

【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1月28日(2010.1.28)

【公表番号】特表2009-518340(P2009-518340A)

【公表日】平成21年5月7日(2009.5.7)

【年通号数】公開・登録公報2009-018

【出願番号】特願2008-543727(P2008-543727)

【国際特許分類】

C 07 D 471/04 (2006.01)

A 61 K 31/437 (2006.01)

A 61 K 31/5377 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 P 1/16 (2006.01)

A 61 P 17/06 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 13/08 (2006.01)

A 61 P 7/02 (2006.01)

A 61 P 27/02 (2006.01)

A 61 P 27/06 (2006.01)

A 61 P 3/04 (2006.01)

A 61 P 3/10 (2006.01)

A 61 P 13/12 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 19/02 (2006.01)

A 61 P 11/06 (2006.01)

A 61 P 15/08 (2006.01)

A 61 P 1/04 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

A 61 P 25/28 (2006.01)

【 F I 】

C 07 D 471/04 1 0 6 A

C 07 D 471/04 C S P

A 61 K 31/437

A 61 K 31/5377

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 35/02

A 61 P 1/16

A 61 P 17/06

A 61 P 9/10 1 0 1

A 61 P 9/10

A 61 P 35/00

A 61 P 13/08

A 61 P 7/02

A 61 P 27/02

A 61 P 27/06

A 61 P 3/04

A 61 P 3/10

A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 15/08
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/28

【手続補正書】

【提出日】平成21年12月2日(2009.12.2)

【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

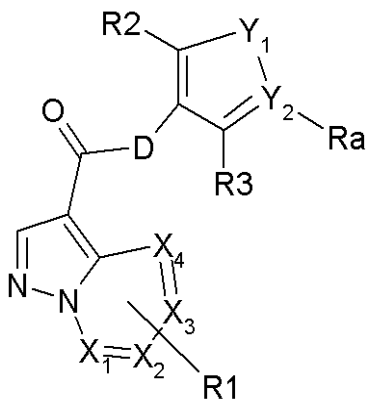
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

遊離形、または塩形の式

【化 1】



(I)

〔式中、

R₁ は、水素、ハロ、スルファモイル、N - C₁ - ₄ アルキルスルファモイル、N, N - ジ - C₁ - ₄ アルキルスルファモイル、置換されていないもしくは置換されたアルキル、置換されていないもしくは置換されたアリール、置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリルであり；

R₂ および R₃ の各々は、互いに独立して、水素、ハロ、C₁ - ₄ - アルキル、トリフルオロメチル、C₁ - ₄ - アルコキシまたはシアノであり、

X₁、X₂、X₃ および X₄ は、CH であるか、またはそれらの 2 個までが N であってよく；

D は N(R₆) (好ましい)、O または S であり、

ここで、R₆ は水素、アシルまたは置換されていないもしくは置換されたアルキルであり、

Y₁ は O、S、NH、CH₂、N = CH、CH = N または CH = CH であり；

Y₂ は C または、R_a が存在しないならば、N であって(も)よく；

R_a は

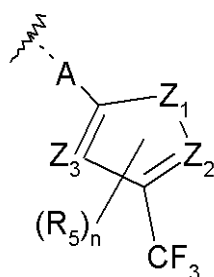
- Y₂ が N であり、そして R₁ が 5 個以上の炭素原子の置換されていないアルキル、置換されたアルキル、置換されていないもしくは置換されたアリール、置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは置換されていないもしくは置換されたヘテロシク

リルであるならば、存在せず、または、

- Y_2 が C であるならば、水素であり、 R_1 が 5 個以上の炭素原子の置換されていないアルキル、置換されたアルキル、置換されていないもしくは置換されたアリール、置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリルであるか、

- または、 Y_2 が C であり、そして R_1 が水素、ハロ、 C_{1-4} -アルキル、スルファモイル、 $N-C_{1-4}$ アルキルスルファモイル、 N,N -ジ- C_{1-4} アルキルスルファモイル、または置換されていないアリールであるならば、式

【化 2】



(IA)

の部分であり、

ここで、点線は式 I の分子の残り (これは波線で示されている) に結合している結合を意味し、

A は $C(=O)-N(R_4)$ または $N(R_4)-C(=O)$ であり、

ここで、 R_4 は水素または置換されていないもしくは置換されたアルキルであり、

Z_1 は O、S、NH、 CH_2 、 $CH=N$ 、 $N=CH$ または $CH=CH$ であり、

Z_2 は窒素または CH であり、

Z_3 は CH または N であり、

存在する存在する各 R_5 は、互いに独立して、置換基であり、そして

n は 0、1 または 2 である。]

