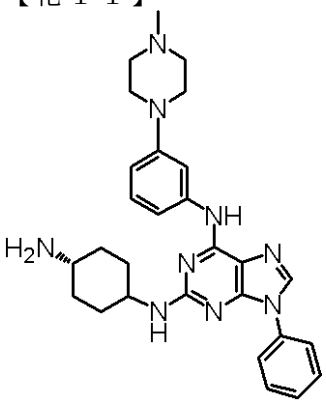
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成19年9月27日(2007.9.27)

【公表番号】特表2007-502776(P2007-502776A)
【公表日】平成19年2月15日(2007.2.15)
【年通号数】公開・登録公報2007-006
【出願番号】特願2006-523409(P2006-523409)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 473/16　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 473/40　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 473/18　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/52　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/5377　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/02　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/10　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 7/02　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 17/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 17/00　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 473/16　ＣＳＰ
Ｃ０７Ｄ 473/40
Ｃ０７Ｄ 473/18
Ａ６１Ｋ 31/52
Ａ６１Ｋ 31/5377
Ａ６１Ｐ 43/00　１１１
Ａ６１Ｐ 35/02
Ａ６１Ｐ 35/00
Ａ６１Ｐ 9/10　１０１
Ａ６１Ｐ 7/02
Ａ６１Ｐ 17/06
Ａ６１Ｐ 17/00

【手続補正書】
【提出日】平成19年8月10日(2007.8.10)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１４】
“処置”、“処置し”および“処置する”は、疾患および／またはその附随する症状を軽減または減弱する方法を意味する。本明細書において、“処置する”なる用語は、疾患に罹患するリスクのあるもしくは疾患に罹患している疑いのある患者、ならびに病気の患者の処置を含む、予防的または防止的処置ならびに治癒的もしくは疾患抑制的処置の両方を含む。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】００５６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００５６】
本発明の化合物の製造のためのさらなる方法
本発明の化合物は、薬学的に許容される酸付加塩として、遊離塩基形の化合物と、薬学的に許容される無機または有機酸を反応させることにより、製造できる。別法として、本発明の化合物の薬学的に許容される塩基付加塩を、遊離酸形の化合物と、薬学的に許容される無機または有機塩基を反応させることにより、製造できる。あるいは、本発明の化合物の塩形は、塩形の出発物質または中間体を使用することにより、製造できる。
【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００８０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００８０】
実施例７
N^2－(４－アミノ－シクロヘキシル)－N^6－[３－(４－メチル－ピペラジン－１－イル)－フェニル]－９－フェニル－９Ｈ－プリン－２,６－ジアミン
【化１１】



１－クロロ－３－ニトロ－ベンゼン(１.０ｇ、７mmol)を１－メチル－ピペラジン(２.０mL)と混合し、反応を蓋し、１９０℃で２時間撹拌する。反応後、過剰な１－メチル－ピペラジンをロータリーエバポレーションにより除去して、粗生成物を黄色油状物として得る。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムにより精製し、１.２ｇの１－メチル－４－(３－ニトロ－フェニル)－ピペラジン(収率７８％)を得る。
【手続補正４】
【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】
２－フルオロ－６－クロロ－９－フェニル－９Ｈ－プリン(５０mg、０.２０mmol)、３－(４－メチル－ピペラジン－１－イル)－フェニルアミン(４２mg、０.２２mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(３５μL、０.２mmol)を１－ブタノール(０.４mL)中で混合する。反応物を８０℃で２時間で撹拌し、その後ｔｒａｎｓ－１,４－シクロヘキサンジアミン(６８mg、０.６mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(７０μL、０.４mmol)を添加する。反応混合物を１１０℃で一晩撹拌する。溶媒をロータリーエバポレーションにより除去し、粗生成物をＤＭＳＯに再溶解し、ＨＰＬＣで精製して、N^2－(４－アミノ－シクロヘキシル)－N^6－[３－(４－メチル－ピペラジン－１－イル)－フェニル]－９

－フェニル－９Ｈ－プリン－２，６－ジアミンを白色粉末として得る；^{1}H NMR 400 MHz(DMSO-d_6)δ 9.12(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.78(d, 2H, J=6.0Hz), 7.58(d, 1H, J=7.6 Hz), 7.42(m, 2H), 7.24(m, 2H), 7.00(t, 1H, J=8.0 Hz), 6.48(m, 2H), 3.53(s, 1H), 3.25(m, 4H), 3.01(t, 4H, J=4.8 Hz), 2.09(s, 3H), 1.74(m, 2H), 1.66(s, 2H), 0.92(m, 4H), 0.79(t, 1H, J=7.2 Hz);MS m/z 498.3(M+1)。

【手続補正５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００９１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００９１】

上記で得た化合物(３．３３ｇ、９．２５mmol)のＤＣＭ(１０ml)溶液に、３－クロロペルオキシ安息香酸(６．２２ｇ、７７％最大、２７．８mmol)を少しずつゆっくり添加する(氷浴上)。添加後、混合物を室温でさらに２時間撹拌する。混合物をＤＣＭ(５０ml)で希釈し、懸濁液を飽和$Na_2S_2O_3$(５０ml)および飽和$NaHCO_3$(５０ml×２)で、有機相が透明になるまで洗浄する。有機層をさらに水(５０ml)および塩水(５０ml)で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させる。溶媒の蒸発、続くカラムクロマトグラフィー(ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ、３０％から７０％)により、[２－フルオロ－９－(テトラヒドロ－ピラン－２－イル)－９Ｈ－プリン－６－イル]－(４－メチルスルホニル－フェニル)－アミンを薄黄色固体として得る。

【手続補正６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１３０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１３０】

野生型Ｂａ／Ｆ３および形質転換したＢａ／Ｆ３(－ＴＥＬ－ＦＧＦＲ３)細胞を、８００，０００細胞／mLまで、培養培地として１０％ウシ胎児血清添加ＲＰＭＩ　１６４０で培養する。コントロール細胞のための培地は、１０ng／mlの組み換えＩＬ－３(R&D Research)を含む。各化合物の１０mM“ストック”溶液をジメチルスルホキシド(ＤＭＳＯ)中に産生する。ＤＭＳＯで希釈して、典型的に０．０５nMから１０μMの範囲の最終薬剤濃度を作る。化合物添加４８時間後、細胞を増殖速度および細胞毒性についてアッセイする。AlamarBlue(登録商標)(TREK Diagnostic Systems)を細胞に、細胞培養培地中１０％の最終濃度で添加する。細胞をAlamarBlue(登録商標)と、４時間、３７℃組織培養インキュベーター組織培養インキュベーター中で培養し、増殖の測定について蛍光リーダーで読む。