

【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19年8月2日(2007.8.2)

【公表番号】特表2007-516169(P2007-516169A)

【公表日】平成19年6月21日(2007.6.21)

【年通号数】公開・登録公報2007-023

【出願番号】特願2006-516555(P2006-516555)

【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	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	25/22	(2006.01)
A 6 1 P	25/18	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	25/24	(2006.01)
A 6 1 P	17/14	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	3/08	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	15/08	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/63	(2006.01)
A 6 1 K	31/42	(2006.01)
A 6 1 K	31/365	(2006.01)
A 6 1 K	31/138	(2006.01)
A 6 1 K	31/4525	(2006.01)
A 6 1 K	31/135	(2006.01)
A 6 1 K	31/15	(2006.01)
A 6 1 K	31/137	(2006.01)
A 6 1 K	31/55	(2006.01)
A 6 1 K	31/5513	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	31/496	(2006.01)
A 6 1 K	31/506	(2006.01)
A 6 1 K	31/445	(2006.01)
A 6 1 K	31/662	(2006.01)
A 6 1 K	31/407	(2006.01)
A 6 1 K	31/192	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D	471/04	1 0 6 C
C 0 7 D	471/04	C S P

A 6 1 K	31/437	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/08	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/63	
A 6 1 K	31/42	
A 6 1 K	31/365	
A 6 1 K	31/138	
A 6 1 K	31/4525	
A 6 1 K	31/135	
A 6 1 K	31/15	
A 6 1 K	31/137	
A 6 1 K	31/55	
A 6 1 K	31/5513	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/445	
A 6 1 K	31/662	
A 6 1 K	31/407	
A 6 1 K	31/192	

## 【手続補正書】

【提出日】平成19年6月11日(2007.6.11)

## 【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

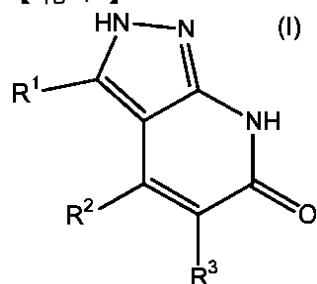
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物

## 【化 1】



、  
その立体異性体若しくはプロドラッグ、又は前記化合物、立体異性体若しくはプロドラッグの薬学的に許容できる塩

[ 式中、 $R^1$  および  $R^2$  は独立に水素； - (  $C_1$  -  $C_8$  ) アルキル； - (  $C_1$  -  $C_8$  ) アルコキシ； - (  $C_3$  -  $C_{11}$  ) シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；アリール；またはヘテロアリールであり；および

$R^3$  が水素； - (  $C_1$  -  $C_8$  ) アルキル； - (  $C_1$  -  $C_8$  ) アルコキシ；または - (  $C_3$  -  $C_{11}$  ) シクロアルキルであり；

式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ独立に、かつ 1 ~ 6 個の、( A ) ハロゲン；( B ) 1 ~ 3 個の ( i ) - OH；( ii ) - CN；( iii ) ハロゲン；( iv ) ヘテロアリール；( v ) -  $CH_2OR^4$ ；または ( vi ) -  $CH_2NR^4R^5$  によって置換されているもよいアリール；( C ) ヘテロアリール；( D ) -  $NO_2$ ；( E ) - CN；( F ) 1 ~ 3 個のハロゲン原子によって置換されているもよい - (  $C_1$  -  $C_8$  ) アルキル；( G ) - (  $C_1$  -  $C_8$  ) チオアルコキシ；( H ) -  $NR^4R^5$ ；( I ) -  $NR^4C(=O)R^5$ ；( J ) -  $NR^4C(=O)NR^4R^5$ ；( K ) -  $NR^4(SO_2)R^5$ ；( L ) -  $NR^4(SO_2)NR^4R^5$ ；( M ) -  $OR^4$ ；( N ) -  $OC(=O)R^4$ ；( O ) -  $OC(=O)OR^4$ ；( P ) -  $C(=O)OR^4$ ；( Q ) -  $C(=O)R^4$ ；( R ) -  $C(=O)NR^4R^5$ ；( S ) -  $OC(=O)NR^4R^5$ ；( T ) -  $OC(=O)SR^4$ ；( U ) -  $SR^4$ ；( V ) -  $S(=O)R^4$ ；( W ) -  $SO_2R^4$ ；または ( X ) -  $SO_2R^4R^5$  によって置換されているもよく；式中：

