

【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20年7月31日(2008.7.31)

【公表番号】特表2008-503473(P2008-503473A)

【公表日】平成20年2月7日(2008.2.7)

【年通号数】公開・登録公報2008-005

【出願番号】特願2007-516717(P2007-516717)

【国際特許分類】

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/04 (2006.01)

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z

C 0 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/496

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 43/00 1 2 3

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 19/04

A 6 1 P 11/02

A 6 1 P 37/00

【手続補正書】

【提出日】平成20年6月9日(2008.6.9)

【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】

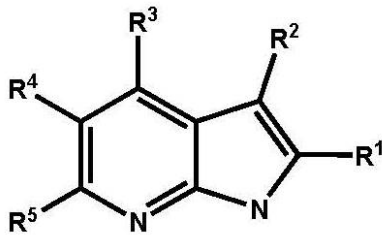
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

c - K i t に媒介される疾病または状態に罹患しているかまたはそのリスクを有する被験

者を治療するための医薬組成物であって、
有効量の次式：

【化 1】



式 I

[式中，

R^1 および R^5 は，独立して，水素，ハロ，ヒドロキシ，置換されているオキシ，チオール，置換されているチオール，任意に置換されていてもよい低級アルキル，任意に置換されていてもよい低級アルケニル，任意に置換されていてもよい低級アルキニル，任意に置換されていてもよいシクロアルキル，任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル，任意に置換されていてもよいヘテロシクリル，任意に置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル，任意に置換されていてもよいアリール，任意に置換されていてもよいアラルキル，任意に置換されていてもよいヘテロアリール，任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル， $-C(X)NR^{16}R^{17}$ ， $-C(X)R^{20}$ ，および $-NR^{22}R^{23}$ からなる群より選択され；

R^3 および R^4 は，独立して，水素，ハロ，ヒドロキシ，置換されているオキシ，チオール，置換されているチオール，任意に置換されていてもよい低級アルキル，任意に置換されていてもよい低級アルケニル，任意に置換されていてもよい低級アルキニル，任意に置換されていてもよいシクロアルキル，任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル，任意に置換されていてもよいヘテロシクリル，任意に置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル，任意に置換されていてもよいアリール，任意に置換されていてもよいアラルキル，任意に置換されていてもよいヘテロアリール，任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル， $-C(X)R^{20}$ ， $-C(X)NR^{16}R^{17}$ ， $-S(O)_2NR^{16}R^{17}$ ， $-NR^{22}R^{23}$ ，および $-S(O)_nR^{21}$ からなる群より選択され；

R^2 は，水素，ハロ，ヒドロキシ，置換されているオキシ，チオール，置換されているチオール，任意に置換されていてもよい低級アルキル，任意に置換されていてもよい低級アルケニル，任意に置換されていてもよい低級アルキニル，任意に置換されていてもよいシクロアルキル，任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル，任意に置換されていてもよいヘテロシクリル，任意に置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル，任意に置換されていてもよいアリール，任意に置換されていてもよいアラルキル，任意に置換されていてもよいヘテロアリール，または任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル， $-C(X)R^{20}$ ， $-C(X)NR^{16}R^{17}$ ， $-S(O)_2NR^{16}R^{17}$ ， $-NR^{22}R^{23}$ ， $-S(O)_nR^{21}$ ，および $-X^1-X^2-X^3-X^4$ からなる群より選択され，

ここで，

X^1 は，低級アルキレン，置換低級アルキレン， $-C(O)-$ ， $-CH_2C(O)-$ ， $-C(O)CH_2-$ ， $-C(S)-$ ， $-CH_2C(S)-$ ， $-C(S)CH_2-$ ， $-O-$ ， $-S-$ ， $-S(O_2)-$ ，および $-NR^a-$ からなる群より選択され，

