

【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21年4月9日(2009.4.9)

【公表番号】特表2008-531536(P2008-531536A)
 【公表日】平成20年8月14日(2008.8.14)
 【年通号数】公開・登録公報2008-032
 【出願番号】特願2007-556662(P2007-556662)
 【国際特許分類】

C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/517 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 401/12 C S P
 A 6 1 K 31/517
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成21年2月23日(2009.2.23)

【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

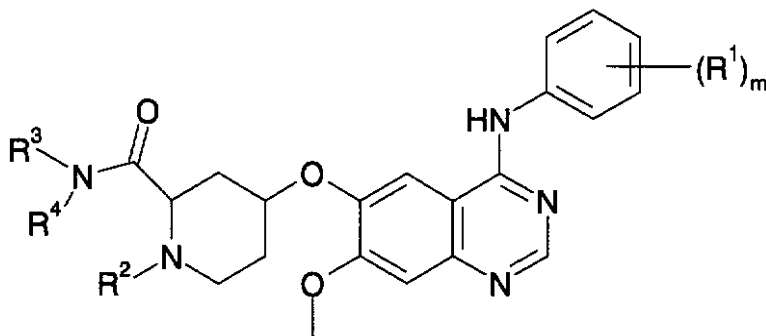
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



I

[式中、mは、1、2または3であり；

R¹ は各々、同じであってよいまたは異なっていてよく、ハロゲンであり；

R² は、水素および(1-4C)アルキルより選択され；

R³ は、水素であり；そして

R⁴ は、水素および(1-4C)アルキルより選択される]

を有するキナゾリン誘導体；

またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項2】

R^2 が (1 - 4 C) アルキルである、請求項 1 に記載のキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 3】

R^2 および R^4 がメチルである、請求項 1 に記載のキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 4】

式 I 中のキナゾリン環上の 4 位にあるアニリノ基が、3 - クロロ - 2 - フルオロアニリノ、3 - クロロ - 4 - フルオロアニリノおよび 3 - ブロモ - 2 - フルオロアニリノより選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容しうる塩。

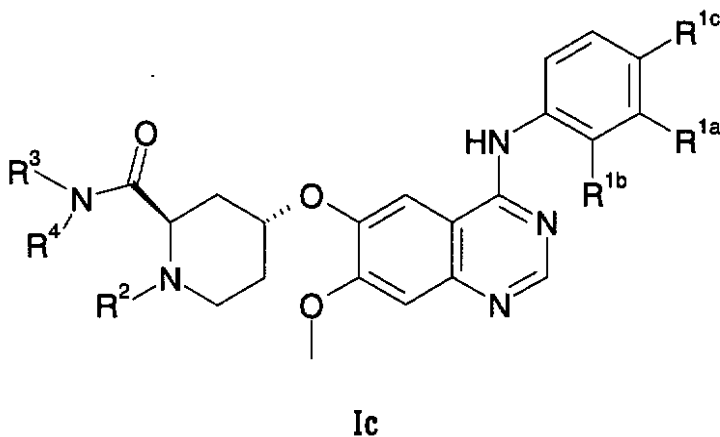
【請求項 5】

式 I 中のキナゾリン環上の 4 位にあるアニリノ基が、3 - クロロ - 2 - フルオロアニリノである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 6】

式 Ic :

【化 2】



- [式中、 R^{1a} は、クロロまたはブロモであり；
 R^{1b} は水素であり且つ R^{1c} はフルオロであり；または
 R^{1c} は水素であり且つ R^{1b} はフルオロであり；
 R^2 は、水素または (1 - 3 C) アルキルであり；
 R^3 は、水素であり；
 R^4 は、水素またはメチルである]

を有する、請求項 1 に記載のキナゾリン誘導体；
 またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 7】

R^2 がメチルである、請求項 6 に記載のキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 8】

R^4 がメチルである、請求項 6 または請求項 7 に記載のキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 9】

R^{1a} がクロロであり、 R^{1b} がフルオロであり、そして R^{1c} が水素である、請求項 6 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 10】

4 - ({ 4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル } オキシ) - N , 1 - ジメチルピペリジン - 2 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載のキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 1 1】

(2S, 4S) - 4 - ({ 4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル } オキシ) - N , 1 - ジメチルピペリジン - 2 - カルボキサミド ;

(2R, 4R) - 4 - ({ 4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル } オキシ) - N , 1 - ジメチルピペリジン - 2 - カルボキサミド ;