$R^4$  および  $R^5$  は独立に水素；1 個から 3 個のハロゲンで置換されているもよいアリール；- OH；アリールによって置換されているもよい - (  $C_1$  -  $C_8$  ) アルキル；または - (  $C_3$  -  $C_{11}$  ) シクロアルキルであり；

但し、 $R^3$  が水素の場合 ( 1 )  $R^1$  は水素でなく、かつ  $R^2$  は水素またはメチルでなく；( 2 )  $R^1$  および  $R^2$  の両者がメチルではなく；または ( 3 )  $R^1$  は水素またはフェニルでなく、かつ  $R^2$  はトリフルオロメチルでない ]。

## 【請求項 2】

$R^1$  が - (  $C_1$  -  $C_5$  ) アルキルまたは - (  $C_3$  -  $C_6$  ) シクロアルキルであり；

$R^2$  が水素； - (  $C_1$  -  $C_8$  ) アルキル； - (  $C_1$  -  $C_8$  ) アルコキシ； - (  $C_3$  -  $C_9$  ) シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；アリール；またはヘテロアリールであり；および

$R^3$  が水素、 - (  $C_1$  -  $C_3$  ) アルキル、 - (  $C_1$  -  $C_6$  ) アルコキシ、または - (  $C_3$  -  $C_6$  ) シクロアルキルであり、

式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  がそれぞれ独立に、1 ~ 6 個の、( A ) ハロゲン；( B ) 1 ~ 3 個の ( i ) - OH；( ii ) - CN；( iii ) ハロゲン；( iv ) ヘテロアリール；( v ) -  $CH_2OR^4$ ；または ( vi ) -  $CH_2NR^4R^5$  によって置換されているもよいアリール；( C ) ヘテロアリール；( D ) -  $NO_2$ ；( E ) - CN；( F ) 1 ~ 3 個のフッ素原子によって置換されているもよい - (  $C_1$  -  $C_8$  ) アルキル；( G ) - (  $C_1$  -  $C_8$  ) チオアルコキシ；( H ) -  $NR^4R^5$ ；( I ) -  $NR^4C(=O)R^5$ ；( J ) -  $NR^4C(=O)NR^4R^5$ ；( K ) -  $NR^4(SO_2)R^5$ ；( L ) -  $NR^4(SO_2)NR^4R^5$ ；( M ) -  $OR^4$ ；( N ) -  $OC(=O)R^4$ ；( O ) -  $OC(=O)$

$OR^4$  ; (P) -  $C(=O)OR^4$  ; (Q) -  $C(=O)R^4$  ; (R) -  $C(=O)NR^4R^5$  ; (S) -  $OC(=O)NR^4R^5$  ; (T) -  $OC(=O)SR^4$  ; (U) -  $SR^4$  ; (V) -  $S(=O)R^4$  ; (W) -  $SO_2R^4$  ; または (X) -  $SO_2R^4R^5$  によって置換されていてもよい 請求項 1 に記載の化合物、その立体異性体若しくはプロドラッグ、又は前記化合物、立体異性体若しくはプロドラッグの薬学的に許容できる塩。

【請求項 3】

$R^1$  が - ( $C_1 - C_5$ ) アルキルまたは - ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルであり；

$R^2$  が水素； - ( $C_1 - C_8$ ) アルキル； - ( $C_1 - C_8$ ) アルコキシ； - ( $C_3 - C_9$ ) シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；アリール；またはヘテロアリールであり；および

