

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4147184号
(P4147184)

(45) 発行日 平成20年9月10日(2008.9.10)

(24) 登録日 平成20年6月27日(2008.6.27)

| | |
|----------------------------------|----------------------|
| (51) Int. Cl. | F I |
| C O 7 D 487/04 (2006.01) | C O 7 D 487/04 1 4 0 |
| A 6 1 K 31/519 (2006.01) | A 6 1 K 31/519 |
| A 6 1 K 31/5377 (2006.01) | A 6 1 K 31/5377 |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01) | A 6 1 P 35/00 |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 1 1 |

請求項の数 8 (全 68 頁)

(21) 出願番号 特願2003-518550 (P2003-518550)
 (86) (22) 出願日 平成14年8月6日(2002.8.6)
 (65) 公表番号 特表2005-501077 (P2005-501077A)
 (43) 公表日 平成17年1月13日(2005.1.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/008780
 (87) 国際公開番号 W02003/013541
 (87) 国際公開日 平成15年2月20日(2003.2.20)
 審査請求日 平成16年2月5日(2004.2.5)
 (31) 優先権主張番号 0119249.1
 (32) 優先日 平成13年8月7日(2001.8.7)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 597011463
 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
 スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ
 ユトラーセ 35
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100064610
 弁理士 中嶋 正二
 (74) 代理人 100072730
 弁理士 小島 一晃

最終頁に続く

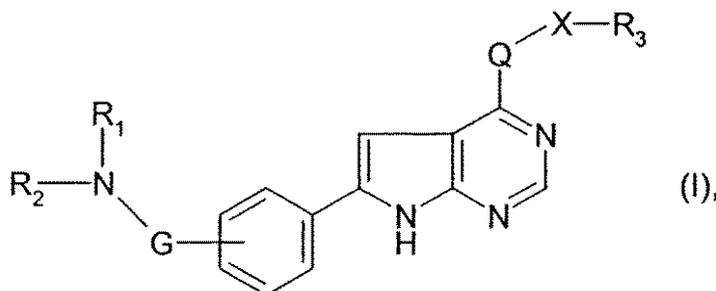
(54) 【発明の名称】 4-アミノ-6-フェニル-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I

【化1】



[式中、

R₁およびR₂は、各々が他方から独立して水素、非置換または置換アルキルもしくはシクロアルキル、環炭素原子を介して結合した複素環基、または式R₄-Y-(C=Z)-(式中、R₄は非置換、一置換または二置換アミノもしくは複素環基であり、Yは存在しないかまたは低級アルキレンであり、そしてZは酸素、硫黄またはイミノである。)の基である(ただし、R₁およびR₂がいずれもともに水素であることはない。); またはR₁およびR₂は、それらが結合している窒素原子と一緒に、複素環基を形成する;

R₃は、複素環基、または非置換または置換芳香族基である;

Gは、 $C_1 - C_7$ - アルキレン、 $-C(=O)-$ 、または $C_1 - C_6$ - アルキレン - $C(=O)-$ (式中、カルボニル基は NR_1R_2 部分に結合している)である；

Qは、 $-NH-$ または $-O-$ である(ただし、Gが $-C(=O)-$ または $C_1 - C_6$ - アルキレン - $C(=O)-$ である場合、Qは $-O-$ である。)；そして

Xは、存在しないか、または $C_1 - C_7$ - アルキレンである；ただし、Xが存在しない場合、複素環基 R_3 は環炭素原子を介して結合する。]

で示される化合物またはその塩。

【請求項2】

請求項1記載の式I

[式中、 R_1 および R_2 は、各々が他方から独立して水素、非置換または置換アルキルもしくはシクロアルキル、環炭素原子を介して結合した複素環基、または式 $R_4 - Y - (C=Z)-$ (式中、 R_4 は非置換、一置換または二置換アミノもしくは複素環基であり、Yは存在しないかまたは低級アルキレンであり、そしてZは酸素、硫黄またはイミノである。)の基である(ただし、 R_1 および R_2 がいずれもともに水素であることはない。)]；または R_1 および R_2 は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、複素環基を形成する；

R_3 は、複素環基、または非置換または置換芳香族基である；

Gは、 $C_1 - C_7$ - アルキレンである；

Qは、 $-NH-$ である；そして

Xは、存在しないか、または $C_1 - C_7$ - アルキレンである；ただし、Xが存在しない場合、複素環基 R_3 は環炭素原子を介して結合する。]

で示される化合物またはその塩。

【請求項3】

以下の化合物から選択される、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

：

(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - (6-{4-[(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - メチル] - フェニル} - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - アミン；

(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - (6-{4-[(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ) - メチル] - フェニル} - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - アミン；

N-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ) - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル] - ベンジル} - N',N' - ジエチル - エタン-1,2-ジアミン；

(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - {6-[4-(イソプロピルアミノ-メチル) - フェニル] - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミン；

(6-{4-[(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ) - メチル] - フェニル} - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - ((R)-1-フェニル-エチル) - アミン；

((R)-1-フェニル-エチル) - (6-{4-[(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ) - メチル] - フェニル} - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) - アミン；

N,N-ジエチル-N' - {4-[4-((R)-1-フェニル-エチルアミノ) - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル] - ベンジル} - エタン-1,2-ジアミン；

{6-[4-(tert-ブチルアミノ-メチル) - フェニル] - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - ((R)-1-フェニル-エチル) - アミン；

{6-[4-(イソプロピルアミノ-メチル) - フェニル] - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - ((R)-1-フェニル-エチル) - アミン；

[6-(4-エチルアミノメチル-フェニル) - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - ((R)-1-フェニル-エチル) - アミン；

[6-(4-メチルアミノメチル-フェニル) - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - ((R)-1-フェニル-エチル) - アミン；

(3-メトキシ-ベンジル) - [6-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン；

10

20

30

40

50

- (3-メトキシ-ベンジル) - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) - フェニル] - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミン;
- {6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) - フェニル] - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - (3-メトキシ-ベンジル) - アミン;
- (3-メチル-ベンジル) - [6-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル) - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン;
- (3-メチル-ベンジル) - [6-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン;
- [6-(4-ジメチルアミノメチル-フェニル) - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - (3-メチル-ベンジル) - アミン;
- [6-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル) - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - (3-メチル-ベンジル) - アミン;
- (3-メチル-ベンジル) - [6-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル) - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン;
- (3-メチル-ベンジル) - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) - フェニル] - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミン;
- {6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) - フェニル] - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - (3-メチル-ベンジル) - アミン;
- ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル - {6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) - フェニル] - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミン;
- (6-メトキシ-ピリジン-3-イル) - {6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) - フェニル] - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミン;
- 5- {6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) - フェニル] - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ} - 1H-ピリジン-2-オン;
- (6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル) - {6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) - フェニル] - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミン;
- (6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル) - {6-[4-(モルホリン-4-イルメチル) - フェニル] - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミン;
- (6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル) - {6-[4-(ジメチルアミノ-メチル) - フェニル] - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミン;
- (2-メトキシ-ピリジン-4-イルメチル) - {6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) - フェニル] - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミン;
- (2-メトキシ-ピリジン-4-イルメチル) - {6-[4-(モルホリン-4-イルメチル) - フェニル] - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミン;
- (2-メトキシ-ピリジン-4-イルメチル) - {6-[4-(ジメチルアミノ-メチル) - フェニル] - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミン;
- (2-メトキシ-ピリジン-4-イルメチル) - {6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) - フェニル] - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミン;
- 5- ({6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) - フェニル] - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ } - メチル) - 1H-ピリジン-2-オン;
- 5- ({6-[4-(4-ジメチルアミノ-メチル) - フェニル] - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ } - メチル) - 1H-ピリジン-2-オン;
- 5- ({6-[4-(4-モルホリン-イルメチル) - フェニル] - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ } - メチル) - 1H-ピリジン-2-オン;
- 4- ({6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) - フェニル] - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ } - メチル) - 1H-ピリジン-2-オン;
- 4- ({6-[4-(4-モルホリン-イルメチル) - フェニル] - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ } - メチル) - 1H-ピリジン-2-オン;
- 4- ({6-[4-(4-ジメチルアミノ-メチル) - フェニル] - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ } - メチル) - 1H-ピリジン-2-オン;

4 - ({ 6 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - メチル) - 1H - ピリジン - 2 - オン ;
 (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - [6 - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;
 (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - { 6 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル } - アミン ;
 (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - { 6 - [4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル } - アミン ; および
 4 - { 6 - [4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 1H - ピリジン - 2 - オン。 10

【請求項 4】

以下の化合物から選択される、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

:

(4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - { 4 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - フェニル } - メタノン ;
 (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - { 4 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - フェニル } - メタノン ;
 { 4 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - フェニル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン ; および
 4 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - N , N - ジメチル - ベンズアミド。 20

【請求項 5】

以下の化合物から選択される、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

:

6 - [4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン ;
 6 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン ;
 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6 - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン ; および
 { 4 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - ジメチルアミン。 30

【請求項 6】

以下の化合物から選択される、請求項2記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

:

(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - [6 - (4 - ジメチルアミノメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;
 (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - [6 - (4 - ジエチルアミノメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;
 (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - { 6 - [4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル } - アミン ;
 (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - [6 - (4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;
 (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - { 6 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル } - アミン ;
 (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - [6 - (4 - ピペリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ; 40

- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - [6-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン;
- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - {6-[4-(3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミン;
- {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - ((R)-1-フェニル-エチル) - アミン;
- [6-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - ((R)-1-フェニル-エチル) - アミン;
- {6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - ((R)-1-フェニル-エチル) - アミン; 10
- ((R)-1-フェニル-エチル) - [6-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン;
- [6-(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - ((R)-1-フェニル-エチル) - アミン;
- ((R)-1-フェニル-エチル) - [6-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン;
- [6-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - ((R)-1-フェニル-エチル) - アミン;
- {6-[4-(3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - ((R)-1-フェニル-エチル) - アミン; 20
- (4-ベンジルオキシ-フェニル) - [6-(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン;
- (4-ベンジルオキシ-フェニル) - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミン;
- (4-ベンジルオキシ-フェニル) - [6-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン;
- (4-ベンジルオキシ-フェニル) - [6-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン;
- (4-ベンジルオキシ-フェニル) - [6-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン; 30
- (4-ベンジルオキシ-フェニル) - {6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミン;
- (4-ベンジルオキシ-フェニル) - [6-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン;
- (4-ベンジルオキシ-フェニル) - {6-[4-(3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミン;
- [6-(3-ジメチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - ((R)-1-フェニル-エチル) - アミン;
- [6-(3-ジエチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - ((R)-1-フェニル-エチル) - アミン; 40
- {6-[3-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - ((R)-1-フェニル-エチル) - アミン;
- ((R)-1-フェニル-エチル) - [6-(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン;
- {6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - ((R)-1-フェニル-エチル) - アミン;
- ((R)-1-フェニル-エチル) - [6-(3-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン;
- [6-(3-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - ((R)-1-フェニル-エチル) - アミン; 50

{6-[3-(3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル}-((R)-1-フェニル-エチル)-アミン;
 (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-[6-(3-ジメチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン;
 (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-[6-(3-ジエチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン;
 (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-{6-[3-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル}-アミン;
 (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-[6-(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン;
 (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-{6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル}-アミン;
 (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-[6-(3-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン;
 (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-[6-(3-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン;
 N-{4-[4-(R)-1-フェニル-エチルアミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-ベンジル}-2-ピペリジン-1-イル-アセトアミド;
 N-{4-[4-((R)-1-フェニル-エチルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-ベンジル}-2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド;
 2-モルホリン-4-イル-N-{4-[4-((R)-1-フェニル-エチルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-ベンジル}-アセトアミド;
 2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-N-{4-[4-(R)-1-フェニル-エチルアミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-ベンジル}-アセトアミド;
 2-ジメチルアミノ-N-{4-[4-((R)-1-フェニル-エチルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-ベンジル}-アセトアミド;
 2-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-N-{4-[4-((R)-1-フェニル-エチルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-ベンジル}-アセトアミド;
 N-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-ベンジル}-2-ジメチルアミノ-アセトアミド;
 N-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-ベンジル}-2-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-アセトアミド;
 N-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-ベンジル}-2-モルホリン-4-イル-アセトアミド;
 N-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-ベンジル}-2-ピペリジン-1-イル-アセトアミド;
 N-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-ベンジル}-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-アセトアミド;
 N-{4-[4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-ベンジル}-2-ジメチルアミノ-アセトアミド;
 N-{4-[4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-ベンジル}-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-アセトアミド;
 N-{4-[4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-ベンジル}-2-ピペリジン-1-イル-アセトアミド;
 N-{4-[4-((R)-1-フェニル-エチルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-ベンジル}-3-ピペリジン-1-イル-プロピオンアミド;
 3-ジエチルアミノ-N-{4-[4-((R)-1-フェニル-エチルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-ベンジル}-プロピオンアミド;

10

20

30

40

50

- 4 - ジメチルアミノ - N - { 4 - [4 - ((R) - 1 - フェニル - エチルアミノ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - ブチルアミド ;
- ピリジン - 2 - カルボン酸 - 4 - [4 - ((R) - 1 - フェニル - エチルアミノ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジルアミド ;
- N - { 4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - 3 - ジエチルアミノ - プロピオンアミド ;
- ピリジン - 2 - カルボン酸 - 4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジルアミド ;
- N - { 4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - 4 - ジメチルアミノ - ブチルアミド ; 10
- N - { 4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピオンアミド ;
- 2 - ジメチルアミノ - N - { 3 - [4 - ((R) - 1 - フェニル - エチルアミノ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - アセトアミド ;
- 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - N - { 3 - [4 - ((R) - 1 - フェニル - エチルアミノ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - アセトアミド ;
- N - { 3 - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - 2 - ジメチルアミノ - アセトアミド ;
- N - { 3 - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - アセトアミド ; 20
- N - { 3 - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - 2 - ピペリジン - 1 - イル - アセトアミド ;
- 2 - メチル - 5 - { 6 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - フェノール ;
- 5 - [6 - (3 - ジメチルアミノメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 2 - メチル - フェノール ;
- 2 - メトキシ - 5 - { 6 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - フェノール ;
- 5 - [6 - (3 - ジメチルアミノメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 2 - メトキシ - フェノール ; 30
- 5 - [6 - (4 - ジメチルアミノメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 2 - メチル - フェノール ;
- 2 - メチル - 5 - { 6 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - フェノール ;
- 5 - [6 - (4 - ジメチルアミノメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 2 - メトキシ - フェノール ;
- 2 - メトキシ - 5 - { 6 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - フェノール ;
- 2 - メトキシ - 5 - [6 - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - フェノール ; 40
- [(R) - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - [6 - (4 - ジメチルアミノメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;
- [(R) - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - { 6 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル } - アミン ;
- ;
- [(R) - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル - [6 - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;
- (3 - クロロ - フェニル) - [6 - (4 - ジメチルアミノメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミンヒドロクロリド ; 50

(3-クロロ-フェニル) - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミンジヒドロクロリド ;
 (3-クロロ-フェニル) - [6-(4-モルホリン-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミンヒドロクロリド ;
 2-(2-ヒドロキシ-エチル) - {4-[4-(R)-1-フェニル-エチルアミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル} - ベンジル} - アミノ) - エタノール ;
 (3-クロロ-ベンジル) - {6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミン ;
 (3-クロロ-ベンジル) - [6-(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン ;
 (3-クロロ-ベンジル) - [6-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン ;
 (3-クロロ-ベンジル) - [6-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン ;
 (3-クロロ-ベンジル) - [6-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン ;
 (3-クロロ-ベンジル) - [6-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン ;
 (3-クロロ-ベンジル) - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミン ;
 (2-クロロ-ベンジル) - [6-(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン ;
 (2-クロロ-ベンジル) - {6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミン ;
 (2-クロロ-ベンジル) - [6-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン ;
 (2-クロロ-ベンジル) - [6-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン ;
 (2-クロロ-ベンジル) - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミン ;
 (2-クロロ-ベンジル) - [6-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン ;
 (2-クロロ-ベンジル) - [6-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン ;
 (2,5-ジクロロ-ベンジル) - {6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミン ;
 (2,5-ジクロロ-ベンジル) - [6-(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン ;
 (2,5-ジクロロ-ベンジル) - [6-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン ;
 (2,5-ジクロロ-ベンジル) - [6-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン ;
 (2,5-ジクロロ-ベンジル) - [6-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン ;
 (2,5-ジクロロ-ベンジル) - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミン ;
 (2,5-ジクロロ-ベンジル) - [6-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン ;
 [6-(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - (3-メトキシ-ベンジル) - アミン ;

10

20

30

40

50

- [6 - (4 - ジエチルアミノメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (3 - メトキシ - ベンジル) - アミン ;
 (3 - メトキシ - ベンジル) - [6 - (4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;
 (3 - メトキシ - ベンジル) - [6 - (4 - ピペリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;
 ベンゾ [1,3] ジオキソール - 5 - イル - {6 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル} - アミン ;
 ベンゾ [1,3] ジオキソール - 5 - イル - [6 - (4 - ジメチルアミノメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;
 ベンゾ [1,3] ジオキソール - 5 - イル - [6 - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;
 (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - [6 - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;
 (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - {6 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル} - アミン ;
 (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - {6 - [4 - (ジメチルアミノ - メチル) - フェニル] - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル} - アミン ;
 (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - {6 - [4 - (ジメチルアミノ - メチル) - フェニル] - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル} - アミン ;
 5 - [6 - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 1H - ピリジン - 2 - オン ;
 5 - [6 - (4 - ジメチルアミノメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 1H - ピリジン - 2 - オン ;
 5 - {6 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ} - 1H - ピリジン - 2 - オン ;
 4 - [6 - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 1H - ピリジン - 2 - オン ;
 4 - [6 - (4 - ジメチルアミノメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 1H - ピリジン - 2 - オン ; および
 4 - {6 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ} - 1H - ピリジン - 2 - オン。

10

20

30

【請求項 7】

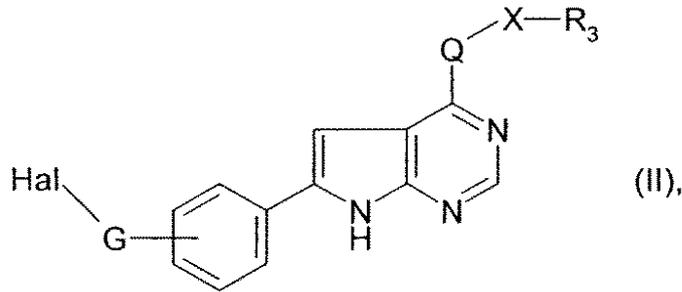
少なくとも1種の薬学的に許容される担体と一緒に、請求項1~6のいずれか1項記載の式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩を含んでなる医薬組成物。

【請求項 8】

請求項1記載の式I (式中、Gは、C₁ - C₇ - アルキレンである ; R₁およびR₂は、各々が他方から独立して水素、非置換または置換アルキルもしくはシクロアルキル、または環炭素原子を介して結合した複素環基である (ただし、R₁およびR₂がいずれもともに水素であることはない。) か、またはR₁およびR₂は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、複素環基を形成する ;そして、R₃、QおよびXはそれぞれ請求項1記載と同意義である。) で示される化合物またはその塩の製造法であって、式II

40

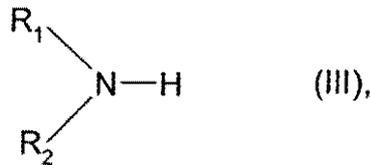
【化2】



(式中、Halはハロゲンであり、G、R₃、QおよびXは上記のとおりである。)で示される化合物を、式III

10

【化3】



(式中、R₁およびR₂は上記のとおりである。)で示される化合物と反応させることを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

20

【発明の詳細な説明】

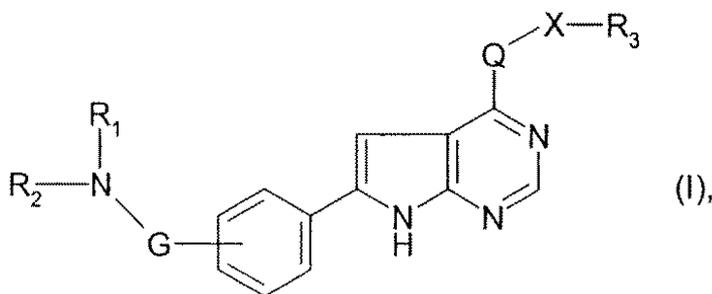
【0001】

本発明は、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン誘導体、それを調製するための工程、そのような誘導体を含んでなる医薬組成物、および腫瘍のような、特に増殖性疾患を処置するための医薬組成物を調製するための - 単独でまたは1つもしくは2つ以上の薬学的に活性な化合物と組み合わせた - そのような誘導体の使用に関する。

【0002】

本発明は、式I

【化1】



30

(式中、R₁およびR₂は、各々が他方から独立して水素、非置換もしくは置換アルキルもしくはシクロアルキル、環炭素原子を介して結合した複素環ラジカル、または式R₄-Y-(C=Z)- (式中、R₄は非置換、一置換もしくは二置換アミノまたは複素環ラジカルであり、Yは存在しないか低級アルキレンのどちらかであり、そしてZは酸素、硫黄もしくはイミノである)のラジカルである(ただし、R₁およびR₂がいずれもともに水素であることはない); または

40

R₁およびR₂は、それらが結合している窒素原子と一緒に複素環ラジカルを形成している;

R₃は、複素環ラジカルまたは非置換もしくは置換芳香族ラジカルである;

Gは、C₁-C₇-アルキレン、-C(=O)-、またはC₁-C₆-アルキレン-C(=O)- (式中、カルボニル基はNR₁R₂部分に結合している)である;

Qは、-NH-または-O-である(ただし、Gが-C(=O)-もしくはC₁-C₆-アルキレン

50

- C(=O) - である場合はQが - O - である) ; および
Xは、Xが存在しない場合は複素環ラジカルR₃が環炭素原子を介して結合していることを条件に、存在しないか、またはC₁ - C₇ - アルキレンのどちらかである)
の7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン誘導体または前記化合物の塩に関する。

【 0 0 0 3 】

上文および下文で使用した一般用語は、好ましくは他に特に指示しない限り、本開示の状況内で下記の意味を有する :

【 0 0 0 4 】

化合物、塩等に対して複数形を使用した場合、これは単一の化合物、塩等も意味するとみなさなければならない。また、用語「ラジカル (radical) 」は、「基」と同意義である。

10

【 0 0 0 5 】

互変異性体を形成できる式Iの化合物について言及する場合は、そのような式Iの化合物の互変異性体を含むことが意図されている。特に、互変異性体は、例えば2 - ヒドロキシ - ピリジルラジカルを含有する式Iの化合物について発生する (例えば下記で言及する実施例115 ~ 120のラジカルR₃を参照されたい) 。そのような化合物では、2 - ヒドロキシ - ピリジルラジカルはさらにまたピリド - 2 (1H) - オン - イルとして存在することもある。

