

【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23年4月14日(2011.4.14)

【公表番号】特表2010-520887(P2010-520887A)

【公表日】平成22年6月17日(2010.6.17)

【年通号数】公開・登録公報2010-024

【出願番号】特願2009-552928(P2009-552928)

【国際特許分類】

C 0 7 D	417/12	(2006.01)
C 0 7 D	471/04	(2006.01)
A 6 1 K	31/444	(2006.01)
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	19/10	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
C 1 2 N	9/99	(2006.01)
C 1 2 N	9/12	(2006.01)
C 1 2 N	5/0793	(2010.01)

【F I】

C 0 7 D	417/12	C S P
C 0 7 D	471/04	1 0 6 C
A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 1 2 N	9/99	
C 1 2 N	9/12	
C 1 2 N	5/00	2 0 2 S

【手続補正書】

【提出日】平成23年2月22日(2011.2.22)

【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

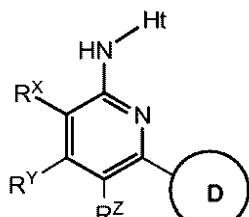
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式I:

【化13】

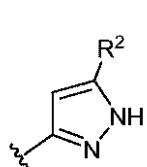


I

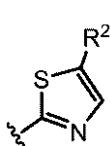
[式中、

Htは下記環I-a、I-b、又はI-c:

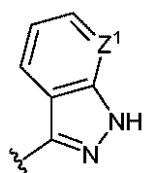
【化14】



I-a



I-b



I-c;

から選択され；

ここで、環I-cにおけるいずれかの置換可能な炭素は任意に-R¹⁰で置換されており

、

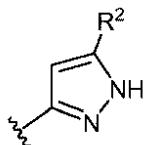
環Dはフェニルであり、ここでフェニルは1~5個の-R<sup>5</sup>で任意に置換されており；

Z¹はN又はCR¹⁰であり；各々のR^X、R^Y、及びR^Zは独立してH、ハロ、又はC_{1~6}脂肪族であり、ここで、脂肪族は任意にハロ、-CN、及び-ORから選択される基1~5個で置換されており；各々のR¹⁰は独立してハロC_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルキル、ハロ、OR、C(=O)R、CO₂R、COCOR、NO₂、CN、S(O)R、SO₂R、SR、N(R⁴)₂、CON(R⁴)₂、SO₂N(R⁴)₂、OC(=O)R、N(R⁴)COR、N(R⁴)CO₂Rから選択され；R²はH又はC_{1~6}アルキルであり；各々のR⁴は独立してH、C_{1~6}アルキル、又はハロC_{1~6}アルキルから選択され；各々のR⁵は独立してハロ、ハロC_{1~6}アルキル、C_{3~6}シクロアルキル、又はC_{1~6}アルキルから選択され；そして、各々のRは独立してH、C_{1~6}アルキル、又はハロC_{1~6}アルキルから選択される]の化合物又は製薬上許容しうるその塩。

【請求項2】

Htが下記環I-a:

【化15】



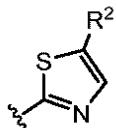
I-a.

である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

H t が下記環 I - b :

【化16】



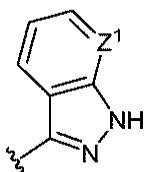
I-b.

である、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

H t が下記環 I - c :

【化17】



I-c.

である、請求項1記載の化合物。

【請求項5】

Z¹ が N である、請求項4記載の化合物。

【請求項6】

R^Y が H 又は C₁ ~ ₆ 脂肪族であり、ここで脂肪族は任意に 1 ~ 5 個のハロで置換されている、請求項2 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項7】

R^Y が H 又は C₁ ~ ₆ アルキルであり、ここでアルキルは任意に 1 ~ 5 個のハロで置換されている、請求項6記載の化合物。

【請求項8】

R^Y が H 又は C₁ ~ ₄ アルキルであり、ここでアルキルは任意に 1 ~ 5 個のハロで置換されている、請求項7記載の化合物。

【請求項9】

前記アルキルがメチル、エチル、シクロプロピル、又はイソプロピルであり、ここで各アルキルは任意に 1 ~ 5 個のハロで置換されている、請求項8記載の化合物。

【請求項10】

ハロがフルオロである、請求項6記載の化合物。

【請求項11】

R^X が C₁ ~ ₄ アルキルである、請求項2 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項12】

