

【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23年4月14日 (2011.4.14)

【公表番号】特表2010-513285(P2010-513285A)

【公表日】平成22年4月30日 (2010.4.30)

【年通号数】公開・登録公報2010-017

【出願番号】特願2009-541404(P2009-541404)

【国際特許分類】

C 0 7 D 487/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 487/14 C S P

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 25/28

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成23年2月22日 (2011.2.22)

【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

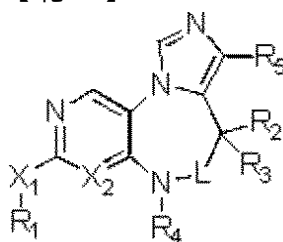
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

〔式中、

X^1 は、結合、O、 NR^8 、S、SO または SO_2 であり；

X^2 は、N または CH であり；

R^1 は、H、 C_{1-10} 脂肪族、 C_{3-10} シクロ脂肪族、 C_{6-10} アリール、5 員ないし 10 員のヘテロアリール、または 3 員ないし 10 員のヘテロシクリル（ここで、該 R^1 は、所望により 0 - 5 個の J^1 で置換されていてよい。）であり；

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、H、 C_{1-10} 脂肪族、または C_{3-10} シクロ脂肪族（ここで、 R^2 および R^3 はそれぞれ、所望によりかつ独立して、0 - 5 個の J^2 および J^3 でそれぞれ置換されていてよい。）であり；そして

R^2 および R^3 は、それらが結合する炭素原子と一体となって、O、N および S からそれぞれ独立して選択される 0 - 4 個のヘテロ原子を含む、3 ないし 8 員の飽和もしくは部分的不飽和単環式環（ R^2 および R^3 により形成される該単環式環は、所望により 0 - 4 個の $J^{2,3}$ で置換されていてよい。）を形成し；

R^4 は、H、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、または $C(O)NRR'$ 、 C_{1-10} 脂肪族、 C_{3-10} シクロ脂肪族、 C_{6-10} アリール、5 員ないし 10 員のヘテロアリール、3 員ないし 10 員のヘテロシクリル、 $-(C_{1-6} \text{ 脂肪族})-(C_{3-10} \text{ シクロ脂肪族})$ 、 $-(C_{1-6} \text{ 脂肪族})-(C_{6-10} \text{ アリール})$ 、または $-(C_{1-6} \text{ 脂肪族})-(5 \text{ 員ないし } 10 \text{ 員のヘテロアリール})$ であり；かつ、 R^4 は、所望により 0 - 5 個の J^4 で置換されていてよい；または

R^2 および R^4 は、それらが結合する原子と一体となって、O、N および S からそれぞれ独立して選択される 0 - 4 個のヘテロ原子を含む 3 ないし 8 員の飽和もしくは部分的不飽和単環式環（ R^2 および R^4 により形成される該単環式環は、所望により 0 - 4 個の $J^{2,4}$ で置換されていてよい。）を形成し；

R^5 は、H、 CO_2R 、 CH_2OR 、 $CONR_2$ 、CN、F または CF_3 であり；

L は、結合または $-C(R^6)(R^7)-$ であり；

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、H、 C_{1-10} 脂肪族、または C_{3-10} シクロ脂肪族（ここで、 R^6 および R^7 はそれぞれ、所望によりかつ独立して、0 - 5 個の J^6 および J^7 でそれぞれ置換されていてよい。）であるか；または

R^6 および R^7 は、それらが結合する炭素原子と一体となって、O、N および S からそれぞれ独立して選択される 0 - 4 個のヘテロ原子を含む、3 ないし 8 員の飽和または部分的不飽和単環式環（ R^6 および R^7 により形成される該単環式環は、所望により 0 - 4 個の $J^{6,7}$ で置換されていてよい。）を形成するか；または

R^2 および R^6 は、それらが結合する炭素原子と一体となって、O、N および S からそれぞれ独立して選択される 0 - 4 個のヘテロ原子を含む、3 ないし 8 員の飽和または部分的不飽和単環式環（ R^2 および R^6 により形成される該単環式環は、所望により 0 - 4 個の $J^{2,6}$ で置換されていてよい。）を形成するか；または

R^4 および R^6 は、それらが結合する炭素原子と一体となって、O、N および S からそれぞれ独立して選択される 0 - 4 個のヘテロ原子を含む、3 ないし 8 員の飽和または部分的不飽和単環式環（ R^4 および R^6 により形成される該単環式環は、所望により 0 - 4 個の $J^{4,6}$ で置換されていてよい。）を形成し；