【 0 0 0 6 】

選択的に存在する式Iの化合物の非対称性炭素原子は、(R) 、(S) もしくは(R,S) 配置内、好ましくは(R) もしくは(S) 配置内に存在していてよい。二重結合または環での置換基は、(= Z -) またはトランス (= E -) 形として存在していてよい。これらの化合物は、異性体の混合物として、または好ましくは純粹異性体として存在していてよい。

20

【 0 0 0 7 】

好ましくは、アルキルは20個までの炭素原子を含有しており、最も好ましくは低級アルキルである。

【 0 0 0 8 】

接頭語「低級」は、最高7個までの炭素原子、とりわけ最高4個までの炭素原子を有するラジカルを意味しており、当該のラジカルは非分岐状であるか、単一分岐もしくは多分岐を含む分岐状のどちらかである。

30

【 0 0 0 9 】

低級アルキルは、例えばメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n - ヘキシルまたはn - ヘプチルである。

【 0 0 1 0 】

アルキルR₁およびR₂は、相互から独立して、好ましくはメチル、エチル、イソプロピルまたはtert - ブチル、とりわけメチルまたはエチルである。

【 0 0 1 1 】

低級アルキルYは、好ましくはメチル、エチルまたはプロピルである。

【 0 0 1 2 】

低級アルコキシは、例えばエトキシまたはメトキシ、とりわけメトキシである。

40

【 0 0 1 3 】

置換アルキルは、好ましくは、例えばアミノ、N - 低級アルキルアミノ、N,N - ジ低級アルキルアミノ、N - 低級アルカノイルアミノ、N,N - ジ低級アルカノイルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N - 低級アルキル - カルバモイル、N,N - ジ低級アルキル - カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲンまたは複素環ラジカルのような1つもしくは2つ以上の、好ましくは1つの置換基が存在している可能性がある、上記に定義した低級アルキルである。

50

【0014】

置換アルキル R_1 および R_2 は、相互から独立して、好ましくはヒドロキシ - 低級アルキル、 N,N -ジ低級アルキルアミノ - 低級アルキルまたはモルホリニル - 低級アルキルである。

【0015】

好ましくは、非置換もしくは置換シクロアルキル R_1 もしくは R_2 は、3~20個の炭素原子を含有しており、とりわけ非置換もしくはさらに置換 C_3 - C_6 シクロアルキルであるが、このとき該置換基は例えば非置換もしくは置換低級アルキル、アミノ、 N -低級アルキルアミノ、 N,N -ジ低級アルキルアミノ、 N -低級アルカノイルアミノ、 N,N -ジ低級アルカノイルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、 N -低級アルキル - カルバモイル、 N,N -ジ低級アルキル - カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲンまたは複素環ラジカルより選択される。

10

【0016】

一置換もしくは二置換アミノは、相互から独立して、例えば非置換もしくは置換低級アルキルより選択された1つもしくは2つのラジカルによって置換されたアミノである。

【0017】

二置換アミノ R_4 は、好ましくは N,N -ジ低級アルキルアミノ、とりわけ N,N -ジメチルアミノまたは N,N -ジエチルアミノである。

20

【0018】

複素環ラジカルは、特に20個までの炭素原子を含有しており、好ましくは4もしくは8環員と好ましくは窒素、酸素および硫黄より選択される1~3個のヘテロ原子とを有する飽和もしくは不飽和単環ラジカル、または二環式もしくは三環式ラジカルであるが、このとき例えばベンゼンラジカルのような1もしくは2個の炭素環ラジカルは上記の単環ラジカルへアニーリング（融合）されている。複素環ラジカルが融合炭素環ラジカルを含有する場合は、該複素環ラジカルは融合炭素環ラジカルを介して式Iの分子の残りへ結合していてもよい。複素環ラジカル（存在する場合は、融合炭素環ラジカルを含む）は、例えば非置換もしくは置換低級アルキル、アミノ、 N -低級アルキルアミノ、 N,N -ジ低級アルキルアミノ、 N -低級アルカノイルアミノ、 N,N -ジ低級アルカノイルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、 N -低級アルキル - カルバモイル、 N,N -ジ低級アルキル - カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、メルカプト、低級アルキルチオまたはハロゲンのような、1つもしくは2つ以上の、好ましくは1つもしくは2つのラジカルによって選択的に置換されている。

30

【0019】

最も好ましくは、複素環ラジカルは、ピロリジニル、ピペリジル、低級アルキル - ピペラジニル、ジ低級アルキル - ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ピリジル、ヒドロキシもしくは低級アルキルによって、またはベンゾジオキサニル、とりわけピロリジニル、ピペリジル、低級アルキル - ピペラジニル、ジ低級アルキル - ピペラジニルまたはモルホリニルである。

40

【0020】

複素環ラジカル R_1 もしくは R_2 は、それが環炭素原子を介して式Iの分子の残りへ結合されていることを条件に、複素環ラジカルについて上記で定義した通りである。好ましくは、複素環ラジカル R_1 もしくは R_2 は、低級アルキル - ピペラジニルまたは特に好ましくはテトラヒドロピラニルである。2個のラジカル R_1 および R_2 の一方が複素環ラジカルを表している場合、他方は好ましくは水素である。

【0021】

複素環ラジカル R_3 は、 X が存在しない場合にそれが環炭素原子を介して Q へ結合されていることを条件に、複素環ラジカルについて上記で定義した通りである。好ましくは、複素

50

環ラジカル R_3 は、ベンゾジオキソリル、ヒドロキシもしくは低級アルキルによって置換されたピリジル、または特に好ましいのはハロゲンおよび低級アルキルによって置換されたインドリルである。 R_3 がヒドロキシによって置換されたピリジルである場合は、ヒドロキシ基は好ましくは環窒素原子に隣接する環炭素原子に結合している。

【0022】

複素環ラジカル R_4 は、複素環ラジカルについて上記で定義した通りであり、好ましくはピロリジニル、ピペリジル、低級アルキル - ピペラジニル、モルホリニルまたはピリジルである。

【0023】

R_1 および R_2 がそれらが結合している窒素原子と一緒に複素環ラジカルを形成する場合は、該複素環ラジカルは複素環ラジカルについて上記で定義した通りであり、好ましくはピロリジニル、ピペリジル、低級アルキル - ピペラジニル、ジ低級アルキル - ピペラジニルまたはモルホリニルを表す。

10

【0024】

非置換もしくは置換芳香族ラジカル R_3 は、20個までの炭素原子を有しており、非置換もしくは置換、例えば各場合において非置換もしくは置換フェニルである。

【0025】

好ましくは、非置換芳香族ラジカル R_3 はフェニルである。置換芳香族ラジカル R_3 は、好ましくは非置換もしくは置換低級アルキル、アミノ、N - 低級アルキルアミノ、N,N - ジ低級アルキルアミノ、N - 低級アルカノイルアミノ、N,N - ジ低級アルカノイルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、N - 低級アルキル - カルバモイル、N,N - ジ低級アルキル - カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、メルカプト、低級アルキルチオおよびハロゲンからなる群より相互から独立して選択された1つもしくは2つ以上の置換基によって置換されたフェニルである。最も好ましくは、置換芳香族ラジカル R_3 は、低級アルキル、アミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲンおよびベンジルオキシからなる群より相互から独立して選択された1つもしくは2つ以上のラジカルによって置換されたフェニルである。

20

【0026】

ハロゲンは、主としてフルオロ、クロロ、プロモまたはヨード、とりわけフルオロ、クロロまたはプロモである。

30

【0027】

$C_1 - C_7$ - アルキレンは分岐状もしくは非分岐状であり、特に $C_1 - C_3$ - アルキレンである。

【0028】

$C_1 - C_7$ - アルキレンであるGは、好ましくは $C_1 - C_3$ - アルキレン、最も好ましくはメチレン(-CH₂-)である。

【0029】

Gが $C_1 - C_7$ - アルキレンである場合、Gは好ましくは -C(=O)- を表す。

【0030】

$C_1 - C_7$ - アルキレンであるXは、好ましくは $C_1 - C_3$ - アルキレン、最も好ましくはメチレン(-CH₂-)またはエタン - 1,1 - ジイル(-CH(CH₃)-)である。

40

【0031】

Qは、好ましくは -NH- である。

【0032】

Zは、好ましくは酸素もしくは硫黄、最も好ましくは酸素である。

【0033】

塩は、とりわけ式Iの化合物の薬学的に許容される塩である。

【0034】

このような塩は、塩基性窒素原子を含んでなる式Iの化合物、とりわけ薬学的に許容さ

50

れる塩から、好ましくは有機酸もしくは無機酸を用いて、例えば酸付加塩として形成される。

【0035】

カルボキシ基もしくはスルホ基のような負荷電ラジカルの存在下では、塩は、アルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩のような金属塩もしくはアンモニウム塩、またはアンモニアもしくは3級モノアミンのような適切な有機アミンを含むアンモニウム塩のような塩基を用いて形成することができる。

【0036】

同一分子内に塩基性基および酸性基が存在する場合は、式Iの化合物は分子内塩を形成する可能性もある。

【0037】

単離または精製のためには、薬学的に許容されない塩、例えばピクリン酸塩または過塩素酸塩を使用することも可能である。治療的使用を達成できるのは、薬学的に許容される塩または遊離化合物（それが発生する場合は、薬学的組成物の形状で）だけであるので、これらが好ましい。

【0038】

例えば新規化合物の精製または同定において、中間物として使用できるそれらの塩を含む遊離形およびそれらの塩の形状にある新規化合物間の密接な関係を考慮すると、上文および下文での遊離化合物についての言及は、対応する塩についても適切かつ好都合に言及していると理解すべきである。

【0039】

式Iの化合物は、貴重な、薬理的に有用な特性を有する。特に、それらは薬理的に重要である特異的な阻害活性を示す。それらは、特にタンパク質チロシンキナーゼ阻害剤として、および/または（さらにその上）セリン/トレオニンタンパク質キナーゼの阻害剤として有効である；それらは、例えば上皮増殖因子受容体（EGF-R）およびErbB-2キナーゼのチロシンキナーゼ活性の強力な阻害を示す。これらの2種のタンパク質チロシンキナーゼ受容体は、それらのファミリーメンバーであるErB-3およびErbB-4と一緒に、ヒト細胞、とりわけ上皮細胞、免疫系の細胞および中枢神経系および末梢神経系の細胞を含む極めて多数の哺乳動物細胞中のシグナル伝達において重要な役割を果たす。例えば、様々な細胞タイプでは、受容体関連タンパク質チロシンキナーゼのEGF誘導活性化が細胞分割および従って細胞集団の増殖のための必須条件である。最も重要なことに、EGF-R（HER-1）および/またはErbB-2（HER-2）の過剰発現が多数のヒト腫瘍の実質的分画において観察されている。例えばEGF-Rは、非小細胞肺癌、扁平上皮癌（squamous carcinoma）（頭部および頸部）、乳癌、胃癌、卵巣癌、結腸癌、および前立腺癌ならびに神経膠腫において過剰発現することが見いだされた。ErbB-2は、扁平上皮癌（頭部および頸部）、乳癌、胃癌、および卵巣癌ならびに神経膠腫において過剰発現することが見いだされた。

【0040】

EGF-Rのチロシンキナーゼ活性を阻害することに加えて、式Iの化合物はさらにまた様々な程度まで、栄養因子、特に血管内皮増殖因子（VEGF）受容体ファミリー（例、KDR、Flt-1、Flt-3）によって媒介されるシグナル伝達に関係する他のタンパク質チロシンキナーゼだけではなく、すべてがヒト細胞を含む哺乳動物細胞における成長調節および形質変換において重要な役割を果たす、特にc-Src、LckおよびFynのようなSrcのファミリーからのメンバーである特にv-ablのようなablキナーゼ、例えばErbB-3（HER-3）およびErbB-4（HER-4）、CSF-1、Kit、FGF受容体およびサイクリン-依存性キナーゼであるCDK1およびCDK2のようなEGF受容体ファミリーの他のメンバーを阻害する。

【0041】

EGF-Rチロシンキナーゼ活性の阻害は、既知の方法を使用して、例えばEGF-受容体の組み換え細胞内ドメインを使用して証明することができる [EGF-R ICD；例えばE. McGlynnら, Europ. J. Biochem. 207, 265-275 (1992) を参照]。阻害剤を含まないコントロ

10

20

30

40

50

ールと比較すると、式Iの化合物は、0.0005~0.5 μM 、とりわけ0.001~0.1 μM の濃度で、酵素活性を50%阻害する (IC_{50})。

【0042】

EGF-Rチロシンキナーゼ活性の阻害とともに、またはその代わりに、式Iの化合物はさらにまたErbB-2のようなこの受容体のファミリーの他のメンバーも阻害する。阻害活性 (IC_{50}) は、ほぼ0.001~0.5 μM の範囲内にある。ErbB-2チロシンキナーゼ (HER-2) の阻害は、例えばEGF-Rタンパク質チロシンキナーゼのための方法に類似して測定することができる [例えばC. Houseら, *Europ. J. Biochem.* 140, 363-367 (1984) を参照]。ErbB-2キナーゼは、例えばT. Akiyamaら, *Science* 232, 1644 (1986) に従って、それ自体は知られているプロトコルによって、単離してその活性を決定することができる。

10

【0043】

驚くべきことに、式Iの化合物は特にVEGF受容体ファミリーのチロシンキナーゼ活性を極めて強力に阻害する。このため本発明の化合物は、EGF-受容体およびVEGF-受容体ファミリーメンバーの極めて有効な二重阻害剤である。KDRおよびFlt-1の阻害ならびにHUV ECSの成長因子誘導性増殖の阻害についてはJ. Woodら, *Cancer Res* 60, 2178-2189 (2000) を参照されたい。式Iの化合物は、例えば約1nM~約1 μM 、とりわけ約5nM~約0.5 μM の IC_{50} でKDRチロシンキナーゼ活性を阻害する。

【0044】

EGF-RのEGF誘導リン酸化へ式Iの化合物が及ぼす作用は、U. Trinksら, *J. Med. Chem.* 37: 7, 1015-1027 (1994) に記載されているELISAによってヒトA431上皮癌細胞系中で決定することができる。その試験 (EGF-R ELISA) では、式Iの化合物は約0.001~0.1 μM の IC_{50} を示す。

20

【0045】

式Iの化合物は、約0.01~1 μM の IC_{50} で、NCI-H596非小細胞肺癌細胞 [例えばW. Leiら, *Anticancer Res.* 19 (1A) .221-228 (1999) を参照] を過剰発現するEGF-Rの増殖を強力に阻害する。同一範囲の活性において、式Iの化合物はさらにまたBT 474ヒト乳癌細胞を過剰発現するErbB-2の増殖も強力に阻害する。試験方法は、T. Meyerら, *Int. J. Cancer* 43, 851 (1989) から適応させる。式Iの化合物の阻害活性は、手短かには下記の通りに決定する: NCI-H596細胞 (10,000/マイクロタイタープレートウェル) を96ウェルマイクロタイタープレートへ移す。試験化合物 [ジメチルスルホキシド (DMSO) 中に溶解させた] は、DMSOの最終濃度が1% (v/v) を超えないような方法で、一連の濃度 (希釈シリーズ) で添加する。添加後、これらのプレートを3日間インキュベートするが、この間に試験化合物を含有しないコントロール培養は少なくとも3細胞分裂周期を経験することができる。NCI-H596細胞の増殖は、メチレンブルー染色によって測定する: インキュベーション後、細胞はグルタルアルデヒドで固定し、水で洗浄し、0.05%メチレンブルーによって染色する。洗浄ステップ後、3%のHClを用いて染料を溶出させ、665nmでTitertek Multiskan (Titertek, Huntsville, AL, USA) を使用してマイクロタイタープレートの1ウェル当たりの光学密度 (OD) を測定する。 IC_{50} 値は、次の式を使用してコンピュータ支援システムにより決定する:

30

【数1】

$$\text{IC}_{50} = [(\text{OD}_{\text{test}} - \text{OD}_{\text{start}}) / (\text{OD}_{\text{control}} - \text{OD}_{\text{start}})] \times 100.$$

40

【0046】

それらの実験における IC_{50} 値は、阻害剤を含まないコントロールを使用して入手された数値より50%低い細胞数を生じさせる当該の試験化合物の濃度として与えられる。式Iの化合物は、ほぼ0.01~1 μM の範囲内にある IC_{50} を含んでなる阻害活性を示す。

【0047】

式Iの化合物は、例えば以下に記載する試験によって証明されるように、インビボにおいても腫瘍細胞の増殖の阻害を示す: 本試験は、ヒト扁平上皮細胞肺癌細胞系NCI-H596 [ATCC HTB 178; American Type Culture Collection, Rockville, Maryland, USA; Sant

50

on, J.B.ら, Cancer Research 46, 4701 - 4705 (1986) および Ozawa, S.ら, Int. J. Cancer 40, 706 - 710 (1987) を参照] の増殖の阻害に基づいており、この細胞は雌性BALB/cヌードマウス (Bomholtgard, Denmark) 内に移植される。ヒト扁平上皮細胞肺癌は、EGF-Rの発現の程度と相関する増殖を示す。腫瘍は、キャリアマウス (4~8マウス) 内への細胞の皮下 (s.c.) 注射 [100 μ L のリン酸塩緩衝食塩液 (PBS) もしくは培地中の最小 2×10^6 cells] 後に定着する。注射は、マウスの尾部と頭部の間の中程の左側腹部の皮下に行う。結果として生じる腫瘍は、処置開始前に最低3連続の移植を行うために連続的に継代培養させる。この期間中に、腫瘍増殖速度は安定化する。腫瘍は、12回を超えて継代培養させない。治療実験のために、Forene (登録商標) (Abbott, Switzerland) 麻酔下で、13ゲージのトロカールニードルを使用して、動物の左側腹部内へおよそ25mgの腫瘍分画を皮下移植する。腫瘍の増殖および体重は週2回監視する。全処置は、腫瘍が100~250mm³の容積に達したときに開始する。腫瘍の容積は、既知の式である長さ \times (直径)² \times /6を使用して計算する [Evans, B.D.ら, Brit. J. Cancer 45, 466 - 8 (1982) を参照]。抗腫瘍活性は、T/C% (処置された動物の腫瘍容積の平均増加をコントロール動物の腫瘍容積の平均増加で割って100%を掛けたもの) として表す。有効成分3~100mg/kgの用量では、例えば50未満のT/C%値が得られて、腫瘍増殖の明確な阻害が見いだされた。

10

【0048】

式Iの化合物は、すべてがヒト細胞を含む哺乳動物細胞における成長調節および形質変換に関係している、例えば特にv-ablキナーゼ (例えば0.01~5 μ MのIC₅₀) のようなablキナーゼ、例えば特にc-srcキナーゼ (例えば0.1~10 μ MのIC₅₀) のようなsrcキナーゼのファミリーからのキナーゼおよび例えばタンパク質キナーゼCのようなセリン/トレオニンキナーゼのような栄養因子によって媒介されるシグナル伝達に関係する他のタンパク質チロシンキナーゼを阻害することができる。

20

【0049】

上記で言及したv-ablチロシンキナーゼの阻害は、N. Lydonら, Oncogene Research 5, 161 - 173 (1990) およびJ. F. Geisslerら, Cancer Research 52, 4492 - 4498 (1992) に記載の方法によって決定する。それらの方法では [Val⁵] - アンジオテンシンIIおよび [- ³²P] - ATPを基質として使用する。

【0050】

このためEGF-Rもしくは上記の他のタンパク質チロシンキナーゼのチロシンキナーゼ活性を阻害する式Iの化合物は、例えば良性または悪性腫瘍の処置において有用である。式Iの化合物は、例えば同時に、脱調節されたEGF-Rおよび/またはErbB-2活性を用いて腫瘍の増殖を阻害し、ならびにVEGFによって誘発された充実性腫瘍の血管新生を阻害することができる。この結合された活性は、向上した抗腫瘍作用をもたらす (国際公開公報第02/41882号も参照)。さらに、二重阻害剤の使用は、薬物-薬物相互作用のリスクを減少させ、さらに併用療法と比較した全薬物負荷量を減少させる。式Iの化合物は、腫瘍増殖を緩徐化する、腫瘍退行を達成する、および腫瘍転移の形成および微小転移の増殖を防止することができる。それらは特に、上皮過増殖 (乾癬) の症例、例えば乳癌のような上皮性の腫瘍形成の処置、および白血病において使用できる。さらに、式Iの化合物は、数種、もしくは特に個々のタンパク質チロシンキナーゼおよび/または (さらにその上) セリン/トレオニンキナーゼが関係している免疫系の障害の処置において使用できる; 式Iの化合物は、数種、もしくは特に、単一タンパク質チロシンキナーゼおよび/または (さらにその上) セリン/トレオニンタンパク質キナーゼが関係している中枢神経系もしくは末梢神経系の障害の処置においても使用できる。

30

40

【0051】

一般に、本発明はさらにまた、上記のタンパク質キナーゼを阻害するための式Iの化合物の使用、特にEGF-およびVEGF-受容体ファミリーメンバーの二重阻害のためのそれらの使用に関する。

【0052】

本発明による化合物は、単独および、例えばポリアミン合成の酵素の阻害剤、タンパク

50

質キナーゼCの阻害剤、他のチロシンキナーゼの阻害剤、サイトカイン、例えばTGF- α もしくはIFN- γ のような負の成長調節剤、アロマターゼ阻害剤、抗エストロゲンおよび/または抗悪性腫瘍薬と一緒に、他の薬理的に活性な化合物と組み合わせての両方で使用できる。

【0053】

下文で言及する好ましい式Iの化合物の群とともに、上文で言及した一般定義からの置換基の定義は、より一般的な定義をより特異的な定義または特に好ましいと特徴付けられた定義と取り替えるために合理的に使用することができる。

【0054】

好ましいのは式I(式中、
 R_1 および R_2 は、各々が他方から独立して水素、非置換もしくは置換アルキルもしくはシクロアルキル、環炭素原子を介して結合した複素環ラジカル、または式 $R_4 - Y - (C=Z) -$ (式中、 R_4 は非置換、一置換もしくは二置換アミノまたは複素環ラジカルであり、Yは存在しないか低級アルキレンのどちらかであり、そしてZは酸素、硫黄もしくはイミノである)のラジカルである(ただし、 R_1 および R_2 がいずれもともに水素であることはない);
 または
 R_1 および R_2 は、それらが結合している窒素原子と一緒に複素環ラジカルを形成している;
 R_3 は、複素環ラジカルまたは非置換もしくは置換芳香族ラジカルである;
 Gは、 $C_1 - C_7$ -アルキレンである;
 Qは、-NH-または-O-である;そして
 Xは、Xが存在しない場合は複素環ラジカル R_3 が環炭素原子を介して結合していることを条件に、存在しないか、または $C_1 - C_7$ -アルキレンのどちらかである)の化合物またはその塩である。