R^X が H である、請求項2 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項13】

R^Z が $C_{1\sim 4}$ アルキルである、請求項 2～12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

R^Z が H である、請求項 2～12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

R^2 が H 又は $C_{1\sim 6}$ アルキルである、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

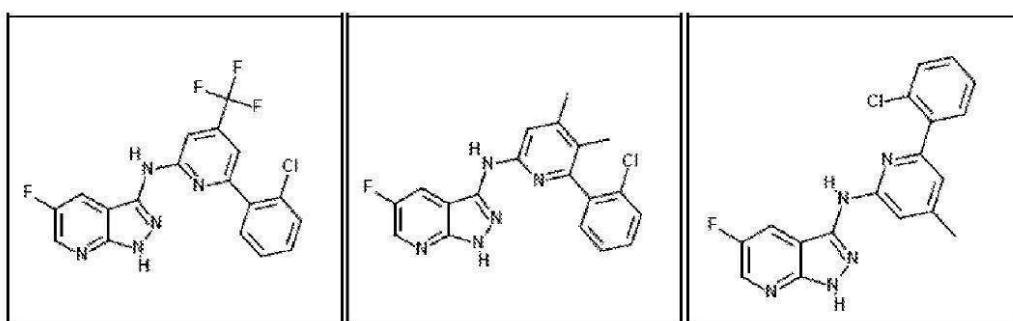
【請求項 16】

R^2 がメチルである、請求項 15 記載の化合物。

【請求項 17】

下記：

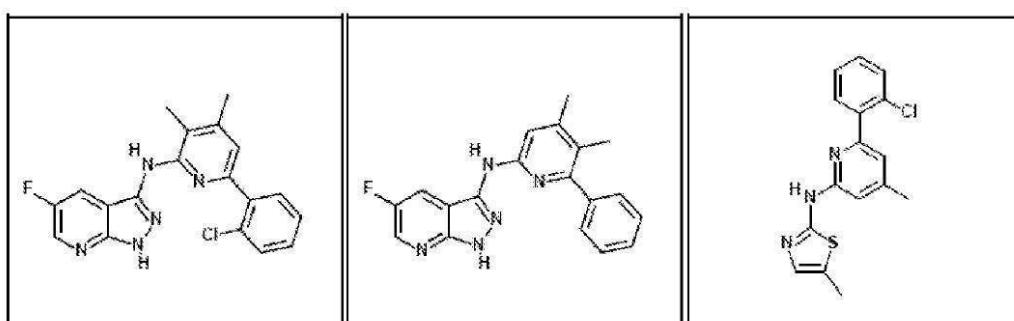
【化 18】



I-1

I-2

I-3



I-4

I-5

I-6.

から選択される請求項 1 の化合物。

【請求項 18】

請求項 1～16 項のいずれか 1 項に記載の化合物、および製薬上許容しうる担体、アジュバント、又はビヒクルを含む、組成物。

【請求項 19】

化学療法剤又は抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤又は免疫抑制剤、神経栄養因子、心臓血管疾患を治療するための薬剤、糖尿病を治療するための薬剤、又は免疫不全障害を治療するための薬剤から選択される治療薬を更に含む、請求項 18 記載の組成物。

【請求項 20】

請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の化合物でエクスピボ又はインビトロの生物学的試料中の GS K - 3 活性を阻害する方法。

【請求項 21】

請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、糖尿病、骨粗鬆症、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、エイズ関連痴呆、双極性障害、筋萎縮性側索硬化症（ALS、ルーゲーリック病）、多発性硬化症（MS）、統合失調症、白血球減少症、卒中、及び慢性関節リューマチから選択される疾患又は状態を治療又はその重症度を低下させるための組成物。

【請求項 22】

前記疾患が卒中である、請求項 21 記載の組成物。

【請求項 23】

前記疾患が糖尿病である、請求項 2 1 記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記疾患が統合失調症である、請求項 2 1 記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記疾患が双極性障害である、請求項 2 1 記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記疾患が白血球減少症である、請求項 2 1 記載の組成物。

【請求項 2 7】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、卒中、脊髄傷害、外傷性脳傷害、シャルコー - マリー - ツース病、及び糖尿病性神経障害から選択される疾患又は状態を治療又はその重症度を低下させるための組成物。

