

【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 12 月 22 日 (2005.12.22)

【公表番号】特表 2003-523340 (P2003-523340A)

【公表日】平成 15 年 8 月 5 日 (2003.8.5)

【出願番号】特願 2001-560198 (P2001-560198)

【国際特許分類第 7 版】

C 07 D 401/14

A 61 K 31/404

A 61 K 31/4178

A 61 K 31/4439

A 61 K 31/496

A 61 K 31/506

A 61 K 31/5377

A 61 K 31/55

A 61 P 3/10

A 61 P 9/00

A 61 P 17/06

A 61 P 19/02

A 61 P 29/00

A 61 P 35/00

A 61 P 37/00

A 61 P 37/06

A 61 P 43/00

C 07 D 209/44

C 07 D 403/06

C 07 D 403/14

【F I】

C 07 D 401/14

A 61 K 31/404

A 61 K 31/4178

A 61 K 31/4439

A 61 K 31/496

A 61 K 31/506

A 61 K 31/5377

A 61 K 31/55

A 61 P 3/10

A 61 P 9/00

A 61 P 17/06

A 61 P 19/02

A 61 P 29/00

A 61 P 29/00 1 0 1

A 61 P 35/00

A 61 P 37/00

A 61 P 37/06

A 61 P 43/00 1 1 1

C 07 D 209/44

C 07 D 403/06

C 07 D 403/14

【手続補正書】

【提出日】平成16年9月3日(2004.9.3)

【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

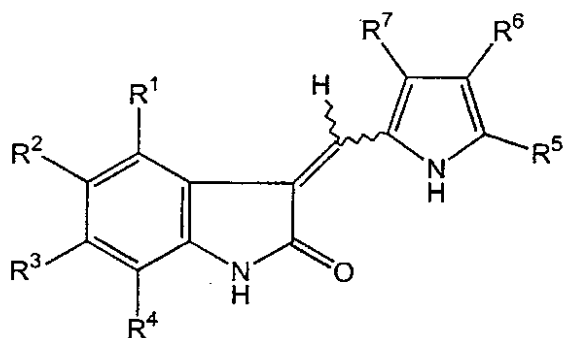
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



(I).

[式中、

$R^1$ は、水素、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、 $-(CO)R^{15}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-(CH_2)_rR^{16}$ および $-C(O)NR^8R^9$ からなる群より選択され；

$R^2$ は、水素、ハロ、アルキル、トリハロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、アリール、ヘテロアリール、および $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ からなる群より選択され；

$R^3$ は、水素、ハロゲン、アルキル、トリハロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、 $-(CO)R^{15}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、アリール、ヘテロアリール、 $-NR^{13}S(O)_2R^{14}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)OR^{14}$ および $-SO_2R^{20}$ (ここで、 $R^{20}$ は、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアラルキルである)からなる群より選択され；

$R^4$ は、水素、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシおよび $-NR^{13}R^{14}$ からなる群より選択され；

$R^5$ は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

$R^6$ は $-C(O)R^{10}$ であり、ここで、 $R^{10}$ は $-NR^{11}(CH_2)_nR^{12}$ であり、

$R^{11}$ は水素または低級未置換アルキルであり；

$n$ は2または3であり；および

$R^{12}$ は $-NR^{13}R^{14}$ または $-N^+(O)R^{13}R^{14}$ であり；

$R^7$ は、水素、アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；

$R^8$ および $R^9$ は、独立して、水素、アルキルおよびアリールからなる群より選択され；

$R^{13}$ および $R^{14}$ は、独立して、水素、アルキル、ヒドロキシで置換された低級アルキル、アルキルアミノ、シアノアルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；または

$R^{13}$ および $R^{14}$ は、一緒になってヘテロシクロ基を形成してもよく；

$R^{15}$ は、水素、ヒドロキシ、アルコキシおよびアリールオキシからなる群より選択され；

$R^{16}$ は、ヒドロキシ、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ および $-C(O)NR^{13}R^{14}$ からなる群より選択され；および

$r$ は、1, 2, 3, または4である]

