

【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11月14日(2013.11.14)

【公表番号】特表2013-507351(P2013-507351A)

【公表日】平成25年3月4日(2013.3.4)

【年通号数】公開・登録公報2013-011

【出願番号】特願2012-532676(P2012-532676)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/10 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/14 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 5/14 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/02 (2006.01)

A 6 1 P 31/06 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 31/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

C 0 7 D 403/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/4155 (2006.01)

A 6 1 K 31/4192 (2006.01)

C 0 7 D 403/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)

A 6 1 K 31/498 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)  
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)  
 C 0 7 D 473/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/52 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)

## 【 F I 】

C 0 7 D 401/10  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 37/02  
 A 6 1 P 1/16  
 A 6 1 P 11/00  
 A 6 1 P 19/02  
 A 6 1 P 29/00 1 0 1  
 A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 17/00  
 A 6 1 P 19/10  
 A 6 1 P 37/06  
 A 6 1 P 7/06  
 A 6 1 P 21/04  
 A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 11/06  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 3/06  
 A 6 1 P 9/14  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 P 17/06  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 P 5/14  
 A 6 1 P 21/00  
 A 6 1 P 1/02  
 A 6 1 P 31/06  
 A 6 1 P 31/18  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 31/08  
 A 6 1 P 25/16  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 35/02  
 C 0 7 D 403/04 C S P  
 A 6 1 K 31/4155  
 A 6 1 K 31/4192  
 C 0 7 D 403/10  
 A 6 1 K 31/4709  
 A 6 1 K 31/498  
 C 0 7 D 401/12  
 C 0 7 D 471/04 1 0 5 E

A 6 1 K 31/4439  
 C 0 7 D 401/14  
 C 0 7 D 473/00  
 A 6 1 K 31/52  
 A 6 1 K 31/437  
 C 0 7 D 471/04 1 0 1

【手続補正書】

【提出日】平成25年9月25日(2013.9.25)

【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】

非小細胞肺癌を患っている患者を治療するために使用される C R A C 阻害剤であって、有効量の前記 C R A C 阻害剤が前記患者に投与されるものである、C R A C 阻害剤。

【請求項 2】

前記非小細胞肺癌が O r a i 1、O r a i 3、S t i m 1、または S t i m 2 を発現する、請求項 1 に記載の C R A C 阻害剤。

【請求項 3】

前記 C R A C 阻害剤が C R A C M 1 / O r a i 1、C R A C M 2 / O r a i 2、C R A C M 3 / O r a i 3、またはこれらの任意の組み合わせを阻害する、請求項 1 または 2 に記載の C R A C 阻害剤。

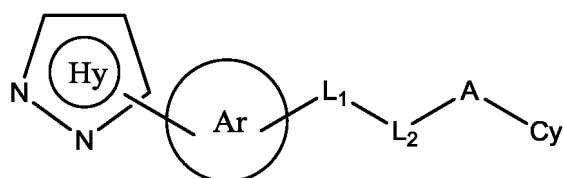
【請求項 4】

前記 C R A C 阻害剤が S t i m 1、S t i m 2、またはこれらの任意の組み合わせを阻害する、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 つに記載の C R A C 阻害剤。

【請求項 5】

式

【化 1】

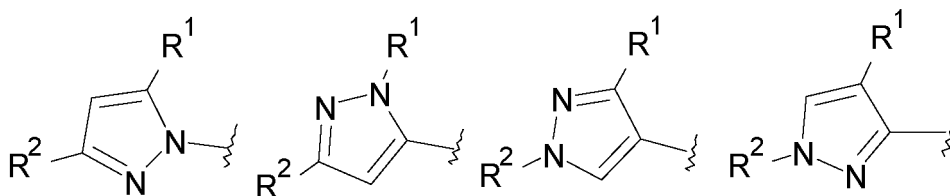


( I )

の化合物、またはその互変異性体、プロドラッグ、N - オキシド、薬学的に許容されるエステルもしくは薬学的に許容される塩であって、式中、

環 H y は、R で選択的に置換された、

## 【化 2】



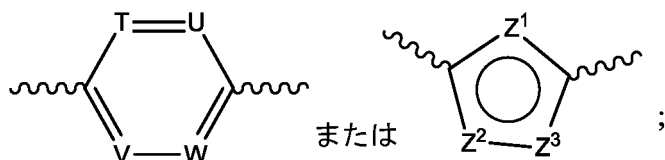
を表し、

$R^1$  および  $R^2$  は、同じかまたは異なり、 $CH_3$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、置換または非置換  $C_{(3-5)}$  シクロアルキル、 $CH_2-OR^a$ 、 $CH_2-NR^aR^b$ 、 $CN$ 、および  $COOH$  から独立して選択されるが、ただし、

