

【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10月16日(2008.10.16)

【公表番号】特表2008-512497(P2008-512497A)

【公表日】平成20年4月24日(2008.4.24)

【年通号数】公開・登録公報2008-016

【出願番号】特願2007-531441(P2007-531441)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/553 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 D 498/22 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/553

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 35/00

C 0 7 D 498/22

【手続補正書】

【提出日】平成20年9月1日(2008.9.1)

【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

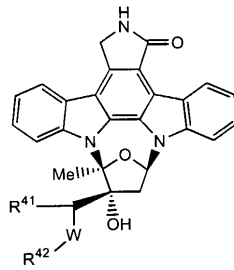
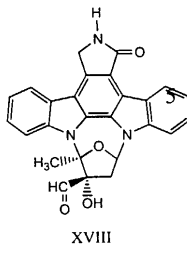
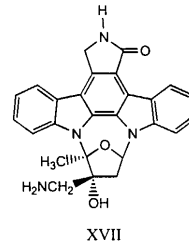
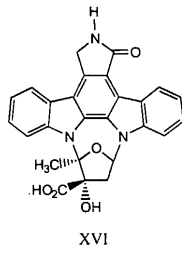
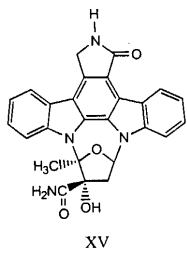
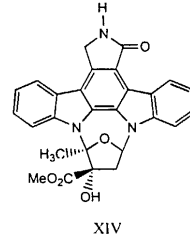
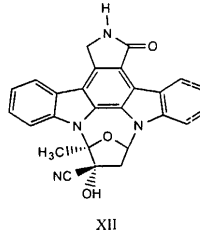
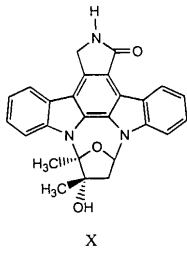
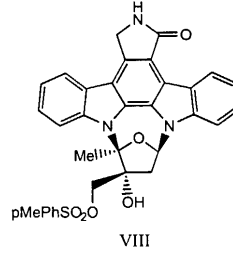
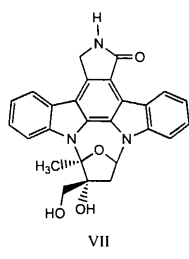
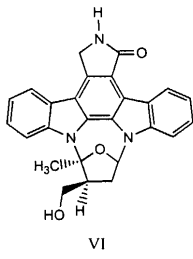
【補正方法】変更

【補正の内容】

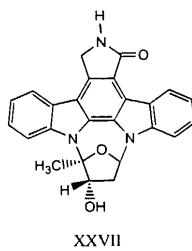
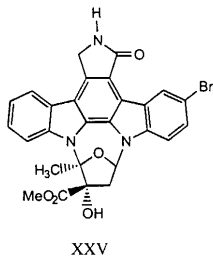
【特許請求の範囲】

【請求項1】

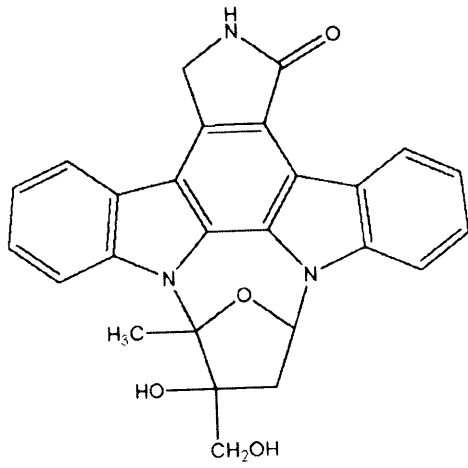
【化 1】



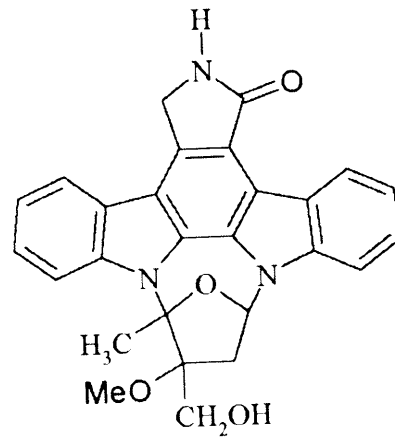
W = CH₂, O, S, NH, または R⁴²W = H
 R⁴¹ = H または 低級アルキル
 R⁴² = 低級アルキル



