

【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 2 日 (2006.3.2)

【公表番号】特表 2005-533808 (P2005-533808A)

【公表日】平成 17 年 11 月 10 日 (2005.11.10)

【年通号数】公開・登録公報 2005-044

【出願番号】特願 2004-515895 (P2004-515895)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 277/20 (2006.01)**

**C 0 7 D 277/42 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/426 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/4439 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/4545 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/4709 (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 35/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

**C 0 7 D 417/12 (2006.01)**

**C 0 7 D 417/14 (2006.01)**

【 F I 】

C 0 7 D 277/42

A 6 1 K 31/426

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/4709

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 35/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 417/12 C S P

C 0 7 D 417/14

C 0 7 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】平成 18 年 1 月 12 日 (2006.1.12)

【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

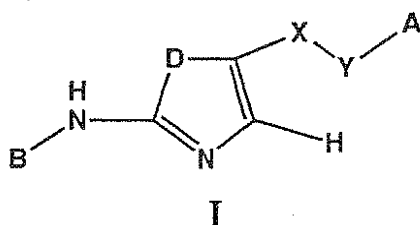
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



[ 式中、

A および B は独立して、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、ヘテロシクロ、置換されたヘテロシクロ、低級アルキル、アリールアルキル、アルキルアリールおよびアルキルヘテロアリールからなる群から選択され；

X および Y は独立して、 $R^1CR^2$ 、S、O、 $SO_2$ 、SO および  $NR^3$  からなる群から選択されるが、ただし、X および Y の少なくとも一方は  $R^1CR^2$  であり；

D は、S、O、および  $NR^4$  からなる群から選択され；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロシクロ、置換されたヘテロシクロ、アラルキル、アリールアルキル、置換されたアラルキル、 $COR^5$  および  $SO_2R^6$  からなる群から選択され；

$R^5$  および  $R^6$  は独立して、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロシクロ、置換されたヘテロシクロ、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、アラルキル、置換されたアラルキル、ヘテロシクロアルキルおよび置換されたヘテロシクロアルキルからなる群から選択される]

の化合物、およびそのエナンチオマー、ジアステレオマー、並びにその医薬的に許容される塩、プロドラッグおよび溶媒和物。

## 【請求項 2】

X が  $R^1CR^2$  であり；

Y が、 $R^1CR^2$ 、 $NR^3$  および S からなる群から選択され；および

A が、置換されたアリール、アリール、置換されたヘテロシクロ、ヘテロシクロ、置換されたヘテロアリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される、請求項 1 の化合物。

## 【請求項 3】

X が  $R^1CR^2$  であり；

Y が、 $R^1CR^2$ 、 $NR^3$  および S からなる群から選択され；

$R^1$  および  $R^2$  が水素であり；

$R^3$  が、水素および  $SO_2R^6$  からなる群から選択され；

$R^6$  が低級アルキルであり；および

A が、置換されたアリール、アリール、置換されたヘテロシクロ、ヘテロシクロ、置換されたヘテロアリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される、請求項 1 の化合物。

## 【請求項 4】

X が  $R^1CR^2$  であり；

Y が  $R^1CR^2$  または  $NR^3$  であり；

$R^3$  が水素であり；

D が硫黄であり；および

A が、置換されたアリール、置換されたヘテロシクロおよび置換されたヘテロアリールからなる群から選択される、請求項 1 の化合物。

## 【請求項 5】

X が  $R^1CR^2$  であり；

Y が  $R^1CR^2$  または  $NR^3$  であり；

$R^3$  が水素であり；

D が硫黄であり；および

A が、置換されたアリール、置換されたヘテロシクロ、および置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；ここで該置換基はアミド基である、請求項 1 の化合物。

【請求項 6】

X が  $R^1 C R^2$  であり；

Y が  $R^1 C R^2$  または  $N R^3$  であり；

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  が水素であり；

D が硫黄であり；

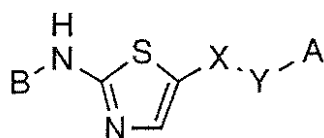
A がアミド置換されたアリールであり；および

B がヘテロアリールである、請求項 1 の化合物。

【請求項 7】

式：

【化 2】



## II

[ 式中、

B は、1～4 個の置換基で適宜置換されたピリジニル基であり；

A は置換されたアリールであり；

X および Y は独立して、 $R^1 C R^2$ 、S、O、 $SO_2$ 、SO および  $N R^3$  からなる群から選択されるが、ただし、X および Y の少なくとも一方は  $R^1 C R^2$  である]

の化合物、およびそのエナンチオマー、ジアステレオマー、並びにその医薬的に許容される塩、プロドラッグおよび溶媒和物。

【請求項 8】

A が置換されたベンズアミドである、請求項 7 の化合物。

【請求項 9】

2, 4 - ジフルオロ - N - メチル - 5 - { [ 2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - アミノ } - ベンズアミド；

4 - フルオロ - N - メチル - 3 - { [ 2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - アミノ } - ベンズアミド；

N - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 3 - { [ 2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - アミノ } - ベンズアミド；

N - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 3 - { 2 - [ 2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イル ] - エチル } - ベンズアミド；

