

【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9月14日(2006.9.14)

【公表番号】特表2005-539000(P2005-539000A)

【公表日】平成17年12月22日(2005.12.22)

【年通号数】公開・登録公報2005-050

【出願番号】特願2004-525405(P2004-525405)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 401/14 C S P

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 29/00

C 0 7 D 405/14

C 0 7 D 417/14

C 0 7 D 471/04 1 0 8 A

【手続補正書】

【提出日】平成18年7月28日(2006.7.28)

【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

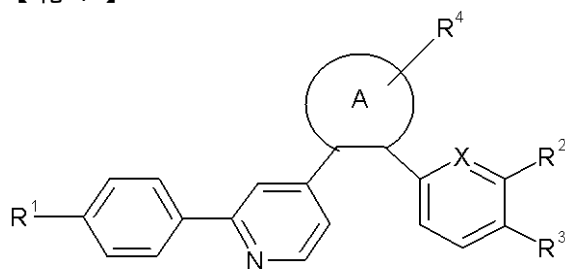
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



(I)

[式中：

A は、フラン、ジオキサラン、チオフエン、ピロール、イミダゾール、ピロリジン、ピラン、ピリジン、ピリミジン、モルホリン、ピペリジン、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサゾリン、オキサゾリジン、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、ベンゾフラン、インドール、イソインドール、インダゾール、イミダゾピリジン、キナゾリン、キノリン、イソキノリン、ピラゾールまたはトリアゾールであり；

X は、N または CH であり；

R¹ は、水素、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルケニル、C₁ - 6 アルコキシ、ハロ、シアノ、ペルフルオロ C₁ - 6 アルキル、ペルフルオロ C₁ - 6 アルコキシ、- NR⁵ R⁶、- (CH₂)_n NR⁵ R⁶、- O (CH₂)_n OR⁷、- O (CH₂)_n NR⁵ R⁶、- CONR⁵ R⁶、- CO (CH₂)_n NR⁵ R⁶、- SO₂ R⁷、- SO₂ NR⁵ R⁶、- NR⁵ SO₂ R⁷ または - NR⁵ COR⁷ であり；

R² は、水素、C₁ - 6 アルキル、ハロ、シアノまたはペルフルオロ C₁ - 6 アルキルであり；

R³ は、水素またはハロであり；

R⁴ は、水素、ハロ、C₁ - 6 アルキルまたは - NR⁵ R⁶ であり；

ここに、

R⁵ および R⁶ は、独立して、水素または C₁ - 6 アルキルであるか；あるいは、R⁵ および R⁶ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N、S または O から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含有していてもよい、3、4、5、6 または 7 員の飽和または不飽和環を形成し、該環は、ハロ（例えば、フルオロ、クロロ、プロモ）、シアノ、- CF₃、ヒドロキシ、- OCF₃、C₁ - 6 アルキルおよび C₁ - 6 アルコキシから選択される 1 個またはそれ以上の置換基によりさらに置換されていてもよく；

R⁷ は、水素および C₁ - 6 アルキルから選択され；

— n は 1 ~ 4 である :

ただし :

a) A がチアゾール (ここに、チアゾール硫黄は、4 - ピリジル基と同じ側にある) であり ; X が N であり ; R^1 が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ、シアノ、ペルフルオロ C_{1-6} アルキルまたはペルフルオロ C_{1-6} アルコキシであり ; R^2 が水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ、シアノまたはペルフルオロ C_{1-6} アルキルであり ; R^3 が水素またはハロである場合 ; R^4 は NH_2 以外であり ;

b) X が N であり、A がピラゾール (ここに、X を含有する環は、ピラゾール環窒素に隣接する炭素原子でピラゾール環に結合している) であり、i) R^2 が水素である場合、 R^4 は水素または C_{1-4} アルキル以外であり、あるいは ii) R^2 が C_{1-6} アルキル、ハロ、シアノまたはペルフルオロ C_{1-6} アルキルである場合、 R^3 は水素以外である

で示される化合物、その医薬上許容される塩、溶媒和物または誘導体。

【請求項 2】

A が、1 個の R^4 置換基により置換されていてもよいイミダゾールである、前記請求項いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 3】