【0055】

好ましいのはさらに式I(式中、
 R_1 および R_2 は、各々が他方から独立して水素、非置換もしくは置換アルキルもしくはシクロアルキル、環炭素原子を介して結合した複素環ラジカル、または式 $R_4 - Y - (C=Z) -$ (式中、 R_4 は非置換、一置換もしくは二置換アミノまたは複素環ラジカルであり、Yは存在しないか低級アルキレンのどちらかであり、そしてZは酸素、硫黄もしくはイミノである)のラジカルである(ただし、 R_1 および R_2 がいずれもともに水素であることはない);
 または
 R_1 および R_2 は、それらが結合している窒素原子と一緒に複素環ラジカルを形成している;
 R_3 は、複素環ラジカルまたは非置換もしくは置換芳香族ラジカルである;
 Gは、 $C_1 - C_7$ -アルキレンである;
 Qは-NH-である;そして
 Xは、Xが存在しない場合は複素環ラジカル R_3 が環炭素原子を介して結合していることを条件に、存在しないか、または $C_1 - C_7$ -アルキレンのどちらかである)の化合物またはその塩である。

【0056】

特に好ましいのは式I(式中、
 R_1 および R_2 は、各々が他方から独立して水素、非置換もしくは置換低級アルキルもしくは $C_3 - C_6$ シクロアルキル、環炭素原子を介して結合しており20個までの炭素原子を含有する複素環ラジカル、または式 $R_4 - Y - (C=Z) -$ (式中、 R_4 は非置換、一置換もしくは二置換アミノまたは複素環ラジカルであり、Yは存在しないか低級アルキレンのどちらかであり、そしてZは酸素である)のラジカルである(ただし、 R_1 および R_2 がいずれもともに水素であることはない); または
 R_1 および R_2 はそれらが結合している窒素原子と一緒に20個までの炭素原子を含有する複素環ラジカルを形成している;
 R_3 は、20個までの炭素原子を含有する複素環ラジカル、または20個までの炭素原子を有する非置換もしくは置換芳香族ラジカルである;

Gは、 $C_1 - C_3$ - アルキレンである；

Qは、 $-NH-$ である；そして

Xは、Xが存在しない場合は複素環ラジカル R_3 が環炭素原子を介して結合していることを条件に、存在しないか、または $C_1 - C_3$ - アルキレンのどちらかである）の化合物またはその塩である。

【 0 0 5 7 】

さらに特に好ましいのは式I（式中、

R_1 および R_2 は、各々が他方から独立して水素、低級アルキル、ヒドロキシ - 低級アルキル、 N,N - ジ低級アルキルアミノ - 低級アルキル、モルホリニル - 低級アルキル、テトラヒドロピラニル、または式 $R_4 - Y - (C=Z) -$ （式中、 R_4 はジ低級アルキルアミノ、ピロリジニル、
10
ピペリジル、低級アルキル - ピペラジニル、モルホニルまたはピリジルであり、Yは存在しないか低級アルキレンのどちらかであり、そしてZは酸素である）のラジカルである（ただし、 R_1 および R_2 がいずれもともに水素であることはない）；または

R_1 および R_2 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピロリジニル、ピペリジル、低級アルキル - ピペラジニル、ジ低級アルキル - ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群より選択されたラジカルを形成する；

R_3 は、フェニル、ベンゾジオキソリル、ヒドロキシもしくは低級アルコキシによって置換されたピリジル、ハロゲンおよび低級アルキルによって置換されたインドリル、または相互から独立して低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲンおよびベンジルオキシからなる群より選択された1つもしくは2つ以上のラジカルによって置換されたフェニル
20
ニルである。

Gは、 $-CH_2-$ または $-C(=O)-$ である；

Qは、 $-NH-$ または $-O-$ である（ただし、Gが $-C(=O)-$ である場合はQが $-O-$ である）；そして

Xは、置換ピリジルもしくはインドリルを条件に、存在しないか、 $-CH_2-$ もしくは $-CH(CH_3)-$ である、

R_3 は、Xが存在しない場合は環炭素原子を介して結合している）の化合物またはその塩である。

【 0 0 5 8 】

さらにまた特に好ましいのは式I（式中、

R_1 および R_2 は各々が他方から独立して水素、低級アルキル、ヒドロキシ - 低級アルキル、
30
または式 $R_4 - Y - (C=Z) -$ （式中、 R_4 はジ低級アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジル、低級アルキル - ピペラジニル、モルホリニルもしくはピリジルであり、Yは存在しないか低級アルキレンであり、Zは酸素である）のラジカルである（ただし、 R_1 および R_2 がいずれもともに水素であることはない））；または

R_1 および R_2 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピロリジニル、ピペリジル、低級アルキル - ピペラジニル、ジ低級アルキル - ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群より選択されたラジカルを形成している；

R_3 は、フェニル、ベンゾジオキソリル、ヒドロキシもしくは低級アルコキシによって置換されたピリジル、または相互から独立して低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、
40
ハロゲンおよびベンジルオキシからなる群より選択された1つもしくは2つ以上のラジカルによって置換されたフェニルニルである；

Gは、 $-CH_2-$ である；

Qは、 $-NH-$ である；そして

Xは、Xが存在しない場合は置換ピリジル R_3 が環状炭素原子を介して結合されていることを条件に、存在しないか、 CH_2- もしくは $-CH(CH_3)-$ である）

の化合物またはその塩である。

【 0 0 5 9 】

特に好ましいのは、式I（式中、 $C_1 - C_7$ - アルキレンであるGが第3もしくは4位、最もとりわけ第4位でフェニル環に結合している）の化合物である。

10

20

30

40

50

【0060】

さらに極めて特に好ましいのは、下記の実施例で言及した式Iの化合物、またはその塩、とりわけ薬学的に許容される塩である。

【0061】

さらにまた特に好ましいのは、上記に記載したチロシンキナーゼ阻害活性によると、300nM未満、最も好ましくは100nM未満のIC₅₀値でHER-1、HER-2およびKDRを阻害する式Iの化合物である。

【0062】

さらに極めて特に好ましいのは、上記に記載したチロシンキナーゼ阻害アッセイに基づいて、0.5nM~0.5μMの範囲内、特に1nM~300nMの範囲内のIC₅₀値で、VEGF受容体ファミリーの少なくとも1つのメンバーと一緒にEGF受容体ファミリーの少なくとも1つのメンバーのチロシンキナーゼ活性を阻害（EGF-およびVEGF受容体ファミリーメンバーの二重阻害）する式Iの化合物である。

10

【0063】

さらに特に好ましいのは式I（GはC₁-C₇-アルキレンである）の化合物であるが、それはこのような化合物のアミン基が、一般に溶解度の上昇および物理化学的特性の向上をもたらすこれらの化合物の薬学的に許容される塩を生成することを可能にするからである。

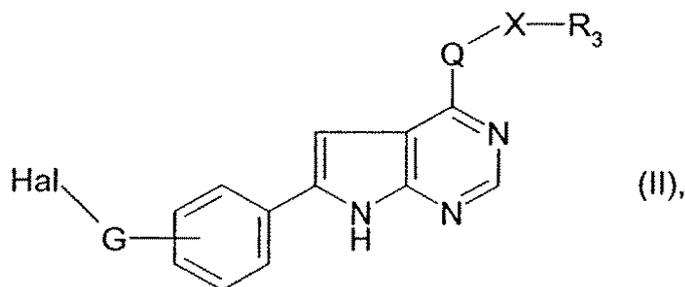
【0064】

式Iの化合物またはその塩は、式Iの化合物を製造するために以前には記載されていないが、それ自体は知られている工程（さらに欧州特許第682,027号、国際公開公報第97/02266号、国際公開公報第97/27199号および国際公開公報第98/07726号も参照）に従って調製され、その詳細は、以下のとおりである：

20

a) 式I（式中、GはC₁-C₇-アルキレンであり、R₁およびR₂は各々が他方から独立して水素、非置換もしくは置換アルキルもしくはシクロアルキル、または環炭素原子を介して結合された複素環ラジカルである（ただし、R₁およびR₂がいずれもともに水素であることはない）；またはR₁およびR₂はそれらが結合している窒素原子と一緒に複素環ラジカルを形成している）の化合物を調製するために、式II

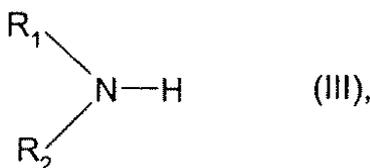
【化2】



30

（式中、Halはハロゲンであり、GはC₁-C₇-アルキレンであり、R₃、QおよびXは式Iの化合物について定義した意味を有している）の化合物を、式III

【化3】



40

（式中、R₁およびR₂は、各々が他方から独立して水素、非置換もしくは置換アルキルもしくはシクロアルキル、または環炭素原子を介して結合された複素環ラジカルである（ただし、R₁およびR₂がいずれもともに水素であることはない）；またはR₁およびR₂はそれらが結合している窒素原子と一緒に複素環ラジカルを形成している）の化合物と反応させる；

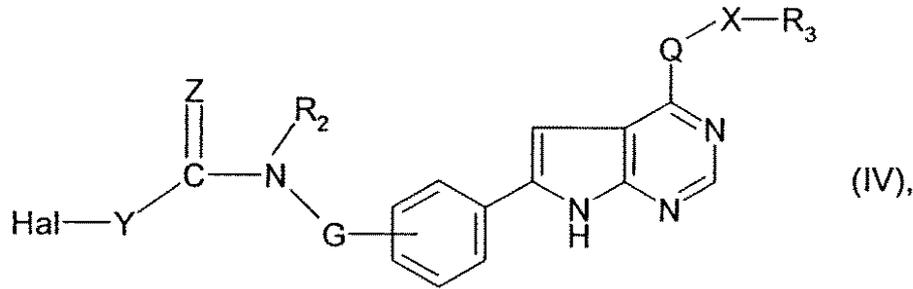
b) 式I（式中、GはC₁-C₇-アルキレンであり、R₁は式R₄-Y-(C=Z)-（式中、R₄は非置換、一置換もしくは二置換アミノもしくは複素環ラジカルであり、Yは存在しないか

50

低級アルキレンのどちらかであり、Zは酸素もしくは硫黄である)のラジカルである)の化合物を調製するために、

(i) 式IV

【化4】

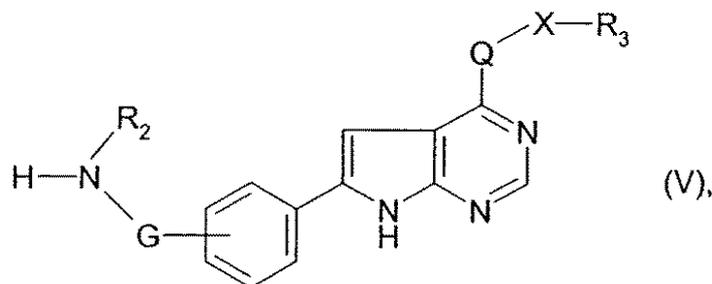


10

(式中、Halはハロゲンであり、GはC₁-C₇-アルキレンであり、Zは酸素であり、残りの置換基および記号は請求項1記載の式Iの化合物について定義された通りの意味を有する)の化合物を、式R₄-H(式中、R₄は少なくとも1つの窒素環原子を含有する非置換、一置換もしくは二置換アミノもしくは複素環ラジカルであり、このとき該複素環ラジカルは窒素環原子を介してR₄-Hの水素原子に結合している)の化合物と反応させるか、または

(ii) 式V

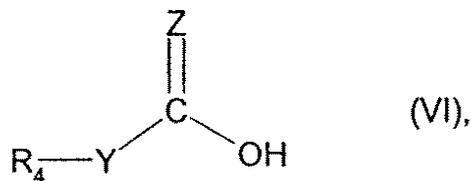
【化5】



20

(式中、GはC₁-C₇-アルキレンであり、残りの置換基および記号は式Iの化合物について定義した意味を有している)の化合物を、式VI

【化6】



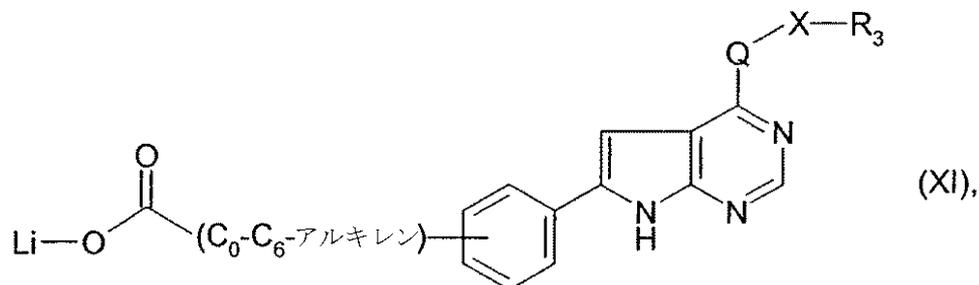
30

(式中、R₄およびYは式Iの下で上記で定義した通りの意味を有しており、Zは酸素である)の化合物と反応させ、

それにより得られた式Iの化合物を、必要に応じてZが硫黄である化合物へ変換させる；

c) 式I(式中、Gは-C(=O)-またはC₁-C₆-アルキレン-C(=O)- (式中、カルボニル基はNR₁R₂部分に結合している)の化合物を調製するために、式XI

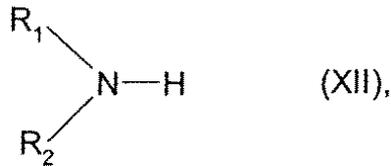
【化7】



50

(式中、置換基および記号は式Iの化合物について定義した意味を有している)の化合物を、式XII

【化8】



(式中、 R_1 および R_2 は式Iの化合物について定義した通りの意味を有している)の化合物と反応させる；または

d) 式I (式中、Gは $C_1 - C_7$ -アルキレンである)の化合物を調製するために、式I (式中、Gは $-C(=O)-$ または $C_1 - C_6$ -アルキレン- $C(=O)-$ (式中、カルボニル基がNR、 NR_1 、 R_2 部分に結合している)である)化合物を、還元剤と反応させて、Gが $C_1 - C_7$ -アルキレンである対応する化合物を産生させる；

ここで工程a) ~ d)の出発化合物中に存在しており、反応に関与することが意図されていない官能基は、必要であれば保護された形状で存在し、そして存在している保護基は開裂されてもよく、また前記出発化合物に塩形成基が存在し、かつ塩の形状での反応が可能である場合には、塩の形状で存在してもよい；

また必要に応じ、このようにして得られた式Iの化合物を式Iの別の化合物へ変換させ、式Iの遊離化合物を塩に変換させ、式Iの化合物の塩を遊離化合物もしくは他の塩へ変換させ、および/または式Iの異性体化合物の混合物を個々の異性体へ分離させてもよい。

【0065】

変形方法の説明：

工程a)に関して：

式IIの化合物と式IIIの化合物との反応は、好ましくは適切な不活性溶媒中、とりわけN,N-ジメチルホルムアミド中において、例えば炭酸カリウムのような塩基の存在下の室温(RT) ~ 100 の温度で行われる。あるいはまた、式IIの化合物と式IIIの化合物との反応は、エタノールのような、例えば低級アルコールのような適切な溶媒中において、例えばNaIのような適切な触媒の存在下の好ましくは使用した溶媒の還流温度で行われる。式IIの化合物では、Halは好ましくはクロロである。

【0066】

工程b)に関して：

(i) 式IVの化合物と式 $R_4 - H$ の化合物との反応は、適切な溶媒、とりわけアルコール、例えばn-ブタノールのような低級アルコール中において、好ましくは使用した溶媒の沸点付近の高温で行われる。式IVの化合物では、Halは好ましくはクロロである。

(ii) 式Vの化合物と式VIの化合物との反応は、好ましくはRTで、好ましくは0 - (1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウム - テトラフルオロボレート (TPTU) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下、または(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) - トリス - (ジメチルアミノ) - ホスホニウム - ヘキサフルオロボレート (BOP) およびN-メチルモルホリンの存在下で、例えばN,N-ジメチルホルムアミドのような適切な不活性溶媒中において行われる。

【0067】

工程b) (i) または (ii) から生じる式Iの化合物は、約30 ~ 還流温度までの温度で、例えばジクロロメタンのようなハロゲン化炭素水和物中のLawesson試薬(2,4-ビス-(4-メトキシフェニル)2,4-ジチオキソ-1,2,3,4-ジチア-ホスフェタン)、またはトルエンもしくはキシレンのような非プロトン性溶媒を使用して、適切な硫黄化合物を使用することによって式中Zが硫黄である式Iの化合物に各々変換させることができる。

【0068】

工程c)に関して：

10

20

30

40

50

式XIの化合物と式XIIの化合物との反応は、好ましくは約0 で、ジエチル - シアンホスホネートの存在下において、好ましくはN,N - ジメチルホルムアミドのような適切な不活性溶媒中および例えばアルゴンもしくは窒素のような不活性大気中で行われる。

【0069】

工程d) に関して：

工程d) において使用する還元剤は、好ましくは水素化アルミニウムリチウムもしくはジイソブチル - アルミニウムヒドリドである。この反応は、好ましくは実施例79もしくは141の各々に記載した条件下で行われる。

【0070】

追加の工程ステップ

所望に応じて実施される追加の工程ステップでは、反応には加わらない出発化合物の官能基が非保護形で存在していてもよい、または例えば1つもしくは2つ以上の保護基によって保護されてもよい。保護基はその後、よく知られている方法の1つによって全体的または部分的に除去される。保護基、およびそれらが導入および除去される方法は、例えば"Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York 1973、および"Methoden der organischen Chemie", Houben - Weyl, 4th edition, Vol. 15/1, Georg - Thieme - Verlag, Stuttgart 1974およびTheodora W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York 1981に記載されている。保護基の特徴は、例えば加溶媒分解、還元、光分解によって、あるいはまた生理学的条件下で、それらを容易に、すなわち望ましくない二次反応の発生を伴わずに除去できることである。

【0071】

しかしながら、式Iの最終生成物は、式Iの他の最終生成物を調製するための出発物質における保護基として使用できる置換基を含有していてもよい。そこで、本明細書の範囲内では、特に望ましい式Iの最終生成物の構成要素ではない容易に除去可能な基を、その状況が別なことを指示していない限り、「保護基」と明示する。

【0072】

一般工程条件

ここに記載したすべての工程ステップは、よく知られている反応条件下で、好ましくは特に言及した条件下で、好ましくはここで使用する試薬に対して不活性でそれらを溶解させることのできるものである溶媒もしくは希釈剤の不在下または通常は存在下で、例えば - 100 ~ 約190 、好ましくは約 - 80 ~ 約150 、例えば - 80 ~ - 60 、室温、 - 20 ~ 40 、0 ~ 100 もしくは使用した溶媒の沸点のような還元温度、常温もしくは高温での反応および/または反応物質のタイプに依存して触媒、凝縮剤もしくは例えばイオン交換体、典型的には例えばH⁺形であるカチオン交換体のような中和剤の不在下もしくは存在下で、大気圧下もしくは低圧が必要であれば密閉容器中、および/または例えばアルゴンもしくは窒素のような不活性大気中で実施することができる。

【0073】

本発明はさらにまた、中間物としていずれかの段階で入手可能な化合物から始めて欠けているステップを実施する、またはいずれかの段階で工程を中断する、または反応条件下で出発物質を形成する、または反応誘導体もしくは塩の形状にある前記出発物質を使用する、またはそれらの工程条件下で本発明による工程によって入手可能な化合物を製造する、そして前記化合物を現場でさらに加工処理する工程の実施形態にも関する。好ましい実施形態では、上記で好ましいと記載した化合物を生じさせる出発物質から出発する。

【0074】

好ましい実施形態では、式Iの化合物は実施例に定義した工程および工程ステップによって調製する。

【0075】

それらの塩を含む式Iの化合物は、さらにまた水和物の形状でも入手できる、またはそれらの結晶は例えば結晶化のために使用される溶媒（溶媒和物として存在する）を含むことができる。

10

20

30

40

50

【0076】

出発物質

新規出発物質および/または中間物、ならびにそれらを調製するための工程は、同様に本発明の対象である。好ましい実施形態では、好ましい化合物を入手することを可能にするように、そのような出発物質を使用し、そして反応条件を選択する。

【0077】

上記に記載した工程a)~b)において使用する出発物質は、よく知られている工程によって調製できる(さらに欧州特許第682,027号、国際公開公報第97/02266号、国際公開公報第97/27199号および国際公開公報第98/07726号も参照)、または市販で入手できる;特に、それらは実施例に記載した工程を使用して調製できる。

10

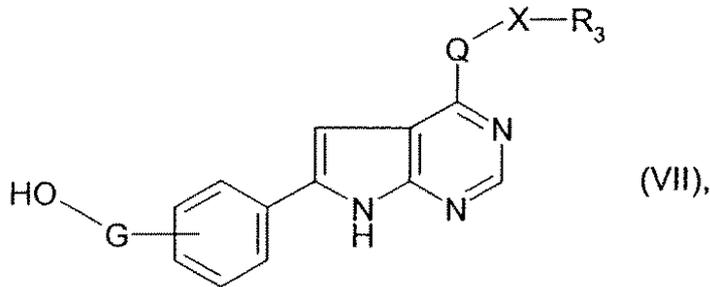
【0078】

出発物質の調製においては、反応に加わらない存在する官能基は、必要であれば保護しなければならない。好ましい保護基、それらの導入およびそれらの除去については、上記または実施例に記載した。各出発物質およびトランジェントの代わりに、塩形成基が存在して塩との反応もまた可能であることを前提に、反応のためにそれらの塩を使用することもできる。用語の出発物質を上文および下文で使用する場合は、合理的および可能である限りは、それらの塩が常に含まれる。

【0079】

式IIの化合物は、例えば式VII

【化9】



20

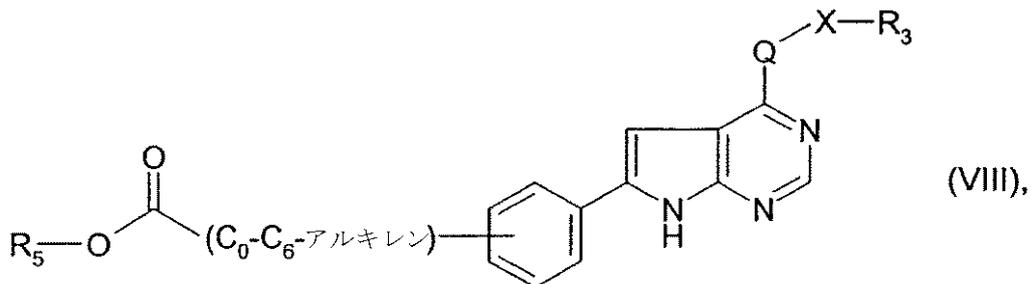
(式中、GはC₁-C₇-アルキレンであり、R₃、QおよびXは式Iの化合物について定義された意味を有している)の化合物を例えばハロゲン化チオニル、好ましくは塩化チオニルと、ピリジンの存在下もしくは不在下で、例えばトルエンのような不活性溶媒中、またはアセトニトリルとジオキサンの(1:1)混合物中で、好ましくは-10~0 または室温で反応させることによって調製できる。

