

【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26年8月14日(2014.8.14)

【公表番号】特表2013-530199(P2013-530199A)

【公表日】平成25年7月25日(2013.7.25)

【年通号数】公開・登録公報2013-040

【出願番号】特願2013-517331(P2013-517331)

【国際特許分類】

C 07 D 405/14	(2006.01)
A 61 K 31/444	(2006.01)
C 07 D 417/14	(2006.01)
A 61 K 31/497	(2006.01)
A 61 K 31/506	(2006.01)
A 61 K 31/4439	(2006.01)
A 61 K 45/00	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 35/02	(2006.01)
A 61 P 37/02	(2006.01)
A 61 P 1/04	(2006.01)
A 61 P 19/02	(2006.01)
A 61 K 31/501	(2006.01)
C 07 D 491/052	(2006.01)
A 61 K 31/541	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D 405/14	C S P
A 61 K 31/444	
C 07 D 417/14	
A 61 K 31/497	
A 61 K 31/506	
A 61 K 31/4439	
A 61 K 45/00	
A 61 P 43/00	1 2 1
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 35/00	
A 61 P 35/02	
A 61 P 37/02	
A 61 P 1/04	
A 61 P 19/02	
A 61 K 31/501	
C 07 D 491/052	
A 61 K 31/541	
A 61 P 29/00	

【手続補正書】

【提出日】平成26年6月27日(2014.6.27)

【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

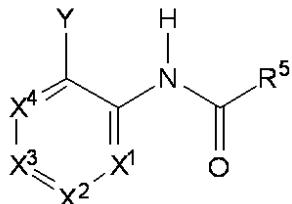
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



(I)

〔式中、

X<sup>1</sup>はCR<sup>1</sup>またはNであり；

X<sup>2</sup>はCR<sup>2</sup>またはNであり；

X<sup>3</sup>はCR<sup>3</sup>またはNであり；

X<sup>4</sup>はCR<sup>4</sup>またはNであり；但し、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>の最大2個まではNであり得て；

Yはヘテロシクロ-アルキルおよび一部不飽和のヘテロシクロ-アルキルから成る群から選択され、ここで各該Y基は、独立してR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>の少なくとも1個で置換されており；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は独立して水素、ハロ、ヒドロキシリ、ニトロ、シアノ、SO<sub>3</sub>Hおよび置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシリ、カルボキシリエステル、(カルボキシリエステル)アミノ、(カルボキシリエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、一部飽和したシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシから成る群から選択され；

R<sup>5</sup>はチアゾール、ピリジン、ピラゾール、ピリミジン、トリアジンおよびピラジンから成る群から選択され、ここで各該R<sup>5</sup>基は、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>およびR<sup>20</sup>から選択される1～3個の置換基で置換されており；

R<sup>7</sup>はC<sub>1～4</sub>-アルキル、H、D、FおよびC<sub>1～4</sub>-ハロアルキルから選択され；R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>は、それぞれ、独立してヒドロキシリ、ヒドロキシリ-C<sub>1～4</sub>-アルキル、C<sub>1～4</sub>-アルキル、H、D、C<sub>1～4</sub>-ハロ-アルキル、C<sub>1～4</sub>アルコキシリ、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1～4</sub>-X(ここで、Xはアミノ、C<sub>1～4</sub>アルコキシリ、ヒドロキシリ、F、C1)、アミノ、C<sub>3～6</sub>-シクロアルキル、C<sub>3～6</sub>ヘテロシクロ-アルキル、C<sub>2～4</sub>アルキニル、C<sub>2～4</sub>アルキレン、(CH<sub>2</sub>)<sub>1～4</sub>-CN、(CH<sub>2</sub>)<sub>1～4</sub>-CONH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>1～4</sub>-CO<sub>2</sub>H、カルボキシリ、シアノ、オキソ、CONR<sub>2</sub>(ここで、各Rは独立してHまたはC<sub>1～4</sub>アルキル)およびハロゲンから選択され；あるいはR<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>の任意の2個はそれらは結合している炭素原子または原子と一体となってC<sub>3～8</sub>-シクロアルキルまたはC<sub>3～8</sub>-ヘテロシクロアルキル基を形成でき、それは、から選択される最大2個までの基で置換されていてよくヒドロキシリ、ヒドロキシリ-C<sub>1～4</sub>-アルキル、C<sub>1～4</sub>-アルキル、C<sub>1～4</sub>-ハロ-アルキル、C<sub>1～4</sub>アルコキシリ、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1～4</sub>

