

【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25年4月18日(2013.4.18)

【公表番号】特表2012-519668(P2012-519668A)

【公表日】平成24年8月30日(2012.8.30)

【年通号数】公開・登録公報2012-034

【出願番号】特願2011-552459(P2011-552459)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 P 13/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 13/02

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 401/14

【手続補正書】

【提出日】平成25年3月4日(2013.3.4)

【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

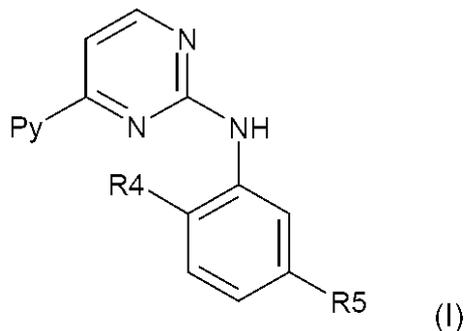
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ZAKにより媒介される障害を治療する医薬組成物を調製するための、式Iのピリミジ
ルアミノベンズアミド誘導体または医薬的に許容されるその塩の使用

【化1】



(式中、

(a) Pyは3-ピリジルを示し、

R₅は-C(O)-NR₁R₂を示し、

R_1 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ - 低級アルキル、アシルオキシ - 低級アルキル、カルボキシ - 低級アルキル、低級アルコキシカルボニル - 低級アルキル、またはフェニル - 低級アルキルを表し、

R_2 は、水素、1個以上の同一のまたは異なる基 R_3 により必要により置換された低級アルキル、シクロアルキル、ベンズシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール基、または0個、1個、2個、もしくは3個の窒素原子および0個もしくは1個の酸素原子および0個もしくは1個の硫黄原子を含む単環式もしくは二環式ヘテロアリール基を表し、これらの基はそれぞれの場合に置換されていないか、または一置換もしくは多置換されており、

そして、 R_3 は、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アシルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N - 一置換もしくはN, N - 二置換カルバモイル、アミノ、一置換もしくは二置換アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール基、または0個、1個、2個、もしくは3個の窒素原子および0個もしくは1個の酸素原子および0個もしくは1個の硫黄原子を含む単環式もしくは二環式ヘテロアリール基を表し、これらの基はそれぞれの場合に置換されていないか、または一置換もしくは多置換されており、

あるいは、式中、 R_1 および R_2 は一緒になって、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、一置換もしくは二置換アミノ、オキソ、ピリジル、ピラジニル、もしくはピリミジニルにより必要により一置換もしくは二置換された4個、5個、もしくは6個の炭素原子を有するアルキレン；4個もしくは5個の炭素原子を有するベンズアルキレン；1個の酸素および3個もしくは4個の炭素原子を有するオキサアルキレン；または1個の窒素および3個もしくは4個の炭素原子を有するアザアルキレンを表し、ここで、窒素は、置換されていないか、または低級アルキル、フェニル - 低級アルキル、低級アルコキシカルボニル - 低級アルキル、カルボキシ - 低級アルキル、カルバモイル - 低級アルキル、N - 一置換もしくはN, N - 二置換カルバモイル - 低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、フェニル、置換フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、またはピラジニルにより置換されており、

R_4 は、水素、低級アルキル、またはハロゲンを表すか、あるいは

(b) Py は5 - ピリミジニルを示し、 R_5 は - N(R_1) - C(O) - R_2 を示し、

R_1 は水素であり、 R_2 は [[(3S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - ピロリジニル] メチル] - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルであり、 R_4 はメチルであり、

ここで、接頭語の「低級」は、最大で7個を含む個数までの炭素原子を有する基を示す)。

【請求項2】

式Iのピリミジリアミノベンズアミド誘導体が、4 - メチル - 3 - [[4 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - N - [5 - (4 - メチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミドである、請求項1に記載の使用。

