

【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27年10月8日(2015.10.8)

【公表番号】特表2013-542210(P2013-542210A)

【公表日】平成25年11月21日(2013.11.21)

【年通号数】公開・登録公報2013-063

【出願番号】特願2013-535272(P2013-535272)

【国際特許分類】

C 07 D 239/94 (2006.01)

C 07 D 401/12 (2006.01)

C 07 D 471/04 (2006.01)

A 61 K 31/517 (2006.01)

C 07 D 401/14 (2006.01)

C 07 D 403/12 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 K 31/555 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

C 07 F 15/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 239/94

C 07 D 401/12 C S P

C 07 D 471/04 1 1 3

A 61 K 31/517

C 07 D 401/14

C 07 D 403/12

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 K 31/555

A 61 P 35/00

C 07 F 15/00 A

【誤訳訂正書】

【提出日】平成27年8月18日(2015.8.18)

【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】

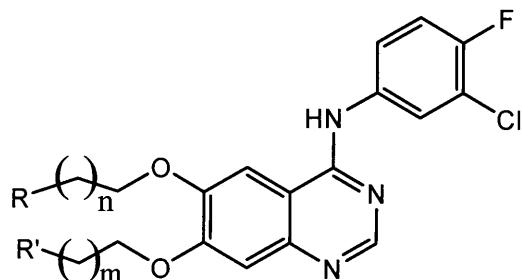
【特許請求の範囲】

【請求項1】

貴金属を含有する配位化合物、および該配位化合物中の貴金属と配位結合し得る配位子によって構成され、

該配位子が、一般式(1)によって表される分子構造を有するキナゾリン誘導体である

【化1】



(式中のRは、ルテニウムおよび/または白金である貴金属と配位結合し得る原子を含有する基であり、mが0であり、R'が水素であり、Rが、縮合複素環式イミノまたは置換縮合複素環式イミノ、アミノアルキルイミノ、環状第三級アミノ基およびイミダゾール型5員複素環構造を有する基、6員芳香族複素環式イミノまたは置換6員芳香族複素環式イミノから成る群より選択されるいづれか1つであり、前記イミノまたは第三級アミノ基中の窒素が、6位の酸素と連結したアルキル鎖と結合し、nは、0から5の整数である、あるいは、

RとR'の両方が-NH₂であり、nが1から3の整数であり、mが1から3の整数である)

プロテインキナーゼ阻害剤としてのキナゾリン錯体。

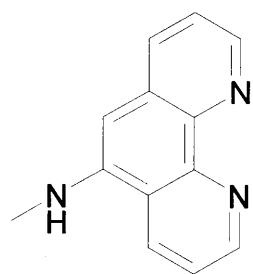
【請求項2】

Rの貴金属と配位結合し得る前記原子の数が1～3である
請求項1に記載のプロテインキナーゼ阻害剤としてのキナゾリン錯体。

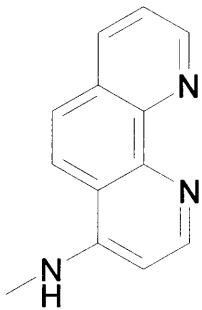
【請求項3】

前記縮合複素環式イミノまたは置換縮合複素環式イミノが、一般式(2)～(7)のうちのいづれか1つによって示される構造を有し、
前記アミノアルキルイミノが、一般式(8)によって示される構造を有し、
環状第三級アミノ基およびイミダゾール型5員複素環構造を有する前記基が、一般式(9)によって示される構造を有し、
前記6員芳香族複素環式イミノまたは置換6員芳香族複素環式イミノが、一般式(10)～(14)によって示される構造を有する

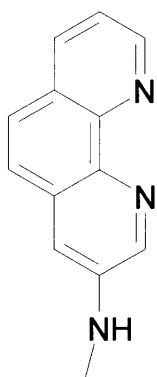
【化 2】



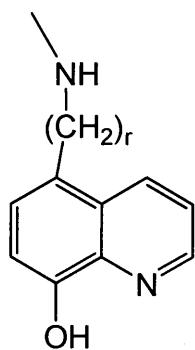
(2)



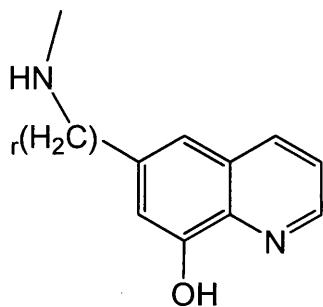
(3)



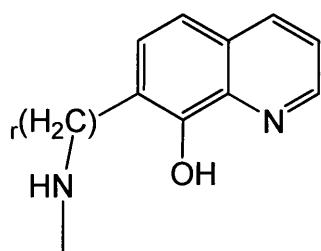
(4)



(5)

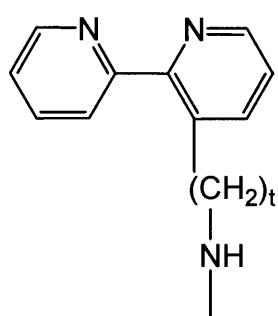
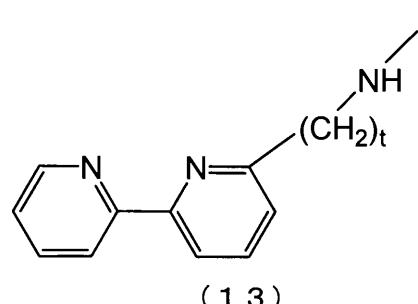
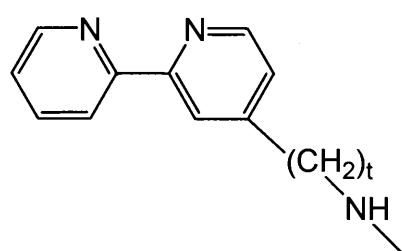
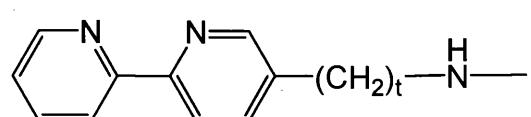
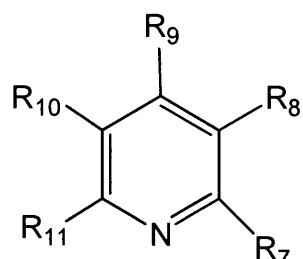
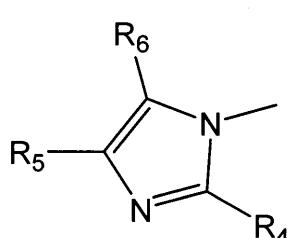
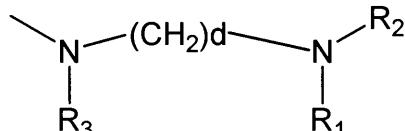


(6)



(7)

【化3】



(式中、r、dおよびtは、各一般式中のアルキリデンの数を表し、それぞれ、1から3、2から5および0から3の整数であり、

R1、R2、R3、R4、R5およびR6は、それぞれ独立して、水素原子、およびC1～C3アルキル基のうちのいずれか1つであり、

R7、R8、R9、R10およびR11は、それぞれ独立して、水素原子、イミノ、およびC1～C3アルキル基のうちのいずれか1つであり、

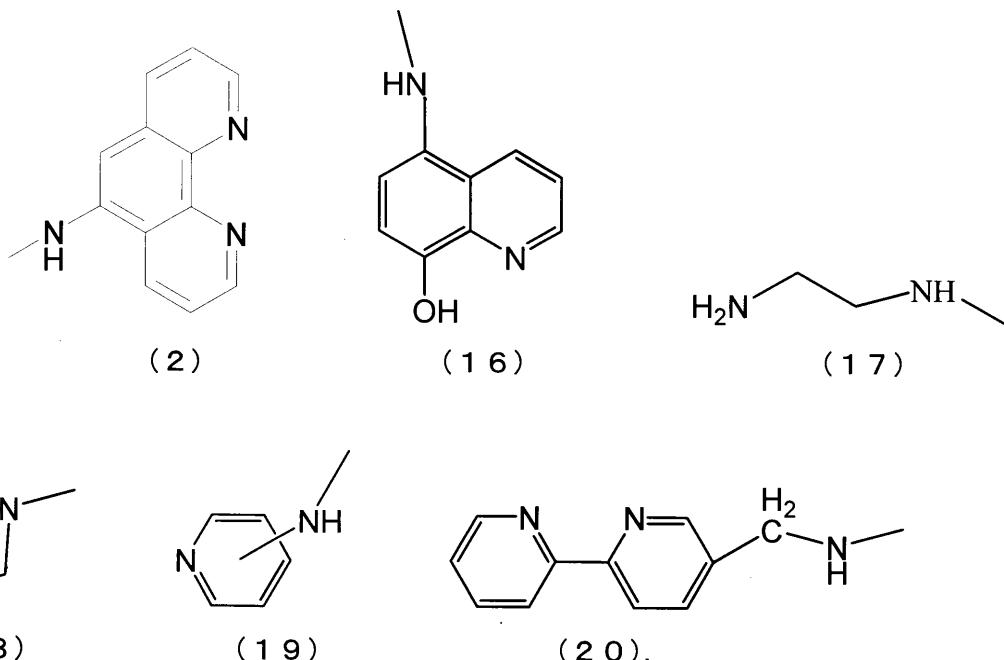
R7、R8、R9、R10およびR11のうちの少なくとも1つの基は、イミノである。)

