

【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25年1月31日(2013.1.31)

【公表番号】特表2012-510990(P2012-510990A)

【公表日】平成24年5月17日(2012.5.17)

【年通号数】公開・登録公報2012-019

【出願番号】特願2011-539512(P2011-539512)

【国際特許分類】

C 07 D 487/04	(2006.01)
A 61 K 31/55	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 25/00	(2006.01)
A 61 P 37/00	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
C 07 D 519/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D 487/04	1 5 0
C 07 D 487/04	C S P
A 61 K 31/55	
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 35/00	
A 61 P 25/00	
A 61 P 37/00	
A 61 P 29/00	
C 07 D 519/00	3 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成24年12月4日(2012.12.4)

【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

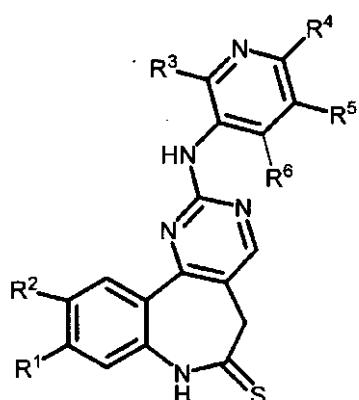
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:

【化75】



(式中、

R^1 は、水素、-CN、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または- YR^{1a} から選択され、

Y は、-O-、-S-、または-NR^{1a}であり、それぞれ存在する R^{1a} は、独立して、水素または任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族であり、

R^2 は、水素、ハロゲン、-ZR^{2a}、または-OR^{2b}から選択され、

Z は任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ アルキレン鎖であり、 R^{2a} は、-OR^{2b}、-N(R^{2b})₂、-SR^{2b}、-C(O)N(R^{2b})₂、-N(R^{2b})C(O)R^{2b}、-SO₂N(R^{2b})₂、-NR^{2b}SO₂R^{2b}、-NR^{2b}C(O)N(R^{2b})₂、または-NR^{2b}SO₂N(R^{2b})₂であり、それぞれ存在する R^{2b} は、独立して、水素または任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ アルキルであるか、2つの存在する R^{2b} が、それらが結合する1つの窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成し、

R^3 は、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_{1\sim4}$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_{1\sim4}$ アルコキシから選択され、

R^4 は、水素、任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環、-(CH₂)_xNR^{4a}R^{4b}、-(CH₂)_xNR^{4a}C(O)R^{4b}、-(CH₂)_xNR^{4a}S(O)₂R^{4b}、-(CH₂)_xC(O)R^{4b}、-(CH₂)_xC(O)NR^{4a}R^{4b}、-(CH₂)_xS(O)₂NR^{4a}R^{4b}、または-(CH₂)_xOR^{4b}から選択され、

それぞれ存在する x は、独立して、0~6であり、

R^{4a} は水素または任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族であり、

R^{4b} は、水素、任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族、任意選択的に置換された $C_{3\sim7}$ -ヘテロシクリルまたは $C_{3\sim7}$ カルボシクリル環であるか、W-R^{4c}であり、Wは任意選択的に置換された $C_{2\sim6}$ アルキレン鎖であり、 R^{4c} は、任意選択的に置換された $C_{3\sim7}$ -ヘテロシクリル環、-OR^{4d}、-N(R^{4d})₂、-SR^{4d}、-C(O)N(R^{4d})₂、-N(R^{4d})C(O)R^{4d}、-SO₂N(R^{4d})₂、-NR^{4d}SO₂R^{4d}、-NR^{4d}C(O)N(R^{4d})₂、または-NR^{4d}SO₂N(R^{4d})₂であり、それぞれ存在する R^{4d} は、独立して、水素または任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族であるか、2つの存在する R^{4d} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成するか、

R^{4a} および R^{4b} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成し、

R^5 は、水素、任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族、任意選択的に置換された $C_{3\sim7}$ -ヘテロシクリル環であるか、X-R^{5a}であり、Xは任意選択的に置換された $C_{2\sim6}$ アルキレン鎖または-NR^{5c}であり、

Xが任意選択的に置換された $C_{2\sim6}$ アルキレン鎖である場合、 R^{5a} は、-OR^{5b}、-N(R^{5b})₂、-SR^{5b}、-C(O)N(R^{5b})₂、-N(R^{5b})C(O)R^{5b}、-SO₂N(R^{5b})₂、-NR^{5b}SO₂R^{5b}、-NR^{5b}C(O)N(R^{5b})₂、または-NR^{5b}SO₂N(R^{5b})₂であり、

Xが-NR^{5c}である場合、 R^{5a} は水素または任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族であるか、 R^{5a} および R^{5c} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成し、

それぞれ存在する R^{5b} および R^{5c} は、独立して、水素または任意選択的に置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族であるか、2つの存在する R^{5b} または R^{5a} および R^{5c} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成するか、

R^4 および R^5 が共に任意選択的に置換された5~7員の脂環式環またはヘテロシクリル環を形成し、

R^6 は、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_{1\sim4}$ アルキル、または任意選択

的に置換された $C_{1 \sim 4}$ アルコキシから選択される) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

R^2 、 R^4 、および R^6 はそれぞれ水素である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

R^2 、 R^5 、および R^6 はそれぞれ水素である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

R^1 は、任意選択的に置換された $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、ハロゲン、-CN、または-OMe である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5】

R^1 は、メチル、エチル、-CF₃、Cl、-CN、-OMe、またはシクロプロピルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

R^2 は水素または-Z-R^{2a}であり、Zは-(CH₂)_{2~4}であり、R^{2a}はN(R^{2b})₂であり、それぞれ存在するR^{2b}は水素またはC_{1~4}アルキルから選択されるか、2つの存在するR^{2b}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたC_{3~7}-ヘテロシクリル環を形成する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

R^3 はメチルまたはCF₃である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

R^4 はメチルまたは-NR^{4a}R^{4b}であり、R^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成するか、R^{4a}は水素またはC_{1~4}アルキルであり、R^{4b}は任意選択的に置換されたC_{3~7}-ヘテロシクリル環であるか、W-R^{4c}であり、Wは任意選択的に置換されたC_{2~6}アルキレン鎖であり、R^{4c}は任意選択的に置換されたC_{3~7}-ヘテロシクリル環である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

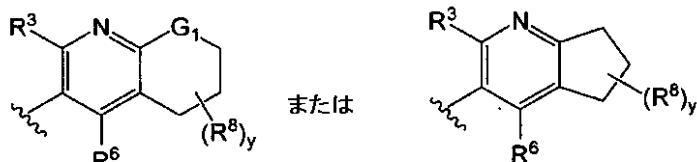
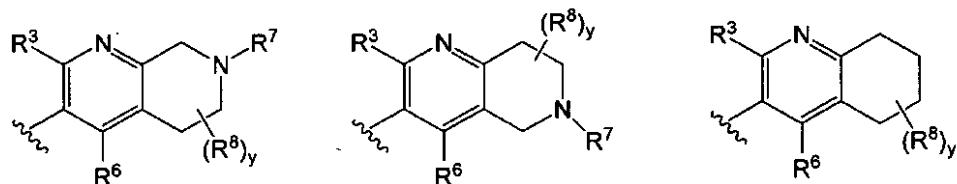
【請求項 9】

R^5 は任意選択的に置換されたC_{3~7}-ヘテロシクリル環であるか、X-R^{5a}であり、Xは任意選択的に置換されたC_{2~6}アルキレン鎖であり、R^{5a}は-N(R^{5b})₂であり、それぞれ存在するR^{5b}は、独立して、水素またはC_{1~6}アルキルであるか、2つの存在するR^{5b}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

R^4 および R^5 が共に以下:

【化76】



(式中、

G_1 は、 - NH - 、 - O - 、 または - N (C₁~₆) - であり、

R^7 は、 水素または任意選択的に置換された C₁~₆ 脂肪族から選択され、

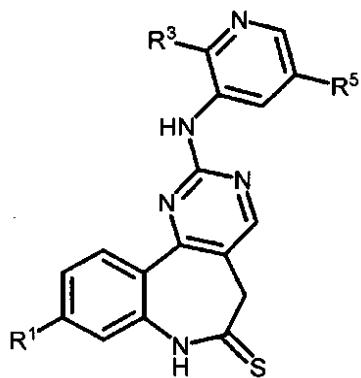
R^8 は、 フルオロ、任意選択的に置換された C₁~₆ 脂肪族、または - Y R^{1a} から選択され、Y は、 - O - 、 - S - 、 または - N R^{1a} であり、それぞれ存在する R^{1a} は、独立して、水素または任意選択的に置換された C₁~₆ 脂肪族であり、

y は 0 ~ 4 である) から選択される環を形成する、請求項 1 に記載の化合物 またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 11】

式 I-A :

【化77】



I-A

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物 またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 12】

R^1 は、 任意選択的に置換された C₁~₄ 脂肪族、ハロゲン、 - CN、 または - OMe である、請求項 11 に記載の化合物 またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 13】

R^1 は、 メチル、エチル、 - CF₃、Cl、 - CN、 - OMe、 またはシクロプロピルである、請求項 11 に記載の化合物 またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 14】

R^3 はメチルまたは CF₃ である、請求項 11 に記載の化合物 またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 15】

R^5 は任意選択的に置換された C₃~₇ - ヘテロシクリル環であるか、 X - R^{5a} であり

、Xは任意選択的に置換されたC₂～₆アルキレン鎖であり、R⁵^aは-N(R⁵^b)₂であり、それぞれ存在するR⁵^bは、独立して、水素またはC₁～₆アルキルであるか、2つの存在するR⁵^bが、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3～7員ヘテロシクリル環を形成する、請求項11に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項16】

R⁵は、任意選択的に置換されたピロリジニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、またはピペラジニル基であるか、X-R⁵^aであり、XはC₂～₄アルキレン鎖であり、R⁵^aは-N(R⁵^b)₂であり、それぞれ存在するR⁵^bは、独立して、水素またはC₁～₆アルキルであるか、2つの存在するR⁵^bが、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、またはモルホリニル基を形成する、請求項15に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項17】

前記ピロリジニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、またはピペラジニル基が1～4個の存在するC₁～₄アルキルまたはC₁～₄ハロアルキルに任意選択的に置換される、請求項16に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項18】

以下：

a) R¹は、メチル、エチル、プロピル、-CF₃、Cl、-CN、-OME、またはシクロプロピルであり、

b) R³はメチルまたはCF₃であり、

c) R⁵は、任意選択的に置換されたピロリジニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、またはピペラジニル基であるか、X-R⁵^aであり、XはC₂～₄アルキレン鎖であり、R⁵^aは-N(R⁵^b)₂であり、それぞれ存在するR⁵^bは、独立して、水素またはC₁～₆アルキルであるか、2つの存在するR⁵^bが、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、またはモルホリニル基を形成する、請求項11に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

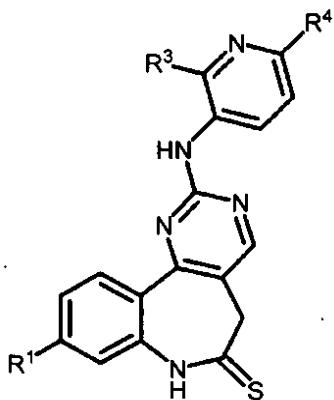
【請求項19】

R¹はClまたはCF₃であり、R³はメチルである、請求項18に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項20】

式I-B：

【化78】



I-B.

の構造を有する、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項21】

R^1 は、任意選択的に置換された $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、ハロゲン、-CN、または-OMEである、請求項20に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項22】

R^1 は、メチル、エチル、-CF₃、Cl、-CN、-OME、またはシクロプロピルである、請求項21に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項23】

R^3 はメチルまたはCF₃である、請求項20に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項24】

R^4 は -NR^{4a}R^{4b}であり、R^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3～7員ヘテロシクリル環を形成するか、R^{4a}は水素またはC_{1～4}アルキルであり、R^{4b}は任意選択的に置換されたC_{3～7}-ヘテロシクリル環であるか、W-R^{4c}であり、Wは任意選択的に置換されたC_{2～4}アルキレン鎖であり、R^{4c}は任意選択的に置換されたC_{3～7}-ヘテロシクリル環または-N(R^{4d})₂であり、それぞれ存在するR^{4d}は、独立して、水素またはC_{1～6}アルキルであるか、2つの存在するR^{4d}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3～7員ヘテロシクリル環を形成する、請求項20に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項25】

R^4 は -NR^{4a}R^{4b}であり、R^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環を形成するか、R^{4a}は水素またはC_{1～4}アルキルであり、R^{4b}は、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環であるか、W-R^{4c}であり、Wは任意選択的に置換されたC_{2～4}アルキレン鎖であり、R^{4c}は、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環であるか、-N(R^{4d})₂であり、それぞれ存在するR^{4d}は、独立して、水素またはC_{1～6}アルキルであるか、2つの存在するR^{4d}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環を形成する、請求項24に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項26】

以下：

a) R^1 は、メチル、エチル、プロピル、-CF₃、Cl、-CN、-OME、またはシクロプロピルであり、

b) R^3 はメチルまたはCF₃であり、

c) R^4 は -NR^{4a}R^{4b}であり、R^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環を形成するか、R^{4a}は水素またはC_{1～4}アルキルであり、R^{4b}は、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環であるか、W-R^{4c}であり、Wは任意選択的に置換されたC_{2～4}アルキレン鎖であり、R^{4c}は、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環であるか、-N(R^{4d})₂であり、それぞれ存在するR^{4d}は、独立して、水素またはC_{1～6}アルキルであるか、2つの存在するR^{4d}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環を形成する、請求項20に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

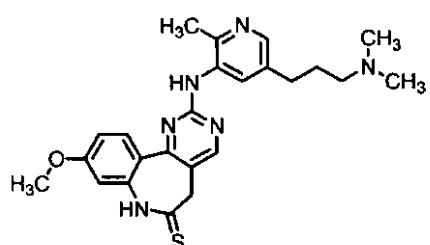
【請求項27】

R^1 はClまたはCF₃であり、 R^3 はメチルである、請求項26に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

