

【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 3 月 23 日 (2006.3.23)

【公表番号】特表 2002-542193 (P2002-542193A)

【公表日】平成 14 年 12 月 10 日 (2002.12.10)

【出願番号】特願 2000-611914 (P2000-611914)

【国際特許分類】

C 0 7 D 277/20 (2006.01)

C 0 7 D 277/56 (2006.01)

A 6 1 K 31/426 (2006.01)

A 6 1 K 31/427 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/438 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)

A 6 1 K 31/4725 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 5/14 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (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 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 277/62 (2006.01)

C 0 7 D 417/06 (2006.01)

C 0 7 D 417/12 (2006.01)

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 491/20 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 277/56

A 6 1 K 31/426

A 6 1 K 31/427

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/438

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/4709
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 5/14
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 11/02
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 D 277/62
 C 0 7 D 417/06
 C 0 7 D 417/12
 C 0 7 D 417/14
 C 0 7 D 471/04 1 0 1
 C 0 7 D 491/20

【手続補正書】

【提出日】平成18年2月1日(2006.2.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項1

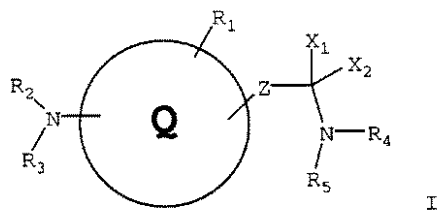
【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項1】

下記の式I：

【化1】

[式中、Qは任意でR₁により置換されたチアゾール；

Zは一重結合；

X₁およびX₂は一緒になって=Oを表し；R₁は

(1)水素または、 R_6 であり、

ここで、 R_6 は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロ、またはヘテロシクロアルキルであり、これらのそれぞれは、非置換、または Z_1 、 Z_2 および1つまたはそれ以上の Z_3 基で置換されており；

(2) - OHまたは、- OR_6 ；

(3) - SHまたは、- SR_6 ；

(4) - $C(O)_2H$ 、- $C(O)_qR_6$ 、または- $O-C(O)_qR_6$ 、ここで、 q は、1または2；

(5) - SO_3H または、- $S(O)_qR_6$ ；

(6)ハロ；

(7)シアノ；

(8)ニトロ；

(9) - $Z_4 - NR_7R_8$ ；

(10) - $Z_4 - N(R_9) - Z_5 - NR_{10}R_{11}$ ；

(11) - $Z_4 - N(R_{12}) - Z_5 - R_6$ ；

(12) - $P(O)(OR_6)_2$ ；

R_2 は水素、 R_6 、- $Z_4 - R_6$ または- $Z_{13} - NR_7R_8$ ；

R_3 は、- $Z_4 - R_6$ であり；

ここで Z_4 は一重結合であって、 R_6 は

(a) Z_1 および Z_2 で任意に置換され、また少なくとも一つの置換基 Z_3 を有するアリールであって Z_3 は- $Z_4 - NZ_7Z_8$ であり、または

(b)少なくとも一つの置換基 Z_3 を有し、さらに Z_1 および Z_2 で任意に置換されたヘテロアリールであり；

R_4 および R_5 は：

(1)それぞれ独立して、水素、または R_6 ；

(2) - $Z_4 - N(R_9) - Z_5 - NR_{10}R_{11}$ ；

(3) - $N(R_9)Z_4R_6$ ；または、

(4)それらが結合している窒素原子とともに、3 - ~ 8 - 員の飽和、または不飽和のヘテロ環を形成し、該ヘテロ環は、非置換、または Z_1 、 Z_2 若しくは Z_3 で置換されており、かつ、任意で、それ自体非置換または Z_1 、 Z_2 若しくは Z_3 で置換されたベンゼン環と縮合していてもよく；

R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は：

(1)それぞれ独立して、水素または、 R_6 ；

(2) R_7 および R_8 は、共にアルキレン、アルケニレン、またはヘテロアルキルであり、それらが結合している窒素原子とともに、3 - ~ 8 - 員の飽和または不飽和の環を形成し、当該環は、非置換または Z_1 、 Z_2 若しくは Z_3 で置換されているか；または

(3) R_9 、 R_{10} および R_{11} のいずれか2つは、共にアルキレンまたはアルケニレンであり、それらが結合している窒素原子とともに、3 - ~ 8 - 員の飽和または不飽和の環を形成し、当該環は、非置換または Z_1 、 Z_2 若しくは Z_3 で置換されていてもよく；

