

【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19年7月26日(2007.7.26)

【公表番号】特表2006-527230(P2006-527230A)

【公表日】平成18年11月30日(2006.11.30)

【年通号数】公開・登録公報2006-047

【出願番号】特願2006-515898(P2006-515898)

【国際特許分類】

C 0 7 D 239/42 (2006.01)

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 403/04 (2006.01)

C 0 7 D 417/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/505 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/541 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 C 279/18 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 239/42 Z

C 0 7 D 401/04 C S P

C 0 7 D 403/04 Z N A

C 0 7 D 417/04

C 0 7 D 401/14

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/505

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/541

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

C 0 7 C 279/18

【手続補正書】

【提出日】平成19年6月7日(2007.6.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0003】

M A Pキナーゼシグナル伝達経路は、当分野で、成長因子が、増殖するためのそのシグナルを細胞外環境から細胞核に送るための経路の一つとして知られている。該成長因子は細胞表面上に位置する経膜レセプターを活性化し、それが次にカスケードを開始し、それによりR A Sが活性化され、R A Fキナーゼを膜に集め、その場所でそれが活性化し、次にM E Kキナーゼを活性化し、次いでE R Kキナーゼを活性化する。活性化されたE R Kキナーゼは核に移動でき、その場所でそれは種々の遺伝子転写因子を活性化させる。この経路の異常は、変化した遺伝子転写、細胞増殖をもたらし、アポトーシスを負に制御し、

増殖性かつ血管形成性シグナルを伝達することにより、腫瘍原性(tumorigenicity)に関与する。R A Fキナーゼの阻害剤は、M A Pキナーゼシグナル伝達経路を介したシグナル伝達を遮断することが示されている。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0030】

新規化合物の遊離形と、中間体として、例えば新規化合物の精製においてまたは同定の目的で利用できる塩を含むそれらの塩の形の密接な関係の観点から、前記および後記の遊離化合物に関する言及はまた、適当であり好都合である限り、対応する塩も含むと理解されるべきである。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0033

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0033】

R₃ が環炭素で結合しているヘテロアリールもしくはヘテロ環式ラジカルで置換されている低級アルキルであるとき、該低級アルキルはヘテロアリールもしくはヘテロ環式ラジカルの環炭素に結合し、例えば、3-(4-ピリジル)プロピルまたは4-ピペリジニルメチルである。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0034

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0034】

R₅ - R₈ が環炭素で結合しているヘテロアリールもしくはヘテロ環式ラジカルであるとき、該アミノ窒素はヘテロアリールもしくはヘテロ環式ラジカルの環炭素に直接結合し、例えば-NR₅ R₆ が4-ピリジルアミノまたは4-ピペリジニルアミノであるときである。

少なくとも1個のR₄置換基は、好ましくはカルボニルに対してメタ位に位置する。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0082

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0082】

非経腸投与のために、とりわけ、水溶性形、例えば水溶性塩形の活性成分の水溶液、または増粘物質、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールおよび／またはデキストランおよび、必要であれば、安定化剤を含む、水性注射用懸濁液が適している。活性成分は、所望により賦形剤と共に、また凍結乾燥物の形でもあり、適当な溶媒の添加により非経腸投与前に溶液に構成できる。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0088

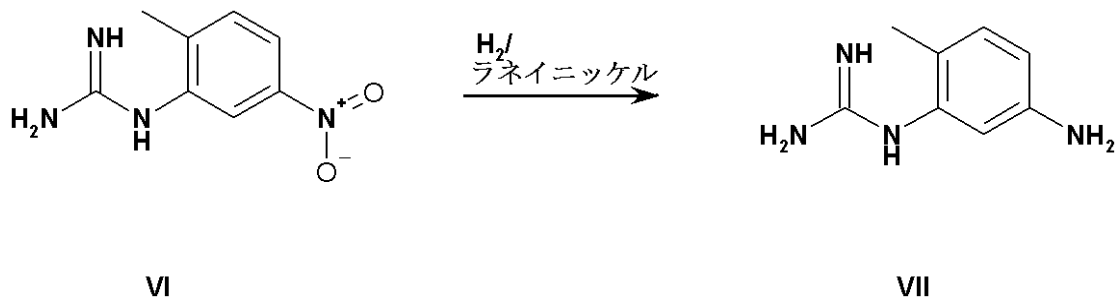
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0088】

共通中間体VIIの製造

【化9】



VIのメタノール(100 mL)溶液にラネイニッケルを加えて脱気し、水素(60 psi.)で覆う。混合物を一晩振盪し、濾過する。真空での濃縮により、VIIを褐色固体として得る。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0092

