

【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17年3月10日(2005.3.10)

【公表番号】特表2000-514806(P2000-514806A)

【公表日】平成12年11月7日(2000.11.7)

【出願番号】特願平10-505596

【国際特許分類第7版】

C 07D 239/94

A 61K 31/517

A 61P 17/06

A 61P 35/00

C 07D 401/04

C 07D 403/04

C 07D 403/12

C 07D 403/14

C 07D 405/04

C 07D 405/14

C 07D 409/04

C 07D 409/14

C 07D 413/04

C 07D 413/14

【F I】

C 07D 239/94

A 61K 31/517

A 61P 17/06

A 61P 35/00

C 07D 401/04

C 07D 403/04

C 07D 403/12

C 07D 403/14

C 07D 405/04

C 07D 405/14

C 07D 409/04

C 07D 409/14

C 07D 413/04

C 07D 413/14

【手続補正書】

【提出日】平成16年7月12日(2004.7.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】補正の内容のとおり

【補正方法】変更

【補正の内容】

手 続 補 正 書

平成 16 年 7 月 12 日



特許庁長官 殿

1 事件の表示

平成 10 年特許願第 505596 号

2 発明の名称

プロテインチロシンキナーゼ阻害剤としての
縮合複素環式化合物

3 補正をする者

グラクソ、グループ、リミテッド

4 代理人

東京都千代田区丸の内 3 丁目 2 番 3 号
協和特許法律事務所内
[電話 東京 (3211)2321 大代表]

6428 弁理士 佐藤一



5 補正命令の日付

発送日 平成 年 月 日

6 補正により減少する請求項の数 24

7 補正対象書類名 請求の範囲

8 補正対象項目名 請求の範囲

9 補正の内容

請求の範囲を別紙の通りに補正する。

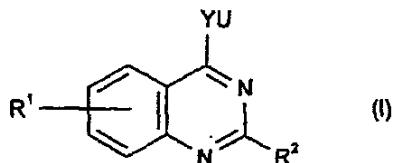
- 1 -

方式査



請求の範囲

1. 式(I) :



{式中、XはNまたはCHであり；

Yは、NR^aであり、R^aは水素またはC₁₋₈アルキル基であり；

R¹は、フラン、ジヒドロフラン、チオフェン、イミダゾール、テトラゾール、トリアゾール、ピリジン、ピロール、ピリミジン、イソキサゾールまたはオキサジアゾールからなる群より選択され、R¹は所望により1以上のC₁₋₄アルキル基により置換されていてもよく、またR³基により置換されていてもよく、R¹がヘテロ原子としてNのみを含む場合、環はキナゾリン環とC結合し；

R²は、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、C₁₋₄アルキルおよびC₁₋₄アルコキシからなる群より選択され；

R³はM¹-M²-M³-M⁴またはM¹-M⁵から選択される基を表し、ここで、

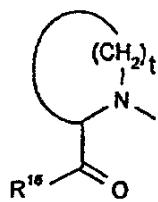
M¹はC₁₋₄アルキル基を表し、ここで所望によりCH₂基はCO基で置換されていてもよく；

M²はNR¹²またはCR¹²R¹³を表し、ここでR¹²およびR¹³はそれぞれ独立に、HまたはC₁₋₄アルキル基を表し；

M³はC₁₋₄アルキル基を表し；

M⁴はCN、NR¹²S(O)mR¹³、S(O)mNR¹⁴R¹⁵、CONR¹⁴R¹⁵、S(O)mR¹³またはCO₂R¹³を表し、ここでR¹²、R¹³およびmは前記定義に同じであり、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立に、HまたはC₁₋₄アルキル基を表し、あるいはR¹⁴およびR¹⁵はそれらが結合した窒素原子とともに、所望によりN、OまたはS(O)mから選択される1個または2個のヘテロ原子をさらに含有してもよい5または6員環を表し、この環において存在する窒素原子はいずれも所望によりC₁₋₄アルキル基で置換されていてもよく；

M^5 は基



(式中、tは2～4を表し、 R^{16} はOH、 OC_{1-4} アルキルまたは $NR^{14}R^{15}$ を表す)を表し；

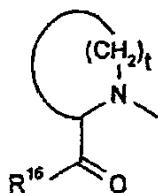
Uは、フェニル、あるいは1個以上の炭素原子が所望によりN、OおよびS(O)mから独立して選択されるヘテロ原子で置換されていてもよい5～10員の単環または二環系を表し、ここでmは0、1または2であり、かつUは少なくとも1個の独立して選択される R^6 基で置換され、また所望により少なくとも1個の独立して選択される R^4 基で置換されていてもよく；

R^4 はそれぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジー [C_{1-4} アルキル] アミノ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジー [C_{1-4} アルキル] カルバモイル、カルバモイル、 C_{1-4} アルコキカルボニル、シアノ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり；

