

【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22年8月5日(2010.8.5)

【公表番号】特表2010-504277(P2010-504277A)
 【公表日】平成22年2月12日(2010.2.12)
 【年通号数】公開・登録公報2010-006
 【出願番号】特願2009-516579(P2009-516579)
 【国際特許分類】

C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5025 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 25/08 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/02 (2006.01)
 A 6 1 P 19/10 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 19/08 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 487/04 1 4 0
 C 0 7 D 487/04 C S P
 A 6 1 K 31/5025
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/02
 A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 19/08
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成22年6月19日(2010.6.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

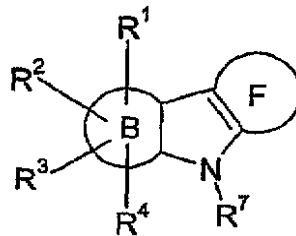
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物、

【化98】



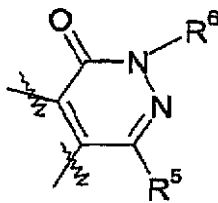
(I)

またはその立体異性体、または薬学的に許容される塩形態であって、

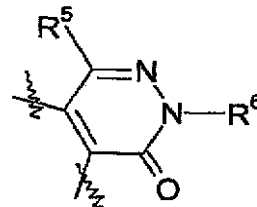
環Bは、結合する炭素原子と共に、フェニレン環であり、このフェニレン環の1個或いは2個の炭素原子は、窒素原子と選択的に置換されるものであり、

環Fは以下であり、

【化99】



又は



R^1 と R^2 は、独立して以下から選択され、

(a) 水素、0～3個の R^{10} 基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

0～3個の R^{10} 基で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

0～3個の R^{10} 基で置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

0～3個の R^{10} 基で置換された $C_6 \sim C_{12}$ 基アリール、

0～3個の R^{10} 基で置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

0～3個の R^{10} 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、

0～3個の R^{10} 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、

(b) ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、

$-(CR^a_2)_n R^8$ 、 $-(CR^a_2)_n C(=O)(CR^a_2)_n R^8$ 、

$-(CR^a_2)_n C(=O)(CR^a_2)_n OR^8$ 、 $-(CR^a_2)_n Si(R^8)$

3、

- (CR^a₂)_nNO₂、- (CR^a₂)_nN(R^b)(R^c)、
 - (CR^a₂)_nC(=O)N(R^b)(R^c)、
 - (CR^a₂)_nOC(=O)N(R^b)(R^c)、
 - (CR^a₂)_nOC(=O)(CR^a₂)_nR⁸、
 - (CR^a₂)_nN(R^b)C(=O)R⁸、
 - (CR^a₂)_nNC(=O)N(R^b)(R^c)、
 - (CR^a₂)_nNC(=O)OR⁸、および - (CR^a₂)_nNS(O)_xR⁸、
 (c) R¹ 及び R² が共にメチレンジオキシ或いはエチレンジオキシを形成する基、
 R³ 及び R⁴ は、独立して水素、ハロゲン、C₁ ~ C₄ アルキル、および - O(CR^a₂)_nR⁸ から選択され、

或いは、R² 及び R³ は共にメチレンジオキシ或いはエチレンジオキシ基を形成し、
 R⁵ は、0 ~ 3 個の R⁹ 基で置換された C₆ ~ C₁₂ アリール、
 0 ~ 3 個の R⁹ 基で置換された C₃ ~ C₇ シクロアリキル
 0 ~ 3 個の R⁹ 基で置換された C₅ ~ C₁₀ ヘテロシクリル、および
 0 ~ 3 個の R⁹ 基で置換された C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリールから選択され、
 R⁶ は水素、- CH₂N(R^d)(R^e)、およびカルボキシル基の水酸基が除去され
 た後のアミノ酸残基から選択され、