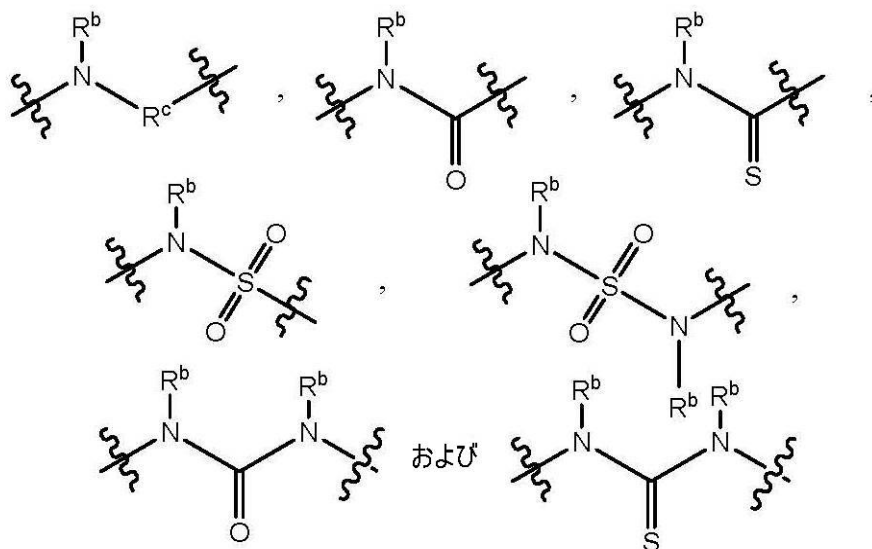
ここで，

R^a は，水素，低級アルキル，およびフルオロ，ヒドロキシル，アルコキシ，チオール，チオアルコキシ，またはアミノで置換されている低級アルキルからなる群より選択され，ただし， $-NR^a-$ の窒素に結合した炭素では，ヒドロキシル，アルコキシ，チオール，チオアルキルオキシまたはアミノで置換されておらず；

X^2 は，アリーレンおよびヘテロアリーレンからなる群より選択され；

X³ は、

【化 2】



からなる群より選択され、

ここで、

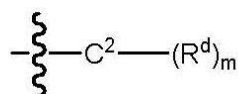
R^b は、それぞれの場合について、独立して、水素、低級アルキル、および、フルオロ、ヒドロキシル、アルコキシ、チオール、チオアルコキシ、またはアミノで置換されている低級アルキルからなる群より選択され、ただし、N R^b の窒素に結合した炭素では、ヒドロキシル、アルコキシ、チオール、チオアルキルオキシまたはアミノで置換されておらず、

および

R^c は、アルキレンおよび置換アルキレンからなる群より選択され；および

X⁴ は、アルキル、置換アルキル、および

【化 3】



からなる群より選択され、

ここで、

C² は、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；

R^d は、ハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルコキシ、任意に置換されていてもよいアルキルチオ、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいアミン、任意に置換されていてもよいアミド、カルボキシル、ヒドロキシル、任意に置換されていてもよいアリール、アリールオキシ、任意に置換されていてもよい複素環、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、ニトロ、シアノ、チオール、およびスルホニルアミノからなる群より選択され；および

m は 0 - 2 の範囲であり；

R¹⁶ および R¹⁷ は、独立して、水素、任意に置換されていてもよい低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし、窒素はアルケン結合のアルファ炭素には結合していない）；任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし、窒素はアルキン結合のアルファ炭素には結合していない）；任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されて