30

【0080】

式VIIの化合物は、例えば式VIII

【化10】



40

(式中R₅は低級アルキル、とりわけメチルもしくはエチルであり、そしてR₃、QおよびXは式Iの化合物について定義された意味を有している)の化合物を水素化アルミニウムリチウムと、不活性溶媒、とりわけエーテル、例えばテトラヒドロフランのような環状エーテル中で、好ましくは使用した溶媒の還流温度で反応させることによって調製できる。あるいはまた、式VIIの化合物は式VIIIの化合物をジイソブチル-アルミニウムヒドリドと、不活性溶媒中、例えばテトラヒドロフランもしくはジクロロメタンとジオキサンの(1:1

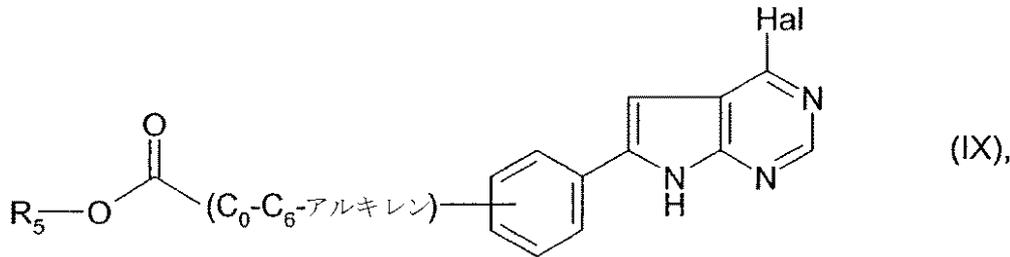
50

)混合物中で、好ましくはRTで反応させることによって調製してもよい。

【0081】

式VIII(式中、Qは-NH-である)の化合物は、例えば式IX

【化11】



10

(式中、Halはハロゲン、好ましくはクロロであり、R₅は式VIIIの化合物について定義した意味を有している)の化合物を式H₂N-X-R₃(R₃およびXは式Iの化合物について定義された意味を有している)の化合物と、(i)アルコール、とりわけ例えばn-ブタノールのような低級アルコールのような適切な溶媒中で、好ましくは使用した溶媒の沸点で、または(ii)例えば下記の実施例133のステップ133.1に記載した条件のようなBuchwald反応条件によるような触媒条件下で、反応させることによって調製できる。

【0082】

式VIII(Qは-O-である)の化合物は、例えば式IX(好ましくはピロロ-ピリミジン部分中でN-保護されている)の化合物を式HO-X-R₃(式中、R₃およびXは式Iの化合物について定義された意味を有している)の化合物と、N,N-ジメチルホルムアミドのような適切な不活性溶媒中で、そして炭酸カリウムのような塩基の存在下で、好ましくは約100の高温で反応させることによって調製できる。

20

【0083】

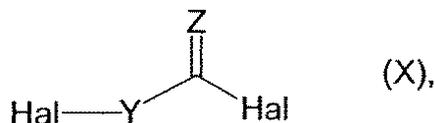
あるいはまた、式IXの化合物のカルボン酸エステルを、例えば式VIIの化合物を調製するために上記に記載した条件下で最初に対応するアルコールへ還元させ、そしてその後例えば式VIIIの化合物を調製するために上記に記載した条件下で、式H₂N-X-R₃(式中、Qは-NH-である)の化合物と反応させるか、または例えば式VIII(式中、Qは-O-である)の化合物を調製するために上記に記載した条件下で式HO-X-R₃の化合物と反応させてもよい。

30

【0084】

式IVの化合物は、例えば式Vの化合物を式X

【化12】



(式中、Halはハロゲン、好ましくはクロロであり、Yは式I下で上記に定義した意味を有しており、そしてZは酸素である)の化合物と、トリエチルアミンの存在下で、例えばテトラヒドロフランのような不活性溶媒中で、好ましくはRTで反応させることによって調製できる。

40

【0085】

式XIの化合物は、例えば式VIIIの化合物をLiOHと、好ましくはジオキサンと水の混合液中で、高温で、好ましくは下記の実施例141のステップ141.4に記載した条件下で反応させることによって調製できる。

【0086】

残りの出発物質はよく知られており、既知の工程によって調製できる、もしくは市販で入手できる；または特に、それらは実施例に記載した工程を使用して調製できる。

【0087】

医薬組成物、方法、および使用

50

本発明は、さらにまた有効成分として式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩を含んでなる、そして最初に言及した疾患の処置において特に使用できる医薬組成物に関する。温血動物、とりわけヒトへの例えば鼻腔内投与、口腔内投与、直腸内投与もしくはとりわけ経口投与のような経腸投与のため、および例えば静脈内投与、筋肉内投与、もしくは皮下投与のような非経口投与のための組成物は特に好ましい。これらの組成物は、有効成分を単独で、または好ましくは、薬学的に許容される担体と一緒に含有する。有効成分の用量は、処置される疾患、種、年齢、体重および個々の状態、個々の薬物動態学的データおよび投与方法に依存する。

【0088】

本発明は、さらにまたそれ自体が式Iの化合物へ生体内で変換する式Iの化合物のプロドラッグにも関する。このため、式Iの化合物についてのあらゆる言及は、適切に式Iの化合物の対応するプロドラッグおよび賦形剤についても言及していると理解されなければならない。

【0089】

本発明はさらにまた、ヒトもしくは動物の身体の予防的、もしくは特に治療的処置のための方法において使用するためのそれ自体または医薬組成物の形状にある式Iの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、それら（特に、腫瘍を処置するための組成物の形状にある）を調製するための工程、そして主として腫瘍疾患、とりわけ上記に言及した疾患のような増殖性疾患を処置する方法に関する。

【0090】

本発明はさらにまた、有効成分（活性構成要素）として、式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩を含んでなる医薬組成物を調製するための、式Iの化合物、もしくは薬学的に許容されるその塩の工程および使用に関する。

【0091】

所望であれば、前記医薬組成物はさらにまた例えば細胞増殖抑制剤のようなまた別の有効成分を含有していてもよい、および/または例えばホルモンもしくは放射線の投与のようなよく知られている治療方法と組み合わせて使用することもできる。

【0092】

好ましいのは、タンパク質チロシンキナーゼの阻害、とりわけEGF - およびVEGF - 受容体ファミリーメンバーの二重阻害へ応答する疾患、とりわけ腫瘍疾患に罹患している温血動物、とりわけヒトもしくは商業的に有用な哺乳動物へ投与するため適切であり、タンパク質チロシンキナーゼの阻害、とりわけEGF - およびVEGF - 受容体ファミリーメンバーの二重阻害のために有効量の式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩を少なくとも1種の薬学的に許容される担体と一緒に含んでいる医薬組成物である。

【0093】

腫瘍およびその他の増殖性疾患の処置を必要とする、特にそのような疾患を罹患している温血動物、とりわけヒトまたは商業的に有用な哺乳動物のそのような疾患の予防的もしくはとりわけ治療的管理のための、有効成分として前記疾患に対して予防的もしくはとりわけ治療的に有効な量で式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩を含んでなる医薬組成物は、同様に好ましい。

【0094】

該医薬組成物は、およそ1%～約95%の有効成分を含んでなり、好ましい実施形態における単回投与剤形はおよそ20%～およそ90%の有効成分、そして、好ましい実施形態における単回投与型ではない剤形はおよそ5%～およそ20%の有効成分を含んでなる。単位用量剤形は、例えば被覆錠および素錠、アンプル剤、バイアル剤、坐剤またはカプセル剤である。例えば、約0.05g～約1.0gの活性物質を含有するカプセル剤である。

【0095】

本発明の医薬組成物は、それ自体はよく知られている方法で、例えば従来型の混合、顆粒化、コーティング、溶解または凍結乾燥工程によって調製される。

【0096】

10

20

30

40

50

本発明は、同様に上記で言及した生理的条件の1つ、とりわけタンパク質チロシンキナーゼの阻害、とりわけEGF - およびVEGF - 受容体ファミリーメンバーの二重阻害に対応する疾患、とりわけ対応する腫瘍疾患を処置するための工程または方法に関する。式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩は、それ自体で、または医薬組成物の形状で、予防的もしくは治療的に、好ましくは前記疾患に対して有効な量で、そのような処置を必要とする例えばヒトのような温血動物へ投与することができるが、該化合物はとりわけ医薬組成物の形状で使用される。約70kgの体重を有する個体の場合には、投与される1日量はおよそ0.1g~およそ5g、好ましくはおよそ0.5g~およそ2gの本発明の化合物である。

【0097】

本発明は、とりわけさらにまた上文で言及した1つもしくは2つ以上の疾患、好ましくはタンパク質チロシンキナーゼの阻害、とりわけEGF - およびVEGF - 受容体ファミリーメンバーの二重阻害へ応答する疾患、とりわけ腫瘍疾患の治療的および予防的管理のために、特に前記疾患がタンパク質チロシンキナーゼの阻害、とりわけEGF - およびVEGF - 受容体ファミリーメンバーの二重阻害へ応答する場合には、式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩、とりわけ好ましいと言われている式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩のそれ自体または少なくとも1種の薬学的に許容される担体と一緒に含んでいる医薬組成物の形状での使用に関する。

【0098】

本発明は、とりわけさらにまた上文で言及した1つもしくは2つ以上の疾患、好ましくはタンパク質チロシンキナーゼの阻害、とりわけEGF - およびVEGF - 受容体ファミリーメンバーの二重阻害へ応答する疾患、とりわけ腫瘍疾患の治療的および予防的管理のための医薬組成物を調製するための、特に前記疾患がタンパク質チロシンキナーゼの阻害、とりわけEGF - およびVEGF - 受容体ファミリーメンバーの二重阻害へ応答する場合には、式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩、とりわけ好ましいと言われている式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩の使用に関する。

【0099】

式Iの化合物は、さらにまた他の増殖抑制薬と併用して利益を得るために使用することもできる。そのような増殖抑制薬には、アロマターゼ阻害剤、抗エストロゲン薬、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、微小管活性剤、アルキル化剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、COX - 2阻害剤、MMP阻害剤、mTOR阻害剤、抗腫瘍性代謝拮抗剤、タンパク質キナーゼ活性を低下させる化合物およびさらに抗血管新生化合物、ゴナドレリンアゴニスト、抗アンドロゲン剤、ベンガミド、ビスホスホネート剤、抗増殖性抗体およびテモゾロミド (TEMODAL (登録商標)) が含まれるが、それらに限定されない。

【0100】

ここで使用する用語「アロマターゼ阻害剤」とは、エストロゲン産生、すなわち基質アンドロステンジオンおよびテストステロンの各々エストロンおよびエストラジオールへの変換を阻害する化合物を意味する。この用語には、とりわけエキセメスタンおよびフォルメスタンのようなステロイド剤、および特にアミノグルテチミド、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよび極めてとりわけレトロゾールのような非ステロイド剤が含まれるが、それらに限定されない。エキセメスタンは、例えば商標AROMASINを付けて市販されているような形状で投与することができる。フォルメスタンは、例えば商標LENTARONを付けて市販されているような形状で投与することができる。ファドロゾールは、例えば商標AFEMAを付けて市販されているような形状で投与することができる。アナストロゾールは、例えば商標ARIMIDEXを付けて市販されているような形状で投与することができる。レトロゾールは、例えば商標FEMARAまたはFEMARを付けて市販されているような形状で投与することができる。アミノグルテチミドは、例えば商標ORIMETENを付けて市販されているような形状で投与することができる。アロマターゼ阻害剤である抗腫瘍薬を含んでなる本発明の組み合わせは、ホルモン受容体陽性乳癌の処置のために特に有用である。

【0101】

ここで使用する用語「抗エストロゲン剤」は、エストロゲン受容体レベルでエストロゲンの作用を相殺する化合物を意味する。この用語には、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよび塩酸ラロキシフェンが含まれるがそれらに限定されない。タモキシフェンは、例えば商標NOLVADEXを付けて市販されているような形状で投与することができる。塩酸ラロキシフェンは、例えば商標EVISTAを付けて市販されているような形状で投与することができる。フルベストラントは、米国特許第4,659,516号に開示されている通りに調製できる、または例えば商標HYCANTINを付けて市販されているような形状で投与することができる。

【0102】

ここで使用する用語「トポイソメラーゼI阻害剤」には、トポテカン、イリノテカン、9-ニトロカンプトテシンおよび高分子カンプトテシン抱合体PNU-166148（国際公開公報第99/17804号に記載された化合物A1）が含まれるがそれらに限定されない。イリノテカンは、例えば商標CAMPTOSARを付けて市販されているような形状で投与することができる。トポテカンは、例えば商標FASLODEXを付けて市販されているような形状で投与することができる。

【0103】

ここで使用する用語の「トポイソメラーゼII阻害剤」には、アンスラサイクリン系のドキシソルピシン（例えば商標CAELYXのようなりポソーム調製物を含む）、エピルピシン、イダルピシンおよびネモルピシン、アンスラキノンのミトキサントロンおよびロソキサントロン、およびポドフィロトキシン系のエトポシドおよびテニポシドが含まれるがそれらに限定されない。エトポシドは、例えば商標ETOPOPHOSを付けて市販されているような形状で投与することができる。テニポシドは、例えば商標VM 26-BRISTOLを付けて市販されているような形状で投与することができる。ドキシソルピシンは、例えば商標ADRIPLASTINを付けて市販されているような形状で投与することができる。エピルピシンは、例えば商標FARMORUBICINを付けて市販されているような形状で投与することができる。イダルピシンは、例えば商標ZAVEDOSを付けて市販されているような形状で投与することができる。ミトキサントロンは、例えば商標NOVANTRONを付けて市販されているような形状で投与することができる。

【0104】

用語の「微小管活性剤」は、タキサン系のパクリタキセルおよびドセタキセル、例えばピンブラスチン、とりわけ硫酸ピンブラスチン、ピンクリスチン、とりわけ硫酸ピンクリスチン、ピノレルピン、ジスコデルモリドのようなピンカアルカロイド剤およびエポチロンBおよびDのようなエポチロン剤を含むがそれらに限定されない微小管安定剤および微小管不安定化剤を意味する。ドセタキセルは、例えば商標TAXOTEREを付けて市販されているような形状で投与することができる。硫酸ピンブラスチンは、例えば商標VINBLASTIN R.P.を付けて市販されているような形状で投与することができる。硫酸ピンクリスチンは、例えば商標RARMISTINを付けて市販されているような形状で投与することができる。ジスコデルモリドは、例えば米国特許第5,010,099号に開示されている通りに入手できる。

【0105】

ここで使用する用語「アルキル化剤」には、シクロホスファミド、イホスファミドおよびメルファランが含まれるがそれらに限定されない。シクロホスファミドは、例えば商標CYCLOSTINを付けて市販されているような形状で投与することができる。イホスファミドは、例えば商標HOLOXANを付けて市販されているような形状で投与することができる。

【0106】

用語の「ヒストンデアセチラーゼ阻害剤」は、ヒストンデアセチラーゼを阻害し、そして抗増殖活性を有する化合物を意味する。

【0107】

用語の「ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤」は、ファルネシルトランスフェラーゼを阻害し、そして抗増殖活性を有する化合物を意味する。

【0108】

10

20

30

40

50

用語の「COX - 2阻害剤」は、シクロオキシゲナーゼ2型酵素 (COX - 2) を阻害し、そしてセレコキシブ (Celebrex (登録商標))、ロフェコキシブ (Vioxx (登録商標)) およびルミラコキシブ (COX189) のような抗増殖活性を有する化合物を意味する。

【 0 1 0 9 】

用語の「MMP阻害剤」は、基質のメタロプロテイナーゼ (MMP) を阻害し、そして抗増殖活性を有する化合物を意味する。

【 0 1 1 0 】

用語の「mTOR阻害剤」は、ラパマイシン (mTOR) の哺乳動物標的を阻害し、そしてシロリムス (Rapamune (登録商標))、エベロリムス (Certican (商標))、CCI - 779およびABT578のような抗増殖活性を有する化合物を意味する。

10

【 0 1 1 1 】

用語の「抗腫瘍性代謝拮抗剤」には、5 - フルオロウラシル、テガフル、カベシタピン、クラドリピン、シタラピン、リン酸フルダラピン、フルオロウリジン、ゲムシタピン、6 - メルカプトプリン、ヒドロキシウレア、メトトレキセート、エダトレキセートおよびそのような化合物の塩、ならびにさらにZD 1694 (RALTITREXED (商標))、LY231514 (ALIMTA (商標))、LY264618 (LOMOTREXOL (商標)) およびOGT719が含まれるがそれらに限定されない。

【 0 1 1 2 】

ここで使用する用語「白金化合物」には、カルボプラチン、シスプラチンおよびオキサリプラチンが含まれるがそれらに限定されない。カルボプラチンは、例えば商標CARBOPLATを付けて市販されているような形状で投与することができる。オキサリプラチンは、例えば商標ELOXATINを付けて市販されているような形状で投与することができる。

20

【 0 1 1 3 】

ここで使用する用語の「タンパク質キナーゼ活性を低下させる化合物およびさらに抗血管新生化合物」には、例えば血管内皮成長因子 (VEGF)、上皮成長因子 (EGF)、c - Src、タンパク質キナーゼC、血小板由来成長因子 (PDGF)、Bcr - Ablチロシンキナーゼ、c - kit、Flt - 3およびインスリン様成長因子I受容体 (IGF - IR) およびサイクリン依存性キナーゼ類 (CDKs) ならびにタンパク質キナーゼ活性を低下させる以外の作用機序を有する抗血管新生化合物が含まれるがそれらに限定されない。

【 0 1 1 4 】

VEGFの活性を低下させる化合物は、とりわけVEGF - 受容体、とりわけVEGF - 受容体のチロシンキナーゼ活性を阻害する化合物、およびVEGFに結合する化合物、および特に国際公開公報第98/35958号 (式Iの化合物を記載している)、国際公開公報第00/09495号、国際公開公報第00/27820号、国際公開公報第00/59509号、国際公開公報第98/11223号、国際公開公報第00/27819号、国際公開公報第01/55114号、国際公開公報第01/58899号および欧州特許第0 769 947号に一般的かつ詳細に開示された化合物、タンパク質およびモノクローナル抗体、およびM. Prewettら、Cancer Research 59 (1999) 5209 - 5218、F Yuanら、Proc.Natl Acad. Sci. USA, vol 93, pp 14765 - 14770, December 1996、Z. Zhuら、Cancer Res.58, 1998, 3209 - 3214、およびJ. Mordentiら、Toxicologic Pathology, vol. 27, no. 1, pp 14 - 21, 1999によって；国際公開公報第00/37502号および国際公開公報第94/10202号の中で記載された化合物；M. S. O'Reillyら、Cell 79, 1994, 315 - 328によって記載されたアンジオスタチン (商標)；およびM. S. O'Reillyら、Cell 88, 1997, 277 - 285によって記載されたエンドスタチン (商標) である；

30

EGFの活性を低下させる化合物は、とりわけEGF - 受容体、とりわけEGF - 受容体のチロシンキナーゼ活性を阻害する化合物、およびEGFへ結合する化合物、そして特に一般的かつ詳細に国際公開公報第97/02266号 (式IVの化合物を記載している)、欧州特許第0 564 409号、国際公開公報第99/03854号、欧州特許第EP 0520722号、欧州特許第EP 0 566 226号、欧州特許第0 787 722号、欧州特許第0 837 063号、国際公開公報第98/10767号、国際公開公報第WO 97/30034号、国際公開公報第97/49688号、国際公開公報第97/38983号、およびとりわけ国際公開公報第96/33980号に開示された化合物である；

40

50

c - Srcの活性を低下させる化合物には下記で定義するようなc - Srcタンパク質チロシンキナーゼ活性を阻害する化合物および例えば国際公開公報第97/07131号および国際公開公報第97/08193号に開示された化合物のようなSH2相互作用阻害剤が含まれるがそれらに限定されない；

c - Srcタンパク質チロシンキナーゼ活性を阻害する化合物には、ピロロピリミジンの構造クラスに属する化合物、とりわけピロロ[2,3 - d]ピリミジン、プリン、ピラゾピリミジン、とりわけピロロ[3,4 - d]ピリミジン、ピラゾピリミジン、とりわけピラゾ[3,4 - d]ピリミジンおよびピリドピリミジン、とりわけピリド[2,3 - d]ピリミジンが含まれるがそれらに限定されない。好ましくは、この用語は国際公開公報第96/10028号、国際公開公報第97/28161号、国際公開公報第97/32879号および国際公開公報第97/49706号に開示された化合物に関する；

タンパク質キナーゼCの活性を低下させる化合物は特に、その化合物がタンパク質キナーゼC阻害剤である欧州特許第0296110号（国際公開公報第00/48571号に記載された医薬調製物）に開示されたスタウロスポリン誘導体である；

さらにタンパク質キナーゼ活性を低下させ、そして本発明の化合物と組み合わせて使用することもできる特定化合物はイマチニブ（Gleevec（登録商標）/Glivec（登録商標））、PKC412、イレッサ（商標）（ZD1839）、PKI166、PTK787、ZD6474、GW2016、CHIR - 200131、CEP - 7055/CEP - 5214、CP - 547632およびKRN - 633である；

タンパク質キナーゼ活性を低下させる以外の作用機序を有する抗血管新生化合物には、例えばサリドマイド（THALOMID）、セレコキシブ（Celebrex）、SU5416およびZD6126が含まれるがそれらに限定されない。

【0115】

ここで使用する用語「ゴナドレリンアゴニスト」には、アバレリックス、ゴセレリンおよび酢酸ゴセレリンが含まれるがそれらに限定されない。ゴセレリンは、米国特許第4,100,274号に開示されており、例えば商標ZOLADEXを付けて市販されているような形状で投与することができる。アバレリックスは、例えば米国特許第5,843,901号に開示されている通りに調製できる。

【0116】

ここで使用する用語「抗アンドロゲン剤」には、例えば米国特許第4,636,505号に開示されているように調製できるピカルタミド（CASODEX（商標））が含まれるがそれらに限定されない。

【0117】

用語「ベンガミド」は、抗増殖特性を有するベンガミドおよびその誘導体を意味する。

【0118】

ここで使用する用語「ビスホスホネート剤」には、エトリドン酸、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロン酸およびゾレドロン酸が含まれるがそれらに限定されない。「エトリドン酸」は、例えば商標DIDRONELを付けて市販されているような形状で投与することができる。「クロドロン酸」は、例えば商標BONEFOSを付けて市販されているような形状で投与することができる。「トリドロン酸」は、例えば商標SKELIDを付けて市販されているような形状で投与することができる。「パミドロン酸」は、例えば商標AREDIAを付けて市販されているような形状で投与することができる。「アレンドロン酸」は、例えば商標FOSAMAXを付けて市販されているような形状で投与することができる。「イバンドロン酸」は、例えば商標BONDRANATを付けて市販されているような形状で投与することができる。「リセドロン酸」は、例えば商標ACTONELを付けて市販されているような形状で投与することができる。「ゾレドロン酸」は、例えば商標ZOMETAを付けて市販されているような形状で投与することができる。

