

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-535843
(P2008-535843A)

(43) 公表日 平成20年9月4日(2008.9.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/12 (2006.01)	C07D 401/12 CSP	4C063
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14	4C086
A61K 31/506 (2006.01)	A61K 31/506	
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/5377	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 30 頁)

(21) 出願番号 特願2008-505519 (P2008-505519)
 (86) (22) 出願日 平成18年4月7日 (2006.4.7)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年12月5日 (2007.12.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/012828
 (87) 国際公開番号 W02006/110447
 (87) 国際公開日 平成18年10月19日 (2006.10.19)
 (31) 優先権主張番号 60/669,461
 (32) 優先日 平成17年4月8日 (2005.4.8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

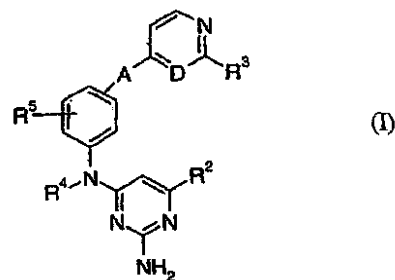
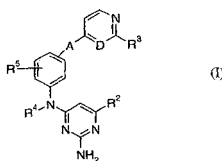
(71) 出願人 503211596
 バイエル・フアーマシユーチカルズ・コー
 ポレーション
 アメリカ合衆国コネチカット州06516
 ウェストヘブン・モーガンレーン400
 (74) 代理人 100060782
 弁理士 小田島 平吉
 (72) 発明者 ナガラスナム, ダナパラン
 アメリカ合衆国コネチカット州06524
 ベサニー・バージニアレイルドライブ52
 チェン, ユアンウェイ
 (72) 発明者 アメリカ合衆国コネチカット州06473
 ノースヘブン・ブルーリツジレーン15

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピリミジン誘導体

(57) 【要約】

【化1】



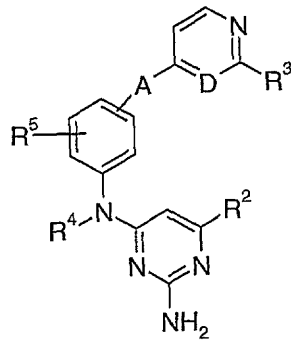
本発明は、新規な化合物およびそれらの製造方法、該化合物を投与することを含んでなる疾病、特に癌を処置する方法、並びに疾患、特に癌の処置または予防のための製薬学的組成物を製造する方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

(I)

[式中、

A は酸素原子または基 -NR^A - を表わし、ここで R^A は H またはアルキルを表わし、

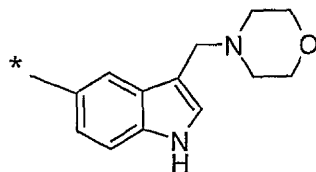
20

D は -CH- 単位または窒素原子を表わし、

R² は二環式芳香族環系を表わし、ここで該二環式芳香族環系は場合によりアルキル、トリフルオロメチル、ハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルおよびジアルキルアミノカルボニルから独立して選択される 0、1 もしくは 2 個の置換基により置換されていてもよく、或いは

R² は基

【化 2】



30

を表わし、それは場合によりアルキル、トリフルオロメチル、ハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、およびアルキルアミノカルボニルから独立して選択される 0、1 もしくは 2 個の置換基により置換されていてもよく、或いは

R² は 1,3-ベンゾジオキサランを表わし、これは場合によりアルキル、トリフルオロメチル、ハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、およびアルキルアミノカルボニルから独立して選択される 0、1 もしくは 2 個の置換基により置換されていてもよく、

40

R³ はクロロ、シアノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルキルまたはトリフルオロメチルを表わし、

R⁴ は H またはアルキルを表わし、そしてR⁵ は H またはハロゲンを表わす]

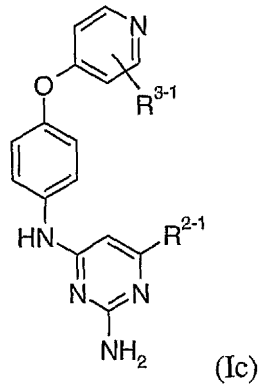
の化合物またはその製薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

式 (Ic)

50

【化3】



10

[式中、

R²⁻¹ はナフチルまたは 1, 3 - ベンゾジオキソリルを表わし、そしてR³⁻¹ はアルキル、シアノ、アミノカルボニル、またはトリフルオロメチルを表わす]

の化合物またはその製薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

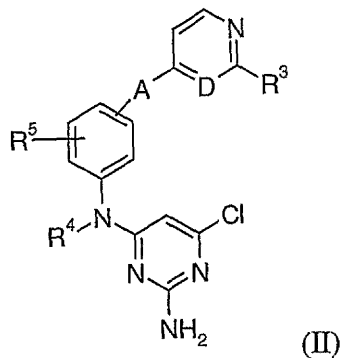
R²⁻¹ が 1 - ナフチルまたは 5 - (1, 3 - ベンゾジオキソリル) を表わす請求項 2 の化合物またはその製薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項4】

式 (I I)

【化4】



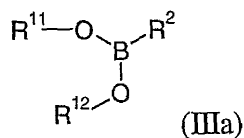
30

[式中、A、DおよびR³ ~ R⁵ は請求項1に示された意味を有する]

の前駆体を、

[A] 式 (I I I a)

【化5】



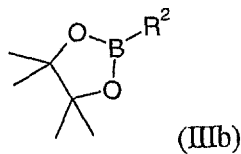
40

[式中、R² は請求項1に示された意味を有し、そしてR¹⁻¹ およびR¹⁻² はHまたはアルキルでありうる]

の薬剤と、または

[B] 式 (I I I b)

【化 6】



- 【式中、R²は請求項1に示された意味を有する】
- の薬剤と、適当なPd触媒の存在下で、反応させることを含んでなる請求項1の化合物を製造する方法。 10
- 【請求項5】
疾患の処置または予防のための請求項1の化合物。
- 【請求項6】
請求項1の化合物を含んでなる製薬学的組成物。
- 【請求項7】
少なくとも1種の製薬学的に許容可能な担体または賦形薬剤をさらに含んでなる請求項6の製薬学的組成物。
- 【請求項8】
経口または静脈内投与に適する形態の請求項6の製薬学的組成物。 20
- 【請求項9】
疾患の処置または予防のための請求項6の製薬学的組成物。
- 【請求項10】
少なくとも1種の請求項1に記載の化合物を少なくとも1種の製薬学的に許容可能な担体または賦形薬剤と組み合わせそして生じる組み合わせ物を該製薬学的組成物に適する形態にすることを含んでなる請求項7の製薬学的組成物の製造方法。
- 【請求項11】
疾患の処置または予防のための製薬学的組成物を製造するための請求項1の化合物の使用。
- 【請求項12】
疾病が癌である請求項11の使用。 30
- 【請求項13】
処置を必要とする哺乳動物に有効量の請求項1の化合物を投与することを含んでなる、哺乳動物における疾病または症状の処置方法。
- 【請求項14】
疾病または症状が癌である請求項13の方法。
- 【請求項15】
請求項7の製薬学的組成物および哺乳動物における疾病または症状を処置するための製薬学的組成物の使用に関する使用説明書を含んでなる容器を含んでなる包装された製薬学的組成物。 40
- 【発明の詳細な説明】
- 【技術分野】
- 【0001】
本発明は、新規な化合物およびそれらの製造方法、該化合物を投与することを含んでなる疾病、特に癌を処置する方法、並びに疾患、特に癌の処置または予防のための製薬学的組成物を製造する方法に関する。
- 【背景技術】
- 【0002】
例えばピリミジン誘導体の如き窒素-含有複素環類は種々の製薬学的性質および用途を有するとして特許および非-特許文献に開示されている。数種のそのような文献を以下に 50