の化合物。

【請求項 2】

R_1 が水素、ハロ、 C_{1-20} -アルキル [これは、置換されていないか、または下記の通りの置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリル、下記の通りの置換されていないもしくは置換されたシクロアルキル、下記で定義の通りの置換されていないもしくは置換されたアリール、とりわけフェニルまたはナフチル； C_2-C_7 -アルケニル、 C_2-C_7 -アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、 C_1-C_7 -アルコキシ、 C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルコキシ、(C_1-C_7 -アルコキシ)- C_1-C_7 -アルコキシ- C_1-C_7 -アルコキシ、フェノキシ、ナフチルオキシ、フェニル-またはナフチル- C_1-C_7 -アルコキシ；アミノ- C_1-C_7 -アルコキシ、 C_1-C_7 -アルカノイルオキシ、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、 C_1-C_7 -アルコキシカルボニル、フェニル-またはナフチル- C_1-C_7 -アルコキシカルボニル、 C_1-C_7 -アルカノイル、ベンゾイル、ナフトイル、カルバモイル、 N -モノ-または N,N -ジ-置換されたカルバモイル(ここで、該置換基は C_1-C_7 -アルキルおよびヒドロキシ- C_1-C_7 -アルキル；アミジノ、グアニジノ、ウレイド、メルカプト、 C_1-C_7 -アルキルチオ、フェニル-またはナフチルチオ、フェニル-またはナフチル- C_1-C_7 -アルキルチオ、 C_1-C_7 -アルキル-フェニルチオ、 C_1-C_7 -アルキル-ナフチルチオ、ハロゲン- C_1-C_7 -アルキルメルカプト、 C_1-C_7 -アルキルスルフィニル、フェニル-またはナフチル-スルフィニル、フェニル-またはナフチル- C_1-C_7 -アルキルスルフィニル、 C_1-C_7 -アルキル-フェニルスルフィニル、 C_1-C_7 -アルキル-ナフチルスルフィニル、スルホ、 C_1-C_7 -アルカンスルホニル、フェニル-またはナフチル-スルホニル、フェニル-またはナフチル- C_1-C

C_7 - アルキルスルホニル、 $C_1 - C_7$ - アルキルフェニルスルホニル、ハロゲン - $C_1 - C_7$ - アルキルスルホニル、スルホンアミド、ベンゾスルホンアミド、アミノ、N - モノ - または N, N - ジ - [$C_1 - C_7$ - アルキル、フェニルおよび / またはフェニル - $C_1 - C_7$ - アルキル) - アミノから選択されている) から成る群から独立して選択される 1 個以上、好ましくは 3 個までの、置換基で置換されており；ここで、置換されたアルキルの置換基としてまたは置換基の一部として上記したフェノキシまたはナフトキシにおける各フェニルまたはナフチルもまた、それ自体、置換されていないまたはハロ、ハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、アミノ、N - モノ - または N, N - ジ - ($C_1 - C_7$ - アルキル、フェニル、ナフチル、フェニル - $C_1 - C_7$ - アルキル および / またはナフチル - $C_1 - C_7$ - アルキル) - アミノ、ニトロ、カルボキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシカルボニルカルバモイル、シアノおよび / またはスルファモイルから独立して選択される 1 個以上、例えば 3 個までの、好ましくは 1 個または 2 個の、置換基で置換されている]；