R⁷ は水素、0 ~ 3 個の R¹⁰ 基で置換された C₁ ~ C₆ アルキル、
 0 ~ 3 個の R¹⁰ 基で置換された C₂ ~ C₆ アルケニル、
 0 ~ 3 個の R¹⁰ 基で置換された C₂ ~ C₆ アルキニル、
 0 ~ 3 個の R¹⁰ 基で置換された C₆ ~ C₁₂ アリール、
 0 ~ 3 個の R¹⁰ 基で置換された C₃ ~ C₇ シクロアルキル、
 0 ~ 3 個の R¹⁰ 基で置換された C₅ ~ C₁₀ ヘテロシクリル、および
 0 ~ 3 個の R¹⁰ 基で置換された C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリールから選択され、
 R⁸ は、水素、C₁ ~ C₄ アルキル、C₂ ~ C₄ アルケニル、C₂ ~ C₄ アルキニル、
 C₆ ~ C₁₂ アリール基、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、C₅ ~ C₁₀ ヘテロシクリル
 および C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリールから選択され、

R⁹ は次から選択され、

(a) C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、
 C₆ ~ C₁₂ アリール、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、C₅ ~ C₁₀ ヘテロシクリル、
 C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリール
 (b) ハロゲン、- CF₃、- CHF₂、- C_nN、- CHO、
 (c) - O(CR^a₂)_nR⁸、- (CR^a₂)_nC(=O)(CR^a₂)_nR⁸、
 - (CR^a₂)_nC(=O)(CR^a₂)_nOR⁸、- (CR^a₂)_nSi(R⁸)

3、

- (CR^a₂)_nNO₂、- (CR^a₂)_nN(R^b)(R^c)、
 - (CR^a₂)_nC(=O)N(R^b)(R^c)、
 - (CR^a₂)_nOC(=O)N(R^b)(R^c)、
 - (CR^a₂)_nNC(=O)N(R^b)(R^c)、
 - (CR^a₂)_nNC(=O)OR⁸、および - (CR^a₂)_nNS(O)_xR⁸、

R¹⁰ は C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、ハロゲン
 ン、および OR¹¹ から選択され、

R¹¹ は、水素、C₁ ~ C₄ アルキル、C₂ ~ C₄ アルケニル、C₂ ~ C₄ アルキニル
 、C₆ ~ C₁₂ アリール基、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、C₅ ~ C₁₀ ヘテロシクリルお
 よび C₅ ~ C₁₀ ヘテロアリールから選択され、

R^a は、水素、C₁ ~ C₄ アルキル、C₂ ~ C₄ アルケニル、および C₂ ~ C₄ アルキ
 ニルから選択され、

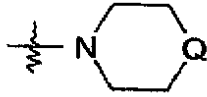
R^b と R^c は、独立して水素、水酸基、C₁ ~ C₄ アルキル、C₂ ~ C₄ アルケニル、
 および C₂ ~ C₄ アルキニルから選択され、

R^d と R^e は、独立して次から選択され、

(a) 水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、および

(b) R^d と R^e が、これらの結合する窒素原子と共に以下を形成し

【化 100】



式中、 Q は、 $>CH_2$ 、酸素、硫黄、および $>N(R^f)$ から選択され、

R^f は水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

n は、独立してそれぞれ 0、1、2、3 或いは 4 であり、さらに、

x は独立して 1 または 2 であり、

但し

(a) 環 B がフェニレン基の場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^6 は独立して水素であり、 R^7 は水素またはメチルである場合、 R^5 は、フェニル、4-プロモ-フェニル、4-クロロ-フェニル、4-ニトロフェニル、4-メチルフェニル、または 4-メチルフェニル基、または 4-メトキシフェニル基であってはならず、また

(b) 環 B が、プロモ、メトキシおよびメチルから選択された 1 個の基で置換されたフェニレン基であり、 R^6 及び R^7 が水素である場合、 R^5 はフェニルまたは 4-クロロ-フェニルであってはならないものである、

式 (I) の化合物。

【請求項 2】

請求項 1 記載の化合物において、環 B はフェニレンであり、 R^5 は 0 ~ 3 個の R^9 基で置換された $C_6 \sim C_{12}$ アリールであり、さらに R^6 は水素である。

【請求項 3】

請求項 2 記載の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、水素である。

【請求項 4】

請求項 2 記載の化合物において、 R^1 および R^2 は、独立して、水素、 $-O(CR^{a_2})_n R^8$ 、 $-(CR^{a_2})_n NO_2$ 、 R_1 および R_2 が共にメチレンジオキシ基またはエチレンジオキシ基を形成する基から選択されるものである。