の化合物または薬学的に許容しうるその塩。

【請求項2】

式中、

$R^6$ は、 $-C(O)R^{10}$ であり、 $R^{10}$ は $-NR^{11}(CH_2)_nR^{12}$ であり、

$R^{11}$ は水素または低級未置換アルキルであり；

$n$ は2または3であり；および

$R^{12}$ は $-NR^{13}R^{14}$ であり、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は独立して、未置換低級アルキルであり；および

$R^7$ は、水素、アルキル、アリアルおよびヘテロアリアルからなる群より選択される、請求項1記載の化合物または塩。

【請求項3】

$R^6$ が、 $N-(2-ジメチルアミノエチル)$ アミノカルボニル、 $N-(2-ジエチルアミノエチル)$  $N$ -メチルアミノカルボニル、 $N-(3-ジメチルアミノプロピル)$ アミノカルボニル、 $N-(2-ジエチルアミノエチル)$ アミノカルボニル、 $N-(2-エチルアミノエチル)$ アミノカルボニル、 $N-(3-エチルアミノプロピル)$ アミノカルボニル、または $N-(3-ジエチルアミノプロピル)$ アミノカルボニルである、請求項1記載の化合物または塩。

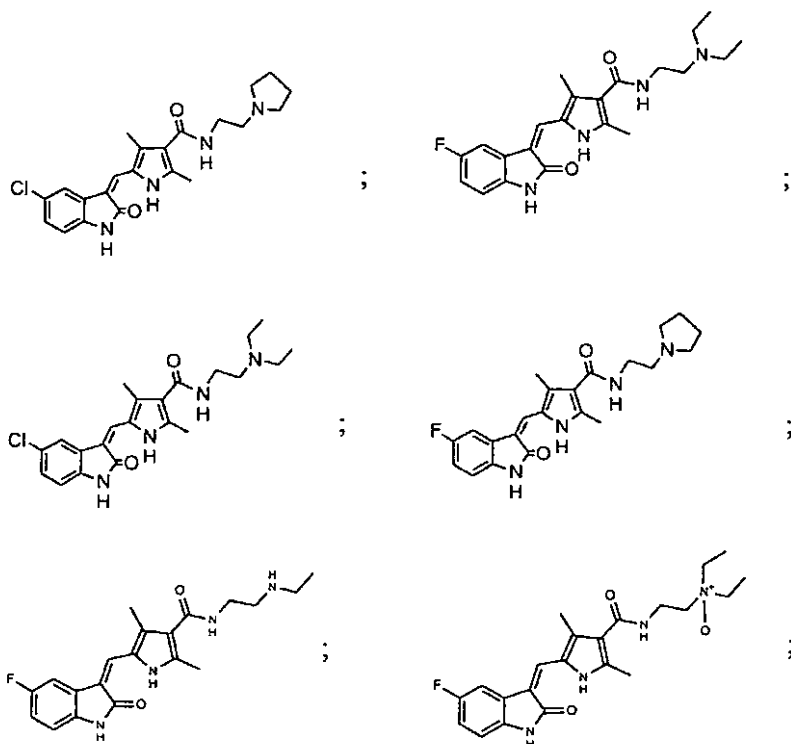
【請求項4】

$R^6$ が $N-(2-ジエチルアミノエチル)$ アミノカルボニルまたは $N-(2-エチルアミノエチル)$ アミノカルボニルである、請求項1記載の化合物または塩。

【請求項5】

化合物が、以下のいずれか

【化2】

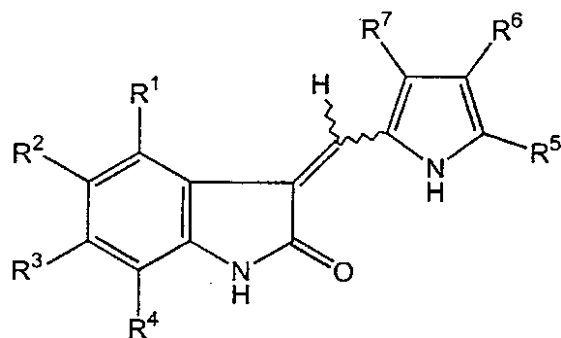


またはその $L$ -マレイン酸塩からなる群より選択される、請求項1記載の化合物または塩。

【請求項6】

式(I)：

## 【化 3】



(I).

