

【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2月7日(2008.2.7)

【公表番号】特表2003-523389(P2003-523389A)

【公表日】平成15年8月5日(2003.8.5)

【出願番号】特願2001-561317(P2001-561317)

【国際特許分類】

C 07 D 471/04	(2006.01)
A 61 K 31/4709	(2006.01)
A 61 K 45/00	(2006.01)
A 61 P 9/00	(2006.01)
A 61 P 17/00	(2006.01)
A 61 P 17/06	(2006.01)
A 61 P 19/02	(2006.01)
A 61 P 19/08	(2006.01)
A 61 P 27/02	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D 471/04	1 0 4 Z
A 61 K 31/4709	
A 61 K 45/00	
A 61 P 9/00	
A 61 P 17/00	
A 61 P 17/06	
A 61 P 19/02	
A 61 P 19/08	
A 61 P 27/02	
A 61 P 29/00	
A 61 P 29/00	1 0 1
A 61 P 35/00	
A 61 P 43/00	1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成19年11月29日(2007.11.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

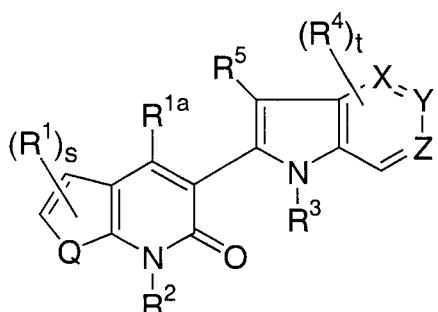
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式Iの化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩または立体異性体。

【化1】



I

[式中、

QはS、Oまたは-E=D-であり；

X、YおよびZはCまたはNであり、ただし、X、YおよびZのうちNであるのは1個のみであり；

aは0または1であり；

bは0または1であり；

sは1または2であり；

tは1、2または3であり；

mは0、1または2であり；

E=Dは、C=N、N=CまたはC=Cであり；

R&lt;sup&gt;1&lt;/sup&gt;、R&lt;sup&gt;1a&lt;/sup&gt;、R&lt;sup&gt;4&lt;/sup&gt;およびR&lt;sup&gt;5&lt;/sup&gt;は独立に、

1) H、

2) R<sup>6</sup>から選択される1～3個の置換基で置換されても良い(C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>1～C10</sub>アルキル、3) R<sup>6</sup>から選択される1～3個の置換基で置換されても良い(C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>アリール、4) R<sup>6</sup>から選択される1～3個の置換基で置換されても良い(C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>2～C10</sub>アルケニル、5) R<sup>6</sup>から選択される1～3個の置換基で置換されても良い(C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>2～C10</sub>アルキニル、6) R<sup>6</sup>から選択される1～3個の置換基で置換されても良いSO<sub>m</sub>C<sub>1～C10</sub>アルキル、7) R<sup>6</sup>から選択される1～3個の置換基で置換されても良いSO<sub>m</sub>アリール、8) CO<sub>2</sub>H、

9) ハロゲン、

10) CN、

11) OH、

12) O<sub>b</sub>C<sub>1～C6</sub>パーカルオロアルキルおよび13) (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>

から選択され；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立に、

1) H、

2) (C=O)O<sub>a</sub>C<sub>1～C10</sub>アルキル、3) (C=O)O<sub>a</sub>アリール、4) C<sub>1～C10</sub>アルキル、5) SO<sub>m</sub>C<sub>1～C10</sub>アルキル、6) SO<sub>m</sub>アリール、7) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>2～C10</sub>アルケニル、

8 ) ( C = O ) <sub>a</sub> O <sub>b</sub> C <sub>2</sub> ~ C <sub>10</sub> アルキニルおよび

9 ) アリールからなる群から選択され；このアルキル、アリール、アルケニルおよびアルキニルは、R <sup>6</sup> から選択される1～3個の置換基で置換されていても良く；

R <sup>6</sup> は、

1 ) H、

2 ) ( C = O ) <sub>a</sub> O <sub>b</sub> C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> アルキル、

3 ) ( C = O ) <sub>a</sub> O <sub>b</sub> アリール、

4 ) C <sub>2</sub> ~ C <sub>10</sub> アルケニル、

5 ) C <sub>2</sub> ~ C <sub>10</sub> アルキニル、

6 ) 複素環、

7 ) CO <sub>2</sub> H、

8 ) ハロゲン、

9 ) CN、

10 ) OH、

11 ) オキソ、

12 ) O <sub>b</sub> C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> パーフルオロアルキルまたは