【請求項 5】

請求項 2 記載の化合物において、 R^7 は水素及びメチルから選択されるものである。

【請求項 6】

請求項 1 記載の化合物において、環 B はフェニレン基であり、 R^5 は 0 ~ 3 個の R^9 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールであり、さらに R^6 は水素である。

【請求項 7】

請求項 2 記載の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、水素である。

【請求項 8】

請求項 6 記載の化合物において、 R^1 および R^2 は、独立して、水素、 $-O(CR^{a_2})_n R^8$ 、 $-(CR^{a_2})_n NO_2$ 、 R_1 および R_2 が共にメチレンジオキシ基またはエチレンジオキシ基を形成する基から選択されるものである。

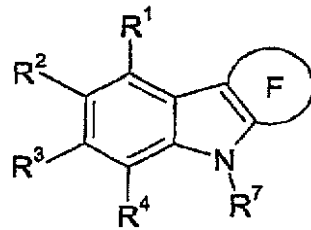
【請求項 9】

請求項 6 記載の化合物において、 R^7 は、水素及びメチルから選択されるものである。

【請求項 10】

式 (II) を有する請求項 1 記載の化合物、

【化 1 0 1】



(II)

またはその立体異性体、または薬学的に許容される塩形態である。

【請求項 1 1】

請求項 1 0 記載の化合物において、 R^5 は、0 ~ 3 個の R^9 基で置換された $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 R^6 は水素であり、 R^7 は水素及びメチルから選択されるものである。

【請求項 1 2】

請求項 1 1 記載の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は水素である。

【請求項 1 3】

請求項 1 1 記載の化合物において、 R^2 及び R^3 は、共にメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ基を形成するものである。

【請求項 1 4】

請求項 1 1 記載の化合物において、 R^1 は水素または $O(CR^a_2)_n R^8$ であり、 R^2 、 R^3 および R^4 は水素である。

【請求項 1 5】

請求項 1 1 記載の化合物において、 R^2 は、水素、 $-O(CR^a_2)_n R^8$ 、または $(CR^a_2)_n NO_2$ であり、 R^1 、 R^3 および R^4 は水素である。

【請求項 1 6】

請求項 1 1 記載の化合物において、 R^3 は水素または $O(CR^a_2)_n R^8$ であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は水素である。

【請求項 1 7】

請求項 1 0 記載の化合物において、 R^5 は 0 ~ 3 個の R^9 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールであり、 R^6 は水素であり、 R^7 は水素及びメチルから選択されるものである。

【請求項 1 8】

請求項 1 7 の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は水素である。

【請求項 1 9】

請求項 1 7 記載の化合物において、 R^2 及び R^3 は共にメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ基を形成するものである。

【請求項 2 0】

請求項 1 7 記載の化合物において、 R^1 は水素または $O(CR^a_2)_n R^8$ であり、 R^2 、 R^3 および R^4 は水素である。

【請求項 2 1】

請求項 1 7 記載の化合物において、 R^2 は水素または $O(CR^a_2)_n R^8$ または $(CR^a_2)_n NO_2$ であり、 R^1 、 R^3 および R^4 は水素である。

【請求項 2 2】

請求項 1 7 記載の化合物において、 R^3 は水素または $O(CR^a_2)_n R^8$ であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は水素である。

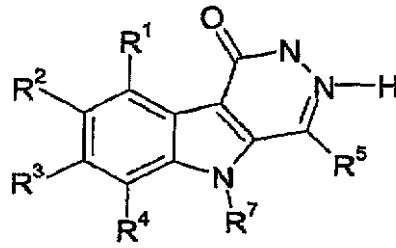
【請求項 2 3】

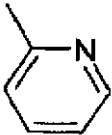
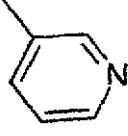
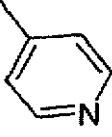
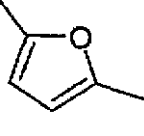
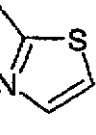
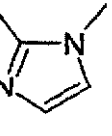
請求項 1 0 記載の化合物において、 R^5 は 0 ~ 3 個の R^9 基で置換されたベンゾフラニルであり、 R^6 は水素であり、 R^7 は水素及びメチルから選択されるものである。