- a)  $R^1$  および  $R^2$  の両方が同時に  $CF_3$  を表すことはなく、
- b)  $R^1$  および  $R^2$  の両方が同時に  $CH_3$  を表すことはなく、
- c)  $R^1$  が  $CF_3$  である場合、 $R^2$  は  $CH_3$  ではなく、
- d)  $R^1$  が  $CH_3$  である場合、 $R^2$  は  $CF_3$  ではなく、

環  $Ar$  は、

## 【化 3】



を表し、

$T$ 、 $U$ 、 $V$ 、および  $W$  は、同じかまたは異なり、 $CR^a$  および  $N$  から独立して選択され、

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、および  $Z^3$  は、同じかまたは異なり、 $CR^a$ 、 $CR^aR^b$ 、 $O$ 、 $S$  および  $-NR^a$  から独立して選択されるが、ただし、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、および  $Z^3$  の少なくとも 1 つは、 $O$ 、 $S$ 、または  $-NR^a$  を表し、

$L_1$  および  $L_2$  は、一緒になって、 $-NH-C(=X)-$ 、 $-NH-S(=O)_q-$ 、 $-C(=X)NH-$ 、 $-S(=O)_qNH-$ 、または  $-NH-CR^aR^b-$  を表し、

$A$  は、存在しないか、または  $-(CR^aR^b)-$ 、 $O$ 、 $S(=O)_q$ 、 $C(=X)$ 、および  $-NR^a$  から選択され、

$R$  および  $R^a$  は、同じかもしくは異なり、水素、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-S(=O)_q-R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(=X)-R^a$ 、置換もしくは非置換  $C_{(1-6)}$  アルキル基、置換もしくは非置換  $C_{(1-6)}$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_{(1-6)}$  アルキニル、および置換もしくは非置換  $C_{(3-5)}$  シクロアルキルから独立して選択されるか、または、 $R$  および  $R^a$  は、一緒になって、同じかもしくは異なってもよい、 $O$ 、 $NR^a$ 、および  $S$  から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を 選択的に 含んでもよい、置換もしくは非置換の飽和もしくは不飽和 3 ~ 6 員環を形成してもよく、

$R$  は、水素、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-S(=O)_q-R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(=X)-R^a$ 、置換または非置換  $C_{(1-6)}$  アルキル基、置換または非置換  $C_{(1-6)}$  アルケニル、置換または非置換  $C_{(1-6)}$  アルキニル、および置換または非置換  $C_{(3-5)}$  シクロアルキルから選択され、

$X$  はその存在ごとに、 $O$ 、 $S$  および  $-NR^a$  から独立して選択され、

$Cy$  は、置換または非置換シクロアルキル基、置換または非置換ヘテロシクリル、置換

または非置換アリール、および置換または非置換ヘテロアリールから選択される二環式環であり、

$R^a$  および  $R^b$  はその存在ごとに、同じかもしくは異なり、水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 $-OR^c$ 、 $-S(=O)_q-R^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=Y)-R^c$ 、 $-CR^cR^d-C(=Y)-R^c$ 、 $-CR^cR^d-Y-CR^cR^d$ 、 $-C(=Y)-NR^cR^d$ 、 $-NRR^d-C(=Y)-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_q-NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d-S(=O)_q-NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d-NR^cR^d$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリルアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールアルキルから独立して選択されるか、または、 $R^a$  および  $R^b$  は、同じ原子に直接結合する場合、一緒になって、同じかもしくは異なってもよい、O、 $NR^c$ 、および S から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を選択的に含んでもよい、置換もしくは非置換の飽和もしくは不飽和 3 ~ 10 員環を形成してもよく、

$R^c$  および  $R^d$  はその存在ごとに、同じかもしくは異なってもよく、水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換複素環式基、置換もしくは非置換ヘテロシクリルアルキルから独立して選択されるか、または、2 つの  $R^c$  および / もしくは  $R^d$  置換基は、同じ原子に直接結合する場合、一緒になって、同じかもしくは異なる、O、NH、および S から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を選択的に含んでもよい、置換もしくは非置換の飽和もしくは不飽和 3 ~ 10 員環を形成してもよく、