【0119】

ここで使用する用語「抗増殖性抗体」には、トラスツズマブ（Herceptin（商標））、トラスツズマブ - DM1、エルロチニブ（Tarceva（商標））、ペバシズマブ（Avastin（商標））、リツキシマブ（Rituxan（商標））、PRO64553（抗CD40）および2C4抗体が含ま

10

20

30

40

50

れるがそれらに限定されない。

【 0 1 2 0 】

AMLの処置のためには、式Iの化合物を標準的白血病療法と組み合わせて、とりわけAMLの処置のために使用される療法と組み合わせて使用できる。特に、式Iの化合物は例えばファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤および/または例えばダウノルビシン、アドリアマイシン、Ara - C、VP - 16、テニポシド、ミトキサントロン、イダルビシン、カルボプラチンおよびPKC412のようなAMLの処置に使用される他の薬物と組み合わせて投与できる。

【 0 1 2 1 】

コード番号、一般名もしくは商標名によって同定される有効成分の構造は、標準概論である「The Merck Index」の最新版から、または例えばPatents International (例、IMS World Publications) のようなデータベースから取り出すことができる。

10

【 0 1 2 2 】

上記で言及した、式Iの化合物と組み合わせて使用できる化合物は、上記に引用した文書におけるように当技術分野で記載されている通りに調製および投与することができる。

【実施例】

【 0 1 2 3 】

以下の実施例は、その範囲を限定せずに本発明を例示するために役立つ。

【 0 1 2 4 】

温度は、セ氏度で測定する。他に特に指示していない限り、反応はRTで行わせる。

【 0 1 2 5 】

各物質によって移動した距離対溶離剤正面によって移動した距離の比率を示す R_f 値は、各々挙げた溶媒系を使用する薄層クロマトグラフィーによってシリカゲル薄層プレート (Merck, Darmstadt, Germany) 上で決定する。

20

【 0 1 2 6 】

他に特に指示していなければ、HPLC分析条件は以下の通りである：

カラム：250 × 4.6 mm、逆相材料C18 - ヌクレオシル (平均粒径5 μm、オクタデシルシランを用いて共有的に誘導体化したシリカゲル、Macherey & Nagel, Duren, Germany) が充填されている。215nmでのUV吸光により検出。保持時間 (t_R) は分単位で与えられる。流量：1 mL/min

勾配：20% b) 中の100% a) で14min + 100% a) で5min。a)：アセトニトリル + 0.05% TFA；b)：水 + 0.05% TFA。

30

【 0 1 2 7 】

使用した短縮形および略語は以下の定義を有する：

conc. 濃縮

DMF N,N - ジメチルホルムアミド

Elem. anal. 元素分析

Et エチル

EtOAc 酢酸エチル

MS - ES 質量分析法 (電子スプレー)

h 時間

Me メチル

MeOH メタノール

min 分間

m.p. 融点

RT 室温

TFA トリフルオロ酢酸

THF テトラヒドロフラン (Na / ベンゾフェノンの上方を通して蒸留)

TLC 薄層クロマトグラフィー

t_R 保持時間

40

【 0 1 2 8 】

50

実施例 1

(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - [6-(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン

15mLの無水エタノール中の200mg (0.5mmol) の粗(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - [6-(4-クロロメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミンの混合液をエタノール中の0.8mL (5mmol) のジメチルアミン (Fluka, Buchs, Switzerland) の33%溶液により処理し、これをその後還流させながら1時間加熱する。ほぼ透明な溶液を冷却し、溶媒を蒸発させる。残留物をジクロロメタンとエタノールとの混合液(95:5)中に溶解させ、水で洗浄し、硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、溶媒を蒸発させる。最初にジクロロメタン/エタノール(95:5) + 1%濃アンモニア液およびその後ジクロロメタン/エタノール(9:1) + 1%濃アンモニアを使用するフラッシュクロマトグラフィーにかけた粗物質の精製により、標題化合物が得られる; m.p. 274 - 276 ; MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 396。

10

【0129】

ステップ1.1: 4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル] - 安息香酸エチルエステル

3.6g (12mmol) の4-(4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル) - 安息香酸エチルエステル (国際公開公報第97/02266号) を80mLのn-ブタノール中に懸濁させ、3.5g (24mmol) の3-クロロ-4-フルオロ-アニリンを用いて処理する。この混合液を攪拌しながら145 に加熱する。30分後には透明な褐色溶液が得られるが、これは2時間後には粘性懸濁液に変化する。計3時間後、この反応混合液を氷浴中で冷却し、濾過によって生成物を捕集する; m.p. > 300 ; R_f (ジクロロメタン/エタノール(95:5) + 1%濃アンモニア) = 0.29 ; HPLC t_R = 11.66min。

20

【0130】

ステップ1.2: {4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]フェニル} - メタノール

570mg (15mmol) の水素化アルミニウムリチウムを室温で150mLの無水THF中に懸濁させる。4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル] - 安息香酸エチルエステル (1.23g, 3mmol) を添加し、生じた混合液を還流させるために1時間加熱する。この混合液を氷浴中で冷却し、連続的に水(0.57mL)、15%水酸化ナトリウム溶液(0.57mL) および水(1.71mL)を用いて処理する。濾過 (Hyflo Super Cel (登録商標); Fluka, Buchs, Switzerland) によって固形アルミニウム複合体を除去し、硫酸ナトリウムの上方に通して濾液を乾燥させ、溶媒を蒸発させる。残留物を水中に懸濁させ、濾過し、乾燥させて標題化合物を得る; m.p. > 300 ; HPLC t_R = 9.14min。

30

【0131】

ステップ1.3: (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - [6-(4-クロロメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン

184mg (0.5mmol) の {4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]フェニル} - メタノールを15mLのトルエン中に懸濁させる。ピリジン (44 μL, 0.55mmol) および塩化チオニル (40 μL, 0.55mmol) を添加し、この混合液をRTで16時間攪拌する。その後、同量のピリジンおよび塩化チオニルの第2部分を添加し、この混合液をさらに1時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残留物は少量の重炭酸ナトリウム (pH~8) を含有する水中に懸濁させる。濾過した後、生成物は水およびエーテルで完全に洗浄し、乾燥させて粗標題化合物を得る; m.p. > 300 ; R_f (ジクロロメタン/エタノール(95:5) + 1%濃アンモニア) = 0.42 ; HPLC t_R = 11.33min。

40

【0132】

実施例 2 ~ 8 d

以下の実施例は、実施例1に記載したものと類似方法を使用して、(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - [6-(4-クロロメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリ

50

ミジン - 4 - イル] - アミンから合成される :

【表 1】

| 実施例 番号 | 名 称 | m.p. [°C] | MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺ | TLC R _f | HPLC t _R [min] |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| 2 | (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - [6- (4-ジエチルアミノメチル-フェニル) - 7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン | 285-287 | 424 | 0.32 ^a | 8.54 |
| 3 | (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - {6- [4- (4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) - フェニル] - 7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミン | 266-268 | 465 | 0.42 ^b | 7.7 |
| 4 | (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - [6- (4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル) - 7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン | 268-270 | 422 | 0.45 ^b | 8.4 |
| 5 | (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - {6- [4- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) - フェニル] - 7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミン | 264-266 | 451 | 0.33 ^b | 7.5 |
| 6 | (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - [6- (4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル) - 7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン | 267-269 | 436 | 0.40 ^b | 8.66 |
| 7 | (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - [6- (4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) - 7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル] - アミン | 298-300 | 438 | 0.21 ^a | 8.07 |
| 8 | (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - {6- [4- (3.5-ジメチル-ピペラジン-1-イルメチル) - フェニル] - 7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル} - アミン | 261-263 | 465 | 0.35 ^b | 7.53 |
| 8a | (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - (6- {4- [(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-メチル] - フェニル} - 7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル) - アミン | 288-290 | 452 | 0.43 ^c | 7.68 |
| 8b | (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - (6- {4- [(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-メチル] - フェニル} - 7H-ピロロ | 224-226 | 481 | 0.3 ^d | 7.22 |

10

20

30

40

【表 2】

| | ロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-アミン | | | | |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----|-------------------|------|
| 8c | N- {4- [4- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-6-イル] -ベンジル} N', N' -ジエチル-エタン-1,2-ジアミン | 229-231 | 467 | 0.18 ^d | 7.41 |
| 8d | (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - {6- [4- (イソプロピルアミノ-メチル) -フェニル] -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル] -アミン | 282-284 | 410 | 0.72 ^d | 8.14 |

^a ジクロロメタン/エタノール (95:5) +1%濃アンモニア

^b ジクロロメタン/エタノール (9:1) +1%濃アンモニア

^c ジクロロメタン/エタノール (9:1) +2%濃アンモニア

^d ジクロロメタン/エタノール (7:3) +1%濃アンモニア

【0133】

実施例 9

{6- [4- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) -フェニル] -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル} - ((R)-1-フェニル-エチル) -アミン

450mLのDMF中の10.8 g (30mmol) の [6- (4-クロロメチル-フェニル) -7H- [2,3-d] ピリミジン-4-イル] - ((R)-フェニル-エチル) -アミンの混合液を6.8mL (63mmol) のN-メチルピペラジンおよび20.7g (150mmol) の無水炭酸カリウムにより処理し、この混合液を65℃へ1時間加熱する。反応混合液を冷却し、無機塩を濾過 (Hyflo Super Cel (登録商標); Fluka, Buchs, Switzerland) によって除去する。減圧下でDMFを蒸発させ、残留物は最初にジクロロメタン/エタノール (9:1) およびその後ジクロロメタン/エタノール (9:1) +1%濃アンモニアを使用するフラッシュクロマトグラフィーにかけて精製する。THF (20mL) およびヘキサン (80mL) から純粋フラクションを結晶化させることにより標題化合物を得る; m.p. 248 - 250 ; MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 427。

【0134】

ステップ9.1: 4- [4- ((R)-1-フェニル-エチルアミノ) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-6-イル] -安息香酸エチルエステル

1.8g (6mmol) の4- (4-クロロ-7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-6-イル) -安息香酸エチルエステル (国際公開公報第97/02266号) を40mLのn-ブタノール中に懸濁させ、1.5 mL (12mmol) の(R)-フェネチルアミンを用いて処理する。この混合液を攪拌しながら145℃へ加熱する。3時間後に透明な褐色溶液が得られ、これを(R)-フェネチルアミン (0.75mL, 6mmol) の第2部分により処理する。さらに2時間かけて攪拌した後、この反応混合液を氷浴中で冷却し、標題化合物を濾過し、低温n-ブタノールおよびエーテルを用いて洗浄する; m.p. 288 - 290 ; MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 387。

【0135】

ステップ9.2: {4- [4- ((R)-1-フェニル-エチルアミノ) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-6-イル] フェニル}メタノール

570mg (15mmol) の水素化アルミニウムリチウムを室温で150mLの無水THF中に懸濁させる。1.23g (3mmol) の4- [4- ((R)-1-フェニル-エチルアミノ) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-6-イル] -安息香酸エチルエステルを添加し、この混合液を還流させるために1時間加熱する。この混合液を氷浴中で冷却し、連続的に水 (0.57mL)、15%水酸化ナトリウム溶液 (0.57mL) および水 (1.71mL) を用いて処理する。濾過 (Hyflo Super Cel (登録商標); Fluka, Buchs, Switzerland) によって固形アルミニウム複合体を除去し、硫酸ナトリウムの上方に通して濾液を乾燥させ、溶媒を蒸発させる。残留物を水中に懸濁させ、濾過し、乾燥させて標題化合物を得る; m.p. > 300 ; R_f (ジクロロメタ

10

20

30

40

50

ンノエタノール(9:1) + 1%濃アンモニア) = 0.43 ; HPLC t_R = 8.71min。

【0136】

ステップ9.3: [6-(4-クロロメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-((R)-1-フェニル-エチル)-アミン

180mLのトルエン中の塩化チオニル(25.7mL、0.328mmol)の溶液を-10℃へ冷却する。1時間の範囲内に固体{4-[4-((R)-1-フェニル-エチルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-フェニル}-メタノール(11.3g、0.0328mmol)を8回に分けて添加する。その後温度を緩徐に0℃へ上昇させ、この混合液を2時間攪拌する。この低温反応混合液を濾過し、トルエンおよびエーテルを用いて固体を洗浄する。粗生成物を水中に懸濁させ、この混合液が塩基性になるまで飽和重炭酸ナトリウム溶液を用いて処理する。この混合液を約10分間十分に攪拌し、濾過する。この固体を水で完全に洗浄し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得る: m.p. > 320℃ ; Rf (ジクロロメタン/エタノール(9:1)) = 0.46 ; HPLC t_R = 10.63min ; MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 363。

10

【0137】

実施例10 ~ 16 q

以下の実施例は、実施例9に記載したものと類似方法を使用して、[6-(4-クロロメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-((R)-1-フェニル-エチル)-アミンから合成される:

【表 3】

| 実施例 番号 | 名 称 | m. p. [°C] | MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺ | TLC R _f | HPLC t _r [min] |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| 10 | [6-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル}-((R)-1-フェニル-エチル)-アミン | 246-248 | 400 | 0.5 ^a | 7.96 |
| 11 | {6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル}-((R)-1-フェニル-エチル)-アミン | 245-247 | 441 | 0.38 ^a | 7.14 |
| 12 | ((R)-1-フェニル-エチル)-[6-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン | 254-256 | 398 | 0.5 ^a | 7.91 |
| 13 | [6-(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル}-((R)-1-フェニル-エチル)-アミン | 241-243 | 427 | 0.39 ^a | 6.35 |
| 14 | ((R)-1-フェニル-エチル)-[6-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン | 246-248 | 412 | 0.53 ^a | 8.1 |
| 15 | [6-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル}-((R)-1-フェニル-エチル)-アミン | 263-265 | 414 | 0.6 ^a | 7.5 |
| 16 | {6-[4-(3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル}-((R)-1-フェニル-エチル)-アミン | 208-210 | 441 | 0.3 ^a | 7.16 |
| 16a | (6-{4-[(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-メチル]-フェニル}-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル}-((R)-1-フェニル-エチル)-アミン | 222-224 | 457 | 0.46 ^b | 6.66 |
| 16b | ((R)-1-フェニル-エチル)-[6-{4-[(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-メチル]-フェニル}-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル)-アミン | 253-255 | 428 | 0.42 ^c | 7.18 |
| 16c | N,N-ジエチル-N'-[4-[4-(R)-1-フェニル-エチルアミノ]-7H-ピロロ [2,3-d]ピリ | 145-150 | 443 | 0.55 ^b | 6.73 |

10

20

30

40

【表 4】

| | ミジン-6-イル]-ベンジル}- エタン-1,2-ジアミン | | | | |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----|-------------------|------|
| 16d | {6-[4-(tert-ブチルアミノ -メチル)-フェニル]-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イ ル}-((R)-1-フェニル-エチ ル)-アミン | > 300 | 400 | 0.53 ^c | 7.68 |
| 16e | {6-[4-(イソプロピルアミノ -メチル)-フェニル]-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イ ル}-((R)-1-フェニル-エチ ル)-アミン | 266-268 | 386 | 0.5 ^c | 7.66 |
| 16f | [6-(4-エチルアミノメチル- フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d] ピリミジン-4-イル}-((R)- 1-フェニル-エチル)-アミン | 236-238 | 372 | 0.33 ^c | 7.41 |
| 16g | [6-(4-メチルアミノメチル- フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d] ピリミジン-4-イル}-((R)- 1-フェニル-エチル)-アミン | 234-236 | 358 | 0.1 ^c | 7.27 |

^a ジクロロメタン/エタノール (9:1) +1%濃アンモニア

^b ジクロロメタン/エタノール (7:3) +2%濃アンモニア

^c ジクロロメタン/エタノール (9:1) +2%濃アンモニア

【 0 1 3 8 】

実施例 17

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-[6-(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-7H-
-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン

15mLの無水エタノール中の220mg (0.5mmol)の粗(4-ベンジルオキシ-フェニル)-
[6-(4-クロロメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-
アミンの混合液をエタノール中の0.8mL (5mmol)のジメチルアミン(Fluka, Buchs, Swit
zerland)の33%溶液により処理し、これをその後還流させながら1時間加熱する。生じた
溶液を冷却し、溶媒を蒸発させる。残留物をジクロロメタンとエタノールとの混合液(95
:5)中に溶解させ、水で洗浄し、硫酸ナトリウムの上方に通して乾燥させ、溶媒を蒸発
させる。固体物質をその後エーテル中に懸濁させ、5分間攪拌し、濾過する。ジクロロメ
タン/エタノール(9:1)+1%濃アンモニア液を使用するフラッシュクロマトグラフィー
にかけた粗物質の精製により、標題化合物が得られる; m.p. 272-274 ; MS-ES⁺ :
(M+H)⁺ = 450。

【 0 1 3 9 】

ステップ17.1: (4-ベンジルオキシ-フェニル)-[6-(4-クロロメチル-フェニル)
]-7H-ピロロ[2-d]ピリミジン-4-イル]-アミン

この物質をステップ1.1~1.3に記載したものと類似方法で調製した; m.p. > 300 ; HPL
C tR = 12.19min; MS-ES⁺ : (M+H)⁺ = 441。

【 0 1 4 0 】

実施例 18 ~ 24

以下の実施例は、実施例17に記載したものと類似方法を使用して、(4-ベンジルオキ
シ-フェニル)-[6-(4-クロロメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジ
ン-4-イル]-アミンから合成される:

10

20

30

40

【表5】

| 実施例 番号 | 名 称 | m.p. [°C] | MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺ | TLC R _f | HPLC t _R [min] |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| 18 | (4-ベンジルオキシ-フェニル) - {6- [4- (4-メチル-ピペラ ジン-1-イルメチル) -フェニ ル] -7H-ピロロ [2,3-d] ピリ ミジン-4-イル} -アミン | 256-258 | 505 | 0.28 ^a | 8.37 |
| 19 | (4-ベンジルオキシ-フェニル) - [6- (4-ピペリジン-1-イル メチル-フェニル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル] -アミン | 256-258 | 490 | 0.5 ^b | 9.4 |
| 20 | (4-ベンジルオキシ-フェニル) - [6- (4-モルホリン-4-イル メチル-フェニル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル] -アミン | 272-274 | 492 | 0.25 ^b | 9.03 |
| 21 | (4-ベンジルオキシ-フェニル) - [6- (4-ジエチルアミノメチ ル-フェニル) -7H-ピロロ [2,3 -d] ピリミジン-4-イル] -ア ミン | 271-273 | 478 | 0.15 ^a | 9.30 |
| 22 | (4-ベンジルオキシ-フェニル) - {6- [4- (4-エチル-ピペラ ジン-1-イルメチル) -フェニ ル] -7H-ピロロ [2,3-d] ピリ ミジン-4-イル} -アミン | 256-258 | 519 | 0.6 ^b | 8.37 |
| 23 | (4-ベンジルオキシ-フェニル) - [6- (4-ピロリジン-1-イル メチル-フェニル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル] -アミン | 265-267 | 476 | 0.44 ^b | 9.23 |
| 24 | (4-ベンジルオキシ-フェニル) - {6- [4- (3,5-ジメチル-ピ ペラジン-1-イルメチル) -フェ ニル] -7H-ピロロ [2,3-d] ピ リミジン-4-イル} -アミン | 269-271 | 519 | 0.3 ^b | 9.32 |

^a ジクロロメタン/エタノール (95:5) +1%濃アンモニア

^b ジクロロメタン/エタノール (9:1) +1%濃アンモニア

【0141】

実施例25

[6- (3-ジメチルアミノメチル-フェニル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル] - (R) -1-フェニル-エチル) -アミン

15mLのエタノール中の240mg (0.5mmol) の粗 [6- (3-クロロメチル-フェニル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル] - (R) -1-フェニル-エチル) -アミンの混合液をエタノール中の0.8mL (5mmol) のジメチルアミン (Fluka, Buchs, Switzerland) の33%溶液により処理し、これをその後還流させながら1時間加熱する。透明溶液を冷却し、溶媒を蒸発させる。ジクロロメタン/エタノール (95:5) およびその後ジクロロメタン/エタノール (9:1) +1%濃アンモニアを使用するフラッシュクロマトグラフィーにかけた残留物の精製により、標題化合物が得られる; m.p. 108-110 ; MS-ES⁺ : (M+H)⁺ = 372。

【0142】

ステップ25.1: {3- [4- (R) -1-フェニル-エチルアミノ] -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-6-イル] フェニル}メタノール

10

20

30

40

50

この物質をステップ9.1~9.2に記載したものと類似方法で調製した ; m.p. 217 - 219 ; MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 345。

【 0 1 4 3 】

ステップ25.2 : [6 - (3 - クロロメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ((R) - 1 - フェニル - エチル) - アミン

60mLのジクロロメタン中の688mg (2mmol) の { 3 - [4 - ((R) - 1 - フェニル - エチル アミノ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - フェニル } - メタノールおよび578mg (2.2mmol) のトリフェニルホスフィンの混合液を、293mg (2.2mmol) のN - クロロスクシンイミドを用いて0 で処理する。0 で1時間攪拌した後、全物質は溶液内に溶解する。溶媒を蒸発させ、ジクロロメタン / エタノール (95 : 5) を使用するフラッシュクロマトグラフィーにかけて標題化合物を精製する (標題化合物は、少量のトリフェニルホスフィン酸化物により汚染されている) ; R_f (ジクロロメタン / エタノール (95 : 5)) = 0.35 ; MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 363。

【 0 1 4 4 】

実施例 2 6 ~ 3 2

以下の実施例は、実施例25に記載したものと類似方法を使用して、[6 - (3 - クロロメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ((R) - 1 - フェニル - エチル) - アミンから合成される :

【表6】

| 実施例番号 | 名称 | m.p. [°C] | MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺ | TLC R _f | HPLC t _R [min] |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------|--------------------|---------------------------|
| 26 | [6-(3-ジエチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-((R)-1-フェニル-エチル)-アミン | 110-113 | 400 | 0.6 ^a | 8.15 |
| 27 | {6-[3-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル}-((R)-1-フェニル-エチル)-アミン | 128-130 | 441 | 0.34 ^b | 7.3 |
| 28 | ((R)-1-フェニル-エチル)-[6-(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン | 90-92 | 398 | 0.50 ^b | 7.97 |
| 29 | {6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル}-((R)-1-フェニル-エチル)-アミン | 112-115 | 427 | 0.27 ^b | 7.25 |
| 30 | ((R)-1-フェニル-エチル)-[6-(3-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン | 108-110 | 412 | 0.6 ^b | 8.19 |
| 31 | [6-(3-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-((R)-1-フェニル-エチル)-アミン | 242-243 | 414 | 0.28 ^a | 7.8 |
| 32 | {6-[3-(3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル}-((R)-1-フェニル-エチル)-アミン | 128-130 | 441 | 0.3 ^b | 7.18 |

^a ジクロロメタン/エタノール (95:5) +1%濃アンモニア

^b ジクロロメタン/エタノール (9:1) +1%濃アンモニア

【0145】

実施例33

(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-[6-(3-ジメチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン

標題化合物は、実施例1に記載したものと類似方法を使用して、(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-[6-(3-クロロメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミンから合成される。m.p. 218-220 ; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 396.