(2S, 4S) - 4 - ({ 4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル } オキシ) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキサミド ;

(2R, 4R) - 4 - ({ 4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル } オキシ) - 1 - メチルピペリジン - 2 - カルボキサミド ;

(2R, 4R) - 4 - ({ 4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル } オキシ) - N - メチルピペリジン - 2 - カルボキサミド ;

(2S, 4R) - 4 - ({ 4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル } オキシ) - N , 1 - ジメチルピペリジン - 2 - カルボキサミド ; および

(2R, 4S) - 4 - ({ 4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル } オキシ) - N , 1 - ジメチルピペリジン - 2 - カルボキサミド

より選択される、請求項 1 に記載のキナゾリン誘導体 ;

またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 1 2】

(2R, 4R) - 4 - ({ 4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル } オキシ) - N , 1 - ジメチルピペリジン - 2 - カルボキサミド、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 1 3】

マレイン酸で形成されている、(2R, 4R) - 4 - ({ 4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル } オキシ) - N , 1 - ジメチルピペリジン - 2 - カルボキサミドの塩。

【請求項 1 4】

塩がジマレエート塩である、請求項 1 3 に記載の塩。

【請求項 1 5】

請求項 1 3 または 請求項 1 4 のいずれか 1 項 に記載の結晶性塩。

【請求項 1 6】

5 . 2 の 2 値付近に少なくとも一つのピークを有する X 線粉末回折図形を有する結晶性の (2R, 4R) 4 - ({ 4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル } オキシ) - N , 1 - ジメチルピペリジン - 2 - カルボキサミドジマレエート。

【請求項 1 7】

5 . 2 および 8 . 2 の 2 値付近に特定のピークを有する X 線粉末回折図形を有する、請求項 1 6 記載の結晶性の (2R, 4R) 4 - ({ 4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル } オキシ) - N , 1 - ジメチルピペリジン - 2 - カルボキサミドジマレエート。

【請求項 1 8】

5 . 2、8 . 2 および 10 . 3 の 2 値付近に特定のピークを有する X 線粉末回折図形を有する、請求項 1 6 記載の結晶性の (2R, 4R) 4 - ({ 4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル } オキシ) - N , 1 -

ジメチルピペリジン - 2 - カルボキサミドジマレエート。

【請求項 19】

5.2、8.2、10.3 および 10.6 の 2 値付近に特定のピークを有する X 線粉末回折図形を有する、請求項 16 記載の結晶性の (2R, 4R) 4 - ({ 4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル } オキシ) - N, 1 - ジメチルピペリジン - 2 - カルボキサミドジマレエート。

【請求項 20】

医薬組成物であって、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容しうる塩を、薬学的に許容しうる希釈剤または担体と一緒に含む医薬組成物。

【請求項 21】

薬剤として用いるための、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 22】

ヒトなどの温血動物の抗増殖作用の生成に用いるための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容しうる塩の使用。

【請求項 23】

腫瘍細胞の増殖をもたらすシグナルトランスダクション段階に関与している EGF 受容体チロシンキナーゼの阻害に感受性である腫瘍の予防または処置に用いるための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容しうる塩の使用。

【請求項 24】

ヒトなどの温血動物の高増殖性障害の処置に用いるための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容しうる塩の使用。

【請求項 25】

ヒトなどの温血動物の癌の処置に用いるための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容しうる塩の使用。

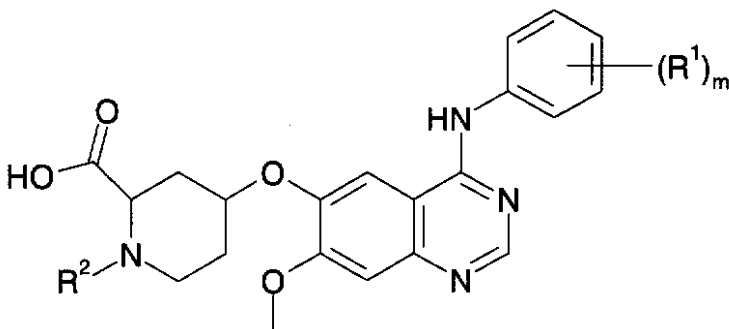
【請求項 26】

請求項 1 に記載の式 I のキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容しうる塩を製造する方法であって、

