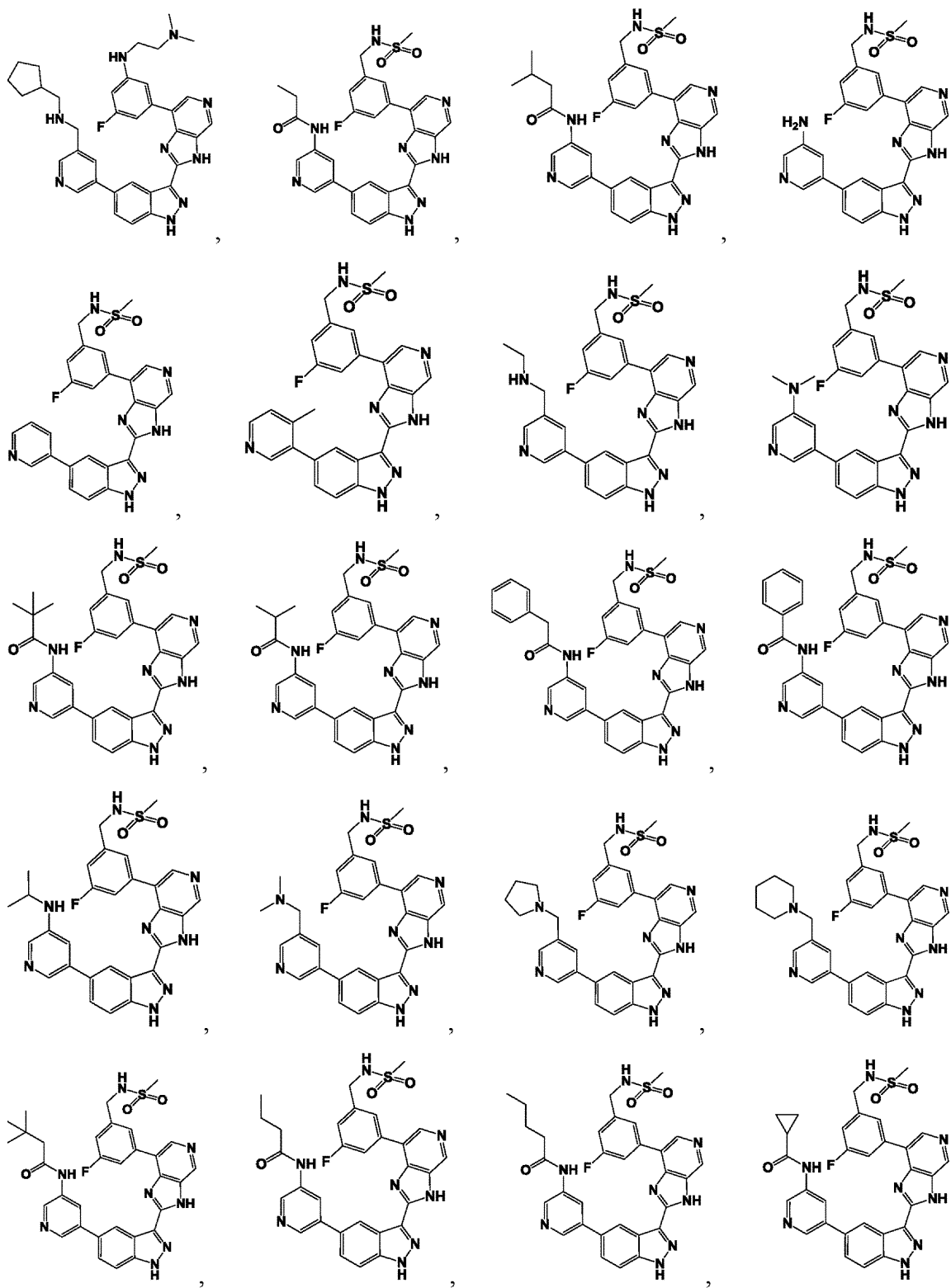


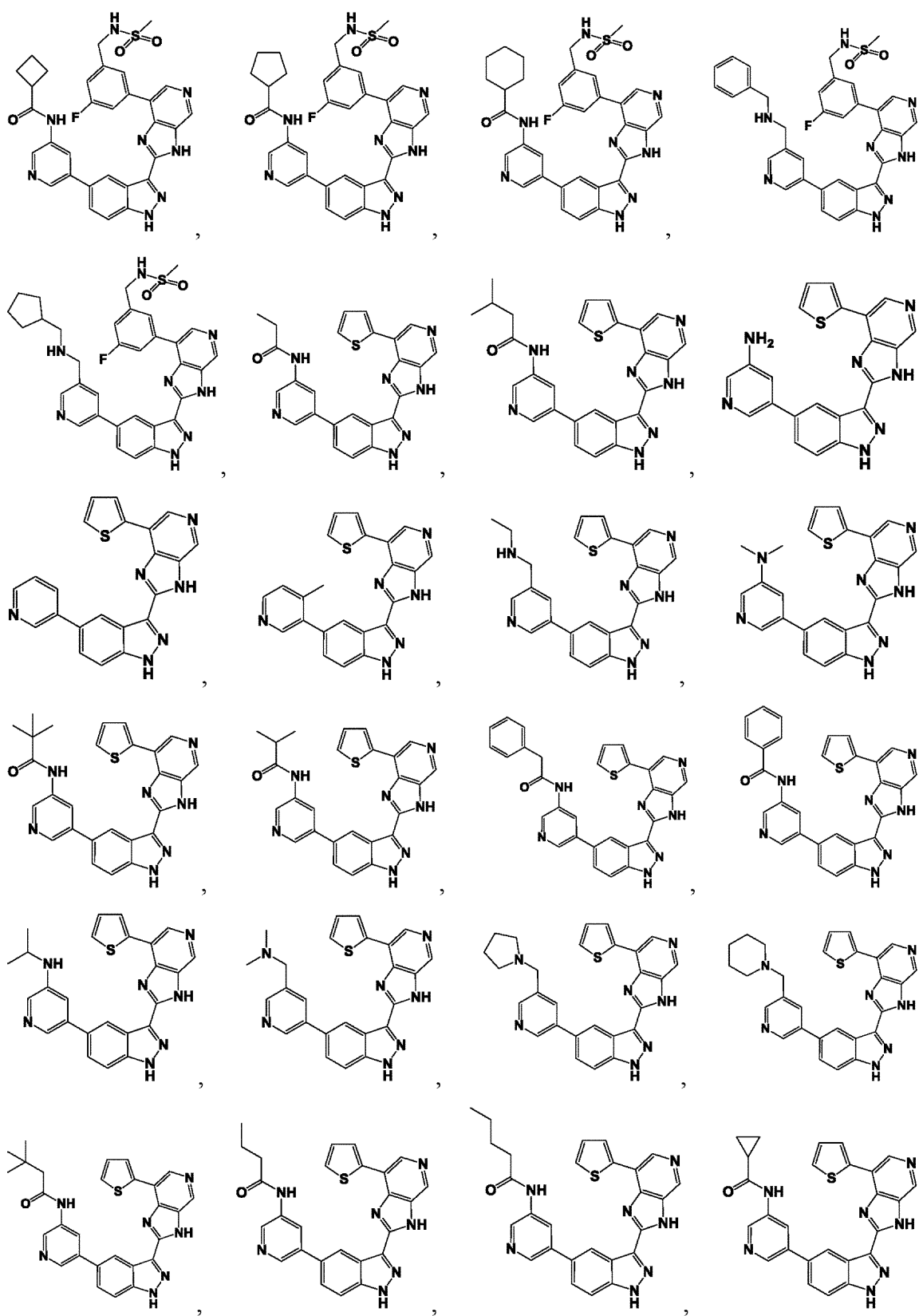


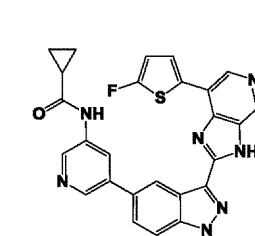
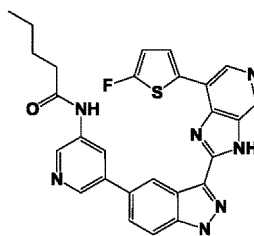
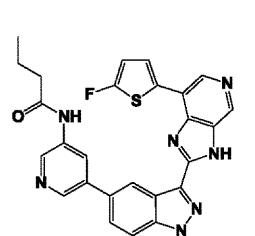
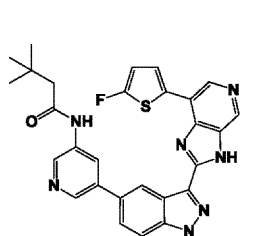
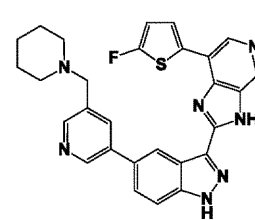
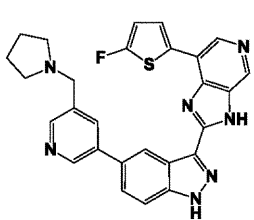
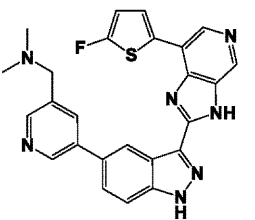
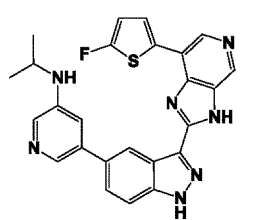
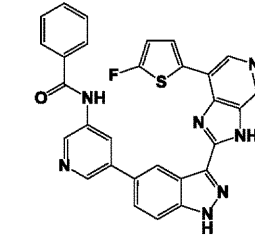
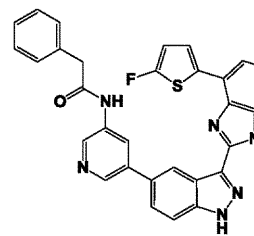
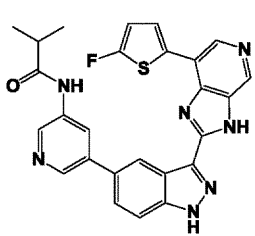
