

【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18年10月19日(2006.10.19)

【公表番号】特表2006-503060(P2006-503060A)

【公表日】平成18年1月26日(2006.1.26)

【年通号数】公開・登録公報2006-004

【出願番号】特願2004-538405(P2004-538405)

【国際特許分類】

C	0	7	D	471/04	(2006.01)
A	6	1	K	31/437	(2006.01)
A	6	1	K	31/444	(2006.01)
A	6	1	K	31/506	(2006.01)
A	6	1	K	31/635	(2006.01)
A	6	1	K	45/00	(2006.01)
A	6	1	P	35/00	(2006.01)
A	6	1	P	35/02	(2006.01)
A	6	1	P	43/00	(2006.01)

〔 F T 〕

C	0	7	D	471/04	1	0	6	A
C	0	7	D	471/04	C	S	P	
A	6	1	K	31/437				
A	6	1	K	31/444				
A	6	1	K	31/506				
A	6	1	K	31/635				
A	6	1	K	45/00				
A	6	1	P	35/00				
A	6	1	P	35/02				
A	6	1	P	43/00	1	1	1	

【手續補正書】

【提出日】平成18年8月31日(2006.8.31)

【手續補正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】齊重

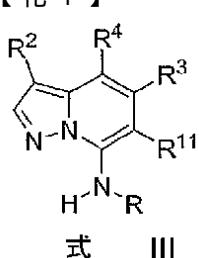
【補正方法】要 【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【待办事项 0】

■ 喷水场 構造式

再返式：



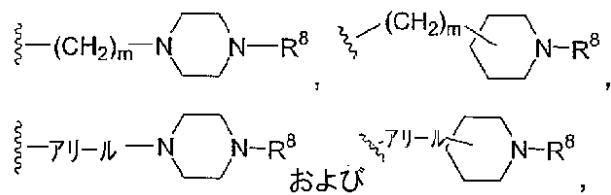
によって表される化合物であって、ここで、

Rは、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリ

ル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、シクロアルキル、-NR⁶R⁷、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁶、-C(O)NR⁶R⁷および-S(O₂)R⁷からなる群から選択され、該アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルおよびアリールアルキルの各々は、非置換であるか、または、同じであっても異なっていてもよい1つ以上の部分で必要に応じて独立して置換され得、各部分は、ハロゲン、アルキル、CF₃、CN、-OCF₃、-OR⁶、-C(O)R⁷、-NR⁶R⁷、-C(O)OR⁶、-C(O)NR⁶R⁷、-SR⁶、-S(O₂)R⁷、-S(O₂)NR⁶R⁷、-N(R⁵)S(O₂)R⁷、-N(R⁶)C(O)R⁸および-N(R⁵)C(O)NR⁶R⁷およびNO₂からなる群から独立して選択され；

R²は、水素、R⁹、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、-CF₃、-C(O)R⁷、-NR⁶R⁷、-C(O)OR⁶、-C(O)NR⁵R⁶、各R⁹が独立して選択される、同じであっても異なっていてもよい1～6個のR⁹基で置換されたアルキル、

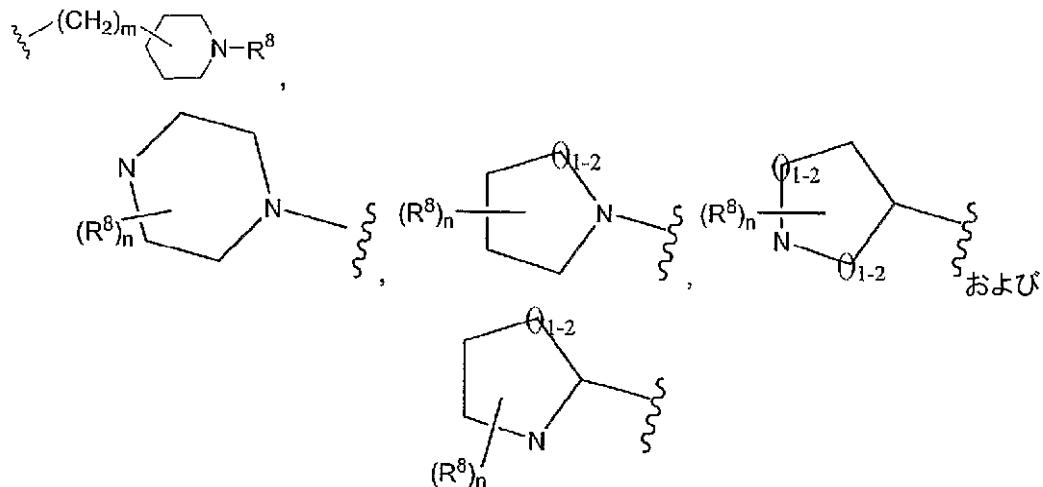
【化2】



からなる群から選択され、該アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロシクリルの各々は、非置換であるか、または、同じであっても異なっていてもよい1つ以上の部分で必要に応じて独立して置換され得、各部分は、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、CF₃、CN、-OCF₃、-OR⁶、-C(O)R⁷、-NR⁶R⁷、-C(O)OR⁶、-C(O)NR⁵R⁶、-SR⁶、-S(O₂)R⁷、-S(O₂)NR⁵R⁶、-N(R⁵)S(O₂)R⁷、-N(R⁵)C(O)R⁷および-N(R⁵)C(O)NR⁵R⁶からなる群から独立して選択され；

R³は、H、ハロゲン、-NR⁵R⁶、CF₃、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルキニル、アルケニル、-(CH₂R⁵)_n-アリール、-(CH₂R⁵)_n-ヘテロアリール、-(CH₂R⁵)_n-OR⁶、-S(O₂)R⁶、-C(O)R⁶、-S(O₂)NR⁵R⁶、-C(O)OR⁶、-C(O)NR⁵R⁶、-CH(アリール)₂、-(CH₂)_m-NR⁸、

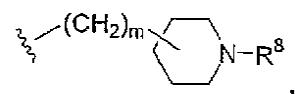
【化3】



からなる群から選択され、ここで、 R^3 についての該アリール、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの各々、ならびに構造が R^3 について直ぐ上で示されるヘテロシクリル部分は、同じであっても異なっていてもよい1つ以上の部分で置換されているか、または、必要に応じて独立して置換され得、各部分は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、 $C F_3$ 、 $C N$ 、 $-O C F_3$ 、 $-O R^5$ 、 $-C(R^4 R^5)_n O R^5$ 、 $-N R^5 R^6$ 、 $-C(R^4 R^5)_n N R^5 R^6$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N R^5 R^6$ 、 $-S R^6$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)N R^5 R^6$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ および $-N(R^5)C(O)N R^5 R^6$ からなる群から独立して選択され；

R^4 は、H、ハロゲン、 $C F_3$ 、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルキニル、アルケニル、 $-C(H R^5)_n$ アリール、 $-C(H R^5)_n$ ヘテロアリール、 $-C(H R^5)_n O R^6$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-S(O_2)N R^5 R^6$ 、 $-C(O)O R^6$ 、 $-C(O)_n R^5 R^6$ 、シクロアルキル、 $-C H(アリール)_2$ 、 $-C(H_2)_m N R^8$ 、および

【化4】



からなる群から選択され、ここで、該アリール、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの各々は、同じであっても異なっていてもよい1つ以上の部分で置換されているか、または、必要に応じて置換され得、各部分は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、 $C F_3$ 、 $C N$ 、 $-O C F_3$ 、 $-O R^5$ 、 $-N R^5 R^6$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)N R^5 R^6$ 、 $-S R^6$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)N R^5 R^6$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ および $-N(R^5)C(O)N R^5 R^6$ からなる群から独立して選択され；

R^5 は、H、アルキルまたはアリールであり；

R^6 は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、ここで、該アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの各々は、非置換であるか、または、同じであっても異なっていてもよい1つ以上の部分で必要に応じて独立して置換され得、各部分は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロ

アルキル、ヘテロシクリルアルキル、 $C F_3$ 、 $O C F_3$ 、 $C N$ 、 $- O R^5$ 、 $- N R^5 R^1$
 0 、 $- N (R^5) B o c$ 、 $- C (R^4 R^5) O R^5$ 、 $- C (O) R^6$ 、 $- C (O) O R^5$
 $- C (O) N R^5 R^{10}$ 、 $- S O_3 H$ 、 $- S R^{10}$ 、 $- S (O_2) R^7$ 、 $- S (O_2)$
 $N R^5 R^{10}$ 、 $- N (R^5) S (O_2) R^7$ 、 $- N (R^5) C (O) R^7$ および $- N (R^5) C (O) N R^5 R^{10}$ からなる群から独立して選択され；

