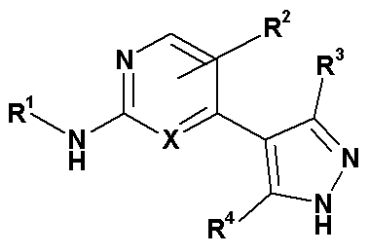
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成24年1月26日(2012.1.26)

【公表番号】特表2011-506303(P2011-506303A)
【公表日】平成23年3月3日(2011.3.3)
【年通号数】公開・登録公報2011-009
【出願番号】特願2010-536492(P2010-536492)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 401/04　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4439　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 405/14　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4545　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/5377　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 403/04　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/506　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 403/14　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 401/04　ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ 31/4439
Ｃ０７Ｄ 405/14
Ａ６１Ｋ 31/4545
Ａ６１Ｋ 31/5377
Ｃ０７Ｄ 403/04
Ａ６１Ｋ 31/506
Ａ６１Ｐ 35/00
Ａ６１Ｐ 43/00　１１１
Ｃ０７Ｄ 403/14

【手続補正書】
【提出日】平成23年12月1日(2011.12.1)
【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Ｉ：
【化１】



(I)

[式中、

R^1は、C_{1-6}－アルキル、C_{3-14}－シクロアルキル、３～１４員のシクロヘテロアルキル基、C_{6-14}アリール、C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}アルキルC_{6-14}アリール、C_{1-6}アルキルC_{3-14}シクロアルキル、C_{1-6}アルキル－３～１４員シクロヘテロアルキル基、C_{1-6}アルキル－５～１４員ヘテロアリール基、C_{1-6}アルキルOR^7、C_{1-6}アルキルNR^5R^6、C_{1-6}アルコキシC_{6-14}アリール、C_{1-6}アルキルCN、またはC_{1-6}アルキルC(O)OR^7であり、これらは、非置換であっても、１個以上のC_{1-6}－アルキル、C_{6-14}－アリール、ヒドロキシル、C_{1-6}－アルキルハロ、C_{1-6}アルコキシハロ、ハロ、C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}アルキルC_{6-14}アリール、C(O)OR^8、CN、オキソ、またはNR^9R^{10}で置換されていてもよく；

R^2は、H、C_{1-6}－アルキル、C_{2-6}－アルケニル、C_{2-6}－アルキニル、ヒドロキシル、またはハロであり；

R^3およびR^4は、独立して、H、C_{1-6}－アルキル、C_{3-14}－シクロアルキル、またはハロであり、これらは、非置換であっても置換されていてもよく；

R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、およびR^{10}は、独立して、水素、C_{1-6}－アルキル、C_{2-6}－アルケニル、C_{2-6}－アルキニル、C_{3-14}－シクロアルキル、５～１４員のヘテロアリール基、C_{6-14}－アリール、C(O)OR^{11}、またはC(O)R^{11}であり、これらは、非置換であっても置換されていてもよく；

Xは、NまたはCR^{12}であり；

R^{11}およびR^{12}は、独立して、H、ハロゲン、またはC_{1-6}－アルキルである。]の化合物または薬学的に許容される塩。

【請求項２】

R^1が、C_{1-6}－アルキル、C_{3-14}－シクロアルキル、C_{6-14}アリール、３～１４員のシクロヘテロアルキル基、C_{1-6}アルキルC_{6-14}アリール、C_{1-6}アルキルC_{3-14}シクロアルキル、C_{1-6}アルキル－３～１４員シクロヘテロアルキル基、またはC_{1-6}アルキル－５～１４員ヘテロアリール基であり、これらは、非置換であっても、１個以上のC_{1-6}－アルキル、C_{6-14}－アリール、ヒドロキシル、C_{1-6}－アルキルハロ、ハロ、C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}アルキルC_{6-14}アリールで置換されていてもよい、請求項１に記載された式Ｉの化合物。

【請求項３】

R^1が、C_{3-14}－シクロアルキル、C_{6-14}アリール、３～１４員のシクロヘテロアルキル基、C_{1-6}アルキルC_{6-14}アリール、またはC_{1-6}アルキルC_{3-14}シクロアルキルであり、これらは、非置換であっても、１個以上のC_{1-6}－アルキルまたはC_{6-14}－アリールで置換されていてもよい、請求項１から２の何れか１項に記載された式Ｉの化合物。

【請求項４】

R^3およびR^4が、独立して、H、C_{1-6}－アルキル、またはC_{3-14}－シクロアルキルである、請求項１から３の何れか１項に記載された式Ｉの化合物。

【請求項５】

R^3およびR^4の一方がHであり、R^3およびR^4の他方がC_{1-6}－アルキルまたはC_{3-14}－シクロアルキルである、請求項１から４の何れか１項に記載された式Ｉの化合物。