請求項1に記載のプロテインキナーゼ阻害剤としてのキナゾリン錯体。

【請求項4】

前記Rが、一般式(2)、一般式(16)～(20)によって表される基のうちのいずれか1つである

【化4】



請求項3に記載のプロテインキナーゼ阻害剤としてのキナゾリン錯体。

【請求項5】

プロテインキナーゼ阻害剤としてのキナゾリン錯体が、AG(X'Y')Zによって表され、

式中、X'Y'は、請求項1に記載の一般式(1)によって示されるキナゾリン誘導体によって構成される基である(式中、mは0であり、R'は水素であり、Rは、一般式(5)～(7)のうちのいずれか1つによって表される縮合複素環式イミノまたは置換縮合複素環式イミノであり、および前記イミノの窒素は、一般式(1)中の6位の酸素と連結したアルキル鎖に結合している)、

あるいは、プロテインキナーゼ阻害剤としてのキナゾリン錯体が、一般式[AG(XY)Z]+B-によって表され、

式中、XYは、請求項1に記載の一般式(1)によって表されるキナゾリン誘導体によって構成される基であり(式中、mは0であり、R'は水素であり、Rは、一般式(2)～(4)によって表される縮合複素環式イミノまたは置換縮合複素環式イミノ、一般式(8)によって表されるアミノアルキルイミノ、ならびに一般式(11)～(14)によって表される6員芳香族複素環式イミノまたは置換6員芳香族複素環式イミノのうちのいずれか1つであり、および前記イミノ上の窒素は、一般式(1)中の6位の酸素と連結したアルキル鎖に結合しており、あるいはRおよびR'は-NH₂であり、nは1から3の整数であり、mは1から3の整数である)、

Zは、ハロゲン、-SCN、-N₃および-CNから選択される基であり、

Aは、ベンゼン、ビフェニル、イソプロピルトルエンおよびベンゾ-シクランから選択されるものであり、

Bは、Cl-、PF6-またはBF4-である、

あるいは、プロテインキナーゼ阻害剤としてのキナゾリン錯体が、一般式[AG(X1Y1)Z1]+B-によって表され、

式中、X1Y1は、炭素原子数1～5のアルキルジアミンであり、

Z1は、請求項1に記載の一般式(1)によって表されるキナゾリン誘導体によって構成される基である(式中、mは0であり、R'は水素であり、Rは、一般式(9)によって表される環状第三級アミノ基およびイミダゾール型5員複素環構造を有する基、ならびに一般式(10)によって表される6員芳香族複素環式イミノ、または置換6員芳香族複素環式イミノのうちのいずれか1つであり、および前記イミノまたは第三級アミノ基上の窒

素は、一般式(1)中の6位の酸素と連結したアルキル鎖に結合している。）、あるいは、プロテインキナーゼ阻害剤としてのキナゾリン錯体が、G(M)Wによって表され、

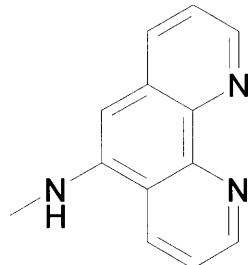
式中、Mは、請求項1に記載の一般式(1)によって表されるキナゾリン誘導体によって構成される基であり（式中、mは0であり、R'は水素であり、Rは、一般式(2)～(7)によって表される縮合複素環式イミノまたは置換縮合複素環式イミノ、一般式(8)によって表されるアミノアルキルイミノ、一般式(9)によって表される環状第三級アミノ基およびイミダゾール型5員複素環構造を有する基、一般式(10)～(14)のいずれかによって表される6員芳香族複素環式イミノまたは置換6員芳香族複素環式イミノのうちのいずれか1つである。）、

Wは、ハロゲンおよびDMSOから選択される少なくとも1つのものであり、

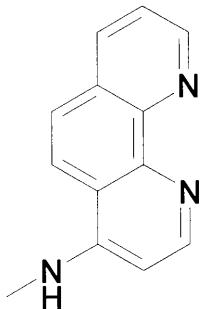
Gは、ルテニウムであり、

前記縮合複素環上の窒素およびヒドロキシル基上の酸素は、Gと配位結合しており、または前記縮合複素環上の2個の窒素原子は、Gと配位結合しており、あるいは、アミノアルキルイミノ上の2個の窒素原子は、Gと配位結合しており、あるいは、前記6員芳香族複素環上の2個の窒素原子は、Gと配位結合しており、あるいは、前記RおよびR'上の窒素は、Gと配位結合しており、あるいは、前記イミダゾール型5員複素環構造上の窒素原子（第三級アミノ基上のものを除く）は、Gと配位結合しており、あるいは、前記6員複素環上の窒素原子は、Gと配位結合している

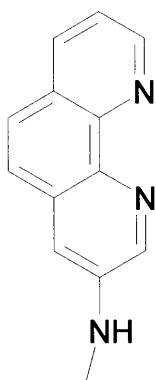
【化 5】



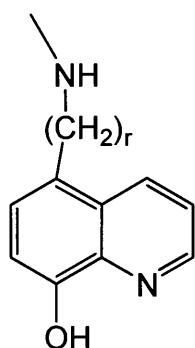
(2)



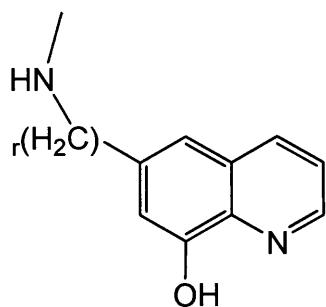
(3)



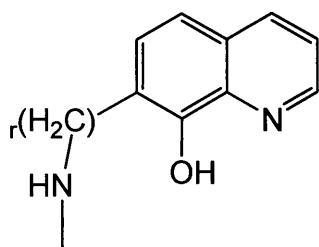
(4)



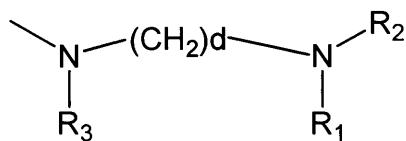
(5)



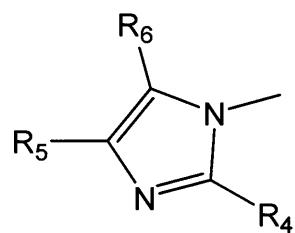
(6)



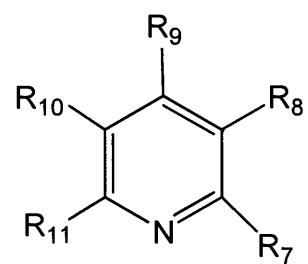
(7)



(8)

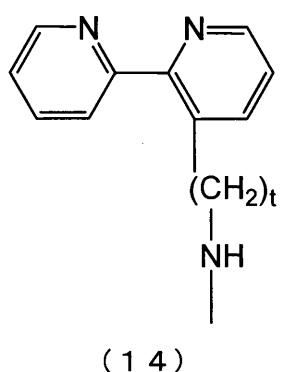
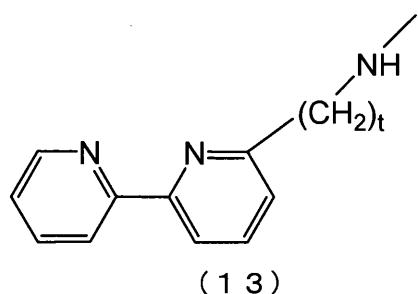
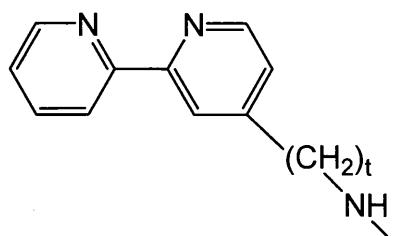
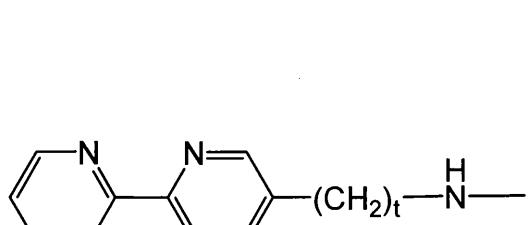


(9)



(10)

【化6】



(式中、r、dおよびtは、各一般式中のアルキリデンの数を表し、それぞれ、1から3、2から5および0から3の整数であり、

R1、R2、R3、R4、R5およびR6は、それぞれ独立して、水素原子、およびC1～C3アルキル基のうちのいずれか1つであり、

R7、R8、R9、R10およびR11は、それぞれ独立して、水素原子、イミノ、およびC1～C3アルキル基のうちのいずれか1つであり、

R7、R8、R9、R10およびR11のうちの少なくとも1つの基は、イミノである。

)