【化2】



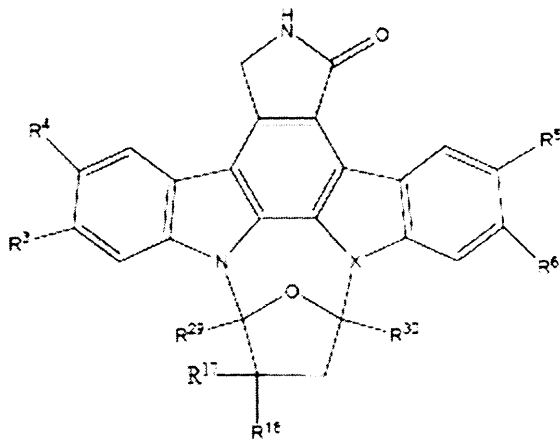
(A6).



(A7)

である t r k 阻害剤である化合物または式 4 :

【化3】



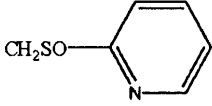
(4)

ここで、 R^3 、 R^4 、 R^6 および R^{30} は各々Hであり、 R^{29} はメチルであり、そして R^{18} 、 R^{17} 、 R^2 および R^5 は次のとおりである：

【表 1】

化合物	R ¹⁸	R ¹⁷	R ⁵	R ²
4	CONH ₂	OH	H	H
6	CH ₂ OCOCH ₃	OH	H	H
7 ²	-CH ₂ NHCO ₂ -	---	H	H
8	CH ₂ SOCH ₃	OH	H	H
9	CONHC ₂ H ₅	OH	H	H
10	CONHC ₃ H ₇	OH	H	H
11		OH	H	H
12	CONH(CH ₂) ₂ OH	OH	H	H
13	-CH ₂ OC(CH ₃) ₂ O-	---	H	H
14	CH=NNHCONH ₂	OH	H	H
15 ⁽²⁾	-CH ₂ N(CH ₃)CO ₂ -	---	H	H
16	CH ₂ N(CH ₃) ₂	OH	H	H
17	CH ₂ NH-Pro	OH	H	H
18 ⁽³⁾	CH ₂ NH-Ser	OH	H	H
19	CH ₂ OH	OCH ₃	H	H
20 ⁽⁴⁾	CH ₂ S-Glc	OH	H	H
21	CH ₂ N ₃	OH	H	H
24	CH ₂ NHCOCH ₃	OH	H	H
25	CON(CH ₃) ₂	OH	H	H
26	CONHOH	OH	H	H
27	CO ₂ CH ₃	OH	NHCONHC 6H ₅	H
28	CH=NOH	OH	H	H
29	CH=NNHC(=NH)- NH ₂	OH	H	H
30		OH	H	H
31	CH ₂ CO ₂ CH ₃	OH	H	H
32 ^(3,7)	CH ₂ NHGly	OH	H	H
33	CONHC ₆ H ₅	OH	H	H
34	CO ₂ CH ₃	OH	NHCONHC 6H ₅	H
35	CO ₂ CH ₃	OH	CH ₂ OCON HC ₂ H ₅	H
37	CO ₂ CH ₃	OH	NHCO ₂ CH ₃	H
40		OH	H	H
43	CONHCH ₂ CH ₂ OH	OH	Br	Br
45	CONH ₂	OH	Br	H

