

【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19年7月5日(2007.7.5)

【公表番号】特表2003-500403(P2003-500403A)

【公表日】平成15年1月7日(2003.1.7)

【出願番号】特願2000-619792(P2000-619792)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/06	(2006.01)
A 6 1 K 31/395	(2006.01)
A 6 1 K 31/454	(2006.01)
A 6 1 K 31/496	(2006.01)
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)
A 6 1 K 31/573	(2006.01)
A 6 1 K 39/395	(2006.01)
A 6 1 K 45/00	(2006.01)
A 6 1 P 1/04	(2006.01)
A 6 1 P 9/00	(2006.01)
A 6 1 P 11/00	(2006.01)
A 6 1 P 11/06	(2006.01)
A 6 1 P 17/06	(2006.01)
A 6 1 P 19/02	(2006.01)
A 6 1 P 19/08	(2006.01)
A 6 1 P 25/00	(2006.01)
A 6 1 P 25/28	(2006.01)
A 6 1 P 29/00	(2006.01)
A 6 1 P 31/04	(2006.01)
A 6 1 P 33/06	(2006.01)
A 6 1 P 37/06	(2006.01)
A 6 1 P 43/00	(2006.01)
C 0 7 D 401/14	(2006.01)
C 0 7 D 403/06	(2006.01)
C 0 7 D 417/14	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D 401/06	
A 6 1 K 31/395	
A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/573	
A 6 1 K 39/395	M
A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 25/00	

A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 31/04  
 A 6 1 P 33/06  
 A 6 1 P 37/06  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 C 0 7 D 401/14  
 C 0 7 D 403/06  
 C 0 7 D 417/14  
 C 0 7 M 7:00

## 【手続補正書】

【提出日】平成19年5月18日(2007.5.18)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

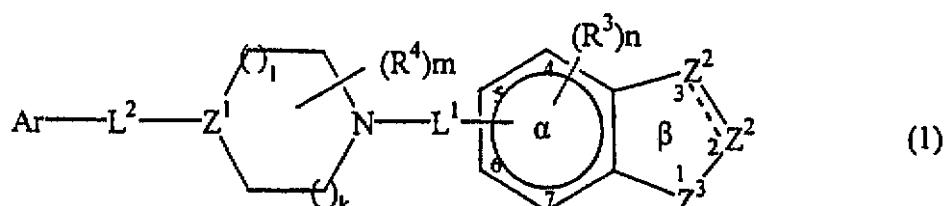
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】以下の式の化合物：

## 【化1】



およびその薬学的に受容可能な塩、またはその薬学的組成物であって、  
ここで、

## 【化2】



は、単結合または二重結合を示し；

1つのZ<sup>2</sup>は、CAまたはCR<sup>8</sup>Aであり、そしてその他のZ<sup>2</sup>は、CR<sup>1</sup>、CR<sup>1</sup><sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>またはNであり、ここで各R<sup>1</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立して、水素または非妨害性置換基であり；

Aは、-W<sub>i</sub>-CO<sub>j</sub>Yであり、ここでYはCOR<sup>2</sup>またはその等配電子体であり、そしてR<sup>2</sup>は、水素または非妨害性置換基であり、WおよびXの各々は、2～6のスペーサーであり、そしてiおよびjの各々は、独立して0または1であり；

Z<sup>3</sup>は、NR<sup>7</sup>またはOであり；

各R<sup>3</sup>は、独立して、非妨害性置換基であり；

nは0～3であり；

L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>の各々は、リンカーであり；

各R<sup>4</sup>は、独立して、非妨害性置換基であり；

mは、0～4であり；

Z<sup>1</sup>は、CR<sup>5</sup>またはNであり、ここでR<sup>5</sup>は、水素または非妨害性置換基であり；

1およびkの各々は、0～2の整数であり、ここで1およびkの合計は、0～3であり；

；

A<sub>r</sub>は、0～5個の非妨害性置換基で置換されたアリール基であり、ここで、2つの非妨害性置換基は、縮合環を形成し得；そして

L<sup>2</sup>に連結したA<sub>r</sub>の原子と 環中央との間の距離は、4.5～2.4 である、化合物。

【請求項2】 請求項1に記載の化合物であって、ここで、Aは、COX<sub>j</sub>COR<sup>2</sup>であり、そして

ここで、R<sup>2</sup>はHであるか、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアリールアルキルであり、各々必要に応じて、ハロ、アルキル、ヘテロアルキル、SR、OR、NR<sub>2</sub>、OCOR、NRCOR、NRCONR<sub>2</sub>、NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R、NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、OCONR<sub>2</sub>、CN、COOR、CONR<sub>2</sub>、COR、またはR<sub>3</sub>Siで置換され、ここで、各Rは、独立して、H、アルキル、アルケニルもしくはアリール、またはそのヘテロ原子含有形態であるか、あるいは