X が N である、前記請求項いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ、シアノ、ペルフルオロ C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_nNR^5R^6$ 、 $-O(CH_2)_nOR^7$ 、 $-O(CH_2)_nNR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-NR^5SO_2R^7$ または $-NR^5COR^7$ である、前記請求項いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 が水素、 C_{1-6} アルキルまたはフルオロである、前記請求項いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】

R^3 が水素である、前記請求項いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

R^4 が、水素、 C_{1-6} アルキルまたはハロである、前記請求項いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 8】

R^5 および R^6 が、独立して、水素または C_{1-6} アルキルであるか ; あるいは、 R^5 および R^6 は、それらが結合している原子と一緒にあって、モルホリン、ピペリジン、ピロリジンまたはピペラジン環を形成し、それらは各々、ハロ (例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ)、シアノ、 $-CF_3$ 、ヒドロキシ、 $-OCF_3$ 、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシにより置換されていてもよい、前記請求項いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

A がイミダゾールであり ;

X が N であり ;

R^1 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ、シアノ、ペルフルオロ C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_nNR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_nOR^7$ 、 $-O(CH_2)_nNR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-NR^5SO_2R^7$ または $-R^5COR^7$ であり ;

R^2 が、水素、 C_{1-6} アルキルまたはフルオロであり ;

R^3 が水素またはハロであり ;

R^4 が、水素、 C_{1-6} アルキルまたはハロであり ;

R^5 および R^6 が、独立して、水素または C_{1-6} アルキルから選択されるか ; あるいは、 R^5 および R^6 は、それらが結合している原子と一緒にあって、モルホリン、ピペ

リジン、ピロリジンまたはピペラジン環を形成し、それらは各々ハロ（例えば、フルオロ、クロロ、ブromo）、シアノ、 $-CF_3$ 、ヒドロキシ、 $-OCF_3$ 、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシにより置換されていてもよく；

R^7 が、水素および C_{1-6} アルキルから選択され；

— n が 1 ~ 4 である、
請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

化合物が：

4 - { 2 - tert - ブチル - 5 - [6 - メチル] - ピリジン - 2 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } - 2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - ピリジン (実施例 84) ；

4 - { 4 - [4 - (2 - tert - ブチル - 5 - { 6 - メチル } - ピリジン - 2 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - フェニル } - モルホリン (実施例 86) ；

— 4 - { 4 - [4 - (2 - イソプロピル - 5 - { 6 - メチル } - ピリジン - 2 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - フェニル } - モルホリン (実施例 97) ；

4 - (4 - { 4 - [2 - イソプロピル - 5 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - ベンジル) - ジメチル - アミン (実施例 105) ；

4 - (4 - { 4 - [2 - イソプロピル - 5 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - ベンジル) - モルホリン (実施例 104) ；

— (4 - { 4 - [2 - tert - ブチル - 5 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - ベンジル) - ピロリジン (実施例 103) ；

4 - (2 - tert - ブチル - 5 - { 6 - メチル } - ピリジン - 2 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 2 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - ピリジン (実施例 108) ；および

4 - { 4 - [4 - (2 - メチル - 5 - { 6 - メチル } - ピリジン - 2 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - フェニル } - モルホリン (実施例 98) ；

またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは誘導体から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 11】

前記請求項いずれか 1 項に記載の化合物および医薬上許容される担体または希釈剤を含有する、医薬組成物。

【請求項 12】

哺乳類における、ALK5 受容体により介在される障害の治療または予防用の医薬の製造における、請求項 1 ~ 10 いずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 13】

疾患が、慢性腎疾患、急性腎疾患、創傷治癒、関節炎、骨粗鬆症、腎疾患、鬱血性心不全、胃潰瘍、目の障害、角膜創、糖尿病性ネフロパシー、神経機能障害、アルツハイマー病、アテローム性動脈硬化症、腹膜癒着および皮下癒着、限定するものではないが、肺線維症、腎臓線維症、肝臓線維症 [例えば、B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV)]、アルコール性肝炎、後腹膜線維症、腸間膜線維症、ヘモクロマトーシスおよび原発性胆汁性肝硬変、子宮内膜症、ケロイドおよび再狭窄を含む線維症が主要要因

である、請求項 1 2 記載の使用。

【請求項 1 4】

医薬として用いるための請求項 1 ~ 1 0 いずれか 1 項記載の化合物。