【請求項 2 4】

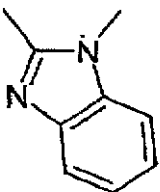
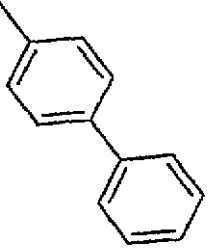
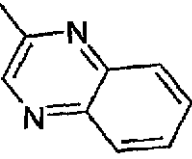
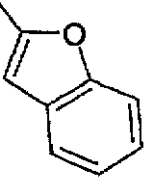
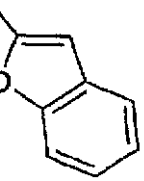
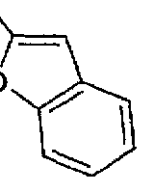
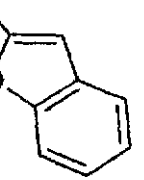
表 I に記載された化合物、

【表 1 - 1】

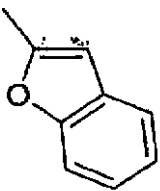
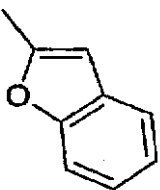
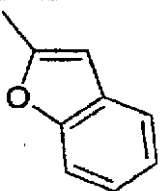
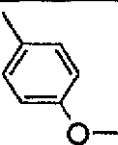
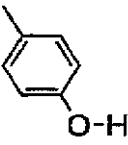
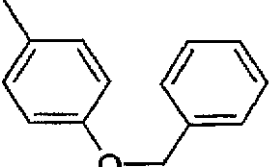
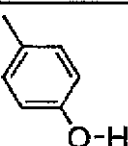
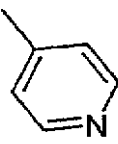


実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷
4b	H	H	H	H		H
4c	H	H	H	H		H
4d	H	H	H	H		H
4e	H	H	H	H		H
4f	H	H	H	H		H
4g	H	H	H	H		H

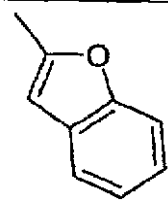
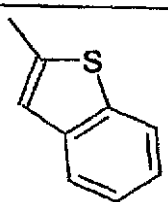
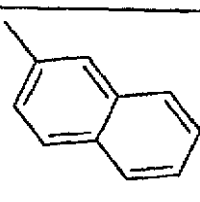
【表 1 - 2】

4h	H	H	H	H		H
4i	H	H	H	H		H
4j	H	H	H	H		H
4k	H	H	H	H		H
4l	H	-OCH ₃	H	H		H
4m	H	-OCH ₂ O-	H	H		H
4n	BnO	H	H	H		H

【表 1 - 3】

4o	H	BnO	H	H		H
4p	H	H	BnO	H		H
4q	H	OH	H	H		H
4r	H	H	H	H		H
4s	H	H	H	H		H
4t	H	H	-OCH ₃	H		H
4u	H	H	-OCH ₃	H		H
4v	H	-NO ₂	H	H		H

【表 1 - 4】

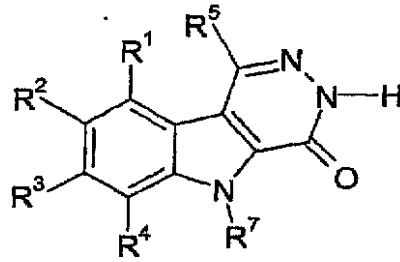
11a	H	H	H	H		-CH ₃
11b	H	H	H	H		-CH ₃
11c	H	H	H	H		-CH ₃

またはその立体異性体、または薬学的に許容される塩形態。

【請求項 25】

表 I I に記載されてた化合物、

【表 2】



実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷
14b	H	H	H	H		H
14c	H	H	H	H		H
14e	H	H	H	H		H