挙げる。特許文献1 (Bayer) は、ロー - キナーゼ阻害薬剤としてのピリミジン誘導体および癌を包含するロー - キナーゼ介在症状の処置におけるそれらの使用に関する。特許文献2 (Fujisawa) は、5 - HT拮抗活性を有するN - 含有複素環式化合物に関する。これらの化合物は中枢神経系疾患を処置または予防するために有用であると述べられている。特許文献3 (Du Pont Merck) は、コルチコプロビン放出因子 (CRF) ペプチドを阻害しそして精神病疾患および神経学的疾病の処置に有用であると述べられている1 N - アルキル - N - アリールピリミジンアミン類およびそれらの誘導体に関する。特許文献4 (Chiron) は、ホスホチジリノシトール (PI) 3 - キナーゼ阻害薬剤としての2, 4, 6 - トリ置換されたピリミジン類および癌の処置におけるそれらの使用に関する。特許文献5 (Cellular Genomics) は、キナーゼ調節薬剤としてのN - 含有複素環類および他の化合物並びに癌を包含する多くのキナーゼ - 関連疾患の処置におけるそれらの使用に関する。特許文献6 (ホフマン・ラ・ロシェ (Hoffmann La Roche)) は、窒素 - 含有複素環類およびアデノシン受容体により調節される疾病の処置におけるそれらの使用に関する。特許文献7 (ベルテックス (Vertex)) は、種々の蛋白質キナーゼ - 介在疾患の処置において有用な窒素 - 含有複素環類に関する。

10

【特許文献1】国際公開第03/062225号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2001/87845号パンフレット

【特許文献3】国際公開第95/10506号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2004/048365号パンフレット

20

【特許文献5】国際公開第2004/000820号パンフレット

【特許文献6】国際公開第01/62233号パンフレット

【特許文献7】米国特許出願公開第2004/0097504号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

製薬学的分野は常に新しい製薬学的に活性な化合物の同定に興味がある。そのような物質が本出願の課題である。

【課題を解決するための手段】

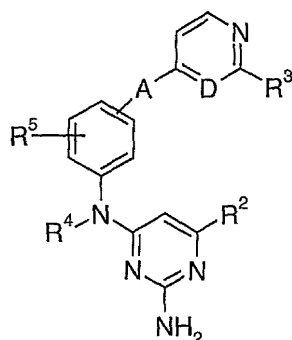
【0004】

30

1つの態様では、本発明は式 (I)

【0005】

【化1】



(I)

40

【0006】

【式中、

Aは酸素原子または基 -NR^A - を表わし、ここでR^AはHまたはアルキルを表わし、

Dは -CH - 単位または窒素原子を表わし、

R²は二環式芳香族環系を表わし、ここで該二環式芳香族環系は場合によりアルキル、ト

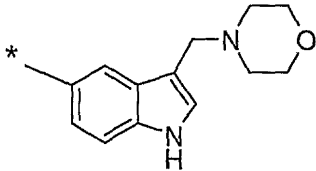
50

リフルオロメチル、ハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルおよびジアルキルアミノカルボニルから独立して選択される0、1もしくは2個の置換基により置換されていてもよく、或いは

R² は基

【0007】

【化2】



10

【0008】

を表わし、それは場合によりアルキル、トリフルオロメチル、ハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、およびアルキルアミノカルボニルから独立して選択される0、1もしくは2個の置換基により置換されていてもよく、或いは

R² は1,3-ベンゾジオキサランを表わし、これは場合によりアルキル、トリフルオロメチル、ハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、およびアルキルアミノカルボニルから独立して選択される0、1もしくは2個の置換基により置換されていてもよく、

20

R³ はクロロ、シアノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルキルまたはトリフルオロメチルを表わし、

R⁴ はHまたはアルキルを表わし、そして

R⁵ はHまたはハロゲンを表わす]

の化合物またはその製薬学的に許容可能な塩を提供する。

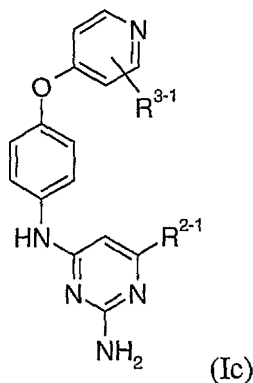
【0009】

別の態様では、本発明は式(Ic)

30

【0010】

【化3】



40

【0011】

[式中、

R²⁻¹ はナフチルまたは1,3-ベンゾジオキサリルを表わし、そして

R³⁻¹ はアルキル、シアノ、アミノカルボニル、またはトリフルオロメチルを表わす]

の化合物またはその製薬学的に許容可能な塩に関する。

【0012】

50

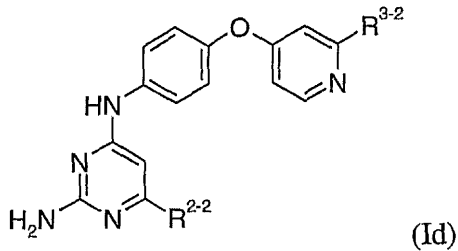
別の態様では、本発明は R^{2-1} が 1 - ナフチルまたは 5 - (1 , 3 - ベンゾジオキソリル) を表わす式 (I c) の化合物に関する。

【 0 0 1 3 】

別の態様では、本発明は式 (I d)

【 0 0 1 4 】

【 化 4 】



10

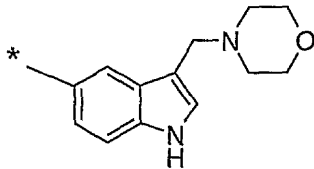
【 0 0 1 5 】

[式中、

R^{2-2} はナフチル、インドリル、フラニル、ベンゾチオフェニル、N - メチルインドリル、1 , 3 - ベンゾジオキソリル、または基

【 0 0 1 6 】

【 化 5 】



20

【 0 0 1 7 】

を表わし、そして

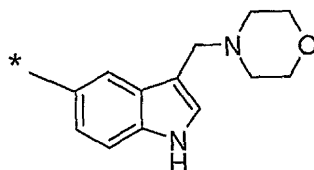
R^{3-2} はメチル、シアノ、アミノカルボニル、またはトリフルオロメチルを表わす] の化合物またはその製薬学的に許容可能な塩に関する。

【 0 0 1 8 】

別の態様では、本発明は R^{2-2} がナフチル、5 - インドリル、2 - フラニル、2 - ベンゾチオフェニル、5 - (N - メチル) インドリル、5 - (1 , 3 - ベンゾジオキソリル)、または基

【 0 0 1 9 】

【 化 6 】



40

【 0 0 2 0 】

を表わす式 (I d) の化合物またはその製薬学的に許容可能な塩に関する。

【 0 0 2 1 】

それらの構造によって、本発明に従う化合物は立体異性体形態 (エナンチオマーまたはジアステレオマー) で存在しうる。本発明は従ってエナンチオマーまたはジアステレオマ

50

—およびそれらのそれぞれの混合物に関する。エナンチオマーまたはジアステレオマーのそのような混合物は既知の方法で立体異性体的に単一の成分に分離することができる。

【0022】

断らない限り、以下の定義はこの明細書および特許請求の範囲にわたり使用される技術的表示に適用される。

【0023】

本発明の目的のための塩は本発明に従う化合物の好ましくは薬理的に許容可能な塩である。

【0024】

化合物(I)の製薬学的に許容可能な塩は、鉱酸、カルボン酸およびスルホン酸の酸付加塩、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸および安息香酸の塩を包含する。

10

【0025】

化合物(I)の製薬学的に許容可能な塩は、一般的な塩基の塩、例えばそして好ましくはアルカリ金属塩(例えばナトリウムおよびカリウム塩、アルカリ土類金属塩(例えばカルシウムおよびマグネシウム塩)並びにアンモニアまたは炭素数1~16の有機アミン、例えば例示であり且つ好ましくはエチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソ-プロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルモルホリン、ジヒドロアビエチルアミン、アルギニン、リシン、エチレンジアミンおよびメチルピペリジンから誘導されるアンモニウム塩も包含する。

20

【0026】

アルキルは、炭素数が一般的に1~6、1~4または1~3の線状もしくは分枝鎖状アルキル基を表わし、例示的にはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、n-ペンチルおよびn-ヘキシルを表わす。

【0027】

アルコキシは、炭素数が一般的に1~6、1~4または1~3でありそして酸素原子を介して結合される直鎖状もしくは分枝鎖状の炭化水素基を表わし、例示的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ヘキソキシ、イソヘキソキシを表わす。用語「アルコキシ」および「アルキルオキシ」はしばしば同義に使用される。

30

【0028】

アルキルアミノは、1もしくは2個の(独立して選択される)アルキル置換基を有するアルキルアミノ基を表わし、例示的にはメチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、tert-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、n-ヘキシルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-メチル-N-n-プロピルアミノ、N-イソプロピル-N-n-プロピルアミノ、N-t-ブチル-N-メチルアミノ、N-エチル-N-n-ペンチルアミノおよびN-n-ヘキシル-N-メチルアミノを表わす。