ここで、R<sup>2</sup>は、OR、NR<sub>2</sub>、SR、NRCONR<sub>2</sub>、OCONR<sub>2</sub>、またはNR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>であり、ここで各Rは、独立して、H、アルキル、アルケニルもしくはアリール、またはそのヘテロ原子含有形態であり、ここで、同じ原子に結合した2つのRは、3～8員環を形成し得、そしてここで、該環は、さらにアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルにより置換され得、各々は、必要に応じてハロ、SR、OR、NR<sub>2</sub>、OCOR、NRCOR、NRCONR<sub>2</sub>、NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R、NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、OCONR<sub>2</sub>、またはR<sub>3</sub>Siで置換され、ここで、各Rは、独立して、H、アルキル、アルケニルもしくはアリール、またはそのヘテロ原子含有形態であり、ここで、同じ原子に結合した2つのRは、3～8員環を形成し得、必要に応じて上で規定されるように置換され；そして

Xは、存在する場合、アルキレンである、化合物。

【請求項3】 前記Yが、COR<sup>2</sup>の等配電子体である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】 前記Yが、テトラゾール；1,2,3-トリアゾール；1,2,4-トリアゾール；またはイミダゾールである、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】 前記iおよびjの各々が0である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】 前記jが0である、請求項2に記載の化合物。

【請求項7】 前記Z<sup>3</sup>が、NR<sup>7</sup>である、請求項1の化合物。

【請求項8】 請求項7に記載の化合物であって、ここでR<sup>7</sup>はHであるか、または必要に応じて置換された、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアルキルアリールであるか、あるいはSOR、SO<sub>2</sub>R、RCO、COOR、アルキル-COR、SO<sub>3</sub>R、CONR<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、NR<sub>2</sub>、OR、アルキル-SR、アルキル-SOR、アルキル-SO<sub>2</sub>R、アルキル-OCOR、アルキル-COOOR、アルキル-CN、アルキル-CONR<sub>2</sub>、またはR<sub>3</sub>Siであり、ここで各Rは、独立して、H、アルキル、アルケニル、またはアリール、またはそのヘテロ形態である、化合物。

【請求項9】 前記R<sup>7</sup>が、Hであるか、または必要に応じて置換された、アルキル、またはアシルである、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】 前記kおよびlが1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】 前記L<sup>1</sup>が、CO、CHOH、またはCH<sub>2</sub>である、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】 前記L<sup>1</sup>がCOである、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】 前記Z<sup>1</sup>がNである、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】 請求項1に記載の化合物であって、ここで、Z<sup>1</sup>は、CR<sup>5</sup>であり、ここで、R<sup>5</sup>は、H、OR、NR<sub>2</sub>、SR、またはハロであり、ここで、各Rは、独立して、H、アルキル、アルケニル、もしくはアリール、またはそのヘテロ原子含有形態である、化合物。

【請求項 15】 請求項 1 に記載の化合物であって、ここで、 $L^2$ は、必要に応じて、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアルキルアリール、 $NH$  - アロイル、ハロ、 $OR$ 、 $NR_2$ 、 $SR$ 、 $SOR$ 、 $SO_2R$ 、 $OCOR$ 、 $NRCOR$ 、 $NRCO NR_2$ 、 $NRCOOR$ 、 $OCONR_2$ 、 $RCO$ 、 $COOR$ 、アルキル -  $OOR$ 、 $SO_3R$ 、 $CONR_2$ 、 $SO_2NR_2$ 、 $NRSO_2NR_2$ 、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $R_3Si$ 、および $NO_2$ からなる群より選択される部分で置換されたアルキレン(1-4C)またはアルケニレン(1-4C)であり、ここで、各Rは、独立して、H、アルキル、アルケニル、もしくはアリール、またはそのヘテロ形態であり、そしてここで、 $L^2$ 上の2つの置換基は連結されて、O、Sおよび/もしくはNである0~3個のヘテロ原子を含み、かつ3~8員環を含む、非芳香族飽和環、または非芳香族不飽和環を形成し得るか、あるいは該2つの置換基は連結されて、カルボニル部分、または該カルボニル部分のオキシム、オキシムエーテル、オキシムエステル、もしくはケタールを形成し得る、化合物。