【請求項 2 8】

前記疾患又は状態が卒中である、請求項 2 7 記載の組成物。

【請求項 2 9】

虚血が生じた後に前記組成物が投与されることを特徴とする、請求項 2 8 記載の組成物。

【請求項 3 0】

卒中後の回復のために前記組成物が使用される、請求項 2 8 記載の組成物。

【請求項 3 1】

前記組成物が、糖尿病を治療するための薬剤、骨粗鬆症を治療するための薬剤、アルツハイマー病を治療するための薬剤、ハンチントン病を治療するための薬剤、パーキンソン病を治療するための薬剤、エイズ関連痴呆を治療するための薬剤、双極性障害を治療するための薬剤、筋萎縮性側索硬化症（ALS、ルーゲーリック病）を治療するための薬剤、多発性硬化症（MS）を治療するための薬剤、統合失調症を治療するための薬剤、白血球減少症を治療するための薬剤、卒中を治療するための薬剤、慢性関節リューマチを治療するための薬剤から選択される追加的治療薬と組み合わせて投与され、ここで、前記追加的治療薬が治療される疾患に対して適切であることを特徴とする、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記組成物が、脊髄傷害を治療するための薬剤、外傷性脳傷害を治療するための薬剤、シャルコー - マリー - ツース病を治療するための薬剤、又は糖尿病性神経障害を治療するための薬剤から選択される追加的治療薬と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 2 7 記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記組成物が、物理療法と組み合わせた投与のためのものである、請求項 2 8 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 4】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、ニューロン細胞における軸索及び樹状突起の分枝化を増大させるための組成物。

【請求項 3 5】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、ニューロン細胞における神経発生を増大させるための組成物。

【請求項 3 6】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、ニューロン細胞における血管形成を増大させるための組成物。

【請求項 3 7】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、ニューロン細胞の形成性を増大させるための組成物。

【請求項 3 8】

前記組成物が、糖尿病を治療するための薬剤、骨粗鬆症を治療するための薬剤、アルツ

ハイマー病を治療するための薬剤、ハンチントン病を治療するための薬剤、パーキンソン病を治療するための薬剤、エイズ関連痴呆を治療するための薬剤、双極性障害を治療するための薬剤、筋萎縮性側索硬化症（ALS、ルーゲーリック病）を治療するための薬剤、多発性硬化症（MS）を治療するための薬剤、統合失調症を治療するための薬剤、白血球減少症を治療するための薬剤、卒中を治療するための薬剤、慢性関節リューマチを治療するための薬剤から選択される追加的治療薬をさらに含み、ここで前記追加的治療薬が治療される疾患に対して適切である、請求項21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】0022

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0022】

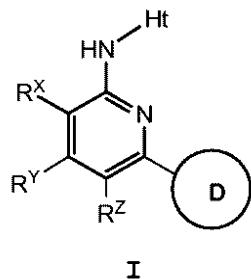
本発明により提供される化合物はインビトロ、インビボ、及びエクスピボにおいてキナーゼを阻害するために有用である。これらの化合物は生物学的及び病理学的な現象におけるキナーゼの研究；そのようなキナーゼにより媒介される細胞内シグナル伝達経路の研究；及び新しいキナーゼ阻害剤の比較評価のために有用である。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

下記式I：

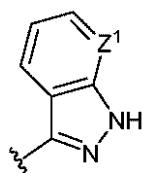
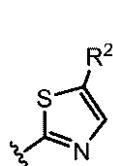
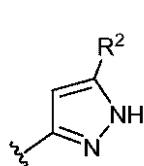
【化13】



[式中、

Htは下記環I-a、I-b、又はI-c：

【化14】

から選択され；ここで、環I-cにおけるいずれかの置換可能な炭素は任意に-R^{1~0}で置換されており、環Dはフェニルであり、ここでフェニルは1-5個の-R⁵で任意に置換されており；
Z¹はN又はCR^{1~0}であり；各々のR^X、R^Y、及びR^Zは独立してH、ハロ、又はC_{1~6}脂肪族であり、ここで、
脂肪族は任意にハロ、-CN、及び-ORから選択される基1~5個で置換されており；

各々の R¹ は独立してハロ C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキル、ハロ、O R、C(=O)R、CO₂R、COCOR、NO₂、CN、S(O)R、SO₂R、SR、N(R⁴)₂、CON(R⁴)₂、SO₂N(R⁴)₂、OC(=O)R、N(R⁴)COR、N(R⁴)CO₂Rから選択され；

