

【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22年6月24日 (2010.6.24)

【公表番号】特表2009-535390(P2009-535390A)

【公表日】平成21年10月1日 (2009.10.1)

【年通号数】公開・登録公報2009-039

【出願番号】特願2009-508465(P2009-508465)

【国際特許分類】

C 07 D 495/04 (2006.01)

C 12 N 9/99 (2006.01)

A 61 K 31/519 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 37/06 (2006.01)

A 61 P 9/00 (2006.01)

A 61 P 31/12 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 3/00 (2006.01)

A 61 P 5/00 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 K 45/00 (2006.01)

A 61 K 9/20 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 P 3/10 (2006.01)

A 61 P 1/16 (2006.01)

A 61 P 25/28 (2006.01)

A 61 P 11/00 (2006.01)

A 61 P 17/06 (2006.01)

A 61 P 37/08 (2006.01)

A 61 P 19/00 (2006.01)

A 61 P 31/00 (2006.01)

A 61 P 7/02 (2006.01)

A 61 P 25/16 (2006.01)

C 07 B 61/00 (2006.01)

【 F I 】

C 07 D 495/04 1 0 5 Z

C 07 D 495/04 C S P

C 12 N 9/99

A 61 K 31/519

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 43/00 1 0 5

A 61 P 35/00

A 61 P 37/06

A 61 P 9/00

A 61 P 31/12

A 61 P 29/00

A 61 P 3/00

A 61 P 5/00

A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 9/20
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 19/00
 A 6 1 P 31/00
 A 6 1 P 7/02
 A 6 1 P 25/16
 C 0 7 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成22年4月30日(2010.4.30)

【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

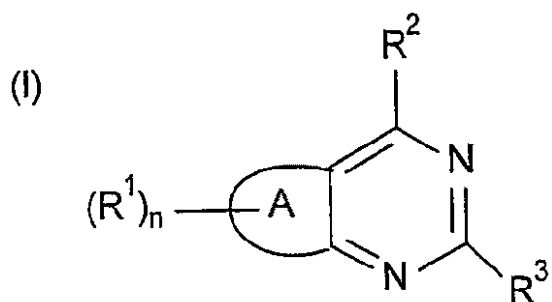
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



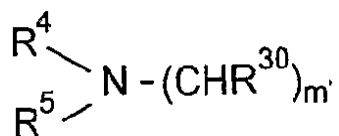
(式中、

Aはチオフェンもしくはフラン環を表し；

nは0、1、または2であり；

R¹は式

【化 2】



(式中、

mは0または1であり；

R^3 は H または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^4 および R^5 は、結合されている N 原子と一緒に、N、S、および O から選択される 0 もしくは 1 個の更なるヘテロ原子を含み、ベンゼン環に縮合してもよく、ならびに非置換もしくは置換される 5 もしくは 6 員の飽和 N 含有複素環基を形成するか；または R^4 および R^5 の一方はアルキルであり、他方は上記に定義した 5 もしくは 6 員の飽和 N 含有複素環基もしくは上記に定義した 5 もしくは 6 員の飽和 N 含有複素環基により置換されるアルキル基である）

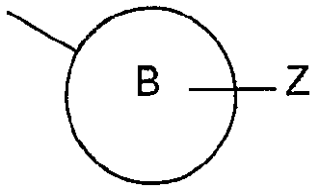
の基であり；

R^2 は 1、2、3、または 4 個の環窒素原子と、O、N、および S から選択される 0、1、または 2 個の更なるヘテロ原子とを含有するヘテロアリール基であり、ヘテロアリール基は、単環または双環であり、非置換または置換され；ならびに

R^3 は

(a) 以下の式

【化 3】



(式中、B は非置換または置換されるフェニル環であり、Z は、H、-OR、-SR、 CH_2OR 、 $-CO_2R$ 、 CF_2OH 、 $CH(CF_3)OH$ 、 $C(CF_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_qOR$ 、 $-(CH_2)_qNR_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-S(O)_mN(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)_mR$ 、 $-RC(O)N(R)_2$ 、CN、および $-NO_2$ (各 R は H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、および 5 - から 12 員のアリールまたはヘテロアリール基から独立に選択され、非置換または置換され、m は 1 または 2 であり、q は 0、1、または 2 である) から選択される)