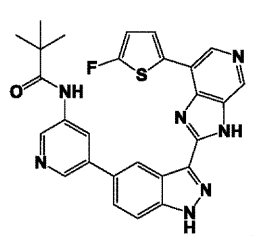
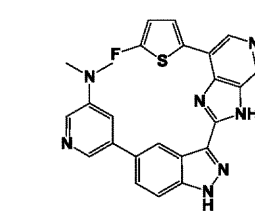
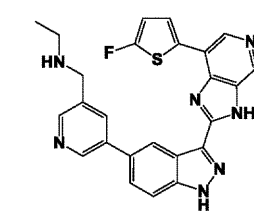
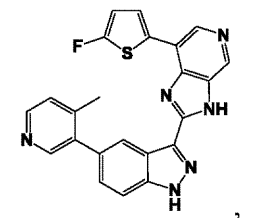
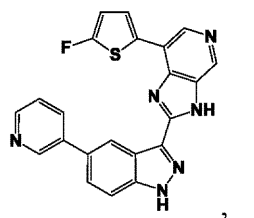
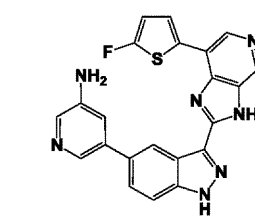
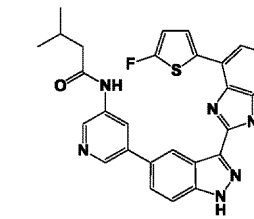
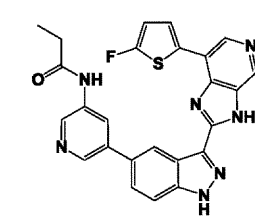
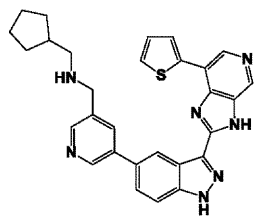
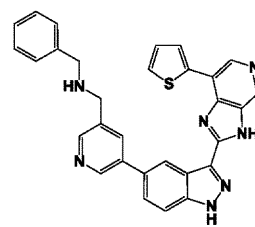
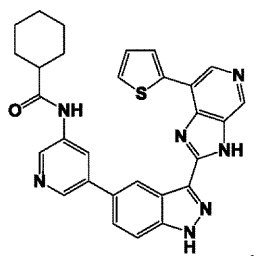
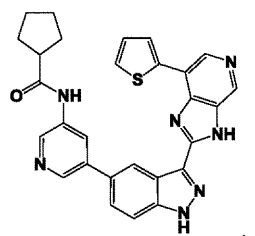
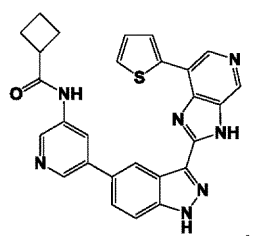


