

【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20年10月2日(2008.10.2)

【公表番号】特表2008-511659(P2008-511659A)

【公表日】平成20年4月17日(2008.4.17)

【年通号数】公開・登録公報2008-015

【出願番号】特願2007-530294(P2007-530294)

【国際特許分類】

C 07 D 239/48	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 37/08	(2006.01)
A 61 P 27/02	(2006.01)
A 61 P 27/16	(2006.01)
A 61 P 17/00	(2006.01)
A 61 P 11/00	(2006.01)
A 61 P 17/04	(2006.01)
A 61 P 1/00	(2006.01)
A 61 K 31/505	(2006.01)

【F I】

C 07 D 239/48	
A 61 P 43/00	1 0 5
A 61 P 37/08	
A 61 P 27/02	
A 61 P 27/16	
A 61 P 17/00	
A 61 P 11/00	
A 61 P 17/04	
A 61 P 1/00	
A 61 K 31/505	

【手続補正書】

【提出日】平成20年8月15日(2008.8.15)

【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

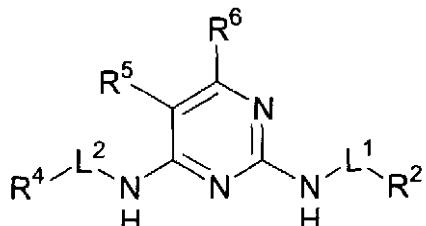
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造式(I)：

【化1】



による2,4-ピリミジンジアミン化合物ならびにその塩、水和物、溶媒和物、N-オキ

シドおよびプロドラッグの合成方法であって、式中、

$L^1$  および  $L^2$  は、各々、互いに独立して、直接結合およびリンカーからなる群より選択される；

$R^2$  は、同じまたは異なる  $R^8$  基の 1 つ以上で任意選択的に置換された ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、同じまたは異なる  $R^8$  基の 1 つ以上で任意選択的に置換された ( $C_3 \sim C_8$ ) シクロアルキル、同じまたは異なる  $R^8$  基の 1 つ以上で任意選択的に置換されたシクロヘキシリル、同じまたは異なる  $R^8$  基の 1 つ以上で任意選択的に置換された 3 ~ 8 員環シクロヘテロアルキル、同じまたは異なる  $R^8$  基の 1 つ以上で任意選択的に置換された ( $C_5 \sim C_{15}$ ) アリール、同じまたは異なる  $R^8$  基の 1 つ以上で任意選択的に置換されたフェニルおよび同じまたは異なる  $R^8$  基の 1 つ以上で任意選択的に置換された 5 ~ 15 員環ヘテロアリールからなる群より選択される；

$R^4$  は、水素、同じまたは異なる  $R^8$  基の 1 つ以上で任意選択的に置換された ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、同じまたは異なる  $R^8$  基の 1 つ以上で任意選択的に置換された ( $C_3 \sim C_8$ ) シクロアルキル、同じまたは異なる  $R^8$  基の 1 つ以上で任意選択的に置換されたシクロヘキシリル、同じまたは異なる  $R^8$  基の 1 つ以上で任意選択的に置換された 3 ~ 8 員環シクロヘテロアルキル、同じまたは異なる  $R^8$  基の 1 つ以上で任意選択的に置換された ( $C_5 \sim C_{15}$ ) アリール、同じまたは異なる  $R^8$  基の 1 つ以上で任意選択的に置換されたフェニルおよび同じまたは異なる  $R^8$  基の 1 つ以上で任意選択的に置換された 5 ~ 15 員環ヘテロアリールからなる群より選択される；

$R^5$  は、 $R^6$ 、同じまたは異なる  $R^8$  基の 1 つ以上で任意選択的に置換された ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、同じまたは異なる  $R^8$  基の 1 つ以上で任意選択的に置換された ( $C_1 \sim C_4$ ) アルカニル、同じまたは異なる  $R^8$  基の 1 つ以上で任意選択的に置換された ( $C_2 \sim C_4$ ) アルケニルおよび同じまたは異なる  $R^8$  基の 1 つ以上で任意選択的に置換された ( $C_2 \sim C_4$ ) アルキニルからなる群より選択される；

