

【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26日(2006.10.26)

【公表番号】特表2006-502165(P2006-502165A)

【公表日】平成18年1月19日(2006.1.19)

【年通号数】公開・登録公報2006-003

【出願番号】特願2004-534571(P2004-534571)

【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 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/04 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

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 P 1/16

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 19/04

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【誤訳訂正書】

【提出日】平成18年9月4日(2006.9.4)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

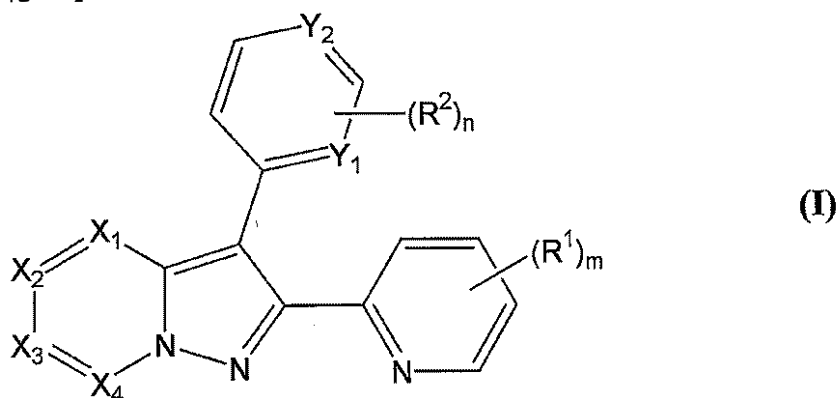
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式の化合物：

【化 1】



ここで、

X_1 、 X_2 、 X_3 、および X_4 の各々は、独立して、 CR^x またはNであり；但し、 X_1 、 X_2 、 X_3 、および X_4 のうちのみ2つが、同時にNであり得；

Y_1 および Y_2 の各々は、独立して CR^y またはNであり；但し、 Y_1 および Y_2 のうちの少なくとも1つは、Nでなければならず；

各 R^1 は、独立して、以下：アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、グアナジノ、アミジノ、カルボキシ、スルホ、メルカプト、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、カルバモイル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルスルファニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルスルファニル、アリール、アリールオキシ、アリールスルファニル、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールスルファニル、もしくはヘテロアロイルであり；

各 R^2 は、独立して、以下：アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ハロ、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-NH$ (シクロアルキル)、 $-N$ (アルキル)(シクロアルキル)、 $-NH$ (ヘテロシクロアルキル)、 $-NH$ (ヘテロアリール)、 $-NH$ -アルキル-ヘテロシクロアルキル、 $-NH$ -アルキル-ヘテロアリール、 $-NH$ (アラルキル)、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、アラルキル、アロイル、ヘテロシクロアルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアロイル、ニトロ、シアノ、グアナジノ、アミジノ、カルボキシ、スルホ、メルカプト、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキル-アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、(ヘテロシクロアルキル)アルコキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルコキシ、アルキルスルファニル、シクロアルキルスルファニル、(シクロアルキル)アルキルスルファニル、アリールスルファニル、アラルキルスルファニル、ヘテロシクロアルキルスルファニル、(ヘテロシクロアルキル)アルキルスルファニル、ヘテロアリールスルファニル、ヘテロアリールアルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノカルボニル、アミノスルホニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル)カルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノアルキルアミノ、(ヘテロアリール)アリールカルボニルアミノアルキルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノアルキルアミノ、(ヘテロアリール)アリールスルホニルアミノアルキルカルボニルアミノアルキルアミノ、アリールスルホニルアミノアルキルアミノ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、ス

ルファミド、もしくはカルバモイルであり；

m は、0、1、2、3、もしくは4であり；ここで、m = 2 の場合、2 個の隣接した R¹ 基は、一緒に結合して、4員～8員の必要に応じて置換した環状部分を形成し得；

n は、0、1、2、もしくは3であり；ここで、n = 2 の場合、2 個の隣接した R² 基は、一緒に結合して、4員～8員の必要に応じて置換した環状部分を形成し得；そして、

各 R^x および R^y は、独立して、以下：水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、グアナジノ、アミジノ、カルボキシ、スルホ、メルカプト、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、シクロアルキルカルボニル、(シクロアルキル)アルキルカルボニル、アロイル、アラルキルカルボニル、ヘテロシクロアルキルカルボニル、(ヘテロシクロアルキル)アシル、ヘテロアロイル、(ヘテロアリール)アシル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、(アミノ)アミノカルボニル、アルキルスルホニルアミノカルボニル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキル)アルキルスルホニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、アラルキルスルホニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル)カルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル)スルホニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル)アルキルスルホニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルスルホニルアミノ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、尿素、チオ尿素、スルファミド、カルバモイル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルスルファニル、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルキル)アルコキシ、(シクロアルキル)アルキルスルファニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルスルファニル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルコキシ、(ヘテロシクロアルキル)アルキルスルファニル、アリール、アリールオキシ、アリールスルファニル、アラルキル、アラルキルオキシ、アラルキルスルファニル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールスルファニル、ヘテロアラルキル、(ヘテロアリール)アルコキシ、もしくは(ヘテロアリール)アルキルスルファニルである、

化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩もしくは N - オキシド。

【請求項 2】

X₁、X₂、X₃ および X₄ の各々が、独立して C R^x である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

各 R^x が、独立して、水素、非置換のアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、アリールオキシアルキル、ヘテロアラルキルオキシアルキル、アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、グアナジノ、アミジノ、アミノ、カルボキシ、(ヘテロアリール)アシル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル)アルコキシ、(ヘテロアリール)アルコキシ、(ヘテロアリール)アルキルスルファニル、ヘテロシクロアルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアラルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

各 R^x が、独立して、水素、非置換アルキル、ヒドロキシアルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、グアナジノ、アミジノ、-NH₂、-NH (非置換アルキル)、-NH (ヒドロキシアルキル)、-NH (アルコキシアルキル)、-NH (カルボキシアルキル)、-N (非置換アルキル)₂、-NH (ヘテロシクロアルキル)、-NH (ヘテロアリール)、-NH ((ヘテロシクロアルキル)アルキル)、-NH (アラルキル)、-NH (ヘテロアラルキル)、-NH - CO - アルキル、-NH - C

O - ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、もしくはヘテロアリールである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

各 R^x が、独立して、水素である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

X₂、X₃、および X₄ の各々が、-CH-、-C(CH₃)-、-C(OH)-、-C(NH₂)-、-C(CO-NH₂)-、-C(CO-NHOH)-、-C(NH(非置換アルキル))-、-C(NH(アリール))-、-C(NH(アラルキル))-、-C(NH(ヘテロアリール))-、-C(NH(ヘテロアリールアルキル))-、-C(NH-CO-(非置換アルキル))-、-C(NH-CO-(アリール))-、-C(NH-CO-(ヘテロアリール))-、-C(NH-CO-(アラルキル))-、-C(NH-CO-(ヘテロアリールアルキル))-、-C(NH-SO₂-(非置換アルキル))-、-C(NH-SO₂-(アリール))-、-C(NH-SO₂-ヘテロアリール))-、-C(NH-SO₂-(アラルキル))-、-C(NH-SO₂-(ヘテロアリールアルキル))-、-C(NH-SO₂-NH(非置換アルキル))-、-C(NH-SO₂-NH(アリール))-、-C(NH-SO₂-NH(ヘテロアリール))-、-C(NH-SO₂-NH(アラルキル))-、-C(NH-SO₂-NH(ヘテロアリールアルキル))-、-C(ヒドロキシアルキル)-、もしくは-C(カルボキシ)-であり、そして X₁ が、-CH-である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

m が、0、1、もしくは 2 から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 8】

各 R¹ が、独立して、非置換アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、アリールオキシアルキル、ヘテロアラルキルオキシアルキル、非置換アルケニル、アルコキシ、アシル、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、グアナジノ、アミジノ、アミノ、カルボキシ、メルカプト、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルホニル、スルファモイル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアラルキルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

m が 1 であり、そして R¹ が、6 - アルキル、6 - アルケニル、または 6 - シクロアルキルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 10】

