

【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24年3月1日(2012.3.1)

【公表番号】特表2011-510055(P2011-510055A)

【公表日】平成23年3月31日(2011.3.31)

【年通号数】公開・登録公報2011-013

【出願番号】特願2010-543556(P2010-543556)

【国際特許分類】

C 07 D 401/14 (2006.01)

A 61 K 45/00 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 37/06 (2006.01)

A 61 P 17/00 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 19/02 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 K 31/4439 (2006.01)

A 61 K 31/496 (2006.01)

A 61 K 31/444 (2006.01)

A 61 K 31/4545 (2006.01)

A 61 K 31/5377 (2006.01)

C 07 D 413/14 (2006.01)

【F I】

C 07 D 401/14 C S P

A 61 K 45/00

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 37/06

A 61 P 17/00

A 61 P 25/00

A 61 P 29/00 1 0 1

A 61 P 19/02

A 61 P 35/00

A 61 K 31/4439

A 61 K 31/496

A 61 K 31/444

A 61 K 31/4545

A 61 K 31/5377

C 07 D 413/14

【手続補正書】

【提出日】平成24年1月10日(2012.1.10)

【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

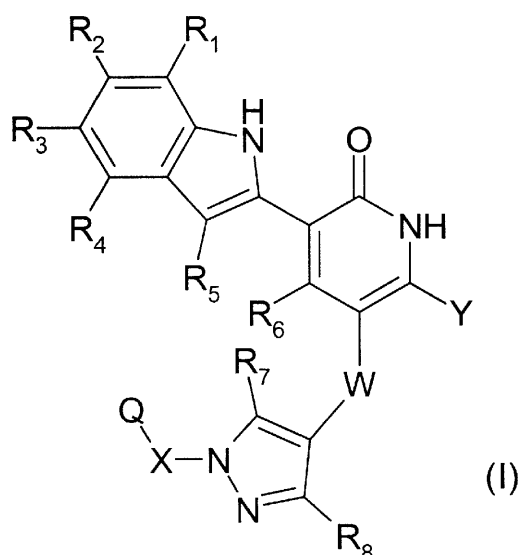
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



[式中、

R_1 、 R_2 、 R_5 および R_6 は、独立して水素、ヒドロキシ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、メチルアミノおよびジメチルアミノから選択され；

R_3 および R_4 は、独立して水素、ヒドロキシ、 C_1 - C_3 アルキル、フルオロ- $(C_1$ - $C_3)$ -アルキル、ヒドロキシ- $(C_1$ - $C_3)$ -アルキル、 C_1 - C_3 アルコキシ、フルオロ- $(C_1$ - $C_3)$ -アルコキシ、ヒドロキシ- $(C_1$ - $C_3)$ -アルコキシ、 $-N(R_{11})$ - R_{12} 、 $-Alk-N(R_{11})$ - R_{12} 、 $-O-Alk-N(R_{11})$ - R_{12} 、 $-C(=O)OH$ 、カルボキシ- $(C_1$ - $C_3)$ -アルキルおよび $-C(=O)-NH-R_{13}$ から選択され；

Alk は、直鎖または分枝鎖状の二価の C_1 - C_6 アルキレン基であり；

R_7 および R_8 は、独立して水素、ヒドロキシおよび C_1 - C_3 アルコキシから選択され；

X は、 R_9 および/または R_{10} により、1以上の炭素が任意に置換されている直鎖状の二価の C_1 - C_3 アルキレン基であり；

R_9 および R_{10} は、独立してメチル、ヒドロキシおよびフルオロから選択され；

R_{11} は、水素、 C_1 - C_3 アルキルまたはフルオロ- $(C_1$ - $C_3)$ -アルキルであり、そして

R_{12} は、 C_1 - C_3 アルキルまたはヒドロキシ- $(C_1$ - $C_6)$ -アルキルであり、そのどちらか一方は、フェニル、 C_1 - C_3 アルコキシ- $(C_1$ - $C_3)$ -アルキル、ハロ- $(C_1$ - $C_4)$ -アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、メチルスルホニル- $(C_1$ - $C_3)$ -アルキルまたは $-N(R_{18})$ - R_{19} によりそのアルキル部分が任意に置換されていてもよく；

R_{13} は、水素、 C_1 - C_3 アルキル、フルオロ- $(C_1$ - $C_3)$ -アルキルまたは式 $-Alk-N(R_{14})$ - R_{15} の基である；

R_{14} および R_{15} は、独立して水素、 C_1 - C_3 アルキルおよびフルオロ- $(C_1$ - $C_3)$ -アルキルから選択され；

あるいは、 R_{11} および R_{12} または R_{14} および R_{15} は、それらがそれぞれ結合している窒素原子と一緒に、酸素、硫黄および窒素から独立して選択されるさらなるヘテロ原子を多くて3つ有する4-~6-員の、任意に置換されている単環式複素環を形成し；