方法 (a) :

式 II :

【化 3】



II

(式中、R¹、R² および m は、請求項 1 に定義の通りであり、そしてここにおいて、式 II の化合物中の任意の官能基は、必要ならば保護されている)

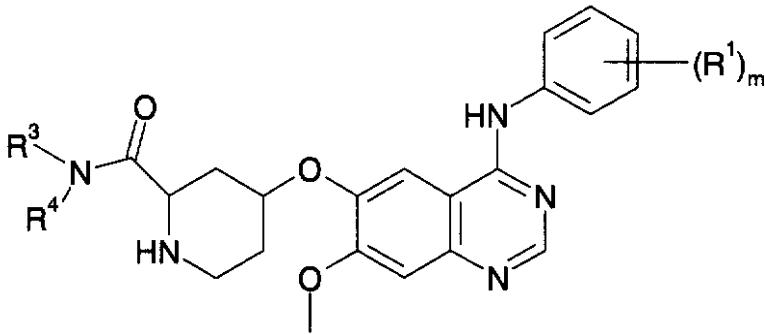
を有する化合物またはその反応性誘導体と、式 NH₂R⁴ (式中、R⁴ は、請求項 1 に定

義の通りである)を有する化合物またはその適する塩との反応;または

方法 (b)

式 I' :

【化 4】



I

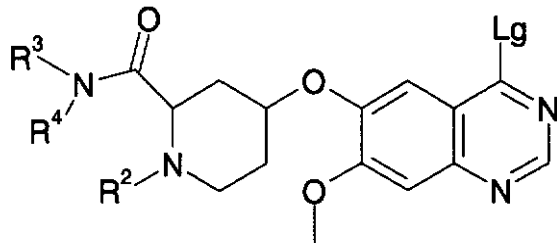
(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 および m は、請求項 1 に定義の通りであり、そしてここにおいて、式 I' の化合物中の任意の官能基は、必要ならば保護されている)

を有する化合物のアルキル化;または

方法 (c)

式 III :

【化 5】

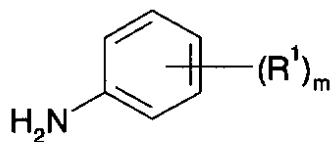


III

(式中、 R^2 、 R^3 および R^4 は、請求項 1 に定義の通りであり、 Lg は置換可能な基であり、そしてここにおいて、式 III の化合物中の任意の官能基は、必要ならば保護されている)

を有する化合物と、式 IV :

【化 6】



IV

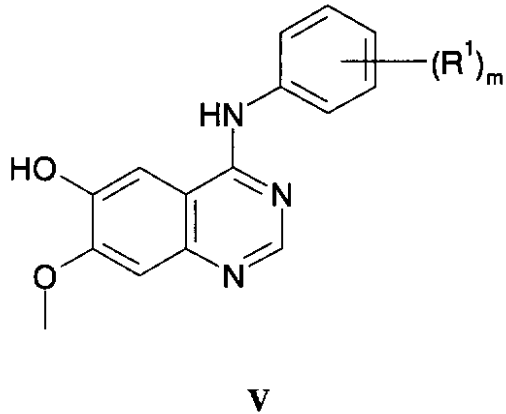
(式中、 R^1 および m は、請求項 1 に定義の通りである)

を有する化合物とを反応させることによる;または

方法 (d)

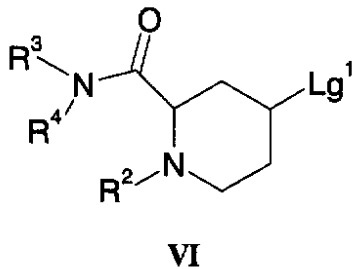
式 V :

【化 7】



(式中、 R^1 および m は、請求項 1 に定義の通りであり、そしてここにおいて、式 V の化合物中の任意の官能基は、必要ならば保護されている)
を有する化合物と、式 VI :

【化 8】



(式中、 Lg^1 は置換可能な基であり、 R^2 、 R^3 および R^4 は、請求項 1 に定義の通りであり、そしてここにおいて、式 VI の化合物中の任意の官能基は、必要ならば保護されている)

を有する化合物とを反応させることによる；

そしてその後、必要ならば、(いずれかの順序で)：

(i) 任意の保護基を除去すること；そして

(ii) 式 I のキナゾリン誘導体の薬学的に許容しうる塩を形成することを含む方法。