$R^3$  が水素であり；

式中、 $R^1$  および  $R^2$  がそれぞれ独立に、かつ 1 ~ 6 個の、(A) Cl または F ; (B) 1 ~ 3 個の (i) - OH ; (ii) - CN ; (iii) ハロゲン ; (iv) ヘテロアリール ; (v) -  $CH_2OR^4$  ; または (vi) -  $CH_2NR^4R^5$  によって置換されていてもよいアリール ; (C) ヘテロアリール ; (E) - CN ; (F) -  $CF_3$  ; (G) - ( $C_1 - C_8$ ) チオアルコキシ ; (H) -  $NR^4R^5$  ; (I) -  $NR^4C(=O)R^5$  ; (J) -  $NR^4C(=O)NR^4R^5$  ; (K) -  $NR^4(SO_2)R^5$  ; (L) -  $NR^4(SO_2)NR^4R^5$  ; (M) -  $OR^4$  ; (N) -  $OC(=O)R^4$  ; (O) -  $OC(=O)OR^4$  ; (P) -  $C(=O)OR^4$  ; (Q) -  $C(=O)R^4$  ; (R) -  $C(=O)NR^4R^5$  ; (S) -  $OC(=O)NR^4R^5$  ; (T) -  $OC(=O)SR^4$  ; (W) -  $SO_2R^4$  ; または (X) -  $SO_2R^4R^5$  によって置換されていてもよい請求項 1 に記載の化合物、その立体異性体若しくはプロドラッグ、又は前記化合物、立体異性体若しくはプロドラッグの薬学的に許容できる塩。

【請求項 4】

3, 4 - ジフェニル - 2, 7 - ジヒドロ - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン、3 - シクロブチル - 4 - フェニル - 2, 7 - ジヒドロ - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン、および

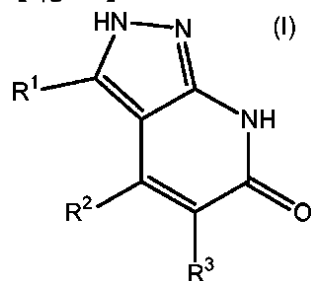
3 - シクロブチル - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロ - フェニル) - 2, 7 - ジヒドロ - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン

からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物、その立体異性体若しくはプロドラッグ、又は前記化合物、立体異性体若しくはプロドラッグの薬学的に許容できる塩。

【請求項 5】

(a) 一定量の式 (I) の化合物

【化 2】



、その立体異性体若しくはプロドラッグ、又は前記化合物、立体異性体若しくはプロドラッグの薬学的に許容できる塩

[ 式中、 $R^1$  および  $R^2$  は独立に水素； - ( $C_1 - C_8$ ) アルキル； - ( $C_1 - C_8$ ) アルコキシ； - ( $C_3 - C_{11}$ ) シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；アリール；またはヘテロアリールであり；および

$R^3$  は水素； - ( $C_1 - C_8$ ) アルキル； - ( $C_1 - C_8$ ) アルコキシ；または - ( $C$

$3 - C_{11}$ ) シクロアルキルであり；

式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ独立に、かつ 1 ~ 6 個の、(A) ハロゲン；(B) 1 ~ 3 個の (i) - OH；(ii) - CN；(iii) ハロゲン；(iv) ヘテロアリール；(v) -  $CH_2OR^4$ ；または (vi) -  $CH_2NR^4R^5$  によって置換されていてもよいアリール；(C) ヘテロアリール；(D) -  $NO_2$ ；(E) - CN；(F) 1 ~ 3 個のハロゲン原子によって置換されていてもよい - ( $C_1 - C_8$ ) アルキル；(G) - ( $C_1 - C_8$ ) チオアルコキシ；(H) -  $NR^4R^5$ ；(I) -  $NR^4C(=O)R^5$ ；(J) -  $NR^4C(=O)NR^4R^5$ ；(K) -  $NR^4(SO_2)R^5$ ；(L) -  $NR^4(SO_2)NR^4R^5$ ；(M) -  $OR^4$ ；(N) -  $OC(=O)R^4$ ；(O) -  $OC(=O)OR^4$ ；(P) -  $C(=O)OR^4$ ；(Q) -  $C(=O)R^4$ ；(R) -  $C(=O)NR^4R^5$ ；(S) -  $OC(=O)NR^4R^5$ ；(T) -  $OC(=O)SR^4$ ；(U) -  $SR^4$ ；(V) -  $S(=O)R^4$ ；(W) -  $SO_2R^4$ ；または (X) -  $SO_2R^4R^5$  によって置換されていてもよく；式中：

$R^4$  および  $R^5$  は独立に水素；1 個から 3 個のハロゲンによって置換されていてもよいアリール；- OH；アリールによって置換されていてもよい - ( $C_1 - C_8$ ) アルキル；または - ( $C_3 - C_{11}$ ) シクロアルキル]；および