【0146】

ステップ33.1: (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-[6-(3-クロロメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミン

標題化合物は、ステップ1.1~1.3に記載したものと類似方法で調製した; R_f (ジクロロメタン/エタノール (95:5) +1%濃アンモニア) = 0.45; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 387.

【0147】

10

20

30

40

50

実施例 34 ~ 39

以下の実施例は、実施例33に記載したものと類似方法を使用して、(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-[6-(3-クロロメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミンから合成される：

【表 7】

| 実施例番号 | 名称 | m.p. [°C] | MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺ | TLC R _f | HPLC t _r [min] |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------|--------------------|---------------------------|
| 34 | (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-[6-(3-ジエチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン | 210-212 | 424 | 0.32 ^a | 8.76 |
| 35 | (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-{6-[3-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル}-アミン | 238-240 | 465 | 0.4 ^b | 7.7 |
| 36 | (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-[6-(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン | 238-240 | 422 | 0.45 ^b | 8.44 |
| 37 | (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-{6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル}-アミン | 221-223 | 451 | 0.33 ^b | 7.6 |
| 38 | (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-[6-(3-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン | 233-235 | 436 | 0.45 ^b | 8.75 |
| 39 | (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-[6-(3-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン | 290-292 | 438 | 0.21 ^a | 8.15 |

^a ジクロロメタン/エタノール (95 : 5) + 1% 濃アンモニア

^b ジクロロメタン/エタノール (9 : 1) + 1% 濃アンモニア

【 0 1 4 8 】

実施例 40

N - { 4 - [4 - (R) - 1 - フェニル - エチルアミノ] - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンジル } - 2 - ピペリジン - 1 - イル - アセトアミド

1.5mLのn-ブタノール中の80mg (0.19mmol) の2-クロロ-N - { 4 - [4 - (R) - 1 - フェニル - エチルアミノ] - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル } - ベンジル } - アセトアミドの混合液は47 μL (0.48mmol) のピペリジンを用いて処理し、その後100へ2時間加熱する。透明溶液を冷却し、溶媒を蒸発させる。残留物は、最初は100 : 2.5で最後は10 : 1となるようにメタノールの濃度を上昇させながら酢酸エチル/メタノールの混合液を使用するフラッシュクロマトグラフィーにかけて精製する。標題化合物を無色粉末として取得する ; m.p. 194 - 196 ; MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 469.

【 0 1 4 9 】

ステップ40.1 : 2 - アミノ - 5 - (4 - シアノ - フェニル) - 1H - ピロール - 3 - カルボン酸エチルエステル

70mLの無水エタノール中の42.53g (0.255mmol) のカルバムイミドイル - 酢酸エチルエステル塩酸塩の混合液は、エタノール (0.255mmol) 中の95.3mLの21%ナトリウムエトキシド溶液を用いて0~5 で処理し、0~5 で5分間攪拌する。4 - プロモアセチル - ベンゾニトリル (28.6 g, 0.128mmol) をその後0~5 で20分かけて少しずつ添加する。この温度で5分間攪拌を継続し、その後氷浴を取り除き、黄色懸濁液をRTで一晩攪拌する。固体を濾過し、エタノールおよびエーテルを用いて洗浄し、450mLのアセトニトリル中に再懸濁させる。この混合液を還流させながら5分間加熱し、まだ高温の間に濾過し、その後氷浴中で冷却する。標題化合物は吸引によって捕集し、乾燥させる。母液のフラッシュクロマトグラフィ (ジクロロメタン/酢酸エチルの混合液) により、黄色個体として標題化合物の追加の収穫物を得る ; m.p. 228 - 229 ; MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 254。

10

【 0 1 5 0 】

ステップ40.2 : 4 - (4 - ヒドロキシ - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル

36.6mg (0.143mmol) の2 - アミノ - 5 - (4 - シアノ - フェニル) - 1H - ピロール - 3 - カルボン酸エチルエステル、140mLのDMF、305mLのホルムアミドおよび14.6mLの85%ギ酸の混合液を150 で16時間加熱する。生じた黄色懸濁液を10 へ冷却し、濾過する。この固体をメタノール (120mL) およびエーテル (150mL) で洗浄し、乾燥する。標題化合物を黄色がかった結晶として取得する ; m.p. > 410 ; MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 254。

【 0 1 5 1 】

ステップ40.3 : 4 - (4 - クロロ - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル

20

4 - (4 - ヒドロキシ - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - ベンゾニトリル (2.36g, 0.01mmol) を40mLのアセトニトリルおよびジオキサン中の4.99 mL (0.02mmol) の4N塩酸溶液中に懸濁させる。3.66mL (0.04mmol) のオキシ塩化リンを添加した後、この混合液を還流させながら3日間加熱する。この固体を濾過し、母液を蒸発させる。残留物および固体を60 で30mLのDMF中に溶解させ、25mLの濃重炭酸ナトリウム溶液および25mLの水を添加し、生じた懸濁液を冷却し、濾過し、そして固体を水で洗浄する。標題化合物は減圧下で6時間かけて100 で乾燥させる ; m.p. 296 - 297 ; HPLC t_R = 11.59min。

【 0 1 5 2 】

ステップ40.4 : 4 - [4 - ((R) - 1 - フェニル - エチルアミノ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゾニトリル

30

25mLのジオキサン中の1.27g (5mmol) の4 - (4 - クロロ - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - ベンゾニトリル、1.4mL (10mmol) のトリエチルアミンおよび0.955mL (7.5mmol) のR(+) - 1 - フェニル - エチルアミンの混合液は24時間かけて還流させながら加熱する。R(+) - 1 - フェニル - エチルアミン (0.32mL、2.5mmol) の第2部分を添加し、加熱を24時間継続した。R(+) - 1 - フェニル - エチルアミン (0.32mL、2.5mmol) の第3部分を添加してさらに24時間後に、この反応混合液を10 へ冷却し、標題化合物を濾過して、ジオキサンで洗浄する。母液から、この溶液を濃縮した後、第2収穫物を取得する ; m.p. 333 - 336 ; MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 340。

【 0 1 5 3 】

ステップ40.5 : [6 - (4 - アミノメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ((R) - 1 - フェニル - エチル) - アミン

40

メタノール (20mL) およびTHF (4mL) 中の5%アンモニアの混合液中の0.206g (0.6mmol) の4 - [4 - ((R) - 1 - フェニル - エチルアミノ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンゾニトリルの大気圧下での6時間をかけたRaney - Nickel (0.1g) 触媒水素化の後に溶媒の濾過および蒸発によって標題化合物を得る。m.p. 253 - 256 ; MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 344。

【 0 1 5 4 】

ステップ40.6 : 2 - クロロ - N - {4 - [4 - ((R) - 1 - フェニル - エチルアミノ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル} - アセトアミド

50

5mLの無水THF中の0.21g (0.6mmol) の [6 - (4 - アミノメチル - フェニル) - 7H - ピロロ口 [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (R) - 1 - フェニル - エチル - アミンおよび9.4 μ L (0.67mmol) のトリエチルアミンの混合液を0.5mLの無水THF中のクロロ - 塩化アセチル (51 μ L, 0.64mmol) の溶液をRTで滴下法で処理する。30分間攪拌した後、少量の不溶性物質を濾過により除去し、濾液を蒸発させる。残留物は、溶離剤として酢酸エチル/メタノールを100 : 2 ~ 100 : 4で使用してフラッシュクロマトグラフィーで精製する。標題化合物は淡褐色固体として入手した ; HPLC t_R = 9.36min ; MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 420。

【 0 1 5 5 】

実施例 4 1 ~ 4 5

以下の実施例は、実施例40に記載したものと類似方法を使用して、2 - クロロ - N - { 4 - [4 - ((R) - 1 - フェニル - エチルアミノ) - 7H - ピロロ口 [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - アセトアミドから合成される :

【 表 8 】

| 実施例番号 | 名 称 | m.p. [°C] | MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺ | TLC R _f | HPLC t _R [min] |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------|--------------------|---------------------------|
| 41 | N - { 4 - [4 - ((R) - 1 - フェニル - エチルアミノ) - 7H - ピロロ口 [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - 2 - ピロリジン - 1 - イル - アセトアミド | 196 - 198 | 455 | 0.25 ^a | 7.92 |
| 42 | 2 - モルホリン - 4 - イル - N - { 4 - [4 - ((R) - 1 - フェニル - エチルアミノ) - 7H - ピロロ口 [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - アセトアミド | 199 - 202 | 471 | 0.28 ^a | 7.78 |
| 43 | 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - N - { 4 - [4 - ((R) - 1 - フェニル - エチルアミノ) - 7H - ピロロ口 [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - アセトアミド | 150 - 152 | 484 | 0.29 ^b | 7.45 |
| 44 | 2 - ジメチルアミノ - N - { 4 - [4 - ((R) - 1 - フェニル - エチルアミノ) - 7H - ピロロ口 [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - アセトアミド | 263 - 266 | 429 | 0.21 ^a | 7.64 |
| 45 | 2 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - N - { 4 - [4 - ((R) - 1 - フェニル - エチルアミノ) - 7H - ピロロ口 [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - アセトアミド | 121 - 124 | 498 | 0.26 ^b | 7.66 |

^a ジクロロメタン/エタノール (9 : 1)

^b ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア (90 : 10 : 1)

【 0 1 5 6 】

実施例 4 6

N - { 4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7H - ピロロ口 [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - 2 - ジメチルアミノ - アセトアミド

2mLのn - ブタノールおよびエタノール中の0.12mL (0.67mmol) の5.6Nのジメチルアミン (Fluka, Buchs, Switzerland) 中の2 - クロロ - N - { 4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7H - ピロロ口 [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - アセトアミド (100mg, 0.225mmol) を攪拌し、100 °Cへ6時間加熱する。この混合液を冷却し、濾過し、この固体を3mLの高温エタノール中に再懸濁させる。冷却した後、標題化合物

10

20

30

40

50

を濾過によって捕集し、エタノールを用いて洗浄して乾燥させる；m.p. 278 - 282； R_f （酢酸エチル/エタノール（8：2））= 0.14；HPLC t_R = 8.04min；MS - ES⁺：(M+H)⁺ = 453。

【0157】

ステップ46.1：2-クロロ-N- {4- [4- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ) - 7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-6-イル] - ベンジル} - アセトアミド

この化合物は、2-クロロ-N- {4- [4- (R)-1-フェニル-エチルアミノ] - 7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-6-イル] - ベンジル} - アセトアミドについて記載した類似順序を使用して合成される（ステップ40.4~40.6）；m.p. 320 - 325； R_f （ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア（90：10：1））= 0.39；MS - ES⁺：(M+H)⁺ = 444。

【0158】

実施例47~50

以下の実施例は、実施例46に記載したものと類似方法を使用して、2-クロロ-N- {4- [4- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ) - 7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-6-イル] - ベンジル} - アセトアミドから合成される：

【表9】

| 実施例番号 | 名称 | m.p. [°C] | MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺ | TLC R_f | HPLC t_R [min] |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------|-------------------|------------------|
| 47 | N- {4- [4- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ) - 7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-6-イル] - ベンジル} - 2- (4-エチル-ピペラジン-1-イル) - アセトアミド | 245-247 | 522 | 0.53 ^a | 8.04 |
| 48 | N- {4- [4- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ) - 7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-6-イル] - ベンジル} - 2-モルホリン-4-イル-アセトアミド | 272-275 | 495 | 0.48 ^b | 8.19 |
| 49 | N- {4- [4- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ) - 7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-6-イル] - ベンジル} - 2-ピペラジン-1-イル-アセトアミド | 229-232 | 495 | 0.48 ^a | 8.52 |
| 50 | N- {4- [4- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ) - 7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-6-イル] - ベンジル} - 2- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) - アセトアミド | 246-249 | 508 | 0.61 ^a | 7.93 |

^a ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア（40：10：1）

^b 酢酸エチル/エタノール（8：2）

【0159】

実施例51

N- {4- [4- (4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ) - 7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-6-イル] - ベンジル} - 2-ジメチルアミノ-アセトアミド

3mLのn-ブタノールおよびエタノール中の0.215mL（1.2mmol）の5.6Nのジメチルアミン（Fluka, Buchs, Switzerland）中のN- {4- [4- (4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ) - 7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-6-イル] - ベンジル} - 2-クロロ-アセトアミド（0.2g、0.4mmol）は攪拌し、100℃へ6時間加熱する。ジメチルアミン溶液の第2部分（0.3mL、1.68mmol）を添加した後、この混合液をさらに6時間加熱する。この混合液を冷

却し、濾過し、この固体を3mLの高温ジクロロメタン/メタノール(2:1)中に再懸濁させる。冷却した後、標題化合物を濾過により捕集し、さらに100:2.5~10:1のジクロロメタン/メタノールの勾配を使用するフラッシュクロマトグラフィーにかけて精製する。m.p. 233 - 235 ; MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 507。

【0160】

ステップ51.1 : N - { 4 - [4 - (4 - ベンジルオキシ - フェニルアミノ) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - 2 - クロロアセトアミド

この化合物は、2 - クロロ - N - { 4 - [4 - ((R) - 1 - フェニル - エチルアミノ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - アセトアミドについて記載した類似順序を使用して合成する (ステップ40.4~40.6) ; R_f (ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア (90:10:1)) = 0.40 ; MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 498。

【0161】

実施例 5 2 ~ 5 3

以下の実施例は、実施例51に記載したものと類似方法を使用して、N - { 4 - [4 - (4 - ベンジルオキシ - フェニルアミノ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - 2 - クロロ - アセトアミドから合成される :

【表 1 0】

| 実施例番号 | 名 称 | m.p. [°C] | MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺ | TLC R _f | HPLC t _r [min] |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------|--------------------|---------------------------|
| 52 | N - { 4 - [4 - (4 - ベンジルオキシ - フェニルアミノ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - アセトアミド | 232 - 234 | 562 | 0.18 ^a | 8.69 |
| 53 | N - { 4 - [4 - (4 - ベンジルオキシ - フェニルアミノ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - 2 - ピペリジン - 1 - イル - アセトアミド | 246 - 248 | 547 | 0.42 ^b | 9.31 |

^a ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア (90:10:1)

^b ジクロロメタン/メタノール (85:15)

【0162】

実施例 5 4

N - { 4 - [4 - ((R) - 1 - フェニル - エチルアミノ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピオンアミド

窒素大気下でDMF (5mL) 中の0.0865g (0.55mmol) の3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピオン酸および0.117mL (0.68mmol) のN,N - ジイソプロピルエチルアミンの混合液を、5分間をかけて2mLのDMF中の0.163g (0.55mmol) の0 - (1,2 - ジヒドロ - 2 - オキシ - 1 - ピリジル) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウム - テトラフルオロボレート (TPTU, Fluka, Buchs, Switzerland) を用いて処理する。5分間攪拌した後、生じた溶液を3mLのDMF中の0.172g (0.5mmol) の [6 - (4 - アミノメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ((R) - 1 - フェニル - エチル) - アミン (ステップ40.5) へRTで緩徐に (1.5時間) 添加する。この反応混合液を一晩放置し、その後減圧下でDMFを蒸発させる。残留物を、最初にジクロロメタン/メタノール100:2.5~10:1の勾配およびその後はジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア90:10:0.5~40:10:1の混合液を使用してフラッシュクロマトグラフィーにかけて精製する。標題化合物を、黄色がかった固体として取得する ; m.p. 140 ; MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 483。この反応の第2生成物としてN - { 4 - [4 - ((R) - 1 - フェニル - エチルアミノ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - アクリルアミドを取得する ; m.p. 249 - 250 ; MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 398。

【 0 1 6 3 】

実施例 5 5 ~ 5 7

以下の実施例は、実施例54に記載したものと類似方法を使用して、[6-(4-アミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(R)-1-フェニル-エチル)-アミン(ステップ40.5)から合成される：

【表 1 1】

| 実施例 番号 | 名 称 | m.p. [°C] | MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺ | TLC R _f | HPLC t _R [min] |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| 55 | 3-ジエチルアミノ-N-{4-[4-(R)-1-フェニル-エチルアミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-ベンジル}-プロピオンアミド | 175-177 | 471 | 0.19 ^a | 8.11 |
| 56 | 4-ジメチルアミノ-N-{4-[4-(R)-1-フェニル-エチルアミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-ベンジル}-ブチルアミド | 195-203 | 457 | 0.04 ^a | 7.76 |
| 57 | ピリジン-2-カルボン酸 4-[4-(R)-1-フェニル-エチルアミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-ベンジルアミド | 221-223 | 449 | 0.51 ^a | 10.16 |

^a ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア (90:10:1)

【 0 1 6 4 】

実施例 5 8

N-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-ベンジル}-3-ジエチルアミノ-プロピオンアミド

標題化合物は、実施例54に記載したものと類似方法を使用して、[6-(4-アミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-アミンから合成される。この場合には、カルボン酸の活性化は(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-トリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウム-ヘキサフルオロボレート(BOP, Fluka, Buchs, Switzerland)およびN-メチルモルホリンを用いて実施する。m.p. 229-232; HPLC t_R = 8.52min; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 495。

【 0 1 6 5 】

ステップ58.1: [6-(4-アミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-アミン

標題化合物は、ステップ40.4~40.5に記載したものと類似方法で合成される; m.p. 350-351; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 368。

【 0 1 6 6 】

実施例 5 9 ~ 6 1

以下の実施例は、実施例58に記載したものと類似方法を使用して、[6-(4-アミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-アミン(ステップ58.1)から合成される：

【表 1 2】

| 実施例 番号 | 名 称 | m. p. [°C] | MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺ | TLC R _f | HPLC t _R [min] |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| 59 | ピリジン-2-カルボン酸 4- [4- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-6-イル] -ベンジルアミド | 340-342 | 473 | - | 10.62 |
| 60 | N- {4- [4- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-6-イル] -ベンジル} -4-ジメチルアミノ-ブチルアミド | 272-273 | 481 | 0.31 ^a | 8.15 |
| 61 | N- {4- [4- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-6-イル] -ベンジル} -3-ピペリジン-1-イル-プロピオンアミド | 230-235 | 507 | 0.76 ^a | 8.66 |

^a ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア (40:10:1)

【 0 1 6 7 】

実施例 6 2

2-ジメチルアミノ-N- {3- [4- ((R)-1-フェニル-エチルアミノ) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-6-イル] -ベンジル} -アセトアミド

3mLの無水ジオキサンの210mg (0.5mmol) の2-クロロ-N- {3- [4- ((R)-1-フェニル-エチルアミノ) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-6-イル] -ベンジル} -アセトアミドを、エタノール中の268 μL (1.5mmol) の5.6Nのジメチルアミン溶液 (Fluka, Buchs, Switzerland) を用いて処理し、その後100 ℃へ6時間加熱する。透明黄色溶液を冷却し、溶媒を蒸発させる。残留物を、最初は100:2.5で最後は10:5となるようにメタノールの濃度を徐々に上昇させながらジクロロメタン/メタノールの混合液を使用し、その後で最初は100:5:0.25で最後は100:10:0.5となるようにジクロロメタン/メタノール/濃アンモニアへ切り換えてフラッシュクロマトグラフィーにかけて精製する。標題化合物を、無色泡状物質として取得する; R_f (ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア (90:10:1)) = 0.41; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 429。

【 0 1 6 8 】

ステップ62.1: 2-クロロ-N- {3- [4- ((R)-1-フェニル-エチルアミノ) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-6-イル] -ベンジル} -アセトアミド

標題化合物は、ステップ40.1~40.6に記載したものと類似方法で合成される; m. p. 300-310 (分解); R_f (ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア (90:10:1)) = 0.54; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 420。

【 0 1 6 9 】

実施例 6 3

2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-N- {3- [4- ((R)-1-フェニル-エチルアミノ) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-6-イル] -ベンジル} -アセトアミド

標題化合物を、実施例62に記載したものと類似方法を使用して黄褐色樹脂として取得する; R_f (ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア (90:10:1)) = 0.20; HPLC t_R = 7.77min; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 484。

【 0 1 7 0 】

実施例 6 4

N- {3- [4- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-6-イル] -ベンジル} -2-ジメチルアミノ-アセトアミド

10

20

30

40

50

2mLのn-ジオキサソおよびエタノール中の0.145mL (0.81mmol) の5.6Nのジメチルアミン (Fluka, Buchs, Switzerland) 中の2-クロロ-N- {3- [4- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-6-イル] -ベンジル} -アセトアミド (120mg, 0.222mmol) は攪拌し、100 ℃へ4.5時間加熱する。この混合液を冷却し、溶媒を蒸発させる。残留物をTHF (5mL)、ジクロロメタン (3mL)、メタノール (2mL) および飽和重炭酸ナトリウム (2mL) と一緒に振とうした。2つの透明相を分離し、有機相を1gのシリカゲルで処理する。シリカゲルを含有する溶液を蒸発させ、33gのシリカゲルを含有するフラッシュクロマトグラフィーのカラムの上に固体を置いた。カラムは、最初は100 : 2.5で最後は100 : 5となるようにメタノールの濃度を徐々に上昇させながらジクロロメタン/メタノールの混合液を使用し、その後で最初は100 : 5 : 0.25で最後は100 : 10 : 0.5となるようにジクロロメタン/メタノール/濃アンモニアへ切り換えて溶出する。標題化合物を無色結晶として取得する ; m.p. 272 - 273 ; MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 453。

10

【0171】

ステップ64.1 : 2-クロロ-N- {3- [4- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-6-イル] -ベンジル} -アセトアミド

標題化合物は、ステップ40.1~40.6に記載したものと類似方法で合成される ; R_f (ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア (90 : 10 : 1)) = 0.47 ; HPLC t_R = 9.98min ; MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 444。

20

【0172】

実施例65~66

以下の実施例は、実施例64に記載したものと類似方法を使用して、2-クロロ-N- {3- [4- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-6-イル] -ベンジル} -アセトアミド (ステップ64.1) から合成される :