【表 2】

化合物	R ¹⁸	R ¹⁷	R ⁵	R ²
46	CH ₂ NHCONHC ₂ H ₅	OH	H	H
47	CH ₂ NHCONHC ₆ H ₅	OH	H	H
48	CH=NN(C ₆ H ₅) ₂	OH	H	H
49	CH ₂ SC ₆ H ₅	OH	H	H
50		OH	H	H
51	CH ₂ SOC ₆ H ₅	OH	H	H
52	R ¹⁷ および R ¹⁸ は一緒になって =O である	R ¹⁷ および R ¹⁸ は一緒になって =O である	H	H
54	CONHCH ₃	OH	H	H
55	CONH(i-ブチル)	OCOCH ₃	H	H
56	CH ₂ SCH ₃	OH	H	H
57	CH ₂ NH-Lys	OH	H	H

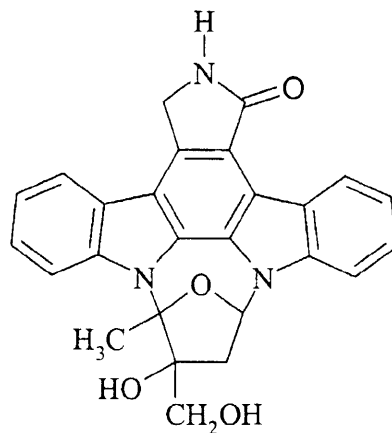
- (2) R¹⁷ および R¹⁸ は一緒に組み合わされて結合基を形成する、
(3) NH-アミノ酸結合はアミノ酸のカルボキシル基を介するアミド結合である、
(4) G l c はグルコースであり、結合は 1-位置を介する、
(7) 化合物は塩酸塩の形態である、

の化合物の治療的に有効な量を患者に投与することを含んでなる増殖性皮膚疾病の処置方法。

【請求項 2】

t r k 阻害剤が式：

【化 4】

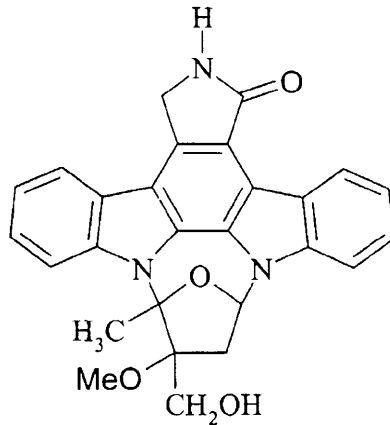


を有する化合物である請求項 1 の方法。

【請求項 3】

t r k 阻害剤が式：

【化 5】



を有する化合物である請求項 1 の方法。

【請求項 4】

増殖性皮膚疾病が光線性角化症、基底細胞癌、扁平上皮癌、線維性組織球腫、隆起性皮膚線維肉腫、血管腫、火炎状母斑、黄色腫、カポジ肉腫、肥満細胞症、菌状息肉症、ほくろ、ネボセルラー (nevocellular) 母斑、悪性ほくろ、悪性黒色腫、転移性癌または乾癬である請求項 1 の方法。

【請求項 5】

増殖性皮膚疾病が光線性角化症、基底細胞癌、扁平上皮癌、線維性組織球腫、隆起性皮膚線維肉腫、血管腫、火炎状母斑、黄色腫、カポジ肉腫、肥満細胞症、菌状息肉症、ほくろ、母斑細胞母斑、悪性ほくろ、悪性黒色腫、転移性癌または乾癬である請求項 2 の方法

。

【請求項 6】

増殖性皮膚疾病が光線性角化症、基底細胞癌、扁平上皮癌、線維性組織球腫、隆起性皮膚線維肉腫、血管腫、火炎状母斑、黄色腫、カポジ肉腫、肥満細胞症、菌状息肉症、ほくろ、母斑細胞母斑、悪性ほくろ、悪性黒色腫、転移性癌または乾癬である請求項 3 の方法

