

【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

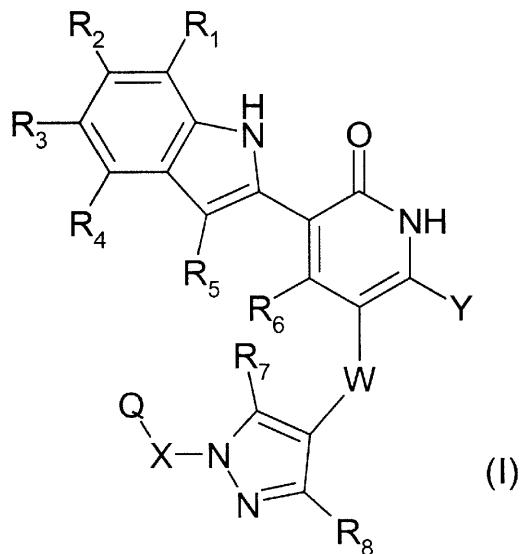
【補正方法】変更

【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になって、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し；

Wは、-C(=O)-N(-R<sub>16</sub>)-および-N(-R<sub>17</sub>)-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になって、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リ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<sub>3</sub>またはR<sub>4</sub>が、-N(R<sub>11</sub>)-R<sub>12</sub>、-Alk-N(R<sub>11</sub>)-R<sub>12</sub>および-O-Alk-N(R<sub>11</sub>)-R<sub>12</sub>(ここで、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は、それらがそれぞれ結合している窒素原子と一緒にになって、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<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>が、それらが結合している窒素と一緒にになって、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、ヒドロキシ-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>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<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>が、それらが結合している窒素と一緒にになってピペリジン-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。

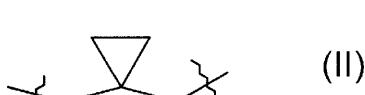
**【請求項5】**

前記R<sub>3</sub>またはR<sub>4</sub>が、-N(R<sub>11</sub>)-R<sub>12</sub>、-Alk-N(R<sub>11</sub>)-R<sub>12</sub>または-O-Alk-N(R<sub>11</sub>)-R<sub>12</sub>(ここで、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>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<sub>11</sub>はメチルまたはエチルであり、およびR<sub>12</sub>は-N(R<sub>18</sub>)-R<sub>19</sub>(ここで、R<sub>18</sub>およびR<sub>19</sub>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<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-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<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>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<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>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<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>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<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-または-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-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】**

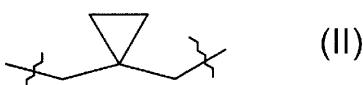
前記Qが2-メチル-フェニル、3-メチル-フェニル、4-メチル-フェニル、3-トリフルオロメチル-フェニル、4-トリフルオロメチル-フェニル、4-メトキシ-フェニル、2-フルオロ-フェニル、3-フルオロ-フェニル、4-フルオロ-フェニル、3-クロロ-フェニル、4-クロロ-フェニル、3-シアノ-フェニル、4-シアノ-フェニル、3,4-ジフルオロ-フェニル、3,5-ジフルオロ-フェニルまたは3-フルオロ-4-メチル-フェニルである請求項13に記載の化合物。

**【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<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>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<sub>3</sub>が-N(R<sub>11</sub>)-R<sub>12</sub>、-Alk-N(R<sub>11</sub>)-R<sub>12</sub>または-O-Alk-N(R<sub>11</sub>)-R<sub>12</sub>であり；  
前記R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>が、それらがそれぞれ結合している窒素原子と一緒にになって、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<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>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<sub>11</sub>がメチルまたはエチルであり、R<sub>12</sub>が-N(R<sub>18</sub>)-R<sub>19</sub>（ここで、R<sub>18</sub>およびR<sub>19</sub>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-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であるか、または式(I)：  
【化3】



の二価の基であり；

前記Xが-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-または-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-であり；そして  
前記Qが、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、フルオロ-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、フルオロ-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)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<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>が、それらが結合している窒素と一緒にになって、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>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-ピラゾール-4-カルボン酸] -アミド、

-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。