

【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4月7日(2005.4.7)

【公表番号】特表2000-516626(P2000-516626A)

【公表日】平成12年12月12日(2000.12.12)

【出願番号】特願平10-510425

【国際特許分類第7版】

C 0 7 D 487/04

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00

【F I】

C 0 7 D 487/04 1 4 0

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成16年7月6日(2004.7.6)

【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 6日

特許庁長官殿



1. 事件の表示

平成10年特許願第510425号

2. 補正をする者

氏名(名称) ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト

3. 代理人

住所

〒540-0001
大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル
青山特許事務所
電話 06-6949-1261 FAX 06-6949-0361

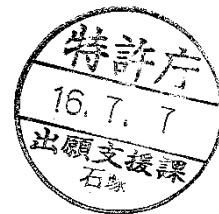
氏名

弁理士 (6214) 青山 稔



4. 補正対象書類名 請求の範囲

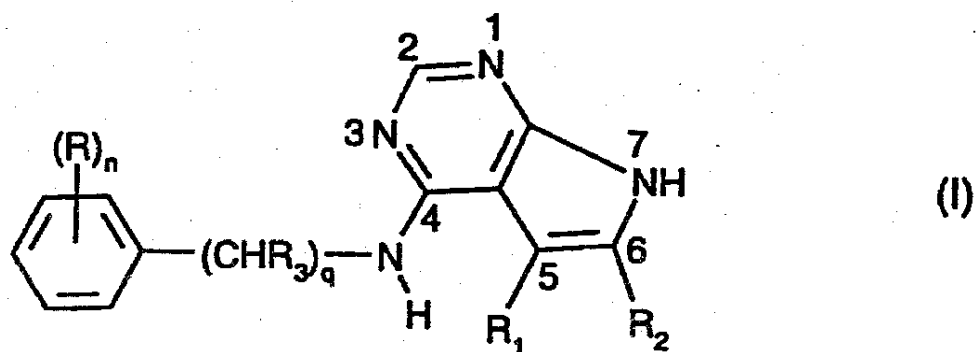
5. 補正対象項目名 請求の範囲

6. 補正の内容
別紙の通り。

(別紙)

請 求 の 範 囲

1. 式Iの7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン誘導体



[式中、

nは0～3であり、

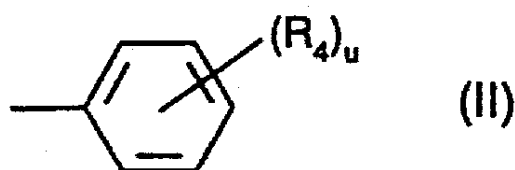
qは0または1であり、

Rは、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシメチル、アミノメチル、ヒドロキシル、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシ、カルボキシル、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級アルコシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N,N-ジ-低級アルキルカルバモイル、シアノ、アミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキルアミノ、N,N-ジ-低級アルキルアミノまたはトリフルオロメチルであり、2つまたはそれ以上の基Rが分子内に存在するならば、それらは同一かまたは互いに異なる、

基R₁またはR₂の一つは水素または低級アルキルであり、

そして、R₁およびR₂のその他の基は、

a)式IIの基



{式中、

uは1～3であり、

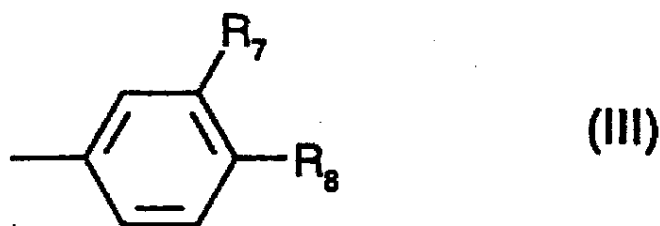
少なくとも一つの基 R_4 は、アミジド、グアニジノ、ウレイド、 N^3 -低級アルキルウレイド、 N^3, N^3 -ジ-低級アルキルウレイド、 N^3 -フェニルウレイド、 N^3, N^3 -ジフェニルウレイド、チオカルバモイル、チオウレイド、 N^3 -低級アルキルチオウレイド、 N^3, N^3 -ジ-低級アルキルチオウレイド、低級アルコキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、モルホリン-4-カルボニル、ピペラジン-1-カルボニル、4-低級アルキルピペラジン-1-カルボニル、低級アルギルスルホニルアミノ、ベンゼンスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ、チオフェン-2-カルボニルアミノ、フラン-2-カルボニルアミノ、ベンジルアミノ、ヒドロキシメチル、アミノメチルまたは式 $-N=C(R_5)-R_6$ の基(式中、 R_5 は水素または低級アルキルであり、 R_6 はジ-低級アルキルアミノ、ピペリジノ、4-低級アルキルピペラジノまたはモルホリノ)であり、

他の基 R_4 はハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシル、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシ、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、 N -低級アルキルカルバモイル、 N, N -ジ-低級アルキルカルバモイル、シアノ、アミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキルアミノ、 N, N -ジ-低級アルキルアミノまたはトリフルオロメチルであり、

2つまたはそれ以上の基 R_4 が分子内に存在するならば、それらは同一かまたは互いに異なる}

であるか、または

b)式IIIの基



{式中、

R₇は低級アルコキシまたはベンジルオキシ、およびR₈はヒドロキシルまたはベンジルオキシルである}

であるか、または

c)アミノ基が、1つまたは2つの、

ヒドロキシ-低級アルキル、

アミノ-低級アルキル、

カルボキシ-低級アルキル、

低級アルコシカルボニル-低級アルキル、

またはフェニル部分は非置換であるか、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシメチル、アミノメチル、ヒドロキシル、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシ、カルボキシル、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級アルコシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N,N-ジ-低級アルキルカルバモイル、シアノ、アミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキルアミノ、N,N-ジ-低級アルキルアミノもしくはトリフルオロメチルで置換されるベンジルオシカルボニル-低級アルキルもしくはベンジル基

