

【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21年10月8日(2009.10.8)

【公表番号】特表2009-506123(P2009-506123A)

【公表日】平成21年2月12日(2009.2.12)

【年通号数】公開・登録公報2009-006

【出願番号】特願2008-529213(P2008-529213)

【国際特許分類】

C 07 D 213/74	(2006.01)
C 07 D 401/14	(2006.01)
C 07 D 417/14	(2006.01)
A 61 K 31/444	(2006.01)
A 61 K 31/497	(2006.01)
A 61 K 31/4725	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 37/02	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 37/06	(2006.01)
A 61 P 31/18	(2006.01)
A 61 P 11/06	(2006.01)
A 61 P 27/16	(2006.01)
A 61 P 37/08	(2006.01)
A 61 P 11/00	(2006.01)
A 61 P 19/02	(2006.01)
A 61 P 17/00	(2006.01)
A 61 P 17/06	(2006.01)
A 61 P 17/14	(2006.01)
A 61 P 1/04	(2006.01)
A 61 P 1/18	(2006.01)
A 61 P 25/00	(2006.01)
A 61 P 9/10	(2006.01)
A 61 P 21/04	(2006.01)
A 61 P 3/10	(2006.01)
A 61 P 7/00	(2006.01)
A 61 P 9/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D 213/74	C S P
C 07 D 401/14	
C 07 D 417/14	
A 61 K 31/444	
A 61 K 31/497	
A 61 K 31/4725	
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 37/02	
A 61 P 29/00	
A 61 P 35/00	
A 61 P 37/06	
A 61 P 31/18	

A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 27/16
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 17/14
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 1/18
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 9/00

【手続補正書】

【提出日】平成21年8月20日(2009.8.20)

【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

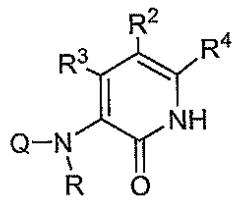
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



式 I

(式中、

Qは、C₆～C₁₀アリール、または、O、NおよびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～10員ヘテロアリールであって、Qは、0～5個のJ^Qによって場合により置換され；

Rは、H、または、C₁～C₃アルキル、C₁～C₂ハロアルキル、ハロ、CN、NO₂、OH、O(C₁～C₄アルキル)、NH₂、NH(C₁～C₄アルキル)、N(C₁～C₄アルキル)₂もしくはC₁～C₂ハロアルキルで必要に応じて置換されたC₁～C₆アルキルであり、

R²は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する、3～8員飽和、部分不飽和、または完全不飽和單環式環；あるいは窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する、8～12員飽和、部分不飽和、または完全不飽和2環式環であり；R²は、0から5個のJ^{R²}によって場合により置換され；

各 R^3 および R^4 は独立して、H、ハロゲン、またはハロゲン、OH、OCH₃、OCF₃、NO₂、NH₂、CN、NHCH₃、SCH₃、N(CH₃)₂ の0～5回の出現によって場合により置換されたC_{1～4}脂肪族、またはFによって0～5回場合により置換されたC_{1～2}脂肪族であり；

各 J^Q および J^R は、独立して、ハロゲン、-NO₂、-CN、U、-(U)_m-(C_{6～10}アリール)、-(U)_m-(5～12員ヘテロアリール)、-(U)_m-(3～12員ヘテロシクリル)、-(U)_m-(C_{3～10}脂環式)、-OR⁰、-SR⁰、-N(R⁰)₂、-(C_{1～6}アルキル)-OR⁰、-(C_{1～6}アルキル)-N(R⁰)₂、-(C_{1～6}アルキル)-SR⁰、-NR⁰C(O)R⁰、-NR⁰C(S)R⁰、-NR⁰C(O)N(R⁰)₂、-NR⁰C(S)N(R⁰)₂、-NR⁰CO₂R⁰、-NR⁰NR⁰C(O)R⁰、-NR⁰NR⁰C(O)N(R⁰)₂、-NR⁰NR⁰CO₂R⁰、-C(O)C(O)R⁰、-C(O)CH₂C(O)R⁰、-CO₂R⁰、-C(O)R⁰、-C(S)R⁰、-C(O)N(R⁰)₂、-C(S)N(R⁰)₂、-OC(O)N(R⁰)₂、-OC(O)R⁰、-C(O)N(OR⁰)R⁰、-C(NOR⁰)R⁰、-S(O)₂R⁰、-S(O)₃R⁰、-SO₂N(R⁰)₂、-S(O)R⁰、-NR⁰SO₂N(R⁰)₂、-NR⁰SO₂R⁰、-N(OR⁰)R⁰、-C(=NH)-N(R⁰)₂、-P(O)₂R⁰、-PO(R⁰)₂、-OPO(R⁰)₂、=O、=S、=NNHR⁰、=NN(R⁰)₂、=NNHC(O)R⁰、=NNHCO₂(C_{1～6}アルキル)、=NNHSO₂(C_{1～6}アルキル)、=NOH、または=NR⁰ であり、各 J^Q および J^R が独立して、かつ必要に応じて0～5個のR^Xで置換され、