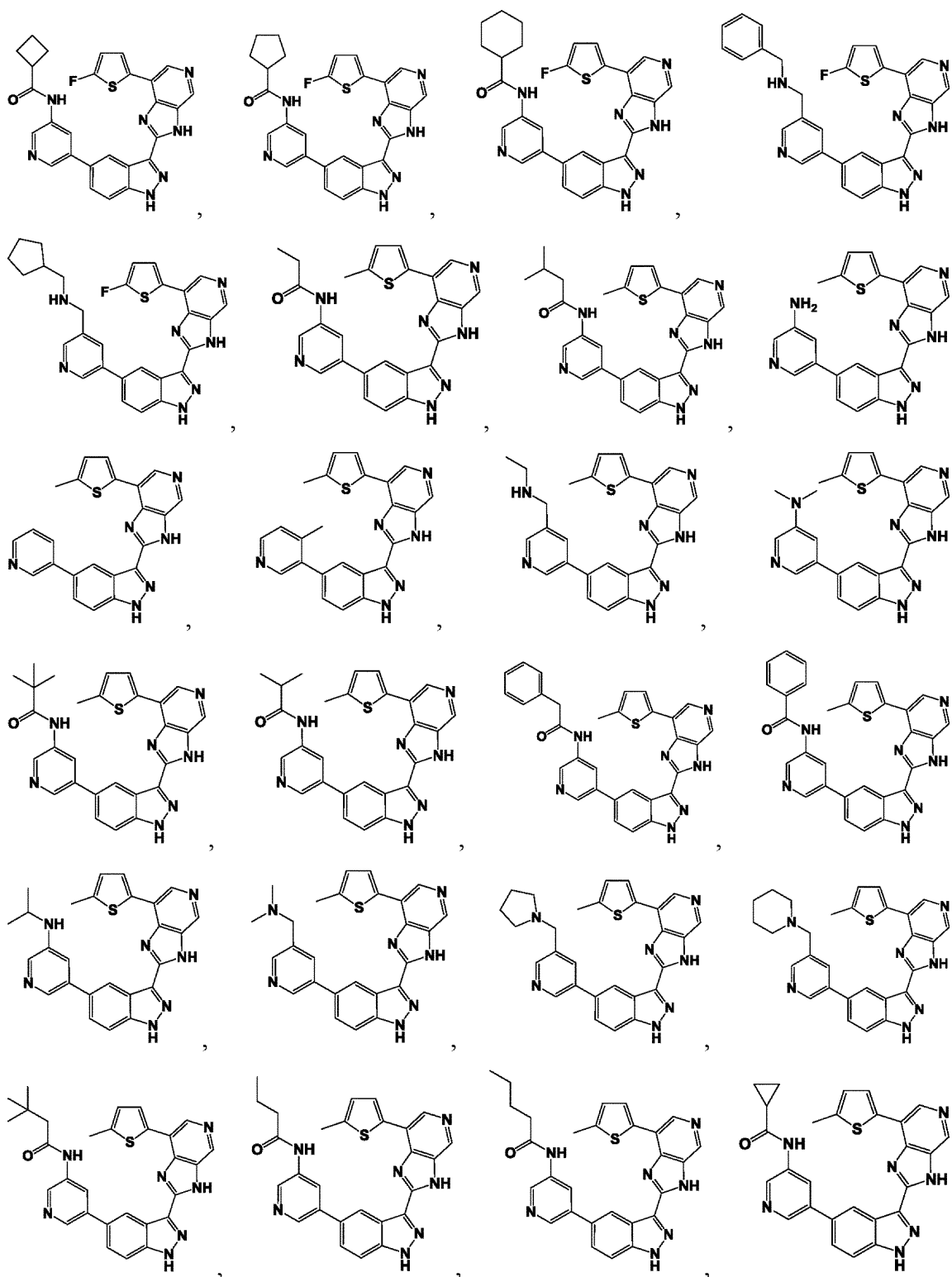


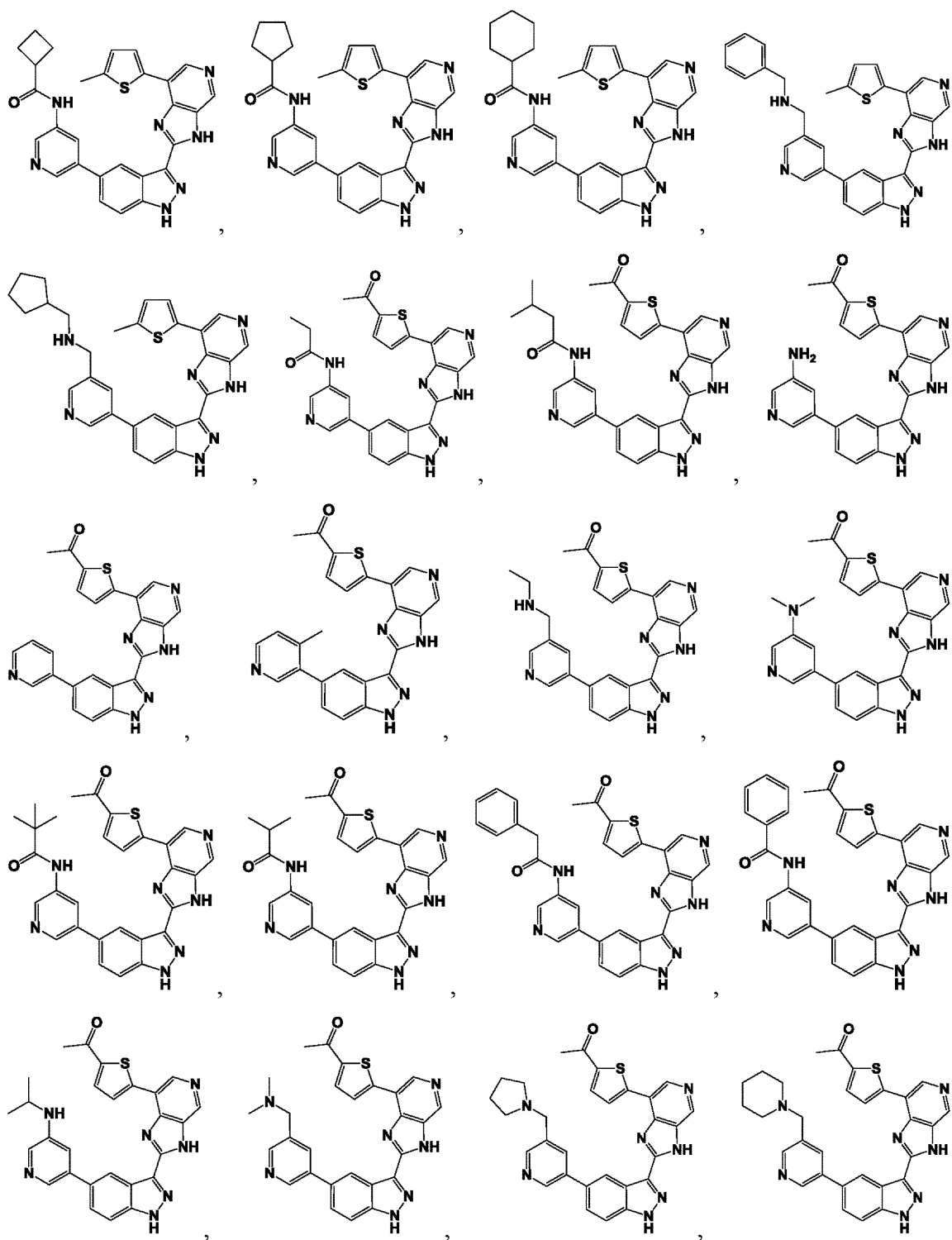


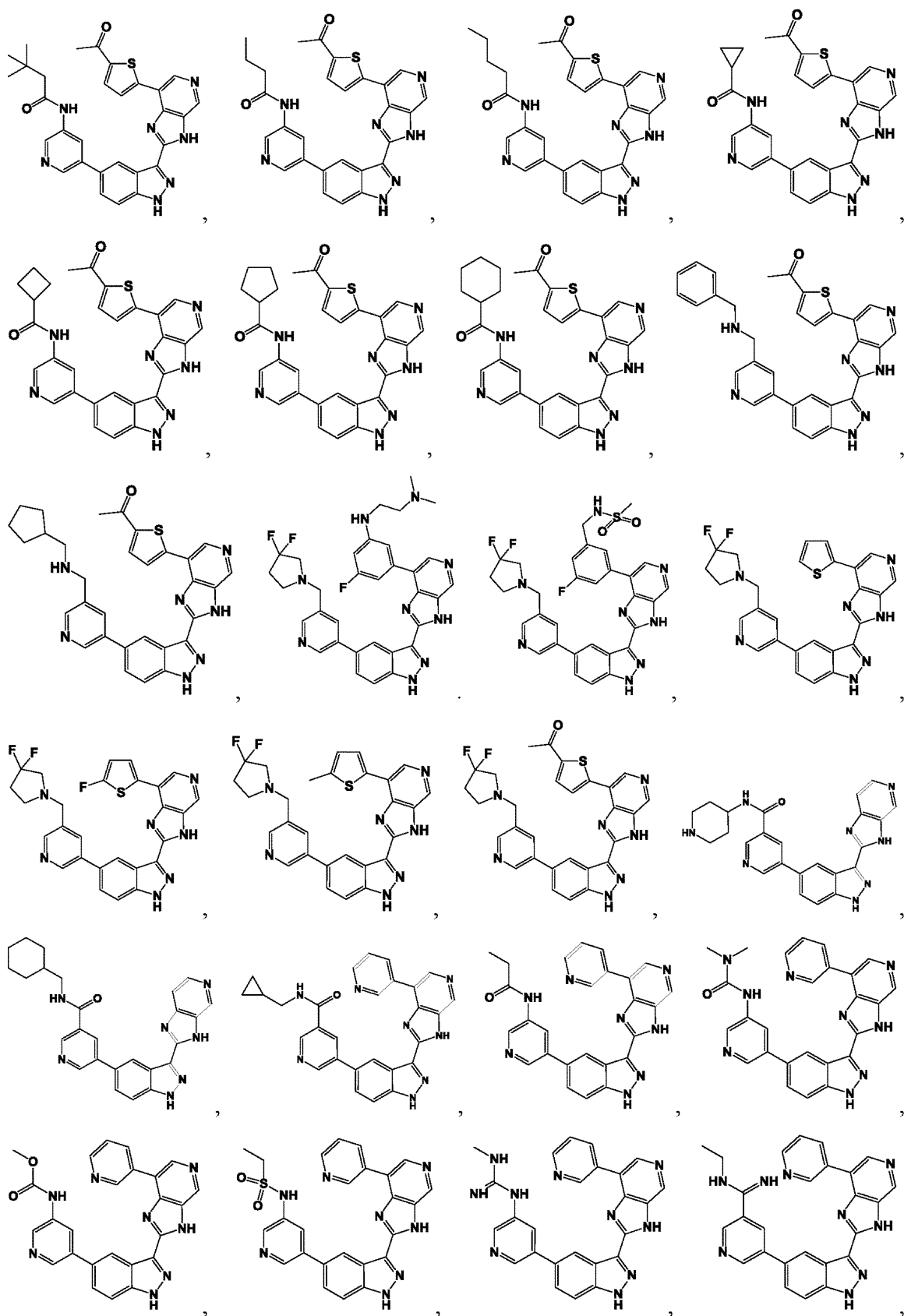