40

【0029】

アルキルアミノカルボニルは、1もしくは2個の(独立して選択される)アルキル置換基を有するアルキルアミノカルボニル基を表わし、例示的にはメチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、n-プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、tert-ブチルアミノカルボニル、n-ペンチルアミノカルボニル、n-ヘキシルアミノカルボニル、N,N-ジメチルアミノカルボニル、N,N-ジエチルアミノカルボニル、N-エチル-N-メチルアミノカルボニル、N-メチル-N-n-プロピルアミノカルボニル、N-イソプロピル-N-n-プロピルアミノカルボニル、N-t-ブチル-N-メチルアミノカルボニル、N-エチル-N-n-ペンチルアミノ-カルボニルおよび

50

N - n - ヘキシル - N - メチル - アミノカルボニルを表わす。

【 0 0 3 0 】

アリールは、少なくとも 1 個の環で芳香族性でありそして酸素原子を介して結合される一般的に炭素数が 6 ~ 14 の単 - ないし三環式炭素環式基を表わし、例示的にはフェニル、ナフチルおよびフェナンスレニルを表わす。

【 0 0 3 1 】

二環式芳香族環系は、1 2 個までの環原子を含んでなり、それらの 3 個が S、O または N から独立して選択できる 2 つの縮合芳香族環よりなる環系を表わす。

【 0 0 3 2 】

ハロまたはハロゲンは、弗素、塩素、臭素またはヨウ素を表わす。

10

【 0 0 3 3 】

結合の次の * 記号は分子内の結合点を示す。

【 0 0 3 4 】

本明細書を通して、簡単のために、単数言語の使用が複数言語より優先的に示されるが、一般的には断らない限り複数言語を包含することが意味される。例えば、表示「患者に有効量の請求項 1 の化合物を投与することを含んでなる、患者における疾病の処置方法」は、1 種より多い疾病の同時処置並びに 1 種より多い化合物の投与を包含することが意味される。

【 0 0 3 5 】

本発明に従う化合物中の基が置換されている場合には、基は断らない限り 1 個もしくはそれ以上の同一もしくは相異なる置換基により置換されうる。3 個までの同一もしくは相異なる置換基による置換が好ましい。1 個の置換基による置換が非常に特に好ましい。

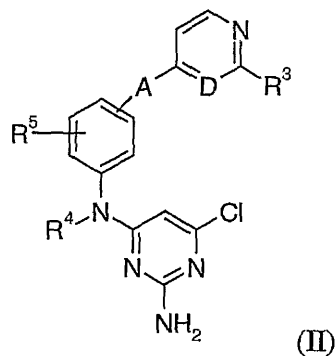
20

【 0 0 3 6 】

別の態様では、本発明は式 (I I)

【 0 0 3 7 】

【 化 7 】



30

【 0 0 3 8 】

[式中、A、D および R³ ~ R⁵ は以上で示された意味を有する]

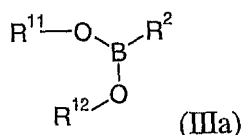
の前駆体を、

40

[A] 式 (I I I a)

【 0 0 3 9 】

【 化 8 】



【 0 0 4 0 】

50

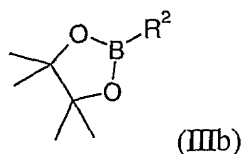
[式中、 R^2 は以上で示された意味を有し、そして R^{11} および R^{12} は H またはアルキルでありうる]

の薬剤と、または

[B] 式 (IIIb)

【0041】

【化9】



10

【0042】

[式中、 R^2 は以上で示された意味を有する]

の薬剤と、適当な Pd 触媒、例えば $Pd_2(dba)_3$ [トリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム(0)]、 $Pd(PPh_3)_4$ [テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)]、または $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ {ジクロロメタンとの [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体} の存在下で、反応させることを含んでなる、式 (I) の化合物の製造方法を提供する。

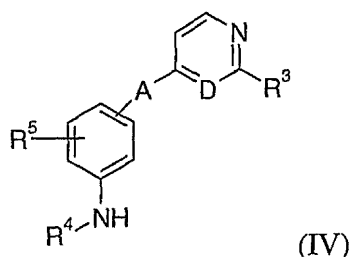
20

【0043】

式 (II) の化合物は式 (IV)

【0044】

【化10】



30

【0045】

[式中、 $R^3 \sim R^5$ は以上で示された意味を有する]

の前駆体と 2-アミノ-4, 6-ジクロロピリミジンとの縮合により製造することができる。

【0046】

式 (IV)、(IIIa) および (IIIb) の化合物は既知であるかまたは既知の方法と同様にして製造することができる。

40

【0047】

出発物質は市販されているかまたは当該技術で既知である標準的方法により容易に製造されることも理解すべきである。そのような方法はここに挙げられた転換を包含するが、それらに限定されない。

【0048】

断らない限り、反応は反応条件下で変化しない不活性有機溶媒の中で普通は行われる。これらはエーテル類、例えばジエチルエーテル、1, 4-ジオキサンまたはテトラヒドロフラン、ハロゲン化された炭化水素類、例えばジクロロメタン、トリクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、トリクロロエタンまたはテトラクロロエタン、炭化水素類、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサンまたは鉱油画分

50

、アルコール類、例えばメタノール、エタノールまたはイソ-プロパノール、ニトロメタン、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリルを包含する。溶媒の混合物を使用することも可能である。

【0049】

反応は一般的に0 ~ 150 の、好ましくは0 ~ 70 の温度範囲内で行われる。反応は大気圧、高められたまたは減じられた圧力（例えば0.5 ~ 5 パール）下で行うことができる。一般的に、それらは空気または不活性気体、典型的には窒素の大気圧下で行われる。

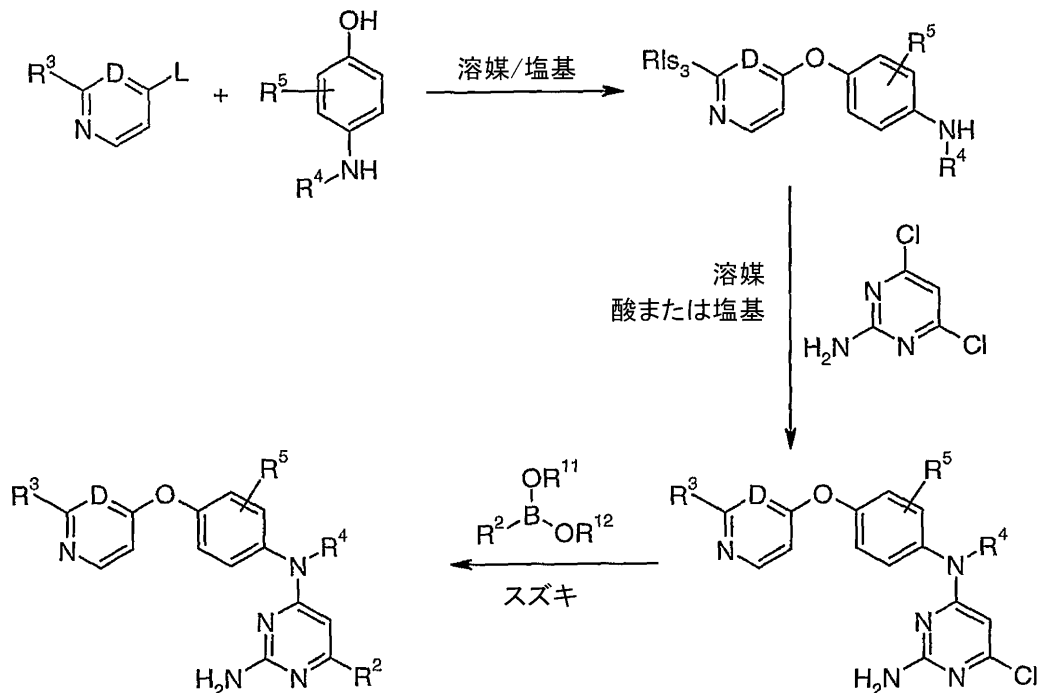
【0050】

本発明の化合物の製造を以下の合成スキーム1により説明することができる：

10

【0051】

【化11】



20

30

【0052】

本発明の多くの化合物は有用な薬理学的および薬物動学的性質を示す。それらは従って人間および動物における疾患、特に高増殖性疾患、例えば癌の処置または予防に有用でありうる。