20 個を超えない炭素原子、とりわけ 16 個を超えない炭素原子の不飽和炭素環系であって、単環、二環または三環である置換されていないもしくは置換されたアリール〔これは、置換されていないか、または、置換されたアリールの場合、フェニル、ナフチル、フェニル - またはナフチル - $C_1 - C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル、($C_1 - C_7$ - アルコキシ) - $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル、 $C_1 - C_7$ - アルカノイル - $C_1 - C_7$ - アルキル、ハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル、例えばトリフルオロメチル；フェノキシ - またはナフチルオキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル、フェニル - またはナフチル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ - カルボニルオキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル、フェニル - またはナフチル - $C_1 - C_7$ - アルコキシカルボニルオキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル、シアノ - $C_1 - C_7$ - アルキル、 $C_2 - C_7$ - アルケニル、 $C_2 - C_7$ - アルキニル、 $C_1 - C_7$ - アルカノイル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、($C_1 - C_7$ - アルコキシ) - $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、フェノキシ、ナフチルオキシ、フェニル - またはナフチル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、アミノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、 $C_1 - C_7$ - アルカノイルオキシ、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ、ニトロ、アミノ、モノ - 、ジ - またはトリ - 置換アミノ(ここで、アミノ置換基は、 $C_1 - C_7$ - アルキル、 $C_1 - C_7$ - アルカノイル、 $C_1 - C_7$ - アルカンスルホニル、フェニル、ナフチル、フェニル - $C_1 - C_7$ - アルキルおよびナフチル - $C_1 - C_7$ - アルキルから独立して選択される)；シアノ、カルボキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシカルボニル、フェニル - またはナフチル - $C_1 - C_7$ - アルコキシカルボニル、ベンゾイル、ナフトイル、カルバモイル、N - モノ - または N, N - ジ置換カルバモイル(ここで、該置換基は、 $C_1 - C_7$ - アルキルおよびヒドロキシ - $C_1 - C_7$ - アルキルから選択される)；アミジノ、グアニジノ、ウレイド、メルカプト、 $C_1 - C_7$ - アルキルチオ、フェニル - またはナフチルチオ、フェニル - またはナフチル - $C_1 - C_7$ - アルキルチオ、 $C_1 - C_7$ - アルキル - フェニルチオ、 $C_1 - C_7$ - アルキル - ナフチルチオ、ハロゲン - $C_1 - C_7$ - アルキルメルカプト、 $C_1 - C_7$ - アルキルスルフィニル、フェニル - またはナフチル - スルフィニル、フェニル - またはナフチル - $C_1 - C_7$ - アルキルスルフィニル、 $C_1 - C_7$ - アルキル - フェニルスルフィニル、 $C_1 - C_7$ - アルキル - ナフチルスルフィニル、スルホ、 $C_1 - C_7$ - アルカンスルホニル、フェニル - またはナフチル - スルホニル、フェニル - またはナフチル - $C_1 - C_7$ - アルキルスルホニル、 $C_1 - C_7$ - アルキルフェニルスルホニル、ハロゲン - $C_1 - C_7$ - アルキルスルホニル、スルホンアミド、ベンゾスルホンアミド、ピロリジノ、ピペリジノ、アミノまたは N - モノ - もしくは N, N - ジ - [$C_1 - C_7$ - アルキルで置換されたピペリジノ、フェニルおよび / またはフェニル - $C_1 - C_7$ - アルキル) - アミノ、置換されていないまたは環炭素原子を介して結合している N - $C_1 - C_7$ - アルキル置換されたピペリジニル、ピペラジノ、 $C_1 - C_7$ - アルキルピペラジノ、モルホリノまたはチオモルホリノから成る群から独立して選択される 1 個以上、好ま

しくは 3 個までの、例えば 1 個または 2 個の置換基で置換されており；ここで、置換されたアリのルの置換基として、または置換基の一部として上記のフェニルまたはナフチルは、それ自体置換されていないか、またはハロ、ハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、アミノ、N - モノ - または N, N - ジ - ($C_1 - C_7$ - アルキル、フェニル、ナフチル、フェニル - $C_1 - C_7$ - アルキルおよび / またはナフチル - $C_1 - C_7$ - アルキル)アミノ、ニトロ、カルボキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシカルボニル、カルバモイル、シアノおよび / またはスルファモイルから独立して選択される 1 個以上、例えば 3 個までの、好ましくは 1 個または 2 個の、置換基で置換されている}；

置換されていないもしくは置換されたシクロアルキル〔ここで、シクロアルキルは、3 ~ 16 個、より好ましくは 3 ~ 9 個の環炭素原子の飽和単環または二環式炭化水素基であり、置換されたアリールについて記載のものから独立して選択される 1 個以上、好ましくは 1 個から 3 個の、置換基で置換されているか、置換されていない}；