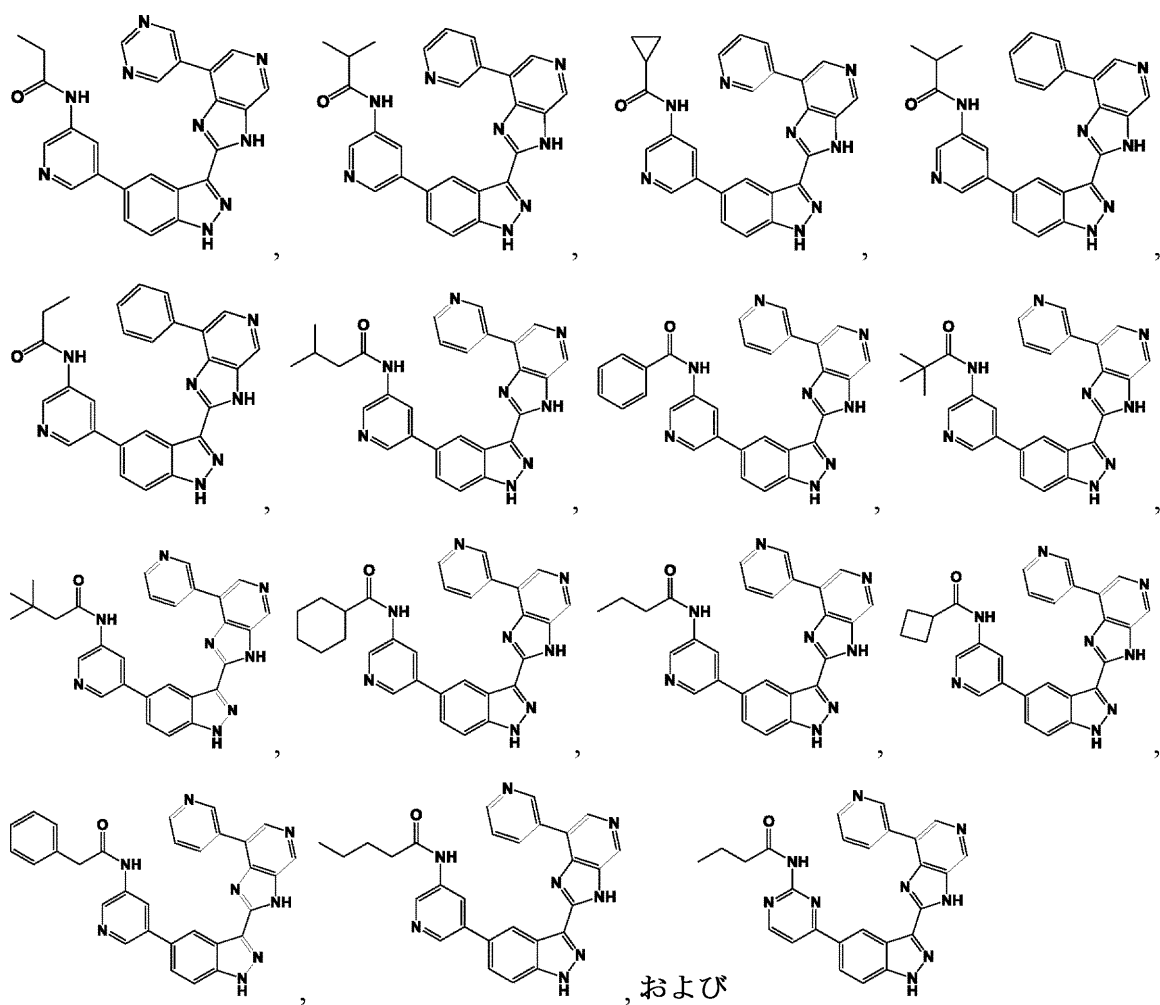








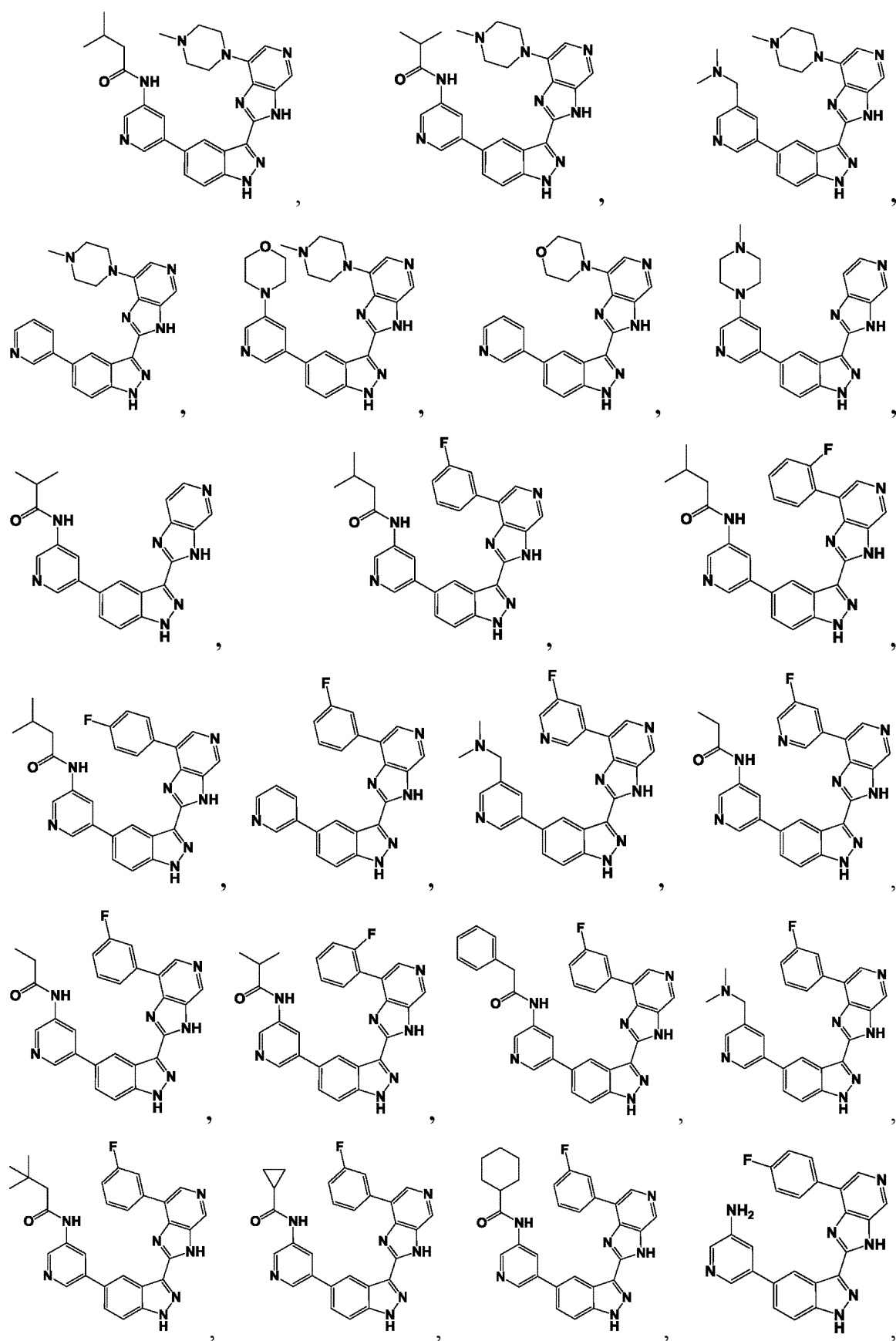


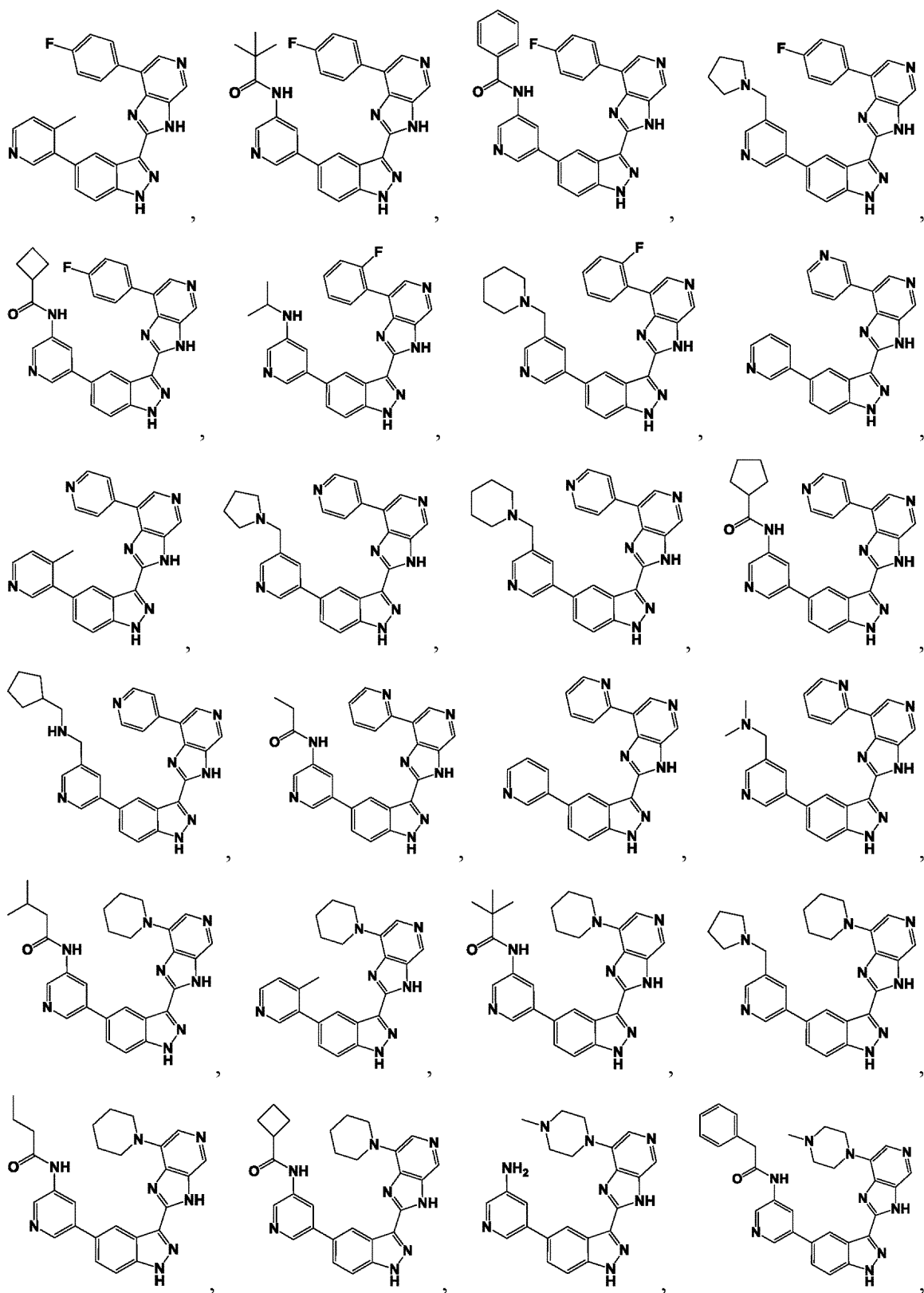