- X(ここで、Xはアミノ、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、F、Cl)、アミノ、C<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルキニル、C<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルキレン、(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>~<sub>4</sub>-CN、(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>~<sub>4</sub>-CONH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>~<sub>4</sub>-CO<sub>2</sub>H、カルボキシ、シアノ、オキソ、CONR<sub>2</sub>(ここで、各Rは独立してHまたはC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル)およびハロゲン；またはR<sup>1</sup><sup>1</sup>、R<sup>1</sup><sup>2</sup>、R<sup>1</sup><sup>3</sup>、R<sup>1</sup><sup>4</sup>およびR<sup>1</sup><sup>5</sup>の2個は、同じ炭素に結合しているとき、環外メチレン(=CH<sub>2</sub>)を形成でき；

R<sup>1</sup><sup>8</sup>、R<sup>1</sup><sup>9</sup>およびR<sup>2</sup><sup>0</sup>は独立してH、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハロゲンおよびC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>8</sub>-シクロアルキル、C<sub>3</sub>~<sub>8</sub>-ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで該アリール基、アルキル基、ヘテロアリール基、アルキル基、シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基は、さらに、R<sup>2</sup><sup>1</sup>、R<sup>2</sup><sup>2</sup>またはR<sup>2</sup><sup>3</sup>の少なくとも1個で置換されており；

R<sup>2</sup><sup>1</sup>、R<sup>2</sup><sup>2</sup>およびR<sup>2</sup><sup>3</sup>は独立してハロゲン、D、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>-アルキル、アミノ、-NHC(O)-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、COOH、ヒドロキシ、オキソ、CN、NO<sub>2</sub>、H、CONH-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、CO-NH-C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>分枝アルキル、-OC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>~<sub>4</sub>-X(ここで、XはOH、OMe、CNまたはハロである)および-OC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>-ハロアルキルから選択される。】

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項2】

X<sup>1</sup>がNであり、X<sup>2</sup>がCR<sup>2</sup>であり、X<sup>3</sup>がCR<sup>3</sup>であり、X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>である、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項3】

X<sup>2</sup>がNであり、X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり、X<sup>3</sup>がCR<sup>3</sup>であり、X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>である、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項4】

X<sup>3</sup>がNであり、X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり、X<sup>2</sup>がCR<sup>2</sup>であり、X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>である、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項5】

X<sup>4</sup>がNであり、X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり、X<sup>2</sup>がNであり、X<sup>3</sup>がCR<sup>3</sup>である、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項6】

X<sup>1</sup>がNであり、X<sup>2</sup>がCR<sup>2</sup>であり、X<sup>3</sup>がNであり、X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>である、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項7】

X<sup>1</sup>がCR<sup>1</sup>であり；

X<sup>2</sup>がCR<sup>2</sup>であり；

X<sup>3</sup>がCR<sup>3</sup>；

X<sup>4</sup>がCR<sup>4</sup>である、

請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項8】

Yがテトラヒドロピラン、ジオキサン、ジオキソラン、ジヒドロ-2H-ピラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン、5-メチレンテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-4-オールおよび2H-ピラン-4(3H)-オンから成る群から選択され、ここで各該Y基は、独立してR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>の少なくとも1個で置換されている、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項9】

R<sup>5</sup>がピリジン、ピラジン、ピリミジン、トリアジンおよびチアゾールから選択され、ここで各該R<sup>5</sup>基は、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>およびR<sup>20</sup>から選択される1~3個の置換基で置換されている、請求項1、2、3、4、5、6、7または8に記載の化合物。

#### 【請求項10】

R<sup>7</sup> が H、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、D、フルオロ、メチルまたはエチルである、請求項 1、2、3、4、5、6、7 または 8 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup> および R<sup>15</sup> が独立して H、ヒドロキシ、D、ヒドロキシメチル、C1、クロロメチル、F、メチル、エチル、アミノ、エチレン、オキソ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ビニル、アセチレン、シアノおよびシアノメチルから選択され；あるいは R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup> および R<sup>15</sup> の任意の 2 個は、それらが結合している炭素原子と一体となって、C<sub>3-8</sub>-シクロアルキルまたはC<sub>3-8</sub>-ヘテロシクロアルキル基を形成できる、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8 または 9 に記載の化合物。