【請求項６】

R^4がHであり、R^3が、メチル、エチルまたはプロピルである、請求項１から５の何れか１項に記載された式Ｉの化合物。

【請求項７】

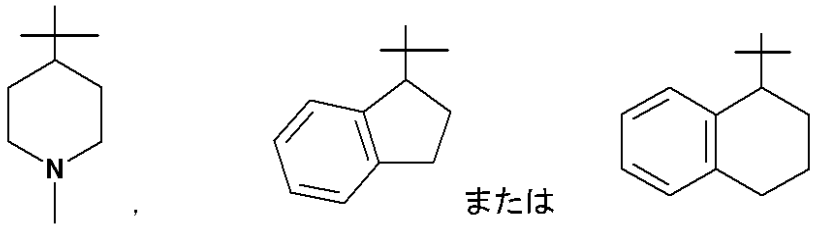
XがNまたはCHである、請求項１から６の何れか１項に記載された式Ｉの化合物。

【請求項８】

XがNである、請求項１から７の何れか１項に記載された式Ｉの化合物。

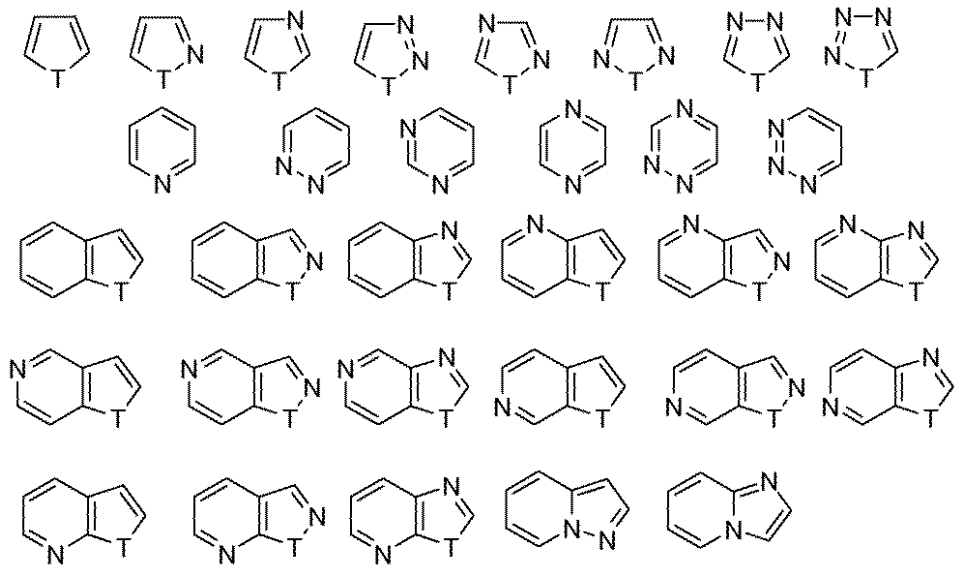
【請求項９】

R^1が、
【化２】



から選択され、
R^3が、メチルまたはイソプロピルである、
請求項１～８の何れか１項に記載された式Ｉの化合物。
【請求項１０】
治療有効量の請求項１～９の何れか１項に記載された式Ｉの化合物を含む医薬組成物。
【請求項１１】
増殖性疾患を処置するための医薬であって、請求項１～９の何れか１項に記載された式Ｉの化合物を有効成分として含む医薬。
【請求項１２】
細胞増殖を阻止するための医薬であって、請求項１～９の何れか１項に記載された式Ｉの化合物を有効成分として含む医薬。
【請求項１３】
医薬に使用するための、請求項１～９の何れか１項に記載された式Ｉの化合物。
【請求項１４】
癌に使用するための、請求項１～９の何れか１項に記載された式Ｉの化合物。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００６２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００６２】
本明細書で用いられるとき、“ヘテロアリール”は、Ｏ、ＮおよびＳから選択される少なくとも１個の環ヘテロ原子を含む芳香族性単環式環系、または、環系中の少なくとも１個の環が芳香族性であって、少なくとも１個の環ヘテロ原子を含む多環式環系を言う。ヘテロアリール基は、全体として、５から１４個の環原子を有していてもよく、１～５個の環ヘテロ原子を含んでいてもよい。幾つかの態様において、ヘテロアリール基は、１個以上の芳香族性炭素環式環、非芳香族性炭素環式環、または非芳香族性シクロヘテロアルキル環と縮合している単環式ヘテロアリール環を含んでいてもよい。ヘテロアリール基は、何れかのヘテロ原子または炭素原子で定義された化学構造に共有結合して、安定な構造を生じ得る。一般的に、ヘテロアリール環は、Ｏ－Ｏ、Ｓ－ＳまたはＳ－Ｏ結合を含まない。しかし、ヘテロアリール基中の１個以上のＮまたはＳ原子は、酸化されていてもよい(例えばピリジン Ｎ－オキシド、チオフェン Ｓ－オキシド、チオフェン Ｓ,Ｓ－ジオキシド)。ヘテロアリール基の例は、例えば次に示された５員および６員の単環式環系および５員～６員の二環式環系を含む：