またはその立体異性体、または薬学的に許容される塩形態。

【請求項 26】

請求項 1 記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む薬剤組成物。

【請求項 27】

請求項 10 記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む薬剤組成物。

【請求項 28】

請求項 24 記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む薬剤組成物。

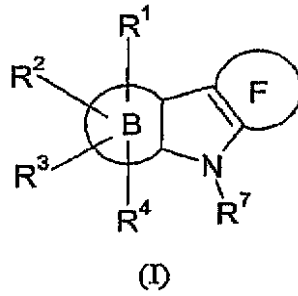
【請求項 29】

請求項 25 記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む薬剤組成物

【請求項 30】

VEGFR2、CDK5 および MLK1 から選択されるキナーゼを抑制する方法であって、前記 VEGFR2、CDK5 および MLK1 を式 (I) の化合物、またはその立体異性体、または薬学的に許容される塩形態に接触させる工程を含む方法であって、

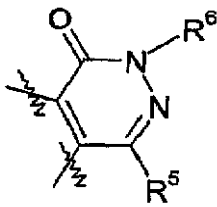
【化102】



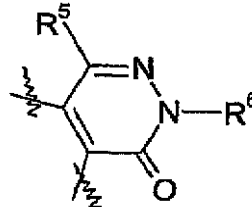
環 B は、結合する炭素原子と共にフェニレン環であり、このフェニレン環の 1 或いは 2 個の炭素原子は窒素原子と選択的に置換されており、

環 F は、

【化103】



又は



;

R^1 及び R^2 は、独立して次から選択され、

(a) 水素、0 ~ 3 個の R^{10} 基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

0 ~ 3 個の R^{10} 基で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

0 ~ 3 個の R^{10} 基で置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

0 ~ 3 個の R^{10} 基で置換された $C_6 \sim C_{12}$ 基アリール、

0 ~ 3 個の R^{10} 基で置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

0 ~ 3 個の R^{10} 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、

0 ~ 3 個の R^{10} 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、

(b) ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、

$-(CR^a_2)_n R^8$ 、 $-(CR^a_2)_n C(=O)(CR^a_2)_n R^8$ 、

$-(CR^a_2)_n C(=O)(CR^a_2)_n OR^8$ 、 $-(CR^a_2)_n Si(R^8)$

3、

$-(CR^a_2)_n NO_2$ 、 $-(CR^a_2)_n N(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^a_2)_n C(=O)N(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^a_2)_n OC(=O)N(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^a_2)_n OC(=O)(CR^a_2)_n R^8$ 、

$-(CR^a_2)_n N(R^b)C(=O)R^8$ 、

$-(CR^a_2)_n NC(=O)N(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^a_2)_n NC(=O)OR^8$ 、および $-(CR^a_2)_n NS(O)_x R^8$ 、

(c) R^1 と R^2 が共にメチレンジオキシ或いはエチレンジオキシを形成する基、

R^3 及び R^4 は、独立して水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、および $-(CR^a_2)_n R^8$ から選択されるものであり、

或いは、 R^2 及び R^3 は共にメチレンジオキシ或いはエチレンジオキシ基を形成し、

R^5 は、0 ~ 3 個の R^9 基で置換された $C_6 \sim C_{12}$ アリール、

0 ~ 3 個の R^9 基で置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアリキル、

0 ~ 3 個の R^9 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、および

0 ~ 3 個の R^9 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールから選択され、

R^6 は水素、 $-CH_2N(R^d)(R^e)$ 、およびカルボキシル基の水酸基が除去された後のアミノ酸残基から選択され、

R^7 は水素、0 ~ 3 個の R^{10} 基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

0 ~ 3 個の R^{10} 基で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、
 0 ~ 3 個の R^{10} 基で置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、
 0 ~ 3 個の R^{10} 基で置換された $C_6 \sim C_{12}$ アリール、
 0 ~ 3 個の R^{10} 基で置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、
 0 ~ 3 個の R^{10} 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、および
 0 ~ 3 個の R^{10} 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールから選択され、
 R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、
 $C_6 \sim C_{12}$ アリール基、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクリルおよび
 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールから選択され、

R^9 は次から選択され、

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール

(b) ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、

(c) $-O(CR^a_2)_n R^8$ 、 $-(CR^a_2)_n C(=O)(CR^a_2)_n R^8$ 、
 $-(CR^a_2)_n C(=O)(CR^a_2)_n OR^8$ 、 $-(CR^a_2)_n Si(R^8)$

3、

$-(CR^a_2)_n NO_2$ 、 $-(CR^a_2)_n N(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^a_2)_n C(=O)N(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^a_2)_n OC(=O)N(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^a_2)_n NC(=O)N(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^a_2)_n NC(=O)OR^8$ 、および $-(CR^a_2)_n NS(O)_x R^8$ 、