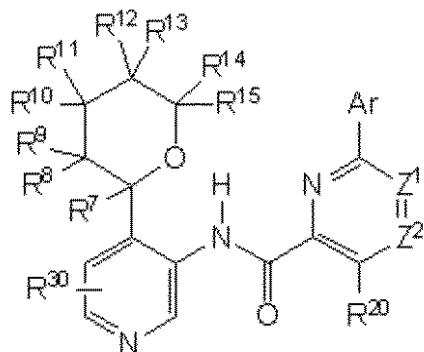
【請求項 1 2】

R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup> および R<sup>20</sup> が独立して H、フェニル、ピリジン、チアゾール、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、アミノ、シアノ、ハロゲン、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキルまたはC<sub>3-6</sub>-ヘテロシクロアルキルおよびC<sub>1-4</sub>-アルキルから選択され、ここで該フェニル、ピリジン、チアゾール、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、アミノ、C<sub>3-8</sub>-シクロアルキルまたはC<sub>3-6</sub>-ヘテロシクロアルキルおよびC<sub>1-4</sub>-アルキル基はさらに R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup> および R<sup>23</sup> の少なくとも 1 個で置換されており；R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup> および R<sup>23</sup> が独立してハロゲン、C<sub>1-4</sub>-アルキル、ヒドロキシ、アミノ、CN、NO<sub>2</sub>、H、COOH、CONH-C<sub>1-4</sub> アルキル、CO-NH-C<sub>3-4</sub> 分枝アルキル、OC<sub>1-2</sub>-アルキルおよびOC<sub>1-2</sub>-ハロアルキルから選択される、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

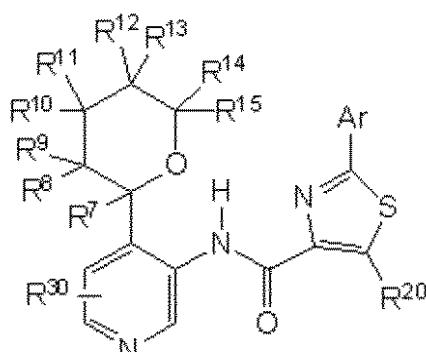
式 IA または IB :

【化 2】



IA

または



IB

〔式中、

Ar はフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、チアゾリルおよびピラゾリルから選択され、ここで Ar は場合によりハロ、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>3-5</sub> シクロアルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、CN、CONR<sub>2</sub>、OH、-NRC(O)R、ヒドロキシ置換 C<sub>1-4</sub> アルキル、ジヒドロキシ置換 C<sub>1-4</sub> アルキル、-SO<sub>2</sub>R、-SR、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-OR(ここで各 R は H または C<sub>1-4</sub> アルキルまたは C<sub>3-5</sub> シクロアルキルである)から成る群から選択される最大 4 個の基で置換されていてよく；

Z<sup>1</sup> は N または C-Y であり、ここで、Y は H、NH<sub>2</sub>、F、Cl または CN；

Z<sup>2</sup> は CH または N であり；

R<sup>20</sup> は H、D、ハロ、OH または NH<sub>2</sub> であり；

R<sup>30</sup> は H、D、Me、OMe、CN またはハロであり；

R<sup>7</sup> は H、D、Me または CF<sub>3</sub> であり；

R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> は独立して H、D、Me、OH、NH<sub>2</sub>、OMe または F であり；または R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> は一体となって =O(オキソ) であり；

または R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、一体となって、それらは結合している炭素原子間に二重結合を形成し；

R<sup>10</sup> および R<sup>11</sup> は独立して H、D、C<sub>1~4</sub> アルキル、C<sub>3~5</sub> シクロアルキル、C<sub>1~4</sub> アルコキシ、C<sub>1~4</sub> ハロアルキル、C<sub>2~4</sub> アルケニル、C<sub>2~4</sub> アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1~3</sub>X、OH、NH<sub>2</sub> または F；または R<sup>10</sup> および R<sup>11</sup> は、一体となって 3~6 員シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成し；または R<sup>10</sup> および R<sup>11</sup> は一体となって =O(オキソ) または =CH<sub>2</sub> であり；

R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> は独立して H、D、C<sub>1~4</sub> アルキル、C<sub>3~5</sub> シクロアルキル、C<sub>1~4</sub> アルコキシ、C<sub>1~4</sub> ハロアルキル、C<sub>2~4</sub> アルケニル、C<sub>2~4</sub> アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1~3</sub>X、OH、NH<sub>2</sub> または F；または R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> は、一体となって 3~6 員シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成し；または R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> は一体となって =O(オキソ) または =CH<sub>2</sub> であり；

R<sup>14</sup> および R<sup>15</sup> は独立して H、D、C<sub>1~4</sub> アルキル、C<sub>3~5</sub> シクロアルキル、C<sub>1~4</sub> アルコキシ、C<sub>1~4</sub> ハロアルキル、C<sub>2~4</sub> アルケニル、C<sub>2~4</sub> アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1~3</sub>X、OH、NH<sub>2</sub> または F；または R<sup>14</sup> および R<sup>15</sup> は、一体となって 3~6 員シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成し；