Y₁ および Y₂ の両方が、N である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 11】

n が、1 もしくは 2 であり、そして各 R² が、独立して、非置換アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、アリールオキシアルキル、ヘテロアラルキルオキシアルキル、アルコキシ、アシル、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、グアナジノ、アミジノ、-NH₂、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モノシクロアルキルアミノ、モノヘテロシクロアルキル-アミノ、モノヘテロアリール-アミノ、モノ((ヘテロシクロアルキル)アルキル)アミノ、モノ(ヘテロアラルキル)アミノ、-N(アルキル)(シクロアルキル)、メルカプト、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、-CO-NH₂、-CO-NH(アルキル)、-CO-N(アルキル)₂、-NH-CO-アルキル、-N(アルキル)-CO-アルキル、-CO₂-アルキル、-O-CO-アルキル、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH(アルキル)、-SO₂-N(アルキル)₂、-NH-SO₂-アルキル、-N(アルキル)-SO₂-アルキル、-NH-CO-NH(アルキル)、-N(アルキル)-CO-NH(アルキル)、-NH-SO₂-NH(アルキル)、-N(アルキル)-SO₂-NH(アルキル)、ヘテロシクロアルキル、もしくはヘテロアリールである、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R^2 が、その 3 位置で置換され、グアナジノ、アミジノ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モノシクロアルキルアミノ、モノヘテロシクロアルキルアミノ、モノヘテロアリールアミノ、モノ（（ヘテロシクロアルキル）アルキル）アミノ、モノ（ヘテロアラルキル）アミノ、 $-NH-CO-NH$ （アルキル）、 $-N$ （アルキル） $-CO-NH$ （アルキル）、 $-NH-SO_2-NH$ （アルキル）、 $-N$ （アルキル） $-SO_2-NH$ （アルキル）、ヘテロシクロアルキル、もしくはヘテロアリールである、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

m が 1 であり、そして R^1 が、6 - メチル、6 - エチル、6 - プロピル、6 - トリフルオロメチル、6 - ビニル、もしくは 6 - シクロプロピルである、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

m が、0、1 もしくは 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R^1 が、5 位もしくは 6 位で置換される、請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

R^1 が、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ハロ、アミノ、アミノカルボニル、もしくはアルコキシカルボニルである、請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

各 R^1 が、独立して、非置換アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、アリーロキシアルキル、ヘテロアラルキルオキシアルキル、非置換アルケニル、アルコキシ、アシル、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、グアナジノ、アミジノ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モノシクロアルキルアミノ、モノヘテロシクロアルキルアミノ、モノヘテロアリールアミノ、モノ（ヘテロシクリルアルキル）アミノ、モノ（アラルキル）アミノ、モノ（ヘテロアラルキル）アミノ、 $-N$ （アルキル）（シクロアルキル）、メルカプト、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ （アルキル）、 $-CO-N$ （アルキル） $_2$ 、 $-NH-CO$ -アルキル、 $-N$ （アルキル） $-CO$ -アルキル、 $-CO_2$ -アルキル、 $-O-CO$ -アルキル、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH$ （アルキル）、 $-SO_2-N$ （アルキル） $_2$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、もしくはヘテロアリールである、請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

m が 1 であり、 R^1 が、6 - メチル、6 - エチル、6 - プロピル、6 - トリフルオロメチル、6 - エチル、6 - ビニル、もしくは 6 - シクロプロピルである、請求項 1 7 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

Y_1 および Y_2 の両方が、N である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

n が、1 もしくは 2 であり、そして各 R^2 が、独立して、非置換アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、アリーロキシアルキル、ヘテロアラルキルオキシアルキル、アルコキシ、アシル、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、グアナジノ、アミジノ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モノシクロアルキルアミノ、モノヘテロシクロアルキルアミノ、モノヘテロアリール - アミノ、モノ（（ヘテロシクロアルキル）アルキル）アミノ、モノ（ヘテロアラルキル）アミノ、 $-N$ （アルキル）（シクロアルキル）、メルカプト、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ （アルキル）、 $-CO-N$ （アルキル） $_2$ 、 $-NH-CO$ -アルキル、 $-N$ （アルキル） $-CO$ -アルキル、 $-CO_2$ -アルキル、 $-O-CO$ -アルキル、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH$ （アルキル）、 $-SO_2-$

N (アルキル)₂、-NH-SO₂-アルキル、-N(アルキル)-SO₂-アルキル、
-NH-CO-NH(アルキル)、-N(アルキル)-CO-NH(アルキル)、-NH
-SO₂-NH(アルキル)、-N(アルキル)-SO₂-NH(アルキル)、ヘテロシ
クロアルキル、もしくはヘテロアリールである、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

n が 1 であり、そして各 R² が、独立して、グアナジノ、アミジノ、-NH₂、モノアル
キルアミノ、ジアルキルアミノ、モノシクロアルキルアミノ、モノヘテロシクロアルキル
アミノ、モノヘテロアリールアミノ、モノ((ヘテロシクロアルキル)アルキル)アミノ
、モノ(ヘテロアラキル)アミノ、-NH-CO-NH(アルキル)、-N(アルキル)
-CO-NH(アルキル)、-NH-SO₂-NH(アルキル)、-N(アルキル)-
SO₂-NH(アルキル)、ヘテロシクロアルキル、もしくはヘテロアリールである、請
求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

R² が、3 位で置換される、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 23】

X₂、X₃ および X₄ の各々が、独立して、-CH-、-C(OH)-、-C(NH₂)
-、-C(NH(非置換アルキル))-、-C(NH(アリール))-、-C(NH(ア
ラルキル))-、-C(NH(ヘテロアリール))-、-C(NH(ヘテロアリールアル
キル))-、-C(NH-CO-(非置換アルキル))-、-C(NH-CO-(アリー
ル))-、-C(NH-CO-(ヘテロアリール))-、-C(NH-CO-(アラキル
))-、-C(NH-CO-(ヘテロアリールアルキル))-、-C(NH-SO₂-
(非置換アルキル))-、-C(NH-SO₂-(アリール))-、-C(NH-SO₂
-ヘテロアリール))-、-C(NH-SO₂-(アラキル))-、-C(NH-SO₂
-ヘテロアリールアルキル))-、-C(NH-SO₂-NH(非置換アルキル))
-、-C(NH-SO₂-NH(アリール))-、-C(NH-SO₂-NH(ヘテロア
アリール))-、-C(NH-SO₂-NH(アラキル))-、-C(NH-SO₂-N
H(ヘテロアリールアルキル))-、-C(ヒドロキシアルキル)-、または-C(カル
ボキシ)-である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 24】

X₁ が、-CH-である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 25】

X₁ が、Nである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 26】

X₂ が、Nである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 27】

X₃ が、Nである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 28】

X₄ が、Nである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 29】

請求項 1 に記載の化合物であって、該化合物が、以下：

4 - (2 - ピリジン - 2 - イル - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - イル) - ピリミジン
- 2 - イルアミン、4 - [2 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ピラゾロ [1, 5
- a] ピリジン - 3 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミン、2 - (6 - メチル - ピリジ
ン - 2 - イル) - 3 - (2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) - ピラゾロ [1
, 5 - a] ピリジン、4 - [2 - (6 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - ピラゾロ [1
, 5 - c] ピリミジン - 3 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミン、2 - (6 - メチル -
ピリジン - 2 - イル) - 3 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - ピ
ラゾロ [1, 5 - c] ピリミジン、4 - [2 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ピ
ラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 3 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミン、4 - [2 -
(6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル]

- ピリミジン - 2 - イルアミン、4 - [2 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ピラゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 3 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミン、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは N - オキシドである、化合物。

【請求項 3 0】

請求項 1 に記載の化合物、および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

【請求項 3 1】

請求項 2 9 に記載の化合物、および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

【請求項 3 2】

被験体における T G F シグナル伝達経路を阻害するための薬学的組成物であって、請求項 1 に記載の化合物の有効量を含有し、該被験体に投与するために処方されている、薬学的組成物。

【請求項 3 3】

被験体における T G F シグナル伝達経路を阻害するための薬学的組成物であって、請求項 2 9 に記載の化合物の有効量を含有し、該被験体に投与するために処方されている、薬学的組成物。

【請求項 3 4】

細胞における T G F I 型レセプタを阻害するための薬学的組成物であって、請求項 1 に記載の化合物の有効量を含有する、薬学的組成物。

【請求項 3 5】

細胞における T G F I 型レセプタを阻害するための薬学的組成物であって、請求項 2 9 に記載の化合物の有効量を含有する、薬学的組成物。

【請求項 3 6】

被験体において T G F により誘発された過剰な細胞外マトリックスの蓄積を減らすための薬学的組成物であって、請求項 1 に記載の化合物の有効量を含有し、該被験体に投与するために処方されている、薬学的組成物。