。

【請求項 7】

増殖性皮膚疾病が乾癬である請求項 1 の方法。

【請求項 8】

増殖性皮膚疾病が乾癬である請求項 2 の方法。

【請求項 9】

増殖性皮膚疾病が乾癬である請求項 3 の方法。

【請求項 10】

t r k 阻害剤を局所投与する請求項 1 の方法。

【請求項 11】

t r k 阻害剤を局所投与する請求項 2 の方法。

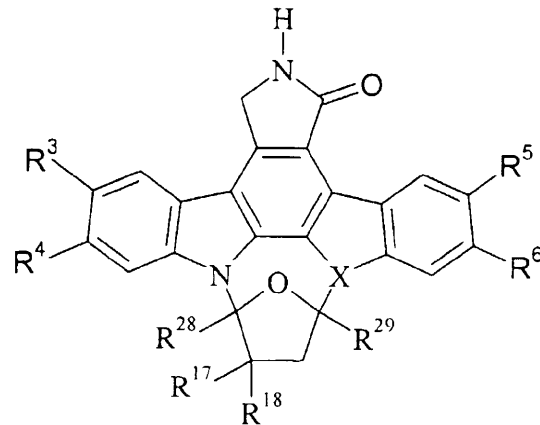
【請求項 12】

t r k 阻害剤を局所投与する請求項 3 の方法。

【請求項 13】

式

【化6】



[式中、

R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、独立して、H、フェニル、F、Cl、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^7$
 R^8 、 $-CHO$ 、 $-(CH_2)_pNR^7R^8$ 、または炭素数1～8のアルキルであり、
 ここでアルキル基は場合により1～3個の R^{27} 基で置換されていてもよく、
 X は $-CH-$ またはNであり、

R^7 および R^8 は、独立して、Hまたは炭素数1～4のアルキルであり、或いはそれらが
 結合される窒素と一緒になって5～7員のヘテロシクロアルキルを形成し、

R^9 は炭素数1～4のアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

R^{10} はHまたは炭素数1～4のアルキルであり、

R^{11} はH、炭素数1～4のアルキル、炭素数6～10のアリール、またはヘテロアリー
 ルであり、

R^{12} および R^{13} は、独立して、H、アルキル、炭素数6～10のアリール、またはヘテ
 ロアリールであり、或いはそれらが結合される窒素と一緒になって5～7員のヘテロシク
 ロアルキルを形成し、

R^{14} はカルボキシル基のヒドロキシル基が除去された後のアミノ酸の基であり、

R^{17} はOH、炭素数1～6のO-n-アルキル、または炭素数2～6のO-アシルであ
 り、

R^{18} はH、炭素数1～4のアルキル、 $CONHC_6H_5$ 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 C
 $H_2OC(CH_3)_3$ 、 CH_2NH_2 、 CO_2CH_3 、 $CONR^{24}R^{25}$ であり、

R^{24} および R^{25} は、独立して、H、炭素数1～6のアルキル、フェニル、または炭素数
 1～6のヒドロキシアルキルであり、或いはそれらが結合される窒素と一緒になって5～
 7員のヘテロシクロアルキルを形成し、

R^{27} はアリール、ヘテロアリール、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{10}$
 $-O(CH_2)_pNR^7R^8$ 、 $-OCOR^9$ 、 $-OCONHR^9$ 、O-テトラヒドロピラニル
 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^{10}COR^9$ 、 $-NR^{10}CO_2R^9$ 、 $-NR^{10}CONR^7R^8$ 、 $-NHC$
 $(=NH)NH_2$ 、 $-NR^{10}SO_2R^9$ 、 $-S(O)_yR^{11}$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^7R^8$ 、
 $-CHO$ 、 $-COR^9$ 、 $-CH_2OR^7$ 、 $-CH=NNR^{12}R^{13}$ 、 $-CH=NOR^{11}$ 、 $-C$
 $H=NR^9$ 、 $-CH=NNHCH(N=NH)NH_2$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-PO(OR^{11})_2$ 、または $-OR^{14}$ であり、