ここで、各 X は独立して F、Cl、CN、OH、OMe または NH<sub>2</sub> であり；

そして場合により R<sup>12</sup> は、R<sup>11</sup> または R<sup>14</sup> のいずれかと一体となって、環員として N、O および S から選択される最大 2 個のヘテロ原子を含み、場合により =O、CN、ハロ、Me、OMe、OH または NH<sub>2</sub> で置換されていてよい 5~6 員環を形成する。】

である(これらの化合物の互変異性体、立体異性体および薬学的に許容される塩類を含む)、請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 14】

Z<sup>1</sup> が N または Z<sup>1</sup> が C-Y であり、ここで、Y は H、F または CN である、請求項 1 3 に記載の化合物。

#### 【請求項 15】

R<sup>20</sup> が H または NH<sub>2</sub> である、請求項 1 3 または 1 4 に記載の化合物。

#### 【請求項 16】

R<sup>30</sup> が H である、請求項 1 3 または 1 4 または 1 5 に記載の化合物。

#### 【請求項 17】

A<sub>r</sub> が非置換フェニルであるかまたは A<sub>r</sub> が 2-フルオロフェニルまたは 2,6-ジフルオロフェニルであり、それは場合によりハロ、C<sub>1~4</sub> アルキル、C<sub>1~4</sub> アルコキシ、C<sub>1~4</sub> ハロアルキル、CN、CONR<sub>2</sub>、OH、-NRC(O)R、ヒドロキシ置換 C<sub>1~4</sub> アルキル、ジヒドロキシ置換 C<sub>1~4</sub> アルキル、-SO<sub>2</sub>R、-SR または基式 -(CH<sub>2</sub>)<sub>1~3</sub>-OR から選択される 1 個または 2 個の基でさらに置換されていてよく、または 2 個のこのような基が一体となって A<sub>r</sub> に縮合する 5~6 員の場合により置換されていてよく、環員として最大 2 個の N、O および S から選択されるヘテロ原子を含む環を形成でき；

ここで、各 R は独立して H または C<sub>1~4</sub> アルキルおよび 2 個の R が同じまたは隣接原子にあるとき、一体となって環員として最大 2 個の N、O および S から選択されるヘテロ原子を含む 5~6 員環を形成できる請求項 1 3~16 のいずれかに記載の化合物。

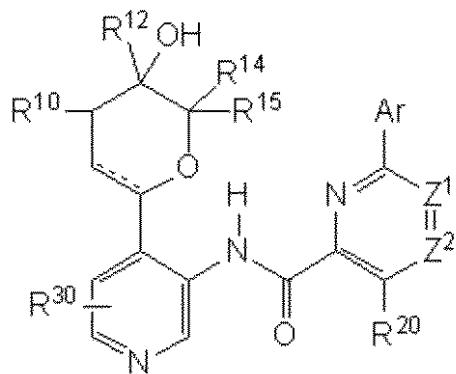
#### 【請求項 18】

少なくとも R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup> および R<sup>15</sup> の 2 個が -OH、NH<sub>2</sub>、Me および Et から選択される、請求項 1 7 に記載の化合物。

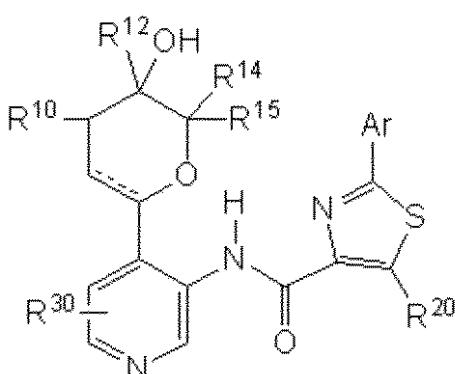
#### 【請求項 19】

式 I A' または I B' :