R^8 は、H、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-8} シクロ脂肪族、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、または $C(O)NRR'$ であるか；または

J^1 は、それぞれ独立して、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、 NO_2 、CN、Q または $-Z-Q$ であるか；または、2 個の J^1 は一体となって、所望により $=O$ を形成していてよく；

Z は、所望により $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-C(=NOR)-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ のうち 0 - 3 個で置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族であり；各 Z は、所望により 0 - 2 個の J^2 で置換されていてよく；

Q は、H； C_{1-6} 脂肪族；O、N および S から独立して選択される 0 - 3 個のヘテロ原子を有する、3 ないし 8 員の芳香族性または非芳香族性単環式環；または、O、N および S 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 - 12 員の芳香族性または

非芳香族性二環式環系であり；各Qは、所望により0 - 5個のJ^Qで置換されていてよく；

J²、J³、J⁶およびJ⁷は、それぞれ独立して、C₁ - 6脂肪族、C₃ - 6シクロ脂肪族、または - (C₁ - 4アルキル)_n - V¹であり；ここで、nは、0または1であり；

V¹は、ハロ(C₁ - 4脂肪族)、- O(ハロC₁ - 4脂肪族)、ハロ、NO₂、CN、OH、OR["]、SH、SR["]、NH₂、NHR["]、N(R["])₂、COH、COR["]、CO₂H、CO₂R["]、CONH₂、CONHR["]、CONR["]₂、OCOR["]、OCONH₂、OCONHR["]、OCON(R["])₂、NHCOR["]、NR["]COR["]、NHCO₂R["]、NR["]CO₂R["]、NHCO₂H、NR["]CO₂H、NHCONH₂、NHCONHR["]、NHCON(R["])₂、SO₂NH₂、SO₂NHR["]、SO₂N(R["])₂、NH₂SO₂R["]、またはNR["]SO₂R["]であるか；

または、V¹は、C₃ - 6シクロ脂肪族、フェニル、5ないし6員のヘテロアリール、または3ないし6員のヘテロシクリルから選択される環状基(ここで、該環状基は、所望により0 - 3個のJ^Vで置換されていてよい。)であり；

R["]は、非置換C₁ - 4脂肪族であるか；

または、同一原子に結合した同じJ²、J³、J⁶およびJ⁷のうち2個は、一体となって、所望により=Oを形成していてよく；

J²およびJ^Vは、それぞれ独立して、ハロ、C₁ - 6脂肪族、C₃ - 6シクロ脂肪族、NO₂、CN、- NH₂、- NH(C₁ - 4脂肪族)、- N(C₁ - 4脂肪族)₂、- OH、- O(C₁ - 4脂肪族)、- CO₂H、- CO₂(C₁ - 4脂肪族)、- O(ハロC₁ - 4脂肪族)、またはハロ(C₁ - 4脂肪族)であり；

J^Q、J⁴、J²³、J²⁴、J⁶⁷、J²⁶およびJ⁴⁶は、それぞれ独立して、Mまたは- Y - Mであり；

Yは、それぞれ独立して、非置換C₁ - 6脂肪族、または所望により- NR⁻、- O⁻、- S⁻、- C(O)⁻、- SO⁻または- SO₂⁻のうち0 - 3個で置換されていてよいC₁ - 6脂肪族であり；

Mは、それぞれ独立して、H、C₁ - 6脂肪族、C₃ - 6シクロ脂肪族、ハロ(C₁ - 4脂肪族)、- O(ハロC₁ - 4脂肪族)、3ないし6員のヘテロシクリル、ハロ、NO₂、CN、OH、OR[']、SH、SR[']、NH₂、NHR[']、N(R['])₂、COH、COR[']、CO₂H、CO₂R[']、CONH₂、CONHR[']、CONR[']₂、OCOR[']、OCONH₂、OCONHR[']、OCON(R['])₂、NHCOR[']、NR[']COR[']、NHCO₂R[']、NR[']CO₂R[']、NHCO₂H、NR[']CO₂H、NHCONH₂、NHCONHR[']、NHCON(R['])₂、SO₂NH₂、SO₂NHR[']、SO₂N(R['])₂、NH₂SO₂R[']またはNR[']SO₂R[']であり；

RはHであるか、または非置換C₁ - 6脂肪族であり；そして

R[']は、非置換C₁ - 6脂肪族であるか；または、2個のR[']基は、それらが結合する原子と一体となって、O、NおよびSからそれぞれ独立して選択される0 - 1個のヘテロ原子を有する、非置換3ないし8員の飽和または部分的不飽和単環式環を形成する。]