の基と；

(b) 1、2、3、または 4 個の環窒素原子と、O および S から選択される 0、1、または 2 個の更なるヘテロ原子とを含有し、単環または双環であり、非置換もしくは置換されるヘテロアリール基と；

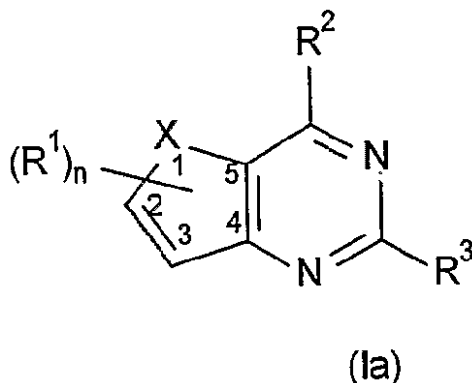
(c) 非置換もしくは置換され、上記に定義したようなヘテロアリール基に縮合しているベンゼン環を含む基と、から選択される)

の縮合ピリミジンである化合物；またはこれらの医薬的に許容可能な塩。

【請求項 2】

縮合ピリミジンが式 (I a)

【化 4】



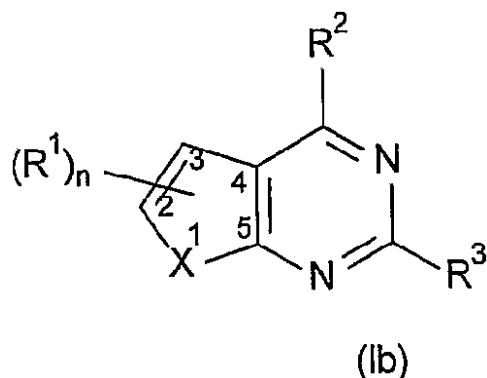
(式中、XはOまたはSであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、およびnは請求項1に記載の通りである)

のものである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

縮合ピリミジンが式(Ib)

【化5】



(式中、XはOまたはSであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、およびnは請求項1に記載の通りである)

のものである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

3 - (4 - ピリジン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) - フェノール；

3 - (4 - イミダゾール - 1 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) - フェノール；

3 - [4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 2 - イル] - フェノール；

4 - [2 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 1H - ピリジン - 2 - オン；

3 - (4 - ピリジン - 3 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) - フェノール；

2 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン；

2 - (1H - インドール - 4 - イル) - 4 - ピリジン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン；

3 - (4 - ピリミジン - 5 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) - フェノール；

3 - [4 - (2 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル) - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 2 - イル] - フェノール；

3 - [4 - (2 - アミノ - ピリジン - 4 - イル) - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 2 - イル] - フェノール；

3 - [4 - (3 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 2 - イル] - フェノール；

3 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 2 - イル] - フェノール；

5 - [2 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピリジン - 2 - オール；

3 - [4 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 2 - イル] - フェノール；

3 - [4 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 2

- イル] - フェノール ;

4 - [2 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピリジン - 2 - カルボニトリル ; および

4 - [2 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピリジン - 2 - カルボン酸アミド ;

3 - (4 - チアゾール - 5 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) - フェノール ; および

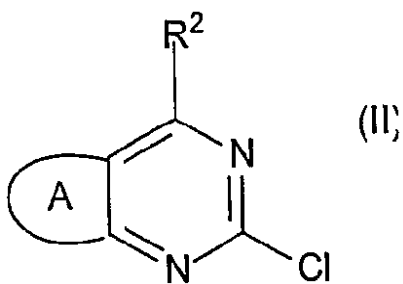
3 - [4 - (2 - アミノ - チアゾール - 5 - イル) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル] - フェノール ; および

上述の遊離の化合物の医薬的に許容可能な塩、から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

式 (I I)