R_{13} は：

(1)シアノ；

(2)ニトロ；

(3) - NH_2 ；

(4) - NHO アルキル；

(5) - OH；

(6) - NHO アリール；

(7) - $NHCOO$ アルキル；

(8) - $NHCOO$ アリール；

(9) - $NHSO_2$ アルキル；

- (10) - NH SO_2 アリール ;
- (11) アリール ;
- (12) ヘテロアリール ;
- (13) - O アルキル ; または、
- (14) - O アリール ;

R_{14} は :

- (1) - NO_2 ;
- (2) - COO アルキル ; または、
- (3) - COO アリール ;

R_{15} は :

- (1) 水素 ;
- (2) アルキル ;
- (3) アリール ;
- (4) アリールアルキル ; または、
- (5) シクロアルキル ;

Z_1 、 Z_2 および Z_3 は、それぞれ独立して :

- (1) Z_6 、

ここで、 Z_6 は、(i) アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロ、またはヘテロシクロアルキル ; (ii) (i) に記載された同一または異なる基の 1 つまたはそれ以上によって、それ自体置換されている、(i) に記載された基 ; または、(iii) Z_1 、 Z_2 または Z_3 の定義のうちの下記の基 (2) ~ (16) の 1 つまたはそれ以上によって置換されている、(i) または (ii) に記載された基 ;

- (2) - OH 、または - OZ_6 ;
- (3) - SH 、または - SZ_6 ;
- (4) - C(O)qH 、- C(O)qZ_6 、または - O-C(O)qZ_6 ;
- (5) - SO_3H 、- S(O)qZ_6 ; または、 $\text{S(O)qN(Z}_9\text{)Z}_6$;
- (6) ハロ ;
- (7) シアノ ;
- (8) ニトロ ;
- (9) - $\text{Z}_4 - \text{NZ}_7\text{Z}_8$;
- (10) - $\text{Z}_4 - \text{N(Z}_9\text{)} - \text{Z}_5 - \text{NZ}_7\text{Z}_8$;
- (11) - $\text{Z}_4 - \text{N(Z}_{10}\text{)} - \text{Z}_5 - \text{Z}_6$;
- (12) - $\text{Z}_4 - \text{N(Z}_{10}\text{)} - \text{Z}_5 - \text{H}$;
- (13) オキソ ;
- (14) - O-C(O)-Z_6 ;

(15) Z_1 、 Z_2 または Z_3 のいずれか 2 つは、共にアルキレンまたはアルケニレンであり、それらが結合している原子とともに、3 - ~ 8 - 員の飽和または不飽和の環を形成しているか ; または、

(16) Z_1 、 Z_2 または Z_3 のいずれか 2 つは、共に - $\text{O-(CH}_2\text{)}_r\text{-O-}$ であり、ここで、 r は、1 ~ 5 であり、それらが結合している原子とともに、4 - ~ 8 - 員の環を形成しており ;

Z_4 および Z_5 は、それぞれ独立して :

- (1) 一重結合 ;
- (2) - $\text{Z}_{11} - \text{S(O)q-Z}_{12} -$;
- (3) - $\text{Z}_{11} - \text{C(O)-Z}_{12} -$;
- (4) - $\text{Z}_{11} - \text{C(S)-Z}_{12} -$;
- (5) - $\text{Z}_{11} - \text{O-Z}_{12} -$;
- (6) - $\text{Z}_{11} - \text{S-Z}_{12} -$; または、

(7) - $Z_{11} - O - C(O) - Z_{12} -$;

(8) - $Z_{11} - C(O) - O - Z_{12} -$;

Z_7 、 Z_8 、 Z_9 および Z_{10} は :

(1)それぞれ独立して、水素、または Z_6 ;

(2) Z_7 および Z_8 、または Z_6 および Z_{10} は、共にアルキレンまたはアルケニレンであり、それらが結合している原子とともに、3 - ~ 8 - 員の飽和、または不飽和の環を形成し、環は、非置換、または Z_1 、 Z_2 または Z_3 で置換されていてもよい ; または

(3) Z_7 または Z_8 は、 Z_9 とともに、共にアルキレンまたはアルケニレンであり、それらが結合している窒素原子とともに、3 - ~ 8 - 員の飽和、または不飽和の環を形成し、環は、非置換、または Z_1 、 Z_2 または Z_3 で置換されていてもよく ;

Z_{11} および Z_{12} は、それぞれ独立して :

(1)一重結合 ;

(2)アルキレン ;