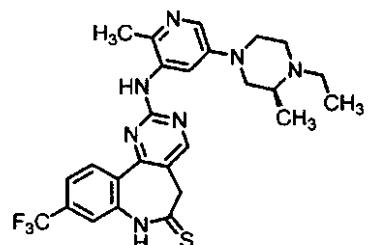
【請求項28】

前記化合物が、以下：

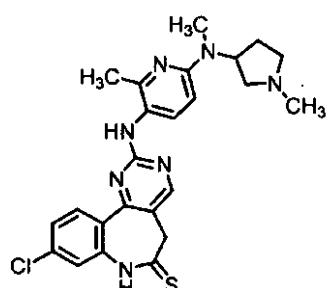
【化 7 9】



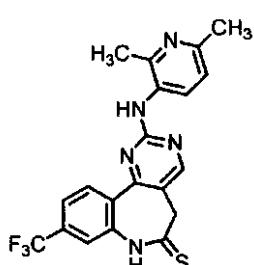
I-1



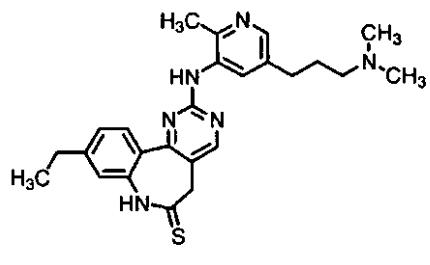
I-2



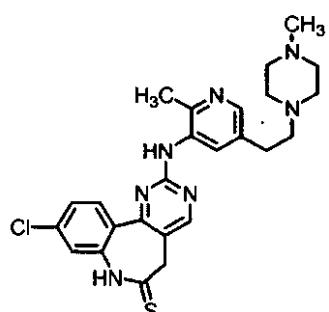
I-3



I-4

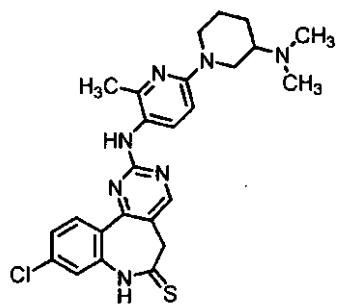


I-5

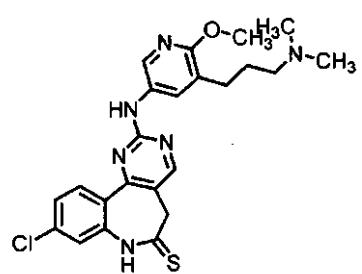


I-6

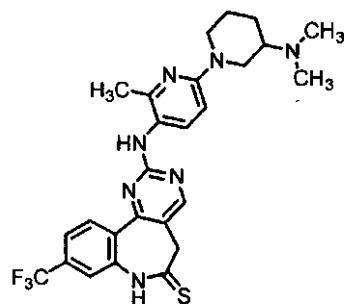
【化 8 0】



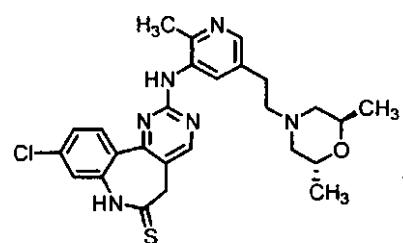
I-7



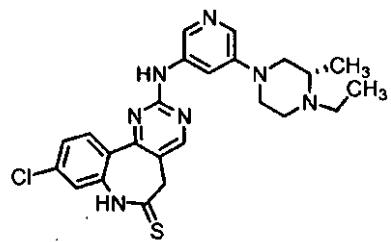
I-8



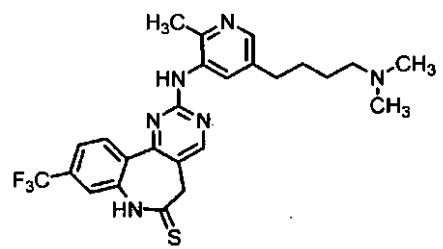
I-9



I-10

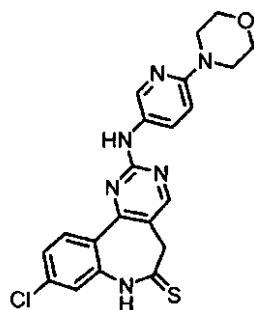


I-11

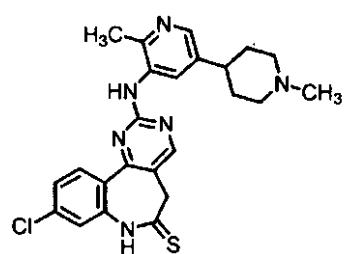


I-12

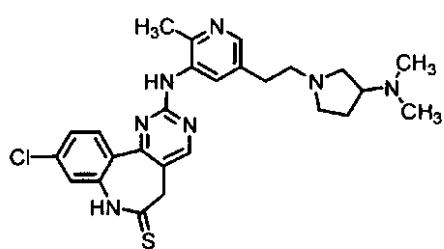
【化 8 1】



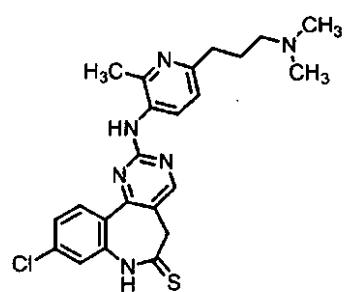
I-13



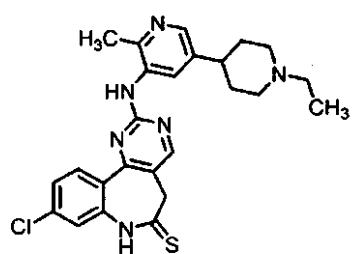
I-14



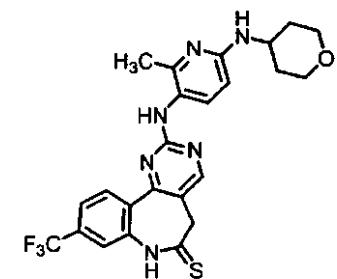
I-15



I-16

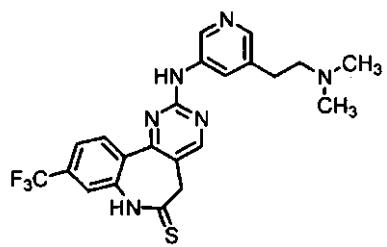
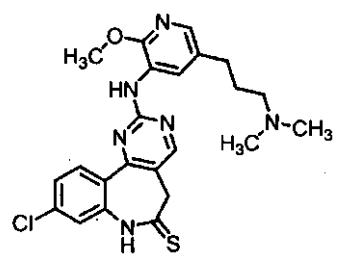
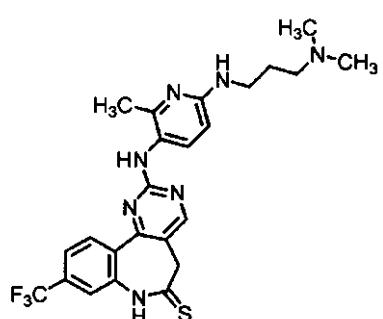
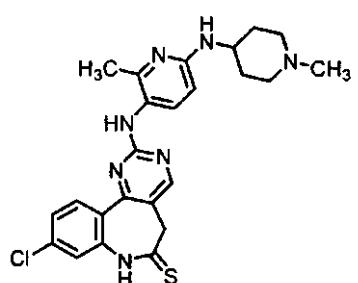
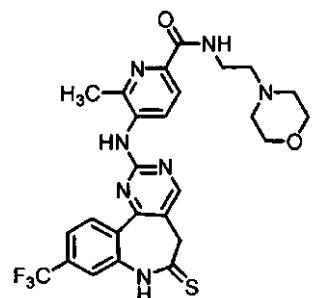
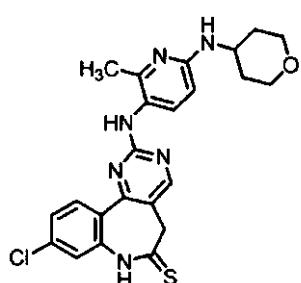


I-17

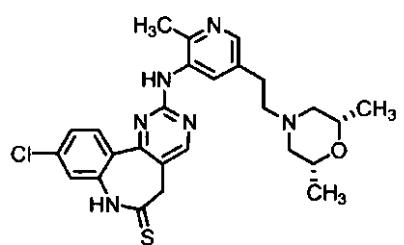
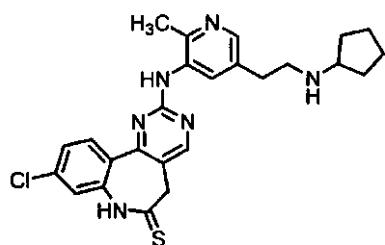
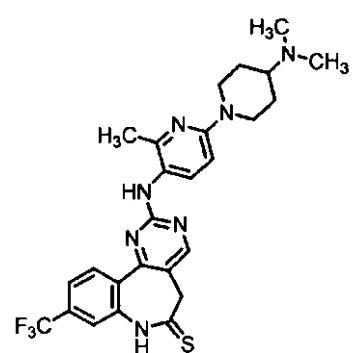
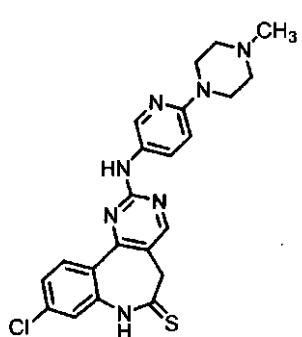
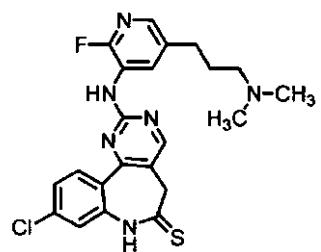
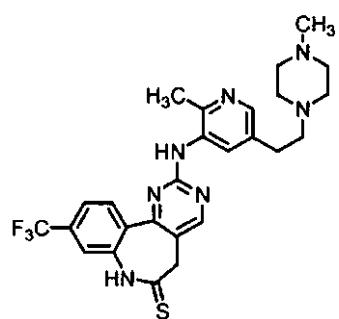


I-18

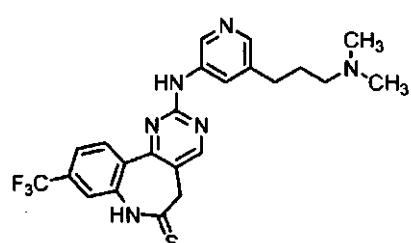
【化 8 2】



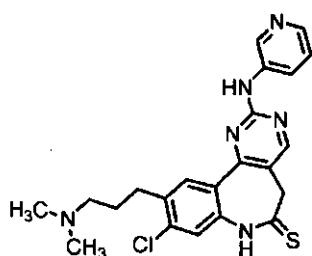
【化 8 3】



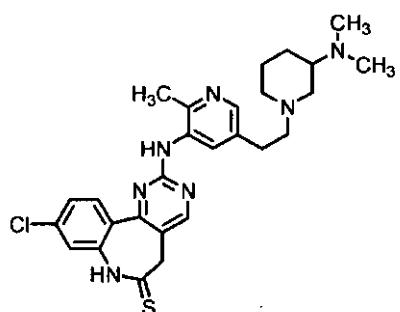
【化 8 4】



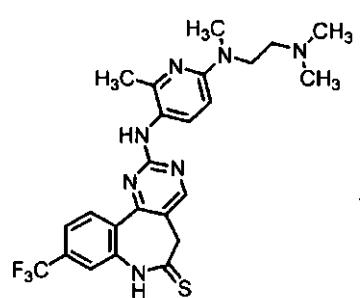
I-32



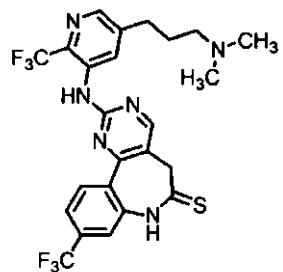
I-33



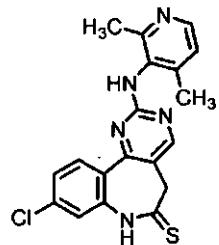
I-34



I-35

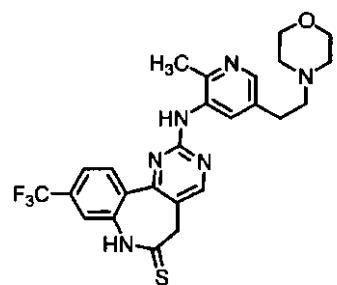
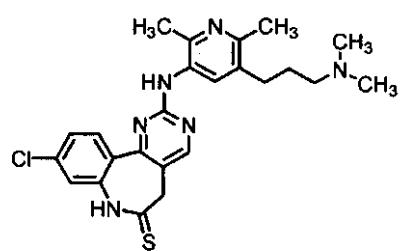
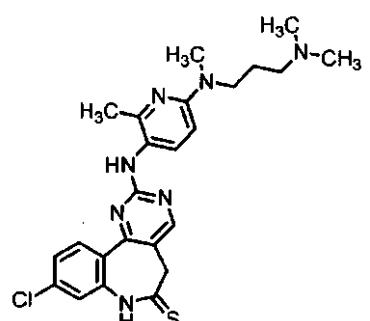
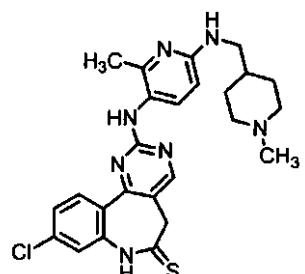
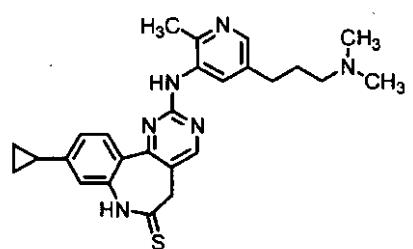
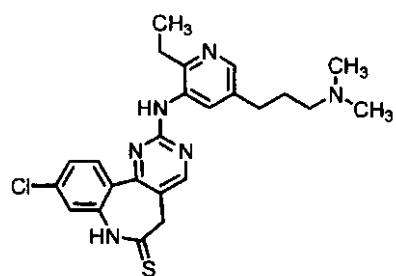