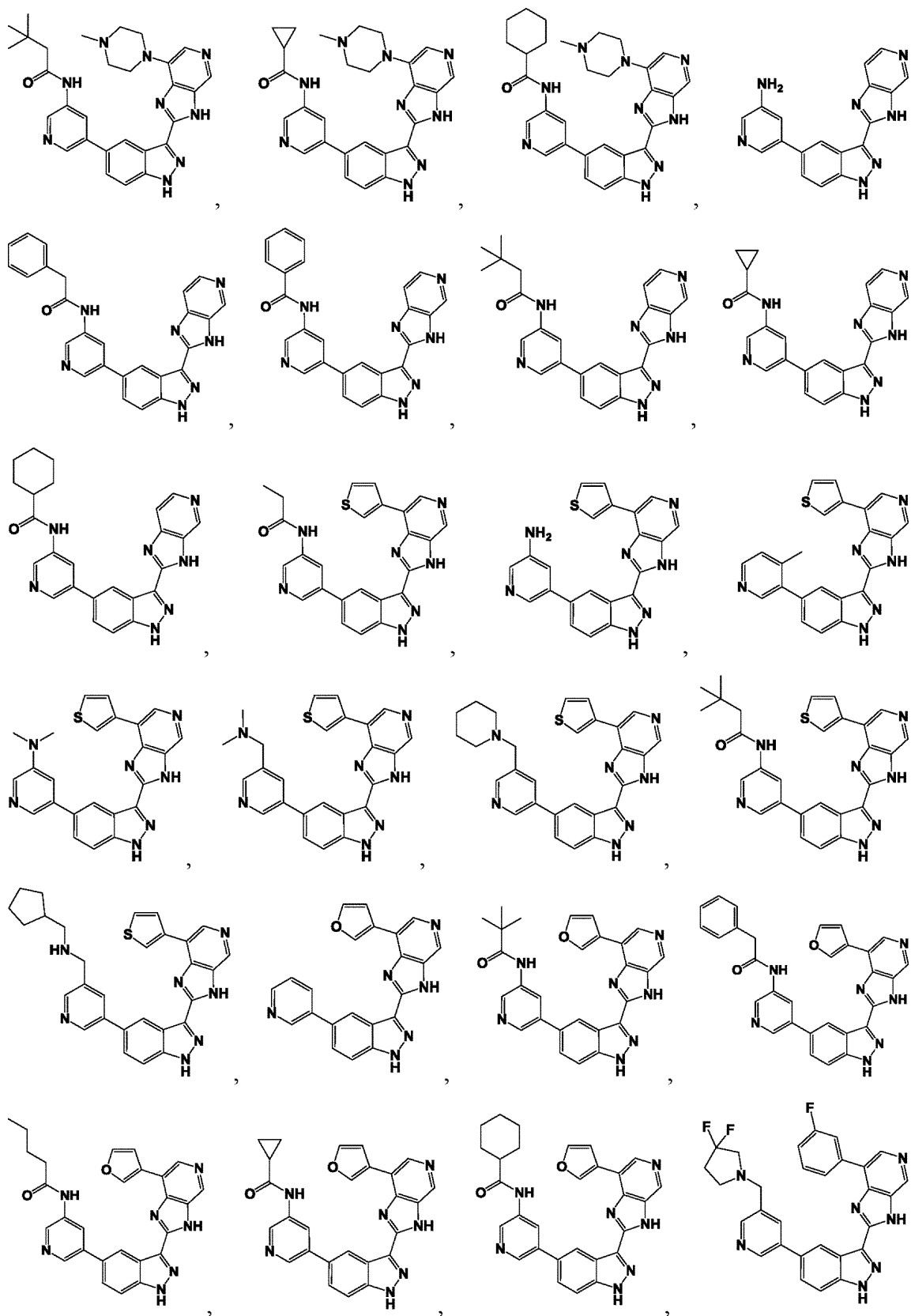
。

[本発明1027]

式(1)の化合物が、以下またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択される構造を有する、本発明1001の方法：