【請求項3】

ピリミジリアミノベンズアミド誘導体が、その塩酸塩一水和物の形で用いられる、請求項2に記載の使用。

【請求項4】

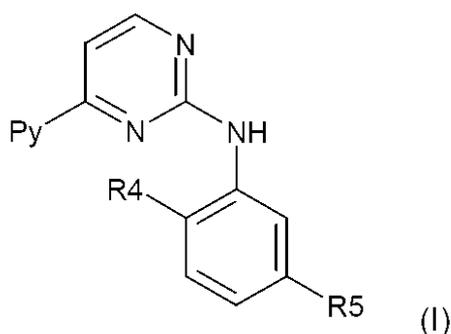
Py が5 - ピリミジニルを示し、 R_5 が - N(R_1) - C(O) - R_2 を示し、 R_1 が水素であり、 R_2 が [[(3S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - ピロリジニル] メチル] - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルであり、 R_4 がメチルである、請求項1に記載の使用。

【請求項5】

式(I)のピリミジリアミノベンズアミド誘導体、またはそのような化合物の医薬的に許容される塩を含む、ZAKにより媒介される障害を治療または予防するための医薬組成

物

【化 2】



(式中、

(a) Py は 3 - ピリジルを示し、

R₅ は - C(O) - NR₁R₂ を示し、

R₁ は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ - 低級アルキル、アシルオキシ - 低級アルキル、カルボキシ - 低級アルキル、低級アルコキシカルボニル - 低級アルキル、またはフェニル - 低級アルキルを表し、

R₂ は、水素、1 個以上の同一のまたは異なる基 R₃ により必要により置換された低級アルキル、シクロアルキル、ベンズシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール基、または 0 個、1 個、2 個、もしくは 3 個の窒素原子および 0 個もしくは 1 個の酸素原子および 0 個もしくは 1 個の硫黄原子を含む単環式もしくは二環式ヘテロアリール基を表し、これらの基はそれぞれの場合に置換されていないか、または一置換もしくは多置換されており、そして

R₃ は、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アシルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N - 一置換もしくは N, N - 二置換カルバモイル、アミノ、一置換もしくは二置換アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール基、または 0 個、1 個、2 個、もしくは 3 個の窒素原子および 0 個もしくは 1 個の酸素原子および 0 個もしくは 1 個の硫黄原子を含む単環式もしくは二環式ヘテロアリール基を表し、これらの基はそれぞれの場合に置換されていないか、または一置換もしくは多置換されており、あるいは

R₁ および R₂ は一緒になって、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、一置換もしくは二置換アミノ、オキシ、ピリジル、ピラジニル、もしくはピリミジニルにより必要により一置換もしくは二置換された 4 個、5 個、もしくは 6 個の炭素原子を有するアルキレン； 4 個もしくは 5 個の炭素原子を有するベンズアルキレン； 1 個の酸素および 3 個もしくは 4 個の炭素原子を有するオキサアルキレン；または 1 個の窒素および 3 個もしくは 4 個の炭素原子を有するアザアルキレンを表し、ここで、窒素は、置換されていないか、または低級アルキル、フェニル - 低級アルキル、低級アルコキシカルボニル - 低級アルキル、カルボキシ - 低級アルキル、カルバモイル - 低級アルキル、N - 一置換もしくは N, N - 二置換カルバモイル - 低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、フェニル、置換フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、またはピラジニルにより置換されており、

R₄ は、水素、低級アルキル、またはハロゲンを表すか、あるいは

(b) Py は 5 - ピリミジルを示し、R₅ は - N(R₁) - C(O) - R₂ を示し、

R₁ は水素であり、R₂ は [[(3S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - ピロリジニル] メチル] - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルであり、R₄ はメチルである)。

【請求項 6】

ピリミジルアミノベンズアミド誘導体が、4 - メチル - 3 - [[4 - (3 - ピリジニル

) - 2 - ピリミジニル]アミノ] - N - [5 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミドである、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

ピリミジルアミノベンズアミド誘導体が、その塩酸塩一水和物の形で用いられる、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

ZAKにより媒介される障害が、溶血性尿毒症症候群、心臓肥大、心臓線維症の進行、および卵巣癌から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の使用、または請求項 5 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0044