または置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリル〔ここで、ヘテロシクリルは、不飽和、飽和または部分的に飽和であり、そして単環式または二環式または三環式環であるヘテロ環式ラジカルであり；そして 3 ~ 24 個、より好ましくは 4 ~ 16 個、最も好ましくは 4 ~ 10 個の環原子を有し；ここで、1 個以上、好ましくは 1 ~ 4 個、とりわけ 1 個または 2 個の炭素環原子が、窒素、酸素および硫黄から成る群から選択されるヘテロ原子で置換されており、結合している環は、好ましくは 4 ~ 12 個、とりわけ 5 ~ 7 個の環原子を有し；該ヘテロ環式ラジカルは、置換されていないか、または上記“置換されたアリール”の下に定義の置換基から成る群から独立して選択される 1 個以上、とりわけ 1 ~ 3 個の、置換基で置換されており；ここで、ヘテロシクリルは、とりわけオキシラニル、アジリニル、アジリジニル、1, 2 - オキサチオラニル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、ピラニル、チオピラニル、チアントレニル、イソベンゾフラニル、ベンゾフラニル、クロメニル、2H - ピロリル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピラゾリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ジチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ペリリジニル、ペラジニル、ピリダジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、(S - オキソまたは S, S - ジオキソ) - チオモルホリニル、インドーリジニル、イソインドリル、3H - インドリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、クマリル、インダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、プリニル、4H - キノリジニル、イソキノリル、キノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、デカヒドロキノリル、オクタヒドロイソキノリル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、ジベンゾチオフエニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリル、キナゾリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、カルバゾリル、ベータ - カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フラザニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、クロメニル、イソクロマニルおよびクロマニルから成る群から選択されるヘテロシクリルラジカルであり、これらのラジカルの各々は、置換されていないか、または置換されたアリールの置換基として記載の置換基の 1 個から 3 個で、好ましくは低級アルキル、とりわけメチルまたは tert - ブチル、低級アルコキシ、とりわけメトキシ、およびハロ、とりわけプロモまたはクロロから成る群から選択される 1 ~ 2 個のラジカルで置換されている}；

R2 および R3 の各々が、互いに独立して、水素、ハロ、 $C_1 - C_4$ - アルキル、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシまたはシアノであり、

X₁、X₂、X₃ および X₄ が、好ましくは CH、またはそれらの 2 個までが N であってよく；

D が N (R6) (好ましい)、O または S であり、

ここで、R6 が水素、 $C_1 - C_7$ - アルカノイル、ベンゾイル、ナフトイル、フェニル - $C_1 - C_7$ - アルカノイル、ナフチル - $C_1 - C_7$ - アルカノイル、フェニルスルホニルまたは低級アルカンスルホニル、または上記で定義の通りの置換されていないもしくは置換されたアルキルであり；

Y_1 が O、S、NH、 CH_2 、 $N=CH$ 、 $CH=N$ または好ましくは $CH=CH$ であり；
 Y_2 が、好ましくは C または、R_a が存在しないならば、N であってよく；

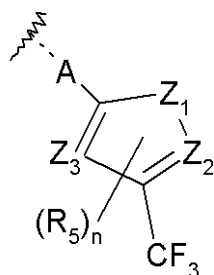
R_a が

- Y_2 が N であり、そして R₁ が $C_5 - C_{20}$ - アルキル、上記で定義の通りの置換されたアルキル、上記で定義の通りの置換されていないもしくは置換されたアリール、上記で定義の通りの置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは置換されていないまたは上記で定義の通りの置換されたヘテロシクリルであるとき、存在しないか、または、

- Y_2 が C であるならば、水素であり、R₁ が $C_5 - C_{20}$ - アルキル、上記で定義の通りの置換されたアルキル、上記で定義の通りの置換されていないもしくは置換されたアリール、上記で定義の通りの置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは上記で定義の通りの置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリルであるか、

- または、 Y_2 が C であり、そして R₁ が水素、ハロまたは $C_1 - C_4$ - アルキルであるならば、式

【化 3】



(IA)