【化 6】



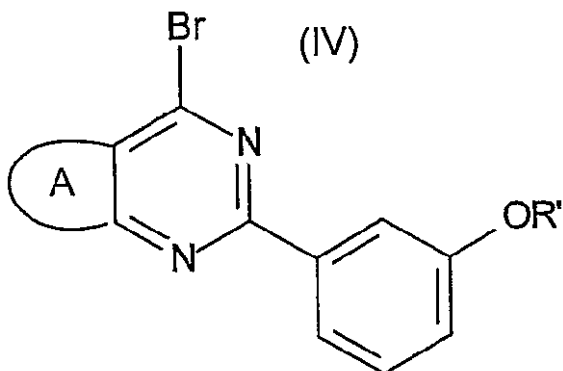
(式中、A および R^2 は請求項 1 に記載の通りである)

の化合物をボロン酸または式 $R^3 B (OR^{15})_2$ (R^3 は請求項 1 に記載の通りであり、各 R^{15} は H または $C_1 - C_6$ アルキルであるか、もしくは 2 個の基 OR^{15} は結合するホウ素原子と一緒にあって、ピナコラトボロネートエステル基を形成する) のこれらのエステルにより、Pd 触媒の存在下で処理することを含む、n が 0 である、請求項 1 に記載の化合物を製造するための方法。

【請求項 6】

式 (I V)

【化 7】



(式中、A は請求項 1 に記載の通りであり、 R' は H またはヒドロキシ保護基である)

の化合物をボロン酸または式 $R^2 B (OR^{15})_2$ (R^2 は請求項 1 に記載の通りであり、各 R^{15} は H もしくは $C_1 - C_6$ アルキルであるか、または 2 個の基 OR^{15} は結合するホウ素原子と一緒にあってピナコラトボロネートエステル基を形成する) のこれらのエステルにより Pd、触媒の存在下で処理することを含む、n が 0 であり、 R^3 が 3 - ヒドロキシフェニル基である、請求項 1 に記載の化合物を製造するための方法。

【請求項 7】

R' が保護基であり、保護基を除去する工程を更に含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の式 (I) の縮合ピリミジンを経口投与に好適な溶媒中で好適な酸により処理する工程を含む、請求項 1 に記載の医薬的に許容可能な塩を製造するための方法。

【請求項 9】

酸が塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、およびグルタミン酸から選択される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

酸がメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、塩酸、リン酸、および硫酸から選択される、請求項 8 または 9 に記載の方法。

【請求項 11】

医薬的に許容可能なキャリアーまたは希釈剤と、活性成分として請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物とを含む医薬組成物。

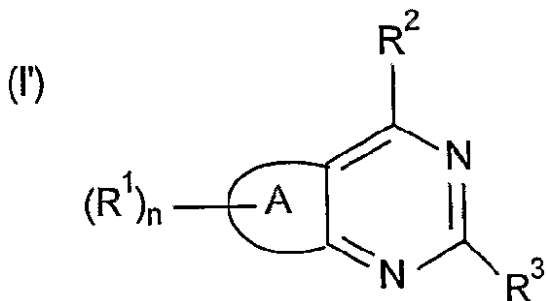
【請求項 12】

経口投与用に製剤されている、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

PI3 キナーゼの阻害剤として使用するための、式 (I') :

【化 8】



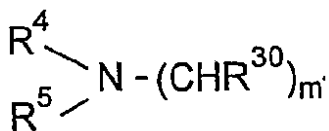
(式中、

A はチオフェンもしくはフラン環を表し；

n は 0、1、または 2 であり；

R¹ は式：

【化 9】



(式中、

m は 0 または 1 であり；

R³⁰ は H または C₁ - C₆ アルキルであり；

R⁴ および R⁵ は、結合されている N 原子と一緒に、N、S、および O から選択される 0 もしくは 1 個の更なるヘテロ原子を含み、ベンゼン環に縮合されてよく、ならびに非置換もしくは置換される 5 もしくは 6 員の飽和 N 含有複素環基を形成するか；または R⁴ および R⁵ の一方はアルキルであり、他方は上記に定義した 5 もしくは 6 員の飽和 N 含有複素環基もしくは上記に定義した 5 もしくは 6 員の飽和 N 含有複素環基により置換されるアルキル基である)

の基であり；

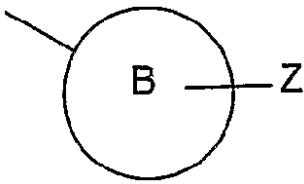
R² は 1、2、3 または 4 個の環窒素原子と、O、N、および S から選択される 0、1