Y はその存在ごとに、O、S、および  $-NR^a$  から選択され、

q はその存在ごとに、独立して、0、1、または 2 を表すが、

ただし、(e) 式 (I) の化合物は、

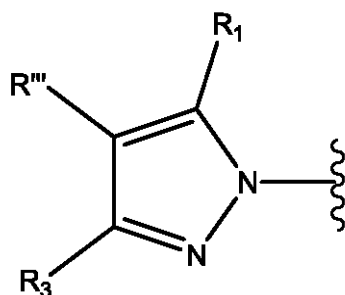
N - [ 4 - [ 5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル ] フェニル ] - 1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - チエノ [ 2 , 3 - c ] ピラゾール - 5 - カルボキサミドまたは N - [ 4 - [ 5 - シクロプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル ] フェニル ] - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 2 - カルボキサミドではない、

化合物、またはその互変異性体、プロドラッグ、N - オキシド、薬学的に許容されるエステルもしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

Hy は、

【化 5】



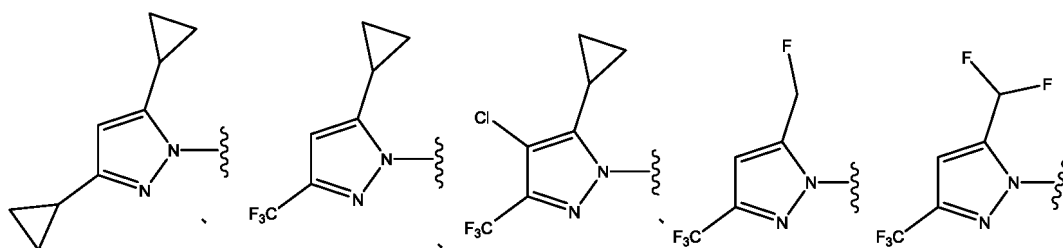
であり、 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 、 $R^1$ 、および  $R^2$  は請求項 1 に定義される通りのものである、請求

項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

H y は、

【化 6】

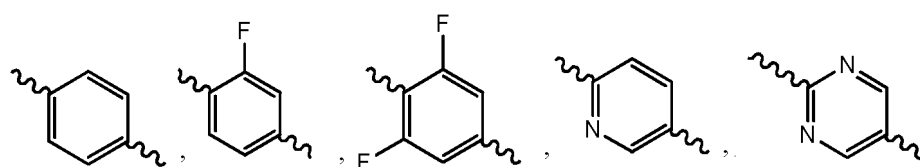


である、請求項 5 または 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

A r は、

【化 8】

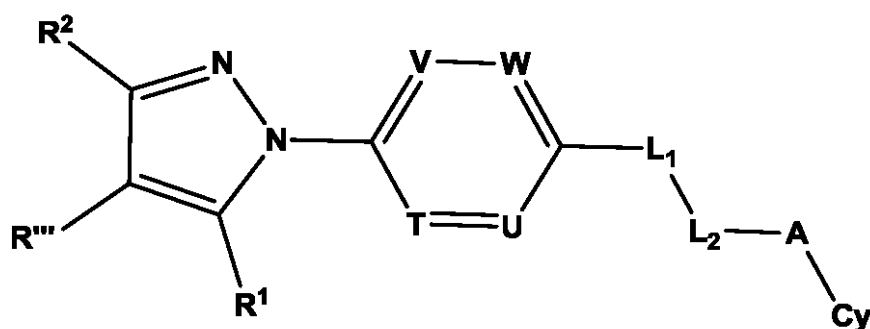


である、請求項 5 ～ 7 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 9】

式 ( I A )

【化 1 3】



( I A )

の化合物、またはその互変異性体、プロドラッグ、N - オキシド、薬学的に許容されるエステルもしくは薬学的に許容される塩であって、式中、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、同じかまたは異なり、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、置換または非置換 C<sub>(3-5)</sub> シクロアルキル、CH<sub>2</sub>-OR<sup>a</sup>、CH<sub>2</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、CN、および COOH から独立して選択されるが、ただし、

a) R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> の両方が同時に CF<sub>3</sub> を表すことはなく、

b) R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> の両方が同時に CH<sub>3</sub> を表すことはなく、

c) R<sup>1</sup> が CF<sub>3</sub> である場合、R<sup>2</sup> は CH<sub>3</sub> ではなく、

d) R<sup>1</sup> が CH<sub>3</sub> である場合、R<sup>2</sup> は CF<sub>3</sub> ではなく、

T、U、V、および W は、同じかまたは異なり、CR<sup>a</sup> および N から独立して選択され、

$L_1$  および  $L_2$  は、一緒になって、 $-NH-C(=X)-$ 、 $-NH-S(=O)_q-$ 、 $-C(=X)NH-$ 、 $-S(=O)_qNH-$ 、または  $-NH-CR^aR^b-$  を表し、  
 $A$  は、存在しないか、または  $-(CR^aR^b)-$ 、 $O$ 、 $S(=O)_q$ 、 $C(=X)$ 、  
 および  $-NR^a$  から選択され、