いてもよいヘテロアリール，および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択され；または

R^{16} および R^{17} は，窒素と一緒にあって，任意に置換されていてもよい 5 - 7 員の複素環またはヘテロアリール環であり；

R^{20} は，ヒドロキシル，置換されているオキシ，任意に置換されていてもよいアミン，任意に置換されていてもよい低級アルキル，任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし， $-C(X)-$ は，アルケン結合のアルファ炭素には結合していない），任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし， $-C(X)-$ は，アルキン結合のアルファ炭素には結合していない），任意に置換されていてもよいシクロアルキル，任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル，任意に置換されていてもよいヘテロシクリル，任意に置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル，任意に置換されていてもよいアリール，任意に置換されていてもよいアラルキル，任意に置換されていてもよいヘテロアリール，および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択され；
 R^{21} は，水素（ただし $n = 0$ ），任意に置換されていてもよい低級アルキル，任意に置換されていてもよいアミン，任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし， $-S(O)_n-$ は，アルケン結合のアルファ炭素には結合していない），任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし， $-S(O)_n-$ は，アルキン結合のアルファ炭素には結合していない），任意に置換されていてもよいシクロアルキル，任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル，任意に置換されていてもよいヘテロシクリル，任意に置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル，任意に置換されていてもよいアリール，任意に置換されていてもよいアラルキル，任意に置換されていてもよいヘテロアリール，および任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルからなる群より選択され；

R^{22} および R^{23} は，独立して，水素，任意に置換されていてもよい低級アルキル，任意に置換されていてもよい低級アルケニル（ただし，窒素は，アルケン結合のアルファ炭素には結合していない），任意に置換されていてもよい低級アルキニル（ただし，窒素はアルキン結合のアルファ炭素には結合していない），任意に置換されていてもよいシクロアルキル，任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル，任意に置換されていてもよいヘテロシクリル，任意に置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル，任意に置換されていてもよいアリール，任意に置換されていてもよいアラルキル，任意に置換されていてもよいヘテロアリール，任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル， $-C(X)R^{20}$ ， $-C(X)NR^{16}R^{17}$ ，および $-S(O)_2R^{21}$ からなる群より選択され；または

R^{22} および R^{23} は，窒素と一緒にあって，任意に置換されていてもよい 5 - 7 員の複素環またはヘテロアリール環であり；

X は，O および S からなる群より選択され；および

n は，0，1，または 2 であり；

ただし， R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ，および R^5 の少なくとも 1 つは水素ではない]

の化合物またはその薬学的に許容しうる塩，プロドラッグ，または異性体を含む 医薬組成物。

【請求項 2】

前記 c - K i t に媒介される疾病または状態が不適切に制御されているキナーゼシグナル伝達に関連するものである，請求項 1 記載の 医薬組成物。

【請求項 3】

前記不適切に制御されているキナーゼシグナル伝達は肥満細胞のものである，請求項 2 記載の 医薬組成物。

【請求項 4】

前記 c - K i t に媒介される疾病または状態は，肥満細胞症，喘息，慢性関節リウマチまたは慢性鼻炎である，請求項 1 記載の 医薬組成物。

【請求項 5】

前記 c - K i t に媒介される疾病または状態は，細胞増殖性疾患，線維性疾患，または代

謝性疾患である，請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記細胞増殖性疾患は癌である，請求項 5 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記癌は，白血病，肥満細胞腫瘍，小細胞肺癌，精巣癌，胃腸管の癌，中枢神経系の癌，女性生殖系の癌，神経外胚葉起源の肉腫，または神経線維腫症にともなうシュワン細胞新形成である，請求項 6 記載の医薬組成物。

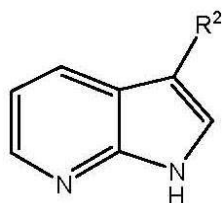
【請求項 8】

前記 c - K i t に媒介される疾病または状態は多発性硬化症である，請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

