

【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

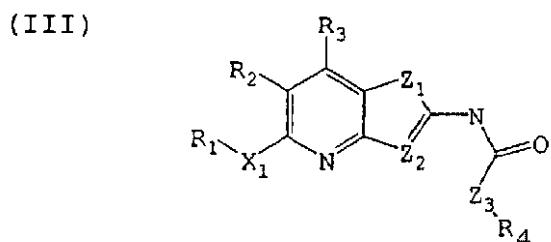
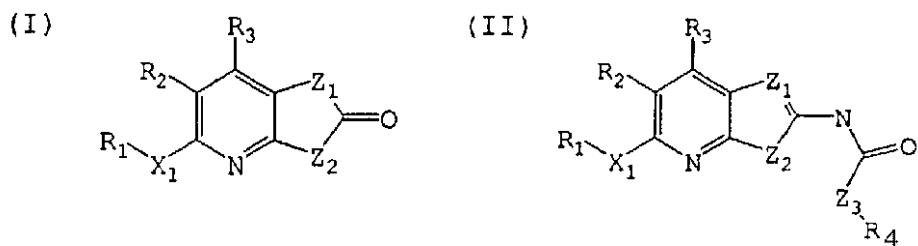
【補正方法】変更

【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】



〔式中、

(a) R₁、R₂、R₃およびR₄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) $N X_2 X_3$ (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い、 n は、0 または 1 である)；

(v i i i) 式 : - NHCOX₁₀ (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) - SO₂ NX₁₁ X₁₂ (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 : - SO₂ - X₁₃ (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)で示されるスルホン

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 NR₄ 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 NR₄ 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 NR₄ 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もよい)で置換され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R₂およびR₃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R₁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X₁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Z₃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R₄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、纖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。