R² は H 又は C₁ - 6 アルキルであり；

各々の R⁴ は独立して H、C₁ - 6 アルキル、又はハロ C₁ - 6 アルキルから選択され；

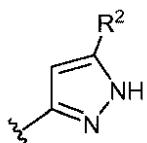
各々の R⁵ は独立してハロ、ハロ C₁ - 6 アルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、又は C₁ - 6 アルキルから選択され；そして、

各々の R は独立して H、C₁ - 6 アルキル、又はハロ C₁ - 6 アルキルから選択される] の化合物又は製薬上許容しうるその塩。

(項目 2)

Ht が下記環 I-a :

【化 15】



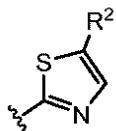
I-a.

である項目 1 記載の化合物。

(項目 3)

Ht が下記環 I-b :

【化 16】



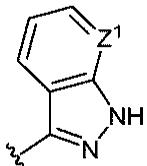
I-b.

である項目 1 記載の化合物。

(項目 4)

Ht が下記環 I-c :

【化 17】



I-c.

である項目 1 記載の化合物。

(項目 5)

Z¹ が N である項目 4 記載の化合物。

(項目 6)

R^Y が H 又は C₁ - 6 脂肪族であり、ここで脂肪族は任意に 1 ~ 5 個のハロで置換されている項目 2 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目7)

R^Y が H 又は C₁ ~ C₆ アルキルであり、ここでアルキルは任意に 1 ~ 5 個のハロで置換されている項目6記載の化合物。

(項目8)

R^Y が H 又は C₁ ~ C₄ アルキルであり、ここでアルキルは任意に 1 ~ 5 個のハロで置換されている項目7記載の化合物。

(項目9)

アルキルがメチル、エチル、シクロプロピル、又はイソプロピルであり、ここで各アルキルは任意に 1 ~ 5 個のハロで置換されている項目8記載の化合物。

(項目10)

ハロがフルオロである項目6記載の化合物。

(項目11)

R^X が C₁ ~ C₄ アルキルである項目2 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目12)

R^X が H である項目2 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目13)

R^Z が C₁ ~ C₄ アルキルである項目2 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目14)

R^Z が H である項目2 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目15)

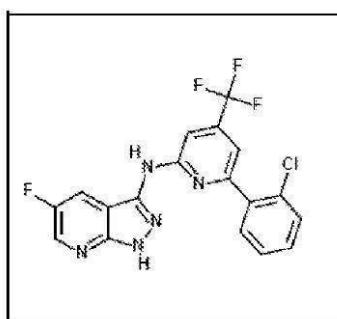
R² が H 又は C₁ ~ C₆ アルキルである項目1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目16)

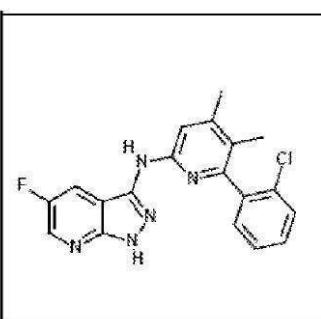
R² がメチルである項目15記載の化合物。

(項目17)

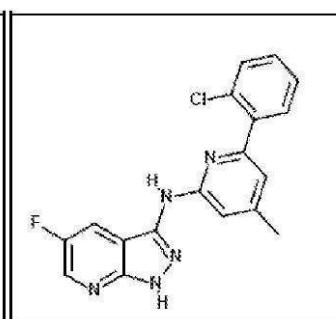
下記：

【化18】

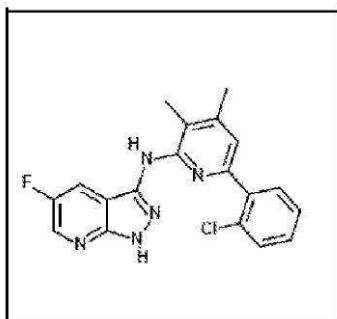
I-1



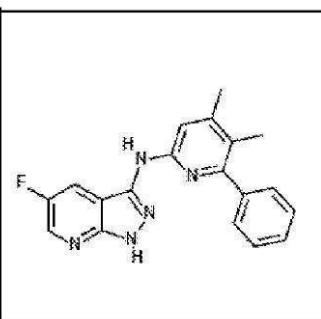
I-2



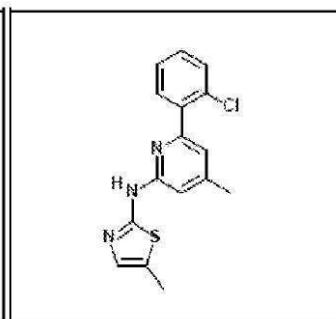
I-3



I-4



I-5



I-6.