## 【化3】



または



〔式中、

点線は場合により存在する炭素 - 炭素二重結合であり；

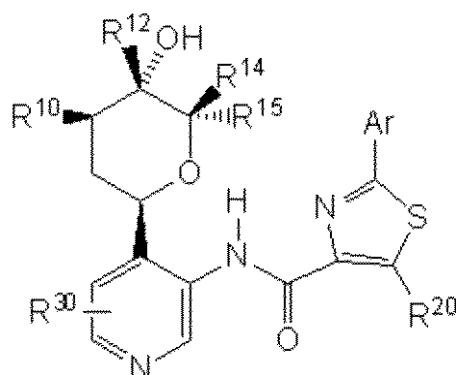
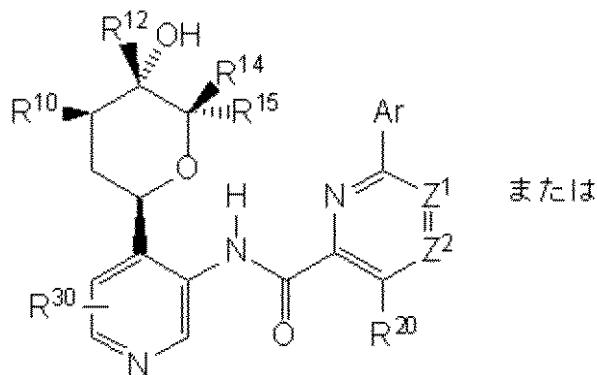
R<sup>1</sup><sub>0</sub> は OH または NH<sub>2</sub> であり；R<sup>2</sup><sub>0</sub> は H または NH<sub>2</sub> であり；R<sup>3</sup><sub>0</sub> は H であり；R<sup>1</sup><sub>2</sub> は H、Me、Et またはプロピルであり；R<sup>1</sup><sub>4</sub> は H、Me、Et、ビニル、プロピル、イソプロピル、t - プチル、シクロプロピルおよび - (CH<sub>2</sub>)<sub>1 - 3</sub> - X から選択され、ここで、X は OH、CN、OMe またはハロであり、R<sup>1</sup><sub>5</sub> が H または Me であり；または R<sup>1</sup><sub>4</sub> および R<sup>1</sup><sub>5</sub> が一体となってスピロシクロプロパン環を形成する。〕

の化合物である、請求項 1 3 に記載の化合物。

## 【請求項 2 0】

式：

## 【化4】

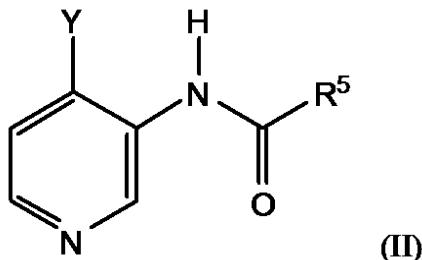


である、請求項 1 9 に記載の化合物。

## 【請求項 2 1】

式(II)

## 【化5】



[式中、

Yはテトラヒドロピラン、ジオキサン、ジヒドロ-2H-ピラン、ジオキソラン、ジヒドロ-2H-ピラン-4-(3H)-オン、5-メチレンテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-4-オール、2H-ピラン-4(3H)-オンおよびテトラヒドロフランから選択され、ここで各該Y基は、独立してR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>の少なくとも1個で置換されており；

R<sup>5</sup>はチアゾール、ピリジン、ピリミジン、トリアジンおよびピラジンから成る群から選択され、ここで各該R<sup>5</sup>基は、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>およびR<sup>20</sup>から選択される1~3個の置換基で置換されており；

R<sup>7</sup>はC<sub>1~4</sub>-アルキル、H、D、FおよびC<sub>1~4</sub>-ハロアルキルから選択され；R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>は、それぞれ、独立してH、ヒドロキシ、D、ヒドロキシ-メチル、C1、クロロ-メチル、F、メチル、エチル、アミノ、エチレン、オキソ、シアノ、ヒドロキシメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ビニル、アセチレンおよびシアノ-メチルから選択され；あるいはR<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>の任意の2個は、それらは結合している炭素原子と一体となって、C<sub>3~8</sub>-シクロアルキル基またはC<sub>3~8</sub>-ヘテロシクロアルキル基を形成でき；

R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>およびR<sup>20</sup>は独立してH、アリール、ピリジン、チアゾール、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、アミノ、C<sub>3~8</sub>-シクロアルキルまたはC<sub>3~8</sub>-ヘテロシクロアルキル、シアノ、ハロゲンおよびC<sub>1~4</sub>-アルキルから選択され、ここで該アリール、ピリジン、チアゾール、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、アミノおよびアルキル基はさらにR<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>およびR<sup>23</sup>の少なくとも1個で置換されており；and R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>およびR<sup>23</sup>は独立してハロゲン、C<sub>1~4</sub>-アルキル、ヒドロキシ、アミノ、CN、NO<sub>2</sub>、H、COOH、CONH-C<sub>1~4</sub>アルキル、オキソ、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1~4</sub>アルキル、CO-NH-C<sub>3~6</sub>分枝アルキル、OC<sub>1~4</sub>-アルキルおよびOC<sub>1~4</sub>-ハロアルキルから選択される。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項22】

Yがテトラヒドロピランまたはジヒドロ-ピランであり、ここで、該Y基がR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>の少なくとも1個で置換されており；