【0053】

別の態様では、本発明は少なくとも1種の本発明に従う化合物を含んでなる製薬学的組成物を提供する。別の態様では、本発明は少なくとも1種の本発明に従う化合物を1種もしくはそれ以上の薬理的に安全な賦形薬剤または担体物質と一緒に含んでなる製薬学的組成物を提供する。他の態様では、本発明は疾病の処置のための該化合物および組成物の使用並びに患者に治療的に有効な量の該化合物または組成物を投与することにより疾病を処置する方法を提供する。

40

【0054】

活性化化合物として使用される場合には、本発明に従う化合物は好ましくは多少なりとも純粋な形態で単離され、すなわち合成工程からの残渣をあまり含まない。純度は化学者または製薬剤士に既知である方法により測定することができる (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. 1990, Mac

50

k Publishing Group, Enolo参照)。好ましくは、化合物は99%より高い純度(w/w)であるが、95%、90%もしくは85%より高い純度も必要なら使用することができる。

【0055】

本発明は、哺乳動物の高-増殖性疾患の処置もしくは予防のためにまたはその処置もしくは予防のための薬品の製造においてここに記載された化合物または組成物を使用する方法にも関する。この方法は、それを必要とする人間を包含する患者(または哺乳動物)に疾患を処置または予防するために有効な量の本発明の化合物、その製薬学的に許容可能な塩もしくはエステル、または組成物を投与することを含んでなる。

【0056】

高-増殖性疾患は固体腫瘍、例えば乳房、呼吸管、脳、生殖器官、消化管、尿管、眼、肝臓、皮膚、頭部および頸部、甲状腺、副甲状腺並びにそれらの遠方転移の癌を包含するが、それらに限定されない。これらの疾病はリンパ腫、肉腫、および白血病も包含する。本発明は、ここに記載された哺乳動物の高-増殖性疾患の予防のための予防薬剤または化学予防薬剤としての本発明の化合物の使用方法にも関する。この方法は、それを必要とする人間を包含する哺乳動物に疾患の開始を遅延または減少するために有効な量の本発明の化合物、その製薬学的に許容可能な塩もしくはエステル、または組成物を投与することを含んでなる。

【0057】

乳癌の例は侵襲性管癌、侵襲性小葉癌、その部位の管癌、およびその部位の小葉癌を包含するが、それらに限定されない。

【0058】

呼吸管の癌の例は小細胞および非-小細胞肺癌、並びに気管支腺腫および胸膜肺芽腫を包含するが、それらに限定されない。

【0059】

脳癌の例は脳幹および視床下部(hypophthalmic)神経膠腫、小脳および大脳星状細胞腫、髄芽腫、上衣腫、並びに神経外胚葉および松果体腫瘍を包含するが、それらに限定されない。

【0060】

男性生殖器官の腫瘍は前立腺および睾丸癌を包含するが、それらに限定されない。女性生殖器官の腫瘍は子宮内膜、頸部、卵巣、膣、および外陰癌、並びに子宮の肉腫を包含するが、それらに限定されない。

【0061】

消化管の腫瘍は肛門、結腸、結直腸、食道、胆嚢、胃、膵臓、直腸、小腸、および唾液腺癌を包含するが、それらに限定されない。

【0062】

尿管の腫瘍は膀胱、陰茎、腎臓、腎盤、尿管および尿道癌を包含するが、それらに限定されない。

【0063】

眼の癌は眼内肉腫および網膜芽腫を包含するが、それらに限定されない。

【0064】

肝臓癌の例は肝細胞癌(線維層板変異体を有するもしくは有していない肝臓細胞癌)、胆管癌(肝臓内胆汁管癌)、および混合肝細胞胆管癌を包含するが、それらに限定されない。

【0065】

皮膚癌は鱗状細胞癌、カポジ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞皮膚癌、および非-黒色腫皮膚癌を包含するが、それらに限定されない。

【0066】

頭部および頸部癌は咽頭/下咽頭/鼻咽頭/咽頭口部癌、並びに唇および口腔癌を包含するが、それらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0067】

リンパ腫はエイズ - 関連リンパ腫、非 - ホジキンリンパ腫、皮膚T - 細胞リンパ腫、ホジキン病、および中枢神経系のリンパ腫を包含するが、それらに限定されない。

【0068】

肉腫は軟質組織の肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫、および横紋筋肉腫を包含するが、それらに限定されない。

【0069】

白血病は急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、および毛様細胞性白血病を包含するが、それらに限定されない。

【0070】

これらの疾患は人間において良く同定されており、そして他の哺乳動物においても同様な病因で存在しており、それらは本発明の化合物および/または製薬学的組成物の投与により処置できる。

10

【0071】

別の態様では、本発明は少なくとも1種の本発明に従う化合物を含有する薬品を提供する。別の態様では、本発明は少なくとも1種の本発明に従う化合物を1種もしくはそれ以上の薬理的に安全な賦形薬剤または担体物質、例えばヒドロキシプロピルセルロース、を含有する薬品、並びに上記目的のためのそれらの使用を提供する。

【0072】

活性成分は全身のおよび/または局所的に作用しうる。この目的のために、それは適当な方法で、例えば経口的に、非経口的に、肺に、鼻に、舌下に、舌に、頬に、直腸に、経皮的に、結膜に、耳に、または移植片として、適用することができる。

20

【0073】

これらの適用経路のためには、活性成分を適当な適用形態で投与することができる。適用形態の概観はRemington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. 1990, Mack Publishing Group, Enoloに示される。

【0074】

普通の経口適用形態は、活性成分を急速におよび/または改変された形態で放出する適用形態、例えば錠剤（非 - コーティング錠剤および例えば腸溶コーティングを用いるコーティング錠剤）、カプセル剤、糖 - コーティング錠剤、粒剤、ペレット剤、散剤、乳剤、懸濁剤、液剤およびエアロゾル剤を包含する。そのような持続放出性の製薬学的組成物はPart 8, Chapter 91 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. 1990, Mack Publishing Group, Enoloに記載されている。

30

【0075】

非経口適用は吸収段階を回避して（静脈内、動脈内、心臓内、脊椎内もしくは肺内）または吸収を包括して（筋肉内、皮下、皮膚内、経皮もしくは腹腔内）行うことができる。有用な非経口適用形態は、液剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥剤および殺菌性散剤の形態の注射および注入調剤を包含する。そのような非経口組成物はPart 8, Chapter 84 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. 1990, Mack Publishing Group, Enoloに記載されている。

40

【0076】

1つの態様では、本発明は活性化合物の、例えば大型丸剤注射（すなわち単一服用量、例えば1回の注射当たり）、短期間（例えば1時間まで）にわたる注入薬剤または長期間（例えば1時間以上）にわたる注入薬剤としての、静脈内（i.v.）適用に関する。適用は間欠的投与により行うこともできる。適用容量は症状により変えることができそして一般的には大型丸剤に関しては0.5 ~ 30、または1 ~ 20 ml、短期間にわたる注入薬剤に関しては25 ~ 500、または50 ~ 250 ml、長期間にわたる注入薬剤に

50

関しては50～1000、または100～500mlである。

【0077】

そのような適用形態は殺菌性でなければならず且つ発熱物質を含んでいてはならない。それらは水性溶媒または水性および有機溶媒の混合物に基づくことができる。例はエタノール、ポリエチレングリコール(PEG)300もしくは400、シクロデキストリン類または乳化薬剤を含有する水溶液、例えばレシチン、プルロニック(Pluronic)F68^(R)、ソルトール(Solutol)HS15^(R)またはクレモフォル(Cremophor)^(R)である。水溶液が好ましい。

【0078】

静脈内適用のためには、液薬剤は一般的に等張性であり且つ体内水分正常状態(euhydric)であり、例えば3～11、6～8または約7.4のpHを有する。

10

【0079】

静脈内-液薬剤用の包装としてガラスまたは容器、例えばゴムシール瓶、を使用することができる。それらは1～1000、または5～50mlの液体容量を含有しうる。液薬剤は患者に適用するために瓶から直接吸引することができる。この目的のためには、活性化化合物を固体形態で(例えば凍結乾燥薬剤として)提供しそして投与直前に瓶に溶媒を加えることにより溶解させることが有利でありうる。

【0080】

注入用の液薬剤は有利にはガラスまたはプラスチック製の容器、例えば瓶または破壊可能な容器、例えば袋、の中に包装できる。それらは1～1000、または50～500mlの液体容量を含有しうる。