各 R^X は独立して、ハロゲン、NO₂、CN、NH₂、NH(C_{1～4}脂肪族)、N(C_{1～4}脂肪族)₂、OH、O(C_{1～4}脂肪族)、O(C_{1～4}ハロ脂肪族)、CO(C_{1～4}脂肪族)、CO₂H、CO₂(C_{1～4}脂肪族)、C_{1～6}脂肪族、C_{1～4}ハロ脂肪族、フェニル、-O(Ph)、5～6員ヘテロアリール、C_{3～8}脂環式、5～8員ヘテロシクリル、-C_{1～6}脂肪族-(Ph)、-C_{1～6}アルキル-(5～6員ヘテロアリール)、-C_{1～6}アルキル-(C_{3～8}脂環式)、-C_{1～6}アルキル-(5～8員ヘテロシクリル)、またはC_{1～10}アルキリデン鎖であり、該鎖の2個までのメチレン単位がO、N、またはSによって場合により置換され；各 R^X は、0～5個のJ⁰によって独立して場合により置換され；

各 R^0 は独立して、H、C_{1～6}脂肪族、C_{1～4}ハロ脂肪族、CO(C_{1～4}脂肪族)、CO₂(C_{1～4}脂肪族)、-SO₂(C_{1～4}脂肪族)、-SO₂(フェニル)、フェニル、5～6員ヘテロアリール、5～8員ヘテロシクリル、C_{3～8}脂環式、-C_{1～6}脂肪族-(Ph)、-C_{1～6}アルキル-(5～6員ヘテロアリール)、-C_{1～6}アルキル-(5～8員ヘテロシクリル)、-C_{1～6}アルキル-(C_{3～8}脂環式)；またはC_{1～10}アルキリデン鎖であり、該鎖の2個までのメチレン単位がO、N、またはSによって場合により置換され；該 R^0 は、0～6個のJ⁰によって場合により置換され；

あるいは同じ置換基または別の置換基上の2個の R^0 は、各 R^0 基が結合される原子と一緒にになって、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する3～8員飽和、部分不飽和、または完全不飽和单環式または2環式環を形成し；該環は、ハロゲン、NO₂、CN、C_{1～4}脂肪族、NH₂、NH(C_{1～4}脂肪族)、N(C_{1～4}脂肪族)₂、OH、O(C_{1～4}脂肪族)、CO₂H、CO₂(C_{1～4}脂肪族)、O(ハロC_{1～4}脂肪族)、またはハロC_{1～4}脂肪族の0～4回の出現によって場合により独立して置換され、該 R^0 C_{1～4}脂肪族基のそれぞれは非置換であり；

各 J^0 は独立して、ハロゲン、NO₂、CN、C_{1～4}脂肪族、-NH₂、-NH(C_{1～4}脂肪族)、-N(C_{1～4}脂肪族)₂、-OH、-O(C_{1～4}脂肪族)、-CO₂H、-CO₂(C_{1～4}脂肪族)、-O(ハロC_{1～4}脂肪族)、およびハロ(C_{1～4}脂肪族)であり、該 J^0 C_{1～4}脂肪族基のそれぞれは非置換である)の化合物またはその製薬的に許容される塩。

【請求項 2】

R^2 が 2 - ピリジルであり、かつ R^3 および R^4 が H である場合、Q は、非置換フェニルでも、2 - CN - フェニルでも、2 - ピリジルでも、2 - キノリニルでもない、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Q が、 C_{6-10} アリール、または 0 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、Q が、0 ~ 3 個の J^Q で必要に応じて置換されている、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

Q が、フェニル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、またはベンゾイソチアゾリルから選択される基であり、該基が、0 ~ 5 個の J^Q で場合により置換されている、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