で置換されるアミノ-低級アルキル

であるか、または

d)ピペリジン-1-カルボニル、ピペラジン-1-カルボニル、4-低級アルキルピペラジン-1-カルボニル、モルホリン-4-カルボニル、チオカルバモイル、5員環であって、酸素、窒素および硫黄から選択される1-4個の環ヘテロ原子を有する、環

炭素原子で結合する異項環基

であるか、または

e) 4-低級アルキルピペラジノメチル、または5もしくは6員環であって、酸素、窒素および硫黄から選択される1-4個の環ヘテロ原子を有する、ピペラジニル以外の異項環基で置換される低級アルキル基

であるか、または

f) 式-CH=N-OR_gの基〔式中、R_gは水素または低級アルキルである〕、

g) qが1ならば、上述セクションa)～f)の定義に加えて、ハロゲン、低級アルキル、トリフルオロメチルまたは低級アルコキシで置換されるフェニルも含むことがで

き、R₃は水素、低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイルまたはN,N-ジ-低級アルキルカルバモイルとなる]

またはその塩。

2. R₁は水素であり、

R₂は、

ピロリル、

チエニル、

フリル、

非置換であるか低級アルキルで置換されるテトラゾール-5-イル、

もしくは非置換であるか低級アルコキシフェニルで置換されるチアゾール-2-イル、

またはピロリル、チエニル、フリル、モリホリノ、4-低級アルキルピペラジ

ン-1-イル、非置換であるか低級アルキルで置換されるテトラゾール-5-イル、

もしくは非置換であるか低級アルコキシフェニルで置換されるチアゾール-2-イルで置換されるメチル

であり、

他の基および記号は請求項1の定義と同じである

請求項1に記載の式Iの化合物またはそれらの塩。

3. nは0または1であり、

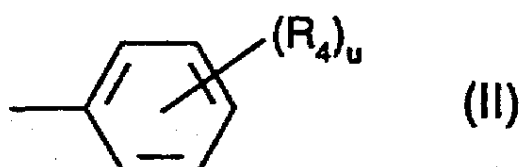
qは0または1であり、

Rは塩素であり、

R₁は、水素であり、

R₂は、

a)式IIの基



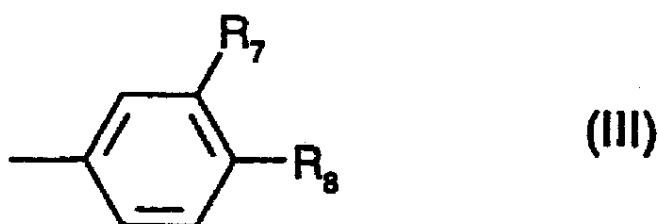
{式中、

uは1であり、

基R₄は、N³-低級アルキルウレイド、N³-フェニルウレイド、N³-低級アルキルチオウレイド、低級アルコキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、モルホリン-4-カルボニル、ピペラジン-1-カルボニル、4-低級アルキルピペラジン-1-カルボニル、低級アルキルスルホニルアミノ、ベンゼンスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ、フラン-2-カルボニルアミノ、チオフェン-2-カルボニルアミノ、ベンジルアミノ、ヒドロキシメチルまたは式-N=C(R₅)-R₆の基(式中、R₅は水素または低級アルキルであり、R₆はジ-低級アルキルアミノ、ピペリジノ、4-低級アルキルピペラジノまたはモルホリノ)である}

であるか、または

b)式IIIの基



{式中、

R_7 は低級アルコキシであり、 R_8 はヒドロキシルまたはベンジルオキシである}

であるか、または

c)アミノ基が、1つまたは2つのヒドロキシ-低級アルキル、またはフェニル部分が非置換であるかヒドロキシルもしくは低級アルコキシで置換されるベンジル基で置換されるアミノメチル

であるか、または

d)ピペラジン-1-カルボニル、4-低級アルキルピペラジン-1-カルボニル、モルホリン-4-カルボニル、チオカルバモイル、チアゾール-2-イル、4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル、4-エチルチアゾール-2-イル、4,5-ジメチルチアゾール-2-イル、テトラゾール-5-イル、2-メチルテトラゾール-5-イルまたは1-メチルテトラゾール-5-イル

であるか、または

e)4-低級アルキルピペラジノメチル、またはモルホリノメチル

であるか、または

f)式-CH=N-OR₉の基{式中、 R_9 は水素または低級アルキルである}

であるか、または

g)qが1ならば、上述セクションa)~f)の定義に加えて、低級アルコキシで置換されるフェニルも含むことができ、

R_3 は水素または低級アルキルである

請求項1に記載の式Iの化合物または医薬的に許容されるそれらの塩。

4. 4-(3-クロロアニリノ)-6-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、

4-(3-クロロアニリノ)-6-[(モルホリン-4-イル)メチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、

4-(3-クロロアニリノ)-6-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、

4-(3-クロロアニリノ)-6-[(4-メトキシベンジルアミノ)メチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、

4-(3-クロロアニリノ)-6-[(4-ヒドロキシベンジルアミノ)メチル]-7H-ピロロ
[2,3-d]ピリミジン、

(E)-4-(3-クロロアニリノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボアルデヒドオ
キシム、