R^{10} は、 H 、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、ここで、該アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルの各々は、非置換であるか、または、同じであっても異なっていてもよい1つ以上の部分で必要に応じて置換され得、各部分は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、 $C F_3$ 、 $O C F_3$ 、 $C N$ 、 $- O R^5$ 、 $- N R^4 R^5$ 、 $- N (R^5) B o c$ 、 $- (C R^4 R^5)_n O R^5$ 、 $- C (O_2) R^5$ 、 $- C (O) N R^4 R^5$ 、 $- C (O) R^5$ 、 $- S O_3 H$ 、 $- S R^5$ 、 $- S (O_2) R^7$ 、 $- S (O_2) N R^4 R^5$ 、 $- N (R^5) S (O_2) R^7$ 、 $- N (R^5) C (O) R^7$ および $- N (R^5) C (O) N R^4 R^5$ からなる群から独立して選択されるか；

あるいは、必要に応じて、(i)部分 $- N R^5 R^{10}$ における R^5 および R^{10} もしくは(ii)部分 $- N R^5 R^6$ における R^5 および R^6 は、一緒に結合してシクロアルキルもしくはヘテロシクリル部分を形成し得、該シクロアルキルまたはヘテロシクリル部分の各々は、非置換であるか、または、1つ以上の R^9 基で必要に応じて独立して置換され；

R^7 は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびアリールアルキルの各々は、非置換であるか、または、同じであっても異なっていてもよい1つ以上の部分で必要に応じて独立して置換され得、各部分は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、 $C F_3$ 、 $O C F_3$ 、 $C N$ 、 $- O R^5$ 、 $- N R^5 R^{10}$ 、 $- C H_2 O R^5$ 、 $- C (O_2) R^5$ 、 $- C (O) N R^5 R^{10}$ 、 $- C (O) R^5$ 、 $- S R^{10}$ 、 $- S (O_2) R^{10}$ 、 $- S (O_2) N R^5 R^{10}$ 、 $- N (R^5) S (O_2) R^{10}$ 、 $- N (R^5) C (O) R^{10}$ および $- N (R^5) C (O) N R^5 R^{10}$ からなる群から独立して選択され；

R^8 は、 R^6 、 $- C (O) N R^5 R^{10}$ 、 $- S (O_2) N R^5 R^{10}$ 、 $- C (O) R^7$ 、 $- C (O) O R^6$ および $- S (O_2) R^7$ からなる群から選択され；

R^9 は、ハロゲン、 $C N$ 、 $N R^5 R^{10}$ 、 $- C (O) O R^6$ 、 $- C (O) N R^5 R^{10}$ 、 $- O R^6$ 、 $- C (O) R^7$ 、 $- S R^6$ 、 $- S (O_2) R^7$ 、 $- S (O_2) N R^5 R^{10}$ 、 $- N (R^5) S (O_2) R^7$ 、 $- N (R^5) C (O) R^7$ および $- N (R^5) C (O) N R^5 R^{10}$ からなる群から選択され；

R^{11} は H 、アルキルまたはアリールであり；

m は $0 \sim 4$ であり；そして

n は $1 \sim 4$ である、

化合物。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物であって、

R は、アリール、ヘテロアリール、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $- S (O_2) R^7$ および $- C (O) R^7$ からなる群から選択され、ここで、該アルキル、アリールおよびヘテロアリールの各々は、非置換であるか、または、同じであっても異なっていてもよい1つ以上の部分で必要に応じて独立して置換され得、各部分は、ハロゲン、アルキル、 $C F_3$ 、 $C N$ 、 $- O C F_3$ 、 $- N R^6 R^7$ 、 $- N R^6 C (O) R^8$ および $- O R^6$ からなる群から独立して選択され；そして

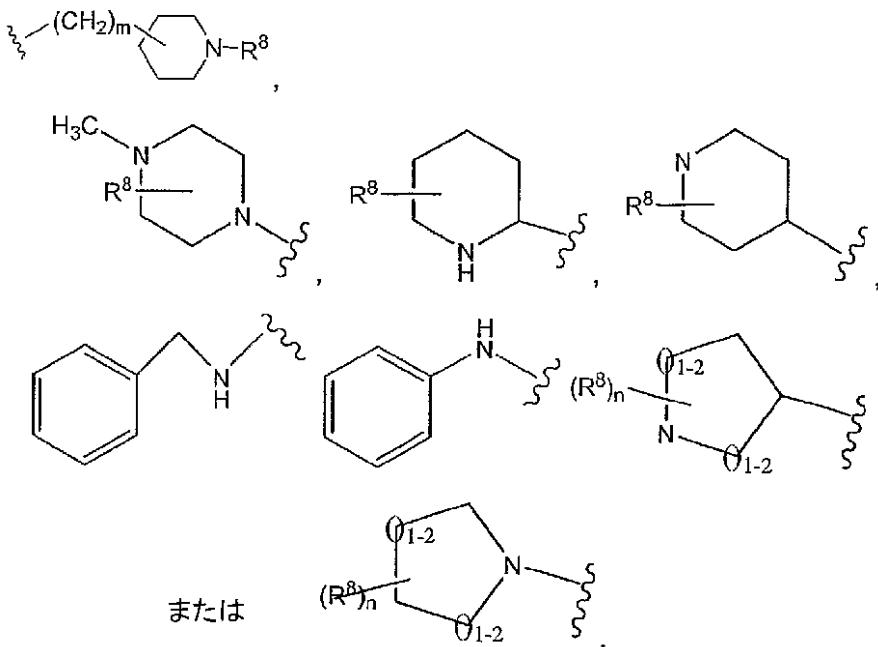
R^7 は、アルキル、フェニルまたはピリジルであり、 R^7 についての該アルキル、フェニルおよびピリジルの各々は、非置換であるか、または、同じであっても異なっていてもよい1つ以上の部分で必要に応じて独立して置換され、各部分は、ハロゲン、 $C N$ 、 $C F$

³ 、アルキル、-S(O₂)R⁷、-S(O₂)NR⁶R⁷、-N(R⁵)S(O₂)R⁷および-N(R⁶)C(O)R⁸からなる群から独立して選択され；

R^2 は、H、ハロゲン、アルキル、アルキニル、アルケニル、アリール、ヘテロアリールおよび- C (O) R⁷ からなる群から選択され、ここで、該アルキル、アルキニル、アルケニル、アリールおよびヘテロアリールの各々は、非置換であるか、または、同じであっても異なっていてもよい 1 つ以上の部分で必要に応じて独立して置換され得、各部分は、ハロゲン、アルキル、CF₃、CN、-OCF₃ および-OR⁶ からなる群から独立して選択され；

R^3 は、 H 、アリール、ヘテロアリール、 $-(CHR^5)_n$ -アリール、 $-(CHR^5)_n$ -ヘテロアリール、 $-(CHR^5)_n$ -OR⁶、-C(O)R⁶、シクロアルキル、-NR⁵R⁶、-CH(アリール)₂、

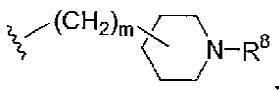
【化 5 】



からなる群から選択され、ここで、R³について直ぐ上に示される該アリール、シクロアルキルおよびヘテロアリール、ならびにヘテロシクリル構造の各々は、同じであっても異なっていてもよい1つ以上の部分で置換されているか、または、必要に応じて独立して置換され得、各部分は、ハロゲン、CF₃、OCF₃、アルキル、CN、アリール、-C(O)R⁵、-C(O₂)R⁵、-S(O₂)R⁶、-C(=NH)-NH₂、-C(=CN)-NH₂、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、-SR⁶、およびOR⁵からなる群から独立して選択されるが、但し、ヘテロシクリル環上の窒素原子に隣接する炭素は、-OR⁵部分を保有せず；

R^4 は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2R^5)_n-$ アリール、 $-(CH_2R^5)_n-$ ヘテロアリール、 $-(CH_2R^5)_n-OR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、シクロアルキル、 $-CH(\text{アリール})_2$ 、および

【化 6】



からなる群から選択され、ここで、該アリールおよびヘテロアリールの各々は、同じであっても異なっていてもよい1つ以上の部分で置換されているか、または、必要に応じて置換され得、各部分は、ハロゲン、アルキル、アリール、 C_6F_5 、 C_6N 、 $-C(O_2)R^5$ および $-S(O_2)R^6$ からなる群から独立して選択され；