13 ) NR <sup>7</sup> R <sup>8</sup> であり；

R <sup>6</sup> <sup>a</sup> は、

1 ) H、

2 ) SO <sub>m</sub> アリール、

3 ) SO <sub>m</sub> C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> アルキル、

4 ) ( C = O ) <sub>a</sub> O <sub>b</sub> C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> アルキル、

5 ) ( C = O ) <sub>a</sub> O <sub>b</sub> アリール、

6 ) C <sub>2</sub> ~ C <sub>10</sub> アルケニル、

7 ) C <sub>2</sub> ~ C <sub>10</sub> アルキニル、

8 ) 複素環、

9 ) CO <sub>2</sub> H、

10 ) ハロゲン、

11 ) CN、

12 ) OH、

13 ) オキソ、

14 ) O <sub>b</sub> C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> パーフルオロアルキルまたは

15 ) N ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> アルキル ) <sub>2</sub> であり；

R <sup>7</sup> およびR <sup>8</sup> は独立に、

1 ) H、

2 ) R <sup>6</sup> <sup>a</sup> から選択される1～3個の置換基で置換されていても良い( C = O ) O <sub>b</sub> C <sub>1</sub> ~ C <sub>10</sub> アルキル、

3 ) R <sup>6</sup> <sup>a</sup> から選択される1～3個の置換基で置換されていても良い( C = O ) O <sub>b</sub> アリール、

4 ) R <sup>6</sup> <sup>a</sup> から選択される1～3個の置換基で置換されていても良いC <sub>1</sub> ~ C <sub>10</sub> アルキル、

5 ) R <sup>6</sup> <sup>a</sup> から選択される1～3個の置換基で置換されていても良いアリール、

6 ) R <sup>6</sup> <sup>a</sup> から選択される1～3個の置換基で置換されていても良いC <sub>2</sub> ~ C <sub>10</sub> アルケニル、

7 ) R <sup>6</sup> <sup>a</sup> から選択される1～3個の置換基で置換されていても良いC <sub>2</sub> ~ C <sub>10</sub> アルキニルおよび

8 ) 複素環

から選択され；あるいは

R <sup>7</sup> とR <sup>8</sup> が、それらが結合している窒素と一体となって、その窒素以外に、N、OおよびSから選択される1個もしくは2個の別のヘテロ原子を有する5～7員の複素環を形

成しており；その複素環は、R<sup>6-a</sup>から選択される1～3個の置換基で置換されても良い。】

【請求項2】 QがE=Dである請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 E=DがC=Cである請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R<sup>1</sup>、R<sup>1-a</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が独立に、

1) H、

2) R<sup>6</sup>から選択される1～3個の置換基で置換されても良い(C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>1～C<sub>6</sub></sub>アルキル、

3) R<sup>6</sup>から選択される1～3個の置換基で置換されても良い(C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>アリール、

4) R<sup>6</sup>から選択される1～3個の置換基で置換されても良い(C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>2～C<sub>6</sub></sub>アルケニル、

5) CO<sub>2</sub>H、

6) ハロゲン、

7) CN、

8) OH、

9) O<sub>b</sub>C<sub>1～C<sub>3</sub></sub>パーフルオロアルキルおよび

10) (C=O)<sub>a</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>

から選択され；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が独立に、

1) H、

2) (C=O)O<sub>a</sub>C<sub>1～C<sub>6</sub></sub>アルキルおよび

3) C<sub>1～C<sub>6</sub></sub>アルキルからなる群から選択され；

R<sup>6</sup>が、

1) H、

2) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>1～C<sub>6</sub></sub>アルキル、

3) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>アリール、

4) C<sub>2～C<sub>6</sub></sub>アルケニル、

5) 複素環、

6) CO<sub>2</sub>H、

7) ハロゲン、

8) CN、

9) OH、

10) オキソ

11) O<sub>b</sub>C<sub>1～C<sub>3</sub></sub>パーフルオロアルキルまたは

12) NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり；

R<sup>6-a</sup>が、

1) H、

2) SO<sub>m</sub>アリール、

3) SO<sub>m</sub>C<sub>1～C<sub>6</sub></sub>アルキル、

4) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>1～C<sub>6</sub></sub>アルキル、

5) (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>アリール、

6) C<sub>2～C<sub>6</sub></sub>アルケニル、

7) 複素環、

8) CO<sub>2</sub>H、

9) ハロゲン、

10) CN、

11) OH、

12) オキソ、

13)  $O_b C_1 \sim C_3$  パーフルオロアルキルまたは

14)  $N(C_1 \sim C_6$  アルキル)  $_2$  であり；

$R^7$  および  $R^8$  が独立に、

1) H、

2)  $R^{6a}$  から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されても良い ( $C = O$ )  $O_b C_1 \sim C_6$  アルキル、