請求項1～4のいずれか一項に記載のプロテインキナーゼ阻害剤としてのキナゾリン錯体。

【請求項6】

一般式AG(X'Y')ZにおけるX'Y'が、請求項1に記載の一般式(1)によって示されるキナゾリン誘導体によって構成される基であり、

Rが、一般式(16)によって示される構造であり、

Zが、ハロゲンであり、

Gが、ルテニウムである、

あるいは一般式[AG(XY)Z]+B-におけるXYが、請求項1に記載の一般式(1)によって表され、

Rが、一般式(2)、一般式(17)または一般式(20)によって表される構造であり、

Zが、ハロゲンであり、

Gが、ルテニウムである、

あるいは一般式[AG(X1Y1)Z1]+B-におけるZ1が、請求項1に記載の一般式(1)によって表され、

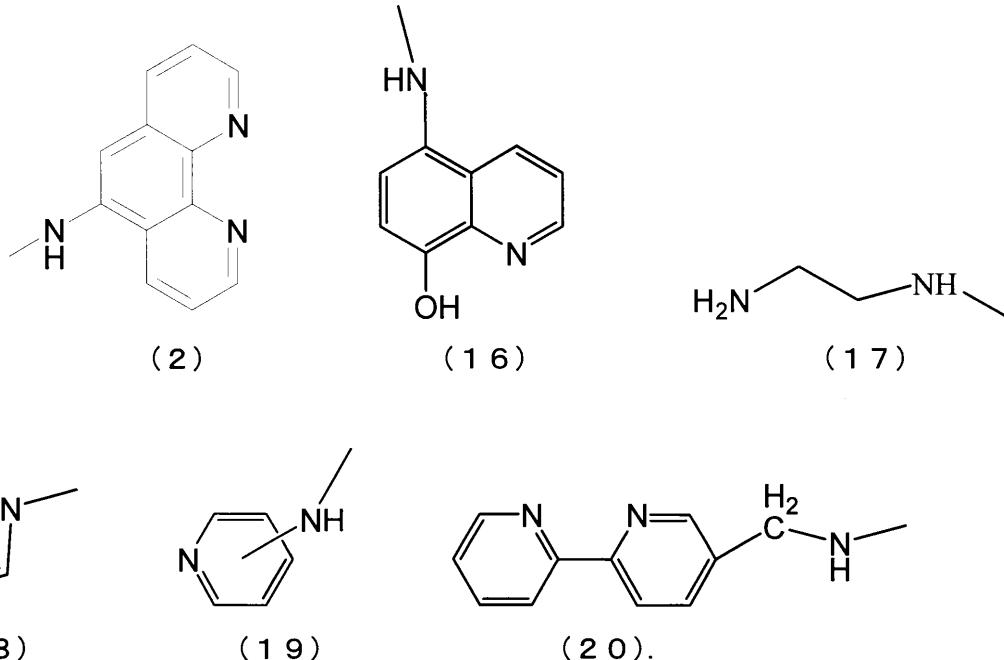
Rが、一般式(18)または一般式(19)によって表される構造であり、

X1Y1が、炭素原子数1～2のアルキルジアミンであり、

Gが、ルテニウムである、

あるいはMが、請求項1に記載の一般式(1)によって表され、

R が、一般式 (17) によって表される構造であり、
 W が、ハロゲンおよび DMSO であり、
 G が、ルテニウムである
 【化 7】



請求項 5 に記載のプロテインキナーゼ阻害剤としてのキナゾリン錯体。

【請求項 7】

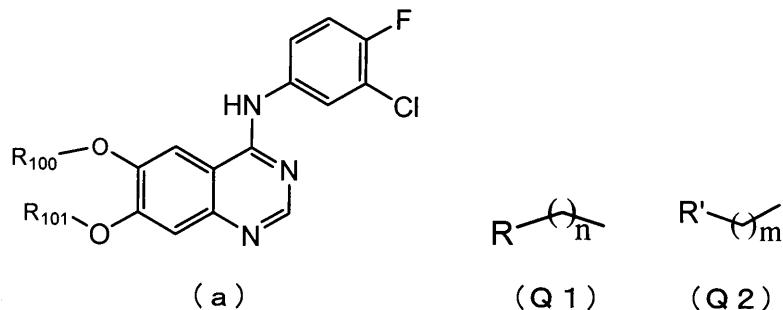
プロテインキナーゼ阻害剤としてのキナゾリン錯体の調製方法であって、
 貴金属を含有する配位化合物に配位子を配位結合させる工程を含み、
 該配位子が、

式 (a) によって表される第一反応体 A を提供する工程 (式中、R100 および R101 は、同じであるか異なり、独立して水素またはメチル基から選択され、ならびに R100 および R101 の少なくとも一方は水素である)、

式 (a) 中の R100 位の水素もしくはメチル基を式 (Q1) によって示される基で置換する工程、および / または式 (a) 中の R101 位の水素もしくはメチル基を式 (Q2) によって示される基で置換する工程

を含む方法によって調製されたキナゾリン誘導体である

【化 8】



(前記 R100 および R101 は、同じであるか異なり、独立して水素またはメチル基から選択され、R は、ルテニウムおよび / または白金である貴金属と配位結合し得る原子を含有する基であり、
 式中の m が 0 であり、R' が水素であり、R が、縮合複素環式イミノまたは置換縮合複素環式イミノ、アミノアルキルイミノ、環状第三級アミノ基およびイミダゾール型 5 員複素環構造を有する基、6 品芳香族複素環式イミノまたは置換 6 品芳香族複素環式イミノから

成る群より選択されるいづれか 1 つであり、前記イミノまたは第三級アミノ基中の窒素が、6 位の酸素と連結したアルキル鎖と結合し、
n は、0 から 5 の整数である

あるいは、

RとR'の両方が-NH₂であり、nが1から3の整数であり、mが1から3の整数である。)

キナゾリン錯体の調製方法。

【請求項8】

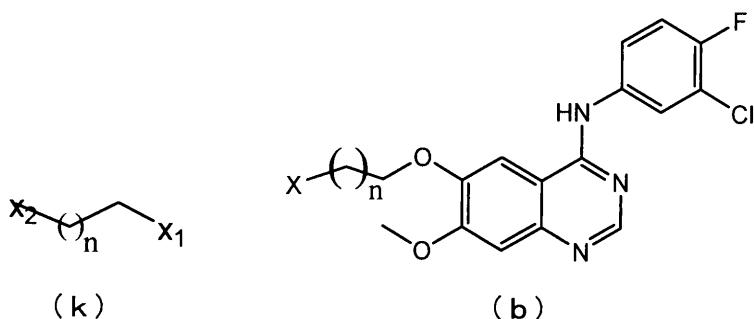
R の貴金属と配位結合し得る前記原子の数が、1～3である請求項7に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項9】

R₁O₀が水素であり、R₁O₁がメチルであり、式(Q1)で示される基での式(a)中の水素の前記置換が、手段(I)：

(1) 第一の有機溶媒の存在下で、第一反応体 A を下式 (k) によって表されるジハロアルカンと接触させ、反応させて、下式 (b) によって表される中間生成物 B を生成する工程（式中の X、X₁、X₂ は、すべてハロゲン原子である。）、

【化 9】

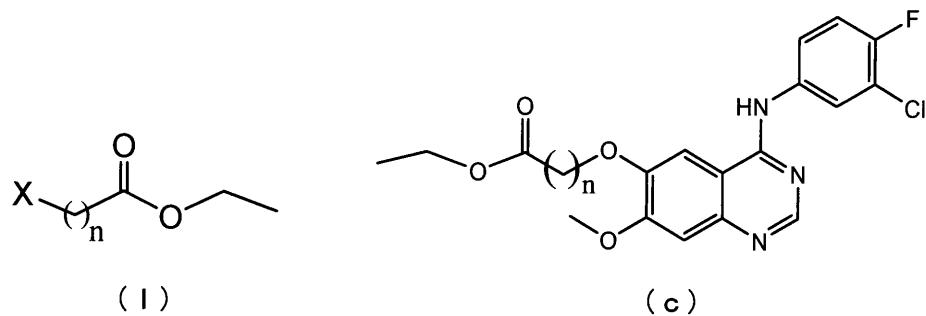


(2) 第二の有機溶媒の存在下および縮合反応条件下で、工程(1)で得た中間生成物Bを、貴金属と配位結合し得る原子を含有する第一の有機アミンと共に加熱して還流させて、中間生成物B中の6位のハロアルコキシのハロゲン原子に該第一の有機アミンとの縮合反応を受けさせる工程、