(3)アルケニレン ; または、

(4)アルキニレン ; および

Z_{13} は :

(1)一重結合 ;

(2) - $Z_{11} - S(O)_q - Z_{12} -$;

(3) - $Z_{11} - C(O) - Z_{12} -$;

(4) - $Z_{11} - C(S) - Z_{12} -$;

(5) - $Z_{11} - O - Z_{12} -$;

(6) - $Z_{11} - S - Z_{12} -$;

(7) - $Z_{11} - O - C(O) - Z_{12} -$;

(8) - $Z_{11} - C(O) - O - Z_{12} -$;

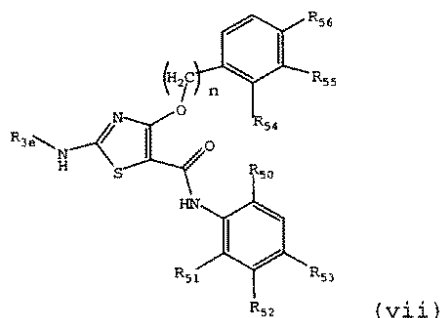
(9) - $C(NR_{13}) -$;

(10) - $C(CHR_{14}) -$; または、

(11) - $C(C(R_{14})_2) -$;

ただし、上記化合物は式 (vii) の化合物を除くものとする ;

【化 2】



[式中、式中、 R_{3e} は、所望によりハロゲンまたはアルキルで置換されていてもよいピリジル、またはピリジニル ;

R_{50} および R_{51} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、またはアルキル ;

R_{52} および R_{53} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、またはハロアルキル ;

R_{54} および R_{56} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ニトロ、またはアミノ ;

R_{55} は、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、ハロアルキルチオ、またはアルコシカルボニルを表し、 n は、0 または 1 である。]]

の化合物またはその塩。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項 8

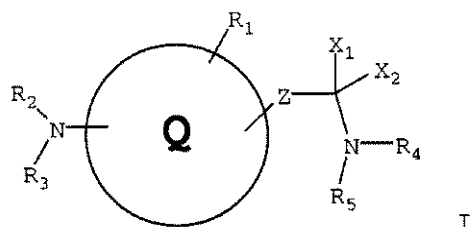
【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 8】

プロテインチロシンキナーゼ関連疾患を処置するために処置を必要とする患者に投与される、下式 I :

【化 3】



[式中、Q は任意で R_1 により置換されたチアゾール；

Z は一重結合；

X_1 および X_2 は一緒になって = O を表し；

R_1 は

(1) 水素または、 R_6 であり、

ここで、 R_6 は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロシクロ、またはヘテロシクロアルキルであり、これらのそれぞれは、非置換、または Z_1 、 Z_2 および 1 つまたはそれ以上の Z_3 基で置換されており；

(2) - OH または、- OR_6 ；

(3) - SH または、- SR_6 ；

(4) - $C(O)_2H$ 、- $C(O)_qR_6$ 、または - $O-C(O)_qR_6$ 、ここで、q は、1 または 2 ；

(5) - SO_3H または、- $S(O)_qR_6$ ；

(6) ハロ ；

(7) シアノ ；

(8) ニトロ ；

(9) - $Z_4-NR_7R_8$ ；

(10) - $Z_4-N(R_9)-Z_5-NR_{10}R_{11}$ ；

(11) - $Z_4-N(R_{12})-Z_5-R_6$ ；

(12) - $P(O)(OR_6)_2$ ；

R_2 は水素、 R_6 、- Z_4-R_6 または - $Z_{13}-NR_7R_8$ ；

R_3 は、- Z_4-R_6 であり；

ここで Z_4 は一重結合であって、 R_6 は

(a) Z_1 および Z_2 で任意に置換され、また少なくとも一つの置換基 Z_3 を有するアリールであって Z_3 は - $Z_4-NR_7R_8$ であり、または

(b) 少なくとも一つの置換基 Z_3 を有し、さらに Z_1 および Z_2 で任意に置換されたヘテロアリールであり；

R_4 および R_5 は：

(1) それぞれ独立して、水素、または R_6 ；

(2) - $Z_4-N(R_9)-Z_5-NR_{10}R_{11}$ ；

(3) - $N(R_9)Z_4R_6$ ；または、

(4) それらが結合している窒素原子とともに、3 - ~ 8 - 員の飽和、または不飽和のヘ

テロ環を形成し、該ヘテロ環は、非置換、または Z_1 、 Z_2 若しくは Z_3 で置換されており、かつ、任意で、それ自体非置換または Z_1 、 Z_2 若しくは Z_3 で置換されたベンゼン環と縮合していてもよく；