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0044】

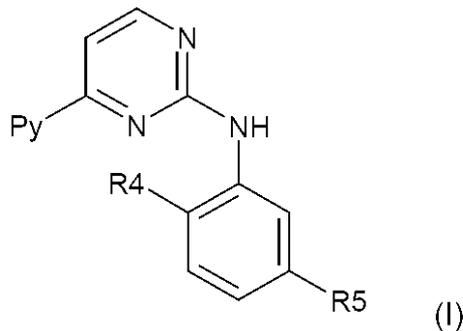
当業者は、上記および下記の治療指標および有益な効果を証明するために、関連性ある試験モデルを選択することが完全に可能である。薬理的活性は、例えば、十分に確立された *in vitro* および *in vivo* 試験手順で、または以下に本質的に記述されるような臨床研究で実証される。

本発明は、以下の態様を包含する。

[1]

ZAKにより媒介される障害を治療する医薬組成物を調製するための、式 I のピリミジルアミノベンズアミド誘導体または医薬的に許容されるその塩の使用

【化 4】



(式中、

(a) Py は 3 - ピリジルを示し、

R₅ は - C(O) - NR₁R₂ を示し、

R₁ は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ - 低級アルキル、アシルオキシ - 低級アルキル、カルボキシ - 低級アルキル、低級アルコキシカルボニル - 低級アルキル、またはフェニル - 低級アルキルを表し、

R₂ は、水素、1 個以上の同一のまたは異なる基 R₃ により必要により置換された低級アルキル、シクロアルキル、ベンズシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール基、または 0 個、1 個、2 個、もしくは 3 個の環窒素原子および 0 個もしくは 1 個の酸素原子および 0 個もしくは 1 個の硫黄原子を含む単環式もしくは二環式ヘテロアリール基を表し、これらの基はそれぞれの場合に置換されていないか、または一置換もしくは多置換されており、

そして、R₃ は、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アシルオキシ、カルボキシ、低級アル

コキシカルボニル、カルバモイル、N - 一置換もしくはN, N - 二置換カルバモイル、アミノ、一置換もしくは二置換アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール基、または0個、1個、2個、もしくは3個の窒素原子および0個もしくは1個の酸素原子および0個もしくは1個の硫黄原子を含む単環式もしくは二環式ヘテロアリール基を表し、これらの基はそれぞれの場合に置換されていないか、または一置換もしくは多置換されており、

あるいは、式中、 R_1 および R_2 は一緒になって、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、一置換もしくは二置換アミノ、オキソ、ピリジル、ピラジニル、もしくはピリミジニルにより必要により一置換もしくは二置換された4個、5個、もしくは6個の炭素原子を有するアルキレン；4個もしくは5個の炭素原子を有するベンズアルキレン；1個の酸素および3個もしくは4個の炭素原子を有するオキサアルキレン；または1個の窒素および3個もしくは4個の炭素原子を有するアザアルキレンを表し、ここで、窒素は、置換されていないか、または低級アルキル、フェニル - 低級アルキル、低級アルコキシカルボニル - 低級アルキル、カルボキシ - 低級アルキル、カルバモイル - 低級アルキル、N - 一置換もしくはN, N - 二置換カルバモイル - 低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、フェニル、置換フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、またはピラジニルにより置換されており、

R_4 は、水素、低級アルキル、またはハロゲンを表すか、あるいは

(b) P_y は5 - ピリミジルを示し、 R_5 は - N(R_1) - C(O) - R_2 を示し、

R_1 は水素であり、 R_2 は[[(3S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - ピロリジニル]メチル] - 3 - (トリフルオロメチル)フェニルであり、 R_4 はメチルであり、

ここで、接頭語の「低級」は、最大で7個を含む個数までの炭素原子を有する基を示す)。

[2]

式Iのピリミジリアミノベンズアミド誘導体が、4 - メチル - 3 - [[4 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル]アミノ] - N - [5 - (4 - メチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミドである、上記[1]に記載の使用。

[3]