(Z)-4-(3-クロロアニリノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボアルデヒドオ
キシム、

4-(3-クロロアニリノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボアルデヒド 0-メ
チルオキシム、

4-(3-クロロアニリノ)-6-(モルホリン-4-イル-カルボニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピ
リミジン、

4-(3-クロロアニリノ)-6-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-7H-ピロロ
[2,3-d]ピリミジン、

4-(3-クロロアニリノ)-6-(チオカルバモイル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、

4-(3-クロロアニリノ)-6-[4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル]-7H-ピロ
ロ[2,3-d]ピリミジン、

4-(3-クロロアニリノ)-6-(4-エチルチアゾール-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリ
ミジン、

4-(3-クロロアニリノ)-6-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]
ピリミジン、

4-(3-クロロアニリノ)-6-(テトラゾール-5-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、

4-(3-クロロアニリノ)-6-(2-メチルテトラゾール-5-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピ
リミジン、

4-(3-クロロアニリノ)-6-(1-メチルテトラゾール-5-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピ
リミジン、

(R)-6-(4-メチルスルホニルアミノフェニル)-4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-
7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、

(R)-6-(4-エチルスルホニルアミノフェニル)-4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-
7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、

(R)-6-(4-イソプロピルスルホニルアミノフェニル)-4-[(1-フェニルエチル)アミ

ノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、
(R)-6-(3-メチルスルホニルアミノフェニル)-4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-
7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、
(R)-6-(3-エチルスルホニルアミノフェニル)-4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-
7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、
(R)-6-(3-イソプロピルスルホニルアミノフェニル)-4-[(1-フェニルエチル)アミ
ノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、
6-(4-メチルスルホニルアミノフェニル)-4-(3-クロロアニリノ)-7H-ピロロ[2,3-
d]ピリミジン、
4-(3-クロロアニリノ)-6-(4-エチルスルホニルアミノフェニル)-7H-ピロロ[2,3-
d]ピリミジン、
4-(3-クロロアニリノ)-6-(4-イソプロピルスルホニルアミノフェニル)-7H-ピロ
ロ[2,3-d]ピリミジン、
4-(3-クロロアニリノ)-6-(4-フェニルスルホニルアミノフェニル)-7H-ピロロ
[2,3-d]ピリミジン、
4-(3-クロロアニリノ)-6-(3-メチルスルホニルアミノフェニル)-7H-ピロロ[2,3-
d]ピリミジン、
4-(3-クロロアニリノ)-6-(3-エチルスルホニルアミノフェニル)-7H-ピロロ[2,3-
d]ピリミジン、
4-(3-クロロアニリノ)-6-(3-イソプロピルスルホニルアミノフェニル)-7H-ピロ
ロ[2,3-d]ピリミジン、
4-(3-クロロアニリノ)-6-(4-[ジメチルアミノメチレンアミノ]フェニル)-7H-ピ
ロロ[2,3-d]ピリミジン、
4-(3-クロロアニリノ)-6-(4-[ジエチルアミノメチレンアミノ]フェニル)-7H-ピ
ロロ[2,3-d]ピリミジン、
4-(3-クロロアニリノ)-6-(4-[ピペリジノメチレンアミノ]フェニル)-7H-ピロロ
[2,3-d]ピリミジン、
4-(3-クロロアニリノ)-6-(4-[モルホリノメチレンアミノ]フェニル)-7H-ピロロ
[2,3-d]ピリミジン、

4-(3-クロロアニリノ)-6-{4-[(4-メチルピペラジノ)メチレンアミノ]フェニル}-
7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、

4-(3-クロロアニリノ)-6-(3-[ジメチルアミノメチレンアミノ]フェニル)-7H-ピ
ロロ[2,3-d]ピリミジン、

4-(3-クロロアニリノ)-6-(3-[ジエチルアミノメチレンアミノ]フェニル)-7H-ピ
ロロ[2,3-d]ピリミジン、

4-(3-クロロアニリノ)-6-(3-[モルホリノメチレンアミノ]フェニル)-7H-ピロロ
[2,3-d]ピリミジン、

(R)-6-(4-[ジメチルアミノメチレンアミノ]フェニル)-4-[(1-フェニルエチル)ア
ミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、

(R)-6-(3-[ジメチルアミノメチレンアミノ]フェニル)-4-[(1-フェニルエチル)ア
ミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、

4-(3-クロロアニリノ)-6-(4-[モルホリン-4-イル-カルボニル]フェニル)-7H-ピ
ロロ[2,3-d]ピリミジン、

4-(3-クロロアニリノ)-6-(4-[4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル]フェニ
ル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、

4-(3-クロロアニリノ)-6-(4-[N³-エチルウレイド]フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]
ピリミジン、

4-(3-クロロアニリノ)-6-(3-[N³-エチルウレイド]フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]
ピリミジン、

4-(3-クロロアニリノ)-6-(3-[N³-フェニルウレイド]フェニル)-7H-ピロロ[2,3-
d]ピリミジン、

(R)-6-(4-[N³-エチルウレイド]フェニル)-4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-7H-ピ
ロロ[2,3-d]ピリミジン、

(R)-6-(3-[N³-エチルウレイド]フェニル)-4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-7H-ピ
ロロ[2,3-d]ピリミジン、