【表13】

| 実施例番号 | 名称 | m.p. [°C] | MS-ES ⁺ ; (M+H) ⁺ | TLC ^a R _f | HPLC t _R [min] |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| 65 | N- {3- [4- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-6-イル] -ベンジル} -2- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -アセトアミド | 214-214 | 508 | 0.21 | 8.08 |
| 66 | N- {3- [4- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-6-イル] -ベンジル} -2-ピペラジン-1-イル-アセトアミド | 252-254 | 493 | 0.53 | 8.65 |

30

^a ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア (90 : 10 : 1)

【0173】

実施例67~78

以下の実施例は、実施例1に記載したものと類似方法で合成される。しかし、中間物を調製するためには修正プロトコルを適用する : エチルエステルをTHF中の水素化アルミニウムリチウムを用いて還元する (ステップ1.2に記載したように) 代わりに、周囲温度でジクロロメタンとジオキサソの1 : 1混合液中のジイソブチル-アルミニウムヒドリドを用いて還元することにより4-ヒドロキシメチル誘導体を調製する (実施例67~72および76~78)。実施例73~75の中間物を調製するために、周囲温度でTHF中のジイソブチル-アルミニウムヒドリドを用いて4- (4-クロロ-7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-6-イル) -安息香酸エチルエステルを還元させると [4- (4-クロロ-7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-6-イル) -フェニル] -メタノールが得られる (ステップ108.3を参照)。その後ステップ1.1に記載したように2-メトキシ-5-アミノ-フェノールにより塩素を

40

50

置換すると5-[6-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-2-メトキシ-フェノールが得られる。

【表14】

| 実施例 番号 | 名 称 | m. p. [°C] | MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺ | TLC R _f | HPLC ^a t _R [min] |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|
| 67 | 2-メチル-5-{6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-フェノール | 256-258 | 429 | 0.14 ^b | 6.8 |
| 68 | 5-[6-(3-ジメチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-2-メチル-フェノール | 258-260 | 374 | 0.21 ^b | 7.2 |
| 69 | 2-メトキシ-5-{6-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-フェノール | 251-252 | 445 | 0.16 ^b | 6.1 |
| 70 | 5-[6-(3-ジメチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-2-メトキシ-フェノール | 250-251 | 390 | 0.17 ^b | 6.8 |
| 71 | 5-[6-(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-2-メチル-フェノール | | 374 | 0.31 ^b | 7.2 |
| 72 | 2-メチル-5-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-フェノール | >300 | 429 | | 6.9 |
| 73 | 5-[6-(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-2-メトキシ-フェノール | | | | |
| 74 | 2-メトキシ-5-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-フェノール | | 445 | 0.19 ^d | 6.3 |
| 75 | 2-メトキシ-5-[6-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-フェノール | | | | |
| 76 | [(R)-1-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-[6-(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン | 273-274 | 406 | 0.32 ^b | 9.1 |

10

20

30

40

【表 15】

| | | | | | |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----|-------------------|-----|
| 77 | [(R)-1-(4-クロロフェニル)-エチル]-{6-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル}-アミン | 232-233 | 461 | 0.31 ^b | 8.6 |
| 78 | [(R)-1-(4-クロロフェニル)-エチル]-[6-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン | | 448 | 0.16 ^c | 9.2 |

^a HPLC:

カラム: 250×4.6mm、逆相材料 C18-ヌクレオシル (平均粒径 5 μ m、オクタデシルシランを用いて共有的に誘導体化したシリカゲル、Macherey & Nagel, Duren, Germany) が充填されている。215nm での UV 吸光により検出。保持時間 (t_R) は分単位で与えられる。流量: 1mL/min。

勾配: 20%→b) 中の 100% a) で 13min+100% a) で 5min。a): アセトニトリル+0.05% TFA; b): 水+0.05% TFA。

^b ジクロロメタン/エタノール (4:1) + 濃アンモニアの液滴

^c EtOAc/エタノール (9:1)

^d THF/メタノール (9:1) + 濃アンモニアの液滴

【0174】

実施例 79

(3-クロロ-フェニル)-[6-(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミンヒドロクロリド

水素化アルミニウムリチウム (72mg、1.9mmol) を窒素大気下で無水 THF (12mL) 中に懸濁させる。固体の 4-[4-(3-クロロ-フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-N,N-ジメチル-ベンズアミド (国際公開公報第 97/02266 号に記載されている、140mg、0.37mmol) を添加し、混合液を 60 $^{\circ}$ へ 1 時間加熱する。この反応混合液はその後、水 (0.072mL)、15% 水酸化ナトリウム溶液 (0.072mL) および水 (0.21mL) の連続的添加によって 0 $^{\circ}$ で加水分解する。沈降物を濾過によって除去し、ロータリー・エバポレーター上で濾液を濃縮する。黄色結晶残留物をメタノール中に懸濁させ、濾過し、トルエン中に懸濁させ、濾過し、再びメタノール中に懸濁させて濾過すると、標題化合物の遊離塩基が得られる [R_f (ジクロロメタン/メタノール (9:1) + 1% 濃アンモニアの 1 滴) = 0.36]。これをメタノール (2mL) 中に懸濁させ、1N の塩酸 (0.2mL) を用いて処理する。この懸濁液を十分に攪拌して濾過する。この結晶をメタノール/水 (9:1) 中で粉碎し、標題化合物を得るために再び濾過する; m.p. 280 - 283 $^{\circ}$; MS - ES⁺: (M+H)⁺ = 378。

【0175】

実施例 80 ~ 81

以下の実施例は、実施例 79 に記載したものと類似方法を使用して対応するアミド (国際公開公報第 97/02266 号) から合成される:

【表 16】

| 実施例 番号 | 名 称 | m. p. [°C] | MS-ES ⁺ ; (M+H) ⁺ | TLC ^a R _f | HPLC t _r [min] |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| 80 | (3-クロロフェニル) - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) - フェニル] - 7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル} - アミンジヒドロクロリド | 227-229 | 433 | 0.35 | 6.74 |
| 81 | (3-クロロフェニル) - [6-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) - 7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル] - アミンヒドロクロリド | 278-280 | 420 | 0.49 | 7.25 |

^a ジクロロメタン/エタノール (9:1) +1%濃アンモニアの1滴を使用した遊離塩基

【0176】

実施例 8 2

2-((2-ヒドロキシ-エチル) - {4-[4-(R)-1-フェニル-エチルアミノ] - 7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン - 6-イル} - ベンジル} - アミノ) - エタノール

[6-(4-アミノメチル-フェニル) - 7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン - 4-イル] - ((R)-1-フェニル-エチル) - アミン (ステップ40.5, 0.5g, 1.46mmol) を THF (7.5mL) および水 (0.75mL) に溶解させ、-10℃へ冷却する。その後、この溶液に約40分間酸化エチレン流を通過させる (吸収される酸化エチレンの量は5~6g)。このフラスコを密閉し、混合液を0℃で30分間、その後50℃で16時間攪拌する。透明黄色溶液を冷却し、溶媒を蒸発させる。残留物は、34gのシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーにかけて精製する。カラムは、最初は100:1.25で最後は100:2.5となるようにメタノールの濃度を徐々に上昇させながらジクロロメタン/メタノールの混合液を使用し、その後で最初は100:2.5:0.125で最後は100:10:0.5となるようにジクロロメタン/メタノール/濃アンモニアへ切り換えて溶出する。標題化合物を含有するフラクションをプールし、ロータリー・エバポレーター上で濃縮する。この残留物を少量のジクロロメタン中に取り出し、生じた固体を濾過によって捕集する; m.p. 194 - 197℃; R_f (ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア (90:10:1)) = 0.21; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 432。

【0177】

実施例 8 3

(3-クロロ-ベンジル) - {6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) - フェニル] - 7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン - 4-イル} - アミン

(3-クロロ-ベンジル) - [6-(4-クロロメチル-フェニル) - 7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン - 4-イル] アミン (150mg, 0.35 mmol) を5mLのジオキササン中に懸濁させ、N-エチル-ピペラジンを用いて処理する。この混合液を90℃へ7時間加熱する。溶媒を蒸発させ、残留物を、34gのシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。カラムは、最初は100:1.25で最後は100:5となるようにメタノールの濃度を徐々に上昇させながらジクロロメタン/メタノールの混合液を使用し、その後で最初は100:5:0.25で最後は100:10:0.5となるようにジクロロメタン/メタノール/濃アンモニアへ切り換えて溶出する。標題化合物を含有するフラクションをプールし、標題化合物を得るためにロータリー・エバポレーター上で濃縮する; m.p. 241 - 243℃; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 461。

【0178】

ステップ83.1: 4-[4-(3-クロロ-ベンジルアミノ) - 7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン - 6-イル] - 安息香酸エチルエステル

この化合物は、4-(4-クロロ-7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン - 6-イル) - 安息

10

20

30

40

50

香酸エチルエステル（国際公開公報第97/02266号）および3-クロロ-ベンジルアミンを出発して実施例1、ステップ1.1に記載した類似方法にしたがって合成する；m.p. 305 - 306；MS - ES⁺：(M+H)⁺ = 407。

【0179】

ステップ83.2：{4-[4-(3-クロロ-ベンジルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-フェニル}-メタノール

2.236g (0.059mmol) の水素化アルミニウムリチウムを室温で600mLの無水THF中に懸濁させる。5分間にわたり4-[4-(3-クロロ-ベンジルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-安息香酸エチルエステル(4.8g、0.0118mmol)を少しずつ添加し、生じた混合液を60℃へ1時間加熱する。この混合液を氷浴中で約10℃へ冷却し、連続的に1:1のTHF/水(2.24mL)、15%水酸化ナトリウム溶液(4.48mL)および水(6.72mL)を用いて処理する。濾過(Hyflo Super Cel(登録商標); Fluka, Buchs, Switzerland)によって固体アルミニウム複合体を除去し、THFを用いて完全に洗浄する。濾液を約50mLへ濃縮し、生じた懸濁液を水/エタノール(9:1)(50mL)により処理する。10分間攪拌した後、濾過によって結晶を捕集し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得る；m.p. 296 - 298；MS - ES⁺：(M+H)⁺ = 365。

10

【0180】

ステップ83.3：(3-クロロ-ベンジル)-[6-(4-クロロメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン

5.5mLのトルエン中の0.79mL(10mmol)の塩化チオニル溶液を-10℃へ冷却する。固体{4-[4-(3-クロロ-ベンジルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-フェニル}-メタノールを添加し、懸濁液を0℃で2時間、その後室温で17時間攪拌する。固体を濾過し、トルエンを用いて洗浄し、水(3mL)中に懸濁させる。この混合液を飽和重炭酸ナトリウム溶液(3mL)により処理し、10分間攪拌する。濾過によって結晶を捕集し、水少量のエタノールおよびエーテルを用いて洗浄し、乾燥させて標題化合物を得る；m.p. 分解 - 300℃；R_f(ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア(90:10:1)) = 0.61；MS - ES⁺：(M+H)⁺ = 383。

20

【0181】

実施例84~107

以下の実施例は、実施例83に記載したものと類似方法を使用して合成される：

30

【表 17】

| 実施例 番号 | 名 称 | m.p. [°C] | MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺ | TLC R _f | HPLC t _R [min] |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| 84 | (3-クロロ-ベンジル) - [6 - (4-ジメチルアミノメチル- フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d] ピリミジン-4-イル] -アミン | 219-222 | 393 | - | 7.46 |
| 85 | (3-クロロ-ベンジル) - [6 - (4-ピペリジン-1-イルメチ ル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3 -d]ピリミジン-4-イル] -ア ミン | 234-235 | 432 | 0.44 ^a | 7.95 |
| 86 | (3-クロロ-ベンジル) - [6 - (4-モルホリン-4-イルメチ ル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3 -d]ピリミジン-4-イル] -ア ミン | 253-254.5 | 434 | - | 7.55 |
| 87 | (3-クロロ-ベンジル) - [6 - (4-ジェチルアミノメチル- フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d] ピリミジン-4-イル] -アミン | 231-233 | 420 | 0.35 ^a | 7.86 |
| 88 | (3-クロロ-ベンジル) - [6 - (4-ピロリジン-1-イルメチ ル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3 -d]ピリミジン-4-イル] -ア ミン | 222-225 | 418 | 0.32 ^a | 7.77 |
| 89 | (3-クロロ-ベンジル) - {6 - [4- (4-メチル-ピペラジン -1-イルメチル) -フェニル] -7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジ ン-4-イル} -アミン | 235-237 | 447 | 0.34 ^a | 6.99 |
| 90 | (2-クロロ-ベンジル) - [6 - (4-ジメチルアミノメチル- フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d] ピリミジン-4-イル] -アミン | 256-258 | 392 | 0.30 ^a | 7.65 |
| 91 | (2-クロロ-ベンジル) - {6 - [4- (4-エチル-ピペラジン -1-イルメチル) -フェニル] -7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジ ン-4-イル} -アミン | 255-256 | 461 | 0.23 ^a | 7.37 |
| 92 | (2-クロロ-ベンジル) - [6 - (4-ピペリジン-1-イルメチ ル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3 -d]ピリミジン-4-イル] -ア ミン | 262-264 | 432 | 0.54 ^a | 7.77 |
| 93 | (2-クロロ-ベンジル) - [6 - (4-モルホリン-4-イルメチ ル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3 -d]ピリミジン-4-イル] -ア ミン | 276-279 | 434 | 0.42 | 7.39 |

10

20

30

40

【表 18】

| | | | | | |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----|-------------------|------|
| 94 | (2-クロロ-ベンジル) - {6- [4- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) -フェニル] -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル} -アミン | 267-269 | 447 | 0.37 ^a | 6.80 |
| 95 |) (2-クロロ-ベンジル) - [6- (4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル] -アミン | 264-265 | 418 | 0.33 ^a | 7.59 |
| 96 | (2-クロロ-ベンジル) - [6- (4-ジエチルアミノメチル-フェニル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル] -アミン | 257-258 | 420 | 0.42 ^a | 7.69 |
| 97 | (2,5-ジクロロ-ベンジル) - {6- [4- (4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) -フェニル] -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル} -アミン | 249-251 | 495 | 0.30 ^a | 7.44 |
| 98 | (2,5-ジクロロ-ベンジル) - [6- (4-ジメチルアミノメチル-フェニル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル] -アミン | 254-257 | 426 | 0.30 ^a | 7.90 |
| 99 | (2,5-ジクロロ-ベンジル) - [6- (4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル] -アミン | 272-274 | 468 | 0.42 ^b | 7.97 |
| 100 | (2,5-ジクロロ-ベンジル) - [6- (4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル] -アミン | 258-260 | 466 | - | 8.44 |
| 101 | (2,5-ジクロロ-ベンジル) - [6- (4-ジエチルアミノメチル-フェニル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル] -アミン | 255-257 | 454 | 0.50 ^c | 8.26 |
| 102 | (2,5-ジクロロ-ベンジル) - {6- [4- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) -フェニル] -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル} -アミン | 244-246 | 481 | 0.37 ^c | 7.43 |
| 103 | (2,5-ジクロロ-ベンジル) - [6- (4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル] -アミン | 266-268 | 452 | 0.48 ^a | 8.20 |

10

20

30

40

【表 19】

| | | | | | |
|------|-------------------------------------------------------------------------------|---------|-----|-------------------|------|
| 104 | [6-(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (3-メトキシ-ベンジル)-アミン | 227-229 | 388 | 0.40 ^d | 6.91 |
| 105 | [6-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (3-メトキシ-ベンジル)-アミン | 230-232 | 416 | 0.57 ^d | 7.36 |
| 106 | (3-メトキシ-ベンジル)- [6-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン | 220-222 | 414 | 0.50 ^d | 7.29 |
| 107 | (3-メトキシ-ベンジル)- [6-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン | 227-229 | 428 | 0.30 ^e | 7.48 |
| 107a | (3-メトキシ-ベンジル)- [6-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン | 263-265 | 430 | 0.42 ^f | 7.02 |
| 107b | (3-メトキシ-ベンジル)- {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル}-アミン | 225-227 | 443 | 0.12 ^f | 6.43 |
| 107c | {6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル}- (3-メトキシ-ベンジル)-アミン | 231-233 | 457 | 0.45 ^f | 6.66 |
| 107d | (3-メチル-ベンジル)- [6-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン | 246-248 | 412 | 0.46 ^f | 7.88 |
| 107e | (3-メチル-ベンジル)- [6-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン | 259-261 | 414 | 0.37 ^f | 7.74 |
| 107f | [6-(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (3-メチル-ベンジル)-アミン | 230-232 | 372 | 0.58 ^d | 7.23 |
| 107g | [6-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3- | 241-243 | 400 | 0.6 ^d | 7.71 |

10

20

30

40

【表 20】

| | | | | | |
|------|--------------------------------------------------------------------------------|---------|-----|------------------|------|
| | -d]ピリミジン-4-イル]- (3-メチル-ベンジル) -アミン | | | | |
| 107h | (3-メチル-ベンジル) - [6-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン | 241-243 | 398 | 0.5 ^d | 7.63 |
| 107i | (3-メチル-ベンジル) - {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} -アミン | 244-246 | 427 | 0.5 ^d | 6.87 |
| 107j | {6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} - (3-メチル-ベンジル) -アミン | 250-252 | 441 | 0.4 ^d | 6.9 |

^a ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア (90 : 10 : 1)

^b ジクロロメタン/エタノール/濃アンモニア (92 : 8 : 1)

^c ジクロロメタン/エタノール/濃アンモニア (93 : 7 : 1)

^d ジクロロメタン/エタノール/濃アンモニア (90 : 10 : 1)

^e ジクロロメタン/メタノール (80 : 20)

^f ジクロロメタン/メタノール (80 : 20)

【 0 1 8 2 】

実施例 108

ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル- {6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} -アミン

15mLのエタノール中の200mg (0.53mmol) のベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-[6-(4-クロロメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン、0.59mL (5.3mmol) の1-メチル-ピペラジンおよび極微量のNaIの混合液をN₂大気下の65 °Cで4時間および80 °Cで2時間攪拌する。橙黄色溶液を真空下で濃縮し、酢酸エチルおよびNaHCO₃溶液を用いて残留物を溶解させる。水性相を分離し、酢酸エチルを用いて2回抽出する。水および食塩液を用いて有機相を洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、部分的に濃縮する。その後、結晶化した標題化合物を濾過することができる; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 443; HPLC (条件については実施例67~78を参照) t_R = 7.1min.

【 0 1 8 3 】

ステップ108.1: 4-(4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-フェニル]-メタノール

450mLの無水THF中の30.0g (100mmol) の4-(4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-安息香酸エチルエステル(国際公開公報第97/02266号)の懸濁液にN₂大気下の10 °Cで500mLのジイソブチル-アルミニウムヒドリド(THF中の1M)を滴下法で添加する。生じた透明溶液を1時間攪拌し、その後2.1Lの無水THFで希釈する。98mLの酢酸エチルを添加し、15分後に45mLの水および1時間後に22.5mLの4Nの水酸化ナトリウムを添加する。1時間攪拌した後、200gのNa₂SO₄を添加し、さらに1時間攪拌を継続する。この混合液をセライト(Fluka, Buchs, Switzerland)に通して濾過し、残留物はTHFを用いて洗浄して廃棄する。濾液を0.1Lの容量になるまで濃縮し、0.3Lのジクロロメタンを添加し、濾過すると標題化合物が得られる; C₁₃H₁₀ClN₃Oについての分析: 計算値C 60.13%, H 3.88%, N 16.18%, Cl 13.65%; 実測値C 60.23%, H 4.03%, N 16.51%, Cl 13.28%.

【 0 1 8 4 】

ステップ108.2: {4-[4-[(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]フェニル} -メタノール

30mLのn-ブタノール中の1.5g (5.8mmol) の [4 - (4 - クロロ - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - フェニル} - メタノールおよび1.58g (11.5mmol) の3,4 - メチレンジオキシ - アニリンの混合液を、N₂大気下の115 で16時間攪拌する。周囲温度へ冷却した後、標題化合物を、濾過し、n-ブタノールを用いて洗浄し得る；MS - ES⁺ : (M + H)⁺ = 361；HPLC (条件については実施例67~78を参照) t_R = 8.7min。

【0185】

ステップ108.3 : ベンゾ [1,3] ジオキソ - 5 - イル - [6 - (4 - クロロメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン

N₂大気下で56mLのジオキサン / アセトニトリル (1 : 1) 中の1.83gの {4 - [4 - [(ベンゾ [1,3] ジオキソール - 5 - イルアミノ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル} - メタノールの懸濁液に3.1mLの塩化チオニルを添加する。16時間攪拌した後、この懸濁液を酢酸エチルおよびNaHCO₃溶液を用いて希釈する。水性相を分離し、酢酸エチルを用いて2回抽出する。水および食塩液を用いて有機相を洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮すると標題化合物が得られる。MS - ES⁺ : (M + H)⁺ = 379；HPLC (条件については実施例67~78を参照) t_R = 11.4min。

【0186】

実施例 108 a ~ 114

以下の実施例は、実施例108に記載したものと類似方法を使用して合成される：

【表 2 1】

| 実施例 番号 | 名 称 | m.p. [°C] | MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺ | TLC R _f | HPLC ^a t _R [min] |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|
| 108a | ベンゾ [1,3] ジオキソール-5-イル- {6- [4- (4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル] -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル} -アミン | | 457 | 0.32 ^c | 7.3 |
| 109 | ベンゾ [1,3] ジオキソール-5-イル- [6- (4-ジメチルアミノメチル-フェニル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル] -アミン | | 388 | 0.08 ^b | 7.6 |
| 110 | ベンゾ [1,3] ジオキソール-5-イル- [6- (4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル] -アミン | | 430 | 0.16 ^b | 7.7 |
| 111 | (6-メトキシ-ピリジン-3-イル) - [6- (4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル] -アミン | 263-264 | 417 | 0.78 ^c | 7.2 |
| 112 | (6-メトキシ-ピリジン-3-イル) - {6- [4- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル] -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル} -アミン | 241-242 | 430 | 0.07 ^b | 6.9 |
| 113 | (6-メトキシ-ピリジン-3-イル) - {6- [4- (ジメチルアミノメチル)-フェニル] -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル} -アミン | | 375 | 0.49 ^c | 7.0 |
| 114 | (6-メトキシ-ピリジン-3-イル) - {6- [4- (4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル] -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル} -アミン | | 444 | 0.41 ^c | 6.8 |

^a HPLC : 条件については実施例 67~78 を参照

^b ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア (90 : 10 : 1)

^c THF/メタノール/濃アンモニア (90 : 10 : 1)

【 0 1 8 7 】

実施例 1 1 5

5- [6- (4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -1H-ピリジン-2-オン

N₂大気下で84mg (0.20mmol) の (6-メトキシ-ピリジン-3-イル) - [6- (4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル] -アミンおよびアンプル中の10mLのクロロホルムへ、0.1mL (0.73mmol) のMe₃SiIを添加する。70 °Cで6時間攪拌した後、NaHCO₃溶液を用いて希釈し、RTでこの懸濁液にEtOAcを添加する。攪拌、濾過および水による洗浄によって標題化合物が産生される ; TLC (THF/メタノール/濃アンモニア (90 : 10 : 1)) R_f = 0.23 ; MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 403 ; HPLC (条件については実施例67~78を参照) t_R = 4.7min.