【請求項 16】 前記 $L^2$ が非置換アルキレンである、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】 前記 $L^2$ が非置換メチレン、アルキルで置換されたメチレン、または- $CH=$ である、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 18】 請求項 1 に記載の化合物であって、ここで、 $A_r$ は、必要に応じて、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアルキルアリール、 $NH$  - アロイル、ハロ、 $OR$ 、 $NR_2$ 、 $SR$ 、 $SOR$ 、 $SO_2R$ 、 $OCOR$ 、 $NRCOR$ 、 $NRCO NR_2$ 、 $NRCOOR$ 、 $OCONR_2$ 、 $RCO$ 、 $COOR$ 、アルキル -  $OOR$ 、 $SO_3R$ 、 $CONR_2$ 、 $SO_2NR_2$ 、 $NRSO_2NR_2$ 、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $R_3Si$ 、および $NO_2$ からなる群より選択される0~5個の置換基で置換され、ここで、各Rは、独立して、H、アルキル、アルケニルもしくはアリールまたはそのヘテロ形態であり、そしてここで、隣接する位置の該任意の置換基の2つは連結されて、3~8員を含み、縮合した、必要に応じて置換された、芳香族環、あるいは非芳香族飽和環または非芳香族不飽和環を形成し得る、化合物。

【請求項 19】 前記 $A_r$ が、必要に応じて置換された、フェニルである、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】 前記任意の置換基が、ハロ、 $OR$ 、またはアルキルによるものである、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】 前記フェニルが置換されていないか、または単一の置換基を有する、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】 請求項 1 に記載の化合物であって、ここで、 $R^4$ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアルキルアリール、 $NH$  - アロイル、ハロ、 $OR$ 、 $NR_2$ 、 $SR$ 、 $SOR$ 、 $SO_2R$ 、 $OCOR$ 、 $NRCOR$ 、 $NRCO NR_2$ 、 $NRCOOR$ 、 $OCONR_2$ 、 $RCO$ 、 $COOR$ 、アルキル -  $OOR$ 、 $SO_3R$ 、 $CONR_2$ 、 $SO_2NR_2$ 、 $NRSO_2NR_2$ 、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $R_3Si$ 、および $NO_2$ からなる群より選択され、ここで、各Rは、独立して、H、アルキル、アルケニル、もしくはアリール、またはそのヘテロ形態であり、そして、隣接する位置の $R^4$ の2つは連結されて、3~8員を含み、縮合した、必要に応じて置換された、芳香族環、あるいは非芳香族飽和環または非芳香族不飽和環を形成し得るか、あるいは $R^4$ は、=O、またはそのオキシム、オキシムエーテル、オキシムエステル、もしくはケタールである、化合物。

【請求項 23】 前記各 $R^4$ がハロ、 $OR$ 、またはアルキルである、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 24】 前記mが、0、1、または2である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】 前記mが2であり、両方の $R^4$ がアルキルである、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】 前記各 $R^3$ が、ハロ、アルキル、ヘテロアルキル、 $OCOR$ 、 $OR$

、N R C O R 、S R 、またはN R<sub>2</sub> であり、ここでRは、H、アルキル、アリール、またはそのヘテロ形態である、請求項1に記載の化合物。

【請求項27】 前記R<sup>3</sup>がハロまたはアルコキシである、請求項26に記載の化合物。

【請求項28】 前記nが0、1、または2である、請求項27に記載の化合物。

【請求項29】 前記L<sup>1</sup>が、4位、5位、または6位で前記環に結合される、請求項1に記載の化合物。

【請求項30】 3位の前記Z<sup>2</sup>がC AまたはC H<sup>1</sup> Aである、請求項1に記載の化合物。

【請求項31】 2位の前記Z<sup>2</sup>がC R<sup>1</sup>またはC R<sup>1</sup><sub>2</sub>である、請求項30に記載の化合物。