20

【0081】

他の適用経路に適する形態は例えば吸入用の製薬学的形態(散薬剤吸入薬剤、ネブライザー薬剤を包含する)、鼻滴下薬剤/液薬剤、噴霧薬剤;舌に、舌下にまたは頬に投与される錠薬剤またはカプセル薬剤、坐薬剤、耳および眼の調薬剤、腔カプセル薬剤、水性懸濁薬剤(ローション薬剤、シェーク混合物)、親油性懸濁薬剤、軟膏薬剤、クリーム薬剤、乳薬剤、ペースト薬剤、散布散薬剤または移植片を包含する。

【0082】

活性成分をそれ自体は既知である方法で該適用形態にすることができる。これは不活性な製薬学的に適する賦形薬剤を用いて行われる。これらはとりわけ担体(例えば、微結晶性セルロース)、溶媒(例えば、液体ポリエチレングリコール類)、乳化薬剤(例えばドデシル硫酸ナトリウム)、分散化薬剤(例えば、ポリビニルピロリドン)、合成および天然の生重合体(例えばアルブミン)、安定薬剤(例えば、アスコルビン酸の如き酸化防止薬剤)、着色薬剤(例えば、酸化鉄類の如き無機顔料)または味覚および/もしくは臭気矯正薬剤を用いて行われる。例示の適用形態はこの出願の部分Cに示されている。

30

【0083】

人間用途のためには、経口投与の場合には、0.001～50mg/kgまたは0.01～20mg/kgの服用量を投与することが推奨される。例えば静脈内、または粘膜を介して鼻、頬もしくは吸入式による如き非経口投与の場合には、0.001～0.60mg/kg、特に0.01～30mg/kgの服用量を使用することが推奨される。

40

【0084】

それにもかかわらず、ある種の環境では、すなわち体重、適用経路、活性成分に対する個々の反応、調合方法および適用を行う時間または間隔の関数として、上記の量から逸脱することが必要でありうる。例えばある場合には上記の最少量より少ないことがありうるが、他の場合には上記の上限を越えなければならないであろう。比較的大量の適用の場合には、それらを1日にわたり複数の個別服用量に分割することが推奨しうる。

【0085】

以下の試験および実施例における百分率は、断らない限り、重量により、部数は重量による。液体/液体溶液に関して報告される溶媒比、希釈比および濃度は各々容量に基づく。

50

【実施例】

【0086】

A. 実施例

略語および頭文字語

当該技術の有機化学者により使用される略語の包括的なリストは Journal of Organic Chemistry の各巻の初版に見られ、このリストは典型的には Standard List of Abbreviations と表題の付いた表にある。該リストに含まれた略語および当該技術の有機化学者により使用される全ての略語は引用することにより本発明の内容となる。

【0087】

本発明の目的のためには、化学元素は Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87 に従い同定される。

【0088】

より具体的に、下記の略語がこの開示にわたり使用される時には、それらは以下の意味を有する：

2 X	2 回	
3 X	3 回	
AlMe ₃	トリメチルアルミニウム	
Boc	t - ブトキシカルボニル	20
n - BuLi	ブチルリチウム	
t - BuOK	カリウム t - ブトキシド	
calcd	計算値	
Celite ^(R)	セライト・コーポレーション (Celite Corp.) の商標登録された珪藻土濾過薬剤	
CD ₃ OD	メタノール - d ₄	
CHCl ₃ - d	クロロホルム - d	
d	二重項	
DBU	1, 8 - ジアゾビシクロ [5.4.0] ウンデス - 7 - エン	30
DCC	ジシクロヘキシルカルボジイミド	
DEAD	アゾジカルボン酸ジエチル	
DIBAH	水素化アルミニウムジイソブチル	
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMA	ジメチルアセトアミド	
DMAP	4 - ジメチルアミノピリジン	
DME	ジメトキシエタン	
DMF	N, N - ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DMSO - d ₆	ジメチルスルホキシド - d ₆	40
EDCI	1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩	
EtSH	エタンチオール	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
Et ₃ SiH	トリエチルシラン	
h	時間	
HATU	ヘキサフルオロリン酸 O - (7 - アザベンゾチリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム	50

Hex	ヘキサン類	
¹ H NMR	プロトン核磁気共鳴	
HOAc	酢酸	
HPLC	高性能液体クロマトグラフィー	
LC-MS	液体クロマトグラフィー/質量分光法	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
LiHMDS	リチウムヘキサメチルジシラジド	
m	多重項	
m-CPBA	3-クロロペルオキシ安息香酸	
MeOH	メタノール	10
min	分間	
Me ₃ SiI	ヨウ化トリメチルシリル	
MS ES	電子噴霧付き質量分光法	
NaBH(OAc) ₃	トリアセトキシホウ水素化ナトリウム	
OMs	O-メタンシルホニル(メシレート)	
OTs	O-p-トルエンシルホニル(トシル)	
OTf	O-トリフルオロアセチル(トリフリル)	
Pd/C	木炭上パラジウム	
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	20
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)	
PdCl ₂ (dppf)·CH ₂ Cl ₂	ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体	
RT	保持時間	
rt	室温	
R _f	TLC保持因子	
s	一重項	
t	三重項	30
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	

【0089】

一般的な分析工程

本発明の代表的化合物の構造を以下の工程を用いて確認した。

【0090】

電子衝撃質量スペクトル(EI-MS)はヒューレット・パッカード(Hewlett Packard)5890ガスクロマトグラフをJ & W DB-5カラム(0.25 μMコーティング; 30m x 0.25mm)と共に装備したヒューレット・パッカード5989A質量分光計を用いて得られた。イオン源は250 に保たれそしてスペクトルは1回の走査当たり2秒間で50-800 amuで走査させた。

【0091】

高圧液体クロマトグラフィー-電子噴霧質量スペクトル(LC-MS)は以下のいずれかを用いて得られた:

【0092】

(A) 四元ポンプ、254nmに設定された可変波長検知器、YMCプロ(pro)C-18カラム(2 x 23mm, 120Å)、および電子噴霧イオン化付きのフィニガン(Finnigan)LCQイオントラップ質量分光計を装備したヒューレット・パッカード1100HPLC。スペクトルを源内のイオン数に応じた可変イオン時間を用いて1

20 - 1200 amuで走査させた。溶離薬剤はA：0.02%のTFAを含むアセトニトリル中の2%水およびB：0.018%のTFAを含むアセトニトリル中の2%水であった。1.0 mL/分の流速における3.5分間にわたる10% Bから95%への勾配溶離を0.5分間の初期保持および0.5分間の95% Bにおける最終保持と共に使用する。

或いは

【0093】

(B) 2個のギルソン(Gilson) 306ポンプ、ギルソン215自動試料採取器、ギルソンダイオード列検知器、YMプロC-18カラム(2 x 23 mm, 120 Å)、およびz-噴霧電子噴霧イオン化を有するマイクロマス(Micromass) LCZ単一四重極質量分光計を装備したギルソンHPLCシステム。スペクトルを1.5秒間にわたり120 - 800 amuに走査させた。ELSD(蒸発光拡散検知器)データもアナログチャンネルとして得られる。溶離薬剤はA：0.02%のTFAを含むアセトニトリル中の2%水またはB：0.018%のTFAを含むアセトニトリル中の2%水のいずれかであった。1.5 mL/分の流速における3.5分間にわたる10% Bから90%への勾配溶離を0.5分間の初期保持および0.5分間の90% Bにおける最終保持と共に使用する。合計実施時間は4.8分間である。カラム交換および再生のために追加の交換弁が使用される。

【0094】

普通の一次元NMR分光法を400 MHzバリアン・マーキュリー・プラス(Varian Mercury-plus)分光計の上で行う。試料をケンブリッジ・アイソトープ・ラブス(Cambridge Isotope Labs)から得られる重水素化された溶媒の中に溶解させ、そして5 mm内径のウィルマド(Wilmad) NMR管に移した。スペクトルを293 Kで得た。化学シフトをppmメモリで記録しそして¹Hに関しては例えばDMSO-d₆に関する2.49 ppm、CD₃CN-d₃ 1.93 ppm、CD₃ODに関する3.30 ppm、CD₂Cl₂-d₂に関する5.32 ppmおよびCHCl₃-dに関する7.26 ppmの如き適切な溶媒信号と対比した。