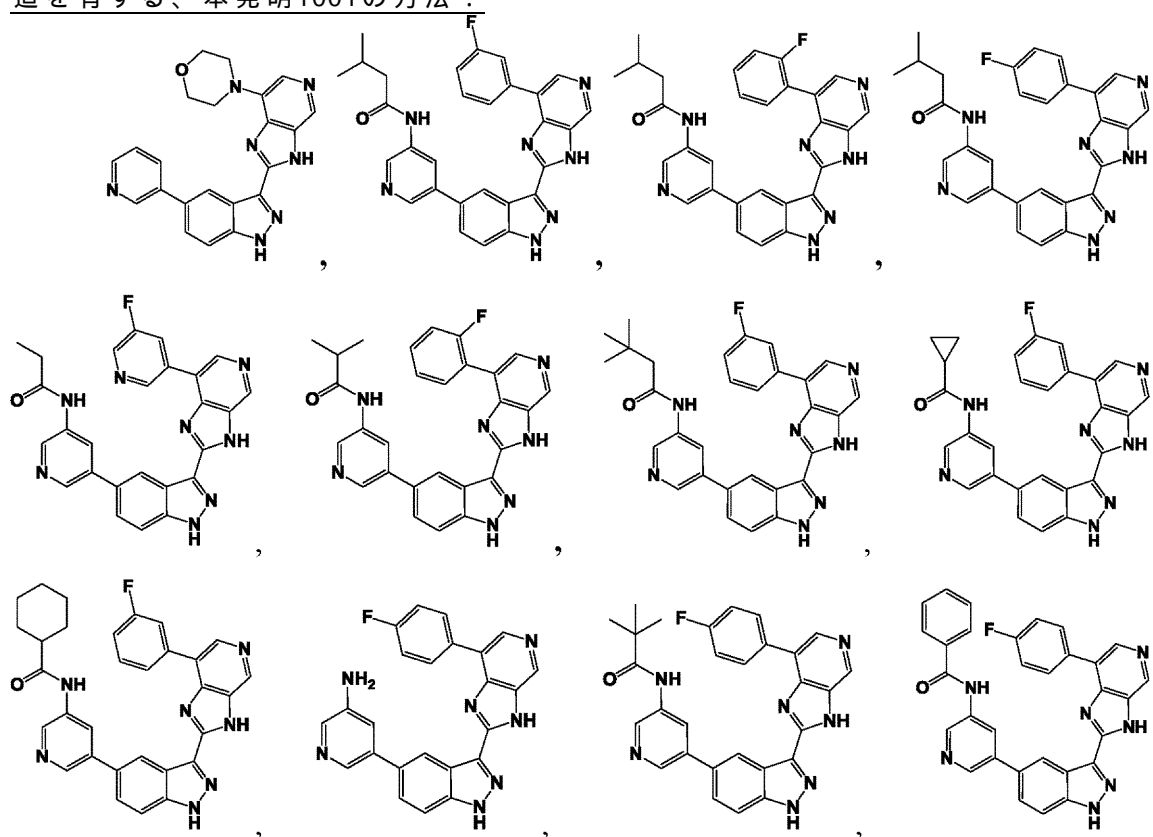


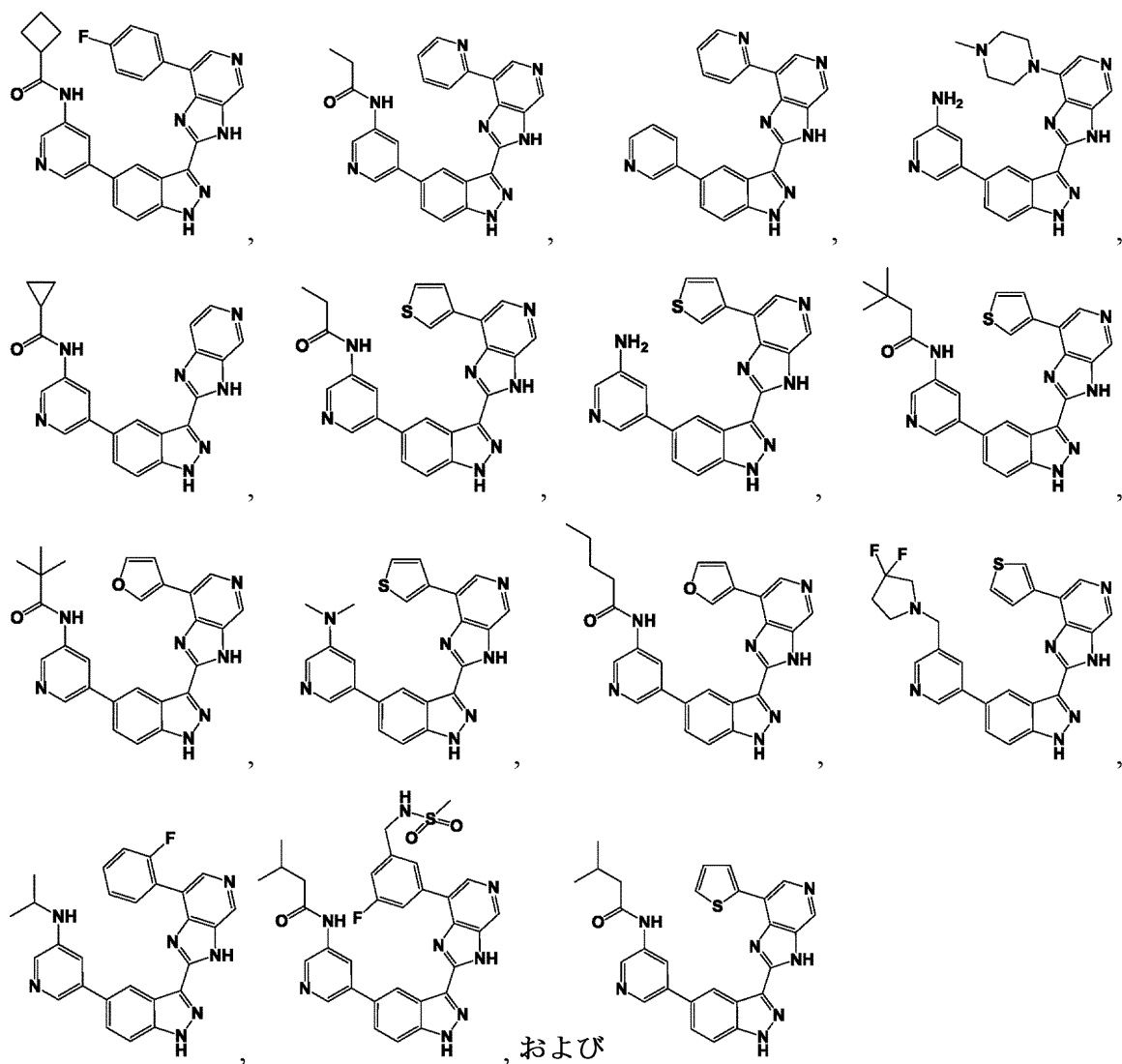






式(1)の化合物が、以下またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択される構造を有する、本発明1001の方法：

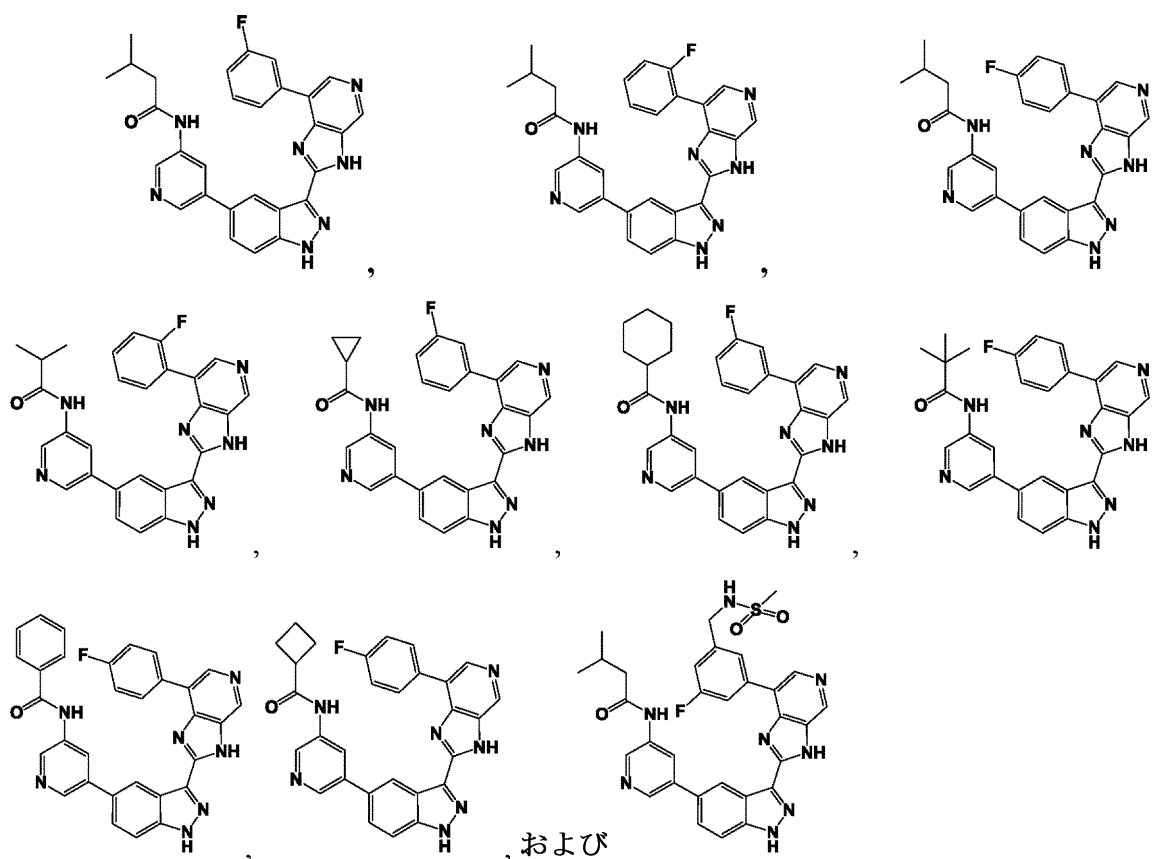




○

[本発明1029]

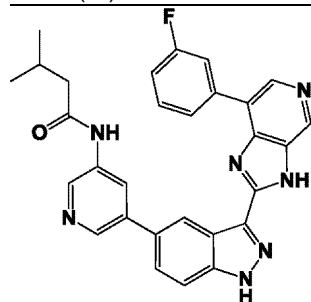
式(1)の化合物が、以下またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択される構造を有する、本発明1001の方法：



。

[本 発 明 1030]

式 (I) の化合物が以下またはその薬学的に許容される塩である、本発明1001の方法：



。

[本 発 明 1031]

式 (I) の化合物が多形である、本発明1030の方法。

[本 発 明 1032]

多形が形態1である、または1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水合物である、本発明1031の方法。

[本 発 明 1033]