【請求項32】 請求項31に記載の化合物であって、ここで、R<sup>1</sup>は、水素であるか、またはアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアルキルアリール、N H -アロイル、ハロ、O R、N R<sub>2</sub>、S R、S O R、S O<sub>2</sub> R、O C O R、N R C O R、N R C O N R<sub>2</sub>、N R C O O R、O C O N R<sub>2</sub>、R C O、C O O R、アルキル-O O R、S O<sub>3</sub> R、C O N R<sub>2</sub>、S O<sub>2</sub> N R<sub>2</sub>、N R S O<sub>2</sub> N R<sub>2</sub>、C N、C F<sub>3</sub>、R<sub>3</sub> S i、およびN O<sub>2</sub>であり、ここで、各Rは、独立して、H、アルキル、アルケニル、もしくはアリール、またはそのヘテロ形態であり、そしてR<sup>1</sup>の2つは連結されて、3~8員を含み、縮合した、必要に応じて置換された、芳香族環、あるいは非芳香族飽和環または非芳香族不飽和環を形成し得る、化合物。

【請求項33】 請求項32に記載の化合物であって、ここで各R<sup>1</sup>は、H、アルキル、アシル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ハロ、O R、N R<sub>2</sub>、S R、N R C O R、アルキル-O O R、R C O、C O O R、およびC Nからなる群より選択され、ここで、各Rは、独立して、H、アルキル、もしくはアリール、またはそのヘテロ形態である、化合物。

【請求項34】 前記2位のZ<sup>2</sup>が、NまたはN R<sup>6</sup>である、請求項30に記載の化合物。

【請求項35】 請求項34に記載の化合物であって、ここで各R<sup>6</sup>は、H、またはアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアルキルアリールであるか、あるいは、S O R、S O<sub>2</sub> R、R C O、R C O、C O O R、アルキル-C O R、S O<sub>3</sub> R、C O N R<sub>2</sub>、S O<sub>2</sub> N R<sub>2</sub>、C N、C F<sub>3</sub>、もしくはR<sub>3</sub> S iであり、ここで、各Rは、独立して、H、アルキル、アルケニル、もしくはアリール、またはそのヘテロ形態である、化合物。

【請求項36】 前記

【化3】



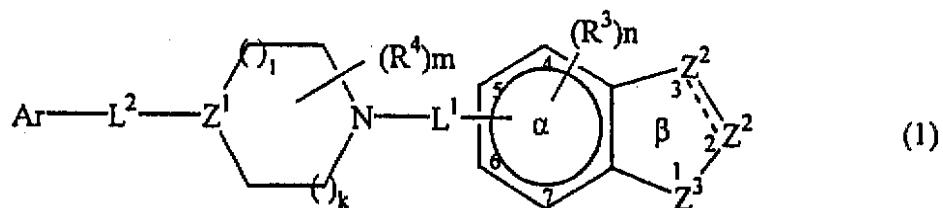
が二重結合を示す、請求項1に記載の化合物。

【請求項37】 前記L<sup>2</sup>に連結したA<sub>r</sub>上の原子と前記環の中心との間の距離が、7.5~11である、請求項1に記載の化合物。

【請求項38】 前記式(1)の化合物が、本明細書中の表2および表3に示される化合物からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項39】 増加したp38-活性により特徴付けられる状態を処置するための薬学的組成物であって、該組成物は、以下の式の化合物およびその薬学的に受容可能な塩、またはその薬学的組成物の治療上有効な量を含む、薬学的組成物：

【化4】



であって、

ここで、

【化5】



は、単結合または二重結合を示し；

1つのZ<sup>2</sup>は、CAまたはCR<sup>8</sup>Aであり、そしてその他のZ<sup>2</sup>は、CR<sup>1</sup>、CR<sup>1</sup><sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>またはNであり、ここで各R<sup>1</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立して、水素または非妨害性置換基であり；

Aは、-W<sub>i</sub>-COX<sub>j</sub>Yであり、ここでYはCOR<sup>2</sup>またはその等配電子体であり、そしてR<sup>2</sup>は、水素または非妨害性置換基であり、WおよびXの各々は、2~6のスペーサーであり、そしてiおよびjの各々は、独立して0または1であり；