W は、 $-C(=O)-N(-R_{16})$ -および $-N(-R_{17})-C(=O)-$ から選択され；

R_{16} または R_{17} は、水素、 C_1 - C_3 アルキルおよびフルオロ- $(C_1$ - $C_3)$ -アルキルから選択され；

R_{18} および R_{19} は、水素、 C_1 - C_3 アルキルまたはフルオロ- $(C_1$ - $C_3)$ -アルキルから選択されるか、あるいは R_{18} および R_{19} は、それらがそれぞれ結合している窒素原子と一緒に、酸素、硫黄および窒素から独立して選択されるさらなるヘテロ原子を多くて3つ有する4-~6-員の、任意に置換されている単環式複素環を形成し；

Y は、水素、 C_1 - C_3 アルキル、 C_1 - C_3 アルコキシまたはハロであり；そして

Qは、任意に置換されているフェニル、任意に置換されているシクロヘキシルまたは任意に置換されている6-員の単環式ヘテロアリール環から選択される]の化合物またはその医薬的に許容な塩。

【請求項 2】

前記 R_3 または R_4 が、 $-N(R_{11})-R_{12}$ 、 $-Alk-N(R_{11})-R_{12}$ および $-O-Alk-N(R_{11})-R_{12}$ （ここで、 R_{11} および R_{12} は、それらがそれぞれ結合している窒素原子と一緒に、酸素、硫黄および窒素から独立して選択されるさらなるヘテロ原子を多くて3つ有する4-~6-員の、任意に置換されている単環式複素環を形成している）から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記 R_{11} および R_{12} が、それらが結合している窒素と一緒に、 C_1-C_3 アルキル、ヒドロキシ- (C_1-C_3) アルキル-またはフルオロにより任意に置換されたピペリジン、モルホリンまたはピペラジン環を形成している、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記 R_{11} および R_{12} が、それらが結合している窒素と一緒に、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、1-メチル-ピペリジン-4-イル、1-メチル-ピペラジン-4-イルまたは1-フルオロ-ピペリジン-4-イルを形成している請求項 3 に記載の化合物。

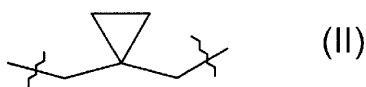
【請求項 5】

前記 R_3 または R_4 が、 $-N(R_{11})-R_{12}$ 、 $-Alk-N(R_{11})-R_{12}$ または $-O-Alk-N(R_{11})-R_{12}$ （ここで、 R_{11} および R_{12} は、独立してメチルおよびエチルから選択されるか、または R_{11} はメチルまたはエチルであり、および R_{12} は $-N(R_{18})-R_{19}$ （ここで、 R_{18} および R_{19} は、独立してメチルおよびエチルから選択される）から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

前記 Alk が、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ であるか、または式 (I) :

【化 2】



の二価の基である請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 7】

前記 R_1 、 R_2 、 R_5 および R_6 がそれぞれ水素である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 8】

前記 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 および R_6 がそれぞれ水素である請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 9】

前記Yが水素またはメチルである請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 10】

前記Wが $-NH-C(=O)-$ （ここで、カルボニル基はピラゾール環に結合している）である請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 11】

前記 R_7 および R_8 がともに水素である請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 12】

前記Xが $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ または $-C(CH_3)_2-$ である請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 13】

前記Qが任意に置換されているフェニルである請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 14】

前記フェニル環の置換基または置換基類が、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、およびシアノから選択される請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

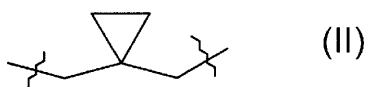
前記Qが2-メチル-フェニル、3-メチル-フェニル、4-メチル-フェニル、3-トリフルオロメチル-フェニル、4-トリフルオロメチル-フェニル、4-メトキシ-フェニル、2-フルオロ-フェニル、3-フルオロ-フェニル、4-フルオロ-フェニル、3-クロロ-フェニル、4-クロロ-フェニル、3-シアノ-フェニル、4-シアノ-フェニル、3,4-ジフルオロ-フェニル、3,5-ジフルオロ-フェニルまたは3-フルオロ-4-メチル-フェニルである請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 16】

前記Qがシクロヘキシルまたはピリド-3-イルである請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 17】