炎症を伴う疾患または障害がアカラシア、尋常性ざ瘡、ツタウルシ、花粉、虫刺され、および特定の食物などの環境刺激に対するアレルギーおよびアレルギー応答、アルツハイマー病、アミロイドーシス、アングナ、(狭心症)、強直性脊椎炎、虫垂炎、喘息、アテローム動脈硬化性心血管疾患(アテローム性動脈硬化症、ASVD)、自己免疫疾患、自己炎症性疾患、徐脈(徐脈性不整脈)、がん関連炎症、心肥大(心臓肥大)、セリアック病、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性前立腺炎、肝硬変、大腸炎、皮膚炎(接触皮膚炎およびアトピー性皮膚炎を含む)、憩室炎、内皮細胞機能障害、エンドトキシンショック(敗血症性ショック)、線維症、糸球体腎炎、溶血性尿毒症、肝炎、HIVおよびAIDS、化膿性汗腺炎、過敏症、高血圧、炎症性腸疾患、間質性膀胱炎、内膜過形成、虚血、白血球欠損症(チェディアック・東症候群、ならびに結核、ハンセン病、サルコイドーシス、および珪

肺症などの慢性肉芽腫症を含むがそれに限定されない)、局所炎症性疾患、肺炎症、ループス、片頭痛、ミオパチー、腎炎、腫瘍疾患(乳がんおよび前立腺がんなどであるがそれに限定されない上皮由来がんを非限定的に含む)、眼窩炎症性疾患、疼痛、脾炎、骨盤内炎症性疾患、多発性筋炎、感染後炎症、プリンツメタル狭心症(異型狭心症)、乾癬、肺高血圧症、レイノー病/レイノー現象、ライター症候群、腎不全、再灌流傷害、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、平滑筋細胞腫瘍および転移(平滑筋腫を含む)、平滑筋攣縮、狭窄、脳卒中、血栓性疾患、妊娠中毒症、移植拒絶反応、潰瘍、血管炎、ならびに脈管障害からなる群より選択される、本発明1001~1032のいずれかの方法。

[本発明1034]

炎症を伴う疾患または障害がツタウルシ皮膚炎(poison ivy)、アルツハイマー病、強直性脊椎炎、自己免疫疾患、自己炎症性疾患、がん関連炎症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、大腸炎、皮膚炎(接触皮膚炎およびアトピー性皮膚炎を含む)、糖尿病、憩室炎、エンドトキシシンショック(敗血症性ショック)、線維症、化膿性汗腺炎、炎症性腸疾患、クローン病、内膜過形成、局所炎症性疾患、ループス、モルフェア、眼窩炎症性疾患、特発性眼窩炎症性疾患、骨盤内炎症性疾患、乾癬、レイノー病/レイノー現象、関節リウマチ、変形性関節症、強皮症、シェーグレン症候群、腱障害、移植拒絶反応、潰瘍、血管炎、ならびに脈管障害からなる群より選択される、本発明1001~1033のいずれかの方法。

[本発明1035]

式(I)の化合物の投与が、対象において炎症に関連するバイオマーカーの量の減少を生じさせる、本発明1001~1034のいずれかの方法。

[本発明1036]

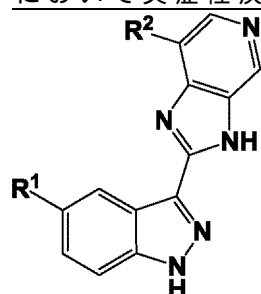
バイオマーカーが炎症性サイトカインである、本発明1035の方法。

[本発明1037]

炎症性サイトカインがIL-1、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12/IL23p40、IL-13、IL-15、IL-16、IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-23、TNF α 、TNF β 、IFN α 、CXCL1、CD38、CD40、CD69、IgG、IP-10、L-17A、MCP-1、PGE2、sIL-2、およびsIL-6からなる群より選択される、本発明1036の方法。

[本発明1038]

対象に式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する段階を含む、該対象において炎症性疾患または炎症性障害に関連するバイオマーカーの量を減少させる方法:



I

式中、

R¹は-ヘテロアリールR³R⁴であり;

R²はH、-ヘテロアリールR⁵、-ヘテロシクリルR⁶、および-アリールR⁷からなる群より選択され;

R³はH、-ヘテロシクリルR⁸、-NHC(=O)R⁹、-NHSO₂R¹⁰、-NR¹¹R¹²、および-(C₁-₆アルキル)NR¹¹R¹²からなる群より選択されるが;

但し、R²およびR³の両方が水素であることはなく;

R⁴は、H、C₁-₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~3個の置換基であり;

各R⁵は独立して、H、C₁-₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、-C(=O)R¹¹、アミ

ノ、および-(C₁~₆アルキル)NR¹¹R¹²からなる群よりそれぞれ選択される1~4個の置換基であり;

各R⁶は独立して、H、C₁~₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基であり;

各R⁷は独立して、H、C₁~₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、アミノ、-(C₁~₆アルキル)NHSO₂R¹¹、-NR¹²(C₁~₆アルキル)NR¹¹R¹²、および-(C₁~₆アルキル)NR¹¹R¹²からなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基であり;

R⁸は、H、C₁~₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基であり;

R⁹はC₁~₉アルキル、-ヘテロアリールR⁵、-ヘテロシクリルR⁶、-アリールR⁷、および-CH₂カルボシクリルからなる群より選択され;

R¹⁰はC₁~₉アルキル、-ヘテロアリールR⁵、-ヘテロシクリルR⁶、-アリールR⁷、および-カルボシクリルR¹⁴からなる群より選択され;

各R¹¹は独立してC₁~₆アルキルより選択され;

各R¹²は独立してHおよびC₁~₆アルキルからなる群より選択され;

各R¹¹およびR¹²は任意で連結されて5員または6員ヘテロシクリル環を形成し;

各R¹³は独立してHおよびC₁~₆アルキルからなる群より選択され;

R¹⁴は、H、C₁~₉アルキル、ハロゲン化物、-CF₃、-CN、OR¹³、およびアミノからなる群よりそれぞれ選択される1~5個の置換基である。

[本発明1039]

R¹がピリジンR³R⁴である、本発明1038の方法。

[本発明1040]

R¹がピリジン-3-イルR³R⁴である、本発明1039の方法。

[本発明1041]

R³が-(C₁~₆アルキル)NR¹¹R¹²である、本発明1040の方法。

[本発明1042]

R³が-(C₁~₂アルキル)NR¹¹R¹²であり、R¹¹が-(C₁~₂アルキル)であり、R¹²が-(C₁~₂アルキル)であり、R⁴がHである、本発明1041の方法。

[本発明1043]

R¹¹およびR¹²が任意で連結されて5員または6員ヘテロシクリル環を形成し、R⁴がHである、本発明1041の方法。

[本発明1044]

5員または6員ヘテロシクリル環が1~2個のフッ素で置換されている、本発明1043の方法。

[本発明1045]

R³が-NHC(=O)R⁹である、本発明1040の方法。

[本発明1046]

R⁴がHであり、R⁹が-(C₂~₅アルキル)、フェニル、-カルボシクリル、および-CH₂カルボシクリルからなる群より選択される、本発明1045の方法。

[本発明1047]

R⁹が-(C₂~₅アルキル)である、本発明1046の方法。

[本発明1048]

R³が-NHSO₂R¹⁰である、本発明1040の方法。

[本発明1049]

R⁴がHであり、R¹⁰が-(C₁~₄アルキル)およびフェニルからなる群より選択される、本発明1048の方法。

[本発明1050]

R³が-ヘテロシクリルR⁸である、本発明1040の方法。

[本発明1051]

R⁴がHであり、ヘテロシクリルがモルホリン、ピペラジン、およびピペリジンからなる

群より選択される、本発明1050の方法。

[本発明1052]

R^3 がHであり、 R^4 がアミノである、本発明1040の方法。

[本発明1053]

R^2 が-ヘテロアリール R^5 である、本発明1040～1052のいずれかの方法。

[本発明1054]

R^2 が-ピリジン-3-イル R^5 である、本発明1040～1052のいずれかの方法。

[本発明1055]

R^2 が-ピリジン-3-イル R^5 であり、 R^5 が1～2個のフッ素原子である、本発明1040～1052のいずれかの方法。

[本発明1056]

R^2 がチオフエン R^5 である、本発明1040～1052のいずれかの方法。

[本発明1057]

R^2 が-ヘテロシクリル R^6 である、本発明1040～1052のいずれかの方法。

[本発明1058]