各  $R^6$  は、独立して、水素、電気陰性基、-OR<sup>d</sup>、-SR<sup>d</sup>、( $C_1 \sim C_3$ )ハロアルキルオキシ、( $C_1 \sim C_3$ )パーアルキルオキシ、-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、ハロゲン、( $C_1 \sim C_3$ )ハロアルキル、( $C_1 \sim C_3$ )パーアルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CN、-NC、-OCN、-SCN、-NO、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-S(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>OR<sup>d</sup>、-S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>；-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-OS(O)R<sup>d</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>d</sup>、-OS(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-C(O)R<sup>d</sup>、-C(O)OR<sup>d</sup>、-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-C(NH)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-OC(O)R<sup>d</sup>、-SC(O)R<sup>d</sup>、-OC(O)OR<sup>d</sup>、-SC(O)OR<sup>d</sup>、-OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-SC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-[NHC(O)]<sub>n</sub>R<sup>d</sup>、-[NHC(O)]<sub>n</sub>OR<sup>d</sup>、-[NHC(O)]<sub>n</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>および-[NHC(NH)]<sub>n</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、同じまたは異なる  $R^8$  基の 1 つ以上で任意選択的に置換された ( $C_5 \sim C_{10}$ ) アリール、同じまたは異なる  $R^8$  基の 1 つ以上で任意選択的に置換されたフェニル、同じまたは異なる  $R^8$  基の 1 つ以上で任意選択的に置換された ( $C_6 \sim C_{16}$ ) アリールアルキル、同じまたは異なる  $R^8$  基の 1 つ以上で任意選択的に置換された 5 ~ 10 員環ヘテロアリールおよび同じまたは異なる  $R^8$  基の 1 つ以上で任意選択的に置換された 6 ~ 16 員環ヘテロアリールアルキルからなる群より選択される；

$R^8$  は、 $R^a$ 、 $R^b$ 、同じまたは異なる  $R^a$  または  $R^b$  の 1 つ以上で置換された  $R^a$ 、同じまたは異なる  $R^a$  または  $R^b$  の 1 つ以上で置換された -OR<sup>a</sup>、-B(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-B(NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>、-(CHR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>、-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>、-O-CHR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-O-CR<sup>a</sup>(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-(CHR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>b</sup>]R<sup>b</sup>、-S-(CHR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>、-C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>、-C(O)NH-(CHR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>、-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)NH-(CHR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>b</sup>、-S-(CHR<sup>a</sup>)<sub>m</sub>-C(

$O$ ) NH - (CH<sub>R<sup>a</sup></sub>)<sub>m</sub> - R<sup>b</sup>、 - NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - R<sup>b</sup>、 - NH - (CH<sub>R<sup>a</sup></sub>)<sub>m</sub> - R<sup>b</sup>、 - NH [ (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> R<sup>b</sup>]、 - N [ (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> R<sup>b</sup>]<sub>2</sub>、 - NH - C(O) - NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - CHR<sup>b</sup> R<sup>b</sup> および - NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - C(O) - NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - R<sup>b</sup> からなる群より選択される；

各 R<sup>a</sup> は、独立して、水素、(C1～C6)アルキル、(C3～C8)シクロアルキル、シクロヘキシリ、(C4～C11)シクロアルキルアルキル、(C5～C10)アリール、フェニル、(C6～C16)アリールアルキル、ベンジル、2～6員環ヘテロアルキル、3～8員環シクロヘテロアルキル、モルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペリジニル、4～11員環シクロヘテロアルキルアルキル、5～10員環ヘテロアリールおよび6～16員環ヘテロアリールアルキルからなる群より選択される；

各 R<sup>b</sup> は、独立して、=O、-OR<sup>d</sup>、(C1～C3)ハロアルキルオキシ、-OCF<sub>3</sub>、=S、-SR<sup>d</sup>、=NR<sup>d</sup>、=NOR<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-CN、-NC、-OCN、-SCN、-NO、-NO<sub>2</sub>、=N<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-S(O)R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-S(O)<sub>2</sub>OR<sup>d</sup>、-S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-OS(O)R<sup>d</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>d</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-C(O)R<sup>d</sup>、-C(O)OR<sup>d</sup>、-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-C(NH)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-C(NO<sub>H</sub>)R<sup>a</sup>、-C(NO<sub>H</sub>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-OC(O)R<sup>d</sup>、-OC(O)OR<sup>d</sup>、-OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-OC(NH)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-OC(NR<sup>a</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-[NHC(O)]<sub>n</sub>R<sup>d</sup>、-[NR<sup>a</sup>C(O)]<sub>n</sub>R<sup>d</sup>、-[NHC(O)]<sub>n</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-[NR<sup>a</sup>C(O)]<sub>n</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-[NHC(NH)]<sub>n</sub>R<sup>c</sup>R<sup>c</sup> および-[NR<sup>a</sup>C(NR<sup>a</sup>)]<sub>n</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup> からなる群より選択される適當な基である；

