

【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19年9月20日(2007.9.20)

【公表番号】特表2007-500160(P2007-500160A)

【公表日】平成19年1月11日(2007.1.11)

【年通号数】公開・登録公報2007-001

【出願番号】特願2006-521521(P2006-521521)

【国際特許分類】

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 13/08 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/10 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 487/04 1 4 4

C 0 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 13/08

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 13/10

【手続補正書】

【提出日】平成19年7月25日(2007.7.25)

【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

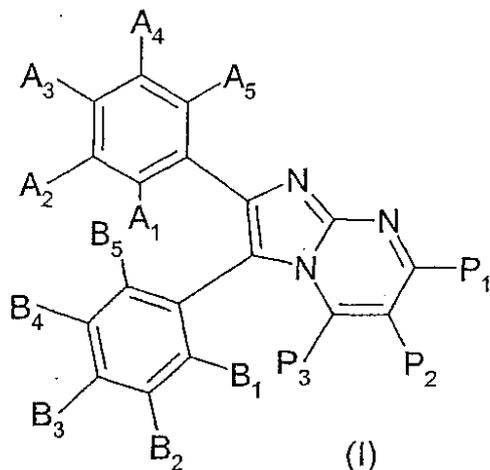
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の一般式(1)の化合物、その立体異性体および混合物、その多形および混合物、ならびにこれらすべての薬学的に許容される溶媒和物および付加塩：

【化 1】



式中、

A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 および B_5 は、H、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_3-C_7) -シクロアルキル、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 $(CH_2)_nOR1$ 、 $(CH_2)_nNR1R2$ 、 $CONR1R2$ 、F、Cl、Br、I、NR1R2、NR2COR1、OR1、COR1、COOR1、COSR1、OCOR1、SR1、SOR1、S(O)OH、 SO_2R1 、 SO_2NR2R3 、 $SO_2NHCOR1$ および SCOR1 よりなる群から独立的に選ばれる基であり、うち n は 1 ~ 3 の整数であり；

R1 は、H、 CH_2OCOR2 、 CF_3 、 (C_1-C_4) -アルキルおよび (C_3-C_7) -シクロアルキルメチルならびに (C_3-C_7) -シクロアルキルから選ばれる基であり；

R2 は、H および (C_1-C_4) -アルキルから選ばれる基であり；

R3 は、COR1 および SO_2R1 から選ばれる基であり；

あるいは、 A_2 、 A_3 、 B_2 または B_3 は NO_2 であり得る；

あるいは、 A_2 および A_3 、または B_2 および B_3 は、R4- (C_1-C_3) -アルキル-R5 ピラジカルを形成することがあり、うち R4 および R5 は、CR1R2、O、NR1、S から独立的に選ばれ；および

P_1 、 P_2 および P_3 は、H、NR1R2、NR2COR1、 CF_3 、F、Cl、Br、OH、SH、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルコキシルおよび (C_1-C_4) -アルキルスルファニルよりなる群から独立的に選ばれる基であり、

ただし、式 (I) は、同時に B_3 が SO_2NH_2 または SO_2CH_3 であり、 A_3 、 A_4 または A_5 が H、F、Cl、Br、 (C_1-C_3) -アルキル、 CF_3 、 (C_1-C_3) -アルコキシルまたは OCF_3 であり、そして P_1 または P_2 が H、 CH_3 、Cl、Br または CH_3O であり；同時に、 B_3 が CH_3O または H であり、 A_3 が CH_3O または H であり、そして P_1 、 P_2 および P_3 が H であり；同時に B_3 が F であり、 A_3 が SO_2CH_3 であり、そして P_1 がメチルであり；

同時に A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 および B_5 が H であり、 P_1 がメチルであり、 P_2 が H であり、そして P_3 が OH であり；同時に A_3 および B_3 が CH_3O であり、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 および B_5 が H であり、 P_1 、 P_2 または P_3 の群のいずれか一つが、H、OH、 (C_1-C_4) -アルキルまたは (C_1-C_4) -アルコキシルであって、この残りの2つの基の P_1 、 P_2 または P_3 が H である；または

同時に A_3 および B_3 は、 CH_3O 、 A_1 、 A_2 、 A_4 、 A_5 、 B_1 、 B_2 、 B_4 および B_5 が H であり、 P_1 が OH または (C_1-C_4) -アルコキシルであり、 P_2 が H であり、そして P_3 が (C_1-C_4) -アルキルであるものを含まない。

【請求項 2】

A_3 および B_3 が、H、 (C_1-C_4) -アルキルまたは (C_3-C_7) -シクロアルキル、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 $CONR1R2$ 、F、Cl、Br、I、NR1R2、NR2COR1、OR1、COR1、COOR1、COSR1、OCOR1、SR1、SOR1 および SCOR1 から選ばれる基である、請求項 1 の化合物。