R<sup>7</sup>がメチル、H、Dおよびトリフルオロ-メチルから選択され；R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>が、それぞれ、独立してH、ヒドロキシ、D、ヒドロキシ-メチル、C1、クロロ-メチル、F、メチル、エチル、アミノ、エチレン、オキソ、シアノ、ヒドロキシメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ビニル、アセチレンおよびシアノ-メチルから選択され；あるいはR<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>の任意の2個が、それらが結合している炭素原子と一体となって、C<sub>3~8</sub>-シクロアルキル基またはC<sub>3~8</sub>-ヘテロシクロアルキル基を形成できる、

請求項21に記載の化合物。

**【請求項 2 3】**

Yがテトラヒドロピランである、請求項2 1または2 2に記載の化合物。

**【請求項 2 4】**

Yがジヒドロ-ピランである、請求項2 1または2 2に記載の化合物。

**【請求項 2 5】**

$R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ および $R^{15}$ が、それぞれ、独立してH、ヒドロキシ、D、ヒドロキシ-メチル、C1、クロロ-メチル、F、メチル、エチル、アミノ、エチレン、オキソ、シアノ、ヒドロキシメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ビニル、アセチレンおよびシアノ-メチルから選択され；あるいは $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ および $R^{15}$ の任意の2個が、それらが結合している炭素原子と一体となって、 $C_{3-8}$ -シクロアルキル基または $C_{3-8}$ -ヘテロシクロアルキル基を形成できる、

請求項2 1 - 2 4のいずれかに記載の化合物。

**【請求項 2 6】**

$R^5$ がチアゾール、ピリジン、ピリミジン、トリアジンおよびピラジンから成る群から選択され、ここで各該 $R^5$ 基は、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ および $R^{20}$ から選択される1~3個の置換基で置換されており；

$R^{18}$ 、 $R^{19}$ および $R^{20}$ が独立してH、フェニル、ピリジン、チアゾール、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、アミノ、シアノ、ハロゲン、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{3-6}$ ヘテロシクロアルキルおよび $C_{1-4}$ -アルキルから選択され、ここで該アリール基、ヘテロアリール基およびアルキル基はさらに $R^{21}$ 、 $R^{22}$ および $R^{23}$ の少なくとも1個で置換されており；

$R^{21}$ 、 $R^{22}$ および $R^{23}$ が独立してハロゲン、 $C_{1-4}$ -アルキル、ヒドロキシ、アミノ、CN、NO<sub>2</sub>、H、COOH、CONH-C<sub>1-4</sub>アルキル、CO-NH-C<sub>3-6</sub>分枝アルキル、OC<sub>1-4</sub>-アルキルおよびOC<sub>1-4</sub>-ハロアルキルから選択される、

請求項2 1 - 2 5のいずれかに記載の化合物。

**【請求項 2 7】**

Yがテトラヒドロフランまたはジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オンであり、ここで、各Y基が $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ および $R^{15}$ の少なくとも1個で置換されており；

$R^7$ がメチル、H、Dおよびトリフルオロ-メチルから選択され；

$R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ および $R^{15}$ が、それぞれ、独立してH、ヒドロキシ、D、ヒドロキシ-メチル、C1、クロロ-メチル、F、メチル、エチル、アミノ、エチレン、シアノ、ヒドロキシメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ビニル、アセチレンおよびシアノ-メチルから選択され；あるいは $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ および $R^{15}$ の任意の2個が、それらが結合している炭素原子と一体となって、 $C_{3-8}$ -シクロアルキル基または $C_{3-8}$ -ヘテロシクロアルキル基を形成できる、

請求項2 1に記載の化合物。

**【請求項 2 8】**

$R^5$ がチアゾール、ピリジン、ピリミジン、トリアジンおよびピラジンから成る群から選択され、ここで各該 $R^5$ 基は、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ および $R^{20}$ から選択される1~3個の置換基で置換されており；

$R^{18}$ 、 $R^{19}$ および $R^{20}$ が独立してH、フェニル、ピリジン、チアゾール、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、アミノ、シアノ、ハロゲン、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ ヘテロシクロアルキルおよび $C_{1-4}$ -アルキルから選択され、ここで該アリール基、ヘテロアリール基およびアルキル基はさらに $R^{21}$ 、 $R^{22}$ および $R^{23}$ の少なくとも1個で置換されており；

$R^{21}$ 、 $R^{22}$ および $R^{23}$ が独立してハロゲン、 $C_{1-4}$ -アルキル、ヒドロキシ、ア

ミノ、C N、N O<sub>2</sub>、H、C O O H、C O N H - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C O - N H - C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> 分枝アルキル、O C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルおよびO C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - ハロアルキルから選択される。

