

【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17年12月22日(2005.12.22)

【公表番号】特表2004-529140(P2004-529140A)

【公表日】平成16年9月24日(2004.9.24)

【年通号数】公開・登録公報2004-037

【出願番号】特願2002-577822(P2002-577822)

【国際特許分類第7版】

C 0 7 D 213/74

A 6 1 K 31/4418

A 6 1 K 31/505

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/14

A 6 1 P 5/14

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 17/08

A 6 1 P 17/14

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 21/04

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 27/16

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/00

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 43/00

C 0 7 D 239/42

C 0 7 D 405/04

【F I】

C 0 7 D 213/74

A 6 1 K 31/4418

A 6 1 K	31/505	
A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/14	
A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/08	
A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	239/42	Z
C 0 7 D	405/04	

## 【手続補正書】

【提出日】平成17年3月17日(2005.3.17)

## 【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

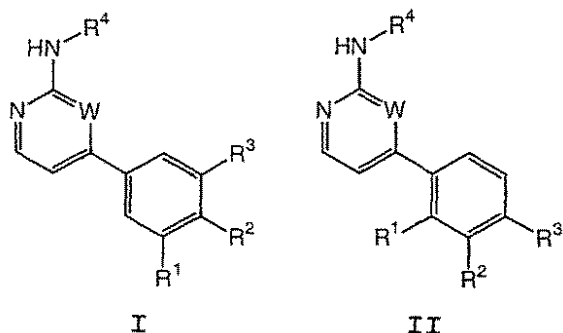
## 【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I または式 I I :

## 【化 1】



の化合物あるいはその薬学的に受容可能な誘導体であって、  
ここで：

各Wは、窒素またはCHから独立して選択され；

各 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ は、ハロゲン、QR、 $Q(n)CN$ 、 $Q(n)NO_2$ 、または $Q(n)Ar^2$ から独立して選択され；ここで：

$R^1$  および  $R^2$ 、または  $R^2$  および  $R^3$  は、必要に応じて一緒になって、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する、4～8員の飽和、部分的に不飽和または完全に不飽和な環を形成し；

nは、0または1であり；

Qは、 $C_1 \sim 4$  アルキリデン鎖であり、ここで、Qの1つのメチレン単位は、O、S、NR、NRCO、NRCONR、NR $CO_2$ 、CO、 $CO_2$ 、CONR、OC(O)NR、 $SO_2$ 、 $SO_2NR$ 、NR $SO_2$ 、NR $SO_2NR$ 、C(O)C(O)、またはC(O)CH<sub>2</sub>C(O)によって必要に応じて置換され；

各Rは、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$  脂肪族から独立して選択され、ここで：

同じ窒素原子に結合する2つのRは、必要に応じて窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を有する3～7員の飽和、部分的に不飽和または完全に不飽和な環を形成し；

$R^4$  は、 $Ar^1$ 、T- $Ar^2$ 、または $T(n)-Ar^3$ であり；

Tは、 $C_1 \sim 2$  アルキリデン鎖であり、ここで、Tの1つのメチレン単位は、O、NR、NRCO、NRCONR、NR $CO_2$ 、CO、 $CO_2$ 、CONR、OC(O)NR、 $SO_2$ 、 $SO_2NR$ 、NR $SO_2$ 、NR $SO_2NR$ 、C(O)C(O)、またはC(O)CH<sub>2</sub>C(O)によって必要に応じて置換され；

$Ar^1$  は、5～6員の単環式または8～10員の二環式の飽和、部分的に不飽和または完全に不飽和な環系であり、ここで：

$Ar^1$  は、5個までの置換基で必要に応じて置換され、ここで、第1置換基は、 $R^x$  または $R^5$  から選択され、そしてここで、任意のさらなる置換基は、 $R^5$  から独立して選択され；

各 $R^x$  は、窒素、酸素、または硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する、5～6員のアリール環から独立して選択され、ここで：

$R^x$  は、1～3個の $R^5$  で必要に応じて置換され；

各 $R^5$  は、R、ハロゲン、 $NO_2$ 、CN、OR、SR、N(R)<sub>2</sub>、NRC(O)R、NRC(O)N(R)<sub>2</sub>、NR $CO_2R$ 、C(O)R、 $CO_2R$ 、C(O)N(R)<sub>2</sub>、OC(O)N(R)<sub>2</sub>、SOR、 $SO_2R$ 、 $SO_2N(R)_2$ 、NR $SO_2R$ 、NR $SO_2N(R)_2$ 、C(O)C(O)R、またはC(O)CH<sub>2</sub>C(O)Rから独立して選択され；