【請求項 3】

B₃ が SR1 および SOR1 から選ばれる基である、請求項 2 の化合物。

【請求項 4】

下記よりなる群から選ばれる、請求項 1 の化合物：

- 2-(4-メトキシフェニル)-3-(4-メチルスルファニルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン；
2-(4-ブロモフェニル)-3-(4-メチルスルファニルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン；
2-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-3-(4-メチルスルファニルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン；
2-(4-メタンスルホニルフェニル)-7-メチル-3-p-トリルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン；
3-(3-クロロ-4-メチルスルファニルフェニル)-2-(4-メチルスルファニルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン；
3-(3-メチル-4-メチルスルファニルフェニル)-2-(4-メチルスルファニルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン；
3-(3-クロロ-4-メチルスルファニルフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン；
3-(3-クロロ-4-メチルスルファニルフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン；
3-(3-ブロモ-4-メチルスルファニルフェニル)-2-m-トリルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン；
3-(3-ブロモ-4-メチルスルファニルフェニル)-2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン；
2-(4-メトキシフェニル)-3-(3-メチル-4-メチルスルファニルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン；
3-(3-クロロ-4-プロピルスルファニルフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン；
3-(4-イソプロピルスルファニルフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン；
3-(3-クロロ-4-イソプロピルスルファニルフェニル)-2-p-トリルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン；
3-(3-クロロ-4-イソプロピルスルファニルフェニル)-2-(4-メチルスルファニルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン； および
3-(3-クロロ-4-メタンスルフィニルフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン。

【請求項 5】

活性成分として医療上有効量の請求項 1 - 4 のいずれかの化合物を、適切な量の薬学的に許容される賦形剤とともに含む医薬組成物。

【請求項 6】

前癌病変の化学的予防および/または治療のための、請求項 1 - 4 のいずれかに定義された化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 7】

前癌病変が家族性腺腫性ポリポーシスまたは光線角化症である、請求項 6 の医薬組成物。

【請求項 8】

癌の化学的予防および/または治療のための、請求項 1 - 4 のいずれかに定義された化合物を含む医薬組成物。

【請求項 9】

癌が結腸直腸癌、前立腺癌、乳癌、膀胱癌または皮膚癌である、請求項 8 の医薬組成物。

【請求項 10】

医薬組成物が経口的、非経口的または局所的に投与される、請求項 5 - 9 のいずれかに

記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0012】

式中、

A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 および B_5 は、H、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_3-C_7) -シクロアルキル、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 $(CH_2)_nOR1$ 、 $(CH_2)_nNR1R2$ 、 $CONR1R2$ 、F、Cl、Br、I、NR1R2、NR2COR1、OR1、COR1、COOR1、COSR1、OCOR1、SR1、SOR1、S(O)OH、 SO_2R1 、 SO_2NR2R3 、 $SO_2NHCOR1$ および SCOR1 よりなる群から独立的に選ばれる基であり、うち、n は 1 ~ 3 の整数であり；

R1 は、H、 CH_2OCOR2 、 CF_3 、 (C_1-C_4) -アルキルおよび (C_3-C_7) -シクロアルキルメチルならびに (C_3-C_7) -シクロアルキルから選ばれる基であり；

R2 は、H および (C_1-C_4) -アルキルから選ばれる基であり；

R3 は、COR1 および SO_2R1 から選ばれる基であり；あるいは

A_2 、 A_3 、 B_2 または B_3 が NO_2 であり得る；あるいは

A_2 と A_3 または B_2 と B_3 のいずれかが R4- (C_1-C_3) -アルキル-R5 ピラジカルを形成することがあり、うち R4 および R5 は、CR1R2、O、NR1、S から独立的に選ばれ；および P_1 、 P_2 および P_3 は、H、NR1R2、NR2COR1、 CF_3 、F、Cl、Br、OH、SH、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルコキシルおよび (C_1-C_4) -アルキルスルファニルよりなる群から独立的に選ばれる基である。