【 0 1 8 8 】

実施例 1 1 6 ~ 1 1 8

10

20

30

40

50

以下の実施例は、実施例115に記載したものと類似方法を使用して合成する（場合によってはSiO₂上でのクロマトグラフィーまたは逆相中圧液体クロマトグラフィーによる精製後：ヌクレオシルC₁₈、CH₃CN/H₂O + TFA）：

【表 2 2】

| 実施例番号 | 名称 | MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺ | TLC R _f | HPLC ^a t _R [min] |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------|----------------------------------------|
| 116 | 5- [6- (4-ジメチルアミノメチル-フェニル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -1H-ピリジン-2-オン | 361 | 0.09 ^d | 9.2 ^b |
| 117 | 5- {6- [4- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) -フェニル] -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -1H-ピリジン-2-オン | 416 | | 9.0 ^c |
| 118 | 5- {6- [4- (4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) -フェニル] -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -1H-ピリジン-2-オン | 430 | | 9.1 ^c |

^a HPLC-溶媒系：a) : アセトニトリル+0.05% TFA ; b) : 水+0.05% TFA

^b 勾配 20%→b) 中の 100% a) で 13min+100% a) で 5min

^c 勾配 5%→b) 中の 40% a) で 9min+40% a) で 7min

^d THF/メタノール/濃アンモニア (90 : 10 : 1)

【0189】

実施例 119

(6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル) - {6- [4- (4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) -フェニル] -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル} - アミン
 (6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル) - [6- (4-クロロメチル-フェニル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル] アミン (400mg, 1.05mmol)、1.34mLのN-エチル-ピペラジンおよび極微量のNaIを30mLの沸騰しているエタノール中で2.5時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残留物はEtOAc中に再溶解させ、NaHCO₃溶液を用いて希釈する。分離した水性相はEtOAcを用いて再抽出し、有機相を、水および食塩液を用いて洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空内で部分的に濃縮する。標題化合物が結晶化し、これは濾過され得る；MS-ES⁺ : (M+H)⁺ = 458 ; C、HおよびNについての元素分析結果は計算値の0.5%以内であった。

【0190】

ステップ119.1 : 4- [4- (6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチルアミノ) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-6-イル] -安息香酸エチルエステル

3.5mL (25mmol) のEt₃Nおよび100mLのn-ブタノール中の5.0g (16.6mmol) の4- (4-クロロ-7H-ピロロ [2,3-d] ピリジン-6-イル) -安息香酸エチルエステル (国際公開公報第97/02266号) および2.52g (18mmol) の6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチルアミン (CAS : 262295-96-5 ; NH₃を含有するメタノール中のRaney-Nickelの存在下での水素添加によって6-メトキシ-ニコチン-ニトリルから調製) の混合液を140 ℃へ8時間加熱する。その後、0.69gの6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチルアミンおよび1.2mLのEt₃Nを添加する。加熱を6時間継続し、高温懸濁液を濾過し、n-ブタノールおよびヘキサンを用いて残留物を洗浄すると標題化合物が得られる；m.p. 305 ℃ ; C、HおよびNについての元素分析結果は計算値の0.5%以内であった。

【0191】

ステップ119.2 :

{4- [4- (6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチルアミノ) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-6-イル] フェニル} -メタノール

200mLのTHF中の5.0g (12mmol) の4- [4- (6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチルアミノ) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-6-イル] -安息香酸エチルエステルを -10 ℃へ冷却する。その後THF中の80mLの1N溶液のジイソブチル-アルミニウムヒドリドを滴

10

20

30

40

50

下法で添加する。RTで3時間攪拌した後、200mLのTHFおよび100mLのEtOAcを添加し、さらに水中の10mLのNH₄Clの10%溶液を添加する。30分間攪拌した後、20gのNa₂SO₄を添加し、さらにこの混合液をセライトに通して濾過する。濾液を、メタノール中で攪拌し、そして濾過すると標題化合物が得られる。MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 362。

【0192】

ステップ119.3 : (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - [6 - (4 - クロロメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン

40mLのアセトニトリル、40mLのジオキサンおよび4mLのSOCl₂中の3.28g (9.1mmol) の { 4 - [4 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチルアミノ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - メタノールの懸濁液をRTで1時間攪拌する。この混合液をEtOAcおよびNaHCO₃溶液中に溶解させ、水性相を分離し、EtOAcを用いて抽出する。NaHCO₃溶液、水および食塩液を用いて有機相を洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、部分的に濃縮する。結晶化した標題化合物を濾過し得る ; C、HおよびNについての元素分析結果は計算値の0.4 %以内であった。

【0193】

実施例 120 ~ 125

以下の実施例は類似方法で合成される :

【表 2 3】

| 実施例 番号 | 名 称 | m. p. [°C] | MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺ | HPLC ^a t _R [min] | 元素分析 ^b |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|
| 120 | (6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-{6-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル}-アミン | | 431 | 7.2 | CHN |
| 121 | (6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-{6-[4-(ジメチルアミノ-メチル)-フェニル]-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル}-アミン | | 389 | 7.1 | CHN |
| 122 | (2-メトキシ-ピリジン-4-イルメチル)-{6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル}-アミン ^c | 210-212 | 458 | 6.6 | |
| 123 | (2-メトキシ-ピリジン-4-イルメチル)-{6-[4-(モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル}-アミン ^c | | 431 | 7.0 | |
| 124 | (2-メトキシ-ピリジン-4-イルメチル)-{6-[4-(ジメチルアミノ-メチル)-フェニル]-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル}-アミン ^c | 210-211 | 389 | 6.8 | CHN |
| 125 | (2-メトキシ-ピリジン-4-イルメチル)-{6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-イル}-アミン ^c | 211-212 | 444 | 6.3 | CHN |

^a HPLC 溶媒系 : a) : アセトニトリル+0.05% TFA ; b) : 水+0.05% TFA ; 等級 : 20%→b) 中の 100% a) で 13min+100% a) で 5min。

^b 実験値は計算値の 0.4%以内であった。

^c 2-メトキシ-ピリジン-4-イルメチルアミンを使用した [調製方法については J. Med. Chem. 36 (1993), 2362 を参照]。

【 0 1 9 4 】

実施例 1 2 6 ~ 1 3 2

実施例 115 と同様の上記化合物のメチルエーテルの開裂により、以下の実施例が提供される :

10

20

30

40

【表 2 4】

| 実施例番号 | 名 称 | m. p. [°C] | MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺ | HPLC ^a t _r [min] | 元素分析 ^d |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|-------------------|
| 126 | 5-({6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-メチル)-1H-ピリジン-2-オン | | 444 | 9.4 ^b | |
| 127 | 5-({6-[(4-ジメチルアミノ-メチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-メチル)-1H-ピリジン-2-オン | | 375 | 9.6 ^b | CHN |
| 128 | 5-({6-[4-(4-モルホリン-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-メチル)-1H-ピリジン-2-オン | | 417 | 9.7 ^b | CHN |
| 129 | 4-({6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-メチル)-1H-ピリジン-2-オン | 291-292 | 444 | 9.4 ^b | |
| 130 | 4-({6-[4-(4-モルホリン-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-メチル)-1H-ピリジン-2-オン | | 417 | 5.7 ^c | CHN |
| 131 | 4-({6-[(4-(ジメチルアミノ-メチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-メチル)-1H-ピリジン-2-オン | 330-332 | 375 | 5.6 ^c | CHN |
| 132 | 4-({6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-メチル)-1H-ピリジン-2-オン | | | 5.0 ^c | CHN |

^a HPLC: 溶媒系: a): アセトニトリル+0.05% TFA; b): 水+0.05% TFA。

^b 勾配: 5%→b) 中の 40% a) で 9min+40% a) で 7min。

^c 勾配: 20%→b) 中の 100% a) で 13min+100% a) で 5min。

^d 実験値は計算値の 0.4%以内であった

【 0 1 9 5 】

実施例 1 3 3

(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-[6-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン

330mg (0.90mmol) の (2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-[6-(4-クロロメチル-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン、0.81mL のモルホリンおよび極微量の NaI を、20mL の沸騰エタノール中で 2 時間攪拌する。RT へ冷却した後に透明な溶液が形成され、標題化合物が結晶化し、濾過され得る; TLC (CH₂Cl₂/メタノール (9:1)) R_f = 0.33; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 417。

【 0 1 9 6 】

10

20

30

40

50

ステップ133.1: { 4 - [4 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イルアミノ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル } - メタノール

N₂大気下で、90mLの脱気済みDMF中の4.16g (16mmol) の [4 - (4 - クロロ - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - フェニル] - メタノール (ステップ108.3を参照) および1.99g (16mmol) の 2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イルアミン [Rec. Trav. Chim. (1955) 74,1160を参照 ; メタノール/THF中でRaney - Nickelの存在下での水素添加により 2 - メトキシ - 4 - ニトロ - ピリジン - 1 - オキシドから調製] に、996mgのR(+) - BINAP [R(+) - 2,2' - ビス - (ジフェニルホスフェイノ) - 1,1' - ビナフタリン] ; 1.6mmol]、414mgの (国際公開公報第108.3/02266号) および1.99g (18mmol) 2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イルメチルアミン (CAS : 195574.1160 - 5 ; NH₃を含有するメタノール中のRaney - NickelのPd₂(dba)₃ · CHCl₃ [トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルム複合体 ; 0.40mmol] および3.08g (32 mmol) のナトリウム - tert - ブチレートを引き続いて添加する。赤色溶液を70 °Cで一晩攪拌し、その後0.5LのEtOAcおよび1Lのバッファ (1LのH₂O中の7.8gのNaH₂PO₄ · 2H₂O、5gのNa₂HPO₄ · 2H₂O) の混合液へ注入する。1時間攪拌した後、標題化合物を濾過し、水およびEtOAcを用いて洗浄する ; HPLC (条件については実施例67 ~ 78を参照) t_R = 8.2min ; MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 348。

10

【 0 1 9 7 】

ステップ133.2: (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - [6 - (4 - クロロメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン

0 °Cで、18mLのアセトニトリル、18mLのジオキサンおよび1.5mLのSOCl₂中の1.23g (3.5mmol) の { 4 - [4 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イルアミノ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - フェニル } - メタノールの懸濁液をRTで調製し、その後4.5時間攪拌する。この混合液は0.2LのEtOAcおよび0.1Lの飽和NaHCO₃溶液を用いて希釈し、攪拌し、標題化合物を濾過する。MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 366。濾液の抽出によってより多くの生成物を得ることができる。

20

【 0 1 9 8 】

実施例 1 3 4 ~ 1 4 0

以下の実施例は、実施例133と類似する方法で対応するメトキシピリジンを調製し、実施例115に記載した対応するピリドンへのメチル化によって合成される :

【表 25】

| 実施例 番号 | 名 称 | MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺ | HPLC ^a t _R [min] | 元素分析 ^b | TLC R _f |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|-----------------------|
| 134 | 4- [6- (4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -1H-ピリジン-2-オン | 403 | 7.3 | | 0.24 ^c |
| 135 | (2-メトキシ-ピリジン-4-イル) - {6- [4- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) -フェニル] -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル} -アミン | 430 | 7.2 | | 0.35 ^c |
| 136 | 4- {6- [4- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) -フェニル] -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -1H-ピリジン-2-オン | 416 | 7.0 | | 0.08 ^c |
| 137 | (2-メトキシ-ピリジン-4-イル) - {6- [4- (4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) -フェニル] -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル} -アミン | 444 | 7.7 | | 0.48 ^d |
| 138 | 4- {6- [4- (4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) -フェニル] -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イルアミノ} -1H-ピリジン-2-オン | 430 | 7.2 | | 0.10 ^c |
| 139 | [6- (4-ジメチルアミノメチル-フェニル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イル} - (2-メトキシ-ピリジン-4-イル) -アミン | 375 | 7.2 | CHN | 0.47 ^d |
| 140 | 4- [6- (4-ジメチルアミノメチル-フェニル) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-4-イルアミノ] -1H-ピリジン-2-オン | 361 | 7.2 | | 0.08 ^c |

^a HPLC: 溶媒系: a): アセトニトリル+0.05% TFA; b): 水+0.05% TFA。勾配: 20%→b) 中の100% a) で13min+100% a) で5min。

^b 実験値は計算値の0.4%以内であった

^c CH₂Cl₂/MeOH/濃NH₃ (80:20:1)

^d THF/MeOH/濃NH₃ (90:10:0.3)

【 0 1 9 9 】

実施例 1 4 1

6- [4- (4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) -フェニル] -4- (4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン

1.56mLのジイソブチル-アルミニウムヒドリド (THF中の1M) を13mLのTHF中の130mg (0.26mmol) の (4-エチル-ピペラジン-1-イル) - {4- [4- (4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ) -7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-6-イル] -フェニル} -メタノールの溶液へN₂大気下の15 で添加する。3時間後、4mLのEtOAcをこの溶液に添加し、さらに水に溶解させた0.2mLのNH₄Clの飽和溶液を添加する。

固体Na₂SO₄を添加した後、この反応混合液をセライトに通して濾過する。この濾液を3gのSiO₂と一緒に濃縮する。得られる粉末をクロマトグラフィーカラム (SiO₂) の上に載せ、その後EtOAc/メタノール (4:1) および最終的にはEtOAc/メタノール/Net₃ (80:20:1) を用いて溶離させ、標題化合物を得る; HPLC (条件については実施例67~78を参照) t

10

20

30

40

50

$R_f = 10.5\text{min}$; MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 485。

【0200】

ステップ14.1 : 4 - [4 - クロロ - 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 安息香酸エチルエステル

25mLの2 - ブタノン中の3.0g (10mmol) の4 - (4 - クロロ - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 安息香酸エチルエステル (国際公開公報第97/02266号)、2.4g (17mmol) のK₂CO₃、0.32g (1mmol) のテトラブチル - アンモニウムプロミドおよび2.0mL (15mmol) の4 - メトキシ - ベンジルクロリドの懸濁液を80 で18時間攪拌する。その後、この懸濁液を濾過し、残留物を2 - ブタノンにより洗浄し、廃棄する。この濾液を、EtOAcおよび水を用いて希釈し、水性相を分離し、EtOAcを用いて2回抽出した。水および食塩液を用いて有機相を洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、13gのSiO₂を添加した後に濃縮する。生じた粉末をクロマトグラフィーカラム (SiO₂) の上に載せ、その後ヘキサン / EtOAc (2 : 1) を用いて溶離させる。4 - [4 - クロロ - 7 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 安息香酸エチルエステル [TLC (ヘキサン / EtOAc 2.1) R_f = 0.40; MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 422] を最初に、それに続いて標題化合物を溶離させる。TLC (ヘキサン / EtOAc 2 : 1) R_f = 0.23; MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 422。

10

【0201】

ステップ141.2 : 4 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 安息香酸エチルエステル

90mLのDMF中の3.96g (9.4mmol) の4 - [4 - クロロ - 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 安息香酸エチルエステル、2.14g (13mmol) の4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1H - インドール (調製法については国際公開公報第00/47212号実施例237を参照) および2.44 (17.7mmol) のK₂CO₃の混合液を95 で9時間加熱する。この反応混合液を真空中で濃縮させ、残留物をEtOAcおよび水中に溶解させ、水性相を分離し、EtOAcを用いて2回抽出する。水および食塩液を用いて有機相を洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮する。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc / ヘキサン (1 : 1)) により標題化合物が得られる; TLC (EtOAc / ヘキサン (1 : 1)) R_f = 0.24; MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 551。

20

【0202】

ステップ141.3 : 4 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 安息香酸エチルエステル

0.2gのPd/C (10%; "Engelhard 5125") の存在下で150mLのTHFおよび15mLの1,3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン中の0.50g (0.91mmol) の4 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 安息香酸エチルエステルに水素添加し、濾過し、濃縮することにより粗生成物が得られる。THF / 水中での攪拌、濾過および水による洗浄によって標題化合物が産生する; MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 431; C、H、NおよびFについての元素分析結果は計算値の0.4%以内であった。

30

【0203】

ステップ141.4 : 4 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 安息香酸リチウム塩

240mLのジオキサンおよび5mLの水中の2.87g (6.7mmol) の4 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 安息香酸エチルエステルおよび520mg (12mmol) のLiOH · H₂Oの懸濁液を120 で24時間攪拌する。この固体を最初に溶解させ、その後新規の沈降物が形成される。RTでの濾過およびジオキサンおよびジエチルエーテルによる洗浄によって標題化合物が得られる; HPLC (条件については実施例67 ~ 78を参照) t_R = 13.5min。MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 403。

40

【0204】

ステップ141.5 : (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - {4 - [4 - (4 - フルオロ - 2 -

50

メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - フェニル } - メタノン

N₂大気下で5mLのDMF中の340mg (0.83mmol) の4 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - 安息香酸リチウム塩へ、0.38mL (3mmol) のN - エチルピペラジンおよび0.31mL (95% ; 2mmol) のジエチル - シアンホスフェートを0 で添加する。60分間後、この懸濁液をEtOAcを用いて希釈し、飽和NaHCO₃溶液、水および食塩液を用いて洗浄する。EtOAcを用いて水性相を2回再抽出し、有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、SiO₂を添加した後に濃縮する。生じた粉末をクロマトグラフィーカラム (SiO₂) の上に載せ、その後EtOAc / メタノール / 濃NH₃ (80 : 20 : 1) を用いて標題化合物を溶離させる。HPLC (条件については実施例67 ~ 78を参照) t_R = 10.4min。MS - ES⁺ : (M+H)⁺ = 499。

【 0 2 0 5 】

実施例 1 4 2 ~ 1 4 4

以下の実施例は実施例141に類似する方法で合成される :

【 表 2 6 】

| 実施例番号 | 名称 | MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺ | HPLC ^a t _R [min] | 元素分析 ^b | m. p. [°C] | TLC R _f |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|-------------------|------------|--------------------|
| 142 | 6 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン | 471 | 12.8 | CHNF | | |
| 143 | 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6 - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン | 458 | 10.7 | | 280 - 282 | 0.19 ^c |
| 144 | { 4 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イル] - ベンジル } - ジメチル - アミン | 416 | 10.7 | | | 0.21 ^d |

^a HPLC : 溶媒系 : a) : アセトニトリル + 0.05% TFA ; b) : 水 + 0.05% TFA。等級 : 20% → b) 中の 100% a) で 13min + 100% a) で 5min。

^b 実験値は計算値の 0.4% 以内であった。

^c EtOAc / MeOH (19 : 1)

^d EtOAc / MeOH / NEt₃ (80 : 20 : 1)

【 0 2 0 6 】

実施例 1 4 5

無水充填カプセル

各々が有効成分として上記の実施例において言及した式Iの化合物の1つの0.25gを含有する5,000個のカプセルを下記の通りに調製した :

組成

有効成分 1250g

タルク 180g

コムギデンプン 120g

ステアリン酸マグネシウム 80g

10

20

30

40

50

ラクトース 20g

【0207】

調製工程：上記の物質は粉末化し、メッシュサイズ0.6mmのふるいに通した。カプセル充填機を使用して、混合液の0.33gの部分をゼラチンカプセル内に充填した。

【0208】

実施例146

ソフトカプセル

各々が有効成分として上記の実施例において言及した式Iの化合物の1つの0.05gを含有する5,000個のソフトゼラチン・カプセルを下記の通りに調製した：

組成

有効成分 250g

PEG 400 1リットル

Tween 80 1リットル

【0209】

調製工程：有効成分を粉末化し、PEG 400（約380～約420の M_r を有するポリエチレングリコール、Fluka, Switzerland）およびTween（登録商標）80（Atlas Chem. Ind. Inc., US A, Fluka, Switzerlandによって供給されたポリオキシエチレンソルビタン・モノラウレート）中に懸濁させ、湿式粉碎機中で約1～3 μ mの粒径へ粉碎した。カプセル充填機を使用して、混合液の0.43gの部分をソフトゼラチンカプセル内に充填した。

【0210】

実施例147

EGF-R（HER-1）、ErbB-2（HER-2）およびVEGF受容体（KDR）のチロシンキナーゼ活性の阻害

阻害試験は上記の通りに実施した。式Iの化合物の一部について IC_{50} 値を下記に表示した：

10

20

【表 27】

| 実施例番号からの 化合物 | HER-1 IC ₅₀ [μM] | HER-2 IC ₅₀ [μM] | KDR IC ₅₀ [μM] |
|-----------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| 3 | 0.0031 | 0.008 | 0.0107 |
| 4 | 0.0031 | 0.0072 | 0.0093 |
| 5 | 0.0031 | 0.0067 | 0.006 |
| 6 | 0.007 | 0.005 | 0.0127 |
| 7 | 0.004 | 0.011 | 0.058 |
| 8a | 0.0024 | 0.0094 | 0.017 |
| 10 | 0.004 | 0.009 | 0.0293 |
| 11 | 0.0043 | 0.005 | 0.0497 |
| 12 | 0.0047 | 0.005 | 0.1387 |
| 13 | 0.006 | 0.005 | 0.088 |
| 14 | 0.0063 | 0.0085 | 0.0927 |
| 15 | 0.005 | 0.0065 | 0.0493 |
| 16a | 0.0012 | 0.016 | 0.061 |
| 18 | 0.0165 | 0.0315 | 0.0245 |
| 43 | 0.005 | 0.0115 | 0.0515 |
| 48 | 0.0057 | 0.0075 | 0.058 |
| 52 | 0.0157 | 0.014 | 0.125 |
| 86 | 0.0055 | 0.016 | 0.105 |
| 94 | 0.0018 | 0.016 | 0.042 |
| 107f | 0.0025 | 0.045 | 0.019 |
| 116 | 0.039 | 0.0155 | 0.0155 |

10

20

フロントページの続き

- (72)発明者 グイド・ボルト
 スイス、ツェーハー - 5 0 7 3 ギップフ - オーバーフリック、プロイマツトヘーエ 1 6 番
- (72)発明者 ハンス - ゲオルク・カブラロ
 スイス、ツェーハー - 4 3 1 0 ラインフェルデン、ハープスブルガーシュトラーセ 6 0 番
- (72)発明者 ジョルジョ・カラヴァッティ
 スイス、ツェーハー - 4 1 0 3 ボットミンゲン、フックスハークヴェーク 2 8 番
- (72)発明者 ペーター・トラクスラー
 スイス、ツェーハー - 4 1 2 4 シェーネンブーフ、ピュンテンリング 3 番

審査官 新留 素子

(56)参考文献 特開平 1 1 - 5 0 8 5 7 0 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 487/04
A61K 31/519
A61K 31/5377
A61P 35/00
A61P 43/00
CAplus(STN)
CAOLD(STN)
REGISTRY(STN)