

【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1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2005-508953(P2005-508953A)

【公表日】平成17年4月7日(2005.4.7)

【年通号数】公開・登録公報2005-014

【出願番号】特願2003-534421(P2003-534421)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 403/06 (2006.01)

C 0 7 D 403/14 (2006.01)

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 401/14 C S P

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 403/06

C 0 7 D 403/14

C 0 7 D 413/14

【手続補正書】

【提出日】平成17年9月27日(2005.9.27)

【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

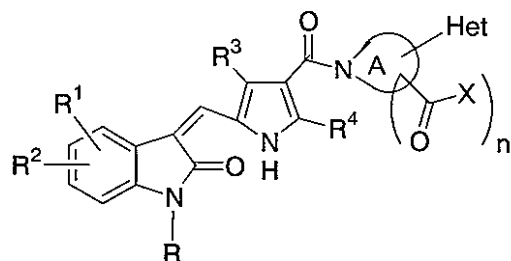
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：(IV)

【化1】



(IV)

{ 式中、

Rは、

(a)水素；

(b)-PO(OR⁵)₂ [ここでR⁵はそれぞれ独立して水素またはアルキルである]；

(c)-COR⁶ [ここでR⁶はアルキルである]；または

(d)-CHR⁷NR⁸R⁹ [ここでR⁷は水素またはアルキルであり、R⁸およびR⁹は独立して水素若しくはアルキルであるか；またはR⁸とR⁹はこれらが結合している窒素原子と一緒になってヘテロシクロアミノ環を形成する]

であり；

R¹は水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、F、Cl、Br、またはIであり；

R²は水素、アルキル、ヘテロアリール、アルコキシ、ヒドロキシ、F、Cl、Br、またはIであり；

R³は水素またはアルキルであり；

R⁴は水素またはアルキルであり；

環Aは場合により置換されたヘテロシクロアミノであり；

Hetはシクロアルキルアミノアルキル、シクロアルキルアルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、複素環、ヘテロサイクリルカルボニルアルキル、ヘテロサイクリルアルキルカルボニルまたはヘテロサイクリルアルキルであり；

XはNR₈R₉またはOR₈であり；および

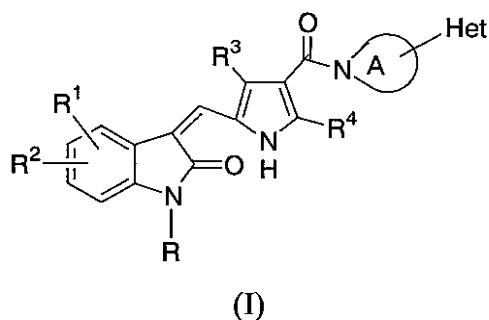
nは0または1である}

の化合物または医薬的に許容可能なその塩。

【請求項2】

式：(I)：

【化 2】



{ 式中、

Rは、

(a)水素；

(b) $-PO(OR^5)_2$ [ここで R^5 はそれぞれ独立して水素またはアルキルである]；

(c) $-COR^6$ [ここで R^6 はアルキルである]または

(d) $-CHR^7NR^8R^9$ [ここで R^7 は水素またはアルキルであり、 R^8 および R^9 は独立して水素若しくはアルキルであるか；または R^8 と R^9 はこれらが結合している窒素原子と一緒になってヘテロシクロアミノ環を形成する]

であり；

R^1 は水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、F、Cl、Br、またはIであり；

R^2 は水素、アルキル、ヘテロアリール、アルコキシ、ヒドロキシ、F、Cl、BrまたはIであり；

R^3 は水素またはアルキルであり；

R^4 は水素またはアルキルであり；

環Aは場合により置換されたヘテロシクロアミノであり；

Hetはシクロアルキルアミノアルキル、シクロアルキルアルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、複素環またはヘテロサイクリルアルキルである }

の化合物または医薬的に許容可能なその塩。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 の一つに記載の化合物であって、式中、

R^1 は水素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、F、ClまたはBrであり；および

R^2 は水素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、F、ClまたはBrである、前記化合物。

【請求項 4】

請求項 1 または 2 の一つに記載の化合物であって、式中、 R^1 がFであり；および R^2 が水素である、前記化合物。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の化合物であって、式中、 R^1 が前記インドリノン環の 5 位にあり；およびRが、 $-PO(OH)_2$ 、 $-COCH_3$ 、またはピロリジン-1-イルメチルである、前記化合物。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の化合物であって、式中、Rが水素であり、 R^3 および R^4 が独立して水素またはメチルである、前記化合物。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の化合物であって、式中、 R^3 および R^4 がメチルである、前記化合物。