から選択される項目1の化合物。(項目18)

項目1 ~ 16 項のいずれか 1 項に記載の化合物、および製薬上許容しうる担体、アジュ

バント、又はビヒクルを含む組成物。

(項目19)

化学療法剤又は抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤又は免疫抑制剤、神経栄養因子、心臓血管疾患を治療するための薬剤、糖尿病を治療するための薬剤、又は免疫不全障害を治療するための薬剤から選択される治療薬を更に含む項目18記載の組成物。

(項目20)

項目1~17のいずれか1項に記載の化合物でエクスピボ又はインビトロの生物学的試料中のGSK-3活性を阻害する方法。

(項目21)

項目1~17のいずれか1項に記載の化合物を患者に投与する工程を含む、糖尿病、骨粗鬆症、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、エイズ関連痴呆、双極性障害、筋萎縮性側索硬化症(ALS、ルーゲーリック病)、多発性硬化症(MS)、統合失調症、白血球減少症、卒中、及び慢性関節リューマチから選択される疾患又は状態を治療又はその重症度を低下させる方法。

(項目22)

前記疾患が卒中である項目21記載の方法。

(項目23)

前記疾患が糖尿病である項目21記載の方法。

(項目24)

前記疾患が統合失調症である項目21記載の方法。

(項目25)

前記疾患が双極性障害である項目21記載の方法。

(項目26)

前記疾患が白血球減少症である項目21記載の方法。

(項目27)

項目1~17のいずれか1項に記載の化合物を患者に投与する工程を含む、卒中、脊髄傷害、外傷性脳傷害、シャルコー・マリー・ツース病、及び糖尿病性神経障害から選択される疾患又は状態を治療又はその重症度を低下させる方法。

(項目28)

前記疾患又は状態が卒中である項目27記載の方法。

(項目29)

虚血が生じた後に化合物が投与される項目28記載の方法。

(項目30)

卒中後の回復のために化合物が使用される項目28記載の方法。

(項目31)

糖尿病を治療するための薬剤、骨粗鬆症を治療するための薬剤、アルツハイマー病を治療するための薬剤、ハンチントン病を治療するための薬剤、パーキンソン病を治療するための薬剤、エイズ関連痴呆を治療するための薬剤、双極性障害を治療するための薬剤、筋萎縮性側索硬化症(ALS、ルーゲーリック病)を治療するための薬剤、多発性硬化症(MS)を治療するための薬剤、統合失調症を治療するための薬剤、白血球減少症を治療するための薬剤、卒中を治療するための薬剤、慢性関節リューマチを治療するための薬剤から選択される追加的治療薬を前記患者に投与する追加的工程を含む項目21記載の方法であって、ここで：

a) 前記追加的治療薬が治療される疾患に対して適切であり；そして、

b) 前記追加的治療薬が单一の剤型として前記組成物と共に、又は多剤型の一部として前記組成物とは別個に投与される上記方法。

(項目32)

脊髄傷害を治療するための薬剤、外傷性脳傷害を治療するための薬剤、シャルコー・マリー・ツース病を治療するための薬剤、又は糖尿病性神経障害を治療するための薬剤から選択される追加的治療薬を前記患者に投与する追加的工程を含む項目27記載の方法。

(項目33)

物理療法と組み合わせた項目28～30のいずれか1項に記載の方法。

(項目34)

項目1～17のいずれか1項に記載の化合物にニューロン細胞を接触させる工程を含む前記細胞における軸索及び樹状突起の分枝化を増大させる方法。

(項目35)

項目1～17のいずれか1項に記載の化合物にニューロン細胞を接触させる工程を含む前記細胞における神経発生を増大させる方法。

(項目36)

項目1～17のいずれか1項に記載の化合物にニューロン細胞を接触させる工程を含む前記細胞における血管形成を増大させる方法。

(項目37)

項目1～17のいずれか1項に記載の化合物にニューロン細胞を接触させる工程を含む前記細胞の形成性を増大させる方法。