の部分であり、

ここで、点線が式 I の分子の残りに結合している結合を意味し、

A が $C(=O) - N(R_4)$ または $N(R_4) - C(=O)$ であり、

ここで、R₄ が、水素または上記で定義の通りの置換されていないもしくは置換されたアルキルであり、

Z₁ が O、S、NH、 CH_2 、 $CH=N$ 、 $N=CH$ または好ましくは $CH=CH$ であり、

Z₂ が窒素または好ましくは CH であり、

Z₃ が CH または N であり、

存在する各 R₅ が、互いに独立して、 $C_1 - C_7$ - アルキル、ハロ、ハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル、 $C_1 - C_7$ - アルカノイル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ - またはジ - 置換されたアミノから成る群から選択される置換基であり、ここで、該アミノ置換基は、 $C_1 - C_7$ - アルキルおよび $C_1 - C_7$ - アルカノイル、シアノ、カルボキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシカルボニル、カルバモイル、N - モノ - または N, N - ジ - ($C_1 - C_7$ - アルキル) - 置換されたカルバモイル、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、低級アルキルチオ、スルホ、 $C_1 - C_7$ - アルカンスルホニルおよびスルホンアミドから独立して選択され；そして

n が 0、1 または 2 である、

請求項 1 に記載の式 I の化合物。

【請求項 3】

R₁ が水素、ハロまたは $C_1 - C_4$ - アルキルであり；

R₂ および R₃ の各々が、互いに独立して、水素、 $C_1 - C_4$ - アルキル、ハロまたはシアノであり；

X₁、X₂、X₃ および X₄ の各々が CH であり；

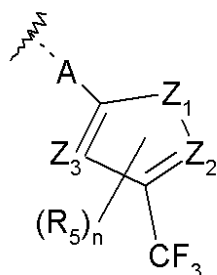
D が N(R₆) であり、ここで、R₆ が水素、 $C_1 - C_7$ - アルカノイル、 $C_1 - C_7$ - アルキルまたはフェニル - $C_1 - C_7$ - アルキルであり；

Y_1 が $CH=CH$ であり；

Y_2 が C であり；

R_a が式

【化 4】



(IA)

の部分であり、

ここで、点線が式 I の分子の残りに結合している結合を意味し、

A が $C(=O)-N(R_4)$ または $N(R_4)-C(=O)$ であり、

ここで、 R_4 が水素または C_1-C_7 -アルキルであり、

Z_1 が $CH=CH$ であり、

Z_2 が N または CH であり、

Z_3 が CH であり、

存在する各 R_5 は、互いに独立して、 C_1-C_7 -アルキル、ハロ- C_1-C_7 -アルキル、 C_1-C_7 -アルカノイル、ヒドロキシ、 C_1-C_7 -アルコキシ、アミノ、モノ-またはジ-置換されたアミノから成る群から選択される置換基であり、ここで、該アミノ置換基は、 C_1-C_7 -アルキルおよび C_1-C_7 -アルカノイル、シアノ、カルボキシ、 C_1-C_7 -アルコキシカルボニル、カルバモイルおよび N -モノ-または N,N -ジ- (C_1-C_7 -アルキル)-置換されたカルバモイルから独立して選択され、そして

n が 0、1 または 2 である、

請求項 1 に記載の式 I の化合物。

【請求項 4】

いずれの場合も遊離形または塩形の、

ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-アミド、

ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチル-フェニルカルバモイル)-フェニル]-アミド、

6-ジメチルスルファモイル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチル-フェニルカルバモイル)-フェニル]-アミド、

6-ジメチルスルファモイル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸[5-(4-メトキシ-3-トリフルオロメチル-フェニルカルバモイル)-2-メチル-フェニル]-アミド、

6-フェニル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチル-フェニルカルバモイル)-フェニル]-アミド、

6-フェニル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-アミド、

6-(4-メトキシ-フェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸 *o*-トリルアミド、

4-[4-(3-*o*-トリルカルバモイル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル、

6-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸 *o*-トリルアミド、

6-(3-メトキシ-フェニル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸 *o*-ト

リルアミド、

6 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸
o - トリルアミドおよび

6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸 o
- トリルアミド

から成る群から選択される、請求項 1 に記載の式 I の化合物。

【請求項 5】

遊離形または薬学的に許容される塩形の請求項 1 に記載の式 I の化合物、および薬学的に許容される担体を含む、医薬製剤。

【請求項 6】

動物またはヒトの診断または処置に使用するための、遊離形または薬学的に許容される塩形の請求項 1 に記載の式 I の化合物。

【請求項 7】

タンパク質キナーゼ調節に応答する疾患の処置に使用するための、遊離形または薬学的に許容される塩形の請求項 1 に記載の式 I の化合物。

【請求項 8】

タンパク質キナーゼ調節に応答する疾患の処置における、またはタンパク質キナーゼ調節に応答する疾患の処置に有用な医薬製剤の製造のための、遊離形または薬学的に許容される塩形の請求項 1 に記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 9】