【請求項 8】

請求項 1 または 2 の一つに記載の化合物であって、式中、Aが 4 ~ 6 個の環原子のヘテロシクロアミノ基である、前記化合物。

【請求項 9】

請求項 1 または 2 の一つに記載の化合物であって、式中、Aがアゼチジン-1-イル、ピロリ

ジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、またはピペラジン-1-イルである、前記化合物。

【請求項 10】

請求項 1 または 2 の一つに記載の化合物であって、式中、Het は 4 ~ 6 個の環原子を含む複素環であり、ここで一つまたは二つの環原子は、窒素、酸素、または硫黄からなる群から選択され、残りの環原子は炭素原子である、前記化合物。

【請求項 11】

請求項 1 または 2 の一つに記載の化合物であって、式中、Het がピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、2,6-ジメチルモルホリン-4-イル、または 2,6-ジメチルピペラジン-1-イルであり、且つ前記 A 環の 3 または 4 位に配置されている、前記化合物。

【請求項 12】

請求項 11 に記載の化合物であって、式中、A がアゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、またはピペラジン-1-イルである、前記化合物。

【請求項 13】

請求項 1 または 2 の一つに記載の化合物であって、式中、Het がヘテロサイクリルアルキルであり、ここで前記ヘテロサイクリル環は 5 または 6 個の環原子を含み、ここで一つまたは二つの環原子は、窒素、酸素、または硫黄から選択され、残りの環原子は炭素である、前記化合物。

【請求項 14】

請求項 13 に記載の化合物であって、式中、Het がピロリジン-1-イルメチルである、前記化合物。

【請求項 15】

請求項 14 に記載の化合物であって、式中、A がアゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、またはピペラジン-1-イルである、前記化合物。

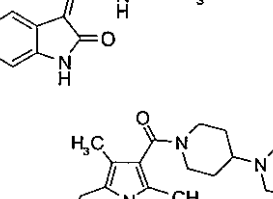
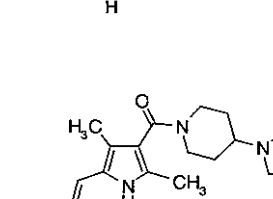
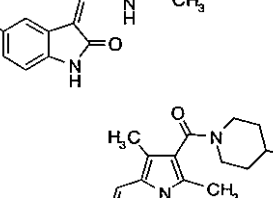
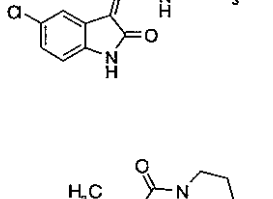
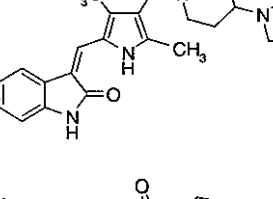
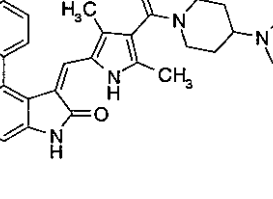





【請求項 16】

請求項 14 に記載の化合物であって、式中、A がピロリジン-1-イルであり、ピロリジン-1-イルメチルは前記ピロリジン-1-イル環の C2 位にあり、前記ピロリジン-1-イル環の C2 位における立体化学は R または S である、前記化合物。

【請求項 17】

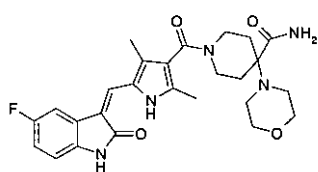
以下のもの：

【化 3】

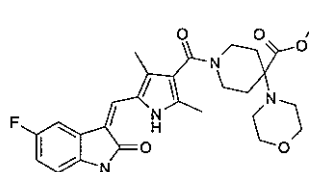
1		434.5	6		424.5
2		452.5	7		440.9
3		459.0	8		452.5
4		436.5	9		469.0
5		495.6	10		436.53
			11		436.53