3)  $R^{6a}$  から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されても良い ( $C = O$ )  $O_b$  アリール、

4)  $R^{6a}$  から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されても良い  $C_1 \sim C_6$  アルキル、

5)  $R^{6a}$  から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されても良いアリール、

6)  $R^{6a}$  から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されても良い  $C_2 \sim C_6$  アルケニルおよび

7) 複素環

から選択され；あるいは

$R^7$  と  $R^8$  が、それらが結合している窒素と一体となって、その窒素以外に、N、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個の別のヘテロ原子を有する 5 ~ 7 員の複素環を形成しており；その複素環は、 $R^{6a}$  から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されても良い請求項 3 に記載の化合物。

#### 【請求項 5】

a が 0 または 1 であり；

b が 0 または 1 であり；

s が 1 であり；

t が 1 または 2 であり；

$R^1$  および  $R^4$  が独立に、

1) H、

2)  $R^6$  から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されても良い ( $C = O$ )  $_a O_b C_1 \sim C_6$  アルキル、

3)  $R^6$  から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されても良い ( $C = O$ )  $_a O_b$  アリール、

4)  $R^6$  から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されても良い ( $C = O$ )  $_a O_b C_2 \sim C_6$  アルケニル、

5)  $R^6$  から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されても良い ( $C = O$ )  $_a O_b C_2 \sim C_6$  アルキニル、

6)  $CO_2H$ 、

7) ハロゲン、

8) CN、

9) OH、

10)  $O_b C_1 \sim C_3$  パーフルオロアルキルおよび

11) ( $C = O$ )  $_a N R^7 R^8$

から選択され；

$R^2$  および  $R^3$  が独立に、H およびメチルから選択され；

$R^5$  および  $R^{1a}$  が H であり；

$R^6$  が、

1) H、

2) ( $C = O$ )  $_a O_b C_1 \sim C_6$  アルキル、

3) ( $C = O$ )  $_a O_b$  アリール、

4)  $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、

5)  $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、

6) 複素環、

7 ) C O<sub>2</sub> H、  
 8 ) ハロゲン、  
 9 ) C N、  
 10 ) O H、  
 11 ) オキソ  
 12 ) O<sub>b</sub> C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> パーフルオロアルキルまたは  
 13 ) N R<sup>7</sup> R<sup>8</sup> であり；  
 R<sup>6</sup><sup>a</sup> が、  
 1 ) H、  
 2 ) SO<sub>m</sub> アリール、  
 3 ) SO<sub>m</sub> C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、  
 4 ) (C = O)<sub>a</sub> O<sub>b</sub> C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、  
 5 ) (C = O)<sub>a</sub> O<sub>b</sub> アリール、  
 6 ) C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、  
 7 ) C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、  
 8 ) 複素環、  
 9 ) C O<sub>2</sub> H、  
 10 ) ハロゲン、  
 11 ) C N、  
 12 ) O H、  
 13 ) オキソ、  
 14 ) O<sub>b</sub> C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> パーフルオロアルキルまたは  
 15 ) N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)<sub>2</sub> であり；  
 R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> が独立に、  
 1 ) H、  
 2 ) R<sup>6</sup><sup>a</sup> から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されても良い (C = O) O<sub>b</sub> C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、  
 3 ) R<sup>6</sup><sup>a</sup> から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されても良い (C = O) O<sub>b</sub> アリール、  
 4 ) R<sup>6</sup><sup>a</sup> から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されても良い C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、  
 5 ) R<sup>6</sup><sup>a</sup> から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されても良いアリール、  
 6 ) R<sup>6</sup><sup>a</sup> から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されても良い C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、  
 7 ) R<sup>6</sup><sup>a</sup> から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されても良い C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニルおよび  
 8 ) 複素環  
 から選択され；あるいは  
 R<sup>7</sup> と R<sup>8</sup> が、それらが結合している窒素と一体となって、R<sup>6</sup><sup>a</sup> から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されても良いピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基またはピロリジニル基を形成しても良い請求項 3 に記載の化合物。  
**【請求項 6】**  
 3 - (5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - キノリン - 2 - オン；  
 3 - (1 H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - キノリン - 2 - オン；  
 3 - (1 H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - キノリン - 2 - オン；  
 3 - (1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - キノリン - 2 - オン；  
 ;

3 - ( 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - イル ) - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

3 - ( 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - イル ) - 1 H - キノリン - 2 - オン ;

3 - ( 5 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - イル ) - 1 H - キノリン - 2 - オン ; および