R^6 はそれぞれ独立にZR⁷基であり、ここでZは(CH_2)d基(dは0、1または2である)を介してR⁷と結合しており、かつ、ZはV(CH_2)、V(CF_2)、(CH_2)V、(CF_2)V、V(CRR')、V(CHR)またはV基(RおよびR'はそれぞれ C_{1-4} アルキルである)を表し、かつVは0、1または2個の炭素原子、カルボニル、ジカルボニル、CH(OH)、CH(CN)、スルホニアミド、アミド、O、S(O)mまたはNR^b(R^bは水素であるか、またはR^bは C_{1-4} アルキルである)を含有するヒドロカルビル基であり；かつ、R⁷は所望により置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルであるか；または所望により置換されていてもよい5、6、7、8、9または10員の炭素環または複素環部分であり；

あるいは R^6 は $Z R^7$ 基であり、ここで Z は $N R^b$ であり、かつ、 $N R^b$ および R^7 はともに所望により置換されていてもよい5、6、7、8、9または10員の炭素環または複素環部分を形成し、ここで任意の置換基は、(a) $(CH_2)_q S(O)m-C_{1-4}$ アルキル、 $(CH_2)_q S(O)m-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $(CH_2)_q SO_2-NR^8R^9$ 、 $(CH_2)_q NR^8R^9$ 、 $(CH_2)_q CO_2R^8$ 、 $(CH_2)_q OR^8$ 、 $(CH_2)_q CONR^8R^9$ 、 $(CH_2)_q NR^8COR^9$ 、 $(CH_2)_q COR^8$ 、 $(CH_2)_q R^8$ 、 $NR^8SO_2R^9$ 、および $S(O)mR^8$ （ここで、 q は0～4の整数を表し、 m は上記で定義の通りであり、 R^8 および R^9 は独立して水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、同一または異なるてもよくN、O、またはS(O) m から選択される1以上の異種原子を含有する5～または6～員飽和または不飽和複素環を表し、但し複素環は二つの隣接するOまたはS(O) m 原子を含まない）から選択されるか、あるいは(b)ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、およびシアノから選択される。}で示される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物。

2. R^a が水素またはメチルであり、 M^1 が CH_2 、CO、 CH_2CH_2 または CH_2CO を表し； M^2 が NR^{12} を表し、ここで R^{12} は請求項1の定義に同じであり； M^3 が CH_2 、 CH_2CH_2 またはプロピルを表し； M^4 が SOR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 CO_2R^{13} または $CONR^{14}R^{15}$ を表し、ここで R^{12} および R^{13} は請求項1の定義に同じであり、また、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立にHまたは C_{1-4} アルキルを表し； M^5 が基



（式中、 t は2または3を表し、 R^{16} はOH、 NH_2 、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ または OC_{1-4} アルキルを表す）を表す、請求項1に記載の化合物。

3. $M^2-M^3-M^4$ がメチルスルホニルエチルアミノ、メチルスルフィニルエチルアミノ、メチルスルホニルエチル（メチルアミノ）、メチルスルフィニル

エチル(メチルアミノ)、メチルスルホニルプロピルアミノ、メチルスルフィニルプロピルアミノ、メチルスルホンアミドエチルアミノ、アミノスルホニルエチルアミノ、メチルアミノスルホニルエチルアミノ、サルコシンアミド、グリシン、グリシンアミド、グリシンメチルエステルまたはアセチルアミノエチルアミノ基を表す、請求項1または2に記載の化合物。

4. R^1 がフラン、イミダゾール、オキサジアゾールおよびトリアゾールからなる群より選択され、

R^6 がベンジル、フルオロベンジル、ジフルオロベンジル、ベンジルオキシ、フルオロベンジルオキシ、ピリジルメチル、フェニル、ベンゼンスルホニル、フェノキシまたはフルオロフェノキシであり、

U がフェニルまたは $1H$ -インダゾリル基を表す、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

5. R^a が水素または C_{1-4} アルキルであり； R^1 がフラン、イミダゾール、オキサジアゾール、またはトリアゾールであり、所望によりメチルスルホニルエチルアミノメチル、メチルスルホニルエチルアミノカルボニル、メチルスルホニルエチル-(メチルアミノ)-メチル、メチルスルホンアミドエチルアミノ-メチル、アミノスルホニルエチルアミノメチル、メチルアミノスルホニルエチルアミノメチル、 N -(プロリンアミド)メチル、または(N , N -ジメチル-プロリンアミド)メチルから選択される R^3 基で置換されていてもよく； R^2 が水素を表し； R^4 が水素またはハロを表し； U がフェニル、またはインダゾリルを表し；かつ、 R^6 がベンジル、フルオロベンジル、ジフルオロベンジル、ピリジルメチル、ベンゼンスルホニル、フェノキシ、ベンジルオキシまたはフルオロベンジルオキシを表す、請求項1に記載の化合物。