手段(II)：

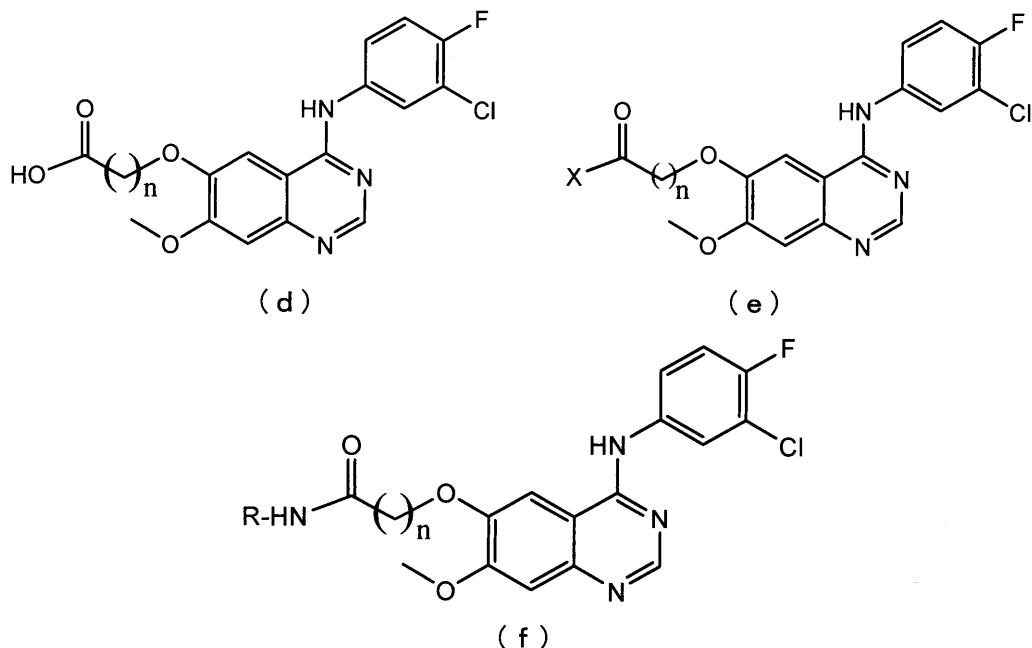
(1) 第一の有機溶媒の存在下で、第一反応体 A を下記式(1)によって表されるハロゲン化カルボン酸エステルと接触させ、反応させて、下式(c)によって表される中間生成物 C を生成する工程(式中の X は、ハロゲン原子を表す。)、

【化 1 0】



(2) アルカリによる触媒作用で、工程(1)で得た中間生成物Cを加水分解して、下式(d)によって表される中間生成物Dを取得し、その中間生成物Dにハロゲン化反応を受けさせて、下式(e)によって表される中間生成物Eを取得し、該中間生成物Eと配位機能を有する基を含有する化合物である第二の有機アミンとを、該中間生成物Eのハロゲン

化 6 位のアルコキシアシル中のハロゲン原子を該第二の有機アミンと縮合反応させる条件下で接触させ、反応させて、下式 (f) によって表される縮合生成物 F を得る工程、
【化 11】



(3) 工程(2)で得た縮合生成物F中の6位のアルコキシアミンのカルボニル基をアルキレン基に還元する工程、

を含む

請求項 8 に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項 10】

手段(Ⅰ)における前記第一の有機アミンが、アルキルジアミンまたは置換アルキルジアミン、ならびに環状第三級アミノ基およびイミダゾール型5員複素環構造を有する化合物から成る群より選択されるいすれか1つであり、

手段(II)における前記第二の有機アミンが、縮合複素環基置換アミンまたは置換縮合複素環式置換アミン、および6員芳香族複素環基置換アミンまたは置換6員芳香族複素環式置換アミンから成る群より選択されるいづれか1つである。

請求項 9 に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項 11】

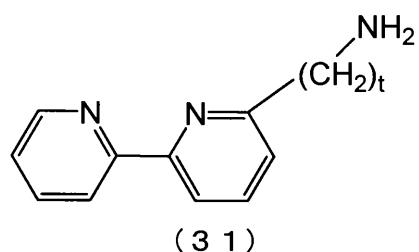
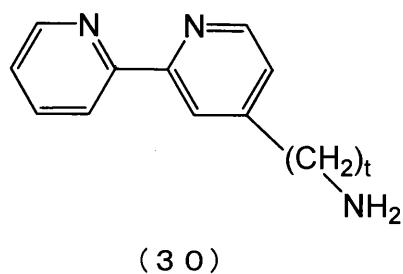
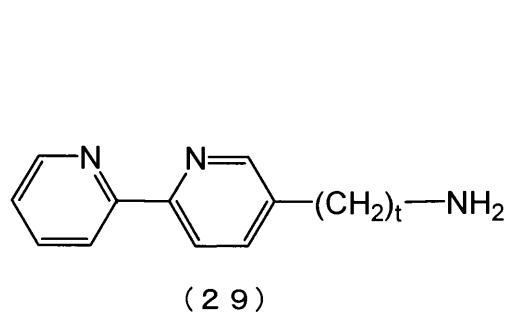
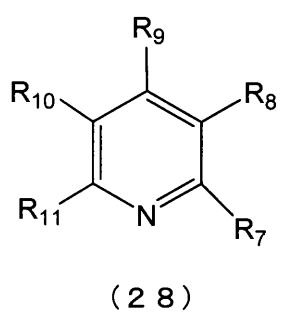
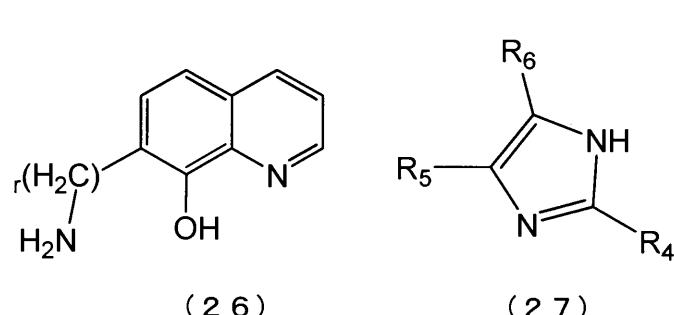
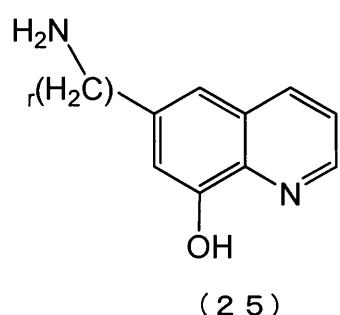
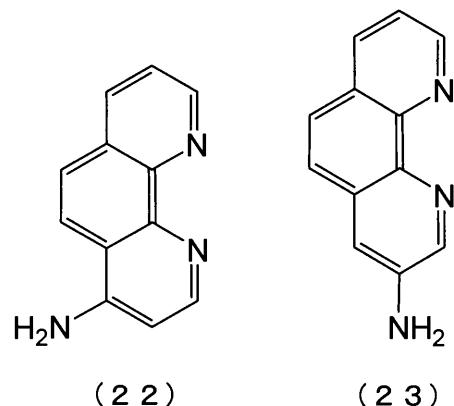
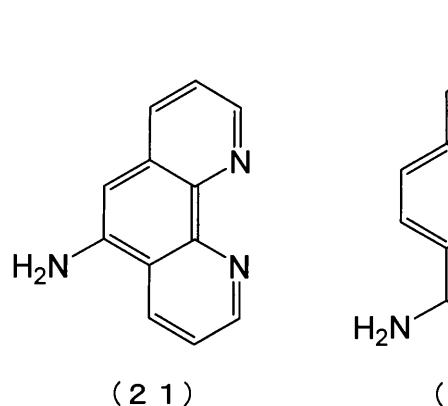
前記縮合複素環基置換アミンまたは置換縮合複素環式置換アミンが、一般式(21)～(26)によって表され。

環状第三級アミノ基、およびイミダゾール型5員複素環構造を有する前記化合物が、一般式(27)によって表され。

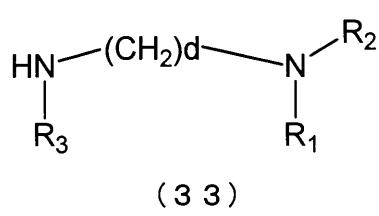
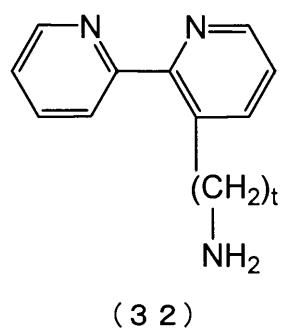
6員芳香族複素環基置換アミンまたは置換6員芳香族複素環式置換アミンが、一般式(2-8)～(32)によって表され。

前記アルキルジアミンまたは置換アルキルジアミンが、一般式(3-3)によって表される。

【化12】



【化13】



(式中、r、dおよびtは、各一般式中のアルキリデンの数を表し、それぞれ、1から3、2から5および0から3の整数であり、

R1、R2、R3、R4、R5およびR6は、それぞれ独立して、水素原子およびC1～C3アルキル基から成る群より選択されるいずれか1つであり、

R7、R8、R9、R10およびR11は、それぞれ独立して、水素原子、イミノおよびC1～C3アルキル基から成る群より選択されるいずれか1つであり、

ならびにR7、R8、R9、R10およびR11のうちの少なくとも1つは、イミノである。)

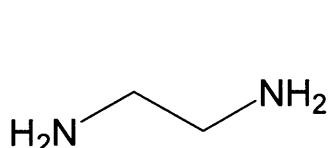
請求項10に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項12】

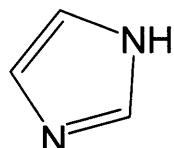
前記第一の有機アミンが、一般式(34)から一般式(35)で示されるような化合物のうちのいずれか1つであり、

前記第二の有機アミンが、一般式(21)および一般式(37)から一般式(39)で示されるような化合物のうちのいずれか1つである

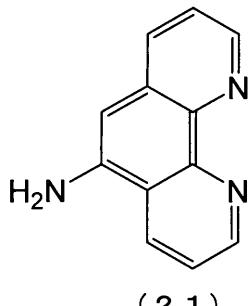
【化14】



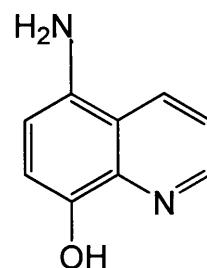
(34)



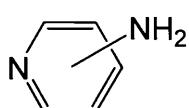
(35)



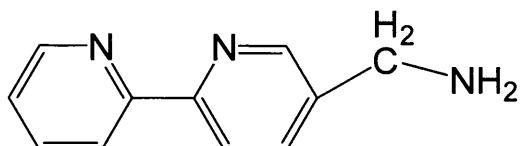
(21)



(37)



(38)



(39).