タンパク質キナーゼ調節に応答する疾患が、c - s r c キナーゼ、V E G F - 受容体キナーゼ(例えば K D R および F l t - 1)、R E T - 受容体キナーゼおよび / またはエフリン受容体キナーゼ、例えば E p h B 2 キナーゼ、E p h B 4 キナーゼまたは関連キナーゼから成る群から選択される 1 種以上のタンパク質チロシンキナーゼの阻害に応答する疾患から成る群から選択される 1 種以上の疾患である、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

処置する疾患が、増殖性疾患、例えば白血病、とりわけ慢性骨髄性白血病(C M L)または A L L、過形成、線維症、例えば肝臓の硬変、血管形成、乾癬、アテローム性動脈硬化症、とりわけ動脈または移植後アテローム性動脈硬化症、血管の平滑筋増殖、例えば狭窄または血管形成術後の再狭窄、腫瘍または癌疾患、とりわけ良性またはとりわけ悪性腫瘍または癌疾患、より好ましくは固形腫瘍、例えば脳、腎臓、肝臓、副腎、膀胱、乳房、胃、卵巣、結腸、直腸、前立腺、脾臓、肺、頸、膣、子宮内膜、甲状腺の癌腫、肉腫、神経膠芽腫、多発性骨髄腫または消化器癌、結腸直腸腺腫、黒色腫、または頭頸部の腫瘍、例えば頭頸部の扁平上皮癌腫、メサングウム細胞増殖性疾患、悪性胸膜中皮腫、リンパ腫、多発性骨髄腫、とりわけ上皮性特性の新生物、例えば乳癌腫の場合における；上皮過増殖(癌以外)、とりわけ乾癬；前立腺過形成；カボジ肉腫、血栓症、強皮症；免疫系の疾患；少なくとも 1 種のタンパク質(好ましくはチロシン)キナーゼ、とりわけ好ましいとして記載のタンパク質チロシンキナーゼから選択されるキナーゼによるシグナル伝達が関与する中枢または末梢神経系の疾患、網膜症、例えば糖尿病性網膜症、血管新生緑内障または黄斑変性、肥満、血管細胞芽腫、血管腫、糖尿病性腎症；悪性腎硬化症；炎症性疾患、例えばリウマチまたはリウマチ性炎症性疾患、とりわけ関節炎、例えばリウマチ性関節炎、他の慢性炎症性障害、例えば慢性喘息、子宮内膜症、クローン病；ホジキン病；糸球体腎炎；炎症性腸疾患；血栓性微小血管症候群；移植拒絶反応、糸球体症；神経組織の傷害；再狭窄、例えば、ステント誘発再狭窄；および、神経再生(ニューロン再生；ニューロリジェネレーション)、例えばアクソン再生の刺激または促進、または神経変性(ニューロン変性；ニューロデジェネレーション)の阻止または回復が望まれる、タンパク質キナーゼ、例えば E p h 受容体キナーゼ調節に応答する状態、疾患または障害、例えば脊髄傷害、低酸素状態、外傷性脳傷害、梗塞、卒中、多発性硬化症または他の神経変性状態、疾患または障害から選択される、請求項 8 または 9 に記載の使用。

【請求項 11】

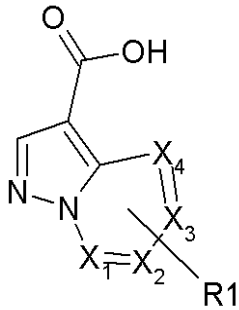
タンパク質キナーゼ調節、とりわけ阻害に应答する疾患、とりわけ請求項 10 に挙げた 1 種以上の疾患の処置方法であって、有効量の遊離形または薬学的に許容される塩形の請求項 1 に記載の式 I の化合物を、そのような処置を必要とする動物またはヒトに投与することを含む、方法。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の式 I の化合物を遊離形または塩形で製造する方法であって、

a) 式

【化 5】

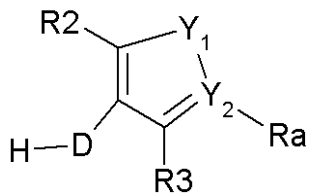


(II)

〔式中、R₁、X₁、X₂、X₃ および X₄ は、式 I の化合物について定義の通りである。〕

の炭酸、またはその反応性誘導体と、式

【化 6】



(III)