6. (S)-1-(5-(4-(4-ベンジルオキシフェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸アミド；

(S)-1-(5-(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸アミド；

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル) - (6-(5-((2-メタ
ンスルホニル-エチルアミノ)-メチル)-フラン-2-イル)-キナゾリン-
4-イル)-アミン；

(S)-1-(2-(4-(4-ベンジルオキシフェニルアミノ)-キナゾリ
ン-6-イル)-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イルメチル)-ピロリ
ジン-2-カルボン酸アミド；

(4-ベンジルオキシフェニル)- (6-(5-((2-メタンスルホニル
-エチル)-メチル-アミノ)-メチル)-フラン-2-イル)-キナゾリン-
4-イル)-アミン；

N-(2-((5-(4-(4-ベンジルオキシフェニルアミノ)-キナゾリ
ン-6-イル)-フラン-2-イルメチル)-アミノ)-エチル)-メタンスル
ホンアミド；

2-((5-(4-(4-ベンジルオキシフェニルアミノ)-キナゾリン-6
-イル)-フラン-2-イルメチル)-アミノ)-エタンスルホン酸アミド；

5-[4-(4-ベンジルオキシフェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル]
-フラン-2-カルボン酸(2-メタンスルホニル-エチル)アミド；

2-((5-(4-(4-ベンジルオキシフェニルアミノ)-キナゾリン-6
-イル)-フラン-2-イルメチル)-アミノ)-エタンスルホン酸メチルアミ
ド；

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)- (6-(5-((2-メ
タンスルホニル-エチル)-アミノ)-メチル)-1, 2, 4-オキサジアゾ
ル-3-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン；

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)- (6-(5-((2-メタ
ンスルホニル-エチル-アミノ)-メチル)-1-メチル-ピロール-2-イ
ル)-キナゾリン-4-イル)-アミン；

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)- [7-{5-[(2-メタ
ンスルホニル-エチルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-キナゾリン-
4-イル]-アミン；および

(S)-1-{5-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミ
ド)-メチル]-フラン-2-イル}-キナゾリン-4-イル；

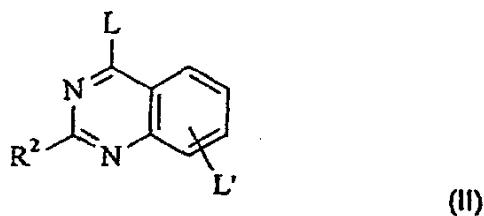
ノ) -キナゾリン-7-イル] -フラン-2-イルメチル} -ピロリジン-2-カルボン酸アミド；

およびその塩または溶媒和物、特に医薬上許容されるその塩または溶媒和物から選択される、請求項1に記載の化合物。

7. 1以上の医薬上許容される担体、希釈剤または賦形剤とともに、少なくとも1種の請求項1～6のいずれか一項に記載の式(I)の化合物または医薬上許容されるその塩もしくは溶媒和物を含んでなる医薬組成物。

8. 癌および悪性腫瘍の治療に用いられる、請求項7に記載の医薬組成物。

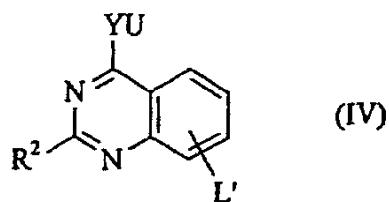
9. (a) 式(II)



{式中、R²は請求項1の定義に同じであり、かつ、LおよびL'は適切な脱離基である} の化合物と、式(III)



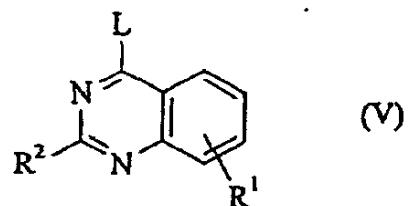
{式中、UおよびYは請求項1の定義に同じである} の化合物とを反応させて、式(IV)



の化合物を製造し、

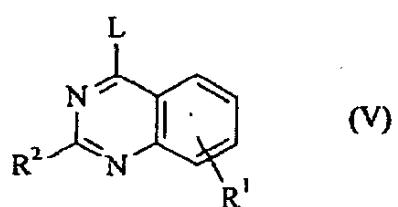
続いて(b)適切な試薬と反応させて脱離基L'の置換によりフェニル環上にR¹基を置換し；次いで所望により、(c) 続いてそれによって得られた式(I)の化合物を適切な試薬により、式(I)の別の化合物へと変換する工程を含んでなる、請求項1で定義した式(I)の化合物の製造方法。