4-(3-クロロアニリノ)-6-(4-[N³-メチルチオウレイド]フェニル)-7H-ピロロ
[2,3-d]ピリミジン、

4-(3-クロロアニリノ)-6-(3-[N³-メチルチオウレイド]フェニル)-7H-ピロロ

[2,3-d]ピリミジン、
 (R)-6-(4-[N³-メチルチオウレイド]フェニル)-4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-
 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、
 (R)-6-(3-[N³-メチルチオウレイド]フェニル)-4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-
 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、
 4-(3-クロロアニリノ)-6-(4-メトキシカルボニルアミノフェニル)-7H-ピロロ
 [2,3-d]ピリミジン、
 4-(3-クロロアニリノ)-6-(4-エトキシカルボニルアミノフェニル)-7H-ピロロ
 [2,3-d]ピリミジン、
 4-(3-クロロアニリノ)-6-(4-イソプロピルオキシカルボニルアミノフェニル)-
 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、
 4-(3-クロロアニリノ)-6-{4-[(2-メチルプロピルオキシ)カルボニルアミノ]フェ
 ニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、
 (R)-6-(3-ベンジルアミノフェニル)-4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-7H-ピロロ
 [2,3-d]ピリミジン、
 6-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-4-(3-クロロアニリノ)-7H-ピロロ
 [2,3-d]ピリミジン、
 6-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-4-(3-メチルアニリノ)-7H-ピロロ
 [2,3-d]ピリミジン、
 6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-4-(3-メチルアニリノ)-7H-ピロロ[2,3-
 d]ピリミジン、
 4-アニリノ-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジ
 ン塩酸塩、
 4-(3-クロロアニリノ)-6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-
 d]ピリミジン塩酸塩、
 4-(3-クロロアニリノ)-6-(4-(フル-2-イル-カルボニルアミノ]フェニル)-7H-ピ
 ロロ[2,3-d]ピリミジン、
 4-(3-クロロアニリノ)-6-(4-(チエン-2-イル-カルボニルアミノ]フェニル)-7H-
 ピロロ[2,3-d]ピリミジン、

6-(4-ベンジルアミノフェニル)-4-(3-クロロアニリノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、

(R)-6-(4-メトキシフェニル)-4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、

4-(3-クロロアニリノ)-6-{4-[(1-ジメチルアミノ-1-イソプロピルメチレン)アミノ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンおよび

4-(3-クロロアニリノ)-6-(チアゾール-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

から選択される請求項1に記載の化合物または医薬的に許容されるそれらの塩。

5. ヒトまたは動物の体の治療処置方法に使用する請求項1～4の何れか一つに記載の式Iの化合物または医薬的に許容される当該化合物の塩。

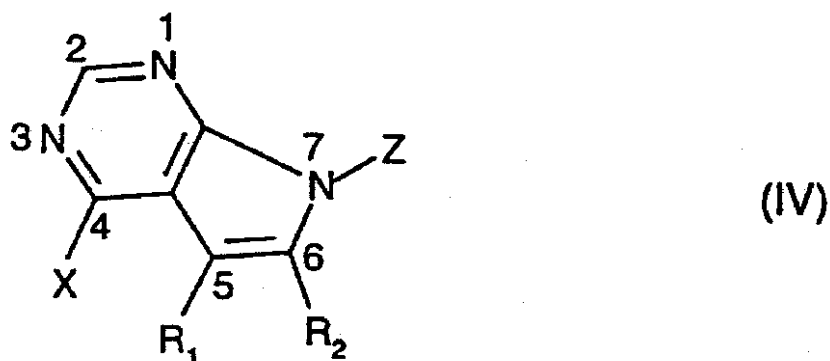
6. 医薬的担体と共に、請求項1～4の何れか一つに記載の式Iの化合物または医薬的に許容される当該化合物の塩を含む医薬組成物。

7. 医薬的担体と共に、腫瘍に対して有効用量の、請求項1～4の何れか一つに記載の式Iの化合物または医薬的に許容される当該化合物の塩を含む、ヒトを含む恒温動物の腫瘍処置用医薬組成物。

8. 腫瘍の化学療法に使用する医薬組成物の製造における請求項1～4の何れか一つに記載の式Iの化合物または医薬的に許容される当該化合物の塩の使用。

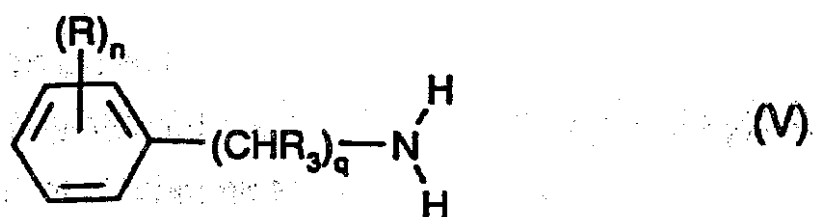
9. 腫瘍の化学療法における請求項1～4の何れか一つに記載の式Iの化合物または医薬的に許容される当該化合物の塩の使用。

10. a)式IV



[式中、Xは適当な脱離基であり、Zは水素または1-アリル-低級アルキルであり、他の置換基は下記式Iの化合物の定義と同じであり、遊離官能基が R_1 および R_2 に存在し、必要ならば簡単に除去できる保護基で保護する]