R^5 は、H、アリールまたは低級アルキルであり；

$R^{1,1}$ は H または低級アルキルであり；
 m は 0 ~ 2 であり、そして
 n は 1 ~ 3 である、

化合物。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の化合物であって、

R は、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ベンジル、ピリジルメチル、ピラジニルメチル、ピリダジニルメチル、ピリミジニルメチル、- $S(O_2)$ アリール、- $S(O_2)$ ヘテロアリール、- $S(O_2)$ アルキル、- $C(O)$ アルキル、- $C(O)$ アリールおよび- $C(O)$ ヘテロアリール、からなる群から選択され、ここで、該フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、アルキル、アリールおよびヘテロアリールの各々は、非置換であるか、または、同じであっても異なっていてもよい 1 つ以上の部分で必要に応じて独立して置換され得、各部分は、Cl、Br、I、低級アルキル、 CF_3 、CN、- $C(O)OR^6$ 、- OCF_3 、- $N(H)C(O)$ アルキル、アルコキシおよび- OH からなる群から独立して選択される、化合物。

【請求項 4】

請求項 3 に記載の化合物であって、 R は、非置換のフェニル、非置換のピリジル、フェニルが非置換であるかまたは F、Cl、Br、CN、 CF_3 および- $N(H)C(O)CH_3$ からなる群から選択される 1 つ以上の部分で必要に応じて独立して置換され得るベンジル、ピリジルが非置換であるか、または、F、Cl、Br、CN、 CF_3 および- $N(H)C(O)CH_3$ からなる群から選択される 1 つ以上の部分で必要に応じて独立して置換され得るピリジルメチル、フェニルが非置換である、または F、Cl、Br、CN、- $N(H)C(O)CH_3$ および CF_3 からなる群から選択される 1 つ以上の部分で必要に応じて置換され得るフェニルスルホニル、あるいは、ピリジルが非置換であるか、または、F、Cl、Br、CN、- $N(H)C(O)CH_3$ および CF_3 からなる群から選択される 1 つ以上の部分で必要に応じて置換され得るピリジルスルホニルである、化合物。

【請求項 5】

R は、フェニルが、F、Cl、Br、CN、- $N(H)C(O)CH_3$ および CF_3 からなる群から選択される 1 つ以上の部分で置換されているベンジルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R は、ピリジルが F、Cl、Br、CN、- $N(H)C(O)CH_3$ および CF_3 からなる群から選択される 1 つ以上の部分で置換されているピリジルメチルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 7】

R がピリミジニルメチルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^2 が、H、F、Cl、Br、ヒドロキシアルキルまたは低級アルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^2 が H、Cl、Br、ヒドロキシメチルまたはメチルである、請求項 8 に記載の化合物。

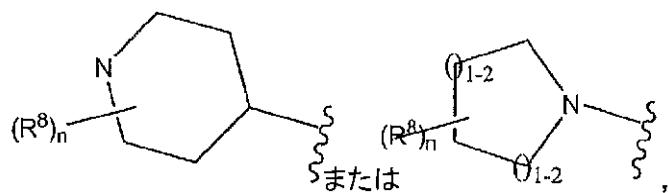
。

【請求項 10】

請求項 2 に記載の化合物であって、

R^3 は、H、アルキル、アリール、- NR^5R^6 、

【化7】



であり、ここで、 R^3 について直ぐ上に示される該アルキルおよびアリール、ならびにヘテロシクリル部分は、非置換であるか、または、同じであっても異なっていてもよい1つ以上の部分で必要に応じて独立して置換され得、各部分は、F、Cl、Br、CF₃、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、-S(O₂)R⁶およびCNからなる群から独立して選択される、化合物。

【請求項11】

請求項2に記載の化合物であって、

R^4 は、H、アルキルまたはアリールであって、ここで該アルキルまたはアリールは、非置換であるか、または、同じであっても異なっていてもよい1つ以上の部分で必要に応じて置換され得、各部分は、F、Cl、Br、CF₃、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、-S(O₂)R⁶およびCNからなる群から独立して選択される、化合物。