10. 請求項9で定義した式(II)の化合物を適切な試薬と反応させて、それぞれの脱離基の置換によってフェニル環上にR¹基を置換し、次いでそれによって得られた式(V)

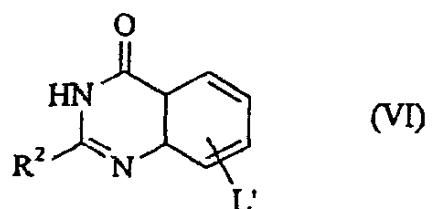


の生成物を請求項9で定義した式(III)の化合物と反応させ、続いて所望により、それによって得られた式(I)化合物を式(I)の別の化合物へと変換させる、請求項1で定義した式(I)の化合物の製造方法。

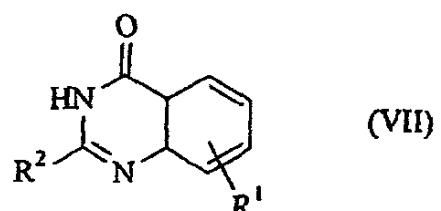
11. 式(V)



の化合物を、式(VI)



の化合物を適切な試薬と反応させてフェニル環上にR¹基を置換して式(VII)

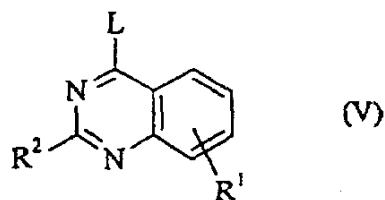


の化合物を製造し、続いて反応させて脱離基Lを組み込むことにより製造する、請求項10記載の方法。

12. (a) 請求項9で定義した式(IV)の化合物を適切な試薬と反応させて、L'を適切に機能化したG基で置換した化合物を製造し；
 続いて(b) G基を、適切な試薬によってR¹基に変換し；所望により、(c) 続いてそれによって得られた式(I)の化合物を適切な試薬により式(I)の別の化合物に変換する工程を含んでなる、請求項1で定義した式(I)の化合物の製造方法。

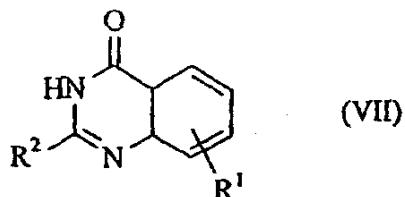
13. (a) 請求項9で定義した式(II)の化合物を適切な試薬と反応させて、L'基を適切に機能化したG基で置換した化合物を製造し；
 続いて(b) G基を、適切な試薬によってR¹基に変換し；(c) それによって得られた生成物を請求項9で定義した式(III)の化合物と反応させ、所望により、(d) 続いてそれによって得られた式(I)の化合物を適切な試薬により式(I)の別の化合物に変換する工程を含んでなる、請求項1で定義した式(I)の化合物の製造方法。

14. 式(V)の化合物。



(上記式中、R¹およびR²は請求項1において定義した通りであり、Lはハロ、メタンスルホニルオキシ、トルエン-p-スルホニルオキシ、アルコキシ、およびトリフレートから選択される)

15. 式(VII)の化合物。



(上記式中、R¹およびR²は請求項1において定義した通りである)

16. (4-ベンジルオキシフェニル) - (6-(5-(1,3-ジオキソラン-2-イル) - フラン-2-イル-キナゾリン-4-イル) - アミン；
 5-(4-(4-ベンジルオキシフェニルアミノ) - キナゾリン-6-イル) - フラン-2-カルバルデヒド；
 (1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル) - (6-(5-(1,3-ジオキソラン-2-イル) - フラン-2-イル) キナゾリン-4-イル) - アミン；
 5-(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ) - キナゾリン-6-イル) - フラン-2-カルバルデヒド；
 5-(4-(4-ベンジルオキシフェニルアミノ) - キナゾリン-6-イル) - フラン-2-カルボン酸メチルエステル；
 5-(4-(4-ベンジルオキシフェニルアミノ) - キナゾリン-6-イル) - フラン-2-カルボン酸；
 5-(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル) - キナゾリン-6-イル) - 1-メチルピロール-2-カルバルデヒド；
 (1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル) - [7-(5-(1,3-ジオキソラン-2-イル) - フラン-2-イル) キナゾリン-4-イル] - アミン；
 5-(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ) - キナゾリン-7-イル) - フラン-2-カルバルデヒド；
 (4-ベンジルオキシフェニル) - (6-(4-(1,3-ジオキソラン-2-イル) - 3-メチル-3H-イミダゾール-2-イル) - キナゾリン-4-イル) - アミン；および
 2-(4-(4-ベンジルオキシフェニルアミノ) - キナゾリン-6-イル) - 3-メチル-3H-イミダゾール-4-カルバルデヒド；
 およびその塩および溶媒和物から選択される、請求項12に記載の方法に使用される中間体化合物。