

【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19年1月25日(2007.1.25)

【公表番号】特表2006-510627(P2006-510627A)

【公表日】平成18年3月30日(2006.3.30)

【年通号数】公開・登録公報2006-013

【出願番号】特願2004-556536(P2004-556536)

【国際特許分類】

C 0 7 D 231/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/415 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

C 0 7 D 409/12 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 1/02 (2006.01)

A 6 1 P 15/08 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 231/14 C S P

A 6 1 K 31/415

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/4439

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 405/12

C 0 7 D 409/12

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 15/08

A 6 1 P 43/00 1 0 5

【手続補正書】

【提出日】平成18年12月1日(2006.12.1)

【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

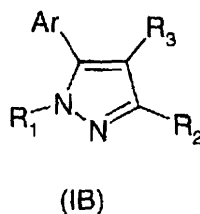
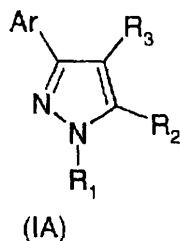
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (IA) もしくは (IB) :

【化 1】



(式中、

Ar は、環炭素を介して結合しているアリールまたはヘテロアリール基であり、それは2位の炭素がヒドロキシ基で置換されており、そうでなければそれは無置換であるかまたは任意に置換されている；

R₁ は、水素または任意に置換されていてもよいC₁-C₆アルキルであり；

R₂ は、水素、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、シクロアルケニル、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニルもしくはC₂-C₆アルキニル；またはカルボキシ、カルボキサミドもしくはカルボキシエステル基であり；そして、

R³はカルボキサミド基である)

の化合物、またはそれらの塩、N - オキサイド、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

Arが、任意にさらに置換されていてもよい2-ヒドロキシフェニル基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Arが、一つ以上のヒドロキシ、エチル、イソプロピル、クロロ、ブromoまたはフェニル基でさらに置換されている2-ヒドロキシフェニル基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

Arが2,4-ジヒドロキシ-5-クロロフェニル基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R₁およびR₂が、独立して、水素、メチル、エチル、n- もしくはiso-プロピルまたはヒドロキシエチルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項 6】

R₁が水素であり、R₂が水素またはメチルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項 7】

R₃が式 - CONR^B(Alk)_nR^A :

(ここで、Alkは任意に置換されていてもよい2価のアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基であり、

nは0または1であり、

R^Bは水素またはC₁-C₆アルキルもしくはC₂-C₆アルケニル基であり、

R^Aはヒドロキシまたは任意に置換されていてもよい炭素環式基もしくは複素環式基である)

のカルボキサミド基である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項 8】

Alkが-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH=CH-または-CH₂CCCH₂-であり、R^Bが水素またはメチル、エチル、n-もしくはiso-プロピルまたはアリルであり、そしてR^Aがヒドロキシまたは任意に置換されていてもよいフェニル、ピリジル、フリル、チエニル、N-ピペラジニルもしくはN-モルホリニルである、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

R^AがOH、CH₃O-、Cl、F、NH₂CO-、CH₃NHCO-、-COOH、-COOCH₃、-CH₂COOH、-CH₂COOCH₃、-CH₃、-CF₃、-SO₂CH₃、-SO₂NH₂、3,4-メチレンジオキシおよび3,4-エチレンジオキシの少なくとも1つで任意に置換されていてもよいフェニルである、請求項7または8に記載の化合物。

【請求項10】

R₁およびR₂が水素であり、Arが2,4-ジヒドロキシ-5-クロロフェニル基であり、Alkが-CH₂-であり、nが0または1であり、R^Bが水素であり、そしてR^AがOH、CH₃O-、Cl、F、NH₂CO-、CH₃NHCO-、-COOH、-COOCH₃、-CH₂COOH、-CH₂COOCH₃、-CH₃、-CF₃、-SO₂CH₃、-SO₂NH₂、3,4-メチレンジオキシおよび3,4-エチレンジオキシの少なくとも1つで任意に置換されていてもよいフェニルである、請求項7に記載の化合物。

【請求項11】

R^AおよびR^Bが、それらが結合している窒素と一緒にあって、N-複素環を形成し、該複素環はO、SおよびNから選択される一つ以上のさらなる複素原子を任意に含んでもよく、そして該複素環は一つ以上の環炭素または環窒素原子が任意に置換されていてもよい、請求項7に記載の化合物。

【請求項12】

R^AおよびR^Bが、それらが結合している窒素と一緒にあって、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニルまたはN-フェニルピペラジニル環を形成し、そしてそれは一つ以上の環炭素または環窒素原子において任意に置換されていてもよい、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(4-アセチル-フェニル)-アミド、