I-36

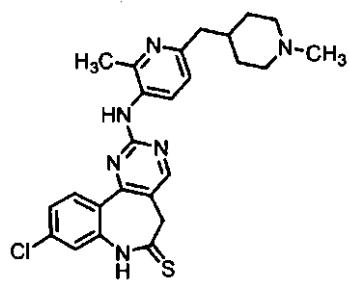


I-37

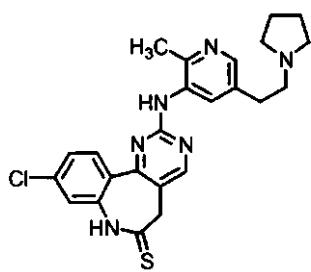
【化 8 5】



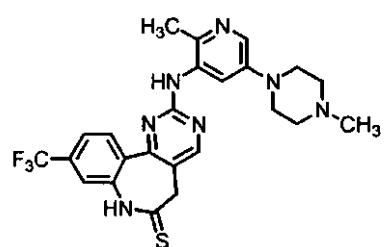
【化 8 6】



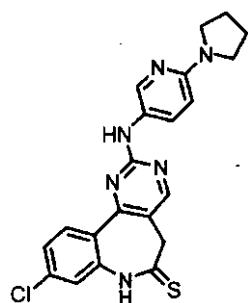
I-44



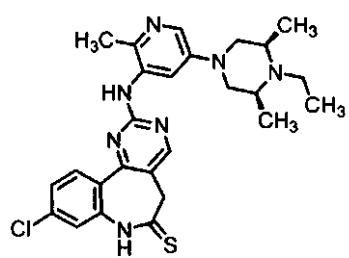
I-45



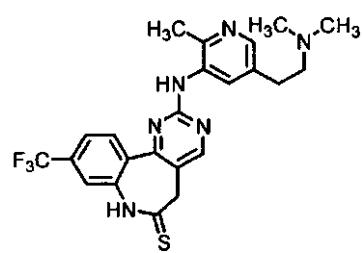
I-46



I-47

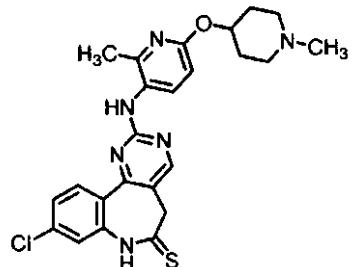
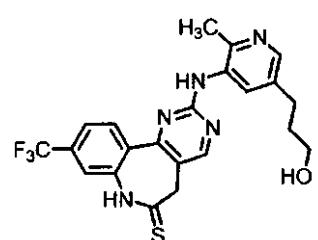
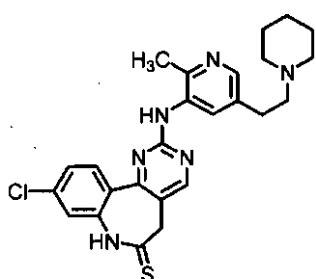
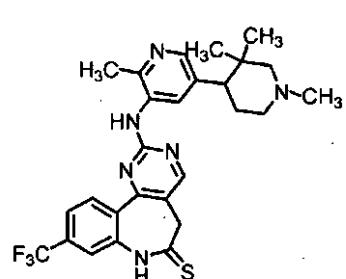
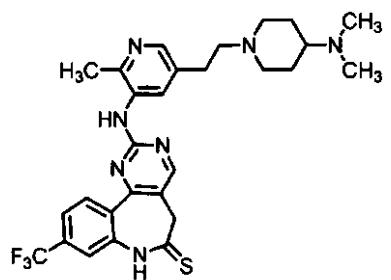
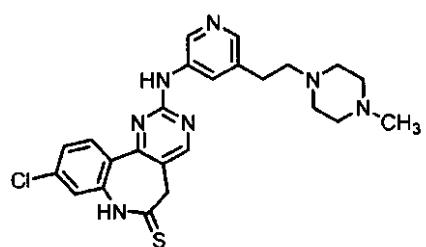


I-49

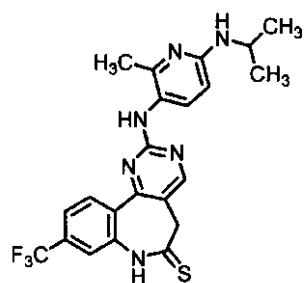


I-50

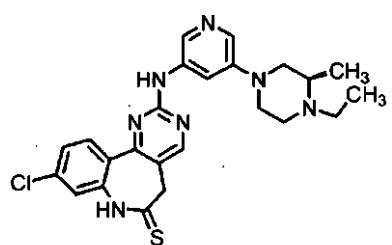
【化 8 7】



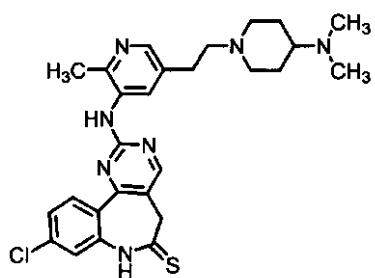
【化 8 8】



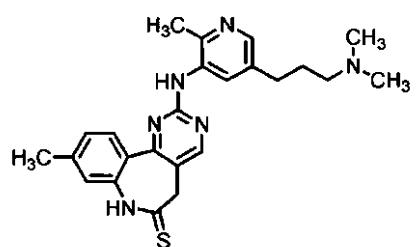
I-57



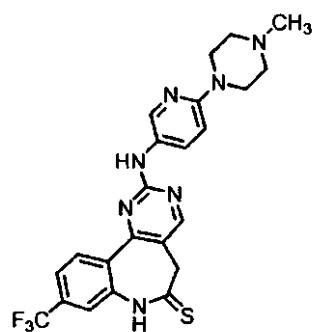
I-58



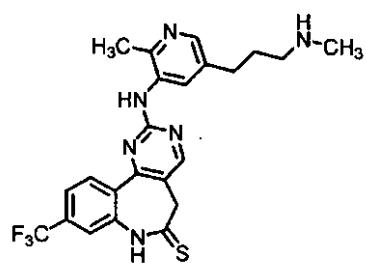
I-59



I-60

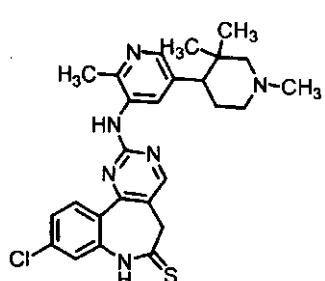


I-61

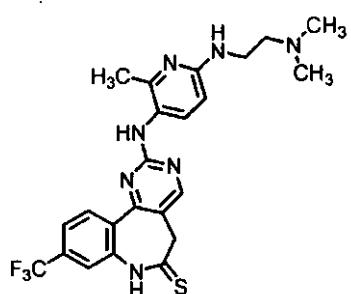


I-62

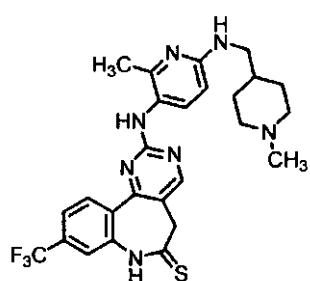
【化 8 9】



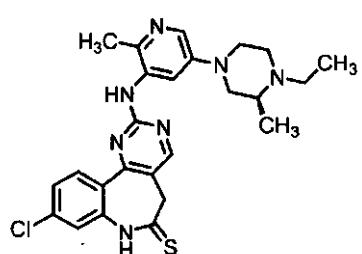
I-63



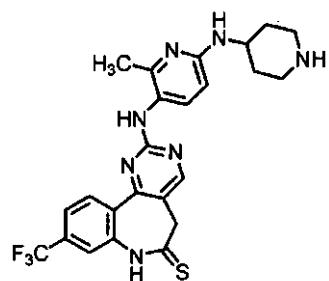
I-64



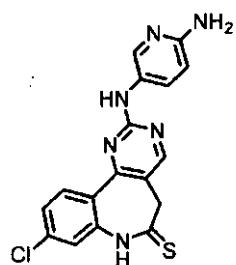
I-65



I-66

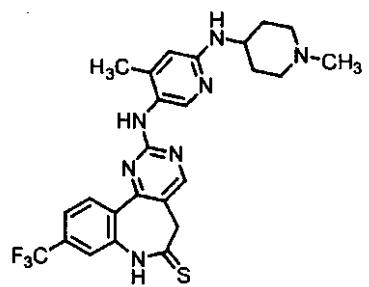
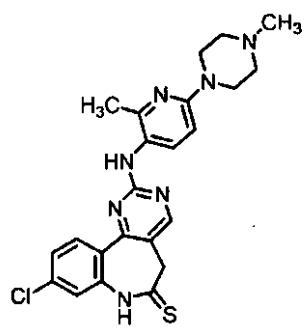
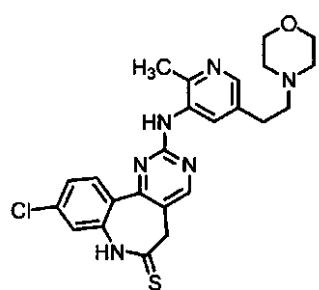
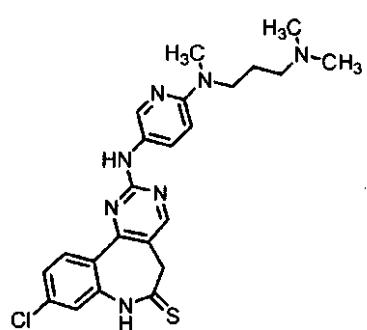
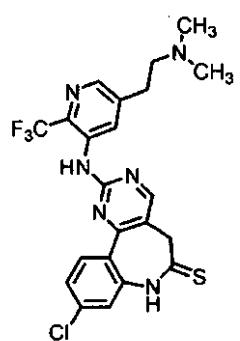
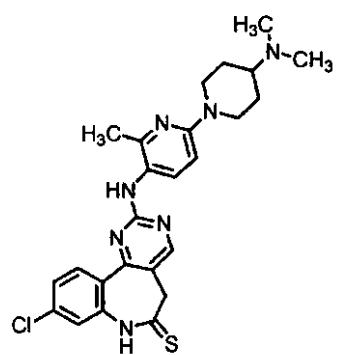


I-67

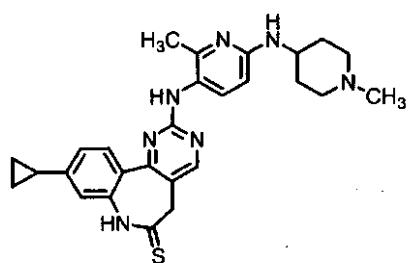
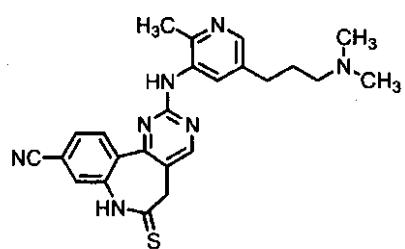
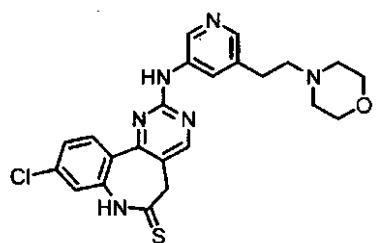
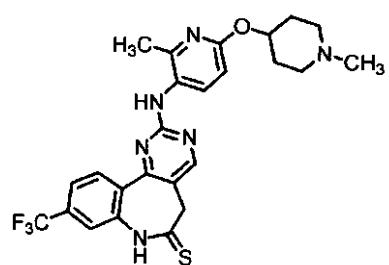
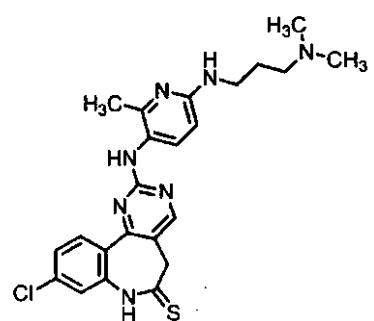
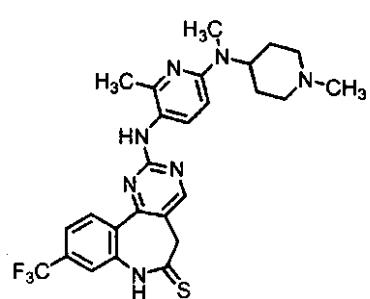


I-68

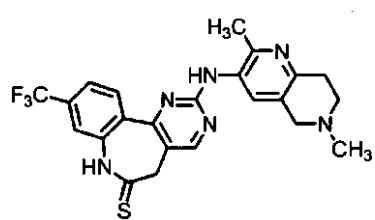
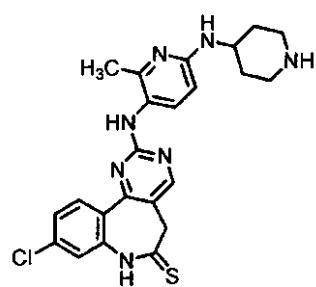
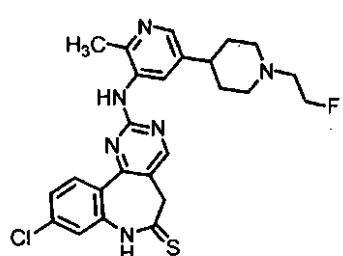
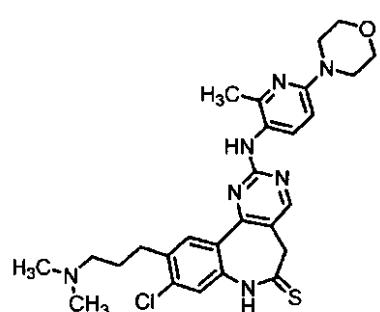
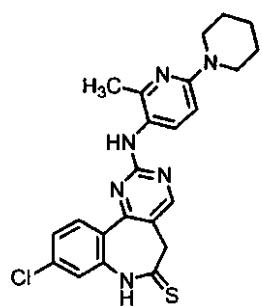
【化 9 0】