R^{28} は炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、炭素数6～10のアリー
 ルアルキル、 $-(CH_2)_pOR^{10}$ 、 $-(CH_2)_pOC(=O)NR^7R^8$ 、または $-(CH$
 $_2)_pNR^7R^8$ であり、

R^{29} はH、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、炭素数6～10のア
 リールアルキル、 $-(CH_2)_pOR^{10}$ 、 $-(CH_2)_pOC(=O)NR^7R^8$ 、または $-(C$
 $H_2)_pNR^7R^8$ であり、

pは1～4の整数であり、そして

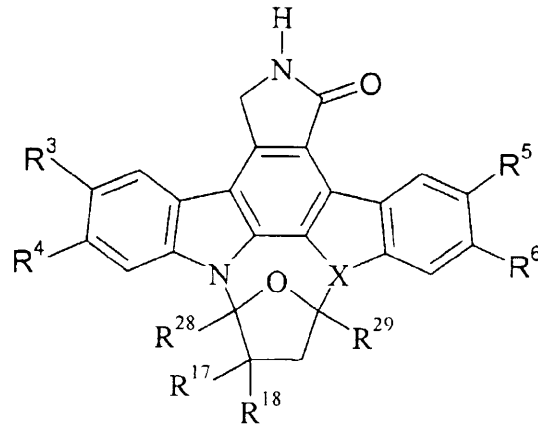
yは0、1または2である]

を有する化合物またはその立体異性体もしくは製薬学的に許容可能な塩形態を含んでなる増殖性皮膚疾病の処置のための局所組成物。

【請求項 14】

式：

【化 7】



[式中、

XはCHまたはNであり、

R³、R⁴、R⁵、およびR⁶は、独立して、H、Cl、炭素数1 - 4のアルキル、-OR¹⁰、CH₂OH、CHO、NH₂、CH₂NH₂、CH₂OCH、CH₂OC(CH₃)₃、またはCONH₂であり、

R¹⁰はHまたは炭素数1 ~ 4のアルキルであり、

R¹⁷はOHまたは炭素数1 ~ 4のO - n - アルキルであり、

R¹⁸はH、CH₂OH、CO₂CH₃、CO₂CH₃、CO₂CH₂CH₃、CO₂CH₂CH₂CH₃、またはCO₂CH(CH₃)₂であり、または

R²⁸はCH₃であり、そして

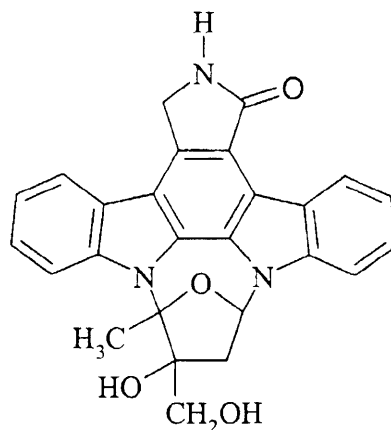
R²⁹はHまたはCH₃である]

を有する化合物またはその立体異性体もしくは製薬学的に許容可能な塩形態を含んでなる増殖性皮膚疾病の処置のための局所組成物。

【請求項 15】

式：

【化 8】

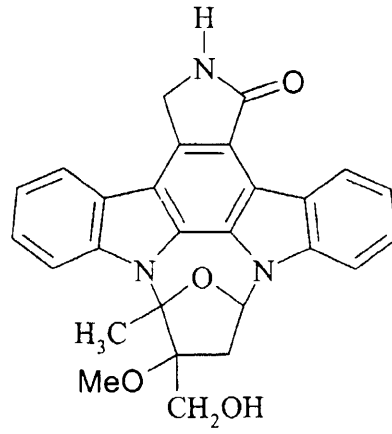


を有する化合物を含んでなる増殖性皮膚疾病の処置のための局所組成物。

【請求項 16】

式：

【化9】



を含んでなる増殖性皮膚疾病の処置のための局所組成物。