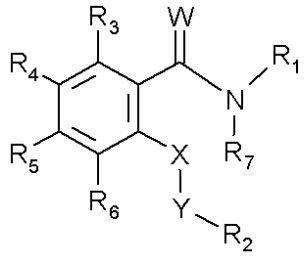
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成20年3月21日(2008.3.21)

【公表番号】特表2002-529453(P2002-529453A)
【公表日】平成14年9月10日(2002.9.10)
【出願番号】特願2000-581000(P2000-581000)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 213/38　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/417　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4409　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/47　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 27/02　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 213/64　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 213/89　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 215/12　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 233/64　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 405/12　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 213/38
Ａ６１Ｋ 31/417
Ａ６１Ｋ 31/4409
Ａ６１Ｋ 31/47
Ａ６１Ｐ 27/02
Ａ６１Ｐ 35/00
Ａ６１Ｐ 43/00　１１１
Ｃ０７Ｄ 213/64
Ｃ０７Ｄ 213/89
Ｃ０７Ｄ 215/12
Ｃ０７Ｄ 233/64　１０５
Ｃ０７Ｄ 405/12

【手続補正書】
【提出日】平成20年1月29日(2008.1.29)
【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】　ＶＥＧＦ受容体チロシンキナーゼ活性の阻害に応答する腫瘍性疾患の治療用医薬製剤の製造のための、式Ｉ：
【化１】



(I)

{式中、
ＷはＯまたはＳであり；
ＸはＮＲ$_{8}$であり；
ＹはＣＲ$_{9}$Ｒ$_{10}$－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$
(ここでＲ$_{9}$およびＲ$_{10}$は互いに独立に水素または低級アルキルであり、かつ、
ｎは０(含む)から３(含む)までの整数である)であるか、または
ＹはＳＯ$_{2}$であり；
Ｒ$_{1}$はアリールであり；
Ｒ$_{2}$は１以上の環状窒素原子を含む一または二環式ヘテロアリールであり(ただし、Ｒ$_{2}$が２－フタルイミジルではなく、そしてＹ＝ＳＯ$_{2}$の場合に２，１，３－ベンゾチアジアゾール－４－イルではない)；
Ｒ$_{3}$、Ｒ$_{4}$、Ｒ$_{5}$およびＲ$_{6}$はいずれも互いに独立にＨまたは水素以外の置換基であり；かつ、
Ｒ$_{7}$およびＲ$_{8}$は互いに独立にＨまたは低級アルキルである}
で示される化合物またはその窒素酸化物もしくは医薬上許容される塩の使用。

【請求項２】　網膜症または加齢性黄斑変性の治療用医薬製剤の製造のための、式Ｉの化合物(その基および記号は請求項１の定義に同じ)またはその窒素酸化物もしくは医薬上許容される塩の使用。

【請求項３】　ＶＥＧＦ受容体チロシンキナーゼ活性の阻害に応答する腫瘍性疾患の治療方法であって、かかる治療を必要とする温血動物に、式Ｉの化合物またはその窒素酸化物もしくは医薬上許容される塩(この基および記号は請求項１の定義に同じ)を該疾患に対して有効な量で投与することを含む方法。

【請求項４】　網膜症または加齢性黄斑変性の治療方法であって、かかる治療を必要とする温血動物に、式Ｉの化合物またはその窒素酸化物もしくは医薬上許容される塩(この基および記号は請求項１の定義に同じ)を該疾患に対して有効な量で投与することを含む方法。

【請求項５】　式Ｉ：
{式中、
ＷはＯまたはＳであり；
ＸはＮＲ$_{8}$であり；
ＹはＣＲ$_{9}$Ｒ$_{10}$－(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$
(ここでＲ$_{9}$およびＲ$_{10}$は互いに独立に水素または低級アルキルであり、かつ、
ｎは０(含む)から３(含む)までの整数であるが、ただしＲ$_{9}$およびＲ$_{10}$が両方とも水素であるとき、ｎは１ではない)であるか、または
ＹはＳＯ$_{2}$であり；
Ｒ$_{1}$はアリールであり；
Ｒ$_{2}$は１以上の環状窒素原子を含む一または二環式ヘテロアリールであり(ただし、Ｒ$_{2}$が２－フタルイミジルではなく、そしてＹ＝ＳＯ$_{2}$の場合に２，１，３－ベンゾチアジアゾール－４－イルではない)；
Ｒ$_{3}$、Ｒ$_{4}$、Ｒ$_{5}$およびＲ$_{6}$はいずれも互いに独立にＨまたは水素以外の置換基であり；かつ、
Ｒ$_{7}$およびＲ$_{8}$は互いに独立にＨまたは低級アルキルである
(ただし、ＷがＯであり、ＸがＮＲ$_{8}$であり、ＹがＣＨ$_{2}$であり、Ｒ$_{1}$が４－クロロフェ