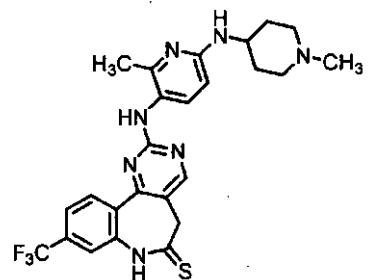
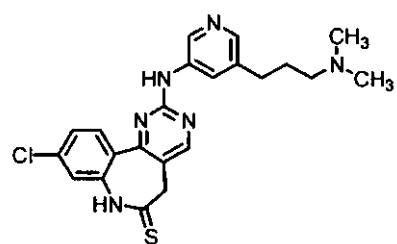
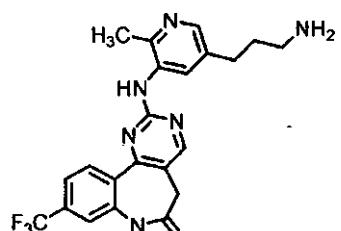
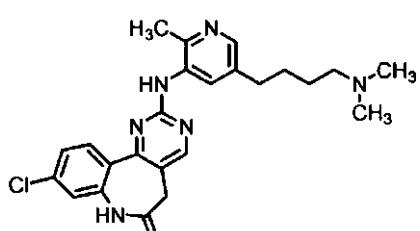
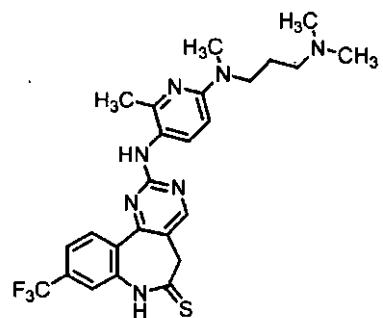
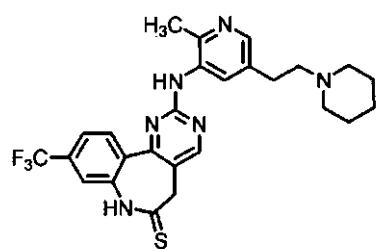
【化 9 1】



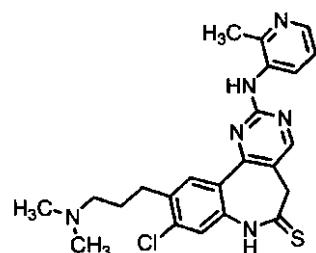
【化 9 2】



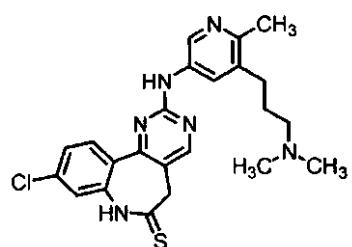
【化 9 3】



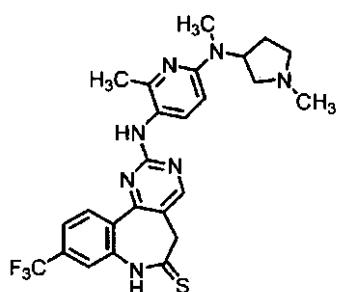
【化94】



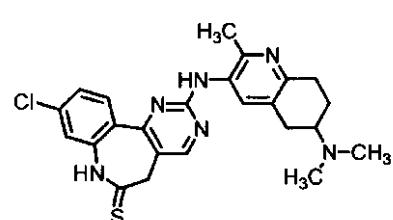
I-93



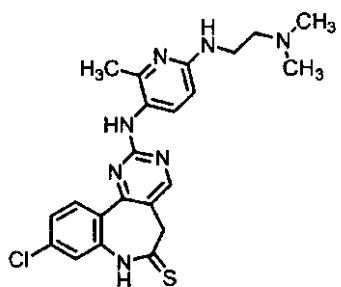
I-94



I-95



I-96

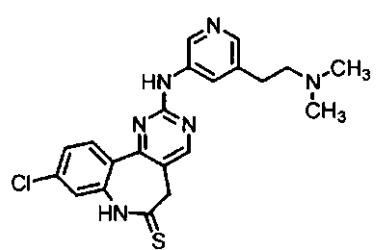
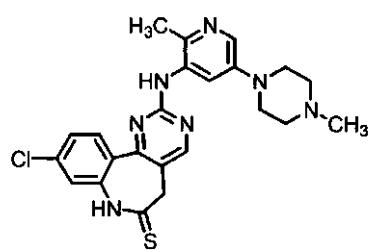
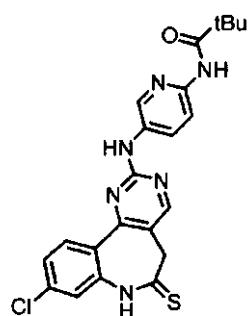
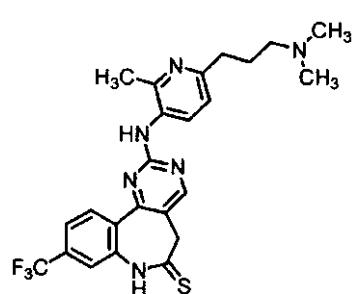
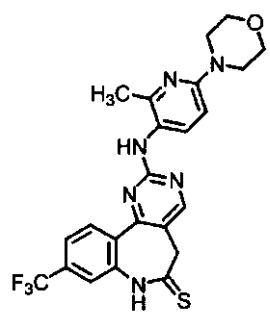
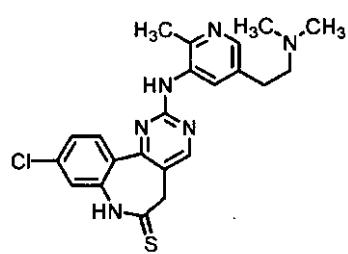


I-97

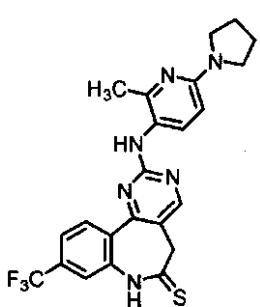
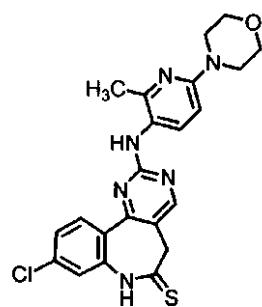
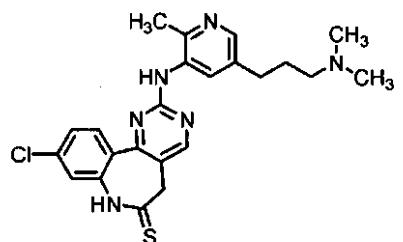
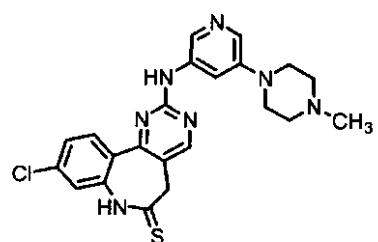
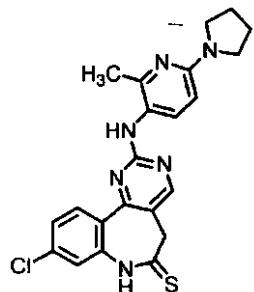
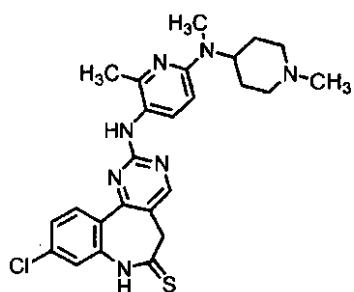


I-98

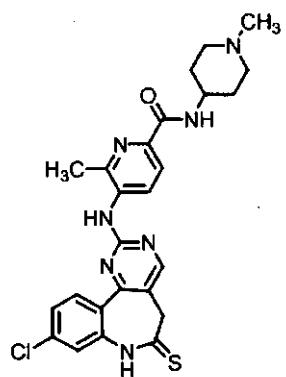
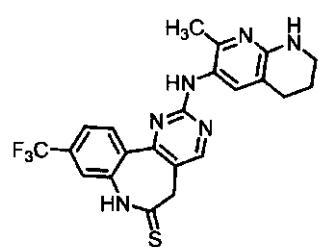
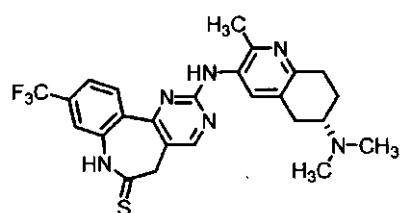
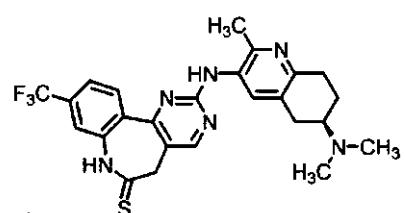
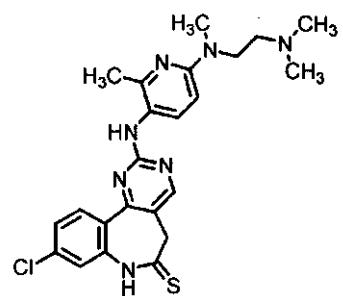
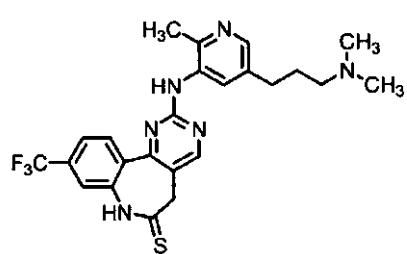
【化 9 5】



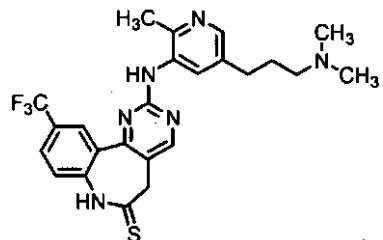
【化 9 6】



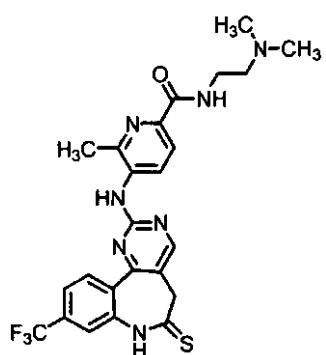
【化 9 7】



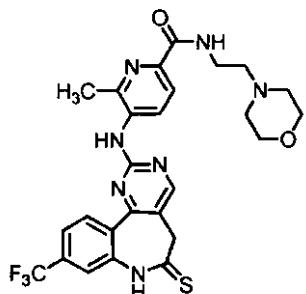
【化 9 8】



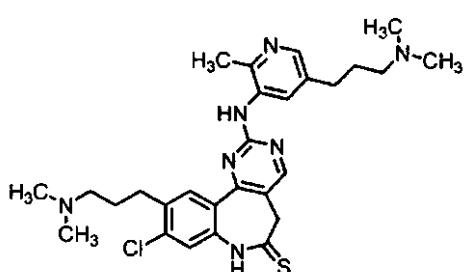
I-117



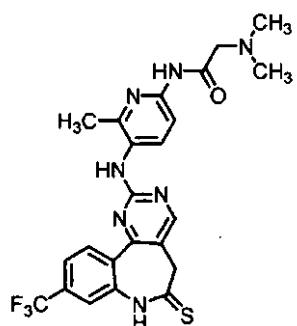
I-118



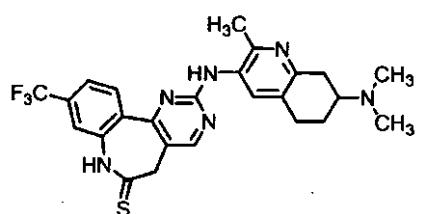
I-119



I-120

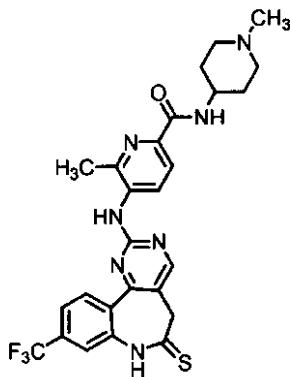


I-121



I-122

【化99】



I-123

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許容可能な塩。

【請求項29】

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩および薬学的に許容可能なキャリアを含む組成物。

【請求項30】

請求項1に記載の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩または請求項29に記載の組成物を含む、患者におけるPLK活性を阻害するための組成物。

【請求項31】

請求項1に記載の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩または請求項29に記載の組成物を含む、患者における増殖性障害、神経変性障害、自己免疫障害、炎症性障害、または免疫学的に媒介される障害を処置するための組成物。

【請求項32】

請求項1に記載の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩または請求項29に記載の組成物を含む、患者における癌を処置するための組成物。

【請求項33】

前記癌が、黒色腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、神経芽細胞腫、または結腸、乳房、胃、卵巣、子宮頸部、肺、中枢神経系(CNS)、直腸、前立腺、膀胱、もしくは脾臓から選択される癌である、請求項32に記載の組成物。

【請求項34】

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩でのPLKの阻害によって癌細胞の有糸分裂が妨げられる、請求項32に記載の組成物。

【請求項35】

化学療法薬および放射線療法からなる群から選択される細胞毒性薬と併せて投与されることを特徴とする、請求項32に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

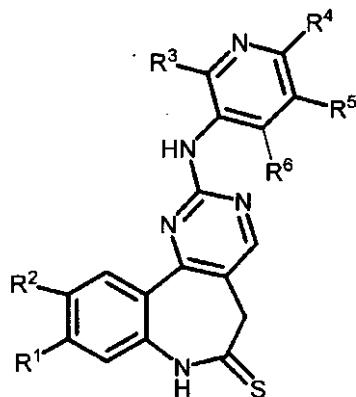
【0006】

例えれば、本発明は以下の項目を提供する。

(項目1)

式I:

【化75】



(式中、

R¹ は、水素、-CN、ハロゲン、任意選択的に置換されたC_{1～6}脂肪族、または-YR^{1a}から選択され、

Y は、-O-、-S-、または-NR^{1a}であり、それぞれ存在するR^{1a}は、独立して、水素または任意選択的に置換されたC_{1～6}脂肪族であり、

R² は、水素、ハロゲン、-ZR^{2a}、または-OR^{2b}から選択され、

Z は任意選択的に置換されたC_{1～6}アルキレン鎖であり、R^{2a}は、-OR^{2b}、-N(R^{2b})₂、-SR^{2b}、-C(O)N(R^{2b})₂、-N(R^{2b})C(O)R^{2b}、-SO₂N(R^{2b})₂、-NR^{2b}SO₂R^{2b}、-NR^{2b}C(O)N(R^{2b})₂、または-NR^{2b}SO₂N(R^{2b})₂であり、それぞれ存在するR^{2b}は、独立して、水素または任意選択的に置換されたC_{1～6}アルキルであるか、2つの存在するR^{2b}が、それらが結合する1つの窒素原子と共に、任意選択的に置換された3～7員ヘテロシクリル環を形成し、

R³ は、水素、ハロゲン、任意選択的に置換されたC_{1～4}アルキル、または任意選択的に置換されたC_{1～4}アルコキシから選択され、

R⁴ は、水素、任意選択的に置換されたC_{1～6}脂肪族、任意選択的に置換された3～7員ヘテロシクリル環、-(CH₂)_xNR^{4a}R^{4b}、-(CH₂)_xNR^{4a}C(O)R^{4b}、-(CH₂)_xNR^{4a}S(O)₂R^{4b}、-(CH₂)_xC(O)R^{4b}、-(CH₂)_xC(O)NR^{4a}R^{4b}、-(CH₂)_xS(O)₂NR^{4a}R^{4b}、または-(CH₂)_xOR^{4b}から選択され、

それぞれ存在するxは、独立して、0～6であり、

R^{4a} は水素または任意選択的に置換されたC_{1～6}脂肪族であり、

R^{4b} は、水素、任意選択的に置換されたC_{1～6}脂肪族、任意選択的に置換されたC_{3～7}-ヘテロシクリルまたはC_{3～7}カルボシクリル環であるか、W-R^{4c}であり、Wは任意選択的に置換されたC_{2～6}アルキレン鎖であり、R^{4c}は、任意選択的に置換されたC_{3～7}-ヘテロシクリル環、-OR^{4d}、-N(R^{4d})₂、-SR^{4d}、-C(O)N(R^{4d})₂、-N(R^{4d})C(O)R^{4d}、-SO₂N(R^{4d})₂、-NR^{4d}SO₂R^{4d}、-NR^{4d}C(O)N(R^{4d})₂、または-NR^{4d}SO₂N(R^{4d})₂であり、それぞれ存在するR^{4d}は、独立して、水素または任意選択的に置換されたC_{1～6}脂肪族であるか、2つの存在するR^{4d}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3～7員ヘテロシクリル環を形成するか、

R^{4a} およびR^{4b} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3～7員ヘテロシクリル環を形成し、

R⁵ は、水素、任意選択的に置換されたC_{1～6}脂肪族、任意選択的に置換されたC_{3～7}-ヘテロシクリル環であるか、X-R^{5a}であり、Xは任意選択的に置換されたC_{2～6}アルキレン鎖または-NR^{5c}であり、

Xが任意選択的に置換されたC_{2～6}アルキレン鎖である場合、R^{5a}は、-OR⁵

b 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-SR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5b})C(O)$
 $)R^{5b}$ 、 $-SO_2N(R^{5b})_2$ 、 $-NR^{5b}SO_2R^{5b}$ 、 $-NR^{5b}C(O)N(R^{5b})_2$ 、または $-NR^{5b}SO_2N(R^{5b})_2$ であり、

X が $-NR^{5c}$ である場合、 R^{5a} は水素または任意選択的に置換された $C_{1~6}$ 脂肪族であるか、 R^{5a} および R^{5c} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成し、

それぞれ存在する R^{5b} および R^{5c} は、独立して、水素または任意選択的に置換された $C_{1~6}$ 脂肪族であるか、2つの存在する R^{5b} または R^{5a} および R^{5c} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成するか、

R^4 および R^5 が共に任意選択的に置換された5~7員の脂環式環またはヘテロシクリル環を形成し、

R^6 は、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_{1~4}$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_{1~4}$ アルコキシから選択される)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

(項目2)

R^2 、 R^4 、および R^6 はそれぞれ水素である、項目1に記載の化合物。

(項目3)

R^2 、 R^5 、および R^6 はそれぞれ水素である、項目1に記載の化合物。

(項目4)

R^1 は、任意選択的に置換された $C_{1~4}$ 脂肪族、ハロゲン、 $-CN$ 、または $-OME$ である、項目1に記載の化合物。

(項目5)

R^1 は、メチル、エチル、 $-CF_3$ 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-OME$ 、またはシクロプロピルである、項目1に記載の化合物。

(項目6)

R^2 は水素または $-Z-R^{2a}$ であり、 Z は $-CH_2$ _{2~4}であり、 R^{2a} は $N(R^{2b})_2$ であり、それぞれ存在する R^{2b} は水素または $C_{1~4}$ アルキルから選択されるか、2つの存在する R^{2b} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された $C_{3~7}$ -ヘテロシクリル環を形成する、項目1に記載の化合物。

(項目7)

R^3 はメチルまたは CF_3 である、項目1に記載の化合物。

(項目8)

R^4 はメチルまたは $-NR^{4a}R^{4b}$ であり、 R^{4a} および R^{4b} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成するか、 R^{4a} は水素または $C_{1~4}$ アルキルであり、 R^{4b} は任意選択的に置換された $C_{3~7}$ -ヘテロシクリル環であるか、 $W-R^{4c}$ であり、 W は任意選択的に置換された $C_{2~6}$ アルキレン鎖であり、 R^{4c} は任意選択的に置換された $C_{3~7}$ -ヘテロシクリル環である、項目1に記載の化合物。

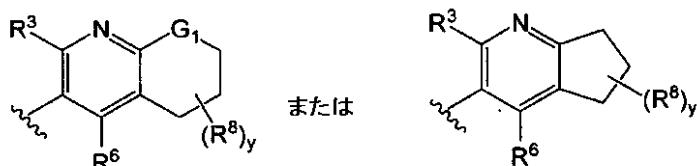
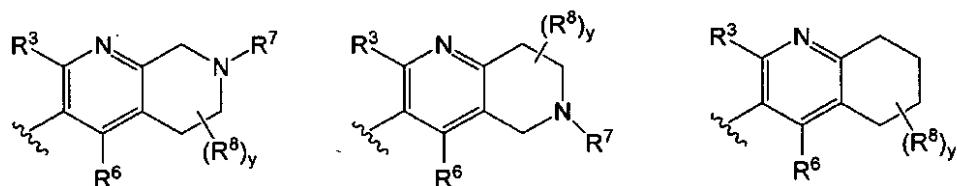
(項目9)

R^5 は任意選択的に置換された $C_{3~7}$ -ヘテロシクリル環であるか、 $X-R^{5a}$ であり、 X は任意選択的に置換された $C_{2~6}$ アルキレン鎖であり、 R^{5a} は $-N(R^{5b})_2$ であり、それぞれ存在する R^{5b} は、独立して、水素または $C_{1~6}$ アルキルであるか、2つの存在する R^{5b} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成する、項目1に記載の化合物。

(項目10)

R^4 および R^5 が共に以下：

【化 7 6】



(式中、

G_1 は、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、または $-N(CH_3)_2-$ であり、

R⁷は、水素または任意選択的に置換されたC₁～₆脂肪族から選択され、

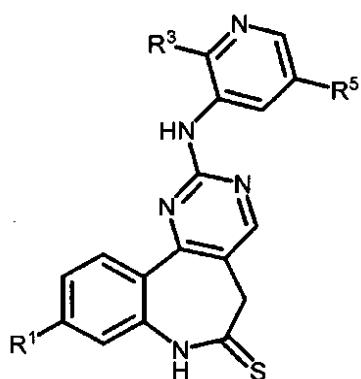
R⁸ は、フルオロ、任意選択的に置換された C₁ ~ 6 脂肪族、または -YR^{1a} から選択され、Y は、-O-、-S-、または -NR^{1a} であり、それぞれ存在する R^{1a} は、独立して、水素または任意選択的に置換された C₁ ~ 6 脂肪族であり、

γ は 0 ~ 4 である) から選択される環を形成する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 11)

（项目二）

卷之六



I-A

の構造を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 2)

R^1 は、任意選択的に置換された $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、ハロゲン、-CN、または-OMeである、項目 11 に記載の化合物。

(項目 1 3)

R^1 は、メチル、エチル、-CF₃、Cl、-CN、-OME、またはシクロプロピルである、項目11に記載の化合物。

(項目 1 4)

R³はメチルまたはCF₃である、項目11に記載の化合物。

(項目 15)

R⁵ は任意選択的に置換された C₃-C₇-ヘテロシクリル環であるか、X-R⁵a であり

Xは任意選択的に置換されたC₂~₆アルキレン鎖であり、R⁵^aは-N(R⁵^b)₂であり、それぞれ存在するR⁵^bは、独立して、水素またはC₁~₆アルキルであるか、2つの存在するR⁵^bが、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成する、項目11に記載の化合物。

(項目16)

R⁵は、任意選択的に置換されたピロリジニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、またはピペラジニル基であるか、X-R⁵^aであり、XはC₂~₄アルキレン鎖であり、R⁵^aは-N(R⁵^b)₂であり、それぞれ存在するR⁵^bは、独立して、水素またはC₁~₆アルキルであるか、2つの存在するR⁵^bが、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、またはモルホリニル基を形成する、項目15に記載の化合物。

(項目17)

前記ピロリジニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、またはピペラジニル基が1~4個の存在するC₁~₄アルキルまたはC₁~₄ハロアルキルに任意選択的に置換される、項目16に記載の化合物。

(項目18)

以下：

a) R¹は、メチル、エチル、プロピル、-CF₃、Cl、-CN、-OMe、またはシクロプロピルであり、

b) R³はメチルまたはCF₃であり、

c) R⁵は、任意選択的に置換されたピロリジニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、またはピペラジニル基であるか、X-R⁵^aであり、XはC₂~₄アルキレン鎖であり、R⁵^aは-N(R⁵^b)₂であり、それぞれ存在するR⁵^bは、独立して、水素またはC₁~₆アルキルであるか、2つの存在するR⁵^bが、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、またはモルホリニル基を形成する、項目11に記載の化合物。

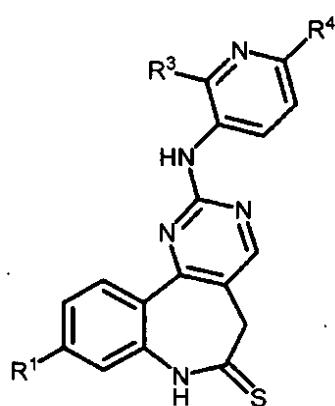
(項目19)

R¹はClまたはCF₃であり、R³はメチルである、項目18に記載の化合物。

(項目20)

式I-B：

【化78】



I-B.

の構造を有する、項目1に記載の化合物。

(項目21)

R¹は、任意選択的に置換されたC₁~₄脂肪族、ハロゲン、-CN、または-OMeである、項目20に記載の化合物。

(項目22)

R¹は、メチル、エチル、-CF₃、C1、-CN、-OME、またはシクロプロピルである、項目21に記載の化合物。

(項目23)

R³はメチルまたはCF₃である、項目20に記載の化合物。

(項目24)

R⁴は-NR^{4a}R^{4b}であり、R^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3～7員ヘテロシクリル環を形成するか、R^{4a}は水素またはC_{1～4}アルキルであり、R^{4b}は任意選択的に置換されたC_{3～7}-ヘテロシクリル環であるか、W-R^{4c}であり、Wは任意選択的に置換されたC_{2～4}アルキレン鎖であり、R^{4c}は任意選択的に置換されたC_{3～7}-ヘテロシクリル環または-N(R^{4d})₂であり、それぞれ存在するR^{4d}は、独立して、水素またはC_{1～6}アルキルであるか、2つの存在するR^{4d}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3～7員ヘテロシクリル環を形成する、項目20に記載の化合物。

(項目25)

R⁴は-NR^{4a}R^{4b}であり、R^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環を形成するか、R^{4a}は水素またはC_{1～4}アルキルであり、R^{4b}は、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環であるか、W-R^{4c}であり、Wは任意選択的に置換されたC_{2～4}アルキレン鎖であり、R^{4c}は、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環であるか、-N(R^{4d})₂であり、それぞれ存在するR^{4d}は、独立して、水素またはC_{1～6}アルキルであるか、2つの存在するR^{4d}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環を形成する、項目24に記載の化合物。

(項目26)

以下：

a) R¹は、メチル、エチル、プロピル、-CF₃、C1、-CN、-OME、またはシクロプロピルであり、

b) R³はメチルまたはCF₃であり、

c) R⁴は-NR^{4a}R^{4b}であり、R^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環を形成するか、R^{4a}は水素またはC_{1～4}アルキルであり、R^{4b}は、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環であるか、W-R^{4c}であり、Wは任意選択的に置換されたC_{2～4}アルキレン鎖であり、R^{4c}は、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環であるか、-N(R^{4d})₂であり、それぞれ存在するR^{4d}は、独立して、水素またはC_{1～6}アルキルであるか、2つの存在するR^{4d}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環を形成する、項目20に記載の化合物。

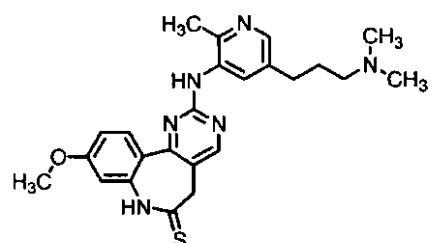
(項目27)