【請求項12】

R^5 がHである、請求項2に記載の化合物。

【請求項13】

m が0である、請求項2に記載の化合物。

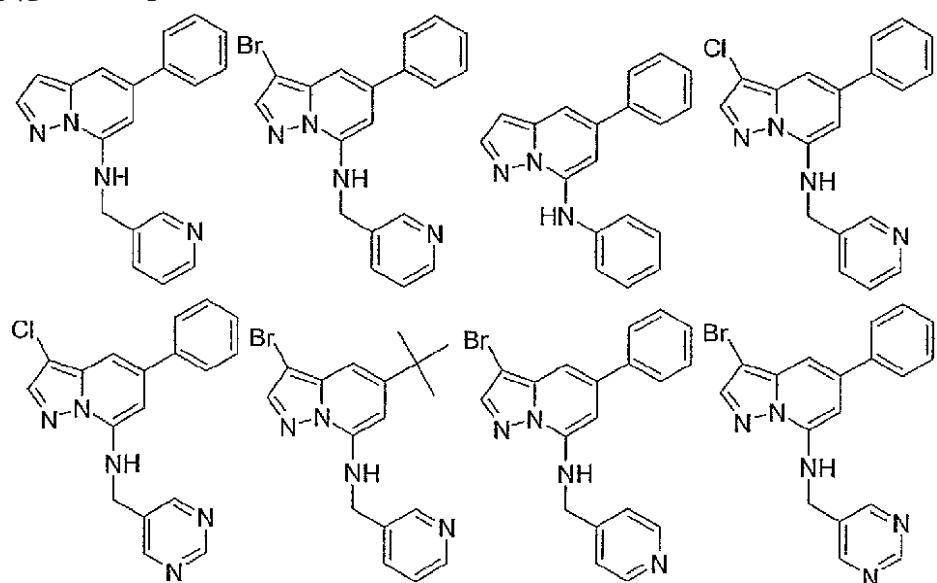
【請求項14】

n が1である、請求項2に記載の化合物。

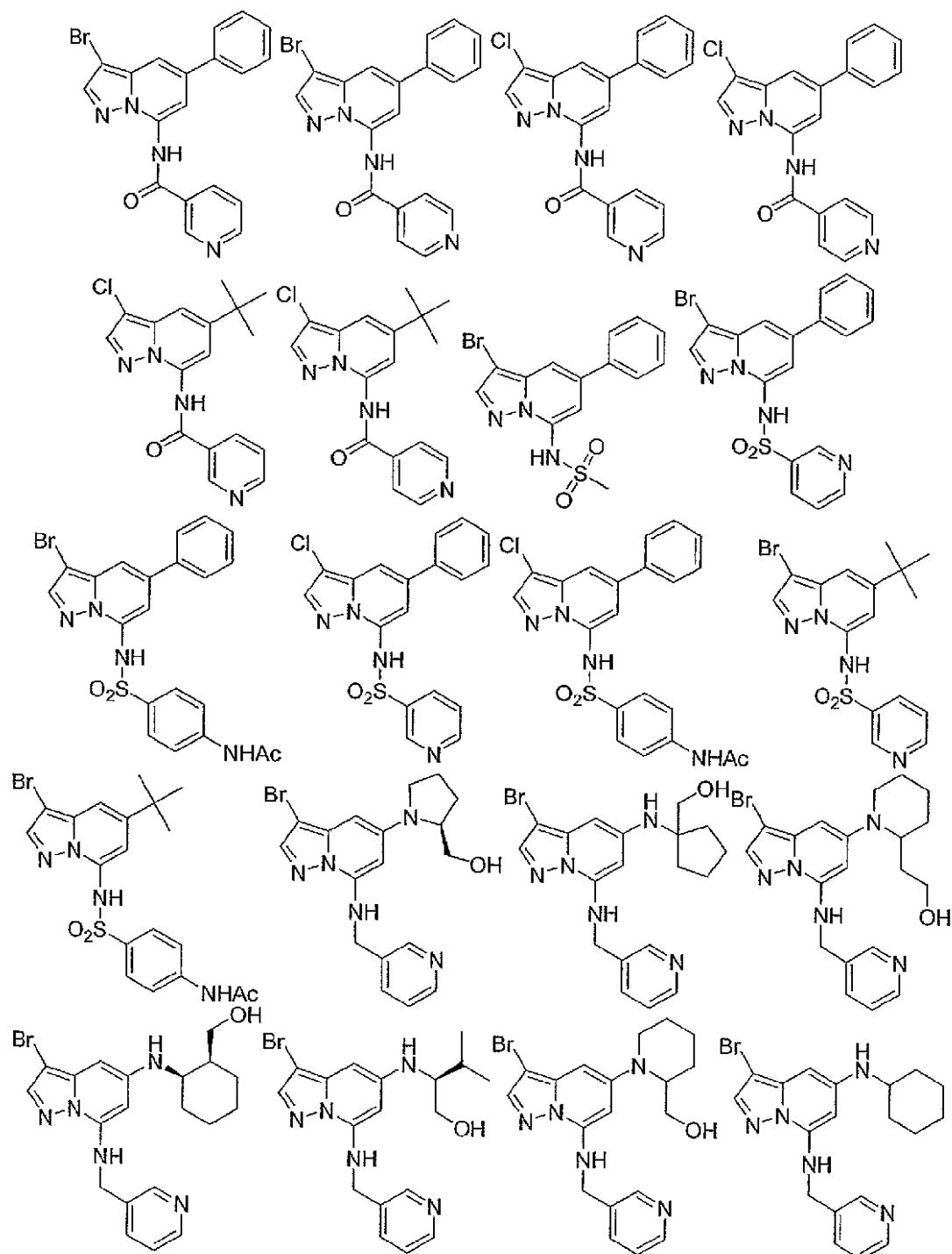
【請求項15】

以下の式：

【化8-1】



【化 8 - 2】

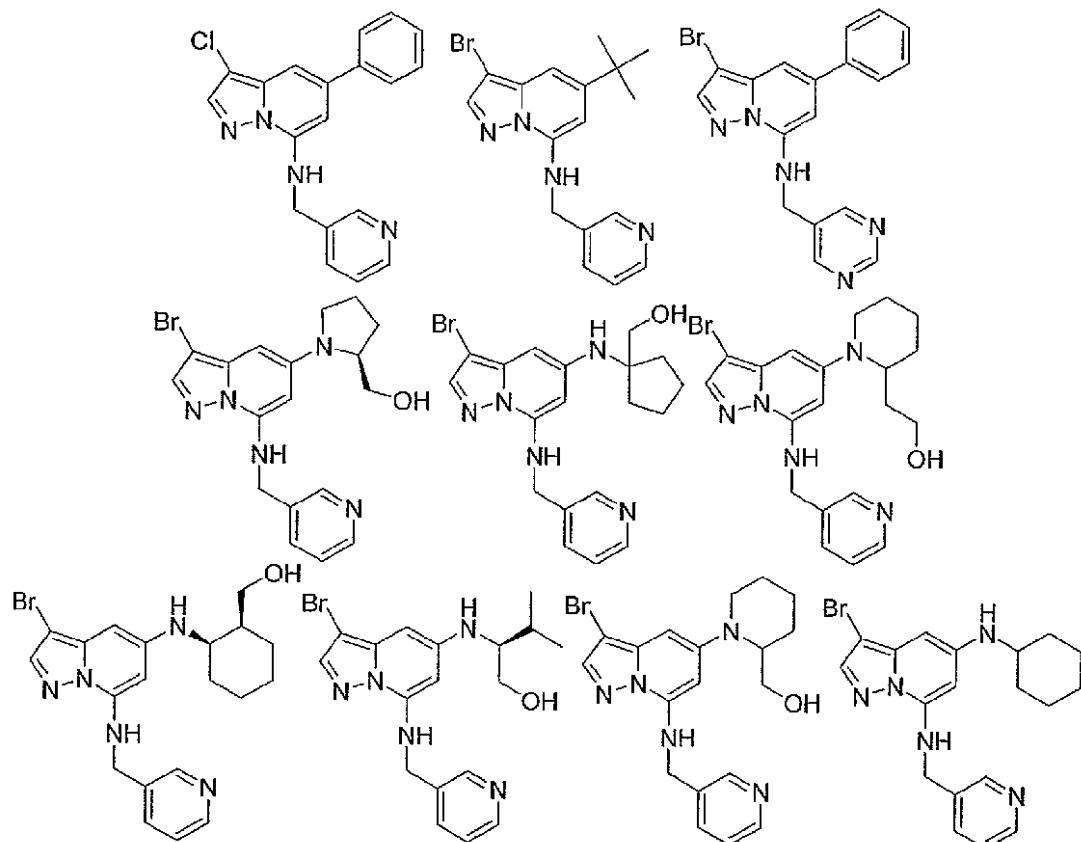


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 16】

以下の式：

【化9】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項17】

1つ以上のサイクリン依存性キナーゼを阻害するための組成物であって、該組成物は、少なくとも1種の請求項1に記載の化合物の治療有効量を含有する、組成物。

【請求項18】

サイクリン依存性キナーゼに関連する1つ以上の疾患を処置するための組成物であって、該組成物は、少なくとも1種の請求項1に記載の化合物の治療有効量を含有する、組成物。

【請求項19】

前記サイクリン依存性キナーゼがCDK2である、請求項18に記載の組成物。

【請求項20】

前記サイクリン依存性キナーゼがマイトジエン活性型プロテインキナーゼ(MAPK/ERK)である、請求項18に記載の組成物。

【請求項21】

前記サイクリン依存性キナーゼがグリコーゲンシンターゼキナーゼ3(GSK3)である、請求項18に記載の組成物。

【請求項22】

前記疾患が、

膀胱、乳房、結腸、腎臓、肝臓、肺、小細胞肺癌、食道、胆嚢、卵巣、膵臓、胃、頸部、甲状腺、前立腺および皮膚の癌であって、扁平上皮細胞癌を含む、癌；

白血病、急性リンパ急性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫；

急性および慢性骨髓性白血病、脊髄形成異常症候群、前骨髓球性白血病；

線維肉腫、横紋筋肉腫；

星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫およびシュワン細胞腫；

メラノーマ、セミノーマ、奇形癌、骨肉腫、色素性乾皮症、角化細胞腫、甲状腺濾胞癌ならびにカポジ肉腫からなる群から選択される、請求項18に記載の組成物。

【請求項23】

サイクリン依存性キナーゼに関連する1つ以上の疾患を処置するための組成物であって、該組成物は、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物である、一定量の第1の化合物と；一定量の少なくとも1種の第2の化合物とを含有し、該第2の化合物は、抗癌剤であり；ここで、該第1の化合物と該第2の化合物の量が、治療効果を生じる、組成物。

【請求項24】

放射線療法と組合せて投与するに適している、請求項22に記載の組成物。

【請求項25】

前記抗癌剤が、抗悪性腫瘍薬剤、シスプラチン、ドキソルビシン、タキソール、タキソール、エトポシド、イリノテカン（すなわちCPT-11）、カンプトスター、トポテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、エポシロン、タモキシフェン、5-フルオロウラシル、メトレキセート、5-フルオロウラシル、テモゾロミド、シクロホスファミド、4-[2-[4-[(11R)-3,10-ジブロモ-8-クロロ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ピリジン-11-イル-]-1-ペリジニル]-2-オキソエチル]-1-ペリジンカルボキサミド、チピファルニブ（tipifarnib）、L778,123（ファネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター）、BMS-214662（ファネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター）、Iressa、Tarceva、EGFRに対する抗体、Gleevec、イントロン、ara-C、アドリアマイシン、シトキサン、ゲムシタビン、ウラシルマスター、クロルメチン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピボプロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホラミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フルオキシウリジン、シタラビン、6-メルカプトブリン、6-チオグアニン、リン酸フルダラビン、オキサリプラチン、ロイコビリン、オキサリプラチン、ペントスタチン、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、テニポシド17-エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、ブレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルブレドニゾロン、メチルテストステロン、ブレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプログステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプログステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、シスプラチン、カルボプラチン、ヒドロキシウレア、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサンtron、レバミゾール、ナベルベン、アナストラゾール、レトラゾール、カペシタビン、レロキサフィン、ドロロキサフィンまたはヘキサメチルメラミンからなる群から選択される、請求項23に記載の組成物。

【請求項26】

少なくとも1種の薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて、少なくとも1種の請求項1に記載の化合物の治療有効量を含む、薬学的組成物。