ニルであり、R_2が２－ピリジルであり、R_3、R_4、R_5、R_7およびR_8が各々Ｈであり、かつ、R_6がクロロである式Ｉの化合物は除く)}
で示される化合物またはその窒素酸化物もしくは医薬上許容される塩。
【請求項６】 ＷがＯまたはＳであり；
ＸがＮR_8であり；
ＹがＣＨR_9－$(CH_2)_n$
(ここでR_9は水素または低級アルキルであり、かつ、
ｎは０(含む)から３(含む)までの整数であるが、ただしR_9が水素であるとき、ｎは１ではない)であるか、または
ＹがＳＯ$_2$であり；
R_1がアリールであり；
R_2が１以上の環状窒素原子を含む一または二環式ヘテロアリールであり(ただし、R_2が２－フタルイミジルではなく、そしてＹ＝ＳＯ$_2$の場合に２,１,３－ベンゾチアジアゾール－４－イルではない)；
R_3、R_4、R_5およびR_6はいずれも互いに独立にＨまたは水素以外の置換基であり；かつ、
R_7およびR_8は互いに独立にＨまたは低級アルキルである
(ただし、ＷがＯであり、ＸがＮR_8であり、ＹがＣＨ$_2$であり、R_1が４－クロロフェニルであり、R_2が２－ピリジルであり、R_3、R_4、R_5、R_7およびR_8が各々Ｈであり、かつ、R_6がクロロである式Ｉの化合物は除く)、
請求項５に記載の式Ｉの化合物またはその塩。
【請求項７】 ＷがＯまたはＳであり；
ＸがＮR_8であり；
ＹがＣＨR_9－$(CH_2)_n$で
(ここで、R_9はＨまたは低級アルキルであり、かつ、
ｎは０から３であるが、ただしR_9が水素であるとき、ｎは１ではない)；または
ＹがＳＯ$_2$であり；
R_1が、非置換、または、アミノ、一もしくは二置換アミノ{その置換基は低級アルキル、ヒドロキシ－低級アルキル、フェニル－低級アルキル、低級アルカノイル、ベンゾイルおよび置換ベンゾイル(そのフェニル基はニトロ、アミノ、ハロゲン、Ｎ－低級アルキルアミノ、Ｎ,Ｎ－ジ－低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級－アルコキシカルボニル、低級アルカノイルおよびカルバモイルから選択される１もしくは２個の置換基で置換されている)、およびフェニル－低級アルコキシカルボニル(そのフェニル基はニトロ、アミノ、ハロゲン、Ｎ－低級アルキルアミノ、Ｎ,Ｎ－ジ－低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級－アルコキシカルボニル、低級アルカノイルおよびカルバモイルから選択される１または２個の置換基で置換されている)から独立に選択される}；低級アルキル；置換低級アルキル(ハロゲン、Ｎ－低級アルキルアミノ、Ｎ,Ｎ－ジ－低級アルキルアミノ、Ｎ－低級アルカノイルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニルおよびフェニル－低級アルコキシカルボニルからなる群から独立に選択される３個までの置換基が存在する)；ヒドロキシ、低級アルコキシ；フェニル－低級アルコキシ；フェニルオキシ；ハロゲン－低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ；ベンゾイルオキシ；低級アルコキシカルボニルオキシ；フェニル－低級アルコキシカルボニルオキシ；ニトロ；シアノ；カルボキシ；低級アルコキシカルボニル；フェニル－低級アルコキシカルボニル；フェニルオキシカルボニル；低級アルキルカルボニル；カルバモイル；末端の窒素原子において、低級アルキル、フェニル－低級アルキルおよびヒドロキシ－低級アルキルから独立に選択される１もしくは２個の置換基で置換しているＮ－一またはＮ,Ｎ－二置換カルバモイル；アミジノ；グアニジノ；メルカプト；スルホ；低級アルキルチオ；フェニルチオ；フェニル－低級アルキルチオ；低級アルキルフェニルチオ；低級アルキルスルフィニル；フェニルスルフィニル；フェニル－低級アルキルスルフィニル；低級アルキルフェニルスルフィニル；低級アルカンスルホニル；