[ 式中、

 $R^1$  は水素であり； $R^2$  はクロロ，フルオロ，またはブromoであり； $R^3$  は水素であり； $R^4$  は水素であり； $R^5$  はメチルであり； $R^6$  は  $-C(O)R^{10}$  であり、 $R^{10}$  は  $-NR^{11}(CH_2)_nR^{12}$  であり、 $R^{11}$  は水素または低級未置換アルキルであり； $n$  は 2 または 3 であり；および $R^{12}$  は  $-NR^{13}R^{14}$  であり、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、独立して、未置換低級アルキルであり；  
および $R^7$  はメチルである]

の、請求項 1 記載の化合物または塩。

## 【請求項 7】

 $R^6$  は  $-COR^{10}$  であり、 $R^{10}$  は  $-NR^{11}(CH_2)_nR^{12}$  であり、 $R^{11}$  は水素または低級未置換アルキルであり； $n$  は 2 または 3 であり；および $R^{12}$  は  $-NR^{13}R^{14}$  であり、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は、一緒になって、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$  および  $-(CH_2)_2N(CH_3)(CH_2)_2-$  から選択される基を形成する、  
請求項 1 記載の化合物または塩。

## 【請求項 8】

 $R^6$  が、3 - ピロリジン - 1 - イルプロピルアミノカルボニル，3 - モルホリン - 4 - イルプロピルアミノ - カルボニル，2 - ピロリジン - 1 - イルエチルアミノ - カルボニル，2 - モルホリン - 4 - イルエチルアミノカルボニル，2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エチル - アミノカルボニル，2 - (3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)エチル - アミノカルボニル，3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロピルアミノ - カルボニルまたは 3 - (3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピルアミノ - カルボニルである、請求項 1 記載の化合物または塩。

## 【請求項 9】

 $R^6$  は  $-COR^{10}$  であり、 $R^{10}$  は  $-NR^{13}R^{14}$  であり、 $R^{13}$  は水素であり、 $R^{14}$  は、ヒドロキシ，アリール，ヘテロ脂環式，ヘテロアリール，またはカルボキシで置換された低級アルキルである、請求項 1 記載の化合物または塩。

## 【請求項 10】

 $R^6$  は  $-COR^{10}$  であり、 $R^{10}$  は  $-NR^{11}(CH_2)_nR^{12}$  であり、 $R^{11}$  は、水素または低級未置換アルキルであり； $n$  は 2 または 3 であり；および

$R^{12}$ は $-NR^{13}R^{14}$ であり、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は一緒になって複素環を形成する、請求項1記載の化合物または塩。

【請求項11】

$R^6$ は $-COR^{10}$ であり、 $R^{10}$ は $-NR^{11}(CH_2)_nR^{12}$ であり、

$R^{11}$ は、水素または低級未置換アルキルであり；

$n$ は2または3であり；および

$R^{12}$ は $-NR^{13}R^{14}$ であり、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は、一緒になって、環中にカルボニル基および1または2個の窒素原子を含む5, 6または7原子の複素環を形成する、請求項1記載の化合物または塩。

【請求項12】

$R^6$ が、2-(3-オキソピペラジン-1-イル)エチルアミノカルボニル, 2-(イミダゾリジン-1-イル-2-オン)エチルアミノカルボニル, 2-(テトラヒドロピリミジン-1-イル-2-オン)エチルアミノカルボニル, 2-(2-オキソピロリジン-1-イル)-エチルアミノカルボニル, 3-(3-オキソピペラジン-1-イル)プロピルアミノカルボニル, 3-(イミダゾリジン-1-イル-2-オン)プロピル-アミノカルボニル, 3-(テトラヒドロピリミジン-1-イル-2-オン)-プロピルアミノカルボニル, または3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル-アミノカルボニルである、請求項1記載の化合物または塩。

【請求項13】

式中、

$R^1$ は水素であり；

$R^2$ は水素, シアノ, フルオロ, クロロ, またはブromoであり；

$R^3$ はフェニルであり；および

$R^4$ は水素である、請求項1記載の化合物または塩。

【請求項14】

式中、

$R^1$ は、水素, 未置換低級アルキル,  $-C(O)NR^8R^9$ , 未置換シクロアルキルまたはアリールであり；

$R^2$ は、水素, ハロ, 低級アルコキシ, シアノ, アリールまたは $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ であり、 $R^{13}$ は水素であり、 $R^{14}$ は水素, アリールまたはアルキルであり；