R¹はC1またはCF₃であり、R³はメチルである、項目26に記載の化合物。

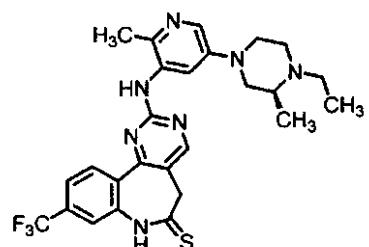
(項目28)

前記化合物が、以下：

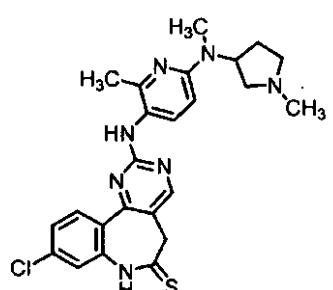
【化 7 9】



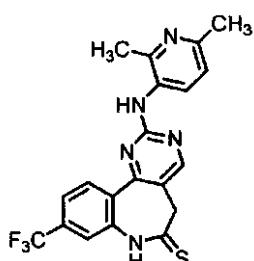
I-1



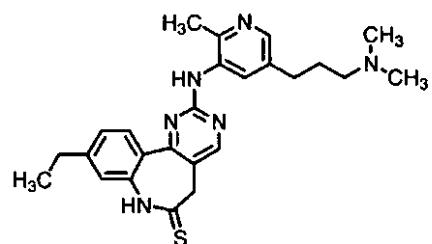
I-2



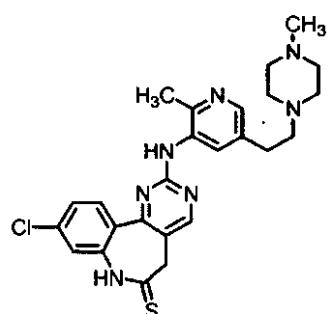
I-3



I-4

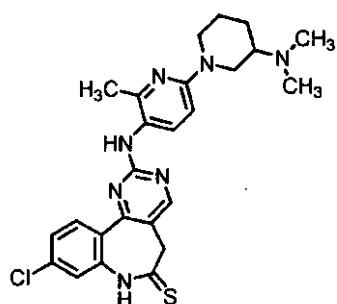


I-5

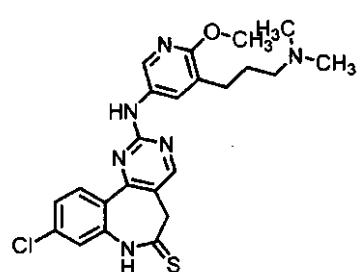


I-6

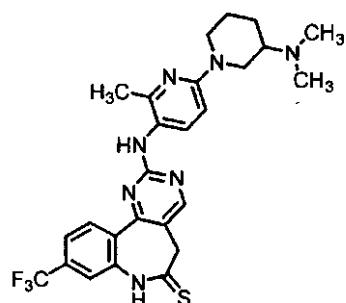
【化 8 0】



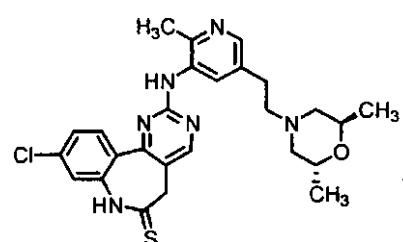
I-7



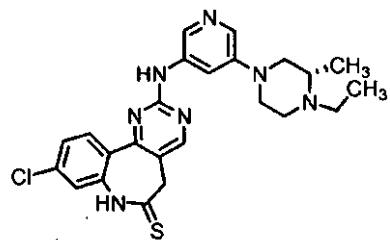
I-8



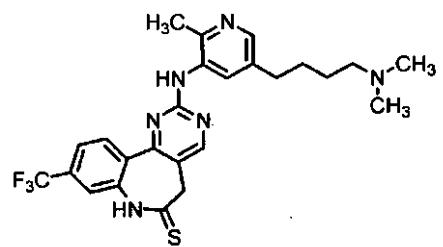
I-9



I-10

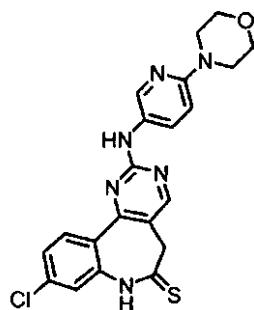


I-11

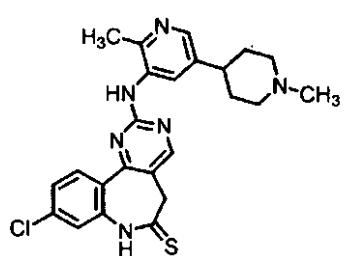


I-12

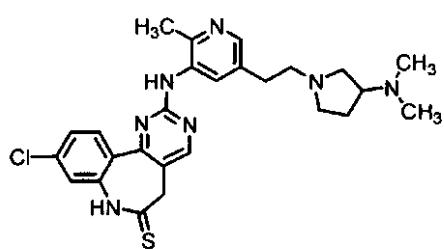
【化 8 1】



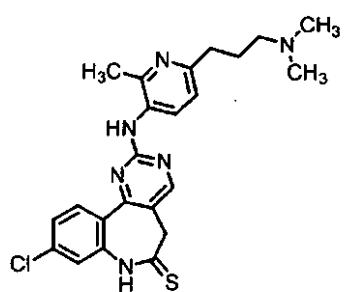
I-13



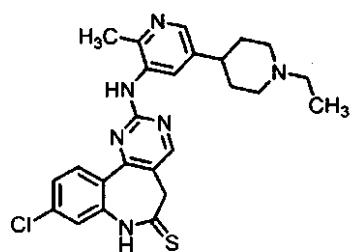
I-14



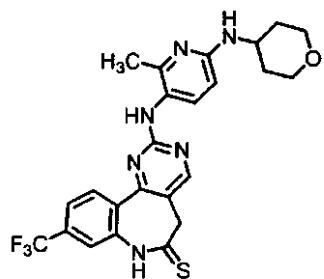
I-15



I-16

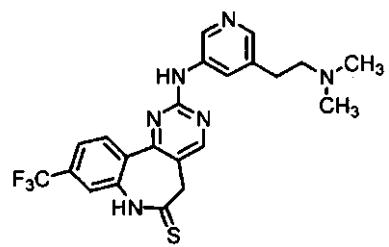
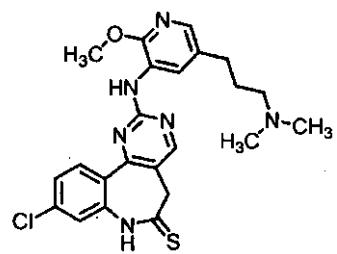
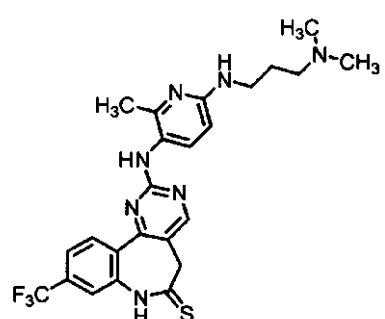
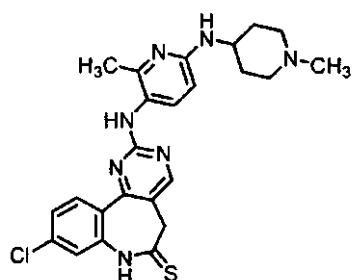
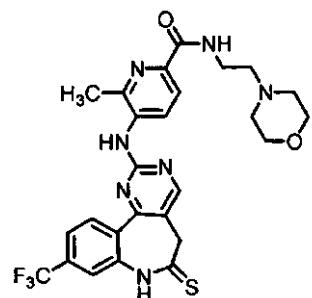
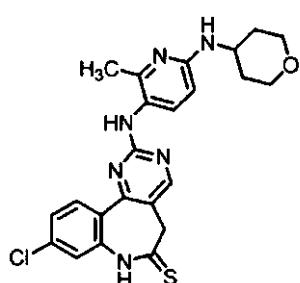