【化 4】

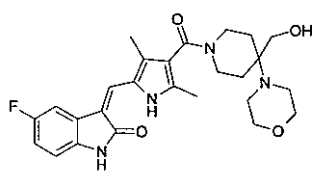
12



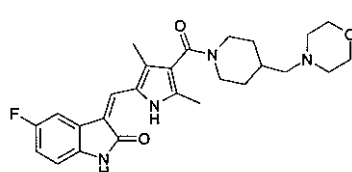
13



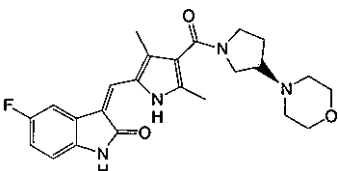
14



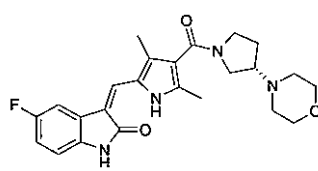
15



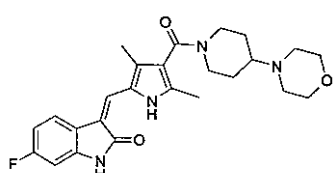
16



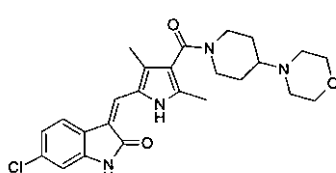
17



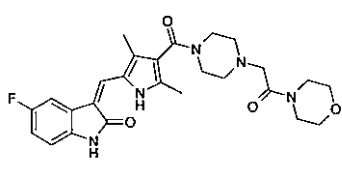
18



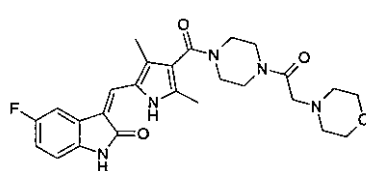
19



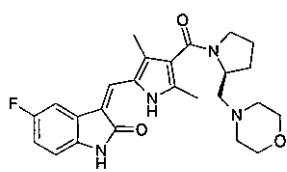
20



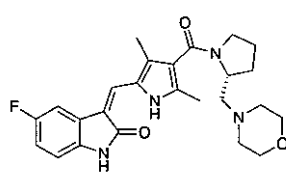
21



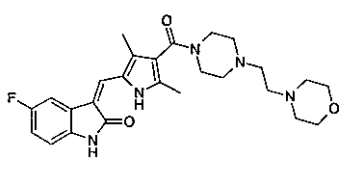
22



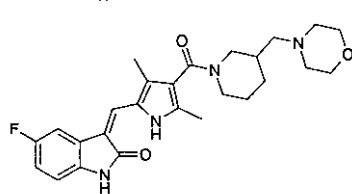
23



24



25

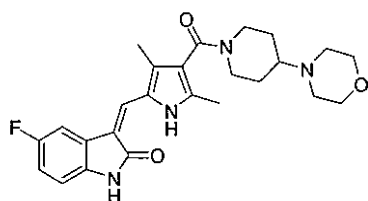


からなる群から選択される化合物。

【請求項 18】

請求項 17 に記載の化合物であって、式中、前記化合物が、

【化 5】



である、前記化合物。

【請求項 19】

請求項 1 - 18 のいずれかに記載の化合物または塩と、医薬的に許容可能な担体または賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 20】

インビトロでまたはヒトを除く動物において蛋白質キナーゼの触媒活性を調節する方法であって、請求項 1 - 18 のいずれかに記載の化合物または塩と、前記蛋白質キナーゼとを接触させることを含む、前記方法。

【請求項 21】

請求項 20 に記載の方法であって、前記蛋白質キナーゼが VEGFR、c-kit、および PDGFR である、前記方法。

【請求項 22】

蛋白質キナーゼ関連の疾患の処置または予防のための医薬組成物であって、請求項 1 - 18 のいずれかに記載の化合物または塩と、医薬的に許容可能な担体または賦形剤とを治療的有效量で含む医薬組成物。

【請求項 23】

請求項 22 に記載の医薬組成物であって、前記疾患が VEGFR、c-kit、および / または PDGFR キナーゼにより媒介される、前記医薬組成物。

【請求項 24】

請求項 23 に記載の医薬組成物であって、前記蛋白質キナーゼに関連する疾患が、神経膠芽細胞腫、非小細胞肺癌、黒色腫、急性骨髄性白血病および結腸直腸癌からなる群から選択される癌である、前記医薬組成物。

【請求項 25】

請求項 1 または 2 に記載の化合物であって、式中、R が H である、前記化合物。