【請求項 3 7】

被験体において T G F により誘発された過剰な細胞外マトリックスの蓄積を減らすための薬学的組成物であって、請求項 2 9 に記載の化合物の有効量を含有し、該被験体に投与するために処方されている、薬学的組成物。

【請求項 3 8】

被験体における線維性の状態を治療または予防するための薬学的組成物であって、請求項 1 に記載の化合物の有効量を含有し、該被験体に投与するために処方されている、薬学的組成物。

【請求項 3 9】

被験体における線維性の状態を治療または予防するための薬学的組成物であって、請求項 2 9 に記載の化合物の有効量を含有し、該被験体に投与するために処方されている、薬学的組成物。

【請求項 4 0】

前記線維性の状態が、強皮症、ループス腎炎、結合組織疾患、創傷治癒、外科手術の瘢痕、脊髄損傷、C N S 瘢痕、急性肺損傷、特発性肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫症候群、急性肺損傷、薬物誘発性肺損傷、糸球体腎炎、糖尿病性腎症、高血圧症誘発腎症、肝臓線維症もしくは胆汁線維症、肝硬変、腎臓線維症、原発性胆汁性肝硬変、脂肪肝疾患、原発性硬化性胆管炎、再狭窄、心線維症、眼球の瘢痕、線維硬化症、線維性癌、類線維腫、線維腫、線維腺腫、線維肉腫、移植動脈疾患、放射線治療誘導性線維症、化学療法誘導性線維症およびケロイドからなる群より選択される、請求項 3 8 または 3 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 1】

被験体における腫瘍細胞の転移を阻害するための薬学的組成物であって、請求項 1 に記載

の化合物の有効量を含有し、該被験体に投与するために処方されている、薬学的組成物。

【請求項 4 2】

被験体における腫瘍細胞の転移を阻害するための薬学的組成物であって、請求項 2 9 に記載の化合物の有効量を含有し、該被験体に投与するために処方されている、薬学的組成物。

【請求項 4 3】

TGF の過剰発現により媒介される疾患もしくは障害を治療するための薬学的組成物であって、請求項 1 に記載の化合物の有効量を含有し、該被験体に投与するために処方されている、薬学的組成物。

【請求項 4 4】

TGF の過剰発現により媒介される疾患もしくは障害を治療するための薬学的組成物であって、請求項 2 9 に記載の化合物の有効量を含有し、該被験体に投与するために処方されている、薬学的組成物。

【請求項 4 5】

前記疾患もしくは障害が、多発性硬化症におけるニューロンの脱髄、アルツハイマー病、大脳の脈管障害、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、黒色腫、神経膠腫、グリア芽細胞腫、白血病、そして肺、乳房、卵巣、子宮頸部、肝臓、胆管、胃腸管、膵臓、前立腺、ならびに頭部および頸部の癌腫からなる群から選択される、請求項 4 3 または 4 4 に記載の薬学的組成物。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0005

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0005】

実際、TGF および関連因子（例えば、アクチビン）は、広範囲の細胞内プロセス（例えば、上皮細胞および造血細胞における細胞周期の停止、間葉細胞の増殖および分化の制御、炎症細胞のリクルート、免疫抑制、創傷治癒、および細胞外マトリクスの生産）を調節する。例えば、Massague, J. *Ann. Rev. Cell. Biol.* 6: 594 - 641 (1990); Roberts, A. B. と Sporn M. B. *Peptide Growth Factors and Their Receptors*, 95: 419 - 472 Berlin: Springer-Verlag (1990); Roberts, A. B. と Sporn M. B. *Growth Factors* 8: 1 - 9 (1993); および Alexandrow, M. G., Moses, H. L. *Cancer Res.* 55: 1452 - 1457 (1995) を参照のこと。TGF のシグナル伝達経路の機能亢進は、多くのヒト障害（例えば、細胞外マトリクスの過剰蓄積、異常に高いレベルの炎症性応答、繊維性障害、および進行性の癌）の原因である。同様に、アクチビンのシグナル伝達およびアクチビンの過剰発現も、以下を含む病理学的障害に関与している；細胞外マトリクスの蓄積および繊維症（例えば、Matsuse, T. ら, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 13: 17 - 24 (1995); Inoue, S. ら, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 205: 441 - 448 (1994); Matsuse, T. ら, *Am. J. Pathol.* 148: 707 - 713 (1996); De Bleser ら, *Hepatology* 26: 905 - 912 (1997); Pawlowski, J. E. ら, *J. Clin. Invest.* 100: 639 - 648 (1997); Sugiyama, M. ら, *Gastroenterology* 114: 550 - 558 (1998); Munz, B. ら, *EMBO J.* 18: 5205 - 5215 (1999) を参照のこと）、炎症性応答（例えば、Rosendahl, A. ら, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 25: 60 - 68 (2001) を参照のこと）。研究によって、TGF およびアクチビンは、相乗的に作用し得、細胞外マトリクスを誘導することが示されている（例え

ば、Sugiyama, M.ら, Gastroenterology 114:550-558, (1998)を参照のこと)。そのために、このシグナル伝達経路の機能不全に関する障害を予防および/または処置するために、TGFファミリーのシグナル伝達成分に対する調節因子(例えば、アンタゴニスト)を開発することが所望される。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

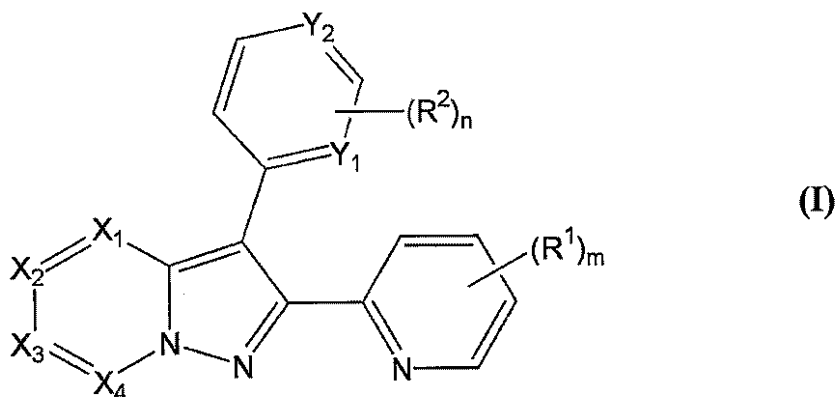
【訂正対象項目名】0008

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0008】

【化2】



X_1 、 X_2 、 X_3 、および X_4 の各々は、独立して、 CR^x またはNであり；但し、 X_1 、 X_2 、 X_3 、および X_4 のうちのみが、同時にNであり得る。 Y_1 および Y_2 の各々は、独立して、 CR^y またはNであり；但し、 Y_1 および Y_2 のうち少なくとも1つは、Nでなければならない。言い換えると、 Y^1 環原子および Y^2 環原子を有する環は、ピリジニルまたはピリジルであり得る。各 R^1 は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、グアナジノ、アミジノ、カルボキシ、スルホ、メルカプト、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、カルバモイル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルスルファニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルスルファニル、アリール、アリールオキシ、アリールスルファニル、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールスルファニルまたはヘテロアロイルであり得る。各 R^2 は、独立して、以下：アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、ハロ、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-NH$ (シクロアルキル)、 $-N$ (アルキル)(シクロアルキル)、 $-NH$ (ヘテロシクロアルキル)、 $-NH$ (ヘテロアリール)、 $-NH$ -アルキル-ヘテロシクロアルキル、 $-NH$ -アルキル-ヘテロアリール、 $-NH$ (アラルキル)、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、アラルキル、アロイル、ヘテロシクロアルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアロイル、ニトロ、シアノ、グアナジノ、アミジノ、カルボキシ、スルホ、メルカプト、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキル-アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、(ヘテロシクロアルキル)アルコキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルコキシ、アルキルスルファニル、シクロアルキルスルファニル、(シクロアルキル)アルキルスルファニル、アリールスルファニル、アラルキルスルファニル、ヘテロシクロアルキルスルファニル、(ヘテロシクロアル