$R^a$  および  $R^b$  はその存在ごとに、同じかもしくは異なり、水素、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-S(=O)_q-R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(=X)-R^a$ 、置換もしくは非置換  $C_{(1-6)}$  アルキル基、置換もしくは非置換  $C_{(1-6)}$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_{(1-6)}$  アルキニル、および置換もしくは非置換  $C_{(3-5)}$  シクロアルキルから独立して選択されるか、または、 $R^a$  および  $R^b$  は、一緒になって、同じかもしくは異なってもよい、 $O$ 、 $NR^a$ 、および  $S$  から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を選択的に含んでもよい、置換もしくは非置換の飽和もしくは不飽和 3 ~ 6 員環を形成してもよく、

$R^c$  は、水素、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-S(=O)_q-R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(=X)-R^a$ 、置換または非置換  $C_{(1-6)}$  アルキル基、置換または非置換  $C_{(1-6)}$  アルケニル、置換または非置換  $C_{(1-6)}$  アルキニル、および置換または非置換  $C_{(3-5)}$  シクロアルキルから選択され、

$X$  はその存在ごとに、 $O$ 、 $S$ 、および  $-NR^a$  から独立して選択され、

$Cy$  は、置換または非置換シクロアルキル基、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、および置換または非置換ヘテロアリールから選択される二環式環であり、

$R^a$  および  $R^b$  はその存在ごとに、同じかもしくは異なり、水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 $-OR^c$ 、 $-S(=O)_q-R^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=Y)-R^c$ 、 $-CR^cR^d$ 、 $-C(=Y)-R^c$ 、 $-CR^cR^d-Y$ 、 $-C(=Y)-NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=Y)-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_q-NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d-S(=O)_q$ 、 $-NR^cR^d-NR^cR^d$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリルアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールアルキルから独立して選択されるか、または、 $R^a$  および  $R^b$  置換基は、同じ原子に直接結合する場合、一緒になって、同じかもしくは異なってもよい、 $O$ 、 $NR^c$ 、および  $S$  から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を選択的に含んでもよい、置換もしくは非置換の飽和もしくは不飽和 3 ~ 10 員環を形成してもよく、

$R^c$  および  $R^d$  はその存在ごとに、同じかもしくは異なってもよく、水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換複素環式基、置換もしくは非置換ヘテロシクリルアルキルから独立して選択されるか、または、2 つの  $R^c$  および / もしくは  $R^d$  置換基は、同じ原子に直接結合する場合、一緒になって、同じかもしくは異なる、 $O$ 、 $NH$ 、および  $S$  から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を選択的に含んでもよい、置換もしくは非置換の飽和もしくは不飽和 3 ~ 10 員環を形成してもよく、

$Y$  はその存在ごとに、 $O$ 、 $S$ 、および  $-NR^a$  から選択され、

$q$  はその存在ごとに、独立して、0、1 または 2 を表し、

ただし、(e) 式 (I) の化合物は、

$N-[4-[5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル]-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-カルボキサミド$  または  $N-[4-[5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル]-ピラゾロ[1,5$

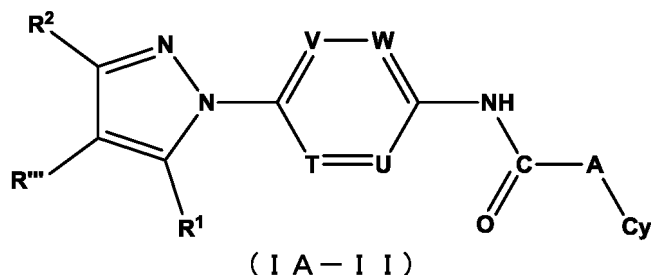
- a ] ピリミジン - 2 - カルボキサミドではない、

化合物、またはその互変異性体、プロドラッグ、N - オキシド、薬学的に許容されるエステルもしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

式 ( I A - I I )

【化 14】



の化合物、またはその互変異性体、プロドラッグ、N - オキシド、薬学的に許容されるエステルもしくは薬学的に許容される塩であって、式中、

$R^1$  および  $R^2$  は、同じかまたは異なり、 $CH_3$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、置換または非置換  $C_{(3 \sim 5)}$  シクロアルキル、 $CH_2 - OR^a$ 、 $CH_2 - NR^aR^b$ 、 $CN$ 、および  $COOH$  から独立して選択されるが、ただし、 $R^1$  および  $R^2$  の両方が同時に  $CF_3$  を表すことはなく、