各 R<sup>c</sup> は、独立して、保護基または R<sup>a</sup> であるか、あるいはまた、各 R<sup>c</sup> は、結合している窒素原子と一緒にになって、任意選択で 1 個以上の同じまたは異なるさらなるヘテロ原子を含み得、かつ任意選択で同じもしくは異なる R<sup>a</sup> または適當な R<sup>b</sup> 基の 1 つ以上で任意選択的に置換されたものであり得る 5～8 員環シクロヘテロアルキルまたはヘテロアリールを形成する；

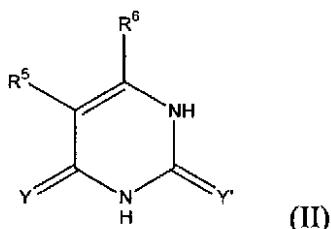
各 R<sup>d</sup> は、独立して、保護基または R<sup>a</sup> である；

各 m は、独立して、1～3 の整数である；ならびに

各 n は、独立して、0～3 の整数であり、

(a) 構造式 (II)

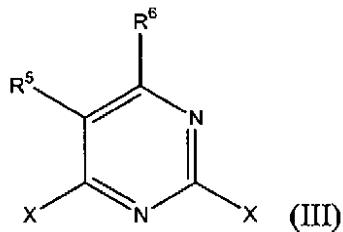
【化 2】



(式中、Y および Y' は、各々、互いに独立して、O および S からなる群より選択される。)

による化合物をオキシハロゲン化リンにより、N, N - ジアルキルアニリン中\_高温で処理し、それにより構造式 (III)

## 【化3】



(式中、各Xはハロゲンである)

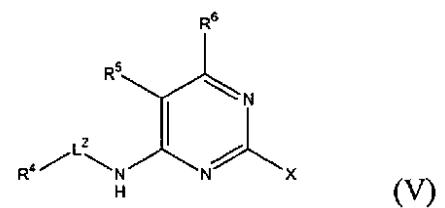
による化合物を形成する工程

(b) 化合物(IIII)を溶媒中、高温で1当量の構造式(IV)



による化合物で処理し、それにより構造式(V)

## 【化4】



による化合物を形成する工程；および

(c) 化合物(V)を溶媒中、高温で1当量の構造式(VI)



による化合物で処理し、それにより化合物(I)

(式中、R^2、R^4、R^5、R^6、L^1およびL^2は上記規定のとおりである)  
を形成する工程

を包含する、合成方法。

## 【請求項2】

工程(b)の温度が約80～約85の間である、請求項1に記載の方法。

## 【請求項3】

工程(c)の温度が約80～約85の間である、請求項1に記載の方法。

## 【請求項4】

前記オキシハロゲン化リンがオキシ塩化リンである、請求項1に記載の方法。

## 【請求項5】

前記N,N-ジアルキルアニリンが、N,N-ジエチルアニリンおよびN,N-ジメチルアニリンからなる群より選択される、請求項1に記載の方法。

## 【請求項6】

前記工程(c)の溶媒がイソプロパノールである、請求項1に記載の方法。

## 【請求項7】

(IV)および(VI)がいずれも3-アミノフェノールである、請求項1に記載の方法。

## 【請求項8】

工程(a)において、オキシハロゲン化リンおよびN,N-ジアルキルアニリンを還流する、請求項1に記載の方法。

## 【請求項9】

工程(a)の反応生成物を溶媒に溶解し、酸および水でさらに処理する、請求項8に記載の方法。

## 【請求項10】

前記溶媒がジクロロメタンである、請求項9に記載の方法。

## 【請求項11】

前記酸が塩酸である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

前記ジクロロメタンをイソプロパノールと交換する工程をさらに包含する、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

工程 (c) において、前記溶媒がイソプロパノールである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

化合物 (II) の R<sup>5</sup> が F である、請求項 1 に記載の方法。

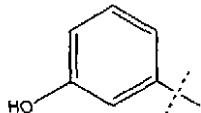
【請求項 15】

Y および Y' がともに O である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

R<sup>2</sup> および R<sup>4</sup> が各々

【化 5】



であり、L<sup>1</sup> および L<sup>2</sup> が各々直接結合である、請求項 15 に記載の方法。