R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は：

(1) それぞれ独立して、水素または、 R_6 ；

(2) R_7 および R_8 は、共にアルキレン、アルケニレン、またはヘテロアルキルであり、それらが結合している窒素原子とともに、3 - ~ 8 - 員の飽和または不飽和の環を形成し、当該環は、非置換または Z_1 、 Z_2 若しくは Z_3 で置換されているか；または

(3) R_9 、 R_{10} および R_{11} のいずれか 2 つは、共にアルキレンまたはアルケニレンであり、それらが結合している窒素原子とともに、3 - ~ 8 - 員の飽和または不飽和の環を形成し、当該環は、非置換または Z_1 、 Z_2 若しくは Z_3 で置換されていてもよく；

R_{13} は：

(1) シアノ；

(2) ニトロ；

(3) - NH_2 ；

(4) - NHO アルキル；

(5) - OH ；

(6) - NHO アリール；

(7) - $NHCOO$ アルキル；

(8) - $NHCOO$ アリール；

(9) - $NHSO_2$ アルキル；

(10) - $NHSO_2$ アリール；

(11) アリール；

(12) ヘテロアリール；

(13) - O アルキル；または、

(14) - O アリール；

R_{14} は：

(1) - NO_2 ；

(2) - COO アルキル；または、

(3) - COO アリール；

R_{15} は：

(1) 水素；

(2) アルキル；

(3) アリール；

(4) アリールアルキル；または、

(5) シクロアルキル；

Z_1 、 Z_2 および Z_3 は、それぞれ独立して：

(1) Z_6 、

ここで、 Z_6 は、(i) アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロ、またはヘテロシクロアルキル；(ii) (i)に記載された同一または異なる基の 1 つまたはそれ以上によって、それ自体置換されている、(i)に記載された基；または、(iii) Z_1 、 Z_2 または Z_3 の定義のうちの下記の基 (2) ~ (16) の 1 つまたはそれ以上によって置換されている、(i)または(ii)に記載された基；

(2) - OH 、または - OZ_6 ；

(3) - SH 、または - SZ_6 ；

(4) - $C(O)_qH$ 、- $C(O)_qZ_6$ 、または - $O-C(O)_qZ_6$ ；

(5) - SO_3H 、- $S(O)_qZ_6$ ；または、 $S(O)_qN(Z_9)Z_6$ ；

(6) ハロ；

(7)シアノ；

(8)ニトロ；

(9) - Z_4 - NZ_7Z_8 ；

(10) - Z_4 - $N(Z_9)$ - Z_5 - NZ_7Z_8 ；

(11) - Z_4 - $N(Z_{10})$ - Z_5 - Z_6 ；

(12) - Z_4 - $N(Z_{10})$ - Z_5 - H ；

(13)オキソ；

(14) - O - $C(O)$ - Z_6 ；

(15) Z_1 、 Z_2 または Z_3 のいずれか 2 つは、共にアルキレンまたはアルケニレンであり、それらが結合している原子とともに、3 - ~ 8 - 員の飽和または不飽和の環を形成しているか；または、

(16) Z_1 、 Z_2 または Z_3 のいずれか 2 つは、共に - O - $(CH_2)_r$ - O - であり、ここで、 r は、1 ~ 5 であり、それらが結合している原子とともに、4 - ~ 8 - 員の環を形成しており；

Z_4 および Z_5 は、それぞれ独立して；

(1)一重結合；

(2) - Z_{11} - $S(O)_q$ - Z_{12} -；

(3) - Z_{11} - $C(O)$ - Z_{12} -；

(4) - Z_{11} - $C(S)$ - Z_{12} -；

(5) - Z_{11} - O - Z_{12} -；

(6) - Z_{11} - S - Z_{12} -；または、

(7) - Z_{11} - O - $C(O)$ - Z_{12} -；

(8) - Z_{11} - $C(O)$ - O - Z_{12} -；

Z_7 、 Z_8 、 Z_9 および Z_{10} は；

(1)それぞれ独立して、水素、または Z_6 ；

(2) Z_7 および Z_8 、または Z_6 および Z_{10} は、共にアルキレンまたはアルケニレンであり、それらが結合している原子とともに、3 - ~ 8 - 員の飽和、または不飽和の環を形成し、環は、非置換、または Z_1 、 Z_2 または Z_3 で置換されていてもよい；または、