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

X¹が、O、NR⁸またはSである、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

X¹がNR⁸である、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

X²がNである、請求項1 - 3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項5】

R¹が、所望により置換されていてよいC₆ - 10アリールまたは所望により置換されていてよい5員ないし10員のヘテロアリールである、請求項1 - 4のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 が、所望により置換されていてよい C_{6-10} アリールである、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

R^4 が C_{3-10} シクロ脂肪族である、請求項 1 - 6 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 8】

R^5 が H または CO_2R である、請求項 1 - 7 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 9】

R^2 および R^3 のうち 1 個が、H であり、他が、所望により置換されていてよい C_{1-6} 脂肪族または所望により置換されていてよい C_{3-8} シクロ脂肪族である、請求項 1 - 8 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 10】

R^8 が H である、請求項 1 - 9 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 11】

L が結合であり；

X^2 が N であり；

R^1 が、所望により置換されていてよい C_{6-10} アリールまたは所望により置換されていてよい 5 - 10 員のヘテロアリールであり；そして

R^2 および R^3 が、それぞれ独立して、H、 C_{1-10} 脂肪族、または C_{3-10} シクロ脂肪族；ここで、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、所望により 0 - 5 個の J^2 および J^3 でそれぞれ置換されていてよい；または

R^2 および R^3 は、それらが結合する炭素原子と一体となって、所望により置換されていてよい 3 ないし 6 員の飽和または部分的不飽和単環式環を形成していてよい、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 12】

J^2 および J^3 が、それぞれ独立して、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-6} シクロ脂肪族、または $-(C_{1-4} \text{ アルキル})_n - V^1$ であり；ここで、 n が、0 または 1 であり；

V^1 が、ハロ (C_{1-4} 脂肪族)、 $-O$ (C_{1-4} 脂肪族)、ハロ、 NO_2 、 CN 、 OH 、 OR'' 、 SH 、 SR'' 、 NH_2 、 NHR'' 、 $N(R'')_2$ 、 COH 、 COR'' 、 CO_2H 、 CO_2R'' 、 $CONH_2$ 、 $CONHR''$ 、 $CONR''_2$ 、 $OCOR''$ 、 $OCONH_2$ 、 $OCONHR''$ 、 $OCON(R'')_2$ 、 $NHCOR''$ 、 $NR''COR''$ 、 $NHCO_2R''$ 、 $NR''CO_2R''$ 、 $NHCO_2H$ 、 $NR''CO_2H$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONHR''$ 、 $NHCON(R'')_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR'' 、 $SO_2N(R'')_2$ 、 $NHSO_2R''$ 、または $NR''SO_2R''$ であり；

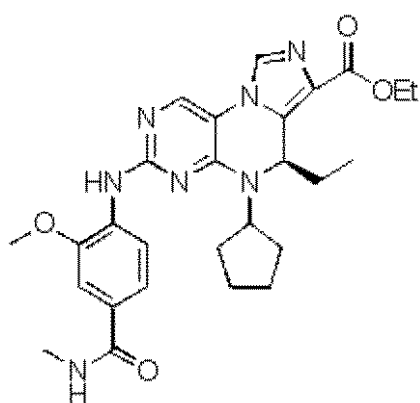
R'' が、非置換 C_{1-4} 脂肪族であるか；

または、同一原子に結合した同じ J^3 、 J^4 、 J^5 、または J^6 のうち 2 個が、一体となって、所望により $=O$ を形成していてよい、請求項 1 - 11 のいずれか一項記載の化合物。