キル) アルキルスルファニル、ヘテロアリールスルファニル、ヘテロアリールアルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノカルボニル、アミノスルホニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル)カルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノアルキルアミノ、(ヘテロアリール)アリールカルボニルアミノアルキルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノアルキルアミノ、(ヘテロアリール)アリールスルホニルアミノアルキルカルボニルアミノアルキルアミノ、アリールスルホニルアミノアルキルアミノ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、もしくはカルバモイルである。mは、0、1、2、3、もしくは4であり；但し、m = 2の場合、2個の隣接したR¹基は、結合して、4員～8員の必要に応じて置換した環状部分を形成し得る。nは、0、1、2、もしくは3であり；ここで、n = 2の場合、2個の隣接したR²基は、結合して、4員～8員の必要に応じて置換した環状部分を形成し得る。以下の4員～8員の必要に応じて置換された環状部分の例を参照のこと。各R^xおよびR^yは、独立して、以下：水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、グアナジノ、アミジノ、カルボキシ、スルホ、メルカプト、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、シクロアルキルカルボニル、(シクロアルキル)アルキルカルボニル、アロイル、アラルキルカルボニル、ヘテロシクロアルキルカルボニル、(ヘテロシクロアルキル)アシル、ヘテロアロイル、(ヘテロアリール)アシル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、(アミノ)アミノカルボニル、アルキルスルホニルアミノカルボニル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキル)アルキルスルホニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、アラルキルスルホニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル)カルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル)スルホニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル)アルキルスルホニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルスルホニルアミノ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、カルバモイル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルスルファニル、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルキル)アルコキシ、(シクロアルキル)アルキルスルファニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルスルファニル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルコキシ、(ヘテロシクロアルキル)アルキルスルファニル、アリール、アリールオキシ、アリールスルファニル、アラルキル、アラルキルオキシ、アラルキルスルファニル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールスルファニル、ヘテロアラルキル、(ヘテロアリール)アルコキシ、もしくは(ヘテロアリール)アルキルスルファニルである。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0009

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0009】

上記で定義されるように、m = 2の場合、2個の隣接したR¹基は、結合して、4員～8員の必要に応じて置換した環状部分を形成し得る。すなわち、前記2-ピリジル環は、4員～8員の環状部分と縮合して、1つの部分、例えば、7H-[1]ピリジニル、6,7-ジヒドロ-5H-[1]ピリジニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリニル、

5, 7-ジヒドロ-フロ[3, 4-b]ピリジニルまたは3, 4-ジヒドロ-1H-チオピラノ[4, 3-c]ピリジニルを形成できる。この縮合された環状部分は、必要に応じて、1個またはそれ以上の置換基（例えば、アルキル（カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキルおよびハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）が挙げられる；以下の「アルキル」の定義を参照のこと）、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアロイル、アミノ、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキル-アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクロアルキル-カルボニルアミノ、ヘテロシクロアルキル-アルキルカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アシル、メルカプト、アルキルスルファニル、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソまたはカルバモイル）で置換され得る。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

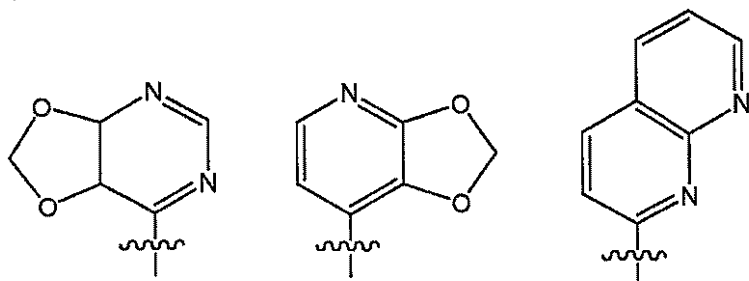
【訂正対象項目名】0011

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0011】

【化3】



2個の隣接したR²基によって形成されたこの4員~8員の環状部分は、必要に応じて、置換基（例えば、アルキル（カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキルおよびハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）が挙げられる；以下の「アルキル」の定義を参照のこと）、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアロイル、アミノ、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキル-アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクロアルキル-カルボニルアミノ、ヘテロシクロアルキル-アルキルカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アシル、メルカプト、アルキルスルファニル、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソまたはカルバモイル）で置換され得る。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0012

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0012】

1実施態様では、X₁、X₂、X₃ および X₄ は、独立して、CR^xである。1実施態

様では、 X_2 、 X_3 、および X_4 の各々は、独立して、 $-CH-$ 、 $-C(CH_3)-$ 、 $-C(OH)-$ 、 $-C(NH_2)-$ 、 $-C(CO-NH_2)-$ 、 $-C(CO-NHOH)-$ 、 $-C(NH(\text{非置換アルキル}))-$ 、 $-C(NH(\text{アリール}))-$ 、 $-C(NH(\text{アラールキル}))-$ 、 $-C(NH(\text{ヘテロアリール}))-$ 、 $-C(NH(\text{ヘテロアリールアルキル}))-$ 、 $-C(NH-CO-(\text{非置換アルキル}))-$ 、 $-C(NH-CO-(\text{アリール}))-$ 、 $-C(NH-CO-(\text{ヘテロアリール}))-$ 、 $-C(NH-CO-(\text{アラールキル}))-$ 、 $-C(NH-CO-(\text{ヘテロアリールアルキル}))-$ 、 $-C(NH-SO_2-(\text{非置換アルキル}))-$ 、 $-C(NH-SO_2-(\text{アリール}))-$ 、 $-C(NH-SO_2-(\text{ヘテロアリール}))-$ 、 $-C(NH-SO_2-(\text{アラールキル}))-$ 、 $-C(NH-SO_2-(\text{ヘテロアリールアルキル}))-$ 、 $-C(NH-SO_2-NH(\text{非置換アルキル}))-$ 、 $-C(NH-SO_2-NH(\text{アリール}))-$ 、 $-C(NH-SO_2-NH(\text{ヘテロアリール}))-$ 、 $-C(NH-SO_2-NH(\text{アラールキル}))-$ 、 $-C(NH-SO_2-NH(\text{ヘテロアリールアルキル}))-$ 、 $-C(\text{ヒドロキシアルキル})-$ 、もしくは $-C(\text{カルボキシ})-$ であり、そして X_1 は、 $-CH-$ である。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0016

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0016】

1実施態様では、各 R^1 は、独立して、非置換アルキル（例えば、6-メチル、6-エチル、6-n-プロピル、もしくは6-イソプロピル）、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル（例えば、6-トリフルオロメチル）、アミノアルキル、アリールオキシアルキル、ヘテロアラールキルオキシアルキル、非置換アルケニル（例えば、6-ビニル）、アルコキシ、アシル、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、グアナジノ、アミジノ、アミノ（例えば、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モノヘテロシクロアルキルアミノ、モノヘテロアリールアミノ、モノ（ヘテロシクリルアルキル）アミノ、モノ（アラールキル）アミノ、もしくはモノ（ヘテロアラールキル）アミノ）、カルボキシ、メルカプト、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルカルボニル（例えば、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(\text{アルキル})$ 、もしくは $-CO-N(\text{アルキル})_2$ ）、アルキルカルボニルアミノ（ $-NH-CO-\text{アルキル}$ 、もしくは $-N(\text{アルキル})-CO-\text{アルキル}$ ）、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルホニル、スルファモイル（例えば、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH(\text{アルキル})$ 、もしくは $-SO_2-N(\text{アルキル})_2$ ）、シクロアルキル（例えば、6-シクロプロピル）、ヘテロシクロアルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロアラールキルである。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0018

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0018】

1実施態様では、各 R^x は、独立して、以下：水素、非置換アルキル、ヒドロキシアルキル（例えば、ヒドロキシエチルのようなヒドロキシ- C_{1-4} アルキル）、ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、アミノアルキル、アリールオキシアルキル、ヘテロアラールキルオキシアルキル、アルコキシ（例えば、 C_{1-4} アルコキシ（例えば、メトキシもしくは $-OCF_3$ のような C_{1-4} ハロアルコキシ））、ハロ（例えば、クロロもしくはプロモ）、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、グアナジノ、アミジノ、アミノ（例えば、 $-NH_2$ 、 $-NH(\text{アルキル})$ 、 $-N(\text{アルキル})_2$ 、 $-NH(\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-NH(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-NH(\text{ヘテロシクロアルキル-アルキル})$ 、 $-NH$