【0095】

一般的なHPLC精製方法

ギルソン215システムを用いて、典型的にはYMCプロ-C18AS-342(150 x 20 mm内径)カラムを用いて、分取逆相HPLCクロマトグラフィーを行った。典型的には、使用した移動相は(A) 0.1%のTFAを含有するH₂Oおよび(B) アセトニトリルの混合物であった。典型的な勾配は以下のものであった：

【0096】

【表1】

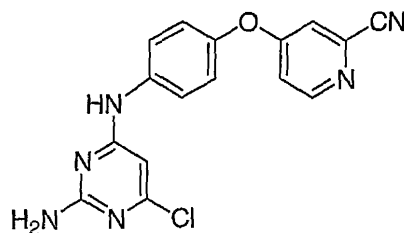
時間 [分間]	A: %	B: %	流速 [mL/分間]
0.50	90.0	10.0	1.0
11.00	0.0	100.0	1.0
14.00	0.0	100.0	1.0
15.02	100.0	0.0	1.0

【0097】

中間体1A：4 - { 4 - [(2 - アミノ - 6 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ] フェノキシ } ピリジン - 2 - カルボニトリル

【0098】

【化12】



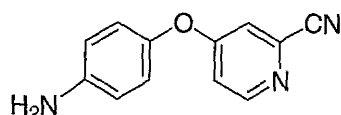
【0099】

10

段階1： 4 - (4 - アミノフェノキシ) ピリジン - 2 - カルボニトリルの製造

【0100】

【化13】



【0101】

20

機械的スターおよび還流コンデンサーを備えた三つ首の3 L丸底フラスコに4 - アミノフェノール (41.35 g、0.38モル) および N, N - ジメチルアセトアミド (500 mL) を充填した。生じた溶液を発泡している窒素を用いて脱気し、その後にカリウム tert - ブトキシド (44.54 g、0.40モル) を一回で加えた。溶液は最初に緑色になり、次に灰白色になり、それに N, N - ジメチルアセトアミド (300 mL) 中の4 - クロロピリジン - 2 - カルボニトリル (50.00 g、0.36モル) を一回で加えた。混合物は数分以内に褐色に変わりそしてそれを一晩にわたり90 °Cに加熱した。翌朝に、混合物を室温に冷却しそして溶媒を真空下で除去した。生じた残渣を水 (1.5 L) および EtOAc (1.5 L) の間に分配させた。K₂CO₃を加えてpHを微塩基性に調節しそして層を分離した。水層をEtOAc (1 L) で抽出した。一緒にした有機相をMgSO₄上で乾燥し、濾過しそして濃縮した。生じた残渣をジクロロメタンの中に溶解させそしてシリカゲル (~ 1 kg) の栓の上に吸収させた。それを次にヘキサン中25% ~ 75% EtOAcで溶離して4 - (4 - アミノフェノキシ) ピリジン - 2 - カルボニトリル (18.9 g、25%) を与えた：¹H NMR (DMSO - d₆) ppm 8.48 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.83 (dd, 2H), 6.60 (dd, 2H), 5.18 (s, 2H); MS ES 212 (M + H), RT 0.97 min.

30

【0102】

段階2： 標記化合物の製造

機械的スターおよび還流コンデンサーを備えた三つ首の3 L丸底フラスコに4 - (4 - アミノフェノキシ) ピリジン - 2 - カルボニトリル (70.00 g、0.33モル)、4, 6 - ジクロロピリミジン - 2 - アミン (54.35 g、0.33モル)、水 (2.5 L)、および2 - プロパノール (500 mL) を充填した。懸濁液を91 °Cに4時間にわたり加熱し、その後にそれを一晩にわたり室温に冷却した。反応混合物を濾過しそして集められた固体をEtOH、エーテルおよびヘキサン類で洗浄した。固体を空気吸引により45分間にわたり乾燥して4 - { 4 - [(2 - アミノ - 6 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ] フェノキシ } ピリジン - 2 - カルボニトリル (84.1 g、75%) を与えた：¹H NMR (DMSO - d₆) ppm 9.45 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.12 - 7.15 (m, 3H), 6.76 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 3.34 (s, 2H); MS ES

40

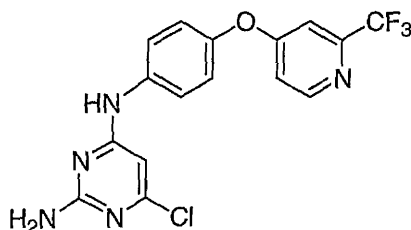
50

339 (M+H), RT 2.49 min.

中間体 1 B : 6 - クロロ - N⁴ - (4 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] オキシ } フェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

【 0 1 0 3 】

【 化 1 4 】



10

【 0 1 0 4 】

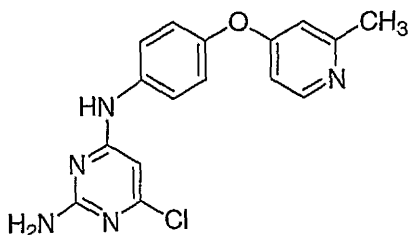
それは中間体 1 A に関して記載されたものと同様な二段階工程で製造された : ¹H NMR (DMSO - d₆) ppm 9.46 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.11 (dd, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.00 (s, 1H). MS ES 382 (M+H), calcd 382 RT 2.93 min.

20

中間体 1 C : 6 - クロロ - N⁴ - { 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

【 0 1 0 5 】

【 化 1 5 】



30

【 0 1 0 6 】

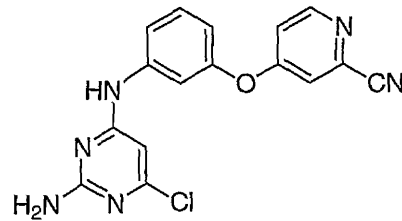
それは中間体 1 A に関して記載されたものと同様な二段階工程で製造された : ¹H NMR (DMSO - d₆) 9.40 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.75 (brs, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.98 (s, 1H); MS ES 328 (M+H)⁺, calcd 328, RT = 1.45 min.

40

中間体 1 D : 4 - { 3 - [(2 - アミノ - 6 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ] フェノキシ } ピリジン - 2 - カルボニトリル

【 0 1 0 7 】

【化 16】



【0108】

10

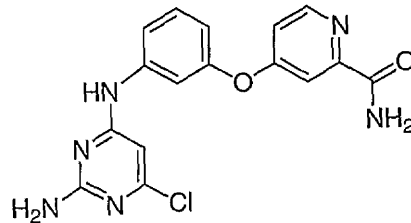
それは中間体 1 A に関して記載されたものと同様な二段階工程で製造された：¹H NMR (DMSO-d₆) 9.52 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.77 - 6.80 (m, 3H), 6.01 (s, 1H); MS ES 339 (M+H)⁺, calcd 339, RT=2.65 min.

中間体 2 A: 4 - { 3 - [(2 - アミノ - 6 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ] フェノキシ } ピリジン - 2 - カルボキサミド

【0109】

【化 17】

20



【0110】

100 mL 丸底フラスコに 4 - { 3 - [(2 - アミノ - 6 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ] フェノキシ } ピリジン - 2 - カルボニトリル (中間体 1 D、5.00 g、14.8 ミリモル) および濃硫酸 (40 mL) を充填した。混合物を 70 に 2 時間にわたり加熱し、その後それを室温に冷却した。それを次に NaHCO₃ および氷水の混合物の中にゆっくり注ぎ、その後 EtOAc を攪拌しながら加えた。有機層を分離し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして濾過した。濾液を真空中で濃縮して 4 - { 3 - [(2 - アミノ - 6 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ] フェノキシ } ピリジン - 2 - カルボキサミドを無色粉末 (4.50 g、85%) として与えた： 9.51 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.66 - 7.68 (m, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.77 - 6.81 (m, 3H), 6.00 (s, 1H); MS ES 357 (M+H)⁺, calcd 357, RT=2.32 min.