【請求項27】

抗悪性腫瘍薬剤、シスプラチン、ドキソルビシン、タキソール、タキソール、エトポシド、CPT-11、イリノテカン、カンプトスター、トポテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、エポシロン、タモキシフェン、5-フルオロウラシル、メトレキセート、5-フルオロウラシル、テモゾロミド、シクロホスファミド、4-[2-[4-[(11R)-3,10-ジブロモ-8-クロロ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ピリジン-11-イル-]-1-ペリジニル]-2-オキソエチル]-1-ペリジンカルボキサミド、Zarnestra（登録商標）（チピファ

ルニブ)、L778,123(ファネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター)、BMS-214662(ファネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター)、Iressa、Tarceva、EGFRに対する抗体、Gleevec、イントロン、ara-C、アドリアマイシン、シトキサン、ゲムシタビン、ウラシルマスター、クロルメチニン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピポブロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホラミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フルオキシウリジン、シタラビン、6-メルカプトブリン、6-チオグアニン、リン酸フルダラビン、ペントスタチン、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、テニポシド17-エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、ブレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルブレドニゾロン、メチルテストステロン、ブレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、シスプラチニン、カルボプラチニン、ヒドロキシウレア、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミゾール、ナベルベン、アナストラゾール、レトラゾール、カペシタビン、レロキサフィン、ドロロキサフィンまたはヘキサメチルメラミンからなる群から選択される1種以上の抗癌剤をさらに含む、請求項25に記載の薬学的組成物。

【請求項28】

単離および精製された形態の、請求項1に記載の化合物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0002】

(発明の背景)

プロテインキナーゼインヒビターは、例えば、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)のインヒビター、マイトジエン活性化プロテインキナーゼ(MAPK/ERK)、グリコーゲンシンターゼキナーゼ3(GSK3)などのようなキナーゼを含む。サイクリン依存性キナーゼは、セリン/スレオニンプロテインキナーゼであり、これは、細胞周期および細胞増殖の背後での駆動力である。個々のCDK(CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6およびCDK7、CDK8など)は、細胞周期の進行において別個の役割を果たし、G1期、S期またはG2M期の酵素のいずれかとして分類され得る。制御されていない増殖は、癌細胞の顕著な特徴であり、CDK機能の制御の失敗が、多くの重要な固体腫瘍において高頻度で生じている。CDK2およびCDK4は、特に重要である。なぜならば、これらの活性は、広範種々のヒト癌においてしばしば制御に失敗しているからである。CDK2活性は、細胞周期のG1期からS期への進行に必要とされ、そして、CDK2は、G1チェックポイントの重要な構成要素の1つである。チェックポイントは、細胞周期事象の適切な順序を維持し、細胞が損傷または増殖シグナルに応答することを可能にするように働く一方で、癌細胞における適切なチェックポイント制御の喪失は、腫瘍形成に寄与している。CDK2経路は、腫瘍サプレッサー機能(例えば、p52、RBおよびp27)およびオンコジーン活性化(サイクリンE)のレベルで、腫瘍形成に影響を及ぼす。多くの報告が、CDK2の補活性化因子であるサイクリンEとCDK2のインヒビターであるp27の両方が、それぞれ、乳房、結腸、非小細胞肺、胃、前立腺、膀胱、非ホジキンリンパ腫、卵巣および他の癌において過剰発現されているか、または、過小発現されているかのいずれかであることを示している。これらの変更された発現は、CDK2活性レベルの増加と全体的な生存率が乏しいことと相関していることが示され

ている。これらの観察は、CDK2およびその調節経路を、何年もの間の開発標的にさせ、多数のアデノシン5'-トリホスフェート(ATP)競合的な有機低分子ならびにペプチドが、癌の強力な処置のためのCDKインヒビターとして、文献に報告されている。米国特許第6,413,974号、第1欄、第23行～第15欄、第10行は、種々のCDK、および、それらの種々の型の癌との関係の良好な説明を提供する。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

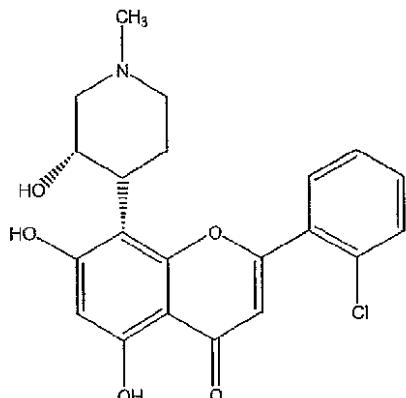
【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0004】

【化10】



式 I

他の公知のCDKインヒビターとしては、例えば、オロマウシン(olomoucine)(J. Veselyら、Eur. J. Biochem., (1994) 224, 771-786)およびロスコビチン(roscovitine)(I. Meijerら、Eur. J. Biochem., (1997) 243, 527-536)が挙げられる。米国特許第6,107,305号は、CDKインヒビターとして、特定のピラゾロ[3,4-b]ピリジン化合物を記載する。'305特許からの例示的な化合物は、式II：

【手続補正4】

【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】

(発明の要旨)

その多くの実施形態において、本発明は、サイクリン依存性キナーゼのインヒビターとしての新しいクラスのピラゾロ[1,5-a]ピリジン化合物、このような化合物の調製方法、1種以上のこのような化合物を含む薬学的組成物、1種以上のこのような化合物を含む薬学的組成物の調製方法、ならびに、このような化合物または薬学的組成物を使用する、CDKに関連する1種以上の疾患の処置、予防、防止または改善の方法を提供する。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

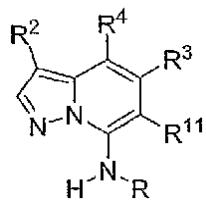
【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

【化12】



式 III

に示される一般構造を有し、ここで、

Rは、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、シクロアルキル、-NR⁶R⁷、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁶、-C(O)NR⁶R⁷および-S(O₂)R⁷からなる群から選択され、ここで、上記アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルおよびアリールアルキルの各々は、非置換であるか、または、同じであっても異なっていてもよい1つ以上の部分で必要に応じて置換され得、各部分は、ハロゲン、アルキル、CF₃、CN、-OCF₃、-OR⁶、-C(O)R⁷、-NR⁶R⁷、-C(O)OR⁶、-C(O)NR⁶R⁷、-SR⁶、-S(O₂)R⁷、-S(O₂)NR⁶R⁷、-N(R⁵)S(O₂)R⁷、-N(R⁶)C(O)R⁸および-N(R⁵)C(O)NR⁶N⁷およびNO₂からなる群から独立して選択され；

R²は、水素、R⁹、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、-CF₃、-C(O)R⁷、-NR⁶R⁷、-C(O)OR⁶、-C(O)NR⁵R⁶、各R⁹が独立して選択される、同じであっても異なっていてもよい1~6個のR⁹基で置換されたアルキル、

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

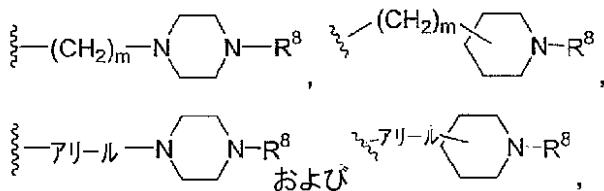
【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0012】

【化13】



からなる群から選択され、上記アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロシクリルの各々は、非置換であるか、または、同じであっても異なっていてもよい1つ以上の部分で必要に応じて独立して置換され得、各部分は、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、CF₃、CN、-OCF₃、-OR⁶、-C(O)R⁷、-NR⁶R⁷、-C(O)OR⁶、-C(O)NR⁵R⁶、-SR⁶、-S(O₂)R⁷、-S(O₂)NR⁶、-N(R⁵)S(O₂)R⁷、-N(R⁵)C(O)R⁷および-N(R⁵)C(O)NR⁵R⁶からなる群から独立して選択され；

R³は、H、ハロゲン、-NR⁵R⁶、CF₃、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルキニル、アルケニル、-(CH₂R⁵)_n-アリール、-(CH₂R⁵)_n-ヘテロアリール、-(CH₂R⁵)_n-OR⁶、-S(O₂)R⁶、-C(O)R⁶、-S(O₂)

$\text{N R}^5 \text{ R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N R}^5 \text{ R}^6$ 、 $-\text{C H (アリール)}_2$ 、 $-\text{(C H}_2)_m - \text{N R}^8$ 、