次の構造：

【化 4】



〔式中，

R^2 は， $X^1 - X^2 - X^3 - X^4$ であり；

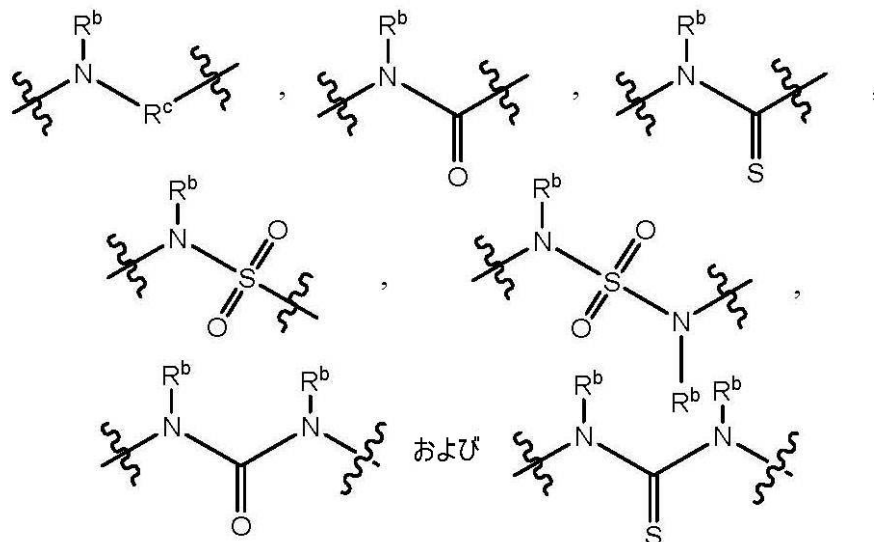
X^1 は，低級アルキレン，置換低級アルキレン， $-C(O)-$ ， $-CH_2-C(O)-$ ， $-C(O)CH_2-$ ， $-C(S)-$ ， $-CH_2-C(S)-$ ， $-C(S)CH_2-$ ， $-O-$ ， $-S-$ ， $-S(O_2)-$ および $-NR^a-$ からなる群より選択され，

式中， R^a は，水素，低級アルキル，および，フルオロ，ヒドロキシル，アルコキシ，チオール，チオアルコキシ，またはアミノで置換されている低級アルキルからなる群より選択され，ただし， $-NR^a-$ の窒素に結合した炭素では，ヒドロキシル，アルコキシ，チオール，チオアルキルオキシまたはアミノで置換されておらず；

X^2 は，アリーレンおよびヘテロアリーレンからなる群より選択され；

X^3 は，

【化 5】



からなる群より選択され，

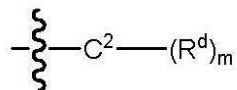
ここで，

R^b は、それぞれの場合について、独立して、水素、低級アルキル、およびフルオロ、ヒドロキシル、アルコキシ、チオール、チオアルコキシ、またはアミノで置換されている低級アルキルからなる群より選択され、ただし、NR^bの窒素に結合した炭素では、ヒドロキシル、アルコキシ、チオール、チオアルキルオキシまたはアミノで置換されておらず；および

R^c は、アルキレンおよび置換アルキレンからなる群より選択され；および

X⁴ は、アルキル、置換アルキル、および

【化 6】



[式中、

C² は、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；

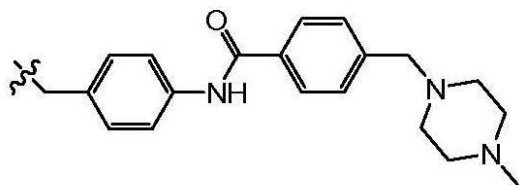
R^d は、ハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル、任意に置換されていてもよい低級アルコキシ、任意に置換されていてもよいアルキルチオ、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいアミン、任意に置換されていてもよいアミド、カルボキシル、ヒドロキシル、任意に置換されていてもよいアリール、アリールオキシ、任意に置換されていてもよい複素環、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、ニトロ、シアノ、チオール、およびスルホニルアミノからなる群より選択され；および

mは0 - 2の範囲内である]

