

【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 1 月 5 日 (2006.1.5)

【公表番号】特表 2001-517699 (P2001-517699A)

【公表日】平成 13 年 10 月 9 日 (2001.10.9)

【出願番号】特願 2000-513574 (P2000-513574)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 471/04 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/437 (2006.01)**

**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**

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

**C 1 2 Q 1/48 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 D 471/04 1 0 7 A

A 6 1 K 31/437

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 1 2 Q 1/48 Z

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 7 月 20 日 (2005.7.20)

【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

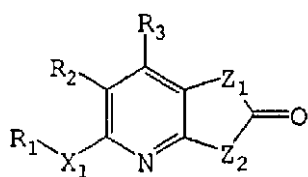
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

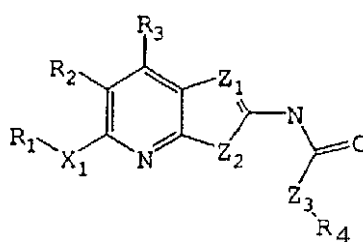
【請求項 1】 式 I、II または III：

【化 1】

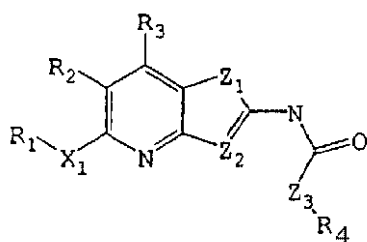
(I)



(II)



(III)



〔式中、

(a)  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は、独立に

(i) 水素原子；

- ( i i ) 飽和または不飽和アルキル ;
- ( i i i )  $NX_2X_3$  ( 式中、 $X_2$  および  $X_3$  は、独立に水素原子、飽和または不飽和アルキルおよび単環または複素環成分からなるグループから選択されている ) ;
- ( i v ) ハロゲン原子またはトリハロメチル ;
- ( v ) 式 :  $-CO-X_4$  ( 式中、 $X_4$  は、水素原子、アルキルおよび単環または複素環成分からなるグループから選択されている ) で示されるケトン ;
- ( v i ) 式 :  $-(X_5)_n-COOH$  で示されるカルボン酸または式 :  $-(X_6)_n-COO-X_7$  で示されるエステル ( 前記式中、 $X_5$ 、 $X_6$  および  $X_7$  は、独立にアルキルおよび単環または複素環成分からなるグループから選択されており、 $n$  は、0 または 1 である ) ;
- ( v i i ) 式 :  $(X_8)_n-OH$  で示されるアルコールまたは式 :  $-(X_8)_n-O-X_9$  で示されるアルコキシ成分 ( 前記式中、 $X_8$  および  $X_9$  は、独立に、水素原子、飽和または不飽和アルキルおよび単環または複素環成分からなるグループから選択されており、この場合、前記の環は、独立にアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロおよびエステルからなるグループから選択された 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよく、 $n$  は、0 または 1 である ) ;
- ( v i i i ) 式 :  $-NHCOX_{10}$  ( 式中、 $X_{10}$  は、アルキル、ヒドロキシルおよび単環または複素環成分からなるグループから選択されており、この場合、前記の環は、独立にアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロおよびエステルから選択された 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい ) で示されるアミド ;
- ( i x )  $-SO_2NX_{11}X_{12}$  ( 式中、 $X_{11}$  および  $X_{12}$  は、水素原子、アルキルおよび単環または複素環成分からなるグループから選択されている ) ;
- ( x ) 独立にアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロおよびエステル成分からなるグループから選択された 1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されていてもよい単環または複素環成分 ;
- ( x i ) 式 :  $-CO-H$  で示されるアルデヒド ; および
- ( x i i ) 式 :  $-SO_2-X_{13}$  ( 式中、 $X_{13}$  は、飽和または不飽和アルキルおよび単環または複素環成分からなるグループから選択されている )

からなるグループから選択されており、

- ( b )  $Z_1$  および  $Z_2$  は、独立に窒素原子、硫黄原子、酸素原子、 $NH$  および  $NR_4$  からなるグループから選択されているが、但し、 $Z_1$  および  $Z_2$  の一方が、窒素原子、 $NH$  または  $NR_4$  である場合には、 $Z_1$  および  $Z_2$  の他方は、窒素原子、硫黄原子、酸素原子、 $NH$  または  $NR_4$  であり、
- ( c )  $Z_3$  および  $X_1$  は、独立に窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなるグループから選択されている )