3 - ( 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 2 - イル ) - 1 H - キノリン - 2 - オン

からなる群から選択される化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩または立体異性体。

【請求項 7】 請求項 1 に記載の化合物の治療的有効量および製薬上許容される担体からなる医薬組成物。

【請求項 8】 哺乳動物における癌を治療または予防するための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】 前記癌が、脳、泌尿生殖路、リンパ系、胃、喉頭および肺の癌から選択される、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】 前記癌が、組織球性リンパ腫、肺腺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、神経膠芽細胞腫および乳癌から選択される、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】 血管新生が示唆される疾患を治療または予防するための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】 前記疾患が眼球疾患である請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】 網膜血管形成を治療または予防するための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】 糖尿病性網膜症を治療または予防するための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】 加齢性黄斑変性を治療または予防するための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】 炎症疾患を治療または予防するための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】 前記炎症疾患が、慢性関節リウマチ、乾癬、接触皮膚炎および遅発性超敏反応から選択される請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】 チロシンキナーゼ依存性の疾患または状態を治療または予防するための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】 請求項 1 に記載の化合物と製薬上許容される担体とを組み合わせることで製造される医薬組成物。

【請求項 20】 請求項 1 に記載の化合物と製薬上許容される担体とを組み合わせる段階を有する医薬組成物の製造方法。

【請求項 21】 骨肉腫、骨関節炎およびくる病から選択される骨関連の病態を治療または予防するための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

1 ) エストロゲン受容体調節剤 ;

2 ) アンドロゲン受容体調節剤 ;

3 ) レチノイド受容体調節剤 ;

4 ) 細胞毒剤 ;

5 ) 抗増殖剤 ;

6 ) プレニル蛋白ransフェラーゼ阻害薬 ;

7 ) HMG - CoA レダクターゼ阻害薬 ;

8 ) HIV プロテアーゼ阻害薬 ;

9 ) 逆転写酵素阻害薬 ; および

10 ) 別の血管新生阻害薬

から選択される第2の化合物をさらに含む、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項23】 前記第2の化合物が、チロシンキナーゼ阻害薬、表皮由来成長因子阻害薬、線維芽細胞由来成長因子阻害薬、血小板由来成長因子阻害薬、MMP阻害薬、インテグリン遮断薬、インターフェロン- $\alpha$ 、インターロイキン-12、ペントサンポリ硫酸、シクロオキシゲナーゼ阻害薬、カルボキシアミドトリアゾール、コンブレタスタチンA-4、スクアラミン、6-O-クロロアセチルカルボニル)-フマギロール、サリドマイド、アンギオスタチン、トロポニン-1およびVEGFに対する抗体からなる群から選択される別の血管新生阻害薬である請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項24】 前記第2の化合物が、タモキシフェンおよびラロキシフェンから選択されるエストロゲン受容体調節剤である請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項25】 放射線療法との併用で投与される、癌を治療するための、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項26】 癌を治療または予防するための医薬組成物であって、

- 1) エストロゲン受容体調節剤；
- 2) アンドロゲン受容体調節剤；
- 3) レチノイド受容体調節剤；
- 4) 細胞毒剤；
- 5) 抗増殖剤；
- 6) プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害薬；
- 7) HMG-CoAレダクターゼ阻害薬；
- 8) HIVプロテアーゼ阻害薬；
- 9) 逆転写酵素阻害薬；および
- 10) 別の血管新生阻害薬

から選択される化合物との併用で投与される、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項27】 癌を治療するための医薬組成物であって、放射線療法および

- 1) エストロゲン受容体調節剤；
- 2) アンドロゲン受容体調節剤；
- 3) レチノイド受容体調節剤；
- 4) 細胞毒剤；
- 5) 抗増殖剤；
- 6) プレニル蛋白トランスフェラーゼ阻害薬；
- 7) HMG-CoAレダクターゼ阻害薬；
- 8) HIVプロテアーゼ阻害薬；
- 9) 逆転写酵素阻害薬；および
- 10) 別の血管新生阻害薬

から選択される化合物との併用で投与される、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項28】 パクリタキセルまたはトラスツズマブをさらに含む、癌を治療または予防するための、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項29】 GPIIb/IIIa拮抗薬をさらに含む、癌を治療または予防するための、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項30】 前記GPIIb/IIIa拮抗薬がチロフィバンである、請求項29に記載の医薬組成物。

【請求項31】 脳虚血事象後の組織損傷を低減または予防するための、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項32】 COX-2阻害薬との併用で投与される、癌を治療または予防するための、請求項7に記載の医薬組成物。