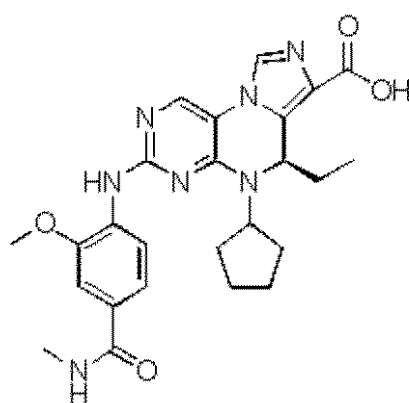
【請求項 13】

以下の化合物：

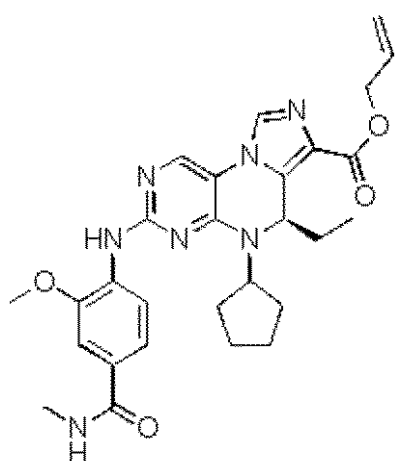
【化 2】



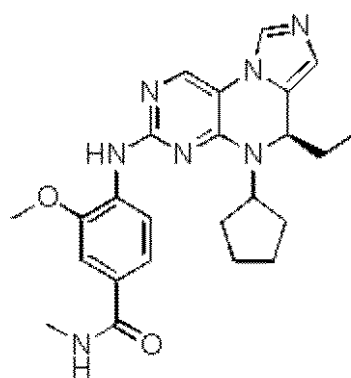
(I-1),



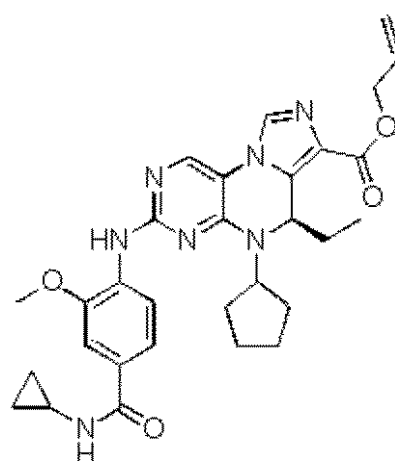
(I-2),



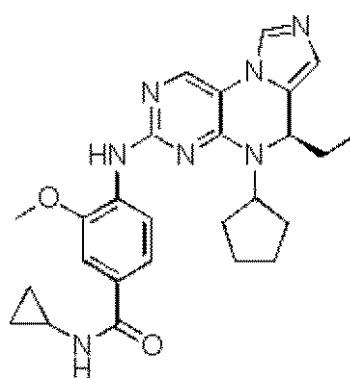
(I-3),



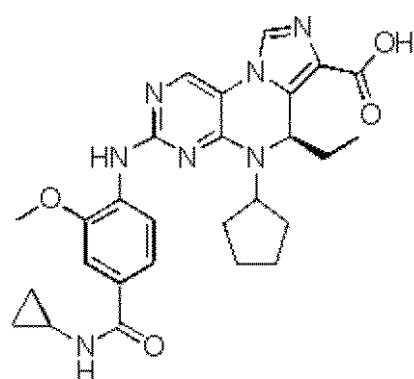
(I-4),



(I-5),



(I-6),



(I-7),

またはその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 14】

請求項 1 - 13 のいずれか一項記載の化合物、および薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビークルを含む、組成物。

【請求項 15】

タンパク質キナーゼ活性の阻害用の医薬を製造するための、請求項 1 - 13 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 16】

該タンパク質キナーゼが P L K 1 である、請求項 15 記載の使用。

【請求項 17】

生物学的サンプルと請求項 1 - 13 のいずれか一項記載の化合物を接触させることを含む、該生物学的サンプルにおけるタンパク質キナーゼ活性の阻害方法。

【請求項 18】

該タンパク質キナーゼが P L K 1 である、請求項 17 記載の方法。

【請求項 19】

増殖性障害、神経変性障害、自己免疫障害、炎症性障害、または免疫学的に仲介される障害の処置用の医薬を製造するための、請求項 1 - 13 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 20】

医薬が、化学療法剤または抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤または免疫抑制剤、神経栄養因子、心血管疾患を処置するための薬剤、骨破壊障害を処置するための薬剤、肝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付加的治療剤をさらに含み、

a) 該付加的治療剤が処置される疾患に適当であり；かつ、

b) 該付加的治療剤が請求項 1 - 13 のいずれか一項記載の化合物と共に単回投与量形態として、または該化合物とは別に複数回投与量形態の一部として投与されるものである、請求項 19 記載の使用。

【請求項 21】

黒色腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、神経芽腫、または結腸癌、乳癌、胃癌、卵巣癌、頸部癌、肺癌、中枢神経系 (C N S) の腫瘍、腎臓癌、前立腺癌、膀胱癌もしくは膵臓癌から選択される癌の処置用の医薬を製造するための、請求項 1 - 13 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 22】

癌の処置用の医薬を製造するための、請求項 1 - 13 のいずれか一項記載の化合物の使用。