請求項10に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項13】

手段(I)において、

(1) 第一反応体Aをジハロアルカンと接触および反応させる条件が、反応温度が50～100であることと、反応時間が1～10時間であることと、ジハロアルカンに対する第一反応体Aのモル比が1:(3～8)であることと、第一反応体Aとジハロアルカンとの総量1000mgに対して、使用される前記第一の有機溶媒の量が4～20mLであることを含み、

(2) 工程(1)で得た中間生成物Bと第一の有機アミンとを加熱して還流させる温度が50～95であり、その反応時間が1～10時間であり、第一の有機アミンに対する中間生成物Bのモル比が1:(1～10)であり、中間生成物Bと第一の有機アミンとの総量1000mgに対して、使用される第二の有機溶媒の量が10～60mLである

請求項 10 に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項 14】

工程(1)において、第一反応体Aとジハロアルカン間の反応が酸結合剤の存在下で行われ、第一反応体Aに対する酸結合剤のモル比が(3~8):1であり、
工程(2)において、中間生成物Bおよび第一の有機アミンの加熱還流が酸結合剤の存在下で行われ、第一の有機アミンに対する酸結合剤のモル比が(3~8):1である
請求項13に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項 15】

前記ジハロアルカンが、
ジハロエタン、ジハロプロパン、ジハロブタン、およびジハロペンタンから成る群より選択される1つ以上のものである
請求項13に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項 16】

手段(II)において、
(1) 第一反応体Aをハロゲン化カルボン酸エステルと接触および反応させる条件が、反応温度が10~60であること、反応時間が0.3~5時間であること、ハロゲン化カルボン酸エステルに対する第一反応体Aのモル比が1:(1~1.5)であること、第一反応体Aとハロゲン化カルボン酸エステルとの総量1000mgに対して、使用される前記第一の有機溶媒の量が10~20mLであることを含み、
(2) 工程(1)で得た中間生成物Cをアルカリによる触媒作用で加水分解するための条件が、温度が20~60であること、時間が1~15時間であること、使用されるアルカリの量が、工程(1)で得た中間生成物Cの物質量の3~5倍であることを含み、
中間生成物Dのハロゲン化反応のための作業が、反応温度が25~75であり、反応時間が1~5時間であり、使用される塩化チオニルの量が中間生成物Dの物質量の5~15倍である条件下で、中間生成物Dを塩化チオニルと接触させ、反応させることを含み、
反応温度が3~30であり、反応時間が2~8時間であり、第三反応体、すなわち第二の有機アミンに対する中間生成物Eのモル比が1:(1~2)である条件下で、中間生成物Eと第二の有機アミン間の反応が、第三の有機溶媒中で行われ、
(3) 工程(2)で得た縮合生成物Fの6位のアルコキシアミド中のカルボニル基を第四の有機溶媒アミド還元の存在下で還元する作業が、40~60の温度、および6~20時間の時間、縮合生成物Fの物質量の2~4倍の水素化ホウ素ナトリウムの使用量のもとで、水素化ホウ素ナトリウムを縮合生成物Fと共に加熱して還流させることを含む
請求項10に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項 17】

工程(1)において、第一反応体Aとハロゲン化カルボン酸エステル間の反応が酸結合剤の存在下で行われ、第一反応体Aに対する酸結合剤のモル比が(2~5):1であり、
中間生成物Eと第二の有機アミン間の反応が酸結合剤の存在下で行われ、中間生成物Eに対する酸結合剤のモル比が(2~5):1である
請求項16に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項 18】

前記ハロゲン化カルボン酸エステルが、
ハロゲン化酢酸エチル、ハロゲン化酢酸メチル、およびハロゲン化ピルビン酸エチルから成る群より選択される1つ以上のものである
請求項16に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項 19】

前記第一の有機溶媒および第二の有機溶媒が、
N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、およびアセトニトリルから成る群よりそれぞれ独立して選択される1つ以上のものである
請求項10、13または16に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項 20】

第三の有機溶媒が、塩化メチレンおよび／またはクロロホルムであり、中間生成物 E と第二の有機アミンとの総量 1000 mg に対して、使用される前記第三の有機溶媒が 30 ~ 60 mL であり、

第四の有機溶媒が、THF および / またはジオキサンであり、水素化ホウ素ナトリウムと縮合生成物 F との総量 1000 mg に対して、第四の有機溶媒の量が 50 ~ 80 mL である

請求項 1 6 に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項 21】

前記酸結合剤が、

K₂CO₃、CsCO₃、NaOHおよびトリエチルアミンから成る群より選択される1つ以上のものである。

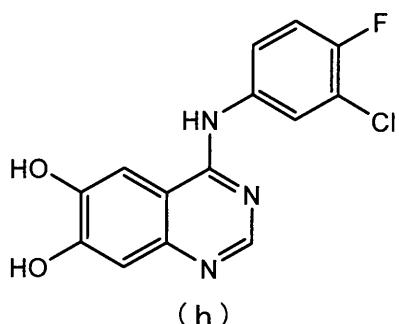
請求項14または17に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項 22】

R₁₀₀が水素であり、およびR₁₀₁がメチルであるとき、式(Q1)によって示される基で式(a)のR₁₀₀位の水素を置換する作業、および式(Q2)によって示される基で式(a)のR₁₀₁位のメチルの置換する作業が、

(1) 不活性気体の保護下で、第一反応体 A を溶融ピリジン塩酸塩と接触させ、反応させて、下記式 (h) によって表される中間生成物 H を生成する工程、

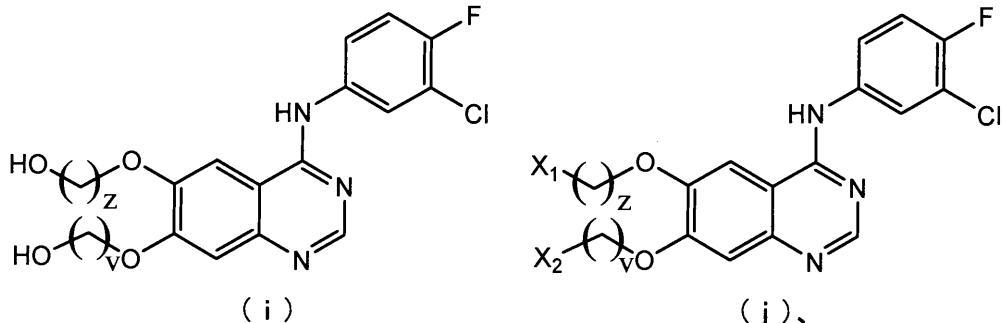
【化 1 5】



(2) 第一の有機溶媒の存在下、工程(1)で得た中間生成物Hをハロゲン化脂肪アルコールと接触させ、反応させて、下式(i)によって表される中間生成物Iを取得し、その中間生成物Iにハロゲン化反応を受けさせて、下式(j)によって表される中間生成物Jを取得し、そしてその後、その中間生成物Jにアンモニアとの加アンモニア分解反応を受けさせる工程(式中のX₁およびX₂は、ハロゲン原子である。)

を貯む

【化 1 6】



請求項 7 に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項 2 3】

工程(1)において、溶融ピリジン塩酸塩に対する前記第一反応体Aのモル比が1:(15~25)であり、第一反応体Aを溶融ピリジン塩酸塩と接触および反応させる条件が、反応温度が150~185であること、反応時間が2~5時間であることを含む

請求項 2 2 に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項 2 4】

工程(2)において、ハロゲン化脂肪アルコールに対して、工程(1)で得た前記中間生成物Hのモル比が1:(3~8)であり、前記中間生成物Hをハロゲン化脂肪アルコールと接触および反応させる条件が、反応温度が40~60であること、反応時間が5~15時間であることを含み、

前記ハロゲン化脂肪アルコールが、

2-ハロエタノール、3-ハロゲン化プロパノール、および4-ハロゲン化ブチルアルコールから成る群より選択される1つ以上のものである

請求項 2 2 に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項 2 5】

工程(2)において、中間生成物Iにハロゲン化反応を受けさせる作業が、中間生成物Dと三ハロゲン化リンとを第五の有機溶媒の存在下で接触させ、反応させる工程を含み、

中間生成物Dと三ハロゲン化リンのモル比が1:(1.2~2.5)であり、接触反応条件が、反応温度が90~110であること、反応時間が1~10時間であることを含み、

前記第五の有機溶媒が、

クロロベンゼン、ピリジンおよびN,N-ジメチルホルムアミドから成る群より選択される1つ以上のものあり、

中間生成物Dと三ハロゲン化リンとの総量1000mgに対して、使用される前記第五の有機溶媒の量が20~80mlである

請求項 2 2 に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項 2 6】

工程(2)において、中間生成物Jとアンモニア間で加アンモニア分解をする作業が、中間生成物Jとアンモニアとを第六の有機溶媒の存在下で接触させ、反応させることを含み、