からなる群より選択され；

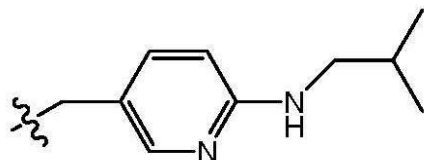
ただし、R² は以下の基ではなく：

【化 7】



ただし、R² は以下の基ではなく；

【化 8】

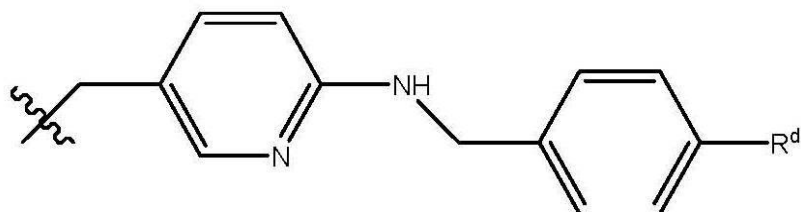


ただし、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵の少なくとも1つは水素ではない]の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩、プロドラッグ、および異性体。

【請求項 10】

X¹ - X² - X³ - X⁴ が以下の基：

【化 9】



であるとき、 R^d は、 F 、 Cl 、 CH_3 、および CF_3 からなる群より選択されない、請求項 9 記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩、プロドラッグ、または異性体。

【請求項 11】

X^1 は、メチレンおよび置換メチレンからなる群より選択される、請求項 10 記載の化合物。

【請求項 12】

X^1 はジフルオロメチレンである、請求項 11 記載の化合物。

【請求項 13】

X^1 は $-C(O)-$ である、請求項 10 記載の化合物。

【請求項 14】

X^2 はフェニレンである、請求項 10 記載の化合物。

【請求項 15】

X^2 は 1 または 2 個の窒素原子を含む、請求項 10 記載の化合物。

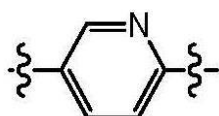
【請求項 16】

X^2 は、ピリジンジイル、ピリミジンジイル、ピラジンジイル、およびピリダジンジイルからなる群より選択される、請求項 15 記載の化合物。

【請求項 17】

X^2 は、

【化 10】

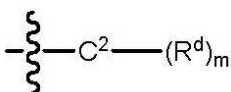


である、請求項 15 記載の化合物。

【請求項 18】

X^4 は、

【化 11】

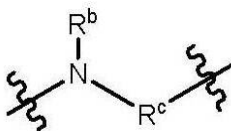


である、請求項 17 記載の化合物。

【請求項 19】

X^3 は、

【化 12】



であり、

R^b は、水素および低級アルキルからなる群より選択され；および

R^c は、メチレンおよび置換メチレンからなる群より選択される、請求項 18 記載の化合物。

【請求項 20】

X^3 は $-NHCH_2-$ である，請求項 19 記載の化合物。

【請求項 21】

X^3 は $-NHC(O)-$ である，請求項 10 記載の化合物。

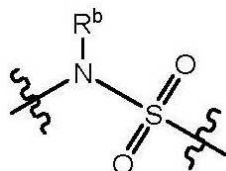
【請求項 22】

X^2 はヘテロアリールである，請求項 21 記載の化合物。

【請求項 23】

X^3 は

【化 13】



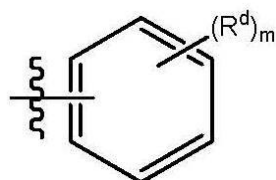
であり；および

R^b は，水素および低級アルキルからなる群より選択される，請求項 10 記載の化合物。

【請求項 24】

X^4 は，

【化 14】



であり，

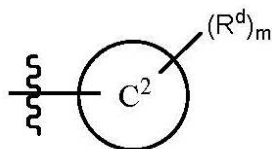
R^d は，それぞれの場合について，独立して，ハロゲン，低級アルキル，置換低級アルキル，任意に置換されていてもよい低級アルコキシ，任意に置換されていてもよいアルキルチオ，任意に置換されていてもよいアルケニル，任意に置換されていてもよいアルキニル，任意に置換されていてもよいアミン，任意に置換されていてもよいアミド，カルボキシル，ヒドロキシル，任意に置換されていてもよいアリール，アリールオキシ，任意に置換されていてもよい複素環，ヘテロアリール，置換ヘテロアリール，ニトロ，シアノ，チオール，およびスルホニルアミノからなる群より選択され；および

m は 0 - 2 の範囲である，請求項 10 記載の化合物。

【請求項 25】

X^4 は，

【化 15】



であり， C^2 は，チエニル，置換チエニル，ピリジニル，ピリミジニル，ピラジニル，ピリダジニル，ピロリル，イミダゾリル，およびフラニルからなる群より選択される，請求項 10 記載の化合物。