$R^3$ は、水素, 低級アルコキシ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-NR^{13}C(O)R^{14}$ , アリール, およびヘテロアリールからなる群より選択され；および

$R^4$ は水素である、請求項1記載の化合物または塩。

【請求項15】

$R^6$ は $-COR^{10}$ であり、 $R^{10}$ は $-NR^{11}(CH_2)_nR^{12}$ であり、 $R^{12}$ は、 $-N^+(O^-)$

$R^{13}R^{14}$ であり、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は、独立して、未置換低級アルキルからなる群より選択される、請求項1記載の化合物または塩。

【請求項16】

$R^6$ が2-[ $N^+(O^-)(C_2H_5)_2$ ]エチル-アミノカルボニルである、請求項1記載の化合物または塩。

【請求項17】

式中、

$R^5$ は、水素, またはメチルからなる群より選択され；および

$R^7$ は、メチル, 水素またはフェニルからなる群より選択される、請求項1記載の化合物または塩。

【請求項18】

式中、

$R^1$ は水素であり；

$R^2$ は水素, シアノ, クロロ, フルオロ, またはブromoであり；

$R^3$ 水素であり；および

R<sup>4</sup>は水素である、請求項1記載の化合物または塩。

【請求項19】

式中、

R<sup>1</sup>は水素であり；

R<sup>2</sup>はシアノ，クロロ，フルオロ，またはブロモであり；

R<sup>3</sup>は水素であり；および

R<sup>4</sup>は水素である、

請求項1記載の化合物または塩。

【請求項20】

請求項1記載の化合物または塩および薬学的に許容しうる担体または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項21】

請求項5記載の化合物または塩および薬学的に許容しうる担体または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項22】

蛋白質キナーゼの触媒活性を調節する方法であって、前記蛋白質キナーゼを請求項1または5記載の化合物または塩と接触させることを含む方法。

【請求項23】

前記蛋白質キナーゼが、レセプターチロシンキナーゼ，非レセプターチロシンキナーゼおよびセリン-トレオニンキナーゼからなる群より選択される、請求項22記載の方法。

【請求項24】

請求項1または5記載の化合物または塩および、薬学的に許容しうる担体または賦形剤を含む、生物において蛋白質キナーゼ関連疾患を治療または予防するための医薬組成物。

【請求項25】

前記蛋白質キナーゼ関連疾患が、レセプターチロシンキナーゼ関連疾患，非レセプターチロシンキナーゼ関連疾患およびセリントレオニンキナーゼ関連疾患からなる群より選択される、請求項24記載の医薬組成物。

【請求項26】

前記蛋白質キナーゼ関連疾患が、EGFR関連疾患，PDGFR関連疾患，IGFR関連疾患およびf1k関連疾患からなる群より選択される、請求項24記載の医薬組成物。

【請求項27】

前記蛋白質キナーゼ関連疾患が、扁平上皮癌，星状細胞腫，カポジ肉腫，神経膠芽細胞腫，肺癌，膀胱癌，頭頸部癌，黒色腫，卵巣癌，前立腺癌，乳癌，小細胞肺癌，神経膠腫，結腸直腸癌，尿生殖器癌および胃腸癌からなる群より選択される癌である、請求項24記載の医薬組成物。