アンモニアに対する中間生成物Jのモル比が1:(10~30)であり、接触反応の条件が、反応温度が25~50であること、および反応時間が5~15時間であることを含み、

前記第六の有機溶媒が、

メタノール、エタノール、およびイソプロパノールから成る群より選択される1つ以上のものあり、

中間生成物Jの量1000mgに対して、使用される前記第六の有機溶媒の量が20~50mlである

請求項 2 2 に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項 2 7】

一般式AG(X'Y')Z、または[AG(XY)Z]+B-によって表されるプロテインキナーゼ阻害剤としてのキナゾリン錯体の調製方法が、

該ハロゲン化アレーンルテニウム二量体中のルテニウムに、キレート形成性配位子中の2個の配位原子とキレートを形成させ、キレート形成性配位子中の2個の配位原子を配位結合させる条件下で、2個のA基を含有するハロゲン化アレーンルテニウム二量体と2個の配位原子を含有するキレート形成性配位子とを、アルコールまたはアルコール水溶液中で、接触させる工程を含む

請求項 7~26 のいずれか一項に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項 2 8】

2個の配位原子を含有するキレート形成性配位子に対して、2個のA基を含有する前記ハロゲン化アレーンルテニウム二量体のモル比が、1:(1~3)であり、接触温度が20~50、および接触時間が0.5~2時間であり、2個のA基を含有する前記ハロゲン化アレーンルテニウム二量体と2個の配位原子を含有するキレート形成性配位子との総

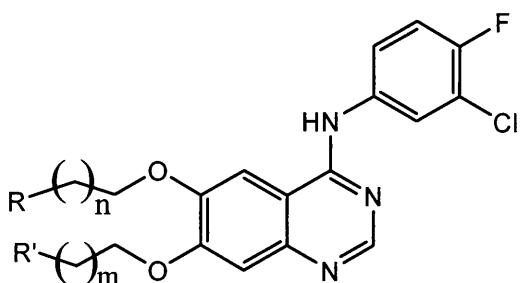
量 100 mg に対して、使用される前記アルコールまたはアルコール水溶液の量が 30 ~ 50 ml であり、前記アルコールがメタノールである

請求項 27 に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

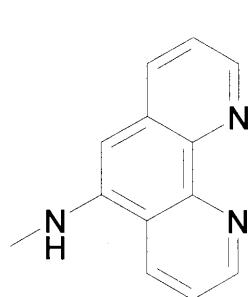
【請求項 29】

2 個の配位原子を含有する前記キレート形成性配位子が、一般式(1)によって表される(式中、m は 0 であり、R' は水素であり、R は、一般式(5) ~ (7)のいずれか 1 つによって表される縮合複素環式イミノまたは置換縮合複素環式イミノである、あるいは R は、一般式(2) ~ (4)によって表される縮合複素環式イミノ、または置換縮合複素環式イミノおよび一般式(8)によって表されるアミノアルキルイミノ、ならびに一般式(11) ~ (13)によって表される 6 員芳香族複素環式イミノ、または置換 6 員芳香族複素環式イミノのうちのいずれか 1 つである、あるいは R と R' の両方が -NH₂ であり、n は 1 から 3 の整数であり、m は 1 から 3 の整数である)

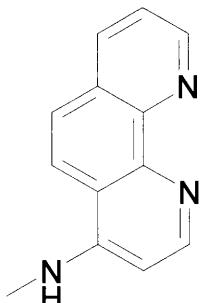
【化 17】



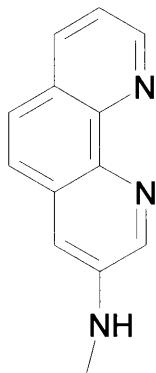
(1)



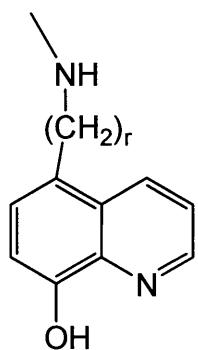
(2)



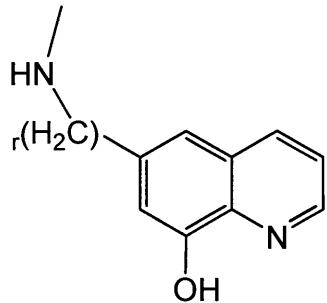
(3)



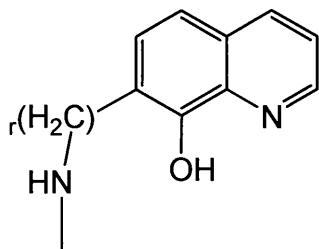
(4)



(5)

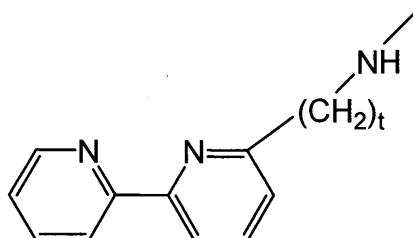
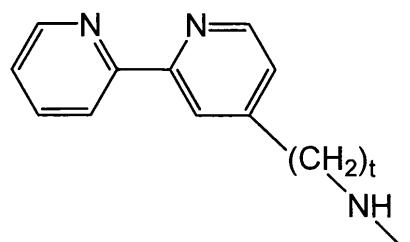
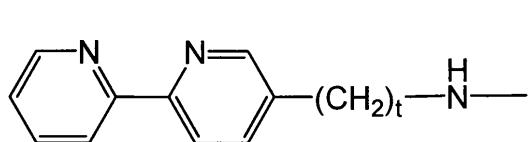
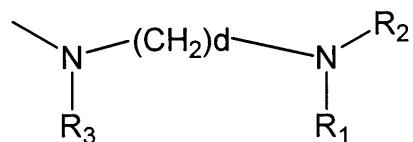


(6)



(7)

【化18】



(式中、r、dおよびtは、各一般式中のアルキリデンの数を表し、それぞれ、1から3、2から5および0から3の整数であり、

R1、R2、およびR3は、それぞれ独立して、水素原子、およびC1～C3アルキル基のうちのいずれか1つである)

請求項27または28に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項30】

S C N、-N3、-SCH3、-SH、ピリジル、炭素原子数1～3の1つまたは幾つかのアルキル基により置換されているピリジル、イミダゾリル、および炭素原子数1～3の1つまたは幾つかのアルキル基により置換されているイミダゾリルから成る群より選択される1つの基によって、2個のA基を含有するハロゲン化アレーンルテニウム二量体中のルテニウムとキレート形成性配位子中の2個の配位原子との間のキレート形成および配位結合からの反応生成物中のハロゲンイオンを置換する工程をさらに含む

請求項27に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項31】

2個のA基を含有するハロゲン化アレーンルテニウム二量体中のルテニウムとキレート形成性配位子中の2個の配位原子との間のキレート形成および配位結合からの反応生成物中のハロゲン化イオンの前記置換についての作業が、

第九の有機溶媒中で、前記反応生成物をAgPF6またはAgBF4と混合し、次いで濾過し、そして、アルカリ金属のチオシアニ酸塩、アルカリ金属のアジド、アルカリ金属のチオメチル塩、アルカリ金属のスルフヒドリル塩、炭素原子数1～3の飽和カルボン酸、ピリジン、炭素原子数1～3の1つまたは幾つかのアルキル基によって置換されているピリジン、イミダゾール、および炭素原子数1～3の1つまたは幾つかのアルキル基によって置換されているイミダゾールから成る群より選択されるいずれか1つと濾液とを混合する工程を含み、

アルカリ金属のチオシアニ酸塩、アルカリ金属のアジド、アルカリ金属のチオメチル塩、アルカリ金属のスルフヒドリル塩、炭素原子数1～3の飽和カルボン酸、ピリジン、炭素原子数1～3の1つまたは幾つかのアルキル基によって置換されているピリジン、イミダゾール、および炭素原子数1～3の1つまたは幾つかのアルキル基によって置換されているイミダゾールから成る群より選択される前記いずれか1つのものの前記反応生成物に対するモル比が1～5：1であり、

アルカリ金属のチオシアノ酸塩、アルカリ金属のアジド、アルカリ金属のチオメチル塩、アルカリ金属のスルフヒドリル塩、炭素原子数1～3の飽和カルボン酸、ピリジン、炭素原子数1～3の1つまたは幾つかのアルキル基によって置換されているピリジン、イミダゾール、および炭素原子数1～3の1つまたは幾つかのアルキル基によって置換されているイミダゾールから成る群より選択されるいずれか1つのものと前記濾液とを、20～50の温度で0.5～2時間混合し、

アルカリ金属のチオシアノ酸塩、アルカリ金属のアジド、アルカリ金属のチオメチル塩、アルカリ金属のスルフヒドリル塩、炭素原子数1～3の飽和カルボン酸、ピリジン、炭素原子数1～3の1つまたは幾つかのアルキル基によって置換されているピリジン、イミダゾール、および炭素原子数1～3の1つまたは幾つかのアルキル基によって置換されているイミダゾールから成る群より選択されるいずれか1つものの総量100mgに対して、使用される前記第九の有機溶媒の量が30～50mLであり、