【補正方法】変更

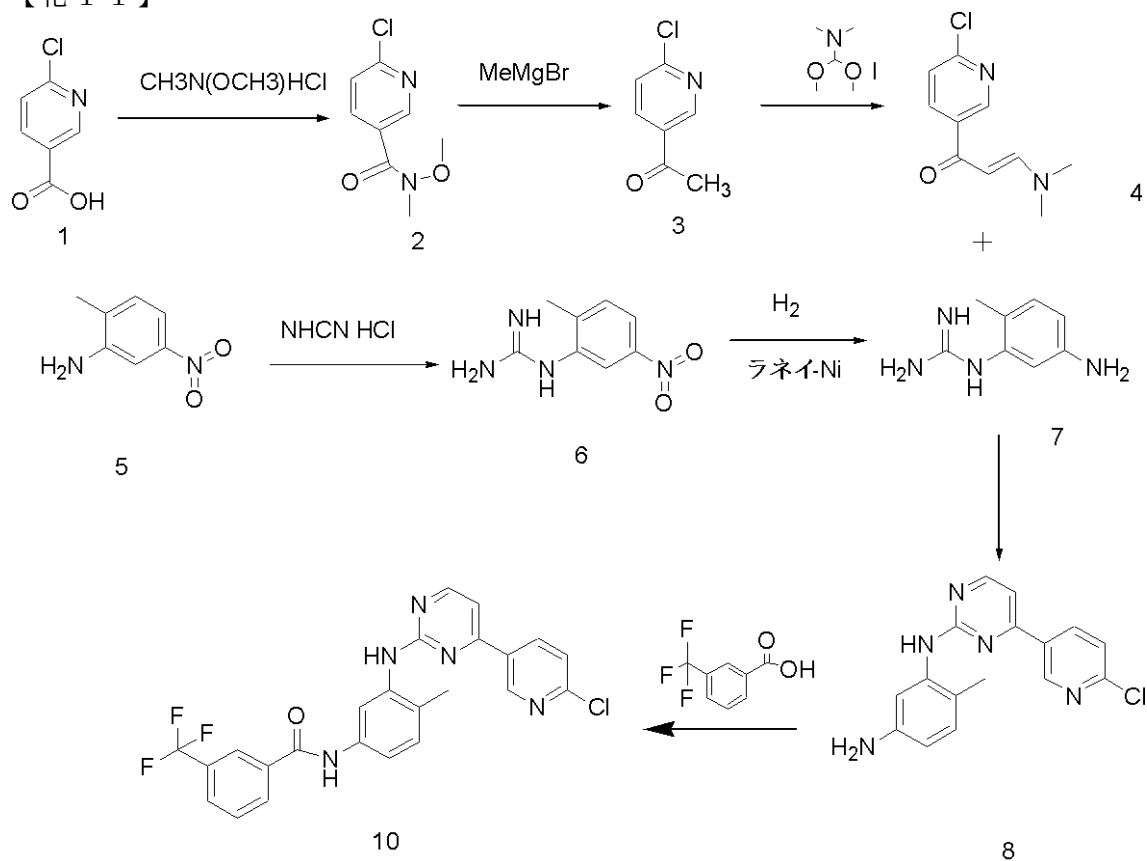
【補正の内容】

【0092】

別の合成スキーム

別の合成スキームは、 R_4 が3-トリフルオロメチルである式(III)の化合物を製造するための共通中間体の合成を記載する。当業者は本発明の化合物を製造するために、種々の出発物質を置換することが可能である。

【化11】



【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0093

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0093】

本発明はさらに式(III)、(IIIa)および(IIIb)の化合物の製造のための、中間体としての式8の化合物に関する。

下記実施例は、本発明を、その範囲を限定することなく説明するために提供する。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0096

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0096】

実施例2

N-[4-メチル-3-(4-ピラジン-2-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-フェニル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

4-メチル-N*3*-(4-ピラジン-2-イル-ピリミジン-2-イル)-ベンゼン-1,3-ジアミン(0.36g、1.30mmol)、3-トリフルオロメチル-安息香酸(0.26g、1.36mmol)、BOP(0.69g、1.56mmol)およびDIEA(0.8mL、4.68mmol)の混合物を、5.0mLのDMF中、室温で、窒素下、一晚攪拌する。50mLの脱イオン水を得られた沈殿に添加する。混合物を室温で45分攪拌し続け、次いでブフナー漏斗を通して濾過し、25.0mLのCH₃OHでトリチュレートし、15分攪拌し、再び濾過し、25.0mLのCH₃OHで濯ぎ、乾燥させる。0.41gのN-[4-メチル-3-(4-ピラジン-2-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-フェニル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミドを薄黄色固体として得る。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0124

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0124】

実施例16

3-ジフルオロメトキシ-N-(3-{4-[6-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-ピリジン-3-イル]-ピリミジン-2-イルアミノ}-4-メチル-フェニル)-ベンズアミド

N-{3-[4-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチル-フェニル}-3-ジフルオロメトキシ-ベンズアミド(160mg、0.331mmoles)を2mlの2-アミノ-エタノール中、110℃で一晩攪拌する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を濃縮する。濃い残渣をジクロロメタンとジエチルエーテルおよびメタノールの混合物でトリチュレートし、真空下乾燥させる。明黄色固体を得る(66mg、収率39.3%)。