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

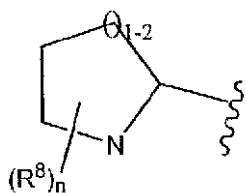
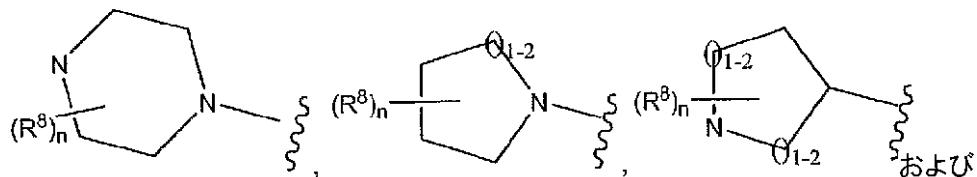
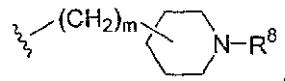
【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

【化14】



からなる群から選択され、ここで、 R^3 についての上記アリール、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの各々、ならびに、構造が R^3 について直ぐ上に示されるヘテロシクリル部分は、同じであっても異なっていてもよい1つ以上の部分で置換されているか、または、必要に応じて独立して置換され得、各部分は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、 C F_3 、 CN 、 $-\text{O C F}_3$ 、 $-\text{O R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{R}^4 \text{ R}^5)_n \text{O R}^5$ 、 $-\text{N R}^5 \text{ R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{R}^4 \text{ R}^5)_n \text{N R}^5 \text{ R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2) \text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{N R}^5 \text{ R}^6$ 、 $-\text{S R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2) \text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)_n \text{R}^5 \text{ R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5) \text{S}(\text{O}_2) \text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5) \text{C}(\text{O}) \text{R}^7$ および $-\text{N}(\text{R}^5) \text{C}(\text{O}) \text{N R}^5 \text{ R}^6$ からなる群から独立して選択され；

R^4 は、 H 、ハロゲン、 C F_3 、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルキニル、アルケニル、 $-\text{(C H R}^5)_n - \text{アリール}$ 、 $-\text{(C H R}^5)_n - \text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{(C H R}^5)_n - \text{O R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2) \text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2) \text{N R}^5 \text{ R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{O R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{N R}^5 \text{ R}^6$ 、シクロアルキル、 $-\text{C H (アリール)}_2$ 、 $-\text{(C H}_2)_m - \text{N R}^8$ 、

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

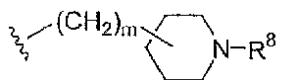
【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

【化15】



からなる群から選択され、ここで、上記アリール、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの各々

は、同じであっても異なっていてもよい1つ以上の部分で置換されているか、または、必要に応じて置換され得、各部分は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、 $C F_3$ 、 CN 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ および $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ からなる群から独立して選択され；

R^5 は、H、アルキルまたはアリールであり；

R^6 は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルからなる群から選択され、ここで、上記アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルの各々は、非置換であるか、または、同じであっても異なっていてもよい1つ以上の部分で必要に応じて置換され得、各部分は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^{10}$ 、 $-N(R^5)Boc$ 、 $-C(R^4R^5)OR^5$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^5R^{10}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)NR^5R^{10}$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ および $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$ からなる群から独立して選択され；

R^{10} は、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、ここで、該アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルの各々は、非置換であるか、または、同じであっても異なっていてもよい1つ以上の部分で必要に応じて置換され得、各部分は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-OR^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-N(R^5)Boc$ 、 $-(CR^4R^5)_nOR^5$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)NR^4R^5$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ および $-N(R^5)C(O)NR^4R^5$ からなる群から独立して選択されるか；

あるいは、必要に応じて、(i)部分 $-NR^5R^{10}$ における R^5 および R^{10} もしくは(ii)部分 $-NR^5R^6$ における R^5 および R^6 は、一緒に結合してシクロアルキルもしくはヘテロシクリル部分を形成し得、該シクロアルキルまたはヘテロシクリル部分の各々は、非置換であるか、または、1つ以上の R^9 基で必要に応じて独立して置換され；

R^7 は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびアリールアルキルの各々は、非置換であるか、または、同じであっても異なっていてもよい1つ以上の部分で必要に応じて独立して置換され得、各部分は、ハロゲン、アルキル、アリール、シクロアルキル、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^{10}$ 、 $-CH_2OR^5$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^{10}$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O_2)R^{10}$ 、 $-S(O_2)NR^5R^{10}$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^{10}$ 、 $-N(R^5)C(O)R^{10}$ および $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$ からなる群から独立して選択され；

R^8 は、 R^6 、 $-C(O)NR^5R^{10}$ 、 $-S(O_2)NR^5R^{10}$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ および $-S(O_2)R^7$ からなる群から選択され；

R^9 は、ハロゲン、 CN 、 NR^5R^{10} 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^5R^{10}$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)NR^5R^{10}$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ および $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$ からなる群から選択され；

R^{11} は、H、アルキルまたはアリールであり；

m は0～4であり；そして

n は 1 ~ 4 である。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

式 I I I の化合物の 1 つの実施形態において、R は、アリール、ヘテロアリール、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、-S(O₂)R⁷ および-C(O)R⁷ からなる群から選択され、ここで、上記アルキル、アリールおよびヘテロアリールの各々は、非置換であるか、または、同じであっても異なっていてもよい 1 つ以上の部分で必要に応じて置換され得、各部分は、ハロゲン、アルキル、CF₃、CN、-OCF₃、-NR⁶R⁷、-NR⁶C(O)R⁸ および-OR⁶ からなる群から独立して選択され；そして R⁷ は、アルキル、フェニルまたはピリジルであり、R⁷ についての上記アルキル、フェニルおよびピリジルの各々は、非置換であるか、または、同じであっても異なっていてもよい 1 つ以上の部分で必要に応じて置換され、各部分は、ハロゲン、CN、CF₃、アルキル、-S(O₂)R⁷、-S(O₂)NR⁶R⁷、-N(R⁵)S(O₂)R⁷ および-N(R⁶)C(O)R⁸ からなる群から独立して選択される。

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0030】

式 I I I の化合物のさらなる実施形態において、R は、非置換フェニル、非置換ピリジル、フェニルが非置換であるか、または、F、Cl、Br、CN、CF₃ および-N(H)C(O)CH₃ からなる群から選択される 1 つ以上の部分で必要に応じて独立して置換され得るベンジル、ピリジルが非置換であるか、または、F、Cl、Br、CN、CF₃ および-N(H)C(O)CH₃ からなる群から選択される 1 つ以上の部分で必要に応じて独立して置換され得るピリジルメチル、フェニルが非置換であるか、または、F、Cl、Br、CN、-N(H)C(O)CH₃ およびCF₃ からなる群から選択される 1 つ以上の部分で必要に応じて独立して置換され得るフェニルスルホニル、あるいはピリジルが非置換であるか、または、F、Cl、Br、CN、-N(H)C(O)CH₃ およびCF₃ からなる群から選択される 1 つ以上の部分で必要に応じて独立して置換され得るピリジルスルホニルである。

【手続補正 11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0091

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0091】

式 I I I および式 I V の化合物ならびにその塩、溶媒和物およびプロドラッグは、その互変異性体形態で（例えば、アミドまたはイミノエーテルとして）存在し得る。全てのこのような互変異性体形態は、本発明の一部として本明細書中に企図される。

【手続補正 12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0103

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0103】

好ましい投薬量は、1日あたり、体重1kgあたり、約0.001mg～500mgの式IIもしくは式IVの化合物である。特に好ましい投薬量は、1日あたり、体重1kgあたり約0.01mg～25mgの式IIもしくは式IVの化合物、または、該化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物である。