前記第九の有機溶媒が、メタノールおよび／またはエタノールである

請求項30に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項32】

一般式[A G (X1 Y1) Z1] + B - によって表されるプロテアーゼ阻害剤の調製方法が、

(1) 2個のA基を含有する該ハロゲン化アレーンルテニウム二量体中のルテニウムに、アルキルジアミン中の2個の配位窒素原子とキレートを形成させ、アルキルジアミン中の2個の配位窒素原子を配位結合させる条件下において、2個のA基を含有するハロゲン化アレーンルテニウム二量体と炭素原子数1～5のアルキルジアミンとを、アルコールまたはアルコール水溶液中で、接触させる工程、

(2) 2個のA基を含有するハロゲン化アレーンルテニウム二量体中のルテニウムと炭素原子数1～5のアルキルジアミン中の2個の配位窒素原子との間のキレート形成および配位結合から得た反応生成物中のハロゲンイオンを、单一配位原子を含有する单座配位子で置換する工程

を含む

請求項7～26のいずれか一項に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項33】

工程(1)において、

炭素原子数1～5のアルキルジアミンに対して、2個のA基を含有する前記ハロゲン化アレーンルテニウム二量体のモル比が、1：1～3であり、接触温度が20～50であり、接触時間が0.5～2時間であり、2個のA基を含有する前記ハロゲン化アレーンルテニウム二量体と炭素原子数1～5のアルキルジアミンとの総量100mgに対して、使用される前記アルコールまたはアルコール水溶液の量が30～50mLであり、前記アルコールがメタノールであり、

工程(2)において、

2個のA基を含有するハロゲン化アレーンルテニウム二量体中のルテニウムと炭素原子数1～5のアルキルジアミン中の2個の配位窒素原子との間のキレート形成および配位結合から得た反応生成物中のハロゲンイオンの前記置換についての作業が、第九の有機溶媒中で、前記反応生成物をAgPF₆またはAgBF₄と混合し、次いで濾過し、そしてその濾液を、单一配位原子を有する单座配位子と混合する工程を含み、

前記反応生成物に対する单一配位原子を有する前記单座配位子のモル比が1～5：1であり、前記濾液と单一配位原子を有する单座配位子とを混合するとき、温度が20～50であり、所要時間が0.5～2時間であり、前記反応生成物と单一配位原子を有する单座配位子との総量100mgに対して、使用される前記第九の有機溶媒の量が30～50mLであり、前記第九の有機溶媒が、メタノールおよび／またはエタノールである

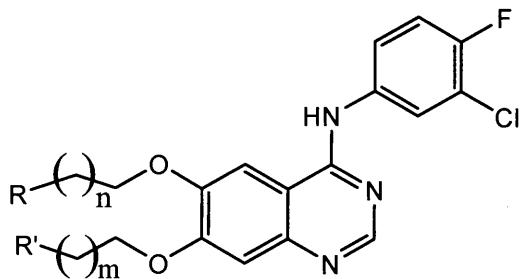
請求項32に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項34】

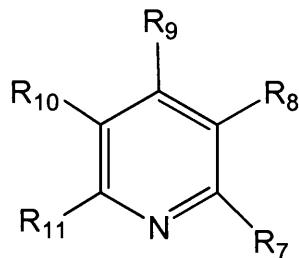
单一配位原子を含有する前記单座配位子が、一般式(1)によって表される

(式中、mは0であり、R'は水素であり、Rは、環状第三級アミノ基およびイミダゾール型5員複素環構造を有する基、ならびに一般式(10)によって表される6員芳香族複素環式イミノまたは置換6員芳香族複素環式イミノのうちのいずれか1つである。)

【化19】



(1)



(10)

(式中、R7、R8、R9、R10およびR11は、それぞれ独立して、水素原子、イミノ、およびC1～C3アルキル基のうちのいずれか1つであり、
R7、R8、R9、R10およびR11のうちの少なくとも1つの基は、イミノである。)

請求項32または33に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項35】

2個のA基を含有する前記ハロゲン化アレーンルテニウム二量体中のA基が、ベンゼン、ビフェニル、イソプロピルトルエンおよびベンゾ-シクランから選択される

請求項27、28、30～33のいずれか一項に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項36】

一般式G(M)Wによって表されるプロテアーゼ阻害剤としてのキナゾリン錯体の調製方法が、

(1) 第十の有機溶媒の存在下で、ハロゲン化ルテニウムと、塩酸水溶液とDMSOの混合物とを、またはハロゲン化ルテニウムとDMSOとを加熱して還流させて、DMSOが配位結合しているルテニウム化合物を得る工程、

(2) DMSOが配位結合しているルテニウム化合物のルテニウムに前記配位子中の单一または2個の配位原子を配位結合させる条件下で、工程(1)で得たDMSOが配位結合しているルテニウム化合物と单一または2個の配位原子を含有するキナゾリン誘導体配位子とを、アルコールまたはアルコール水溶液またはアルコールの塩酸溶液中で、接触させる工程

を含む

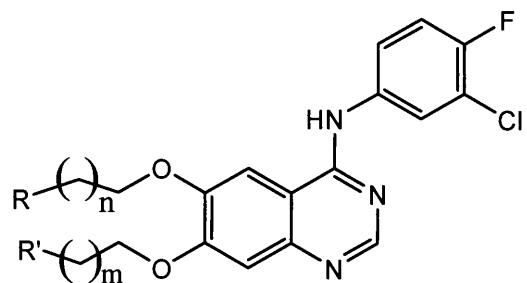
請求項7～26のいずれか一項に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項37】

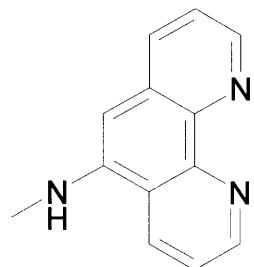
2個の配位原子を含有する前記キレート形成性配位子が、一般式(1)によって表され(式中、mは0であり、R'は水素であり、Rは、一般式(2)～(7)のいずれかによって表される縮合複素環式イミノまたは置換縮合複素環式イミノならびに一般式(8)によって表されるアミノアルキルイミノのいずれかである、あるいはRとR'の両方が-NH₂であり、nは1から3の整数であり、mは1から3の整数である)、

单一配位原子を含有する前記キレート形成性配位子が、一般式(1)によって表される(式中、mは0であり、R'は水素であり、Rは、一般式(9)によって表される環状第三級アミノ基およびイミダゾール型5員複素環構造を有する基ならびに一般式(10)～(13)によって表される6員芳香族複素環式イミノまたは置換6員芳香族複素環式イミノのうちのいずれか1つである)

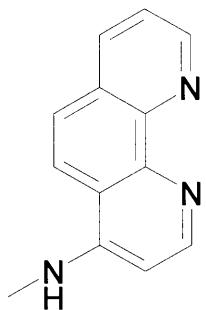
【化 2 0】



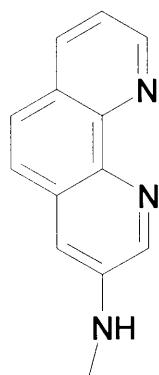
(1)



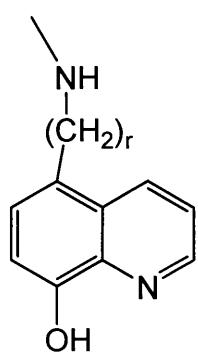
(2)



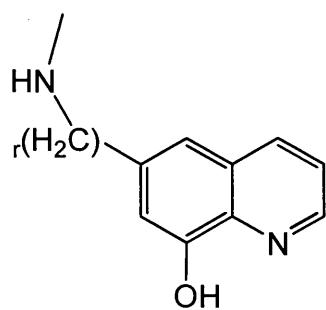
(3)



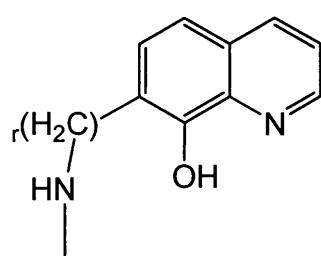
(4)



(5)

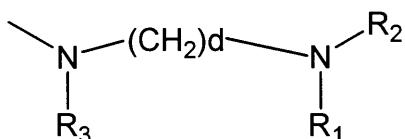


(6)

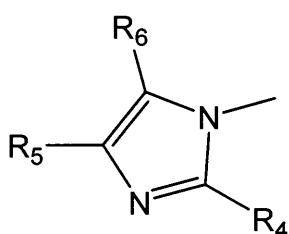


(7)

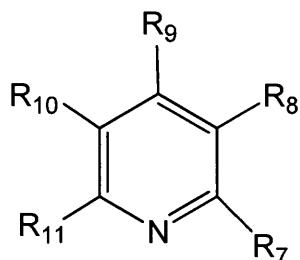
【化 2 1】



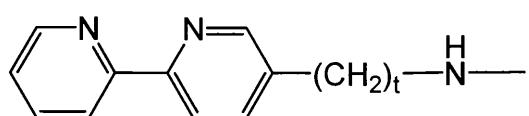
(8)



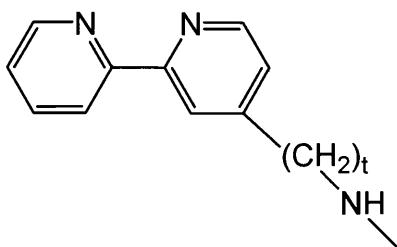
(9)