I-17

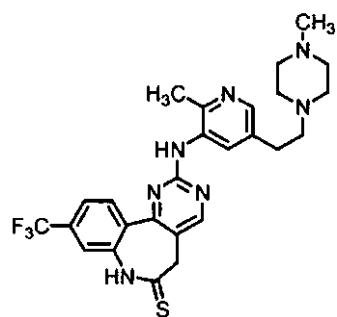


I-18

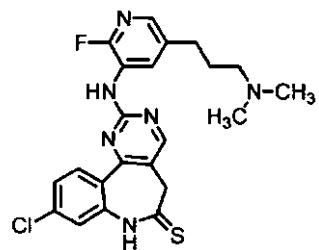
【化 8 2】



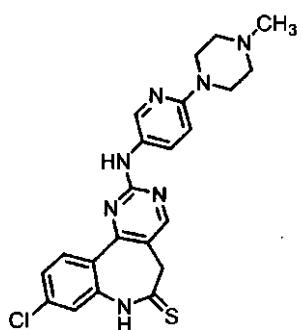
【化 8 3】



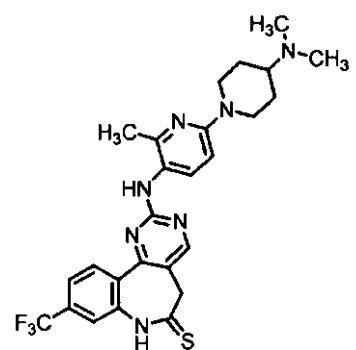
I-26



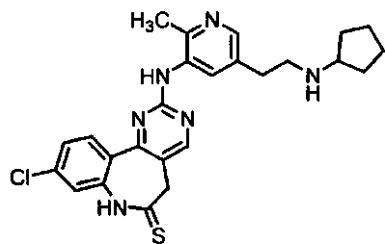
I-27



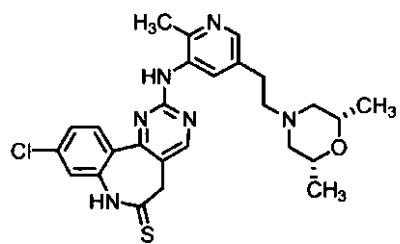
I-28



I-29

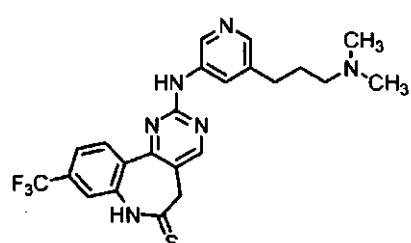


I-30

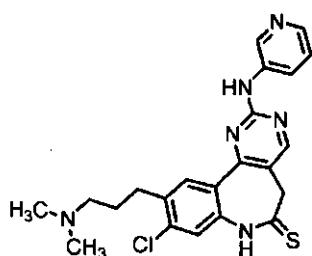


I-31

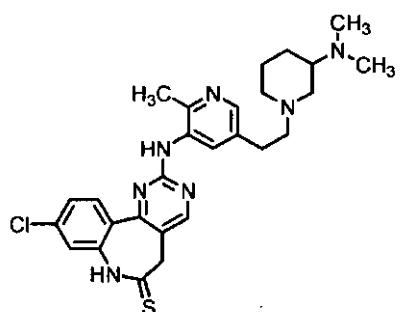
【化 8 4】



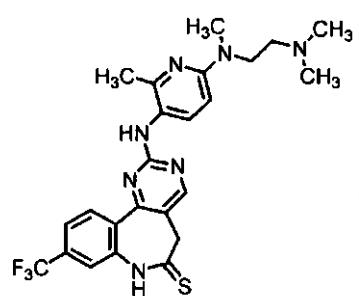
I-32



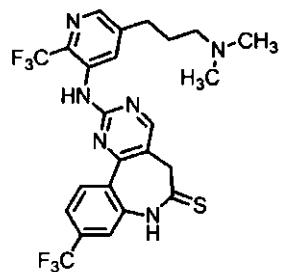
I-33



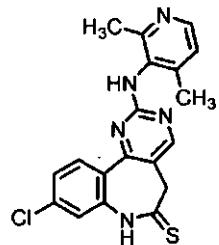
I-34



I-35

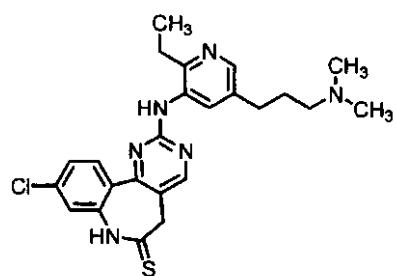


I-36

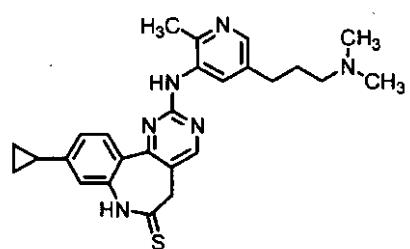


I-37

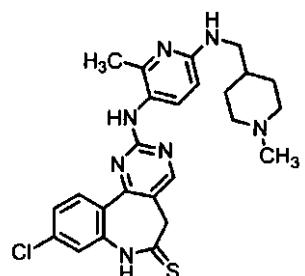
【化 8 5】



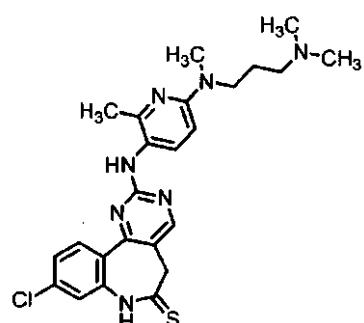
I-38



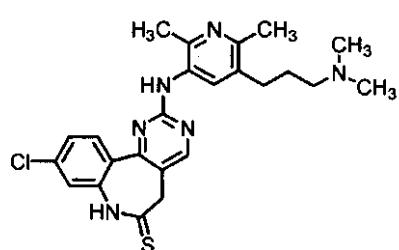
I-39



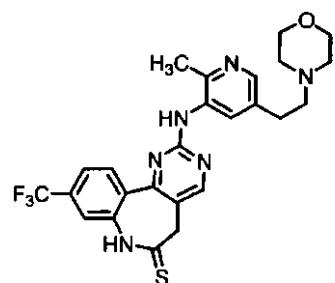
I-40



I-41

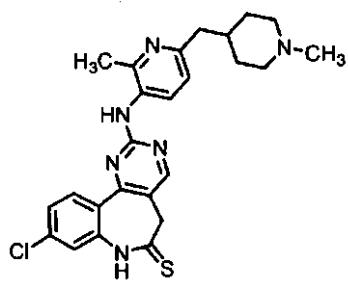


I-42

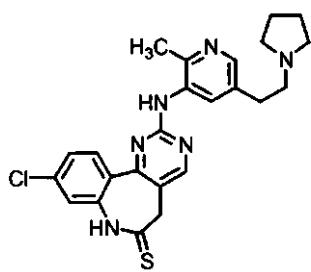


I-43

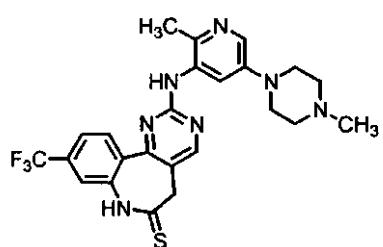
【化 8 6】



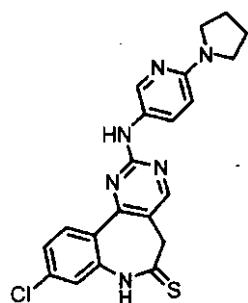
I-44



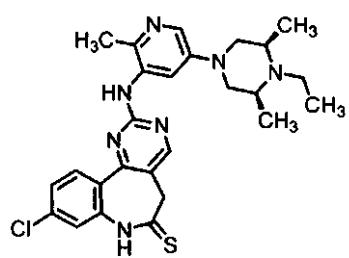
I-45



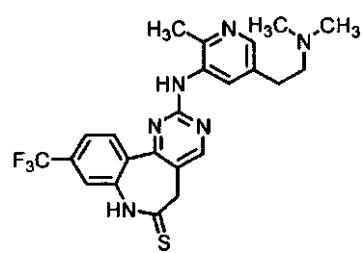
I-46



I-47

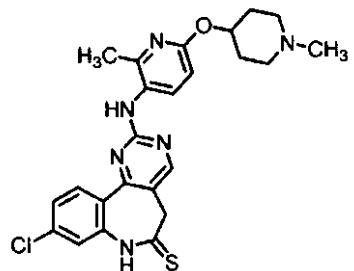
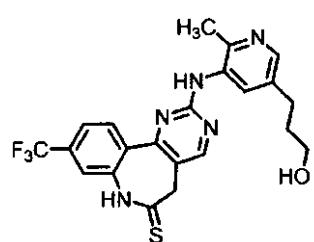
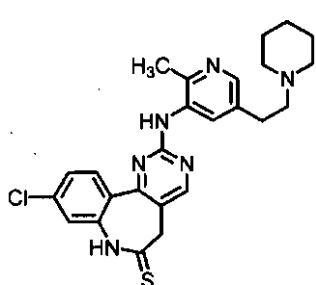
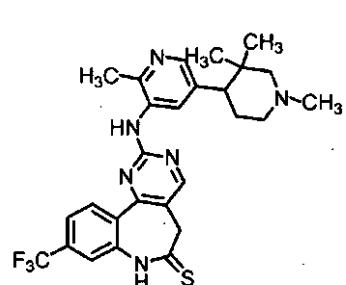
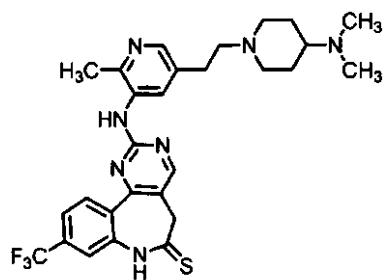
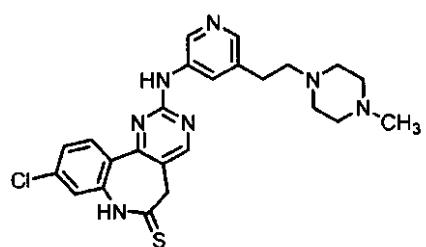


I-49

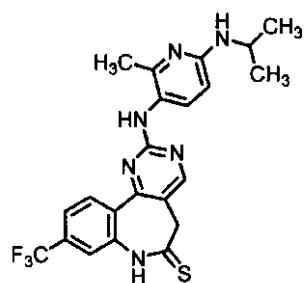


I-50

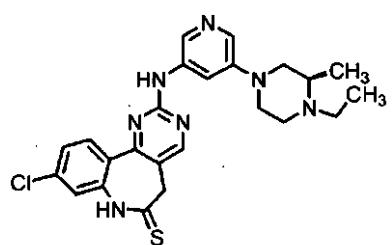
【化 8 7】



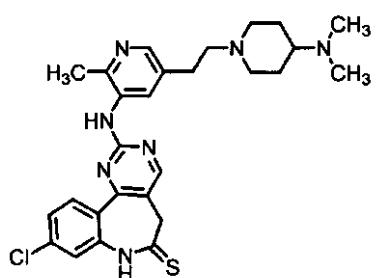
【化 8 8】



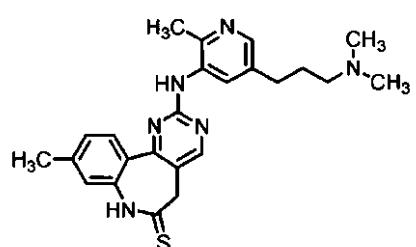
I-57



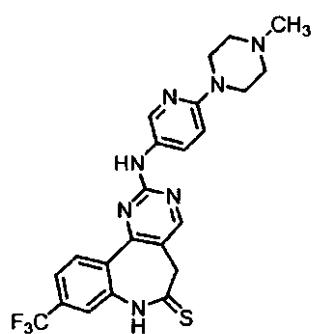
I-58



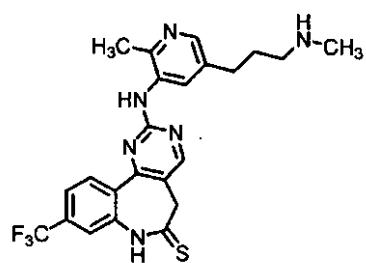
I-59



I-60

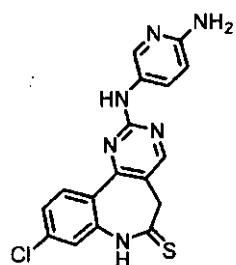
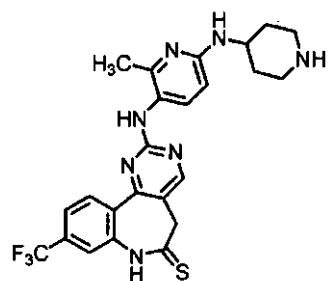
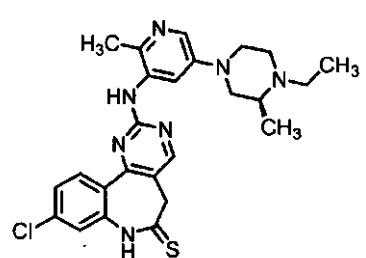
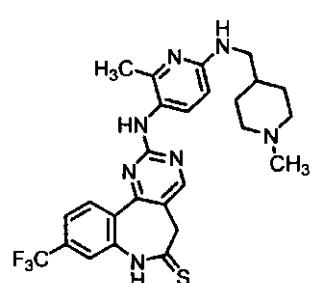
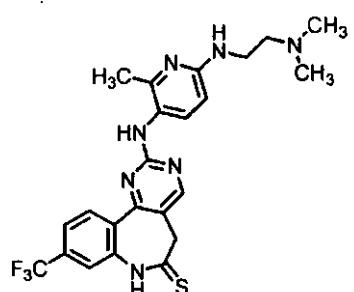
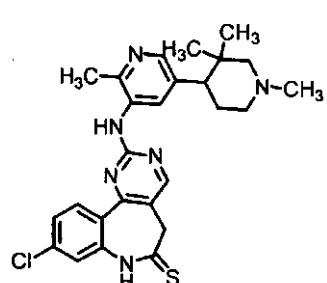


I-61

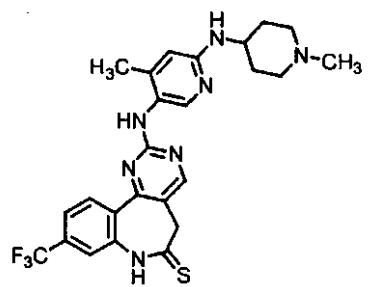
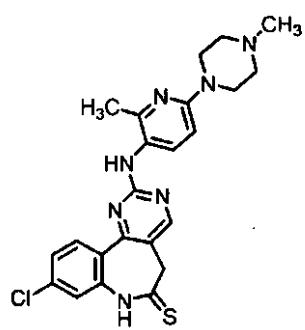
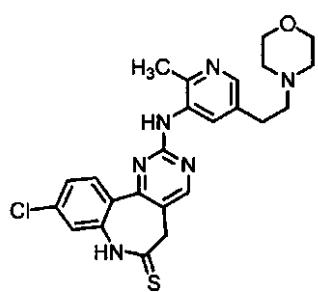
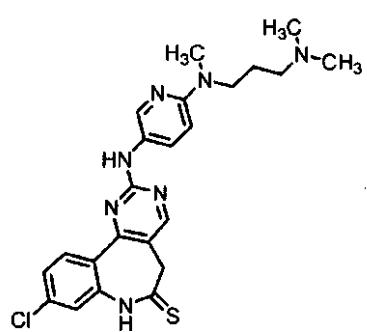
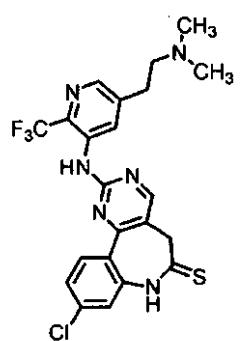
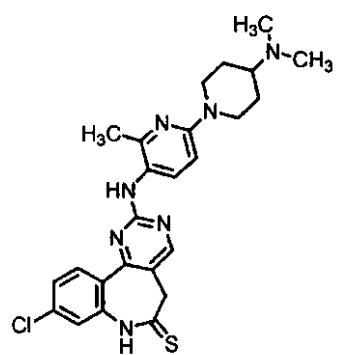


I-62

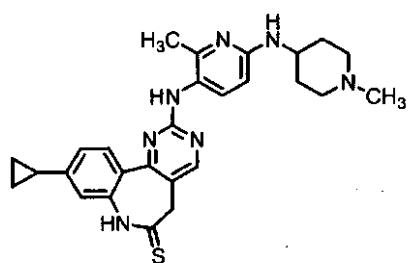
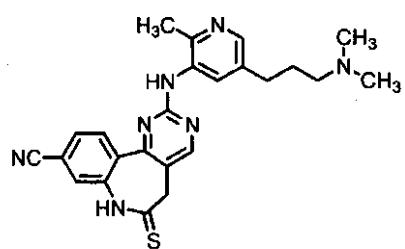
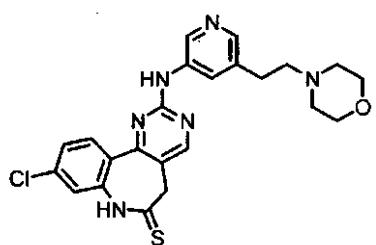
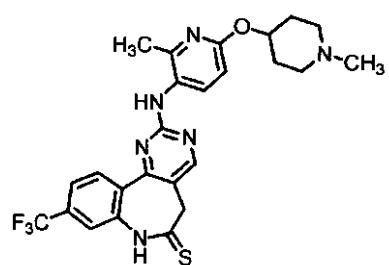
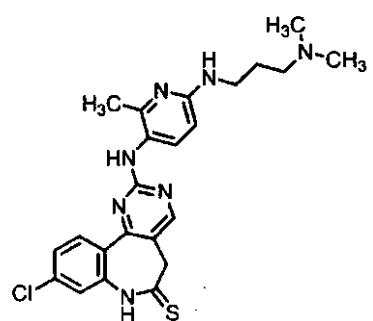
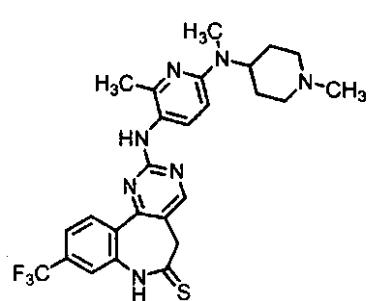
【化 8 9】



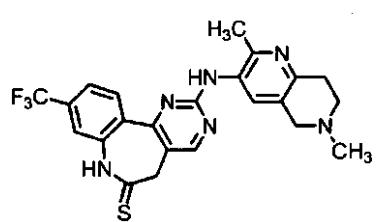
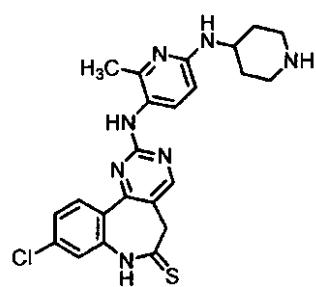
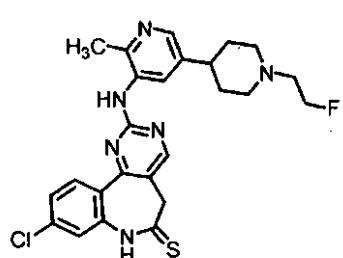
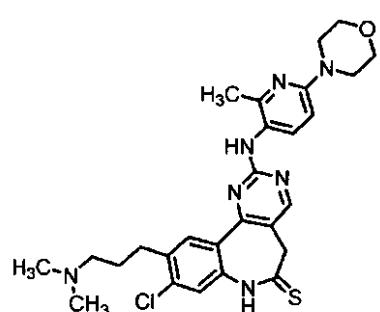
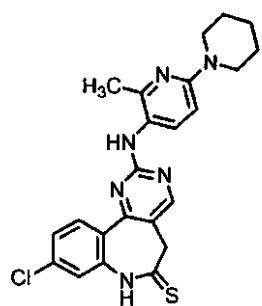
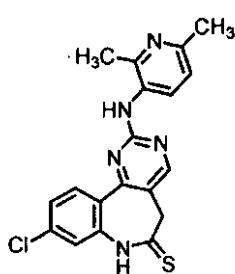
【化 9 0】



