

【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 4 月 26 日 (2007.4.26)

【公表番号】特表 2006-519807 (P2006-519807A)

【公表日】平成 18 年 8 月 31 日 (2006.8.31)

【年通号数】公開・登録公報 2006-034

【出願番号】特願 2006-504625 (P2006-504625)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4725 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

C 0 7 D 401/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 417/06 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/4725

A 6 1 K 31/506

C 0 7 D 401/06

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 417/06

C 1 2 Q 1/68 Z N A A

【手続補正書】

【提出日】平成 19 年 3 月 9 日 (2007.3.9)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 9】

G が 2 価基 - C H ₂ - O - 、 - C H ₂ - S - または - C H ₂ - N H - であるとき、メチレン基はいずれの場合も環員 A、B、D、E および T を有する環に結合し、一方ヘテロ原子 (O、S または N H) は式 (I) におけるイソキノリン環に結合する。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 6】

r が 0 であり ;

n が 0 であり ;

m が 0 であり ;

B、D、E および T が C H であり、そして A が N (3 - ピリジル) であるか、またはとりわけ A、B、D および E が各々 C H であり、そして T が N (4 - ピリジル) であり ;

G が低級アルキレン、とりわけメチレンであり ;

X が - N R - 、とりわけ - N H - であり ;

Y が、非置換であるか、またはハロゲン、とりわけフッ素、または、より特には、塩素または臭素 ; 低級アルキル、とりわけメチル ; およびハロ - 低級アルキル、とりわけトリフルオロメチルからなる群から選択される 1 個または 2 個の同一または異なる置換基で置換されているフェニル ; とりわけ 4 - クロロフェニル、2 - 、3 - または 4 - メチルフェニル、4 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル、3 - プロモ - 5 - トリフルオロメチルフェニル、またはより特には 3, 5 - ジメチルフェニル ; または 4 - メチル - 3 - ヨードフェニル、3, 4 - ビス(トリフルオロメチル)フェニルまたは 3 - プロモ - 4 - エチル - フェニルである、

式 (I) の化合物またはその塩が特に好ましい。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0068

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0068】

特に、

r が 0 であり ;

n が 0 であり ;

m が 0 であり ;

B、D、E および T が C H であり、A が N であるか、または A、B、D および E が各々 C H であり、そして T が N であり ;

G が低級アルキレンであり ;

X が - N H - であり ;

Y が、非置換であるか、またはハロゲンおよび低級アルキルからなる群から選択される 1 個または 2 個の同一または異なる置換基で置換されているフェニルである、

式 (I) の化合物も好ましい。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0070

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0070】

特に、とりわけ有用な化合物は、

r が 0 であり ;

n が 0 であり ;

m が 0 であり ;

A、B、D および E が各々 C H であり、そして T が N であり ;

G がメチレンであり ;

X が - N H - であり ; そして

Y がハロゲンおよび低級アルキルからなる群から選択される 1 個または 2 個の同一または異なる置換基で置換されているフェニルであるものを含む。特に好ましいのは、Y が、4 位を t - ブチルで置換されているフェニルであるまたはトリフルオロメチルである、このような化合物を含む。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0103

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0103】

異常なMAPキナーゼシグナル伝達経路、とりわけ腫瘍疾患、最も特には黒色腫を特徴とする疾患を有する温血動物または特にヒトもしくは商品として有用な哺乳類に投与するのに適した、式(I)の化合物(またはそのN-オキソ)、または塩形成基が存在するときその薬学的に許容される塩を、RAFキナーゼ、特に変異体RAFキナーゼの阻害に有効な量、少なくとも1個の薬学的に許容される担体と共に含む、医薬組成物が好ましい。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0123

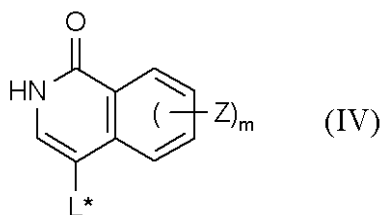
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0123】

Gが $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、オキサ、チアまたは $-\text{NR}-$ であり、他の記号が式(I)に関して記載の通りである式IIの化合物は、例えば、式IV

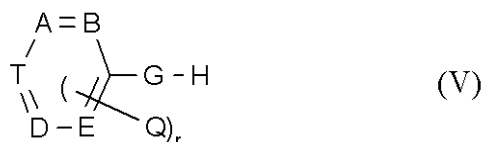
【化4】



[式中、 L^* は、親核性脱離基、とりわけハロ、例えばブロモであり、mおよびZならびに波線で示される結合は式(I)の化合物について上記で定義の通りである(とりわけ $m=0$ 、すなわちZは存在しない- L^* がブロモである対応する式IVの化合物はSPECS & BIOS PECS, Rijswijk, Hollandから市販されている)。]

の化合物と、式V

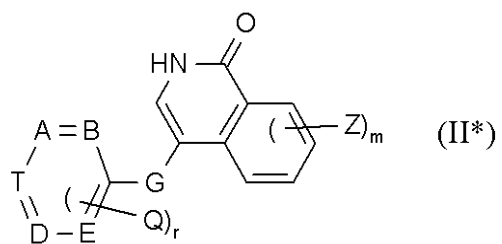
【化5】



(式中、Gが $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ であるか、またはオキサ、チアもしくは $-\text{NR}-$ であり、そしてA、B、D、E、T、Qおよびrが式(I)の化合物について定義の通りである。)

の化合物を、好ましくは式IIの化合物と式IIIの化合物の反応に関して方法a)で記載したものに準じた条件下で反応させることにより、または Pd^0 のパラジウム錯体触媒、例えば、キレート化ビス(ホスフィン)(例えば、J. Org. Chem. 61, 7240-7241 (1996)参照)などとのテトラキス(トリフェニルホスフィニル)パラジウム錯体、パラジウム(0)- $\text{P}(\text{o}-\text{トリル})_3$ 錯体、パラジウム(0)錯体と、好ましくはアルカリ金属炭酸塩、例えば K_2CO_3 の存在下、適当な溶媒、例えばトルエン中の Pd^0 と、高温で、好ましくは還流下に反応させることにより製造できる。次いで、式II*

【化 6】



(式中、 m および Z ならびに波線で示される結合、 A 、 B 、 D 、 E 、 T 、 Q および r は式(I)の化合物について上記で定義の通りであり、そして G が $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ または $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、またはオキサ、チアまたは $-\text{NR}-$ である。)の化合物を得る。