3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸フェニル-アミド、

3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(4-メトキシ-フェニル)-アミド、

3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(4-クロロ-フェニル)-アミド、

3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(4-アセチルアミノ-フェニル)-アミド、

3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸4-スルファモイル-ベンジルアミド、

3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(4-カルバモイル-フェニル)-アミド、

4-([3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-アミノ)-メチル)-安息香酸、

3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸4-メチル-ベンジルアミド、

3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸4-メトキシ-ベンジルアミド、

3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミド、

3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸4-クロロ-ベンジルアミド、

3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸3-メトキシベン

ジルアミド、

3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸3-トリフルオロメチル-ベンジルアミド、

3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸4-メタンシルホニル-ベンジルアミド、

からなる群の中の一つである、請求項1に記載の化合物、ならびにそれらの塩、N - オキシド、水和物および溶媒和物。

【請求項14】

請求項1～13のいずれか一つに記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項15】

HSP90活性の阻害に応答する疾病または病態の治療のための、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

HSP90活性の阻害に応答する疾病または病態の処置のための医薬の製造における、請求項1～13のいずれか一つに記載の化合物の使用。

【請求項17】

疾病または病態が癌である、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項18】

疾病または病態が、ウイルス病、移植拒絶、炎症性疾患、喘息、多発性硬化症、I型糖尿病、狼瘡、乾癬、炎症性腸疾患、嚢胞性線維症、血管形成関連疾病、糖尿病性網膜症、血管種または子宮内膜症である、請求項15に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

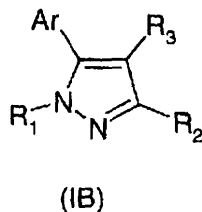
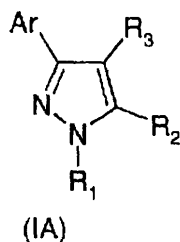
【補正の内容】

【0023】

発明の詳細な記述

本発明によれば、式(IA)もしくは(IB)：

【化1】



(式中、

Ar は、環炭素を介して結合しているアリールまたはヘテロアリール基であり、それは2位の炭素がヒドロキシで置換されており、そうでなければそれは無置換であるかまたは任意に置換されている；

R₁ は、水素または任意に置換されていてもよいC₁-C₆アルキルであり；

R₂ は、水素、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、シクロアルケニル、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニルもしくはC₂-C₆アルキニル；またはカルボキシ、カルボキサミドもしくはカルボキシエステル基であり；そして、

R³はカルボキサミド基である)

の化合物、またはそれらの塩、N - オキサイド、水和物もしくは溶媒和物が提供される。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0034

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0034】

ここで用いられる無条件の用語「複素環式」または「複素環系」は、上で定義された「ヘテロアリアル」を含み、特に、S、NおよびOから選択される一つ以上の複素原子を含む1、2または3環式の非芳香族基を意味し、他の基または単環の炭素環式基と共有結合している一つ以上の複素原子を含む単環の非芳香族基からなる群である。そのような基の例は、ピロリル、フラニル、チエニル、ピペリジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、ピリミジニル、モルホリニル、ピペラジニル、インドリル、ベンゾフラニル、ピラニル、イソキサゾリル、ベンズイミダゾリル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニル、マレイミドおよびスクシンイミド基である。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0041

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0041】

R_3 の例としては、式 $-\text{CONR}^B(\text{Aik})_n\text{R}^A$ のカルボキサミド基：

(ここで、Aikは2価のアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基、例えば $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{CH}_2\text{CCCH}_2-$ 基であり、そのAik基は任意に置換されていてよい、

n は0または1であり、

R^B は、水素または C_1 - C_6 アルキルもしくは C_2 - C_6 アルケニル基、例えばメチル、エチル、 n -もしくは iso -プロピルまたはアリルであり、

R^A は、ヒドロキシまたは任意に置換されていてよい炭素環式基、例えば任意に置換されていてよいフェニル；または複素環式基、例えばピリジル、フリル、チエニル、 N -ピペラジニルまたは N -モルホリニルであり、それらの複素環は、OH、 $\text{CH}_3\text{O}-$ 、Cl、F、 $\text{NH}_2\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{NHCO}-$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、3,4-メチレンジオキシおよび3,4-エチレンジオキシを含む前記のなかの任意の置換基で置換されていてよい、または

R^A および R^B は、それらが結合している窒素と一緒に、 N -複素環を形成し、該複素環はO、SおよびNから選択される一つ以上のさらなる複素原子を任意に含んでもよく、そして該複素環は一つ以上の環炭素または環窒素原子において任意に置換されていてよく、そのような N -複素環の例としては、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニルおよび N -フェニルピペラジニルが挙げられる。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0044

【補正方法】削除

【補正の内容】

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0047

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0047】

本発明の化合物はHSP90の阻害剤であり、したがって、HSP90活性の阻害に応答する疾病、例えば癌；C型肝炎(HCV)のようなウイルス病(Waxman、2002)；移植におけるような免疫抑制(Bijlmakers、2000およびYorgin、2000)；慢性関節リウマチ、喘息、多発性硬化

症（MS）、I型糖尿病、狼瘡、乾癬および炎症性腸疾患のような炎症性疾患（Bucci、2000）；嚢胞性線維症（Fuller、2000）；血管形成関連疾患（Hur、2002およびKurebayashi、2001）；糖尿病性網膜症、血管腫、乾癬、子宮内膜症および腫瘍血管形成の治療に有用である。