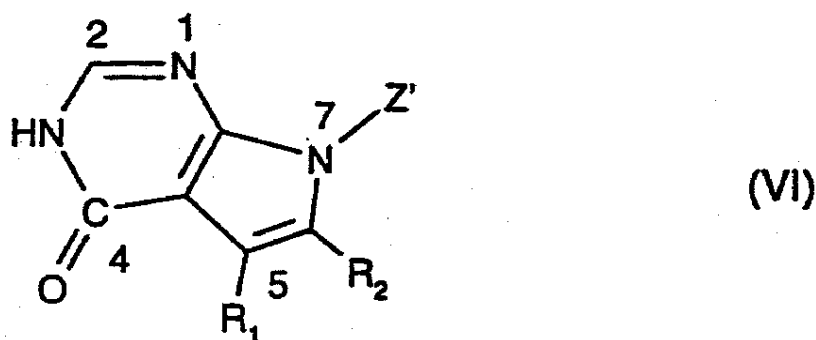
のピロロ[2,3-d]ピリミジン誘導体を式V



[式中、R、 R_3 、nおよびqは、下記式Iの化合物の定義と同じであり、遊離官能基が基Rに存在し、必要ならば簡単に除去できる保護基で保護し、存在する保護基は除去し、そして存在するとすれば1-アリル-低級アルキル基Zである]

のアニリン誘導体と反応させること、または

b)式VI



[式中、 Z' は1-アリル-低級アルキルであり、 R_1 および R_2 は下記式Iの化合物の定義と同じであり、遊離官能基が基 R_1 および R_2 に存在し、必要ならば脱水剤および第3級アミンの存在下で、簡単に除去できる保護基で保護する]

のピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オン誘導体を下記式Vのフェニルアミンと反応させ、存在する保護基を除去すること、または

c)式Iの化合物

[式中、基 R がヒドロキシルであるか、または R_1 もしくは R_2 の一つがアミノ-低級アルキルであり、当該アミノ基は、フェニル部分がヒドロキシルで置換される1つまたは2つのベンジルオキシカルボニル-低級アルキルまたはベンジル基で置換され、他の置換基は下記式Iの化合物の定義と同じである]

を製造するために、

式Iの化合物

[式中、基 R がメトキシであるか、または基 R_1 もしくは R_2 の1つがアミノ-低級アルキルであり、当該アミノ基は、フェニル部分がメトキシで置換される1つまたは2つのベンジルオキシカルボニル-低級アルキルまたはベンジル基で置換され、他の置換基は下記式Iの化合物の定義と同じであり、遊離官能基が基 R 、 R_1 および R_2 に存在し、必要ならば簡単に除去できる保護基で保護する]

を三臭化ホウ素と反応させること、および存在する保護基を除去すること、または

d)式Iの化合物

[式中、基 R_1 および R_2 の1つが、

アミノ基が1つまたは2つの

ヒドロキシ-低級アルキル、

アミノ-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、

またはフェニル部分は非置換であるか、ハロゲン、低級アルキル、ヒド

ロキシメチル、アミノメチル、ヒドロキシル、低級アルカノイルオキシ、

低級アルコキシ、カルボキシル、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級

アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、

N,N-ジ-低級アルキルカルバモイル、シアノ、アミノ、低級アルカノイル

アミノ、低級アルキルアミノ、N,N-ジ-低級アルキルアミノもしくはトリ

フルオロメチルで置換されるベンジルオキシカルボニル-低級アルキルも

しくはベンジル基

で置換される

アミノメチルであるか、

または基 R_1 および R_2 の1つが4-低級アルキルピペラジノメチル、モルホリノメチ

ルまたはピペリジノメチルであり、

他の置換基は下記式Iの化合物の定義と同じである]

を製造するために、

式Iの化合物

[式中、基 R_1 および R_2 の1つがホルミルであり、他の置換基は下記式Iの化合物の

定義と同じであり、遊離官能基が基Rに存在し、必要ならば簡単に除去できる保

護基で保護する]

を式VII



[式中、

$\alpha)R_{10}$ は、

水素、

ヒドロキシ-低級アルキル、

アミノ-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、

ベンジルオキシカルボニル-低級アルキルもしくはベンジル、

またはフェニル部分は非置換であるか、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロ

キシメチル、アミノメチル、ヒドロキシル、低級アルカノイルオキシ、低

級アルコキシ、カルボキシル、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級アル

コキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N,N-ジ

低級アルキルカルバモイル、シアノ、アミノ、低級アルカノイルアミノ、

低級アルキルアミノ、N,N-ジ-低級アルキルアミノもしくはトリフルオロメ

チルで置換されるベンジルオキシカルボニル-低級アルキルもしくはベンジ

ル基

であり、

R_{11} は、

ヒドロキシ-低級アルキル、

アミノ-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、

ベンジルオキシカルボニル-低級アルキル、もしくはベンジル

またはフェニル部分は非置換であるか、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロ

キシメチル、アミノメチル、ヒドロキシル、低級アルカノイルオキシ、低

級アルコキシ、カルボキシル、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級アル

コキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N,N-ジ

低級アルキルカルバモイル、シアノ、アミノ、低級アルカノイルアミノ、

低級アルキルアミノ、N,N-ジ-低級アルキルアミノもしくはトリフルオロメ

チルで置換されるベンジルオキシカルボニル-低級アルキルもしくはベンジ

ル基

であるか、

または

β)基 R_{10} および R_{11} は同時にペンタン-1,5-ジイル、3-N-低級アルキル-3-アザペンタン-1,5-ジイルまたは3-オキサペンタン-1,5-ジイルとなる]

のアミンと反応させること、触媒作用的に生成物を水素化すること、および存在する保護基を除去すること、

または

e)式Iの化合物

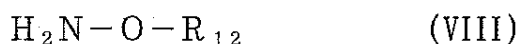
[式中、基 R_1 および R_2 の1つが式-CH=N-OR₉{式中、R₉は水素または低級アルキルである}基であり、他の置換基は下記式Iの化合物の定義と同じである]

を製造するために、

式Iの化合物

[式中、基 R_1 および R_2 の1つがホルミルであり、他の置換基は下記式Iの化合物の定義と同じであり、遊離官能基が基Rに存在し、必要ならば簡単に除去できる保護基で保護する]