(b) 薬学的に許容できる担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物。

#### 【請求項 6】

グリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 を介した状態、疾患または症状を、その必要がある哺乳類において治療するために用いる、請求項 5 に記載の医薬組成物。

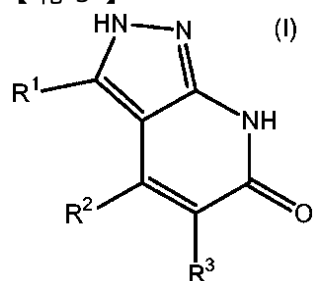
#### 【請求項 7】

前記の状態、疾患および症状がアルツハイマー病、喘息、アテローム性動脈硬化症、不安、双極性障害、癌、糖尿病、認知症、うつ病、虚弱、脱毛、心不全、本態性高血圧、高血糖症、高脂血症、低血糖症、炎症、虚血、男性受精能および精子運動能、気分障害、神経細胞死、肥満、強迫性障害、多嚢胞性卵巣症候群、統合失調症、卒中、X 症候群または外傷性脳損傷である請求項 6 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 8】

グリコーゲンシンターゼキナーゼ - 3 活性を阻害する方法であって、その必要があるヒト以外の哺乳類においてこのような阻害を行う方法であって、その方法がグリコーゲンシンターゼキナーゼ - 3 活性阻害量の：式 (I) の化合物、

#### 【化 3】



その立体異性体若しくはプロドラッグ、又は前記化合物、立体異性体若しくはプロドラッグの薬学的に許容できる塩

(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は独立に水素；- ( $C_1 - C_8$ ) アルキル；- ( $C_1 - C_8$ ) アルコキシ；- ( $C_3 - C_{11}$ ) シクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；アリール；またはヘテロアリールであり；および

$R^3$  が水素；- ( $C_1 - C_8$ ) アルキル；- ( $C_1 - C_8$ ) アルコキシ；または - ( $C_3 - C_{11}$ ) シクロアルキルであり；

式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ独立に、1 ~ 6 個の (A) ハロゲン；(B) 1

～ 3 個の (i) - OH ; (ii) - CN ; (iii) ハロゲン ; (iv) ヘテロアリール ; (v) - CH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup> ; または (vi) - CH<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> によって置換されていてもよいアリール ; (C) ヘテロアリール ; (D) - NO<sub>2</sub> ; (E) - CN ; (F) 1～3 個のハロゲン原子によって置換されていてもよい - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル ; (G) - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) チオアルコキシ ; (H) - NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ; (I) - NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup> ; (J) - NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ; (K) - NR<sup>4</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>5</sup> ; (L) - NR<sup>4</sup>(SO<sub>2</sub>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ; (M) - OR<sup>4</sup> ; (N) - OC(=O)R<sup>4</sup> ; (O) - OC(=O)OR<sup>4</sup> ; (P) - C(=O)OR<sup>4</sup> ; (Q) - C(=O)R<sup>4</sup> ; (R) - C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ; (S) - OC(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ; (T) - OC(=O)SR<sup>4</sup> ; (U) - SR<sup>4</sup> ; (V) - S(=O)R<sup>4</sup> ; (W) - SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> ; または (X) - SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>R<sup>5</sup> によって置換されていてもよく ; 式中 :

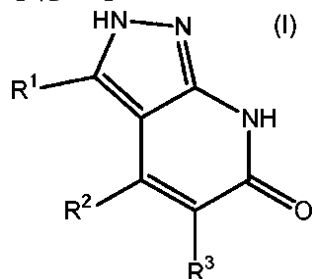
R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれ独立に水素 ; 1 個から 3 個のハロゲンによって置換されていてもよいアリール ; - OH ; アリールによって置換されていてもよい - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル ; または - (C<sub>3</sub> - C<sub>11</sub>) シクロアルキルである ; または

(b) 前記式 (I) の化合物、前記のその立体異性体またはプロドラッグ、あるいは前記化合物、立体異性体またはプロドラッグの薬学的に許容できる塩 ; および薬学的に許容できる担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物を投与することを含む方法。