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0104

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0104】

本発明の化合物はまた、1種以上の放射線療法のような抗癌処置、および/または、1種以上の抗癌剤と組み合せて(一緒に、または、続けて投与される)有用であり得、該抗癌剤は、以下からなる群から選択される：抗悪性腫瘍薬剤、細胞毒性薬剤(例えば、DNA相互作用剤(例えば、シスプラチニンまたはドキソルビシン)が挙げられるがこれらに限定されない)；タキサン(例えば、タキソール、タキソール)；トポイソメラーゼIIインヒビター(例えば、エトポシド)；トポイソメラーゼIIインヒビター(例えば、イリノテカンド(すなわちCPT-11)、カンプトスターまたはトポテカンド)；微小管相互作用剤(例えば、パクリタキセル、ドセタキセルまたはエポシロン)；ホルモン剤(例えば、タモキシフェン)；チミジル酸合成インヒビター(*thymidilate synthase inhibitor*)(例えば、5-フルオロウラシル)；代謝拮抗剤(例えば、メトトレキセート)；アルキル化剤(例えば、テモゾロミド(*Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey*製のTEMODARTM)、シクロホスファミド)；ファネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター(例えば、SARASARTM(4-[2-[4-[(11R)-3,10-ジブロモ-8-クロロ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-b]ピリジン-11-イル-]-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル]-1-ピペリジンカルボキサミド、または*Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey*製のSCH 66336)、チピファルニブ(*Janssen Pharmaceutical*製のZarnestra(登録商標)またはR115777)、L778,123(*Merck & Company, Whitehouse Station, New Jersey*製のファネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター)、BMS 214662(*Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, Princeton, New Jersey*製のファネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター)；シグナル伝達系インヒビター(例えば、Iressa(*AstraZeneca Pharmaceuticals, England*製)、Tarceva(EGFRキナーゼインヒビター)、EGFRに対する抗体(例えば、C225)、GLEEVECTM(Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, New Jersey製のC-ablキナーゼインヒビター)；インターフェロン(例えば、イントロン(*Schering-Plough Corporation*製)、Peg-イントロン(*Schering-Plough Corporation*製))；ホルモン併用療法；アロマターゼとの併用；ara-C、アドリアマイシン、シトキサンおよびゲムシタビン。

【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0124

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0124】

NMRデータが提示される場合、¹Hスペクトルは、Varian VXR-200(

200 MHz, ¹H)、Varian Gemini-300 (300 MHz) またはXL-400 (400 MHz) で取得し、挿入的に示されるHertzにおけるプロトンの数、多重性、およびカップリング定数と共に、Me₄Siからのppmダウンフィールド (ppm down field) として報告する。LC/MSデータが提示される場合、Applied Biosystems API-100 質量分光計およびShimadzu SCL-10A LCカラム (Altech platinum C18, 3ミクロン、33 mm × 7 mm ID; 勾配の流れ: 0分-10% CH₃CN、5分-95% CH₃CN、7分-95% CH₃CN、7.5分-10% CH₃CN、9分-停止を使用して実施した。保持時間および観察された親イオンを示す。

【手続補正15】

【補正対象書類名】明細書

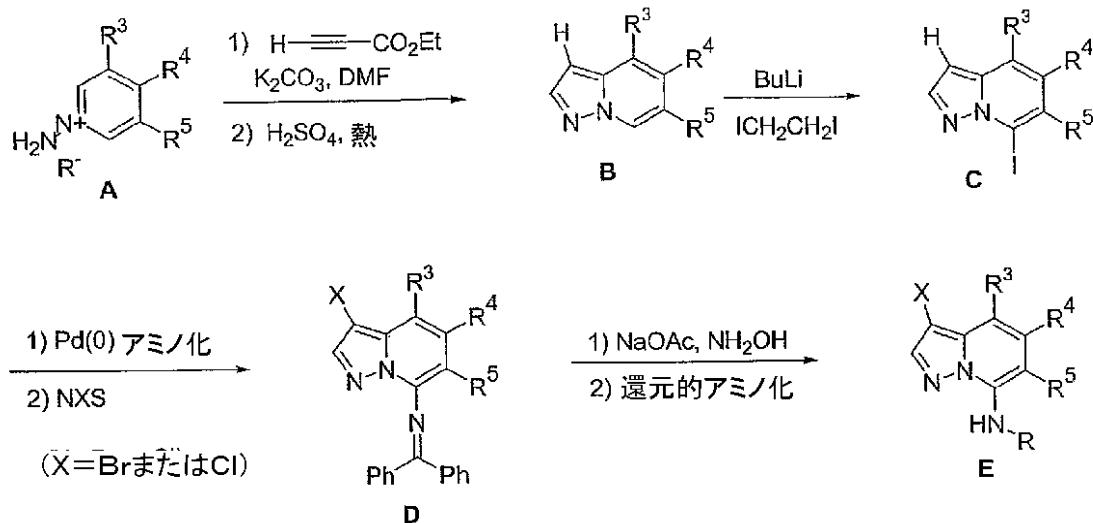
【補正対象項目名】0127

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0127】

【化24】



1-アミノピリジニウム塩 A は、文献の手順 (Synthesis 1977, 1~17) に従って、O-(メシトイルスルホニル)ヒドロキシリルアミンで適切に置換されたピリジンの処置により調製され得る。A型のピリジニウム塩を、K₂CO₃ の存在下にてブロピオン酸エチルで処置して、B型の化合物を得ることができる (J. Med. Chem. 2001, 44, 2691~2694)。位置選択的なリチウム化およびその後のヨード化により、C型の7-ヨード誘導体を得る (J. Org. Chem. 1992, 57, 5538 & Synthesis 2000, 12, 1727~1732)。Pd触媒アミノ化条件下でのCの処置により、対応するベンゾフェノンイミン中間体を得、これを次いで、アセトニトリル中のN-ブロモスクシンイミドでの処理により位置選択的にホウ素化し得る。イミンは、アミン交換条件下で解離され、その後の還元的アミノ化により、対応する対応するベンジル型の化合物 Eを得ることができる。

【手続補正16】

【補正対象書類名】明細書

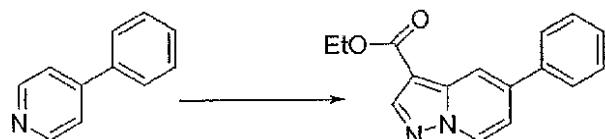
【補正対象項目名】0136

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0136】

【化28】



0 にて、 CH_2Cl_2 (4 mL) 中の 4 - フェニルピリジン (0.5 g、3.22 mmol) の溶液に、 CH_2Cl_2 (4 mL) 中の O - メシトイルヒドロキシリルアミン (0.69 g、3.22 mmol) を滴下し、黄色の均質な混合物を得た。混合物を 0 にて 15 分間、室温にて 30 分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、精製することなく次のトランスフォーメーションに用いた。DMF (10 mL) 中の上記からのピリジン塩 (3.22 mmol) の溶液に、室温にて、 K_2CO_3 (0.67 g、4.83 mmol) を添加し、その後、プロピオン酸エチル 0.36 mL、3.54 mmol を滴下した。異種性混合物を大気温度まで 14 時間攪拌し、次いで、混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。粗製オイルを Et_2O (30 mL) と水 (10 mL) との間で分配し、層を分離した。水層を Et_2O (2×30 mL) で抽出し、有機層を合わせた。有機層をブライン (1 × 10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。粗生成物をヘキサン / EtOAc (4 : 1) で溶離する分取 TLC ($8 \times 1000 \mu\text{M}$) により精製し、0.51 g (59%) の黄色固体を得た [$M + H = 267.0$]。

【手続補正17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0144

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0144】

【化32】



-78 にて、 THF (3 mL) 中の調製実施例 20 からのピラゾール (0.15 g、0.77 mmol) の溶液に、10 分間にわたって、 $n\text{-BuLi}$ (0.4 mL、ヘキサン中 2.5 M) を添加した。得られた溶液を -78 にて 30 分間攪拌し、その後、 THF (2 mL) 中のジヨードエタン (0.26 g、0.92 mmol) の溶液を 5 分間にわたって滴下した。混合物を -78 にて 3.5 時間攪拌し、その後、飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) および CH_2Cl_2 (15 mL) を添加した。混合物を室温まで温め、層を分離した。水層を CH_2Cl_2 (2×15 mL) で抽出し、有機層を合わせた。有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製生物を、ヘキサン / EtOAc (5 : 1) で溶離する分取 TLC ($8 \times 1000 \mu\text{M}$) により精製して、0.14 g (55%) の黄色固体を得た [$M + H = 321.1$]。