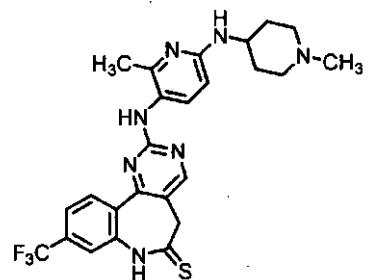
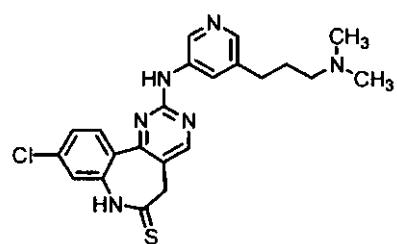
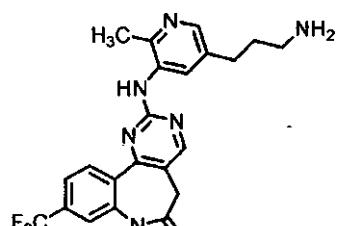
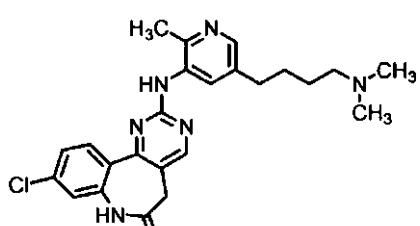
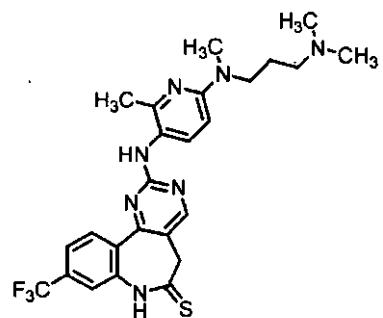
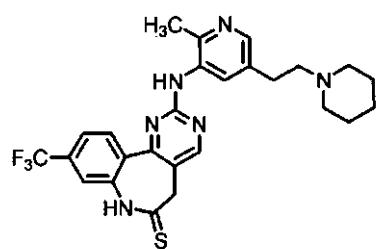
【化 9 1】



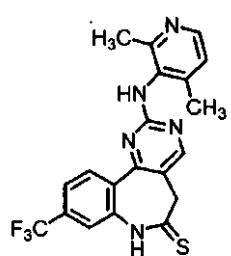
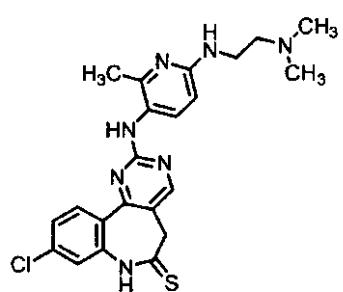
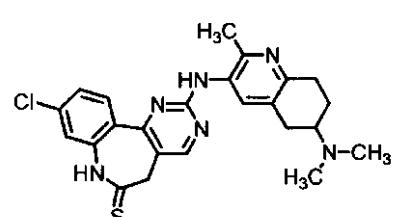
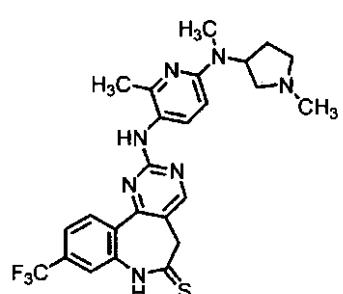
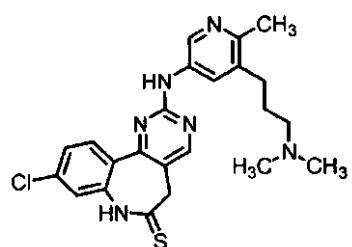
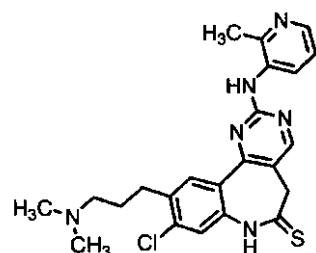
【化 9 2】



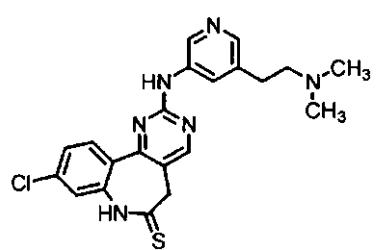
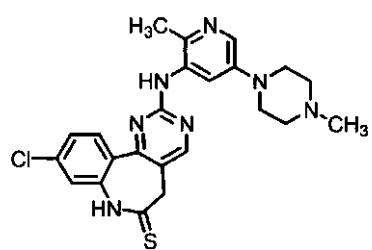
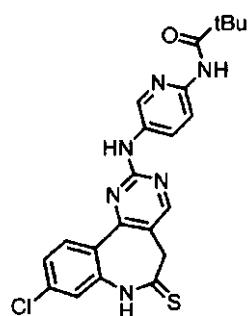
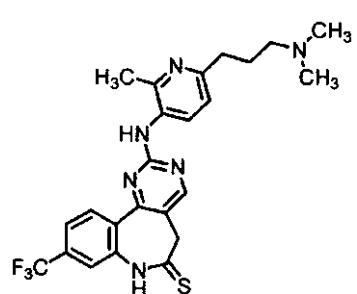
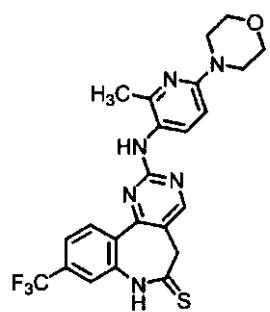
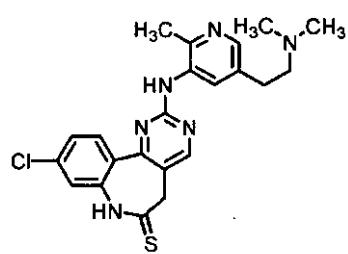
【化93】



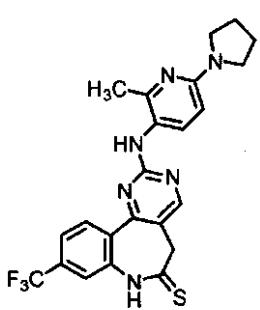
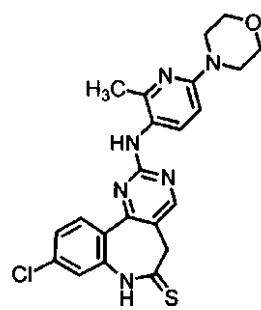
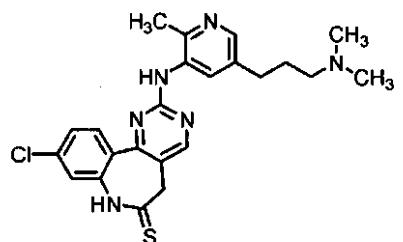
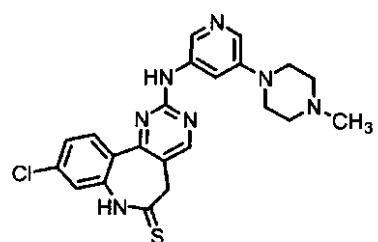
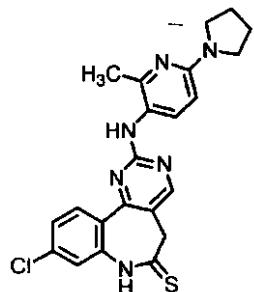
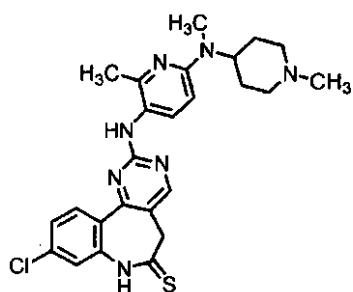
【化94】



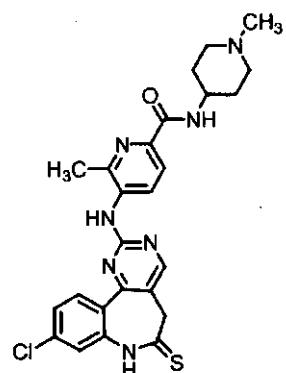
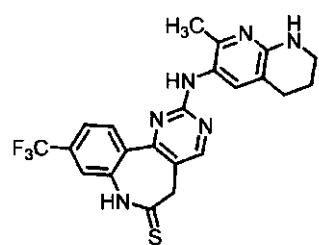
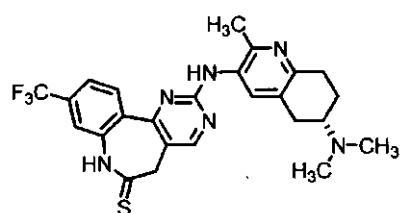
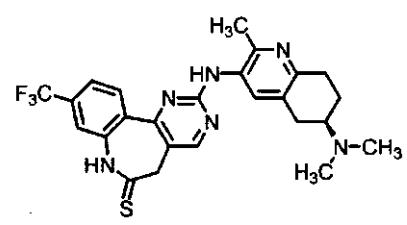
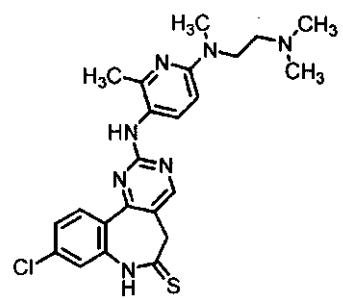
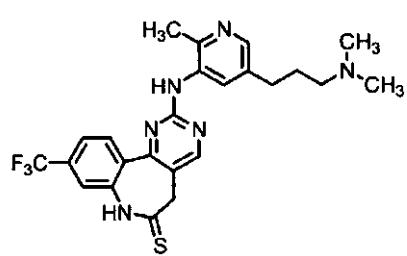
【化 9 5】



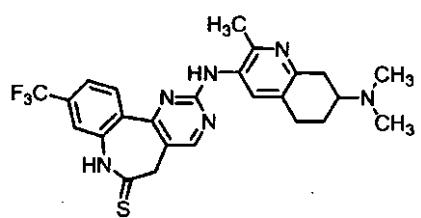
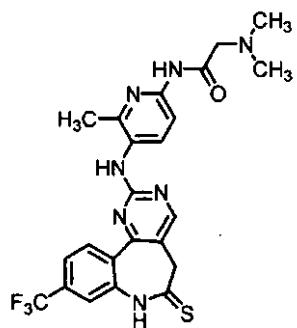
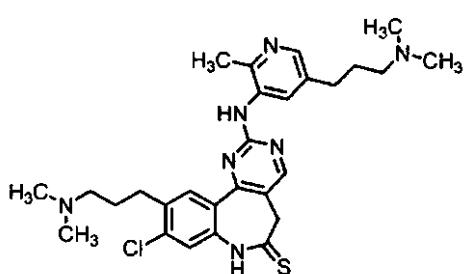
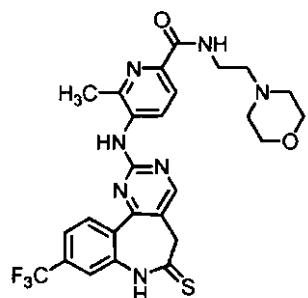
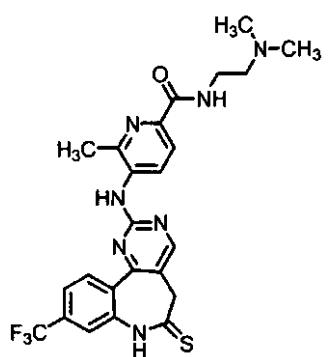
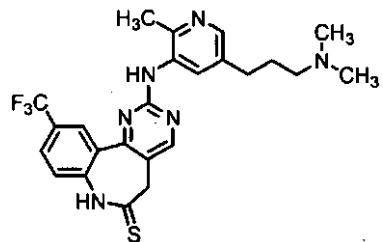
【化 9 6】



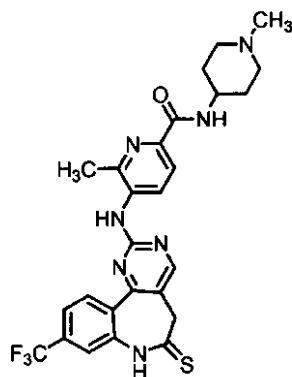
【化 9 7】



【化 9 8】



【化99】



I-123

から選択される、項目1に記載の化合物。(項目29)項目1に記載の化合物および薬学的に許容可能なキャリアを含む組成物。(項目30)患者においてPLK活性を阻害するのに有効な量の項目1に記載の化合物を含む組成物または項目29に記載の組成物を投与することを含む、患者におけるPLK活性を阻害するための方法。(項目31)項目1に記載の化合物または項目29に記載の組成物を患者に投与する工程を含む、患者における増殖性障害、神経変性障害、自己免疫障害、炎症性障害、または免疫学的に媒介される障害を処置するための方法。(項目32)項目1に記載の化合物または項目29に記載の組成物を患者に投与する工程を含む、患者における癌の処置方法。(項目33)前記癌が、黒色腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、神経芽細胞腫、または結腸、乳房、胃、卵巣、子宮頸部、肺、中枢神経系(CNS)、直腸、前立腺、膀胱、もしくは脾臓から選択される癌である、項目32に記載の方法。(項目34)前記方法が、項目1に記載の化合物でのPLKの阻害によって癌細胞の有糸分裂を妨げる工程を含む、項目32に記載の方法。(項目35)化学療法薬および放射線療法からなる群から選択される細胞毒性薬を前記患者に投与する工程をさらに含む、項目32に記載の方法。

発明の詳細な説明

1. 本発明の化合物の一般的説明：

本発明は、PLKのインヒビターであり、したがって、増殖性障害、炎症性障害、または心血管障害の処置に有用である化合物を提供する。本発明の化合物は、式I：