N - シクロプロピル - 2, 4 - ジフルオロ - 5 - { [ 2 - (4 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - アミノ } - ベンズアミド；

N - シクロプロピル - 2, 4 - ジフルオロ - 5 - { [ 2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - アミノ } - ベンズアミド；

N - シクロプロピル - 2, 4 - ジフルオロ - 5 - ( { 2 - [ 5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - ピリジン - 2 - イルアミノ ] - チアゾール - 5 - イルメチル } - アミノ ) - ベンズアミド；

6 - { 5 - [ (5 - シクロプロピルカルバモイル - 2, 4 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - メチル ] - チアゾール - 2 - イルアミノ } - N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - N - メチルニコチンアミド；

6 - { 5 - [ 2 - ( 5 - シクロプロピルカルバモイル - 2 - フルオロ - フェニル ) - エチル ] - チアゾール - 2 - イルアミノ } - N - ( 2 - エチルアミノ - エチル ) - ニコチンアミド ;

4 - フルオロ - 3 - { [ 2 - ( ピリジン - 2 - イルアミノ ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - アミノ } - N - チオフェン - 2 - イルメチルベンズアミド ;

N - ベンジル - 4 - フルオロ - 3 - { [ 2 - ( ピリジン - 2 - イルアミノ ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - アミノ } - ベンズアミド ;

4 - フルオロ - 3 - { [ 2 - ( ピリジン - 2 - イルアミノ ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - アミノ } - N - ピリジン - 2 - イルメチルベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - ( 3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル ) - 3 - { [ 2 - ( ピリジン - 2 - イルアミノ ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - アミノ } - ベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - プロパ - 2 - インイル - 3 - { [ 2 - ( ピリジン - 2 - イルアミノ ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - アミノ } - ベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - イソキサゾール - 3 - イル - 3 - { [ 2 - ( ピリジン - 2 - イルアミノ ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - アミノ } - ベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - ( 5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - { [ 2 - ( ピリジン - 2 - イルアミノ ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - アミノ } - ベンズアミド ; および

N - ( 2 , 2 - ジフルオロ - 3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル ) - 4 - フルオロ - 3 - { [ 2 - ( ピリジン - 2 - イルアミノ ) - チアゾール - 5 - イルメチル ] - アミノ } - ベンズアミドからなる群から選択される化合物。

#### 【請求項 10】

請求項 1 の化合物および医薬的に許容される担体からなる医薬組成物。

#### 【請求項 11】

医薬的に許容される担体および抗癌剤もしくは細胞毒性剤と組み合わせた請求項 1 の化合物からなる医薬組成物。

#### 【請求項 12】

該抗癌剤もしくは細胞毒性剤が、リノマイド；インテグリン  $\alpha_v \beta_3$  作用阻害剤；アンジオスタチン；ラゾキサ；タモキシフェン；トレミフェン；ラロキシフェン；ドロロキシフェン；ヨードキシフェン；酢酸メゲストロール；アナストロゾール；レトロゾール；ボラゾール；エキセメスタン；フルタミド；ニルタミド；ピカルタミド；酢酸シプロテロン；酢酸ゴセレリン；ロイプロリド；フィナステリド；メタロプロテインナーゼ阻害剤；ウロキナーゼプラスミノーゲンアクチベーター受容体作用阻害剤；増殖因子抗体；増殖因子受容体抗体；ベバシズマブ、セツキシマブ、チロシンキナーゼ阻害剤；セリン/スレオニンキナーゼ阻害剤；メトトレキセート；5 - フルオロウラシル；プリン；アデノシン類似体；シトシンアラビノシド；ドキソルビシン；ダウノマイシン；エピルビシン；イダルビシン；マイトマイシン - C；ダクチノマイシン；ミトラマイシン；シスプラチン；カルボプラチン；ナイトロジェンマスタード；メルファラン；クロランブシル；ブスルファン；シクロホスファミド；イホスファミド；ニトロソ尿素；チオテパ；ピンクリスチン；パクリタキセル、ドセタキセル、エポシロン類似体；ディスコデルモリド類似体；エレウテロピン類似体；エトポシド；テニポシド；アムサクリン；トポテカン；フラボピリドール体；ボルテゾミブを含むプロテアソーム阻害剤および生物学的応答調節物質からなる群から選択される、請求項 11 の医薬組成物。

#### 【請求項 13】

請求項 1 の化合物を含む、増殖因子受容体のタンパク質キナーゼ活性の阻害剤。

#### 【請求項 14】

請求項 1 の化合物を含む、少なくとも 1 つの増殖因子受容体のチロシンキナーゼ活性の阻害剤。

#### 【請求項 15】

該増殖因子受容体が、VEGFR - 2、FGFR - 1 および PDGFR -  $\alpha$  からなる群

から選択される、請求項 13 の阻害剤。

【請求項 16】

請求項 1 の化合物を含む、増殖性疾患の治療剤。

【請求項 17】

該増殖性疾患が癌である請求項 16 の治療剤。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0048

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0048】

プロドラッグの様々な形体は当該技術分野でよく知られている。かかるプロドラッグ誘導体の例は、以下参照。

a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol.42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, 「Design and Application of Prodrugs,」 by H. Bundgaard, p. 113-191 (1991);

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);