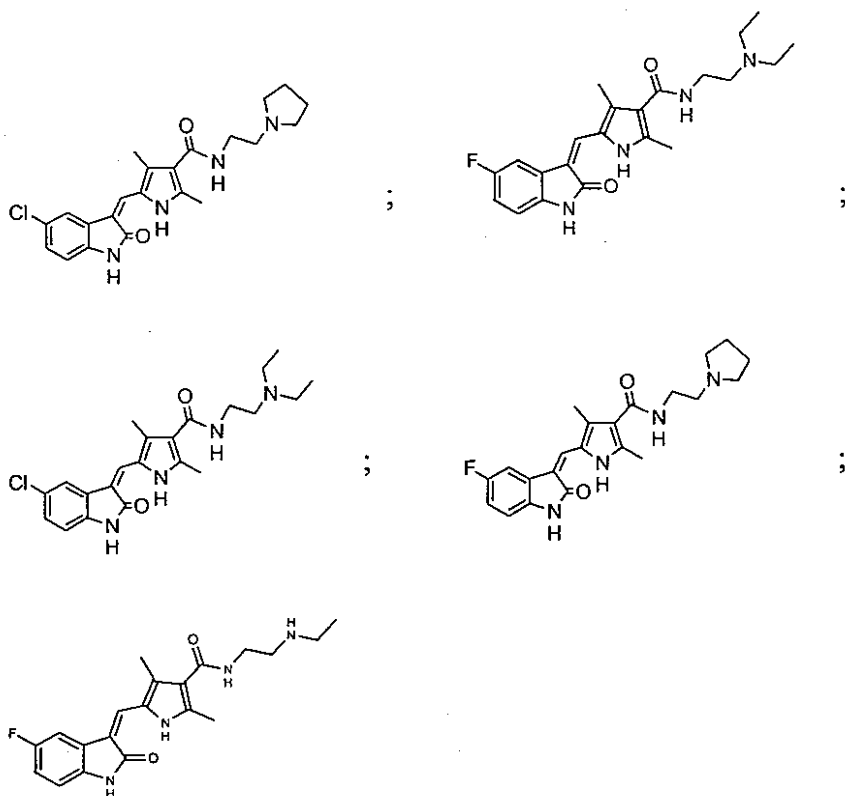
【請求項28】

前記蛋白質キナーゼ関連疾患が、糖尿病，自己免疫疾患，過増殖疾患，再狭窄，繊維症，乾癬，フォン・ヒッペル-リンドウ症候群，変形性関節症，慢性関節リウマチ，新脈管形成，炎症性疾患，免疫学的疾患および心臓血管疾患からなる群より選択される、請求項24記載の医薬組成物。

【請求項29】

化合物が、以下のいずれか：

【化4】

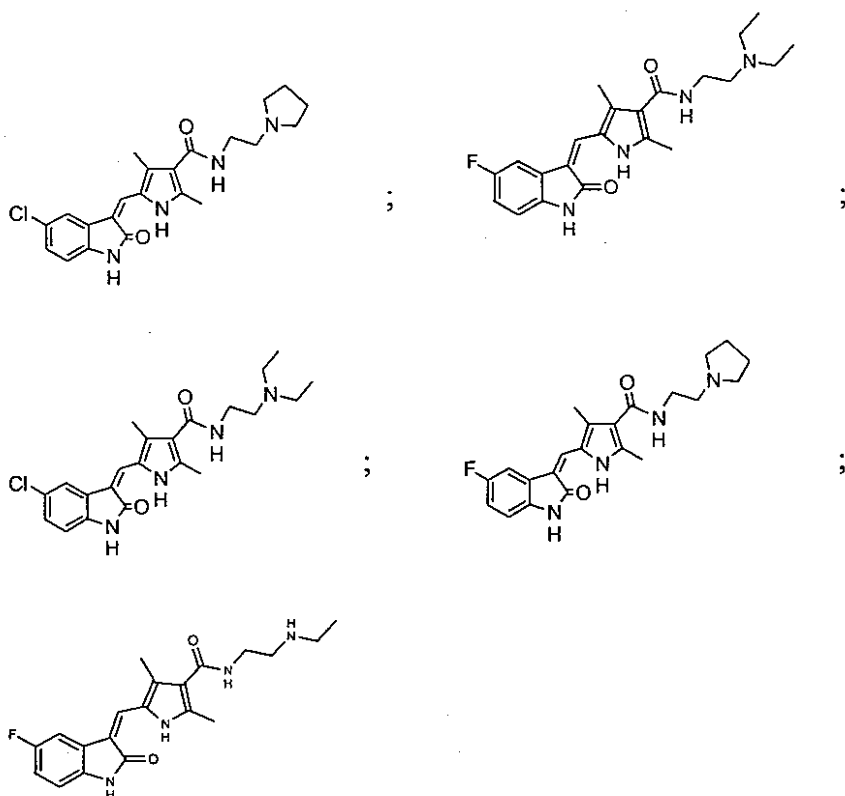


またはそのトシル酸塩からなる群より選択される、請求項 1 記載の化合物または塩。

【請求項 30】

化合物が、以下のいずれか：

【化 5】



またはそのクエン酸塩からなる群より選択される、請求項 1 記載の化合物または塩。