フェニルスルホニル；フェニル－低級アルキルスルホニル；低級アルキルフェニルスルホニル；低級アルケニル；低級アルカノイル；ハロゲン－低級アルキルメルカプト；ハロゲン－低級アルキルスルホニル；ジヒドロキシボラ(－Ｂ(ＯＨ)$_2$)；および環の隣接するＣ原子において結合した低級アルキレンジオキシから選択される３個までの置換基で置換されているフェニルであり；

Ｒ$_2$がイミダゾリル、キノリル、ナフチリジニルまたは式ＩｂまたはＩｃ：

【化２】



{式中、

ｒは０から２であり；

Ａ、Ｂ、ＤおよびＥは互いに独立にＮまたはＣＨであり(ただし、好ましくはこれらの基の２個以下はＮである)；かつ、

Ｑは低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級チオアルキルまたはハロゲンである}の部分であり；

Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$およびＲ$_6$はいずれも互いに独立にＨ、フッ素または低級アルキルであり；かつ、

Ｒ$_7$およびＲ$_8$は互いに独立にＨまたは低級アルキルである、請求項５に記載の式Ｉの化合物またはその窒素酸化物もしくは医薬上許容される塩。

【請求項８】　ｎが０である、請求項５、６または７のいずれか一項に記載の式Ｉの化合物。

【請求項９】　ＷがＯであり；

ＸがＮＲ$_8$であり；

ＹがＣＨＲ$_9$－(ＣＨ$_2$)$_n$

(ここで、Ｒ$_9$はＨまたはメチルであり、かつ、

ｎは０である)であるか；または

ＹがＳＯ$_2$であり；

Ｒ$_1$が、置換されていないか、またはハロゲン；低級アルキル；低級アルコキシ；ヒドロキシ；フェニル；フェノキシ；ハロゲン－低級アルコキシ；ハロゲン－低級アルキル；低級アルコキシカルボニル；Ｎ－低級アルキルカルバモイル；低級アルキルスルフィニル；低級アルカンスルホニル；および低級アルコキシカルボニル低級アルキルからなる群から選択される１または２個の置換基で独立に置換されているかのいずれかであるフェニル、ナフチルまたは５，６，７，８－テトラヒドロナフチルであり；

Ｒ$_2$がイミダゾリル、キノリル、ナフチリジニル、２－メチル－ピリジン－４－イル、３－ピリジルまたは４－ピリジルであり；

Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$およびＲ$_6$はいずれも互いに独立にＨ、メチルまたはクロロであるか；または

Ｒ$_3$およびＲ$_4$はともにメチレンジオキシを表わし、かつ、Ｒ$_5$およびＲ$_6$は互いに独立にＨ、メチルまたはクロロであり；かつ、

Ｒ$_7$およびＲ$_8$は互いに独立にＨ、フッ素またはメチルである、請求項５に記載の式Ｉの化合物またはその窒素酸化物もしくは医薬上許容される塩。

【請求項１０】　ＷがＯであり；

ＸがＮＲ$_8$であり；

ＹがＣＨＲ$_9$－(ＣＨ$_2$)$_n$

(ここで、Ｒ$_9$はＨまたはメチルであり、かつ、

ｎは０である)であるか；または

ＹがＳＯ$_2$であり；

R_1が、置換されていないか、またはハロゲン；低級アルキル；ハロゲン－低級アルキル；低級アルキルスルフィニル；および低級アルカンスルホニルからなる群から選択される１または２個の置換基で独立に置換されているかのいずれかであるフェニルであり；
R_2がイミダゾリル、キノリル、ナフチリジニル、２－メチル－ピリジン－４－イル、３－ピリジルまたは４－ピリジルであり；
R_3、R_4、R_5およびR_6はいずれも互いに独立にＨまたはメチルであり；かつ、
R_7およびR_8が互いに独立にＨまたはメチルである、
請求項５に記載の式Ｉの化合物またはその窒素酸化物もしくは医薬上許容される塩。