30

40

実施例 1 および 2: 高速アナロギング (High - Speed Analoging) (HSA) 合成方法 B

15 mL マイクロ波反応容器中で 1 当量の 4 - { 4 - [(2 - アミノ - 6 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ] フェノキシ } ピリジン - 2 - カルボニトリル (100 mg, 中間体 1 A)、2 当量の 1 - ナフチルボロン酸、および 0.06 当量の PdCl₂ (dppf) CH₂Cl₂ の 2.3 mL の無水 N,N - ジメチルアセトアミド中混合物に 3.1 当量の 2 M K₂CO₃ 水溶液を加えた。生じた混合物を 10 分間にわたり N₂ を用いて脱気した後に、瓶を密封しそしマイクロ波反応容器 (パーソナル・ケミストリー (Personal Chemistry) によるエムリーズ・オブチマイザー (Emrys optimizer)) の中で 150 に 20 分間にわたり加熱した。反応混合物を濾過

50

し、そして濾液を濃縮しそしてフェノメネックス・ルナ (Phenomenex Luna) 5 μ C 18 150 x 30 mmカラムを用いる15%~85%アセトニトリルで溶離する分取 - HPLCにより精製して最終生成物を与えた。実施例2は反応中の実施例1の加水分解の結果としての副生物である。

【0111】

適当な出発物質を用いて、実施例1に関して記載された方法を実施例14の製造のために使用した。

実施例3：高速アナロギング (HSA) 合成方法C

8 mLマイクロ波反応容器中で1当量の4 - {3 - [(2 - アミノ - 6 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ] フェノキシ} ピリジン - 2 - カルボキサミド (100 mg, 10
中間体2A)、2当量の1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルボロン酸、および0.06当量のPdCl₂ (dppf) CH₂Cl₂複合体の2.3 mLの無水N, N - ジメチルアセトアミド混合物に3.1当量の2 M K₂CO₃水溶液を加えた。生じた混合物を10分間にわたりN₂を用いて脱気した後に、瓶を密封しそしてマイクロ波反応容器 (パーソナル・ケミストリーによるエムリーズ・オブチマイザー) の中で140 に20分間にわたり加熱した。反応混合物を濾過し、そして濾液を濃縮しそしてフェノメネックス・ルナ5 μ C 18 150 x 30 mmカラムを用いる15%~85%アセトニトリルで溶離する分取 - HPLCにより精製して最終生成物を与えた。

【0112】

適当な出発物質を用いて、実施例3に関して記載された方法を実施例4 - 9の製造のために使用した。

実施例10：高速アナロギング (HSA) 合成方法A

マイクロ波反応容器 (パーソナル・ケミストリーによるエムリーズ・オブチマイザー) 中で1当量の6 - クロロ - N⁴ - (4 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] オキシ} フェニル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン (100 mg, 中間体1B)、2当量の1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルボロン酸、および0.1当量のPdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂複合体の2.5 mLの無水N, N - ジメチルアセトアミドおよび0.5 mLの水中2 M K₂CO₃の中の混合物を窒素下で140 に20分間にわたり加熱した。反応混合物を濾過し、そして濾液を濃縮しそしてフェノメネックス・ルナ5 μ C 18 150 x 30 mmカラムを用いる0.1%のTFAを含有する15%~85%アセトニトリルで溶離する分取 - HPLCにより精製して最終生成物を与えた。

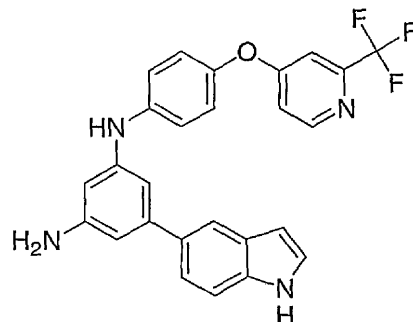
【0113】

適当な出発物質を用いて、実施例10に関して記載された方法を実施例11の製造のために使用した。

実施例12：6 - (1H - インドール - 5 - イル) - N⁴ - (4 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] オキシ} フェニル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミンの製造

【0114】

【化18】



10

20

30

40

50

【0115】

丸底フラスコ中の1当量の6-クロロ-N⁴-(4-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]オキシ}フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン(200mg, 中間体1B)、2当量の1H-インドール-5-イルボロン酸、および0.06当量のPdCl₂(dppf)の4mLの無水N,N-ジメチルアセトアミド中混合物に、3.1当量の2M K₂CO₃水溶液を加えた。生じた混合物を10分間にわたりN₂を用いて脱気した後に、それを120℃にN₂保護下で一晩にわたり加熱した。反応混合物を冷却しそして濾過し、そして濾液を濃縮しそして15%の最初のアセトニトリルから85%の最終のアセトニトリルへの水およびアセトニトリル混合物の勾配を用いてHPLCにより精製して6-(1H-インドール-5-イル)-N⁴-(4-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]オキシ}フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミンを与えた：¹H NMR(DMSO-d₆) 11.22(s, 1H), 9.31(s, 1H), 8.60(m, 1H), 8.19(s, 1H), 7.90(m, 2H), 7.69(m, 1H), 7.43(d, 1H), 7.38(m, 2H), 7.18-7.10(m, 3H), 6.52(m, 2H), 6.30(s, 2H); MS ES 463(M+H)⁺ 計算値463。

10

【0116】

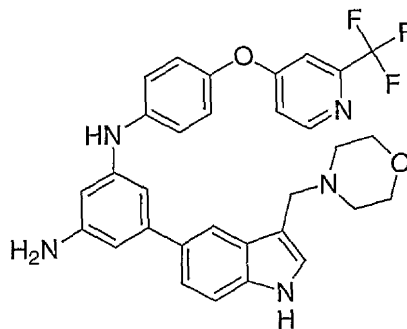
適当な出発物質を用いて、実施例12に関して記載された方法を実施例13の製造のために使用した。

実施例15: 6-[3-(モルホリン-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イル]-N⁴-(4-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]オキシ}フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミンの製造

20

【0117】

【化19】



30

【0118】

20mL丸底フラスコに6-(1H-インドール-5-イル)-N⁴-(4-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]オキシ}フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン(100mg, 0.22ミリモル)、塩化メチレン(4mL)、酢酸(1mL)、モルホリン(19mg, 0.22ミリモル)およびホルムアルデヒド(水中37%, 0.02mL)を充填した。反応混合物を5時間にわたり攪拌し、次に塩化メチレンで希釈しそして2M NaOHで塩基性化した。EtOAcを加えて全ての沈殿した物質を溶解させ、その後に水を加えそして層を分離した。水層をEtOAcで抽出しそして一緒にした有機層を食塩水で洗浄しそしてNa₂SO₄で乾燥し、濾過しそして濃縮した。生じた残渣を5-75%アセトニトリル/水/0.1%TFAを用いる分取HPLCにより精製してわずかに不純な物質を与え、それを30-45%アセトニトリル/水/0.1%TFAを用いる分取HPLCで再-精製した。分取TLC精製(10%MeOH/塩化メチレン)により純粋生成物が最後に得られて7.6mg(6.3%)を与えた：¹H NMR(CD₂Cl₂) 8.44(m, 1H), 8.26(m, 2H), 7.68(m, 1H), 7.53(d, 2H), 7.31(d, 1H), 7.15(d, 1H), 7.0

40

50

8 (s , 1 H) , 7 . 0 1 (d , 2 H) , 6 . 9 3 (m , 1 H) , 6 . 6 3 (s , 1 H) , 6 . 4 8 (s , 1 H) , 5 . 2 3 (m , 1 H) , 4 . 9 0 (s , 2 H) , 3 . 6 3 (s , 2 H) , 3 . 5 6 (m , 4 H) , 2 . 4 0 (m , 4 H) ; M S E S 5 6 2 (M + H) ⁺ c a l c d 5 6 2 , R T = 2 . 2 6 m i n .