を式VIII



[式中、R₁₂は水素または低級アルキルである]

のヒドロキシルアミン誘導体と反応させること、および存在する保護基を除去すること、または

f)式Iの化合物

[式中、基 R_1 および R_2 の1つがピペリジン-1-カルボニル、ピペラジン-1-カルボニル、4-低級アルキルピペラジン-1-カルボニルまたはモルホリン-4-カルボニルであり、他の置換基は下記式Iの化合物の定義と同じである]

を製造するために、

式Iの化合物

[式中、基 R_1 および R_2 の1つがカルボキシルであり、他の置換基は下記式Iの化合物の定義と同じであり、遊離官能基が基Rに存在し、必要ならば簡単に除去できる保護基、またはそれらの化合物の反応性カルボン酸誘導体で保護する]

を式VII



[式中、基 R_{10} および R_{11} が同時にペンタン-1,5-ジイル、3-アザペンタン-1,3-ジイル、3-N-低級アルキル-3-アザペンタン-1,3-ジイルまたは3-オキサペンタン-1,3-ジイルである]

のアミンと反応させること、および存在する保護基を除去すること、またはg)式Iの化合物

[式中、基 R_1 および R_2 の1つがチオカルバモイルであり、他の置換基は下記式Iの化合物の定義と同じである]

を製造するために、

式Iの化合物

[式中、基 R_1 および R_2 の1つがアミノカルボニルであり、他の置換基は下記式Iの化合物の定義と同じであり、遊離官能基が基Rに存在し、必要ならば簡単に除去できる保護基で保護する]

をLawesson's剤と反応させること、および存在する保護基を除去すること、または

h)式Iの化合物

[式中、基 R_1 および R_2 の1つが R_{13} -チアゾール-2-イル{式中、 R_{13} は何れの場合も非置換であるかまたは低級アルキルもしくはフェニルで置換される}であり、他の置換基は下記式Iの化合物の定義と同じである]

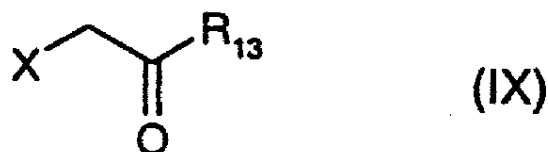
を製造するために、

式Iの化合物

[式中、基 R_1 および R_2 の1つがチオカルバモイルであり、他の置換基は下記式Iの化合物の定義と同じであり、遊離官能基が基Rに存在し、必要ならば簡単に除去

できる保護基で保護する]

を式IX



[式中、Xは脱離基であり、R₁₃は何れの場合も非置換であるかまたは低級アルキルもしくはフェニルで置換され、遊離官能基が基R₁₃に存在し、必要ならば簡単に除去できる保護基で保護する]

の化合物と反応させること、および存在する保護基を除去すること、または

i)式Iの化合物

[式中、基R₁およびR₂の1つがテトラゾール-5-イルであり、他の置換基は下記式Iの化合物の定義と同じである]

を製造するために、

式Iの化合物

[式中、基R₁およびR₂の1つがシアノであり、他の置換基は下記式Iの化合物の定義と同じであり、遊離官能基が基Rに存在し、必要ならば簡単に除去できる保護基で保護する]

を適当なアルカリ金属アジ化合物と反応させること、および存在する保護基を除去すること、または

j)式Iの化合物

[式中、基R₁およびR₂の1つが2-低級アルキルテトラゾール-5-イルであり、他の置換基は下記式Iの化合物の定義と同じである]

を製造するために、

式Iの化合物

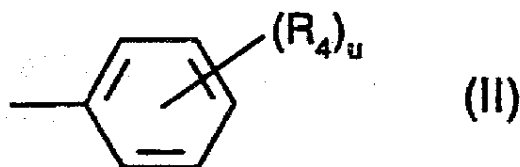
[式中、基R₁およびR₂の1つがテトラゾール-5-イルであり、他の置換基は下記式Iの化合物の定義と同じであり、遊離官能基が基Rに存在し、必要ならば簡単に除

去できる保護基で保護する]

を適当な低級アルキルヨウ化物と反応させること、および存在する保護基を除去すること、または

k)式Iの化合物

[式中、基 R_1 および R_2 の1つが式II



{式中、少なくとも1つの基 R_4 は低級アルキルスルホニルアミノ、ベンゼンスルホニルアミノまたはトルエンスルホニルアミノである}の基であり、他の置換基および記号は下記式Iの化合物の定義と同じである]

を製造するために、

式Iの化合物

[式中、基 R_1 および R_2 の1つが式II{式中、少なくとも1つの基 R_4 はアミノである}の基であり、他の置換基および記号は下記式Iの化合物の定義と同じであり、遊離官能基が基 R に存在し、もし存在するならば、他の基 R_4 は必要に応じて簡単に除去できる保護基で保護する]

を式X

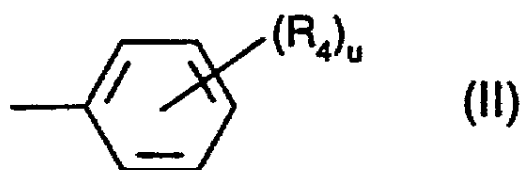


[式中、Xは塩素または臭素であり、 R_{14} は低級アルキル、フェニルまたは4-メチルフェニルである]