Q が最大 3 個の J^Q 基で置換され、各 J^Q が、CN、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、-OR⁰、-N(R⁰)₂、-SR⁰、-(C_{1-6} アルキル)-OR⁰、-(C_{1-6} アルキル)-N(R⁰)₂、-(C_{1-6} アルキル)-SR⁰、-U、-(U)_m-(C_{6-10} アリール)、-(U)_m-(5 ~ 12 員ヘテロアリール)、-(U)_m-(3 ~ 12 員ヘテロシクリル)、-(U)_m-(C_{3-10} 脂環式)、-COR⁰、-NR⁰COR⁰、-COR⁰、-CON(R⁰)₂、-SO₂R⁰、および-SO₂N(R⁰)₂ から独立して選択され；

U が C_{1-10} アルキルであり、0 ~ 1 個のメチレン単位が、-NR⁰-、-O-、または-S- によって独立して置換され；

m 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】

各 J^Q が、CN、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、-OR⁰、-N(R⁰)₂、-SR⁰、-NH-(C_{1-6} アルキル)- (3 ~ 8 員ヘテロシクリル)、-O-(C_{1-6} アルキル)- (3 ~ 8 員ヘテロシクリル)、3 ~ 8 員ヘテロシクリル、-COR⁰、-NR⁰COR⁰、-COR⁰、-CON(R⁰)₂、-SO₂R⁰、または-SO₂N(R⁰)₂ であり；各 J^Q が、0 ~ 5 個の R^X によって場合により独立して置換される；

請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

J^Q が、-N(R⁰)₂、-OR⁰、または 0 ~ 5 個の R^X によって場合により置換される 5 ~ 8 員ヘテロシクリルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

J^Q がピペリジニル、ピペラジニル、またはピロリジニルから選択される基であり、該基が 0 ~ 5 個の R^X によって場合により置換される、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^X が、H、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、sec - プチル、n - プチル、t - プチル、ハロゲン、NO₂、CN、NH₂、NH(C_{1-4} 脂肪族)、N(C_{1-4} 脂肪族)₂、OH、O(C_{1-4} 脂肪族)、CO₂H、OCF₃、CF₃、COCH₃、-(C_{1-4} アルキル)₀₋₁-O(C_{1-4} アルキル)、-(C_{1-4} アルキル)₀₋₁-O(C_{1-4} アルキル)OH、-(C_{1-4} アルキル)₀₋₁-NH(C_{1-4} アルキル)、-(C_{1-4} アルキル)₀₋₁-N(C_{1-4} アルキル)₂、-(C_{1-4} アルキル)₀₋₁-NH₂、および-(C_{1-4} アルキル)₀₋₁-(3 ~ 7 員ヘテロシクリル)から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

。

【請求項 10】

R⁰ が、H、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、sec -

ブチル、n-ブチル、t-ブチル、COCH₃、-(C₁-₄アルキル)-O(C₁-₄アルキル)、-(C₁-₄アルキル)-O(C₁-₄アルキル)OH、-(C₁-₄アルキル)-NH(C₁-₄アルキル)、-(C₁-₄アルキル)-N(C₁-₄アルキル)、-(C₁-₄アルキル)-NH₂、および-(C₁-₄アルキル)₀-₁-(3-7員ヘテロシクリル)から選択される、請求項1~8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

各R³およびR⁴が独立してHである、請求項1~10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

R³およびR⁴がどちらもHである、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

R²が、5個までのJ^{R²}によって場合により置換される5~8員モノシクリルである、請求項1~12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

R²が、5個までのJ^{R²}によって場合により置換されるC₃-₈脂環式である、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

R²が5~6員アリールまたはヘテロアリール環であり、該環が5個までのJ^{R²}によって場合により置換される、請求項13に記載の化合物。

【請求項16】

R²が0~2個の窒素原子を有する、必要に応じて置換された6員アリールまたは6員ヘテロアリール環であり、該環が5個までのJ^{R²}によって場合により置換される、請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

R²がフェニル、ピリジル、ピラジニル、またはピリミジル環であり、該環が5個までのJ^{R²}によって場合により置換される、請求項16に記載の化合物。

【請求項18】

R²が、フェニル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピラジニル、2,4-ピリミジル、または3,5-ピリミジル環であり、該環が5個までのJ^Rによって場合により置換される、請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

各J^{R²}が、八口、オキソ、C₁-₆アルキル、C₆-₁₀アリール、-C₁-₆アルキル-C₆-₁₀アリール、5-10員ヘテロアリール、-C₁-₆アルキル-(5-10員ヘテロアリール)、3~10員のヘテロシクリル、-C₁-₆アルキル-(3-10員ヘテロシクリル)、C₁-₄八口アルキル、-OR⁰、-N(R⁰)₂、-SR⁰、NO₂、CN、-(C₁-₆アルキル)-OR⁰、-(C₁-₆アルキル)-N(R⁰)₂、-(C₁-₆アルキル)-SR⁰、-C(O)OR⁰、-NR⁰COR⁰、-COR⁰、-CON(R⁰)₂、-SO₂R⁰、-SO₂N(R⁰)₂、またはC₁-₆アルキリデン鎖から選択され、該鎖の3個までのメチレン単位が、化学的に安定な配置で-NR⁰-、-O-、-S-、-SO-、SO₂-、または-CO-によって独立して置換され；各J^{R²}が0~5個のR⁰によって独立して場合により置換される、請求項1~18のいずれか一項に記載の化合物。