$T$ 、 $U$ 、 $V$ 、および  $W$  は、同じかまたは異なり、 $CR^a$  および  $N$  から独立して選択され、

$A$  は、存在しないか、または  $-(CR^aR^b)-$ 、 $O$ 、 $S(=O)_q$ 、 $C(=X)$ 、および  $-NR^a$  から選択され、

$R$  および  $R^a$  は、同じかもしくは異なり、水素、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-S(=O)_q - R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(=X) - R^a$ 、置換もしくは非置換  $C_{(1 \sim 6)}$  アルキル基、置換もしくは非置換  $C_{(1 \sim 6)}$  アルケニル、置換もしくは非置換  $C_{(1 \sim 6)}$  アルキニル、および置換もしくは非置換  $C_{(3 \sim 5)}$  シクロアルキルから独立して選択されるか、または、 $R$  および  $R^a$  は、一緒になって、同じかもしくは異なってもよい、 $O$ 、 $NR^a$ 、および  $S$  から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を選択的に含んでもよい、置換もしくは非置換の飽和もしくは不飽和 3 ~ 6 員環を形成してもよく、

$R$  は、水素、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-COOR^a$ 、 $-S(=O)_q - R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(=X) - R^a$ 、置換または非置換  $C_{(1 \sim 6)}$  アルキル基、置換または非置換  $C_{(1 \sim 6)}$  アルケニル、置換または非置換  $C_{(1 \sim 6)}$  アルキニル、および置換または非置換  $C_{(3 \sim 5)}$  シクロアルキルから選択され、

$X$  はその存在ごとに、 $O$ 、 $S$  および  $-NR^a$  から独立して選択され、

$Cy$  は、 $C_{(8 \sim 13)}$  二環式の置換または非置換ヘテロアリールであり、

$R^a$  および  $R^b$  はその存在ごとに、同じかもしくは異なり、水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 $-OR^c$ 、 $-S(=O)_q - R^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=Y) - R^c$ 、 $-CR^cR^d - C(=Y) - R^c$ 、 $-CR^cR^d - Y - CR^cR^d -$ 、 $-C(=Y) - NR^cR^d -$ 、 $-NRR^d - C(=Y) - NR^cR^d -$ 、 $-S(=O)_q - NR^cR^d -$ 、 $-NR^cR^d - S(=O)_q - NR^cR^d -$ 、 $-NR^cR^d - NR^cR^d -$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリルアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールアルキルから独立して選択されるか、または、 $R^a$  および  $R^b$  は、同じ原子に直



接結合する場合、一緒になって、同じかもしくは異なってもよい、O、NR<sup>c</sup>、およびSから選択される1つ以上のヘテロ原子を選択的に含んでいてもよい、置換もしくは非置換の飽和もしくは不飽和3～10員環を形成してもよく、

R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>はその存在ごとに、同じかもしくは異なってもよく、水素、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換複素環式基、置換もしくは非置換ヘテロシクリルアルキルから独立して選択されるか、または、2つのR<sup>c</sup>および/もしくはR<sup>d</sup>置換基は、同じ原子に直接結合する場合、一緒になって、同じかもしくは異なる、O、NHおよびSから選択される1つ以上のヘテロ原子を選択的に含んでいてもよい、置換もしくは非置換の飽和もしくは不飽和3～10員環を形成してもよく、

Yは、O、S、および-NR<sup>a</sup>から選択され、

qはその存在ごとに、独立して、0、1、または2を表すが、

ただし、式(I)の化合物は、

N-[4-[5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル]-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-カルボキサミドまたはN-[4-[5-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル]-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボキサミドを含まない、

化合物、またはその互変異性体、プロドラッグ、N-オキシド、薬学的に許容されるエステルもしくは薬学的に許容される塩。

【請求項11】

L<sub>1</sub>およびL<sub>2</sub>は、一緒になって、-NH-C(O)-を表し、

Aは、存在しないか、またはCH<sub>2</sub>であり、

Cyは、置換もしくは非置換アリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択される二環式環である、請求項9に記載の化合物。

【請求項12】

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の両方が、シクロプロピルを表す、請求項5～11のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項13】

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の一方は、CF<sub>3</sub>であり、他方は、独立して、シクロプロピル、CH<sub>2</sub>F、またはCHF<sub>2</sub>である、請求項5～11のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項14】

T、U、V、およびWは、独立して、CH、CF、またはNである、請求項5～13のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項15】