請求項 2 1 または 2 7 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

表 1 の化合物 1 - 3 5 6 から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

請求項 1 - 2 9 のいずれかに記載の化合物を、少なくとも 1 種の薬学的に許容される添加物と混合して含む、医薬組成物。

【請求項 3 1】

癌の処置のためのさらなる薬剤を含む、請求項 3 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

さらなる薬剤がイリノテカン、トポテカン、ゲムシタビン、5 - フルオロウラシル、シタラビン、ダウノルビシン、P I 3 キナーゼ阻害剤、m T O R 阻害剤、D N A 合成阻害剤、ロイコボリン、カルボプラチニン、シスプラチニン、タキサン類、テザシタビン、シクロホスファミド、ビンカアルカロイド、イマチニブ(Gleevec)、アントラサイクリン系、リツキシマブおよびトラスツマブから選択される、請求項 3 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

モロニーのプロウイルス組込みキナーゼ(P I M キナーゼ)、G S K 3、P K C、K D R、P D G F R a、F G F R 3、F L T 3 または c A B L 活性の調節により状態を処置する方ための、請求項 3 0 - 3 2 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

状態が肺、脾臓、甲状腺、卵巣、膀胱、乳房、前立腺または結腸の癌腫、黒色腫、骨髄白血病、多発性骨髄腫および赤白血病、腸絨毛腺腫および骨肉腫から選択される、請求項 3 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

状態がクローン病、炎症性腸疾患、リウマチ性関節炎および慢性炎症性疾患から選択される自己免疫性障害である、請求項 3 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

癌または自己免疫性障害の処置に使用するための、請求項 1 - 2 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 7】

癌が肺、脾臓、甲状腺、卵巣、膀胱、乳房、前立腺または結腸の癌腫、黒色腫、骨髄白血病、多発性骨髄腫および赤白血病、腸絨毛腺腫および骨肉腫から選択される、請求項 3 6 に記載の化合物。

【請求項 3 8】

自己免疫性障害がクローン病、炎症性腸疾患、リウマチ性関節炎および慢性炎症性疾患から選択される、請求項 3 6 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】0 0 1 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 8】

モロニー(Malone)レトロウイルスの感染と、宿主細胞ゲノムへのゲノム組込みは、マウスでリンパ腫を発生させる。モロニーのプロウイルス組込みキナーゼ(P I M - キナーゼ)は、このレトロウイルス組込み事象により転写的に活性化され得る高頻度の癌原遺伝子の一つであると同定され(Cuypers HT et al., "Murine leukemia virus-induced T-cell lymphomagenesis: integration of proviruses in a distinct chromosomal region," Cell 37(1):141-50 (1984); Selten G, et al., "Proviral activation of the puta

tive oncogene Pim-1 in MuLV induced T-cell lymphomas" EMBO J 4(7):1793-8 (1985)、それ故、このキナーゼの過発現とその発癌能の間の相関が確立された。配列相同性解析により、3種の高度に相同性のPim-キナーゼ類(Pim1、2および3)が存在することが証明され、Pim1がレトロウイルス組込みにより元々同定されていた癌原遺伝子であることが証明された。さらに、Pim1またはPim2を過発現するトランスジェニックマウスは、T細胞リンパ腫(Breuer M et al., "Very high frequency of lymphoma induction by a chemical carcinogen in pim-1 transgenic mice" Nature 340(6228):61-3 (1989))の発症増加を示し、一方c-mycを伴った過発現はB細胞リンパ腫の発症に関連する(Verbeek S et al., "Mice bearing the E mu-myc and E mu-pim-1 transgenes develop pre-B-cell leukemia prenatally" Mol Cell Biol 11(2):1176-9 (1991))。それ故、これらの動物モデルは、造血器腫瘍におけるPim過発現と発癌の強い相関を証明する。これらの動物モデルに加えて、Pim過発現は多くの他のヒト悪性腫瘍で報告されている。Pim1、2および3過発現は多くの造血器腫瘍(Amson R et al., "The human protooncogene product p33pim is expressed during fetal hematopoiesis and in diverse leukemias," PNAS USA 86(22):8857-61 (1989); Cohen AM et al., "Increased expression of the hPim-2 gene in human chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma," Leuk Lymph 45(5):951-5 (2004), Huttmann A et al., "Gene expression signatures separate B-cell chronic lymphocytic leukaemia prognostic subgroups defined by ZAP-70 and CD38 expression status," Leukemia 20:1774 - 1782 (2006) )および前立腺癌(Dhanasekaran SM, et al., "Delineation of prognostic biomarkers in prostate cancer," Nature 412(6849):822-6 (2001); Cibull TL, et al., "Overexpression of Pim-1 during progression of prostatic adenocarcinoma," J Clin Pathol 59(3):285-8 (2006))で頻繁に観察され、一方Pim3の過発現は肝細胞癌(Fujii C, et al., "Aberrant expression of serine/threonine kinase Pim-3 in hepatocellular carcinoma development and its role in the proliferation of human hepatoma cell lines," Int J Cancer 114:209 - 218 (2005))および膵癌(Li YY et al., "Pim-3, a proto-oncogene with serine/threonine kinase activity, is aberrantly expressed in human pancreatic cancer and phosphorylates bad to block bad-mediated apoptosis in human pancreatic cancer cell lines," Cancer Res 66(13):6741-7 (2006))で頻繁に観察される。