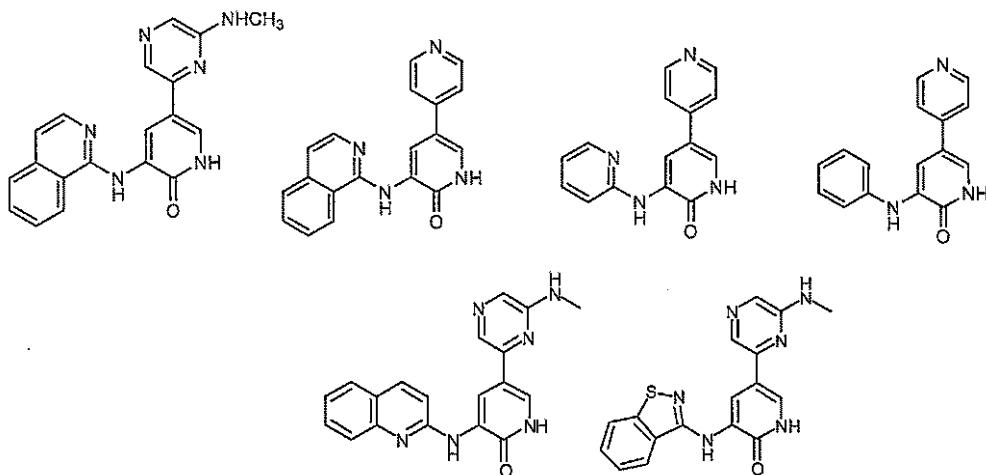
【請求項20】

各J^{R²}が-OR⁰、-N(R⁰)₂、-SR⁰、-(C₁-₆アルキル)-OR⁰、-(C₁-₆アルキル)-N(R⁰)₂、または-(C₁-₆アルキル)-SR⁰から選択され；各J^{R²}が0~5個のR⁰によって独立して場合により置換される、請求項19に記載の化合物。

【請求項21】

以下：

【化2】



から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項22】

請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物と、製薬的に許容される担体、アジュvant、またはビヒクルとを含む組成物。

【請求項23】

患者においてプロテインキナーゼ活性を阻害するための組成物であって、請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項24】

生物学的サンプルにおいてプロテインキナーゼ活性を阻害する方法であって、該生物学的サンプルに請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物を接触させる工程を含む、方法。

【請求項25】

患者においてTecファミリー(Tec、Btk、Itk/Emt/Tsk、Bmx、T_xk/R1k)キナーゼ活性を阻害するための組成物であって、請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項26】

生物学的サンプルにおいてTecファミリー(Tec、Btk、Itk/Emt/Tsk、Bmx、T_xk/R1k)キナーゼ活性を阻害する方法であって、該生物学的サンプルに請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物を接触させる工程を含む方法。

【請求項27】

患者においてItkキナーゼ活性を阻害するための組成物であって、請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項28】

生物学的サンプルにおいてItkキナーゼ活性を阻害する方法であって、該生物学的サンプルに請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物を接触させる工程を含む方法。

【請求項29】

自己免疫性疾患、炎症性疾患、増殖性疾患、過剰増殖性疾患または免疫媒介疾患を治療するための組成物であって、請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項30】

前記組成物が、自己免疫性疾患、炎症性疾患、増殖性疾患、過剰増殖性疾患または免疫媒介疾患、移植器官または組織の拒絶および後天性免疫不全症候群(AIDS)の治療のための薬剤から選択される追加の治療剤とともに投与され、ここで：