【請求項１１】　Ｗが Ｏであり；
ＸがNR_8であり；
Ｙが$CHR_9-(CH_2)_n$
(ここで、R_9はＨまたはメチルであり、かつ、
ｎは０である)であるか；または
ＹがSO_2であり；
R_1が、置換されていないか、またはハロゲン；低級アルキル；ハロゲン－低級アルキル；低級アルキルスルフィニル；および低級アルカンスルホニルからなる群から選択される１または２個の置換基で独立に置換されているかのいずれかであるフェニルであり；
R_2がイミダゾリル、キノリル、２－メチル－ピリジン－４－イルまたは４－ピリジルであり；
R_3、R_4、R_5およびR_6はいずれも互いに独立にＨまたはメチルであり；かつ、
R_7およびR_8が互いに独立にＨまたはメチルである、請求項５に記載の式Ｉの化合物またはその塩。

【請求項１２】　R_2が４－ピリジルである、請求項５から１１のいずれか一項に記載の式Ｉの化合物。

【請求項１３】　Ｗが Ｏであり；
ＸがNR_8であり；
ＹがCH_2であり；
R_1が、置換されていないか、またはハロゲン；低級アルキル；低級アルコキシ；ヒドロキシ；フェニル；フェノキシ；ハロゲン－低級アルコキシ；低級アルコキシカルボニル；Ｎ－低級アルキルカルバモイル；および低級アルコキシカルボニル低級アルキルからなる群から選択される１または２個の置換基で独立に置換されているかのいずれかであるフェニル、ナフチルまたは５，６，７，８－テトラヒドロナフチルであり；
R_2が４－ピリジルであり；
R_3、R_4、R_5およびR_6はいずれも互いに独立にＨ、メチルまたはクロロであるか；または
R_3およびR_4はともにメチレンジオキシを表わし、かつ、R_5およびR_6は互いに独立にＨ、メチルまたはクロロであり；かつ、
R_7およびR_8はＨである、
請求項５に記載の式Ｉの化合物またはその窒素酸化物もしくは医薬上許容される塩。

【請求項１４】
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(４－トリフルオロメチルフェニル)ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(４－クロロフェニル)ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(４－メチルフェニル)ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(３－フルオロ－４－メチルフェニル)ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(４－クロロ－３－トリフルオロメチルフェニル)ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(３－クロロ－５－トリフルオロメチルフェニル)ベンズアミド；

２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(４－メチルフェニル)－６－メチルベンズアミド；および
２－[(４－キノリル)メチル]アミノ－Ｎ－(４－クロロメチルフェニル)ベンズアミド
から選択される請求項５に記載の式Ｉの化合物；またはその医薬上許容される塩。
【請求項１５】
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[３－フルオロ－(４－トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－フェニルベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[４－フルオロ－３－(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[３－フルオロ－５－(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[３,５－(ビストリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[３,４－ビス－(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[３－メトキシ－５－(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[３－(１,１－ジメチルエチル)フェニル]ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(３－シアノフェニル)ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[(３－メチルチオ)フェニル]ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(３－アセチルアミノフェニル)ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[３－[(アミノカルボニル)アミノ]フェニル]ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[３－(ジメチルアミノ)フェニル]ベンズアミド；
５－メトキシ－２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；
３－メチル－２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；
４,５－ジフルオロ－２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ'－メチル－Ｎ'－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[(３－メチルスルホニル)フェニル]ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[(３－メチルスルフィニルフェニル]ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[４－(１,１－ジメチルエチル)フェニル]ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(３－クロロフェニル)ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(３－ブロモフェニル)ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(３－メチルフェニル)ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(３－ベンゾイルフェニル)ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[３－(アミノカルボニル)フェニル]ベンズアミド；
２－[(３－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズア

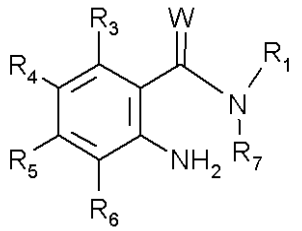
ミド；
２－[(４－キノリニル)メチル]アミノ－Ｎ－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；
２－[(５－キノリニル)メチル]アミノ－Ｎ－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；
２－[(４－(２－メチル)ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；
２－[(４－(１,２－ジヒドロ－２－オキソ)ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]－ベンズアミド；
２－[(４－キノリニル)メチル]アミノ－Ｎ－(４－クロロフェニル)ベンズアミド；
２－[(２－イミダゾリル)メチル]アミノ－Ｎ－(４－クロロフェニル)ベンズアミド；
２－[２－(４－ピリジル)エチル]アミノ－Ｎ－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；
２－[２－(３－ピリジル)エチル]アミノ－Ｎ－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；
２－[１－メチル－２－(３－ピリジル)エチル]アミノ－Ｎ－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；
２－[(１－オキシド－４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド；および
２－[(４－ピリジル)メチル]メチルアミノ－Ｎ－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド
から選択される請求項５に記載の式Ｉの化合物またはその医薬上許容される塩。
【請求項１６】
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(４－クロロナフチル)ベンズアミド；
６－メチル－２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(４－クロロフェニル)ベンズアミド；
６－クロロ－２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(４－クロロフェニル)ベンズアミド；
３,４－ジオキシメチレン－６－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(４－クロロフェニル)ベンズアミド；
４,５－ジメチル－２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(４－クロロフェニル)ベンズアミド；
５－クロロ－２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(４－ｎ－プロピルフェニル)ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(４－ｎ－プロピルフェニル)ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(７－ヒドロキシナフチル)ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(８－ヒドロキシ－２－ナフチル)ベンズアミド；
４－クロロ－２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(４－クロロフェニル)ベンズアミド；
５－メチル－２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(４－クロロフェニル)ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(５,６,７,８－テトラヒドロナフチル)ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(４－ビフェニル)ベンズアミド；
５－クロロ－２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(４－クロロフェニル)ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(ナフチル)ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(２－ナプチル)ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(４－メトキシフェニル)ベンズアミド；

２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[３－(トリフルオロメトキシ)フェニル]ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(４－メトキシ－２－ナフチル)ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(３－ブロモ－２－ナフチル)ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[４－(イソプロポキシカルボニル)フェニル]ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[４－(トリフルオロメトキシ)フェニル]ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[４－(イソプロピルカルバモイル)フェニル]ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(３－クロロ－４－メチルフェニル)ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(２－メチルフェニル)ベンズアミド；
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－[３－(メトキシカルボニルメチル)フェニル]ベンズアミド；および
２－[(４－ピリジル)メチル]アミノ－Ｎ－(４－フェノキシフェニル)ベンズアミド；
から選択される請求項５に記載の式Ｉの化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項１７】　ヒトまたは動物身体の治療方法に用いられる、請求項５から１６のいずれか一項に記載の式Ｉの化合物、またはその窒素酸化物もしくはかかる化合物の医薬上許容される塩。

【請求項１８】　請求項５から１６のいずれか一項に記載の式Ｉの化合物またはその窒素酸化物もしくは医薬上許容される塩、またはその水和物もしくは溶媒和物と、少なくとも１種の医薬上許容される担体とを含む医薬製剤。

【請求項１９】　請求項５に記載の式Ｉの化合物またはその窒素酸化物もしくは医薬上許容される塩の製造方法であって、
ａ)式Ｉ{式中、ＸはＮＲ$_8$(ここで、Ｒ$_8$は水素であり、ＹはＣＨＲ$_9$－(ＣＨ$_2$)$_n$を表し、各々は式Ｉの化合物に関して示された通りである)を表し、残りの記号Ｗ、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$およびＲ$_7$は式Ｉの化合物に関する定義に同じ}の化合物を合成するために、還元剤の存在下で、式II：
【化３】

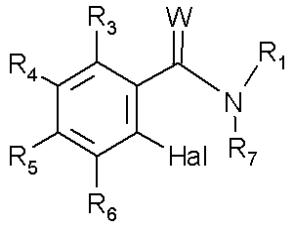


(II)

{式中、Ｗ、Ｒ$_1$、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$およびＲ$_7$は式Ｉの化合物に関する定義に同じ}のアニリン誘導体と、式III：
Ｒ$_2$－(ＣＨ$_2$)$_n$－Ｃ(Ｒ$_9$)＝Ｏ　　(III)
{式中、ｎ、Ｒ$_2$およびＲ$_3$は式Ｉの化合物に関する定義に同じ}の化合物と反応させる；または
ｂ)式Ｉ{式中、ＸはＳＯ$_2$であり、残りの記号Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、Ｒ$_7$、ＷおよびＸは式Ｉの化合物に関する定義に同じ}の化合物を合成するために、別法ａ)で定義された式IIのアニリン誘導体と、式IVａ：
Ｒ$_2$－Ｙ－ＯＨ　　(IVａ)
の酸またはその反応性誘導体とを反応させるか、または式IVｂ：
Ｒ$_2$－Ｙ－Ｈａｌ'　　(IVｂ)
(式中、Ｈａｌ'はクロロ、ブロモ、ヨードである)の化合物と反応させる；または