で示される構造を有するアザベンズイミダゾール化合物。

【請求項 2】 前記の  $Z_1$  および  $Z_2$  が、独立に窒素原子および  $NH$  からなるグループから選択されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】 前記の  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  が、独立に

- ( i ) 水素原子 ;
- ( i i ) 単環または複素環成分または多環成分 ( この場合、前記の環成分は

、独立にアルキル、ハロゲン原子、トリハロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシレート、ニトロおよびエステル成分からなるグループから選択された１個、２個または３個の置換基で置換されていていてもよい）で置換されていていてもよい飽和または不飽和アルキル；

( i i i ) 独立にアルキル、ハロゲン原子、トリハロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシレート、ニトロおよびエステル成分からなるグループから選択された１個、２個または３個の置換基で置換されていていてもよい単環または複素環成分

からなるグループから選択されている、請求項１または２に記載の化合物。

【請求項４】 前記の  $R_2$  および  $R_3$  が、水素原子である、請求項３に記載の化合物。

【請求項５】 前記の  $R_1$  が、独立にアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子、トリハロメチル、カルボキシレート、ニトロまたはエステル成分からなるグループから選択された１個、２個または３個の置換基で置換されていていてもよいフェニルである、請求項３に記載の化合物。

【請求項６】 前記の  $X_1$  が、硫黄原子、酸素原子および  $NH$  から選択されている、請求項１に記載の化合物。

【請求項７】 前記の  $Z_3$  が、酸素原子である、請求項１に記載の化合物。

【請求項８】 前記の  $R_4$  が、メチルおよびエチルからなるグループから選択されている、請求項１に記載の化合物。

【請求項９】 請求項１から８までのいずれか１項に記載のアザベンズイミダゾール化合物および生理学的に認容性の担持剤または希釈剤を含有する医薬組成物。

【請求項１０】 請求項１に記載の式(Ⅰ)の化合物を合成するための方法において、

( a ) 溶剤中での２ - アミノ - ６ - クロロ - ３ - ニトロピリジンと第二反応成分との反応、第一中間生成物の発生、この場合、前記の第二反応成分は、置換されたアリール環である；

( b ) 触媒および還元剤の存在下での前記の第一中間生成物の還元、第二中間生成物の発生；

( c ) 第二中間生成物と第三反応成分との反応；および

( d ) 請求項１に記載の前記化合物の精製

の工程を含むことを特徴とする、請求項１に記載の式(Ⅰ)の化合物の合成法。

【請求項１１】 前記の溶剤が、 $n$  - プロパノールである、請求項１０に記載の方法。

【請求項１２】 前記の置換されたアリール環が、置換されたフェノール、置換されたチオフェノールおよび置換されたアニリンである、請求項１０に記載の方法。

【請求項１３】 前記の還元剤が、水素原子である、請求項１０に記載の方法。

【請求項１４】 前記の触媒が、ラネーニッケルである、請求項１０に記載の方法。

【請求項１５】 前記の第三反応成分が、 $O$  - メチルイソウレアである、請求項１０に記載の方法。

【請求項１６】 前記の第三反応成分が、 $S$  - メチルイソチオウロニウムスルフェートとアルキルクロロホルメートとの反応生成物である、請求項１０に記載の方法。

【請求項１７】 前記のアルキルが、メチルまたはエチルである、請求項１０または１６に記載の方法。

【請求項１８】 請求項１から８までのいずれか１項記載のアザベンズイミダゾールを基礎とする化合物を含有していることを特徴とする、セリン/トレオニンプロテインキナーゼの作用の変性に関連した状態を治療するための医薬。

【請求項１９】 請求項１から８までのいずれか１項記載のアザベンズイミダゾールを基礎とする化合物を含有していることを特徴とする、癌、繊維症疾患または他の増殖性

疾患を治療するための医薬。

【請求項 20】 肺癌、卵巣癌、悪性脳腫瘍、内軸性悪性脳腫瘍、大腸癌、前立腺癌、肉腫、カボジ肉腫、黒色腫および神経膠腫からなるグループから選択された癌を治療するための医薬である、請求項 19 に記載の医薬。

【請求項 21】 請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項記載のアザベンズイミダゾールを基礎とする化合物を含有していることを特徴とする、セリン/トレオニンプロテインキナーゼ R A F と天然結合同成分との間の相互作用により特徴付けられる、R A F / M E K 経路として特徴付けられるシグナル伝達経路の異常に関連した状態を治療するための医薬。