#### 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0033

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0033】

本発明の他の面は、モロニーのプロウイルス組込みキナーゼ(PIMキナーゼ)、GSK3、KDR、PKC、KDR、PDGFRa、FGFR3、FLT3またはcABL活性の調節により状態を処置する方法であって、このような処置を必要とする患者に有効量の式(I)の化合物またはここに記載するこのタイプの種々の化合物のいずれかを投与することを含む、方法を提供する。この面の好ましい態様は、PIMキナーゼの調節により処置される状態が肺、膵臓、甲状腺、卵巣、膀胱、乳、前立腺または結腸の癌腫、黒色腫、骨髓性白血病、多発性骨髄腫および赤白血病、腸絨毛腺腫および骨肉腫から選択される癌である方法を提供する。

#### 【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0036

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0036】

本発明の他の面は、モロニーのプロウイルス組込みキナーゼ(PIMキナーゼ)、GSK3、PKC、KDR、PDGFRA、FGFR3、FLT3またはcABL活性の調節により状態を処置する方法であって、このような処置を必要とする患者に、有効量の式(II)の化合物を投与することを含む方法を提供する。この面の好ましい態様は、PIMキナーゼの調節により処置される状態が肺、脾臓、甲状腺、卵巣、膀胱、乳、前立腺または結腸の癌腫、黒色腫、骨髄白血病、多発性骨髄腫および赤白血病、腸粘膜腺腫および骨肉腫から選択される癌である、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】0038

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0038】

他の面において、本発明は、処置を必要とするヒトまたは動物対象におけるモロニーのプロウイルス組込みキナーゼ(PIMキナーゼ)が関連する障害の処置方法であって、対象に、対象におけるPIM活性阻害に有用な量の式(I)または(II)の化合物を投与することを含む、方法を提供する。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0065

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0065】

本発明の他の面は、モロニーのプロウイルス組込みキナーゼ(PIMキナーゼ)、GSK3、KDR、PKC、PDGFRA、FGFR3、FLT3またはcABL活性の調節により状態を処置する方法であって、このような処置を必要とする患者に、有効量の式(I)の化合物(IA、IB、IA'およびIB'および開示するその変異体を含む)を投与することを含む、方法を提供する。この面の好ましい態様は、PIMキナーゼの調節により処置される状態が肺、脾臓、甲状腺、卵巣、膀胱、乳房、前立腺または結腸の癌腫、黒色腫、骨髄白血病、多発性骨髄腫および赤白血病、腸粘膜腺腫および骨肉腫から選択される癌である、方法を提供する。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0074

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0074】

本発明の他の面は、モロニーのプロウイルス組込みキナーゼ(PIMキナーゼ)、GSK3、PKC、KDR、PDGFRA、FGFR3、FLT3またはcABL活性の調節により状態を処置する方法であって、このような処置を必要とする患者に、有効量の式(II)の化合物を投与することを含む、方法を提供する。この面の好ましい態様は、PIMキナーゼの調節により処置される状態が肺、脾臓、甲状腺、卵巣、膀胱、乳房、前立腺または結腸の癌腫、黒色腫、骨髄白血病、多発性骨髄腫および赤白血病、腸粘膜腺腫および骨肉腫から選択される癌である方法を提供する。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0077

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0077】

本発明のさらに別の面において、モロニーのプロウイルス組込みキナーゼ(PIMキナーゼ)活性の調節により状態を処置するための医薬の製造のための、式(I)または(II)の化合物の使用を提供する。本発明のこの面の好ましい態様において、状態は、肺、脾臓、甲状腺、卵巣、膀胱、乳房、前立腺または結腸の癌腫、黒色腫、リンパ腫、骨髄白血病、多発性骨髄腫および赤白血病、腸絨毛腺腫および骨肉腫から選択される癌である。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0111

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0111】

32. モロニーのプロウイルス組込みキナーゼ(PIMキナーゼ)、GSK3、PKC、KDR、PDGFRA、FGFR3、FLT3またはcABL活性の調節により状態を処置する方法であって、このような処置を必要とする患者に、有効量の態様1~28のいずれかの化合物または態様29の医薬組成物を投与することを含む、方法。