#### 【請求項 9】

(a) 一定量の式 (I) の化合物

#### 【化 4】



、その立体異性体若しくはプロドラッグ、又は前記化合物、立体異性体若しくはプロドラッグの薬学的に許容できる塩

[ 式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は独立に水素 ; - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル ; - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルコキシ ; - (C<sub>3</sub> - C<sub>11</sub>) シクロアルキル ; ヘテロシクロアルキル ; アリール ; またはヘテロアリールであり ; および

R<sup>3</sup> は水素 ; - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル ; - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルコキシ ; または - (C<sub>3</sub> - C<sub>11</sub>) シクロアルキルであり ;

式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> はそれぞれ独立に、1～6 個の、(A) ハロゲン ; (B) 1～3 個の (i) - OH ; (ii) - CN ; (iii) ハロゲン ; (iv) ヘテロアリール ; (v) - CH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup> ; または (vi) - CH<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> によって置換されていてもよいアリール ; (C) ヘテロアリール ; (D) - NO<sub>2</sub> ; (E) - CN ; (F) 1～3 個のハロゲン原子によって置換されていてもよい - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル ; (G) - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) チオアルコキシ ; (H) - NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ; (I) - NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup> ; (J) - NR<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ; (K) - NR<sup>4</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>5</sup> ; (L) - NR<sup>4</sup>(SO<sub>2</sub>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ; (M) - OR<sup>4</sup> ; (N) - OC(=O)R<sup>4</sup> ; (O) - OC(=O)OR<sup>4</sup> ; (P) - C(=O)OR<sup>4</sup> ; (Q) - C(=O)R<sup>4</sup> ; (R) - C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ; (S) - OC(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> ; (T) - OC(=O)SR<sup>4</sup> ; (U) - SR<sup>4</sup> ; (V) - S(=O)R<sup>4</sup> ; (W) - SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> ; または (X) - SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>R<sup>5</sup> によって置換されていてもよく ; 式中 :

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれ独立に水素；1個から3個のハロゲンにより置換されているもよいアリール；-OH；アリールによって置換されているもよい-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル；または-(C<sub>3</sub>-C<sub>11</sub>)シクロアルキル]；

(b) 1つまたはそれ以上の一定量の(i)抗血管新生薬、(ii)シグナル伝達阻害薬、(iii)抗増殖薬、(iv)NK-1受容体拮抗薬、(v)5HT<sub>1D</sub>受容体拮抗薬、(vi)選択的セロトニン再取り込み阻害薬、(vii)抗精神病薬、(viii)アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、(ix)神経保護薬、(x)組織プラスミノゲン賦活剤、(xi)好中球阻害因子または(xii)カリウムチャネル調節薬、および

(c)薬学的に許容できる担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物。

#### 【請求項10】

(i)前記抗血管新生薬がセレコキシブ、バルデコキシブ、またはロフェコキシブであり；(ii)前記シグナル伝達阻害薬が上皮成長因子受容体反応阻害薬、血管内皮成長因子阻害薬、またはerbB2受容体阻害薬であり；(iii)前記選択的セロトニン再取り込み阻害薬がフルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、フルボキサミン、ベンラファキシン、ネファゾドンまたはブプロピオンであり；(iv)前記抗精神病薬がジプラジドン、オランザピン、リスペリドン、ソネピプラゾールまたはゲピロンであり；(v)前記アセチルコリンエステラーゼ阻害薬がドネベジル、リバスチグミン、メトリフォネート、フィゾスチグミンまたはタクリンであり；および(vi)前記神経保護薬がNMDA受容体拮抗薬である請求項9に記載の医薬組成物。

#### 【請求項11】

グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3を介した状態、疾患または症状をその必要がある哺乳類において治療するために用いる請求項9乃至10何れか1項に記載の医薬組成物。

#### 【請求項12】

前記の状態、疾患および症状がアルツハイマー病、喘息、アテローム性動脈硬化症、不安、双極性障害、癌、糖尿病、認知症、うつ病、虚弱、脱毛、心不全、本態性高血圧、高血糖症、高脂血症、低血糖症、炎症、虚血、男性受精能および精子運動能、気分障害、神経細胞死、肥満、強迫性障害、多嚢胞性卵巣症候群、統合失調症、卒中、X症候群または外傷性脳損傷である請求項11に記載の医薬組成物。