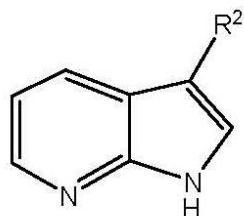
【請求項 26】

X^4 は，アルキルおよび置換アルキルからなる群より選択される，請求項 10 記載の化合物。

【請求項 27】

次の構造：

【化 1 6】



[式中 ,

R^2 は , $X^1 - X^2 - X^3 - X^4$ であり ;

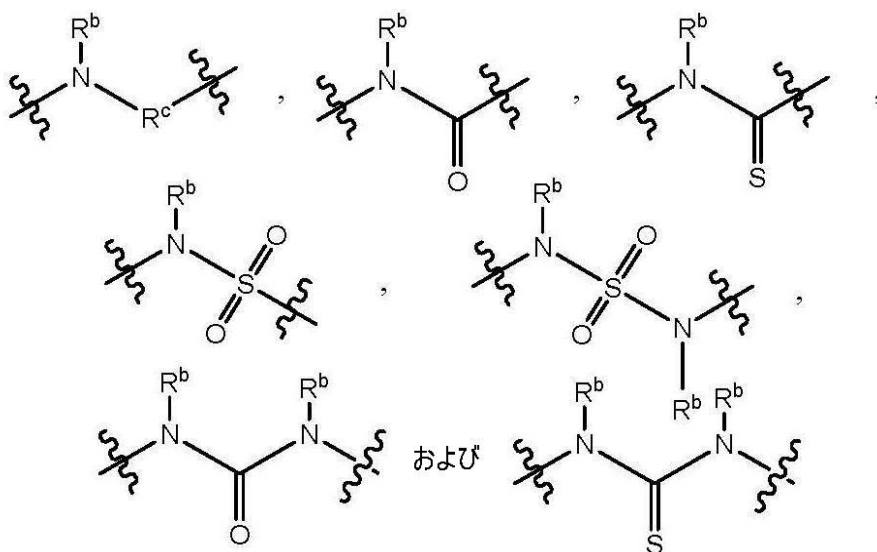
X^1 は , 低級アルキレン , 置換低級アルキレン , $-O-$, $-S-$, および $-NR^a-$ からなる群より選択され ,

ここで , R^a は , 水素 , 低級アルキル , およびフルオロ , ヒドロキシル , アルコキシ , チオール , チオアルコキシ , またはアミノで置換された低級アルキルからなる群より選択され , ただし , $-NR^a-$ の窒素に結合した炭素では , ヒドロキシル , アルコキシ , チオール , チオアルキルオキシまたはアミノで置換されておらず ;

X^2 は , アリーレンおよびヘテロアリーレンからなる群より選択され ;

X^3 は ,

【化 1 7】



[式中 ,

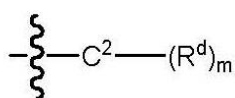
R^b は , それぞれの場合について , 独立して , 水素 , 低級アルキル , およびフルオロ , ヒドロキシル , アルコキシ , チオール , チオアルコキシ , またはアミノで置換された低級アルキルからなる群より選択され , ただし , NR^b の窒素に結合した炭素では , ヒドロキシル , アルコキシ , チオール , チオアルキルオキシまたはアミノで置換されておらず ; および

R^c は , アルキレンおよび置換アルキレンからなる群より選択される]

からなる群より選択され ; および

X^4 は , アルキル , 置換アルキル , および

【化 1 8】



からなる群より選択され , ここで ,

C^2 は , アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され ;