〔式中、R₂、R₃、D、Y₁、Y₂ および R_a は、式 I の化合物について定義の通りである〕

の化合物を縮合するか、

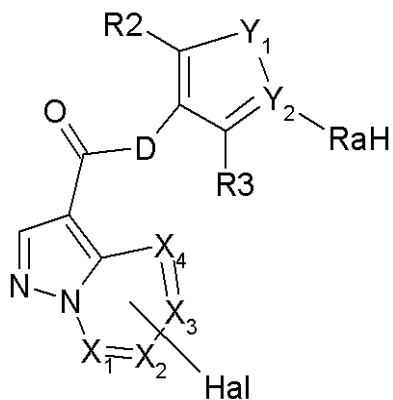
b) R₁ が置換されていないもしくは置換されたアルキル、置換されていないもしくは置換されたアリール、置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリルである式 I の化合物の合成のために、式



〔式中、R₁ は置換されていないもしくは置換されたアルキル、置換されていないもしくは置換されたアリール(好ましい)、置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリル(各々 C 原子を介して結合)であり、そして A はヒドロキシまたは低級アルコキシであるか、または B(A)₂ は 9 - ボラビシクロ[3.3.1]ノナニルまたは - B(CHCH₃CH(CH₃)₂)₂ である〕

のボロン酸を、式

【化 7】



(V)

〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 Y_1 、 Y_2 、 D および R_a は、式 I の化合物について定義の通りであり、そして Hal はハロ、とりわけクロロ、ヨードまたは好ましくはブロモ、または(過フッ素化 $C_1 - C_4$ -アルキル)-スルホニルオキシである〕

の化合物と反応させ；

そして、望むならば、式 I の化合物を異なる式 I の化合物に変換し、得られる式 I の化合物の塩を遊離化合物または異なる塩に変換し、得られる遊離の式 I の化合物をその塩に変換し、および/または得られる式 I の化合物の異性体混合物を個々の異性体に分割することを含む、方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

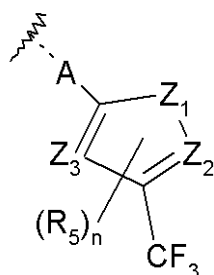
【補正の内容】

【0015】

R_a は

- Y_2 が N であり、そして R_1 が 5 個以上の炭素原子の置換されていないアルキル、置換されたアルキル、置換されていないもしくは置換されたアリール、置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリルであるならば、存在せず、または、
- Y_2 が C であるならば、水素であり、 R_1 が 5 個以上の炭素原子の置換されていないアルキル、置換されたアルキル、置換されていないもしくは置換されたアリール、置換されていないもしくは置換されたシクロアルキルまたは置換されていないもしくは置換されたヘテロシクリルであるか、
- または、 Y_2 が C であり、そして R_1 が水素、ハロ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、スルファモイル、 $N - C_1 - C_4$ アルキルスルファモイル、 N, N -ジ- $C_1 - C_4$ アルキルスルファモイル、または置換されていないアリールであるならば、式 I A

【化 2】



(IA)

の部分であり、

ここで、点線は式 I の分子の残り (これは波線で示されている) に結合している結合を意味し、

A は $C(=O) - N(R_4)$ または $N(R_4) - C(=O)$ であり、

ここで、 R_4 は水素または置換されていないもしくは置換されたアルキルであり、

Z_1 は O、S、NH、 CH_2 、 $CH=N$ 、 $N=CH$ または $CH=CH$ であり、

Z_2 は窒素または CH であり、

Z_3 は CH または N であり、

存在する各 R_5 は、互いに独立して、置換基であり、そして

n は 0、1 または 2 である。]

の化合物に関する。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0171

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0171】

実施例 2：ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチル-フェニルカルバモイル)-フェニル]-アミド

実施例 1 と同じ方法を使用するが、3-アミノ-4-メチル-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ベンズアミドを N-(3-アミノ-4-メチル-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミドの代わりに反応させる。生成物を自動化逆相カラムクロマトグラフィー(カラム：Interchrom Puriflash 15/35U C18、70 g カートリッジ；溶媒：水 + 0.1% トリフルオロ酢酸およびアセトニトリル + 0.1% トリフルオロ酢酸)により単離し、高真空ポンプで乾燥させる。表題化合物を白色固体として得る。

HPLC： $t_R = 10.52$ 分。；MS-ES：(M+H)⁺ = 439；TLC*： $R_f = 0.60$