$Ar^2$  は、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和な単環であるか、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～10員の飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和な二環式環系であり；ここで：

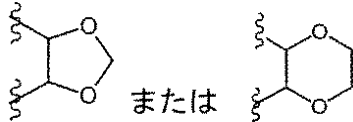


請求項 2 に記載の化合物であって、ここで：

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $NHCOMe$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 脂肪族})_2$ 、 $O(CH_2)_2$  モルホリン - 4 - イル、 $O(CH_2)_2NH_2$ 、 $O(CH_2)_2NH(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $O(CH_2)_2N(C_{1-4} \text{ 脂肪族})_2$ 、ブロモ、クロロ、またはフルオロから独立して選択されるか；あるいは

$R^1$  および  $R^2$ 、または  $R^2$  および  $R^3$  は、一緒になって、

【化 3】



を形成し；そして

$Ar^2$  は、モルホリン - 4 - イル、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、チオモルホリン - 4 - イル、ピラゾール - 1 - イル、またはイミダゾール - 1 - イルから選択される、化合物。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の化合物であって、ここで：

$R^4$  が、以下：

(a) 0 ~ 3 個の窒素有する、必要に応じて置換された 6 員の飽和、部分的に不飽和、またはアリールの環；

(b) 0 ~ 2 個の窒素有する、必要に応じて置換された 9 ~ 10 員の 2 環式アリール環；または

(c) 窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 2 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された 5 員のヘテロアリール環、から選択される、化合物。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の化合物であって、ここで、前記環が、 $R^x$ 、 $R$ 、ハロゲン、 $NO_2$ 、 $OR$ 、 $N(R)_2$ 、または  $Z-R^6$  から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で置換される、化合物。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の化合物であって、ここで、 $R^x$  が、1 ~ 2 個の  $R^5$  で必要に応じて置換された、フェニル環、ピリジル環、またはピリミジニル環から選択される、化合物。

【請求項 7】

請求項 5 に記載の化合物であって、ここで、 $Z$  が、 $C_{1-4}$  アルキリデン鎖であり、ここで、 $Z$  の 1 つのメチレン単位は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、または  $-NH-$  によって必要に応じて置換される、化合物。

【請求項 8】

請求項 4 に記載の化合物であって、ここで、前記環が、置換された、フェニル環、シクロヘキシル環、ナフチル環、ピリジル環、ピリミジニル環、トリアジニル環、チアゾリル環、チアジアゾリル環、ピラゾリル環、イソオキサゾリル環、インダゾリル環、またはベンズイミダゾリル環から選択される、化合物。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の化合物であって、ここで、前記環が、クロロ、フルオロ、ブロモ、メチル、エチル、 $t$ -ブチル、イソプロピル、シクロプロピル、ニトロ、 $OMe$ 、 $OEt$ 、 $CF_3$ 、 $NH_2$ 、ベンジル、ベンジルオキシ、 $OH$ 、メチレンジオキシ、 $SO_2NH_2$ 、フェノキシ、 $O$ -ピリジニル、 $SO_2$  フェニル、ニトロフェノキシ、アミノフェノキシ、 $S$ -ジメチルピリミジン、 $NH$ フェニル、 $NH$ -メトキシフェニル、ピリジニル、アミノフェニル、フェノール、クロロ-フルオロ-フェニル、ジメチルアミノフェニル、 $CF_3$

- フェニル、ジメチルフェニル、クロロフェニル、フルオロフェニル、メトキシフェノキシ、クロロフェノキシ、エトキシフェノキシ、またはフルオロフェノキシから独立して選択される 1 ~ 2 個の基で必要に応じて置換される、化合物。

【請求項 10】

表 1 ~ 3 のいずれかに列挙される化合物から選択される、化合物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む、組成物。

【請求項 12】

請求項 11 に記載の組成物であって、抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤、神経栄養因子、心臓血管疾患を処置するための薬剤、肝臓疾患を処置するための薬剤、抗ウイルス剤、血液障害を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、または免疫不全障害を処置するための薬剤から選択されるさらなる治療剤をさらに含有する、組成物。

【請求項 13】

生物学的サンプルにおいて、JNK3 キナーゼ活性、GSK-3 キナーゼ活性、CDK2 キナーゼ活性、Lck キナーゼ活性、またはSrc キナーゼ活性を阻害する方法であって、該方法が、該生物学的サンプルを、

a) 請求項 1 に記載の化合物；または

b) 請求項 11 に記載の組成物、

と接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 14】

患者における、JNK3 媒介疾患または状態、GSK-3 媒介疾患または状態、CDK2 媒介疾患または状態、Lck 媒介疾患または状態、またはSrc 媒介疾患または状態を処置するかあるいは該疾患または状態の重篤度を減少させる方法であって、該患者に請求項 11 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 15】