(3) Z_7 または Z_8 は、 Z_9 とともに、共にアルキレンまたはアルケニレンであり、それらが結合している窒素原子とともに、3 - ~ 8 - 員の飽和、または不飽和の環を形成し、環は、非置換、または Z_1 、 Z_2 または Z_3 で置換されていてもよく；

Z_{11} および Z_{12} は、それぞれ独立して；

(1)一重結合；

(2)アルキレン；

(3)アルケニレン；または、

(4)アルキニレン；および

Z_{13} は；

(1)一重結合；

(2) - Z_{11} - $S(O)_q$ - Z_{12} -；

(3) - Z_{11} - $C(O)$ - Z_{12} -；

(4) - Z_{11} - $C(S)$ - Z_{12} -；

(5) - Z_{11} - O - Z_{12} -；

(6) - Z_{11} - S - Z_{12} -；

(7) - Z_{11} - O - $C(O)$ - Z_{12} -；

(8) - Z_{11} - $C(O)$ - O - Z_{12} -；

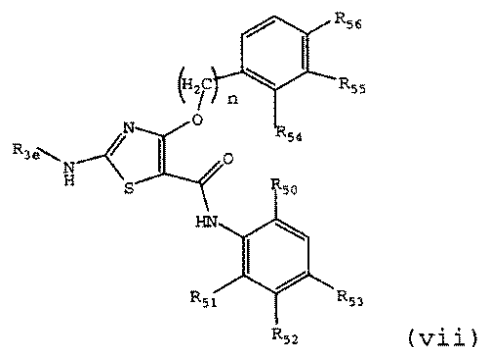
(9) - $C(NR_{13})$ -；

(10) - $C(CHR_{14})$ -；または、

(11) - $C(C(R_{14})_2)$ -、

ただし、上記化合物は式 (vii) の化合物を除くものとする；

【化 4】



〔式中、式中、 R_{3e} は、所望によりハロゲンまたはアルキルで置換されていてもよいピリジル、またはピリジニル；

R_{50} および R_{51} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、またはアルキル；

R_{52} および R_{53} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、またはハロアルキル；

R_{54} および R_{56} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、ニトロ、またはアミノ；

R_{55} は、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、ハロアルキルチオ、またはアルコシカルボニルを表し、 n は、0 または 1 である。〕

で示される化合物またはそれらの塩を有効成分とする医薬組成物。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項 1 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 1 2】

抗炎症剤、抗増殖化学療法剤、免疫抑制剤、抗 - 癌剤、細胞障害剤、または式 I で示される化合物若しくはその塩以外の P T K 阻害剤と同時または連続して投与するための、請求項 8 記載の組成物。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項 1 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 1 3】

別の P T K 阻害剤；シクロスポリン A；C T L A 4 - I g；抗 - I C A M - 3、抗 - I L - 2 受容体 (A n t i - T a c)、抗 - C D 4 5 R B、抗 - C D 2、抗 - C D 3 (O K T - 3)、抗 - C D 4、抗 - C D 8 0、抗 - C D 8 6、およびモノクローナル抗体 O K T - 3 から選ばれる抗体；C D 4 0 および g p 3 9 間の相互作用の遮断剤；C D 4 0 および g p 3 9 から構築される融合タンパク質；N F - カップ B 作用の阻害剤；非ステロイド性抗炎症剤 (N S A I D s)；ステロイド剤；金化合物；抗増殖剤；F K 5 0 6 (タクロリムス、プログラフ (P r o g r a f))；マイコフェノレートモフェチル (m y c o p h e n o l a t e m o f e t i l)；細胞障害剤；T N F - 阻害剤；抗 - T N F 抗体または可溶性 T N F 受容体；ラパマイシン (シロリムス、またはラパムネ (R a p a m u n e))；ルフルニマイド；シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害剤；バクリタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、ドキソルピシン、カルミノマイシン、ダウノルピシン、アミノプテリン、メトトレキセート、メトプテリン、ミトマイシン C、エクテイナスジジン 7 4 3、プロフィロマイシン、5 - フルオロウラシル、6 - メルカプトプリン、ジェムシタビン、シトシンアラビノシド、ポドフィロトキシン、エトボシド

、エトボシドホスフェート、テニボシド、メルファラン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、リユーロシジン、エボチロン、ビンデシン、リユーロシン、またはそれらの誘導体の1つまたはそれ以上とともに投与するための、請求項12記載の組成物。