前記 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 がそれぞれ水素であり；
 前記Yが水素またはメチルであり；
 前記Wが-NH-C(=O)-（ここで、カルボニル基はピラゾール環に結合している）であり；
 前記 R_3 が-N(R_{11})- R_{12} 、-Alk-N(R_{11})- R_{12} または-O-Alk-N(R_{11})- R_{12} であり；
 前記 R_{11} および R_{12} が、それらがそれぞれ結合している窒素原子と一緒にあって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択されるさらなるヘテロ原子を多くて3つ有する4-~6-員の、任意に置換されている単環式複素環を形成するか；または R_{11} および R_{12} は、独立してメチルおよびエチルから選択されるか；または R_{11} がメチルまたはエチルであり、 R_{12} が-N(R_{18})- R_{19} （ここで、 R_{18} および R_{19} は、独立してメチルおよびエチルから選択される）であり；
 前記Alkが-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂CH₂-であるか、または式(II)：
 【化 3】



の二価の基であり；

前記Xが-CH₂-、-CH(CH₃)-または-C(CH₃)₂-であり；そして

前記Qが、C₁-C₃アルキル、フルオロ-(C₁-C₃)アルキル、C₁-C₃アルコキシ、フルオロ-(C₁-C₃)アルコキシ、ハロおよびシアノから選択される1つまたは2つの置換基により任意に置換されたフェニルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

R_{11} および R_{12} が、それらが結合している窒素と一緒にあって、C₁-C₃アルキルまたはフルオロにより任意に置換されたピペリジン、モルホリンまたはピペラジン環を形成している請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

以下の：

- ・ 1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [5-(1H-インドール-2-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル]-アミド、
- ・ 1-(4-メチル-ベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [6-オキソ-5-(5-ピペリジン-1-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル]-アミド、
- ・ 1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 {5-[5-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル}-アミド、
- ・ 1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [6-オキソ-5-(5-ピペリジン-1-イルメチル

-1H-インドール-2-イル)-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル]-アミド、

- ・ 1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 { 5-[5-(cis-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル } -アミド、

- ・ 1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 { 5-[5-(4-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル } -アミド、

- ・ 1-(1-フェニル-エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 { 5-[5-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル } -アミド、

- ・ 1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 { 5-[5-(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロポキシ)-1H-インドール-2-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル } -アミド、

- ・ 1-((R)-1-フェニル-エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 { 5-[5-(cis-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル } -アミド、

- ・ 1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 { 5-[5-((S)-2-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル } -アミド、

- ・ 1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 { 5-[5-((R)-2-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル } -アミド、

- ・ 1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [5-(5-{ [(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-プロピル)-エチル-アミノ]-メチル } -1H-インドール-2-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル]-アミド、

- ・ 1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 { 5-[5-(cis-2,6-ジメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル } -アミド、

- ・ 1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 { 5-[5-(3-ジエチルアミノ-2,2-ジメチル-プロポキシ)-1H-インドール-2-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル } -アミド、

- ・ 1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 { 5-[5-(2-ジメチルアミノ-1,1-ジメチル-エトキシ)-1H-インドール-2-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル } -アミド、

- ・ 1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 { 5-[5-(2,2-ジメチル-3-ピロリジン-1-イル-プロポキシ)-1H-インドール-2-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル } -アミド、

- ・ 1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 { 5-[5-(2,2-ジメチル-3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-1H-インドール-2-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル } -アミド、

- ・ 1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 { 5-[5-(1-ジエチルアミノメチル-シクロプロピルメトキシ)-1H-インドール-2-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル } -アミド

からなる群から選択される化合物およびその医薬的に許容な塩。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 つに記載の化合物および 1 以上の医薬的に許容な担体および / または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 21】

さらに細胞毒性剤または細胞増殖抑制剤を含む請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

プロテインキナーゼ活性の阻害に応答する症状の治療のための請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 23】

ヒトを除く哺乳動物におけるプロテインキナーゼ活性を阻害するのに有効な請求項 1 ~

19のいずれか1つに記載の化合物の量を前記哺乳動物に投与することを含む、プロテインキナーゼ活性の阻害に応答する症状を病んだ前記哺乳動物の治療方法。

【請求項24】

プロテインキナーゼがCHK1である請求項22に記載の組成物または請求項23に記載の方法。

【請求項25】

プロテインキナーゼまたはCHK1活性の阻害に応答する症状が、癌および自己免疫異常から選択される請求項22または24に記載の組成物あるいは請求項24に記載の方法。

【請求項26】

前記自己免疫異常が、臓器移植拒否反応、狼瘡、多発性硬化症、リウマチ性関節炎または変形性関節症である請求項25に記載の組成物または方法。

【請求項27】

癌の治療のための請求項25に記載の組成物または方法。

【請求項28】

放射線治療または化学療法との組み合わせによる癌の治療のための請求項25に記載の組成物または方法。