ピリミジリアミノベンズアミド誘導体が、その塩酸塩一水和物の形で用いられる、上記[2]に記載の使用。

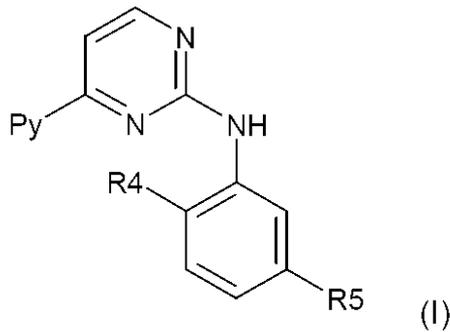
[4]

P_y が5 - ピリミジルを示し、 R_5 が - N(R_1) - C(O) - R_2 を示し、 R_1 が水素であり、 R_2 が[[(3S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - ピロリジニル]メチル] - 3 - (トリフルオロメチル)フェニルであり、 R_4 がメチルである、上記[1]に記載の使用。

[5]

式(I)のピリミジリアミノベンズアミド誘導体、またはそのような化合物の医薬的に許容される塩を投与する工程を含む、ZAKにより媒介される障害を治療または予防する方法

【化5】



(式中、

(a) Pyは3-ピリジルを示し、

R_5 は-C(O)-NR₁R₂を示し、

R₁は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルキル、アシルオキシ-低級アルキル、カルボキシ-低級アルキル、低級アルコキシカルボニル-低級アルキル、またはフェニル-低級アルキルを表し、

R₂は、水素、1個以上の同一のまたは異なる基R₃により必要により置換された低級アルキル、シクロアルキル、ベンズシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール基、または0個、1個、2個、もしくは3個の窒素原子および0個もしくは1個の酸素原子および0個もしくは1個の硫黄原子を含む単環式もしくは二環式ヘテロアリール基を表し、これらの基はそれぞれの場合に置換されていないか、または一置換もしくは多置換されており、そして

R₃は、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アシルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-一置換もしくはN,N-二置換カルバモイル、アミノ、一置換もしくは二置換アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール基、または0個、1個、2個、もしくは3個の窒素原子および0個もしくは1個の酸素原子および0個もしくは1個の硫黄原子を含む単環式もしくは二環式ヘテロアリール基を表し、これらの基はそれぞれの場合に置換されていないか、または一置換もしくは多置換されており、あるいは

R₁およびR₂は一緒になって、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、一置換もしくは二置換アミノ、オキシ、ピリジル、ピラジニル、もしくはピリミジニルにより必要により一置換もしくは二置換された4個、5個、もしくは6個の炭素原子を有するアルキレン；4個もしくは5個の炭素原子を有するベンズアルキレン；1個の酸素および3個もしくは4個の炭素原子を有するオキサアルキレン；または1個の窒素および3個もしくは4個の炭素原子を有するアザアルキレンを表し、ここで、窒素は、置換されていないか、または低級アルキル、フェニル-低級アルキル、低級アルコキシカルボニル-低級アルキル、カルボキシ-低級アルキル、カルバモイル-低級アルキル、N-一置換もしくはN,N-二置換カルバモイル-低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、フェニル、置換フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、またはピラジニルにより置換されており、

R₄は、水素、低級アルキル、またはハロゲンを表すか、あるいは

(b) Pyは5-ピリミジルを示し、R₅は-N(R₁)-C(O)-R₂を示し、

R₁は水素であり、R₂は[[(3S)-3-(ジメチルアミノ)-1-ピロリジニル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニルであり、R₄はメチルである)。

[6]

ピリミジルアミノベンズアミド誘導体が、4-メチル-3-[[4-(3-ピリジニル)-2-ピリミジニル]アミノ]-N-[5-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-

イル) - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミドである、上記 [5] に記載の方法。

[7]

ピリミジルアミノベンズアミド誘導体が、その塩酸塩一水和物の形で用いられる、上記 [5] に記載の方法。

[8]

ZAKにより媒介される障害が、溶血性尿毒症症候群、心臓肥大、心臓線維症の進行、および卵巣癌から選択される、上記 [1] ~ [4] のいずれか一項に記載の使用、または上記 [5] ~ [7] のいずれか一項に記載の方法。