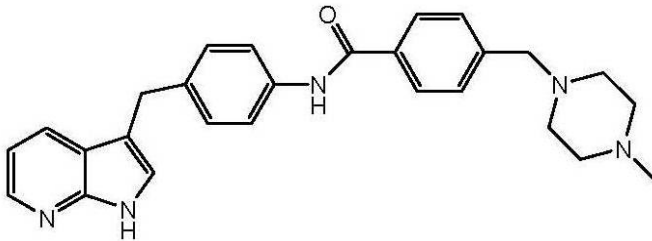
R^d は , ハロゲン , 低級アルキル , 置換低級アルキル , 任意に置換されていてもよい低級

アルコキシ，任意に置換されていてもよいアルキルチオ，任意に置換されていてもよいアルケニル，任意に置換されていてもよいアルキニル，任意に置換されていてもよいアミン，任意に置換されていてもよいアミド，カルボキシル，ヒドロキシル，任意に置換されていてもよいアリール，アリールオキシ，任意に置換されていてもよい複素環，任意に置換されていてもよいヘテロアリール，ニトロ，シアノ，チオール，およびスルホニルアミノからなる群より選択され；および

mは0 - 2の範囲内であり；

ただし，前記化合物は，

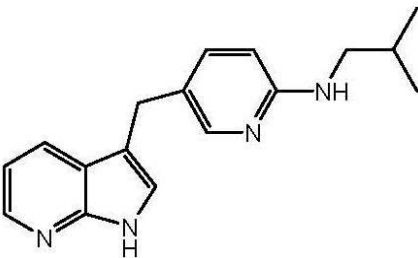
【化19】



ではなく；

前記化合物は，

【化20】



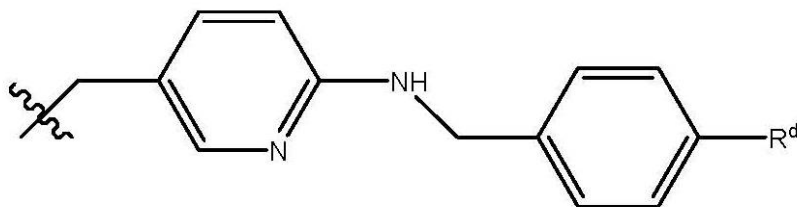
ではない]

を有する化合物，またはその薬学的に許容しうる塩，プロドラッグ，または異性体，および薬学的に許容しうる担体を含む組成物。

【請求項28】

$X^1 - X^2 - X^3 - X^4$ が

【化21】



であるとき， R^d は，F，Cl，CH₃，およびCF₃からなる群より選択されない，請求項27記載の組成物。

【請求項29】

c - K i tに媒介される疾病または状態に罹患しているかまたはそのリスクを有する被験者を治療するための医薬組成物であって，請求項28記載の組成物の有効量を含む医薬組成物。

【請求項30】

前記c - K i tに媒介される疾病または状態は，不適切に制御されているキナーゼシグナル伝達に関連するものである，請求項29記載の医薬組成物。

【請求項31】

前記不適切に制御されているキナーゼシグナル伝達は肥満細胞のものである，請求項30

記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

前記 c - K i t に媒介される疾病または状態は、肥満細胞症、喘息、または慢性鼻炎である、請求項 3 0 記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

前記 c - K i t に媒介される疾病または状態は、細胞増殖性疾患、線維性疾患、または代謝性疾患である、請求項 3 0 記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

前記細胞増殖性疾患は癌である、請求項 3 3 記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

前記癌は、白血病、肥満細胞腫瘍、小細胞肺癌、精巣癌、胃腸管の癌、中枢神経系の癌、女性生殖系の癌、神経外胚葉起源の肉腫、または神経線維腫症にともなうシュワン細胞新形成である、請求項 3 4 記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

前記 c - K i t に媒介される疾病または状態は多発性硬化症である、請求項 3 0 記載の医薬組成物。