【化７】



ここで、Ｔは、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、Ｎ－Ｌ'－Ｒ^{5}、またはＮ－Ｌ'－Ｒ^{10}(ここで、Ｌ'、Ｒ^{5}およびＲ^{10}は、本明細書で定義された通りである。)である。このようなヘテロアリール環の例は、ピロリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、キノリル、２－メチルキノリル、イソキノリル、キノキサリル、キナゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、シンノリニル、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、インドリジニル、イソベンゾフリル、ナフチリジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、フロピリジニル、チエノピリジニル、ピリドピリミジニル、ピリドピラジニル、ピリドピリダジニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル基などを含む。ヘテロアリール基のさらなる例は、４，５，６，７－テトラヒドロインドリル、テトラヒドロキノリニル、ベンゾチエノピリジニル、ベンゾフロピリジニル基などを含む。幾つかの態様において、ヘテロアリール基は、－Ｌ'－Ｒ^{5}または－Ｌ'－Ｒ^{10}(ここで、Ｌ'、Ｒ^{5}およびＲ^{10}は、本明細書で記載された通りである。)から独立して選択される４個までの基で置換されていてもよい。

【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００６８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００６８】

本明細書で記載されたものを除いて、上で定義された何れのアリール、ｈｅｔ、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはシクロアルキルも、非置換であっても、ハロ(例えばＣｌまたはＢｒ)；ヒドロキシ；低級アルキル(例えばＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル)；本明細書で定義された置換基の何れかで置換されていてもよい低級アルキル；低級アルケニル；低級アルキニル；低級アルカノイル；低級アルコキシ(例えばメトキシ)；アリール(例えばフェニルまたはナフチル)；置換アリール(例えばフルオロフェニルまたはメトキシフェニル)；アリール低級アルキル、例えばベンジル、アミノ、モノまたはジ－低級アルキル(例えばジメチルアミノ)；低級アルカノイルアミノ、アセチルアミノ；アミノ低級アルコキシ(例えばエトキシアミン)；ニトロ；シアノ；シアノ低級アルキル；カルボキシ；低級カルボアルコキシ(例えばメトキシカルボニル；ｎ－プロポキシカルボニルまたはイソプロポ

キシカルボニル)、低級アリールオイル(aryloyl)、例えばベンゾイル；カルバモイル；Ｎ－モノ－またはＮ,Ｎ－ジ－低級アルキルカルバモイル；低級アルキルカルバミン酸エステル；アミジノ；グアニジン；ウレイド；メルカプト；スルホ；低級アルキルチオ；スルホアミノ；スルホンアミド；ベンゾスルホンアミド；スルホネート；スルファニル低級アルキル(例えばメチルスルファニル)；スルホアミノ；アリールスルホンアミド；ハロゲン置換もしくは非置換アリール スルホネート(例えばクロロ－フェニル スルホネート)；低級アルキルスルフィニル；アリールスルフィニル；アリール－低級アルキルスルフィニル；低級アルキルアリールスルフィニル；低級アルカンスルホニル；アリールスルホニル；アリール－低級アルキルスルホニル；低級アリールアルキル；低級アルキルアリールスルホニル；ハロゲン－低級アルキルメルカプト；ハロゲン－低級アルキルスルホニル、例えばトリフルオロメタンスルホニル；ホスホノ(－Ｐ(＝Ｏ)(ＯＨ)$_2$)；ヒドロキシ－低級アルコキシホスホリルまたはジ－低級アルコキシホスホリル；尿素および置換尿素；アルキルカルバミン酸エステルまたはカルバメート(例えばエチル－Ｎ－フェニル－カルバメート)；または低級アルキル(例えばメチル、エチルまたはプロピル)からなる群から選択される、４個までの、好ましくは１個、２個または３個の置換基によって、独立して置換されていてもよい。

【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００８５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００８５】

投与レジメは、有効量の構成に影響を及ぼし得る。本発明の化合物は、蛋白質キナーゼ関連障害の発症前または発症後の何れかで対象に投与され得る。さらに、幾つかの分割投与であっても時差をつけた投与であってもよく、毎日投与されても逐次投与されてもよく、あるいは、投与が連続注入で行われてもよく、また、ボラス注射で投与されてもよい。さらに、本発明の化合物の投与量は、治療状況または予防状況の緊急性に比例して増大または減少させてもよい。