、または2個の更なるヘテロ原子とを含有するヘテロアリール基であり、ヘテロアリール基は、単環または双環であり、非置換または置換され；ならびに

R^3 は

(a) 以下の式：

【化10】



(式中、Bは非置換もしくは置換されるフェニル環であり、Zは、H、-OR、-SR、 CH_2OR 、 $-CO_2R$ 、 CF_2OH 、 $CH(CF_3)OH$ 、 $C(CF_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_qOR$ 、 $-(CH_2)_qNR_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-S(O)_mN(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)_mR$ 、 $-RC(O)N(R)_2$ 、CN、ハロゲン、および $-NO_2$ (各RはH、 C_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_{10} シクロアルキル、および5-から12員のアリールまたはヘテロアリール基から独立に選択され、非置換または置換され、mは1または2であり、qは0、1または2である)から選択される)

の基と；

(b) 1、2、3、または4個の環窒素原子と、OおよびSから選択される0、1、または2個の更なるヘテロ原子とを含有し、単環または双環であり、非置換または置換されるヘテロアリール基と；

(c) 非置換もしくは置換され、上記に定義したようなヘテロアリール基に縮合しているベンゼン環を含む基と、
から選択される)

の縮合ピリミジンである化合物；またはこれらの医薬的に許容可能な塩。

【請求項14】

異常な細胞成長、機能、または挙動から生じる疾患または障害の処置における使用のための剤であって、請求項13に記載の式(I')の縮合ピリミジンまたはこれらの医薬的に許容可能な塩である化合物を含む、剤。

【請求項15】

異常な細胞成長、機能、もしくは挙動がPI3キナーゼと関連する、請求項15に記載の化合物または請求項14に記載の剤。

【請求項16】

疾患または障害が癌、免疫障害、心臓血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝/内分泌障害、および神経障害から選択される、請求項14に記載の剤。

【請求項17】

癌が結腸、乳房、脳、肝臓、卵巣、消化管、肺、および頭および首の固形腫瘍から選択される、請求項16に記載の剤。

【請求項18】

癌が膠芽細胞腫、黒色腫、前立腺、子宮内膜、卵巣、乳房、肺、頭および首、肝細胞、および甲状腺癌から選択される、請求項16に記載の剤。

【請求項19】

癌が乳房、卵巣、子宮頸部、前立腺、睾丸、尿生殖路、食道、喉頭、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、胃、皮膚、ケラトアkantoma、肺、類表皮癌、大細胞癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞癌、肺腺癌、骨、結腸、腺腫、脾臓、腺癌、甲状腺、濾胞腺癌、未分化癌、乳頭癌、セミノーマ、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝癌および胆道、腎癌、骨髄性障害、リンパ障害、ヘアリー細胞、口腔および咽頭(経口)、唇、舌、口、咽頭、小腸、結腸-直腸、大腸、直腸、脳および中枢神経系、ホジキン病、および白血病から選択される、

請求項 1 6 に記載の剤。

【請求項 2 0】

(a) 請求項 1 3 に記載の化合物を含む第 1 の医薬組成物；および

(b) 使用説明書

を含む、P I 3 K 仲介の病態を処置するためのキット。

【請求項 2 1】

(c) 抗過剰増殖性活性を有する第 2 の化合物を含む第 2 の医薬組成物を更に含む、請求項 2 0 に記載のキット。

【請求項 2 2】

前記第 1 および第 2 医薬組成物を、これらを必要とする患者に、同時、順次、または独立に投与するための説明書を更に含む、請求項 2 1 に記載のキット。

【請求項 2 3】

前記第 1 および第 2 の医薬組成物が別々の容器に収められている、請求項 2 1 または 2 2 に記載のキット。

【請求項 2 4】

前記第 1 および第 2 の医薬組成物が同一の容器に収められている、請求項 2 1 または 2 2 に記載のキット。

【請求項 2 5】

癌の予防的または治療的処置において、独立、同時、または順次投与するための、

(a) 請求項 1 3 に記載の化合物と、

(b) 抗過剰増殖性活性を有する化合物と、
を含む製品。