ｃ)式Ｉ{式中、ＸはＮＲ$_8$を表し、ＹはＣＲ$_9$Ｒ$_{10}$－(ＣＨ$_2$)$_n$を表し、残りの記号Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、Ｒ$_7$およびＲ$_8$は式Ｉの化合物に関する定義に同じ}の化合物を合成するために、非プロトン性塩基の存在下の不活性な溶媒中の適当な触媒の存在下で、式Ｖ：

【化４】



(V)

(式中、Ｈａｌはヨウ素、臭素または塩素を表し、Ｗ、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$およびＲ$_7$は式Ｉの化合物に関する定義に同じ)のハロゲン誘導体と、式VI：

Ｒ$_2$－(ＣＨ$_2$)$_n$－Ｃ(Ｒ$_9$)(Ｒ$_{10}$)－ＮＨＲ$_8$　　(VI)

(式中、ｎ、Ｒ$_2$、Ｒ$_8$、Ｒ$_9$およびＲ$_{10}$は式Ｉの化合物に関する定義に同じ)のアミンとを反応させるかして、

{ただし、ａ)、ｂ)またはｃ)で定義された出発化合物は、塩形成基が存在し、かつ、塩形態で反応が可能である限り、必要であれば保護形態で、かつ／または塩形態で官能基とともに提供されてもよい}；

式Ｉの化合物の保護誘導体中の保護基をいずれも除去し；

所望により得られる式Ｉの化合物を式Ｉの別の化合物またはその窒素酸化物へと変換し、式Ｉの遊離化合物を塩へと変換し、得られる式Ｉの化合物の塩を遊離化合物または別の塩へと変換し、かつ／または式Ｉの異性体化合物の混合物を個々の異性体へと分離する、方法。

【手続補正２】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】００１１

【補正方法】変更

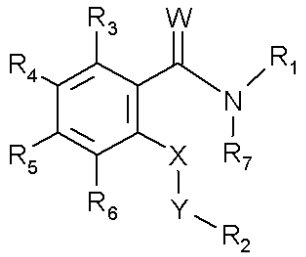
【補正の内容】

【００１１】

(発明の概説)

本発明はＶＥＧＦ受容体チロシンキナーゼ活性の阻害に応答する腫瘍性疾患の治療用医薬製剤の製造のための、式Ｉ：

【化５】



(I)

{式中、

ＷはＯまたはＳであり；

ＸはＮＲ$_8$であり；

ＹはＣＲ$_9$Ｒ$_{10}$－(ＣＨ$_2$)$_n$

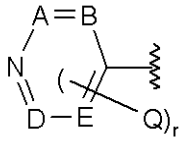
(ここでＲ$_9$およびＲ$_{10}$は互いに独立に水素または低級アルキルであり、かつ、

ｎは０(含む)から３(含む)までの整数である)であるか、または

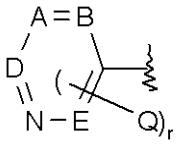
ＹはＳＯ$_2$であり；

Ｒ$_1$はアリールであり；

R_2は１以上の環状窒素原子を含む一または二環式ヘテロアリールであり(ただし、R_2が２－フタルイミジルではなく、そしてＹ＝SO_2の場合に２，１，３－ベンゾチアジアゾール－４－イルではない)；
R_3、R_4、R_5およびR_6はいずれも互いに独立にＨまたは水素以外の置換基であり；かつ、
R_7およびR_8は互いに独立にＨまたは低級アルキルである}
で示される化合物またはその窒素酸化物もしくは医薬上許容される塩の使用に関する。
【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３２】
１以上の環状窒素原子を含む一または二環式ヘテロアリール基としては、好ましくはヘテロアリールについて先に定義されたヘテロアリール基がある{ただし、好ましくは結合環(すなわち、ヘテロ原子と分子の残基とを結合する結合が開始する環)には少なくとも１個の窒素原子が環ヘテロ原子として存在し、かつ、R_2が２－フタルイミジルではなく、そしてＹ＝SO_2の場合に２，１，３－ベンゾチアジアゾール－４－イルではない}。イミダゾリル、特にイミダゾール－４－イル、キノリル、特に３－、４－、５－キノリル、ナフチリジニル、特に３－(１，８－ナフチリジニル)または４－(１，８－ナフチリジニル)、または特に式ＩｂもしくはＩｃ部分が好ましい：
【化６】