。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

先行技術のいくつかの文献に（参照、WO 00/08024；US 3455924；JP 01/43978；Almansa C, et al. J. Med. Chem. 2001, 44, 350-361；Kruglenko V.P. Chem. Heterocycl. Compounds, 1999, 35, 374；y Kruglenko V.P. et al. Ukr. Khim. Zh. 2001, 67, 108）、一般式 (I) に含まれるいくつかの化合物が、化学的に記載されている。それで、下記の条件を満たす式 (I) の化合物を本発明の保護範囲から除外する：同時に B_3 が SO_2NH_2 または SO_2CH_3 であり、 A_3 、 A_4 または A_5 が H、F、Cl、Br、 (C_1-C_3) -アルキル、 CF_3 、 (C_1-C_3) -アルコキシルまたは OCF_3 であり、そして P_1 または P_2 が H、 CH_3 、Cl、Br または CH_3O であり；同時に、 B_3 が CH_3O または H であり、 A_3 が CH_3O または H であり、そして P_1 、 P_2 および P_3 が H であり；同時に B_3 が F であり、 A_3 が SO_2CH_3 であり、そして P_1 がメチルであり；同時に A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 および B_5 が H であり、 P_1 がメチルであり、 P_2 が H であり、そして P_3 が OH であり；同時に A_3 および B_3 が CH_3O であり、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_4 および B_5 が H であり、 P_1 、 P_2 または P_3 の群のいずれかが一つが、H、OH、 (C_1-C_4) -アルキルまたは (C_1-C_4) -アルコキシルであって、この残りの2つの基の P_1 、 P_2 または P_3 が H である；または同時に A_3 および B_3 は、 CH_3O であり、 A_1 、 A_2 、 A_4 、 A_5 、 B_1 、 B_2 、 B_4 および B_5 が H であり、 P_1 が OH または (C_1-C_4) -アルコキシルであり、 P_2 が H であり、そして P_3 が (C_1-C_4) -アルキルであるもの。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

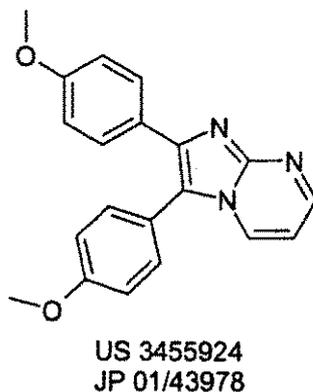
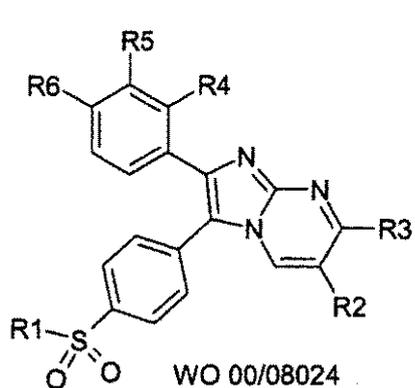
【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

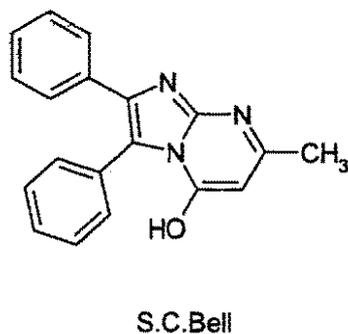
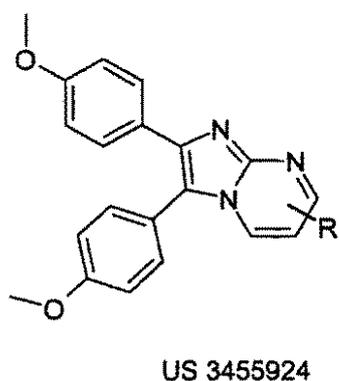
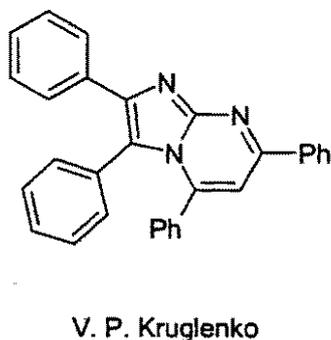
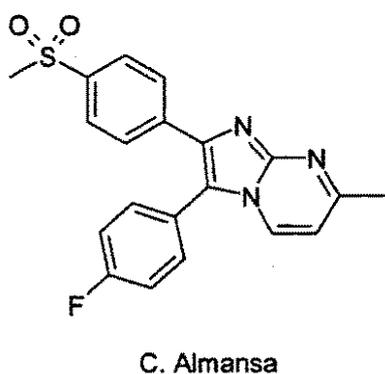
【補正の内容】

【0014】

【化3】



【化4】



【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

本発明のこの態様の特定の実施態様において、式 (I) の化合物中、A₃ および B₃ は、H、(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₃)-シクロアルキル、CF₃、OCF₃、CN、CONR₁R₂、F、Cl、Br、I、NR₁R₂、NR₂COR₁、OR₁、COR₁、COOR₁、COSR₁、OCOR₁、SR₁、SOR₁ および SCOR₁ から選

ばれる基であり、別の特定の実施態様において、 B_3 は、SR1 および SOR1 から選ばれる基である。