【手続補正18】

【補正対象書類名】明細書

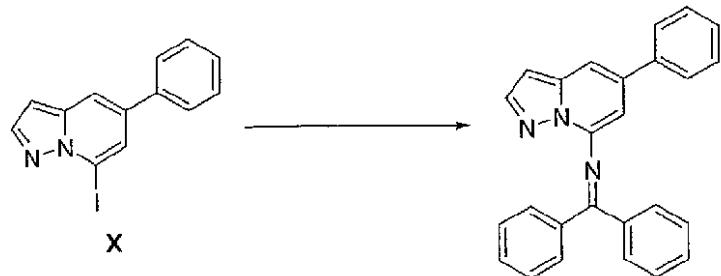
【補正対象項目名】0148

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0148】

【化34】



Pd(OAc)₂ (9.0 mg, 0.042 mmol)、rac-BINAP (39 mg, 0.063 mmol) および Cs₂CO₃ (0.27 g, 0.84 mmol) を充填した丸底フラスコに、トルエン (1.5 mL) を添加して、オレンジ色の溶液を得た。トルエン (1.5 mL) 中のヨウ化X (調製実施例30から、0.14 g, 0.42 mmol) を滴下し、その後、ベンゾフェノンイミン (0.10 mL, 0.63 mmol) を添加した。混合物を還流にて14時間攪拌し、室温まで冷却した。混合物を Et₂O (7 mL) で希釈し、セライトのパッドを通して濾過した。得られた濾液を、減圧下で濃縮して、えび茶/オレンジ色のオイルを得た。粗生成物を、ヘキサン/EtOAc (5:1) で溶離する分取TLC (8 × 1000 μM) により精製し、0.12 g (76%) のオレンジ色のオイルを得た [M + H = 374.1]。

【手続補正19】

【補正対象書類名】明細書

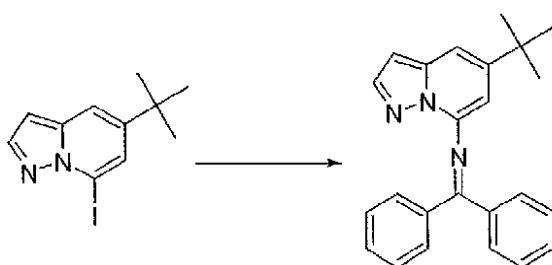
【補正対象項目名】0150

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0150】

【化35】



調製実施例35からのヨウ化物で開始すること以外は、調製実施例40に示すのと同じ手順により、アミン誘導体を、オレンジ色のオイルとして83%収量で調製した [M + H = 354.1]。

【手続補正20】

【補正対象書類名】明細書

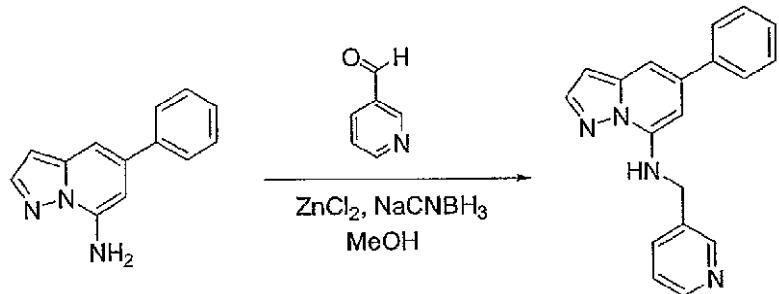
【補正対象項目名】0154

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0154】

【化37】



室温にて、 $MeOH$ (2 mL) 中の調製実施例 50 からのアニリン (50 mg、0.24 mmol) の溶液に、 $ZnCl_2$ (57 mg、0.42 mmol) および 3 - ピリジンカルボキシアルデヒド (28 μ L、0.30 mmol) を添加した。得られた混合物を室温にて 1 時間攪拌し、その後、 $NaCNBH_3$ (19 mg、0.30 mmol) を添加した。混合物を還流にて 14 時間加熱し、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。粗製物質を、 CH_2Cl_2 (5 mL) と 2M $NaOH$ (2 mL)との間で分配し、層を分離した。水層を CH_2Cl_2 (2 × 5 mL) で抽出し、有機層を合わせた。有機層をブライン (1 × 4 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、 CH_2Cl_2 / $MeOH$ (20 : 1) で溶離する分取 TLC (8 × 1000 μ M) により精製し、36 mg (50%) の黄色オイルを得た [$M + H = 301.0$]。

【手続補正 21】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0194

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0194】

(工程 B)

調製実施例 70 に記載された条件下での工程 A からの 3 - プロモ付加体の処置により、対応するアニリン誘導体を得る。

【手続補正 22】

【補正対象書類名】明細書

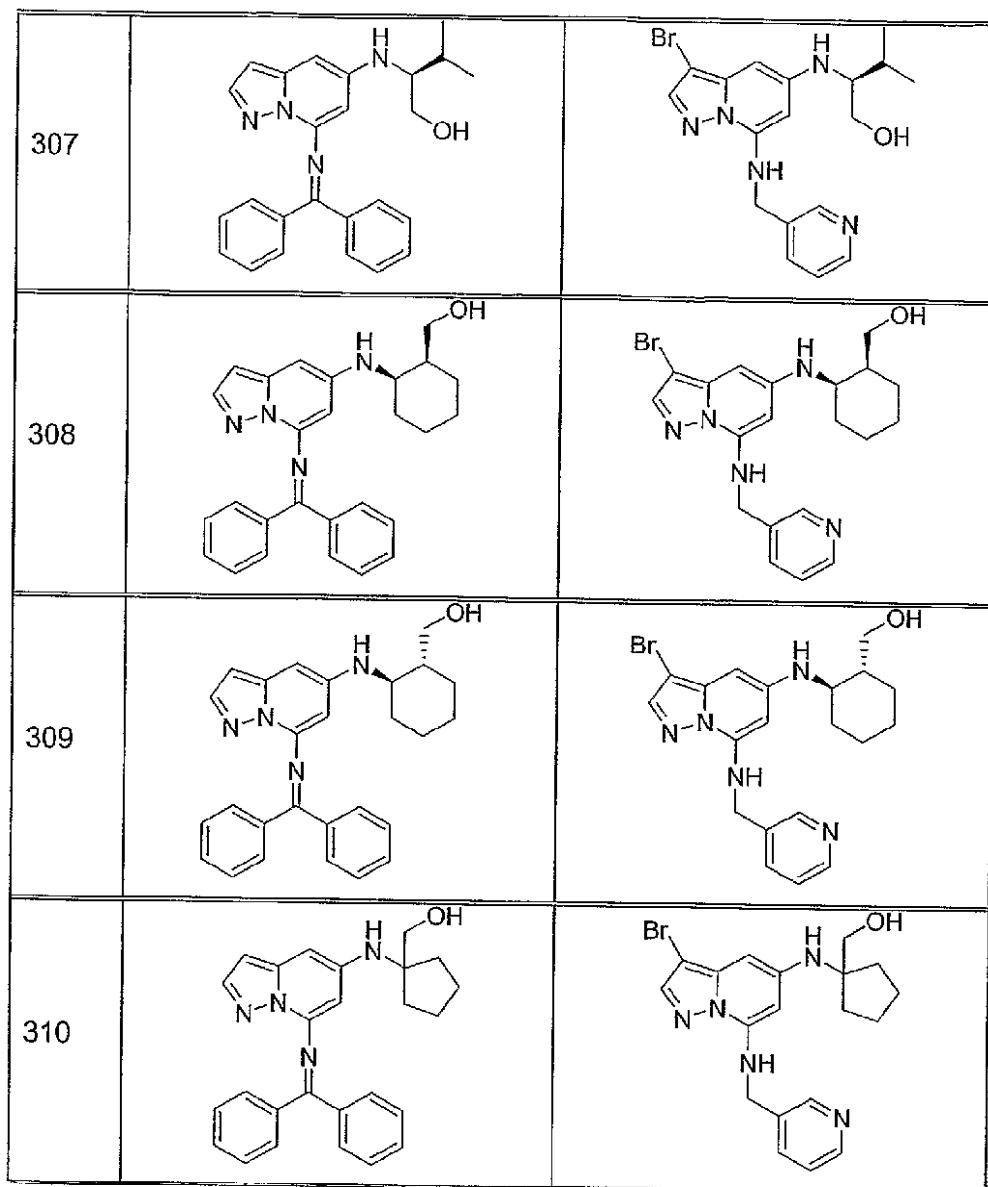
【補正対象項目名】0200

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0200】

【化55-3】



(アッセイ)

(バキュロウイルス構築物)

サイクリンEを、PCRにより、アミノ末端に5つのヒスチジン残基を追加し、pVL1393 (Pharmingen, La Jolla, California)にクローニングし、ニッケル樹脂上で精製させた。発現したタンパク質は、およそ45kDaである。CDK2を、カルボキシ末端にヘマグルチニンエピトープタグ (YDVPDYAS) を追加し、PCRによりpVL1393中にクローニングした。発現したタンパク質は、およそ34kDaのサイズであった。