R^{10} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、および OR^{11} から選択され、

R^{11} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール基、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクリルおよび $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールから選択され、

R^a は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、および $C_2 \sim C_4$ アルキニルから選択され、

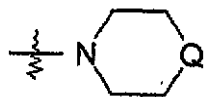
R^b と R^c は、独立して水素、水酸基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、および $C_2 \sim C_4$ アルキニルから選択され、

R^d と R^e は、独立して以下から選択され、

(a) 水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、および

(b) R^d と R^e が、これらの結合する窒素原子と共に以下を形成し、

【化104】



式中、Q は、 $>CH_2$ 、酸素、硫黄、および $>N(R^f)$ から選択され、

R^f は水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

n は、独立してそれぞれ 0、1、2、3 或いは 4 であり、また、

x は独立して 1 または 2 である

方法。

【請求項 3 1】

血管新生障害を治療または予防するための請求項 3 0 記載の化合物。

【請求項 3 2】

請求項 3 1 記載の化合物において、前記血管新生障害は、固体の腫瘍癌、子宮内膜症、糖尿病性網膜症、乾癬、血管芽細胞腫、視覚障害または黄斑変性症である。

【請求項 3 3】

アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、脳卒中、虚血、ハンチントン病、A I D S 痴呆、てんかん、多発性硬化症、末梢神経障害、脳或いは脊髄の傷害、癌、再狭窄、骨粗鬆症、炎症、ウイルス感染、骨または血液生成の疾病、自己免疫疾患または移植拒絶を治療又は予防するための請求項 30記載の化合物。

【請求項 34】

アルツハイマー病を治療又は予防するための請求項 30記載の化合物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

SAPK 経路の活性を操作することで、様々なアポトーシス (apoptosis) 促進の刺激に応じて細胞死および細胞生存の両方の促進を含む広範囲の効果をもたらすことができる。例えば、マウスにおける JNK3 をコードする遺伝子の遺伝子破壊による経路のダウンレギュレーション (下方制御、活性低下) は、カニン酸誘発発作に対する保護を提供し、また、海馬ニューロンのアポトーシスを防いだ (Yang et al. Nature 1997, 389, 865)。同様に、JIP-1 のような、JNK 経路の抑制剤はアポトーシスを抑制する (上記 Dickens 参照)。対照的に、JNK 経路の活性は、保護的であるような実例がある。MKK4 が削除された胸腺細胞は、CD95 および CD3-媒介アポトーシスに対する感受性の上昇を示す (Nishina et al. Nature 1997, 385, 350)。MLK3 の過剰発現の結果、NIH 3T3 繊維芽細胞の形質転換 (transformation) が起こる (Hartkamp et al. Cancer Res. 1999, 59, 2195)。

本発明が対象とする技術分野は、SAPK 経路の MLK メンバーを調節し、細胞死または細胞生存のいずれかを促進する化合物を同定することである。MLK ファミリーメンバーに対する抑制剤は、細胞生存に結びつき、アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン病のような慢性の神経変成疾患、および脳虚血、外傷性脳損傷および脊柱損傷のような急性神経疾患を含む様々な疾病に治療活性を示すことになると予想されることである。SAPK 経路 (JNK 活性) の抑制に至る、MLK メンバーに対する抑制剤は、さらに炎症性疾患および癌に活性を示すことになるであろう。

従って、蛋白質キナーゼの受容体および非受容体タイプに活性を発揮する新規な種類の化合物が必要である。ここに縮合 [d] ピリダジン-7-オン類と呼ぶ種類の化合物が、蛋白質キナーゼの制御剤として有用であることを見出したのである。したがって、本発明は、とりわけ、前記の障害の治療用の療法剤としてこれらを使用することを対象とするのである。