L<sub>1</sub>およびL<sub>2</sub>は、一緒になって、-NH-C(=O)-を表す、請求項5～13のいずれか1つに記載の化合物。

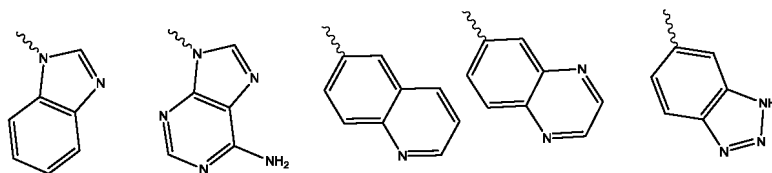
【請求項16】

Aは、-CH<sub>2</sub>-である、請求項5～15のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項17】

Cyは、

## 【化 17】



から選択される、請求項 5 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 18】

- N - [ 4 - ( 3 , 5 - ジシクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボキサミド
- N - [ 4 - ( 3 , 5 - ジシクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 6 - カルボキサミド
- N - [ 4 - ( 3 , 5 - ジシクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) フェニル ] キノリン - 6 - カルボキサミド
- N - [ 4 - ( 3 , 5 - ジシクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) フェニル ] キノキサリン - 6 - カルボキサミド
- 2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル ) - N - [ 4 - ( 3 , 5 - ジシクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) フェニル ] アセトアミド
- 2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル ) - N - [ 4 - ( 3 , 5 - ジシクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) フェニル ] アセトアミド
- N - [ 4 - ( 3 , 5 - ジシクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) アセトアミド
- N - [ 4 - ( 3 , 5 - ジシクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド塩酸塩
- N - [ 4 - ( 3 , 5 - ジシクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - ( キノリン - 6 - イル ) アセトアミド
- N - [ 4 - ( 3 , 5 - ジシクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - ( キノリン - 6 - イル ) アセトアミド
- N - [ 4 - ( 3 , 5 - ジシクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 3 - フルオロフェニル ] - 2 - ( キノリン - 6 - イル ) アセトアミド
- N - [ 4 - ( 4 - クロロ - 3 , 5 - ジシクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 3 - フルオロフェニル ] - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 5 - カルボキサミド
- N - [ 6 - ( 3 , 5 - ジシクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] キノリン - 6 - カルボキサミド
- N - [ 6 - ( 3 , 5 - ジシクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] キノキサリン - 6 - カルボキサミド
- 2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル ) - N - [ 6 - ( 3 , 5 - ジシクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] アセトアミド
- N - [ 6 - ( 3 , 5 - ジシクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] - 2 - ( キノリン - 6 - イル ) アセトアミド
- N - { 4 - [ 5 - シクロプロピル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェニル } キノリン - 6 - カルボキサミド塩酸塩
- N - { 4 - [ 5 - シクロプロピル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェニル } キノキサリン - 6 - カルボキサミド
- 2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル ) - N - { 4 - [ 5 - シクロプロピル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェニル } アセトアミド

ド

2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル ) - N - { 4 - [ 5 - シクロプロピル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェニル } アセトアミド

2 - ( 2 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 2 - イル ) - N - { 4 - [ 5 - シクロプロピル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェニル } アセトアミド

2 - ( 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - N - { 4 - [ 5 - シクロプロピル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェニル } アセトアミド

( S ) - 2 - ( 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - N - { 4 - [ 5 - シクロプロピル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェニル } プロパンアミド

2 - ( 6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル ) - N - { 4 - [ 5 - シクロプロピル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェニル } アセトアミド

N - ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) フェニル ) - 2 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 7 ( 6 H ) - イル ) アセトアミド

N - { 4 - [ 5 - シクロプロピル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェニル } - 2 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド

N - { 4 - [ 5 - シクロプロピル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェニル } - 2 - ( キノリン - 6 - イル ) アセトアミド

N - { 4 - [ 5 - シクロプロピル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェニル } - 2 - ( キノリン - 6 - イル ) プロパンアミド

N - { 4 - [ 5 - シクロプロピル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] - 3 - フルオロフェニル } - 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 6 - カルボキサミド

2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル ) - N - { 4 - [ 5 - シクロプロピル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] - 3 - フルオロフェニル } アセトアミド

N - { 6 - [ 5 - シクロプロピル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] ピリジン - 3 - イル } - 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 5 - カルボキサミド

2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル ) - N - { 6 - [ 5 - シクロプロピル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] ピリジン - 3 - イル } アセトアミド

2 - ( 2 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 2 - イル ) - N - { 6 - [ 5 - シクロプロピル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] ピリジン - 3 - イル } アセトアミド

N - { 6 - [ 5 - シクロプロピル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] ピリジン - 3 - イル } - 2 - ( キノリン - 6 - イル ) アセトアミド塩酸塩