該追加の治療剤が治療されている前記疾患に適切であり；

該追加の治療剤が該組成物と共に単一の投薬形態として、または該組成物から独立して

複数の投薬形態の一部として投与されることを特徴とする、
請求項 2 9 に記載の組成物。

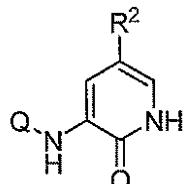
【請求項 3 1】

喘息、急性鼻炎、アレルギー性、萎縮性鼻炎、慢性鼻炎、膜性鼻炎、季節性鼻炎、サルコイドーシス、農夫肺、肺線維症、特発性間質性肺炎、関節リウマチ、血清反応陰性脊椎関節症、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、ライター症候群、ベーチェット病、シェーグレン症候群、全身性硬化症、乾癬、全身性強皮症、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎および他の湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性天疱瘡、表皮水疱症、尋麻疹、皮膚脈管炎、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、ブドウ膜炎、円形脱毛症、春季力タル、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、膵炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、食物関連アレルギー、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、I型糖尿病、ネフローゼ症候群、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、らい腫らい、セザリー症候群および特発性血小板減少性紫斑病、血管形成後再狭窄、腫瘍、アテローム性動脈硬化、全身性エリテマトーデス、同種移植拒絶、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚および角膜の移植後の急性および慢性同種移植拒絶；または慢性移植片対宿主病を治療するための組成物であって、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 3 2】

式 I :

【化 3】

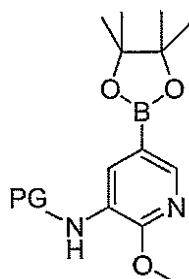


I

の化合物（ここで、Q および R² が請求項 1～21 のいずれか一項で定義される）を調製するためのプロセスであって：

a) 適切なカップリング条件下で、PG が適切な窒素保護基である式 1：

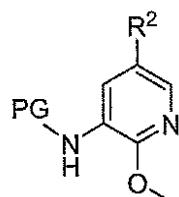
【化 4】



1;

の化合物と R²-hal (ここで、R² が請求項 1～21 のいずれか一項で定義され、hal がハロゲンである) とを反応させ、式 2：

【化5】

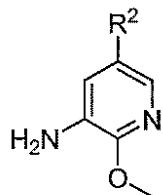


2;

の化合物（ここで、 R^2 および PG が請求項 1～21 のいずれか一項で定義される）を形成する工程、

b) 適切な窒素脱保護条件下で、式 2 の化合物を脱保護して、式 3：

【化6】

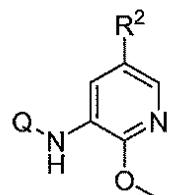


3;

の化合物（ここで、 R^2 が請求項 1～21 のいずれか一項で定義される）を形成する工程、

c) 適切な窒素 - アリールカップリング条件下で、式 3 の化合物を Q - h a 1 にカップリングさせて、式 4：

【化7】



4;

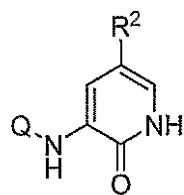
の化合物（ここで、 R^2 および Q が請求項 1～21 のいずれか一項で定義される）を形成する工程、ならびに

d) 適切な酸化条件下で、式 4 の化合物を加熱して、式 I の化合物を形成する工程、を包含する、プロセス。

【請求項 33】

式 I：

【化8】

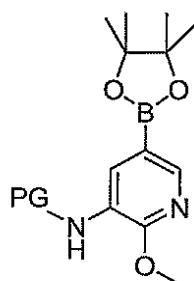


I

の化合物（ここで、Q および R^2 が請求項 1～21 のいずれか一項で定義される）を調製するためのプロセスであって：

適切なカップリング条件下で、PGが適切な窒素保護基である式1：

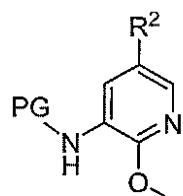
【化9】



1;

の化合物とR²-hal（ここで、R²が請求項1～21のいずれか一項で定義され、halがハロゲンである）と反応させ、式2：

【化10】



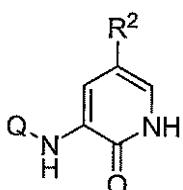
2;

の化合物（ここで、R²およびPGが請求項1～21のいずれか一項で定義される）を形成する工程、
を包含する、プロセス。

【請求項34】

式I：

【化11】

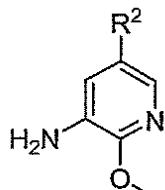


I.

の化合物（ここで、QおよびR²が請求項1～21のいずれか一項で定義される）を調製するためのプロセスであって：

適切な窒素-アリールカップリング条件下で、式3：

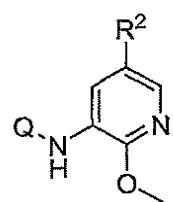
【化12】



3;

の化合物（ここで、R²が請求項1～21のいずれか一項で定義される）をQ-halにカップリングさせて、式4：

【化13】



4;

の化合物（ここで、R²およびQが請求項1～21のいずれか一項で定義される）を形成する工程、
を包含する、プロセス。