(Ib)



(Ic)

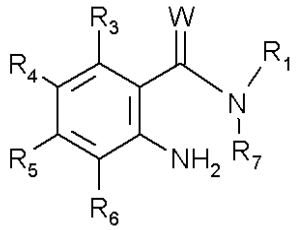
{式中、
ｒは０～２であり、
Ａ、Ｂ、ＤおよびＥは互いに独立にＮまたはＣＨであり(ただし、これらの基の２個以下がＮである)；好ましくはＡ、Ｂ、ＤおよびＥはＣＨであり；かつ、
Ｑは低級アルキル、特にメチル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、特にメトキシ、低級チオアルキル、特にメチルチオ、またはハロゲン、特にフルオロ、クロロもしくはブロモである}。
【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００６７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００６７】
本発明は特に式Ｉの化合物、
{式中、
ＷはＯまたはＳであり；
ＸはＮR_8であり；
ＹはＣR_9R_{10}－$(CH_2)_n$
(ここでR_9およびR_{10}は互いに独立に水素または低級アルキルであり、かつ、
ｎは０(含む)から３(含む)までの整数である)であるか、または
ＹはＳO_2であり；
R_1はアリールであり；
R_2は１以上の環状窒素原子を含む一または二環式ヘテロアリールであり(ただし、R_2

が２－フタルイミジルではなく、そしてＹ＝ＳＯ$_2$の場合に２，１，３－ベンゾチアジアゾール－４－イルではない)；
Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$およびＲ$_6$はいずれも互いに独立にＨまたは水素以外の置換基であり；かつ、
Ｒ$_7$およびＲ$_8$は互いに独立にＨまたは低級アルキルである}
(ただし、ＷがＯであり、ＸがＮＲ$_8$であり、ＹがＣＨ$_2$であり、Ｒ$_1$が４－クロロフェニルであり、Ｒ$_2$が２－ピリジルであり、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_7$およびＲ$_8$が各々Ｈであり、かつ、Ｒ$_6$がクロロである式Ｉの化合物は除く)}
またはその窒素酸化物もしくは医薬上許容される塩に関する。

【手続補正５】
【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】
好ましいのは、
ＷがＯまたはＳであり；
ＸがＮＲ$_8$であり；
ＹがＣＨＲ$_9$－(ＣＨ$_2$)$_n$
(ここでＲ$_9$は水素または低級アルキルであり、かつ、
ｎは０(含む)から３(含む)までの整数である)であるか、または
ＹがＳＯ$_2$であり；
Ｒ$_1$がアリールであり；
Ｒ$_2$が１以上の環状窒素原子を含む一または二環式ヘテロアリールであり(ただし、Ｒ$_2$が２－フタルイミジルではなく、そしてＹ＝ＳＯ$_2$の場合に２，１，３－ベンゾチアジアゾール－４－イルではない)；
Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$およびＲ$_6$はいずれも互いに独立にＨまたは水素以外の置換基であり；かつ、
Ｒ$_7$およびＲ$_8$は互いに独立にＨまたは低級アルキルである
(ただし、ＷがＯであり、ＸがＮＲ$_8$であり、ＹがＣＨ$_2$であり、Ｒ$_1$が４－クロロフェニルであり、Ｒ$_2$が２－ピリジルであり、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_7$およびＲ$_8$が各々Ｈであり、かつ、Ｒ$_6$がクロロである式Ｉの化合物は除く)、式Ｉの化合物またはその塩である。

【手続補正６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００７７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００７７】
本発明の化合物は、本発明の新規な化合物にはこれまでに適用されていないが、それ自体公知の特に以下の点を特徴とする方法によって製造すればよい：
ａ)式Ｉ{式中、ＸはＮＲ$_8$(ここで、Ｒ$_8$は水素であり、ＹはＣＨＲ$_9$－(ＣＨ$_2$)$_n$を表し、各々は式Ｉの化合物に関して示された通りである)を表し、残りの記号Ｗ、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$およびＲ$_6$は式Ｉの化合物に関する定義に同じ}の化合物を合成するために、還元剤の存在下で、式II：

【化８】



(II)