(アラルキル)、もしくは - NH (ヘテロアラルキル)、カルボキシ、(ヘテロアリー)アシル、アミノカルボニル(例えば、- CO - NH₂、- CO - NH - (CH₂)₀₋₃ - COOH、- CO - NH - (CH₂)₀₋₃ - OH、- CO - NH - (CH₂)₀₋₃ - ヘテロアリール(例えば、- CO - NH - (CH₂)₀₋₃ - テトラゾリル、- CO - NH - (CH₂)₀₋₃ - ピラゾリル、もしくは - CO - NH - (CH₂)₀₋₃ - イミダゾリル)、- CO - NH - (CH₂)₀₋₃ - ヘテロシクロアルキル(例えば、- CO - NH - (CH₂)₀₋₃ - ピペリジニルもしくは - CO - NH - (CH₂)₀₋₃ - モルフォリノ)、または、- CO - NH - (CH₂)₀₋₃ - アリール(例えば、- CO - NH - (CH₂)₀₋₃ - フェニル)、ヘテロアリールカルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル)アルコキシ、(ヘテロアリール)アルコキシ、(ヘテロアリール)アルキルスルファニル、ヘテロシクロアルキル(例えば、モルフォリノ、ピラジニル、もしくはピペリジニル)、(ヘテロシクロアルキル)アルキル(例えば、モルフォリノ - C₁₋₄アルキル、ピラジニル - C₁₋₄アルキル、もしくはピペリジニル - C₁₋₄アルキル)、ヘテロアリール(例えば、イミダゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、もしくはピリジリル)、もしくはヘテロアラルキル(例えば、イミダゾリル - C₁₋₄アルキル、ピラゾリル - C₁₋₄アルキル、テトラゾリル - C₁₋₄アルキル、もしくはピリジリル - C₁₋₄アルキル)。- NH (アルキル)のいくつかの例は、- NH (ハロアルキル)(例えば、- NHCF₃)、- NH (カルボキシアルキル)(例えば、- NH(CH₂)₁₋₃COOH)、および- NH (ヒドロキシアルキル)(例えば、- NH(CH₂)₁₋₃OH)である。- NH (ヘテロアリール)のいくつかの例は、- NH (テトラゾリル)、- NH (ピラゾリル)、および- NH (イミダゾリル)である。- NH (ヘテロシクロアルキルアルキル)のいくつかの例は、- NH (ピペラジニルアルキル)(例えば、- NH(CH₂)₁₋₃-ピペリジン)および- NH (モルフォリノ - アルキル)(例えば、- NH(CH₂)₁₋₃-モルフォリン)である。- NH (ヘテロアラルキル)のいくつかの例は、- NH (テトラゾリルアルキル)(例えば、- NH(CH₂)₁₋₃-テトラゾール)、- NH (ピラゾリル - アルキル)(例えば、- NH(CH₂)₀₋₃-ピラゾール)、および- NH (イミダゾリル - アルキル)(例えば、- NH(CH₂)₀₋₃-イミダゾール)である。

【誤訳訂正 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0024

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0024】

式(I)の化合物のいくつかの例は、4 - (2 - ピリジン - 2 - イル - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミン、4 - [2 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミン、2 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 3 - (2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン、4 - [2 - (6 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - ピラゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 3 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミン、2 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 3 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - ピラゾロ[1, 5 - c]ピリミジン、4 - [2 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 3 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミン、4 - [2 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミン、4 - [2 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ピラゾロ[1, 5 - c]ピリミジン - 3 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミンである。

【誤訳訂正 10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0026

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0026】

事実上酸性である（例えば、カルボキシル基またはフェノール性水酸基を有する）式（I）の化合物は、薬学的に受容可能な塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩または金塩）を形成できる。薬学的に受容可能なアミン（例えば、アンモニア、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミンおよびN-メチルグルカミン）で形成された塩もまた、本発明の範囲内である。式（I）の化合物は、酸で処理され、酸付加塩を形成できる。このような酸の例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、リン酸、p-プロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、アスコルビン酸、マレイン酸、酢酸、および当業者に周知の無機酸および有機酸が挙げられる。これらの酸付加塩は、式（I）の化合物を、その遊離塩基形状にて、酸付加塩（例えば、塩酸塩）を生じるのに十分な量の酸（例えば、塩酸）で処理することにより、調製できる。この酸付加塩は、その塩を適当な希薄塩基水溶液（例えば、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムまたはアンモニア）で処理することにより、その遊離塩基形状に戻して変換できる。式（I）の化合物はまた、例えば、アキラル化合物、ラセミ混合物、光学活性化合物、純粋ジアステレオマーまたはジアステレオマー混合物の形状であり得る。

【誤訳訂正11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0027

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0027】

式（I）の化合物は、驚くべきことに、TGF 系統I型レセプタであるAlk5および/またはAlk4に高い親和性を示し、例えば、実施例2および3にて以下で記述した条件下にて、10 μM未満のIC₅₀値を有する。式（I）の一部の化合物は、0.1 μM未満のIC₅₀値を示す。

【誤訳訂正12】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0030

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0030】

本発明はまた、細胞において、TGF 系統I型レセプタであるAlk5および/またはAlk4（例えば、10 μM未満、好ましくは、1 μM未満、より好ましくは、0.1 μM未満のIC₅₀値を有する）を阻害する方法に特徴があり、該方法は、該細胞に、1つ以上の式（I）の化合物の有効量を接触させる工程を包含する。また、本発明の範囲には、被験体（例えば、哺乳動物（例えば、ヒト））または細胞におけるTGF および/またはアクチビンシグナル伝達経路を阻害する方法が含まれ、該方法は、該被験体に、1つ以上の式（I）の化合物の有効量を接触させるか投与する工程を包含する。

【誤訳訂正13】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0032

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0032】

本明細書中で使用する「アルキル」基とは、1個～8個（例えば、1個～6個または1個～4個）の炭素原子を含有する飽和脂肪族炭化水素基を意味する。アルキル基は、直鎖または分枝であり得る。アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル

、ブチル、イソブチル、第二級ブチル、第三級ブチル、n - ペンチル、n - ヘプチルおよび2 - エチルヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基は、必要に応じて、1個またはそれ以上の置換基（例えば、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリールアルコキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、スルホ、メルカプト、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキル - アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクロアルキル - カルボニルアミノ、ヘテロシクロアルキル - アルキルカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、アルコキシカルボニルまたはアルキルカルボニルオキシ）で置換できる。

【誤訳訂正14】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0033

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0033】

本明細書中で使用する「アルケニル」基とは、2個～8個（例えば、2個～6個または2個～4個）の炭素原子および少なくとも1個の二重結合を含有する脂肪族炭素基を意味する。アルキル基と同様に、アルケニル基は、直鎖または分枝であり得る。アルケニル基の例には、アリル、イソプレニル、2 - ブテニルおよび2 - ヘキセニルが挙げられるが、これらに限定されない。アルケニル基は、必要に応じて、1個またはそれ以上の置換基（例えば、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリールアルコキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、スルホ、メルカプト、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキル - アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクロアルキル - カルボニルアミノ、ヘテロシクロアルキル - アルキルカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、アルコキシカルボニルまたはアルキルカルボニルオキシ）で置換できる。

【誤訳訂正15】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0034

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0034】

本明細書中で使用する「アルキニル」基とは、2個～8個（例えば、2個～6個または2個～4個）の炭素原子を含有しかつ少なくとも1個の三重結合を有する脂肪族炭素基を意味する。アルキニル基は、直鎖または分枝であり得る。アルキニル基の例には、プロパルギルおよびブチニルが挙げられるが、これらに限定されない。アルキニル基は、必要に応じて、1個またはそれ以上の置換基（例えば、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリールアルコキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、スルホ、メルカプト、アルキルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキル - アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクロアルキル - カルボニルアミノ、ヘテロシクロアルキル -

アルキルカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、アルコキシカルボニルまたはアルキルカルボニルオキシ)で置換できる。

【誤訳訂正 16】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0035

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0035】

本明細書中で使用する「アミノ」基とは、 $-NR^xR^y$ を意味し、ここで、各 R^x および R^y は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルである。「アミノ」との用語は、末端基(例えば、アルキルカルボニルアミノ)ではないとき、 $-NR^x-$ で表わされる。 R^x は、上で定義した意味と同じ意味を有する。