の化合物と反応させること、および存在する保護基を除去すること、または

l)式Iの化合物

[式中、基 R_1 および R_2 の1つが式II



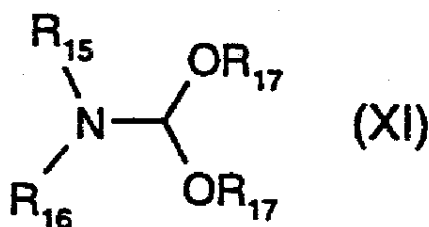
{式中、少なくとも1つの基 R_4 は式 $-N=C(R_5)-R_6$ 基(式中、 R_5 は水素であり、 R_6 は下記式Iの化合物の定義と同じである)である}の基であり、他の置換基および記号は下記式Iの化合物の定義と同じである]

を製造するために、

式Iの化合物

[式中、基 R_1 および R_2 の1つが式II{式中、少なくとも1つの基 R_4 はアミノである}の基であり、他の置換基および記号は下記式Iの化合物の定義と同じであり、遊離官能基が基 R に存在し、もし存在するならば、他の基 R_4 は必要に応じて簡単に除去できる保護基で保護する]

を式XI

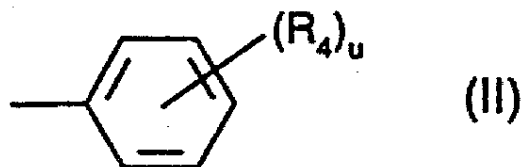


[式中、 R_{15} および R_{16} は何れも個別の低級アルキルであるか、同時にペンタン-1,5-ジイル、3-N-低級アルキル-3-アザペンタン-1,5-ジイルまたは3-オキサペンタン-1,5-ジイルであり、 R_{17} は低級アルキルである]

のアセタールと反応させること、および存在する保護基を除去すること、または

m)式Iの化合物

[式中、基 R_1 および R_2 の1つが式II



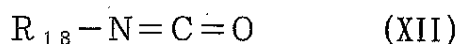
{式中、少なくとも1つの基 R_4 は N^3 -低級アルキルウレイドまたは N^3 -フェニルウレイドである}の基であり、他の置換基および記号は下記式Iの化合物の定義と同じである]

を製造するために、

式Iの化合物

[式中、基 R_1 および R_2 の1つが式II{式中、少なくとも1つの基 R_4 はアミノである}の基であり、他の置換基および記号は下記式Iの化合物の定義と同じであり、遊離官能基が基 R に存在し、もし存在するならば、他の基 R_4 は必要に応じて簡単に除去できる保護基で保護する]

を式XII

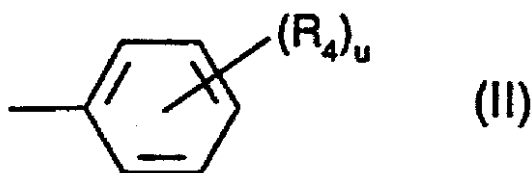


[式中、 R_{18} は低級アルキルまたはフェニルである]

のイソシアネートと反応させること、および存在する保護基を除去すること、または

n)式Iの化合物

[式中、基 R_1 および R_2 の1つが式II



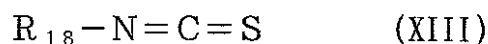
{式中、少なくとも1つの基 R_4 は N^3 -低級アルキルチオウレイドまたは N^3 -フェニルチオウレイドである}の基であり、他の置換基および記号は下記式Iの化合物の定義と同じである]

を製造するために、

式Iの化合物

[式中、基 R_1 および R_2 の1つが式II{式中、少なくとも1つの基 R_4 はアミノである}の基であり、他の置換基および記号は下記式Iの化合物の定義と同じであり、遊離官能基が基 R に存在し、もし存在するならば、他の基 R_4 は必要に応じて簡単に除去できる保護基で保護する]

を式XIII

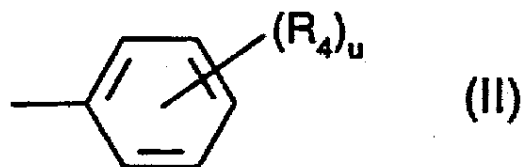


[式中、 R_{18} は低級アルキルまたはフェニルである]

のイソチオシアネートと反応させること、および存在する保護基を除去すること、または

o) 式Iの化合物

[式中、基 R_1 および R_2 の1つが式II



{式中、少なくとも1つの基 R_4 は低級アルコキシカルボニルアミノまたはベンジロキシカルボニルアミノである}の基であり、他の置換基および記号は下記式Iの化合物の定義と同じである]

を製造するために、

式Iの化合物

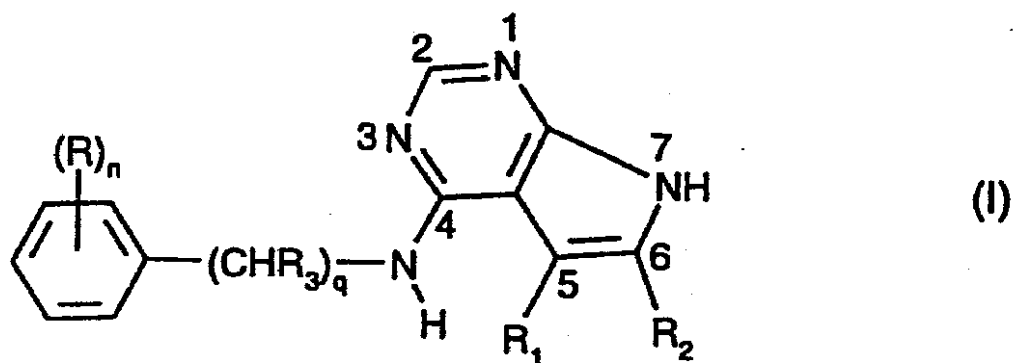
[式中、基 R_1 および R_2 の1つが式II{式中、少なくとも1つの基 R_4 はアミノである}の基であり、他の置換基および記号は下記式Iの化合物の定義と同じであり、遊離官能基が基 R に存在し、もし存在するならば、他の基 R_4 は必要に応じて簡単に除去できる保護基で保護する]