(式中、W、R_1、R_3、R_4、R_5、R_6およびR_7は式Ｉの化合物に関する定義に同じ)のアニリン誘導体と、式III：

$R_2-(CH_2)_n-C(R_9)=O$ (III)

(式中、ｎ、R_2およびR_9は式Ｉの化合物に関する定義に同じ)の化合物と反応させる；または

ｂ)式Ｉ(式中、ＸはＳＯ$_2$であり、残りの記号R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、Ｗおよびは式Ｉの化合物に関する定義に同じ)の化合物を合成するために、別法ａ)で定義された式IIのアニリン誘導体と、式IVａ：

R_2-Y-OH (IVａ)

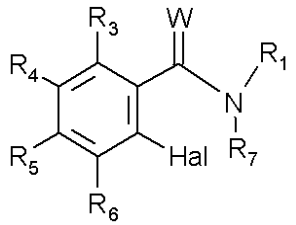
の酸またはその反応性誘導体とを反応させるか、または式IVｂ：

$R_2-Y-Hal'$ (IVｂ)

(式中、Ｈａｌ'はクロロ、ブロモ、ヨードである)の化合物と反応させる；または

ｃ)式Ｉ(式中、ＸはＮR_8を表し、ＹはＣ$R_9R_{10}-(CH_2)_n$を表し、残りの記号R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7およびR_8は式Ｉの化合物に関する定義に同じ)の化合物を合成するために、ナトリウムｔ－ブトキシドまたは炭酸セシウムなどの非プロトン性塩基の存在下の、トルエンなどの不活性溶媒中、トリス(ジベンジリデンアセトン)－ジパラジウム[０]および２,２－'ビス(ジフェニルホスフィノ)－１,１'－ビナフチルからin situで生じるもののようなパラジウム触媒、あるいはイソプロピルメチルケトンなどの溶媒中のジブロモビス(ビピリジル)－ニッケル[２]などのニッケル触媒、あるいはジメチルホルムアミドなどの溶媒中のヨウ化銅(Ｉ)などの銅触媒といった適当な触媒の存在下で、式Ｖ：

【化９】



(V)

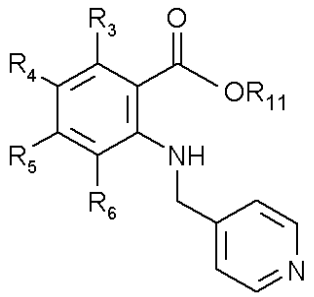
(式中、Ｈａｌはヨウ素、臭素または塩素を表し、W、R_1、R_3、R_4、R_5、R_6およびR_7は式Ｉの化合物に関する定義に同じ)のハロゲン誘導体と、式VI：

$R_2-(CH_2)_n-C(R_9)(R_{10})-NHR_8$ (VI)

(式中、ｎ、R_2、R_8、R_9およびR_{10}は式Ｉの化合物に関する定義に同じ)のアミンとを反応させる；

ｄ)式Ｉ(式中、ＸはＮR_8を表し、ＹはＣH_2を表し、Ｗはｏを表し、R_2は４－ピリジルであり、R_7およびR_8は各々Ｈであり、かつ、R_1、R_3、R_4、R_5およびR_6は式Ｉの化合物に関する定義に同じ)の化合物を合成するために、不活性溶媒、例えばトルエン中、トリメチルアルミニウムの存在下で、式VII：

【化１０】



(VII)

(式中、R_3、R_4、R_5およびR_6は式Ｉの化合物に関する定義に同じであり、かつ、R_{11}は低級アルキルである)の化合物と、式VIII：

H_2NR_1 (VIII)

(式中、R_1は式Ｉの化合物に関する定義に同じ)の化合物とを反応させるかし；

{ただし、ａ)、ｂ)、ｃ)またはｄ)で定義された出発化合物は、塩形成基が存在し、かつ、塩形態で反応が可能である限り、必要であれば保護形態で、かつ／または塩形態で官能基とともに提供されてもよい}；

式Ｉの化合物の保護誘導体中の保護基をいずれも除去し；

所望により得られる式Ｉの化合物を式Ｉの別の化合物またはその窒素酸化物へと変換し、式Ｉの遊離化合物を塩へと変換し、得られる式Ｉの化合物の塩を遊離化合物または別の塩へと変換し、かつ／または式Ｉの異性体化合物の混合物を個々の異性体へと分離する。