【先行技術文献】

【特許文献】

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

【特許文献 1】 国際公開第 03/022849 号

【特許文献 2】 国際公開第 04/035580 号

【特許文献 3】 欧州特許第 0512817 号明細書

【特許文献 4】 欧州特許第 1002535 号明細書

【特許文献 5】 特許第 8113574 号明細書

【特許文献 6】 国際公開第 06/040451 号

【非特許文献】

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

【非特許文献1】DAJKA - HALASZ et al., Tetrahedron 60, 2004, pgs 2283 - 2291

【非特許文献2】MONGE et al., An Real Acad. Farm., 1985, 51, pgs. 485 - 493

【非特許文献3】MONGE et al., Synthesis, 1984, pgs 160 - 161

【非特許文献4】KOGAN et al., Khimiko - Farmatsevticheski Zhurnal, 1974, 8(4), pgs 23 - 26

【非特許文献5】KOGAN et al., Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 1973, 12, pgs. 1654 - 1658

【非特許文献6】KOGAN et al., Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 1976, 9, pgs. 1218 - 1222

【非特許文献7】Vlasova et al., Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 1974, 6, pgs. 784 - 787

【非特許文献8】STAUNTON et al., Journal of the Chemical Society, 1953, pgs 1889 - 1894

【非特許文献9】EL - KASHEF et al., ARKIVOC, 2003, (xiv), pgs. 198 - 209

【非特許文献10】MONGE et al., Acta Farm. Bonaerense, 1984, 3(1), pgs 21 - 26

【非特許文献11】MONGE et al., J. Heterocyclic Chem., 1984, 21, pgs 397 - 400

【非特許文献12】MONGE et al., Anales de Quimica, 1975, 73, pgs 278 - 281

【非特許文献13】ZHUNGIETU et al., Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 1981, 8, pgs. 1064 - 1066

【非特許文献14】EL - KASHEF et al., Molecules, 2004, 9, pgs 849 - 859

【非特許文献15】GHONEIM et al., Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ., 2001, 39, pgs 23 - 31

【非特許文献16】KURUMI et al., Heterocycles, 2000, 53(12), pgs 2809 - 2819

【非特許文献17】BARE, J. Heterocyclic Chem., 1998, 35, pgs 1171 - 1186

【非特許文献18】MONGE et al., Arch. Pharm., 1995, 328, pgs 689 - 698

【非特許文献19】STAUCH SLUSHER, et al., J. Neural Transm, 1994, 97, pgs 175 - 185

【非特許文献20】GUVEN et al., Tetrahedron, 1993, 4

9 , p g s 1 1 1 4 5 - 1 1 1 5 4

【非特許文献21】MONGE et al. , *Arzneim. Forsch. / Drug Res.* 1993 , 43 (II) , p g s 1 1 7 5 - 1 1 8 0

【非特許文献22】MONGE et al. , *Eur. J. Med. Chem.* , 1991 , 26 , p g s 6 5 5 - 6 5 8

【非特許文献23】MONGE et al. , *J. Med. Chem.* , 1991 , 34 , p g s 3 0 2 3 - 3 0 2 9

【非特許文献24】MONGE et al. , *Journal of Pharmaceutical Science* , 1982 , 71 (12) , p g s 1 4 0 6 - 1 4 0 8

【非特許文献25】FERNANDEZ - ALVAREZ , J. *Heterocyclic Chem.* , 1981 , 18 , p g s 1 5 3 3 - 1 5 3 6

【非特許文献26】HIREMATH , et al. , *J. Indian Chem. Soc.* , 1981 LVII , p g s 7 8 2 - 7 8 4

【非特許文献27】KOBAYASHI , et al. , *YAKUGAKU ZASSHI* , 1971 , 91 (11) p g s 1 1 6 4 - 1 1 7 3

【非特許文献28】HUNTRESS et al. , *Journal of the American Chemical Society* , 1941 , 63 , p g s 2 7 6 2 - 2 7 6 6

【非特許文献29】Nelkin , *Annual rept.* 1 Jan - 31 Dec 2006 , Johns Hopkins Univ Balt Md

【非特許文献30】Feletar , et al. , *Drug Discov. Today : Disease Mechan.* , Vol. 5 , # 1 , Spring 2008 , e 4 7 - e 5 4

【非特許文献31】Nishiguchi , et al. , *Investigative Ophthalmol. & Vis. Sci.* , 2007 ; 48 : 4 3 1 5 - 4 3 2 0

【非特許文献32】Edirisinghe , et al. , *The FASEB Journal* , 2008 ; 22 : 2 2 9 7 - 2 3 1 0