【誤訳訂正 17】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0038

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0038】

本明細書中で使用する「ヘテロシクロアルキル」基とは、3員~10員(例えば、4員~8員)の飽和環構造であり、ここで、その環原子の1個またはそれ以上は、ヘテロ原子(例えば、N、OまたはS)である。ヘテロシクロアルキル基の例には、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、ジオキサニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロ-ベンゾフリル、オクタヒドロ-クロメニル、オクタヒドロ-チオクロメニル、オクタヒドロ-インドリル、オクタヒドロ-ピリジニル、デカヒドロ-キノリニル、オクタヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニル、2-オキサ-ピシクロ[2.2.2]オクチル、1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクチル、3-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクチルおよび2,6-ジオキサ-トリシクロ[3.3.1.0^{3,7}]ノニルが挙げられる。本明細書中で使用する「ヘテロシクロアルケニル」基とは、1つ以上の二重結合を有する3員~10員(例えば、4員~8員)の非芳香環構造であり、ここで、その環原子の1個またはそれ以上は、ヘテロ原子(例えば、N、OまたはS)である。ヘテロシクロアルキル基またはヘテロシクロアルケニル基は、必要に応じて、1個またはそれ以上の置換基(例えば、アルキル(カルボキシアリル、ヒドロキシアリルおよびハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)を含めて)、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロアルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、アロイル、ヘテロアロイル、アミノ、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、(シクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル)カルボニルアミノ、(ヘテロシクロアルキル)アルキルカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アシル、メルカプト、アルキルスルファニル、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソまたはカルバモイル)で置換できる。

【誤訳訂正 18】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】 0 0 4 2

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 4 2 】

本明細書中で使用する「カルバモイル」基とは、 $-O-CO-NR^xR^y$ または $-NR^x-CO-O-R^z$ の構造を有する基を意味し、ここで、 R^x および R^y は、先に定義しており、そして R^z は、アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり得る。

【誤訳訂正 1 9】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 5 1

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 5 1 】

アンタゴニストは、レセプタを活性化することなくレセプタに結合する分子である。それは、レセプタ上の結合部位について内因性リガンドまたは基質と競合し、それゆえ、レセプタが内因性リガンド結合に応答して細胞内シグナルを伝達する能力を阻害する。

【誤訳訂正 2 0】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 5 2

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 5 2 】

式 (I) の化合物は、 TGF レセプタ I 型 (A 1 k 5) および / またはアクチビンレセプタ I 型 (A 1 k 4) のアンタゴニストであり、それらの化合物は、 TGF および / またはアクチビンシグナル変換の結果 (例えば、細胞外マトリックス (例えば、コラーゲンおよびフィブロネクチン) の産生、間質細胞の筋線維芽細胞への分化、ならびに炎症細胞の刺激および移動) を阻害するのに有用である。それゆえ、式 (I) の化合物は、病理的な炎症応答および線維応答を阻害し、そして TGF および / またはアクチビン活性の低下が望ましい障害または疾患 (例えば、種々の線維性癌または進行癌) を治療および / または予防するという有用性を有する。

【誤訳訂正 2 1】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 5 3

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 5 3 】

他に定義されていなければ、本明細書中で使用する全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術の当業者に一般的に理解されている意味と同じ意味を有する。本明細書中で引用した全ての刊行物、特許出願、特許、他の参考文献の内容は、本明細書中で参考として援用されている。それに加えて、物質、方法および実施例は、例示にすぎず、限定するつもりはない。

【誤訳訂正 2 2】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 5 6

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 5 6 】

(式 (I) の化合物の合成)

式 (I) の化合物は、市販の出発物質または公知の出発物質から、多数の方法により、調製され得る。1方法では、式 (I) の化合物は、以下のスキーム 1 に従って、調製される。具体的には、式 (I I) の化合物 (ここで、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は、各々、先に規定されている) は、適切な塩基 (例えば、 KOH) を用いて、不活性溶媒 (例えば、 CH_2Cl_2) 中で式 (I I I) のアセチレンでの双極性環化付加を受けて、以下に示すように、中間体、式 (I V) の化合物を形成し得る。この中間体は、次いで、式 (V) のアミンと反応して (ここで、 R^A は、低級アルキル (例えば、メチルのような $C_1 - 4$ アルキル) であり、 R^B が、適切な脱離基 (例えば、エトキシのような $C_1 - 4$ アルコキシ) である)、さらなる中間体、式 (V I) の化合物を形成する。この中間体と試薬 (例えば、必要に応じて置換されたグアニジン (ここで、スキーム 1 において以下に示す R は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールであり得る) またはチオ尿素) とのさらなる反応は、式 (I) の化合物を導く。

【誤訳訂正 2 3】

【訂正対象書類名】明細書

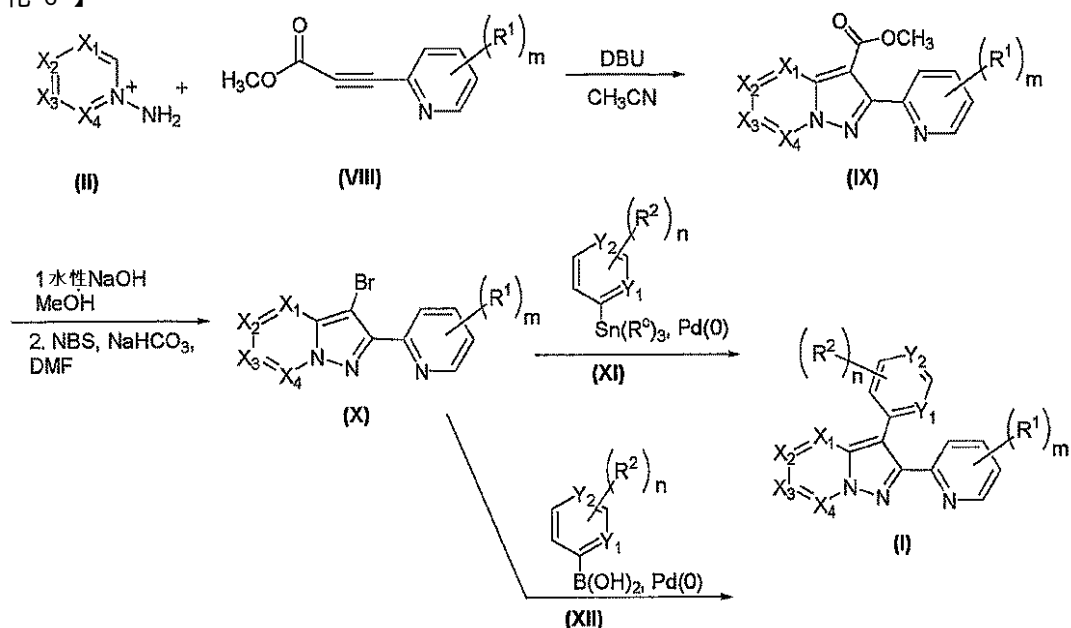
【訂正対象項目名】0063

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0063】

【化 6】



式 (I I I) および式 (V I I I) のアセチレン (それぞれ、スキーム 1 および 3 に示される合成手順の開始化合物) を、以下のスキーム 4 に従って調製し得る。詳細には、2-ハロピリジン (X I I I) は、最初に、トリメチルシリルアセチレンと反応して、トリメチルシラニルエチニル置換ピリジン (X I V) を形成し得、これは、次いで、塩基 (例えば、 $NaOH$ 、 K_2CO_3 、またはテトラブチルアンモニウムフルオリド) で脱保護されて、式 (X V) の 2-エチニルピリジンを生じる。この化合物と無水酢酸およびクロロギ酸メチルとのさらなる反応は、それぞれ、式 (I I I) および式 (V I I I) の化合物を生じる。