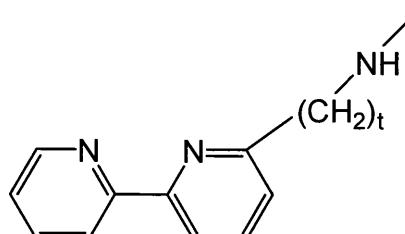
(10)



(11)



(12)



(13)

(式中、r、dおよびtは、各一般式中のアルキリデンの数を表し、それぞれ、1から3、2から5および0から3の整数であり、

R1、R2、R3、R4、R5およびR6は、それぞれ独立して、水素原子、およびC1～C3アルキル基のうちのいずれか1つであり、

R7、R8、R9、R10およびR11は、それぞれ独立して、水素原子、イミノ、およびC1～C3アルキル基のうちのいずれか1つであり、

R7、R8、R9、R10およびR11のうちの少なくとも1つの基は、イミノである。

)

請求項36に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【請求項38】

工程(1)において、

前記還流温度が70から200であり、前記還流所要時間が3～6時間であり、塩酸水溶液中の塩化水素に対する前記ハロゲン化ルテニウムのモル比が1：(40～80)であり、DMSOに対する前記ハロゲン化ルテニウムのモル比が1：(40～80)であり、前記第十の有機溶媒が、メタノール、エタノール、イソプロパノールから選択される1つ以上のものであり、ハロゲン化ルテニウムと塩酸水溶液とDMSOとの総量2000mgに対して、使用される前記第十の有機溶媒の量が30～50mLであり、

工程(2)において、

2個の配位原子を含有するキナゾリン誘導体キレート形成性配位子に対して、DMSOが配位結合している前記ルテニウム化合物のモル比が1：1～3であり、接触温度が20～

50 であり、および接触時間が0.5~6時間であり、DMSOが配位結合しているルテニウム化合物と2個の配位原子を含有するキレート形成性配位子との総量100mgに対して、使用される前記アルコールまたはアルコール水溶液の量が3~10mlであり、前記アルコールがエタノールである、

あるいは工程(2)において、単一配位原子を含有する单座配位子に対して、DMSOが配位結合している前記ルテニウム化合物のモル比が1:1~3であり、接触温度が20~50であり、接触時間が0.5~6時間であり、DMSOが配位結合しているルテニウム化合物と単一配位原子を含有するキナゾリン誘導体キレート形成性配位子との総量100mgに対して、前記アルコールまたはアルコールの塩酸溶液の量が8~20mLであり、前記アルコールがエタノールである

請求項36に記載のキナゾリン錯体の調製方法。

【誤訳訂正2】

【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】

一般式(1)中、式中のRは、ルテニウムおよび/または白金である貴金属と配位結合し得る原子を含有する基であり、mが0であり、R'が水素であり、Rが、縮合複素環式イミノまたは置換縮合複素環式イミノ、アミノアルキルイミノ、環状第三級アミノ基およびイミダゾール型5員複素環構造を有する基、6員芳香族複素環式イミノまたは置換6員芳香族複素環式イミノから成る群より選択されるいづれか1つであり、前記イミノまたは第三級アミノ基中の窒素が、6位の酸素と連結したアルキル鎖と結合し、nは、0から5の整数である、あるいは、RとR'の両方が-NH₂であり、nが1から3の整数であり、mが1から3の整数である。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0010

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0010】

このキナゾリン誘導体の調製方法は、第一反応体Aを提供する工程を含む(該第一反応体Aは、式(a)によって示される化合物であり、式中のR100およびR101は、同じであるか異なり、独立して水素またはメチル基から選択され、および少なくとも一方は水素である)。この方法は、式(a)中のR100位の水素もしくはメチル基を、式(Q1)によって示される基で置換する工程、および/または式(a)中のR101位の水素もしくはメチル基を、式(Q2)によって表される基で置換する工程を含む(Rは、ルテニウムおよび/または白金である貴金属と配位結合し得る原子を含有する基であり、式中のmが0であり、R'が水素であり、Rが、縮合複素環式イミノまたは置換縮合複素環式イミノ、アミノアルキルイミノ、環状第三級アミノ基およびイミダゾール型5員複素環構造を有する基、6員芳香族複素環式イミノまたは置換6員芳香族複素環式イミノから成る群より選択されるいづれか1つであり、前記イミノまたは第三級アミノ基中の窒素が、6位の酸素と連結したアルキル鎖と結合し、nは、0から5の整数である、あるいは、RとR'の両方が-NH₂であり、nが1から3の整数であり、mが1から3の整数である)。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0021

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0021】

好ましくは、本発明の1実施形態によると、mは0であり、R'は水素であり、及び配位機能を有する前記基Rは、縮合複素環式イミノまたは置換縮合複素環式イミノ、アミノアルキルイミノ、環状第三級アミノ基およびイミダゾール型5員複素環構造を有する基、6員芳香族複素環式イミノまたは置換6員芳香族複素環式イミノから選択されるいづれか1つであり、前記イミノまたは第三級アミノ基中の窒素は、6位の酸素と連結したアルキル鎖に結合している。すなわち、縮合複素環式イミノまたは置換縮合複素環式イミノ、6員芳香族複素環式イミノまたは置換6員芳香族複素環式イミノのイミノからの窒素は、6位の酸素と連結したアルキル鎖に結合するために用いられ、前記環上の窒素原子、酸素原子および硫黄原子のうちの少なくとも1つは貴金属と配位結合でき、アミノアルキルイミノのイミノの窒素は、6位の酸素と連結したアルキル鎖に結合するために用いられ、アミノ上の窒素もイミノ上の窒素も貴金属と配位結合でき、環状第三級アミノ基およびイミダゾール型5員複素環構造を有する基の該第三級アミノ基上の窒素は、6位の酸素と連結したアルキル鎖に結合しており、ならびに該イミダゾール型5員複素環構造上の他の窒素原子、酸素原子および硫黄原子のうちの少なくとも1個は、貴金属と配位結合することができる。

【誤訳訂正5】

【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】

X'Y'は、上記一般式(1)によって示されるキナゾリン誘導体によって構成される基である(式中、mは0であり、R'は水素であり、Rは、上記一般式(5)～(7)のいづれか1つによって表される縮合複素環式イミノまたは置換縮合複素環式イミノであり、前記イミノの窒素は、一般式(1)中の6位の酸素と連結したアルキル鎖に結合しており、前記縮合複素環上の窒素およびヒドロキシリル基中の酸素はGと配位結合しており、ならびに好ましくは、Rは、上記一般式(16)によって示される構造である)。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0101

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0101】

本発明の別の特定の実施形態によると、プロテインキナーゼ阻害剤としての前記キナゾリン錯体を一般式[A G(X Y)Z] + B-によって表すことができる。

XYは、上記一般式(1)によって表されるキナゾリン誘導体によって構成される基である(式中、mは0であり、R'は水素であり、Rは、上記一般式(2)～(4)によって表される縮合複素環式イミノまたは置換縮合複素環式イミノ、および一般式(8)によって表されるアミノアルキルイミノ、ならびに一般式(11)～(14)によって表される6員芳香族複素環式イミノまたは置換6員芳香族複素環式イミノのうちのいづれか1つであり、ならびに前記イミノ上の窒素は、一般式(1)中に6位の酸素と連結したアルキル鎖に結合している。この場合、前記縮合複素環中のこれらの2個の窒素原子はGと配位結合することができ、または前記アミノアルキルイミノ上のこれらの2個の窒素原子はGと配位結合することができ、または前記6員芳香族複素環上のこれらの2個の窒素原子はGと配位結合することができる。好ましくは、Rは、上記一般式(2)、一般式(17)または一般式(20)によって表される構造である。

あるいは、RおよびR'は、-NH₂であり、nは1から3の整数であり、およびmは1から3の整数であり、この場合、RおよびR'上の窒素はGと配位結合することができる)。

【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0107

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0107】

本発明の別の特定の実施形態によると、プロテインキナーゼ阻害剤としての前記キナゾリン錯体を一般式 [A G (X 1 Y 1) Z 1] + B - によって表すこともできる。

X 1 Y 1 は、炭素原子数 1 ~ 5 のアルキルジアミン基であり、Z 1 は、上記一般式 (1) によって表されるキナゾリン誘導体によって構成される基である (式中、m は 0 であり、R' は水素であり、R は、上記一般式 (9) によって表される環状第三級アミノ基およびイミダゾール型 5 員複素環構造を有する基ならびに一般式 (10) によって表される 6 員芳香族複素環式イミノまたは置換 6 員芳香族複素環式イミノのうちのいずれか 1 つであり、前記イミノまたは第三級アミノ基上の窒素は、一般式 (1) 中の 6 位の酸素と連結したアルキル鎖に結合している。この場合、前記イミダゾール型 5 員複素環構造上のすべての窒素 (第三級アミノ基上のものを除く) は G と配位結合することができ、または前記 6 員複素環上の窒素原子は G と配位結合することができ、好ましくは、R は、上記一般式 (18) または一般式 (19) によって表される構造である)。X 1 Y 1 は、1 ~ 2 個の炭素原子を含有するアルキルジアミン基であり、A は、ベンゼン、ビフェニル、イソプロピルトルエンおよびベンゾ - シクランから成る群より選択され、B は、C 1 - 、P F 6 - または B F 4 - であり、および G は、好ましくはルテニウムである。