Z<sup>3</sup>は、NR<sup>7</sup>またはOであり；

各R<sup>3</sup>は、独立して、非妨害性置換基であり；

nは0~3であり；

L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>の各々は、リンカーであり；

各R<sup>4</sup>は、独立して、非妨害性置換基であり；

mは、0~4であり；

Z<sup>1</sup>は、CR<sup>5</sup>またはNであり、ここでR<sup>5</sup>は、水素または非妨害性置換基であり；

1およびkの各々は、0~2の整数であり、ここで1およびkの合計は、0~3であり；

Arは、0~5個の非妨害性置換基で置換されたアリール基であり、ここで、2つの非妨害性置換基は、縮合環を形成し得；そして

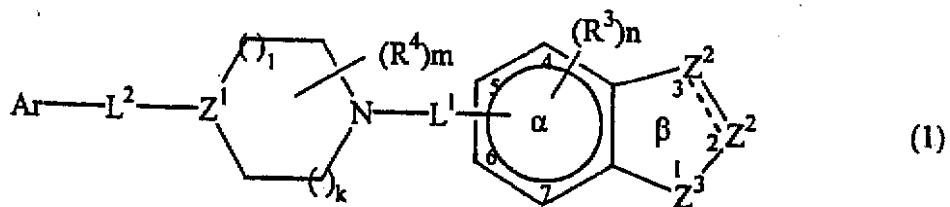
L<sup>2</sup>に連結したArの原子と環の中心との間の距離は、4.5~24である、組成物。

【請求項40】さらなる治療剤をさらに含む、請求項39の組成物。

【請求項41】前記さらなる治療剤が、コルチコステロイド、モノクローナル抗体、または細胞分裂のインヒビターである、請求項40に記載の組成物。

【請求項42】p38-キナーゼにより媒介される状態を処置するための組成物であって、該組成物は、以下の式の化合物およびその薬学的に受容可能な塩、またはその薬学的組成物を含む、組成物：

【化6】



であって、

ここで、

【化7】

は、単結合または二重結合を示し；

1つの $Z^2$ は、CAまたはCR<sup>8</sup>Aであり、そしてその他の $Z^2$ は、CR<sup>1</sup>、CR<sup>1</sup><sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>またはNであり、ここで各R<sup>1</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立して、水素または非妨害性置換基であり；

Aは、-W<sub>i</sub>-COX<sub>j</sub>Yであり、ここでYはCOR<sup>2</sup>またはその等配電子体であり、そしてR<sup>2</sup>は、水素または非妨害性置換基であり、WおよびXの各々は、2～6のスペーサーであり、そしてiおよびjの各々は、独立して0または1であり；

$Z^3$ は、NR<sup>7</sup>またはOであり；

各R<sup>3</sup>は、独立して、非妨害性置換基であり；

nは0～3であり；

L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>の各々は、リンカーであり；

各R<sup>4</sup>は、独立して、非妨害性置換基であり；

mは、0～4であり；

$Z^1$ は、CR<sup>5</sup>またはNであり、ここでR<sup>5</sup>は、水素または非妨害性置換基であり；

lおよびkの各々は、0～2の整数であり、ここでlおよびkの合計は、0～3であり；

Arは、0～5個の非妨害性置換基で置換されたアリール基であり、ここで、2つの非妨害性置換基は、縮合環を形成し得；そして

L<sup>2</sup>に連結したArの原子と環の中心との間の距離は、4.5～24である、組成物。

【請求項43】前記状態が炎症誘発応答である、請求項42に記載の組成物。

【請求項44】請求項43に記載の組成物であって、前記炎症誘発応答が、多発性硬化症、IBD、慢性関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、変形性関節症、痛風性関節炎、他の関節炎状態、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシックショック症候群、喘息、成人呼吸促進症候群、発作、再灌流障害、CNS損傷、乾癬、再狭窄、大脳マラリア、慢性肺炎症疾患、珪肺症、肺サルコーシス、骨吸収疾患、対宿主性移植片病、クローン病、潰瘍性大腸炎、アルツハイマー病、または不全麻痺である、組成物。