【誤訳訂正 2 4】

【訂正対象書類名】明細書

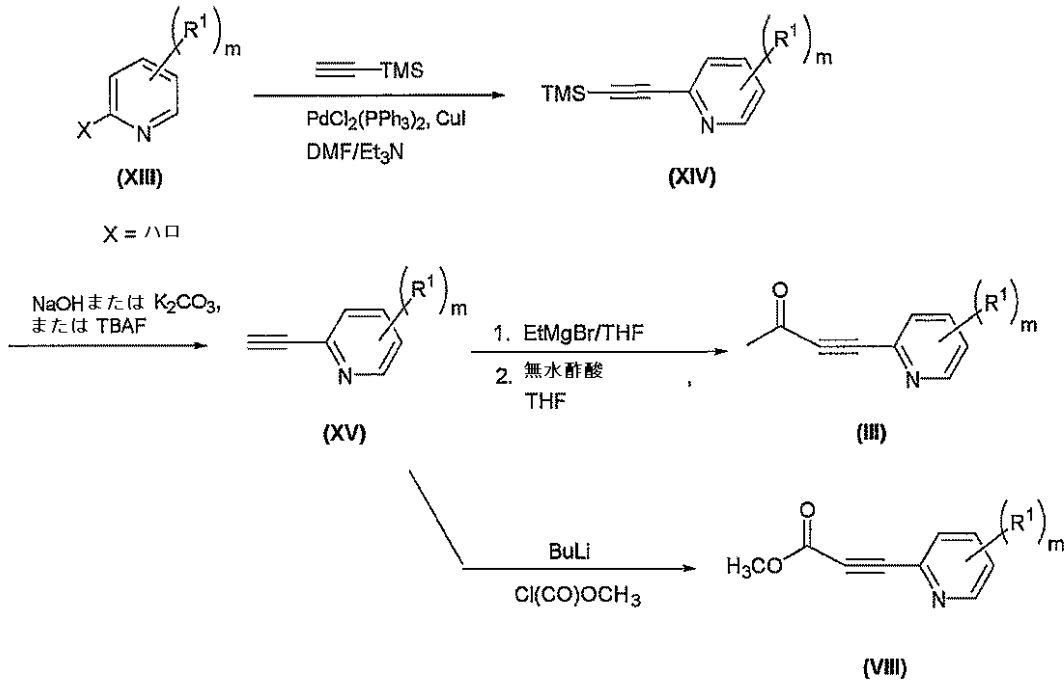
【訂正対象項目名】0065

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0065】

【化7】



なおさらに、式(I)の化合物は、以下のスキーム5に従って調製され得る。詳細には、式(XVI)のジアリールアセチレンまたは式(XVII)のケトン、アミン化剤(例えば、O-(メチルスルホニル)-ヒドロキシルアミン)で環化されて、式(XVIII)の化合物を生じ、これは、臭素化(例えば、N-ブロモスクシンイミドを使用することによる)されて、式(X)の化合物を形成し得る。式(X)の化合物と式(XI)または式(XII)のいずれかの試薬とのさらなる反応は、式(I)の化合物を生じる。

【誤訳訂正25】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0068

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0068】

スキーム2に加えて、式(I)の化合物を、以下のスキーム6および7に従って、式(I)の他の化合物に改変され得る。R^cは、アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、ヘテロアリーール、またはヘテロアラルキルを表すことに留意のこと。

【誤訳訂正26】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0070

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0070】

(式(I)の化合物の使用)

上記に議論されるように、TGFファミリーシグナル伝達経路の過活動は、細胞外基質の過剰な沈着および炎症性応答の増加をもたらし、このことは、組織および器官(例えば、肺、腎臓、および肝臓)の線維症を引き起こし、最終的に器官不全をもたらす。例えば、Border, W. A. および Ruoslahti E. J. Clin. Invest. 90: 1-7 (1992)、ならびに Border, W. A. および Noble, N. A. N. Engl. J. Med. 331: 1286-1292 (1994)を参照のこと。TGF mRNA および/もしくはアクチビン mRNA の発現、ならびに TGF

および/もしくはアクチビンのレベルが、種々の線維症障害（線維症性腎疾患、アルコール性および自己免疫性肝線維症、骨髄線維症、ブレオマイシン誘導性肺線維症、および特発性肺線維症）に罹患する患者において増加されるという研究が示された。

したがって、式（I）の化合物（これは、TGF ファミリーI型レセプター、Alk5 および/もしくはAlk4のアンタゴニストであり、そしてTGF および/もしくはアクチピンシグナル伝達経路を阻害する）は、線維性障害、または増加したTGF および/もしくはアクチピン活性によって媒介される疾患の処置ならびに/あるいは予防に有用である。本明細書中で使用される場合、化合物は、それがこの経路のレセプター（例えば、Alk5 および/もしくはAlk4）に（例えば、10 μMより低いIC₅₀値で；好ましくは、1 μMより低いIC₅₀値で；より好ましくは、0.1 μMより低いIC₅₀値で）結合する場合、TGF シグナル伝達経路を阻害し、それによって、このレセプター上の結合部位に関して内在性のリガンドもしくは基質と競合して、このレセプターの、内在性のリガンドもしくは基質の結合に応答した細胞内シグナルを伝達する能力を低下させる。上記の障害もしくは疾患としては、以下：（a）異常な高レベルのTGF および/もしくはアクチビンの存在によって特徴付けられるあらゆる状態；および/もしくは（b）細胞外基質の過剰な蓄積；および/もしくは（c）筋線維芽細胞の数および合成活性の増加、が挙げられる。これらの障害もしくは疾患としては、線維症状態（例えば、強皮症、特発性肺線維症、糸球体腎炎、糖尿病性腎症、ループス腎炎、高血圧症誘発腎症、眼球および角膜の瘢痕、肝臓線維症もしくは胆汁線維症、急性肺損傷、肺線維症、梗塞後心線維症、線維硬化症、線維性癌、類線維腫、線維腫、線維腺腫、線維肉腫）が挙げられる（限定ではない）。式（I）の化合物による予防処置に関する他の線維症状態は、放射線治療誘導性線維症、化学療法誘導性線維症、外科手術誘導性瘢痕（外科手術性の癒着、椎弓切除術、および冠状動脈再狭窄を含む）を含む治療有用性を有し得る。

【誤訳訂正27】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0071

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0071】

増加したTGF 活性はまた、進行性癌を有する患者において、顕著に見られる。研究は、種々の癌の後期段階において、腫瘍内の腫瘍細胞および間質細胞の両方が、一般的にTGF を過剰発現することを示した。このことは、新脈管新生の刺激、細胞の運動性、免疫系の抑制、および腫瘍細胞と細胞外基質との相互作用の増加をもたらす。例えば、Hojo, M.ら、Nature 397:530-534 (1999)を参照のこと。結果として、腫瘍細胞は、より侵襲的になり、離れた器官に転移する。例えば、Maehara, Y.ら、J. Clin. Oncol. 17:607-614 (1999)、およびPiccon, A.ら、Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 7:497-504 (1998)を参照のこと。したがって、式（I）の化合物（これは、TGF I型レセプターのアンタゴニストであり、TGF シグナル伝達経路を阻害する）は、TGF を過剰発現する種々の後期段階の癌を処置および/もしくは予防するのに有用である。このような後期段階の癌としては、肺、乳房、肝臓、胆管、胃腸管、頭部および頸部、膵臓、前立腺、頸部の癌腫、ならびに多発性骨髄腫、黒色腫、神経膠腫、およびグリア芽細胞腫が挙げられる。

【誤訳訂正28】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0073

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0073】

式（I）の化合物は、高レベルのTGF および/もしくはアクチピン活性によって媒

介される障害もしくは疾患を処置するのに有用だけでなく、これらの化合物はまた、同じ障害もしくは疾患を予防するために使用され得る。TGF および/もしくはアクチビン生成の増加をもたらす多型が、線維症および高血圧に関連することが知られている。実際、高い血清TGF レベルは、放射線療法を受けた乳癌患者における線維症、慢性対宿主性移植片病、特発性間質性肺炎、移植レシピエントの静脈閉塞疾患、および連続的な歩行式腹膜透析を受けた患者における腹膜線維症の発生と相関している。従って、血清におけるTGF および/またはアクチビンのレベルならびに組織におけるTGF mRNA および/またはアクチビンmRNAのレベルは、測定され得、かつTGF および/またはアクチビンの過剰発現により媒介される障害または疾患についての診断マーカーまたは予後マーカーとして使用され得、そしてTGF および/またはアクチビンの産生を決定するTGF 遺伝子における多形はまた、障害または疾患に対する感受性を予測するのに使用され得る。例えば、Blöber, G. C.ら, N. Engl. J. Med. 342 (18): 1350 - 1358 (2000); Matsuse, T.ら, Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 13: 17 - 24 (1995); Inoue, S.ら, Biochem. Biophys. Res. Comm. 205: 441 - 448 (1994); Matsuse, T.ら, Am. J. Pathol. 148: 707 - 713 (1996); De Bleserら, Hepatology 26: 905 - 912 (1997); Pawlowski, J. E.ら, J. Clin. Invest. 100: 639 - 648 (1997); および Sugiyama, M.ら, Gastroenterology 114: 550 - 558 (1998)を参照のこと。

【誤訳訂正29】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0079

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0079】

(実施例1)

(4 - [2 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 3 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミン)

表題化合物の合成を、以下の部分(a) ~ (f)に記載する。

【誤訳訂正30】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0080

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0080】

(a) 2 - メチル - 6 - トリメチルシラニルエチニル - ピリジン

無水トリエチルアミン(45 mL)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.48 mmol)、およびヨウ化銅(I)(1.45 mmol)を、6 - プロモ - 2 - メチルピリジン(48.2 mmol)の無水DMF(110 mL)溶液に添加した。(トリメチルシリル)アセチレン(62.6 mmol)を得られたオレンジ色溶液に滴下した。室温で一晩攪拌後、反応物を減圧下で濃縮し、そしてエーテル(100 mL)、ヘキサン(100 mL)および水(100 mL)で希釈した。このエマルジョンをセライトプラグを通して濾過し、エーテルでリンスした。分離した有機相を水(1x)で洗浄し、乾燥(MgSO_4)し、減圧下で濃縮して、2 - メチル - 6 - トリメチルシラニルエチニル - ピリジンとして同定された、8.86 gの暗褐色油状物を得た。