実施例は以下の表に挙げられる：

【 0 1 1 9 】

10

【 0 1 2 0 】

20

B . 生理学的活性

本発明の化合物の有用性を、例えば、下記のインビトロ腫瘍細胞増殖検定においてそれらのインビトロ活性により説明することができる。インビトロでの腫瘍細胞増殖検定における活性と臨床設定における抗 - 腫瘍活性との間の関係は当該技術において非常に良く確立されている。例えば、タキソール (taxol) (Silvestrini et al . Stem Cells 1993 , 11 (6) , 528 - 35)、タキソテレ (taxotere) (Bissery et al . Anti Cancer Drugs 1995 , 6 (3) , 339)、およびトポイソメラーゼ阻害薬剤 (Edelman et al . Cancer Chemother . Pharmacol . 1996 , 37 (5) , 385 - 93) の治療用途がインビトロ腫瘍増殖検定を使用して示された。

30

【 0 1 2 1 】

本発明に従う化合物のインビトロ効果は以下の検定で示すことができる。

本発明の化合物の細胞毒性活性

以下の章は、例えば、細胞上の細胞毒性活性を試験するために、本発明の化合物を使用できる検定を記載する。

【 0 1 2 2 】

ヒト腫瘍細胞、例えば、HCT 116細胞、を96 - ウエルプレート中に $3 . 0 \times 10^3$ 個の細胞 / ウエルで接種しそして10%の胎牛血清 (ハイクローン (Hyclone)、ローガン、ユタ州) および10mM HEPESを含有する100mLのRPMI完全培地 (インビトロゲン・コーポレーション (Invitrogen Corporation)、グランアイランド、ニューヨーク州) の中でそして37 °Cにおいて16時間にわたり5% CO₂ を有するインキュベーターの中で成長させる。各ウエルに、20mM ~ 60nM濃度の化合物を0.2% DMSOを含有する50mLの追加の成長培地を加える。細胞をさらに72時間にわたり37 °Cにおいて成長させる。20mLのアラマー・ブルー (Alamar Blue) (トレク・ダイアグノスティック・システムズ・インコーポレーテッド (Trek Diagnostic Systems , Inc .)、クリーブランド、オハイオ州) 試薬を各ウエルに加えそして4時間にわたり37 °Cにおいてインキュベートする。プレートをスペクトラマックス・ジェミニ (SpectraMax Gemini) (モレキュラー・デバイセス (Molecular Devices)、カリフォルニア州) の中で544nmの励起および590nmの発光波長で読み取る。IC₅₀

40

50

0 値を 10g 薬品濃度対百分率阻害の線状回帰分析により測定する。

【0123】

本発明の代表的化合物を上記の検定工程を用いて細胞毒性に関して試験して以下の結果を得た：

実施例 1、2、5、8、9、10、11、12、13、および 14 は HCT 116 細胞活性検定において 500 nM 以下の IC₅₀ を示す。

【0124】

実施例 3、4、6、7、および 15 は HCT 116 細胞活性検定において 500 nM より大きい 5mM 以下の IC₅₀ を示す。

【0125】

C. 製薬学的組成物に関する操作実施例

本発明に従う化合物を以下の通りにして製薬学的調剤に転化することができる：

錠剤：

組成：

100mg の実施例 1 の化合物、50mg のラクトース（一水和物）、50mg のトウモロコシ澱粉（天然）、10mg のポリビニルピロリドン（PVP 25）（ドイツ、ルドウィヒシャッフェンのバsf（BASF）から）および 2mg のステアリン酸マグネシウム。錠剤重量 212mg、直径 8mm、曲率半径 12mm。

【0126】

製造：

活性成分、ラクトースおよび澱粉の混合物を PVP の水中 5% 溶液（m/m）と共に造粒する。乾燥後に、顆粒をステアリン酸マグネシウムと 5 分間にわたり混合する。この混合物を一般的な錠剤プレス（錠剤フォーマット、上記参照）を用いて成型する。適用される成型力は典型的には 15kN である。

【0127】

経口投与用懸濁剤：

組成：

1000mg の実施例 1 の化合物、1000mg のエタノール（96%）、400mg のロージゲル（Rhodigel）（米国、ペンシルバニア州の FMC からのキサンタンゴム）および 99g の水。100mg の本発明に従う化合物の 1 回服用量が 10mL の経口懸濁液により与えられる。

【0128】

製造：

ロージゲルをエタノールの中に懸濁させそして活性成分を懸濁液に加える。水を攪拌しながら加える。攪拌を約 6 時間にわたりロージゲルの膨潤が完了するまで続ける。

【0129】

静脈内投与用液剤 1：

組成： 場合により 15% までのクレモフォル（Cremophor）EL、および場合により 15% までのエチルアルコール、および場合により 2 当量までの製薬学的に適する酸、例えばクエン酸または塩酸、を有する食塩水中の 100 - 200mg の実施例 1 の化合物、15g のポリエチレングリコール（polyethylenglykol）400 および 250 - g の水。

【0130】

製造：

実施例 1 の化合物およびポリエチレングリコール 400 を水の中に攪拌しながら溶解させる。溶液を殺菌濾過し（孔寸法 0.22 μm）そして熱殺菌された注入瓶の中に無菌条件下で充填する。注入瓶をゴムシールで密封する。

【0131】

静脈内投与用液剤 2：

組成： 100 - 200mg の実施例 1 の化合物、食塩水溶液、場合により 15 % まで

10

20

30

40

50

のクレモフォル E L、および場合により 15% までのエチルアルコール、および場合により 2 当量までの製薬学的に適する酸、例えばクエン酸または塩酸。

【0132】

製造：

実施例 1 の化合物を食塩水溶液の中に攪拌しながら溶解させる。場合により、クレモフォル E L、エチルアルコールまたは酸を加える。溶液を殺菌濾過し（孔寸法 $0.22 \mu\text{m}$ ）そして熱殺菌された注入瓶の中に無菌条件下で充填する。注入瓶をゴムシールで密封する。

【0133】

本発明の他の態様は当業者にとって本明細書の考察またはここに開示された発明の実施から明らかになるであろう。明細書および実施例は単なる例示であり発明の真の範囲および精神は以下の特許請求の範囲により示されることが意図される。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/012828

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/12 A61K31/506 C07D401/14 C07D405/14		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/106450 A1 (BAYER AG [DE]; FEURER ACHIM [DE]; BENNABI SAMIR [DE]; HECKROTH HEIKE [] 24 December 2003 (2003-12-24) the whole document	1-15
Y	WO 03/062225 A (BAYER AG [US]; NAGARATHNAM DHANAPALAN [US]; DUMAS JACQUES [US]; HATOUM) 31 July 2003 (2003-07-31) cited in the application the whole document	1-15
Y	WO 2004/039796 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; FEURER ACHIM [DE]; BENNABI SAMIR [DE]; HECKR) 13 May 2004 (2004-05-13) the whole document	1-15
----- -/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
E earlier document but published on or after the international filing date		*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*&* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 11 October 2006		Date of mailing of the international search report 18/10/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fink, Dieter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2006/012828

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/048365 A (CHIRON CORP [US]; NUSS JOHN M [US]; PECCHI SABINA [US]; RENHOWE PAUL A) 10 June 2004 (2004-06-10) cited in the application the whole document -----	1-15
P, Y	WO 2005/035507 A2 (BAYER PHARMACEUTICALS CORP [US]; DIXON JULIE A [US]; NAGARATHNAM DHANA) 21 April 2005 (2005-04-21) the whole document -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/012828**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 13 and 14 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/012828

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03106450	A1	24-12-2003	AU 2003232848 A1	31-12-2003
			CA 2489452 A1	24-12-2003
			DE 10226943 A1	08-01-2004
			EP 1515965 A1	23-03-2005
			JP 2005538962 T	22-12-2005
WO 03062225	A	31-07-2003	CA 2473510 A1	31-07-2003
			EP 1470121 A1	27-10-2004
			JP 2005521659 T	21-07-2005
			MX PA04007191 A	31-03-2005
WO 2004039796	A	13-05-2004	AU 2003278088 A1	25-05-2004
			CA 2503646 A1	13-05-2004
			EP 1562935 A1	17-08-2005
			JP 2006506458 T	23-02-2006
WO 2004048365	A	10-06-2004	AU 2003295776 A1	18-06-2004
			CA 2507100 A1	10-06-2004
			EP 1575940 A1	21-09-2005
			JP 2006514118 T	27-04-2006
			MX PA05005477 A	25-07-2005
WO 2005035507	A2	21-04-2005	CA 2542031 A1	21-04-2005
			EP 1689722 A2	16-08-2006

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 フー, ウエンラング
アメリカ合衆国コネチカッツ州06460ミルフオード・ユニット5232・アバロンドライブ30

(72)発明者 ワング, ミング
アメリカ合衆国コネチカッツ州06460ミルフオード・ミルフオードハントレーン32

(72)発明者 ビーラー, ドナルド
アメリカ合衆国コネチカッツ州06524ベサニー・ヒルトツプロード46

(72)発明者 ブランズ, ミヒヤエル
ドイツ42329ブツペルタール・キンダーブツシユ6ペー

(72)発明者 ワング, ヤミン
アメリカ合衆国コネチカッツ州06482サンデイフツク・ラセツトロード10

(72)発明者 ベア, プライアン・アール
アメリカ合衆国カリフォルニア州92057オーシヤンサイド・スペンサーコート5108

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB07 CC29 CC81 DD06 DD12 DD29
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC42 GA02 GA07 GA08 GA09 GA12
MA01 MA04 MA52 MA66 ZB26