R^2 が-ヘテロシクリル R^6 であり、 R^6 がH、F、および-($C_1 \sim 4$ アルキル)からなる群より選択され、ヘテロシクリルがモルホリン、ピペラジン、およびピペリジンからなる群より選択される、本発明1040～1052のいずれかの方法。

[本発明1059]

R^2 が-アリール R^7 である、本発明1040～1052のいずれかの方法。

[本発明1060]

R^2 が-フェニル R^7 であり、 R^7 が1～2個のハロゲン化物である、本発明1059の方法。

[本発明1061]

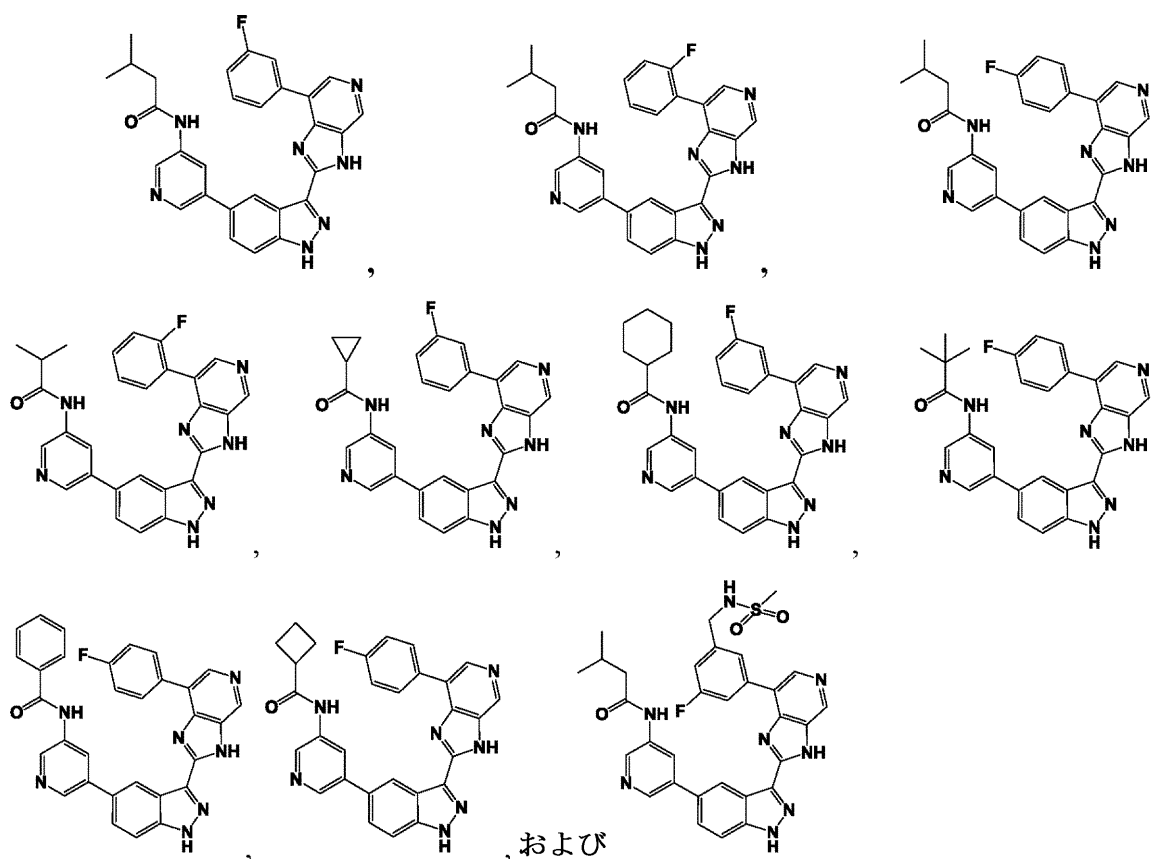
R^7 がフルオロである、本発明1060の方法。

[本発明1062]

R^2 が-フェニル R^7 であり、 R^7 が1個のフッ素原子と-N R^{12} ($C_1 \sim 6$ アルキル)N R^{11} R 12 または-($C_1 \sim 6$ アルキル)NHSO $_2$ R 11 とからなる2個の置換基である、本発明1059の方法。

[本発明1063]

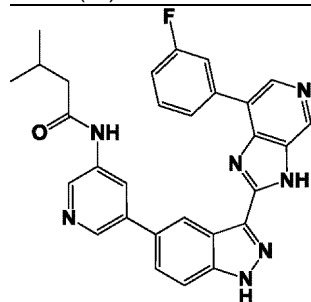
式(I)の化合物が、以下またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択される構造を有する、本発明1038の方法：



。

[本発明1064]

式(I)の化合物が以下またはその薬学的に許容される塩である、本発明1038の方法：



。

[本発明1065]

式(I)の化合物が多形である、本発明1064の方法。

[本発明1066]

多形が形態1または水和形態1である、本発明1065の方法。

[本発明1067]

バイオマーカーが炎症性サイトカインである、本発明1038～1066のいずれかの方法。

[本発明1068]

炎症性サイトカインがIL-1、IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12/IL23p40、IL-13、IL-15、IL-16、IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-23、TNF、TNF-、IFN-、CXCL1、CD38、CD40、CD69、IgG、IP-10、L-17A、MCP-1、PGE2、sIL-2、およびsIL-6からなる群より選択される、本発明1067の方法。

[本発明1069]

バイオマーカーの量が対象中で約10%～約100%の量減少する、本発明1038～1068のいずれかの方法。

[本発明1070]

炎症性疾患または炎症性障害がアカラシア、尋常性ざ瘡、ツタウルシ、花粉、虫刺され

、および特定の食物などの環境刺激に対するアレルギーおよびアレルギー応答、アルツハイマー病、アミロイドーシス、アングナ、(狭心症)、強直性脊椎炎、虫垂炎、喘息、アテローム動脈硬化性心血管疾患(アテローム性動脈硬化症、ASVD)、自己免疫疾患、自己炎症性疾患、徐脈(徐脈性不整脈)、がん関連炎症、心肥大(心臓肥大)、セリアック病、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性前立腺炎、肝硬変、大腸炎、皮膚炎(接触皮膚炎およびアトピー性皮膚炎を含む)、憩室炎、内皮細胞機能障害、エンドトキシンショック(敗血症性ショック)、線維症、糸球体腎炎、溶血性尿毒症、肝炎、HIVおよびAIDS、化膿性汗腺炎、過敏症、高血圧、炎症性腸疾患、間質性膀胱炎、内膜過形成、虚血、白血球欠損症(チェディアック・東症候群、ならびに結核、ハンセン病、サルコイドーシス、および珪肺症などの慢性肉芽腫症を含むがそれに限定されない)、局所炎症性疾患、肺炎症、ループス、片頭痛、ミオパチー、腎炎、腫瘍疾患(乳がんおよび前立腺がんなどであるがそれに限定されない上皮由来がんを非限定的に含む)、眼窩炎症性疾患、疼痛、腓炎、骨盤内炎症性疾患、多発性筋炎、感染後炎症、プリンツメタル狭心症(異型狭心症)、乾癬、肺高血圧症、レイノー病/レイノー現象、ライター症候群、腎不全、再灌流傷害、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、平滑筋細胞腫瘍および転移(平滑筋腫を含む)、平滑筋攣縮、狭窄、脳卒中、血栓性疾患、妊娠中毒症、移植拒絶反応、潰瘍、血管炎、ならびに脈管障害からなる群より選択される、本発明1038～1069のいずれかの方法。

[本発明1071]

炎症性疾患または炎症性障害がツタウルシ皮膚炎、アルツハイマー病、強直性脊椎炎、自己免疫疾患、自己炎症性疾患、がん関連炎症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、大腸炎、皮膚炎(接触皮膚炎およびアトピー性皮膚炎を含む)、糖尿病、憩室炎、エンドトキシンショック(敗血症性ショック)、線維症、化膿性汗腺炎、炎症性腸疾患、クローン病、内膜過形成、局所炎症性疾患、ループス、モルフェア、眼窩炎症性疾患、特発性眼窩炎症性疾患、骨盤内炎症性疾患、乾癬、レイノー病/レイノー現象、関節リウマチ、変形性関節症、強皮症、シェーグレン症候群、腱障害、移植拒絶反応、潰瘍、血管炎、ならびに脈管障害からなる群より選択される、本発明1038～1070のいずれかの方法。

前述の一般的説明および以下の詳細な説明がいずれも例示的および説明的なものでしかなく、特許請求される本発明を限定するものではないということを理解すべきである。