患者において、炎症性疾患、自己免疫疾患、破壊性骨疾患、神経変性疾患、発作における再灌流 / 虚血、心不全、脈管形成障害、器官低酸素症、脈管過形成、心臓肥大、トロンビン誘導血小板凝集、または炎症誘発性サイトカインに関連する状態から選択される疾患または状態を処置するかあるいは該疾患または状態の重篤度を減少させる方法であって、該患者に請求項 11 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 16】

患者において、高カルシウム血症、骨粗しょう症、変形性関節症、骨転移の対症療法、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、多発性硬化症、乾癬、狼瘡、対宿主性移植片病、T細胞媒介性過敏性疾患、橋本甲状腺炎、ギヤン-バレー症候群、慢性閉塞性肺障害、接触皮膚炎、パジェット病、喘息、虚血または再灌流障害、アレルギー疾患、アトピー性皮膚炎、あるいはアレルギー性鼻炎から選択される疾患または状態を処置するかあるいは該疾患または状態の重篤度を減少させる方法であって、該患者に請求項 11 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 17】

患者において、糖尿病、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、AIDS 関連痴呆、筋萎縮性側索硬化症 (AMLS)、多発性硬化症 (MS)、精神分裂病、心筋細胞肥大、または禿頭症から選択される疾患または状態を処置するかあるいは該疾患または状態の重篤度を減少させる方法であって、該患者に請求項 11 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 18】

癌を処置するかまたは癌の重篤度を減少させる方法であって、以下

a) 請求項 1 に記載の化合物、または

b) 請求項 11 に記載の組成物、

を用いて、CDK2 を阻害することにより、癌細胞のそれらの増殖期への移行をブロック

する工程を包含する、方法。

【請求項 19】

請求項 14 に記載の方法であって、該方法が、前記患者に、抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤、神経栄養因子、心臓血管疾患を処置するための薬剤、肝臓疾患を処置するための薬剤、抗ウイルス剤、血液障害を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、または免疫不全障害を処置するための薬剤から選択されるさらなる治療剤を投与するさらなる工程を包含し、ここで：

該さらなる治療剤が、処置される疾患に適切であり；そして

該さらなる治療剤が、単一投薬形態として該組成物とともに投与されるか、または複数投薬形態の一部として該組成物とは別々に投与される、方法。

【請求項 20】

移植可能デバイスをコーティングするための組成物であって、該組成物が、請求項 1 に記載の化合物および該移植可能デバイスをコーティングするのに適切なキャリアを含有する、組成物。

【請求項 21】

請求項 20 に記載の組成物でコーティングされた、移植可能デバイス。

【手続補正 2】

【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】

これらの発見に基づいて、JNKシグナル伝達（特に、JNK3のシグナル伝達）は、アポトーシス誘導神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ALS（筋萎縮性側索硬化症）、癲癇および発作、ハンチントン病、外傷性脳損傷）ならびに虚血性脳卒中および出血性脳卒中の範囲に関与するとされている。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0117

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0117】

本発明の化合物によって処置または予防され得る神経変性疾患としては、限定しないが以下が挙げられる：アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、てんかん、発作、ハンチントン病、外傷性脳損傷、虚血性発作および出血性発作、外傷性損傷、急性低酸素症、虚血またはグルタミン酸神経毒性を原因とする大脳虚血または神経変性疾患（アポトーシス誘導性神経変性疾患を含む）。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0121

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0121】

用語「GSK3媒介疾患」は、本明細書中で使用される場合、GSK3が役割を果たすことが公知である、任意の疾患または他の有害状態を意味する。従って、これらの化合物は、GSK3キナーゼ活性によって影響されることが公知である疾患または状態を処置するために有用である。このような疾患または状態としては、以下が挙げられる：糖尿病、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、AIDS関連性痴呆、筋萎縮性側索硬化症（AML）、多発性硬化症（MS）、精神分裂病、心臓真菌（cardiomy

c e t e ) 肥大および禿頭症。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 2 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 2 5】

別の好ましい実施形態は、以下から選択される G S K 3 媒介疾患を処置または予防するために使用される方法に関する：糖尿病、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症（M S）、筋萎縮性側索硬化症（A M L）。