を式XIV



[式中、 R_{18} は低級アルキルまたはベンジルである]

のクロル蟻酸エステルと反応させること、および存在する保護基を除去すること、ならびに、方法a)~o)の変形型の一つを行った後、塩の製造が必要ならば、生じた式Iの遊離化合物を塩に変化させること、遊離化合物の製造が必要ならば、生じた式Iの化合物の塩を遊離化合物に変化させることを含む、式I



[式中、

nは0～3であり、

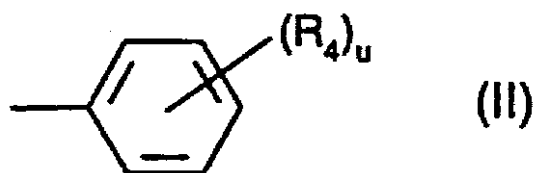
qは0または1であり、

Rは、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシメチル、アミノメチル、ヒドロキシ
 ル、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシ、カルボキシル、低級アルカノイ
 ル、ベンゾイル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカ
 ルバモイル、N,N-ジ-低級アルキルカルバモイル、シアノ、アミノ、低級アルカ
 ノイルアミノ、低級アルキルアミノ、N,N-ジ-低級アルキルアミノまたはトリフ
 ルオロメチルであり、2つまたはそれ以上の基Rが分子内に存在するならば、それ
 らは同一かまたは互いに異なる、

基R₁またはR₂の一つは水素または低級アルキルであり、

そして、R₁およびR₂のその他の基は、

a)式IIの基



{式中、

uは1～3であり、

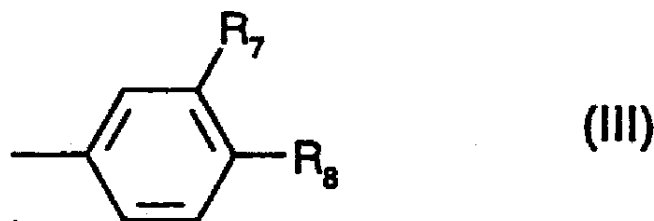
少なくとも一つの基 R_4 は、アミジド、グアニジノ、ウレイド、 N^3 -低級アルキルウレイド、 N^3, N^3 -ジ-低級アルキルウレイド、 N^3 -フェニルウレイド、 N^3, N^3 -ジフェニルウレイド、チオカルバモイル、チオウレイド、 N^3 -低級アルキルチオウレイド、 N^3, N^3 -ジ-低級アルキルチオウレイド、低級アルコキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、モルホリン-4-カルボニル、ピペラジン-1-カルボニル、4-低級アルキルピペラジン-1-カルボニル、低級アルキルスルホニルアミノ、ベンゼンスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ、チオフエン-2-カルボニルアミノ、フラン-2-カルボニルアミノ、ベンジルアミノ、ヒドロキシメチル、アミノメチルまたは式 $-N=C(R_5)-R_6$ の基(式中、 R_5 は水素または低級アルキルであり、 R_6 はジ-低級アルキルアミノ、ピペリジノ、4-低級アルキルピペラジノまたはモルホリノ)であり、

他の基 R_4 はハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシル、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシ、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、 N -低級アルキルカルバモイル、 N, N -ジ-低級アルキルカルバモイル、シアノ、アミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキルアミノ、 N, N -ジ-低級アルキルアミノまたはトリフルオロメチルであり、

2つまたはそれ以上の基 R_4 が分子内に存在するならば、それらは同一かまたは互いに異なる}

であるか、または

b)式IIIの基



{式中、

R_7 は低級アルコキシまたはベンジルオキシ、および R_8 はヒドロキシルまたはベンジルオキシルである}

であるか、または

c)アミノ基が、1つまたは2つの、

ヒドロキシ-低級アルキル、

アミノ-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、

またはフェニル部分は非置換であるか、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシメチル、アミノメチル、ヒドロキシル、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシ、カルボキシル、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N,N-ジ-低級アルキルカルバモイル、シアノ、アミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキルアミノ、N,N-ジ-低級アルキルアミノもしくはトリフルオロメチルで置換されるベンジルオキシカルボニル-低級アルキルもしくはベンジル基

で置換されるアミノ-低級アルキル

であるか、または

d)ピペリジン-1-カルボニル、ピペラジン-1-カルボニル、4-低級アルキルピペラジン-1-カルボニル、モルホリン-4-カルボニル、チオカルバモイル、5員環であって、酸素、窒素および硫黄から選択される1-4個の環ヘテロ原子を有する、環炭素原子で結合する異項環基

であるか、または

e)4-低級アルキルピペラジノメチル、または5もしくは6員環であって、酸素、窒素および硫黄から選択される1-4個の環ヘテロ原子を有する、ピペラジニル以外の異項環基で置換される低級アルキル基

であるか、または

f)式-CH=N-OR₉の基{式中、R₉は水素または低級アルキルである}

g)qが1ならば、上述セクションa)～f)の定義に加えて、ハロゲン、低級アルキル、

トリフルオロメチルまたは低級アルコキシで置換されるフェニルも含むことができ、 R_3 は水素、低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイルまたはN,N-ジ-低級アルキルカルバモイルとなる]の7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン誘導体またはその塩の製造方法。