2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル ) - N - { 6 - [ 4 - クロロ - 5 - シクロプロピル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] ピリジン - 3 - イル } アセトアミド

4 - [ 5 - シクロプロピル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] - 3 - フルオロ - N - ( キノリン - 6 - イルメチル ) ベンズアミド塩酸塩

1 - [ 4 - ( 3 , 5 - ジシクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) フェニル ] - 3 - ( キノリン - 6 - イル ) 尿素から選択される、

化合物、またはその互変異性体、プロドラッグ、N - オキシド、薬学的に許容されるエ

ステルもしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

ストア作動性カルシウム（SOC）チャネル活性を調節するために使用される請求項 5 ~ 18 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、SOC チャネル複合体またはその一部が、前記化合物に接触されるものである、化合物。

【請求項 20】

カルシウム放出依存性カルシウム（CRAC）チャネルの調節から恩恵を受ける疾患、障害、または状態の治療のために使用される請求項 5 ~ 18 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 21】

非小細胞肺癌を治療するための候補薬剤を特定するための方法であって、

（a）（i）候補薬剤が、カルシウム放出依存性カルシウム（CRAC）チャネルを調節するかどうか、（ii）候補薬剤が、CRAC チャネルのSTIMタンパク質の発現を調節するかどうか、またはその両方を判定する工程と、

（b）CRAC チャネルまたはCRAC チャネルのSTIMタンパク質を調節する能力に基づいて、前記候補薬剤を選択する工程と、を含む、方法。

【請求項 22】

前記CRACチャネルは、CRACM1 / Ora i 1、CRACM2 / Ora i 2、またはCRACM3 / Ora i 3である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

非小細胞肺癌の治療に使用される、請求項 21 または 22 に記載の方法によって特定される候補薬剤。

【請求項 24】

非小細胞肺癌の治療で用いる治療薬剤を特定する方法であって、候補薬剤が、肺内の細胞において、CRACチャネルを調節および/またはCRACチャネルのSTIMタンパク質を調節することができるかどうかをインビトロで判定する工程であって、それによって、前記肺内の細胞の1つ以上の癌に関連した特性を修正するものである、前記判定する工程を含む、方法。

【請求項 25】

前記CRACチャネルは、CRACM1、CRACM2、およびCRACM3から選択される、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

CRACチャネルの前記STIMタンパク質は、STIMタンパク質である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 27】

前記STIMタンパク質は、STIM1およびSTIM2から選択される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

請求項 21 ~ 27 のいずれか 1 つに記載の方法に従って特定される、請求項 5 ~ 18 のいずれか 1 つに記載の化合物を有する治療薬剤。

【請求項 29】

薬学的に許容される担体と一緒に、請求項 29 に記載の治療薬剤を含む、非小細胞肺癌を治療するために使用される薬学的組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

特にCRACに関連した疾患および障害の治療のためにCRACチャネルを制御および

/または調節するための、S t i m 1および/またはO r a i 1に対する特異性を有する小分子モジュレータの必要性は、依然として満たされておらず、極めて必要とされている。

この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある（国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む）。

（先行技術文献）

（特許文献）

- 【特許文献1】米国特許出願公開第2001/0044445号明細書
- 【特許文献2】米国特許出願公開第2006/0173006号明細書
- 【特許文献3】米国特許出願公開第2007/0249051号明細書
- 【特許文献4】米国特許出願公開第2008/0293092号明細書
- 【特許文献5】米国特許出願公開第2009/0023177号明細書
- 【特許文献6】米国特許出願公開第2009/0311720号明細書
- 【特許文献7】米国特許出願公開第2010/0087415号明細書
- 【特許文献8】米国特許出願公開第2010/0152241号明細書
- 【特許文献9】米国特許第6,348,480号明細書
- 【特許文献10】米国特許第6,696,267号明細書
- 【特許文献11】米国特許第7,452,675号明細書
- 【特許文献12】国際公開第2008/016643号
- 【特許文献13】国際公開第2007/004038号
- 【特許文献14】国際公開第2005/095351号
- 【特許文献15】国際公開第03/045912号
- 【特許文献16】国際公開第03/022852号
- 【特許文献17】国際公開第02/089793号
- 【特許文献18】国際公開第99/62885号
- 【特許文献19】国際公開第2010/048559号
- 【特許文献20】国際公開第2004/078995号
- 【特許文献21】国際公開第2005/009539号
- 【特許文献22】国際公開第2005/009954号
- 【特許文献23】国際公開第2006/034402号
- 【特許文献24】国際公開第2006/050214号
- 【特許文献25】国際公開第2006/081389号
- 【特許文献26】国際公開第2006/081391号
- 【特許文献27】国際公開第2007/087427号
- 【特許文献28】国際公開第2007/087429号
- 【特許文献29】国際公開第2007/087441号
- 【特許文献30】国際公開第2007/087442号
- 【特許文献31】国際公開第2007/087443号
- 【特許文献32】国際公開第2007/089904号
- 【特許文献33】国際公開第2007/109362号
- 【特許文献34】国際公開第2007/112093号
- 【特許文献35】国際公開第2007/121186号
- 【特許文献36】国際公開第2007/139926号
- 【特許文献37】国際公開第2008/039520号
- 【特許文献38】国際公開第2008/063504号
- 【特許文献39】国際公開第2008/103310号
- 【特許文献40】国際公開第2008/106731号
- 【特許文献41】国際公開第2008/148108号
- 【特許文献42】国際公開第2009/017818号
- 【特許文献43】国際公開第2009/017819号