【誤訳訂正31】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0082

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0082】

【化11】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 2.53 (s, 3H), 3.10 (s, 1H), 7.10 (d, $J=7.81$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=7.67$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=7.75, 7.74$ Hz, 1H); MS (+/-) 分子イオン無し

(c) 4 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ブト - 3 - イン - 2 - オン
2 - エチニル - 6 - メチル - ピリジン (41.00 mmol) の無水 THF (30 mL) 溶液を、1.0 M エチルマグネシウムブロミド / THF (61.5 mmol) の無水 THF (30 mL) 溶液に、0 で窒素雰囲気下で、ガスを放出させながら滴下した。30分攪拌後、この溶液を、0 で窒素雰囲気下で、無水酢酸 (82.0 mmol) の無水 THF (30 mL) 溶液に、カニユールで移した。さらに45分後、反応物を飽和塩化アンモニウムでクエンチした。室温まで温めた後、反応物を、水で希釈した。水相をエーテル (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和塩化アンモニウム (2 x) で洗浄し、乾燥 / 脱色 (MgSO_4 / チャコール) し、減圧下で濃縮して、4 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ブト - 3 - イン - 2 - オンとして同定される、6.54 g の褐色油状物を得た。

【誤訳訂正32】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0083

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0083】

【化12】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 2.45 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 7.19 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=7.58$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J=7.76, 7.76$ Hz, 1H); MS (+/-) 分子イオン無し

(d) 1 - [2 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル - エタノン

ヨウ化1 - アミノピリジニウム (82.0 mmol) を、4 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ブト - 3 - イン - 2 - オン (41.0 mmol) の塩化メチレン (60 mL) 溶液に、室温で添加した。0 に冷却した後、水酸化カリウム (106.6 mmol) の水 (60 mL) 溶液を添加し、この二相混合物を活発に攪拌した。5分後、反応物を室温に温めた。3.5時間後、反応物を、1 : 1 塩化メチレン / 水 (120 mL) で希釈し、そして pH を濃塩酸で7に調節した。水相を広範囲に塩化メチレンで抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、そして減圧下で濃縮して、暗褐色固体を得た。この固体を酢酸エチル (200 mL) 中に溶解し、希1N塩酸で抽出した。合わせた水相を酢酸エチル (1 x) で洗浄し、固体ピカルボネートで pH 8 に調節し、そして酢酸エチル (3 x) で抽出した。合わせた有機相を水 (1 x)、ブライン (1 x)、乾燥 / 脱色 (MgSO_4 / チャコール) し、減圧下で濃縮して、1 - [2 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル - エタノンとして同定される5.24 g の黄褐色固体を得た。

【誤訳訂正33】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0087

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0087】

(実施例2)

(TGF I型レセプター自己リン酸化の抑制を評価するための無細胞アッセイ)

TGF I型レセプターのセリン-スレオニンキナーゼ活性を、N末端ポリヒスチジン、TEV切断部位標識(例えば、His-TGF RI)を含有するレセプターの細胞質内ドメインの自己リン酸化活性として測定した。このHis標識化レセプター細胞質内キナーゼドメインを、感染した昆虫細胞培養物から、Gibco-BRL FastBac HTbバキュロウイルス発現システムを用いて精製した。

【誤訳訂正34】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0091

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0091】

(実施例3)

(アクチビンI型レセプターキナーゼ活性の阻害を評価するための無細胞アッセイ)

式(I)の試験化合物による、アクチビンI型レセプター(AIk4)キナーゼ自己リン酸化活性の阻害は、同様にHis標識された形態のAlk4(His-Alk4)が、His-TGF RIの代わりに用いられたことを除いて、上記の実施例2に記載されるのと同様の様式で決定され得る。

【誤訳訂正35】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0092

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0092】

(実施例4)

(TGFのシグナル伝達および細胞毒性の細胞性阻害を評価するためのアッセイ)

式(I)の化合物の生物学的活性を、HepG2細胞における、それらのTGF誘導性PAIルシフェラーゼレポーター活性を阻害する能力を測定することによって、決定した。

【誤訳訂正36】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0093

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0093】

PAIルシフェラーゼレポーターを用いて、安定にトランスフェクトし、HepG2細胞を、10% FBS、ペニシリン(100 U/ml)、ストレプトマイシン(100 µg/ml)、L-グルタミン(2 mM)、ピルビン酸ナトリウム(1 mM)、および非必須アミノ酸(1×)を含むDMEM培地中で増殖した。次いで、トランスフェクトされた細胞を、96ウェルプレート中に 2.5×10^4 細胞/ウェルの濃度で平板培養し、そして5% CO₂ インキュベーター内で、0.5% FBSを含む培地中で37°Cで3時間~6時間飢餓状態においた。次いで、細胞を、リガンドの2.5 ng/ml TGF (1% DMSOを含有する飢餓培地中)および式(I)の試験化合物の存在下、またはリガンドの2.5 ng/ml TGF (1% DMSOを含有する飢餓培地中)および式(I)の試験化合物の非存在下のいずれかで刺激し、そして上記に記載するように24時間インキュベートした。後日、この培地を洗浄し、そして、推奨されるようにLucLite Luciferase Reporter Gene Assay kit (Packard

, cat. no. 6016911) を用いて、ルシフェラーゼレポーター活性を検出した。プレートを、Wallac Microbetaプレートリーダー上で読み取り、その読みを、HepG2細胞におけるTGF誘導性PAIルシフェラーゼレポーター活性の抑制に関する式(I)の化合物のIC₅₀値を決定するのに使用した。式(I)の化合物は、代表的に、10 μMより低いIC₅₀値を示した。

【誤訳訂正37】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0095

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0095】

(実施例5)

(TGFのシグナル伝達の細胞性阻害を評価するためのアッセイ)

式(I)の化合物によるアクチビンシグナル伝達活性の細胞性阻害を、血清飢餓細胞に2.5 ng/ml TGFの代わりに100 ng/mlのアクチビンを添加することを除いて、上記の実施例4に記載されるのと同様の様式で決定した。

【誤訳訂正38】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0096

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0096】

(実施例6)

(TGF誘導性コラーゲン発現に関するアッセイ)

(不死化コラーゲンプロモーター-緑色蛍光タンパク質細胞の調製)

コラーゲン1A1プロモーター(Krempen, K.ら、Gene Exp. 8: 151-163 (1999)を参照のこと)の制御下で、線維芽細胞を、緑色蛍光タンパク質(GFP)を発現する成体トランスジェニックマウスの皮膚から取得した。細胞を、33で活性な温度感受性巨大T抗原で不死化した。細胞を33で増殖させ、次いで、37に移動し、それによって巨大Tを不活性化した(Xu, S.ら、Exp. Cell Res. 220: 407-414 (1995)を参照のこと)。約4日の経過および1回の分裂を経て、細胞は増殖を停止する。次いで、細胞を単一の96ウェルプレートに十分なアリコート中に凍結させる。

【誤訳訂正39】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0097

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0097】

(TGF誘導性コラーゲン-GFP発現のアッセイ)

細胞を解凍し、10%ウシ胎仔血清を含む完全DMEM(非必須アミノ酸、1 mMピルビン酸ナトリウム、および2 mM L-グルタミンを含む)中で平板培養し、37、5%CO₂で一晩インキュベートする。後日、細胞をトリプシン処理し、50 μlの完全DMEM(2%ウシ胎仔血清を含むが、フェノールレッドを含まない)中に30000細胞/ウェルとして、96ウェル形式に移動する。細胞を37で3時間~4時間インキュベートし、それらをプレートに接着させ、次いで、式(I)の試験化合物を含む溶液を、TGFを含まない3つのウェルに添加し、同様に1 ng/mlのTGFを含む3つのウェルに添加する。DMSOをまた、0.1%の最終濃度で全てのウェルに添加する。CyttoFluorマイクロプレートリーダー(PerSeptive Biosystems)上で、485 nmでの励起に続く、530 nmでのGFPの蛍光放出を、試験化合

物を含む溶液の添加の48時間後に計測した。次いでデータを、各試験サンプルについて、TGF 非誘導性に対するTGF 誘導性の比率として表現する。