- 【特許文献44】国際公開第2009/017831号
- 【特許文献45】国際公開第2009/035818号
- 【特許文献46】国際公開第2009/038775号
- 【特許文献47】国際公開第2009/076454号
- 【特許文献48】国際公開第2009/089305号
- 【特許文献49】国際公開第2010/025295号
- 【特許文献50】国際公開第2010/027875号
- 【特許文献51】国際公開第2010/034003号
- 【特許文献52】国際公開第2010/034011号
- 【特許文献53】国際公開第2010/039236号
- 【特許文献54】国際公開第2010/039237号
- 【特許文献55】国際公開第2010/039238号 (非特許文献)
- 【非特許文献1】Goldstein et al. Intellectual Property Today 2008, 15 (8), 10-11
- 【非特許文献2】Williams et al. Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 5th Edition, 2002, page 59
- 【非特許文献3】Patani et al. Chemical Reviews 1996, 96, 3147-3176
- 【非特許文献4】Haura Cancer Control 2001, 8 (4), 326-336
- 【非特許文献5】National Cancer Institute at the National Institutes of Health, A to Z List of Cancers, <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/alphabetical/n> accessed July 24, 2012
- 【非特許文献6】Sweeney et al. ChemMedChem 2009, 4, 706-718
- 【非特許文献7】Stella et al. Prodrugs: Challenges and Rewards, Springer New York 2007
- 【非特許文献8】Rami-Porta et al. Journal of Thoracic Oncology 2007, 2 (7), 593-602
- 【非特許文献9】Dubey et al. Lancet Oncology 2006, 7 (5), 416-424, Abstract
- 【非特許文献10】International Search Report for PCT/IB2010/002539
- 【非特許文献11】Isabella Derler et al., Expert Opinion in Drug Discovery, 3 (7), 787-800, 2008
- 【非特許文献12】Taiji et al. (European Journal of Pharmacology 560, 225-233, 2007)
- 【非特許文献13】Yasuhiro Yonetoku et al. (Bio. & Med. Chem., 16, 9457-9466, 2008)
- 【非特許文献14】Yousang G et al., Cell Calcium, 42, 145-156, 2007
- 【非特許文献15】Yonetoku, et al., Novel potent and selective calcium-release-activated calcium (CRAC) channel inhibitors. Part 1: Synthesis and inhibitory activity of 5-(1-methyl-3-trifluoromethyl-1Hpyrazol-

5-yl)-2-thiophenecarboxamides, Bioorganic & Medicinal Chemistry 14 (2006) 4750-4760

【非特許文献16】Yonetoku, et al., Novel potent and selective calcium-release-activated calcium (CRAC) channel inhibitors. Part 2: Synthesis and inhibitory activity of aryl-3-trifluoromethylpyrazoles, Bioorganic & Medicinal Chemistry 14 (2006) 5370-5383

【非特許文献17】Yonetoku, et al., Novel Potent and Selective Ca<sup>2+</sup> release-activated Ca<sup>2+</sup> (CRAC) channel inhibitors. Part 3: Synthesis and CRAC channel inhibitory activity of 4'-[trifluoromethyl]pyrazol-1-yl]carboxanilides, Bioorganic & Medicinal Chemistry 16 (2008) 9457-9466

【非特許文献18】Yasurio Yonetoky et. al., Bio. & Med. Chem., 14, 4750-4760, 2006

【非特許文献19】Yasurio Yonetoky et.al., Bio. & Med. Chem., 14, 5370-5383, 2006

【非特許文献20】Application No. 12/899,416, filed on October 6, 2010

【非特許文献21】International Search Report for PCT/IB2010/002535